

22
2ci

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE 17- α -TRIFENILMETOXI-6-HALO-1,
4,6,-PREGNATRIEN 3, 20-DIONA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

MARTIN MAGAÑA MOGICA

ASESOR DE TESIS,
DR. EUGENE A. BRATOEFF.



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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

	páginas
OBJETIVO.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
GENERALIDADES.....	7
DISCUSIÓN.....	12
PARTE EXPERIMENTAL.....	21
ESPECTROSCOPÍA.....	37
CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFÍA.....	64

S Í N T E S I S DE 17 α -TRIFENILMETOXI-6-HALO-
1,4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA.

O B J E T I V O

I N T R O D U C C I Ó N

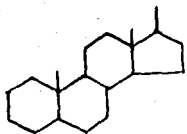
INTRODUCCION

Los esteroides son sustancias que constituyen un grupo ampliamente distribuido en la naturaleza, se pueden encontrar tanto en el reino animal como en el vegetal. El nombre con el que se les conoce deriva del griego "stereo" que significa sólido, ya que en su mayoría son sustancias cristalinas.

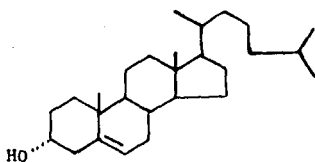
Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopentano fenantreno (1) (véase tabla No. 1 página 6). Las posiciones en las que se encuentra sustituido generalmente son: grupos metilo en C_{10} y C_{13} , en C_{17} es frecuente la presencia de una cadena lateral hidrocarbonada o de una función oxigenada; se encuentra frecuentemente también un grupo hidroxilo o carbonilo en C_3 . Estas sustancias incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, entre las cuales se encuentran los esteroides propiamente dichos (11), (tabla No. 1 página 6), los ácidos biliares (III), las hormonas sexuales (IV y V), las hormonas adrenocorticoides, las sapogeninas y algunos alcaloides.

Debido a la amplia variedad de su presencia y a su importancia fisiológica, los esteroides han sido objeto de una extensa investigación química, y se les ha dado una atención muy grande en el campo de la medicina. Recientemente la investigación química ha colocado en el campo de los esteroides con la investigación clínica para desarrollar una gran variedad de derivados esteroideos no naturales, que tienen una acción fisiológica específica y a la consiguiente aplicación médica.

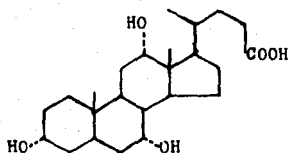
Se han ensayado centenares de derivados esteroideos en diversas contexturas médicas buscando nuevas drogas que tengan una potencia y aplicabilidad mayores y una toxicidad y efectos secundarios mínimos. La esteroidoterapia adquiere



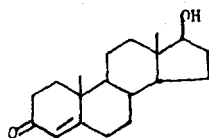
I



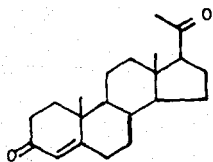
II



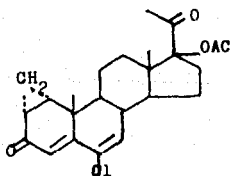
III



IV



V



VI

G E N E R A L I D A D E S

GENERALIDADES

Los andrógenos constituyen una clase de esteroides caracterizados por sus efectos biológicos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios en varios animales masculinos. Las principales fuentes de los andrógenos, son: testículos, ovarios, y corteza suprarrenal.

El andrógeno natural más potente es la testosterona - (IV página 6) que se produce en las células de Leydig en los testículos.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque los hay de origen biológico endógeno, que bajan la efectividad de los andrógenos por competencia directa por la misma proteína receptora. Dichas sustancias podrían proporcionar un tratamiento efectivo contra varias enfermedades; especialmente el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vellos en las mujeres y la pubertad precoz en niños.

La progesterona (V página 6) tiene efectos antiandrogénicos, pero otros de sus efectos secundarios limitan su uso como fármaco.

Básicamente hay dos maneras de sintetizar un esteroide antiandrogénico:

1).- Efectuando cambios en la molécula de la testosterona, con la esperanza de producir un efecto de antagonismo - (interacción con el receptor sin producir efectos androgénicos).

2).- Modificar la molécula de la progesterona, con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas.

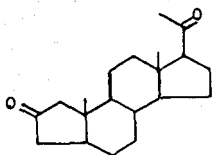
Algunos de los compuestos que se han obtenido por -- cualquiera de estos métodos son: A-norprogesterona (ver fórmula VII página 10). Compuesto relacionado a la testosterona, con heteroátomos introducidos en la molécula (ver fórmulas -- VIII y IX página 10) y modificaciones más complejas de la molécula de la testosterona (ver fórmulas X, XI y XII)°

La modificación más efectiva hasta la fecha consiste en la introducción de un metileno (un ciclopropilo) en posición alfa entre los carbonos 1 y 2 de la molécula de la progesterona.

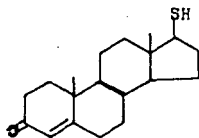
También se han reportado compuestos que no son derivados de la progesterona o la testosterona. Entre los más importantes están algunos derivados de la Spironolactona (fórmula XIII página 11) y la Spiroxasona (fórmula XIV) y especialmente aquellos que contienen algunas características del acetato de ciproterona (XV y XVI página 11).

Se han encontrado compuestos no esteroidales tales como la flutamida y su metabolito hidroxilado (compuestos XVII y XVIII respectivamente, página 11) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento del -- cáncer protático.

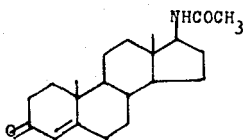
Las pruebas farmacológicas para cuantear los efectos antiandrogénicos son modificaciones de las comúnmente usadas para medir el potencial androgénico.



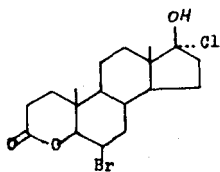
VII



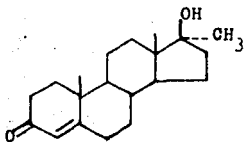
VIII



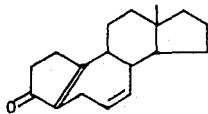
IX



X

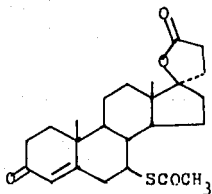


XI

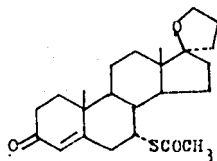


XII

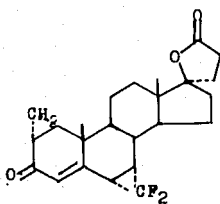
(11)



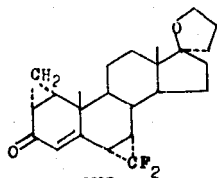
XIII



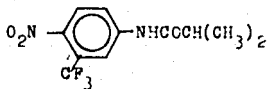
XIV



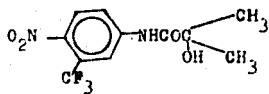
XV



XVI



XVII



XVIII

D I S C U S I Ó N

DISCUSION.

Para tratar de sintetizar los compuestos (XXV y XXIX ver fórmulas en secuencia de reacciones página 19), 17-alfa-trifenilmetoxi-6-halo-1,4,6 pregnatrien-3,20-diona, se usó como materia prima la 17-alfa-acetoxiprogesterona (compuesto -- XIX página 19), porque es una sustancia fácil de adquirir en el mercado y permite hacerle modificaciones con el fin de obtener un compuesto que concuerde con los requerimientos estructurales para que interactúe con los receptores esteroidales y presente actividad biológica.

El primer paso de esta síntesis (ver esquema general de reacciones página 19) fué la obtención de 17-alfa-acetoxi-4,6pregnadien-3,20-diona (compuesto XX página 19) a partir de 17-alfa-acetoxiprogesterona (XIX), para lo cual, se utilizó como agente oxidante cloranilo (tetracloro p-bezoquinona), -- que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto. En vista de que el mecanismo de oxidación requiere la formación del enol, se usó como medio de reacción una mezcla de ácido acético y tolueno en proporción de 4:1 respectivamente; el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos. Además se eligió el ácido acético ya que el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetracloro-hidrobenzoquinona) cristaliza en medio ácido por lo que ayuda a separarlo fácilmente de los productos de la reacción. Se obtuvo el producto (XX ver esquema general página 19) con un rendimiento de 68%. Este producto -- (XX) se caracterizó por presentar una λ máx de 290 nm en su espectro de absorción UV. En el infrarrojo aparece una señal en 1620 cm^{-1} que corresponde a las dobles ligaduras en C_4 y C_6 , esta señal aparece un poco desplazada debido a que éstas dobles ligaduras están conjugadas entre sí y con la doble ligadura del carbonilo en C_3 .

En el espectro de R.M.N. este compuesto mostró las señales siguientes: dos siguientes centrados en 0.61 ppm (3H) y 1.1 ppm (3H) se asignaron a los dos metilos angulares en C_{18} y C_{19} respectivamente. Las dos señales sencillas en 2.05 ppm (3H) y 2.1 ppm (3H) son indicativas del grupo metilo (C_{21}) y al grupo acetoxi en C_{17} respectivamente. El protón vinílico en C_4 resultó como un singlete en 5.8 ppm (1H), mientras los dos protones vinílicos en C_6 y C_7 aparecen juntos en un singlete centrado en 6.1 ppm (2H).

El segundo paso de esta síntesis fué la obtención del epóxido (compuesto XXI del esquema general página 19) para lo cual la dienona (compuesto XX) se puso a reaccionar con ácido *m*-cloroperbenzoico como agente oxidante, y benceno como disolvente dado que favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido *m*-cloro-perbenzoico y así facilita la adición electrofílica del átomo de oxígeno a la doble ligadura entre C_6 y C_7 por un mecanismo concertado. En esta reacción se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento de 86%. El compuesto obtenido (XXI) se caracterizó por presentar en su espectro de UV una λ máx de 250 m μ , típico de la cetona conjugada con una sola doble ligadura (4-3-ona). El espectro de infrarrojo mostró una señal en 1670 cm^{-1} típica de carbonilo en C_3 , alfa beta insaturado; la señal en 1250 cm^{-1} confirma la presencia de una ligadura C-O indicando así un acetoxi en C_{17} y epoxi entre C_6 y C_7 .

El espectro de R.M.N., mostró dos dobletes característicos de un sistema A,B producido por el acoplamiento de los hidrógenos en C_6 y C_7 uno en 3.35 y otro en 3.55 ppm con $J=6$ Hz respectivamente.

