

30
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17-ALFA-ACETOXI-4-CLORO-
1,4,6 -PREGNATRIEN-3,20-DIONA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
Que para obtener el Titulo de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a :

MARIA ELISA CARRILLO CALDERON



Asesor de tesis: Dr. Eugene A. Bratoeff

México, D. F.



1990

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA



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.

C O N T E N I D O

	Pág.
OBJETIVO	1
INTRODUCCIÓN	2
1. GENERALIDADES	7
2. ESQUEMA GENERAL	12
3. DISCUSIONES	13
4. PARTE EXPERIMENTAL	18
5. ESPECTROSCOPIA	22
CONCLUSIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	37

Síntesis de:

**17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-
diona.**

OBJETIVO

OBJETIVO

Actualmente, el antiandrógeno más potente indicado contra el cáncer de próstata en hombres es el acetato de ciproterona (fórmula XVI, pág. 10). En este fármaco, se han comprobado como reacciones secundarias, diversos efectos progestacionales no deseados, por lo que su uso se ve limitado.

El objetivo de este trabajo es disminuir dichos efectos al sintetizar un fármaco a partir de la 17-alfa-acetoxi-progesterona (fórmula XXVII, pág. 12) para llegar al producto deseado: el 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fórmula XXX pág. 12).

En vista de que el compuesto está mencionado en una patente (ver ref. 18, pág. 37) donde su descripción no es clara, se decidió preparar una cantidad más grande para su posterior evaluación farmacológica y la formación de diferentes derivados en posición 17.

I N T R O D U C C I Ó N

INTRODUCCIÓN

Los esteroides son compuestos orgánicos derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno (fórmula I, pág. 5) hidrocarburo polinuclear alicíclico. Se clasifican en varios grupos de acuerdo con la naturaleza de las cadenas alifáticas en las posiciones: 10, 13 y 17. Cada uno de dichos grupos descende de un hidrocarburo alicíclico fundamental, y son cinco los principales (ver cuadro I, pág. 5).

a) Estrano (II), con un radical metilo en posición 13, de donde se originan los estrógenos u hormonas sexuales femeninas como el estradiol (III).

b) Androstano (IV), con metilo en las posiciones 10 y 13, del que proceden los andrógenos u hormonas sexuales masculinas como la testosterona (V).

c) Pregnano (VI), con dos grupos metilo en 10 y 13 y un grupo metilo en posición 17, del que derivan las hormonas adrenocorticales como el cortisol o hidrocortisona (VII).

d) Colano (VII), con dos radicales metilo en 10 y 13, y una cadena de cinco átomos de carbono en la posición 17, de donde provienen los ácidos biliares, como el ácido cólico (IX).

e) Colestano (X), con dos grupos metilo en 10 y 13, y una cadena alifática de ocho carbonos en la posición 17, del que se origina el colesterol (XI).

Existen otras estructuras con el núcleo del ciclopenta-

noperhidrofenantreno como sapogeninas, glucósidos cardiotónicos y algunos alcaloides.

Debido a su gran trascendencia fisiológica y farmacológica que abarca desde la prevención del aborto hasta la detención de cánceres hormono dependientes (como el de próstata), los esteroides han sido protagonistas de una extensa investigación química, por lo que su importancia dentro del campo de la medicina es de consideración.

En la actualidad, se han tratado de obtener por vía sintética esteroides nuevos que constituyen adelantos importantes con respecto a los ya existentes y tratan de producir sustancias de acción más eficaz, menor toxicidad y efectos progestacionales mínimos.

El antiandrógeno más potente que se conoce en el mercado es el acetato de ciproterona; sin embargo, este fármaco tiene efectos progestacionales no deseados como: azoospermia, escasa atrofia de los conductos seminíferos, ginecomastia, etc. Debido a su semejanza química con la hidroxiprogesterona se limita su uso en pacientes masculinos; por ello este trabajo tiene como finalidad sintetizar un antiandrógeno derivado de la progesterona que presente el mínimo de efectos progestacionales.

Con base en su estructura química, se ha determinado que la actividad del acetato de ciproterona está dada por:

-La estructura casi plana de la molécula.

-Dos dobles enlaces en las posiciones 4 y 6.

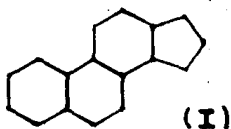
-Un grupo metileno en los carbonos 1 y 2.

-Dos grupos cetónicos en 3 y 20.

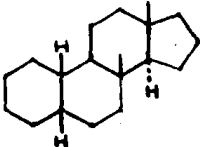
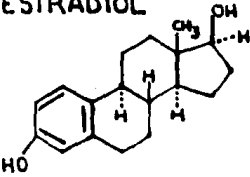
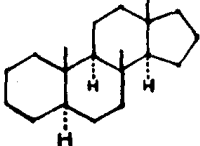
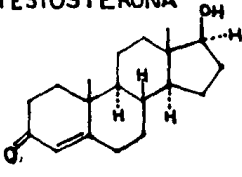
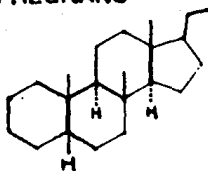
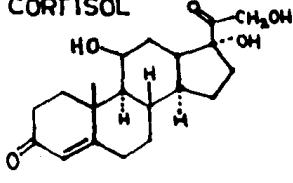
-Un halógeno (el cloro) en el carbono 6; obteniéndose por consiguiente un éster acetato con bastante semejanza al gestágeno hidroxiprogesterona.

Tomando en cuenta las características anteriores, se procedió a sintetizar un homólogo del acetato de ciproterona, para lo que se partió de la 17-alfa-acetoxiprogesterona (XVIII, pág. 12) y se hizo las siguientes modificaciones: introducir su sustituyente electronegativo (Cl^-) en C_4 ; así como dobles ligaduras en C_1 , C_4 y C_6 ; como paso adicional se hidrolizó el grupo acetoxi del C_{17} con sosa para obtener un hidroxilo (pues se sabe que los efectos progestacionales se ven disminuidos con el alcohol) y además para poder comparar como varía la actividad farmacológica con respecto al tamaño del grupo en la posición 17.

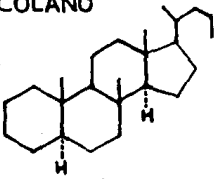
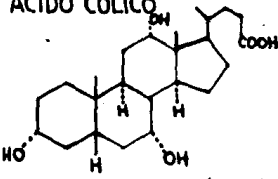
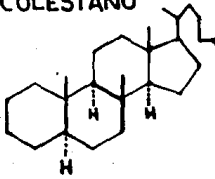
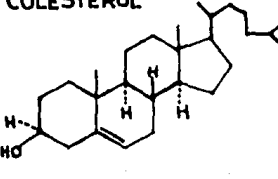
Estructura base de los esteroides:



CUADRO I.- CLASIFICACIÓN DE LOS ESTEROIDES.

GRUPO	EJEMPLO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
ESTRANO  (II)	ESTRADIOL  (III)	HORMONA SEXUAL FEMENINA
ANDROSTANO  (IV)	TESTOSTERONA  (V)	HORMONA SEXUAL MASCULINA
PREGNANO  (VI)	CORTISOL  (VII)	HORMONA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

CONTINUACIÓN DEL CUADRO I.

GRUPO	EJEMPLO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
COLANO  (VIII)	ÁCIDO CÓLICO  (IX)	ÁCIDO BILIAR
COLESTANO  (X)	COLESTEROL  (XI)	—

GENERALIDADES

1. GENERALIDADES

Los andrógenos son hormonas esteroides responsables de los caracteres sexuales tanto primarios como secundarios de los animales machos. En la circulación, actúan como prohormonas para la formación de dos clases de esteroides: andrógenos 5-alfa reducidos como la dehidrotestosterona (XII, pág. 10), los cuales actúan como mediadores intracelulares de la mayor parte de los efectos hormonales, y los estrógenos como el estradiol (IV, pág. 6), que incrementan algunos efectos androgénicos y anulan otros.

