



2ej. 9

# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

SINTESIS DE 17 ALFA - TRIMETILSILILOXI - 6 - CLORO

1,4,6 - PREGNATRIEN - 3,20 - DIONA.

## T E S I S

Que para obtener el título de

Q U I M I C O

p r e s e n t a

ENRIQUE HERNANDEZ HERNANDEZ

México, D. F.

. 1986



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

	Página
GENERALIDADES -----	3
INTRODUCCION -----	5
DISCUSION -----	12
PARTE EXPERIMENTAL -----	21
ESPECTROSCOPIA -----	29
CONCLUSIONES -----	48
REBIBLIOGRAFIA -----	50

SINTESIS DE 17- $\alpha$ -TRIMETILSILILOXI-6-CLORO-1,4,6-  
PREGNATRIEN-3,20-DIONA.

**OBJETIVOS.**

Los antiandrógenos son compuestos generalmente de tipo esteroidal que presentan antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción, por lo que como fármacos tienen aplicación en varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

En la actualidad, el antiandrógeno más potente que se conoce es el acetato de ciproterona<sup>(1)</sup> (III); sin embargo, debido a que presenta efectos progestacionales colaterales su uso se ve limitado en el tratamiento de pacientes masculinos, por lo que, en la actualidad se tratan de desarrollar nuevos fármacos con la máxima separación posible de estas dos actividades.

Un estudio de la relación estructura-actividad biológica del acetato de ciproterona, indica que su actividad antiandrogénica se debe, en parte a la presencia en su molécula de un metileno, en posición alfa entre C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>, a un grupo electronegativo en C<sub>6</sub>, a un doble enlace entre C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>, y al grupo alfa acetoxi en C<sub>17</sub>, los cuales en conjunto hacen relativamente más plana la molécula esteroidal.

Tomando en cuenta las características estructurales anteriores, se preparó un nuevo derivado de la

progesterona, con un grupo electronegativo en C<sub>6</sub>, un doble enlace entre C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>, un doble enlace entre C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>, y un grupo trimetilsililoxi en posición alfa en C<sub>17</sub>.

## **GENERALIDADES**

## Organización del trabajo.

El trabajo se encuentra dividido en seis capítulos para su más fácil comprensión y estudio: Introducción, Discusión, Parte Experimental, Espectroscopía, Conclusiones y Bibliografía.

En la Introducción se definen los términos andrógeno, antiandrógeno, y en forma general se habla de como actúan, se sintetizan y prueban farmacológicamente.

En el capítulo de discusión se habla sobre el trabajo experimental efectuado.

En la parte experimental se dan los métodos de síntesis de los diversos compuestos.

En la sección de espectroscopía se anexan los espectros de UV, IR y RMN de los intermediarios y el producto final.

En la parte de Conclusiones se resume y comentan los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo experimental.

En la parte de la Bibliografía se proporcionan todas las referencias bibliográficas consultadas.

## **INTRODUCCION**

Los andrógenos son hormonas esteroidales que se caracterizan por los efectos biológicos que ejercen sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales masculinos. Las principales fuentes productoras de andrógenos son los testículos, los ovarios y la corteza de las cápsulas suprarrenales<sup>(2)</sup>.

Dentro de los andrógenos naturales el más potente es la testosterona<sup>(1)</sup>, la cual es secretada por las células de Leydig en los testículos.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque también existen de origen biológico endógeno, cuya acción es reducir la efectividad de los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora. Debido a esto, se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, los órganos sexuales disminuyen en tamaño y en su función secretora. Por esta razón, estos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento efectivo contra varias enfermedades, en especial el cáncer prostático, otras enfermedades de próstata, el acné, el exceso de vello, la virilización en mujeres, la pubertad precoz en niños, etc.<sup>(1)</sup>.

Con base en la definición de antiandrógeno, se puede decir que los estrógenos (como el estadiol (II)),

no son antiandrógenos, ya que los estrógenos actúan en forma antigonadotrópica, produciendo ausencia de testosterona y los antiandrógenos solo antagonizan a un andrógeno endógeno o exógeno en el mismo tejido blanco<sup>(2)</sup>.

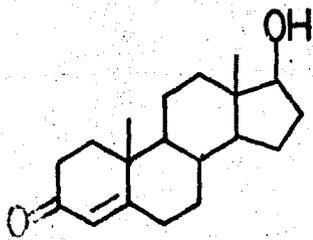
#### Compuestos antiandrogénicos.

Existen, básicamente, dos formas de sintetizar un compuesto antiandrogénico:

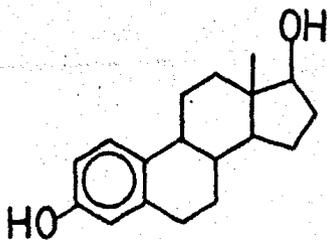
1) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona, de tal manera, que se pueda producir un efecto antagónico, o sea, que el compuesto sintetizado interaccione con el receptor sin producir efectos androgénicos.

2) Modificando la molécula de progesterona, con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica (la progesterona tiene cierto efecto antiandrogénico, pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada).

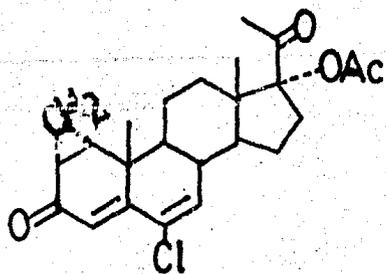
Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos, se han obtenido por medio de los métodos antes descritos; entre ellos se encuentran la A-norprogesterona (V), compuestos relacionados a la testosterona con heteroátomos introducidos en la molécula (VI, VII) y modificaciones más complejas de la molécula de testos-



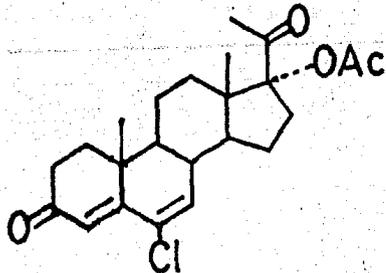
I



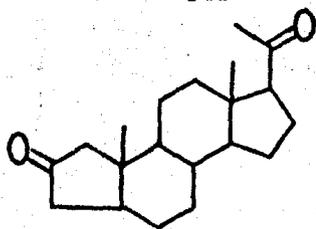
II



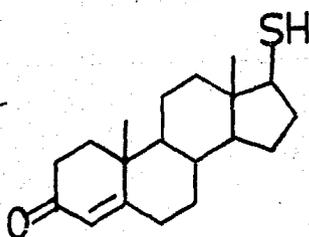
III



IV



V



VI

terona (VIII, IX, X).

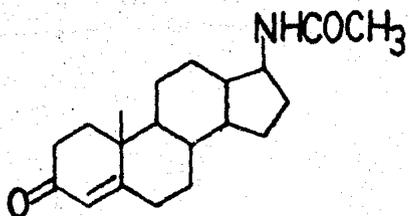
La modificación más efectiva lograda hasta la fecha, ha sido la introducción de un metileno, entre  $C_1$  y  $C_2$  (que forma parte de un anillo de ciclopropano), en posición alfa de la molécula de progesterona.

Dentro de este tipo de compuestos, el representante más efectivo es el acetato de ciproterona (III) <sup>(1)</sup>, único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto puede ser considerado como un derivado del progestágeno acetato de clormadinona (IV).

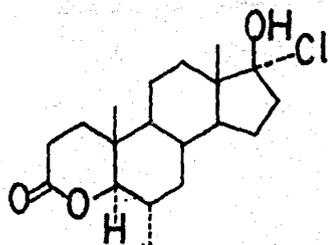
La importancia del grupo metileno, esta basada en el hecho de que el acetato de clormadinona (IV), tiene una actividad antiandrogénica 50-75% menor que la actividad del acetato de ciproterona (III).

Se ha observado también que compuestos con diversas estructuras presentan acción antiandrogénica, cuando contienen un grupo ciano (CN) en  $C_6$  (XI).

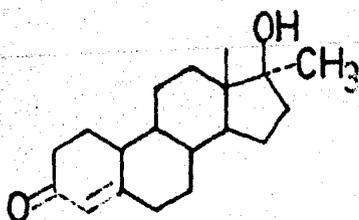
Se han reportado compuestos antiandrogénicos, que no son derivados de la progesterona, o de la testesterona. Entre los más importantes, están algunos derivados de la Spironolactona (XII) y la Spiroxasona (XIII), especialmente aquellos (XIV, XV), que contienen algunas características semejantes a las del acetato de ciproterona (III).