En la apertura del epóxido (XXI) para la formación de 17 alfa-acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (compuesto XXII del esquema general) se ensayaron dos procesos: el prime-

ro consiste en burbujear a una solución del epóxido (XXI) en cloroformo, HCl gaseoso y seco; obteniéndose como intermedio la clorohidrina que al calentar la mezcla de reacción y con el medio ácido que ya tiene se deshidrata para formar el producto deseado (XXII del esquema general) con un rendimiento del 29%. El otro proceso consiste en hacer reaccionar el epóxido (XXI) con HCl concentrado y ácido acético glacial con lo cual se obtuvo también como intermediario la clorohidrina y calentando un poco se deshidrata para formar el producto deseado (XXII) pero ahora con un rendimiento de 55%. En ambos casos se obtuvo el compuesto (XXII) el cual presentó las siguientes características espectroscópicas: en UV una λ máx de 290 nm (típica de un sistema 4,6-dien-3-ona), en el espectro de infrarrojo se observaron las siguientes señales; una en 1660 cm^{-1} que es típica de carbonilo en C_3 conjugado con el dieno en C_4 y C_6 . La señal en 1620 cm^{-1} es indicativa para las dobles ligaduras en C_4 y C_6 . En el espectro de R.M.N. se observó un singulete con inflexión en 6.5 ppm que integra para los dos protones olefinicos en C_4 y C_7 .

Al someter al epóxido (XXI) en las mismas condiciones de reacción del proceso dos para el compuesto (XXII) pero ahora sustituyendo el HCl conc. por HBr al 30% en ácido acético, se obtuvo el compuesto 17 alfa-acetoxi-6-bromo-4,6-pregna- -dien-3,20-diona (compuesto XXVI del esquema general), con un rendimiento de 42% y espectros muy similares a los del compuesto clorado (XXII). (véase los espectros en el capítulo de espectroscopia).

El siguiente paso fué la deshidrogenación del compuesto clorado (XXII) y el compuesto bromado (XXVI) en las posiciones 1 y 2 para obtener los derivados correspondientes - - (XXIII y XXVII) (ver esquema general de reacciones página 19) respectivamente.

Para esto se utilizó como agente oxidante D. D. Q. - (2,3-dicloro 5,6-diciano-benzoquinona). Se ha observado que este reactivo es específico para deshidrogenar preferentemente las posiciones 1 - y 2. Como disolvente se usó dioxano se co.

Los compuestos (XXIII y XXVII) se separaron de ambas mezclas de reacción por medio de columnas empacadas con alúmina neutra eluyéndolos con acetato de etilo, quedando en la base el D.D.Q.-reducido. El rendimiento en ambos casos fué entre 75 y 85%.

El espectro de UV es semejante para ambos compuestos; presenta 2 máximos: el primero a 260 nm característico para 1 en -3-ona. También los espectros de infrarrojo de los compuestos XXIII y XXVII son idénticos con excepción de la posición de las bandas de los halógenos. El espectro de R.M.N. mostró las siguientes señales: un singulete en 6.6 ppm (IH) asignado al protón en C₄.

Los dos dobletes centrados en 6.2 ppm (IH) y 7.0 ppm (IH), un sistema AB (J=12 Hz) son característicos para los -- dos protones en C₂ y C₁ respectivamente. La señal en 6.2 ppm está ligeramente acoplada con el protón en C₄. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C₁, C₄ y C₆.

La hidrólisis del grupo acetoxi en C₁₇ para dar al -- alcohol correspondiente (XXIV y XXVIII ver esquema general de reacciones página 20), se realizó en medio básico de la manera convencional, es decir, hidróxido de sodio en metanol acuso, la base proporciona el reactivo nucleofílico necesario para la hidrólisis.

El producto clorado (XXIV) se obtuvo con un rendimiento de 60% y el derivado bromado se obtuvo con un rendimiento de 40%.

En este caso también los espectros fueron semejantes para ambos compuestos. El UV mostró dos máximos uno en 270 nm que corresponde al sistema 1-en-3-ona y otra en 310 nm correspondiente al sistema 1,4,6-trien-3-ona.

En el infrarrojo la única diferencia fué el pico para el caso del derivado bromado (XXVIII) en 500 cm^{-1} y para el caso del derivado clorado en 820 cm^{-1} . Los picos guías en esta reacción fueron: un pico a 3470 cm^{-1} característico del alcohol libre y desaparición del pico a 1230 cm^{-1} en relación al espectro de infrarrojo de los compuestos (XXIII y XXVII) que corresponde al acetoxi en C_{17} .

El espectro de R.M.N. en ambos casos mostró un singlete que integra para un protón en 3 ppm que desaparece con agua deuterada por lo tanto corresponde al hidroxilo en C_{17} .

Cuando se hizo el intento de convertir los dos compuestos halogenados (XXIV y XXVIII) en sus éteres correspondientes (*XXV y XXIX) haciéndolos reaccionar con trifenilcloro metano y piperidina se aisló en los dos casos la materia prima y un producto de descomposición no esteroideal.

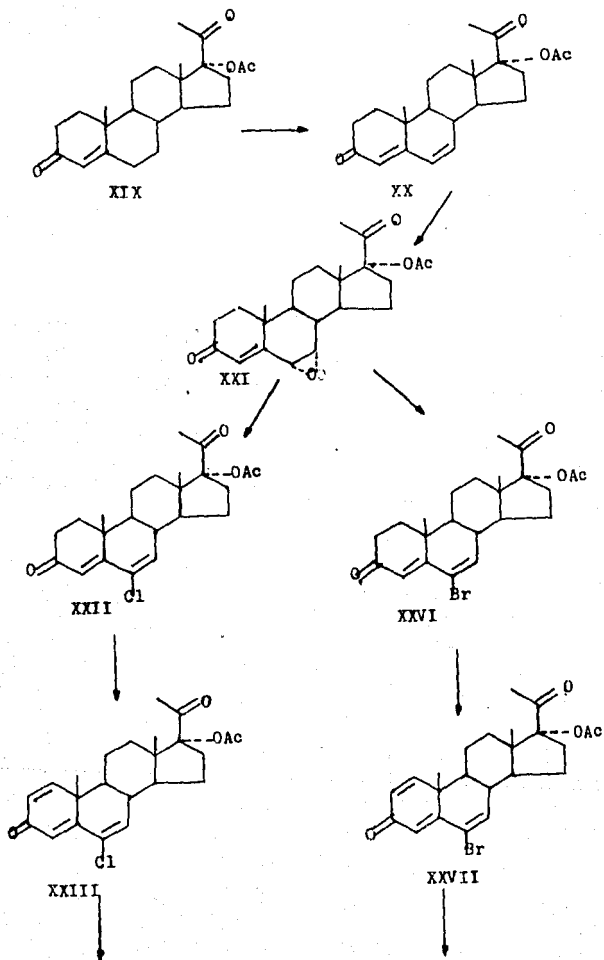
Aunque la 17 α -hidroxiprogesterona, el modelo que se usa para el estudio de la reactividad en posición C_{17} , forma el éter con este reactivo, la falla de esta eterificación con los compuestos XXIV y XXVIII se puede atribuir a un cambio de la conformación del esqueleto esteroideal en la cual aumenta el impedimento estérico sobre el oxhidrilo en C_{17} .

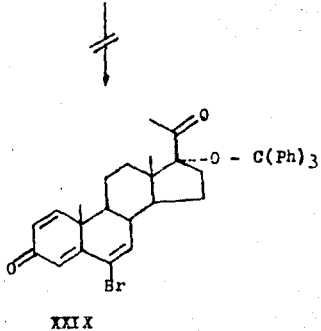
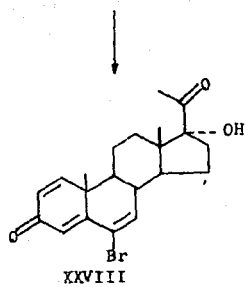
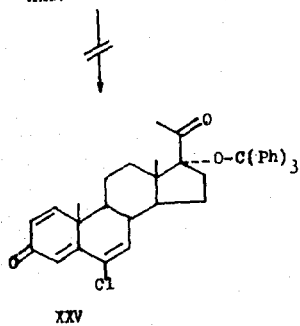
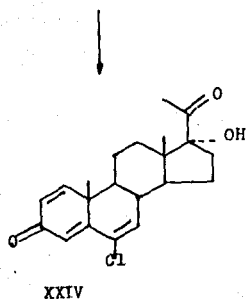
En vista de que el compuesto final (XXVIII) está descrito en la literatura en una manera muy nebulosa (en patentes) sin haber estudiado su actividad antiandrogénica, actualmente este derivado de la progesterona está siendo evaluado farmacológicamente como un antiandrógeno.

Con los dos productos (XXIV y XXVIII) en el futuro se van a continuar los esfuerzos de introducir substituyentes -- más grandes en C₁₇ que el acetoxi tal como el metoximetileno-xi radical (-O CH₂OCH₃).

(19)

ESQUEMA GENERAL





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

PARTE EXPERIMENTAL

SINTESIS DE 17 α -ACETOXI-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA (XX).

A 2g. de 17 α -acetoxi-progesterona se adicionaron 2g de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 16 ml de ácido acético y 4 ml de tolueno anhidro; la mezcla resultante se ca lentó a ebullición y se reflujo por 4 horas.

Esta mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua, se filtró con ayuda del vacío el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidrobenzoquinona) y el filtrado se vertió sobre -- 200 ml de una solución de NaOH al 6% (p/v) previamente enfria do sobre hielo.

La mezcla anterior se extrajo 3 veces con porciones - de 20 ml cada una de cloroformo y se lavó esta fase con 50 ml de NaOH al 6% (p/v) fría; posteriormente se extrajo el produc to nuevamente con cloroformo. El extracto orgánico se lavó - con agua varias veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente con rotavapor.

El residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo éter isopropílico-hexano, se filtró y lavó con éter isopropí lico. Se obtuvieron de esta forma 1.35 g. de 17 α -acetoxi - 4,6-pregnadien-3,20-diona que corresponde al 68% del rendi - miento teórico.

El compuesto (XX) se identificó con los siguientes --
datos:

p.f. = 223-6°C

UV: λ máx = 290 nm.

P.M. = 370 g/mol.

I. R.: señales en: 2950 cm^{-1} (CH_3^- , $-\text{CH}_2^-$), 1720 cm^{-1} (C=O en C_{22}), 1650 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1620 cm^{-1} (C=O en C_3), 1595 cm^{-1} (C=C en C_4 , C_6), 1430 y 1370 cm^{-1} (CH_3^- , $-\text{CH}_2^-$), - 1250 cm^{-1} (C-O- en C_{17}).

R.M.N.: 07 ppm s(CH_3^- de C_{18}), 1.2 ppm s(CH_3 de C_{19}), 2.1 ppm s (CH_3^- de C_{21}), 2.15 ppm s(CH_3^- de acetoxi), 5.8 ppm s(H en C_4) 6.2 ppm s(H en C_6 y H en C_7).

SINTESIS DE 17 OC-ACETOXI-6,7-EPOXI-4-PREGNEN-320 DIONA (XXI).

A una suspensión, con agitación y reflujo, de 2g de 17 OC-ACETOXI-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA(XX) en 5 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 2g de ácido metacloro-perbenzoico disuelto en 25 ml de benceno ca - liente, finalizada la adición se calentó a reflujo la mezcla de reacción por 4 horas más. Después se enfrió, se agregó - acetato de etilo hasta un volumen de aproximadamente 50 ml y se lavó cinco veces con una solución de NaOH al 2% (p/v). La capa acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con agua 3 veces y se secó - con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmen - te el disolvente en rotavapor. El sólido resultante se re - cristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano; se - filtró y se lavó con hexano. Se obtuvieron 1.8 g de 17 oc - acetoxi-6,7-epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XXI) correspondientes al 86.3% del rendimiento teórico.

