

47
25j.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE "17 α -CAPROXI-16
 β -METIL-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A:
PEDRO GUILLERMO SANCHEZ ARELLANO



MEXICO, D. F.

1992

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.

INDICE

OBJETIVOS	P. 2
INTRODUCCION	P. 4
GENERALIDADES	P. 10
DISCUSION	P. 17
ESQUEMA GENERAL	P. 21, 22
PARTE EXPERIMENTAL	P. 25
CONCLUSIONES	P. 40
BIBLIOGRAFIA	P. 42
ESPECTROSCOPIA	P. 45

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es sintetizar un homólogo del acetato de ciproterona fig (XVIII)p. 7 partiendo del acetato de 16-dehidropregnenolona fig (XXVI).

Al hacer un análisis de la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona se ve que su acción antiandrogénica elevada; se debe en parte a la presencia de un grupo electronegativo en C-6 o un doble enlace. Un ciclopropano o un doble enlace en los carbonos C-1 y C-2 elevan la actividad, así como también el tamaño del sustituyente en C-17.

De esta manera, considerando las características estructurales antes mencionadas, se decidió diseñar un nuevo derivado a partir del acetato de 16-dehidropregnenolona con las siguientes modificaciones:

se introdujeron dobles ligaduras en C-1, C-4 y C-6; con la conjugación del grupo carbonilo en C-3, un grupo más voluminoso (el grupo caproxi) en C-17 y un grupo metilo en el C-16. Así se logró finalmente el derivado 17 α -caproxi-16 β metil-1,4,6 pregnatrien-3,20 diona fig (8)P. 22 que será evaluado como un antiandrógeno en fármacos.

INTRODUCCI ON.

INTRODUCCION

Las células Leydig, agrupadas en el tejido conectivo entre los tubos seminíferos en los testículos ejercen una actividad endocrina. Las hormonas elaboradas por estas células y liberadas hacia el torrente vascular se conocen como ANDROGENOS. El principal es la testosterona. fig CIV P. 7.

La testosterona y otros andrógenos producen: crecimiento de los genitales externos y la próstata; crecimiento de pelo corporal con la típica distribución masculina, cambios en la laringe y tono de voz; aumento de retención de nitrógeno y anabolía proteínica. Cambios en la conducta, particularmente en las actividades y funciones sexuales.

Para la síntesis de los andrógenos hormonales en el hombre; partiendo del escualeno que es una molécula no ciclizada de 30 carbonos y dobles enlaces, se forman los ciclos A, B, C y D de un nuevo núcleo el "perhidrociclopentano-fenántreno" fig IJP. 2 que por una serie de reacciones de oxidación y reducción pasa por otros intermediarios como: Lanosterol → Zimosterol → Colestadienol → Demosterol → Colesterol. El colesterol es el precursor de las cinco clases principales de hormonas esteroidales: gestágenos, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos. El metabolismo de los andrógenos tiene lugar principalmente en el hígado por reducción del grupo cetónico C-3 y del doble enlace C-4.

Las valoraciones biológicas de la potencia de los andrógenos dependen de su capacidad de promover el crecimiento de órganos genitales: en las vesículas de las ratas inmaduras, o estimular el

desarrollo de caracteres sexuales secundarios, como la cresta en gallos castrados.

La utilidad potencial de los antiandrógenos para el tratamiento de pacientes que producen cantidades excesivas de testosterona, ha llevado a la búsqueda de medicamentos eficaces. Se ha buscado la elaboración de compuestos que inhiben la 17-hidroxlación de la progesterona o de la pregnenolona, que impiden la acción de la enzima que desdobla la cadena lateral y la transforman ulteriormente en precursores esteroidales de andrógenos activos. Unos cuantos de estos compuestos han sido probados clínicamente, pero han resultado demasiado tóxicos para uso prolongado.

Otro enfoque ha sido la elaboración de esteroides químicamente semejantes que actúan como inhibidores competitivos. La ciproterona y el acetato de ciproterona fig (XVIII) son antiandrógenos eficaces que inhiben la acción de los andrógenos en el órgano que sirve de blanco. El acetato de ciproterona tiene un efecto progestacional sobresaliente que suprime el acresentamiento por realimentación de la hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) conduciendo a un efecto antiandrógeno más eficaz.

De esta manera los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopentano-fenántreno fig(I) p. 7 e incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural y hormonal, entre los que se encuentran los esteroides fig(II) p. 7 los ácidos biliares fig(III) p. 7 las hormonas sexuales fig(IV y V) p. 7 las hormonas adrenocorticales, los glucósidos cardiotónicos, las sapogeninas y algunos alcaloides.

Otros antiandrógenos carcinomas prostático que se utilizan como fármacos son: flutamida (2-metil-N-[4-nitro-3(trifluorometil)

fenil] propanamida) fig(CXIX)P. 3 que se comporta como antagonista competitivo en el receptor de andrógenos. este compuesto se metaboliza con rapidez en el hombre; causa generalmente ginecomasia y hepatotoxicidad.

El cetoconazol es un inhibidor de la síntesis de glucocorticoides y andrógenos en las glándulas suprarrenales.⁴

El bifluranol fig (XX) P. 3. El Cycotol, la Nilutamina y la N-(3,5-dimetil-4-isoxazolilmetil) Ftalamida (DIMP) figs.(XXI,XXII, XXIII) P. 3 que también son no esteroideas, presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento de cáncer prostático.

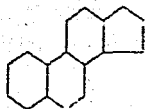


FIG. I

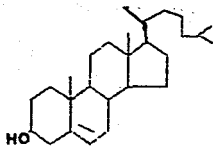


FIG. II

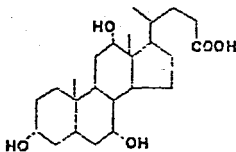


FIG. III

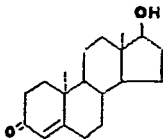


FIG. IV

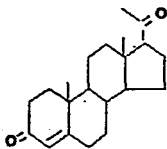


FIG. V

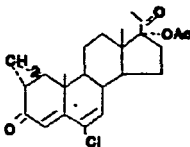
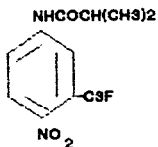
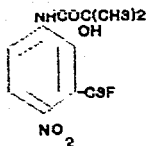
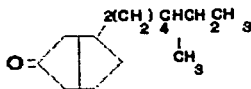


FIG. VIII

FIG(XIV)

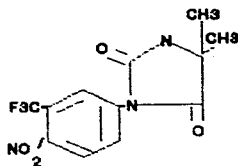
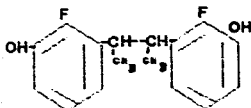


FIG(XIX)

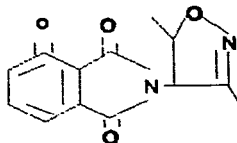


FIG(XXI)

FIG(XX)



FIG(XXII)



FIG(XXIII)

GENERALIDADES.

GENERALIDADES

Básicamente hay dos maneras de sintetizar en el laboratorio un esteroide antiandrogénico:

A) Efectuando cambios en la molécula de la testosterona fig CIVP. 2 con la esperanza de producir un efecto de antagonismo (Interacción con el receptor sin producir efectos androgénicos).

B) Modificar la molécula de la progesterona fig (V) P. 7 con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han obtenido por algunos de estos métodos, de los cuales se pueden mencionar la A-nor progesterona Fig (VI). P. 13 Compuestos relacionados a la testosterona como la oxendolona fig (VII) P. 13 con heteroátomos introducidos en la molécula fig (VIII y IX) P. 13 y modificaciones más complejas de la molécula de la testosterona figs (X, XI, XII Y XIII) P. 14.