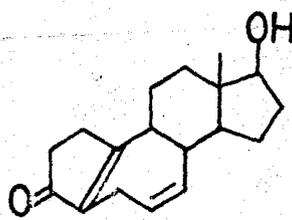
VII



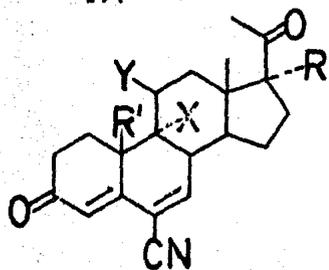
VIII



IX



X



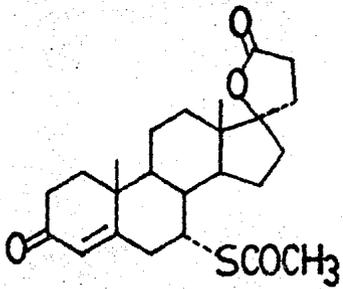
XI

Y = OH,  $\beta$ OH ó Ceto

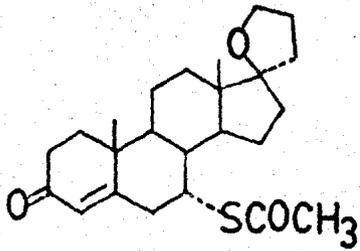
X = H ó F

R = H, OH ó Acetoxi

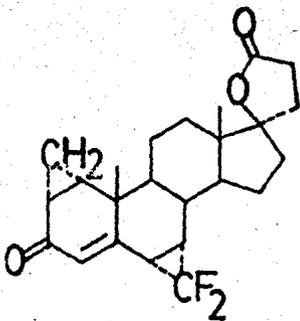
R' = CH<sub>3</sub> ó H



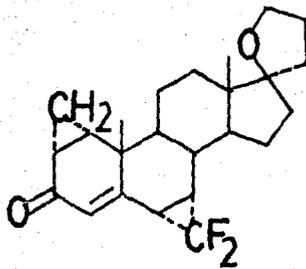
XII



XIII



XIV



XV

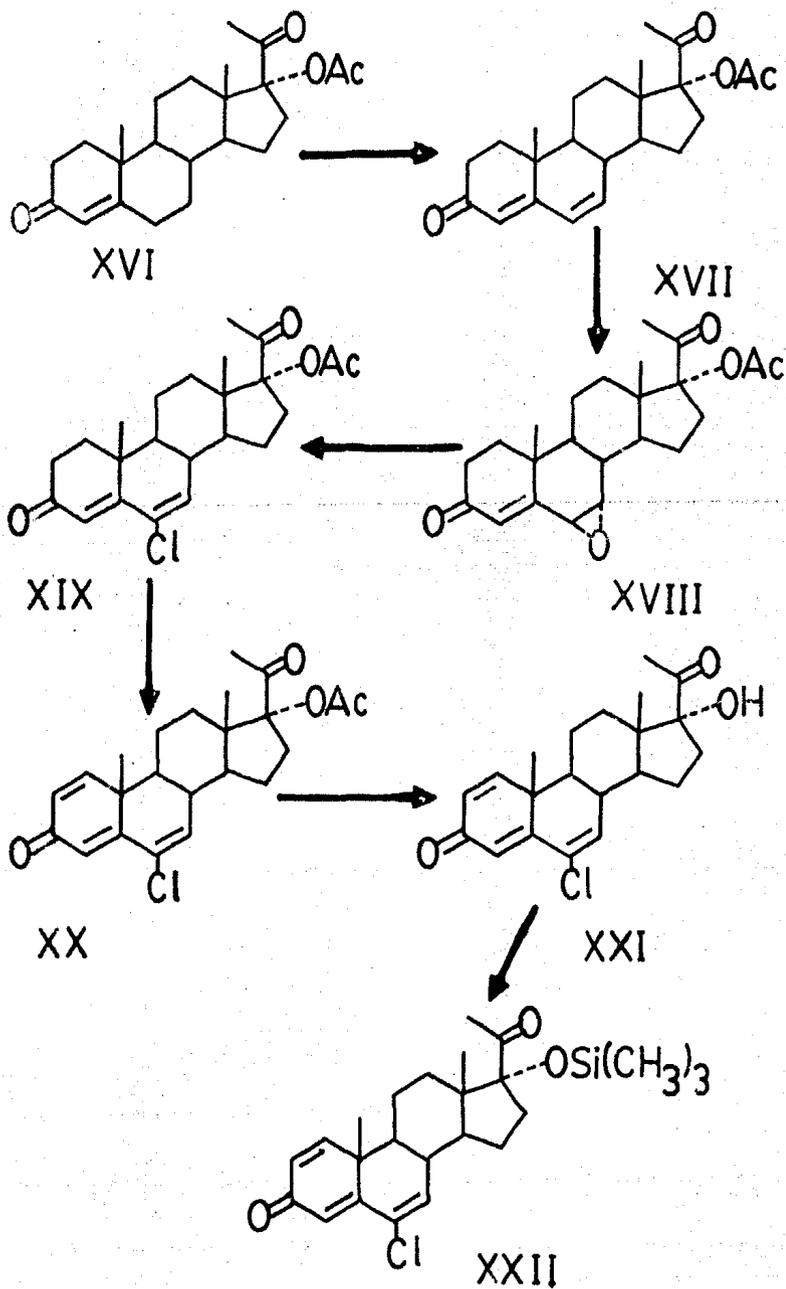
Las pruebas farmacológicas que se usan para determinar cuantitativamente los efectos antiandrogénicos, son modificaciones de las comunmente utilizadas para compuestos androgénicos. En estas pruebas se determina la inhibición producida por el compuesto antiandrogénico en relación con el crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal en ratas castradas, se puede cuantear también el crecimiento de cresta de pollo, o bien, la feminización de fetos de ratas macho inducida por el compuesto.

## **DISCUSSION**

Es este trabajo se describe la preparación de un nuevo derivado del pregnano: la 17- $\alpha$ -trimetilsililoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXII). Este compuesto tiene un sustituyente electronegativo en C<sub>6</sub>, doble ligaduras entre C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>; entre C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>, y un grupo trimetilsililoxi en posición alfa en C<sub>17</sub>. Se seleccionaron estas características, debido a que como ya se había mencionado en la parte introductoria los derivados del pregnano con grupos electronegativos en C<sub>6</sub>, doble ligadura en C<sub>1</sub>, y un grupo voluminoso en C<sub>17</sub> (tal como; Acetoxi-, Propoxi-, Butiroxi-, Trimetilsililoxi-, etc.), presentan actividad farmacológica antiandrogénica. Cuando se trató de introducir derivados del ácido benzoico, (p-nitro, p-metoxi, p-bromo), no fué factible de preparar dichos ésteres.

Por otro lado, y debido a que la 17- $\alpha$ -acetoxi-progesterona es una materia prima barata y disponible en el mercado, se le seleccionó como la materia prima de la ruta sintética descrita en este trabajo.

# ESQUEMA GENERAL



El primer paso de la ruta sintética para obtener la 17- $\alpha$ -trimetilsililoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXII), fué la transformación de la 17- $\alpha$ -acetoxi-progesterona (XVI), a la dienona de conjugación lineal correspondiente (XVII).

Tomando en cuenta que uno de los pasos involucrados en la oxidación de la 17- $\alpha$ -acetoxi-progesterona, es la formación del enol, se utilizó cloranilo<sup>(10)</sup> como oxidante y se recurrió al uso de una combinación de disolventes: ácido (ácido acético), e inerte (tolueno), el primero para favorecer la formación del enol, además de que la hidroquinona reducida (proveniente del cloranilo), cristaliza de ácido acético, con la consiguiente fácil separación de la mezcla de reacción. La relación entre estos dos disolventes fué de 40-10 respectivamente<sup>(9)</sup>. Al efectuar la reacción se obtuvo la dienona con un rendimiento de 75.54%. El compuesto se distinguió por presentar las siguientes características: en el espectro de ultravioleta muestra una  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 285nm (banda característica de absorción de este tipo de cromóforo)<sup>(17)</sup>. En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las siguientes bandas: 1650  $\text{cm}^{-1}$  producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbo

nilo  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  conjugado,  $1650 \text{ cm}^{-1}$  y  $1625 \text{ cm}^{-1}$  dadas por el dieno conjugado de  $C_4$  a  $C_7$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear la señal ancha de 6.1 ppm ( $\delta$ ), se asignó a los protones  $C_6$  y  $C_7$ .

El siguiente paso fué la transformación de la 17- $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XVII) al epóxido (XVIII). La formación del epóxido se llevó a cabo con benceno como disolvente y con ácido m-cloro perbenzoico como agente epoxidante<sup>(12)</sup>. El uso de benceno como disolvente en la reacción se explica por que favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido m-cloro perbenzoico, ya que es en esta forma como se explica que se lleve a cabo la reacción de adición electrofílica. Se obtuvo un rendimiento de 97.42% del compuesto deseado (XVIII). Este compuesto mostró las siguientes características: en el espectro de ultravioleta una  $\lambda_{\text{máx}}=243\text{nm}$  (típica de la enona cíclica esteroideal)<sup>(7)</sup>. En el espectro de infrarrojo aparecieron las siguientes bandas:  $1675 \text{ cm}^{-1}$  producida por el carbonilo en  $C_3$   $\alpha, \beta$  insaturado,  $1250 \text{ cm}^{-1}$  dada por la parte etérea del acetoxi en  $C_{17}$  y por el epóxido en  $C_6$  y  $C_7$ . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema AB, producidos por las bases del epóxido, centrado a 3.6 ppm ( $\delta$ ), con

con  $J = 6\text{Hz}$ .

El siguiente paso en la ruta sintética fué la apertura del epóxido (XVIII), pasando una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco, a través de una solución del compuesto epoxidado disuelto en cloroformo destilado, logrando con esto la formación de la clorhidrina correspondiente como intermediario, la cual bajo agitación y calentamiento ligero (para favorecer la deshidratación)<sup>(11)</sup>, dió el compuesto deseado (XIX), con un rendimiento de 65%, y presentó las siguientes características: en el espectro de ultravioleta mostró una  $\lambda_{\text{máx}}=285\text{nm}$  (típica de un sistema 4,6-dien-3-ona)<sup>(7)</sup>. En el espectro de infrarrojo se presentaron las siguientes bandas:  $1660\text{ cm}^{-1}$  originada por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilos  $\alpha,\beta-\gamma,\delta$  conjugados,  $1660\text{ cm}^{-1}$  y  $1630\text{ cm}^{-1}$  dadas por el dieno conjugado de  $C_4$  a  $C_7$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear aparecieron dos singuletes; uno a 6.5 ppm ( $\delta$ ), asignado al protón vinílico en  $C_4$ , y otro en 6.43 ppm ( $\delta$ ) asignado al protón vinílico en  $C_7$ .

El siguiente paso consistió en la deshidrogenación del compuesto (XIX), en la posición 1,2 para obtener el producto deseado (XX). La reacción se llevó a cabo con dioxano anhidro como disolvente y con DDQ

(2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona). El uso de DDQ como agente deshidrogenante tiene además la ventaja experimental de que al quedar en la forma reducida (2,3-dicloro-5,6-diciano-hidroquinona), es insoluble en acetato de etilo, con el cual se eluye el producto en una columna con alúmina; de esta manera se separa del producto obtenido. Con este método<sup>(13,15)</sup>, se obtuvo el producto (XX), con un rendimiento de 77.5%, el cual presentó las siguientes características: en el espectro de ultravioleta se observaron las siguientes bandas:  $\lambda=235$  nm asignada al sistema 1-en-3-ona,  $\lambda=260$ nm característica para el sistema 4-en-3-ona y una  $\lambda_{\text{máx}}=300$ nm debida al sistema 1,4,6-trien-3-ona. En el espectro de infrarrojo se notaron las siguientes bandas:  $1665\text{ cm}^{-1}$  característica para el carbonilo  $\alpha,\beta-\alpha',\beta'$  conjugados en la posición 3,  $1650\text{ cm}^{-1}$  para la otra conjugación del carbonilo  $\alpha,\beta-\gamma,\delta$  insaturado en  $C_3$  y  $1625\text{ cm}^{-1}$  producida por  $C=C$  en  $C_1$  y  $C_4$ . En el espectro de resonancia magnética nuclear aparecieron dos dobletes producidos por los hidrógenos de  $C_1$  y  $C_2$ , en 7.3 ppm ( $\delta$ )  $J=15$ Hz debido al hidrógeno de  $C_1$ , ligeramente traslapada con el hidrógeno de  $C_4$  y a 6.5 ppm ( $\delta$ )  $J=15$ Hz debido al hidrógeno en  $C_2$ , ligeramente traslapada con la señal del protón en  $C_7$ .

El siguiente paso fue la hidrólisis del éster en

posición 17 del compuesto (XX). Esta hidrólisis se llevó a cabo de la manera usual, es decir, con hidróxido de sodio en metanol acuoso a reflujo, no fue necesario emplear una hidrólisis en condiciones más suaves, ya que no existían otros grupos vulnerables en la molécula. La base (el hidróxido de sodio), favorece la hidrólisis del éster ya que, proporciona la especie fuertemente nucleofílica ( $\text{OH}^-$ ) que se necesita para que se lleve a cabo la reacción. El rendimiento obtenido del compuesto deseado (XXI), fue de 70%. Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta las siguientes bandas  $\lambda=265\text{nm}$  característica para el sistema 4-en-3-ona, y una  $\lambda_{\text{máx}}=298\text{nm}$  debido al sistema 1,4,6-trien-3-ona. En espectro de infrarrojo aparecieron las siguientes bandas:  $3450\text{ cm}^{-1}$  asignada al grupo hidroxilo en la posición 17,  $1665\text{ cm}^{-1}$  producida por el carbonilo de la posición 3, típica de carbonilos  $\alpha,\beta-\alpha',\beta'$  conjugados,  $1650\text{ cm}^{-1}$  para la otra conjugación  $\alpha,\beta-\gamma,\delta$  del carbonilo en  $\text{C}_3$ , y  $1625\text{ cm}^{-1}$  producida por el enlace  $\text{C}=\text{C}$  en  $\text{C}_1$  y  $\text{C}_4$ . En el espectro de RMN se observó una señal que integra para un hidrógeno a  $318\text{ ppm}$  ( $\delta$ ), asignada al protón del OH en  $\text{C}_{17}$ .

El último paso de esta ruta sintética, para obtener la  $17\alpha$ -trimetilsililoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXII), fue la trimetilsililación<sup>(15)</sup> de la  $17$ -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXI), usando trimetilclorosilano como agente sililante,

y piridina como disolvente y aceptor de ácido clorhídrico. El uso de piridina como aceptor de ácido clorhídrico tiene la ventaja experimental de que al quedar como sal (clorhidrato de piridinio), es insoluble en acetato de etilo con el cual se eluye en cromatografía de capa fina. De esta manera se obtuvo el compuesto (XXII), el cual se distinguió por presentar las siguientes características: en el espectro de ultravioleta mostró una  $\lambda=256\text{nm}$  (característico para un sistema 4-en-3-ona), y una  $\lambda_{\text{máx}}=300\text{nm}$  (debida al sistema 1,4,6-trien-3-ona). En el espectro de infrarrojo se pudieron observar las siguientes bandas: desapareció la banda arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  característico de hidroxilo (materia prima),  $1650\text{ cm}^{-1}$  producida por el carbonilo en la posición 3, típica de carbonilo  $\alpha,\beta-\gamma,\delta$  conjugado,  $1250\text{ cm}^{-1}$  se asignó a la unión Si-CH<sub>3</sub>,  $1100\text{ cm}^{-1}$  a la unión Si-O-C. En el espectro de resonancia magnética nuclear prácticamente solo desapareció la señal asignada al protón del OH.

**PARTE EXPERIMENTAL**

## Notas.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en los aparatos "Fisher-Jones" y Buchi-SMP-20 y no están corregidos.