El compuesto se caracterizó por las siguientes propie - dades:

p. f. = 163-7°C recristalizado de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano y 238-41°C si se recristaliza de clorofo - ro-éter isopropílico-hexano.

UV : λ máx = 250 nm.
P.M. = 386 g/mol.

(25)

I.R. = señales a: 2950 cm^{-1} (CH_3^- , CH_2^-), 1735 cm^{-1} -
(C = O en C_{22}), 1670 cm^{-1} (C = O en C_3 conjugado), 1450 y --
 1375 cm^{-1} (CH_3^- , $-\text{CH}_2$) 1250 cm^{-1} (éter de acetoxi en C_{17} y -
epoxi en C_6 y C_7).

R.M.N. 0.7 ppm s(CH_3^- de C_{18}), 1.2 ppm s(CH_3^- de C_{19}),
 2.1 ppm s(CH_3^- de C_{21}), 2.2 ppm s(CH_3^- de acetoxi), 3.4 ppm do
blete (H en C_7), 3.5 ppm doblete (H en C_6), 6.2 ppm s(H en C_4).
La señal en 3.5 es un doble de dobles, debido a que es un sis-
tema AB-entre el protón en C_6 y H en C_7 .

SINTESIS DE 17 OC-ACETOXI-6-CLORO-4.6-PREGNADIEN-3,20 DIONA
(XXII). METODO # 1

A 2g de 17 oc-acetoxi-6,7-epoxi-4-pregnen 3,20 diona (XXI) equivalente a 5.5. mmol disueltos en 30 ml de cloroformo anhidro, se le hizo pasar por espacio de 3 horas, con agitación leve y a temperatura ambiente, cloruro de hidrógeno seco.

Terminada la adición se agitó la mezcla a temperatura ambiente por cuatro horas más y se extrajo con cloroformo cuatro veces. El extracto se lavó con una solución de carbonato de potasio al 20% (p/v) para neutralizar y después se lavó -- con agua hasta que se mantuvo en un pH = 6. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en rotavapor.

La mezcla, resultante, se separó por cromatografía de columna, usando sílica gel como base y eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-hexano 40/60 extrayendo el producto menos polar. Se evaporó el disolvente y se recristalizó el producto de acetato de etilo-éter isopropílico; obteniéndose 0.6 g del producto halogenado (XXII) correspondiente al 29% del rendimiento teórico.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 204-6°C cristales de acetato de etilo-éter isopropílico y 148-51°C cristales de cloroformo-éter isopropílico-hexano.

UV = $\lambda_{\text{máx}}$ = 290 nm.

P.M. = 404 g/mol.

I.R. señales en: 2990 cm^{-1} (CH_3^- , $-\text{CH}_2^-$), 1740 cm^{-1} - (C=O en C_{20}), 1600 cm^{-1} y 1620 cm^{-1} (dieno conjugado con C = O en C_3), 1250 cm^{-1} (acetoxi en C_{17}).

R.M.N.: 07 ppm s (CH_3^- , en C_{18}), 1.2 ppm s (CH_3^- de C_{19})
2.1 ppm s (CH_3 de C_{21}), 2.15 ppm s (CH_3^- de acetoxi), 6.5 ppm
singulete con inflexión (H en C_4 + H en C_7).

SINTESIS DE 17OC-ACETOXI-6-CLORO-4,6-PREGNADIEN-3,20 DIONA
(XXII). M E T O D O # 2.

A 2 g. de epóxido (XXI), se le agregan 22.4 ml de áci
do acético glacial, 1.6 ml de HCl conc. y se agita a tempera-
tura ambiente por 4 horas y después se calienta con reflujo -
una hora más para terminar la reacción.

La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo,
se neutraliza con NaHCO_3 y se lava con agua, se seca con sul-
fato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en rotavapor.

La mezcla obtenida se cromatografía en columna de sí-
lica gel utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo --
70/30.

Se recristaliza de acetato de etilo-éter isopropílico
obteniéndose 1.15 g. correspondientes al 55% del rendimiento
teórico.

El producto tiene las mismas propiedades y caracterís-
ticas que las del compuesto sintetizado por el método # 1 por
lo tanto presenta la misma espectroscopía.

SINTESIS DE 17 OC-ACETOXI-6-BROMO-4,6-PREGNADIEN-3,20 DIONA
(XXVI).

A 2 g. de epóxido (XXI) se le agregan 22. 4 ml de ácido
de acético glacial, 1.6 ml de HBr al 30% en ácido acético glaci
cial. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambient
e y una hora más se calienta a reflujo.

La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo,
se neutraliza con NaHCO_3 y se lava con agua, se seca con sulf
fato de so dio anhidro y se evapora el disolvente en rotava -
por.

La mezcla obtenida se cromatógrafia en columna de síl
lica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 70/30.

Se extrae el producto menos polar y se recristaliza -
de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano, obteniéndose -
0.99 g del producto bromado (XXVI) que corresponde al 42% del
rendimiento teórico.

El producto se caracteriza por las siguientes propied
dades:

p.f. = 151-4d°C

P.M. = 450 g/mol.

UV: λ máx = 290 nm.

I.R. señales en: 500 cm^{-1} (C-Br), 2990 cm^{-1} (CH_3 -).

(30)

-CH₂) 1740 cm⁻¹ (C = O en C₂₀), 1660 y 1620 cm⁻¹ (C = O con -
jugado con el dieno), 1250 cm⁻¹ (C-O-C en C₁₇).

R.M.N.: 0.7 ppm s(CH₃- de C₁₈), 1.2 ppm s(CH₃- de -
C₁₉) 2.1 ppm s(CH₃- de C₂₁), 2.15 ppm s(CH₃- de acetoxi), 6.5
ppm s(H en C₄ + H en C₇).

SINTESIS DE 17 α -ACETOXI-6-HALO-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20 DIONA
(XIII Y XXVII).

Se disolvieron 1 g de 17 α -acetoxi-6-halo-4,6-pregna-
dien-3,20-diona y 1 g de DDQ (Dicloro-Diciano-Benzoquinona) -
en 200 ml de dioxano anhidro caliente, se reflujo la mezcla -
de reacción por 21 horas. La mezcla de reacción se dejó en -
friar, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor.

El residuo se disolvió en cloroformo y se pasó por -
una columna empacada con 30 g de alúmina neutra, usando como
eluyente acetato de etilo, colectándose la primera fracción.
Se evaporó el disolvente y el residuo sólido se recristalizó
de acetato de etilo-éter isopropílico, se filtró y se lavó --
con éter isopropílico obteniéndose un rendimiento de 80% en -
ambos casos.

El compuesto 17 α -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3
20-diona (XXIII) se caracterizó por las siguientes propieda -
des:

p.f. = 153-6°C

UV: $\lambda_{\text{máx}_1}$ = 260 nm y $\lambda_{\text{máx}_2}$ = 300 nm.

P.M. = 402 g/mol.

I.R.: 2920 cm^{-1} (CH_3 -, $-\text{CH}_2$ -), 1720 cm^{-1} (C=O del --
acetoxi en C_{17}), 1705 cm^{-1} (C=O de C_{20}), 1640 cm^{-1} (C=O de C_3)
1600 cm^{-1} (C = C alifáticas), 1230 cm^{-1} (acetoxi en C_{17}), 1375

cm^{-1} (CH_3^-).

R.M.N.: 07 ppm s(CH_3^- de C_{18}), 1.2 ppm s(CH_3^- de C_{19})
 2 ppm s(CH_3^- de C_{21}), 2.1 ppm s(CH_3^- de acetoxi), 6.2 ppm do-
 ble de dobles (H en C_2), 6.2 ppm señal traslapada d(H en C_7 , --
 6.5 ppm d(H en C_4), 7 ppm d(H en C_1).

El compuesto 17 α -acetoxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,
 20-diona, se caracterizó por las siguientes propiedades:

El p.f. no se pudo determinar porque el compuesto no -
 cristalizó.

P.M. = 448 g/mol.

UV: $\lambda_{\text{máx}_1}$ = 260 nm y $\lambda_{\text{máx}_2}$ = 300 nm.

I.R.: 2960 cm^{-1} (metilos y metilenos), 1720 cm^{-1} - -
 (C = O del acetoxi en C_{17}), 1700 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1640 cm^{-1}
 (C=O en C_3), 1600 cm^{-1} (insaturación alifática), 1230 cm^{-1} -
 (acetoxi en C_{17}).

R.M.N.: 0.7 ppm s(CH_3^- de C_{18}), 1.2 ppm s(CH_3^- de C_{19}),
 2ppm s(CH_3^- de C_{21}), 2.1 ppm s(CH_3^- de acetoxi en C_{17}), 6.2
 ppm doblete ligeramente desdoblado (doble de dobles) por el -
 protón en C_4 (H en C_2), 6.4 ppm de (H en C_7), 6.6. ppm d(H en
 C_4), 7 ppm doblete con J = 12 Hz (H en C_1).

SINTESIS DE 17OC-HIDROXI-6-HALO-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA (XXIV Y XXVIII).

A 1 g de 17^{ac}-acetoxi-6halo-1,4,6-pregnatrien-3,20 - diona (XXIII y XXVII) disueltos en 100 ml de metanol, se adicionaron a ambas 50 ml de solución acuosa de NaOH al 1%, la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por -- tres horas; se enfrió y se extrajo tres veces con acetato de etilo, después se lavó la fase orgánica con agua y se secó - con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente en rotavapor.

El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y - se cromatografió en columna de sílica eluyendo con una mezcla de hexano acetato de etilo 70/30, recolectando la fracción me nos polar. Se evaporó el disolvente y se recristalizó de acetato de etilo-hexano; se filtró y se lavó con un poco de hexano frío, obteniéndose en el caso del derivado clorado (XXIV) 0.54 g que corresponden al 60% del rendimiento teórico.

En el caso del producto bromado (XXVIII) se obtuvie - ron 0.36 g correspondientes al 40% del rendimiento teórico.

El producto clorado (XXIV) se caracterizó por las si - guientes propiedades:

p.f. = 174-6°C

P.M. = 360 g/mol.

UV: $\lambda_{\text{máx}_1}$ = 270 nm y $\lambda_{\text{máx}_2}$ = 310 nm.

I.R. 3470 cm^{-1} (-OH en C₁₇), 2970 cm^{-1} (CH₃-, -CH₂-), 1730 cm^{-1} (C=O en C₂₀), 1650 cm^{-1} (C=O en C₃ conjugado), 1620 cm^{-1} (C=C en C₁, C₄, C₆), 820 cm^{-1} (C-C₁ en C₆).

R.M.N. 0.8 ppm s(CH₃- de C₁₈), 1.2 ppm s(CH₃- de C₁₉), 2.3 ppm s(CH₃- de C₂₇), 3 ppm singulete que desaparece con D₂O (H del hidroxilo en C₁₇), 6.2 ppm doble de dobles (H en C₂), 6.2 traslapado d(H en C₇), 6.6 ppm s(H en C₄), 7 ppm doblete con J = 12 Hz (H en C₁).