Los testículos, órganos sexuales primarios masculinos, son glándulas que secretan el andrógeno natural más potente: la testosterona (VI, pág. 6), ésta posee acciones masculinizantes ó virilizantes, es decir, capaz de desarrollar los órganos y caracteres sexuales masculinos, y es el principal esteroide androgénico en el plasma de los hombres. En las mujeres, los ovarios y las glándulas adrenales secretan cantidades más pequeñas de testosterona.

Se sabe que el carcinoma de la próstata (órgano sexual masculino secundario), depende en su desarrollo de la secreción de testosterona, de manera que se trata de un cáncer hormonodependiente. En esta forma, el tumor es activado por los andrógenos e inhibido por: castración, administración de estrógenos, y por los antiandrógenos.

Los antiandrógenos son generalmente esteroides de ori-

gen natural o sintéticos, que bloquean los receptores androgénicos en los órganos blancos; se trata de un proceso de competición con los andrógenos del organismo (antagonismo de tipo competitivo), que impide la acción de los andrógenos sobre los órganos sexuales secundarios como: vesículas seminales y próstata.

La búsqueda de compuestos que pueden inhibir la síntesis o acción de los andrógenos (antiandrógenos) se comprendió indudablemente debido a consideraciones clínicas. El tratamiento del cáncer de próstata fue uno de los primeros objetivos; pero los antagonistas potentes se pueden emplear desde la virilización en las mujeres hasta la pubertad temprana en varones; y del acné a la satiriasis. Estos compuestos en un futuro, podrían ser valiosos como anticonceptivos masculinos.

Los estrógenos, como la estrona (XIII, pág. 10), pueden considerarse hasta cierto punto como antiandrógenos, ya que tienen acciones propias sobre los tejidos genitales diferentes de las de los andrógenos y así, pueden oponerse a estos últimos. Los efectos sobre el hipotálamo y la hipófisis al disminuir la secreción de gonadotropinas, puede inhibir también la secreción de testosterona; pero sus efectos secundarios limitan su uso como fármacos.

Se conocen gran variedad de antiandrógenos entre los cuales se encuentran:

a) Los antiandrógenos que se sintetizan a partir de

la molécula de progesterona, tienen el propósito de separar las actividades progestacionales de las antiandrogénicas. Como ejemplo de estos derivados tenemos a la medrogesterona (XIV, pág. 10), la A-norprogesterona (XV, pág. 10), los de grupo metileno en posición alfa entre los carbonos 1 y 2 como el acetato de ciproterona (XVI, pág. 10) y con heteroátomos en la molécula (XVII y XVIII, pág. 10).

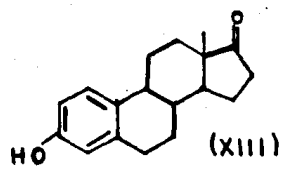
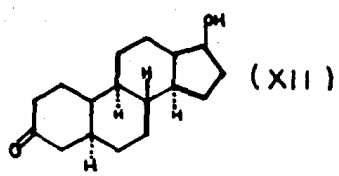
b) Los antiandrógenos que se sintetizan a partir de la testosterona, tienen el propósito de buscar un efecto antagónico como la 17-alfa-metil-beta-nortestosterona (XIX, pág. 10) y compuestos más complejos (XX, pág. 10).

c) Antiandrógenos no derivados de la progesterona o de la testosterona como la spironolactona (XXI, pág. 11) y spiroxazona (XXII, pág. 11) y los que tienen características similares al acetato de ciproterona (XXIII y XXIV, pág. 11).

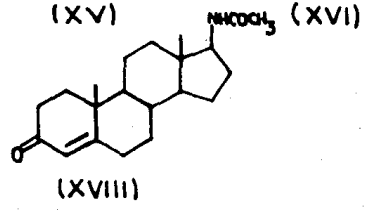
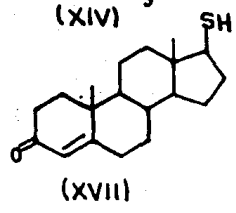
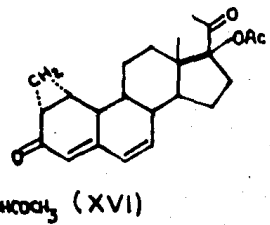
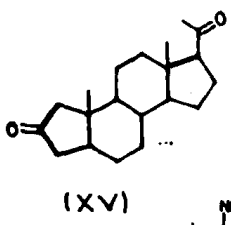
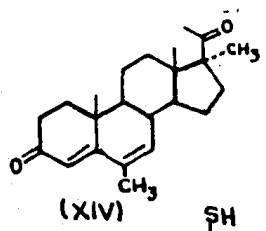
d) Antiandrógenos no esteroidales como la flutamida y su metabolito hidrolizado (XXV y XXVI, pág. 11) con aplicaciones en el carcinoma prostático.

En ratas normales, la administración de acetato de ciproterona produce (lo mismo que la castración) una atrofia, que ocasiona disminución en el peso de la próstata y vesículas seminales.

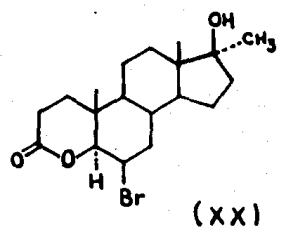
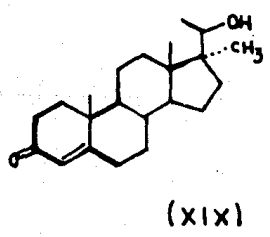
Para evaluar farmacológicamente la actividad de los antiandrógenos, se comparan los pesos de las próstatas y vesículas de ratas macho normales con los pesos de los órganos de ratas tratadas con diferentes concentraciones del antiandrógeno por evaluar y con los pesos de los órganos de las ratas castradas.



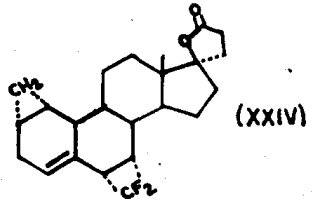
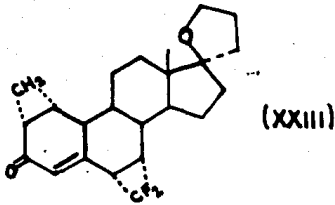
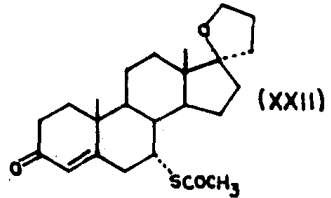
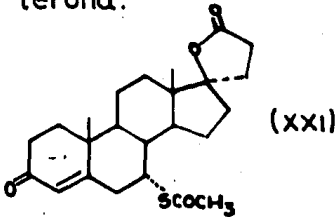
a) Derivados de la progesterona :



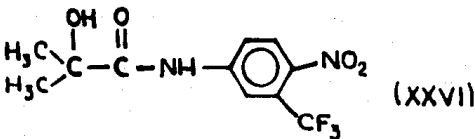
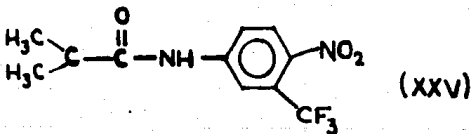
b) Derivados de la testosterona :



c) No derivan ni de la progesterona ni de la testosterona:

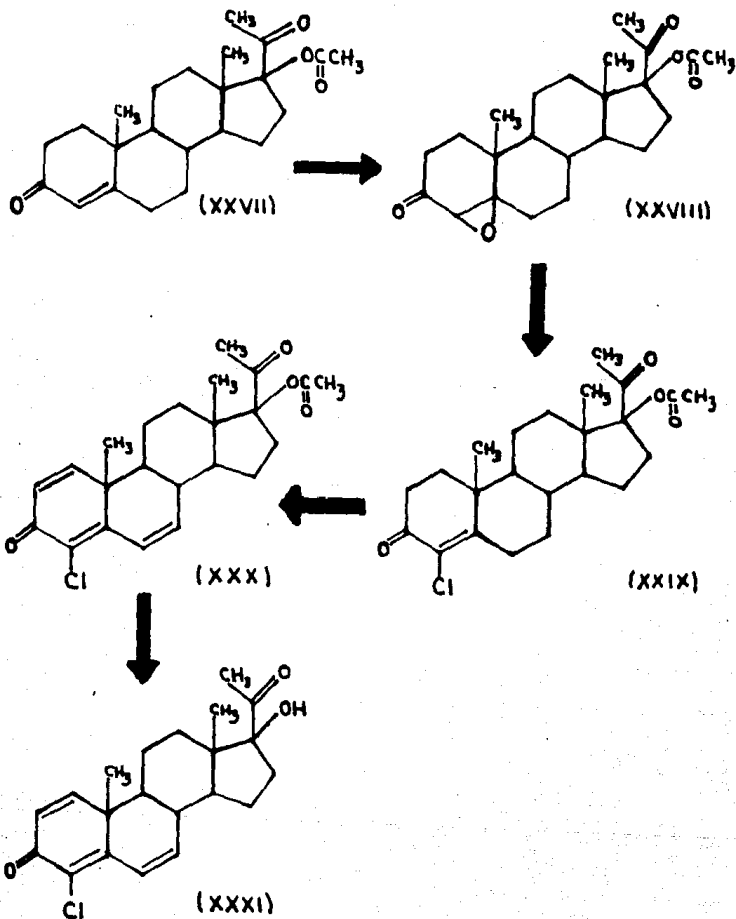


d) No esteroideas :



ESQUEMA GENERAL

2.- ESQUEMA GENERAL.



D I S C U S I O N E S

3. DISCUSIONES

Para llegar a la síntesis del 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (ver fórmula XXX del esquema general, pág. 12), se usó como materia prima un derivado de la progesterona: la 17-alfa-acetoxiprogesterona (XXVII) ya que es relativamente fácil de adquirir y es factible hacerle modificaciones para obtener una actividad antian-drogénica y efectos progestacionales mínimos.

La materia prima se caracterizó por presentar una λ máxima de 250 nm en su espectro de absorción ultravioleta (U.V.). En el espectro de Infrarrojo (I.R.), mostró las siguientes señales: en 1950 cm^{-1} correspondiente a metilos y metilenos confirmados en 1380 y 1440 cm^{-1} respectivamente; en 1740 cm^{-1} dió una señal típica de éster del C_{17} confirmada en 1260 cm^{-1} . Para el carbonilo de cetona alfa-beta insaturada en C_3 se observó una señal en 1660 cm^{-1} ; a 1620 cm^{-1} la señal indicó una insaturación alifática conjugada correspondiente a la doble ligadura en el C_4 . El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presentó las siguientes señales: singuletes en 0.6 y 1.1 ppm de los metilos de C_{18} y C_{19} respectivamente; el metilo del C_{21} y del grupo acetoxi presentaron singuletes en 1.9 ppm y 2.0 ppm consecutivamente; el protón vinílico en el C_4 dió un singulete con un desplazamiento químico de 5.8 ppm.

El primer paso de la síntesis, fue la obtención del

epóxido 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxi-pregnen-3,20-diona (XXVIII) a partir del doble enlace en el C₄ de la 17-alfa-acetoxi-progesterona (XXVII) mediante un peróxido como el agua oxigenada en medio básico para facilitar la adición nucleofílica del átomo de oxígeno entre el carbono 4 y carbono 5 usando como disolvente metanol. En esta reacción, el epóxido se obtuvo con un rendimiento del 79.54 por ciento. El compuesto obtenido se caracterizó por no presentar un espectro de absorción en el U.V. porque se eliminó la conjugación de la cetona. En el espectro de I.R., desaparecieron las señales en 1660 cm⁻¹ de la cetona alfa-beta insaturada y en 1620 cm⁻¹ de la doble ligadura en C₄; pero se intensificó la señal en 1250 cm⁻¹ correspondiente al epóxido en C₄ y C₅ y al acetoxi en C₁₇. En la R.M.N., se perdió la señal en 5.8 ppm del protón vinílico, pero apareció con un desplazamiento de 2.9 ppm un singulete correspondiente al protón de un CH- unido al oxígeno del epóxido.

Para la apertura del epóxido, éste se disolvió en acetona y se hizo reaccionar con ácido clorhídrico concentrado para facilitar la reacción, obteniéndose como intermediario la clorhidrina, que con el calentamiento del reflujo se deshidrató para proporcionar el segundo producto de la síntesis: el 17-alfa-acetoxi-4-cloro-pregnen-3,20-diona (XXIX) con un rendimiento del 68.71 por ciento. Este derivado presentó las siguientes características espectroscópicas: una $\lambda_{\text{máx}}=259$ nm en el U.V. indicativo para la for-

mación de la cetona conjugada, pero ahora con un sustituyente: el cloro, que causa un desplazamiento batocrómico hacia una longitud de onda mayor con respecto a la materia prima. En el espectro de I. R. aparecieron: la banda de la cetona alfa-beta insaturada a 1690 cm^{-1} , así como una señal en 1580 cm^{-1} correspondiente a la doble ligadura de C=C en el C_4 ; a 600 cm^{-1} surgió la señal correspondiente al enlace C-Cl. En el espectro de R.M.N. se aparecieron los dos singletes de los metilos angulares con los siguientes desplazamientos químicos: en 0.6 ppm de C_{18} y en 1.2 ppm del C_{19} ; también observamos señales en 1.9 ppm para el metilo del C_{21} y en 2.0 ppm para el metilo del grupo acetoxi en el C_{17} .

El siguiente paso fue la deshidrogenación del compuesto (XXIX) en C_1 y C_6 , para dar el 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXX), para ello se usó como agente oxidante el D.D.Q. (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzocuinona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación muy alto, y una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro, usando como disolvente dióxano seco, En el medio de la reacción parte del D.D.Q. reducido, precipita, y el resto se elimina pasando la mezcla de reacción por una columna de alúmina neutra eluyendo con un sistema hexano-acetato de etilo (8:2). El rendimiento de esta reacción fue del 54.01 por ciento. En el espectro de U.V. se apreciaron dos señales: la primera

con una $\lambda_{\text{máx}}=290$ nm dada por el sistema 1,4,6-trien-3-ona, y la segunda a una $\lambda_{\text{máx}}=258$ nm correspondiente al sistema 1-en-3-ona. En el IR. se percibió una banda en 1600 cm^{-1} característica de dobles ligaduras alifáticas conjugadas dadas por C₁ y C₄. La resonancia magnética nuclear presentó dos dobletes con una J=4 Hz y con desplazamientos químicos en 7.1 ppm (1H) y 6.3 ppm (1H) correspondientes al sistema de acoplamiento AB entre los protones vinílicos de los carbonos 1 y 2. También se observaron doble de dobles en 6.2 ppm (1H) y 6.8 ppm (1H) con una J=5 Hz correspondientes al sistema de acoplamiento ABC dado por los protones vinílicos de C₆ y C₇ y la interacción con el protón alílico en C₈. Mediante este espectro, se confirmaron las dobles ligaduras en las posiciones 1, 4 y 6 respectivamente.

Como paso adicional, finalmente se procedió a realizar la hidrólisis del grupo acetoxi en C₁₇, para dar el alcohol correspondiente: 17-alfa-hidroxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXXI), se utilizó hidróxido de sodio y metanol como disolvente. La base proporciona el reactivo nucleofílico necesario para efectuar la hidrólisis. El producto se obtuvo con un rendimiento del 54.58 por ciento y mostró un espectro de U.V. igual al del producto anterior. En el I.R., apareció una banda característica del alcohol en 3470 cm^{-1} y se confirmó con la R.M.N. ya que el singulete en 3.4 ppm correspondiente al protón del alcohol desaparece con agua deuterada.

Actualmente, los derivados nuevos XXX y XXXI se están evaluando farmacológicamente.

NOTAS.

Los puntos de fusión (P.F.) se determinaron en el aparato de "Fisher-Jones" y no están corregidos.

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

Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre película en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en el espectrómetro Varian EM 390, con cloroformo deuterado y tetrametil silano con referencia interna; los desplazamientos químicos se dieron en ppm.

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

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice de Merck con tamaño de partícula de .063-.2 mm o bien, en alúmina neutra.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

4. PARTE EXPERIMENTAL

1. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxi-pregnen-3,20-diona (XXVIII).