Los espectros de ultravioleta (UV) se corrieron en cloroformo en un espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin-Elmer 202 automático de doble haz.

Las rotaciones específicas ( $[\alpha]_D^{20}$ ) se determinaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241. Los disolventes usados fueron metanol para los dos primeros compuestos y cloroformo para los demás.

Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrofotómetro Varian Em 390, en deuterocloroformo, con tetrametil silano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm ( $\delta$ ).

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

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice Merck, o bien en alúmina neutra.

17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XVII).

A 4 g (10.75 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (17-acetoxi-4-pregnen-3,20-diona) (XVI), se adicionaron 2.8 g (11.38 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno, la mezcla resultante se calentó a reflujo por una hora. Se enfrió con un baño externo, se filtró con ayuda de vacío la 2,3,5,6-tetraclorohidroquinona y el filtrado se vertió sobre 200 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 11% (p/v). La mezcla anterior se extrajo seis veces con cloroformo; el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico, se filtró y se lavo con éter isopropílico. Se obtuvieron de esta manera 3.02 g de (XVII), (75.54% del teórico).

pf=224-226°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}}=285\text{nm}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -40.7$ . M: m/e 370. IR: 2960  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C-O,  $\text{C}_{22}$ ), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C-O,  $\text{C}_{20}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C-O,  $\text{C}_3$ ), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C-C,  $\text{C}_{4,6}$ ), 1450 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-O, acetoxi en  $\text{C}_{17}$ ). RMN: 6.1,s(6CH, 7CH); 5.65,s(4CH); 2.05,s(23 $\text{CH}_3$ ); 2.0,s(21 $\text{CH}_3$ ); 11,2(19 $\text{CH}_3$ ); 0.7,s(18 $\text{CH}_3$ ).

17 $\alpha$ -acetoxi-6,7 $\alpha$ -epoxi-4-pregnen-3,20-diona (XVIII).

A una suspensión de 2 g (5.4 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (XVII) en 10 ml de benceno sometida a agitación y reflujo, se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 2.5 g (14.5 mmol) de ácido m-cloro perbenzoico en 30 ml de benceno, finalizada la adición, se reflujo la mezcla de reacción por 2 horas más. Después se enfrió a 30°C, se llevó a un volumen de 50 ml con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidróxido de sodio en agua al 2% (p/v); la capa acuosa se extrajo 3 veces más con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmente el disolvente en rotavapor. Al sólido resultante se le agregó éter isopropílico y se le molió hasta formar un polvo fino, se filtró y lavó con éter isopropílico. El método descrito anteriormente condujo a 2.03 g del compuesto (XVIII) (97.42% del teórico).

pf=165-168°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}}$ =243nm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ =-21.7 M:  
 m/e 386. IR: 2920  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>22</sub>),  
 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>20</sub>), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C O, C<sub>3</sub>, C C, C<sub>4</sub>),  
 1480 y 1735  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C O, acetoxi en  
 C<sub>17</sub> y epóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>). RMN: 6.1,s (4CH); 3.6 (cen-  
 tro de sistema AB, J=6Hz); 2.1,s (23CH<sub>3</sub>); 2.02,s (21CH<sub>3</sub>);  
 1.05,s (19CH<sub>3</sub>); 1.02,s (18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (XIX).

A una solución de 1.9 g (4.9 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-6,7 $\alpha$ -epóxi-4-pregnen-3,20-diona (XVIII), disueltos en 38 ml de cloroformo destilado, sometida a agitación y a temperatura ambiente, se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso y seco por un lapso de una hora. Terminada la adición se agita a temperatura ambiente por cuatro horas más. Después de ese tiempo, la mezcla se extrae con cloroformo, el extracto orgánico se lava con una solución de bicarbonato de sodio en agua al 15% (p/v), se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en rotavapor a sequedad. Al residuo resultante se le agrega éter isopropílico para cristalizar, los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter isopropílico y se secan. Obteniéndose de esta manera 1.3 g de (XIX) (65% del teórico).

pf=148-151°C. UV: 285nm.  $[\alpha]_D^{20} = -30$ . M: m/e=404.5.  
 IR: 750 cm<sup>-1</sup> (C-Cl, C<sub>6</sub>), 1660 y 1620 cm<sup>-1</sup> (dieno conjugado de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>), 2960 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>20</sub>), 1250 cm<sup>-1</sup> (C O, de acetoxi en C<sub>17</sub> y epóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 1460 y 1375 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>). RMN: 6.5, s (4CH); 6.43, s (7CH); 2.1, s (23CH<sub>3</sub>); 2.05, s (21CH<sub>3</sub>); 1.2, s (19CH<sub>3</sub>); 0.7, s (18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XX).

Se disolvieron 1.6 g (3.9 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona (XIX) y 1.6 g de DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) en 161 ml de dioxano anhidro. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 horas<sup>(15)</sup>. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró, y se eliminó el disolvente en rotavapor. El residuo se disolvió en cloroformo y se paso por una columna con 65 g de alúmina neutra. Se eluyó con acetato de etilo, se evaporó el disolvente, el residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico, se filtró y se lavó con éter isopropílico. Se obtuvieron de esta manera 1.23 g de compuesto (XX) (77.5% del teórico).

pf=155-157°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}}$ =235, 260 y 300nm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61$ .  
 M: m/e=402.5. IR: 2925 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1735 cm<sup>-1</sup> (acetato en C<sub>17</sub>), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>20</sub>), 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O, C<sub>3</sub>), 1625 cm<sup>-1</sup> (C=C, en C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>), 1250 cm<sup>-1</sup> (C-O, C<sub>17</sub>).  
 RMN: 6.38,s (4CH y 7CH); 7.3,s (1CH) J=15Hz; 6.5,d (2CH) J=15Hz; 2.1,s (23CH<sub>3</sub>); 2.05,s (21CH<sub>3</sub>); 2.1,s (19CH<sub>3</sub>); 0.75,s (18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXI).

A 2.0 g (5.5 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XX), en 150 ml de metanol se le adicionaron 100 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 2% (p/v); la mezcla resultante se calentó a reflujo por tres horas. Se enfrió y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, después se lavó tres veces con agua la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico. Resultando así 1.25 g del compuesto (XXI) (70% del teórico).

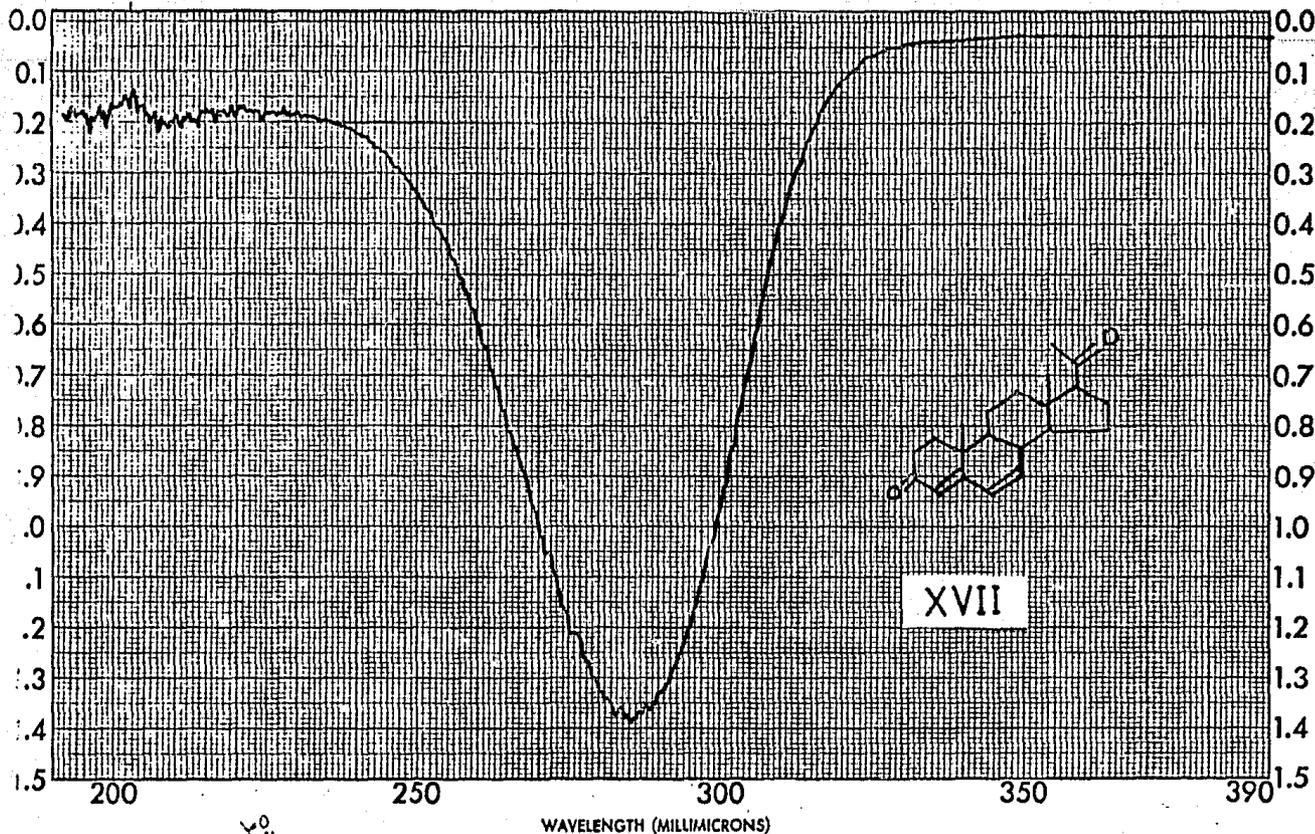
pf=136-138°C. IR: 3450  $\text{cm}^{-1}$  (-OH, C<sub>17</sub>), 2925  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, C<sub>20</sub>), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, C<sub>3</sub>), 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C, C<sub>1</sub> y C<sub>4</sub>), 1460  $\text{cm}^{-1}$  y 1375  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 750  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl). RMN: 3.18,s (OH, C<sub>17</sub>); 7.3,d 9H J=9Hz; 6.82,s (4H); 6.5,d (2H) J=9Hz; 3.8,s (17OH); 2.35,s (21CH<sub>3</sub>); 1.23,s (19CH<sub>3</sub>); 1.85,s (18CH<sub>3</sub>).

17 $\alpha$ -trimetilsililoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (XXII).

A una solución de 1 g (2.7 mmol) de 17 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona, en 5.58 ml de piridina destilada, se agregaron 1.5 g (13.82 mmol; 1.73 ml) de trimetilclorosilano a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 24 horas, se evaporó la piridina en rotavapor hasta sequedad, el residuo sólido se disolvió en acetato de etilo, y se purificó por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice activada, eluyéndose con un sistema 60% benceno-40% acetato de etilo; se raspó de la placa el producto y se extrajo con acetato de etilo, se filtró, se evaporó el disolvente en rotavapor, y se cristalizó de acetato de etilo-hexano. Se obtuvieron 1.47 g del compuesto (XXII) (74% del teórico).

pf=174-176°C. UV:  $\lambda_{\text{máx}}$ =300nm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ =-9.3. M: m/e=432.5. IR: 2920  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\text{C}_3$ ), 1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O,  $\text{C}_{20}$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  y 840  $\text{cm}^{-1}$  (Si- $\text{CH}_3$ ), 1105  $\text{cm}^{-1}$  (Si-O-C). RMN: 6.96 d, J=24Hz (1CH); 6.32 d, J=24Hz (2CH); 6.94 s, (4CH); 6.16 s, (7CH); 2.02 s, (21 $\text{CH}_3$ ); 1.01 s, (19 $\text{CH}_3$ ); 0.5 s, (18 $\text{CH}_3$ ), 6.9 d (1CH) J=9Hz; 6.43 s (4CH); 6.1 d (2CH) J=9Hz; 2.0 s (21 $\text{CH}_3$ ); 1.1 s (19 $\text{CH}_3$ ); 0.5 s (18 $\text{CH}_3$ ).