El producto bromado (XXVIII) se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 220-5°C.

P.M. = 406 g/mol.

UV: $\lambda_{\text{máx}_1}$ = 265 nm y $\lambda_{\text{máx}_2}$ = 310 nm.

I.R. 3500 cm^{-1} (-OH en C₁₇), 3015 cm^{-1} (C=C), 1720 cm^{-1} (C=O en C₂₀), 1660 cm^{-1} (C=O en C₃), 1610 cm^{-1} (C=C insaturación alifática), 1470 y 1380 cm^{-1} (CH₃-, -CH₂-), 500 cm^{-1} (C-Br en C₆).

R.M.N. 0.8 ppm s(CH₃- de C₁₈), 1.2 ppm s(CH₃- de C₁₉), 2.2 ppm s(CH₃- de C₂₁), 3 ppm singulete que integra para uno y desaparece con D₂O (H del hidroxilo en C₁₇), 6.2 ppm doble de dobles (H en C₂ + H en C₇), 6.5 ppm s(H en C₄), 7 ppm doblete con J = 12 Hz (H en C₁).

SINTESIS DE 17 α -TRIFENILMETOXI-6-HALO-1,4,6-PREGNATRIEN --
3.20-DIONA (XXV) Y (XXIX).

Se trataron el producto clorado (XXIV) por un lado y el producto bromado por otro lado (XXVIII), con las mismas - condiciones de reacción, de la siguiente forma:

A 280 mg de 17 α -hidroxi-6-halo-1,4,6-pregnatrien-3, 20-diona, se le agregó 280 mg de cloruro de trifenilmetano y 28 ml de piperidina anhidra.

La mezcla de reacción se reflejó durante 24 horas, se dejó enfriar, se eliminaron 2 terceras partes del disolvente, se adicionó agua para precipitar el producto, se filtró y el precipitado se lavó con agua.

El producto crudo se recristalizó de acetato de etilo o de metanol.

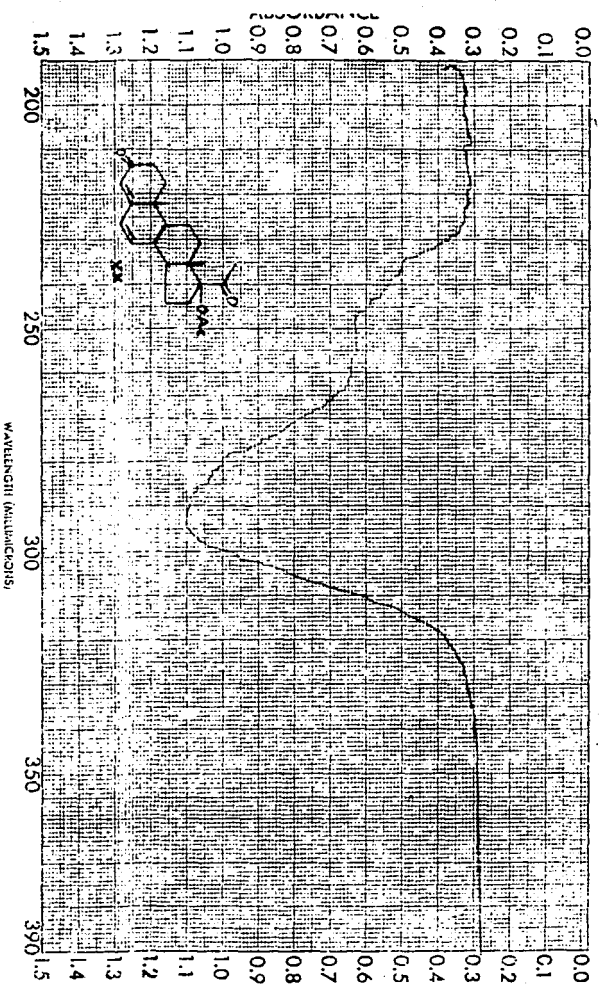
De esta reacción se aisló materia prima y un compuesto no esteroideal en ambas reacciones; el cual, no se pudo -- identificar. El p.f. de este producto en ambos casos fue de 144-6 °C.

Esta reacción se probó utilizando como base piridina

y no dió ningún resultado, se cambió la piridina por piperidi
na y los resultados fueron negativos en ambos casos.

Anteriormente se había probado esterificar con derivad
dos del ácido bencílico pero se fracasó en el intento al --
igual que al tratar de eterificar con bromuro de bencilo, por
lo tanto se deduce que es muy difícil eterificar o esterifi--
car con radicales grandes un oxhidrilo terciario en posición
17 de un esteroide.

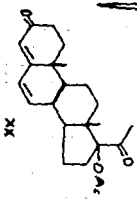
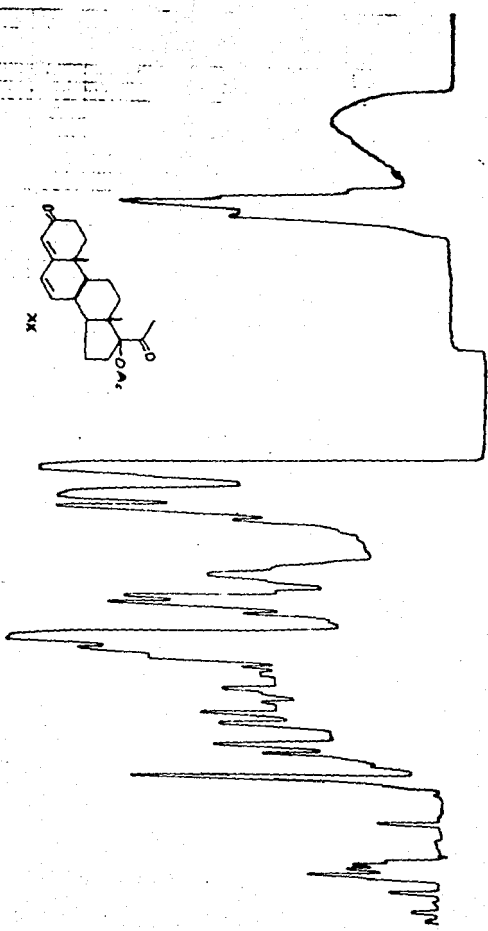
E S P E C T R O S C O P I A



SAMPLE	CURVE NO.	SCAN SPEED	OPERATOR
ORIGIN	CONC.	CELL	DATE
SOLVENT	CELL PATH	REFERENCE	
		NO. ANKS.	

PERKIN-ELMER

PART NO. 207-1511



100%
100
200
300
400
500
PPM

12
10-12
10-12

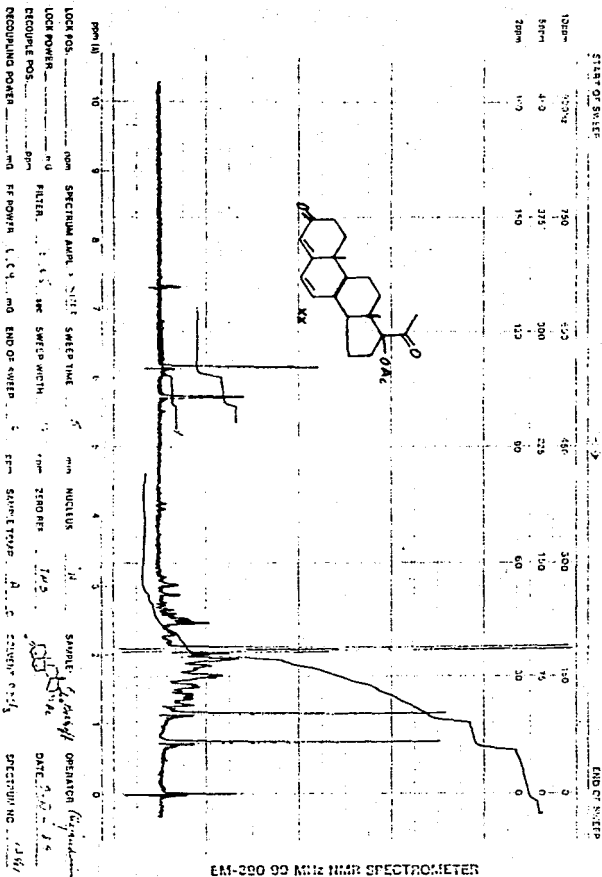
1000

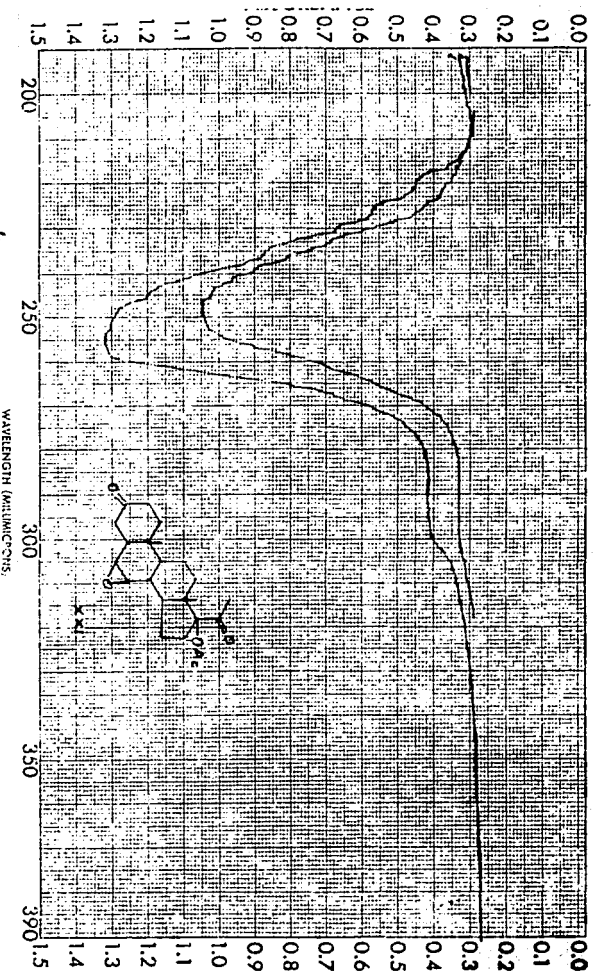
1000



varian instrument division

palo alto, california



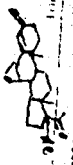


SAMPLE _____	CLISE NO. _____	SCAN SPEED <i>1.5</i> _____	OPERATOR <i>...</i> _____
ORIGIN _____	CONC. _____	SPLIT _____	DATE _____
SOLVENT _____	CELL PATH _____	REMARKS _____	
REFERENCE _____			

