

54
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17-ALFA-PROPIOXI-16-BETA-METIL-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 :
ARGELINA TREJO TIENDA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

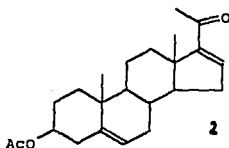
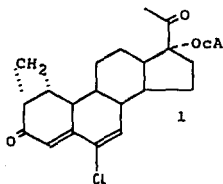
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

C O N T E N I D O

OBJETIVO:	1
INTRODUCCION:	3
1. GENERALIDADES:	10
2. ESQUEMA GENERAL:	17
3. DISCUSION:	18
4. PARTE EXPERIMENTAL:	27
5. ESPECTROSCOPIA:	41
CONCLUSION:	64
BIBLIOGRAFIA:	65

O B J E T I V O

El objetivo de este trabajo, es el de crear un fármaco más eficaz que el acetato de ciproterona (1), que no presente efectos gestacionales, por lo que se decidió partir del acetato de 16-dehidropregnenolona (2), para realizar la síntesis parcial del compuesto 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (3)



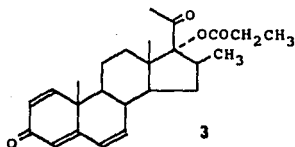
Los antiandrógenos son de gran utilidad para el tratamiento de pacientes que producen cantidades excesivas de testosterona. Esto ha llevado a la búsqueda de medicamentos eficaces que se puedan utilizar para este propósito.

La ciproterona y el acetato de ciproterona son antiandrógenos que inhiben la acción de los andrógenos en el órgano que sirve de blanco.

En la actualidad, 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, que se manifiestan como efectos progestacionales no deseados.

En vista de que el compuesto 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2), no está reportado en la literatura, se decidió realizar dicha síntesis parcial.

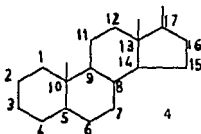
El producto obtenido, se evaluará farmacológicamente posteriormente.



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

Esteroides: Es el nombre con el que se les conoce, deriva del griego "STEREO" que significa sólido, siendo la mayoría sustancias cristalinas. (1,2,3).

Los esteroides son sustancias de fórmula general:



Los anillos son generalmente alifáticos. Las líneas, como las verticales unidas a las posiciones 10 y 13, representan grupos metilos angulares; estos compuestos corresponden a un hidrocarburo polinuclear alicíclico.

Estos compuestos son sustancias que constituyen un grupo ampliamente distribuido en la naturaleza; se encuentran tanto en el reino animal como en el vegetal.

Los esteroides se clasifican en grupos de acuerdo con la naturaleza de las cadenas alifáticas en la posición 17.

- a) ESTRANO: con un metilo en la posición 13

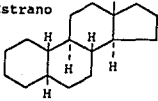
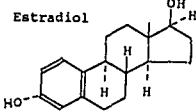
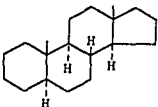
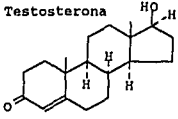
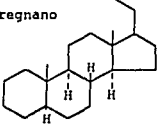
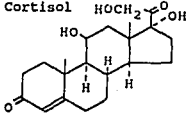
- b) ANDROSTANO: con dos metilos en la posición 10 y 13

- c) PREGNANO: con dos metilos en las posiciones 10 y 13, además de una cadena de 2 átomos de carbono en la posición 17

- d) COLANO: con dos metilos en las posiciones 10 y 13, además de una cadena alifática de 8 carbonos en la posición 17

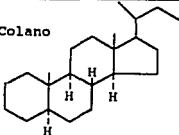
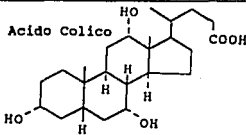
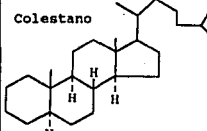
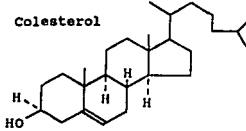
T A B L A I

CLASIFICACION DE ESTEROIDES

GRUPO	EJEMPLO	ACCION FARMACOLOGICA
<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>

T A B L A 1

CLASIFICACION DE ESTEROIDES

GRUPO	EJEMPLO	ACCION FARMACOLOGICA
<p>Colano</p> 	<p>Acido Colico</p> 	<p>Acido Biliar</p>
<p>Colestano</p> 	<p>Colesterol</p> 	

Estos grupos incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, hormonas sexuales y adrenocorticales (la cortisona es una de ellas), además de esto existen otros como lo son las saponinas y algunos alcaloides.

Los esteroides debido a su importancia biológica y por su complejidad química, adquieren cada vez mayor importancia en la medicina moderna, abarcando desde el control del embarazo al tratamiento de artritis, desde la corrección de ciertas anomalías hormonales al tratamiento de la dermatitis y desde la prevención del aborto a la detección de ciertos cánceres (como el de próstata). (5,6)

Estos compuestos son protagonistas de una extensa investigación química, que aunados con la investigación médica tratan de desarrollar nuevos derivados esteroidales, sintéticos, con acción fisiológica y farmacológica más eficaz que los usados hoy en día, tratando de disminuir al mínimo la toxicidad para su uso prolongado.

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 en los conductos seminíferos, ginecomastia, etc.) (7,8). Por esta razón, su uso se ve limitado a pacientes masculinos; es por eso que este proyecto de investigación está dirigido al desarrollo de derivados de la progesterona que presentan actividad antiandrogénica y el mínimo de efectos progestacionales.

La actividad del acetato de ciproterona en base a su estructura química está dada por la estructura casi plana que presenta la molécula, dos dobles enlaces en los carbonos 4 y 6, además un grupo ciclotileno en los carbonos 1 y 2 y dos grupos cetónicos en los carbonos 3 y 20; contando con un halógeno (cloro) en el carbono 6, así como un grupo acetoxi en el carbono 17.

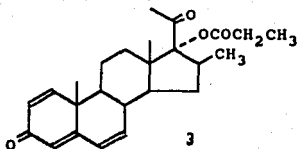
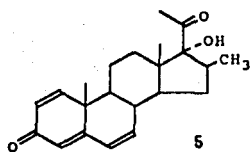
Si se introducen nuevos grupos en la estructura de las moléculas esteroidales, se originan grandes variaciones en la actividad fisiológica y farmacológica.

Por lo que se procedió a realizar la síntesis parcial, de un homólogo del acetato de ciproterona. A partir de acetato de 16-dehidropregnenolona (2).

Sobre esta molécula se hicieron las siguientes modificaciones: se introdujo un grupo metilo en el carbono 16, así como dobles ligaduras en los carbonos 1,4,6; y por último la formación del éster en el carbono 17.

La formación de éster permitirá comparar la actividad farmacológicamente de dos grupos: del hidróxilo del esteroide; 16-beta-

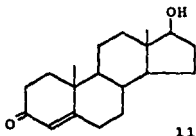
metil-17-alfa-hidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (5), y del esteroide 17alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6,-pregnatrien-3,20-diona (3).



GENERALIDADES

La actividad endocrina en los testículos se lleva a cabo principalmente por las células intersticiales o células de Leydig, agrupadas en el tejido conectivo entre los túbulos seminíferos.

Las hormonas elaboradas por estas células y liberadas hacia el torrente vascular se conocen como andrógenos; el principal es la testosterona (11).



Los andrógenos son hormonas esteroidales responsables de los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios de los animales machos y son secretados por testículos.

El hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima en su elaboración.

La testosterona en la mujer, es secretada por los ovarios y las glándulas adrenales en pequeñas cantidades.

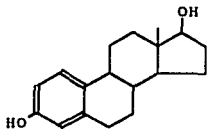
La secreción de testosterona influyen en el desarrollo del carcinoma de próstata (órgano sexual masculino primario), de tal forma que se trata de un cáncer hormonodependiente. De tal forma que el tumor se activa con andrógenos y se inhibe por diferentes formas: Tales como la castración, administración de estrógenos y por los antiandrógenos.