También se han reportado compuestos que no son derivados de la progesterona o la testosterona. Entre los más importantes están algunos derivados de la Spirolactama fig (XIV) P. 15 y la Spiroxazona fig (XV) P. 15 así también aquellos que especialmente contienen algunas características del acetato de ciproterona fig (XVI Y XVII) P. 15.

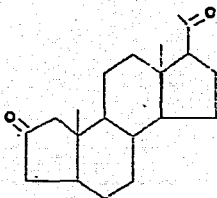
Los esteroides pueden ser extraídos de diversas fuentes ya sean naturales o de extractos de orinas de animales en gestación. La diosgenina es un esteroide que se puede extraer de la planta "cabeza de negro" o del "Barbasco" que son rizomas pertenecientes a las

dioscoreaceas y contienen la dioscina (un tipo de saponina). Las regiones para la recolección de esta variedad son: Veracruz, Tabasco, Chiapas, parte de Oaxaca y Tamaulipas.

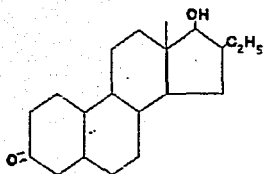
El proceso para la obtención de la diosgenina fig (CXXIII) P.1 es el siguiente: después de haberse recolectado se marta el rizoma, se pone a fermentar apilándolo en planilla bajo techo 48 hr. Con el objeto de potenciar el contenido de diacina a partir de precursores enzimáticos liberados por células rotas.

Esta masa resultante (café obscura) se hidroliza con HCl 3N y neutraliza con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ aq. se filtra, se lava con agua hasta neutralidad y se seca. Esta harina resultante se extrae con heptano, se concentra y la diosgenina precipita.

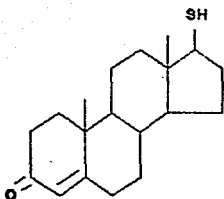
La ruta para la formación del acetato de 16-dehidropregnenolona que será nuestra materia prima se muestra en la pag. 12. En esta gráfica se muestra como primer paso, la diosgenina fig (CXXIII) P.1 que se trata con anhídrido acético bajo presión y una temperatura de 150-200°C. El producto resultante, la pseudodiosgenina fig (CXXIV) se oxida con anhídrido crómico y ácido sulfúrico formándose así la diosona fig (CXXV) P.2 que en el mismo medio de la reacción sufre una reacción de eliminación para formar el producto deseado el acetato de 16-dehidropregnenolona fig (CXXVI).



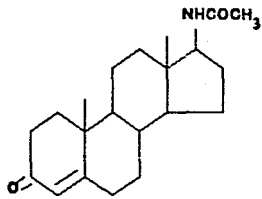
FIG(VI)



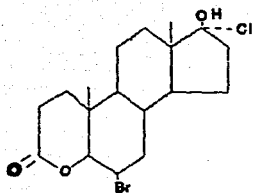
FIG(VII)



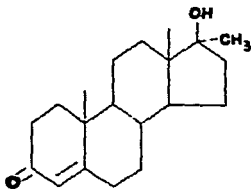
FIG(VIII)



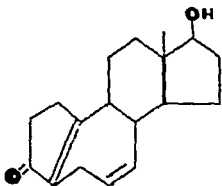
FIG(IX)



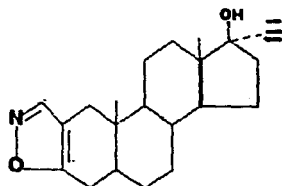
FIG(X)



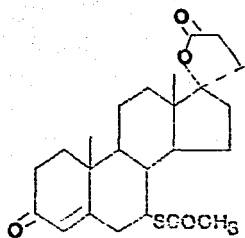
FIG(XI)



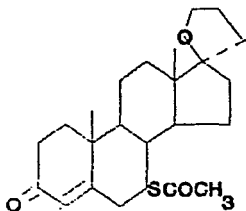
FIG(XII)



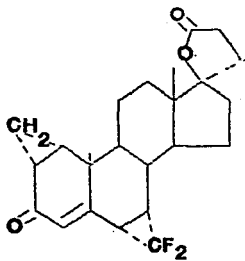
FIG(XIII)



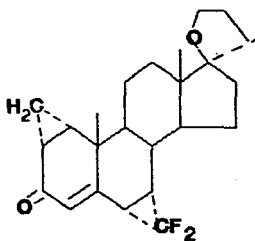
FIG(XIV)



FIG(XV)



FIG(XVI)



FIG(XVII)

DISCUSSION.

DISCUSION

El esquema general para la síntesis de este posible compuesto antiandrogénico fig(8) se muestra en las páginas (21 y 22). La secuencia describe los pasos realizados en el transcurso de este trabajo. La síntesis de 17 α -captoprol-16 β -metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. fig(8) P22 se inició, utilizando como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona fig(1) P21. Este producto acetato de 16-dehidropregnenolona (3-Acetoxi-5,16-pregnadien-20-ona)F.(1) P.21 se caracterizó por las siguientes propiedades: cristales blancos solubles en metanol. P.f.=171-173.C. $[\alpha]_D^{25}$ -35. λ_{max} =240 nm. El espectro de UV No : Presentó una banda en 242 nm.

El espectro de infrarrojo (IR) No : mostró las siguientes señales: en 2950 cm^{-1} . 1455 y 1380 cm^{-1} . bandas correspondientes a metilos y metilenos. en 1735 y 1169 cm^{-1} bandas del éster en el C-3. La banda en 1675 cm^{-1} se asignó al carbonilo alfa-beta insaturado en C-20. La banda en 1590 corresponde al doble enlace conjugado en C-16.

En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se observaron las siguientes señales: dos singletes centrados en 1.0 ppm (3 HD) y en 1.2 ppm (3 HD) característicos para los metilos angulares C-18 y C-19 respectivamente. Los dos singletes, en 2.1 ppm (3H) y en 2.3 ppm (3H) son indicativos para el metilo C-21 y el grupo acetoxi en C-3 respectivamente. El protón vinílico en C-6 aparece como un doblete en 5.4 ppm (1H, J=3 Hz) debido al acoplamiento con uno de los protones alílicos en C-7. El multiplete que aparece en 6.8 ppm (1H) corresponde al hidrógeno vinílico en C-16 que está acoplado con los

dos protones del C-15.

La secuencia para la síntesis del compuesto deseado fig(8) P.22 comienza con la formación del epóxido en C-16 y C-17 de la materia prima 3-acetoxi-5,16-Pregnadien-20-ona, Fig.(1) P.21 que por una reacción electrofílica la base adiciona el oxígeno. Se formó el 16-17 α -epoxi-3-hidroxi-5-pregnen-20-ona fig(2) P.21 que por ser un compuesto que carece de grupos cromóforos no presentó una absorción en el ultravioleta.

En vista de que el siguiente paso de esta síntesis implica una reacción organometálica, fue necesario proteger el alcohol libre y el grupo carbonilo en las posiciones C-3 y C-20 respectivamente. Así pues se realizó una acetilación en el C-3, utilizando anhídrido acético y piridina, formándose el ester acetoxi en esta posición, el cual correspondió al compuesto 3-Acetoxi-5-pregnen 16-17 α epoxi-20-ona, Fig(3), P.21.

Posteriormente el grupo carbonilo en C-20 se protegió mediante la formación de un dioxolano. Formándose el 3-acetoxi-16,17 α -epoxi-20-etilendioxo-5-pregnen fig(4).