Se pesó 1 g de 17-alfa-acetoxiprogesterona (XXVII), se disolvió en 30 ml de metanol, enseguida se le adicionaron 0.5 ml de hidróxido de sodio al 10 por ciento y 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se observó un precipitado blanco (epóxido).

Terminada la agitación, se agregaron 200 ml de agua para precipitar el epóxido y después de 30 minutos se filtró obteniéndose 0.7954 g de 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxi-pregnen-3,20-diona (XXVIII) correspondiente al 79.54 por ciento de rendimiento.

El compuesto se identificó mediante las siguientes propiedades físicas:

- P.f.=183-185°C.
- U.V.=no dió espectro.
- I.R.=señales en: 2950 cm^{-1} (CH_3- , $-\text{CH}_2-$), 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ en C_{22} , C_{20} y C_3), 1450 cm^{-1} y 1370 cm^{-1} (CH_3- , $-\text{CH}_2-$), 1250 cm^{-1} (éster de acetoxi en C_{17} y epoxi en C_4).

-R.M.N.=singulete en 0.7 ppm (CH_3- de C_{18}), singulete en 1.2 ppm (CH_3- en C_{19}), singulete en 2.0 ppm (CH_3- en C_{21}), singulete en 2.1 ppm (CH_3- de acetoxi), en 2.9 ppm singulete ($\text{CH}-\text{O}$ del epóxido).

2. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4-cloro-pregnen-3,20-diona
(XXIX).

A 1 g de 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxi-pregnen-3,20-diona (XXVIII) se le adicionaron 50 ml de acetona y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se dejó en reflujo durante 15 minutos.

Terminada la reacción, se procedió a neutralizar la mezcla con bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de cloroformo. La fase orgánica se lavó dos veces con 30 ml de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se evaporó todo el disolvente en el rotavapor. El compuesto se purificó mediante cromatografía en capa fina y se obtuvo 0.6871 g correspondiente al 69.71 por ciento de rendimiento.

El producto presentó las siguientes propiedades físicas:

- P.f.=162-164°C.
- U.V.= $\lambda_{\text{máx}}$: 259 nm.
- I.R.=señales en: 2950 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -), 1740 cm^{-1} (C=O en C_{22}), 1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1690 cm^{-1} (C=O en C_3 conjugado), 1580 cm^{-1} (C=C alifática conjugada en C_4), 1440 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -), 1250 cm^{-1} (C-O en C_{17} del éster), 600 cm^{-1} (C-Cl).
- R.M.N.=singuletes en: 0.6 ppm (CH_3 de C_{18}), 1.2 ppm (CH_3 de C_{19}), 1.9 ppm (CH_3 de C_{20}), 2.0 ppm (CH_3 de acetoxi en C_{17}).

3. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXX).

1 g de 17-alfa-acetoxi-4-cloro-pregnen-3,20-diona (XXX) se disolvió en 30 ml de dioxano seco y se le agregó 3 g de D.D.Q. (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona). A la mezcla resultante de color ocre, se le burbujeó de 10 a 15 minutos una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro, observándose un precipitado correspondiente al D.D.Q. reducido y una mezcla de color anaranjado. La reacción permaneció en agitación tres horas y se dejó a temperatura ambiente durante 17 horas.

El producto de la reacción se filtró para quitar el D.D.Q. reducido y el filtrado se concentró en el rotavapor, pasándolo a través de una columna de alúmina con un sistema de elución hexano-acetato de etilo (8:2).

El compuesto se purificó mediante cromatografía en capa fina y se obtuvo 0.5401 g equivalente al 54.01 por ciento de rendimiento.

El producto se caracterizó mediante las siguientes propiedades físicas:

- P.f.=206-208°C.
- U.V.=dos máximos en 258 y 290 nm.
- I.R.= 2915 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -), 1730 cm^{-1} (C=O del acetoxi en C_{17}), 1717 cm^{-1} (C=O de C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O de C_3), 1600 cm^{-1} (C=C de C_1 , C_4 y C_6), 1460 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} (CH_3 - $-\text{CH}_2$ -), 1250 cm^{-1} (C-O de C_{17}), 615 cm^{-1} (C-Cl).

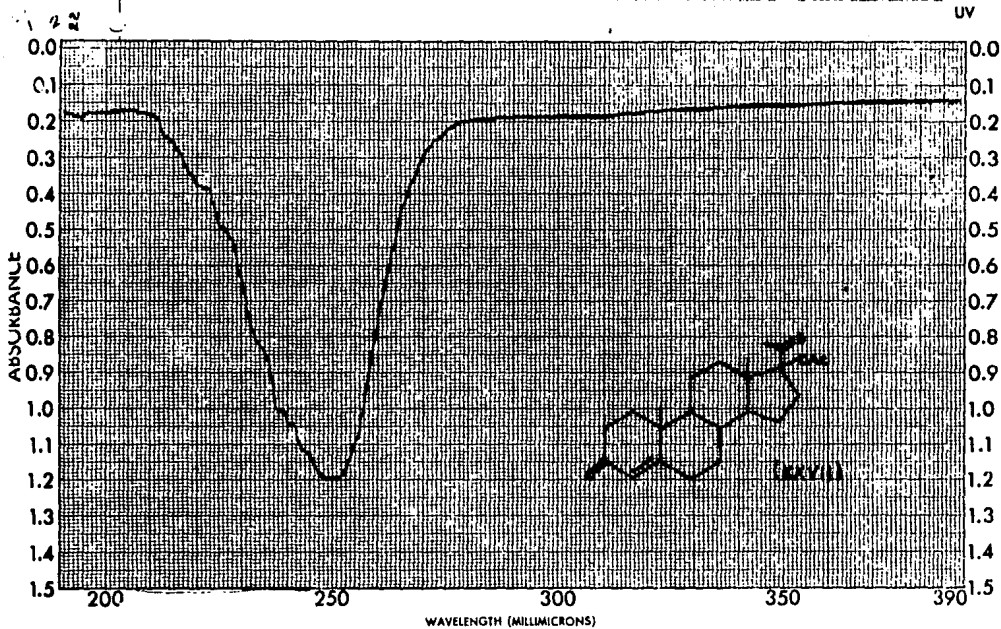
4. Síntesis de 17-alfa-hidroxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXXI).

A 1 g de 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXX) se le agregaron 50 ml de hidróxido de sodio al dos por ciento y 100 ml de metanol. La mezcla se reflujo durante dos horas, se enfrió y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 30 ml de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor. El producto se purificó mediante cromatografía en capa fina, y se obtuvo 0.5854 g correspondiente al 58.54 por ciento de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

