



36
2ej
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS DE 17-ALFA-HIDROXI-4-BROMO-1,4,6-
PREGNATRIEN-3,20-DIONA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO

PRESENTA:

PABLO MARTINEZ P I Ñ A

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F. 1991



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.

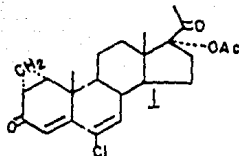
CONTENIDO.

OBJETIVO	1
INTRODUCCIÓN	2
I. GENERALIDADES	6
2. ESQUEMA GENERAL	10
3. DISCUSIÓN.	11
4. PARTE EXPERIMENTAL	17
5. ESPECTROSCOPÍA.	24
CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFIA	47

OBJETIVO

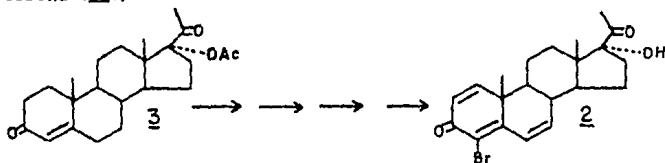
OBJETIVO.

Actualmente, el acetato de ciproterona (1) es el antiandrógeno más usado contra el cáncer de próstata en seres humanos.



Sin embargo su uso se ve limitado al comprobarse que presenta reacciones secundarias, estas se manifiestan como efectos progestacionales no deseados

El objetivo de éste trabajo, es el de crear un fármaco más eficaz que el acetato de ciproterona, y que no tenga reacciones secundarias, es decir que no presente efectos progestacionales. Por lo que se realizó la síntesis parcial del compuesto 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) a partir de un derivado de la progesterona, la 17-alfa-acetoxiprogesterona (3).



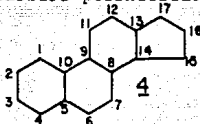
En vista de que el compuesto está reportado en una patente (C.A. 61P, 4453f, (1964).) donde su descripción no es clara, y no se da su evaluación farmacológica, se decidió realizar dicha síntesis parcial. El producto obtenido se evaluará farmacológicamente posteriormente.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

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, siendo la mayoría sustancias cristalinas.

Los esteroides son derivados del ciclopentanoperhidrofentreno (4) hidrocarburo polinuclear alicíclico.

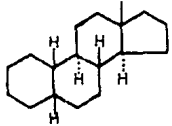
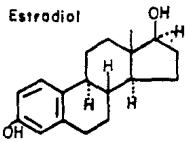
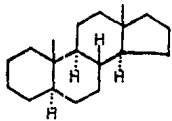
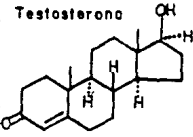
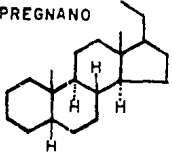
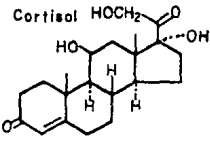
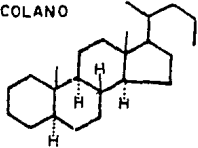
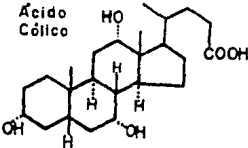
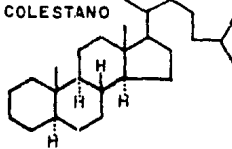
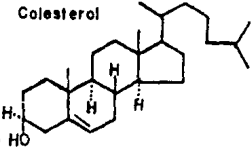


De acuerdo con la naturaleza de las cadenas alifáticas en las posiciones 10, 13, y 17; se clasifican en cinco grupos fundamentales:

- ESTRANO; con un metilo en la posición 13.
- ANDROSTANO; con metilo en las posiciones 10 y 13.
- PREGNANO; con metilo en las posiciones 10 y 13, además un etilo en la posición 17.
- COLANO; con metilo en las posiciones 10 y 13, además de una cadena de cinco átomos de carbono en la posición 17.
- COLESTANO; con metilo en las posiciones 10 y 13, además de una cadena alifática de ocho carbonos en la posición 17.

Estos grupos incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, además de estos existen otros como lo son: las hormo-

CLASIFICACION DE LOS ESTEROIDES

Grupo	Ejemplo	Acción Farmacológica
<p>ESTRANO</p> 	<p>Estradiol</p> 	<p>Hormona Sexual Femenina</p>
<p>ANDROSTANO</p> 	<p>Testosterona</p> 	<p>Hormona Sexual Masculina</p>
<p>PREGNANO</p> 	<p>Cortisol</p> 	<p>Hormona de la corteza Suprarrenal</p>
<p>COLANO</p> 	<p>Ácido Cólico</p> 	<p>Ácido Biliar</p>
<p>COLESTANO</p> 	<p>Colesterol</p> 	

nas adrenocorticoides, las sapogeninas y algunos alcaloides.

Los esteroides adquieren cada vez mayor importancia en la medicina moderna, debido a su gran trascendencia fisiológica y farmacológica, abarcando desde el control del embarazo al tratamiento de artritis, desde la corrección de ciertas anormalidades hormonales al tratamiento de la dermatitis, y desde la prevención del aborto a la detención de ciertos cánceres (como el de próstata).

Los esteroides han sido protagonistas de una extensa investigación química, que colaborando con la investigación médica tratan de desarrollar nuevos derivados esteroideos, sintéticos, que tengan acción fisiológica y farmacológica más eficaz que los usados hoy en día, tratando de disminuir al mínimo la toxicidad y los efectos progestacionales.

En la actualidad el antiandrógeno más potente que se conoce en el mercado es el acetato de ciproterona (1), sin embargo este fármaco tiene efectos progestacionales no deseados (azoospermia, escasa atrofia de los conductos seminíferos, ginecomastia, etc.) limitando su uso en pacientes masculinos; razón por la cual este proyecto de investigación está dirigido al desarrollo de derivados de la progesterona que presenten actividad antiandrógena y el mínimo de efectos progestacionales.

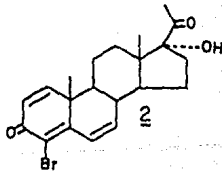
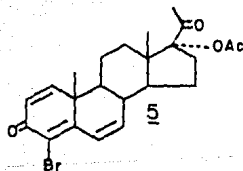
Con base en su estructura química, se ha determinado que la actividad del acetato de ciproterona está dada por:

- 1) La estructura casi plana de la molécula.
- 2) Dos dobles enlaces en los carbonos 4 y 6.
- 3) Un grupo ciclotileno en los carbonos 1 y 2.

- 4) Dos grupos cetónicos en los carbonos 3 y 20.
- 5) 1 halógeno (cloro) en el carbono 6.
- 6) Así como un grupo acetoxi en el carbono 17.

Con frecuencia, variaciones pequeñas en la estructura de las moléculas esteroidales originan variaciones amplias en las actividades fisiológica y farmacológica.

Tomando en cuenta lo anterior, se procedió a realizar la síntesis parcial de un homólogo del acetato de ciproterona. Utilizando la 17-alfa-acetoxiprogesterona (3), haciéndole las siguientes modificaciones: introducir un sustituyente electro-negativo (bromo) en el carbono 4; así como dobles ligaduras en los carbonos 1 y 6; por último la hidrólisis del ester del carbono 17. La hidrólisis permitirá comparar la actividad farmacológica de dos grupos: el ester del esteroide, 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5); y del hidroxilo del esteroide, 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2).

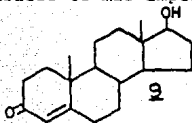


1 . GENERALIDADES

I. GENERALIDADES.

6

Los andrógenos son hormonas esteroidales responsables de los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios de los animales machos y son secretados por los testículos. Entre los andrógenos naturales el más importante es la testosterona (9)



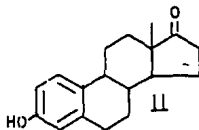
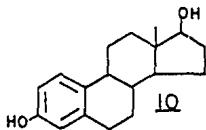
secretadas por las células de Leydig, las cuales se encuentran en los testículos. Otros órganos como el hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima en la elaboración de andrógenos. En la mujer, los ovarios y las glándulas adrenales secretan cantidades mucho más pequeñas de testosterona.

La secreción de testosterona influye en el desarrollo del carcinoma de próstata (órgano sexual masculino primario), de manera que se trata de un cáncer hormonodependiente. En esta forma el tumor es activado por los andrógenos y es inhibido por: castración, administración de estrógenos, y por los antiandrógenos.

Los antiandrógenos son generalmente esteroides de origen natural o sintético, que bloquean los receptores androgénicos en los órganos blancos; se trata de un proceso de competencia con los andrógenos del organismo por unirse a la misma proteína receptora (antagonismo del tipo competitivo), que impide la acción de los andrógenos sobre los órganos sexuales secundarios como: vesículas seminales y próstata.

Se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio, y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen en tamaño y en su función secretora. Por esta razón, estos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento de varias enfermedades: en especial el cáncer de próstata, otras afecciones de la próstata, acné, el exceso de vello y virilización en mujeres, la pubertad precoz en niños.

Los estrógenos, como el estradiol (10) y la estrona (11), 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

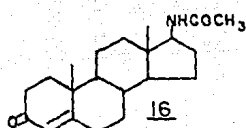
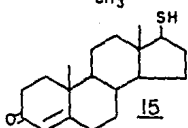
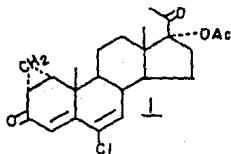
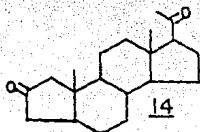
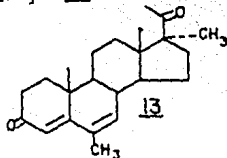
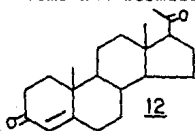


últimos. Los efectos sobre el hipotálamo y la hipófisis al disminuir la secreción de gonadotropinas, puede inhibir también la secreción de testosterona; pero sus efectos secundarios en el hombre limitan su acción como fármacos.