Continuando con la síntesis, para la apertura del epóxido se realizó una reacción organometálica al compuesto fig (4), P.21; logrando así la formación del producto metilado en la posición C-16. 3 β ,17 α -dihidroxi-20-dioxi-etilen-16 β -metil-5-pregnen, fig(5) P.21

Un siguiente paso fue la hidrólisis del grupo cetal para obtener nuevamente el carbonilo en C-20. En esta reacción se encontraron dos productos, el más polar fue el producto deseado 3 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-5-pregnen-20-ona fig(6a) P.22, y otro producto secundario 3-hidroxi-16-metil-5,16-pregnadien-20-ona fig (6b), P.21, en muy poca proporción y menos polar, formado por una deshidratación del alcohol

terciario en C-17.

A este segundo compuesto secundario se determinó su estructura por presentar espectro en ultravioleta dado por dobles enlaces conjugados y una absorbancia típica de una cetona alfa-beta no saturada en 241 nm. (esp. No 6b).

El espectro de (IR) para el compuesto secundario fig(6b) menos polar (esp.No 6b) es casi igual al del compuesto deseado (6a).

En el (IR) el compuesto deseado (esp.No 6a) presentó una banda en 1690 cm^{-1} correspondiente al carbonilo para C-20; la banda en 3300 cm^{-1} se asignó a los dos oxhidrilos en C-3 y C-17. la señal en 1390 cm^{-1} corresponde al metilo en C-16.

El espectro de (RMN) (esp.No 6a) para el compuesto deseado mostró una señal en 5.2 ppm (1H) que se asignó al protón vinílico en C-6. Las dos señales en 4.3 ppm (1H) se asignaron a los dos grupos oxhidrilos en C-3 y C-17. Las otras señales son idénticas con las del compuesto anterior.

El siguiente paso en la síntesis, es la formación de los tres dobles enlaces conjugados en los anillos A y B del núcleo perhidrociclopentano-fenantreno formandose 17 α -hidroxi-16 β -metil 1,4,6-pregnatrien-3,20-diona fig(7). P. 22. En esta reacción se realizó una deshidrogenación del compuesto hidrolizado anterior fig(6a). P. 22. con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), usando como disolvente dioxano anhidro. La precipitación del DDQ en forma de hidroquinona indicaba el progreso de la reacción. El (DDQ) oxidó en esta reacción el oxhidrilo en C-3 a un carbonilo .

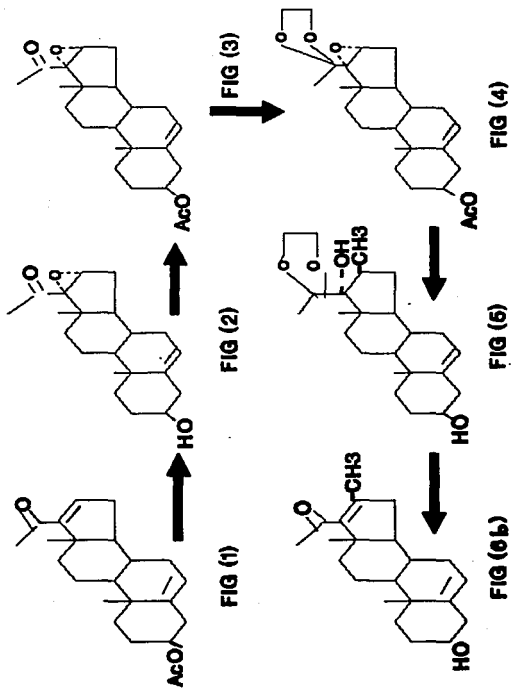
El último paso de esta síntesis fue una esterificación de la trienona fig(7). P. 22. Esta reacción se realizó con un ácido de siete carbonos en condiciones normales y se purificó por cromatografía en

capa.

El producto deseado 17 α -caproxi-16 β -metil-1,4,6-pregnatrien-3,20 diona fig (8).P 22. Presentó en el ultravioleta dos bandas con una absorbancia en la primera λ_{max} en 256 nm correspondiente al sistema 1-en-3-ona.(valor teórico 256 nm.). La otra λ_{max} en 299 nm correspondió al cromóforo 1,4,6-trien-3-ona.(valor teórico 294 nm. esp.No a) .

La desaparición de la banda del OH en el espectro de (IP) confirma la formación del éster. De esta manera se justificó la síntesis de este esteroide, posible antiandrógeno, el cual se está evaluando actualmente como fármaco.

ESQUEMA GENERAL



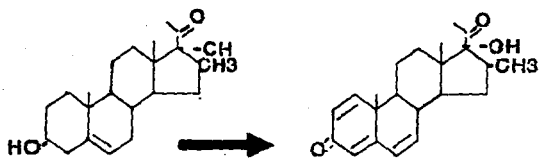


FIG (6a)

FIG (7)

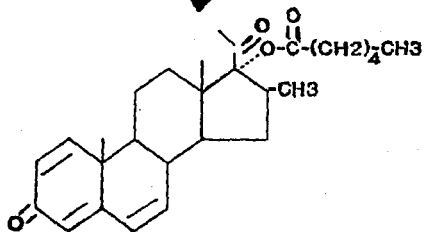


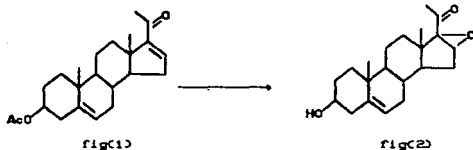
FIG (8)

PAPTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL.

Síntesis de 16-17 α -epoxi-3 β -hidroxi-5-pregnen-20-ona.

fig(2).P21



En un matraz bola de 150 ml se adicionaron 2 ml de hidroxido de sodio y 4 ml de agua oxigenada a 1 g de la materia fig(1)(2.80mmol de acetato de 16-dehidropregnenolona) disueltos en 55.66 ml de metanol a 5°C.

La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación magnética, durante 20 hrs; agregando posteriormente agua hasta tener un volumen de 83.33ml; despues se procedió a la extracción de dicho compuesto fig(2).P21 llevandose a cabo mediante un embudo de separación de 500 ml con cloroformo como el disolvente extrayente, en un volumen total de 250 ml por dos veces. La fase orgánica se lavó con 100 ml agua en un embudo de separación de 500 ml y se secó con sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentro el producto. El sólido resultante se recristalizó con metanol, obteniendose 0.8732 g correspondiente al 99.0 % de rendimiento.

Este compuesto presenta las siguientes propiedades físicas:

P.F. = 180-182 °C. Peso Mol. = 330 g/mol.

U.V. = No presenta, ausencia de cromóforos.

I.R. = Espectro No 2 presenta bandas para:

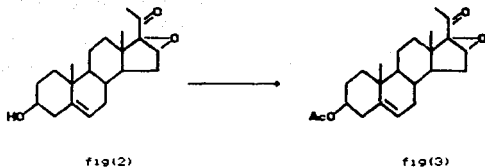
Metilos y metilenos-	2940, 1450 y 1380 cm^{-1}
OH en C-3	3440 cm^{-1}
Doble ligadura en C-5	3020 cm^{-1}
Grupo carbonilo en C-20	1705 cm^{-1}
Enlace C-O del grupo epoxi	1050 cm^{-1}

RMN=Esp. No 2 presenta señales en:

Singlete de CH_3 de C-18, C-19, C-21 Respectivamente	0.9, 0.95, 2.0 ppm
Singlete de CH-O en C-16 de epoxido	3.5 ppm
Singlete de la base de OH en C-3	4.45 ppm
Doblete del proton vinilico en C-6	5.2 ppm

Síntesis de 16-17 α -epoxi-3 β -acetoxi-5-pregnen-20-ona.

fig(3).P21



A 1 g del compuesto anterior fig(2).P21 se le agregó 10 ml de ácido acético destilado y 10 ml de piridina anhidra, sobre un matraz bola de 50 ml. A esta mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 12 hrs. Terminada la reacción: dicha mezcla se vertió sobre un vaso de precipitados de 100 ml con hielo y agitó por pocos minutos. Enseguida se procedió a extraer el compuesto fig(3).P21, utilizando como disolvente cloroformo por tres veces con 100 ml C/vez, mediante un embudo de separación de 150 ml. La fase orgánica fue lavada 3 veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua hasta llevarlo a pH neutro; una vez terminado se seco sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente con vacío obteniéndose 1.0960 g correspondiente al 99.5 %.

