



13
24'

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17 ALFA-CAPROXI-6-BROMO-1.4.
6-PREGNATRIEN-3.20-DIONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

ALVARO CORALES HERNANDEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

	página
OBJETIVO.....	2
INTRODUCCION.....	3
DISCUSION.....	13
PARTE EXPERIMENTAL.....	23
ESPECTROSCOPIA.....	36
CONCLUSIONES.....	58
BIBLIOGRAFIA.....	60

SINTESIS DE 17 ALFA- CAPROXI- 6- BROMO- 1,4,6- PREGNATRIEN- 3,20- DIONA

OBJETIVO

Los antiandrógenos son sustancias que exhiben antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción. Como fármacos, estas sustancias tienen aplicaciones en varios tipos de cáncer y muchas otras enfermedades.

El acetato de ciproterona (ver fig. VI) es el antiandrógeno que se utiliza comercialmente; sin embargo este fármaco presenta efectos adversos progesteronales que limitan su uso. Por lo tanto, el objetivo de éste y muchos otros trabajos efectuados en este laboratorio, es encontrar el sustituto adecuado que presente actividad antiandrogénica y los mínimos efectos secundarios posibles. Para esto, se intenta sintetizar un homólogo del acetato de ciproterona.

Un análisis de la relación entre la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona señala que su acción antiandrogénica elevada se debe, en parte, a la presencia de un ciclopropano en la posición C-1 y C-2, un grupo electronegativo en C-6 y a un doble enlace en C-6 (1). Además se ha visto en este laboratorio que la actividad antiandrogénica aumenta con el tamaño del sustituyente en C-17.

Considerando estas características estructurales antes mencionadas, se decidió diseñar un nuevo derivado de la progesterona introduciendo una serie de modificaciones en la molécula, para lo cual se introdujo un grupo electronegativo como el bromo en C-6, dobles enlaces en C-1 y C-6 y un grupo más voluminoso que el acetoxi como el grupo caproxi, en C-17. Por lo tanto el objetivo de este trabajo es sintetizar la 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

I N T R O D U C C I O N

INTRODUCCION

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopenteno fenantreno (fig. I). Incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, entre los que se encuentran los esteroleos (fig. II), los ácidos biliares (fig. III), las hormonas sexuales (fig. IV y V), las hormonas adrenocorticales, los glicósidos cardiotónicos, las sapogeninas, algunos alcaloides y otros grupos de menor importancia.

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 colaborado en el campo de los esteroides con la investigación clínica para desarrollar una gran variedad de derivados esteroidales no naturales, que tienen una acción fisiológica específica y a la consiguiente aplicación médica.

Se ha ensayado centenares de derivados esteroidales en diversas contexturas médicas, buscando nuevas drogas que tengan una potencia y aplicabilidad mayores y una toxicidad y efectos secundarios mínimos. La esteroidoterapia adquiere cada vez mayor importancia en la medicina, abarcando desde la prevención del aborto a la detención de ciertos cánceres. (2,3,4)

El objeto de este trabajo se basa en la actividad farmacológica de los esteroides, particularmente los antiandrógenos derivados de la progesterona (fig. V). (5,6)

Actualmente el antiandrógeno más potente es el acetato de ciproterona (fig. VI), sin embargo este fármaco presenta efectos

Fig. I

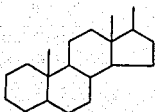


Fig. II

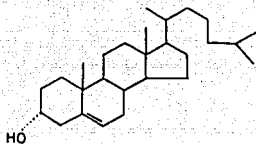


Fig. III

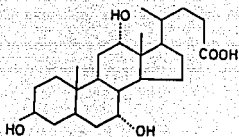


Fig. IV

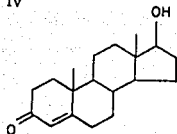


Fig. V

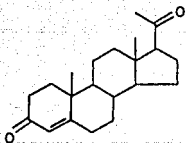
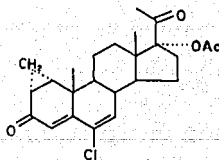


Fig. VI



secundarios progestionales no deseados que limitan su uso en el tratamiento de pacientes del sexo masculino, por lo que la investigación se ha dirigido hacia el desarrollo de nuevos fármacos que presenten el mínimo de efectos progestionales.

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, ovario y corteza suprarrenal. La testosterona es el andrógeno natural más potente y es producto principal de la secreción de las células de Leydig en los testículos.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque los hay de origen biológico endogénico, 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, la virilización en mujeres, y pubertad precoz en niños. Además debido a sus efectos antigonodotrópicos, se utilizan algunos de ellos para la anticoncepción femenina cuando acompañan a algunos estrógenos. También podrían ser utilizados como anticonceptivos en hombres, pero todavía no se han encontrado los compuestos que permitan su utilización, ya que la mayoría de ellos, aparte de producir la esterilidad temporal, también producen efectos secundarios adversos. (7,8)

La progesterona en sí tiene propiedades antiandrógenicas, pero otros de sus efectos limitan sus usos como antiandrógeno.

Básicamente hay dos maneras de sintetizar un esteroide

antiandrogénico:

A) 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).

B) Modificar la molécula de la progesterona, con el propósito de lograr una separación en las actividades progestionales y antiandrogénicas.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han obtenido por algunos de estos dos métodos, de los cuales se pueden mencionar la A-nor progesterona (fig. VII). Compuestos relacionados a la testosterona como la Oxendolona (fig. VIII), con heteroátomos introducidos en la molécula (figs. IX y X) y modificaciones más complejas de la molécula de la testosterona (figs. XI, XII, XIII y XIV).

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 Spirolactona (fig. XV) y la Spiroxasona (fig. XVI) y especialmente aquellos que contienen algunas características del acetato de ciproterona (fig. XVII y XVIII) (9).

Se han encontrado compuestos no esteroideos tales como la flutamida y su metabolito hidroxilado (figs. XIX y XX), el Bifluranol (fig. XXI), el Cyoctol (fig. XXII), la Nilutamida (fig. XXIII) y la N-(3,5-dimetil-4-isoxazolilmetil) Ftalimida (DIMP) (fig. XXIV) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento de cáncer prostático (10).

Fig. VII

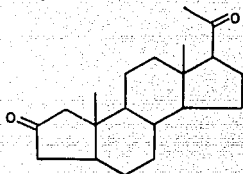


Fig. VIII

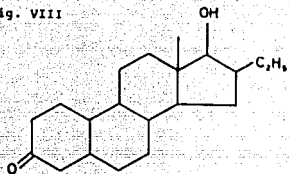


Fig. IX

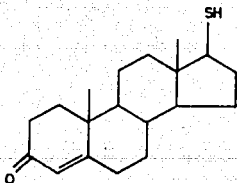


Fig. X

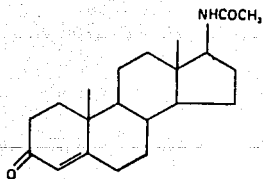


Fig. XI

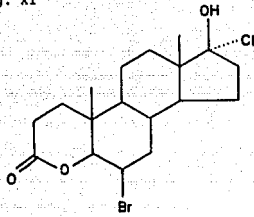


Fig. XII

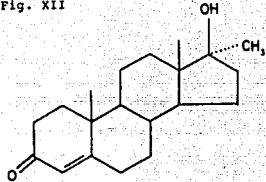


Fig. XIII

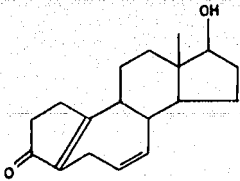


Fig. XIV

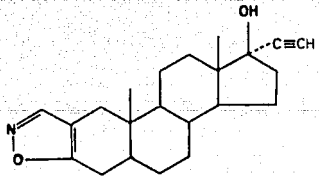


Fig. XV

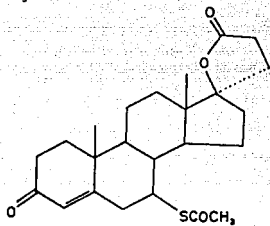


Fig. XVI

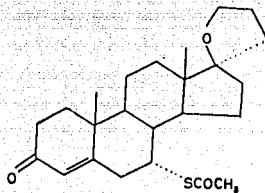


Fig. XVII

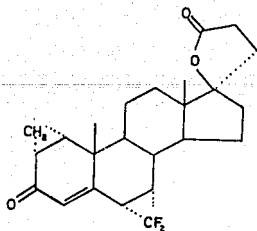


Fig. XVIII

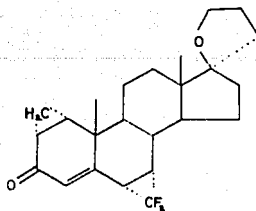


Fig. XIX

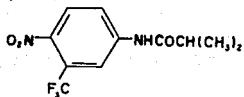


Fig. XX

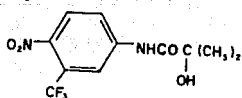


Fig. XXI

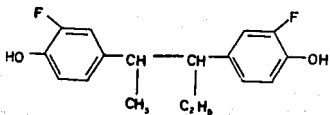


Fig. XXII

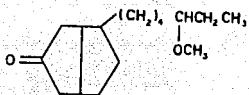


Fig. XXIII

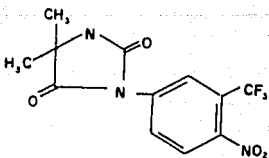
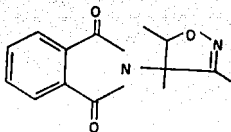


Fig. XXIV



D I S C U S S I O N

D I S C U S I O N

Para sintetizar el compuesto 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig.XXXVII), se utilizó como materia prima la 17 alfa-acetoxiprogesterona (fig.XXV) por ser una materia prima barata y disponible de la industria nacional y además 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.

