

15
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

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

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

GREGORIA FLORES RODRIGUEZ

México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION	1
Cap.	Pág.
I GENERALIDADES	5
II DISCUSION	18
Diagrama general	19
III PARTE EXPERIMENTAL	35
IV ESPECTROSCOPIA	54
CONCLUSIONES	82
BIBLIOGRAFIA	84

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

INTRODUCCION

El sistema anular tetracíclico del perhidrociclopentanofenantreno (FIG. I, p. 8), está presente en un grupo muy extenso de poderosos compuestos biológicos denominados esteroides. Muchos de ellos funcionan como hormonas regulando funciones fisiológicas como el desarrollo sexual, la fecundidad, el crecimiento, etc.

El estudio de los esteroides desde sus inicios hasta la fecha ha sido objeto de una extensa investigación química tanto por la diversidad de aplicaciones que tienen en la medicina, como por el hecho de su naturaleza polifuncional permite hacer comparaciones y experimentar la influencia de un grupo funcional sobre otro⁽¹⁾.

Se han ensayado diversos esteroides (en muy variados efectos biológicos) buscando nuevas drogas que tengan una potencia y aplicabilidad mayores con una toxicidad y efectos secundarios mínimos.

El interés de este trabajo se basa en la actividad farmacológica que presentan los esteroides, particularmente los antiandrógenos derivados de la progesterona (FIG. IV, p. 8).

El acetato de ciproterona⁽¹⁸⁾ (FIG. XIII, p. 41) es el antiandrógeno comercial más potente con el que se cuenta actualmente, pero presenta efectos progestacionales colaterales, los cuales limitan su uso en el tratamiento de pacientes del sexo masculino, por lo que en la actualidad se trata de desarrollar nuevos fármacos que presenten el mínimo de efecto progestacionales.

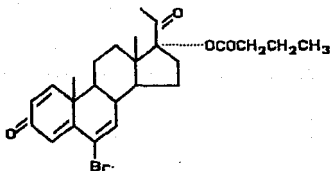
A partir de un estudio de la relación estructura actividad de los antiandrógenos esteroidales (acetato de ciproterona y derivados), se ha visto que su actividad se debe a la estructura casi plana de la molécula, a la presencia en el núcleo esteroidal del 1 α ,2 α -ciclometileno (una doble ligadura tiene casi el mismo efecto), dobles enlaces en C₄-C₆ y al grupo voluminoso en C₁₇. Esto permite la fácil formación del complejo esteroide-receptor.

Con base en las características estructurales antes mencionadas, el propósito de este trabajo y muchos más que se realizan en nuestro laboratorio, es preparar homólogos del acetato de ciproterona.

En este caso partiendo de la 17- α -acetoxiprogesterona (FIG. XIV, p. 12) se le hicieron las siguientes modificaciones :

1.) Intercambio del grupo oxhidrilo por el grupo butiroxi en C_{17} .
2.) Introducir una doble ligadura en C_1 y C_2 así como en C_6 y C_7 .
3.) Introducir un grupo electronegativo en C_6 .

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es la síntesis parcial de :



17- α -butiroxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

CAPITULO I

GENERALIDADES

CAPITULO I

GENERALIDADES

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopentanofenantreno (FIG. I, p. 8). Son compuestos que constituyen un grupo ampliamente distribuido en la naturaleza y se pueden encontrar tanto en el reino animal como vegetal. Su nombre deriva del griego " *sterero* " que significa sólido, ya que en su mayoría son compuestos cristalinos.

Los esteroides se numeran como se indica en la FIG. II, p. 9, en base al colesterol. Los anillos se designan A, B, C y D.

Las hormonas esteroidales derivan del colesterol, el cuál es el precursor de las cinco clases principales de hormonas esteroidales :

1.) Gestágenos
2.) Glucocorticoides
3.) Mineralocorticoides
4.) Andrógenos
5.) Estrógenos

1.) Los gestágenos o progestógenos actualmente se obtienen por síntesis y se clasifican en dos grupos :

Derivados del pregnano (FIG. III, p. 8).

Un ejemplo es la progesterona (FIG. IV, p. 8), y

Derivados del andróstano (FIG. V, p. 8).

Como ejemplo es la androsterona (FIG. VI, p. 8).

La progesterona, un gestágeno, hormona del cuerpo amarillo o cuerpo lúteo, prepara los revestimientos del útero para la implantación del óvulo. Es esencial para el mantenimiento del embarazo.

2.) Los glucocorticoides poseen una acción reguladora del metabolismo orgánico, especialmente de los carbohidratos. Sin embargo actúan también sobre el metabolismo de las proteínas y lípidos y poseen una acción reguladora sobre el metabolismo de los eletrólitos (mineralocorticoides). También tienen una acción antiinflamatoria que es de mucha importancia farmacológica y terapéutica.

El cortisol (FIG. VII, p. 9) un glucocorticoide derivado del pregnano (FIG. III, p. 8) promueve la gluconeogénesis, formación de glucógeno, y también incrementa la degradación de grasas y proteínas.

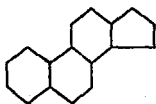
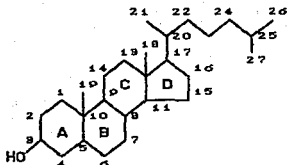
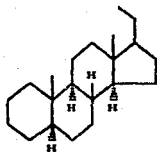


FIG. I



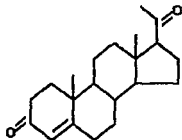
COLESTEROL

FIG. II



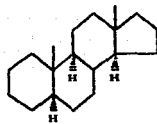
PREGNANO

FIG. III



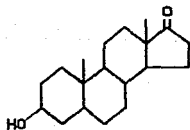
PROGESTERONA

FIG. IV



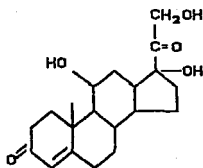
ANDROSTANO

FIG. V



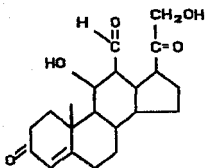
ANDROSTERONA

FIG. VI



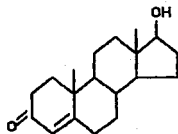
CORTISOL

FIG. VII



ALDOSTERONA

FIG. VIII



TETOSTERONA

FIG. IX

3.) Los mineralocorticoides, tienen una acción preponderante sobre el metabolismo inorgánico, especialmente del sodio; estas hormonas se derivan del pregnano.

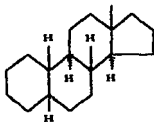
La hormona mineralocorticoide natural más potente es la aldosterona (FIG. VIII, p. 2), actúa sobre el tubo distal del riñón y origina un incremento de la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ y H^+ , lo cual provoca un incremento del volumen y de la presión sanguínea.

4.) Se denominan hormonas androgénicas o andrógenos a las sustancias que poseen acciones masculinizantes o virilizantes, es decir, que son capaces de desarrollar los órganos y caracteres sexuales secundarios masculinos. Dichas hormonas sexuales masculinas son esteroides y de ella derivan drogas cuya acción principal es estimular el anabolismo protéico (esteroides anabólicos), propiedad que poseen así mismo los andrógenos.

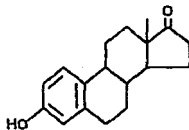
La testosterona (FIG. IX, p. 2) es el andrógeno natural más potente, y es secretada por las células de Leydig, las cuales se encuentran en los testículos.

5.) Los estrógenos u hormonas sexuales femeninas son sustancias capaces de provocar el estro o celo en los animales y promueven el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Por su origen se pueden clasificar en naturales, semisintéticos y sintéticos o estrógenos no esteroideos.

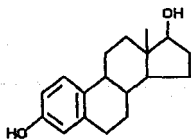
Existen una gran cantidad de sustancias de origen estrogénica distribuidas en la naturaleza. Las más importantes son de origen animal y se encuentran en el ovario, líquido folicular, placenta, cuerpo amarillo, corteza suprarrenal, etc. Los principales estrógenos naturales derivan del hidrocarburo estrano (FIG. X, p. 11) y son 19-noresteroides, estrona (FIG. XI, p. 11), estradiol (FIG. XII, p. 11) (4).



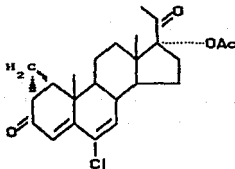
ESTRANO
FIG. X



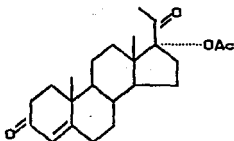
ESTRONA
FIG. XI



ESTRADIOL
FIG. XII

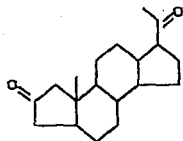


ACETATO DE CIPROTERONA
FIG. XIII



17- α -ACETOXIPROGESTERONA

FIG. XIV



4-NORPROGESTERONA

FIG. XV

Para hablar de la síntesis de compuestos antiandrógenos hablaremos primero de compuestos androgénicos, por lo cual se ha mencionado que los andrógenos constituyen un grupo de hormonas esteroidales conocidas por sus efectos biológicos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales masculinos.

Tales sustancias son secretadas, además de los testículos, por ovarios y la corteza de las glándulas suprarrenales. Otros órganos como el hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima en la elaboración de andrógenos. La síntesis de éstos, en los testículos, se regula por el estímulo de la hormona LH en las células de Leydig y por la hormona folicular estimulante (FSH) en el epitelio germinal.

COMPUESTOS ANTIANDROGENOS

Son sustancias químicas (generalmente esteroides) sintéticos ó de origen endógeno, que reducen los efectos biológicos de los andrógenos en los órganos blancos sensibles a estos. Esto se debe principalmente al caracter antagónico competitivo de los antiandrógenos frente a los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora. Sin embargo, puede deberse también a que inhiben o modifican la entrada de la tetosterona (Fxo. IX, p. 2) a la célula o inhibición de su conversión a su forma activa : la 5- α -dihidrotetosterona (DTH)^{(12),(13)}

Se ha observado que al administrar antiandrógenos a los animales de laboratorio y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen en tamaño y función secretora. Por esto, estos fármacos se utilizan en el tratamineto efectivo de varias enfermedades, en especial el cáncer prostático y otras afecciones de la próstata, acné, exceso de vello, virilización en mujeres y pubertad precoz en niños⁽¹⁴⁾.

Existen, en forma básica, dos maneras de sintetizar esteroides antiandrogénicos :

- 1) Produciendo cambios en la molécula de testosterona (FIG. IX, p. 11) 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 compuesto androgénico receptor.
- 2) Hacer modificaciones en la molécula de la progesterona (FIG. IV, p. 8) con el fin de producir una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas. La progesterona tiene cierto carácter antiandrogénico pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada.

Un ejemplo de compuestos antiandrogénicos que se han obtenido por alguno de estos dos métodos, es la A-norprogesterona (FIG. XV, p. 12), con la introducción de un heteroátomo en la molécula (FIG. XVI, p. 16). Se tiene también el Danazol⁽⁵⁾, 17- α -pregna-2,4-dien-20-ino-[2,3-d]-isoxazol-17-ol (FIG. XVII p. 16)

esteroide sintético derivado del pregnano.