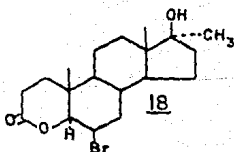
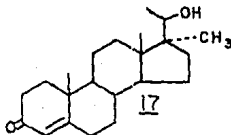
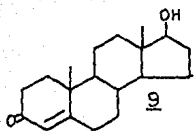
Se conocen gran variedad de antiandrógenos entre los cuales se encuentra las dos formas básicas de sintetizar dichos compuestos:

a) Modificando la molécula de progesterona (12), con el propósito de separar las actividades progestacionales de las antiandrógenicas. Como ejemplo de estos derivados tenemos a la medrogesterona (13), la Δ -norprogesterona (14), los de grupo metileno en la posición alfa entre los carbonos 1 y 2, como el

acetato de ciproterona (1), y con heteroátomo en la molécula como las fórmulas (15) y (16).

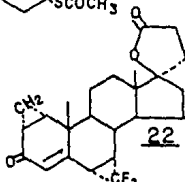
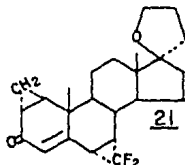
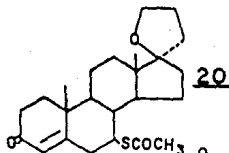
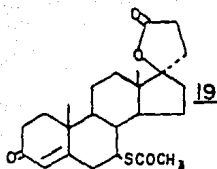


b) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona (9) de manera que se obtenga un efecto antagónico, es decir, que interaccione con el receptor sin producir efecto andrónico, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor. Por ejemplo la 17-alfa-metil-beta-nortestosterona (17) compuestos más complejos como (18).

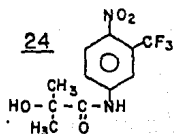
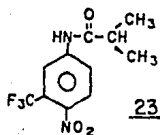


Ademas de los grupos de la testosterona y la progesterona, existen otros tipos de antiandrógenos.

c) Como la spironolactona (19) y la spiroxazona (20) y los que tienen características similares al acetato de ciproterona, como (21) y (22), estos compuestos no derivan ni de la progesterona, ni de la testosterona.



d) Antiandrógenos que no son esteroidales como la flutamida (23) y su metabolito hidrolizado (24) con aplicaciones en el carcinoma prostático.

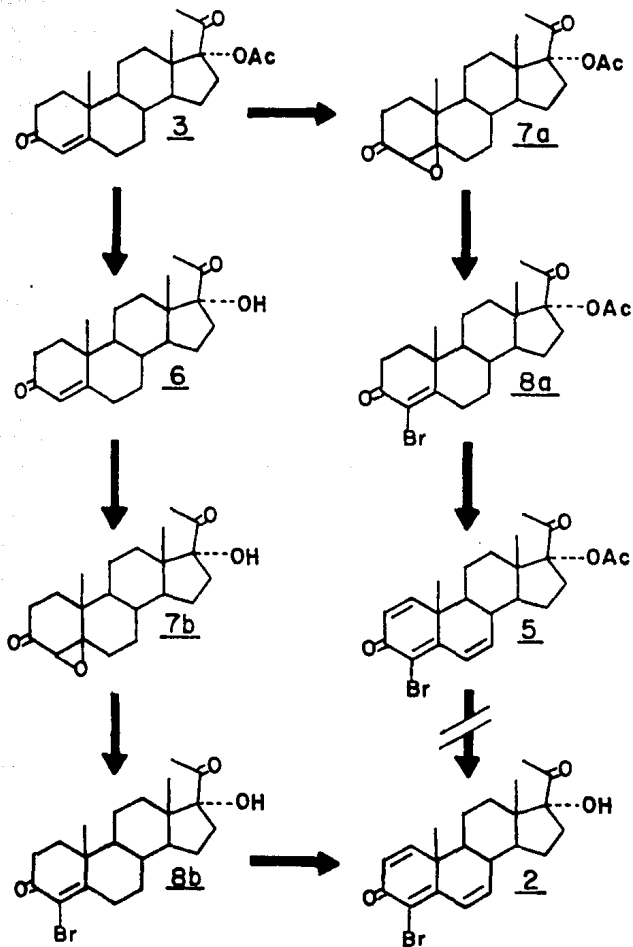


En ratas normales, la administración de acetato de ciprotterona produce (lo mismo que la castración) una atrofia, que ocasiona disminución en el peso de la próstata y vesículas seminales.

Para evaluar farmacológicamente la actividad de los antiandrógenos, se comparan los pesos de las próstatas y vesículas seminales 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.

2 . ESQUEMA GENERAL

2. ESQUEMA GENERAL.



3. DISCUSIÓN

3. DISCUSION.

Para sintetizar la 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) se utilizó como materia prima la 17-alfa-acetoxiprogesterona (3) (derivado de la progesterona) ya que es relativamente fácil de adquirir y es factible hacerle modificaciones para obtener una estructura que presente actividad biológica, es decir, actividad antiandrogénica y sin efectos progestacionales.

El esquema general de esta síntesis (pagina 10) muestra los pasos realizados en el transcurso de este trabajo. El primer paso de esta ruta sintética consiste en la formación del epóxido (7a). En el siguiente paso se efectuó la apertura del epóxido (7a) con ácido bromhídrico formandose así la bromohidrina como un intermediario. Esta bromohidrina (este compuesto no se aisló, su presencia se detectó por IR y CCF) se deshidrató en el medio de la reacción produciendo el intermediario bromado (8a). Este producto se sometió a una deshidrogenación con DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) para dar el penúltimo compuesto de esta síntesis la triendiona (5). Cuando se trató de hidrolizar el grupo acetoxi en C₁₇ de la triendiona (5) para obtener el producto final (2), se obtuvo una mezcla de compuestos con una polaridad semejante de la cual no se pudo aislar el producto deseado (2).

Posiblemente, la falla de esta reacción se debe al ataque del nucleófilo (OH⁻) sobre las dobles ligaduras conjugadas (una reacción tipo Michael) obteniendose así una variedad de productos.

Por esta razón era necesario cambiar la secuencia de las

reacciones en esta síntesis y usar como producto de partida el derivado (6). Este último producto se obtuvo mediante una hidrólisis de la materia prima (3) con sosa en metanol.

De tal manera que la síntesis del producto deseado (2) se puede resumir en los siguientes pasos: hidrólisis de (3), epoxidación de (3) y de (6), bromación de (7a) y de (7b), y por último la oxidación (deshidrogenación); dado que la serie de reacciones, así como las condiciones de reacción, fueron las mismas para los dos compuestos 17-alfa-acetoxiprogesterona (3) y 17-alfa-hidroxiprogesterona (6).

La materia prima 17-alfa-acetoxiprogesterona (3) se caracterizó por presentar una λ máxima de 250 nm en UV (vease el último capítulo de espectroscopía). El espectro de IR mostró las siguientes señales; en 2950 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} bandas correspondientes al metilos, en 1740 cm^{-1} y 1160 cm^{-1} bandas del ester de C_{17} , para el carbonilo de la cetona alfa-beta insaturada en C_3 se observo una señal en 1660 cm^{-1} , una banda en 1620 cm^{-1} correspondiente a la doble ligadura conjugada en C_4 , y en 1720 cm^{-1} una banda que da la cetona en C_{20} . El espectro de RMN presentó las siguientes señales; singuletes en 0.6 ppm y 1.1 ppm de los metilos de C_{18} y C_{19} respectivamente, singuletes en 1.9 ppm para el metilo de C_{21} y en 2.0 ppm correspondiente al metilo del grupo acetoxi en C_{17} , el protón vinílico de C_4 dió un singulete con un desplazamiento de 5.8 ppm.

El primer paso de la síntesis fue la hidrólisis del grupo acetoxi en C_{17} , para dar el alcohol correspondiente: 17-alfa-hidroxiprogesterona (6). 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 UV igual al de la materia prima (3). En IR apareció una banda característica al alcohol en 3430 cm^{-1} y se confirmó en RMN ya que el singulete de 3.0 ppm correspondiente al protón del alcohol desaparece con agua deuterada.

El siguiente paso fue la obtención del epóxido, a partir de la doble ligadura en C_4 de la molécula, mediante un peróxido como el agua oxigenada en medio básico para facilitar la adición nucleofílica del anion hidroperoxi (HOO^-) en el carbono C_5 que con una eliminación de OH^- da así el epóxido deseado. Para esta reacción se usa como disolvente metanol. El epóxido 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7a) se obtuvo con un rendimiento del 79.54 por ciento, mientras que el 17-alfa-hidroxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7b) dio un rendimiento del 75.74 por ciento. Los epóxidos obtenidos (7a) y (7b) se caracterizaron por no presentar un espectro de absorción en UV, porque se eliminó en ambos compuestos la conjugación de la cetona. En IR, en cada uno de los espectros desaparecieron las señales aproximadamente en 1660 cm^{-1} de la cetona alfa-beta insaturada y cerca de 1620 cm^{-1} de la doble ligadura de C_4 . En RMN se perdió la señal en 5.6 ppm del protó vinílico (los dos espectros muestran el mismo desplazamiento químico), pero apareció un singulete correspondiente al protón de un CH- unido al oxígeno del epóxido; en 2.9 ppm en el espectro para el 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7a) y 2.7 ppm para el espectro del 17-alfa-hidroxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7b).