Los antiandrógenos son generalmente esteroides de origen natural o sintético, bloquean los receptores de la acción de andrógenos y por lo tanto impiden la acción estimulante de los andrógenos exógenos sobre los órganos sexuales secundarios, esto indica que se trata de un proceso de competencia con los andrógenos del organismo por unirse a la misma proteína receptora.

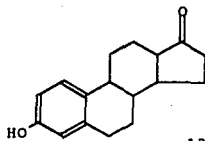
Se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen tanto en tamaño como en su función secretora. Por esta razón los antiandrógenos se utilizan como fármacos en el tratamiento de enfermedades como: acné, el exceso de vello, virilización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

Los estrógenos, pueden conciderarse hasta un cierto punto como antiandrógenos, ya que actúan sobre los tejidos genitales en forma diferente a los andrógenos, de tal forma que pueden oponerse

a estos últimos; un ejemplo de estrógenos lo son el estradiol (12) y la estrona (13).



12



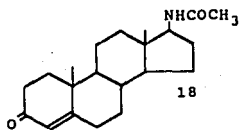
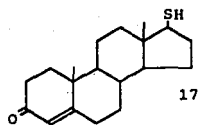
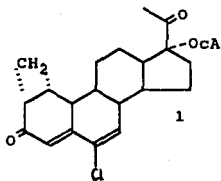
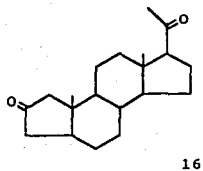
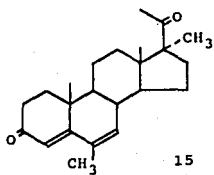
13

Estos compuestos actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis al disminuir la secreción de gonadotropinas, pueden inhibir también la secreción de testosterona; pero tienen efectos secundarios en el hombre, lo que limita su acción como fármacos.

Existe una gran variedad de antiandrógenos entre los cuales se encuentran las dos formas básicas para la síntesis de dicho compuesto:

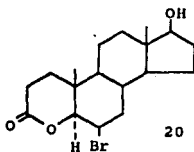
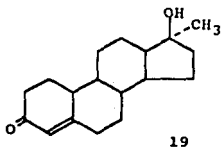
- a) Modificando la molécula de progesterona (14), con el propósito de separar las actividades progestacionales de las antiandrógenicas.
- b) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona (11) para que interaccione con el receptor sin producir efecto andrónico, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor.

Ejemplo compuestos tipo a



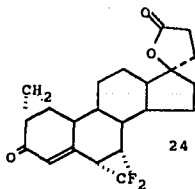
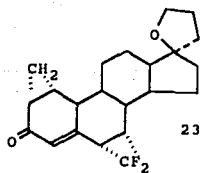
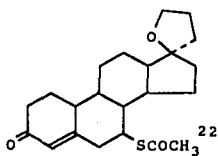
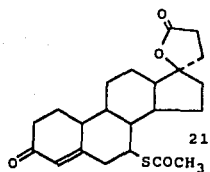
Nombres: (15) madrogesterona, (16) A-norprogesterona, los derivados con grupo metileno en posición alfa entre los carbonos 1 y 2 como el acetato de ciproterona (1), (17) y (18) son compuestos con heteroátomo en la molécula.

Ejemplo compuesto tipo b:

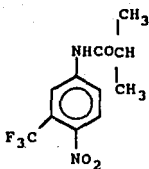


Como representantes de esta clase se pueden indicar la 17-alfa-metil-19-nortestosterona (19) y compuestos más complejos como (20).

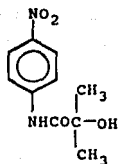
Existen otros tipo de antiandrógenos a parte de los ya mencionados, estos no derivan de la progesterona, ni de la testosterona. Como la spironolactona (21), la spiroxazona (22) y los que tienen características similares al acetato de ciproterona, como (23) y (24).



Por último los antiandrógenos que no son esteroideos, que tienen aplicación en el carcinoma prostático. Como la flutamida (25) y su metabolito hidroxilado (26).

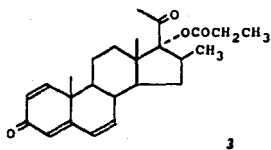
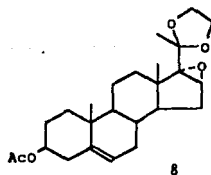
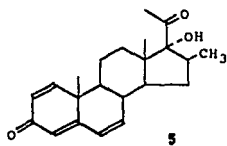
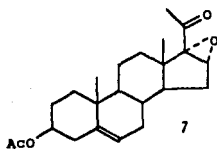
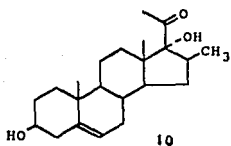
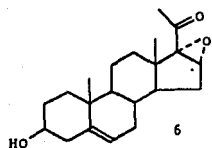
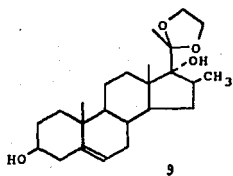
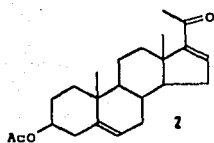


25



26

ESQUEMA GENERAL



D I S C U S I O N

En la síntesis de 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (2) se utilizó como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona (1), un esteroide que esta disponible en el mercado nacional y es fácil hacerle modificaciones para obtener una estructura que presenta actividad biológica, es decir, actividad antiandrogénica y sin efectos prostestacionales.

El esquema general de esta síntesis (página 17) muestra los pasos realizados en el transcurso de este trabajo.

La materia prima, el acetato de 16-dehidropregnenolona (2), se caracterizó por presentar en el espectro de ultravioleta (UV) (véase el último capítulo de espectroscopía); una banda en 241nm.

El espectro de infrarojo (IR) de (2) mostró las siguientes señales: en 2950 cm⁻¹, 1455 cm⁻¹ y 1380 cm⁻¹ bandas correspondientes a metilos, en 1740 cm⁻¹ y 1160 cm⁻¹ bandas del éster en el carbono C-3; para el carbonilo de la cetona alfa-beta insaturada en C-20, se observó una señal en 1660 cm⁻¹. La banda en 1600 cm⁻¹ corresponde a la doble ligadura conjugada en C-16.

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) presentó las siguientes señales: dos singletes centrados en 1.0 ppm y en 1.2 ppm (3H para cada uno) características para los metilos angulares C-18 y C-19 respectivamente.

Los dos singletes en 2.1 ppm (3H) y en 2.3 ppm (3H) corresponden al grupo acetoxi y al metilo C-21 respectivamente. El protón vinílico en C-6 apareció como un doblete en 5.4 ppm (1H, J=3 Hz), debido al acoplamiento con uno de los protones alílicos en C-7. El múltiplete en 6.8 ppm (1H) se asignó al hidrógeno vinílico en C-16 que está acoplado con los dos protones de C-15.

El primer paso de la síntesis consiste en la formación del epóxido (6), en las posiciones C-16 y C-17. Para la formación de este producto, el acetato de 16-dehidropregnenolona (2) se hizo reaccionar con agua oxigenada en medio básico; la base facilitando la adición nucleofílica del anión hidroperoxi (HOO) en el átomo de carbono C-16. Una eliminación posterior de (OH) da así el epóxido deseado (6). (12) Para esta reacción se usó como disolvente metanol.

El epóxido 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-5-pregnen-20-ona (6), se obtuvo con un rendimiento del 99.0 %. Este producto debido a la falta de un cromóforo no presentó una absorción en UV.

En el IR el compuesto (6), mostró una banda en 3440 cm^{-1} que corresponde al grupo OH en la posición C-3, ya que por el medio

básico el grupo acetoxi sufrió hidrólisis. La señal en 3020 cm^{-1} corresponde a la insaturación en la posición C-6. Este no presenta banda en 1730 cm^{-1} correspondiente al grupo acetoxi. También desaparece la señal en 1660 cm^{-1} de la cetona alfa-beta insaturada del esqueleto esteroideal; la señal en 1050 cm^{-1} corresponde al enlace C-O del grupo epóxi.

