

25  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17 ALFA-BUTIROXI-16-BETA-METIL  
-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO

P R E S E N T A :  
J. JESUS HERNANDEZ AVILA

MEXICO, D. F.

1991

FALLA DE ORIGEN



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

	Pag.
OBJETIVO	2
INTRODUCCION	4
1.-GENERALIDADES	10
2.-ESQUEMA GENERAL	18
3.-DISCUSION	21
4.-PARTE EXPERIMENTAL	30
5.-ESPECTROSCOPIA	44
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAFIA	65

Con sincero agradecimiento a mi asesor:

Dr. Eugene A Bratoeff

Por su colaboración íntegra para el desarrollo del  
presente trabajo.

**Dedico ésta tesis a mis padres:**

**Sr. Lucio Hernández Bernabé**

**Sra. M<sup>a</sup> Asunción Avila Santana**

**Que con grandes sacrificios se esforzaron para solventarme en mis estudios, los quiero con gran ternura y cariño que del todo supieron comprenderme.**

**A ellos con eterno agradecimiento**

**A mis hermanos: Rosita Hernández Avila**

**Hermilo Hernández Avila**

**Claudia Hernández Avila**

**Lucia Hernández Avila**

**A mis tíos: Telésforo Avila Santana**

**Santiago Leandro Avila**

**Romana Leandro Avila**

**Eduarda Leandro Avila**

**A todos mis compañeros y amigos:**

**Por todos los momentos que compartí con ellos**

**A mi generación 86-90 de Químicos**

**A mi compañera de cuarto año de primaria:**

**Claudia Campos Iturralde, el cual ella es el motivo para  
que yo siga adelante en mis estudios.**

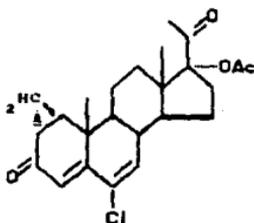
**A mis compañeros de preparatoria:**

**En especial a todos los de cuarto y quinto año.**

## OBJETIVO



En la actualidad el antiandr6geno m6s usado comercialmente contra el c6ncer de pr6stata en animales, es el acetato de ciproterona (3); pero 6ste f6rmaco presenta efectos progesteronales, por lo que se le limita su uso

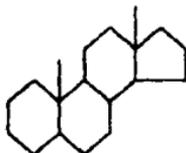


( 3 )

## INTRODUCCION

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidro ciclopentano fenantreno (4) y que incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural por lo cual los podemos clasificar en dos grupos: vegetal y de origen animal.

El estudio de los esteroides desde sus inicios hasta la fecha, ha sido sin duda estimulado por la diversidad de aplicaciones que tienen en la ciencia médica, y por el uso que tienen los químicos sobre los mismos para probar diversas reacciones químicas, ya que su naturaleza polifuncional permite hacer comparaciones y experimentar la influencia de un grupo funcional sobre otro (presentando propiedades químicas complejas)



( 4 )

De acuerdo a su actividad fisiológica, los esteroides se pueden clasificar en cuatro grupos:

### 1. HORMONAS SEXUALES

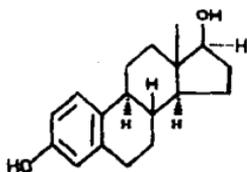
Los estrógenos y la progesterona son llamadas hormonas sexuales femeninas y la testosterona es llamada hormona sexual masculina.

Los estrógenos y la progesterona son producidos en pequeñas cantidades en el sexo femenino, así como la testosterona en el sexo masculino. Estas hormonas juegan un

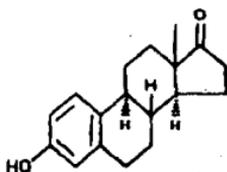
papel muy importante en la reproducción, en el ciclo menstrual, y son responsables de las diferentes características físicas en la mujer y en el hombre.

La ovulación, la secreción de estrógenos y progesterona en la mujer, así como la espermatogénesis y la secreción de testosterona en el hombre, son particularmente controladas por alguna de las hormonas de tipo no esterooidal como son: hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), los cuales están relacionadas por el lóbulo anterior de la pituitaria.

a.- Estrógenos humanos y derivados.

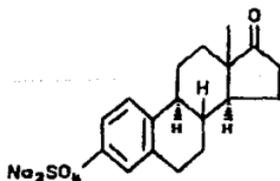


Estradiol

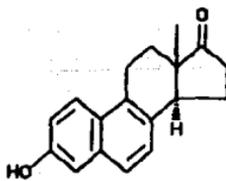


Estrone

b.- Estrógenos equino (caballos).

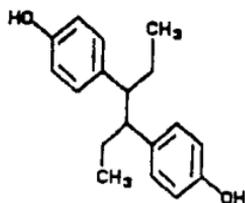


Estrone sulfato de sodio

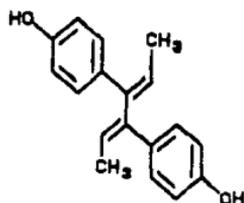


Equilina

c.- Estrógenos sintéticos.

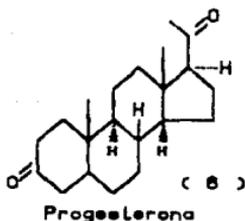


Diethylstilbestrol

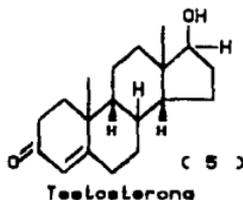


Dienestrol

d.- Progesterona y Testosterona.



Progesterona



Testosterona

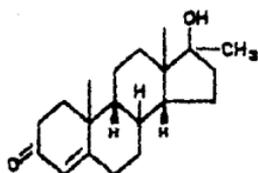
## 2. ANDROGENOS

La testosterona presenta dos funciones fisiológicas: actividad-androgénica y como agente anabólico.

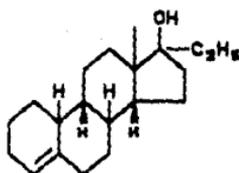
Son compuestos que han tenido utilidades terapéuticas en mujeres, para combatir ciertos cánceres de órganos sexuales.

Estos compuestos presentan efectos secundarios por lo cual se limita su uso.

a.- Andr6genos y agentes anab6licos.



(17  $\alpha$ -metiltestosterona)

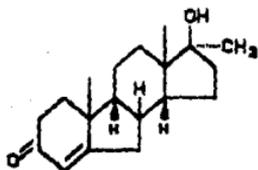


Etiltestrenol

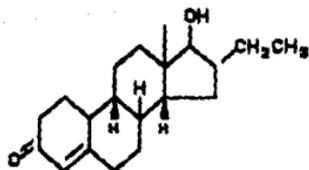
3. ANTIANDROGENOS

Son compuestos que inhiben la efectividad de los andr6genos; adem1s son de utilidad terap6utica en el tratamiento de la ca1da de cabello, acn6 o en carcinomas de pr6stata.

a.- Antiandr6genos.



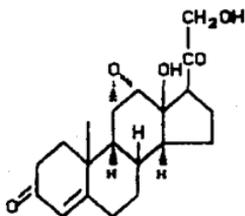
(17  $\alpha$ -metil- $\beta$ -nortestosterona)



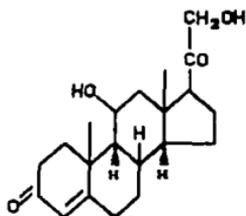
(16  $\beta$ -etil-18-nortestosterona)

#### 4. HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La glándula suprarrenal secreta más de quince diferentes esteroides. Sin embargo, las hormonas más importantes son: aldosterona e hidrocortisona. Los glucocorticoides han llegado a tener una gran importancia en la medicina moderna, especialmente para efectos anti-inflamatorios y como inmunosupresores.



Aldosterona



Cortisol

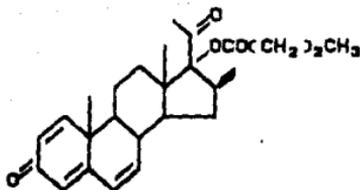
Por el análisis de la relación estructura-actividad de los antiandrógenos esteroidales (acetato de ciproterona (3) y derivados) se ha llegado a proponer que su actividad se debe a la estructura casi plana de la molécula, a la presencia del núcleo esteroide del  $1\alpha,2\alpha$ -cicloteteno en  $C_1-C_2$  ó una doble ligadura en  $C_1-C_2$ , los dobles enlaces entre  $C_4-C_5$  y  $C_9-C_{10}$ , al sustituyente electronegativo en  $C_3$  y un grupo voluminoso en  $C_{17}$ , para dar una rápida formación del complejo esteroide-receptor.

Con base en las características estructurales antes citadas, se preparó un homólogo al acetato de ciproterona.

Utilizando el acetato de 16-dehidropregnenolona (2) como materia prima, se hicieron las siguientes modificaciones: sobre un epóxido en  $C_{16}$ - $C_{17}$  se llevó a cabo una reacción de Grignard. Por medio de ésta reacción se metiló la posición  $C_{16}$ ; quedando a su vez, en  $C_{17}$  un grupo hidroxilo. Enseguida se esterificó el alcohol con el grupo funcional butiroxi. Posteriormente se introdujeron las dobles ligaduras en los  $C_1$ ,  $C_6$  y  $C_9$ .

La reacción de Grignard permitirá conocer la actividad farmacológica del grupo metilo en posición del  $C_{16}$ , así como el efecto de la introducción del grupo butiroxi en  $C_{17}$ .

El compuesto obtenido fué el siguiente (1).



( 1 )

## 1. GENERALIDADES

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroides sintéticos o de origen endógeno que reducen los efectos biológicos de los andrógenos en los órganos blancos sensibles a éstos. Esto se debe principalmente al carácter antagónico competitivo de los antiandrógenos frente a los andrógenos por unirse a la misma proteína receptora, sin embargo, puede deberse también a que inhiben o modifican la entrada de la testosterona (5) a la célula o a la inhibición de su conversión a su forma activa: 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DTH).

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

Aunque anteriormente los estrógenos (hormonas sexuales femeninas, como el estradiol (7)) se utilizaban en el tratamiento de enfermedades producidas por la alteración del nivel de andrógenos no se consideran antiandrógenos ya que su acción es contrarrestar el estímulo androgénico de la hormona luteinizante (LH) es decir, inhiben en forma antigonadotrópica la producción de testosterona, mientras que

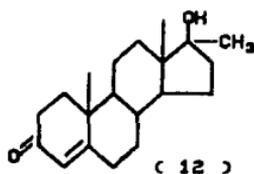
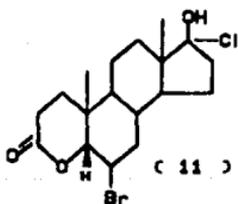
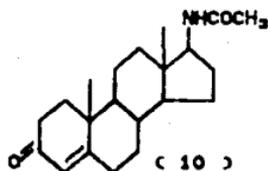
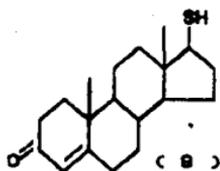
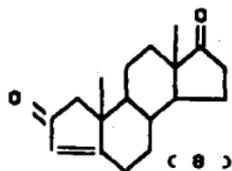
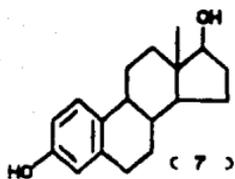
los antiandrógenos antagonizan a los andrógenos en los tejidos blancos.

Existen básicamente dos formas de sintetizar un esteroide antiandrogénico.

1.- Produciendo cambios en la estructura de la testosterona (5) de manera que se obtenga un efecto antagónico, es decir que el compuesto sintetizado interaccione con el receptor sin producir efecto androgénico, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor.

2.- Modificando la molécula de progesterona (6) con el fin de producir una separación en las actividades progestionales y antiandrogénicas, ya que la progesterona tiene cierto carácter antiandrogénico pero por sus efectos progestionales no puede ser utilizada.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos se han obtenido por medio de éstos métodos; entre ellos se encuentra la A-norprogesterona (8) compuesto relacionado con la progesterona, con la introducción de un heteroátomo en la molécula (9 y 10) y modificaciones más complejas de la testosterona (11, 12 y 13).



La modificación más efectiva de la molécula de progesterona, es la introducción del 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -ciclotileno en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> o una doble ligadura en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. Dentro de éste tipo

de compuestos, el representante más efectivo es el acetato de ciproterona (3), Único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto se considera como un derivado del progestágeno acetato de clormadiona (14).