Inicialmente la ruta sintética para obtener la 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona fue la que se presenta en el esquema I. Pero se tuvieron problemas en la preparación del compuesto de la fig. XXX, la 17 alfa-hidroxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. En esta hidrólisis del grupo acetoxi de la 17 alfa-acetoxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig.XXIX), con hidróxido de sodio en metanol acuoso se obtuvieron una serie de productos de los cuales no se pudo separar el producto deseado. Estos compuestos no deseados, probablemente fueron productos de una adición tipo Michael a compuestos carbonílicos alfa, beta insaturados, en las posiciones 1, 4 y 6 de la 17 alfa-acetoxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. (11)

Debido a esto, se optó por seguir la ruta sintética que se muestra en el esquema II, donde para evitar el problema, el primer paso es hacer la hidrólisis del grupo acetoxi de la 17 alfa-acetoxiprogesterona para obtener la 17 alfa hidroxi-progesterona, para esterificar el hidroxilo en la posición C-17, introduciendo el grupo caproxi y continuar la secuencia de reacciones, esperando que la 17 alfa-caproxiprogesterona tuviera un comportamiento químico similar a la 17 alfa-acetoxiprogesterona.

Los compuestos obtenidos de la primera ruta sintética (esquema I, figs. XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX y XXX), se obtuvieron con los mismos procedimientos que los que se describen para sus homólogos con el grupo caproxi.

El primer paso para obtener la 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXXVII), fue la obtención de la 17 alfa-hidroxiprogesterona (fig. XXXII), la cual se obtuvo por medio de una hidrólisis de la 17 alfa-acetoxiprogesterona. La hidrólisis se realizó en medio básico de la manera convencional, es decir, con hidróxido de sodio en metanol acuoso, la base proporciona el reactivo nucleofílico necesario para la hidrólisis.

La 17 alfa-hidroxiprogesterona se obtuvo con un rendimiento del 90 % y el espectro de U. V. mostró un máximo en 243 nm, característico de una cetona alfa-beta insaturada.

En el espectro de infrarrojo, los picos guías de esta reacción fueron un pico a 3420 cm^{-1} característico del grupo hidroxí y la desaparición del pico en 1720 cm^{-1} en relación con el espectro de I. R. de la 17 alfa-acetoxiprogesterona que corresponde al carbonilo del grupo acetoxi en C-17 (ver capítulo de espectroscopía). (12)

El espectro de R. M. N. mostró tres singuletes localizados en 0.8 ppm, 1.1 ppm y 2.2 ppm (3H para cada uno), correspondientes a los metilos en las posiciones C-18, C-19 y C-21 respectivamente. Un singulete en 5.6 ppm (1H) para el protón vinílico en C-4, otro en 2.9 ppm que integra para un protón y que desaparece con agua deuterada, por lo tanto corresponde al grupo hidroxí en C-17. Además no aparece el pico en 2.1 ppm que correspondía a la señal de los protones del metilo del grupo acetoxi. (13)

El segundo paso de esta síntesis fue la obtención del éster (fig. XXXIII), para esto se utilizaron dos métodos de esterificación, en el primero, se hizo reaccionar la 17 alfa-hidroxiprogesterona (fig. XXXII) con anhídrido caprónico, utilizando como disolvente piridina y DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalizador (14). Esta reacción se efectuó a una temperatura de 80 °C por un tiempo de 26 horas. El producto fue extraído de la mezcla de reacción y purificado mediante placa de sílica gel utilizando como eluyente mezcla 70/30 de hexano-acetato de etilo. El rendimiento de esta reacción fue del 70 %.

El segundo método se realizó poniendo a reaccionar la 17 alfa-hidroxiprogesterona con ácido caprónico, anhídrido trifluoroacético y APTS (ácido p-toluensulfónico) como catalizador, a temperatura ambiente por tiempo de una hora (15,16). El producto se aísla de igual forma que en el método anterior y el rendimiento en este caso fue del 75 %.

Debido al mayor rendimiento y al menor tiempo de reacción se eligió el segundo método para la síntesis de la 17 alfa-caproxiprogesterona.

Las características espectroscópicas para la 17 alfa-caproxiprogesterona (fig. XXXIII) obtenida por ambos métodos fueron las mismas y se describen a continuación:

El espectro de U. V. mostró una λ máxima de 242 nm característica de un sistema carbonílico alfa-beta insaturado. El I. R. mostró un pico en 1720 cm^{-1} del carbonilo del éster, así como dos bandas a 1220 y 1180 cm^{-1} del C-O del éster. También desapareció la banda en 3420 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo libre.

El espectro de R. M. N. muestra un triplete localizado en 1.0 ppm (3H) correspondiente al metilo terminal del grupo caproxi, así como también una señal centrada en 2.4 ppm perteneciente a los protones alfa a carbonilo en las posiciones C-2 y C-23 y no aparece la señal en 2.9 ppm indicativa del alcohol libre.

El siguiente paso de la síntesis fue la obtención de la 17 alfa-caproxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXXIV) a partir de la 17 alfa-caproxiprogesterona (fig. XXXIII), para lo cual se utilizó como agente oxidante cloranilo (tetracloro-p-benzoquinona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto (18,19,20). 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 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.

El producto (fig. XXXIV) se obtuvo con un rendimiento del 96 %. El compuesto se caracterizó por presentar en el espectro de U. V. una lambda máxima de 284 nm típica de este tipo de cromóforo, además presenta un pico de absorción de 243 nm probablemente a la existencia de un poco de materia prima (fig. XXXIII).

En el I. R. 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 de 1600 cm^{-1} debido a que estas dobles ligaduras están conjugadas entre sí con el grupo carbonilo en C-3.

En el espectro de R. M. N. este compuesto muestra las señales siguientes: un singulete en 5.9 ppm correspondiente a el protón vinílico en C-4, mientras los dos protones vinílicos en C-6 y C-7 aparecen en 5.5 ppm como dos señales, cabe mencionar que para el caso de la 17 alfa-acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXVI) estos protones aparecen concentrados en un singulete, lo que indica que la presencia del grupo caproxi cambia de manera considerable la conformación de la molécula.

La obtención del epóxido (fig. XXXV) se realizó poniendo a reaccionar la dienona (fig. XXXIV), con ácido m-cloroperbenzoico como agente oxidante (21,22) y benceno como disolvente, dado que favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido m-cloroperbenzoico y así facilita la adición electrofílica del átomo de oxígeno a la doble ligadura en C-6 por un mecanismo concertado. En esta reacción se obtuvo el epóxido con un rendimiento del 50%. El compuesto obtenido se caracterizó por presentar en su espectro de U.V. una lambda máxima de 241 nm, típica de este tipo de cromóforo (delta 4,3-ona).

En el espectro de I.R. las señales correspondientes al grupo epoxi no son muy claras ya que el compuesto presenta varios grupos funcionales con enlace carbono-oxígeno (tres grupos C=O y un C-O del éster) por lo que los picos característicos de este grupo funcional (alargamiento de enlace C-O entre 1250 cm^{-1} y $900-800$ ó $1035-1000\text{ cm}^{-1}$) no se pueden asignar con exactitud. (23)

El espectro de R. M. N. mostró dos dobletes característicos de un sistema AB, producido por el acoplamiento de los hidrógenos en C-6 y C-7 uno en 3.35 ppm ($1H, H_6$) y el otro en 3.25 ppm ($1H, H_7$) con $J = 6\text{ Hz}$.

La apertura del epóxido (fig. XXV) para la formación de la 17 alfa-caproxi-6-bromo-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXXVI), se hizo reaccionar el epóxido con ácido bromhídrico al 28 % en ácido acético glacial (24), con lo cual se obtuvo como intermediario la bromhídrica y calentando a ebullición se deshidrata para formar el producto deseado (fig. XXXVI) con un rendimiento del 58.5 %. El producto presentó las siguientes características espectroscópicas: en el espectro de U. V. una lambda máxima de 289 nm, típica de este tipo de cromóforo.