La modificación más efectiva de la molécula de progesterona, es la introducción del grupo $1\alpha,2\alpha$ -ciclometileno o una doble ligadura en $C_1 - C_2$. El compuesto representativo es el acetato de ciproterona (FIG. XIII, p. 11), que es derivado del progestágeno acetato de clormadiona (FIG. XVIII, p. 16)⁽⁴⁾.

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 (FIG. XIX, p. 16) y de la espiroxasona (FIG. XX, p. 16) así como derivados de la flutamida (FIG. XXI, p. 16) y su metabolito hidroxilado (FIG. XXII, p. 17), que presentan actividad antiandrogénica y aplicación en el tratamiento del cancer prostático.⁽³⁾

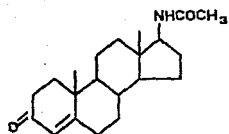
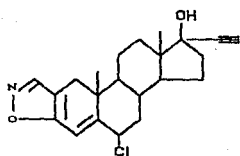
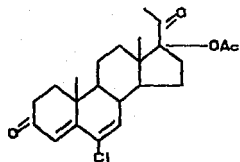


FIG. XVI



DANAZOL
FIG. XVII



ACETATO DE CLOMARDIONA
FIG. XVIII

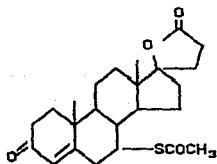


FIG. XIX

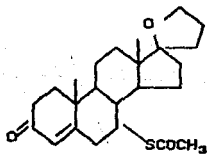


FIG. XX

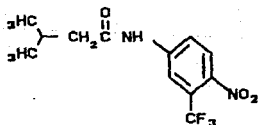


FIG. XXI

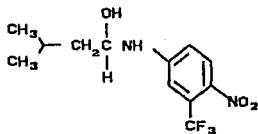


FIG. XXII

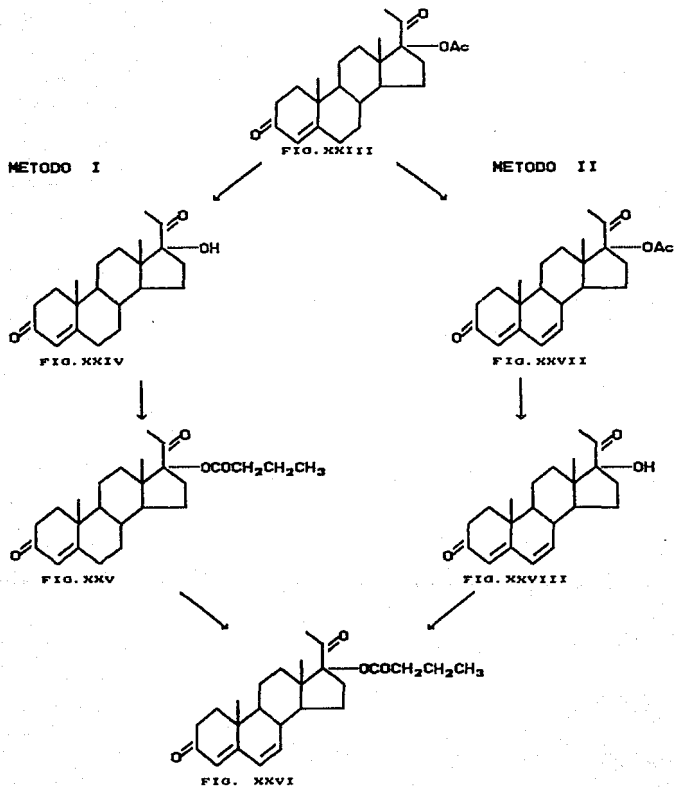
Las pruebas farmacológicas que se utilizan para cuantear los efectos antiandrogénicos son modificaciones de los comunmente usadas para medir el potencial androgénico.⁽²⁾ En estas pruebas se cuantea la inhibición producida por el compuesto en estudio en relación con el crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal de ratas castradas. Se puede evaluar también el crecimiento de la cresta de pollo, o bien la feminización de los fetos de rata macho.

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

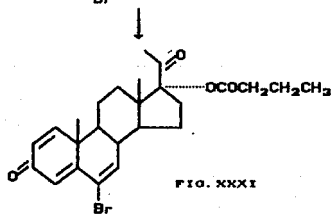
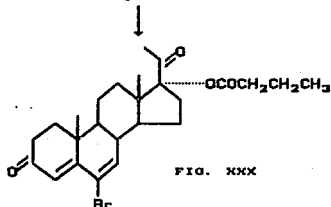
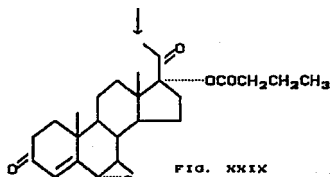
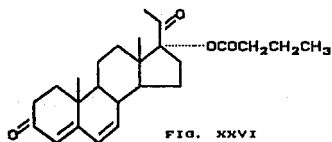
CAPITULO II

D I S C U S I O N

DIAGRAMA GENERAL



Continua. . .



CAPITULO III

D I S C U S I O N

En este capítulo se discuten los pasos sintéticos seleccionados para la obtención de un derivado del pregnano : 17- α -butiroxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXXI, p. 20). Este compuesto tiene un sustituyente electronegativo en posición C₆ (un átomo de bromo), dobles ligaduras en posiciones C₁, C₄, C₆ y un grupo funcional éster (butiroxi) en posición C₁₇. Se seleccionarán éstas tres características debido a que, como ya se había mencionado en el capítulo correspondiente a generalidades, los derivados del pregnano con grupos electronegativos en posición C₆, dobles ligaduras en C₁, C₄ y C₆ ó un grupo ciclo metilen en C₁-C₂ y un grupo éster en C₁₇ presentan actividad farmacológica antiandrogénica.

El uso de la 17- α -acetoxi-progesterona (FIG. XXXIII, p. 19) como materia prima, para la síntesis del compuesto 17- α -Butiroxi-6-bromo-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (FIG. XXXI, p. 20), se debió a que es un esteroide fácil de adquirir en el mercado nacional, además permite hacerle modificaciones con el fin de obtener el compuesto que con tales requerimientos estructurales interactúe con los receptores esteroidales teniendo una actividad biológica potencial.

PARA LA FORMACION DEL INTERMEDIARIO
(FIG. XXVI, p. 19) SE USARON DOS
METODOS SINTETICOS. A CONTINUACION SE
DESCRIBE LA SECUENCIA DE REACCIONES
PARA EL METODO I

M E T O D O I

El primer paso para la obtención del derivado deseado (FIG. XXVI, p. 19) partiendo de 17- α -acetoxiprogesterona (FIG. XXIII, p. 19), fué la obtención de la 17- α -hidroxiprogesterona (FIG. XXIV, p. 19) mediante una hidrólisis básica⁽⁷⁾ del grupo acetoxi en C₁₇. Esto se realizó con hidróxido de sodio en metanol acuoso, donde la base proporciona el nucleófilo (HO⁻) que se necesita para que se lleve a cabo la reacción.

El producto hidrolizado (FIG. XXIV, p. 19) se obtuvo con un rendimiento de 90 % .

Este compuesto mostró una absorción en el ultravioleta de un máximo a 243 nm que corresponde a los derivados carbonílicos α, β -insaturados, el cual teóricamente representa una $\lambda_{máx.}$ de 244 nm. En el espectro de infrarrojo aparecieron las siguientes bandas : una banda ancha en 3420 cm⁻¹ asignada al grupo funcional -OH en posición C₁₇ alfa, correspondiente al enlace O - H *st* (vibración de tensión) y en 1250 cm⁻¹ una banda que corresponde a un alcohol terciario, -C-O- (*st*).

Respecto al análisis por R.M.N. , el singulete que aparece en 2.85 ppm (1H) y que desaparece con agua deuterada, se asignó

al protón correspondiente al grupo $-OH$ en posición C_{17} alfa. El espectro muestra también un singlete en 5.55 ppm (1H), que corresponde al protón del doble enlace en posición C_4 . Además los singletes en 0.7 ppm (3H), 1.15 ppm (3H) y 2.2 ppm (3H) corresponden a los metilos en las posiciones C_{18} , C_{19} y C_{21} respectivamente⁽⁸⁾.

El paso siguiente fué la esterificación de la 17- α -hidroxiprogesterona (FIG. XXIV, p. 18) obteniéndose el compuesto 17- α -butiroxi-4-pregnen-3,20-diona (FIG. XXV, p. 18).

En este caso se hizo reaccionar el compuesto (FIG. XXIV, p. 18) con anhídrido trifluoroacético, ácido butírico y ácido *p*-toluensulfónico⁽⁹⁾, como catalizador. El método empleado para esterificar⁽¹⁰⁾ es parecido al utilizado para los grupos 11 β -hidroxilo (característico de algunas hormonas suprarrenales).

Los reactivos utilizados en esta esterificación dieron resultados satisfactorios obteniéndose así el producto deseado (FIG. XXV, p. 18) con un rendimiento de 79 % .

En el espectro de ultravioleta este compuesto mostró una $\lambda_{\text{máx.}}$ a 241 nm y en el infrarrojo se observaron las siguientes bandas : en 1723 cm^{-1} una banda que corresponde al carbonilo del grupo butiroxi en posición de C_{17} alfa, 1700 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de la cetona libre en C_{20} , 1657 cm^{-1} que se asignó al carbonilo de la cetona cíclica en C_3 , y las bandas en 1220 y 1180 cm^{-1} son características para el C-O del ester.

En el espectro de R.M.N. se observa un triplete en 1.0 ppm (3H) que corresponde al metilo terminal del grupo butiroxi en posición α y un multiplete en 2.3 ppm que engloba a los protones α al grupo carbonilo en las posiciones C_2 y C_{21} .

El siguiente paso fué la obtención de la doble ligadura en posición C_6 (FIG. XXVI, p. 20) partiendo del compuesto 17- α -butiroxi-4-pregnen-3,20-diona (FIG. XXV, p. 19).

La obtención de la dienona conjugada (FIG. XXVI, p. 20) se realizó reaccionando el esteroide (FIG. XXV, p. 19) con cloranilo, ácido acético glacial y tolueno.

El agente oxidante en este caso es el cloranilo (2,3,5,6-tetracloro-ciclohexadien-1,4-diona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto^(1,2). El mecanismo de esta reacción procede a través de la formación de un enol, por lo cual se utiliza un medio ácido (una mezcla de ácido acético glacial-tolueno anhidro en una porción de 4 : 1 reactivamente). El primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos. Por otro lado, cuando se utiliza el ácido acético, el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetracloro-hidroquinona) cristaliza en medio ácido con la consiguiente fácil separación de la mezcla de reacción.

El producto de la reacción, 17- α -butiroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (FIG. XXVI, p. 20) se obtuvo con un rendimiento de 87 % y se caracterizó por presentar una $\lambda_{m\acute{a}x.}$ a 284 nm, típica para el sistema 4,6-dien-3-ona. En el infrarrojo se observaron las siguientes bandas : una en 1660 cm^{-1} producida por el carbonilo de la cetona α , β , γ , δ insaturada.