La importancia del  $1\alpha,2\alpha$ -ciclometileno se basa en el hecho de que el acetato de clormadiona solo alcanza una actividad del 50 al 75% de la del acetato de ciproterona. Se ha visto que cuando se introduce una doble ligadura en  $C_1$  y  $C_2$  en la molécula de la clormadiona, éste compuesto tiene casi la misma actividad farmacológica que el acetato de ciproterona.

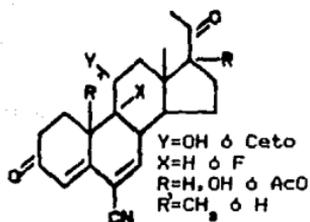
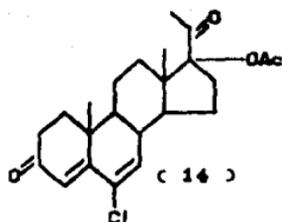
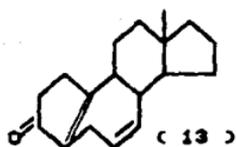
Se ha observado que compuestos con diversas estructuras que contienen un grupo nitrilo (-CN) en  $C_6$  (15) presentan actividad antiandrogénica; por lo que es lógico que un compuesto análogo al acetato de ciproterona en la cual se sustituya al cloro por un grupo más electronegativo sea un antiandrógeno muy potente. Este fenómeno se ha determinado en nuestro laboratorio preparando derivados del acetato de la ciproterona con un grupo ciano en  $C_6$ , desafortunadamente hasta ahora no se ha podido encontrar una reacción que pueda introducir el grupo ciano en  $C_6$  con un alto rendimiento.

También se han reportado compuestos que no son derivados de la testosterona o de la progesterona con actividad antiandrogénica; entre los más importantes están algunos derivados de la espironolactona (16), de la espiroxasona (17) y en especial aquellos que contienen características semejantes a las del acetato de ciproterona (18 y 19).

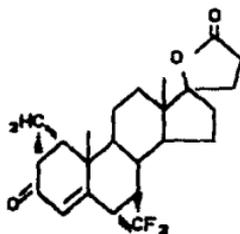
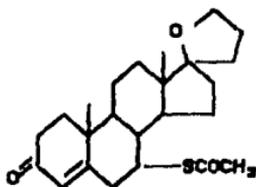
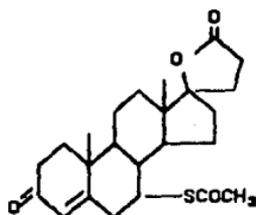
Se han encontrado compuestos no esteroideos tales como la flututamida (20) y su metabolito hidroxilado (21) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento del cáncer prostático. Algunos otros como el bifluranol (22), el cyoctol (23), la nilutamina (24) y la N-(3,5-dimetil-4-isoxazolilmetil) Ftalimida (DIMP) (25) que también presentan actividad antiandrogénica.

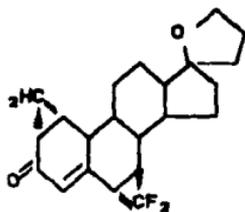
Las pruebas farmacológicas para cuantear los efectos antiandrogénicos son modificaciones que comúnmente se han utilizado para medir el potencial antiandrogénico. En estas pruebas se cuantea la inhibición producida por el compuesto en estudio en relación con el crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal de ratas castradas. Se puede evaluar también la feminización de fetos de ratas macho.

Los resultados de estas pruebas se obtienen pesando los órganos blancos y comparándolos con los de animales testigo.

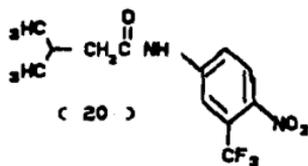


( 15 )

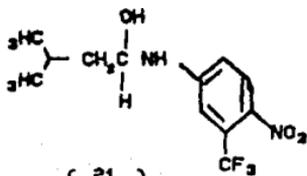




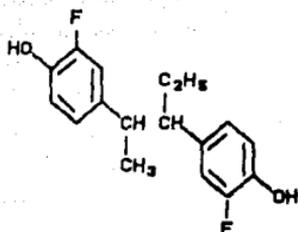
( 19 )



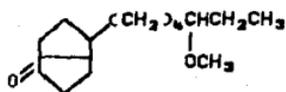
( 20 )



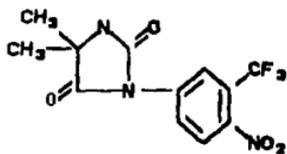
( 21 )



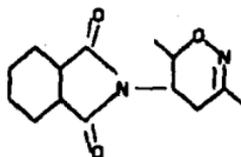
( 22 )



( 23 )



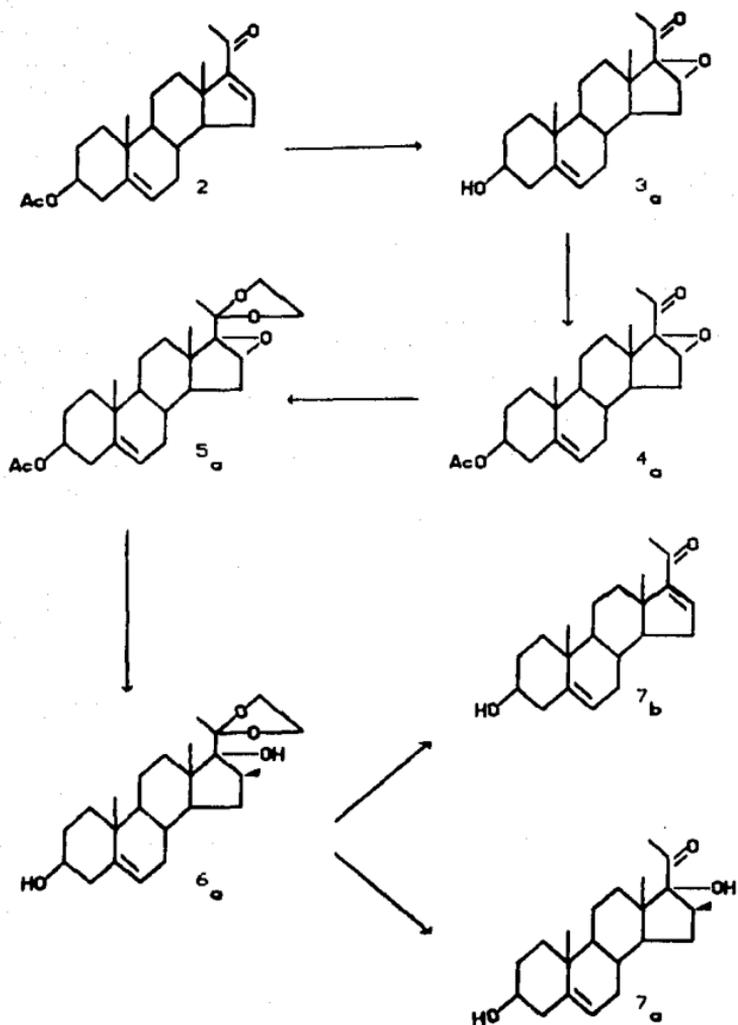
( 24 )

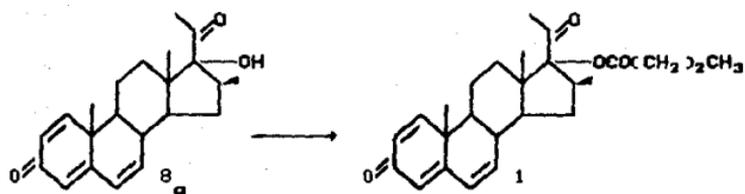
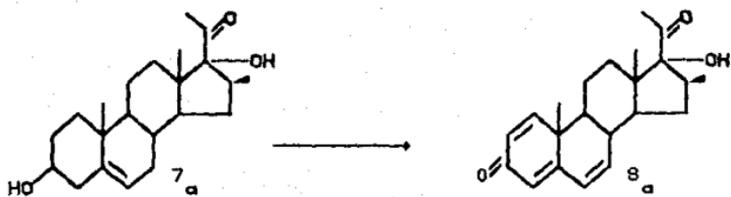


( 25 )

## ESQUEMA GENERAL

## 2. ESQUEMA GENERAL





## D I S C U S S I O N

### 3. DISCUSION

En la síntesis de 17-alfa-butiroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (1) se utilizó como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona (2), disponible en el mercado nacional y fácil de modificarle para obtener una estructura que presente actividad biológica es decir, actividad antiandrogénica y probablemente sin efectos progestionales.

El esquema de ésta síntesis (mencionado anteriormente) muestra los pasos realizados en el transcurso de éste trabajo.

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

El espectro de infrarrojo (IR) mostró las siguientes señales; en  $2950\text{ cm}^{-1}$ ,  $1455\text{ cm}^{-1}$  y  $1380\text{ cm}^{-1}$  bandas correspondientes a metilos, en  $1740\text{ cm}^{-1}$  y  $1160\text{ cm}^{-1}$  bandas del éster en el  $C_3$ ; para el carbonilo alfa-beta insaturada en  $C_{20}$ , se observó una señal en  $1660\text{ cm}^{-1}$ . La banda de  $1600\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la doble ligadura conjugada en  $C_{16}$ .

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) presentó las siguientes señales: dos singuletes en 1.0 ppm y en 1.2 ppm (3 H para cada uno) característico para los metilos angulares en C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub> respectivamente.

Los dos singuletes en 2.3 ppm (3 H) y en 2.1 ppm (3 H) corresponden al grupo acetoxi y al metilo en C<sub>21</sub> respectivamente. El protón vinílico en C<sub>6</sub> mostró un doblete en 5.4 ppm (1 H, J=Hz), debido a la interacción de uno de los protones alílicos en C<sub>7</sub> y el múltiplete en 6.8 ppm (1 H) se asignó al hidrogeno vinílico en C<sub>16</sub> que está acoplado con los dos protones de C<sub>15</sub>.

El primer paso de la síntesis consiste en la formación del epóxido (3a), en la posición C<sub>16</sub>. 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 (HO<sub>2</sub><sup>-</sup>) en el C<sub>16</sub>. Una eliminación posterior de (HO<sup>-</sup>) da así el epóxido deseado (3a), para esta reacción se utilizó como disolvente metanol.

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

En el IR este compuesto dió una banda en 3440 cm<sup>-1</sup> que

corresponde al grupo OH en la posición C<sub>9</sub>, ya que por el medio básico el grupo acetoxi sufrió hidrólisis. La señal en 3020 cm<sup>-1</sup> corresponde a la insaturación en la posición C<sub>5</sub>. Este compuesto no presenta banda en 1730 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo acetoxi y también desaparece la señal en 1660 cm<sup>-1</sup> de la cetona alfa-beta insaturada del esqueleto esteroidal. La señal en 1050 cm<sup>-1</sup> corresponde al enlace C-O del grupo epoxi.

El espectro de RMN presenta un doblete aproximadamente en 0.9 ppm (6 H) característico para los dos metilos angulares en C<sub>18</sub> y C<sub>19</sub>. El singulete en 2.0 ppm (3 H) se asignó al metilo C<sub>21</sub>, el protón en C<sub>16</sub> (base del epóxido) apareció en 3.5 ppm (1 H); el singulete en 4.45 ppm (1 H) se asignó al protón de la base del alcohol en C<sub>9</sub>. El doblete en 5.2 ppm (1 H, J=3 Hz) se asignó al protón vinílico en C<sub>6</sub>.

En vista de que el siguiente paso de esta síntesis implica una reacción de Grignard, fue necesario proteger el alcohol libre y el grupo carbonilo en la posición C<sub>20</sub>.

Para proteger el grupo funcional en C<sub>3</sub> se utilizó anhídrido acético y piridina formándose así el grupo acetoxi en esta posición, el producto correspondiente a la figura (4a). El producto (4a) se obtuvo con un rendimiento del 100.0% y no mostró en el IR la banda en 3440 cm<sup>-1</sup> típica para el alcohol libre. La banda en 1740 cm<sup>-1</sup> 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 (1 H) que se asignó a la base del grupo acetoxi en C<sub>9</sub> y al metilo de C<sub>21</sub>.

El grupo carbonilo en C<sub>20</sub> 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 (5a) se obtuvo con un rendimiento de 63.3%.

En el IR el cetal (5a) no mostró la banda en 1710 cm<sup>-1</sup> característica para el carbonilo en C<sub>20</sub>; por otra parte apareció una banda intensa en 1250 cm<sup>-1</sup> correspondiente a las ligaduras C-O del dioxolano.

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

Para la apertura del epóxido, compuesto (6a) se usó el reactivo de Grignard (solución de cloruro de metilmagnesio 3M, en tetrahidrofurano) 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% .