Para la apertura del epóxido, éste se disolvió en acetona y se hizo reaccionar con ácido bromhídrico al 47 por ciento a temperatura ambiente durante 15 minutos dando el producto halogenado; 17-alfa-acetoxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8a) con un rendimiento del 52.19 por ciento, y el 17-alfa-hidroxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8b) con un rendimiento del 51.95 por ciento. Estos compuestos presentaron las siguientes características espectroscópicas: en UV ambos compuestos dieron una λ máxima de 265 nm indicativo para la formación de la cetona conjugada, pero ahora con un sustituyente (Bromo) que causa un desplazamiento batocrómico hacia una longitud de onda mayor con respecto a las materias primas. En IR ambos espectros mostraron la señal de la cetona alfa-beta insaturada aproximadamente en 1680 cm^{-1} , así como alrededor de 1580 cm^{-1} dieron una banda correspondiente a la doble ligadura de C_4 , y cerca de 590 cm^{-1} los espectros dan, cada uno, la banda correspondiente al bromo. En RMN desapareció el singlete que daba el protón de C_4 (para el compuesto (7a) apareció en 2.9 ppm, mientras que para el compuesto (7b) apareció en 2.7 ppm).

El siguiente paso fue la deshidrogenación, para ello se usó como agente oxidante el DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) que por poseer cuatro grupos electrócatrayentes tiene un potencial de oxidación muy alto, y una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro, usando como disolvente dioxano seco. En el medio de reacción parte del DDQ reducido precipita y se elimina por filtración, el resto se elimina pasando la mezcla de reacción por una columna de alúmina neutra, eluyéndola con un sistema

hexano-acetato de etilo (8:2). El producto obtenido es el trieno: 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5), que se obtuvo con un rendimiento del 53.10 por ciento, y para la 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) dió un rendimiento del 53.80 por ciento. En cada uno de los espectros de UV se apreciaron dos señales: la primera con una λ máxima de 290 nm dada por el sistema 4,6-dien-ona y la segunda señal dió una λ máxima de 258 nm correspondiente al sistema 1-en-ona. En los espectros de IR se percibieron, en cada espectro, aproximadamente en 1600 cm^{-1} una banda característica de dobles ligaduras alifáticas conjugadas, dadas por C_1 y C_4 . En RMN se presentaron, para cada espectro, dosdobletes con una $J=4\text{ Hz}$ con desplazamientos químicos de 7.1 ppm y 6.3 ppm para el 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5), mientras que para el 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) son de 7.3 ppm y 6.5 ppm, dichas señales integran para un protón y corresponden al sistema de acoplamiento AB entre los protones vinílicos de la doble ligadura de C_1 . También se observaron doble de dobles en 6.2 ppm y 6.8 ppm para el espectro de 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5). Los desplazamientos para el 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) aparecieron en 7.0 ppm y 6.4 ppm con una $J=5\text{ Hz}$ dichas señales corresponden al sistema de acoplamiento ABC dado por los protones vinílicos de la doble ligadura en C_6 que interactúan con el protón alílico en C_8 . Mediante esos datos, se confirmaron las dobles ligaduras en las posiciones C_1 , C_4 , y C_6 en ambos productos (actualmente se están evaluando farmacológicamente).

Los puntos de fusión 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 como referencia interna; los desplazamientos químicos se dieron en ppm.

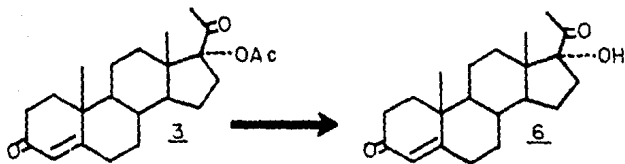
La cromatografía en placa fina se efectuó usando gel de sílice Merck GF 254.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice de Merck con tamaño de partícula de 0.063 a 0.2 mm o bien, en alúmina neutra.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL.

a. Síntesis de 17-alfa-hidroxiprogesterona.

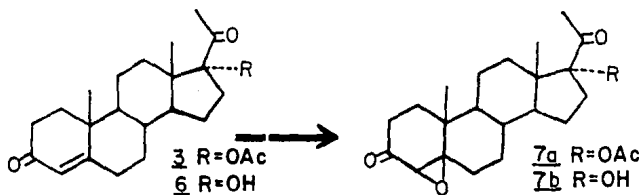


A 1 g de 17-alfa-acetoxiprogesterona (3) se le agregaron 50 ml de hidróxido de sodio al dos por ciento y 100 ml de metanol. La mezcla se reflujió durante dos horas, se enfrió y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 30 ml de agua y se secó con sulfato 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. = 222-224°C.
- UV = un máximo en 250 nm
- IR = señales en: 2950, y 1380 cm^{-1} metilos; 1660 cm^{-1} cetona de C_3 ; 1700 cm^{-1} cetona de C_{20} ; 1610 cm^{-1} doble ligadura aliática conjugada en C_4 ; 3430 cm^{-1} banda de OH.
- RMN = señales en: 0.7, 1.2 y 2.3 ppm singuletes de CH_3 de los carbonos C_{18} , C_{19} y C_{21} respectivamente, singulete del protón de C_4 en 5.7 ppm y otro en 3.0 ppm del OH.

b. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona.
y de 17-alfa-hidroxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona.



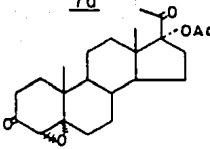
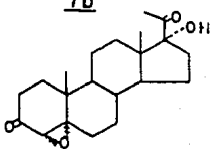
Se pesó 1 g de (3) o (6), se disolvió en 30 ml de metanol, enseguida se le adicionaron 0.5 ml de hidróxido de sodio al 10 por ciento y 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento. La mezcla resultante se dejó con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se observó un precipitado blanco.

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-epoxipregnan-3,20-diona (7a) correspondiente al 79.54 por ciento de rendimiento, mientras que de 17-alfa-hidroxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7b) se obtuvo 0.7574 g correspondientes al 75.74 por ciento de rendimiento.

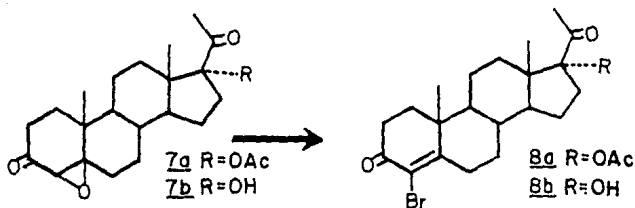
Los compuestos presentan las siguientes propiedades físicas:

- P.f. = el 17-alfa-acetoxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7a) tiene un P.f. de 183-185°C.

El 17-alfa-hidroxi-4,5-epoxipregnan-3,20-diona (7b) tiene un P.f. de 139-141°C.

ESPECTROSCOPIA bandas y picos	<p style="text-align: center;"><u>7a</u></p> 	<p style="text-align: center;"><u>7b</u></p> 
ULTRAVIOLETA λ máx	no presenta	no presenta
INFRORROJO banda para metilos cetona de C ₃ cetona de C ₂₀ cetona de C ₂₂ éster de acetoxi de C ₁₇ banda para OH	2950, 1450 y 1370 cm ⁻¹ 1715 cm ⁻¹ 1715 cm ⁻¹ 1730 cm ⁻¹ 1250 cm ⁻¹ -----	2950, 1450 y 1370 cm ⁻¹ 1715 cm ⁻¹ 1715 cm ⁻¹ ----- ----- 3500 cm ⁻¹
RMN		
singulete de CH ₃ de C ₁₈	0.7 ppm	0.7 ppm
singulete de CH ₃ de C ₁₉	1.2 ppm	1.2 ppm
singulete de CH ₃ de C ₂₁	2.0 ppm	2.2 ppm
singulete de CH ₃ de acetoxi.	2.1 ppm	-----
singulete de CH-O de C ₄ de epóxido.	2.9 ppm	2.7 ppm
singulete de OH- que desaparece con agua deuterada	-----	2.9 ppm

c. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona
y de 17-alfa-hidroxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona.



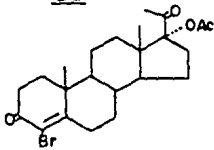
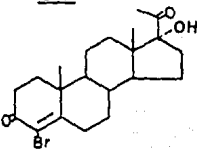
A 1 g de epóxido (7a) o (7b) se le adicionaron 50 ml de acetona y 1 ml de ácido bromhídrico al 47 por ciento. Se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Terminada la reacción, se procedió a neutralizar la mezcla con bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con 30 ml de cloroforma. 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 0.5219 g de 17-alfa-acetoxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8a) correspondiente al 52.19 por ciento de rendimiento; mientras que para el 17-alfa-hidroxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8b) se obtuvieron 0.5195 g correspondientes al 51.95 por ciento de rendimiento.

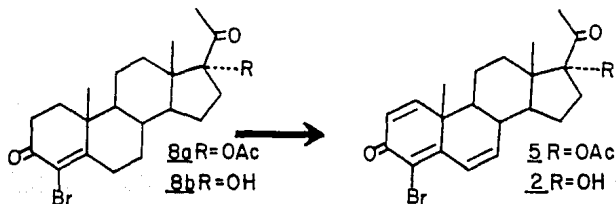
Los productos presentaron las siguientes propiedades físicas:

- P.f. = el 17-alfa-acetoxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8a) tiene un P.f. de 166-168°C.

El 17-alfa-hidroxi-4-bromo-pregnen-3,20-diona (8b) tiene un P.f. de 173-175°C.

ESPECTROSCOPIA bandas y picos	<u>8a</u> 	<u>8b</u> 
ULTRAVIOLETA λ máx	259 nm	259 nm
INFRARROJO bandas para metilos cetona de C ₃ cetona de C ₂₀ cetona de C ₂₂ éster de acetoxi de C ₁₇ doble ligadura alifática conjugada en C ₄ banda del bromo banda para OH	2950, 1450 y 1380 cm ⁻¹ 1690 cm ⁻¹ 1720 cm ⁻¹ 1740 cm ⁻¹ 1250 cm ⁻¹ 1580 cm ⁻¹ 565 cm ⁻¹ -----	2962, y 1449 cm ⁻¹ 1679 cm ⁻¹ 1702 cm ⁻¹ ----- ----- 1570 cm ⁻¹ 592 cm ⁻¹ 3496 cm ⁻¹
RMN		
singulete de CH ₃ de C ₁₈	0.6 ppm	0.7 ppm
singulete de CH ₃ de C ₁₉	1.2 ppm	1.2 ppm
singulete de CH ₃ de C ₂₁	1.9 ppm	2.2 ppm
singulete de CH ₃ de acetoxi.	2.0 ppm	-----
singulete de OH- que desaparece con agua deuterada	-----	3.3 ppm

d. Síntesis de 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona y de 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.