En el espectro de R. M. N. el singulete en 6.1 ppm (2H) se asignó a los carbonos en C₆ y C₇. El protón olefinico en C₄ aparece como un singulete en 5.65 ppm (1H).

METODO II, UNA RUTA ALTERNA PARA LA FORMACION
DE LA DIENONA (FIG. XXVI, p.20).

En esta ruta sintética se usó también la misma materia prima la 17- α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona (FIG. XXIII, p.19).

El primer paso consistió en la introducción de la doble ligadura en C₆ usando cloranilo en medio ácido (se usó exactamente el mismo método descrito para la formación del producto (FIG. XXVI, p.20)).

El producto deseado (FIG. XXVII, p.19) se obtuvo con un rendimiento de 83 % . El compuesto se distinguió por presentar las siguientes características : el espectro de ultravioleta muestra una $\lambda_{m\acute{a}x.}$ a 285 nm, típica de este tipo de cromóforos, derivados carbonílicos α , β , γ y δ insaturados. El espectro de infrarrojo presenta en 3027 cm⁻¹ una banda característica para C-H insaturado. Las bandas dadas entre 1654 cm⁻¹ y 1618 cm⁻¹ son ocasionados por las vibraciones del dieno de C₄ a C₇. En el espectro de R.M.N. se observó un singulete en 6.05 ppm (1H) se

asigno a los protones vinilicos en C₆ y C₇. El singulete en 5.65 ppm (1H) corresponde al proton vinilico en C₄.

El segundo paso de esta ruta sintetica implica la hidrolisis del grupo acetoxi en C₁₇, la sintesis de 17- α -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (FIG. XXVIII, p. 18). Esta reaccion se realizo en medio basico, en las mismas condiciones de obtencion del esteroide (FIG. XXIV, p. 18). El producto deseado (FIG. XXVIII, p. 18) se obtuvo con un rendimiento de 73 % .

El espectro de ultravioleta presento una $\lambda_{m\acute{a}x.}$ a 285 nm, tipica para este cromoforo.

En el espectro de infrarrojo se observo una banda ancha en 3422 cm⁻¹ corespondiente al grupo -OH en C₁₇ . El espectro de R. M. N. mostró un singulete en 3.3 ppm (1H) que desaparece con agua deuterada, indicando asi la presencia del oxhidrilo C₁₇.

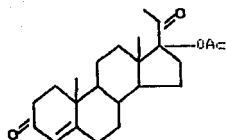


FIG. XXIII

METODO I

METODO II

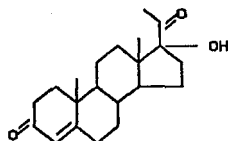


FIG. XXIV
90 M

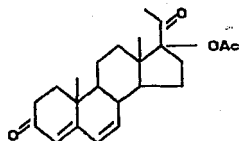


FIG. XXVII
88 M

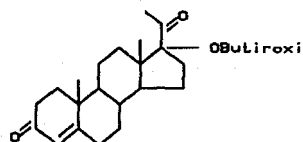


FIG. XXV
79 M

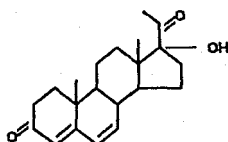


FIG. XXVIII
78 M

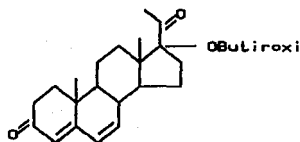


FIG. XXVI 29

En el siguiente paso de esta ruta sintética se efectuó la esterificación del oxhidrilo libre en C₁₇ tratando el derivado (FIG. XXVIII, p. 19) con anhídrido trifluoroacético y ácido butírico (se usaron las mismas condiciones de reacción descritas en el Método I). El producto deseado (FIG. XXVI, p. 19) se obtuvo con un rendimiento del 73 % . El producto presentó las mismas características que el obtenido por el Método I.

Analizando los resultados experimentales, se llegó a la conclusión que el mejor método para obtener el intermediario (FIG. XXVI, p. 19), es el método I, donde hay un mayor rendimiento del producto deseado.

El siguiente paso del esquema general es la formación del epóxido⁽¹³⁾ (FIG. XXIX, p. 20). Esta reacción se efectuó haciendo reaccionar al intermediario (FIG. XXVI, p. 20) con ácido m-cloroperbenzoico⁽¹⁴⁾ como agente epoxidante y benceno como disolvente. Se usa benceno en la reacción porque favorece la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares en el ácido m-cloroperbenzoico, así se lleva a cabo la reacción de adición

electrofflica del átomo de oxígeno a la doble ligadura en C₆ por un mecanismo concertado.

El producto deseado (FIG. XXIX, p. 20) se obtiene con un rendimiento de 85 %

El espectro de U.V. muestra una $\lambda_{\text{máx.}}$ a 238 nm, característica de la enona cíclica esteroidal⁽⁴⁾.

En el espectro de infrarrojo aparecieron las bandas características al epóxido en 1253 cm⁻¹ correspondientes al C-O en C₆ y C₇, así como bandas en las regiones 900-800 cm⁻¹.

El espectro de R.M.N. mostró dos dobletes centrados en 3.3 ppm (1H , J = 3 Hz) y 3.4 ppm (1H , J = 3 Hz) un sistema AB, producido por los acoplamientos de los hidrógenos en C₆ y C₇ respectivamente.

La síntesis del intermediario 17- α -butiroxi-6-bromo-4,6-pregnadien-3,20-diona (FIG. XXX, p. 20) se efectuó partiendo del epóxido (FIG. XXIX, p. 20) y ácido bromhídrico al 28 % en ácido acético glacial⁽⁵⁾. Como medio de reacción se usó el ácido acético glacial que actúa como catalizador, favoreciendo la protonación del átomo de oxígeno del epóxido y facilitando así el ataque nucleofílico del anión

bromuro, formándose primero como un intermediario la bromohidrina que después se deshidrata para formar el esteroide (FIG. XXX, p. 20).

El derivado deseado (FIG. XXX) se obtuvo con un rendimiento de 73 % .

El espectro de U.V. muestra una $\lambda_{m\acute{a}x.}$ a 287 nm, típica para la dienona.

En el espectro de infrarrojo se observan las siguientes bandas : una en 1660 cm^{-1} que es típica del grupo carbonilo en C_3 , conjugado con el dieno en C_4 y C_5 . La señal en 1620 cm^{-1} es indicativa para las dobles ligaduras en C_4 y C_5 . Con respecto al bromo, no se ve en el I. R. el enlace C-Br debido que esta banda aparece en 600 cm^{-1} y 500 cm^{-1} y el espectro esta corrido solo hasta 600 cm^{-1} .

La presencia del bromo se determina mediante la prueba de Beilstein para halógenos⁽¹⁰⁾

El espectro de R.M.N. del compuesto (FIG. XXX, p. 20) presentó los siguientes singuletes : en 6.55 ppm (1H) asignándosele al protón en C_7 y en 6.25 ppm (1H) se le asignó al protón en C_4 .

En el último paso de esta secuencias de reacciones se obtuvo la 17- α - butiroxi -6 -bromo -1, 4, 6 -pregnatrien -3, 20 -diona

(FIG. XXXI, p. 20). En esta reacción se efectuó una deshidrogenación del compuesto bromado (FIG. XXX, p. 20) en posición C_1 y C_2 . La reacción se llevó a cabo con dioxano anhidro como disolvente y D.D.Q. (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona) ('17') el cual se utiliza como agente oxidante. Se ha observado que este reactivo es específico para deshidrogenar selectivamente las posiciones C_1 y C_2 . Además tiene la ventaja de quedar en forma reducida (2,3-dicloro-5,6-diciano-hidroquinona) que es insoluble en acetato de etilo, y eluyendo una columna empacada con alúmina activada separa fácilmente el esteroide, reteniendo el D.D.Q. reducido^(18,19)

El producto puro (FIG. XXXI, p. 20) se obtuvo con un rendimiento de 80 % .

En el espectro de ultravioleta se observaron dos máximos a 300 nm y 256 nm; el primero es característico para el sistema 4,6-en-3-ona y el segundo para el cromóforo 1-en-3-ona. El espectro de infrarrojo no presentó ningún cambio con respecto al intermediario bromado (FIG. XXX, p. 20).

El espectro de R.M.N. presentó dos dobletes centrados en 6.35 ppm (1H, $J=10$ Hz) y 7.00 ppm (1H, $J=10$ Hz), un sistema AB característico para los dos protones olefínicos en C_1 - C_2 respectivamente. La señal doble en 6.10 ppm (1H) corresponde al protón en C_7 . El singulete en 6.40 ppm (1H) es característico para el protón vinílico en C_4 . Estas señales comprueban la

presencia de las dobles ligaduras en C_1 , C_4 y C_8

Siguendo esta secuencia de reacciones en el futuro se va hacer un intento de introducir substituyentes más grandes que el butiroxi en C_{17} , tales como cadenas de más átomos de carbono y radicales del tipo metoximetilenoxi ($-OCH_2OCH_3$).

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

METODO I

17- α -HIDROXIPROGESTERONA

(FIG. XXIV, p. 49)

En un matraz bola de 100 ml de capacidad , se colocó 1.0 gramo (2.6881 mmol) de 17- α -acetoxiprogesterona (FIG. XXIII, p. 49) disueltos en 60 ml de metanol, se adicionaron 60 ml de solución de NaOH al 6 % (p/v) y la mezcla resultante se reflujoó por 2.5 horas.

La mezcla de reaccion se dejó enfriar , se traslado a un

embudo de separación de 250 ml, adicionándole 100 ml de H₂O y se extrajo con cloroformo. Después, la fase orgánica se lavó con agua hasta un pH neutro y se secó con Na₂SO₄ anh., posteriormente se filtró y se evaporó el solvente.

El producto se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico, obteniéndose así 0.8010 gramos de producto que corresponde al 90 % del rendimiento teórico.

El producto (FIG. XXIV, p. 19) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 204 - 208 °C

P.M. : 330 g/mol

U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 243 \text{ nm}$

I.R. :

3420 cm⁻¹ (O-H en C₁₇), 2920 cm⁻¹ (CH₃ y CH₂),

1700 cm⁻¹ (C=O en C₂₀), 1660 cm⁻¹ (C=O en C₈),

1240 cm⁻¹ (C-O en C₁₇) 1370 cm⁻¹ (CH₃ , CH₂),

1620 cm⁻¹ (C=C en C₁₄).

R.M.N. :

0.70 ppm s (3 H en C₁₈),

1.15 ppm s (3 H en C₁₉),

2.20 ppm s (3 H en C₂₁),

2.85 ppm s (H en C₁₇), es H del OH en C₁₇

5.55 ppm s (H en C₄), Hidrógenos vinílicos.

17- α -BUTIROXI-4-PREGNEN-3,20-DIONA

(FIG. XXV, p. 49)

Se disolvieron 1.0 gramo (3.0303 mmol) de 17- α -hidroxiprogesterona (FIG. XXIV, p. 48) en 10 ml de ácido butírico recién destilado y se le adicionaron 100 mg (0.5807 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico, se agitó por un tiempo de 30 minutos en condiciones anhidras. Posteriormente se le adiciono 5 ml de anhídrido trifluoroacético y la reacción se dejó agitar por 15 minutos.