Este compuesto (6a) mostró en el espectro de IR las siguientes señales: una banda en  $3400\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los grupos hidroxilo en  $C_3$  y  $C_{17}$ ; en  $1360\text{ cm}^{-1}$  una banda para los metilos en las posiciones  $C_{10}$ ,  $C_{18}$ ,  $C_{19}$  y  $C_{21}$ .

En RMN el compuesto (6a) presentó un doblete en 1.2 ppm (3 H,  $J=3\text{ Hz}$ ) para el metilo en  $C_{16}$ , la base del alcohol aparece como un singulete ancho en 3.5 ppm (1 H) asignado al protón  $C_3$ .

El siguiente paso fué la hidrólisis del cetal para obtener nuevamente el carbonilo en la posición  $C_{20}$ . Para ésta reacción se utilizó agua, ácido acético y metanol como disolvente. Esta reacción dió dos productos: el más polar es el producto deseado (7a). El producto secundario (7b) se formó mediante una deshidratación del alcohol terciario (menos polar) en  $C_{17}$ .

El compuesto (7b) dió una absorción típica de una cetona alfa-beta insaturada en UV a 241 nm.

El IR del compuesto (7a), presentó una banda en  $1700\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo en  $C_{20}$ . En la RMN, la señal en 4.0 ppm que corresponde al grupo cetal en el compuesto (6a) desapareció en el espectro del producto (7a).

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 (8a). Esta reacción se efectuó mediante una deshidrogenación del compuesto (7a) con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (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.

El producto deseado (8a), 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 dos bandas de absorbancia: la primera con una  $\lambda$  máxima en 298 nm correspondiente al sistema 1,4,6-trien-3-ona y la segunda señal en 256 nm para el sistema 1-en-3-ona.

El espectro del IR de este compuesto (8a) se observaron bandas en las siguientes regiones: en  $3020\text{ cm}^{-1}$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$  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  $1710\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN del compuesto (8a) mostró una señal en 5.95 ppm que integra para dos protones vinílicos asignados a las posiciones de  $C_6$  y  $C_7$ . En 6.05 ppm (1 H) se observa una señal que corresponde al protón vinílico en  $C_4$ . Los dos dobletes centrados en 6.2 ppm (1 H) y 7.0 ppm (1H) corresponden al sistema AB con una  $J=12\text{ Hz}$  que son característico para los protones  $C_2$  y  $C_1$  respectivamente. La señal en 6.2 ppm está ligeramente acoplada con el protón en

C<sub>4</sub>. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>.

El último paso de la síntesis fué la esterificación de la triendiona (1). Esta reacción se llevó a cabo con ácido butírico, ácido para-toluensulfónico y anhídrido trifluoroacético a temperatura ambiente durante cinco minutos.

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

El espectro de UV mostro dos bandas: la primera con una  $\lambda$  máxima en 256 nm correspondiente al sistema 1-en-3-ona y otra señal en 299 nm para el cromóforo 1,4,6-trien-3-ona.

El compuesto (1) presentó en el espectro de IR una banda en 1750 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo carbonilo del éster. Los otros carbonilos en C<sub>9</sub> y C<sub>20</sub> aparecieron en 1710 cm<sup>-1</sup> y 1690 cm<sup>-1</sup> respectivamente.

En el espectro de RMN apareció la señal en 0.9 ppm (3 H) triplete correspondiente al metilo terminal del éster y un triplete centrado en 2.2 ppm (2 H) que corresponde a los 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 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 espectrofotómetro de Varian EM 390, con cloroformo deuterado y tetrametil silano como referencia interna; los desplazamientos químicos se dieron en ppm.

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

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

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

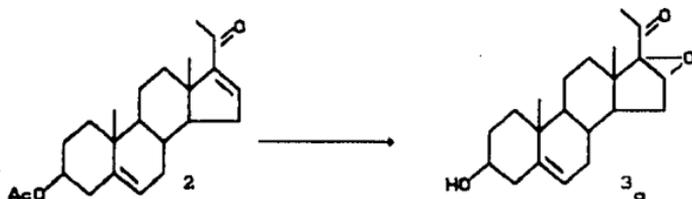
#### 4. PARTE EXPERIMENTAL

a.

Síntesis

de

16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona.

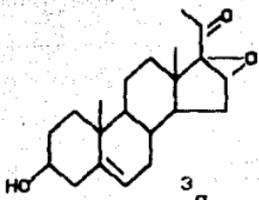


En un matraz de bola (200 ml) se adicionó 1g de compuesto (2) (2.80 mmol de acetato de 16-dehidropregnenolona), 2 ml de hidróxido de sodio 4N, 4 ml de agua oxigenada al 30% ;todo esto se disolvió en 66 ml de metanol a 5°C.

La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación magnética, durante 20 horas, agregando posteriormente agua hasta tener un volumen 83 ml. Después se procedió a la extracción del producto (3a). El producto formado (3a) se extrajo dos veces con 100 ml de cloroformo.

La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua, enseguida se secó con sulfato de sodio anhidro, posteriormente se evaporó el disolvente. El sólido resultante se recrystalizó de metanol, obteniéndose 0.8732 g lo que corresponde al 99.0% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación: P.f.=180-182°C.

<p>ESPECTROSCOPIA</p> <p>bandas y picos</p>		
<p>ULTRAVIOLETA</p> <p><math>\lambda_{\text{máx.}}</math></p>	<p>no presenta</p>	
<p>INFRARROJO</p> <p>bandas para metilos y metilenos.</p> <p>banda para OH en C<sub>3</sub>.</p> <p>doble ligadura en C<sub>5</sub>.</p> <p>cetona de C<sub>20</sub>.</p> <p>banda del enlace de C-O del grupo epóxido.</p>	<p>2940, 1450 y 1380</p> <p>3440 cm<sup>-1</sup></p> <p>3020 cm<sup>-1</sup></p> <p>1705 cm<sup>-1</sup></p> <p>1050 cm<sup>-1</sup></p>	
<p>R.M.N.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>10</sub>.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>10</sub>.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>.</p> <p>singlete de CH-O de C<sub>14</sub> de epóxido.</p> <p>singlete de la base de OH de C<sub>3</sub>.</p> <p>doblete del protón vinílico de C<sub>5</sub>.</p>	<p>0.9 ppm</p> <p>0.95 ppm</p> <p>2.0 ppm</p> <p>3.5 ppm</p> <p>4.45 ppm</p> <p>5.2 ppm</p>	

b.

Síntesis

de

16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregnen-20-ona.

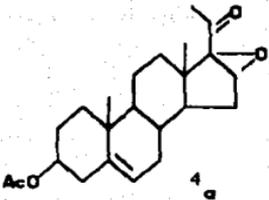


En un matraz de bola (50 ml) se adicionó 1g de compuesto (3a), 10 ml de anhídrido acético destilado y 10 ml de piridina seca. Esta mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 12 horas. Terminada la reacción dicha mezcla se vertió sobre 30g de hielo, agitandola unos minutos. El producto formado (4a) se extrajo tres veces con 50 ml de cloroformo.

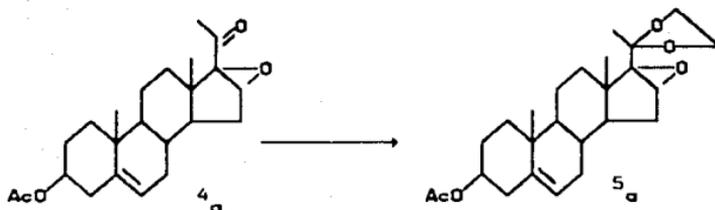
La fase orgánica fué lavada tres veces con 15 ml de ácido clorhídrico al 8%, enseguida se lavó con 35 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua hasta llevarla a pH neutro. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el disolvente al vacío obteniendose 1.1270g correspondiente al 100% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación.

P. f. = 157-159°C.

<p><b>ESPECTROSCOPIA</b></p> <p>bandas y picos</p>		
<p><b>ULTRAVIOLETA</b></p> <p><math>\lambda_{máx.}</math></p>	<p>no presenta</p>	
<p><b>INFRARROJO</b></p> <p>bandas para metilos y metilenos.</p> <p>éster de acetoxi en C<sub>3</sub>.</p> <p>catona de C<sub>20</sub>.</p> <p>enlace de C-O del grupo acetoxi.</p> <p>enlace de C-O del grupo epoxi.</p>	<p>2945, 1445 y 1480 cm<sup>-1</sup></p> <p>1740 cm<sup>-1</sup></p> <p>1700 cm<sup>-1</sup></p> <p>1240 cm</p> <p>1040 cm<sup>-1</sup></p>	
<p><b>R.M.N.</b></p> <p>singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>.</p> <p>singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>10</sub>.</p> <p>singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>.</p> <p>singulete de CH<sub>3</sub> de acetoxi en C<sub>3</sub>.</p> <p>singulete de CH-O de C<sub>14</sub> de epóxido.</p> <p>múltiplete de la base del grupo acetoxi en C<sub>3</sub>.</p> <p>doblete de la doble ligadura en C<sub>4</sub>.</p>	<p>1.0 ppm</p> <p>1.0 ppm</p> <p>2.0 ppm</p> <p>2.0 ppm</p> <p>3.5 ppm</p> <p>4.7 ppm</p> <p>5.2 ppm</p>	

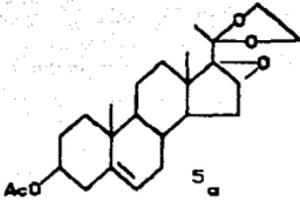
c. Síntesis de  
**3-beta-acetoxi-16-alfa-17-alfa-epoxi-20-etilendioxi-5-preg**  
**nen.**



En un matraz de bola de (50 ml), con agitación magnética se adicionó 1g de compuesto (4a), 14 mg de ácido para-toluensulfónico, 3 ml de etilenglicol recién destilado, 3 ml de ortoformiato de metilo, y como disolvente 7 ml de tolueno. Todos estos reactantes deben de estar en condiciones anhidras. Esta reacción se llevó a cabo durante 8 horas a reflujo con una temperatura de 60°C. Posteriormente se adicionaron 4-5 mg de acetato de sodio anhidro y se agita por 2-3 minutos. Se adicionan 50 ml de cloroformo para extraer el compuesto.

La fase orgánica se lava tres veces con 30 ml de agua para dejarla a pH neutro, enseguida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente al vacío obteniéndose 0.7078 g de compuesto (5a) correspondiendo al 63.3% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto (5a) se mencionan a continuación. P.f. = 192-194°C.

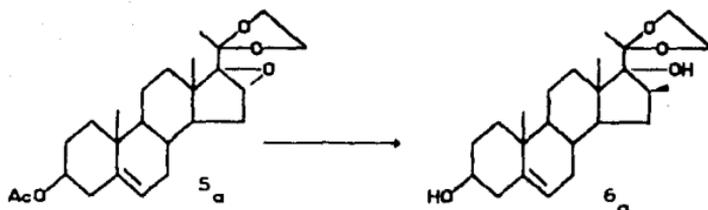
<p><b>ESPECTROSCOPIA</b></p> <p>bandas y picos</p>		
<p><b>ULTRAVIOLETA</b></p> <p><math>\lambda_{máx.}</math></p>	<p>no presenta</p>	
<p><b>INFRARROJO</b></p> <p>bandas para metilos y metilenos. éster de acetoxi en C<sub>3</sub>. banda de C-O del dioxolano. enlace de C-O del grupo epóxido.</p>	<p>2945, 1440 y 1380 cm<sup>-1</sup> 1720 cm<sup>-1</sup> 1250 cm<sup>-1</sup> 1040 cm<sup>-1</sup></p>	
<p><b>R.M.N.</b></p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>18</sub>. singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>. singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>. singlete de CH<sub>3</sub> de AcO en C<sub>3</sub>. singlete del protón de C<sub>14</sub>. singlete de los metilenos del dioxolano. multiplete de la base del grupo acetoxi en C<sub>3</sub>. doblete de la doble ligadura en C<sub>5</sub>.</p>	<p>0.9 ppm 1.0 ppm 1.4 ppm 1.9 ppm 3.2 ppm 3.8 ppm 4.7 ppm 5.2 ppm</p>	

d.

Síntesis

de

16-beta-metil-17-alfa-hidroxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-oxolano.