En el espectro de I. R. no se pudo observar la presencia del enlace C-Br debido a que el espectro sólo se corre hasta 600 cm^{-1} , y para este tipo de enlace la señal aparece entre 600 y 500 cm^{-1} , por lo que se recurrió a una prueba de Beilstein para halógenos y detectar la presencia del bromo en el compuesto. La prueba resultó positiva, dándonos una flama verdosa y confirmando la presencia del halógeno. (25)

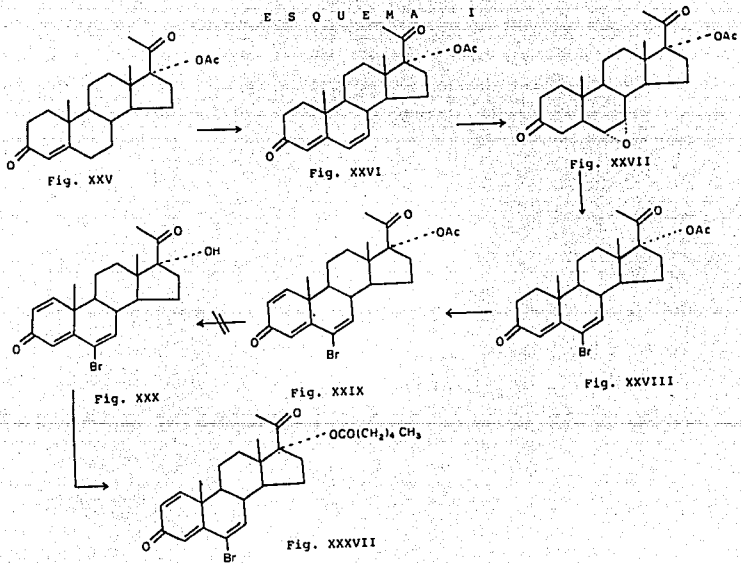
En el espectro de R. M. N. aparece una señal ligeramente dobleteada en 6.45 ppm (1H) correspondiente al protón en C-7 y una señal en 6.2 ppm (1H) correspondiente al protón en C-4.

El último paso de la síntesis fue la deshidrogenación del compuesto bromado (fig. XXXVI) en la posiciones 1 y 2 para dar la 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. 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 utilizó dioxano anhidro. El compuesto deseado (fig. XXXVII) se purificó por medio de una columna empacada con alúmina neutra y eluyendo con cloroformo; quedando en la columna el D.D.Q reducido. (26,27,28)

El rendimiento de esta reacción fue del 83%. El espectro de U.V. del compuesto presenta dos máximos; uno a 260 nm característico para 1-en-3-ona y uno en 300 nm para el sistema 4,6-en-3-ona. En el I.R. presenta las mismas características espectroscópicas que el compuesto anterior (fig. XXXVI).

El espectro de R. M. N. presenta dos dobletes centrados en 6.25 ppm (1H) y 7.0 ppm (1H), un sistema AB (J=12 Hz) característico para los protones en C-2 y C-1 respectivamente. La señal en 6.25 ppm esta ligeramente acoplada con el protón en C-4. La señal ligeramente dobleteada en 6.1 ppm (1H) corresponde al protón en C-7. El singulete en 6.4 ppm corresponde al protón vinílico en C-4. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C-1, C-4 y C-6.

E S O U E M A I



E S Q U E M A II

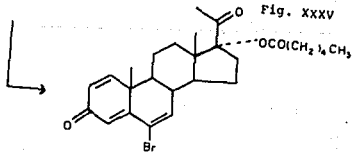
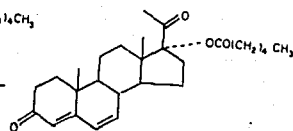
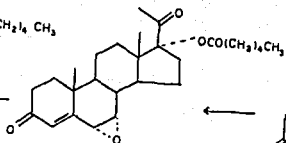
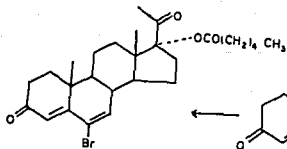
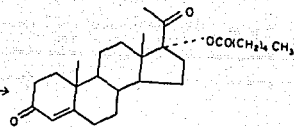
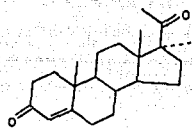
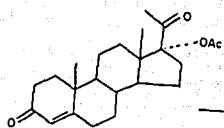


Fig. XXXVII

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de 17 alfa-hidroxiprogesterona (Fig. XXXII).

En un matraz bola de 300 ml se adicionaron 3 gramos de 17 alfa-acetoxi-progesterona (fig.XXV), 180 ml de metanol y 45 ml de solución de hidróxido de sodio al 6% (P/V), se colocó un refrigerante en forma de reflujo y se calentó a ebullición por tres horas.

La mezcla de reacción se deja enfriar, se le agregan 200 ml de agua y se extrae tres veces con porciones de 70 ml de cloroformo. A la fase orgánica se le hacen varios lavados con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en rotavapor a sequedad.

El residuo sólido se recrystaliza de acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron de esta forma 2.39 gramos de 17 alfa-hidroxiprogesterona (fig.XXXII) que presenta el 90% de rendimiento teórico.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:

P.f. = 205-210 °C.

P.M. = 330 g/mol.

U.V.: lamda máxima = 243 nm.

I.R.: 3420 cm^{-1} (C-H en C_{17}), 2920 cm^{-1} (CH_3 - y $-\text{CH}_2-$), 1700 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O en C_3), 1250 cm^{-1} (C-O en C_{17}), 1370 cm^{-1} (CH_3-), 1600 cm^{-1} (insaturación en C_4).

R. M . N. : 0.7 ppm s(CH₃- en C₁₈), 1.2 ppm s(CH₃- en C₁₉), 2.2 ppm (CH₃- en C₂₁), 2.9 ppm singlete (1H) que desaparece con agua deuterada (H del hidroxilo en C₁₇), 5.6 ppm s(H vinílico en C₄).

Síntesis de 17 alfa-caproxi-progesterona (fig. XXXIII).

Método 1.

En un matraz bola de 10 ml se agregan 200 mg de 17 alfa-hidroxi-progesterona (fig. XXXII), 2 ml de anhídrido caprónico, 2 ml de piridina anhidra y 60 mg de DMAP (4-dimetilaminopiridina); se coloca una trampa de humedad en la boca del matraz y se deja reaccionar con agitación por espacio de 26 horas a una temperatura de 80°C en baño de aceite.

La mezcla de reacción se neutraliza con solución de hidróxido de sodio al 5%, el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en rotavapor.

El producto se purifica por medio de placa de sílica gel, eluyendo con mezcla 70:30 de hexano-acetato de etilo y extrayendo con acetato de etilo.

Se obtuvieron 181.5 mg de producto (fig. XXXIII) que corresponde al 70% del rendimiento teórico.

El producto presentó las mismas características que el producto obtenido por el método 2.

Síntesis de 17 alfa-caproxi-progesterona (fig. XXXIII).

Método 2

En un matraz bola de 50 ml se agregaron 2 gramos de 17 alfa-hidroxi-progesterona (fig. XXXII), 20 ml de ácido caprónico y 200 mg de ácido p-toluensulfónico y se deja en agitación por 15 minutos protegiendo la boca del matraz con una trampa de humedad. Posteriormente se agregan 10 ml de anhídrido trifluoroacético y se deja en agitación a temperatura ambiente por espacio de una hora.

La mezcla de reacción se pasa a un embudo de separación y se neutraliza con 500 ml de solución de hidróxido de sodio al 5%. El producto se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora en rotavapor.

El éster se purifica mediante cromatografía de placa de sílica gel eluyendo con mezcla 70:30 de hexano-acetato de etilo y extrayendo el producto con acetato de etilo.

Mediante este método se obtuvieron 1.97 gramos de 17 alfa-caproxi-progesterona (fig. XXXIII) que corresponde al 75% del rendimiento teórico.

El compuesto se caracteriza de las siguientes propiedades:

P.f. = 108-110°C.

P.M. = 428 g/mol.

U.V.: $\lambda_{\text{máx}}$ (1) = 242 nm y $\lambda_{\text{máx}}$ (2) = 300 nm.

I.R.: 2920 cm^{-1} (C-H saturado), 1720 cm^{-1} (C=O del grupo caproxi), 1705 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O de C_3), 1605 cm^{-1} (C=C alifáticas), 1360 cm^{-1} (CH_3 -) y 1220 cm^{-1} (de C-O de caproxi en C_{17}).

R. M. N.: 0.8 ppm s(CH_3 - en C_{18}), 1.0 ppm (triplete de CH_3 - terminal de caproxi), 1.3 ppm s(CH_3 - en C_{19}), 2.15 ppm s(CH_3 - en C_{21}), 2.4 ppm (protones alfa a grupo carbonilo en posiciones C_2 y C_{23}) y 5.7 ppm s(de H en C_4).

Síntesis de 17 alfa-caproxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXXIV).

En un matraz bola quickfit de 50 ml se adicionaron 1.5 gramos de 17 alfa-caproxiprogesterona (fig.XXXIII), 1 gramo de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 12 ml de ácido acético glacial y 3 ml de tolueno anhidro; se colocó un refrigerante en posición de reflujo, se protegió el extremo con una trampa de humedad y se dejó a ebullición por tres horas.

Esta mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se filtro con ayuda de vacío el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidrobenzoquinona) y el líquido filtrado se vertió sobre 150 ml de solución de hidróxido de sodio al 10% (P/V) previamente enfriada sobre hielo.

De la mezcla anterior se extrajo tres veces con porciones de 35 ml cada una de acetato de etilo y se lavó esta fase con sosa al 10%, hasta que la sosa de lavado fuera incolora. El extracto orgánico se lavó varias veces con agua, se seco con sulfato de sodio anhidro, se filtro y se evaporó el disolvente en rotavapor hasta sequedad.

Al residuo sólido se le agregan unas gotas de acetato de etilo, éter isopropílico y unas gotas de hexano, para precipitar las impurezas; se filtra el sólido y la fase líquida se evapora. Se repite esta operación hasta que la fase líquida es de color amarillo claro. Posteriormente se evapora a sequedad el disolvente y se deja recristalizar el producto (no menos de 24 horas).