FA81 NO. 2021311 55°

PERKIN-ELMER

UNIVERSITY OF BRISTOL



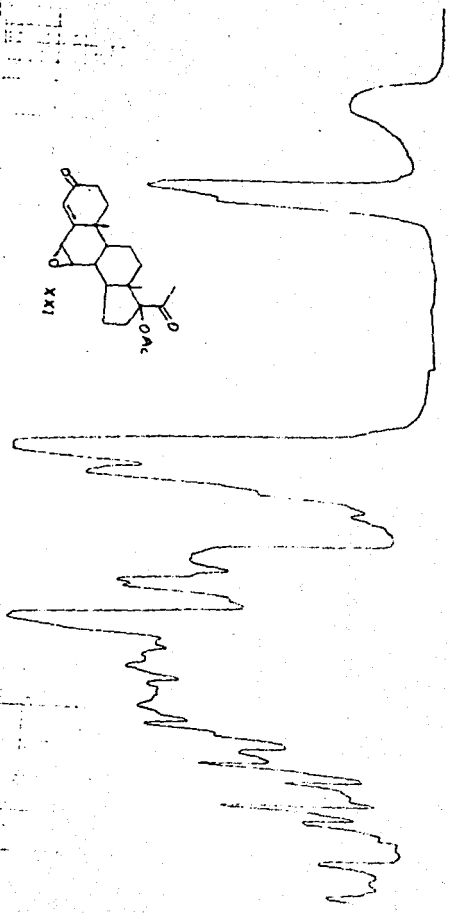
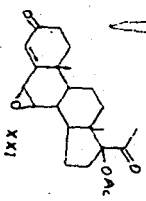
Patella

6 XI

Quick

19-21-49

21730





varian instrument division

MODEL M85A

partially saturated

100MHz
500MHz
300MHz
150MHz

900MHz
450MHz
150MHz

750MHz
375MHz
150MHz

600MHz
300MHz
150MHz

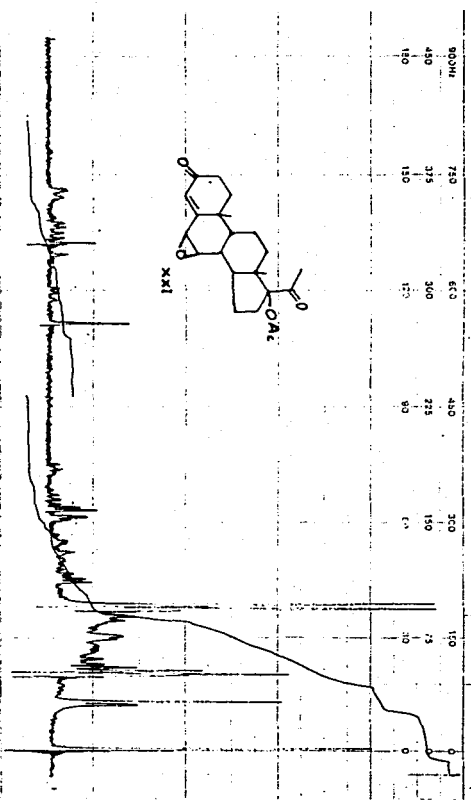
450MHz
225MHz
90MHz

300MHz
150MHz
75MHz

150MHz
75MHz
30MHz

START OF SWEEP

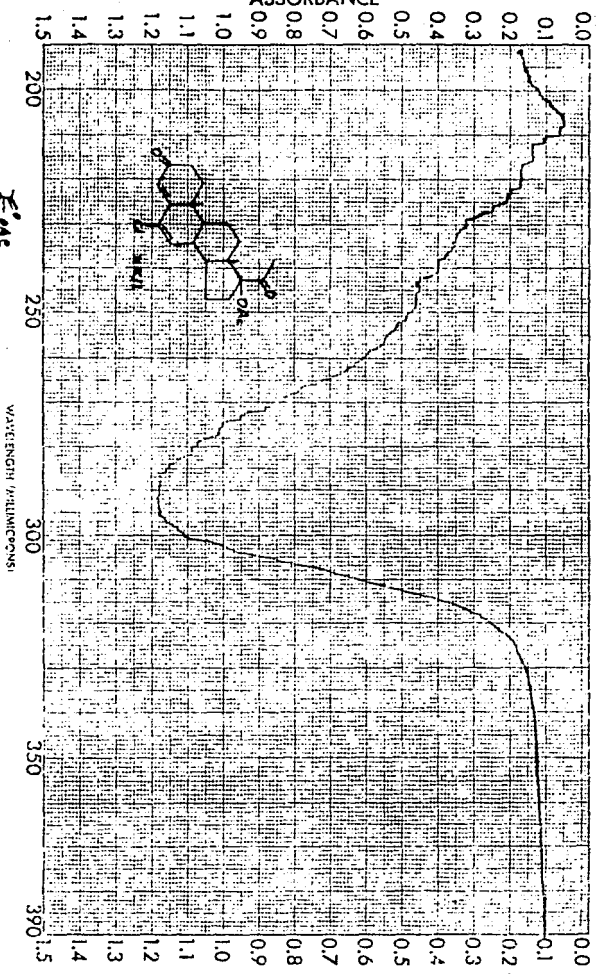
END OF SWEEP




LOCK POS. 10
 LOCK FREQ. 100
 LOCK POWER 100
 LOCK FILTER 100
 LOCK MODE 100
 LOCK SWEEP 100
 LOCK SWEEP TIME 100
 LOCK SWEEP RATE 100
 LOCK SWEEP RANGE 100
 LOCK SWEEP START 100
 LOCK SWEEP STOP 100
 LOCK SWEEP CENTER 100
 LOCK SWEEP WIDTH 100
 LOCK SWEEP HEIGHT 100
 LOCK SWEEP AREA 100
 LOCK SWEEP VOLUME 100
 LOCK SWEEP PHASE 100
 LOCK SWEEP POLARITY 100
 LOCK SWEEP SENSITIVITY 100
 LOCK SWEEP RESOLUTION 100
 LOCK SWEEP STABILITY 100
 LOCK SWEEP ACCURACY 100
 LOCK SWEEP REPEATABILITY 100
 LOCK SWEEP DYNAMIC RANGE 100
 LOCK SWEEP LINEARITY 100
 LOCK SWEEP FLATNESS 100
 LOCK SWEEP SMOOTHNESS 100
 LOCK SWEEP NOISE 100
 LOCK SWEEP INTERFERENCE 100
 LOCK SWEEP ARTIFACTS 100
 LOCK SWEEP TUNING 100
 LOCK SWEEP PHASE LOCKING 100
 LOCK SWEEP AUTO TUNING 100
 LOCK SWEEP AUTO PHASE 100
 LOCK SWEEP AUTO GAIN 100
 LOCK SWEEP AUTO OFFSET 100
 LOCK SWEEP AUTO RANGE 100
 LOCK SWEEP AUTO CENTER 100
 LOCK SWEEP AUTO WIDTH 100
 LOCK SWEEP AUTO HEIGHT 100
 LOCK SWEEP AUTO AREA 100
 LOCK SWEEP AUTO VOLUME 100
 LOCK SWEEP AUTO PHASE 100
 LOCK SWEEP AUTO POLARITY 100
 LOCK SWEEP AUTO SENSITIVITY 100
 LOCK SWEEP AUTO RESOLUTION 100
 LOCK SWEEP AUTO STABILITY 100
 LOCK SWEEP AUTO ACCURACY 100
 LOCK SWEEP AUTO REPEATABILITY 100
 LOCK SWEEP AUTO DYNAMIC RANGE 100
 LOCK SWEEP AUTO LINEARITY 100
 LOCK SWEEP AUTO FLATNESS 100
 LOCK SWEEP AUTO SMOOTHNESS 100
 LOCK SWEEP AUTO NOISE 100
 LOCK SWEEP AUTO INTERFERENCE 100
 LOCK SWEEP AUTO ARTIFACTS 100
 LOCK SWEEP AUTO TUNING 100
 LOCK SWEEP AUTO PHASE LOCKING 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO TUNING 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO PHASE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO GAIN 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO OFFSET 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO RANGE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO CENTER 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO WIDTH 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO HEIGHT 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO AREA 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO VOLUME 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO PHASE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO POLARITY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO SENSITIVITY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO RESOLUTION 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO STABILITY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO ACCURACY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO REPEATABILITY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO DYNAMIC RANGE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO LINEARITY 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO FLATNESS 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO SMOOTHNESS 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO NOISE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO INTERFERENCE 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO ARTIFACTS 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO TUNING 100
 LOCK SWEEP AUTO AUTO PHASE LOCKING 100

OPERATOR
 DATE
 VOLUME

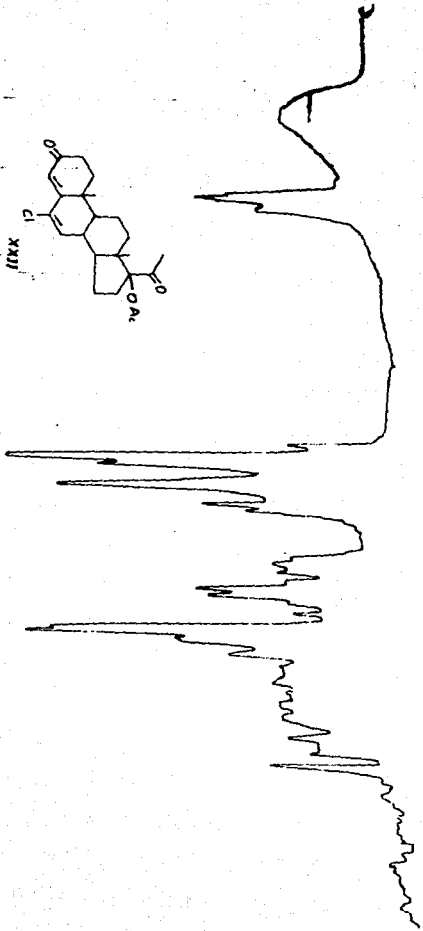
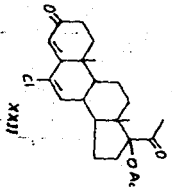
GM-200 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE		CLAVE NO.	6040	SCAN SPEED	700	OPERATOR	Clark
ORIGIN	S. Pettit	ST. NO.		SLOT	25	DATE	10-11-81
SOVENT	Hexane	CELL PATH	1 cm	RT. AVG.			
		PREP. BY	and J. G. Todd				

PART NO. 202-1311 (20)

PERKIN-ELMER



Diethyl ether
 Diethyl ether
 Diethyl ether

1000
 800
 600
 400
 200

12.1
 12.1
 12.1

12.1
 12.1
 12.1

12.1
 12.1
 12.1

partial



varian instrument division

Model A-60 High Resolution NMR Spectrometer

5348 PPM F1

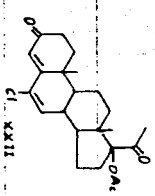
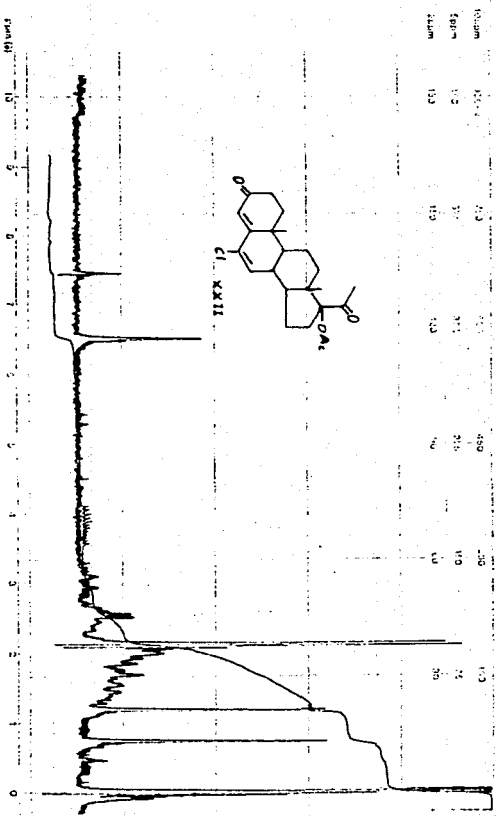
Volume 100.0
 Scale 10.0
 Gain 10.0