1 g del compuesto halogenado (8a) o (8b) 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 a temperatura ambiente durante 17 horas.

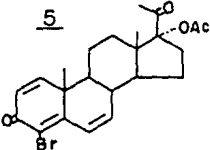
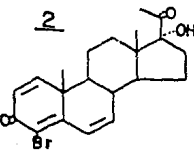
El producto de la reacción se filtró para quitar el D.D.Q. reducido y el filtrado se concentró en el rotavapor, pasándolo a través de una columna de alúmina con un sistema de elución hexano-acetato de etilo (8:2).

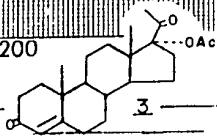
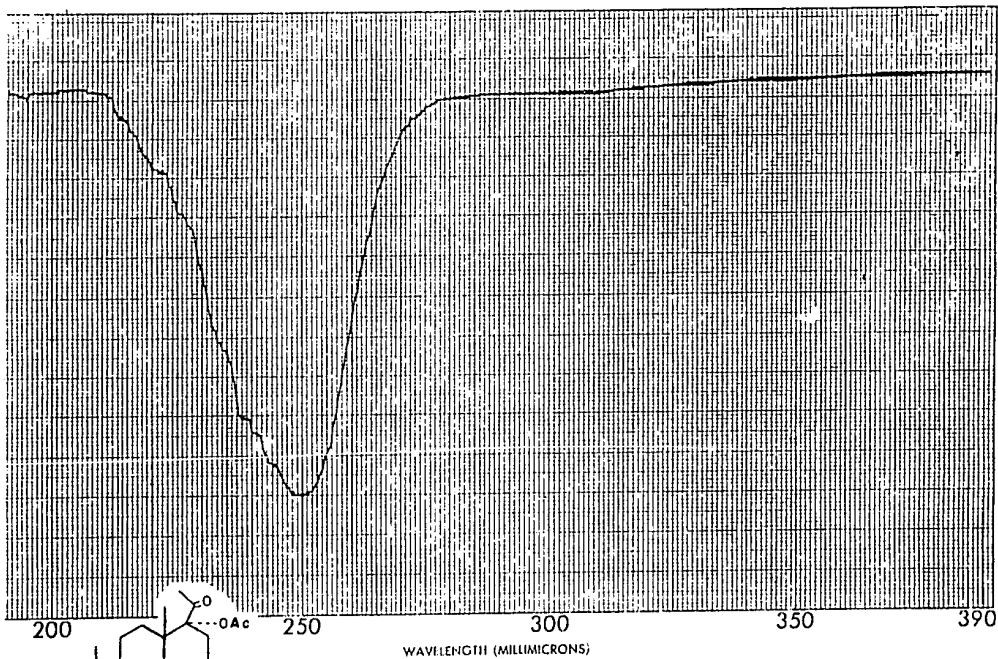
El compuesto se purificó mediante cromatografía en capa fina y se obtuvo 0.5310 g de 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5) correspondientes al 53.10 por ciento de rendimiento; y 0.5380 g de 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2), dando un rendimiento del 53.80 por ciento.

Los productos se caracterizaron mediante las siguientes propiedades físicas:

- P.f. = el 17-alfa-acetoxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5)

tiene un P.f. de 175-177°C, y el 17-alfa-hidroxi-4-bromo-14,6-pregnatrien-3,20-diona (**2**) tiene un P.f. de 181-183°C.

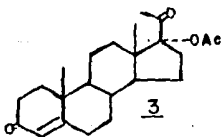
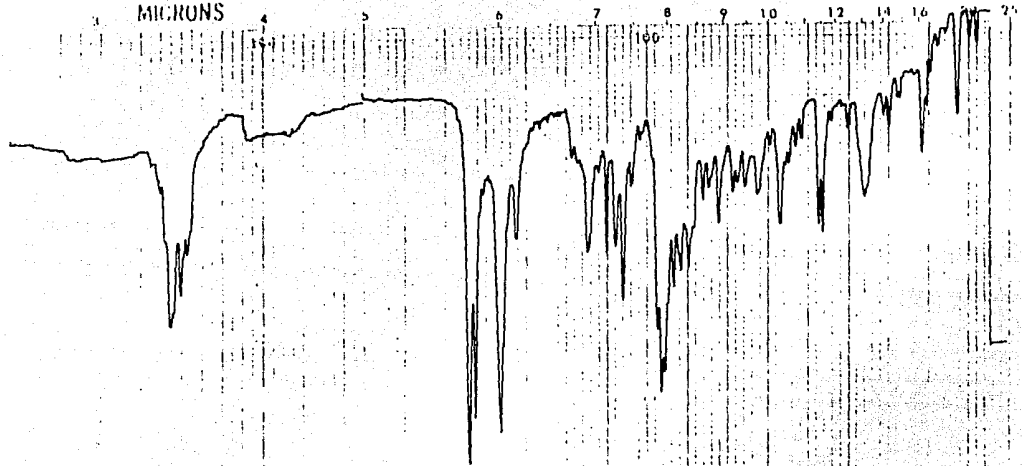
ESPECTROSCOPIA bandas y picos	<u>5</u> 	<u>2</u> 
ULTRAVIOLETA λ máx	258 y 290 nm	258 y 290 nm
INFRARROJO bandas para metilos cetona de C ₃ cetona de C ₂₀ cetona de C ₂₂ éster de acetoxi de C ₁₇ dobles ligaduras alifáticas conjugadas en C ₄ y C ₁ banda del bromo banda para OH	2915, 1460 y 1380 cm ⁻¹ 1660 cm ⁻¹ 1717 cm ⁻¹ 1730 cm ⁻¹ 1250 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹ 580 cm ⁻¹ -----	2915, 1460 y 1370 cm ⁻¹ 1660 cm ⁻¹ 1715 cm ⁻¹ ----- ----- 1610 cm ⁻¹ 580 cm ⁻¹ 3450 cm ⁻¹
RMN singulete de CH ₃ de C ₁₈ singulete de CH ₃ de C ₁₉ singulete de CH ₃ de C ₂₁ singulete de CH ₃ de acetoxi. doblete de doble ligadura alifática en C ₁ doble de dobles para la doble ligadura de C ₆ singulete de OH- que desaparece con agua deuterada	0.8 ppm 1.3 ppm 1.3 ppm 2.0 ppm 6.3 y 7.1 ppm 6.2 y 6.8 ppm -----	0.9 ppm 1.3 ppm 2.3 ppm ----- 6.5 y 7.4 ppm 6.4 y 7.0 ppm 3.5 ppm



CURVE NO. <u>5125</u>	SCAN SPEED <u>400</u>	OPERATOR _____
CONC. _____	SLIT <u>203</u>	DATE <u>11/41</u>

5 . ESPECTROSCOPIA

MICRONS

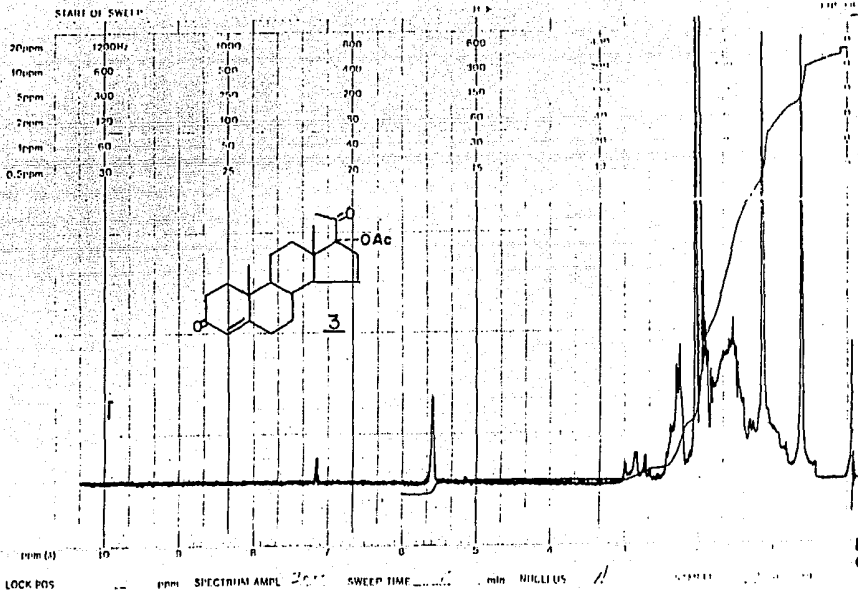


|||

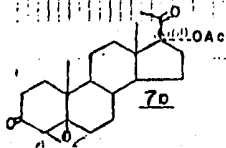
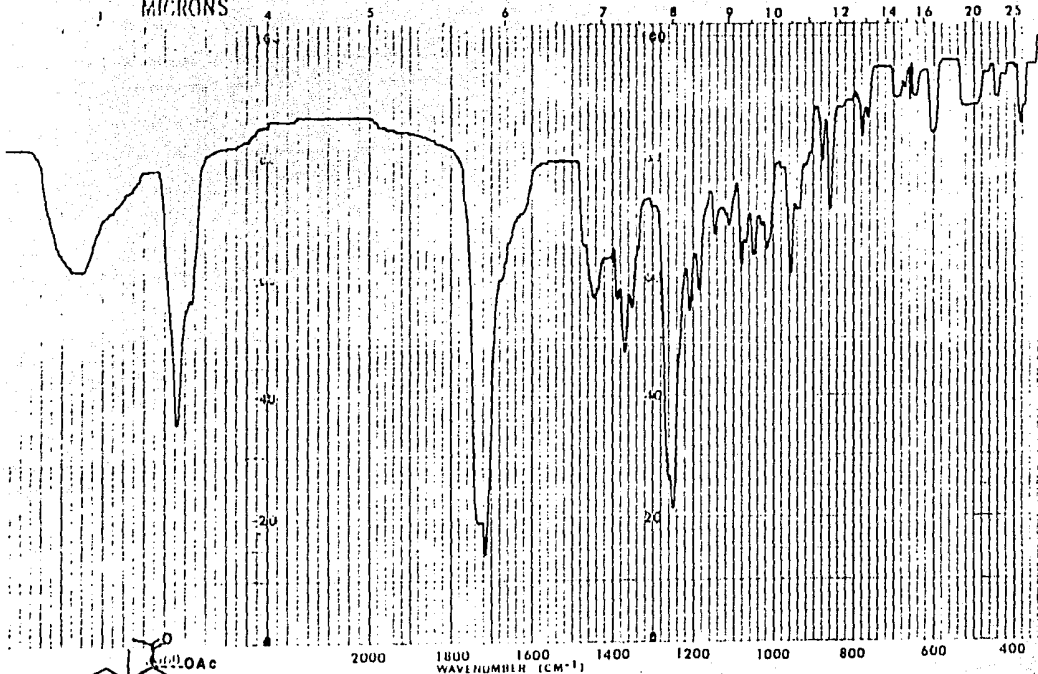
12
Hessick