De esta forma se obtuvieron 1.34 gramos de producto (fig.XXXIV) que corresponden al 90% de rendimiento.

El producto se caracterizó de las siguientes propiedades:

P.f. = 94-97°C.

P.M. = 426 g/mol.

U.V.: lambda máxima = 284 nm.

I.R.: 3010 cm^{-1} (insaturación de C_4 y C_6), 2945 cm^{-1} (CH_3 - y CH_2 -), 1725 cm^{-1} (C=O de éster), 1715 cm^{-1} (C=O de C_{20}), 1665 cm^{-1} (C=O de C_3), 1615 cm^{-1} (insaturación en C_4 y C_6), 1370 cm^{-1} (CH_3 -) y 1260 cm^{-1} (C-O de éster en C_{17}).

R. M. N.: 0.6 ppm s(CH_3 - en C_{18}), 1.1 ppm s(CH_3 - en C_{19}), 0.8 ppm (triplete de CH_3 - terminal de caproxi), 1.9 ppm (CH_3 - en C_{21}), 2.3 ppm (protones en posición alfa a carbonilo en C_2 y C_{23}), 5.5 ppm (dos singletes para los protones vinílicos en C_6 y C_7) y 5.95 ppm s(de H en C_4).

Síntesis de 17 alfa-caproxi-6,7-epoxi-4-pregnen-3,20-diona (fig.XXXV).

A una suspensión de 1.2 gramos de 17 alfa-caproxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig.XXXIV) en 6 ml de benceno colocados en un matraz bola de dos bocas; en una de las cuales se pone un refrigerante en posición de reflujo y en la otra boca del matraz un embudo de adición; se pone a ebullición protegiendo el extremo del refrigerante con una trampa para humedad. Mediante el embudo de adición se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 1.5 gramos de ácido m-cloro-perbenzoico disuelto en 18 ml de benceno caliente; finalizada la adición se calentó a reflujo la mezcla de reacción por un tiempo de dos horas.

Después se enfrió, se neutralizó con solución de hidróxido de sodio al 5% (P/V) y se extrajo el producto de la capa acuosa extrayendo cuatro veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con agua tres veces y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmente el disolvente en rotavapor. El sólido resultante se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico. Se obtuvieron 0.622 gramos de producto (fig.XXXV) que corresponde al 50% del rendimiento teórico.

El compuesto se caracterizó por las siguientes propiedades:

P.f. = 185-188°C.

P.M. = 442 g/mol.

U.V.: lambda máxima = 241 nm.

I.R.: 2940 cm^{-1} (CH_3 - y $-\text{CH}_2$ -), 1720 cm^{-1} (C=O de

Síntesis de 17 alfa-caproxi-6-bromo-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXXVI).

En un matraz bola de 25 ml se colocan 0.400 gramos de époxiado (fig. XXXV), 4 ml de ácido acético glacial, 1.3 ml de ácido bromhídrico al 28% en ácido acético; se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y en el extremo una trampa de humedad. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y 15 minutos más se calienta a reflujo.

La mezcla de reacción se deja enfriar y se neutraliza con solución de hidróxido de sodio al 5%, se extrae tres veces con acetato de etilo y después se lava con agua. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a sequedad en rotavapor.

El sólido obtenido se cromatografía en placa de sílica gel eluyendo con mezcla 70:30 de hexano-acetato de etilo.

Se extrae el producto con acetato de etilo obteniéndose 0.269 gramos de producto bromado (fig. XXXVI) que corresponde al 58.5% de rendimiento teórico.

El compuesto se caracterizó por las siguientes propiedades:

P.f. = 118-122 °C.

P.M. = 505 g/mol.

U.V.: lambda máxima = 289 nm.

I.R.: 2960 cm^{-1} (C-H saturado), 1725 cm^{-1} (C=O del éster), 1715 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O en C_3), 1600 cm^{-1} (C-H no saturado) y 1250 cm^{-1} (C-O del éster en C_{17}).

R. M. N. : 0.7 ppm s(CH₃- en C₁₈), 0.9 ppm (tripleto de CH₃- terminal de caproxi), 1.2 ppm s(CH₃ en C₁₉), 2.1 ppm s(CH₃- en C₂₁), 2.4 ppm (protones alfa a grupo carbonilo en las posiciones C₂ y C₂₃), 6.2 ppm s(H en C₄) y 6.45 ppm (ligeramente dobleteado por el protón en C₈, correspondiente al protón en C₇).

Síntesis de 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXXVII).

En un matraz bola de 50 ml se agregaron 0.1400 gramos de 17 alfa-caproxi-6-bromo-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXXVI), 0.1400 gramos de D.D.Q. (dicloro-diciano-benzoquinona) y 28.5 ml de dioxano anhidro caliente; se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y en el extremo una trampa para humedad, se calentó la mezcla a ebullición y se dejó reflujar por 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar en baño de hielo, se filtró el D.D.Q. reducido y se eliminó el disolvente en rotavapor.

El residuo se disolvió en acetato de etilo y se pasó por una columna empacada con 8 gramos de alúmina neutra, usando como eluyente cloroformo; se colectó la primera fracción, quedándose el D.D.Q. reducido en la columna, se evaporó el disolvente en rotavapor y el sólido se dejó recrystalizar agregando un poco de acetato de etilo y hexano. Se obtuvieron así 0.1169 gramos de producto (fig. XXXVII) con un rendimiento del 83%.

El producto se caracterizó de las siguientes propiedades:

P.f. = 122-126 °C.

P.M. = 503 g/mol.

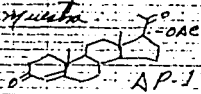
U.V.: $\lambda_{\text{máx}}$ (1) = 260 nm y $\lambda_{\text{máx}}$ (2) = 300 nm.

I.R.: 2960 cm^{-1} (C-H saturado), 1730 cm^{-1} (C=O del éster), 1720 cm^{-1} (C=O en C_{20}), 1660 cm^{-1} (C=O en C_3), 1600 cm^{-1} (C-H no saturado), 1250 cm^{-1} (C-O de éster en C_{17}).

R. M. N. : 0.7 ppm s(CH₃- de C₁₈), 0.9 ppm (tripleto de CH₃- terminal de caproxi), 1.2 ppm s(CH₃- de C₁₉), 2.0 ppm s(CH₃- de C₂₁), 2.3 ppm (protones alfa a grupo carbonilo en las posiciones C₂ y C₂₃), 6.15 ppm (doblete de protón en C₇), 6.3 ppm (doble de dobles por el protón en C₄ de H en C₂), 6.5 ppm s(H en C₄), 7.0 ppm (doblete con J=12 Hz, protón en C₁).

ESPECTROSCOPIA

11/100
 940
 920
 900
 880
 860
 840
 820
 800
 780
 760
 740
 720
 700
 680
 660
 640
 620
 600
 580
 560
 540
 520
 500
 480
 460
 440
 420
 400
 380
 360
 340
 320
 300
 280
 260
 240
 220
 200
 180
 160
 140
 120
 100
 80
 60
 40
 20
 0



Origin: Dr. E. Bratoff
 Distribute: Hatanat
 V. de Larran - 6305
 Fecha: 14-II-91
 Realiza: Ekela
 Jaulada may - 24/1991

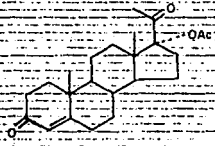
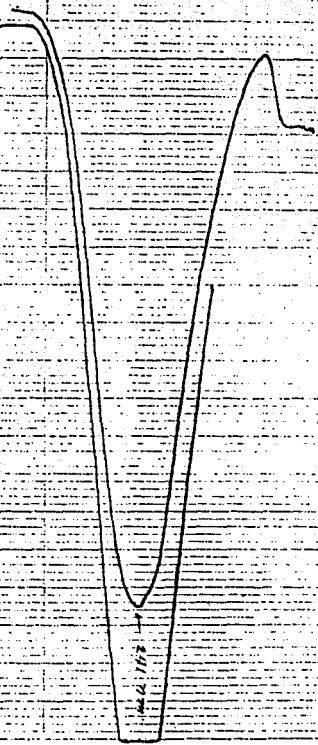
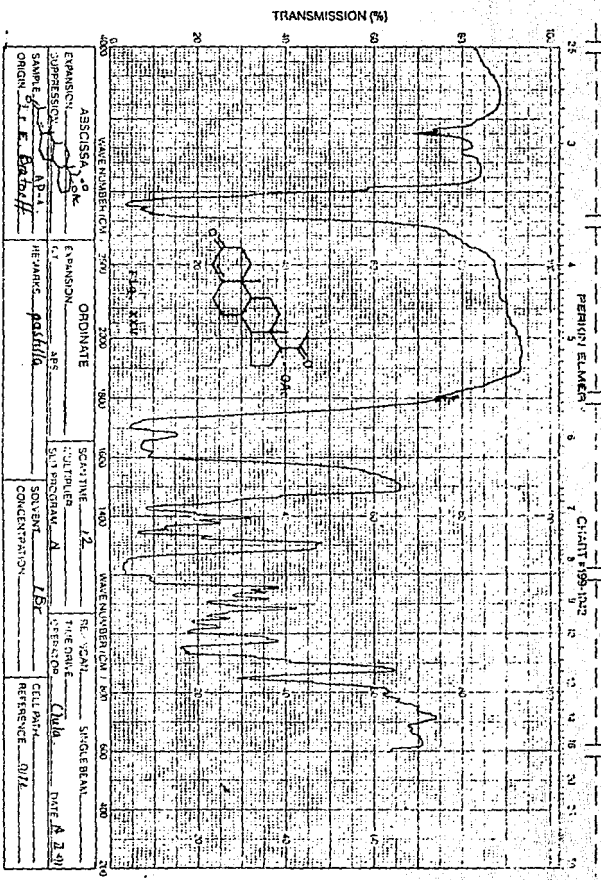