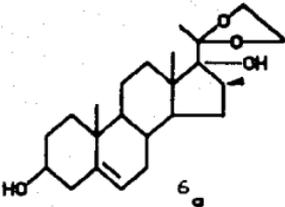


En un matraz de bola (200 ml) con agitación magnética se adicionó 1 g de compuesto (5a), 22 ml de solución de cloruro de metilmagnesio 3M en tetrahidrofurano (una relación molar de esteroide a Grignard (1:25), como catalizador 300 mg de yoduro de cobre, y utilizando como disolvente 40 ml de tetrahidrofurano. Esta reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas a reflujo moderado. Terminada la reacción se vertió en un embudo de separación en donde se le adicionó 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio poco a poco. Enseguida en este mismo embudo se hicieron tres extracciones con 50 ml de cloroformo cada una.

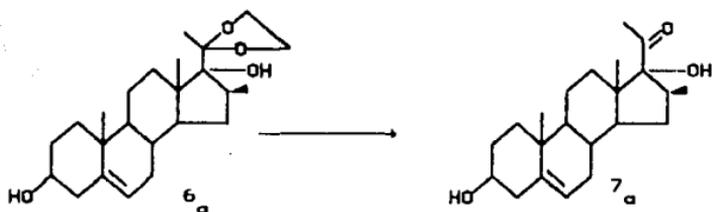
La fase orgánica se lavó con agua hasta llevarla a pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad obteniéndose 0.5625 g correspondiendo al 60.0% de rendimiento.

El compuesto (6a) presenta las siguientes propiedades.

P.f. = 178-180°C.

<p><b>ESPECTROSCOPIA</b> bandas y picos</p>	
<p><b>ULTRAVIOLETA</b> <math>\lambda_{\text{máx.}}</math></p>	<p>no presenta</p>
<p><b>INFRARROJO</b> bandas para metilos y metilenos. banda de OH en C<sub>3</sub> y C<sub>17</sub>. banda de la doble ligadura en C<sub>5</sub>.</p>	<p>2945, 1440 y 1360 cm<sup>-1</sup> 3400 cm<sup>-1</sup> 3020 cm<sup>-1</sup></p>
<p><b>R.M.N.</b> singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>18</sub>. singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>. doblete de CH<sub>3</sub> de C<sub>14</sub>. singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>. singulete de la base de OH en C<sub>3</sub> y C<sub>17</sub>. singulete de los metilenos del dioxolano. doblete de la doble ligadura en C<sub>6</sub>.</p>	<p>0.9 ppm 1.0 ppm 1.2 ppm 1.4 ppm 3.5 ppm 3.9 ppm 5.3 ppm</p>

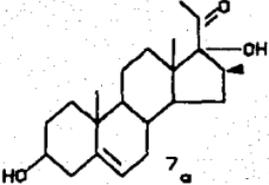
e.                      Síntesis                      de                      16-beta-  
metil-17-alfa-hidroxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona.



En un matraz de bola (50 ml) se adicionó 1 g de compuesto (6a), 10 ml de agua, 10 ml de ácido acético y como disolvente 4.5 ml de metanol. La mezcla se mantuvo dos horas a reflujo con agitación magnética. Terminada la reacción, la mezcla se llevó a una temperatura de 0 a -2°C, se filtró el sólido resultante y se recristalizó de metanol obteniéndose 0.5770 g de producto que corresponde al 65.0% de rendimiento.

El producto (7a) presenta las siguientes propiedades físicas.

P.f. = 208-210°C.

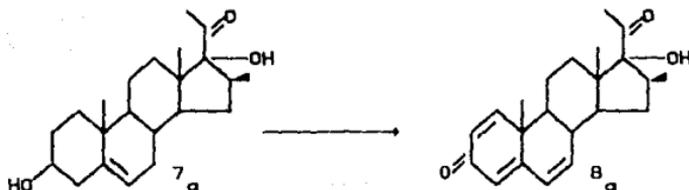
<p>ESPECTROSCOPIA bandas y picos</p>		
<p>ULTRAVIOLETA</p> <p><math>\lambda_{max}</math>.</p>	<p>no presenta</p>	
<p>INFRARROJO</p> <p>bandas para metilos y metilenos.</p> <p>banda para OH en C<sub>3</sub> y C<sub>17</sub>.</p> <p>banda de la doble ligadura en C<sub>5</sub>.</p> <p>banda para la cetona en C<sub>20</sub>.</p>	<p>2920, 1450 y 1370 cm<sup>-1</sup></p> <p>3390 cm<sup>-1</sup></p> <p>3020 cm<sup>-1</sup></p> <p>1695 cm<sup>-1</sup></p>	
<p>R.M.N.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>18</sub>.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>.</p> <p>doblete de CH<sub>3</sub> de C<sub>16</sub>.</p> <p>singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>.</p> <p>doblete del protón de C<sub>9</sub>.</p> <p>doblete de OH de C<sub>3</sub>.</p> <p>singlete de OH de C<sub>17</sub>.</p> <p>doblete de la doble ligadura en C<sub>5</sub>.</p>	<p>0.7 ppm</p> <p>0.9 ppm</p> <p>1.1 ppm</p> <p>2.1 ppm</p> <p>2.4 ppm</p> <p>4.4 ppm</p> <p>4.7 ppm</p> <p>5.8 ppm</p>	

f.

Síntesis

de

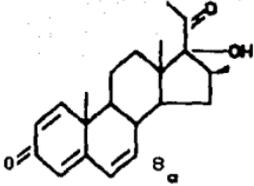
17 alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.



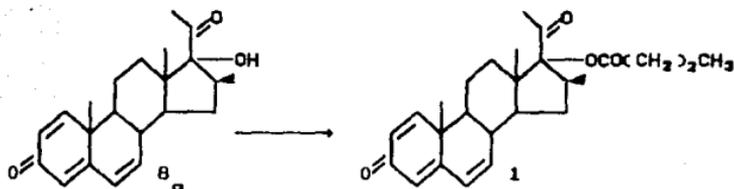
En un matraz de bola (100 ml) se adicionó 1 g (2.5862 mmol) de compuesto (7a), 2.1811 g (3.5 eq.) de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), usando como disolvente 35.8 ml de dioxano seco. La mezcla se refluxó durante 72 horas con agitación magnética. Terminada la reacción se filtró la hidroquinona reducida para eliminarla de la mezcla de reacción, posteriormente el filtrado se lavó con 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 1% y después con agua hasta llevar a la fase orgánica a pH neutro. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto con dos lavados de 5 ml de una mezcla de hexano-acetato de etilo 8-2 obteniéndose 0.5699 g correspondiendo al 58.0% de rendimiento.

El producto obtenido presenta las siguientes propiedades físicas.

P. f = 190-192°C.

<p><b>ESPECTROSCOPIA</b> bandas y picos</p>	
<p><b>ULTRAVIOLETA</b> <math>\lambda_{\text{máx.}}</math></p>	<p>256 y 298 nm</p>
<p><b>INFRARROJO</b> bandas para metilos y metilenos. banda de OH en C<sub>17</sub>. dobles ligaduras alifáticas conjugadas en C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>. cetona de C<sub>20</sub>. cetona de C<sub>3</sub>.</p>	<p>2930, 1460 y 1380 cm<sup>-1</sup> 3400 cm<sup>-1</sup> 3020 y 1600 cm<sup>-1</sup> 1710 cm<sup>-1</sup> 1650 cm<sup>-1</sup></p>
<p><b>R.M.N.</b> singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>18</sub>. doblete de CH<sub>3</sub> de C<sub>14</sub>. singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>10</sub>. singlete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>. señal de la ligadura alifática de C<sub>6</sub> (H de C<sub>6</sub> y H de C<sub>7</sub>). singlete de la ligadura de C<sub>4</sub> (H). dos dobletes para la ligadura alifática de C<sub>1</sub> (H de C<sub>1</sub> y H de C<sub>2</sub>).</p>	<p>1.1 ppm 1.2 ppm 1.3 ppm 2.3 ppm 5.95 ppm 6.05 ppm 6.2 y 7.0 ppm</p>

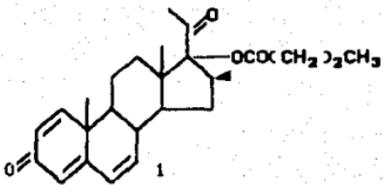
17 alfa-butiroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.



En un matraz de bola (25 ml) se adicionó 1 g de compuesto (8a), 10 ml de ácido butírico recién destilado, 5 ml de anhídrido trifluoroacético y 100 mg de ácido para-toluensulfónico. La reacción se llevó a cabo durante 5 minutos con agitación magnética y a temperatura ambiente. Terminada la reacción, la mezcla se vertió sobre 5 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (p/v); la fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo.

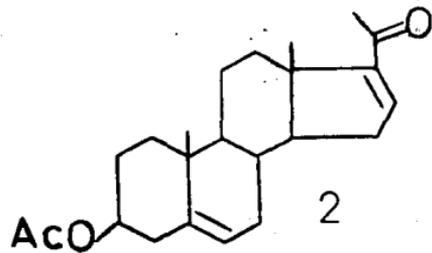
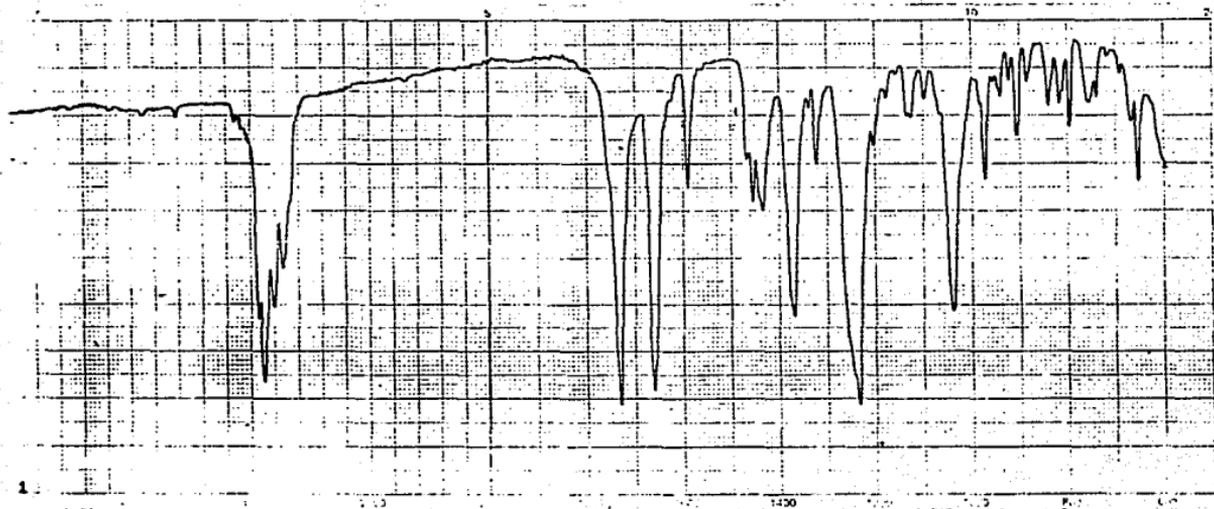
La fase orgánica se lavó con agua hasta llevarla a pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se cromatografió sobre placa de gel de sílice activada y se eluyó en un sistema 7-3 de hexano-acetato de etilo, se recolectó la mancha menos polar y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo, se evaporó el disolvente.

Se obtuvo de producto puro 0.6277 g correspondiendo al 52.11% de rendimiento. Este producto presenta las siguientes propiedades físicas. P. f. = 192-194°C.