Este producto presentó las siguientes propiedades :

P. f. =157-159 °C. Peso mol-372 g/mol.

U. V. =No presenta espectro.

I. R. =Espectro No 3 presenta las siguientes bandas:

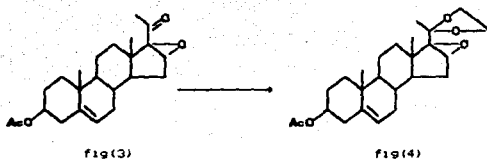
Para metilos y metileno.	2945,1445 y 1380 cm^{-1}
Ester de acetixi en C-3	1740 cm^{-1}
Grupo carbonilo en C-20	1700 cm^{-1}
Enlace C-O del grupo acetoxi	1240 cm^{-1}
Enlace de C-O del grupo epoxi en C-15	1040 cm^{-1}

R. M. N. =Esp. No 3 presenta las siguientes señales:

Singulete de CH_3 de C-18, C-19, C-21-Respectivamente	1.0, 1.0, 2.0 ppm
Singulete de CH_3 de acetixi en C-3	2.0 ppm
Singulete de CH-O de C-15 de grupo epoxi.	3.5 ppm
Multiplete de la base del grupo acetoxi en C-3	4.7 ppm
Doblete del doble enlace en C-6	5.2 ppm

Síntesis de "3 β -acetoxi-16,17 α -epoxi-20-etilendioxi-5-pregнено".

fig(4).P21.



En un matraz bola de 50 ml se colocaron 1 g del derivado fig(3).P21, se le agregaron 14 mg de ácido para-toluensulfónico; 3.2 ml de etilenglicol recién destilado y ortoformiato de metilo, usando como disolvente 7.14 ml de tolueno; todos estos reactantes deben estar en condiciones anhidras. La reacción se lleva a cabo durante 8 hrs a una temperatura de 60 °C. Cuando esta reacción está terminada, se adicionan 4-5 mg de acetato de sodio anhidro y se agita por 2-3 min. Entonces se adicionaron 50 ml de cloroformo para extraer el compuesto mediante un embudo de separación de 100 ml y la capa orgánica se lavó tres veces con agua hasta dejarlo a pH neutro. Enseguida se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente en vacío obteniéndose 0.7078 g de compuesto fig(4).P21, correspondiente al 63.3 %.

Este compuesto presenta las siguientes propiedades:

P. f. = 103-104 °C. Peso mol. = 416 g/mol.

U. V. = No presenta espectro.

I. R. = Espectro No 4 presenta las siguientes bandas:

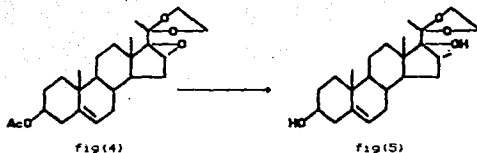
Para metilos y metilenos.	2945, 1440 y 1360 cm^{-1}
Ester del grupo acetoxi en C-3.	1720 cm^{-1}
C-O del etilendiocto en C-20	1250 cm^{-1}
Enlace C-O del grupo epoxi C-16	1040 cm^{-1}

R. M. N. = Esp. No 4 presenta las siguientes señales:

Singlete de CH_3 de C-18, C-19, C-21-Respectivamente	0.9, 1.0, 1.4 ppm
Singlete de CH_3 de acetoxi en C-3	1.9 ppm
Singlete del protón de C-16	3.2 ppm
Singlete de metilenos del dioxolano	3.8 ppm
Multiplete de la base del grupo acetoxi en C-3	4.7 ppm
Doblete del doble enlace en C-6	5.2 ppm

Síntesis de 3 β -17 α -dihidroxi-20-dioxi-etilén-16 β metil-5-pregnenó.

fig(5).P21.



Sobre un matraz bola de 100 ml se adicionó 1 g de compuesto fig(4).P21, se le adicionaron 22.1 ml de solución de cloruro de metil magnesio 3M, en tetrahidrofurano (una relación molar de esteroide a Grignard 1:25) utilizando 2.12 g de catalizador de yoduro de cobre que también se adiciona con el disolvente tetrahidrofurano 40 ml. Toda esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 hrs. a reflujo moderado.

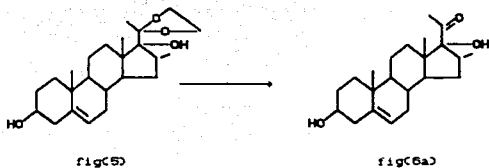
Terminada la reacción la mezcla se vertió en un embudo de separación de 250 ml en donde se le adicionó una solución saturada de cloruro de amonio 10 ml, poco a poco y después con unas gotas de ácido para bajar el pH básico; enseguida en este mismo embudo se le agregó 50 ml de cloroformo para la extracción del compuesto fig(5).P21, posteriormente se hacen dos extracciones más, cada una con 50 ml de cloroformo. La fase orgánica se lavo con agua hasta llevarla a pH neutro, se seco con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad y recristalizó de metanol/éter isopropílico/hexano, obteniéndose 0.5625 g correspondiente al 60 %.

El compuesto presenta las siguientes constantes:

P. f. =178-190 °C. Peso mol-386 g/mol.	
U. V. =No presenta espectro	
I. R. =Espectro No 5 presenta las siguientes bandas:	
Metilos y metilenos	2945,1440 y 1360 cm^{-1}
Grupo OH en C-3 y C-17	3400 cm^{-1}
Doble enlace en C-5	3020 cm^{-1}
R. M. N. =Esp. No 5 presenta las siguientes señales:	
Singlete de CH_3 de C-18, C-19, C-21-Respectivamente	0.9, 1.0, 1.4 ppm
Singlete de CH_3 de C-16	1.2 ppm
Singlete de la base de OH en C-3 y C-17	3.5 ppm
Singlete de los metilenos del dioxolano	3.9 ppm

Síntesis de "3 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metil-5 pregnen-20-ona".

fig(6 a).P21



Se pesó 1 g del derivado formado fig(5).P21, se le adicionó 10 ml de agua, 10 ml de ácido acético glacial y se disolvió con 4.45 ml de metanol en un matraz bola de 50 ml. Se puso a reaccionar durante 2 hrs. a refluxo moderado y agitación magnética. Terminada la reacción, esta mezcla se llevó a enfriamiento hasta alcanzar una temperatura de 0 a -2 °C, se filtró el sólido resultante al vacío y se recrystalizó en metanol, obteniéndose de producto 0.5770 g correspondientes al 65 %.

Las aguas madres del filtrado se concentraron y cristalizaron; se encontró que su punto de fusión para este producto secundario era de 180-182 C. Peso mol-329 g/mol.