100.0
 100.0
 100.0
 100.0
 100.0
 100.0

4500
 210
 110
 110
 110
 110

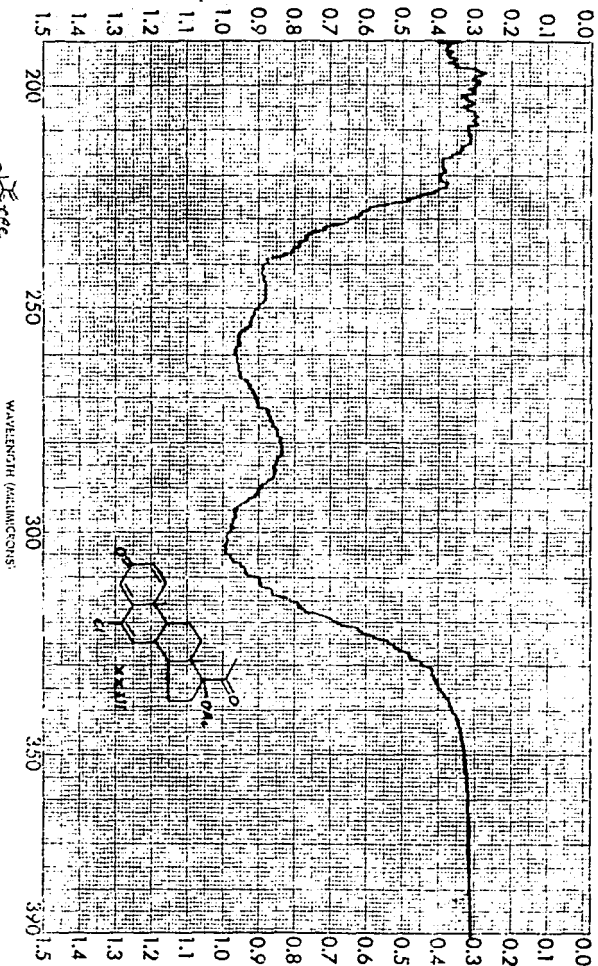
110
 110
 110

PPM F1



EM-605 60 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. LOCK POWER. DECOUPLE +05. DISCHARGING POWER. SPM SPECTRUM AVER. 3. A SWEEP TIME. 5. MIN. INTEGR. 10. SAMPLE. OFFRANCH. DATE. SPECTRUM NO. 1115.



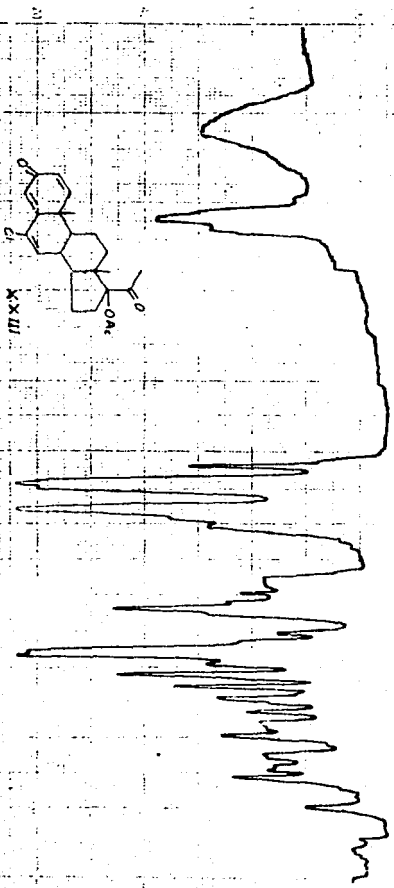
SAMPLE <i>K1141</i>	CURVE NO. <i>6060</i>	SCAN SPEED <i>rapid</i>	OPERATOR <i>dlh</i>
ORIGIN <i>W. Parke</i>	CONC.	SLOT <i>25</i>	DATE <i>4-17-55</i>
SOLVENT <i>EtOH</i>	CELL PATH <i>1 cm</i>	REFRANKS	
	REFERENCE <i>K1141</i>		

PART NO. 202-1511 "35"

PERKIN-ELMER

TRANSMISSION (%)

PERMANENT RECORD
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50



WAVENUMBER (CM⁻¹)

4000 3000 2000 1000 500

WAVELLENGTH (MICRONS)

2.5 3.0 5.0 10.0 20.0

WAVENUMBER (CM⁻¹)

4000 3000 2000 1000 500

WAVELLENGTH (MICRONS)

2.5 3.0 5.0 10.0 20.0

PREPARED BY: *[Signature]*

DATE: *[Date]*

LABORATORY: *[Lab Name]*

ASSIGNMENT: *[Assignment Name]*

DATE: *[Date]*

ANALYST: *[Analyst Name]*

CONCENTRATION: *[Concentration]*

CELL PATH: *[Cell Path]*

REFERENCE: *[Reference]*

ORIGINAL: *[Original Name]*

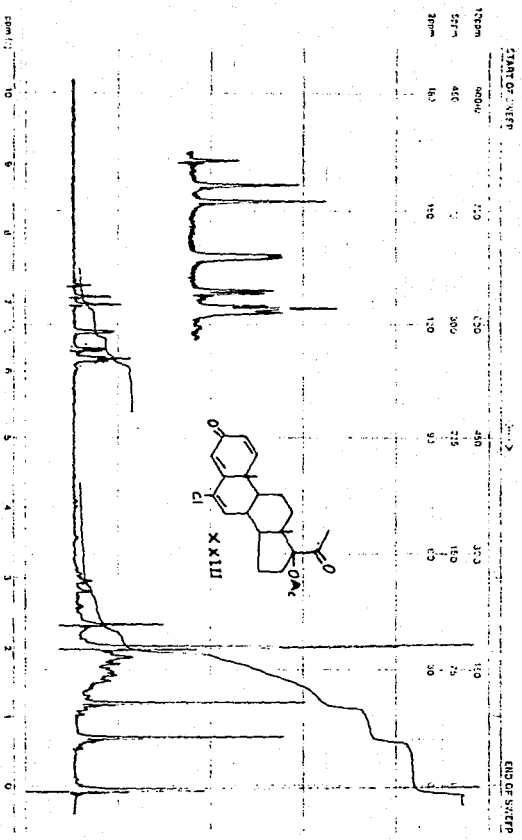
REPRODUCED: *[Reproduced Name]*



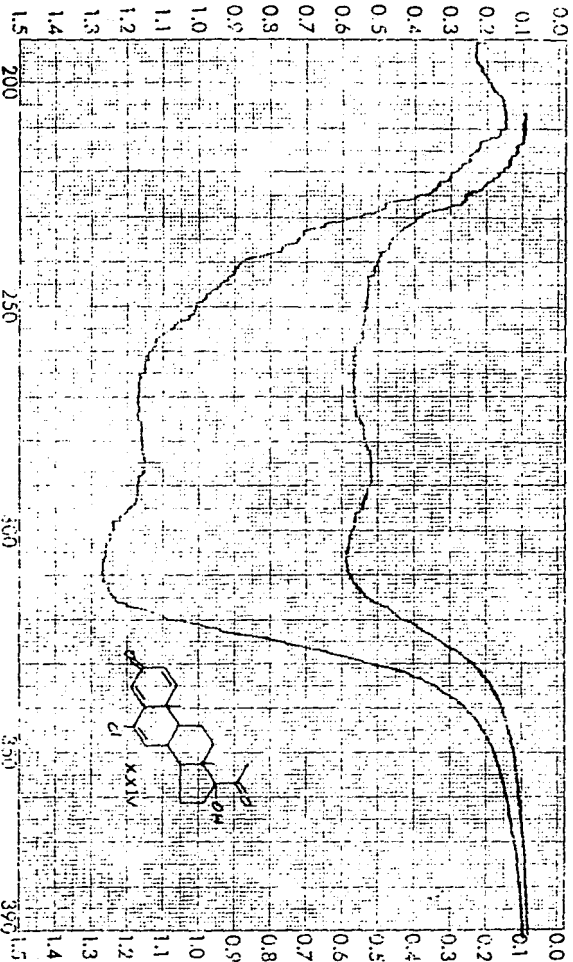
varian instrument division

palo alto, california

LCX-100S ppm SPECTRUM AXL 3.0 SWEEP RATE 5 min NUCLEUS 13C
 ION POWER 400 W FILTER 1.0 sec SWEEP WIDTH 6.0 ppm ZERO REF. 0
 DECOUPLING POS. 150 Hz POWER 1.0 sec END OF SWEEP 3 ppm SAMPLE TEMP 25 C SOLVENT POS. 1
 OPERATOR N. M. J.
 DATE 6-1-63
 SPECTRUM NO. 24



EM-500 50 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE	CUVE NO.	SCAN SPEED	OPERATOR
<i>W. S. Hestoff</i>	<i>PC 25</i>	<i>2000</i>	<i>Chick</i>
ORIGIN - <i>W. S. Hestoff</i>	CELL PATH	DATE	<i>12-10-59</i>
<i>PC 211</i>	REFERENCE	SC. JAMES	
SOVENT			

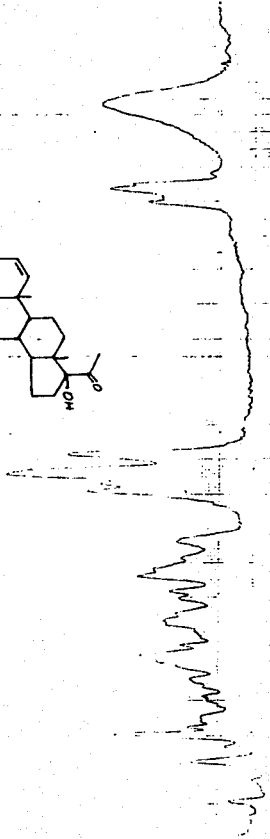
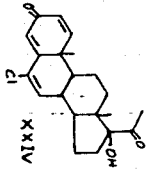
PART NO. 2021511 75*