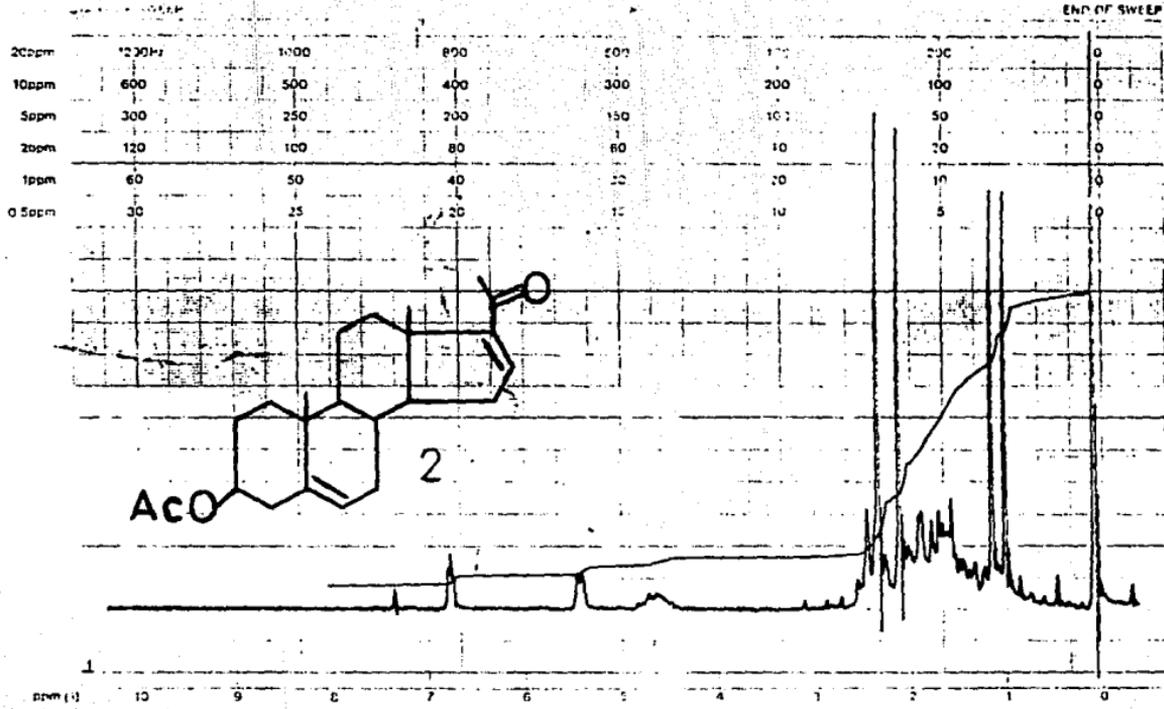
<p><b>ESPECTROSCOPIA</b> bandas y picos</p>		
<p><b>ULTRAVIOLETA</b> <math>\lambda_{\text{máx.}}</math></p>	<p>256 y 299 nm</p>	
<p><b>INFRARROJO</b> bandas para metilos y metilenos. carbonilo del éster de C<sub>22</sub>. cetona de C<sub>20</sub>. cetona de C<sub>3</sub>. carbonilo del éster de C<sub>22</sub>.</p>	<p>2900, 1450 y 1360 cm<sup>-1</sup> 1750 cm<sup>-1</sup> 1710 cm<sup>-1</sup> 1690 cm<sup>-1</sup> 1235 y 1190 cm<sup>-1</sup></p>	
<p><b>R.M.N.</b> triplete del CH<sub>3</sub> terminal del éster. doblete de CH<sub>3</sub> de C<sub>16</sub>. singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>. singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>19</sub>. singulete de CH<sub>3</sub> de C<sub>21</sub>. triplete del CH<sub>2</sub> α al CO del éster. señal de la ligadura alifática de C<sub>6</sub> (H de C<sub>6</sub> y H de C<sub>7</sub>). singulete de la ligadura de C<sub>4</sub> (H). dos dobles para la ligadura alifática de C<sub>4</sub> (H de C<sub>4</sub> y H de C<sub>2</sub>).</p>	<p>0.9 ppm 1.05 ppm 1.1 ppm 1.3 ppm 1.9 ppm 2.2 ppm 5.95 ppm 6.05 ppm 6.2 y 6.9 ppm</p>	

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

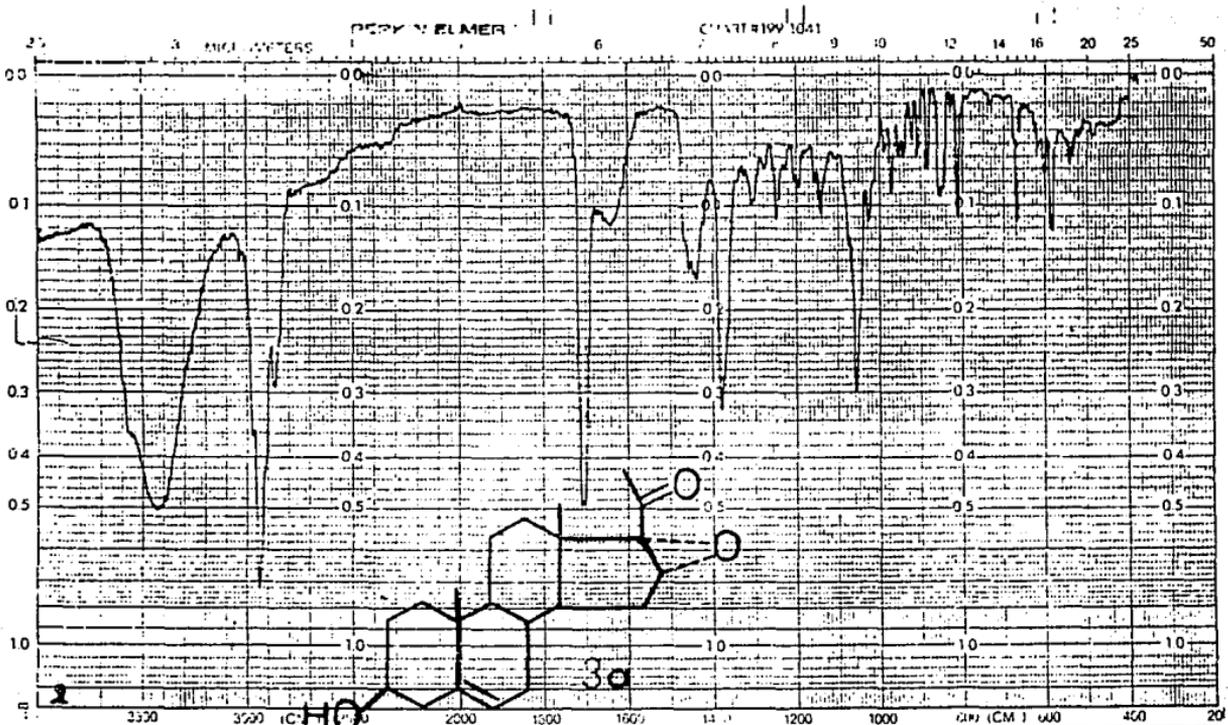




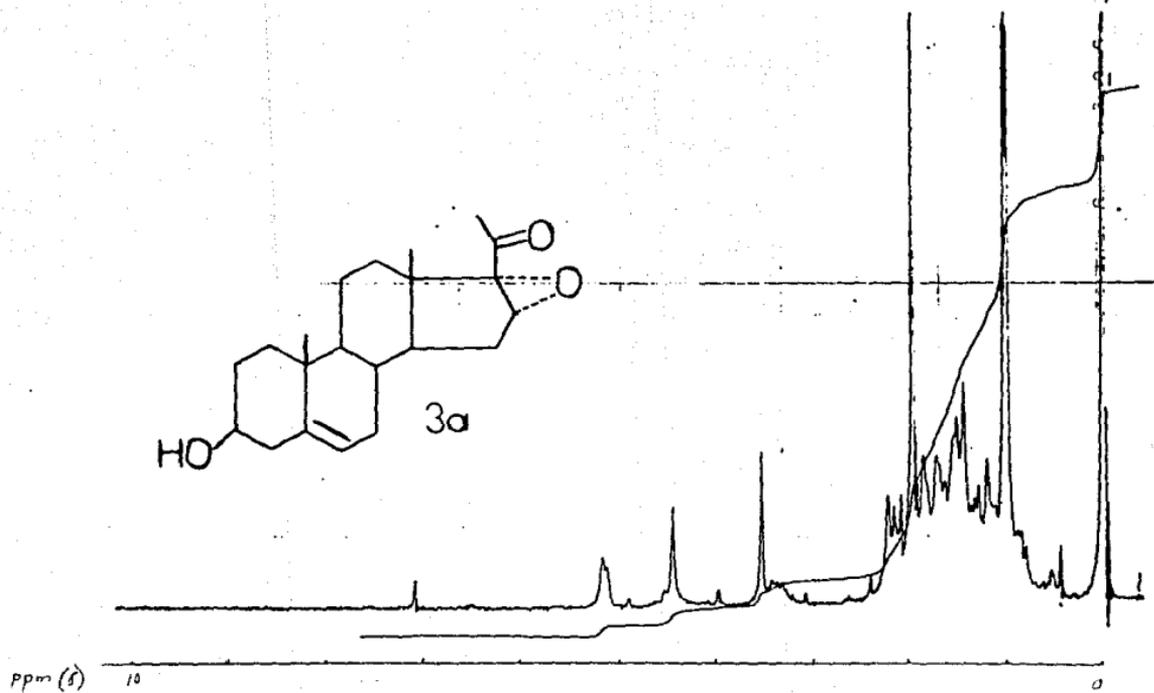
(1A) varian instruments division palo alto, california

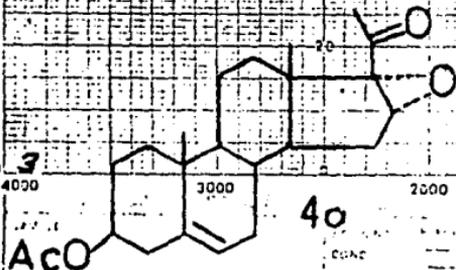
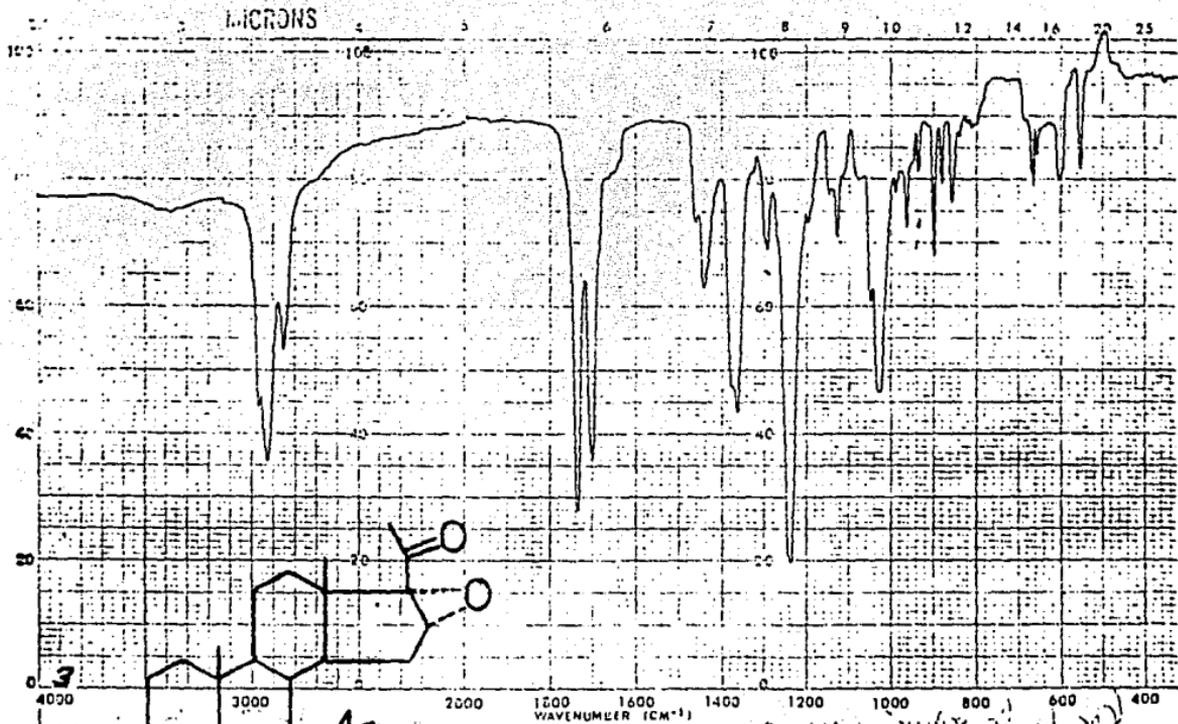


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



ABSCISSA EXPANSION _____	ORDINATE EXPANSION _____	SCAN TIME _____ MULTIPLIER _____ SCANNING SPEED _____	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR _____ DATE _____
SAMPLE _____	REMARKS _____	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE _____