f

varian instrument division



MICRONS



SOLVENT
CONC:

pectle

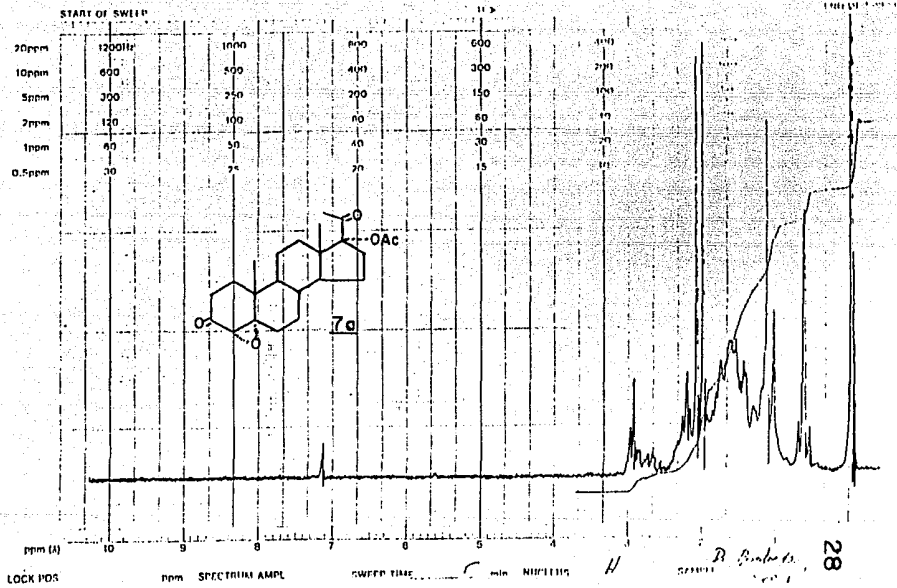
SCAN
SLIT

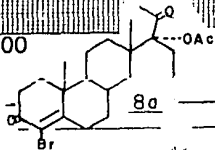
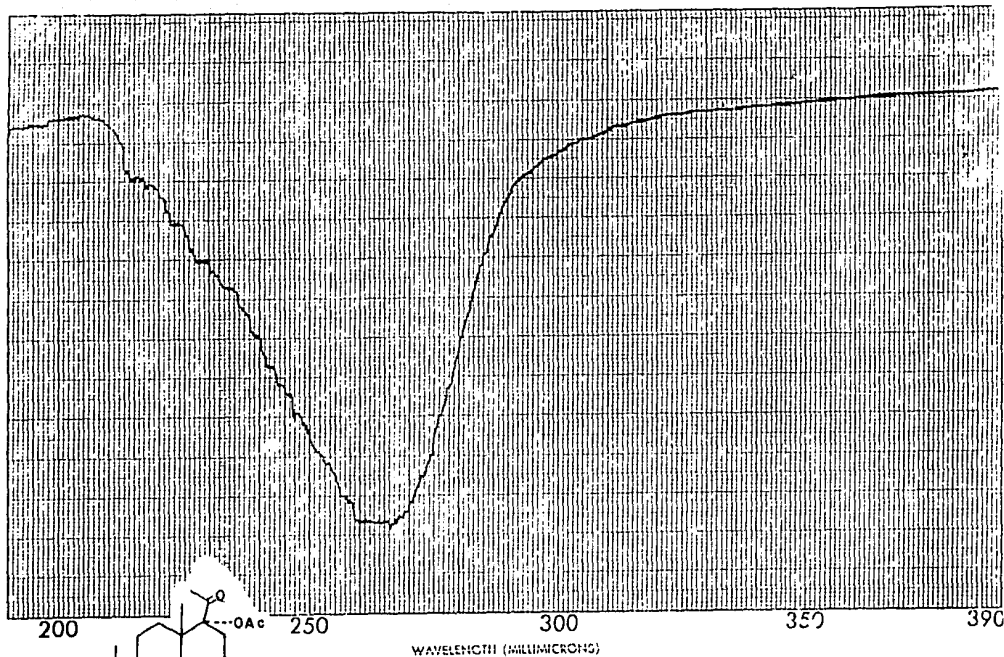
6
Ab.

SINGLE D.
I.D. SPEED.

REMARKS.

27





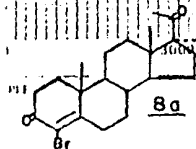
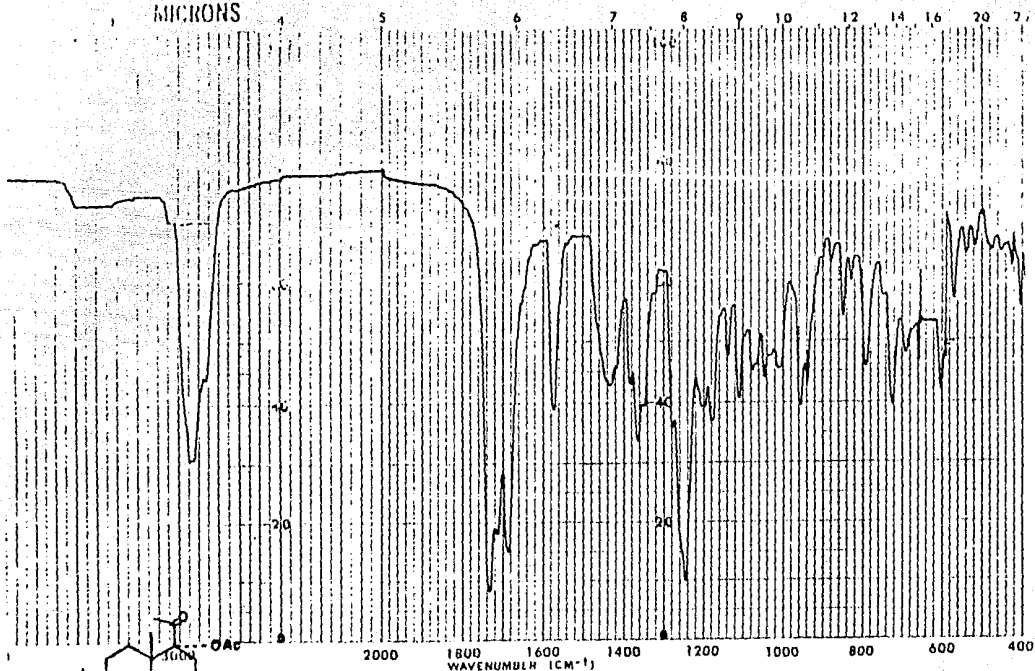
8a