Las constantes que presentó el compuesto primario fig(6a).P22, son:

P. f. = 226-220 °C. Peso mol = 345 g/mol.

U. V. = No presenta espectro

I. R. = Espectro No 6a presenta las siguientes bandas:

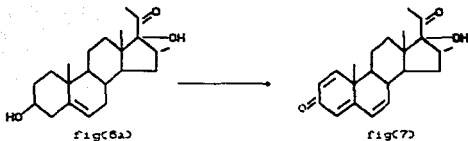
Metilos y metilenos	2920.1450 y 1370 cm^{-1}
Grupo OH en C-3 y C-17	3390 cm^{-1}
Doble enlace en el C-5	3020 cm^{-1}
Grupo carbonilo en C-20	1805 cm^{-1}

R. M. N. = Esp. No 6a presenta las siguientes señales:

Singlete de CH_3 de C-18, C-19, C-21-respectivamente	0.7, 0.9, 2.1 ppm
Singlete de CH_3 de C-18	1.1 ppm
Doblete del protón de C-3	2.4 ppm
Doblete del OH de C-3	4.4 ppm
Singlete de OH de C-17	4.7 ppm
Doblete del doble enlace en C-6	5.8 ppm

Síntesis de "17 α -hidroxi-16 β -metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona".

fig(7).P22.



Sobre un matraz bola de 50 ml se colocaron 1 g del compuesto anterior formado fig(6a).P22.(2.5852 mmol) y se le agregó 2.1811 g de (Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, 47.3 mmol,3.5 eq.)DDQ usando como disolvente 35.8 ml de dioxano anhidro, la mezcla se refluxo durante 72 hrs con agitación magnética.Terminada la reacción se filtro la hidroquinona sólida; para eliminarla de la mezcla de reacción, posteriormente al filtrado se le lavó con 30 ml de solución de hidróxido de sodio al 1 % P/V y 30 ml de solución salina, dentro de un embudo de separación de 250 ml.De esta mezcla se extrae con 100 ml de cloroformo el esteroide y se lava con agua nuevamente hasta llevar a la fase organica a pH neutro se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida.El producto es purificado con dos lavados de mezcla hexano-acetato de etilo 8-2.obteniendose 0.5899 g correspondientes al 58 %.

El compuesto obtenido presenta las siguientes propiedades:

P.f. = 100-102 °C. Peso mol = 339 g/mol.

U.V. = Picos de absorbanza en 256 y 298 nm.

I.R. = Espectro No 7 presenta las siguientes bandas:

Metilos y metilenos 2930, 1480 y 1390 cm^{-1}

Grupo OH en C-17 3400 cm^{-1}

Dobles enlaces alifaticos conjugados

en C-1, C-4 y C-6 3020 y 1600 cm^{-1}

Grupo carbonilo de C-20 y C-3-Respectivamente-1710 y 1650 cm^{-1}

R.M.N. = Esp. No 7 presenta las siguientes señales:

Singulete de CH_3 de C-18, C-19, C-21-Respectivamente-1, 1, 1, 3, 2, 3 ppm

singulete de CH_3 de C-16 1, 2 ppm

Señales de ligaduras alifatica de C-6

H de C-6 y H de C-7) 5, 05 ppm

Singulete de el doble enlace en C-4 (1H) 6, 05 ppm

Dos dobles para el doble enlace de C-1

CH de C-1 y H de C-2) 6, 2 y 7, 0 ppm

Este derivado presento las siguientes propiedades:

P. f. = No pudo ser tomado por ser el producto semicristalino.	
P. M. = 430 g/mol.	
U. V. = Picos de absorbanca 256 y 200 nm. Esp. No 8	
I. R. = Espectro No 8 presenta bandas para:	
Metilos y metilenos	2900.1450 y 1380 cm^{-1}
Carbonilo del grupo ester de C-22	1750.1236 y 1190 cm^{-1}
Grupo carbonilo para el C-20	1710 cm^{-1}
Grupo carbonilo para C-3	1690 cm^{-1}
R. M. N. = Esp. No 8 presenta la siguientes señales:	
Triplete del CH_3 terminal del ester	0.9 ppm
Doblete de CH_3 de C-16	1.05 ppm
Singulete de CH_3 de C-18, C-19, C-21 - Respectivamente -	1.1, 1.3, 1.9 ppm
Triplete del CH_2 α al carbonilo del ester	2.2 ppm
Señal ue la ligadura alifatica de C-6	
CH de C-6 y H de C-7)	5.95 ppm
Singulete de la ligadura de C-4 (1H)	6.05 ppm
Dos dobletes para la ligadura alifatica de	
C-1 (H de C-1 y H de C-2)	6.2 y 6.9 ppm

NOTAS

Los puntos de fusión (P.F.) se determinaron en los aparatos "Fisher-Jones", "Buchi-SMP-20" y no estan corregidos.

Los espectros de ultravioleta (U.V.) se corrieron en cloroformo en un espectrofotometro ultravioleta-visible. "Perkin-Elmer" 202 automatico de doble haz.

Los espectros infrarojo (I.R.) se corrieron sobre pastillas de KBr en un espectrofotometro infrarojo "Perkin-Elmer" 337.

Los espectros de resonancia magnetica nuclear (R.M.N.) se determino en un espectrofotometro Varian 390 MHz con deuterocloroformo y tetrametilsilano como referencia interna, y los desplazamientos dados en partes por millon (ppm).6

La cromatografia en placa fina se efectuó usando gel de silice Merck GF254.

La cromatografia en columna se hizo sobre gel de silice de Merck No 0.063 a 0.2 mm ó con alumina neutra.

El simbolo (C-) corresponde a un carbono y el número a la posición segun la numeración dada para las moleculas de esteroides.

CONCLUSION.

CONCLUSION.

Mediante la ruta sintética descrita en pag.21 y 22, se logró sintetizar a partir del acetato de 16-dehidropregnenolona un compuesto nuevo; la "17 α Caproxi-18 β metil-1.4.6-pregnatrien-3,20-diona"fig(8).En esta secuencia de reacciones, se oxidó el en C-3.Fig(7) con DDQ; se efectuó la introducción de dobles enlaces en C-1,C-6, y la conjugación de la doble ligadura con el carbonilo en C-3; del C-5 a C-4.

En vista de que este compuesto tiene una estructura semejante a la del acetato de ciproterona figCXVIII).P.Z. se supone que este esteroide mostrará una propiedad antiandrogénica.

Se espera que al realizarse las pruebas farmacológicas correspondientes; se pueda conocer el efecto del metilo en C-18 y del ester en C-17, sobre la actividad antiandrogénica de este compuesto.

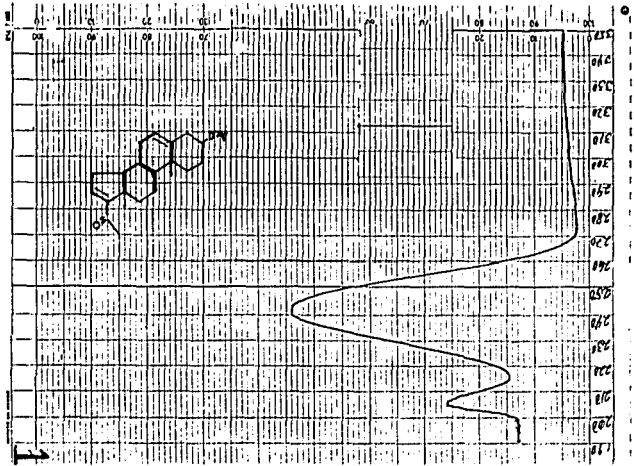
BIBLIOGRAFIA.