Fig. XXV





ASSICISA - OK
 EVANSION - OK
 SAMPLE - A B-1
 ORIGIN - F. E. Barch

ORONATE
 EVANSION - aps
 HEAVING - padilla

SCAYTINE - 12
 CULTURE - 1
 SUTINGRAM - A

WAVE NUMBER (CM-1) 4000 3000 2000 1600 1400 1200 1000 800 600 400 200

REF. YCANI - Chila
 TIME DATE - DATE A 2 91
 SINGLE BEAM

SOLVENT - LS
 CONCENTRATION - 0.11

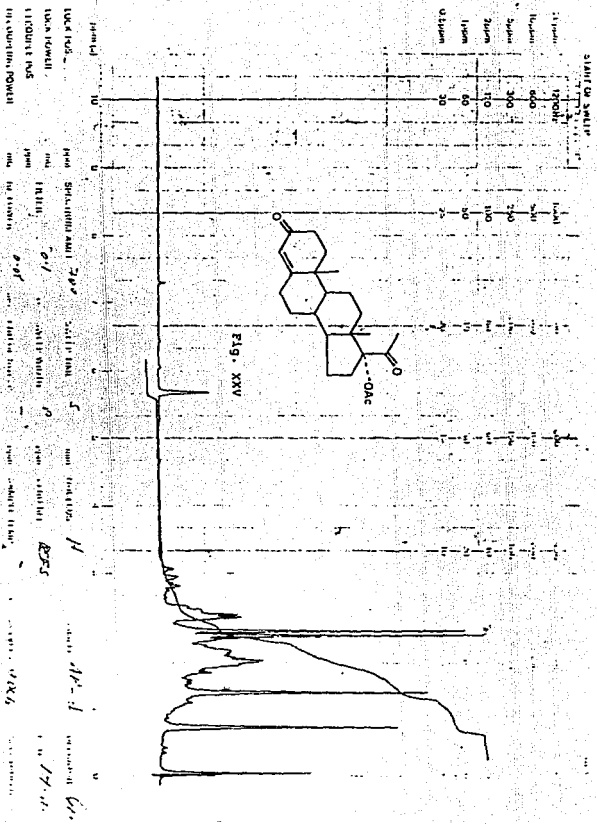
CELL PATH - 0.11
 DATE A 2 91

REF. NO. SAMPLE



varian instrument division

MODEL A-60



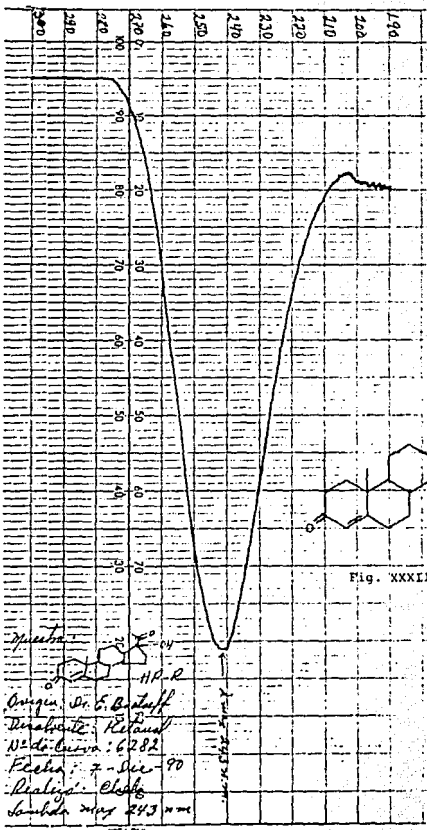
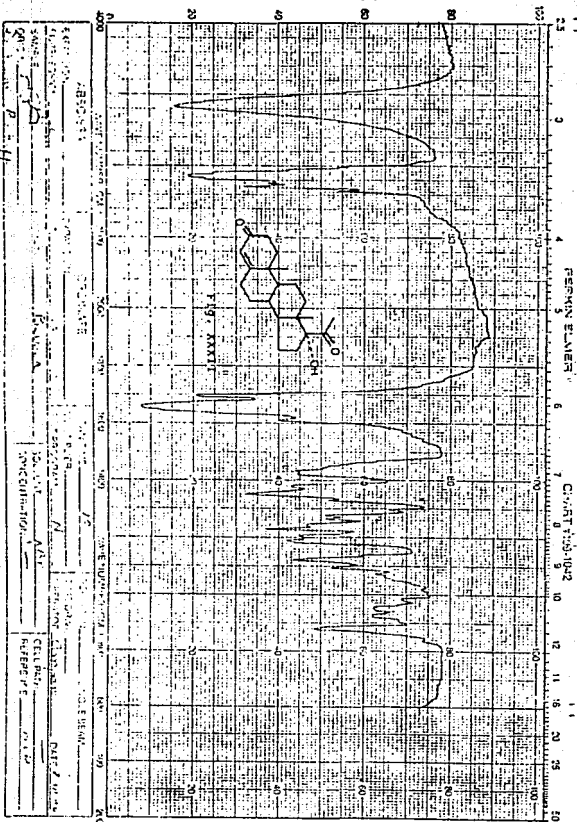


Fig. XXXXI

Muecke
CC(=O)C12CCC3C(C1CC2=O)C(=O)O
 H.P. R
 Analyt. Dr. E. Bittorf
 Durlacher, Retenau
 N. d. L. u. v. : 6282
 F. l. e. h. : 7. Dec. 90
 R. e. a. l. i. e. r. : C. l. e. b. e.
 S. a. m. b. e. r. : 243 mm

TRANSMISSION (%)



SAMPLE NO. 100-1002
 REF. NO. 100-1002
 DATE 10/10/52
 ANALYST ATL
 PREPARED BY ATL
 SPECIFICATION ATL
 COMMENTS ATL
 APPROVED BY ATL
 DATE 10/10/52
 SIGNATURE ATL
 TITLE ATL
 DEPARTMENT ATL
 INSTITUTION ATL
 PROJECT ATL
 ANALYST ATL
 PREPARED BY ATL
 SPECIFICATION ATL
 COMMENTS ATL
 APPROVED BY ATL
 DATE 10/10/52
 SIGNATURE ATL
 TITLE ATL
 DEPARTMENT ATL
 INSTITUTION ATL
 PROJECT ATL



PerkinElmer Instrument Division

PerkinElmer
1115 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106
PerkinElmer Instrument Division

Model: 514, 514-100, 514-1000
PerkinElmer
PerkinElmer Instrument Division

Sample
Solvent
Concentration
Wavenumber
Absorbance
Transmittance

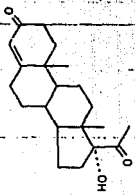
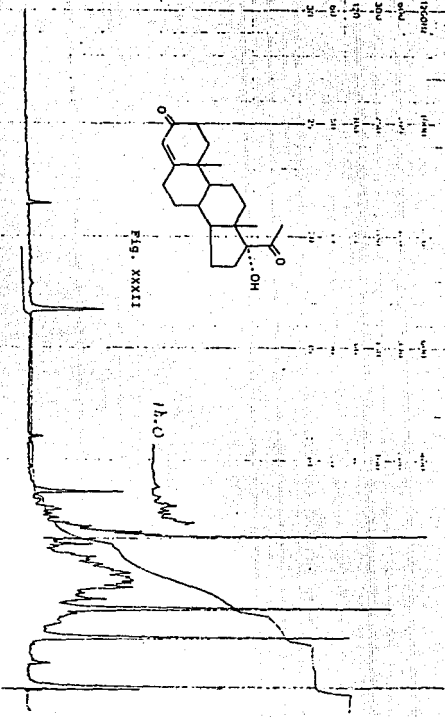