NAME: \_\_\_\_\_

CONC: \_\_\_\_\_

CELL: 1/2 IN

WAVELENGTH: \_\_\_\_\_

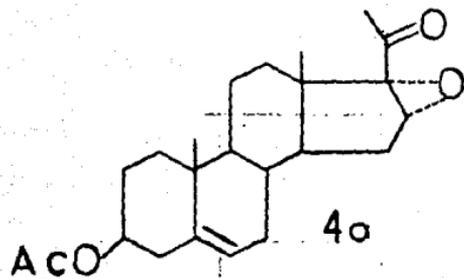
WAVENUMBER: \_\_\_\_\_

TEMPERATURE: \_\_\_\_\_

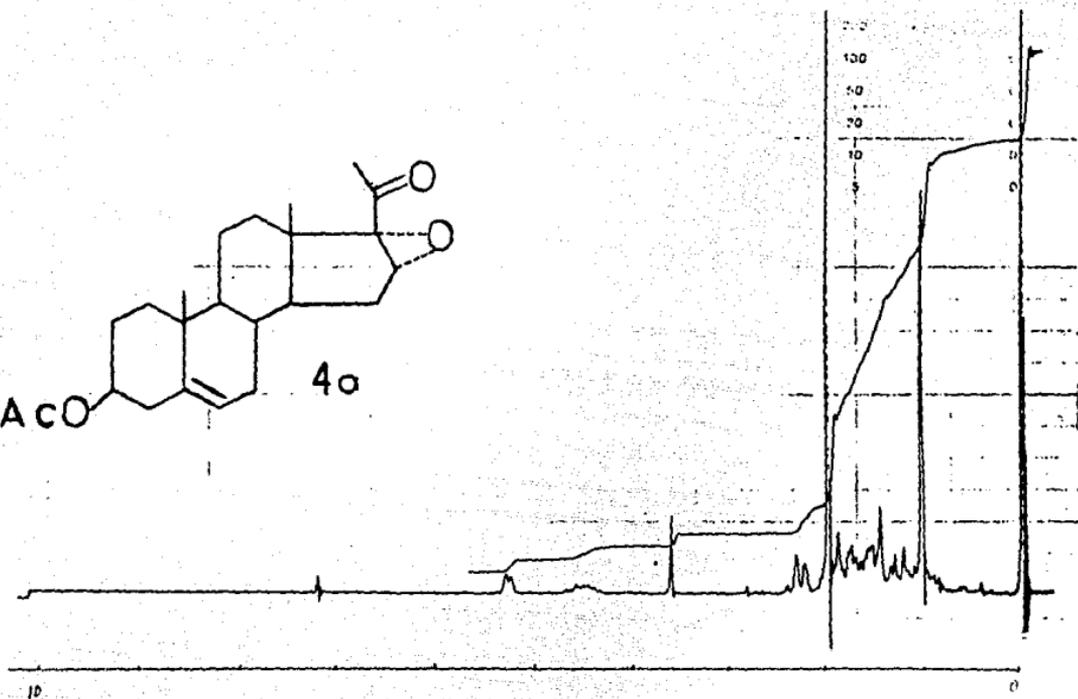
PREPARED BY: \_\_\_\_\_

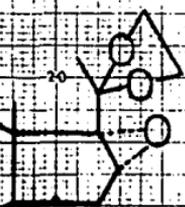
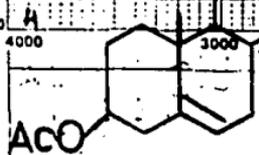
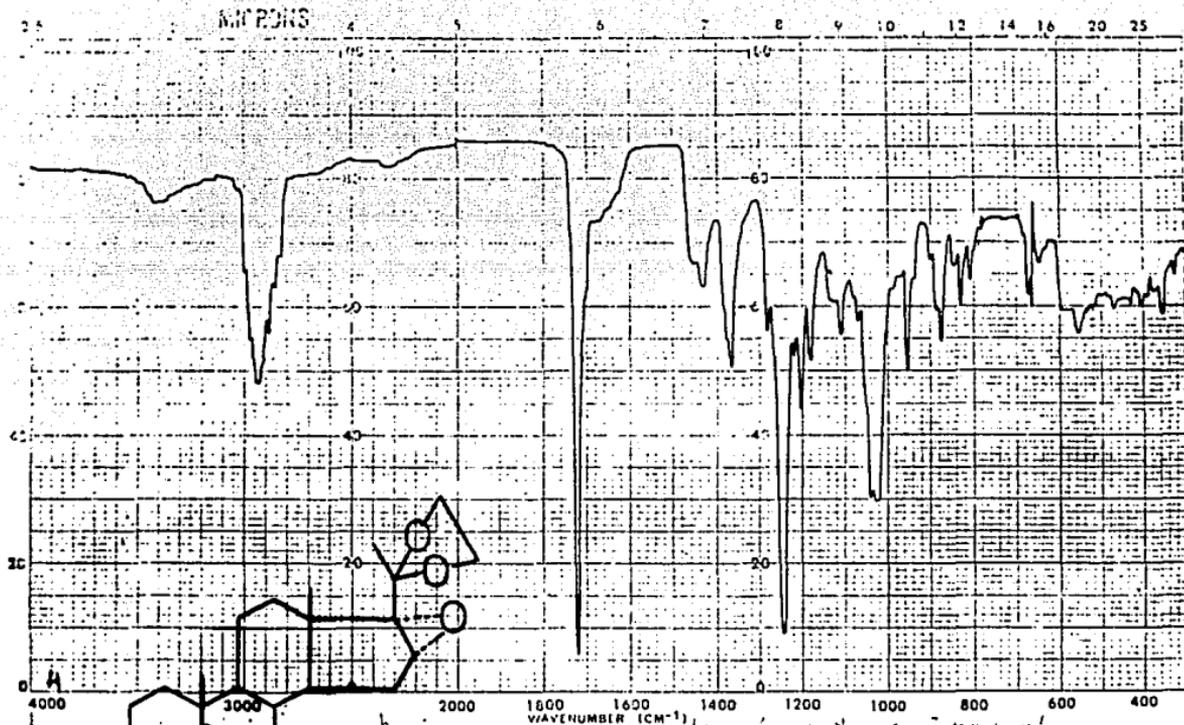
DATE: \_\_\_\_\_

REMARKS: \_\_\_\_\_



ppm ( $\delta$ )





SOLVENT \_\_\_\_\_  
 CONC. \_\_\_\_\_  
 CELL PATH \_\_\_\_\_  
 ELEMENT \_\_\_\_\_

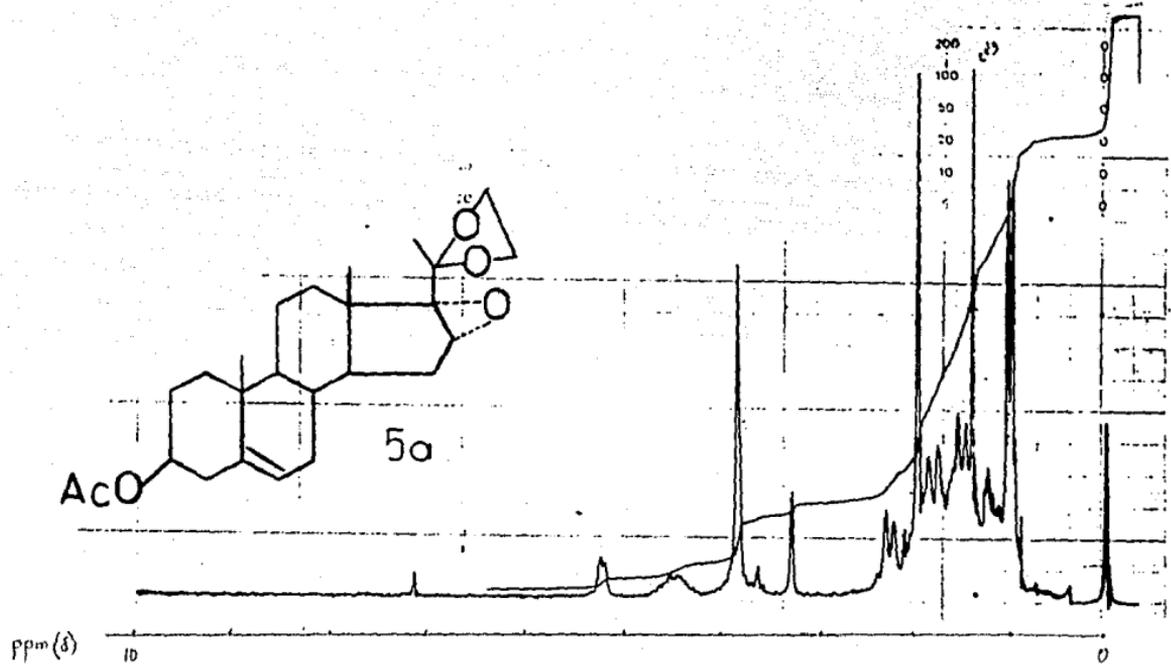
SCAN \_\_\_\_\_  
 SLIT \_\_\_\_\_  
 OPERATOR \_\_\_\_\_  
 DATE \_\_\_\_\_

SINGLE BEAM    
 T.D. SPEED \_\_\_\_\_  
 ORD. EXP. \_\_\_\_\_  
 T. CONST. \_\_\_\_\_

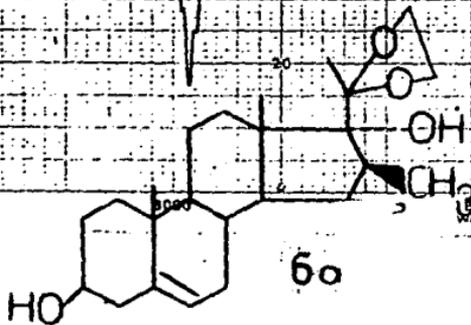
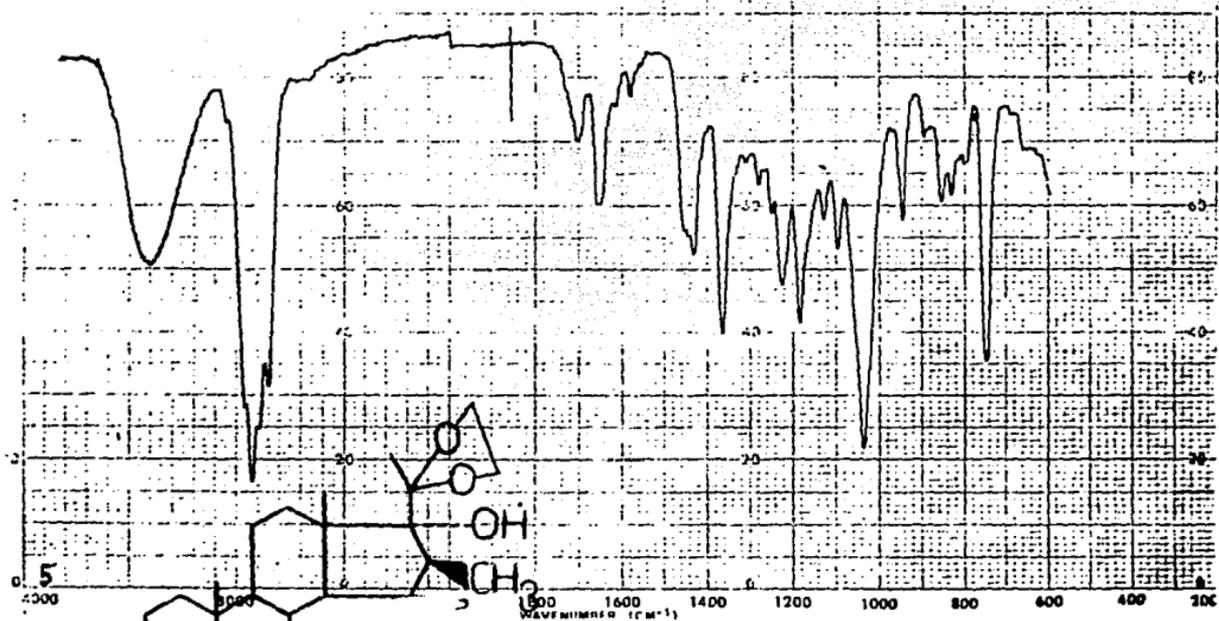
REMARKS \_\_\_\_\_