El espectro de RMN presenta un singulete aproximadamente en 0.9 ppm y 0.95 ppm (3H) para cada uno característicos para los dos metilos angulares en C-18 y C-19. El singulete en 2.0 ppm (3H) se asignó al metilo C-21, el protón en C-16 (base del epóxido) apareció en 3.5 ppm (1H); el singulete en 4.45 ppm (1H) se asignó al protón de la base del alcohol en C-3. El doblete en 5.2 ppm (1H, J=3 Hz) se asignó al protón vinílico en C-6 acoplado con uno de los dos protones en C-7.

En vista de que el siguiente paso de esta síntesis implica una reacción de Grignard, fué necesario proteger el alcohol libre y el grupo carbonilo en las posiciones C-3 y C-20 respectivamente.

Para proteger el grupo funcional en C-3 se utilizó anhídrido acético y piridina formandose así el éster acetoxi en esta posición; el producto correspondiente a la figura (Z). Este intermediario (Z) se obtuvo con un rendimiento del 100.0 por ciento, en el IR no se observó la banda en 3440 cm^{-1} típica para el alcohol libre. La banda en 1740 cm^{-1} (C=O) indicó la presencia del grupo acetoxi.

En RMN desapareció la señal en 4.45 ppm correspondiente a la base del alcohol libre, pero apareció un nuevo multiplete en 4.7 ppm (1H) que se asignó a la base del grupo acetoxi en C-3. El singlete en 2.0 ppm (6H) corresponde al grupo acetoxi en C-3 y al metilo C-21.

El grupo carbonilo en C-20 se protegió mediante la formación de un dioxolano; esta reacción se efectuó con etilenglicol, ortoformiato de metilo y ácido para-toluensulfónico usando como disolvente tolueno (los reactantes deberán estar en condiciones anhidras). Esta reacción se llevó a cabo durante 8 horas a una temperatura de 60 °C; el producto deseado (8) se obtuvo con un rendimiento del 63.3%. (13,14)

En el IR el cetal (8) no mostró la banda en 1700 cm^{-1} característica para el carbonilo en C-20; por otra parte apareció una banda intensa en 1250 cm^{-1} correspondiente a las ligaduras C-O del dioxolano.

La RMN del compuesto (8) mostró una señal en 3.8 ppm (4H) que corresponde a los dos grupos metilenos del dioxolano; el metilo de C-21 que normalmente aparece alrededor de 2.0 ppm para este compuesto mostró un singlete en 1.4 ppm (3H) debido a la falta del carbonilo en C-20.

Para la apertura del epóxido, compuesto (2), se usó el reactivo de Grignard (solución de cloruro de metilmagnesio 3M, en tetra-hidrofurano) y como catalizador yoduro de cobre. Esta reacción se efectuó bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas a reflujo moderado, obteniéndose así el producto metilado en la posición C-16 con un rendimiento del 60.0%. (15)

Este compuesto mostró en el espectro de IR las siguientes señales: una banda en 3400 cm^{-1} correspondiente a los grupos hidroxilo en C-3 y C-17; la banda en 1360 cm^{-1} se asignó a los metilos en las posiciones C-16, C-10, C-13 y al metilo C-21.

En RMN el compuesto (2) presentó un doblete en 1.2 ppm (3H, J=3Hz) asignado al metilo en C-16, la base del alcohol en C-3 aparece como un singulete ancho en 3.5 ppm (1H).

El siguiente paso de la síntesis fué la hidrólisis del cetal para obtener nuevamente el carbonilo en la posición C-20. Para esta reacción se utilizó agua, ácido acético y metanol como disolvente, el ácido siendo el catalizador necesario para poder efectuar la hidrólisis.

Esta reacción dió dos productos; el más polar es el producto deseado (10). El producto secundario (10a) menos polar se formó mediante una deshidratación del alcohol terciario en C-17. El compuesto (10a) dió en el espectro de UV una absorbancia típica

de una cetona alfa beta no saturada en 241 nm. (véase el espectro 10a).

En IR el compuesto (10), presentó una banda en 1695 cm^{-1} correspondiente al carbonilo en C-20. En la RMN la señal en 4.0 ppm correspondiente al grupo cetol en el compuesto (9) no aparece en el espectro del producto (10).

El siguiente paso de la síntesis, es la formación del sistema 1,4,6-trien-3-ona, en los anillos A y B del esqueleto esteroideal del compuesto (5). Esta reacción se efectuó mediante una deshidrogenación del compuesto (10) con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ), usando como disolvente dioxano seco. Durante esta reacción el DDQ se precipita en forma de hidroquinona siendo esto una indicación del progreso de la reacción. (19).

El producto deseado (5), 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona se obtuvo con un rendimiento del 58.0%. Este producto mostró en el espectro de UV una banda de absorbanza; con una λ máx. en 298 nm correspondiente al sistema 1,4,6-trien-3-ona.

En el espectro de IR de este compuesto se observaron bandas en las siguientes regiones: en 3020 cm^{-1} y en 1600 cm^{-1} que se asignaron

a las insaturaciones en C-1, C-4 y C-6. Los dos carbonilos en C-3 y C-20 aparecen como dos señales en la región de 1710 cm^{-1} .

El espectro de RMN mostró una señal en 5.95 ppm que integra para dos protones vinílicos asignados a las posiciones C-6 y C-7. En 6.05 ppm (1H) se observó una señal que corresponde al protón vinílico en C-4. Los dos dobletes centrados en 6.2 ppm (1H) y 7.0 ppm (1H) corresponden al sistema AB con una $J=12\text{ Hz}$ que son características para los protones C-1 y C-2 respectivamente. La señal en 6.2 ppm esta ligeramente acoplada con el protón en C-4. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C-1, C-4 y C-6.

El último paso de esta síntesis fué la esterificación de la triendiona (3). Esta reacción se llevó a cabo con ácido propiónico, ácido para toluensulfónico y anhídrido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 5 minutos.

El producto deseado, 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (3) se obtuvo con un rendimiento del 52.11%. (20)

El espectro de UV mostró una banda: con una λ máx. en 299 nm para el cromoforo 1,4,6-trien-3-ona.

El compuesto (2) presentó en el espectro de IR una banda en 1750 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo del éster. Los otros dos carbonilos en C-3 y C-20 aparecieron en 1710 cm^{-1} y 1690 cm^{-1} respectivamente.

En el espectro de RMN apareció la señal en 0.9 ppm (3H) triplete correspondiente al metilo terminal de éster y un cuádruplete centrado en 2.2 ppm (2H) que corresponde a los dos protones alfa al carbonilo del éster. La desaparición de la banda del OH en el espectro de IR confirma la formación del éster.

Este producto actualmente se está evaluando farmacológicamente.

N O T A S

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.

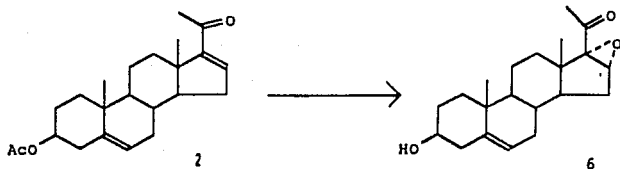
Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre película en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en el espectrómetro Varian EM 390, con cloroformo deuterado y dimetilsulfoxido usando como referencia interna el tetrametilsilano; los desplazamientos químicos se dieron en partes por millón (ppm).

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

4. PARTE EXPERIMENTAL

a) Síntesis de 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona. 6



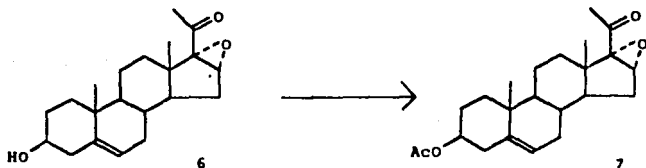
Se pesó 1 g. de acetato de 16-dehidropregnenolona (2), se disolvió en 67 ml. de metanol, enseguida se le adicionaron 2 ml. de hidróxido de sodio 4 N y 4 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se observó un precipitado blanco (epóxido). (12,13)

Terminada la agitación, se agregaron 200 ml. de agua para precipitar el epóxido y después de 30 minutos se filtró obteniéndose 0.9901 g. de 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona (6), correspondiente al 99.0% de rendimiento.