La mezcla de reacción se traslado a un embudo de separación y se neutralizo con una solución acuosa de NaOH al 5 % (p/v). El compuesto se extrajo con acetato de etilo, las veces necesarias. La fase orgánica se lavó con agua hasta un pH neutro y se secó con Na₂SO₄ anh. Posteriormente se filtro y el solvente se evaporo.

El éster (17- α -butiroxi-4-pregnaen-3,20-diona) se purifico mediante cromatografía en columna, empacada con sílica gel activada, usando como eluyente benceno-AcOEt 80/20. Con esta mezcla se obtuvo el compuesto (FIG. XXV, p. 49). Mediante este método se obtiene 0.8010 gramos de producto que corresponde al 90

% del rendimiento teórico.

El producto (Fig. XXV, p. 49) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 110 - 113 °C

P.M. : 400 g/mol

U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 241 \text{ nm}$

I.R. :

3100 - 3000 cm^{-1} (C-H insaturado),

2964 cm^{-1} (C-H saturado),

1723 cm^{-1} (C=O del grupo butiroxi),

1700 cm^{-1} (C=O en C_{20}),

1657 cm^{-1} (C=O en C_8),

1605 cm^{-1} (C=C en C_4),

1450 cm^{-1} (CH_3 , CH_2),

1378 cm^{-1} (CH_3),

1117 cm^{-1} (C-O en C_{17}),

R.M.N. :

0.70 ppm s (3 H en C_{18}),

1.00 ppm r (3 H en C_{25}),

1.15 ppm s (3 H en C_{19}),

2.05 ppm s (3 H en C_{21}),

2.30 ppm s (H's α al grupo C=O en C_2 y C_{23}),

5.75 ppm s (H en C_4), Hidrógeno vinílico.

17 α -BUTIROXI-4, 6-PREGNADIEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXVI, p. 49)

En un matraz bola de 25 ml se adicionó 1.0 gramo (2.500 mmol) de 17- α -butiroxiprogesterona (FIG. XXV, p. 48) 1.0 gramo (4.0668 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 8 ml de ácido acético glacial y 2 ml de tolueno anhidro; la mezcla resultante se calentó a ebullición y se reflujo por un tiempo de 3 horas.

Esta mezcla se enfrió en baño de hielo hasta que precipitó el 2,3,5,6-tetraclorohidroxi benzoquinona, que es separado por filtración a vacío. El líquido filtrado se vertió sobre 150 ml de una solución acuosa de NaOH al 10% (p/v) previamente enfriada, contenida en un embudo de separación.

De esta manera se hicieron extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaOH al 5% (p/v) hasta que la fase acuosa fue incolora. El extracto orgánico se lavó con H₂O a pH neutro, se secó con Na₂SO₄ anh. se filtró y el solvente se evaporó.

El compuesto (FIG. XXVI, p. 10) se purificó por cromatografía en columna, empacada con sílica gel activada usando como eluyente hexano-AcOEt 80/20. Obteniéndose de esta manera 0.8653 gramos de producto que corresponden al 86.97 % del rendimiento teórico.

El producto (FIG. XXVI, p. 10) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 124 - 128 °C
P.M. : 398 g/mol
U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 284 \text{ nm.}$
I.R. :
3100 cm^{-1} (C-H insaturado),
2945 cm^{-1} (C-H saturado),
1725 cm^{-1} (C=O del grupo butiroxi),
1715 cm^{-1} (C=O en C_{20}), Cetona alifática
1660 cm^{-1} (C=O en C_8), Cetona cíclica
1615 cm^{-1} (C=C en C_4 y C_6),
1450 y 1380 cm^{-1} (CH_2 y CH_2),
1260 cm^{-1} (C-O de C_{17} del éster),

R. M. N. :

- 0.70 ppm s(3 H en C_{18}),
- 0.95 ppm τ(3 H en C_{25} . CH_3 terminal del Butiroxi),
- 1.10 ppm s(3 H en C_{19}),
- 2.00 ppm s(3 H en C_{21}),
- 2.30 ppm τ(H's α al grupo C=O en C_2 y C_{29}),
- 5.65 ppm s(H en C_4), Hidrógeno vinílico.
- 6.10 ppm s(H en C_6 , H en C_7).

M E T O D O II

17- α -ACETOXI-4, 6-PREGNADIEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXXVII, p. 19)

A 1.0 gramo (2.6881 mmol) de 17- α -acetoxiprogesterona (FIG. XXXIII, p. 19), se adicionaron 0.700 gramos (2.8468 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 8 ml de ácido acético glacial se calentó a ebullición y se reflujo por 2.5 horas.

Esta mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se filtró con vacío el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidroxibenzoquinona) y el filtrado se traslado sobre 100 ml de una solución acuosa de NaOH al 10% (p/v) previamente enfriada sobre hielo.

De la mezcla anterior se hicieron extracciones con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavarón con NaOH al 6 % (p/v), después con H₂O a pH neutro, se secó con Na₂SO₄ anh. se filtró y el solvente se evaporó.

El residuo sólido se recristalizó de AcOEt - éter *i*-propílico. De esta manera se obtuvieron 0.8231 gramos de compuesto que corresponden al 83 % del rendimiento teórico.

El producto (FIG. XXVII, p. 19) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 224 - 226 °C

P.M. : 370 g/mol

U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 284 \text{ nm.}$

I.R. :

3027 cm^{-1} (C-H insaturado),

2978 cm^{-1} (C-H saturado),

1731 cm^{-1} (C=O en C₂₂),

1710 cm^{-1} (C=O en C₂₀),

1654 cm^{-1} (C=O en C₉),

1618 cm^{-1} (C=C en C₄ y C₆),

1456 y 1372 cm^{-1} (CH₃ y CH₂),

1250 cm^{-1} (C-O de C₁₇ del ester),

R. M. N. :

0.65 ppm s(3 H en C₁₈),

1.10 ppm s(3 H en C₁₉),

2.00 ppm s(3 H en C₂₁),

2.05 ppm s(3 H en C₂₃),

5.65 ppm d(H's vinílicos. H en C₆, H en C₇),

6.05 ppm s(H en C₄), Hidrógeno vinílico.

17- α -HIDROXI-4, 6-PREGNADIEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXVIII, p. 49)

En un matraz bola de 100 ml de capacidad aproximadamente, se colocó 1.0 gramo (2.7027 mmol) de 17- α -Acetoxi-4,6-pregnadien-3, 20-diona (FIG. XXVII, p. 49) disueltos en 60 ml de metanol destilado. Se adicionó 60 ml de una solución acuosa de NaOH al 6 % (p/v) y se reflujo por un tiempo de 2.5 horas.

La mezcla de reacción se dejó enfriar, se trasladó a un embudo de separación, adicionándole 100 ml de agua. Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua a pH neutro y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se filtró y el solvente se evaporó.

El residuo sólido se recristalizó de AcOEt - eter t-propílico, obteniéndose así 0.6478 gramos de compuesto, que corresponden al 73 % del rendimiento teórico.

El compuesto (FIG. XXVIII, p. 49) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 160 - 165 °C

P.M. : 328 g/mol

U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 285 \text{ nm.}$

I.R. :

3422 cm^{-1} (O-H en C_{17}),

3028 cm^{-1} (C-H insaturado),

2943 cm^{-1} (C-H saturado),

1696 cm^{-1} (C=O en C_{20} de la Cetona libre),

1654 cm^{-1} (C=O en C_9 de la cetona ciclica),

1612 cm^{-1} (C=C en C_4 y C_8),

1467 y 1372 cm^{-1} (CH_3 y CH_2),

R.M.N. :

0.80 ppm s(3 H en C_{18}),

1.10 ppm s(3 H en C_{19}),

1.30 ppm s(3 H en C_{21}),

3.80 ppm s(H de grupo OH en C_{17}),

5.65 ppm s(H en C_4), Hidrogeno vinilico,

6.05 ppm s(H en C_7),

6.20 ppm τ (H en C_8),

17- α -BUTIROXI-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA

(FIG. XXVI, p. 19)

Se disolvieron 0.5478 gramos (1.670 mmol) de 17- α -hidroxipregnadien-3,20-diona (FIG. XXVIII, p. 19) en 5.5 ml de ácido butírico recién destilado y se le adicionóron 0.0547 mg (0.5807 mmol) de ácido p-toluensulfónico, se agitó por un tiempo de 30 minutos en condiciones anhidras pasado este tiempo se adicionó 5 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos.

Terminado el tiempo de reacción, la mezcla se virtió a un embudo de separación y se nuetralizó con una solución acuosa de NaOH al 5 % (p/v). El compuesto se extrajó con acetato de etilo las veces necesarias. La fase orgánica se lavó con agua a pH neutro y se secó con Na₂SO₄ anh. Posteriormente se filtro y el solvente se evaporó.

El éster (17- α -butiroxi-4-pregnaen-3,20-diona) se purificó mediante cromatografía de placa fina utilizando gel de sílice activada y usando como eluyente benceno-acetato de etilo 70/30. El compuesto (FIG. XXVI, p. 19) se extrajó con acetato de etilo.

Mediante este método se obtuvo 0.4854 gramos de producto que corresponde al 73 % del rendimiento teórico.

El producto presentó las mismas características (pág.40-1) del producto obtenido por el primer método.

17- α -BUTIROXI-6, 7-EPOXI-4-PREGEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXIX. p. 20)

En un matraz bola de 2 bocas con agitación y reflujo constante conteniendo 1.0 gramos (2.5125 mmol) de 17- α -butiroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (FIG. XXVI. p. 19) en 5 ml de benceno, se adiciono una solución de 1.25 gramo de (7.2568 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico disuelto en 15 ml de benceno caliente en un lapso de 30 minutos al finalizar se reflujo nuevamente por un tiempo de 1.5 horas.

Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NaOH al 5 % (p/v) y se extrajo el producto de la capa acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica se lavo con agua a pH neutro, secándose con Na₂SO₄ anh., se filtro y el solvente se evaporó.

El sólido resultante se purifico mediante cromatografía en placa preparativa eluyendo con AcOEt - éter *t*-propilico, obteniéndose así 0.8859 gramos que corresponde al 85 % del rendimiento teórico.

El compuesto (FIG. XXIX, p. 20) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 183 - 185 °C
P.M. : 414 g/mol
U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 238 \text{ nm.}$

I.R. :

2961.4 cm^{-1} (C-H saturado),
1728.8 cm^{-1} (C=O del Ester en C_{17}),
1710.0 cm^{-1} (C=O en C_{20} de la Cetona libre),
1676.9 cm^{-1} (C=O en C_9 de la cetona conjugada),
1458.2 y 1386.0 cm^{-1} (CH_B y CH_2),
1253.0 cm^{-1} (C-O en C_{17} y époxido en C_6 y C_7),

R.M.N. :

0.65 ppm s(3 H en C_{18}),
0.90 ppm s(3 H en C_{25}),
1.05 ppm s(3 H en C_{1D}),
2.00 ppm s(3 H en C_{21}),
2.30 ppm r(H's en posición α al C=O en sustitución C_{17}),
3.30 ppm d(H en C_7 , J = 3 Hz),
3.40 ppm d(H en C_6 , J = 3 Hz),
Sistema AB entre C_6 y C_7
6.10 ppm s(H en C_4), Hidrogeno vinílico.