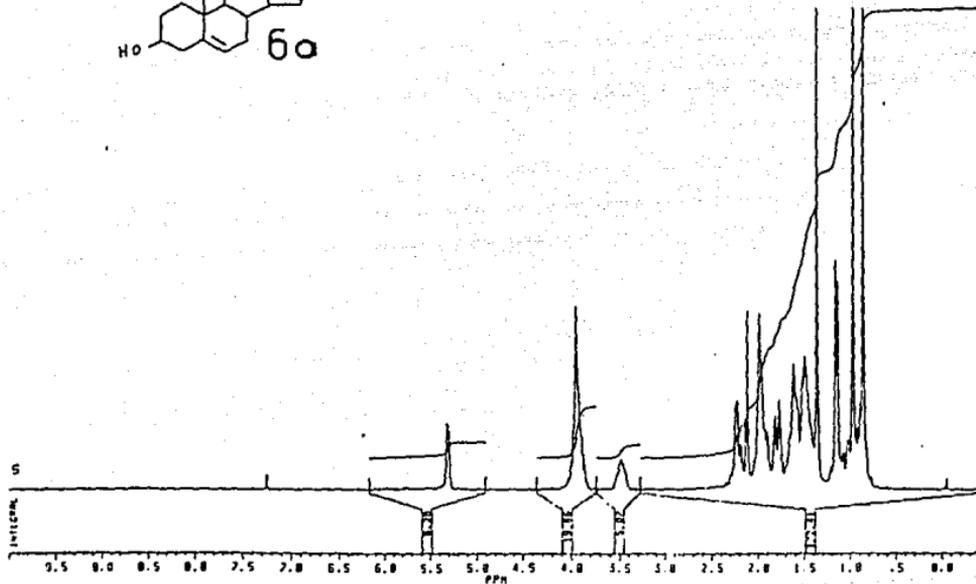
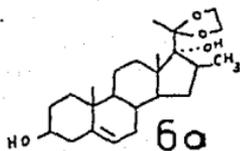
No. 5102-1000

REF. No. \_\_\_\_\_

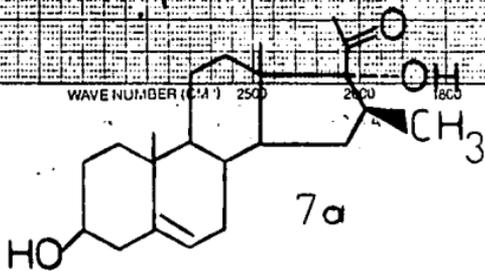
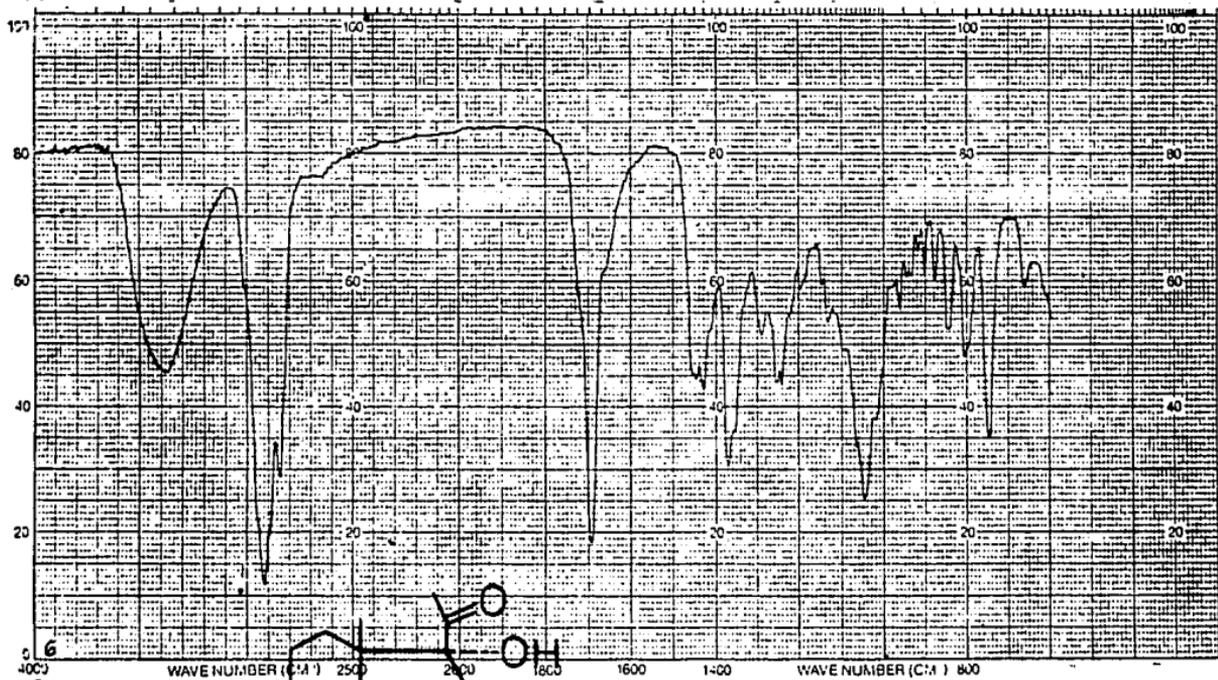


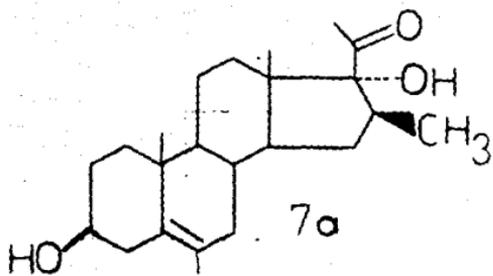
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER





DR101.003  
 RU PRO:  
 NMR0.RU  
 DATE 30-6-88  
 SF 250.133  
 ST 03.37000000  
 O1 0042.172  
 SI 0192  
 TO 0192  
 SV 1750.300  
 NZ/PT .010  
 PN .4.0  
 RD 2.000  
 RO 1.000  
 RG 4  
 NS 32  
 TE 200  
 FV 4700  
 DZ 72259.070  
 OP 03L PD  
 LB .050  
 CO 0.0  
 CC 30.00  
 CT 0.0  
 FZ 0.000P  
 FZ -100P  
 HZ/CH 00.784  
 PPM/CH .347  
 SA 2050.95

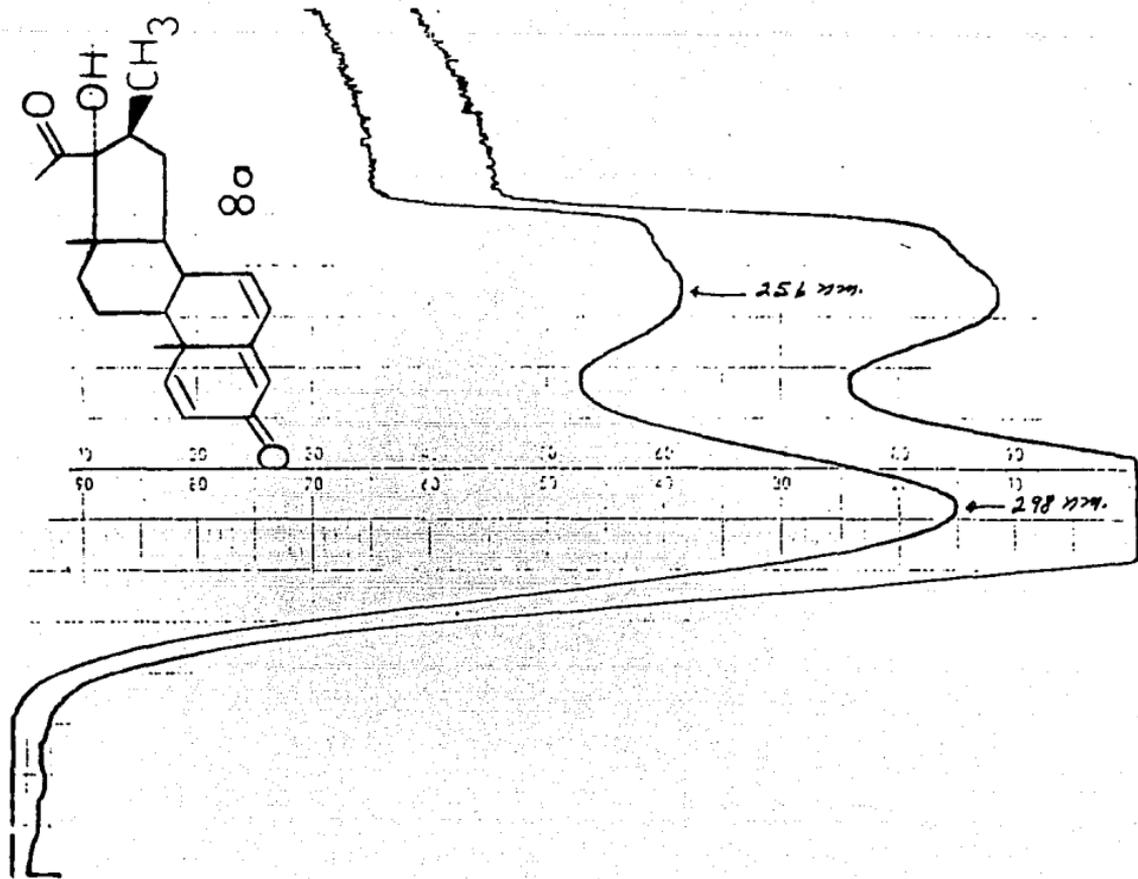


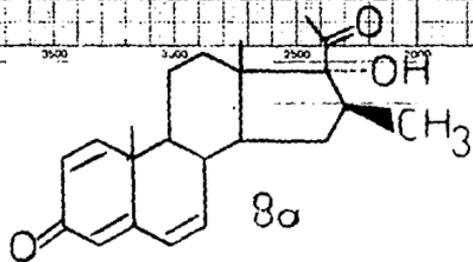
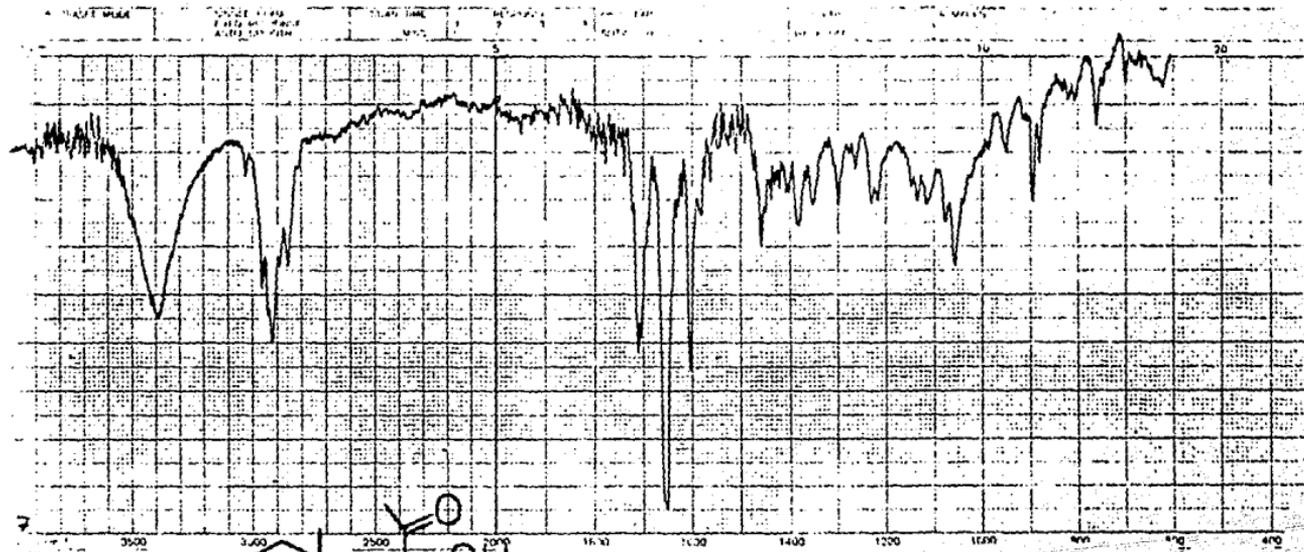