Fig. XXXII

H₂O

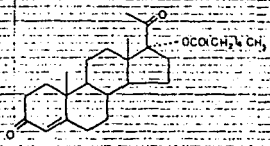
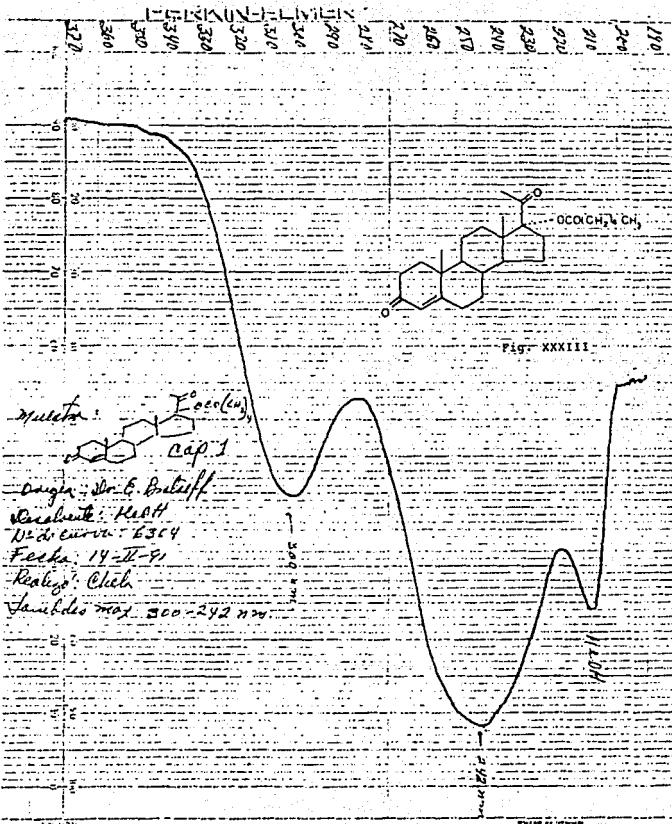
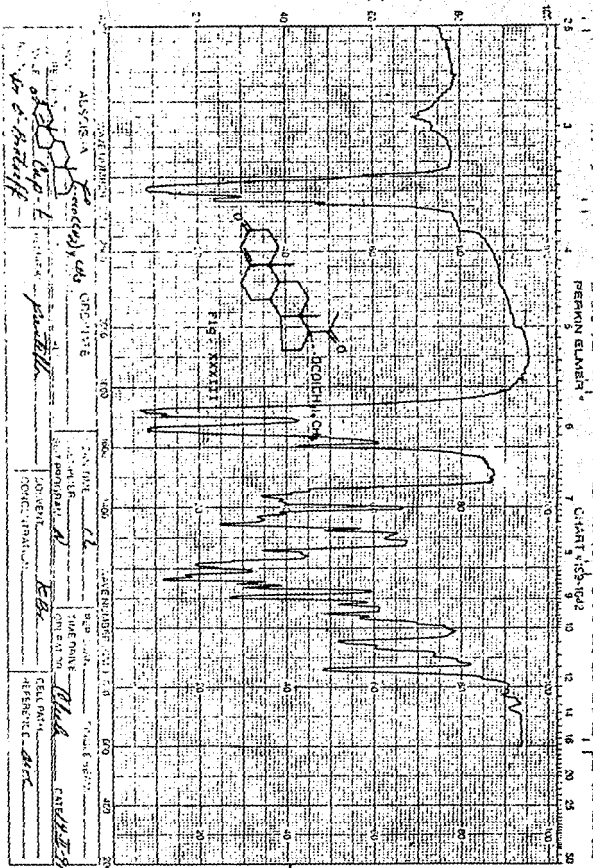
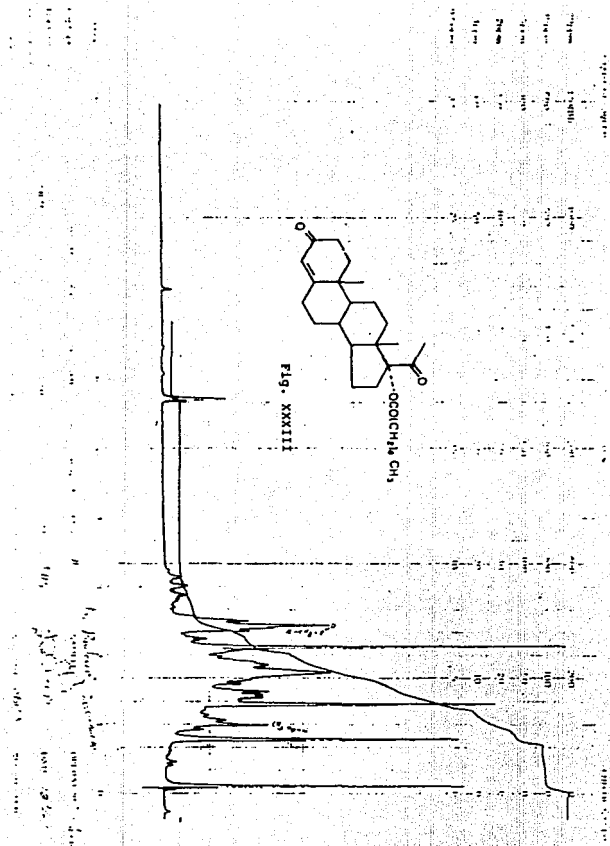


Fig. XXXIII

TRANSMISSION (%)

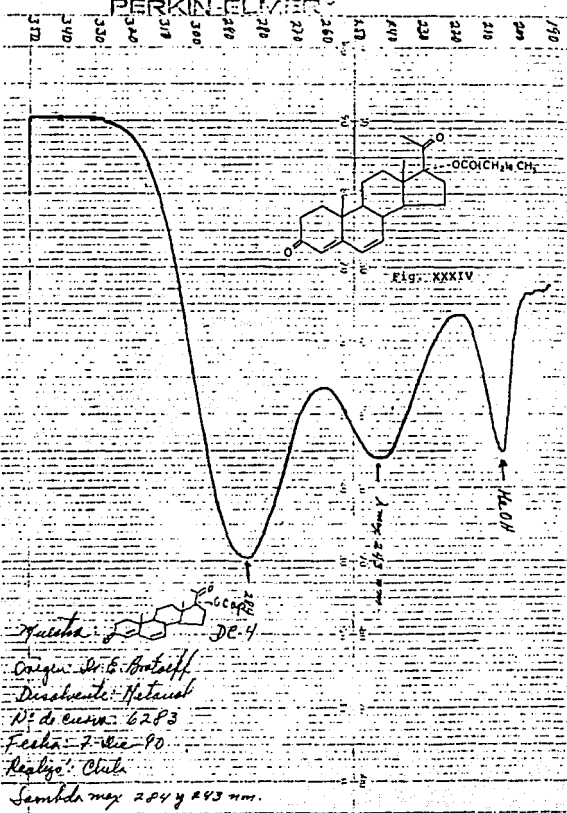


REF. NO. 1672 SAMPLE 104



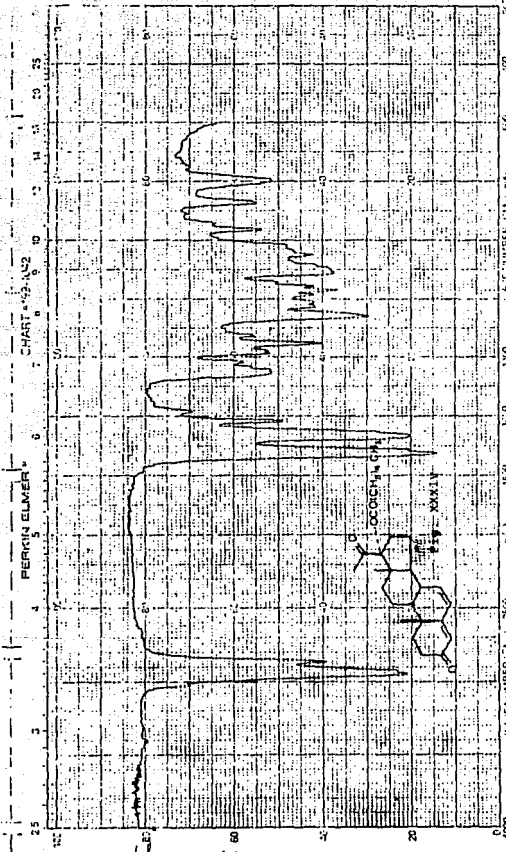
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

PERKINELMER



Quercina CC12CCC3C(C1)C(=O)OC(C2)C3 DE-4
 Origen: Dr. G. Butschli
 Disolvente: Metanol
 N° de curso: 6283
 Fecha: 7 Dic 90
 Replazo: Clula
 Sumbado por 284 y 243 nm.

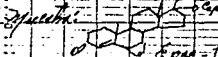
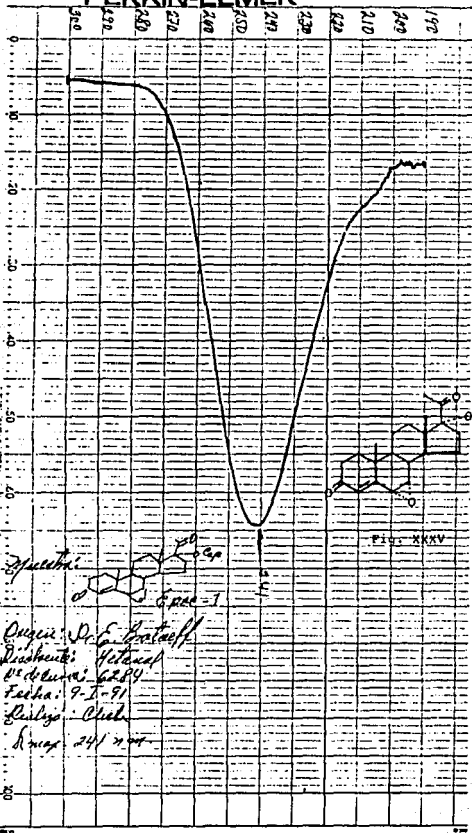
CHART # 52-142 PERRINE ELMER SAMPLE REF. NO.