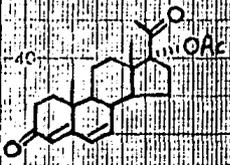
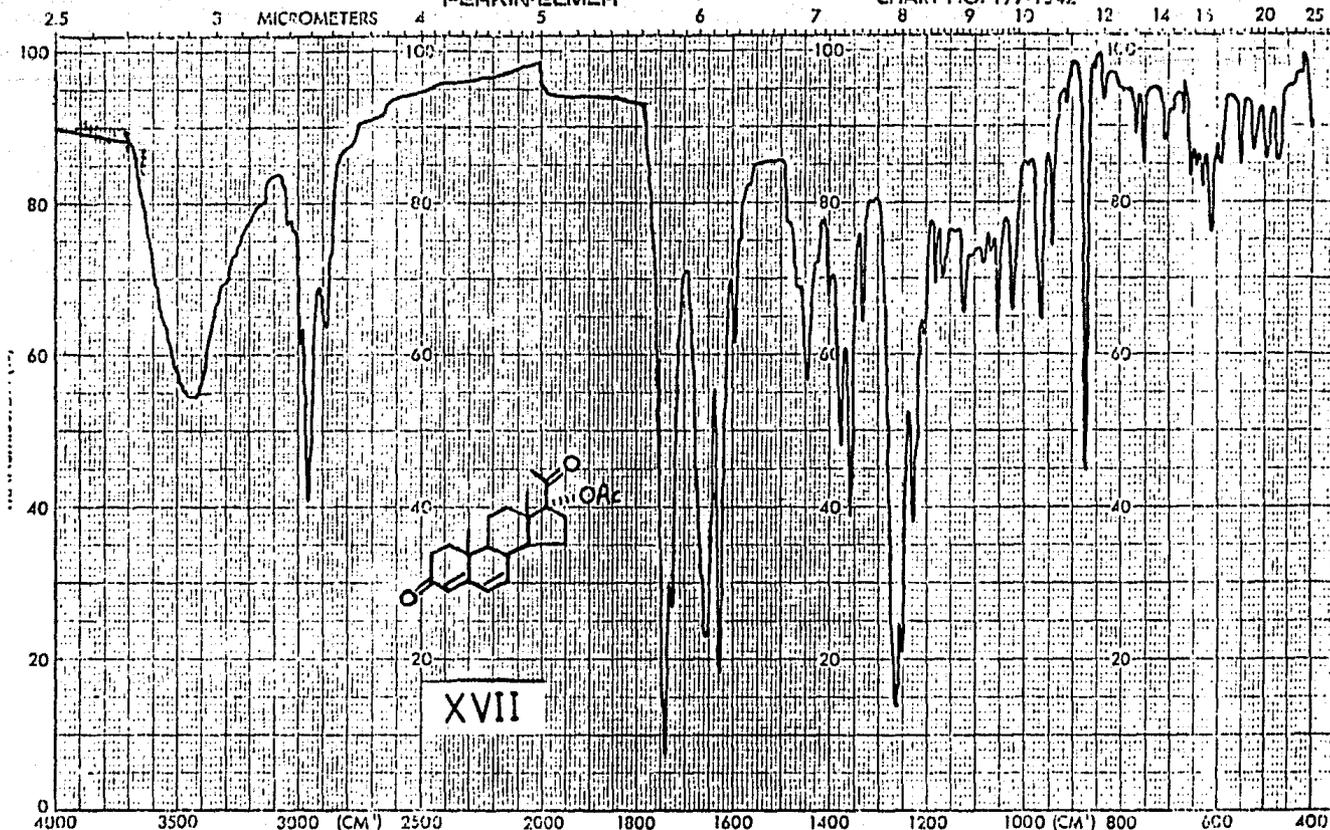
## **ESPECTROSCOPIA**



SAMPLE <u>4551</u>	CURVE NO. <u>4551</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>ell/td</u>
ORIGIN <u>Don F. Juring Casan</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>2.5</u>	DATE <u>7 6 52</u>
SOLVENT <u>acetone</u>	CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS	
	REFERENCE <u>acetone</u>		

PERKIN-ELMER

CHART NO. 195-1042

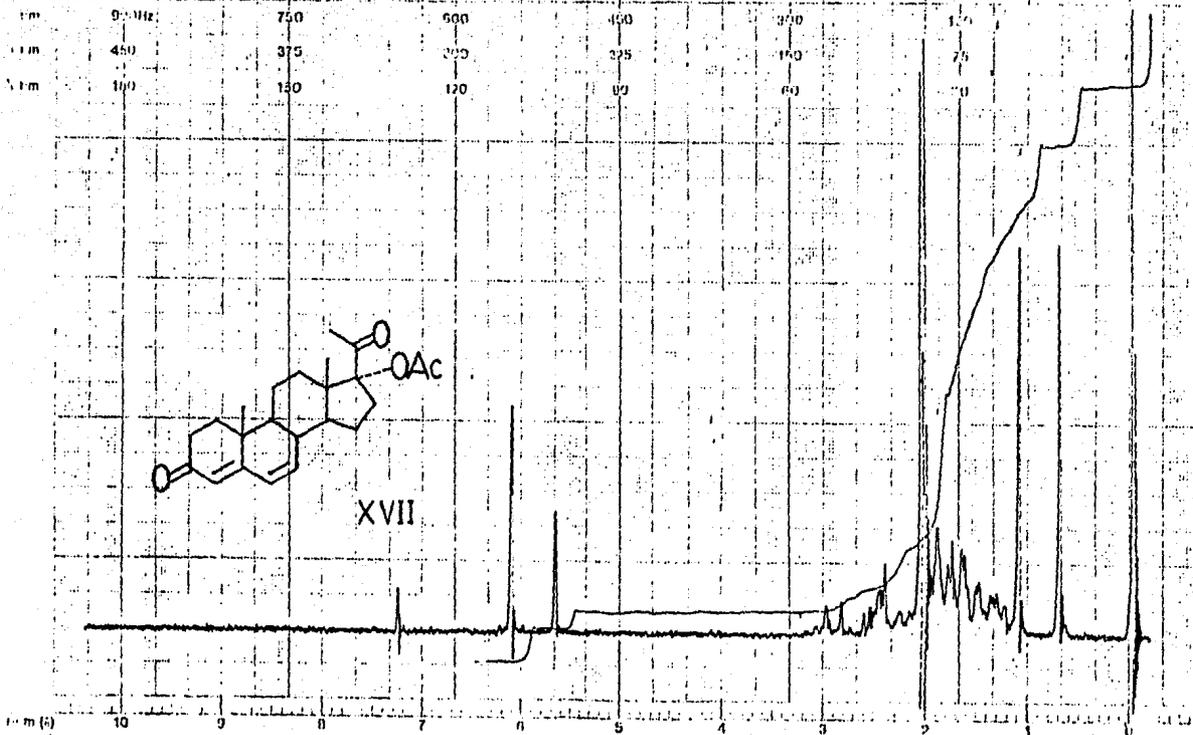


XVII

ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE <u>1.0</u>
	% T. _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>d</u>	OPERATOR <u>M. H. Smith</u> DATE? _____
SAMPLE <u>Dune 1.6.</u>	REMARKS <u>paste</u>	SOLVENT <u>KCl</u>	CELL PATH. _____
ORIGIN <u>Case 1015 Sweden</u>		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>see?</u>