Las propiedades físicas de este compuesto se mencionan a continuación:

- P.F. = 185-188°C.
- IR = Señales en: 3420 cm^{-1} correspondiente a la banda de OH en posición C-3; en 2940 cm^{-1} para metilos y metilenos; 1700 cm^{-1} para carbonilo en C-20; 1380 cm^{-1} banda de metilos; 1050 cm^{-1} banda para el enlace C-O del grupo epóxi.
- RMN= Señales en: 0.9 ppm y 0.95 ppm para los dos metilos angulares C-18 y C-19; un singlete en 2.0 ppm (3H) para CH_3 - C-21, otra señal en 3.6 ppm (1H) para el protón en C-16; la señal en 4.45 ppm corresponde al protón de la base del alcohol en C-3 y el doblete en 5.2 ppm (1H) corresponde al protón vinílico en C-6

b) Síntesis de 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregnen-20-ona. 7



A 2 g. de (6), se disolvieron en 20 ml. de anhídrido acético y 20 ml. de piridina seca. La mezcla se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

Terminada la agitación, se agregó hielo y se agitó para formar un precipitado.

El producto se extrajo 3 veces con cloroformo, la fase orgánica se lavó 3 veces con ácido clorhídrico al 8%, una vez con solución saturada de carbonato de sodio y por último con agua a pH neutro; se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró en el rotavapor. El producto se purificó mediante recristalización de acetato de etilo-éter isopropílico y se obtuvo 1.990 g. correspondiente al 100.0% de rendimiento.

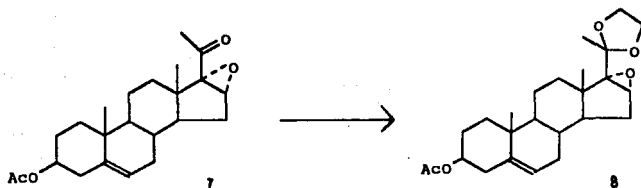
Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

- P.F. = 157-159°C.

- IR = Señales en: 2950 cm^{-1} para C-H saturado, en 1740 cm^{-1} para carbonilo de acetoxi en C-3; la señal en 1700 cm^{-1} corresponde al carbonilo de C-20; en 1380 cm^{-1} para metilos, en 1240 cm^{-1} para C-O del grupo acetoxi y en 1040 cm^{-1} para vibración de C-O de epóxi.

- RMN = Señales en 1.0 ppm S(6H) correspondiente a los metilos C-18 y C-19; un singulete en 2.0 ppm (6H) para metilo C-21 y metilo de acetoxi; en 3.5 ppm S(1H) para protón en C-16; 4.7 ppm multiplete de la base del grupo acetoxi en C-3 y 5.2 ppm D(1H) para protón vinílico en C-6.

c) Síntesis de 20-etilendioxi-16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregнено. **8**



A 1.4 g. de (7), se le adicionaron 4.5 ml. de etilenglicol seco, 10 ml. de tolueno, 2 ml. de metil ortoformiato y 0.2 g. de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se dejó reaccionar con agitación magnética a 60°C durante 8 horas (14,15)

Terminada la reacción se procedió a neutralizar la mezcla con acetato de sodio y se extrajo 3 veces con 50 ml. de cloroformo. La fase orgánica se lavó 2 veces con 30 ml. de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro.

El compuesto se purificó mediante recristalización de metanol-éter isopropílico y se obtuvo un peso de 0.8862 g. de 20-etilendioxi-16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregнено (8), correspondiente al 63.3% de rendimiento.

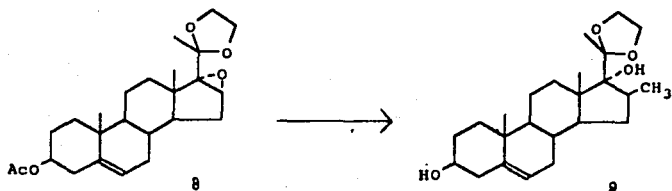
El producto presentó las siguientes propiedades físicas:

- P.f. = 192-194°C.

- IR = Señales en 2950 cm^{-1} correspondiente a C-H saturado; en 1720 cm^{-1} para carbonilo de grupo acetoxi; para metilos en 1380 cm^{-1} ; una señal en 1250 cm^{-1} para C-O del éster en la posición C-3 y en 1040 cm^{-1} para el grupo epóxi.

- RMN = Presentó aproximadamente en 0.9 y 1.0 ppm S(3H) para cada uno correspondiente a los metilenos C-18 y C-19. En 1.4 ppm S(3H) para metilo en la posición C-21; señal en 1.9 ppm S(3H) correspondiente al metilo del grupo acetoxi; en 3.2 ppm S(1H) para protón en C-16; en 3.8 ppm señal que integra para 4 protones que corresponden al grupo cetál; en 4.4 ppm (1H) una señal que corresponde al protón de la base del grupo acetoxi en C-3 y una señal en 5.2 ppm D(1H) para el protón vinílico en C-6.

4) Síntesis de 20-etilendioxi-16-beta-metil-3-beta-17-alfa-dihidroxi-5-pregnano. 2



A 1 g. de compuesto (8), se le adicionaron 0.3 g. de yoduro de cobre, 40 ml. de tetrahidrofurano y 23 ml. de reactivo de Grignard (solución de cloruro de metilmagnesio 3 M). La reacción se hizo bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas de reflujo moderado. (16)

Al producto de la reacción se le adicionaron: 100 ml. de solución saturada de cloruro de amonio lentamente, ácido clorhídrico hasta pH=6 para la liberación de sales, 100 ml. de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml. de cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se evaporó el disolvente en el rotavapor. El compuesto se purificó mediante recristalización con cloroformo y eter isopropílico y se obtuvieron 0.5908 g. correspondientes al 60.0% de rendimiento.

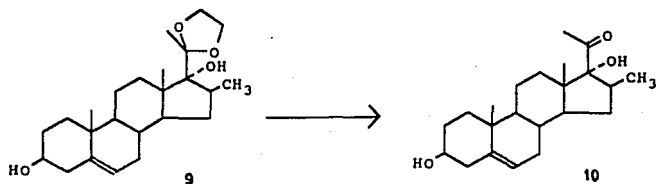
El producto presentó las siguientes propiedades físicas:

- P.F. = 179-181°C.

- IR = Señales en: 3400 cm^{-1} para OH en C-3 y C-17; en 2930 cm^{-1} para metilos y metilenos; en 1360 cm^{-1} para metilos.

- RMN = Apareció una señal en 0.85 ppm S(3H) correspondiente al metilo C-18; en 0.9 ppm S(3H) para el metilo C-19; en 1.2 ppm (3H) apareció un doblete correspondiente al metilo en la posición C-16; en 1.4 ppm S(3H) para metilo C-21; en 3.5 ppm (1H) apareció un singlete ancho señal para el OH en C-3 y C-17; una señal centrada en 3.9 ppm (4H) correspondiente a los protones del cetil y en 5.3 ppm una señal dobleteada para el protón vinílico en C-6.

-) Síntesis de 16-beta-metil-3-beta-17-alfa-dihidroxi-5-pregnen-20-ona. 10



A 1 g. de (9), se le adicionaron 10 ml. de ácido acético, 20 ml. de metanol y 5 ml. de agua. La mezcla resultante se dejó reflujar durante 2 horas.

Terminada la reacción, se enfrió a -20°C al cabo de lo cual se observó un precipitado blanco, se filtró obteniéndose 0.6086 g. de (10) correspondientes al 68.6% de rendimiento.

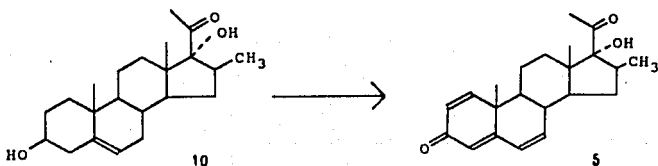
Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

- P.F. = $229-231^{\circ}\text{C}$.