17- α -BUTIROXI-6-BROMO-4-PREGNAEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXX, p. 20)

En un matraz bola conteniendo 0.6985 gramos de epoxido (FIG. XXX, p. 20) disueltos en 7 ml de ácido acético glacial, se adiciono 2.31 ml de HBr al 28 % en ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a T.A. y condiciones anh., posteriormente se calentó en baño de aceite a una temperatura 85-90 °C por un tiempo de 15 minutos.

La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con solución acuosa de NaOH al 5 %, se extrajo con acetato de etilo, posteriormente se lavó con agua a un pH neutro. Se secó con Na_2SO_4 anh. , se filtró y el solvente se evaporó.

El sólido obtenido se cromatógrafa en placa preparativa utilizando gel de sílice y eluyendo con mezcla hexano-AcOEt 70/30. El producto se extrajo con acetato de etilo obteniéndose así 0.5846 gramos de producto que corresponden al 73 % de rendimiento teórico.

El compuesto (FIG. XXX, p. 20) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 162 - 165 °C
P.M. : 477 g/mol
U.V. : $\lambda_{\text{máx.}} = 287 \text{ nm.}$

I. R. :

3020 cm^{-1} (C-H insaturado),
2950 cm^{-1} (C-H saturado),
1730 cm^{-1} (C=O del Ester),
1715 cm^{-1} (C-O en C_{20} de la Cetona libre),
1660 cm^{-1} (C=O en C_9 de la Cetona ciclica),
1600 cm^{-1} (C=C en C_4 y C_6),
1450 y 1380 cm^{-1} (CH_3 y CH_2),
1250 cm^{-1} (C-O-C en C_{17}).

R. M. N. :

0.75 ppm s(3 H en C_{18}),
0.95 ppm r(3 H correspondientes al CH_3 terminal del grupo butiroxi),
1.00 ppm s(3 H en C_{19}),
2.10 ppm s(3 H en C_{21}),
6.25 ppm s(dos singuletes para el protón vinílico C_4),
6.55 ppm s(dobleteado por el proton H de C_6 en C_7),

17- α -BUTIROXI-6-BROMO-1, 4, 6-PREGNADIEN-3, 20-DIONA

(FIG. XXXI, p. 20)

Se disolvieron 0.2800 gramos de 17 α -butiroxi-6-bromo-4,6-pregnadien-3,20-diona (FIG. XXX, p. 20) y 0.2800 gramos de D.D.G. (dicloro-diciano-benzoquinona) en 42 ml de dioxano anhidro caliente. Se reflujo la mezcla de reacción por 21 horas.

La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se separo el D.D.G. reducido por filtración y se elimino el solvente en rotavapor.

El producto se paso por una columna empacada con alúmina neutra previamente activada, usando como eluyente cloroformo. Se recolectó el producto quedando retenido en la columna el D.D.G. reducido.

El solvente se evaporo y el sólido se cromatografio en placa preparativa eluyendo con hexano-ACOET 70 / 30 . Obtuvoendose asi 220 mg correspondientes al 80 % del rendimiento teórico.

El compuesto (FIG. XXXI p. 20) se caracterizó por las siguientes propiedades :

P.f. : 143 - 145 °C

P.M. : 475 g/mol

U.V. : $\lambda_{\text{máx } 1} = 300 \text{ nm.}$ $\lambda_{\text{máx } 2} = 256 \text{ nm.}$

I.R. :

2960 cm^{-1} (C-H saturado),

1730 cm^{-1} (C=O del éster en C_{17}),

1720 cm^{-1} (C=O en C_{20} de la Cetona libre),

1660 cm^{-1} (C=O en C_9 de la cetona conjugada),

1600 cm^{-1} (C-O no saturado),

1460 cm^{-1} (CH_3 y CH_2),

1380 cm^{-1} (CH_3),

1250 cm^{-1} (C-O de éster en C_{17}),

R. M. N. :

0.75 ppm s(3 H en C_{18}),

0.95 ppm s(3 H en C_{25}),

1.20 ppm s(3 H en C_{19}),

2.00 ppm s(3 H en C_{21}),

2.25 ppm τ (H's en posición α al C=O),

6.20 ppm s(dobleteado por el proton de C_9 en C_7),

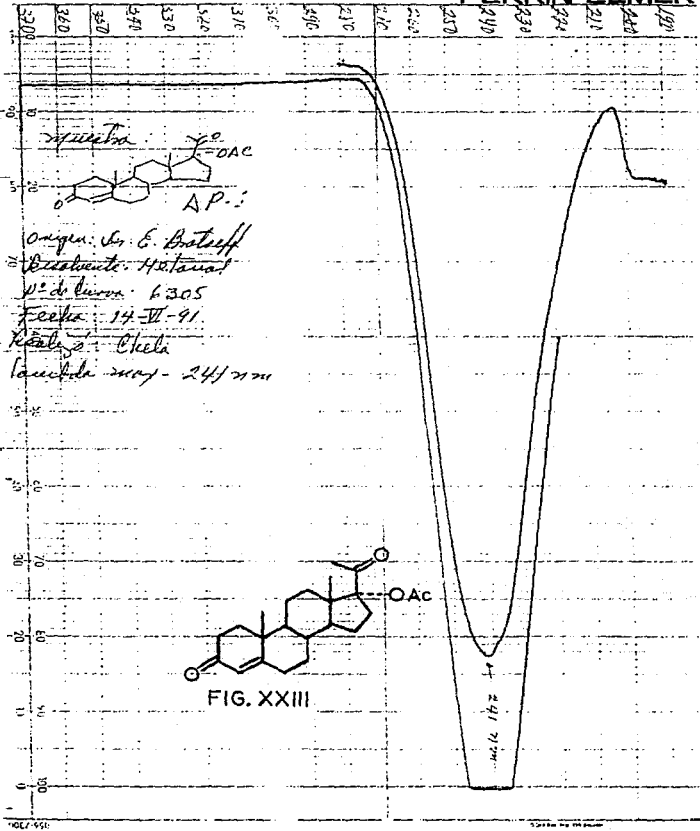
6.35 ppm \triangleright (doble de dobles por el proton H en C_4 , más
H en C_2),

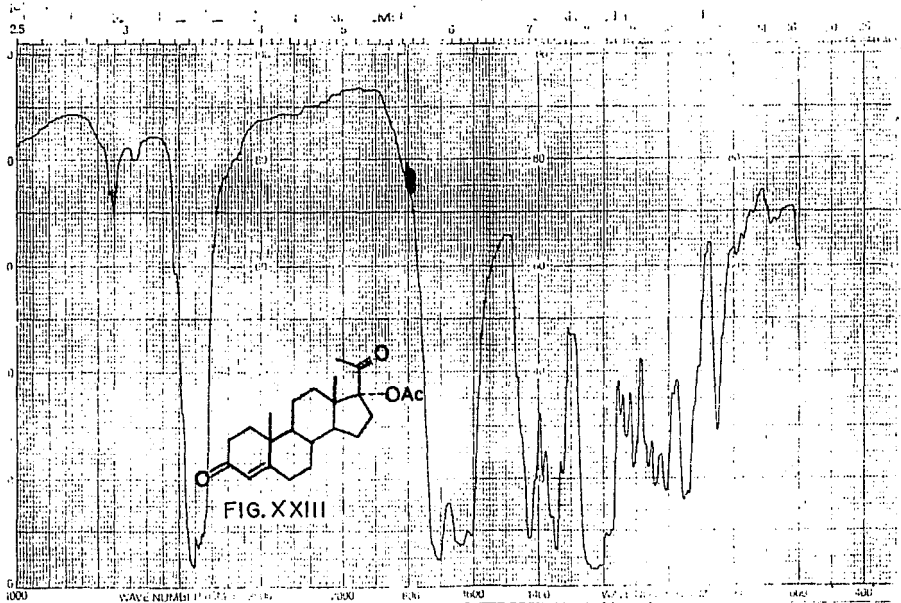
6.68 ppm = (dobleteado ligeramente, corresponde al H
en C_4), Hidrógeno vinílico.

7.00 ppm \triangleright (H en C_1 con $J = 9 \text{ Hz.}$

CAPITULO IV

ESPECTROSCOPIA





<p>EXPANSION _____</p> <p>SUPPRESSION _____</p> <p>SAMPLE <i>AP-1</i></p> <p>ORIGIN <i>L. E. Bratoff</i></p>	<p>ABSCISSA <i>1000</i></p> <p>ORDINATE _____</p> <p><i>pastilla</i></p>	<p>SCAN TIME <i>12</i></p> <p>MULTIPLIER _____</p> <p>SPLIT PROGRAM <i>N</i></p> <p>SOLVENT <i>LBt</i></p> <p>CURRENT <i>100</i></p>	<p>DATE <i>12</i></p> <p><i>Chula</i></p> <p><i>oite</i></p>
--	--	--	--

Varian Instrument Division

START OF SWEEP

END OF SWEEP

2000mc	120kHz	1000	500	600	400	200	0
1000mc	600	500	400	300	200	100	0
500mc	300	250	200	150	100	50	0
250mc	150	100	80	60	40	20	0
125mc	75	50	40	30	20	10	0
62.5mc	37.5	25	20	15	10	5	0

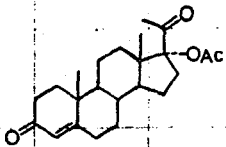
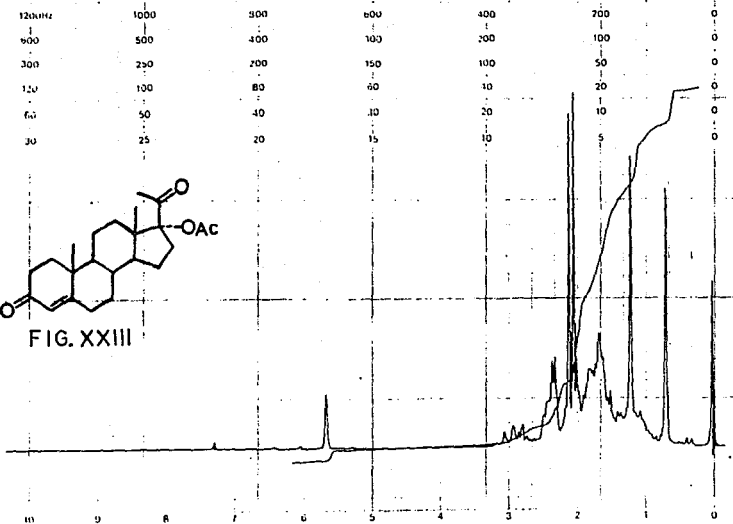


FIG. XXIII



LOCK FUS	1.00	SPE. FWHM ADJUST	1.00	SWEEP TIME	5	min	NUCLEUS	1H	SAMPLE	111	OPERATOR	W	
LOCK POWER	mks	RELEAS	AS	SWEEP WIDTH	10	ppm	ZERO HLT	27FS			DATE	11-17-61	
DECOUPLE POS	ppm	RF POWER	0.01	END OF SWEEP		ppm	SAMPLE TEMP		C	SOLVENT	CH_2Cl_2	SPECTRUM NO.	