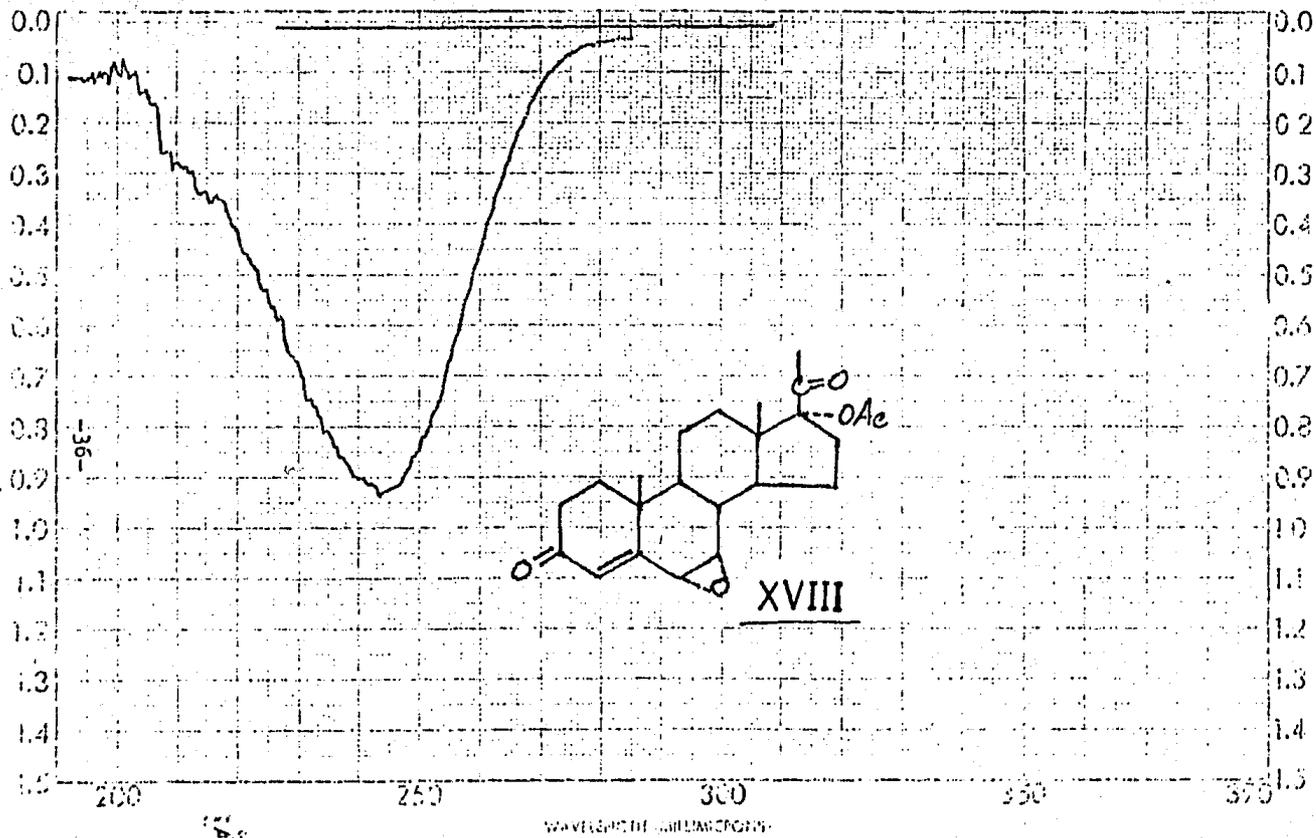
START OF SWEEP

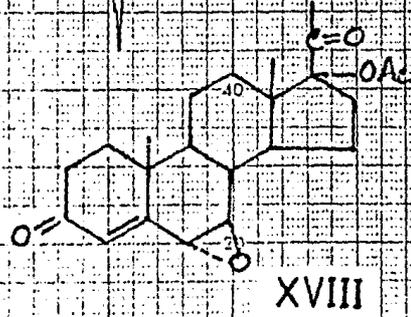
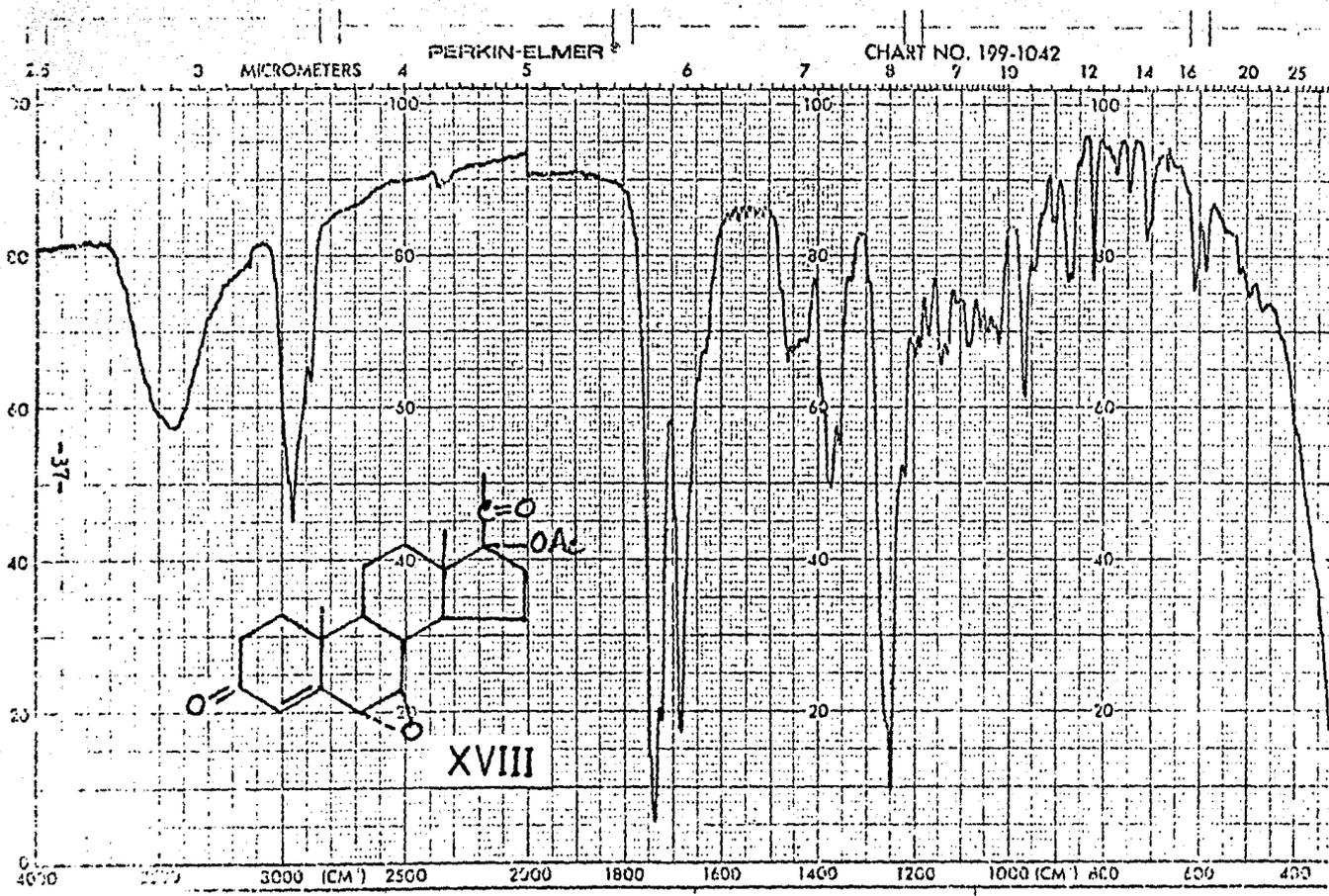
END OF SWEEP



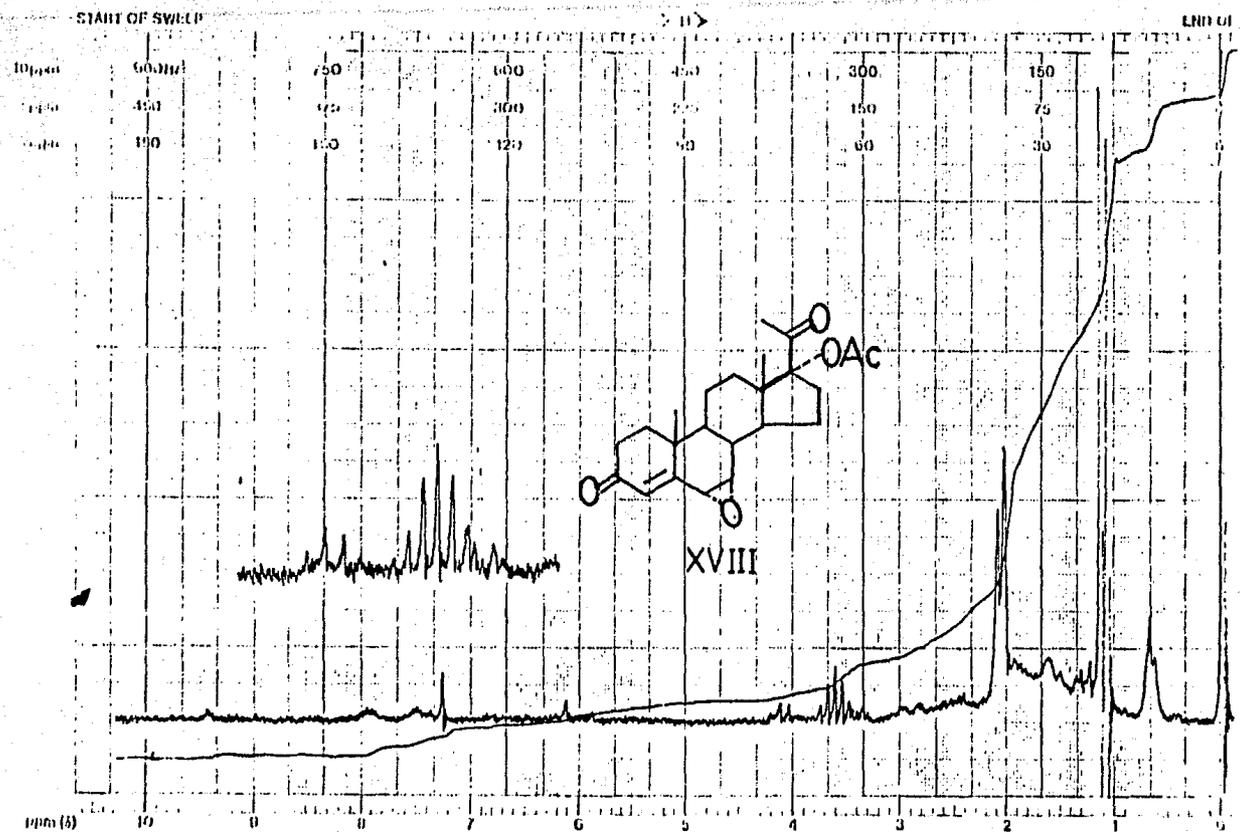
CH P35 \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 2.3 x 10<sup>10</sup> SWEEP TIME 5 min HUCIFUS "H"  
 RF POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 0.5 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS  
 SAMPLE P37 \_\_\_\_\_ ppm  
 SAMPLE POWER \_\_\_\_\_ mW

SAMPLE: Leaf, Ex. 10 OPERATOR: A. J. ...  
 DATE: 3-1-68  
 SOLVENT: ...

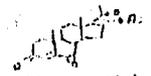


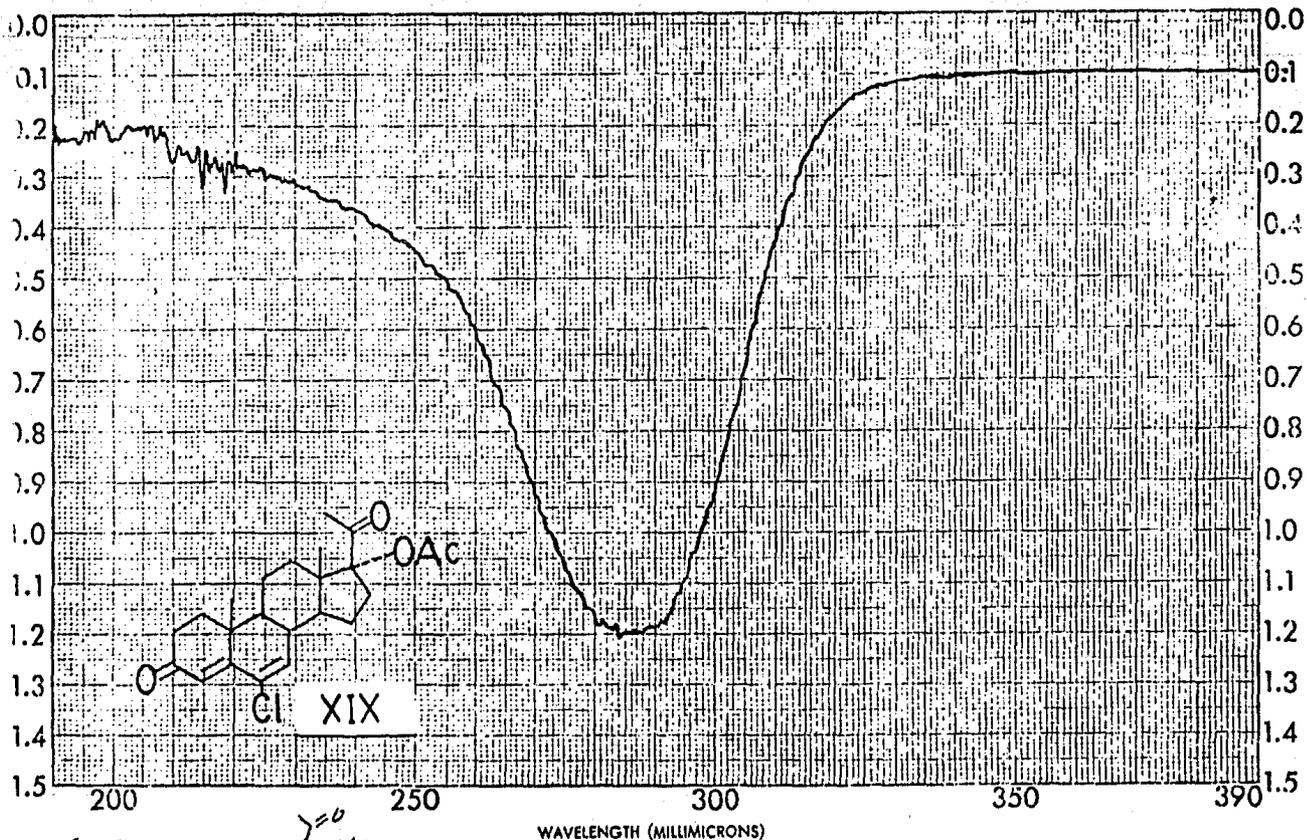


MODEL 4000  
 Varian Instrument Division  
 Palo Alto, California



LOCK POS.	ppm	SPECTRUM AMPL. 2.5 x 1000	SWEEP TIME	5	min	TRIGGER	14	SAMPLE: <i>Jan's Filix</i>	OPERATOR
LOCK POWER	mG	FREQ.	0.05	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS
DEMODULATED	ppm	RF POWER	0.05	mG	FREQ. SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP.	A °C
DEMODULATED POWER	mG							SOLVENT: <i>CDCl<sub>3</sub></i>	DATE: <i>15-</i>
									SPECIMEN

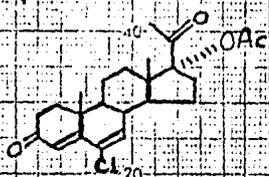
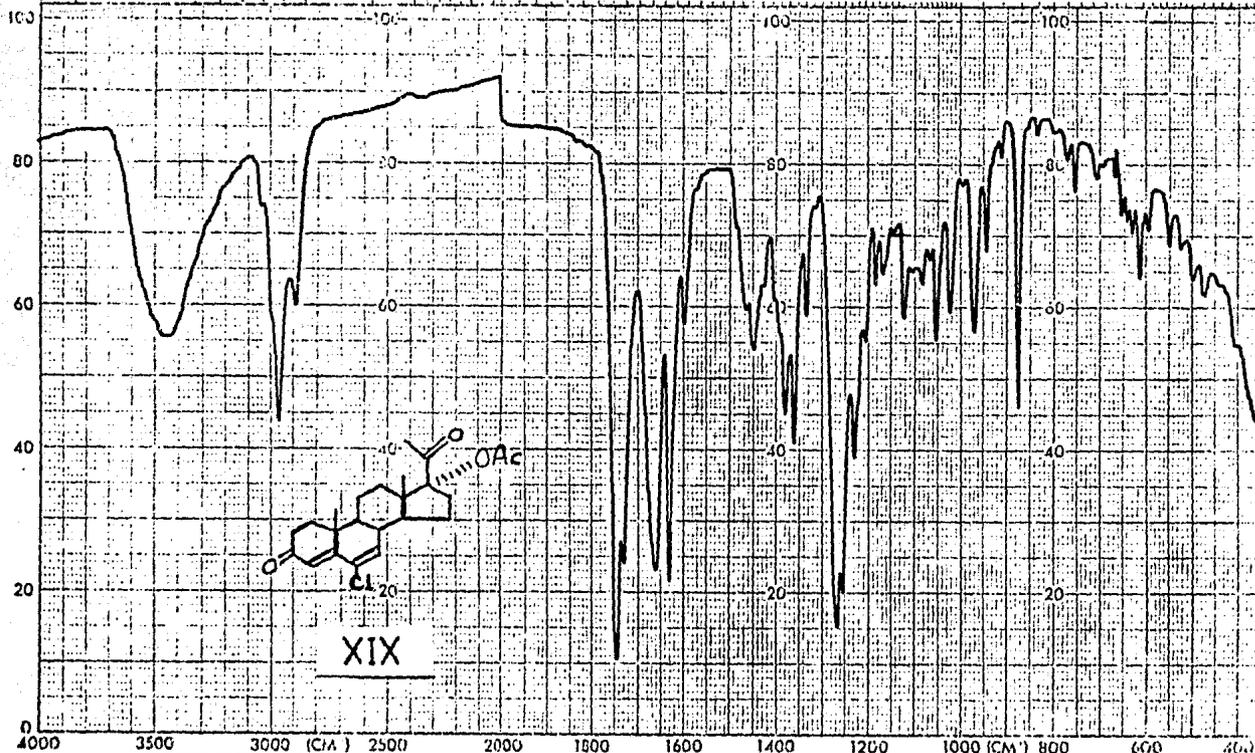