EXPANSION: _____
 SAMPLE NO.: 207
 SUPPLIER: _____
 WAVELENGTH (microns): 5.5
 PREPARED BY: _____
 ABSCISSA: _____
 SCALE: _____
 SAMPLE: _____
 CROCCINATE
 SUPPLIER: _____
 SCALE: _____
 WAVELENGTH (microns): 5.5
 PREPARED BY: _____
 SINGLE BEAM: _____
 OPTICALLY ACTIVE: _____
 TEMPERATURE: _____

TRANSMISSION (%)

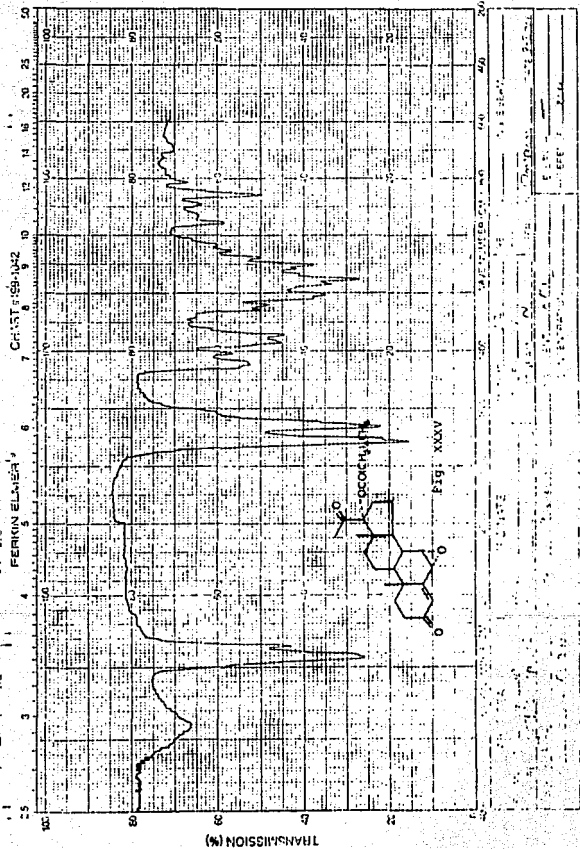
PERKIN-ELMER



Original: Dr. G. Bataeff
Prepared: H. H. H. H.
Date: 9-1-91
Revised: 2/1/91

SAMPLE _____

REF. NO _____



DATE _____

BY _____

S. I. _____

E. I. _____

E. I. _____

INFRARED SPECTRUM OF THE NINE SPECIMENS

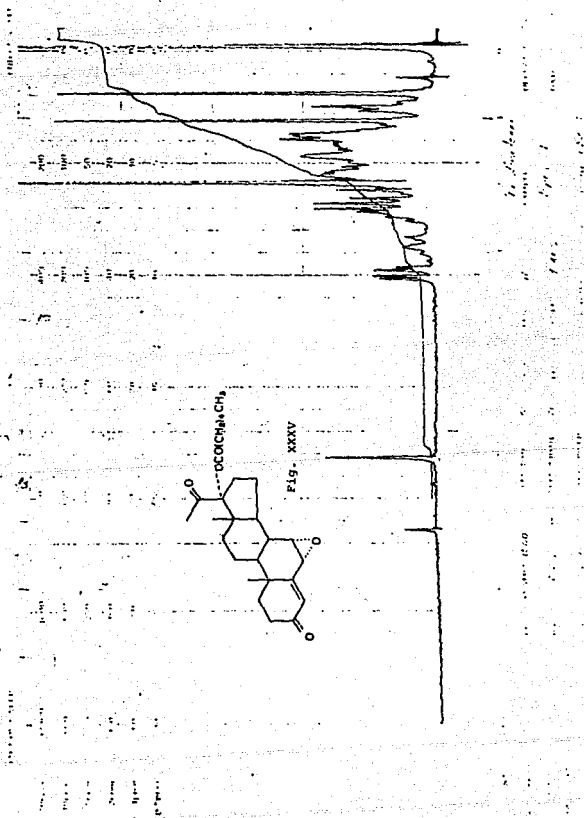
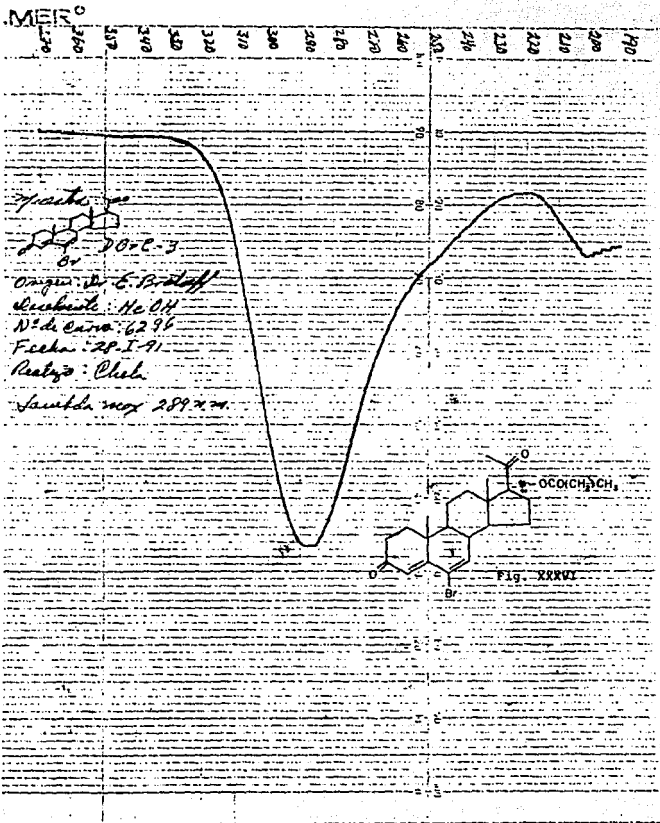


Fig. XXXV

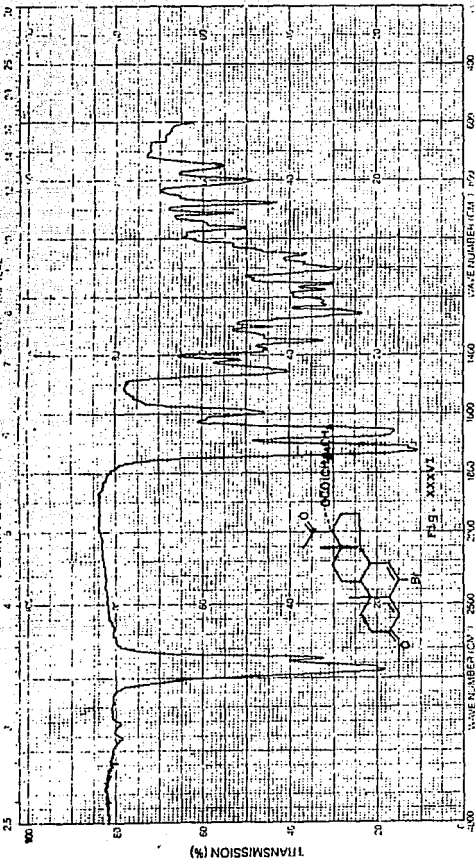


SAMPLE

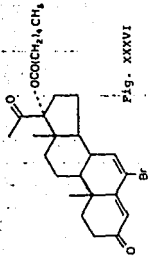
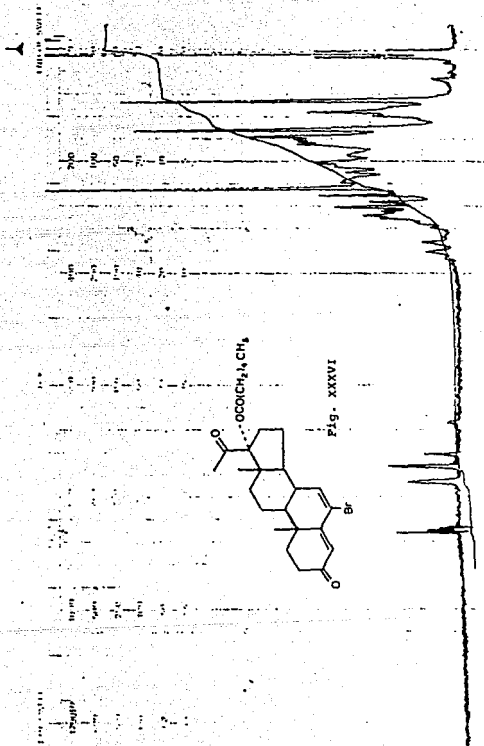
REF. NO.