PERVINA FLAEP

7. Sigman & Lipp

1964, p. 43

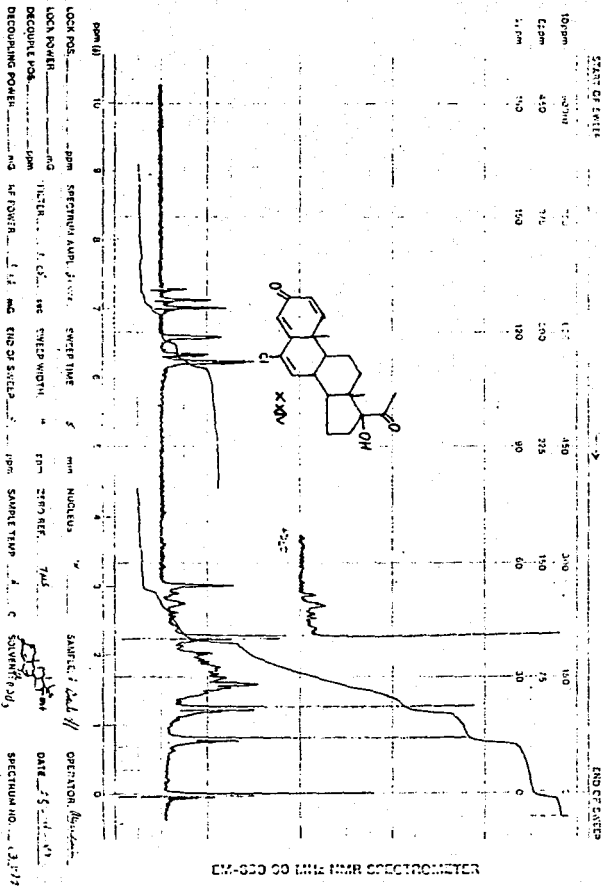
1964, p. 43

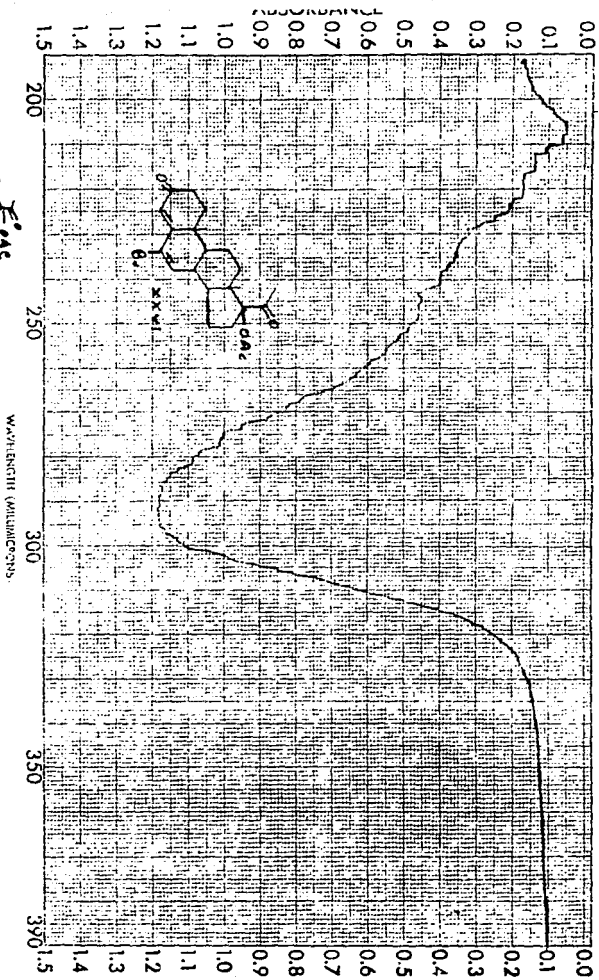




varian instrument division

Palo Alto, California

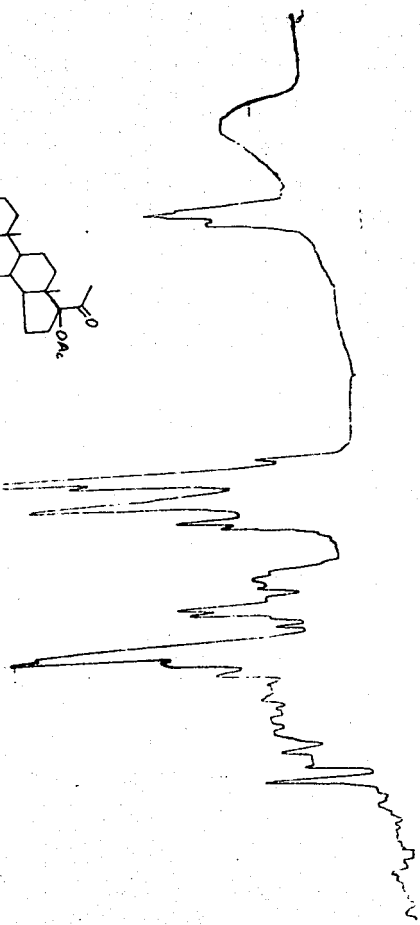
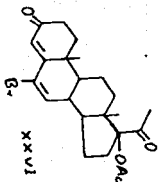




SAMPLE		CLIVE NO.	6040	SCAN SPEED	mp	OPERATOR	Clark
ORIGIN	G. P. Gault	CONC.		SIT	25	DATE	11-11-89
SOVENT	Hexane	CELL PATH	1 cm	REFERENCE	with Hexane	REMARKS	

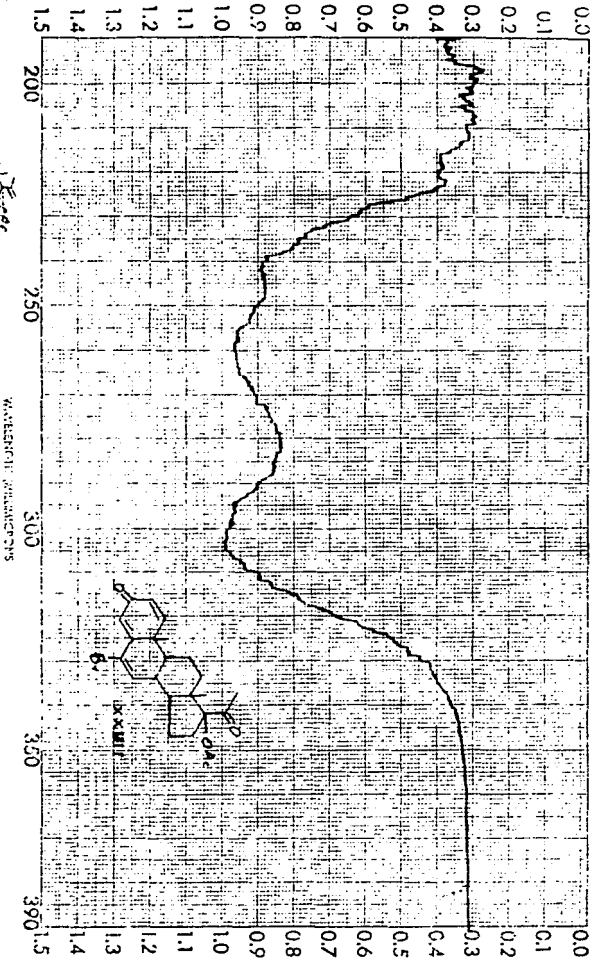
PAPER NO. J02-1511-33

PERKIN-ELMER



NAME:
 NO. :
 DATE:
 TIME:
 INSTRUMENT:
 SOLVENT:
 CONCENTRATION:
 TEMPERATURE:
 OPERATOR:
 COMMENTS:
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%
 100%

100% 100% 100%

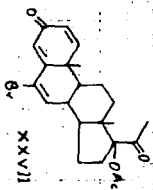


SAMPLE <i>6c</i>	CURVE NO. <i>616 C</i>	SCAN SPEED <i>2000</i>	OPERATOR <i>W.H.L.</i>
ORIGIN <i>W. H. H. Hoff</i>	CONC. <i>1.00</i>	SLOT <i>15</i>	DATE <i>9-11-55</i>
SOLVENT <i>EtOH</i>	CELL PATH <i>1.00</i>	STRAY LIGHT <i>0.00</i>	
	REFERENCE <i>EtOH</i>		

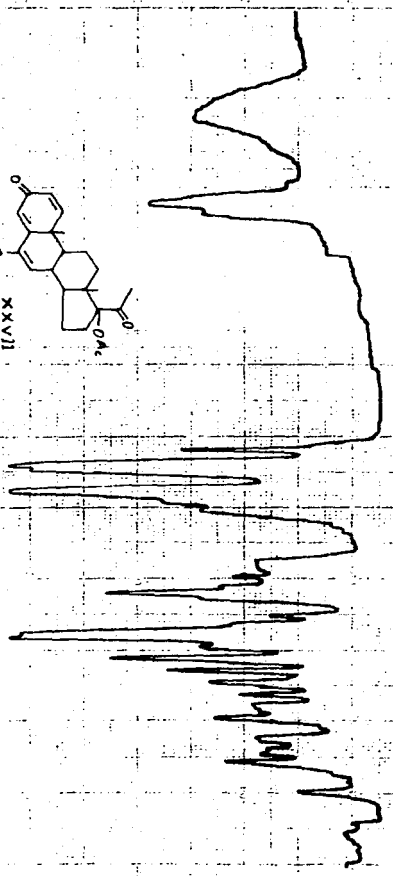
PART NO. 2921311-55*

PERKIN-ELMER

TRANSMISSION (%)



25
 20
 15
 10
 5
 0
 5 10 15 20 25
 WAVELENGTH (microns)



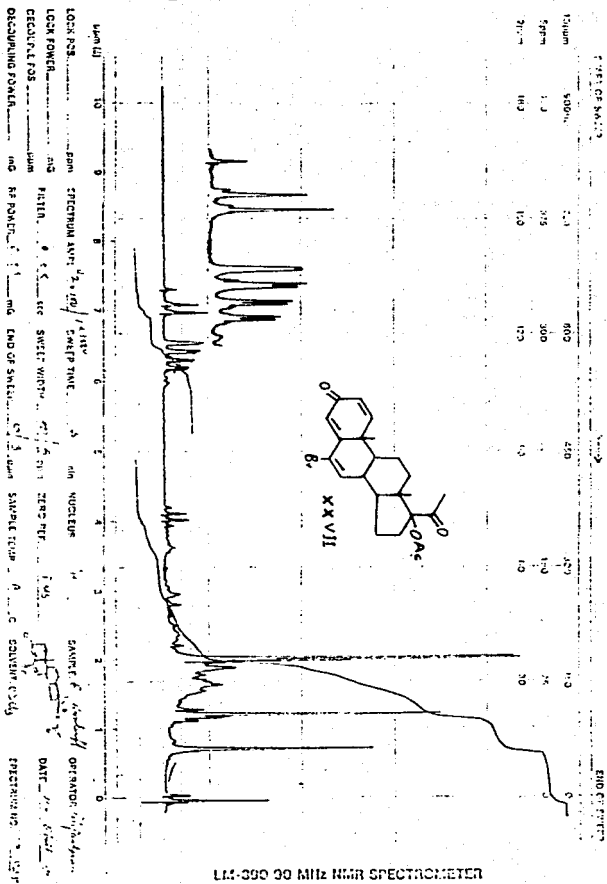
CONTAINER NO. 72
 DATE 10/1/54
 ANALYST R. B.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