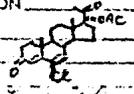
SAMPLE  (1)	CURVE NO. 5194	SCAN SPEED rap.	OPERATOR Chub
ORIGIN Alicia H. S. Sandoz	CONC. qualitative	SLIT # 25	DATE 11/11/51
SOLVENT MeOH	CELL PATH 1cm	REMARKS	
	REFERENCE MeOH		

2.5 3 MICROMETERS 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 20 25

CHART NO. 199-1042



XIX

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION		EXPANSION		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE
SAMPLE ORIGIN		% T. <u>ABS</u>		SIT PROGRAM <u>W</u>	OPERATOR <u>Stewart</u> DATE
REMARKS <u>possible</u>			SOLVENT <u>ABS</u>	CONCENTRATION	CELL PATH
					REFERENCE <u>an</u>

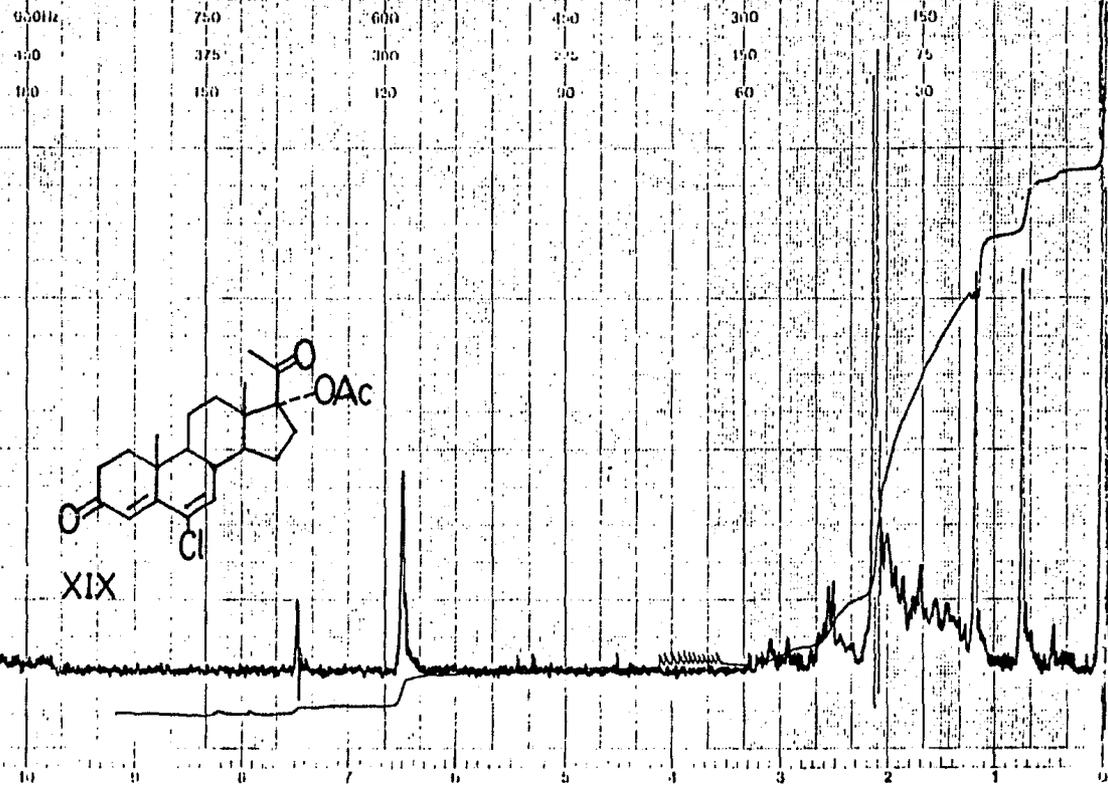
varian instrument division pac. airc. california

START OF SWEEP

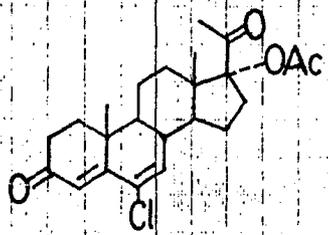
> H <

FIG. 21

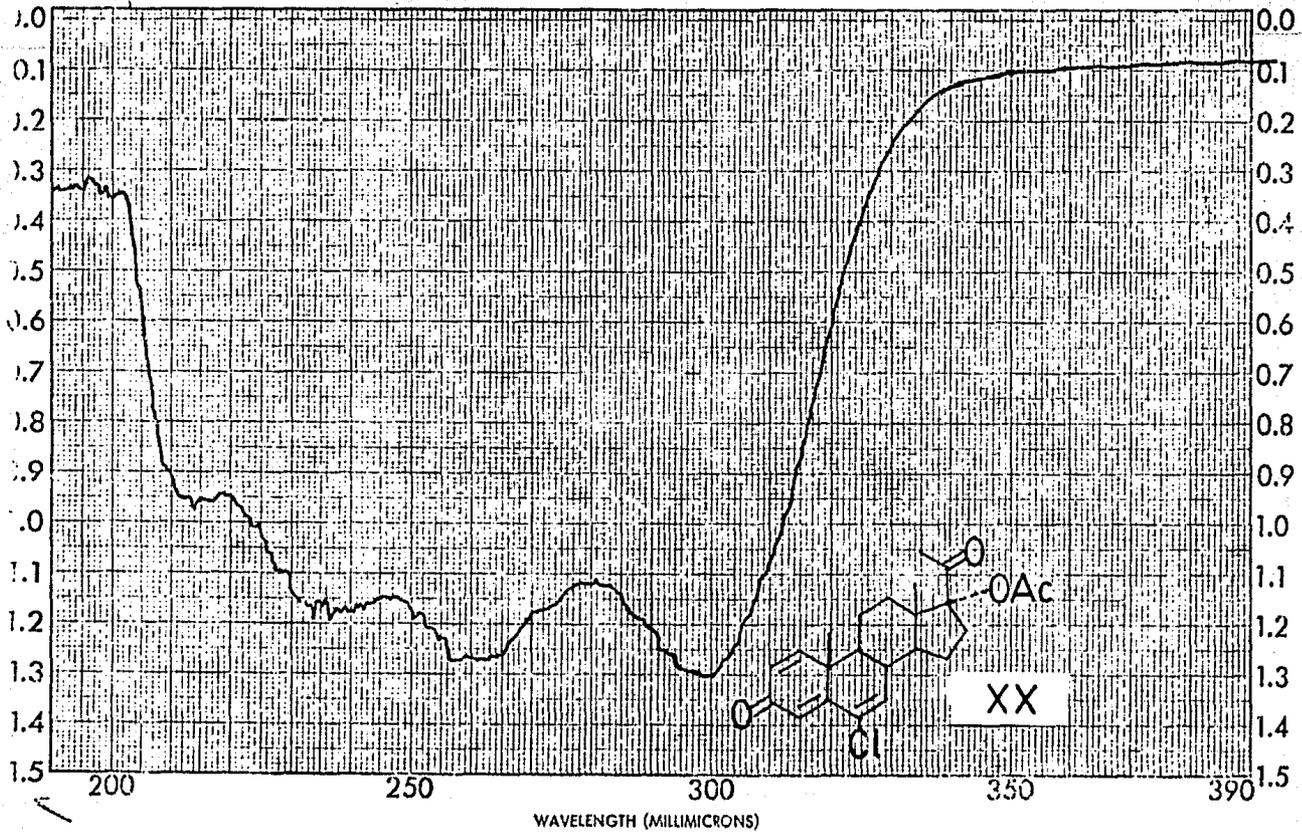
60 ppm  
40 ppm  
20 ppm



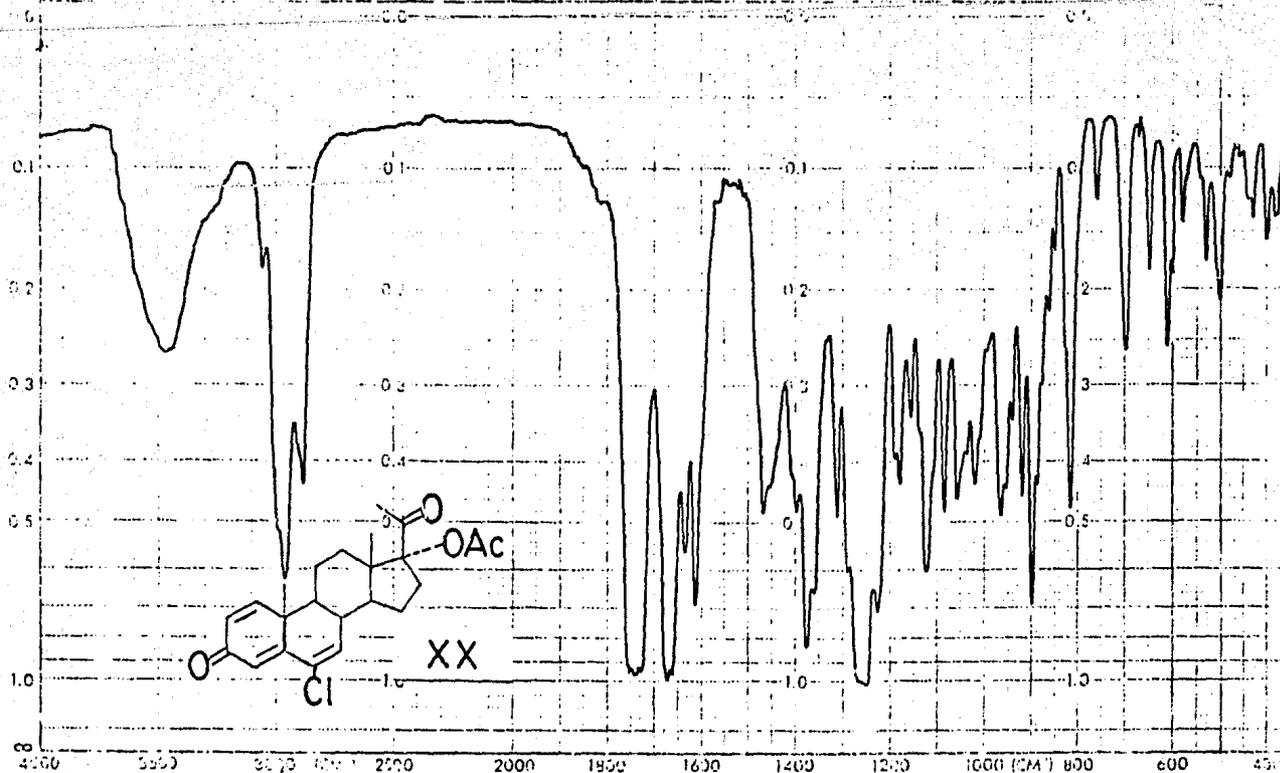
XIX



10.0 PPM	ppm	SPECTRUM AMPL. 2	1000	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	<sup>1</sup> H	SAMPLE	<i>Environ</i>	OPERATOR
10.0 POWER	dB	FILTER	0.05	SEC	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO REF.	TMS		DATE
10.0 PPM	ppm	1.0000	0.01	dB	END OF SWEEP	0	ppm	SAMPLE TEMP	0	°C	SOLVENT