CURVE NO. 6097
 CONC. _____

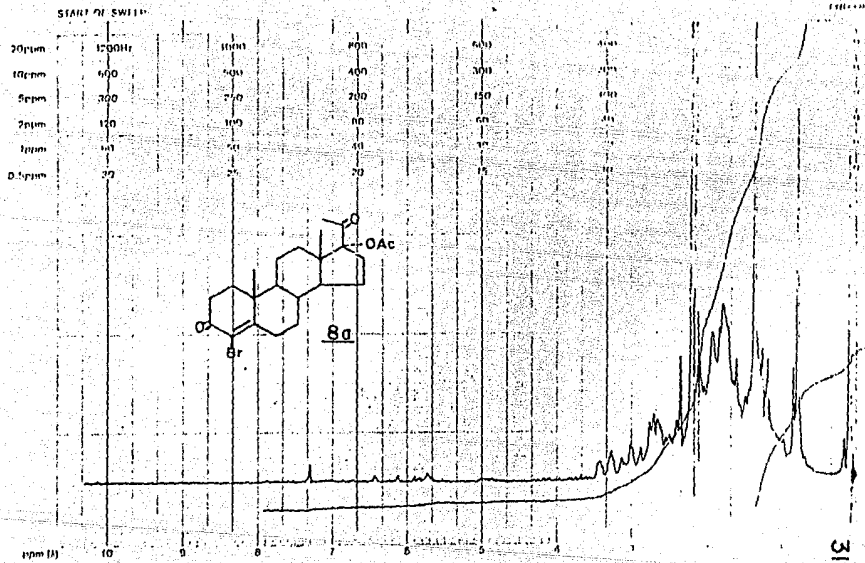
SCAN SPEED 1000
 SLIT 25

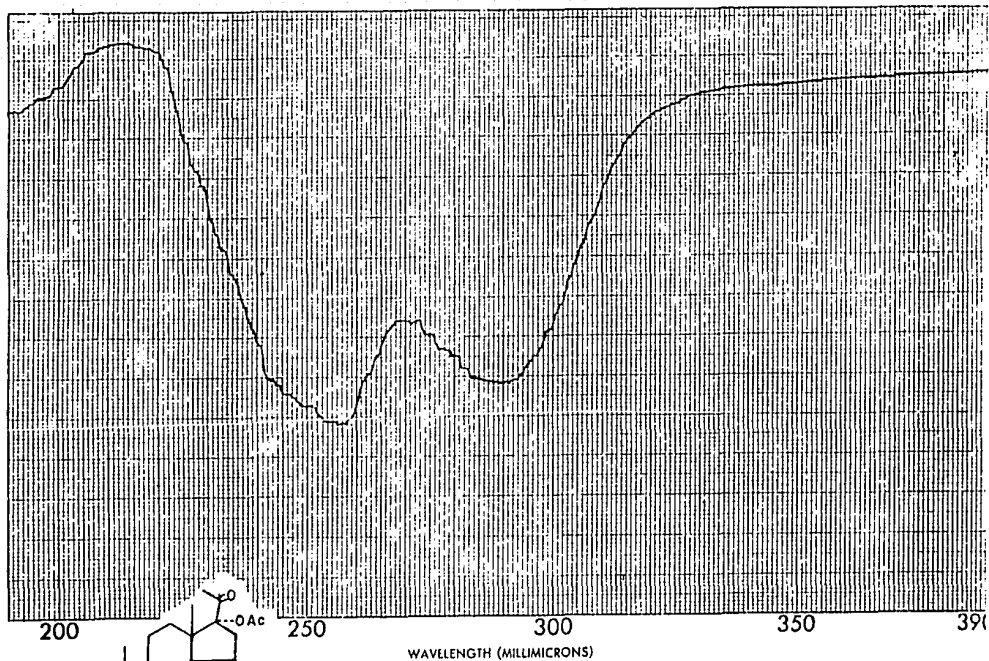
OPERATOR _____
 DATE 30

MICRONS



SOLVENT <i>petroleum</i>	SCAN <i>6</i>	SINGLE B.	REMARKS.
CONC	SLIT <i>10</i>	T.D. SPEED.	
CELL PATH	OPERATOR <i>Chick</i>	ORD. EXP.	





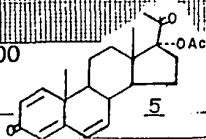
200

250

300

350

390

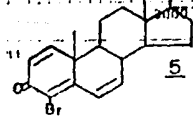
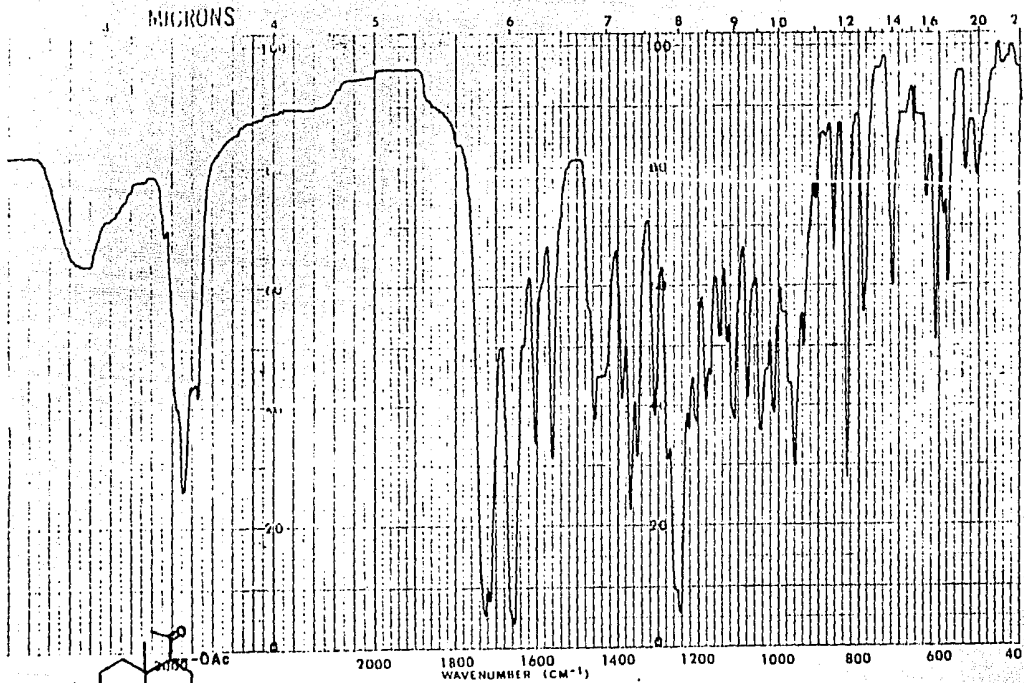


CURVE NO. 6121

SCAN SPEED 2000

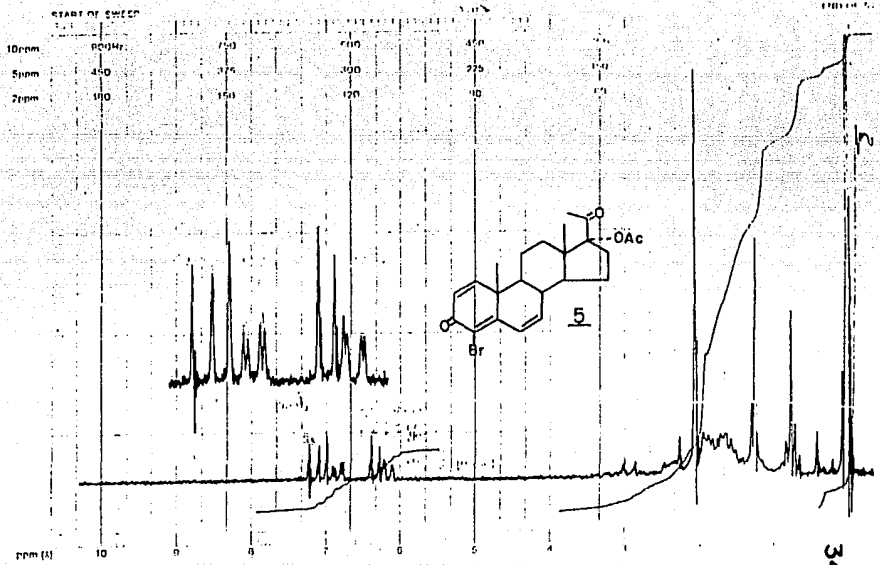
OPERATOR

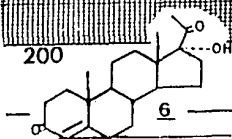
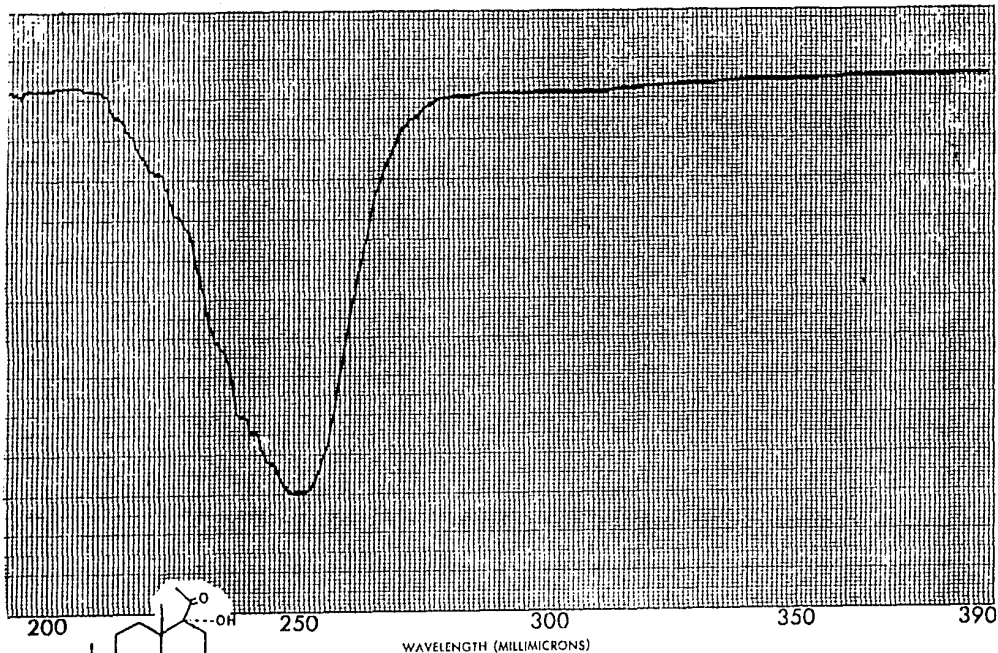
32



SOLVENT <i>KBr</i> CONC CELL PATH	SCAN <i>12</i> SLIT <i>N</i> OPERATOR <i>Marisala</i>	SINGLE B. T.D. SPEED. ORD. EXP.	REMARKS. <i>W</i>
---	---	---------------------------------------	-------------------

varian instrument division
Palo Alto, California



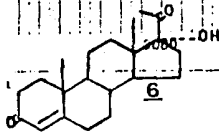
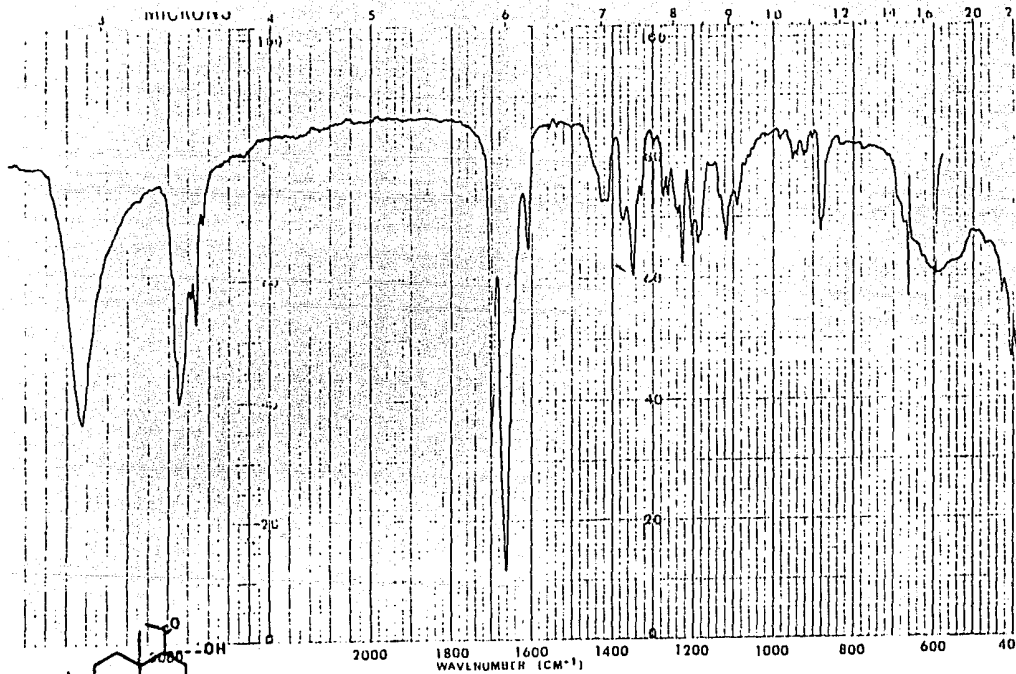