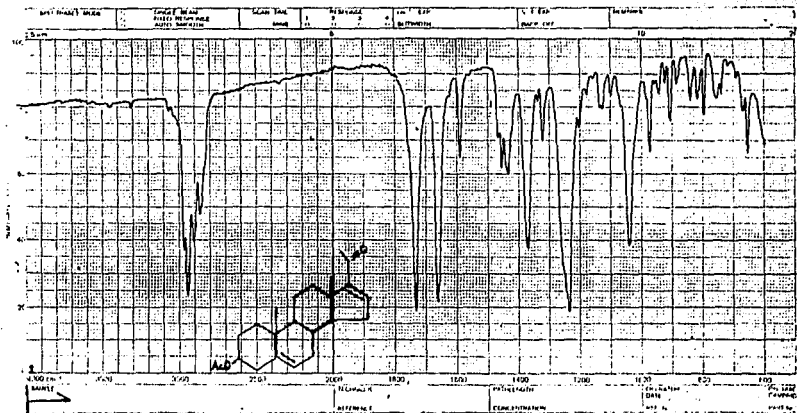
BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Akagi, S. and Tsuda, K. "Bromo derivatives of Cholesterol", Chem. pharm. Bull. (Tokio) 9, 454, (1961).
- 2.-Bowman, M.C., Rand M. Bases Bioquimicas y Patologicas. 2a ed. ed. Interamericana.
- 3.-Bratoeff, E. y Rodriguez G. "Sintesis de un nuevo derivado del pregnano con actividad antiandrogenica potencial" Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, 13, 1, 20 (1982).
- 4.-Budavari, S. (ed), The Merck Index, 11th. ed. Merck & Co. inc., U.S.A. (1983).
- 5.-Djerassi, C. E. Batres et al. JACS 74, 3634, (1952).
- 6.-Djerassi, C. Steroid Reactions. Holden-Day Inc. San Francisco, (1963).
- 7.-Dolle Frederic, Kappler Christine, Metru Charles, et al. Synthesis of high specific activity (3 H₂-1,2)-7 dehidrocolesterol. 46, 5305, (1990). No 15.
- 8.-Gaston Rodriguez. Sintesis de analogos de acetato de ciproterona. Tesis de maestria (1982). U.N.A.M.
- 9.-Fried J. and Edwards J. A. Organic Reactions in Steroids Chemistry, Van Nostrand Reinhold Co. N.Y. (1972).
- 10.-Fieser, L. F. & Fieser, M. Esteroides, 3a ed. Reinhold, (1959).
- 11.-Fessenden Ralph J. & Fessenden Joan S. Quimica Organica. 2a ed. (1983). Wadsworth Internacional/Iberoamericana.
- 12.-Goodman G. A. and Goodman L. S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. MacMillan Publishing, Co. Inc. U.S.A. (1980).
- 13.-Hames M. Crten, Ottow, Neuhaus. Bioquimica Humana. 10a ed. Medica Panamericana.

14. -Kline W. Quimica de los esteroides. 1a ed. Co. Editorial Argentina S. A. Barcelona, (1970).
15. -Mouker R. E. et al. JACS 65, 1199. (1943) ibid 65, 2168. (1947).
61, 3592. (1939). 65, 518, 521, 3380. (1940).
16. -Morrison R. T. and Boyd R. N. Organic Chemistry, 4th ed. Allyn and Bacon Inc. U. S. A. (1993).
17. -Pradhan S. K. and Ringold H. J. "The dehydrogenation of steroidal δ 3,5-enol ethers with Dichloro-dicianobenzoquinone (DDQ)". Journal of Organic Chemistry 29, 801. (1964).
18. -Pretach E. Clerc T. Seibult and Simon W. Tablas para la elucidacion de compuestos organicos por metodos espectroscopicos. 1a ed. en español Alhambra, España (1980).
19. -Ringold H. Envillee and Engel L. L. Mechanism of action of steroid hormones. P 200. Pergaman press N. York 1961.
20. -Romo de V. A. Productos naturales de la flora Mexicana. Limusa Mexico (1985).
21. -Silverstein R. M. Bassler G. C. and Morrill T. C. Espectrometric identification of Organic Compounds. 3th ed. John Wiley and Sons Inc. U. S. A. (1974).
22. -Shapiro E. et al. "17-Esters and 17,21-Diesters of α -11 β -dichloro-corticoids. Syntheses and Antiinflammatory Activity". Journal of Medicinal Chemistry. Feb 1967, 143. (1967).
23. -Turner A. B. and Ringold H. S. "Applications of high potential Quinones. Part I. The mechanism of dehydrogenation of steroidal ketones by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone". J. Chem. Soc. 1720. (1967).

ESPECTROSCOPIA.