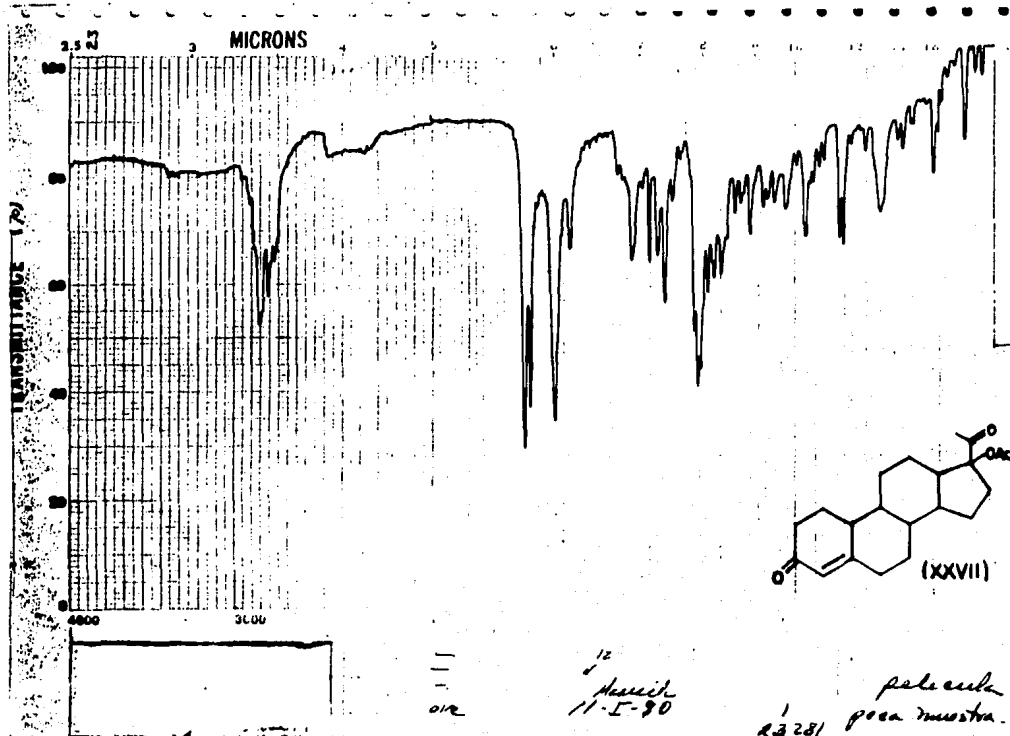
- P.f.=158-160°C.
- U.V.=dos máximos en 258 y 290 nm.
- I.R.= 3470 cm^{-1} (-OH), 2950 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -), 1720 cm^{-1} (C=O de C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O de C_3), 1615 cm^{-1} (C=C de C_1 , C_4 y C_6), 1460 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -).
- R.M.N.= singuletes en: 0.7 ppm (CH_3 de C_{18}), 1.2 ppm (CH_3 - de C_{19}), 2.3 ppm (CH_3 - en C_{21}), 3.4 ppm que desaparece con agua deuterada (H de hidroxilo en C_{17}), con desplazamientos de 6.3 ppm y 7.0 ppm se ven doble de dobles (debido al sistema de acoplamiento ABC de los protones de C_6 , C_7 y C_8), por último en 6.5 y 7.3 ppm se encuentran dobletes del sistema AB (H de C_1 y C_2).

5. ESPECTROSCOPÍA



SAMPLE _____	CURVE NO. <u>5122</u>	SCAN SPEED <u>4001</u>	OPERATOR <u>E. H. V. G.</u>
ORIGIN _____	CONC. <u>1</u>	SLIT <u>2.5</u>	DATE <u>11-21-64</u>
SOLVENT _____	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS _____	
PART NO. :	REFERENCE <u>NaOH</u>		

PERKIN-ELMER



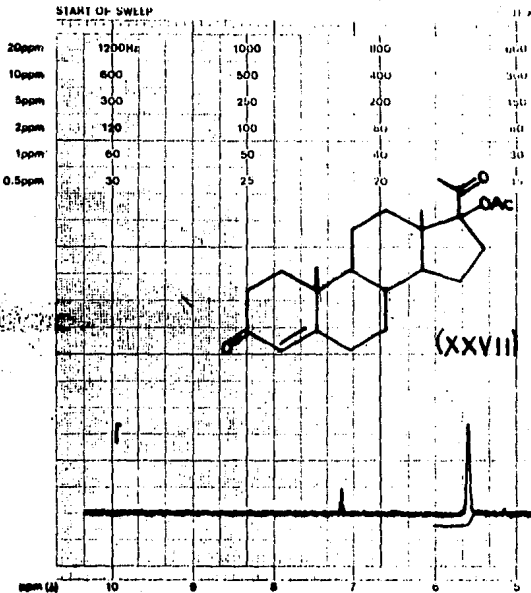
—
—
—
OIR

12
Hessil
11-5-80

1
23281
pale azul
poca muestra.

Varian Instrument Division Palo Alto, California

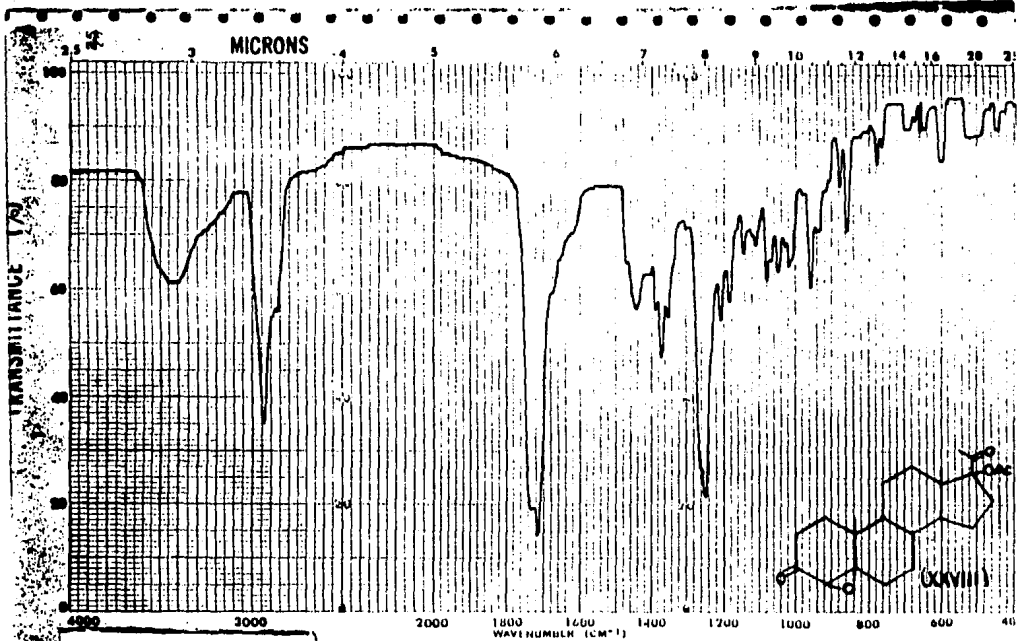
24



(XXVII)

LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL. <i>20</i>	SWEEP TIME <i>11.2</i>	ppm	100.000
LOCK POWER	mG	FILTER <i>10</i>	SWEEP WIDTH <i>10</i>	ppm	100.000
DECOUPLE POS.	ppm	RF POWER <i>10</i>	END OF SWEEP	ppm	100.000
DECOUPLING POWER	mG				

2415



SOLVENT *acetone*
 CONC
 CELL PATH
 REFERENCE *none*
 PERKIN ELMER

SCAN *6*
 SLIT *D*
 OPERATOR *Chick*
 DATE *5-VII-81*
 No. 5102-1000

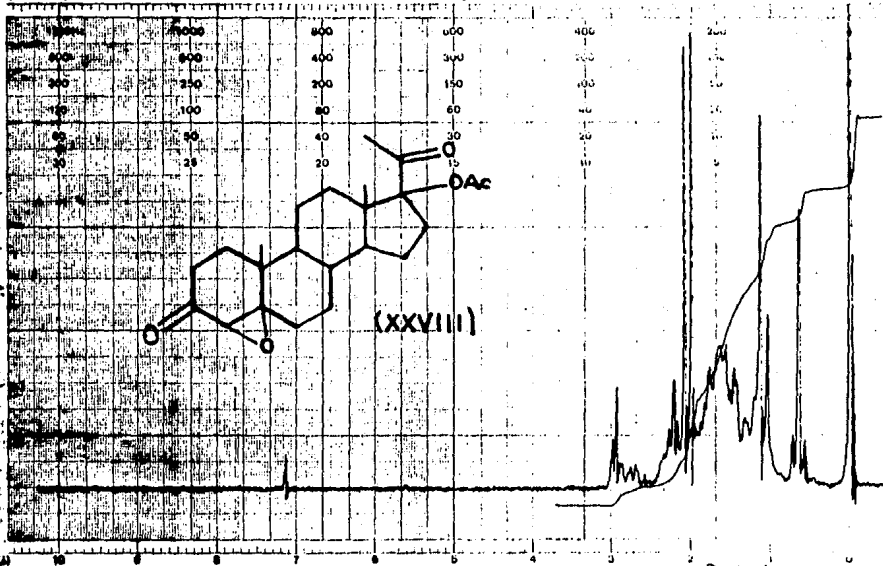
SINGLE B.
 T.D. SPEED.
 GRD. EXP.
 T.COUNT
 REF. No. *22476*

REMARKS:

26

START OF SWEEP

END OF SWEEP

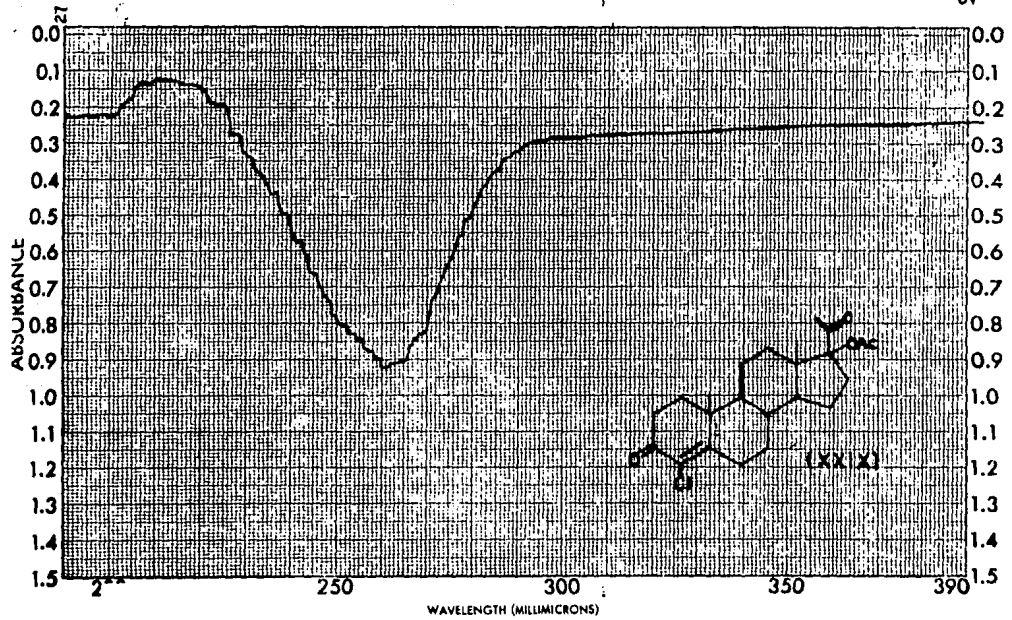


vertical instrument division

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO SET _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm
 DECOUPLING POWER _____ mG RF POWER _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE NAME _____

Dr. Brodeur
 9-11-61

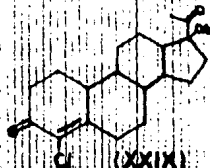
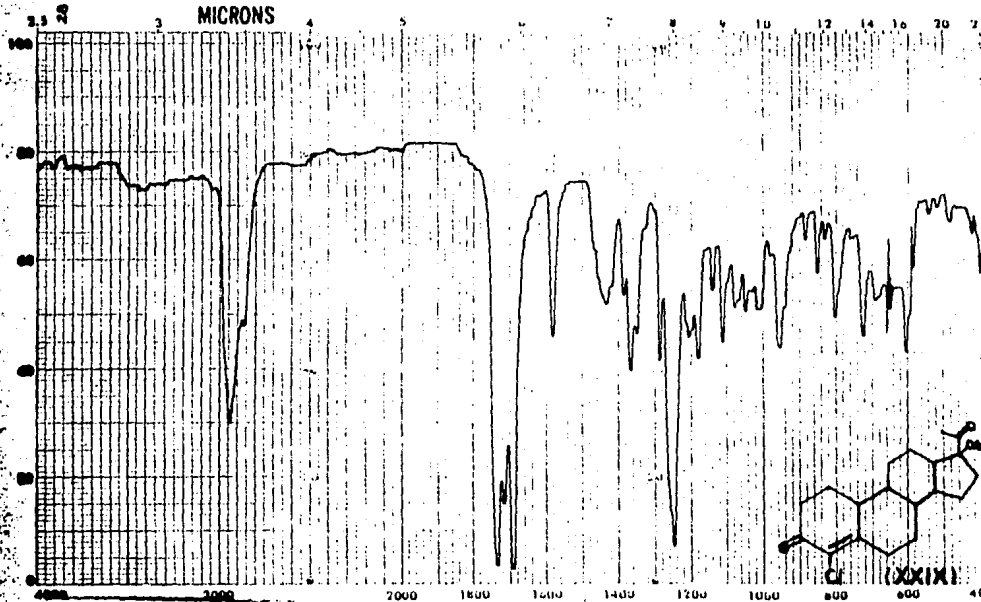
EM-500 60 MHz NMR SPECTROMETER



SAMP _____ ORIG SOLV MT	CURVE NO. <u>6134</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Chella</u>
	CONC. _____	SPLIT <u>2.5</u>	DATE <u>21-VIII-89</u>
	CELL PATH <u>1 cm</u>	REMARKS _____	
	REFERENCE <u>HCOH</u>		

TRANSMITTANCE (%)

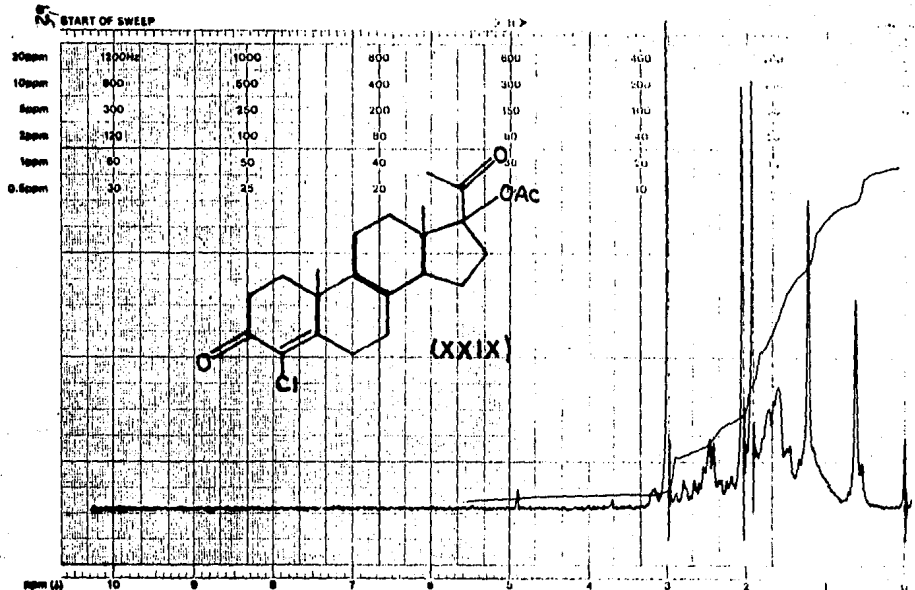
MICRONS



SOLVENT <i>chloroform</i>	SCAN <i>6</i>	SINGLE B.	REMARKS.
CONC.	SPLIT <i>20</i>	T.O. SPEED.	
CELL PATH	OPERATOR <i>W. L. H.</i>	DRY. EXP.	
REFERENCE <i>oil</i>	DATE <i>7-15-89</i>	I.CONST.	
PERKIN ELMER	NO. 5102-1000	REL. NO. <i>22161</i>	

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

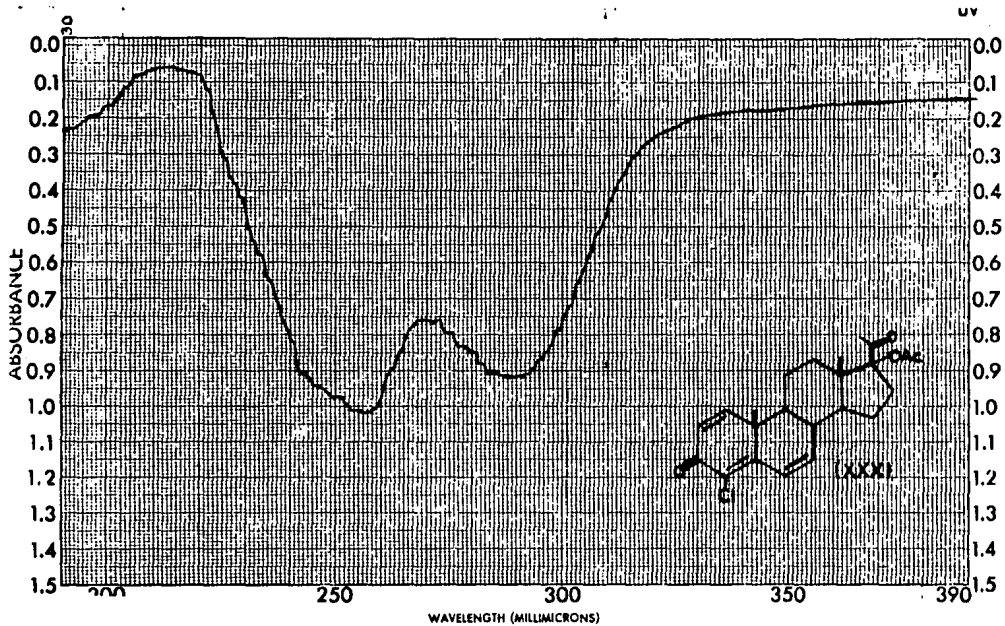
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
 INSTITUTO DE QUÍMICA
 versión instrument division