FERRON SULFONATE

CHART # 1901102



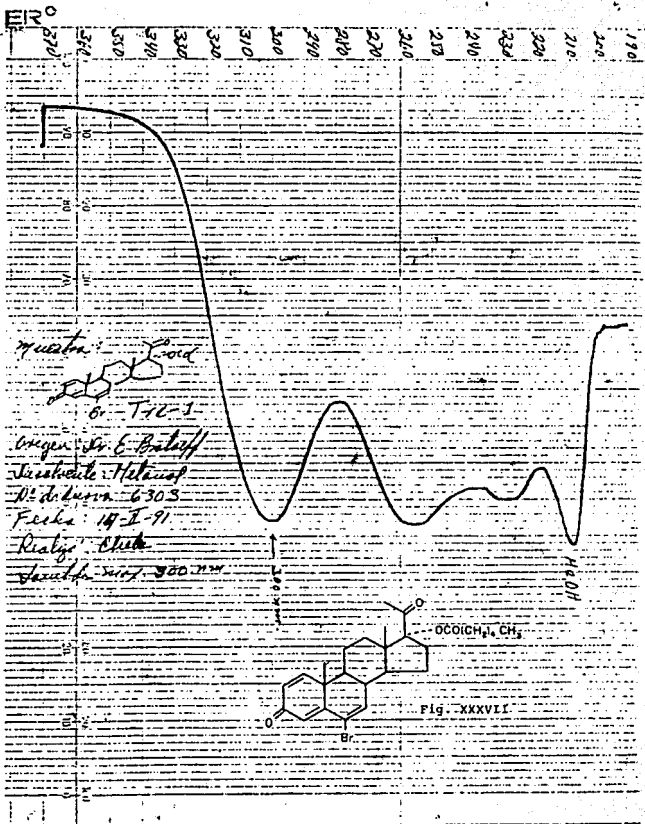
EXPERIMENTAL		ABSCISSA	ORDINATE	REP. NO.	SAMPLE TEMP.
SUPPLIER	PREPARED BY	EXPLANATION	EXPLANATION	THEORY	
SAMPLE NO.	DATE	REMARKS	REMARKS	ANALYST	
ORIGIN	DATE			COLLECTOR	
				CONCENTRATION	
				CELL PATH	
				REFERENCE	

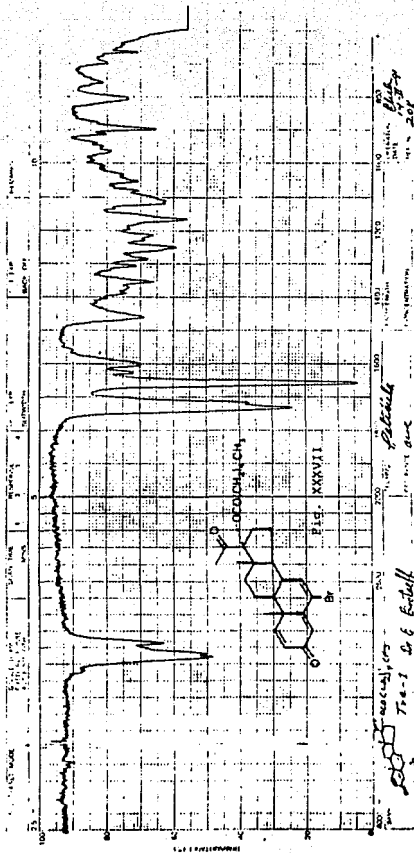


Handwritten notes:
 100% Me₂SO
 25°C

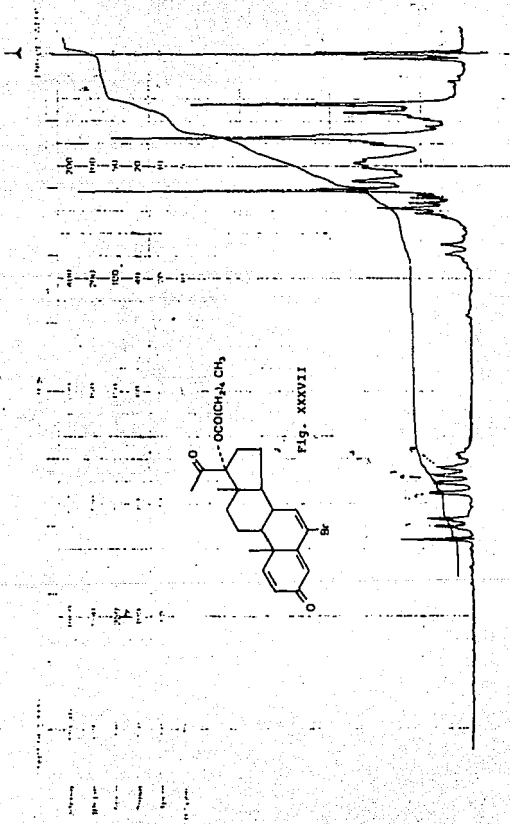
100% Me₂SO

Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
8.5	1.00	CH
7.2	1.00	CH
2.0 - 4.0	1.00	CH ₂ , CH





EM-550 60 MHz NMR SPECTROMETER



1

Handwritten notes:

TABLE 1

100% CCl₄ solution

100% CCl₄ solution

100% CCl₄ solution

100% CCl₄ solution

100% CCl₄ solution

Handwritten notes:

11

717

Handwritten notes:

5

Handwritten notes:

1

Handwritten notes:

100%

100%

100%

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

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

La 17 alfa-caproxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXXVII) se evaluará farmacológicamente como un antiandrógeno. La ruta sintética empleada para obtener este compuesto (esquema II) se utilizará para preparar nuevos compuestos con grupos voluminosos en C-17.

Se ha visto que la mejor manera de preparar este tipo de compuestos es primero hidrolizar el grupo acetoxi y esterificar el alcohol resultante en C-17 con el ácido correspondiente; posteriormente se hacen las modificaciones necesarias para producir el antiandrógeno. De esta manera se evita la hidrólisis del grupo acetoxi en el penúltimo intermediario (esquema I) lo que como se ha visto conduce a unas adiciones del nucleófilo OH^- sobre las dobles ligaduras conjugadas.

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

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ligon, K., Tesis, "Síntesis de derivados de progesterona con acción antiandrogénica potencial", UNAM, México, (1978).
- 2.- Kline, W., Química de los Esteroides, 1a. ed., Compañía Editorial Argentina S. A., Barcelona, (1970).
- 3.- Fieser, L.F. y Fieser, M., Esteroides, 3a. ed., Reinhold, (1959).
- 4.- Burger, A., Medicinal Chemistry, 3th. ed., John Wiley and Sons. Inc., U.S.A., (1970).
- 5.- Bratoeff, E. y Rodriguez, G., "Síntesis de un nuevo derivado del pregnano con actividad antiandrogénica potencial", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 13, 1, 20, (1982).
- 6.- Bratoeff, E. and Ligon, S., "Syntheses of Steroids with Potential Antiandrogenic Activity", Rev. Latinoamer. Quim., 10, 174-176, (1979).
- 7.- Lietter, M., Farmacología Experimental y Clínica, 7a. ed., El Atengo, Argentina, (1988).
- 8.- Goodman, G.A.(ed), Goodman, L.S.(ed), and Gilman, A.(ed), The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. ed., MacMillan Publishing. Co. Inc., U.S.A, (1980).

- 9.- Magaña, M.M., Tesis, "Síntesis de 17 alfa-trifenilmetoxi-6-halo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona", UNAM, México, (1990).
- 10.- Budavari, S. (ed), The Merck Index, 11th. ed., Merck & Co. Inc., U.S.A, (1989).
- 11.- Morrison, R.T. and Boyd, R.N., Organic Chemistry, 4th. ed., Allyn and Bacon Inc., U.S.A, (1983).
- 12.- Nakanishi, K., Infrared Absortion Spectroscopy, Nankodo Co. Ltd., Tokyo, (1962).
- 13.- Silverstein, R.M., Bussler, G.C. and Morrill, T.C., Espectrometric Identification of Organic Compounds, 3th. ed., John Wiley and Sons Inc., U.S.A, (1974).
- 14.- Höfle, G., Steglich, W. and Vorbrüggen, H., "4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 569-583, (1978).
- 15.- Shapiro, E., et al., "17-Alkylated Progesterones", J. of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 5, 975, (1962).
- 16.- Shapiro, E., et al., "17-Esters and 17,21-Diesters of 9 alfa, 11 beta-dichlorocorticoids. Syntheses and Anti-inflammatory Activity", Journal of Medicinal Chemistry, Feb 1967, 143, (1967).
- 18.- Fried, J. and Edwards, J.A., Organic Reactions in Steroids Chemistry, Van Nostrand Reinhold Co., N. Y., (1972).

- 19.- Agnello, E.J. and Laubach, G.D., "The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil", J. Am. Chem. Soc., 82, 4293, (1960).
- 20.- Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak, A., "Preparation of delta 4,6-3-oxo Steroids", C. A., 64, 4245, (1966).
- 21.- Djerassi, C., Steroid Reactions, Holden-Day Inc., San Francisco, (1963).
- 22.- Sechreing, A.G., G.Fr. 1,465,571 (Cl. CO7C) Jan 13, 1967, Appl. Nov 30, 1965., "Selective Epoxidation of Steroids", C. A., 67, 82329j, (1967).
- 23.- Günthard, Hs.H., Heusser, H. and Fürst, A., "Infrarotspektren Stereoisomerer Steroid Epoxyde", Helvetica Chimica Acta, 36,1900, (1953).
- 24.- Akagi, S. and Tsuda, K., "Bromo Derivatives of Cholestenone", Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 464, (1961).
- 25.- Shriner, R.L., Fuson, R.C. and Curtin, D.Y., Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos, Editorial Limusa, México, (1982).
- 26.- Pradhan, S.K. and Ringold, H.J., "The Dehydrogenation of Steroidal delta 3,5-enol ethers with Dichloro-Dicyanoquinone (DDQ)", Journal of Organic Chemistry, 29, 601, (1964).

- 27.- 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", J. Chem. Soc., 1720, (1967).
- 28.- Walker, D. and Hiebert, J.D., "2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and its Reactions", Chemical Reviews, 67, 153, (1967).