- IR = Señales en: 3400 cm^{-1} para OH en posición C-3 y C-17; en 2900 cm^{-1} para metilos y metilenos; en 1695 cm^{-1} para el grupo carbonilo en C-20, en 1370 cm^{-1} para el grupo metilo.

- RMN = . Apareció un singulete en 0.7 ppm (3H) para el metilo C-18 y en 0.9 ppm (3H) un singulete que corresponde al metilo C-19; un doblete centrado en 1.1 ppm para el metilo en C-16; una señal en 2.1 ppm para el metilo en C-21; la señal en 2.4 ppm una señal centrada en 1.0 ppm S(3H) para el metilo en C-21; la señal en 2.4 ppm (1H) corresponde al protón en C-3 y en 4.7 ppm (1H) se asignó al protón de OH en C-17, en 5.2 ppm para el protón vinílico en C-6.

f) Síntesis de 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. 5



A 1 g. de compuesto hidrólizado (10); se disolvió en 35.8 ml. de dioxano seco y se le agregó 2.2 g. de DDQ (2,3-DICLORO-5,6-diciano-benzoquinona). La mezcla resultante se reflujo durante 72 horas. (20)

El producto de la reacción se enfrió y se filtró para eliminar el DDQ reducido, el resto se eliminó con lavados de hidróxido de sodio al 1%, solución saturada de cloruro de sodio y agua, separando la fase orgánica con cloroformo; esta se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se evaporó todo el disolvente en el rotavapor.

El compuesto se purificó mediante un lavado con éter isopropílico obteniéndose 0.5699 g. correspondientes al 58.0% de rendimiento.

El producto presentó las siguientes propiedades físicas:

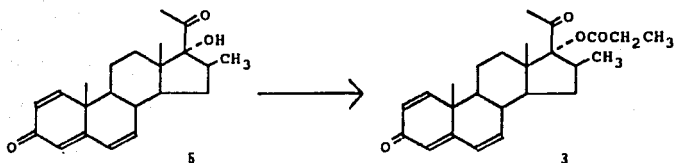
- P.f. = 162-165°C.

- UV = Presentó absorción en 299 nm.

- IR = Señales en 3400 cm^{-1} correspondientes al OH en C-17; en 3020 cm^{-1} insaturación C-H; en 2920 cm^{-1} señal para metilos y metilenos; en 1710 cm^{-1} para el carbonilo en C-20; en 1650 cm^{-1} para carbonilo en C-3 y 1600 cm^{-1} para C=C.

- RMN = Señales en 1.1 ppm (3H) singulete para metilo C-18; en 1.2 ppm S(3H) asignado al metilo C-19; en 1.3 ppm D(3H) para metilo en C-16 y en 2.3 ppm S(3H) característico para metilo en C-21. La señal en 6.0 ppm que integra para 2 protones vinílicos se asigna a los hidrógenos en C-6 y en C-7; la señal en 6.05 ppm (1H) se asignó al protón vinílico en C-4. Las 2 señales centradas en 6.20 ppm y 7.0 ppm integran para dos protones y corresponden al sistema de acoplamiento AB ($J=12\text{ Hz}$) entre los protones vinílicos de la doble ligadura en C-1. La señal en 6.25 ppm esta ligeramente dobleteada debido al acoplamiento con el protón en C-4.

g) Síntesis de 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. 3



A 1 g. de compuesto (5), se disolvió en 10 ml. de ácido propiónico seco y 0.1 g. de ácido paratoluensulfónico, se dejó agitar y se adicionaron 5 ml. de anhídrido trifluoro acético. La reacción se efectuó a temperatura ambiente durante 5 minutos. (21)

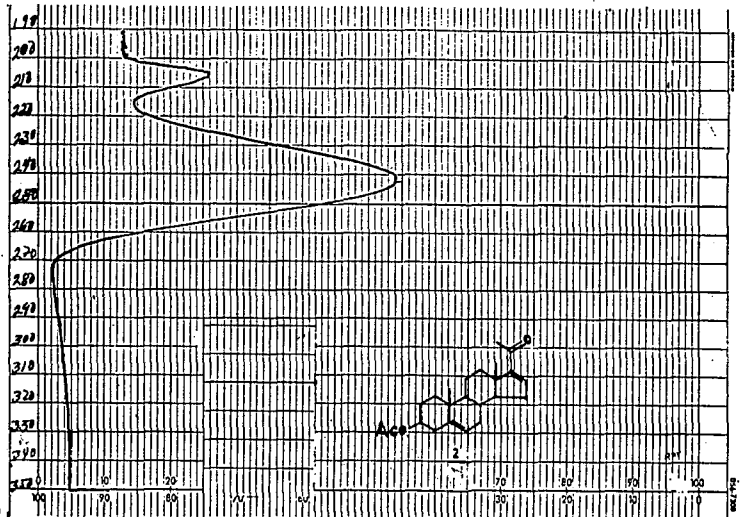
Terminada la reacción, se procedió a neutralizar la mezcla con 40 ml. de carbonato al 10% y se extrajo la fase orgánica con 30 ml. de acetato de etilo 3 veces.

La fase orgánica se lavó con 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 obteniéndose 0.6070 g. de producto que corresponde al 52.11% de rendimiento.

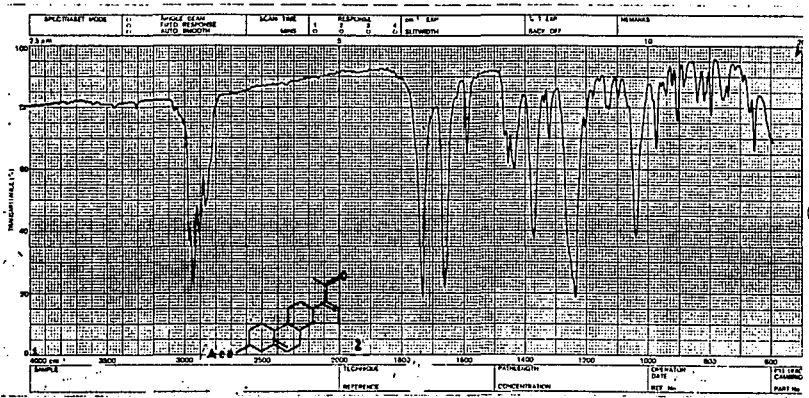
Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

- P.f. = No se pudo determinar ya que se obtuvo un producto semicristalino.
- UV = Presentó una absorción, con una λ máx. en 299 nm.
- IR = Se percibió en 2900 cm^{-1} una señal para C-H saturado; en 1750 cm^{-1} señal correspondiente al carbonilo del éster; en 1710 cm^{-1} señal para el carbonilo en C-20 y en 1690 cm^{-1} para carbonilo en C-3; en 1580 cm^{-1} señal asignada para C=C y en 1190 y 1235 cm^{-1} para el enlace C-O del éster.
- RMN = Presentó señales en 0.9 ppm triplete (3H) para metilo terminal del éster; en 1.0 ppm S(3H) para metilo C-18; en 1.2 ppm D(3H) para metilo en C-16; en 1.3 ppm S(3H) para metilo C-19; otra señal en 1.9 ppm S(3H) para metilo en C-21. Una señal centrada en 2.2 ppm corresponde a los protones alfa carbonilo de éster; en 5.8 ppm corresponde a los protones vinílicos en C-6 y C-7; en 6.3 y 7.1 ppm se asignó a los protones vinílicos en las posiciones C-1 y C-2. En 6.1 ppm se asignó al protón vinílico en C-4.