LOCK POS _____ ppm SPECTRUM AMPL. 200 SWEEP TIME 5 Hz
 LOCK POWER _____ mW FILTER 0.1 Mc SWEEP WIDTH 10 ppm
 DECOUPLE POS _____ ppm RF POWER 0.05 mW END OF SWEEP _____ ppm
 DECOUPLING POWER _____ mW

SAMPLE: POAC
 DATE: 20-VI-59
 SOLVENT: C₆H₆/DMSO

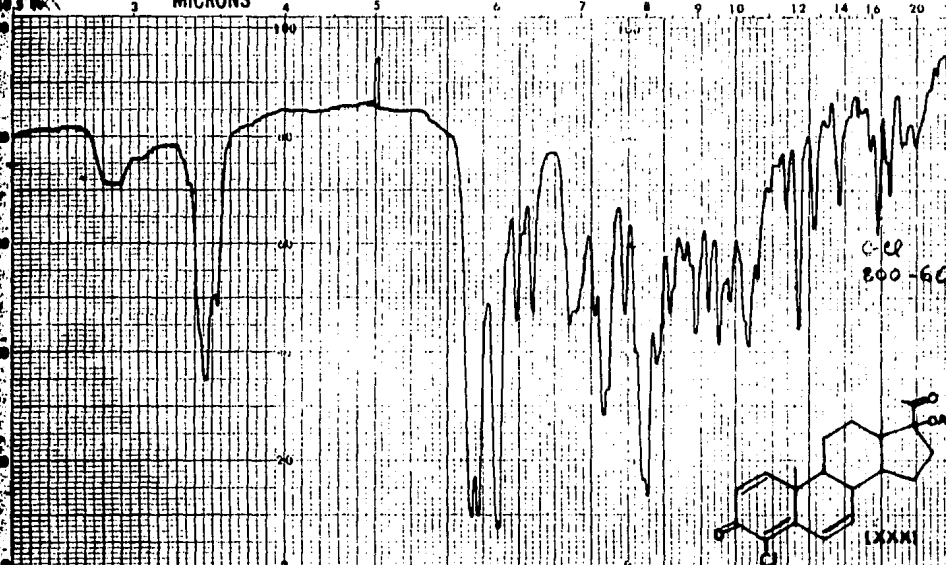
EM-300-CO 100-MHz SPECTROMETER



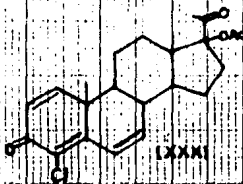
S
-
C
S

CURVE NO. <u>6121</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Rhik</u>
CONC. _____	SLIT <u>25</u>	DATE <u>26-III-85</u>
CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>Hexanal</u>		

MICRONS



C-12
800-60

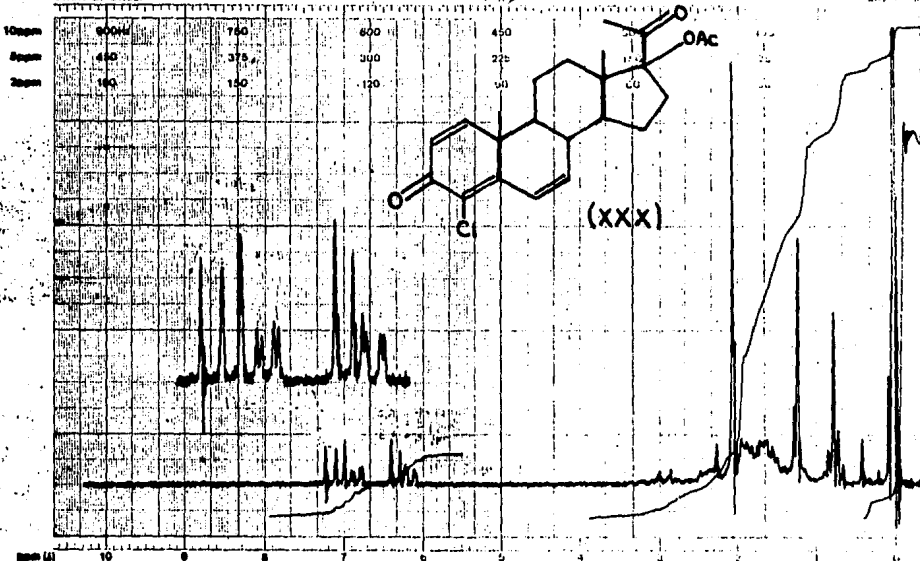


	SOLVENT — CONC — CELL PATH — REFERENCE <i>ClCC</i> PERKIN ELMER	SCAN <i>12</i> SPLIT — OPERATOR <i>Koruch</i> DATE <i>11-1-81</i> No. 5102-1000	SINGLE B. I.D. SPEED. ORD. EXP. I. CON. 1 No. 10 <i>2578</i>	REMARKS. <i>pelent</i>
--	---	---	--	------------------------

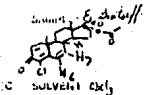
32

Varian Instrument Division

START OF SWEEP

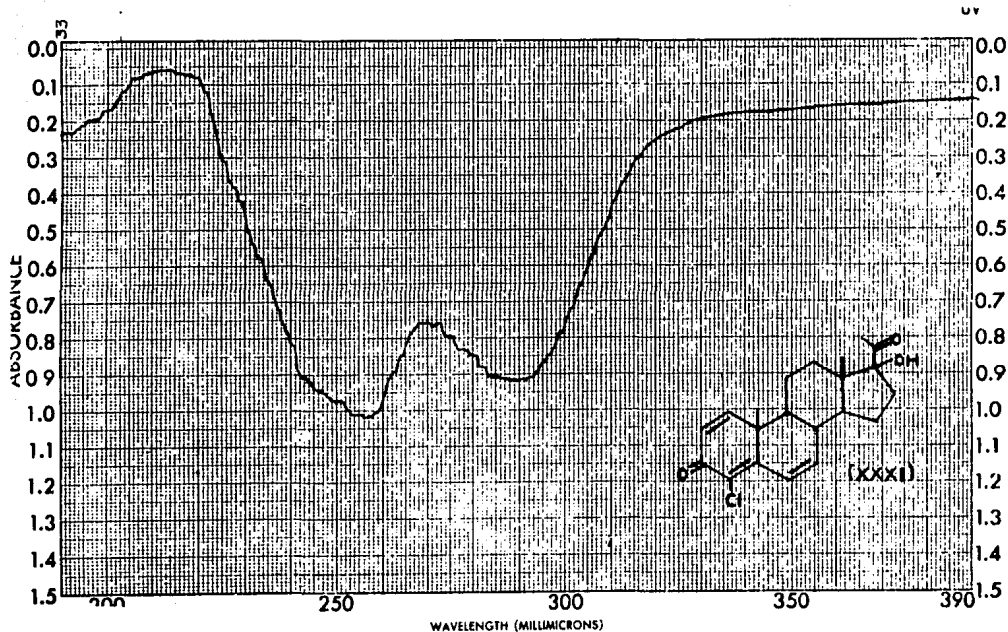


LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL. $\times 1000$ SWEEP TIME 5 sec NUCLEUS ^1H
 LOCK POWER mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO HLT TMS
 DECOUPLE POS. ppm RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP A