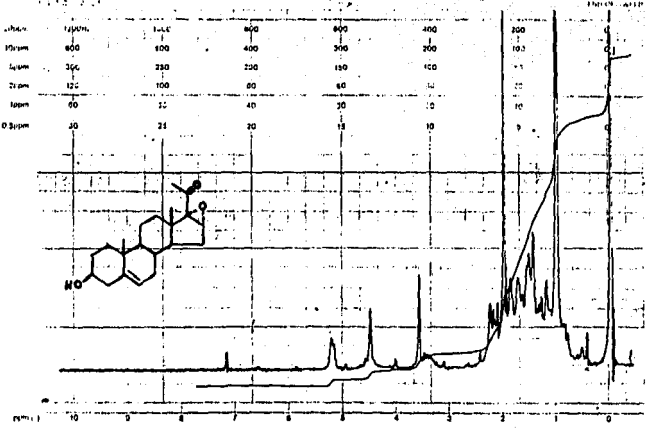




100-100000-0000

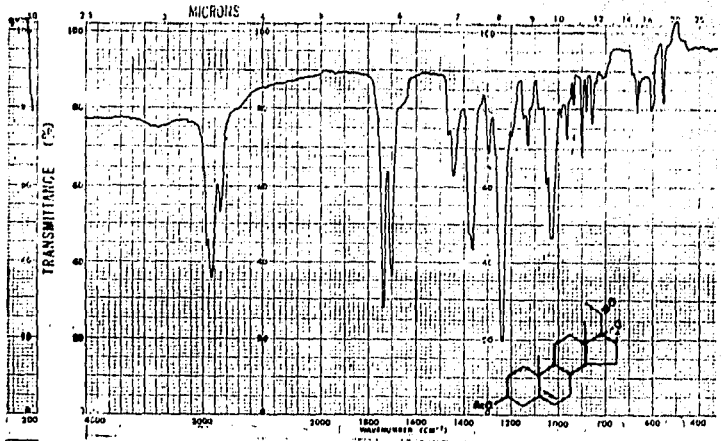
Varian Instrument Division

60 MHz NMR Spectrometer

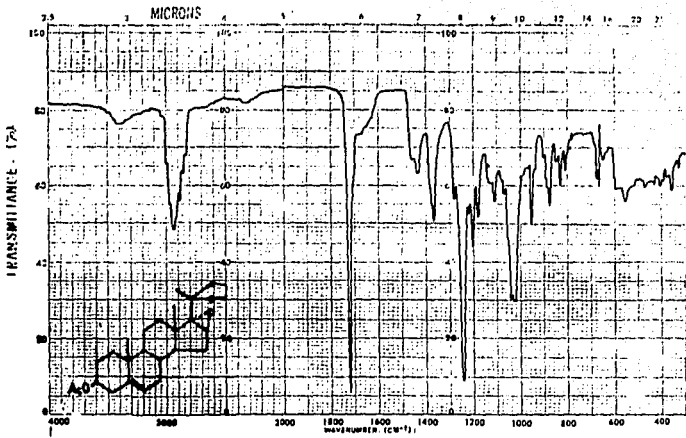


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

2

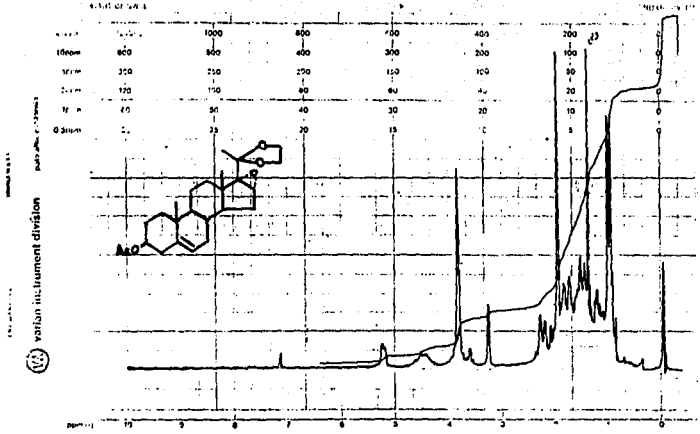


3

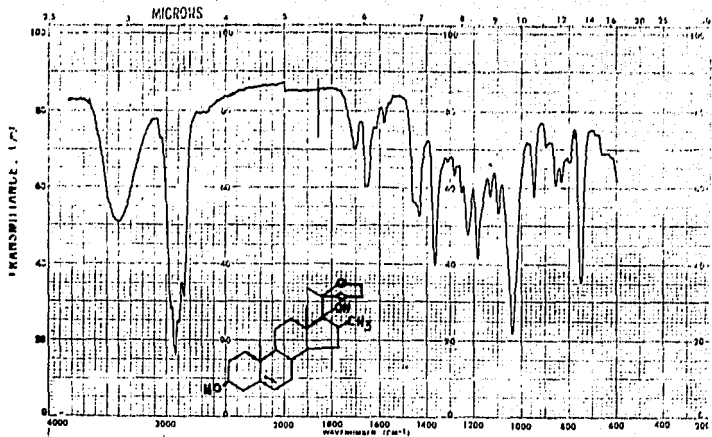


4

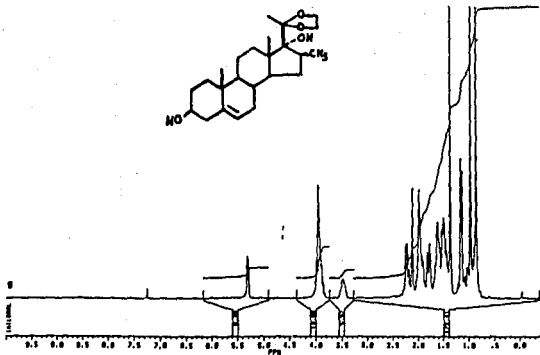
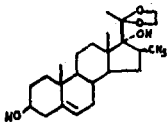
4




EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

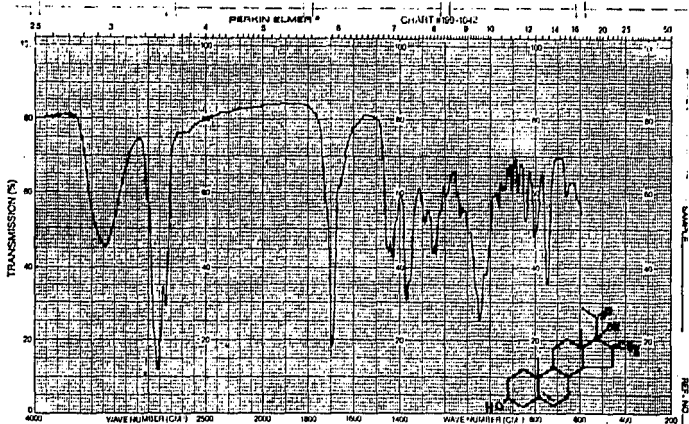


57




 DATE: 01
 NO. PROD: 1
 NAME: 01
 DATE: 06-0-90
 WP: 700.131
 ST: 01.2700000
 Q1: 001.172
 P1: 010
 P2: 010
 W: 310.000
 H1/P1: .010
 PA: 4.0
 Q0: 2.000
 W0: 1.000
 W1: 0
 W2: 0
 W3: 0
 W4: 0
 W5: 0
 W6: 0
 W7: 0
 W8: 0
 W9: 0
 PA: 0700
 Q1: 2270.070
 Q2: 01.70
 LB: 0.000
 CT: 00.00
 CI: 0.00
 FI: 0.0000
 P1/CH: 00.700
 P1/CH: 0.00
 SA: 2010.00

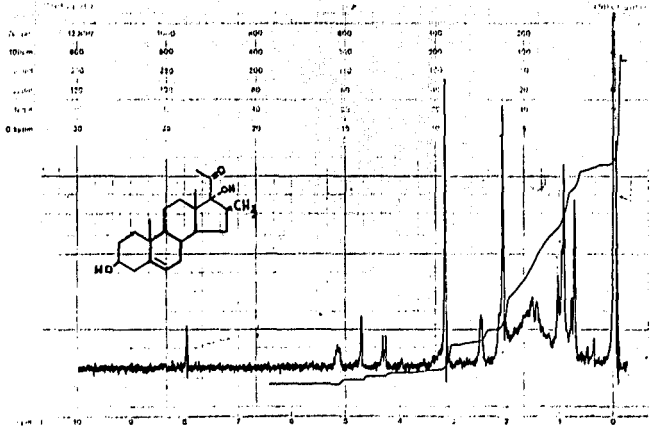
57



6

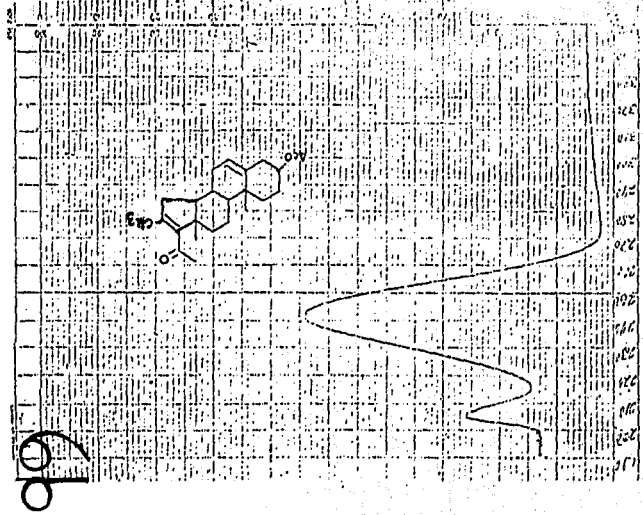
IDENTITY	
DATE	
ANALYST	
REMARKS	

VA Varian Instrument Division



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

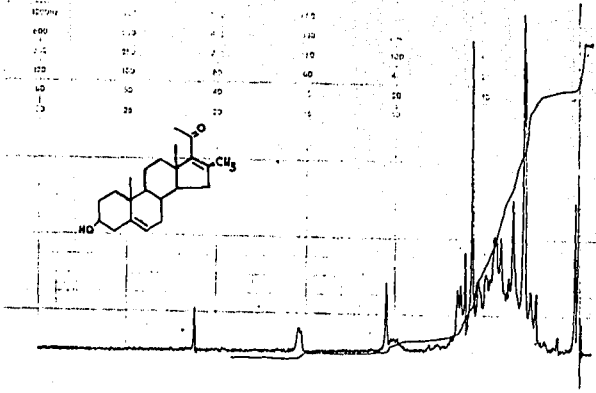
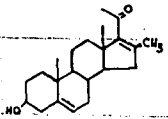
60