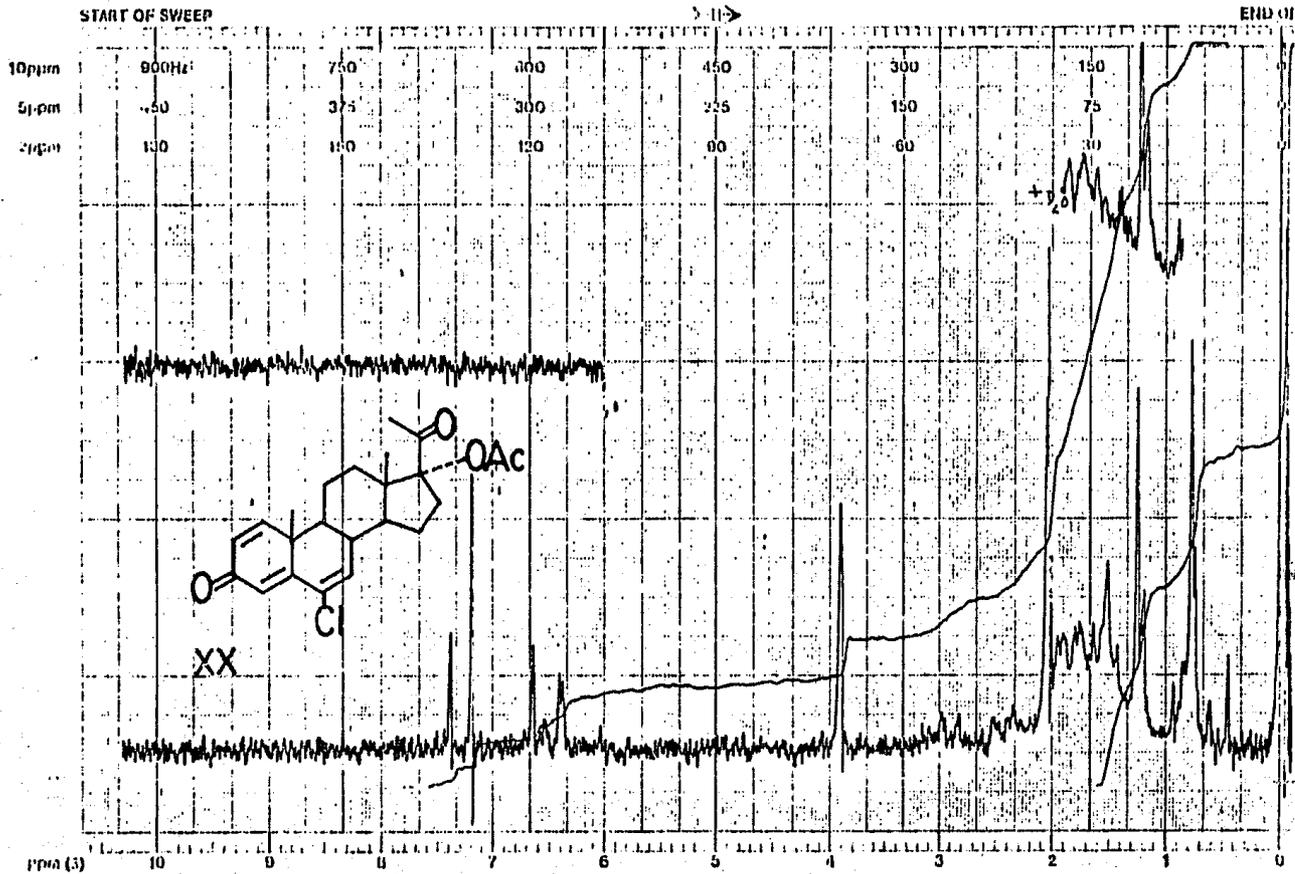


SAMPLE <u>A'U</u>	CURVE NO. <u>5197</u>	SCAN SPEED <u>rapid</u>	OPERATOR <u>Selvi</u>
ORIGIN <u>M. A. H. H. H. H.</u>	CONC. <u>-</u>	SLIT <u>25</u>	DATE <u>12-10-84</u>
SOLVENT <u>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	CELL PATH <u>1 cm</u>	REFERENCE <u>chloroform</u>	REMARKS

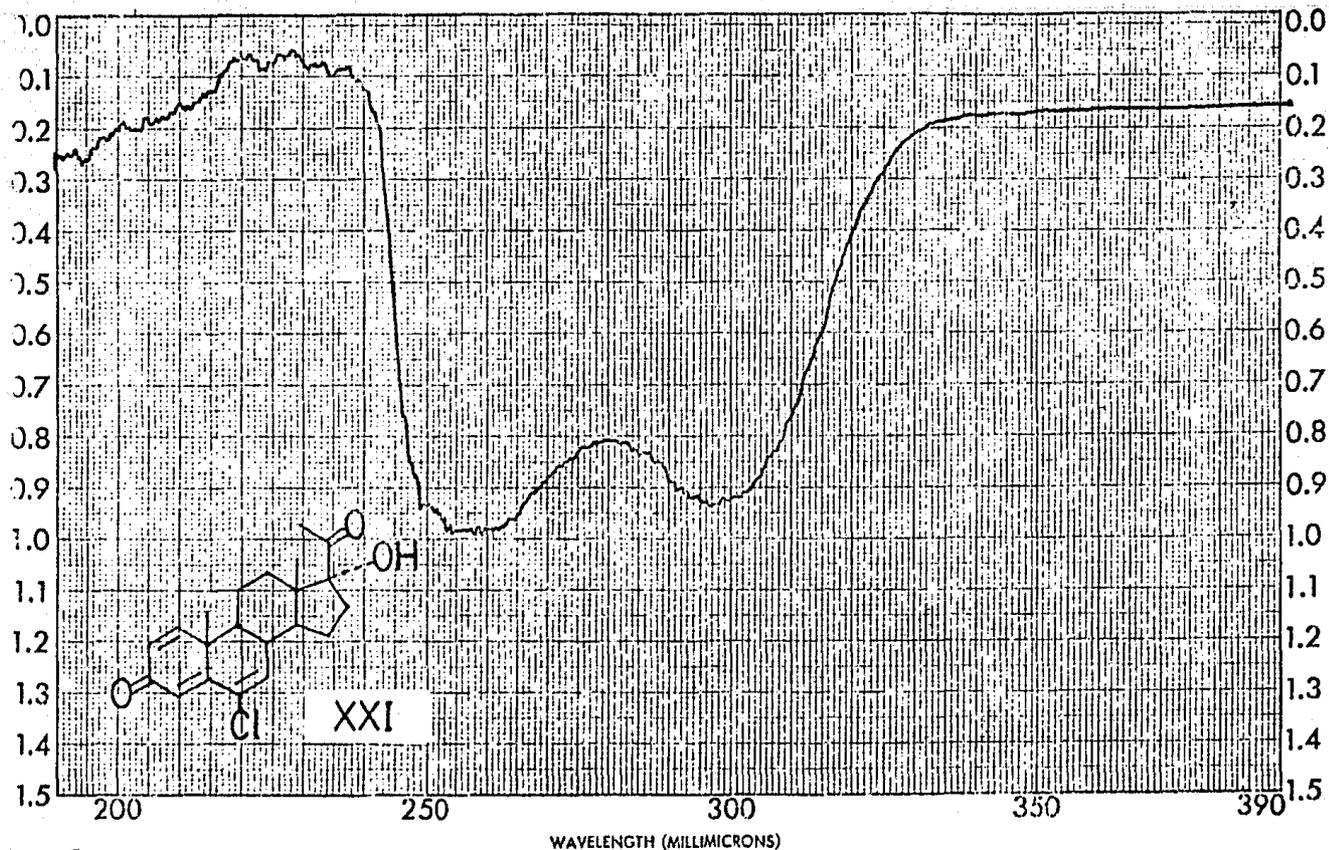


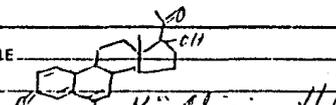
EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN
			12	SINGLE BEAM
			MULTIPLIER	TIME DRIVE
			SLIT PROGRAM	OPERATOR
SAMPLE	REMARKS	SOLVENT	CELL PATH	DATE
Chlorogenic acid	pastille		Chela	
		CONCENTRATION	REFERENCE	
			air	

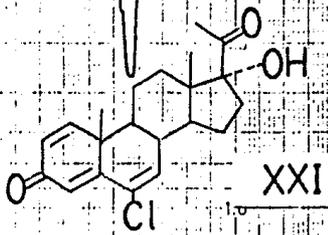
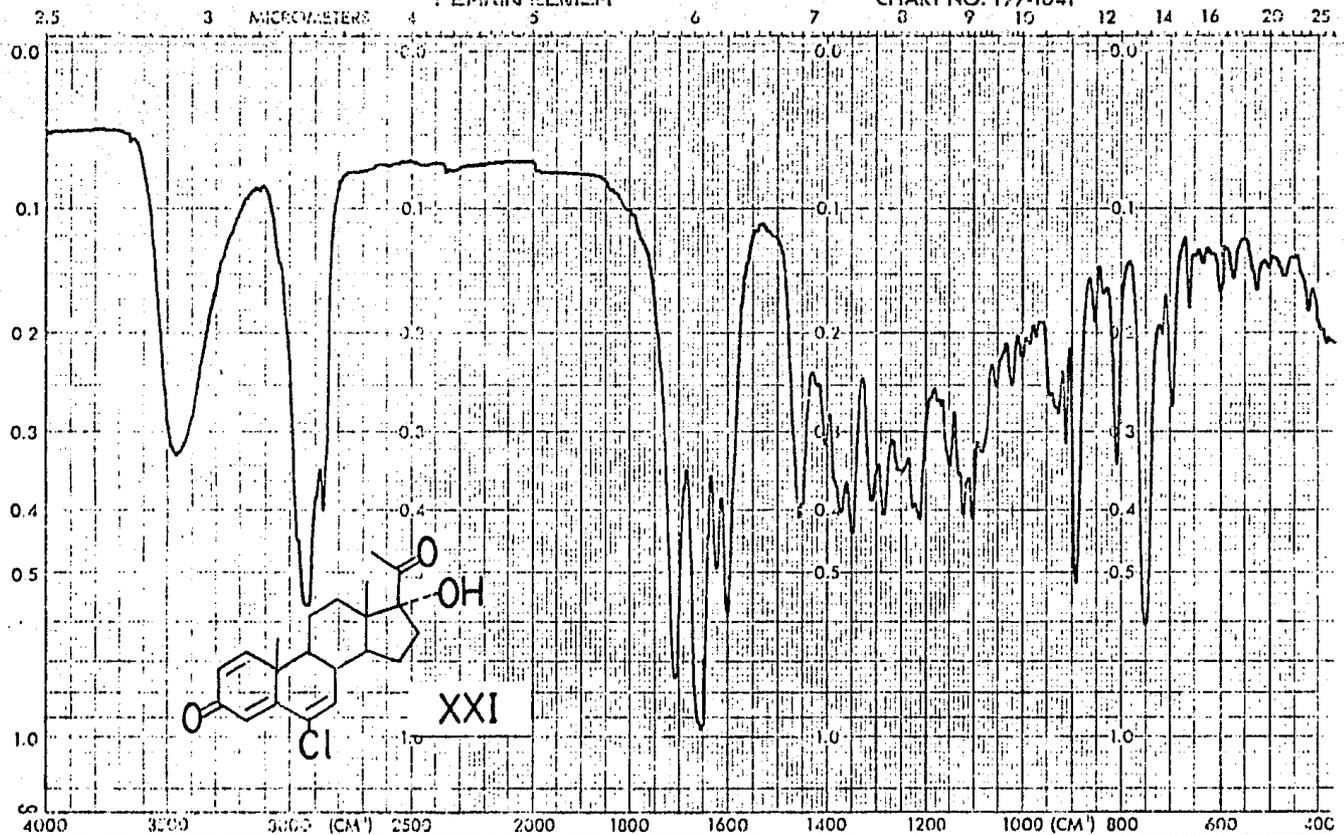
varian instrument division palo alto, california