DATE 10-1-55

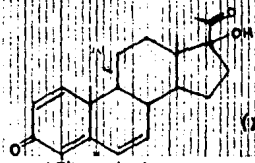
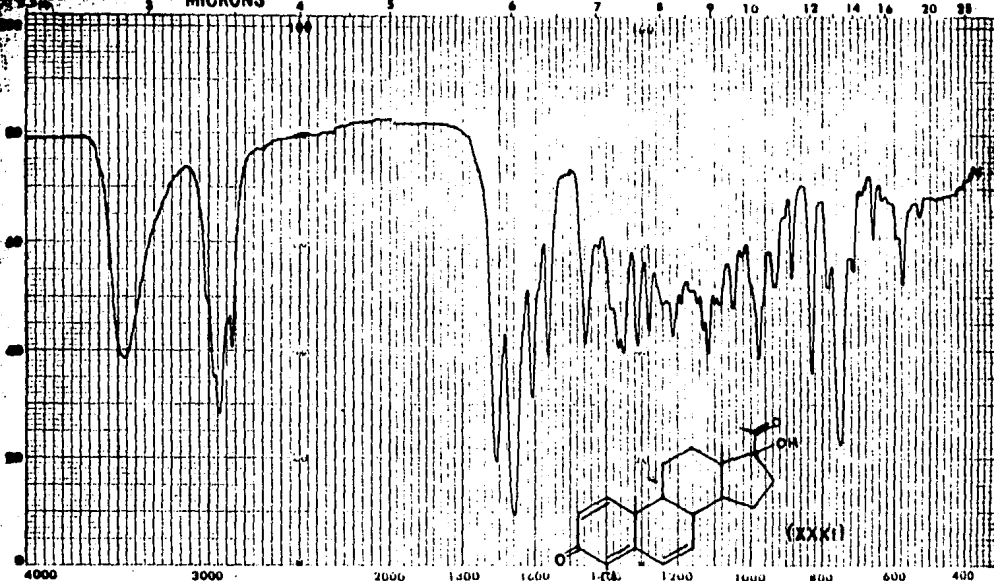
EM-500-50-1740-1485 ELECTRONIC



S
C
12

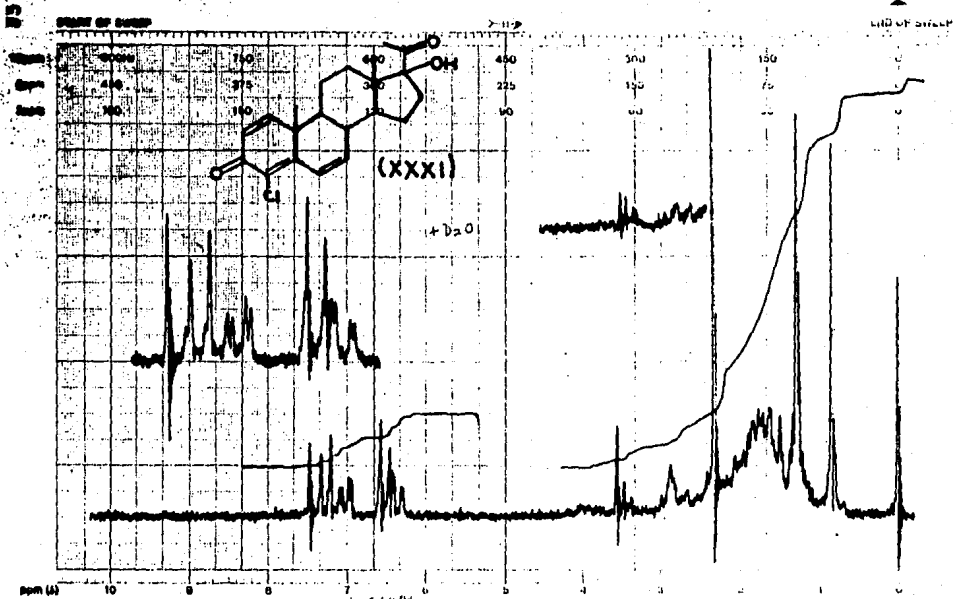
CURVE NO. <u>6121</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Blak</u>
CONC. _____	SLIT <u>25</u>	DATE <u>26-VII-89</u>
CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>Hetanol</u>		

MICRONS



84	SOLVENT <i>acetone</i>	SCALE <i>6x1</i>	SAMPLE B.	REMARKS
	CONC	DATE <i>W</i>	100 SPEED	
86	CELL PATH	OPERATOR <i>Cluta</i>	ORIG. TAP	
	REFERENCE <i>air</i>	DATE <i>8-11-59</i>	1.00 INCH	
	PERKIN ELMER	NO. 5102-1000	REL. NO. <i>23200</i>	

Varian Instrument Division



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. 3 x 1000 SWEEP TIME 5' min NO. CYCLES 16
 LOCK POWER _____ mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 10 | 5 ppm DECOUPLE FREQ 740
 DECOUPLE POS. _____ ppm NF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 6 | 3 ppm SAMPLE TEMP. R
 DECOUPLING POWER _____ mG

Solvent: C₂H₅OH
 Reference: ...
 Date: ...
 Operator: ...

MODEL E-100 NMR SPECTROMETER

CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

Con base en las propiedades espectroscópicas de los compuestos trabajados, se logró verificar la síntesis del producto principal: 17-alfa-acetoxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona y del derivado en posición 17; el 17-alfa-hidroxi-4-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona, los cuales actualmente se evalúan farmacológicamente.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cynamid. 17-Alkylpregnones and pregnadienes, C. A. 62, 10490, (1965).
2. Anello E. J. and Laubach G. D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with cloranil, J. Am. Chem. Soc. 82, 4293, (1960).
3. Bratoeff E. and Ligons S. Synthesis of new Steroids with Antiandrogenic Activity, Rev. Lat. Am. Quím. 10, 174, (1979).
4. Bratoeff E. y Rodríguez G. Síntesis de un nuevo derivado de Pregnano de actividad antiandrogénica potencial, Rev. Mex. de Cienc. Farm., 13, 1, 20, (1982).
5. Djerasi C. Steroides Reactions, Ed. Holden Day, San Francisco, 1963.
6. Fried J. and Edwards J. A. Organic Reactions in Steroid Chemistry, Ed. Van Nostrand Reinhol Company, New York, 1972.
7. Goodman L. y Gilman A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Quintana Edición, Ed. Interamericana, México, D. F. 1978.
8. IUPAC-IUB. Revised Rules from Nomenclature of Steroids, J. Org. Chem. 34, 1517, (1969).
9. Klyne W. Química de los Esteroides, Primera edición, Compañía Editorial Argentina, S. A., Barcelona, 1970.

10. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica, Séptima edición, Ed. El Ateneo, Argentina, 1968.
11. Manfred E. W., Burger's Medicinal Chemistry, Third edition, Jhon Woley & Sons, Inc., U.S.A., 1970.
12. Payne B. G., Deming P. and Williams P. Reactions of Hydrogen Peroxide, J. Org. Chem. 26, 659, (1961).
13. Pradhan S. K. and Ringold H. The Dehydrogenation of Steroidal $\Delta^{3,5}$ -enol ethers with dichlorodicyano-benzoquinona (D.D.Q.), J. Org. Chem. 29, 601, (1964).
14. Pretsch E., Seibul T. y Simon W. Tablas para la elucidación de compuestos químicos por métodos espectroscópicos, Primera edición, Ed. Alhambra, España, 1980.
15. Ringold H., Batres E., Mancera O. and Rosenkraunz G. Synthesis of 4-halo Hormone Analogs, J. Org. Chem. 21, 1432, (1956).
16. Schaub R. and Welss M. Substituted Progesterones, C.A. 62, 11882, (1965).
17. Sprecht H., Jahn H. and Stachwiak A. Preparation of $\Delta^{4,6}$ -3-oxo Steroids, C.A., 64, 14245, (1966).
18. Syntex, S.A. Cyclopentanophenanthrene derivatives, C.A. 61P, 4453f, (1964).
19. Syntex, S.A. 5,6-Dicyanobenzoquinone and its reactions Chem. Review, 67, 153, (1967).