CURVE NO. 6102

SCAN SPEED 400

OPERATOR 11

35



SOLVENT
CONC

KB₁
—

SCAN
SLIT

6x4
W

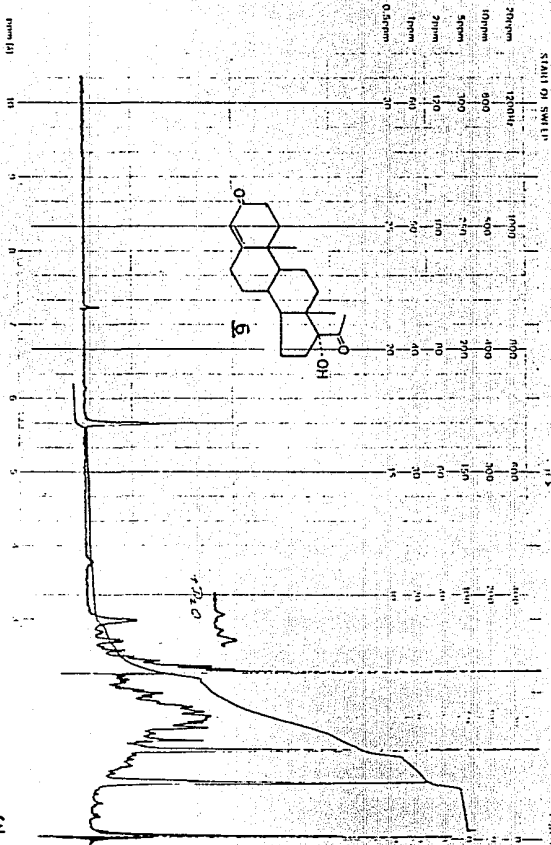
SINGLE B.
T.D. SPEED.

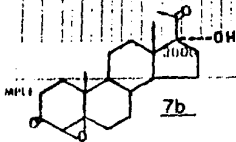
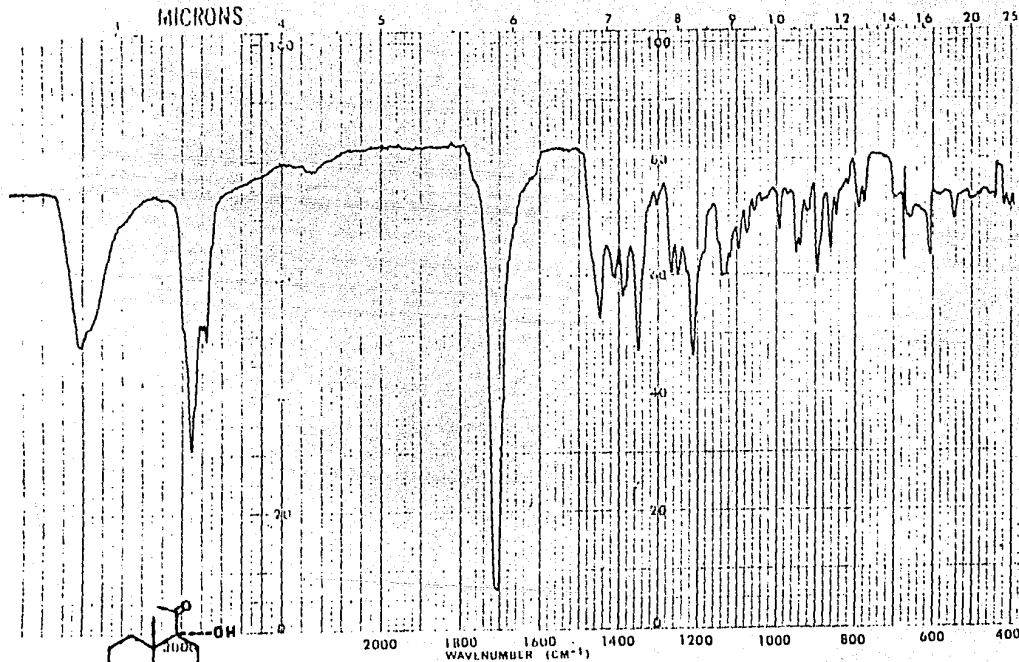
REMARKS.



varian instrument division

radio 3:10 10714-11





SOVENT
CONC

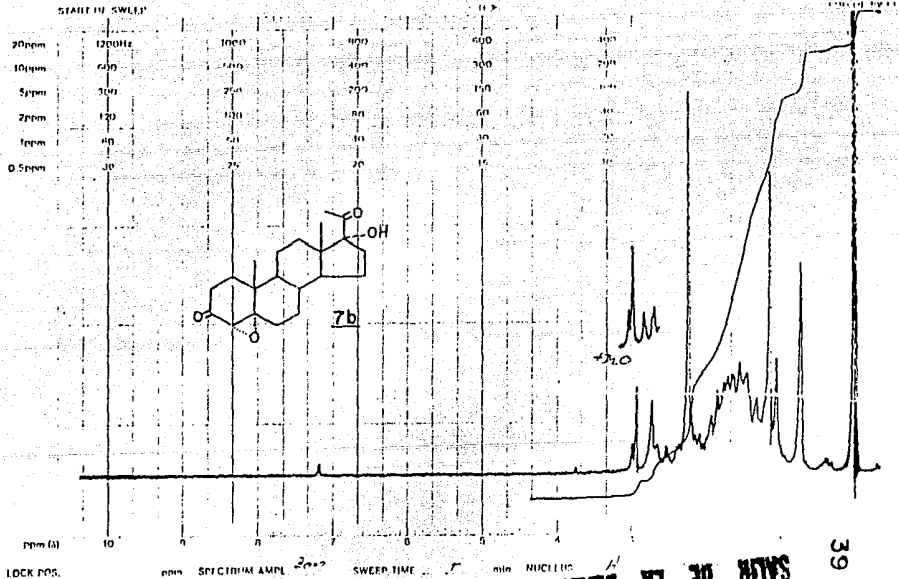
KBr

SCAN
SLIT

6 X 4
W

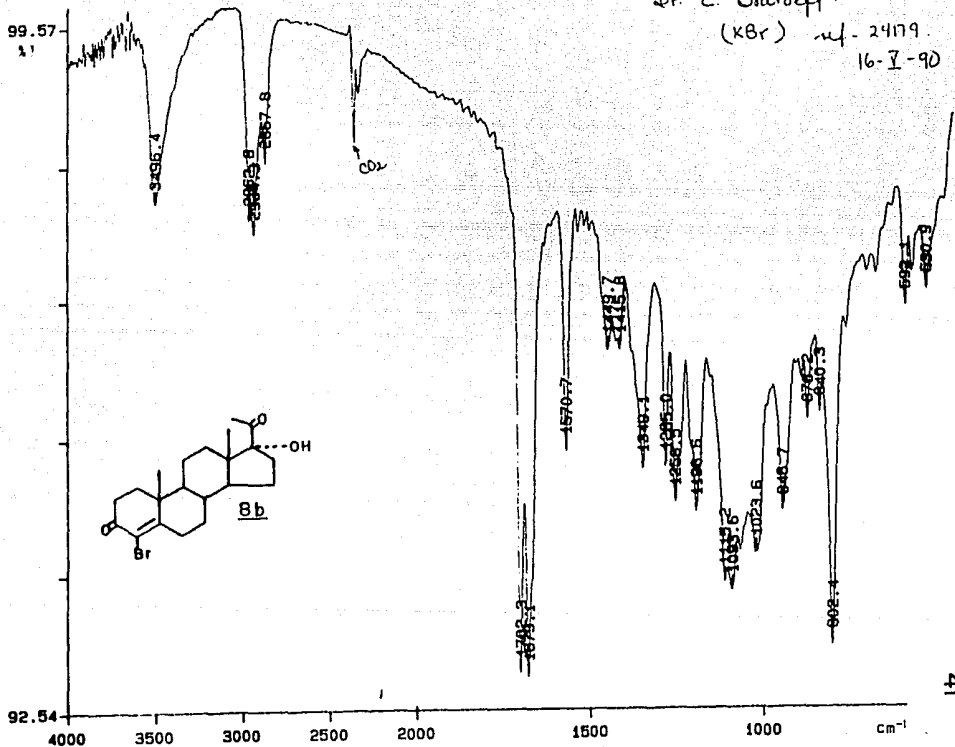
SINGLE B.
T.D. SPEED.