LOCK POS. \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 6 x 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS D SAMPLE: E. Colwell OPERATOR \_\_\_\_\_  
 LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FID FWHM 0.1 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. MS DATE 12  
 DECOUPLE POS. \_\_\_\_\_ ppm REF POWER 0.13 mG LHD OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 0 °C SOLVENT: CDCl<sub>3</sub> SPECTRUM \_\_\_\_\_



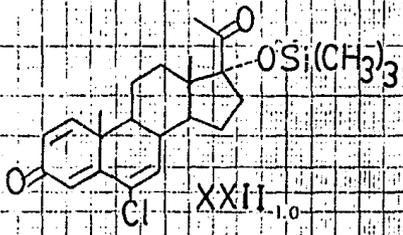
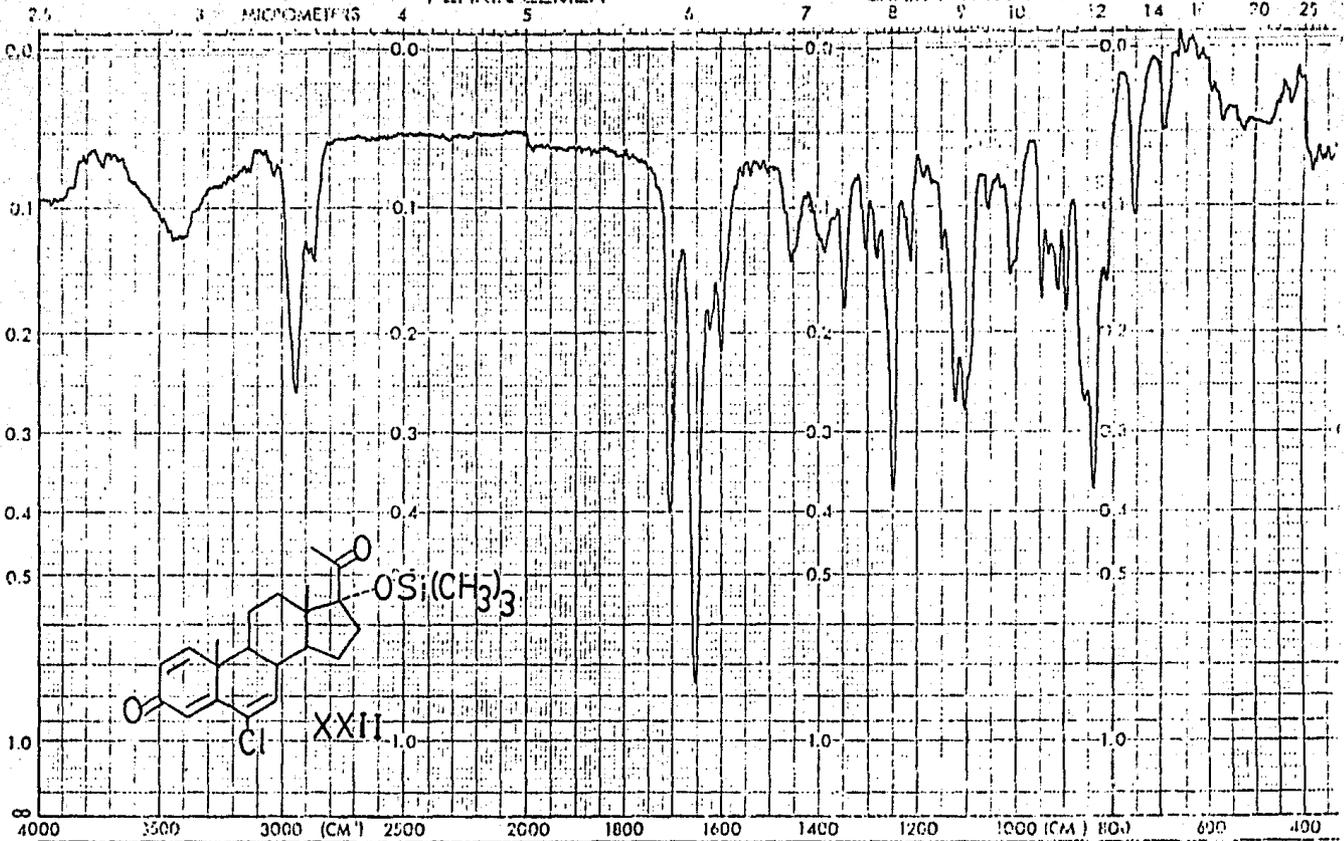
SAMPLE		CURVE NO. 5319	SCAN SPEED <i>fast</i>	OPERATOR <i>Chick</i>
ORIGIN	<i>H<sup>-</sup> Alvin H. H.</i>	CONC. <i>qualitative</i>	SLIT <i>25</i>	DATE <i>10/21/84</i>
SOLVENT	<i>CHCl<sub>3</sub></i>	CELL PATH <i>1cm</i>	REMARKS	
		REFERENCE <i>CHCl<sub>3</sub></i>		



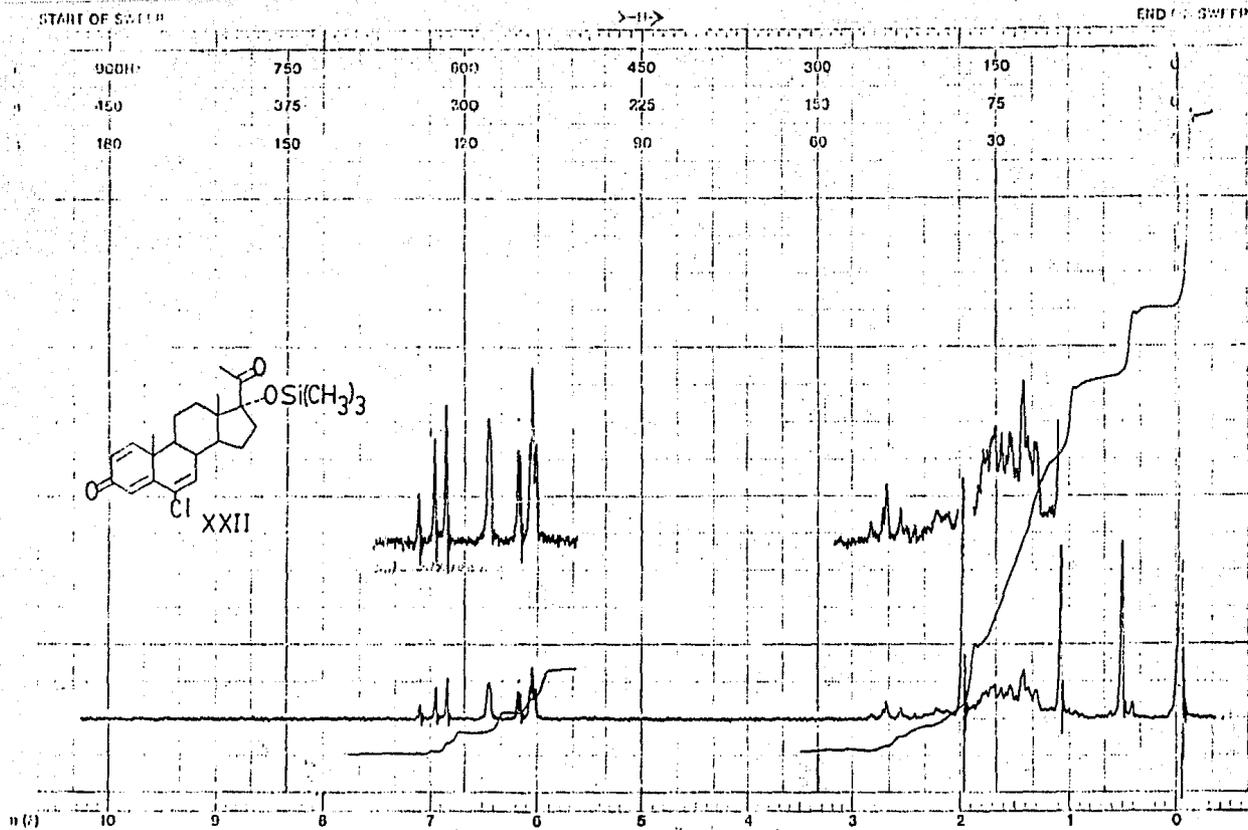
ABSCISSA EXPANSION _____ SAMPLE ORIGIN <chem>H<sup>o</sup> Clima Hd<sub>2</sub> C.</chem>		ORDINATE EXPANSION _____ % T. _____ ABS _____		SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SPLIT PROGRAM <u>N</u>		REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>P. Lich</u> DATE _____	
REMARKS <u>Substance</u>				SOLVENT _____ CONCENTRATION _____		CELL PATH _____ REFERENCE <u>abs</u>	







EXPANSION	ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN	SINGLE BEAM
	<i>0-5000</i>		<i>12</i>		
	<i>0-5000</i>		MULTIPLIER	TIME DRIVE	
			<i>1</i>		
SAMPLE ORIGIN	REMARKS	CONCENTRATION	SLIT PROGRAM	OPERATOR	DATE
<i>Enrique Hernandez</i>	<i>Patilla</i>	<i>R.D.</i>	<i>0</i>	<i>Chela</i>	<i>11/23</i>
				CELL PATH	REFERENCE
				<i>acid</i>	



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

NUC.	ppm	SPECTRUM AMPL. 7	SWEEP TIME 5	min	NUCLEUS <sup>1</sup> H	SAMPLE: Emigun A.	OPERATOR <i>Aljendrain</i>
POWER	mG	FILTER	SWEEP WIDTH 10	ppm	ZERO REF. 0	<i>Me Me Me</i>	DATE 14-11-60
PHASE POS.	ppm	RF POWER	END OF SWEEP 0	ppm	SAMPLE TEMP. A	<i>OC Me</i>	SPECTRUM NO. 911
HEATING POWER	mG				SOLVENT: CDD <sub>2</sub>		

## **CONCLUSIONES**

Se logró el objetivo fundamental de este trabajo que como se había dicho al principio, era la preparación de un nuevo derivado de la progesterona, con el propósito de hacer estudios posteriores de actividad antiandrogénica en animales.

Este nuevo derivado de la progesterona con actividad antiandrogénica potencial es:

La 17 $\alpha$ -trimetilsililoxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Briggs, M.H. and Brotherton, J. Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press. New York, (1970).
2. Burguer, A. Medicinal Chemistry. 3<sup>rd</sup> edition. John Wiley and Sons, Inc. New York, (1970).
3. Garong, W.F. and Martin, L. Frontiers in Neuroendocrinology. Oxford University Press. New York, (1969).
4. Fried, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York, (1972).
5. Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden Dan, Inc. San Francisco, (1963).
6. Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy, Holden Day, Inc. San Francisco, (1964).
7. Klyne, W. Química de los Esteroides. Compañía Editorial Continental, S.A. Madrid, España, (1970).
8. Creswell, C.J., et al. Spectral Analysis of Organic Compounds. 2<sup>nd</sup> edition, Burgess Minneapolis, Min., (1972).
9. Sprecht, H., et al. Preparation of 4,6-3-oxo Steroids. Chemical Abstracts, 64, 14245, (1966).
10. Agnello, E.J. and Laubach, G.D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil. Journal of American Chemical Society, 82, 4293, (1960).

11. Schering, A.G. Selective Epoxidation of Steroids  
Chemical Abstracts, 67, 82329, (1967).
12. Tentsch, G. et al. J. Med. Chem., 16, No. 12, 1370,  
(1973).
13. Turner, A.B. and Ringold, H.S. Applications of  
High-potential Quinones. Part. I. The Mechanism  
of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3-  
dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone. Journal of  
Chemical Society C., 1720, (1967).
14. Pradhan, S.K. et al. Dehydrogenation of Steroids  
with DDQ. Journal of Organic Chemistry Society,  
29, 601, (1964).
15. Birkofer, L. and Ritter, A., The use of Silylation  
in Organic Syntheses. Angew. Chem. Internat. Edit.,  
4, No. 5, 417, (1965).
16. Fieser, L.F. y Fieser, M. Esteroides. 3<sup>a</sup> Ed.  
Reinhold, New York, (1959).
17. E. Bratoeff, S. Ligon. Synthesis of new steroids  
with antianarogenic activity. Rev. Lat. Am. Quím.  
10, 174, (1979).