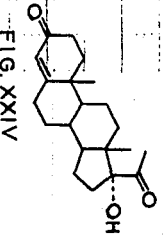
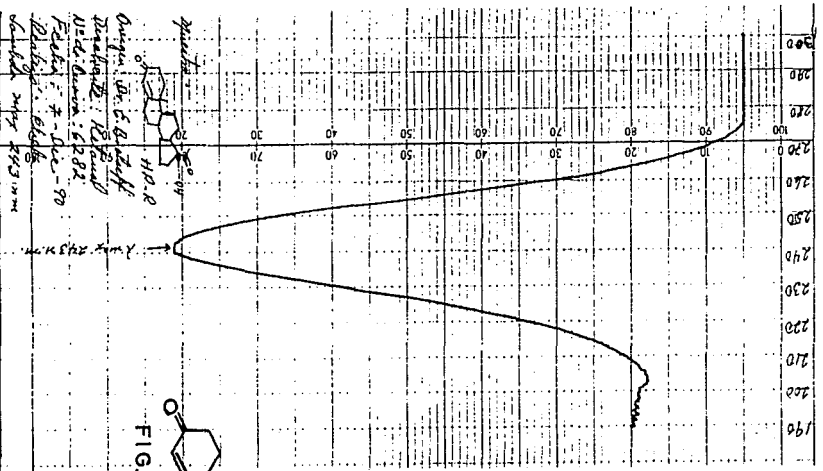


FIG. XXIV

3-methyl-
CC12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1C[C@@H]2)C(=O)O
 H₂O-R
 Origin: Dr. G. Zoff
 Institute: B.P. 10
 Net. Number: 6282
 Purity: 7-Dec-90
 Analysis: 6/6/66
 of 100 mg in 100% Me₂SO

λ max 2.45 μm

0567-950

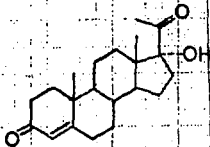
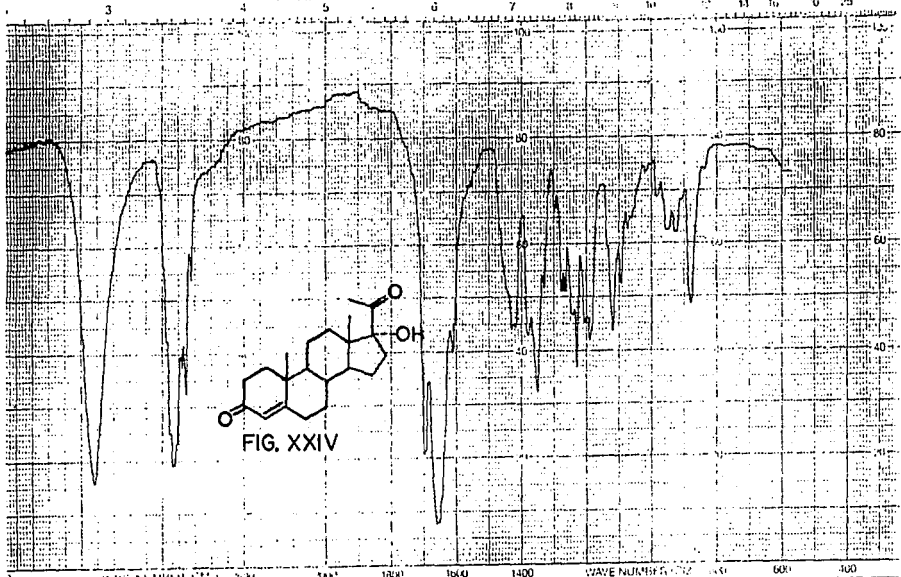


FIG. XXIV

WAVE NUMBER (CM⁻¹)	MAX	1800	1640	1400	WAVE NUMBER (CM⁻¹)	800	600	400
ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME <u>12</u>		SCANS		MIRROR BEAM		
EXPANSION	SCAY	MAGNIFIER		SPLIT PROGRAM		DATE <u>7-21-54</u>		
SUPPRESSION		<u>Baseline</u>		SOLVENT <u>NBY</u>		CELL PATH		
SAMPLE				CONCENTRATION		REFERENCE <u>CHL</u>		
ORIGIN								
Dr. Eugene Bostoff								

144

TABLE I

Temp	120	140
Time	90	100
Flow	100	250
...	12	100
...	40	30
...	10	25

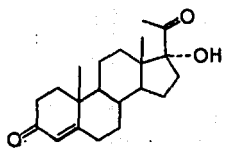
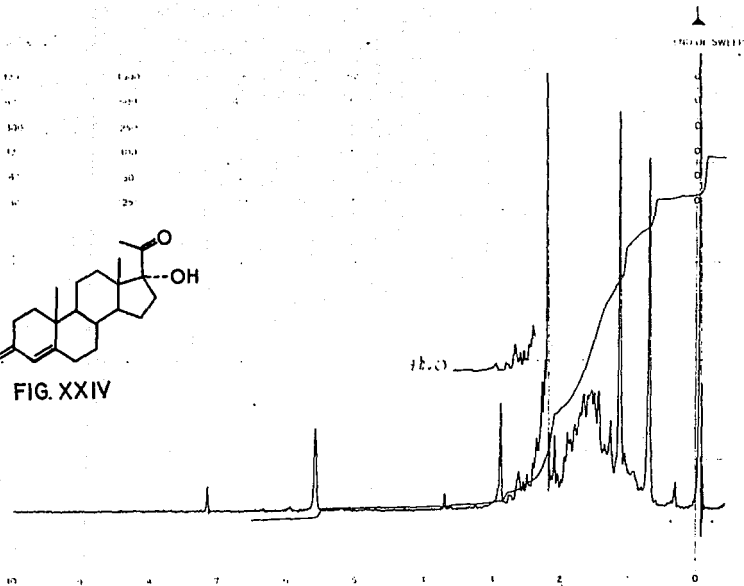


FIG. XXIV



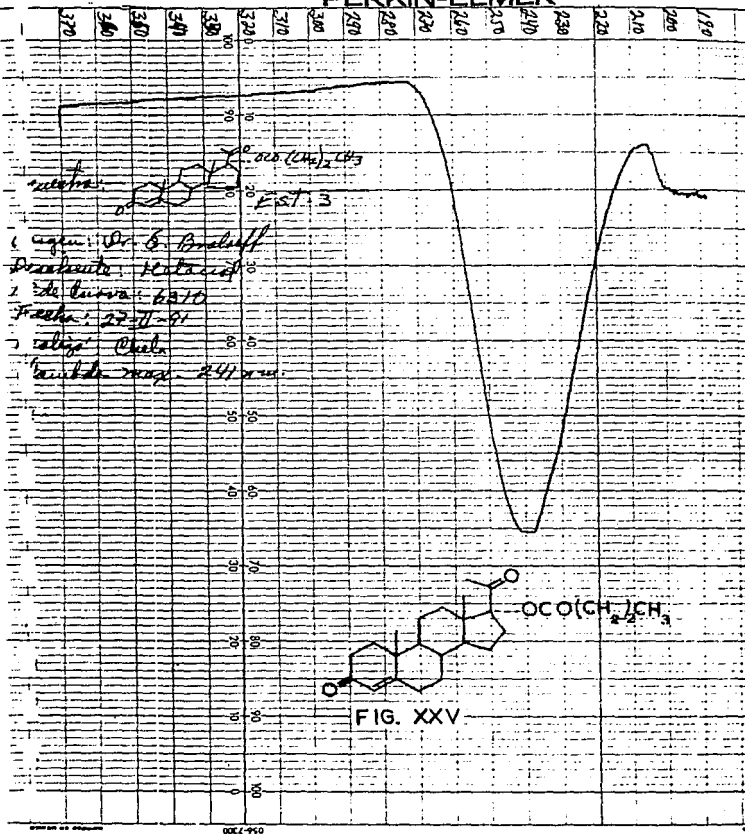
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

DECOUPLE PWS

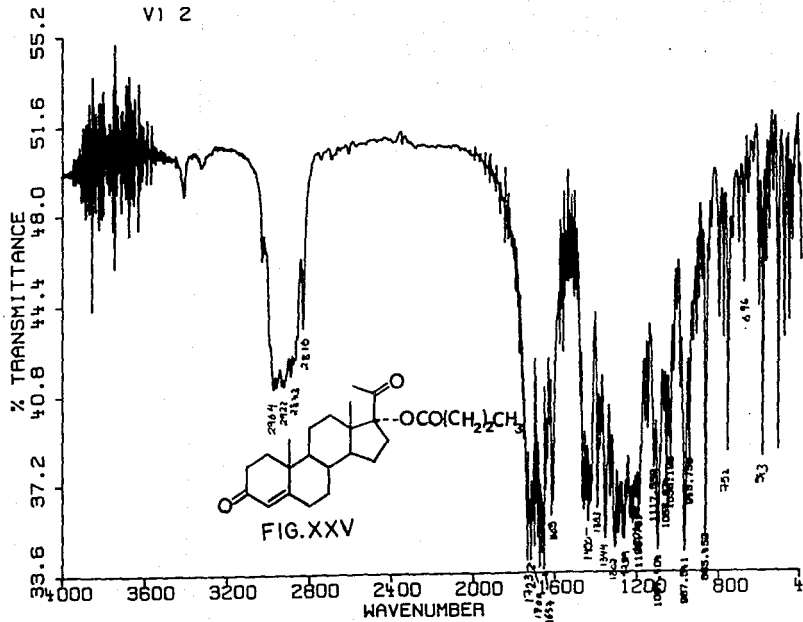
RECOVERING POWER

DATE 7/6/71

SPECTRUM NO.



reciba:
 origen: Dr. G. Brudhoff
 Dra. Lucila H. Katsch
 1. de Curva: 6370
 Fecha: 27-11-51
 caliza Chala
 cantidad: 241 grs.