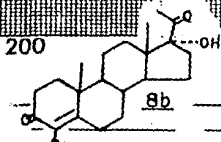
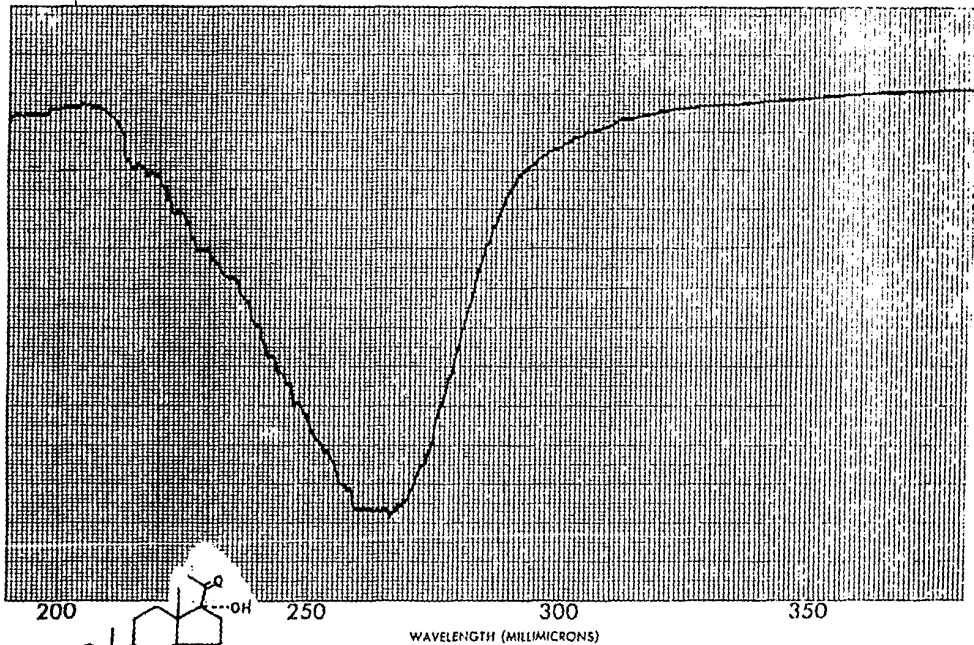
REMARKS.



ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Dr. E. Biatoeff.
(KBr) ref. 24179
16-7-90





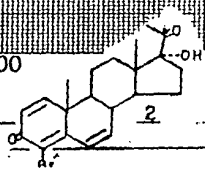
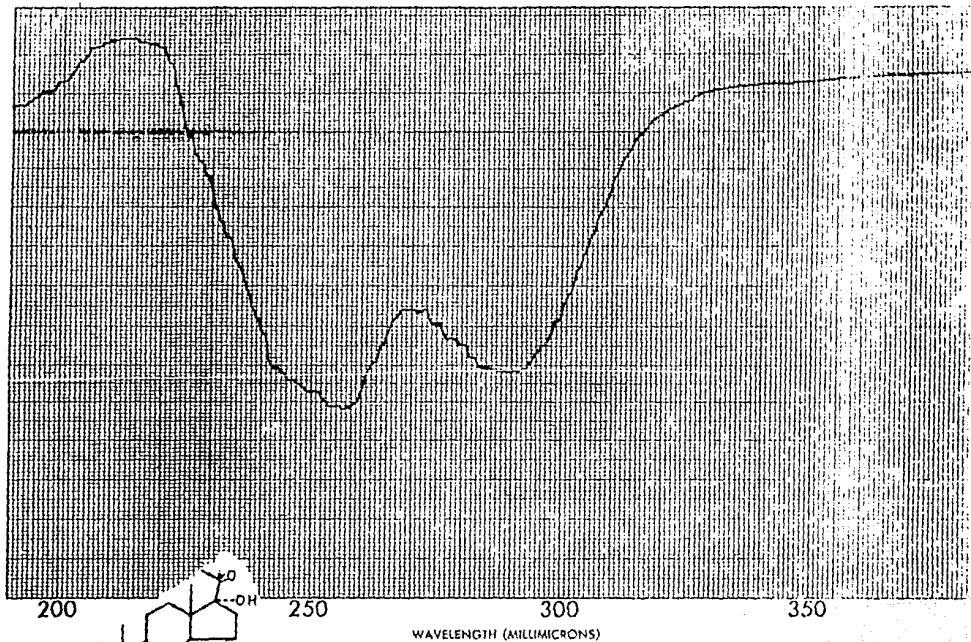
CURVE NO. 6097

SCAN SPEED

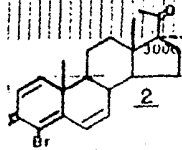
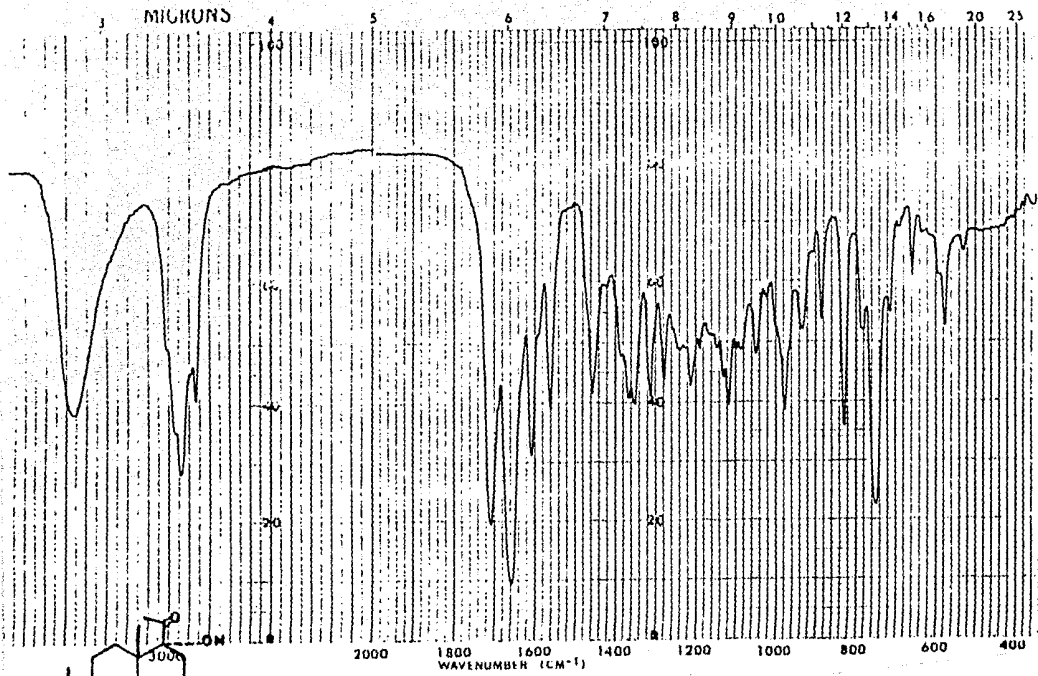
15

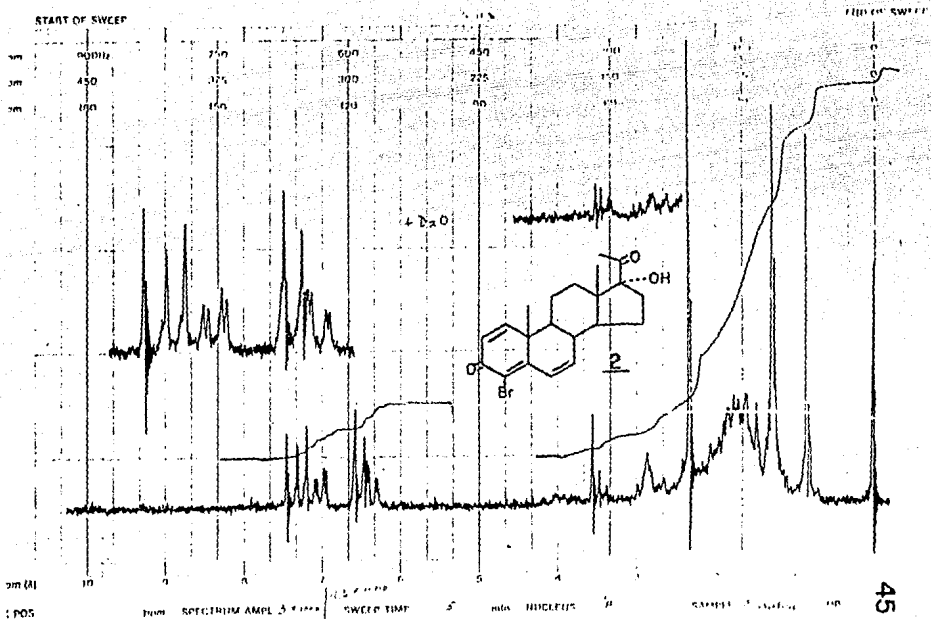
OPERAT

40



CURVE NO. <u>6121</u>	SCAN SPEED <u>750 p/min</u> slit 75	OPERATOR. <u>43</u> DATE <u>26</u>
-----------------------	--	---------------------------------------





CONCLUSION

CONCLUSIÓN.

Mediante los estudios espectroscópicos se comprobó la síntesis de la 17-alfa-hidroxi-4-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. Para lograr este producto se hidrolizo primero el grupo acetoxi de C₁₇ obteniendo la 17-alfa-hidroxiprogesterona siguiendo la ruta sintética planteada en el esquema general (pagina 10), debido a que el último paso de la ruta original no se pudo efectuar.

El compuesto obtenido actualmente se evalúa farmacológicamente.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA.

1. American Cynamid, 17-Alkylpregnenes and pregnadienes, C. A., 62, 1049, (1965).
2. Anello E. J. and Laubach G. D., The Dehydrogenation of Corticosteroids with chloranil, J. Am. Chem. Soc. 82, 4293, (1960).
3. Bratoeff E. and Ligons S., Synthesis of new Steroids with Antiandrogenics 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 Cien. 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 Reinhold Company, New York, (1972).
7. Goodman L. y Gilman A., Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Quinta 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 ^{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 espectroscopicos, 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. Sprech H., Jahn H. and Stachwiak A., Preparation of 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).