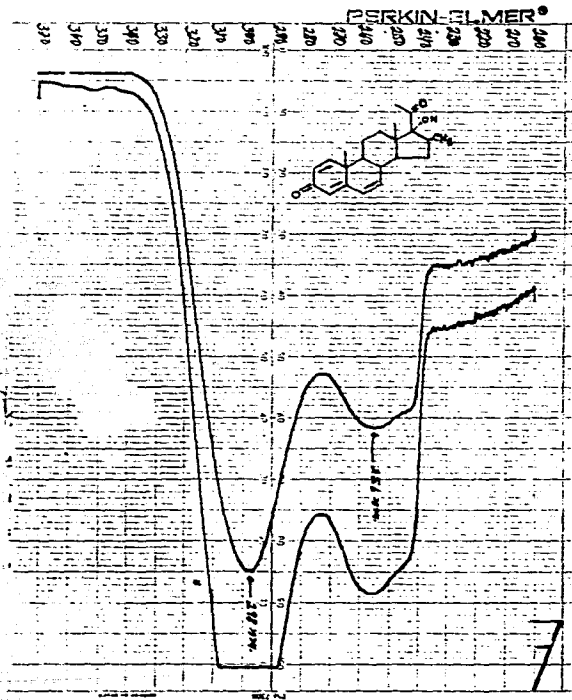
66

varian_instrument division

220m	100	100	100	100
100m	100	100	100	100
110m	100	100	100	100
220m	100	100	100	100
100m	100	100	100	100
110m	100	100	100	100
220m	100	100	100	100

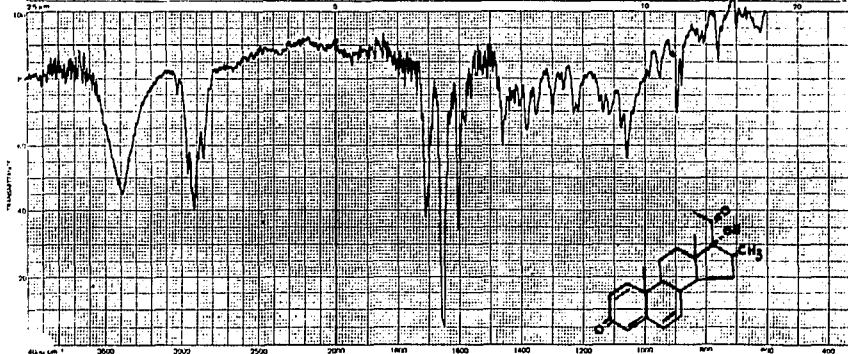


EM-300 60 MHz III - 4PP-TR



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TECHNICAL FORM	11	SMILE NAME	SCAN TIME	INSTRUMENT	WAVELENGTH	SLIT EXP	SCY EXP	REMARKS
	12	FITTED OR SUPERIMPOSE	1	2	3	4		
	13	AUTOFIT SWITCH	MODE	1A	1B	1C	1D	1E
						DIFFRACTION	BACK OFF	



ALL IN CM⁻¹ 3600 3000 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 400
 SAMPLE PLOT OF IR SPECTRUM
CHEMICAL STRUCTURE
PART No. 241110

1952

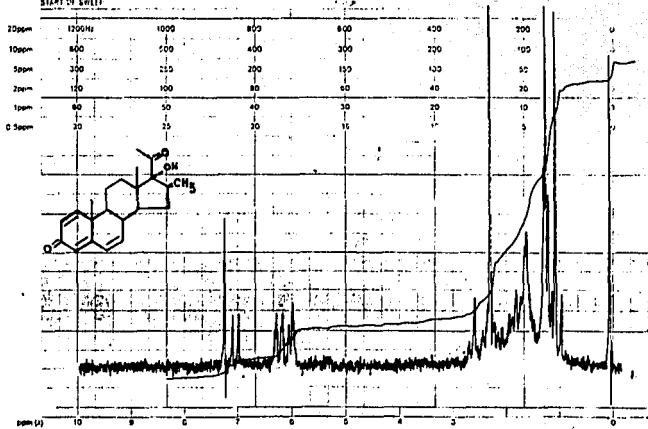
Model No. PMS-100 60

Varian, Inc. Palo Alto, Calif.



varian instrument division

peak area calibration



EM-360 60 MHz NMR SPECTROSCOPY UNIT

TEMP

200

175

150

125

100

75

50

25

0

-25

-50

-75

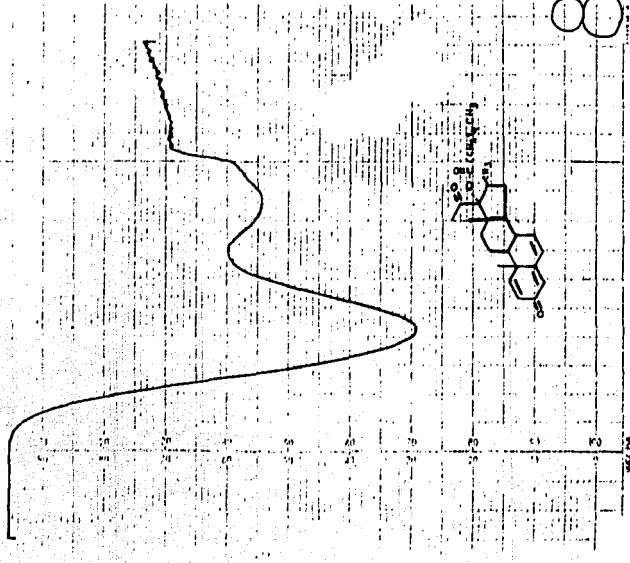
-100

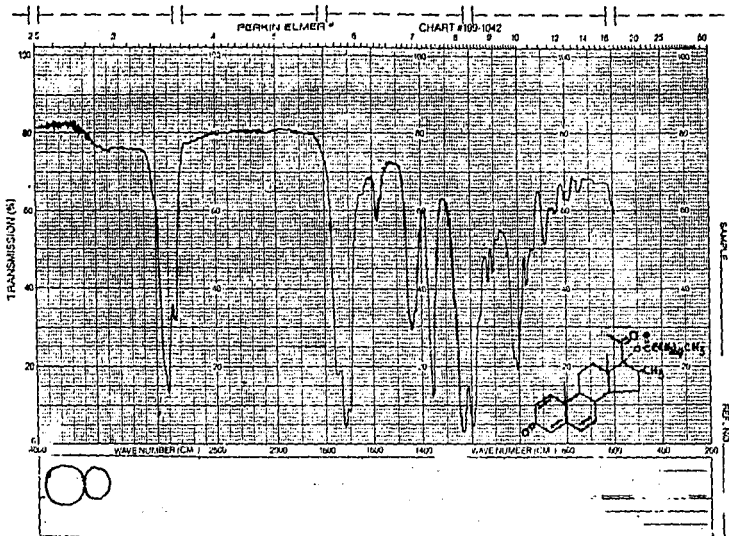
-125

-150

-175

-200





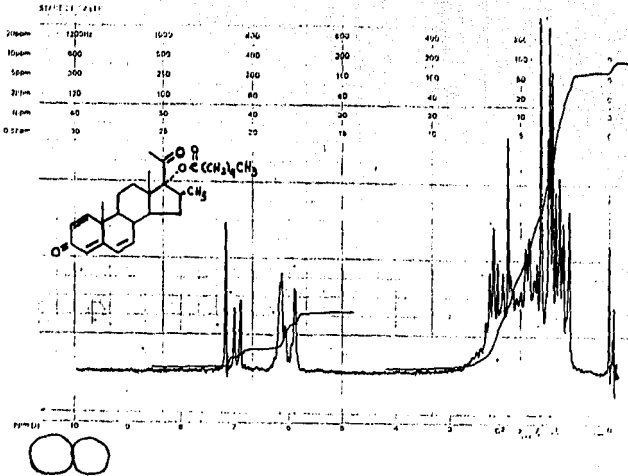
100-100000

100-100000



varian instrument division

model 60-100000



EIA-360 60 MHz NMR SPECTROMETER