Instrument division

Spectroscopy Department

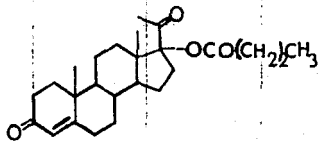
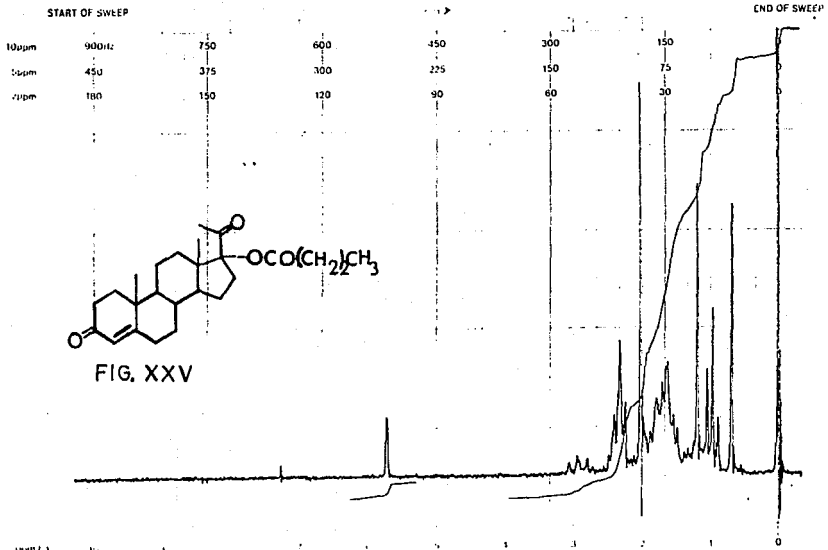
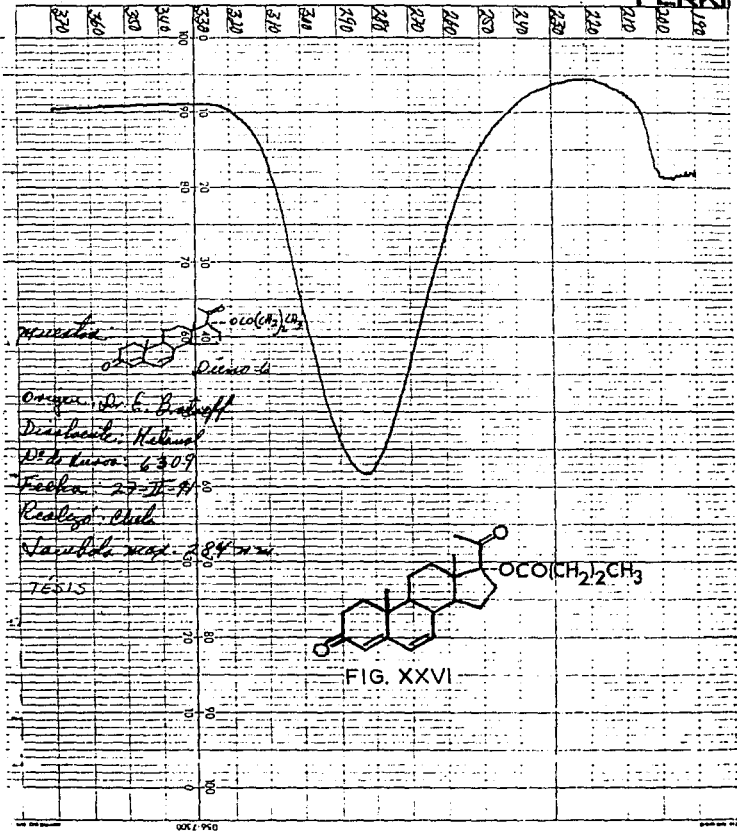


FIG. XXV

LOCK IN	ppm	SPEECH ADJ.	SWEEP TIME	min	NUCLEUS	SAMPLE	OPERATOR
LOCK POWER	ppm	FILTER	SWEEP WIDTH	ppm	ZERO REF.	<i>2,4-DICHLOROPENTANE</i>	DATE
DECOUPLE POS	ppm	RF POWER	END OF SWEEP	ppm	SAMPLE TEMP.	<i>25°C</i>	SPECTRUM NO. <i>17</i>

PERKI



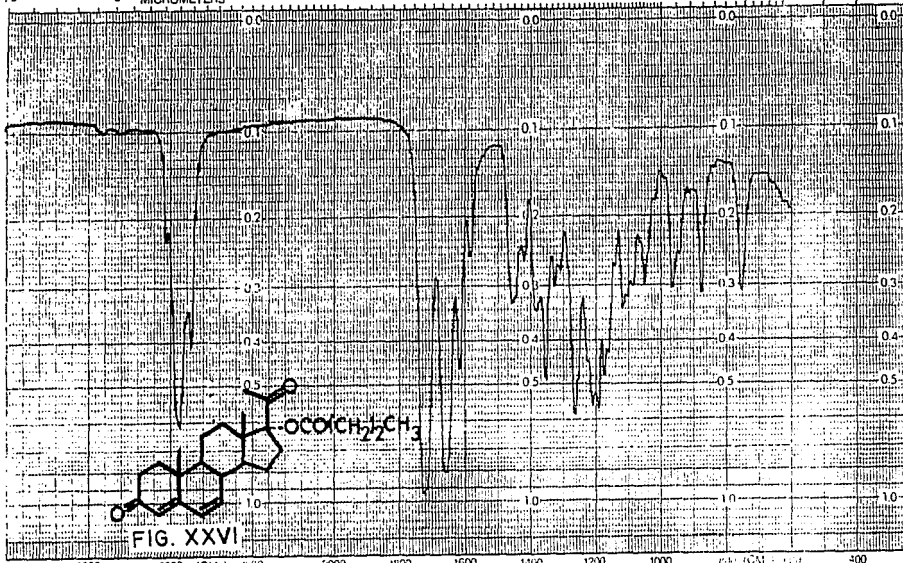


FIG. XXVI

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>10</u>	REFLECTANCE
EXPANSION <u>10x</u>		EXPANSION		MULTIPLIER <u>1</u>	TRIPLE BEAM
SAMPLE <u>Diene-6</u>		REMARKS <u>see label</u>		DATE <u>1-1-54</u>	DATE <u>1-1-54</u>
ORIGIN <u>Dr. E. Bittoff</u>		SOLVENT		CELL PATH	
		CONCENTRATION		<u>BILIBENTE</u> <u>0.4M</u>	

varian instrument division

START OF SWEEP →

END OF SWEEP

1000 Hz
500 Hz
100 Hz

750	600	450	300	150
375	300	225	150	75
150	120	90	60	30

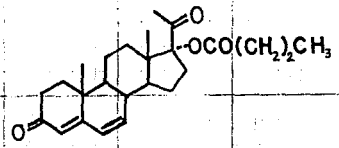
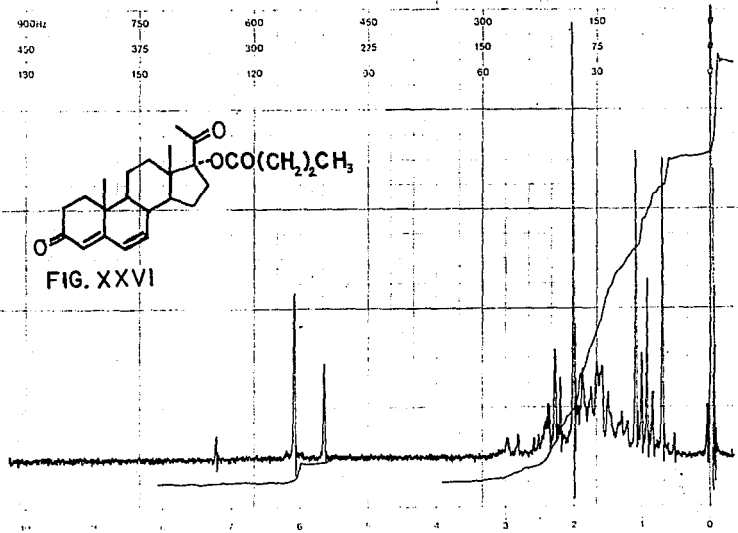


FIG. XXVI



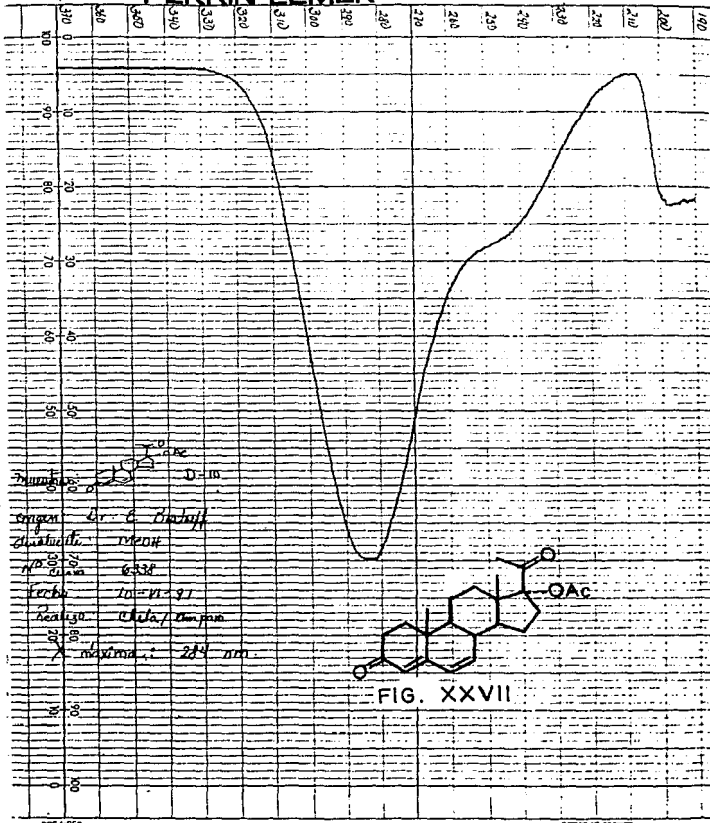
LOCK POS. 100 Hz
LOCK POWER
DECOUPLE POS.
DECOUPLING POWER.

PHOTOM AMPL 200
FILTER
RF POWER 0.10 mg
SWEEP TIME
SWEEP WIDTH
END OF SWEEP

min NUCLEUS
mm ZERO REF.
ppm SAMPLE TEMP.