ESPECTROSCOPIA



42



43

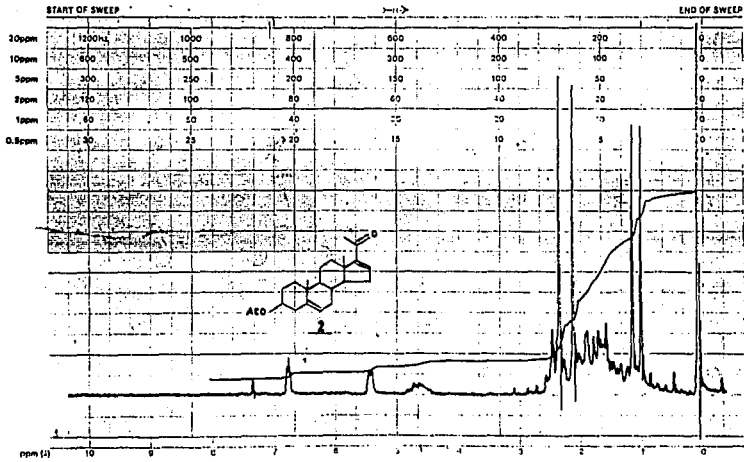
MEMPHIS, TENN.

VARIAN INSTRUMENTS DIVISION



varian instruments division

patholo. apts., calumet



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

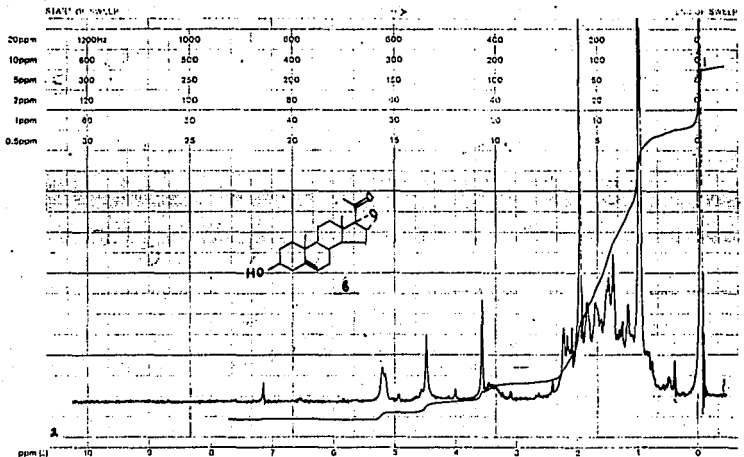
AA

PERFORMER

Varian Instrument Division

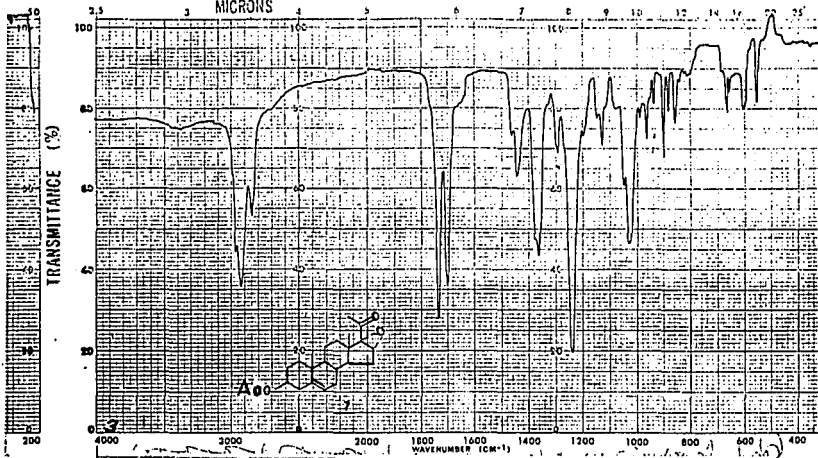


path No. C-1-1-1-1-1-1



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLUT. _____ SAMPLE: _____ OPERATOR _____
LOCK POWER _____ mW FILTER _____ SWEEP WIDTH _____ Hz DATE _____
SCANS _____

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE _____
 FOUND: _____
 CONC: _____
 CELL PATH: _____
 DILUTION: _____
 DATE: _____
 SALT: _____
 OPERATOR: _____
 SINGLE: _____
 TO APPLIC: _____
 UNIT: _____
 FILE NO: _____

varian instruments

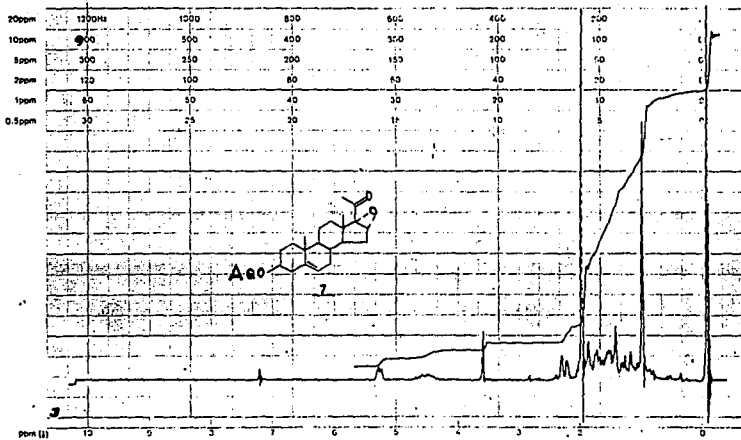
varian instruments



Palo Alto, California

Model 60

START OF SWEEP



ppm (τ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

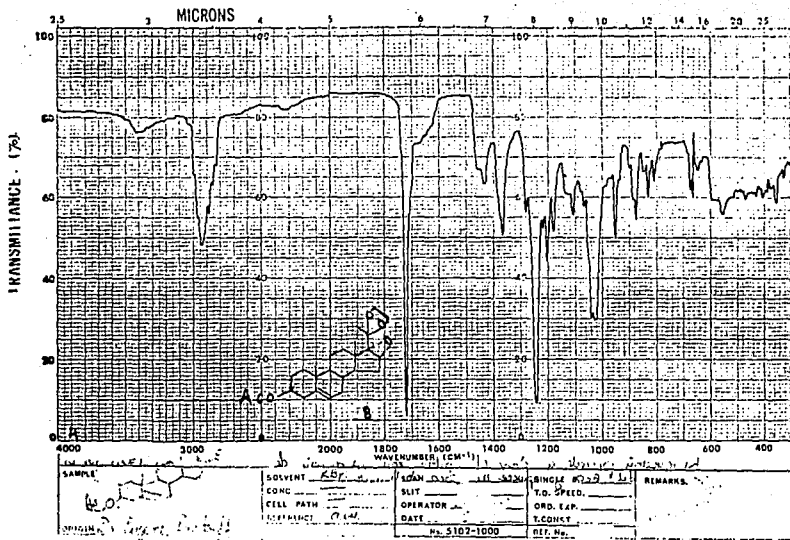
SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min SAMPLE _____ REMARKS: _____ OPERATOR _____

FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm or Hz DATE _____

RF POWER _____

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

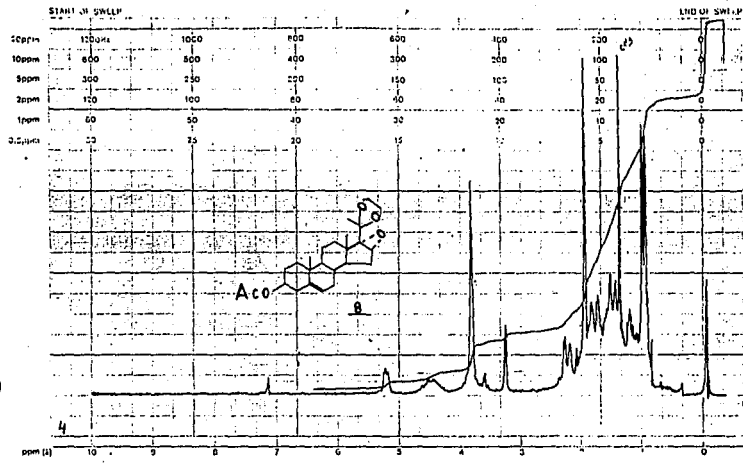
AB



varian instrument division

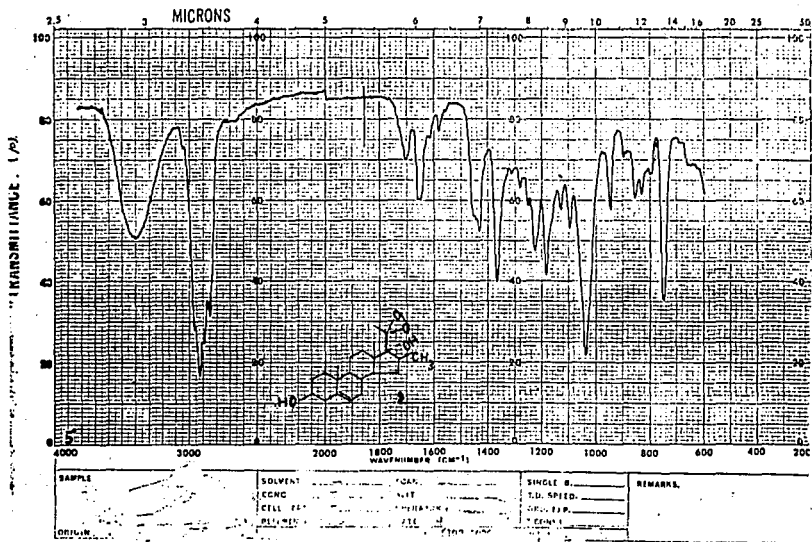


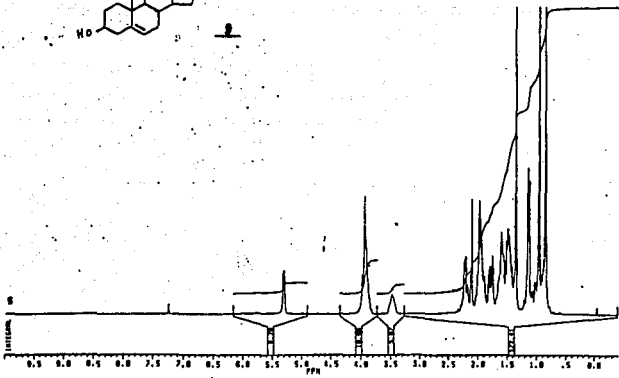
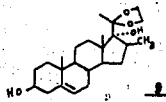
page 21 - 11/10/61



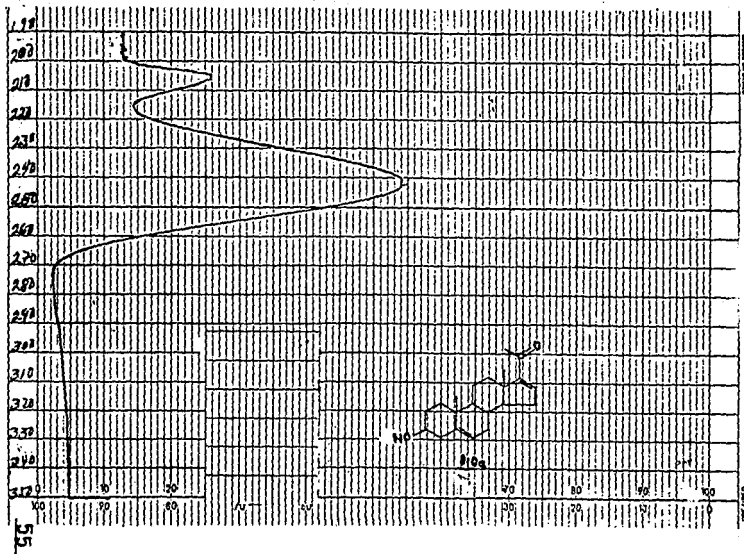
LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ OPERATOR _____
 LOCK POWER _____ mW FILTER _____ SWEEP WIDTH _____ ppm FILTER _____ DATE _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm _____ SPECTRUM NO. _____

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

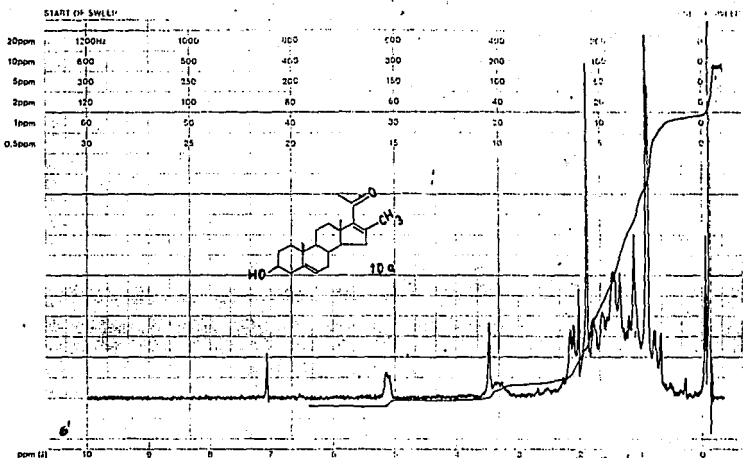





 DATE: 01/1
 RUN: 01
 NAME: 52-4-66
 OP: 748, 133
 ST: 03, 11, 0000
 SI: 100, 1, 122
 TO: 010
 BY: 010
 SV: 010, 100
 RZ/PT: 010
 PW: 0
 MD: 0
 MC: 0
 VC: 0
 FC: 0
 PB: 0
 CZ: 2237, 076
 CP: 051, 0
 LB: 0
 LB: 0
 CK: 30, 00
 CT: 0, 0
 PI: 0, 0000
 RE/CR: 01, 0000
 PPR/CR: 01, 000
 IN: 0000, 00



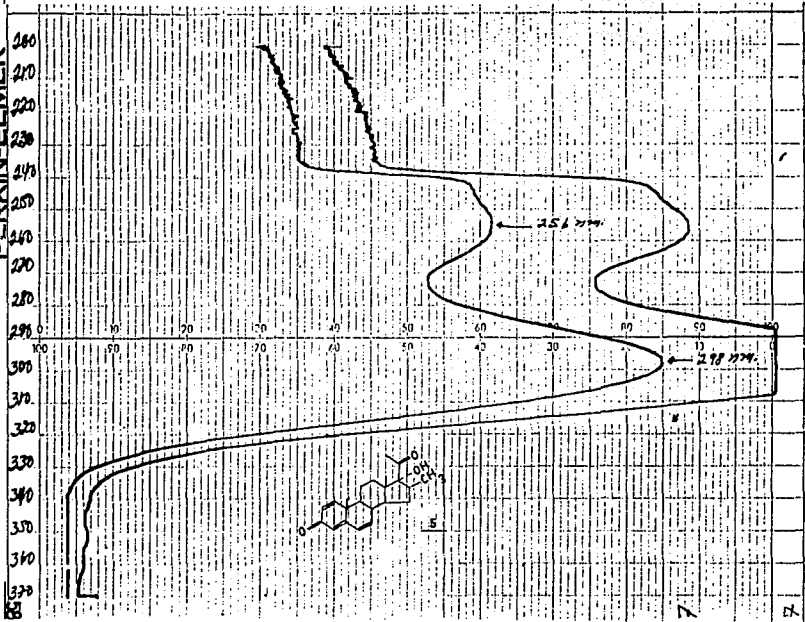
varian instrument division
 Palo Alto, California



LOCK POS.....	ppm	SPECTRUM AMPL.	SWEEP TIME.....	min	NUCLEUS	OPERATOR
LOCK POWER...	mG	FILTER.....	SEC SWEEP WIDTH	1000	ZERO REF.	1411
DECOUPLE PCS.....	ppm	RE POWER	END OF SWEEP	1000	SCALE 10000	1411
RECUPIPING POWER	mG					