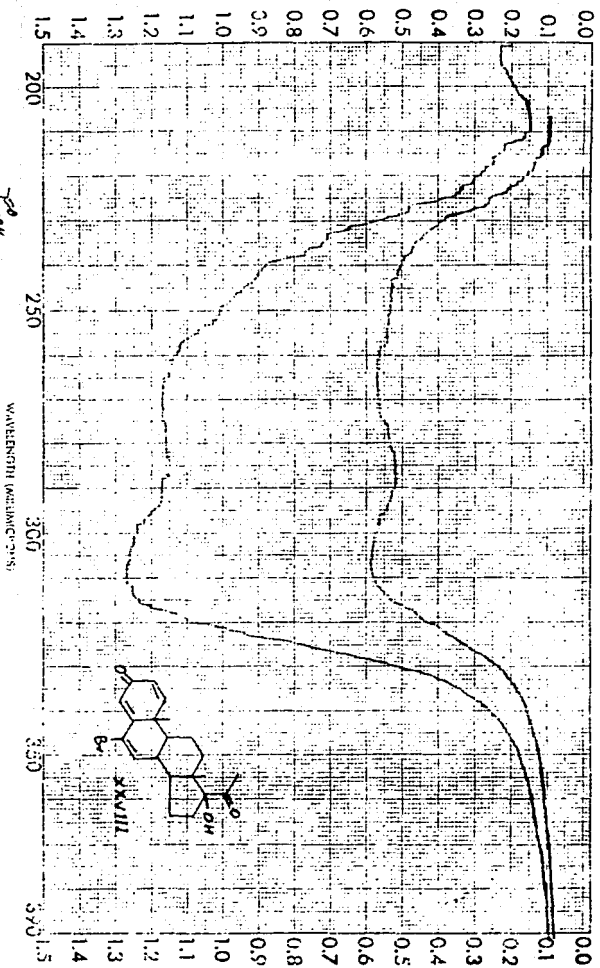


varian instrument division

palo alto, cal., usa



LM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE: <i>BI</i>	CURVE NO. <i>6075</i>	SCAN SPEED: <i>2000</i>	OPERATOR: <i>Blck</i>
ORIGIN: <i>D. S. Bassoff</i>	CONC. <i>1.00</i>	CELL PATH: <i>1.00</i>	DATE: <i>11-11-58</i>
SOLVENT: <i>MeOH</i>	REFERENCE: <i>MeOH</i>	REMARKS:	

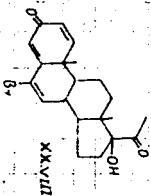
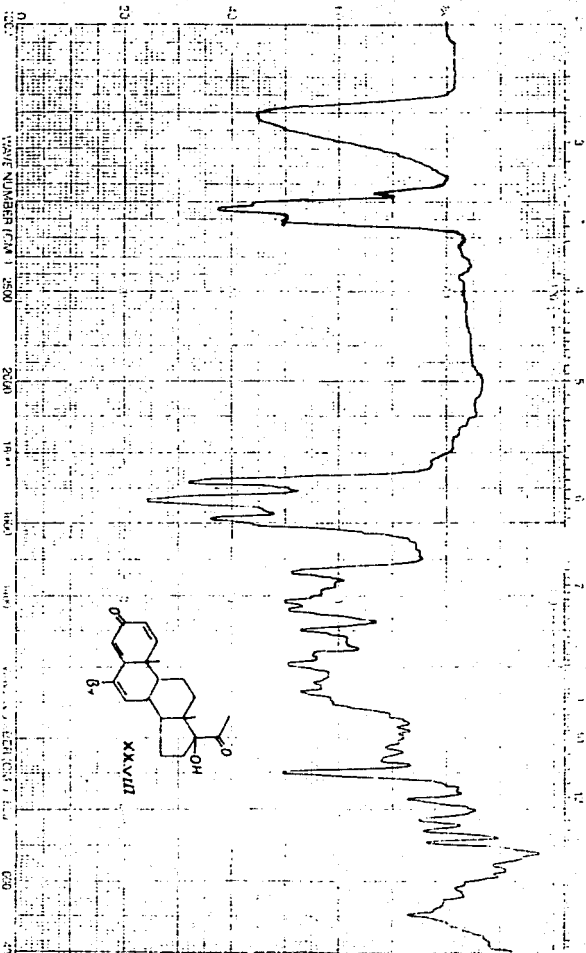
PART NO. 2031511-95*

PERKIN-ELMER

PERKIN ELMER

CHAR. 149-150

TRANSMISSION (%)

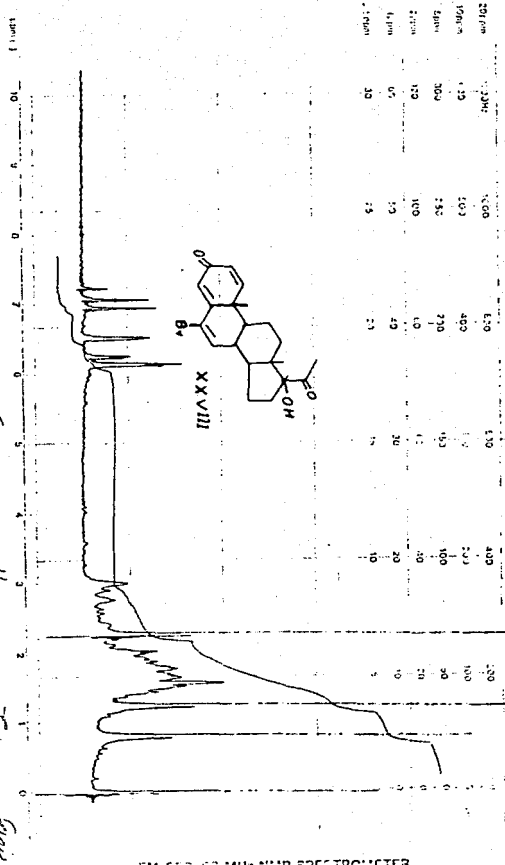
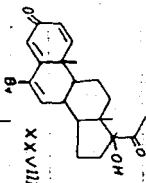


EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCALING	DRIVE	DATE
SLIT PRESSURE					
SAMPLE					
PREP. IN					
WAVELENGTH					
WAVE NUMBER (CM ⁻¹)	2500	2000	1500	1000	500
EMANSCHE					
HELMHOLTZ					
COUPLER					
CONCENTRATION					
CELL PATH					
REFERENCE					

TABLE OF SPECTRA

20 ppm	200	% CD	E 50	130	400
156.6	1.25	10.3	400	100	200
8.0	300	2.5	230	100	100
2.0	120	100	1.0	1.0	10
1.0	0.5	1.9	40	30	20
0.1 ppm	30	2.5	2.1	2.1	10

TABLE OF SPECTRA



LITERATURE
 CHEMICAL
 STRUCTURE
 ppm SELECTION ANGLE
 mg FILTER
 mg OF SUBSTANCE
 SET SAMPLE WIDTH
 mg END OF SWEEP
 mm SAMPLE TEMP
 SWEEP TIME
 mm SCALE
 ppm SCALE
 SAMPLE TIME
 DATE
 OPERATOR
 ANALYST

EM-600 60 MHz NMR SPECTROMETER

C O N C L U S I O N E S

C O N C L U S I O N

El propósito del presente trabajo fue sintetizar el 17-alfa-hidroxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. Este objetivo fue alcanzado y actualmente, este compuesto, está siendo evaluado farmacológicamente como antiandrógeno.

Se ha observado en síntesis realizadas anteriormente en este laboratorio, que al introducir un grupo voluminoso en posición 17-alfa, este tiende a aumentar su actividad antiandrogénica; por lo que se intentó introducir un grupo trifenil-metoxi en esta posición.

Este objetivo no se alcanzó, debido al gran impedimento estérico que presenta esta posición frente a un grupo de esta naturaleza.

B I B L I O G R A F I A

BIBLIOGRAFIA

1. Anello, E.J. and Laubach, G.D. The Dehydrogenation of corticosteroids with Chloranil. *Journal of American - Chemical Society*, 82, 4293, (1960).
2. Arndt, F., *Organic Syntheses, Coll.*, 2, 165, (1943).
3. Bratoeff, E. y Rodríguez, G. Síntesis de un nuevo derivado del pregnano con actividad antiandrogénica potencial, *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, - 13, 1, 20, (1982).
4. Bratoeff, E. and Ligon, S., *Syntheses of New Steroids With Antiandrogenic Activity*, *Rev. Lat. Am. Quim.*, 10, 174, (1979).
5. Briggs, M. and Brotherton, S., *Steroid Biochemistry - and Pharmacology*, Academic Press, New York, (1970).
6. Djerassi, C., *Steroid Reactions*, Holden Day, Inc., San Francisco, (1963).
7. (Fieser, L.F. y Fieser, M., *Esteroides*, 3a Ed. Reinhold, (1959).
8. Fried, J. and Edwards, J.A., *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Van Nostrand Reinhold Company, New - York (1972).
9. Fuji, K., Nakono, S. And Fujita, E., An Improved Method for Methoxymethylation of Alcohols under Mild - Acidic Conditions, *Synthesis*, 274, (1975).

10. Hernandez, C. H. A., Tesis, Síntesis de derivados del pregnano con Actividad antiandrogenica Potencial, -- UNAM, México, (1980).
11. Kline, W., Química de los esteroides, primera edición Compañía Editorial Argentina, S.A., Barcelona, (1970).
12. Krakower, G. and Van Dine, H., The Synthesis of Steroidal Cyclopropane Ketones, Journal of Organic Chemistry, 31, 3407, (1966).
13. Ligon, K., Tesis, Síntesis de derivados de progesterona con Acción Antiandrogénica potencial, UNAM, México, (1978).
14. Makin, H.L.J., Biochemistry of Steroids Hormones, -- Frist Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1975).
15. Manfred, E. W. Burger's, Medicinal Chemistry, Third - Edition, John Wiley and Sons Inc. U.S.A., (1970).
16. Pradhan, S.K. et al, Dehydrogenation of Steroids With D.D.O. Journal of Organic Chemistry Society, 29, - 601, (1964).
17. Pretach, E., Clerc, T., Seibul, J. and Simon, W., Tablas para la elucidación de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, primera edición en español, Alhambra, España, (1980).

18. Romo de V. A., *Productos Naturales de la Flora Mexicana, Limusa, México, (1985).*
19. Sechreing, A. G. *Fr. 1, 4b5, 571 (Cl. C07C), Jan 13, - 1967, Appl Nov. 30, 1965. Selective Epoxidation of - Steroid. C.A. 97, 82329j, (1967).*
20. Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak, A., *Preparation of 4,6,3 oxo steroids, C.A. 64, 14245, (1966).*
21. Turner, A.B. and Ringold, H.S. *Applications of high - potential Quinones, part I, The Mechanism of Dehydrogenation of steroidal Ketones by 2,3-dichloro-5,6- - dicyano-benzoquinone, Journal of Chemical Society, -- 1720, (1967).*
22. Wiechert, R. et al, *Arzneim. Forsh., 17, 1103, (1967) C.A. 97, 114056m, (1967).*