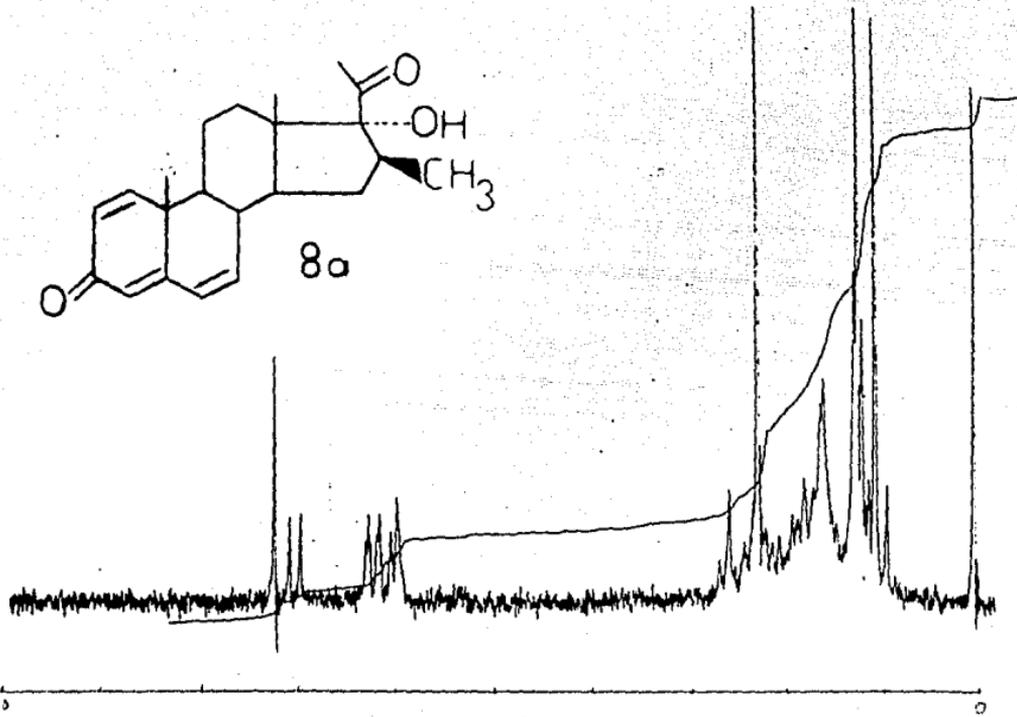
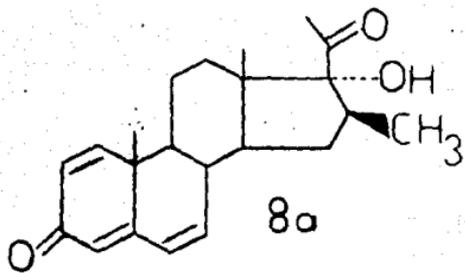
ppm( $\delta$ )

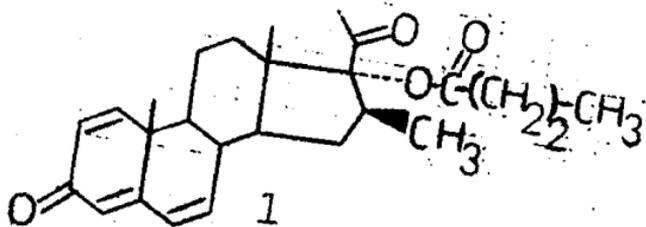
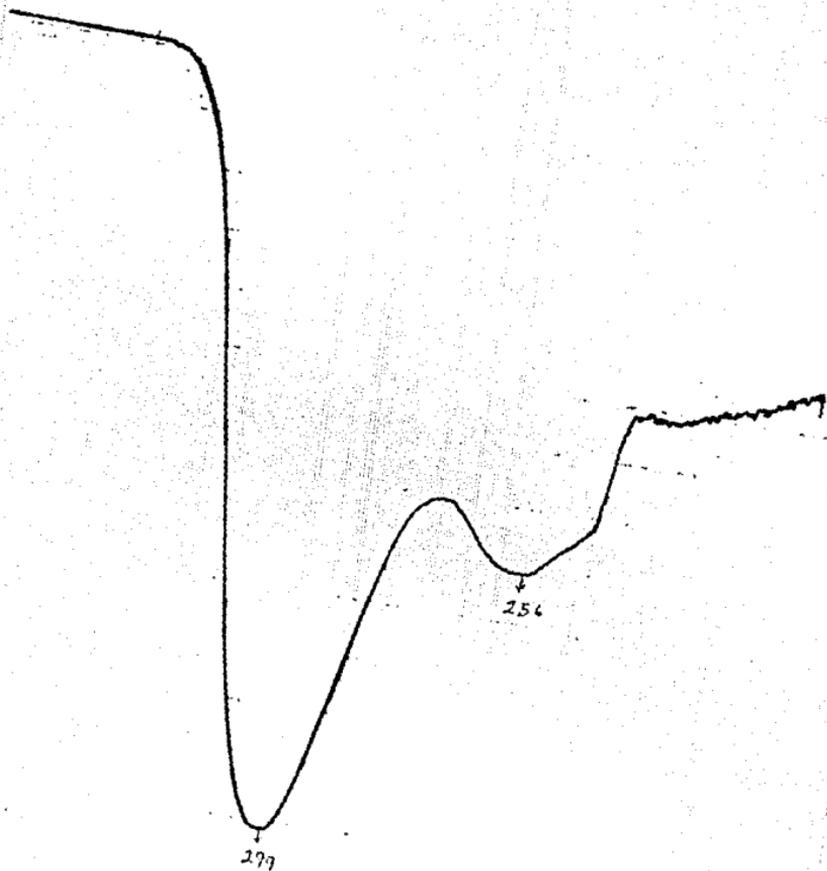
10

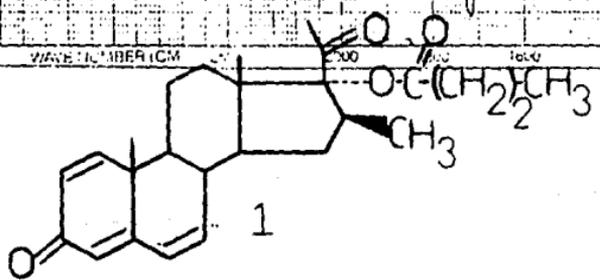
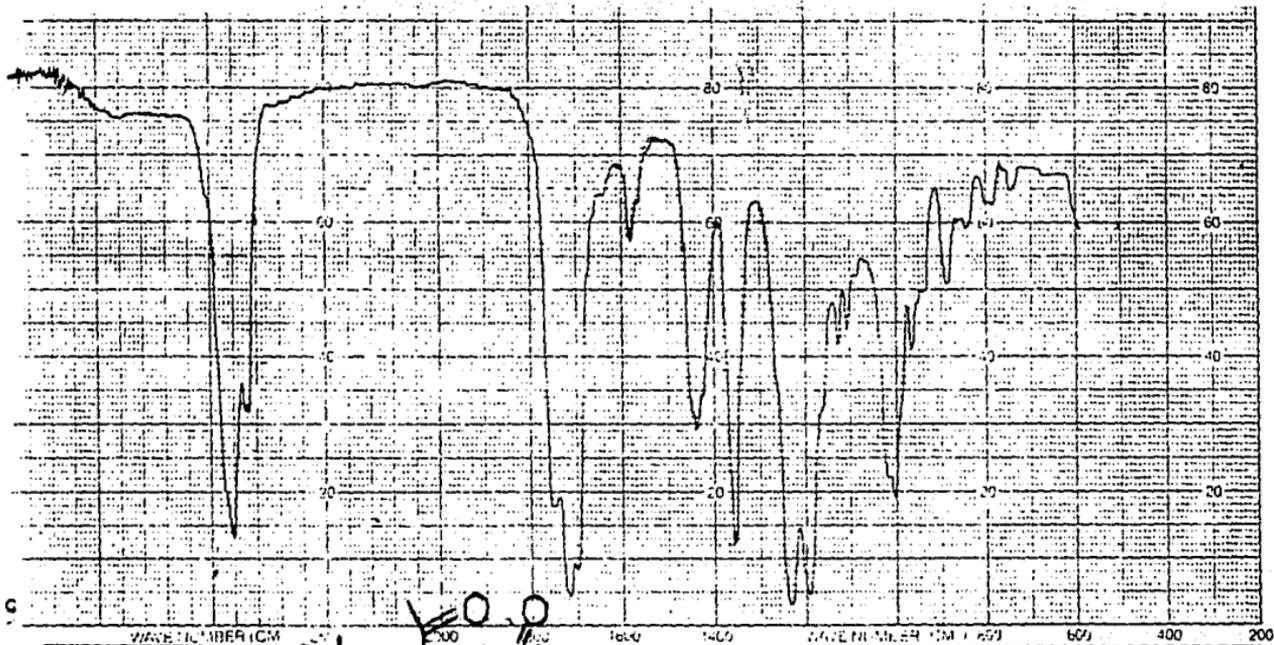
0

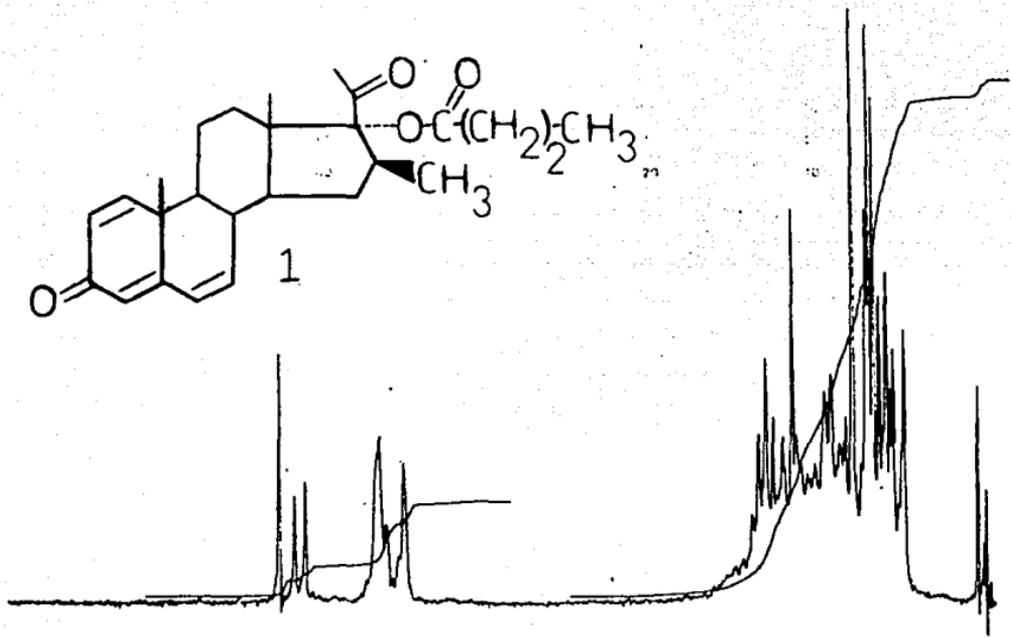
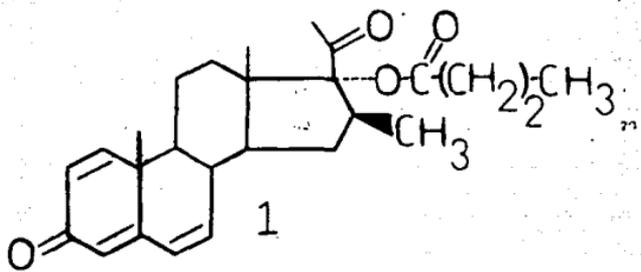












PPM (δ)

10

0

## C O N C L U S I O N

A las reacciones efectuadas se les siguió su avance de reacción mediante la toma de cromatoplasmas de gel de sílice activada, aproximadamente 5 cm de largo por 1.3 cm de ancho en donde se aplica con un capilar unas dos gotas de la mezcla cruda de la reacción, comparandola con la materia utilizada.

La cromatografía es una manera de ver de que se está llevando a cabo la reacción.

Otra identificación ya del producto obtenido es por su punto de fusión característico ya que puede ser muy diferente al de la materia prima utilizada; pero la mejor forma de comprobar de que se llevaron a cabo las reacciones en cada paso fué mediante los estudios espectroscópicos: UV., IR y RMN.

El compuesto 17-alfa-butiroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona actualmente se evalúa farmacológicamente.

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

- 1.- Counsell R.E. y Klimstra P.D. in Burger A. Medicinal Chemistry, Parte II, p. 0923 John Wiley & Sons, Inc. N. York<sup>a</sup> 3<sup>a</sup> 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 L.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, Arzneimittelforschig 17, 1103 (1967).
- 9.- Fried J. and Edwards J.A., Organic Reactions In Steroid Chemistry, Ed. Van Nostrand Reinhol Company, New York (1972).
- 10.- Kline W., Química de los Esteroides, primera edición, 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., Deming 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. Chem. 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; (1962).
- 17.- Richard B. Turner., J. Am. Chem. Soc., 74, 5262, (1952).
- 18.- Sciaky R. et al; Gazz. Chem. It al 91, 562, (1961).
- 19.-Turner A. B., J. Chem. Soc., 2568, (1966).
- 20.- Shapiro E. et al., J. Med. Pharm. Chem., 5, 975, (1962).
- 21.- Gastón Rodriguez., Sintesis de análogos de acetato de ciproterona. Tesis de maestría (1982).
- 22.- Wilson and Gisvolds., Textbook of organic medicinal and Pharmaceutical chemistry.