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

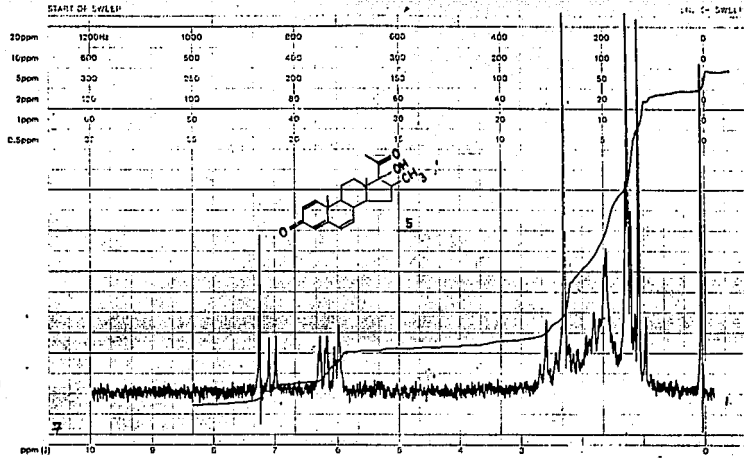
PERKIN-ELMER®



ORAC 100

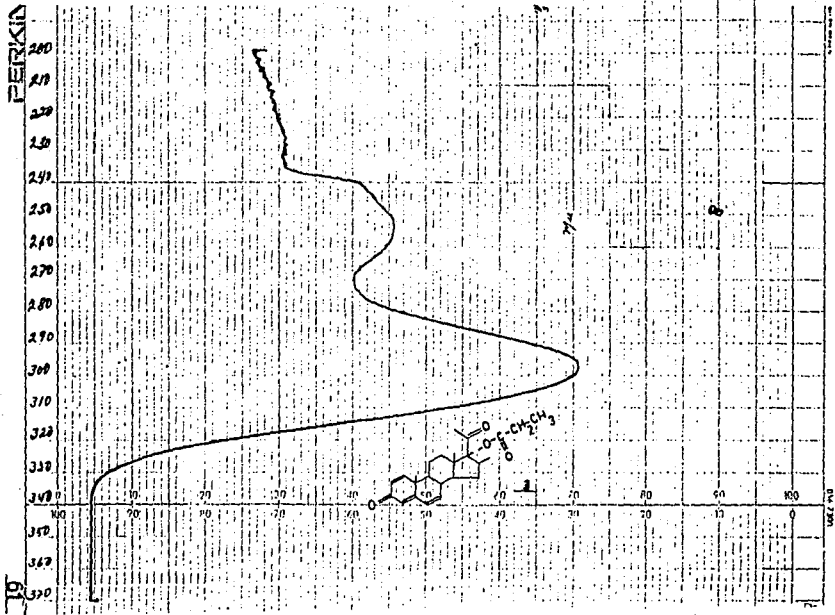
PERKIN-ELMER

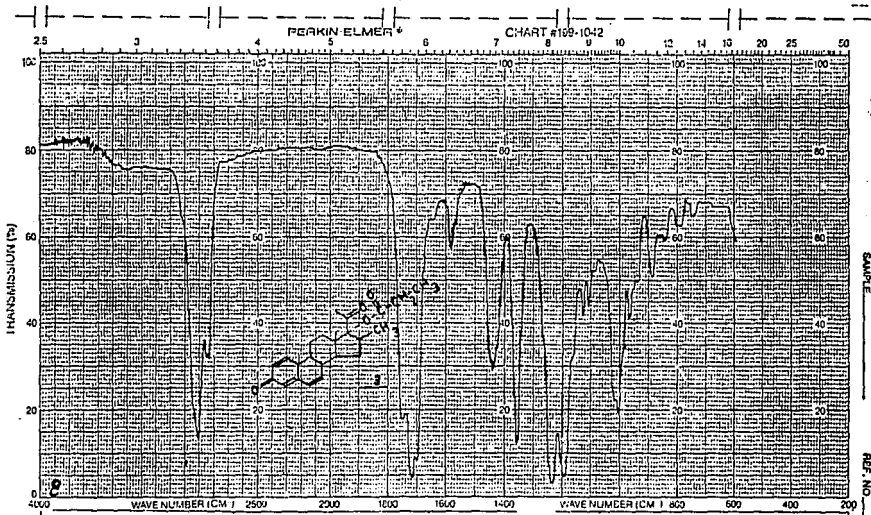
varian instrument division



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____ OPERATOR _____
 LOCK POWER _____ mG FILTER _____ sec SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____ DATE _____
 DECOUPLE POS. _____ ppm RECOMMENDED PULSE _____ mG END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____





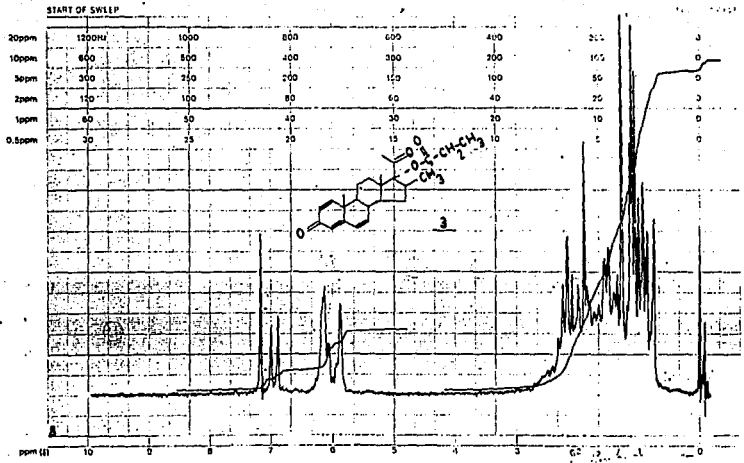
EXPANSI
SUPPRE
SAMPL
ORIGIN

INGLE BEAM
DATE
E

52

REF. NO. SAMPLE

varian instrument division
 Palo Alto, California



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

CONCLUSION

Mediante las reacciones descritas en este trabajo se logró sintetizar la 17-alfa-propioxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20,diona (3).

Esta síntesis se efectuó realizando los siguientes pasos: A partir del acetato de 16-dehidropregnenolona, se formó el epóxido en C-16; y C-17. El carbonilo en C-20 de este apóxido se protegió en forma de un dioxolano, seguido por la reacción de un Grignard. La hidrólisis del compuesto resultante y la oxidación con DDQ dió la triendiona (5), que mediante una esterificación formó el compuesto deseado (3).

Actualmente este derivado se esta evaluando farmacológicamente como un antiandrógeno.

BIBLIOGRAFIA

1. Counsell R.E. y Klimstra P.D. in Burger A. Medicinal Chemistry, Parte II, p. 923 John Wiley & Sons, Inc. N.York 3^a Ed., 1970.
2. Briggs H.H. y Brotherton J., Steroid Biochemistry in Pharmacology, Volumen I, p.30 Academic Press, Londres y N.York, 1970.
3. Vietze G. Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz) 28,II,684, (1976).
4. Ringold H. en Villee C.A. y Engel B.L., Mechanism of Action of Steroid Hormones p.200 Pergamon Press. N.York 1961.
5. Westphal U. y Ashley B.D., J. Biol. Chem. 233, 57 (1958) 234, 2847 (1959).
6. Taladay P., Record Chem. Prog. Kresge-Hooker Sci. Lib. 18, 31 (1957).
7. Scott J. y Engel L. Ville en C.A. y Engel L.L., Mechanism of Action of Steroid Hormones p.20, Pergamon press N.York, 1961.

8. Wiechert R. et al, *Arzneimittelforschung* 17, 1103 (1967).
9. Fried J. and Edwards J.A., *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Ed. Van Nostrand Reinhol Company, N.York (1972).
10. Kline W., *Química de los Esteroides*, 1a. Ed., Compañía Editorial Argentina, S.A., Barcelona (1970).
11. Julian P.L., Heyet E.W., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 2385 (1960).
12. Payne B.G., Leming P. and Williams P., *J. Org. Chem.*, 26, 659 (1961).
13. Glatz B. et al, *J. Am Chem. Soc.*, 101, 2171 (1971).
14. *Bull Soc. Chim. Fr.* 1828, (1961).
15. U.S.P. 3,104,246 *Chem. Abs.* (1963).
16. Louis F. Fieser and Jean Rigaudy., *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5362 (1952).
17. Richard B. Turner., *J. Am. Chem. soc.*, 74, 5362, (1952).

18. Sciaky R. et al: Gazz. Chim. Ital 21, 562, (1961).
19. Turner A.B., J. Chem. Soc., 2568, (1968).
20. Shapiro E. et al., J. Med. Pharm. Chem., 2, 975, (1962).