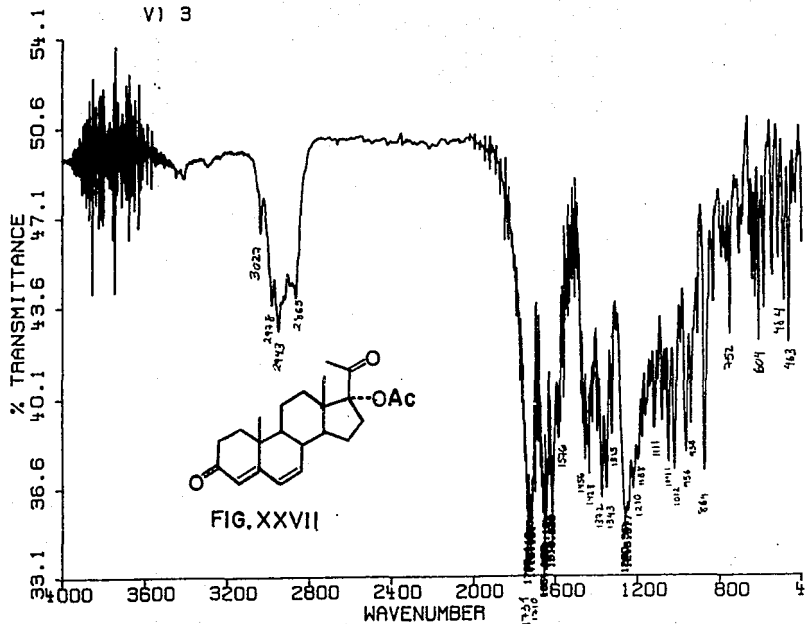
SAMPLE: 200-100
OPERATOR: [Signature]
DATE: [Blank]
C SOLVENT: C_6H_6
SPECTRUM NO

PERKIN-ELMER®



D-111
 Dr. G. Baruff
 MeOH
 6334
 10-11-91
 Chila / Amparo
 máxima: 284 nm

FIG. XXVII



b-10

1000-1000000
 varian instrument division Palo Alto, California



START OF SWEEP

END OF SWEEP

1000	500	750	600	450	300
500	450	375	300	225	150
250	180	150	120	90	60

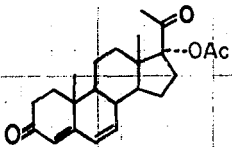
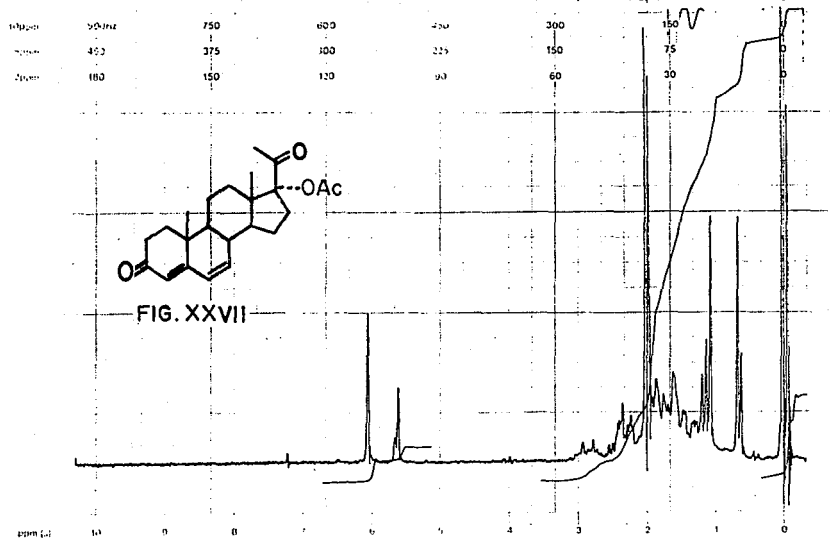
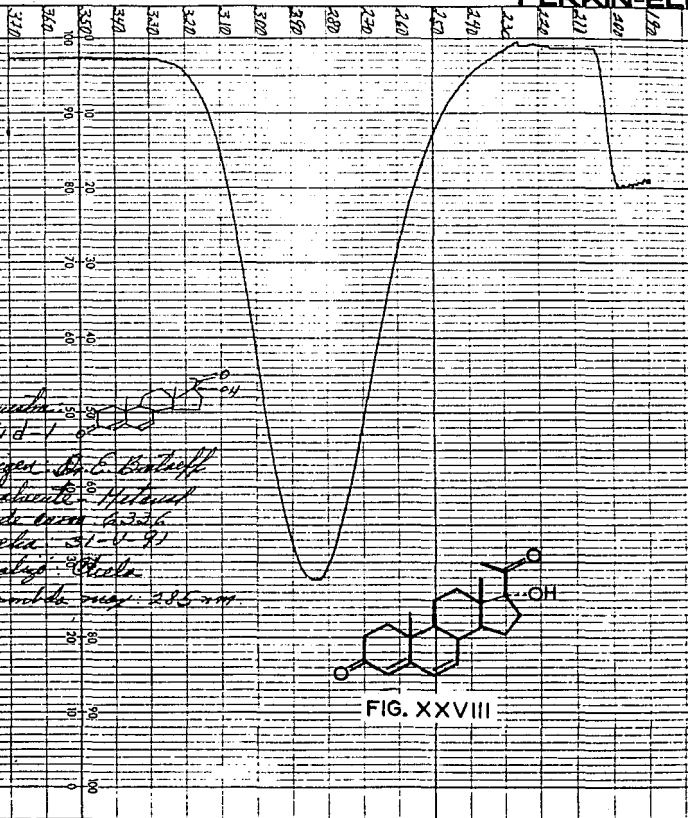


FIG. XXVII



LOCK POS	ppm	SPECTRUM AMPL	dB	SWEEP TIME	s	NUCLEUS	H	SAMPLE	2 to 10	OPERATOR	Myers
LOCK POWER	dB	FILTER	dB	SWEEP WIDTH	Hz	ZERO REF.	TMS	DATE	7-11-57		
DECOUPLE POS.	ppm										
DECOUPLING POWER	mG	RF POWER	1.25 mG	END OF SWEEP	ppm	SAMPLE TEMP.	C	SOLVENT	CDCl ₃	SPECTRUM NO.	1

PERKIN-ELMER



Handwritten notes:
KOH
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370

Handwritten notes:
Quinta
P.H.
mex. Dr. C. B. B. B.
Humboldt
E. de la Cruz
E. de la Cruz
C. de la Cruz
V. de la Cruz
V. de la Cruz

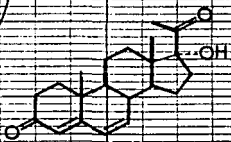
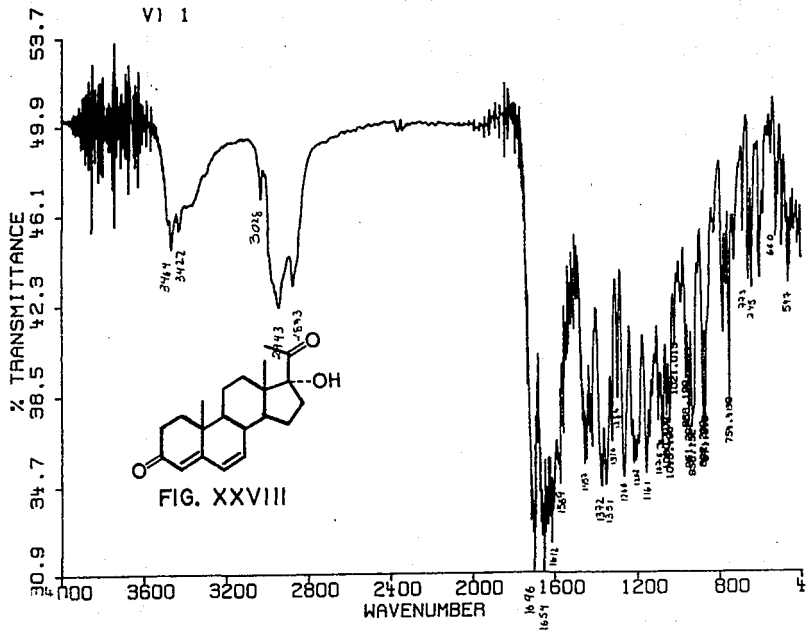


FIG. XXVIII



MODEL 100, S.A.

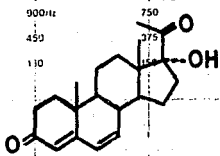
varian instrument division palo alto, california

100 varian instrument division

START OF SWEEP

END OF SWEEP

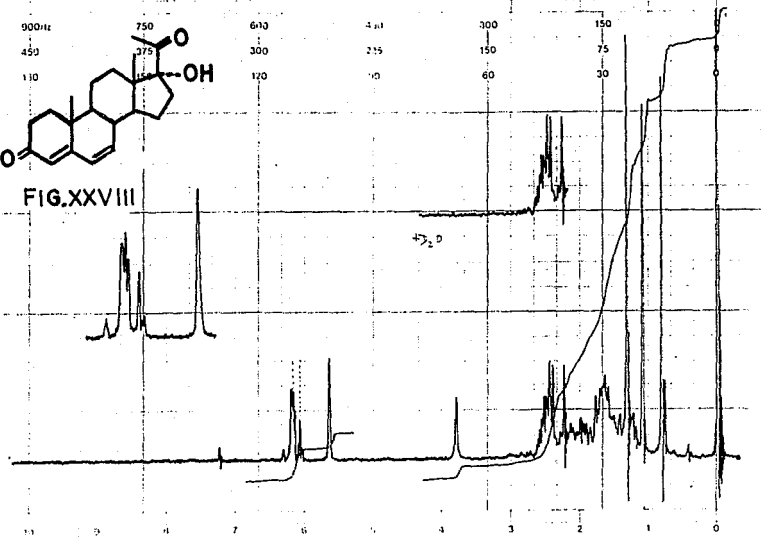
1000 Hz
450
110



600 400 300 120

300 150 60 75 30

FIG. XXVIII



LOCK POS.

LOCK POWER

DECOUPLE PUS

DECOUPLING POWER

ppm SPECTRUM AMPL

sec FILTER

mG RF POWER

SWEEP TIME

sec SWEEP WIDTH

mG END OF SWEEP

5

10

0

min

ppm

ppm

NUCLEUS

ZERO REF.

SAMPLE TEMP.

7

74.5

A

C

SAMPLE: *Handwritten text*

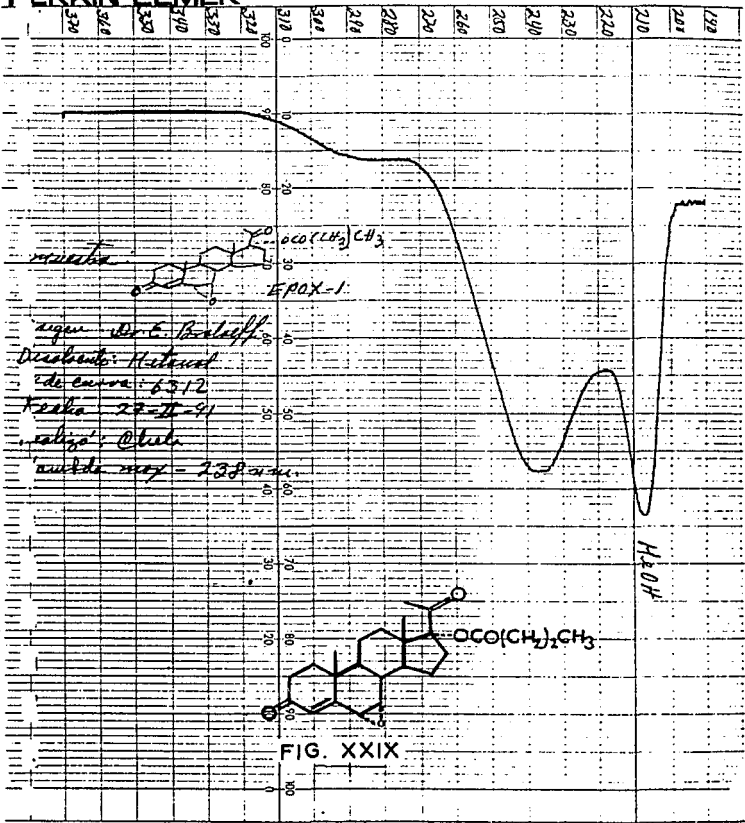
DATE: *Handwritten text*

SOLVENT: CDCl₃

OPERATOR

DATE

SPECTRUM NO.



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

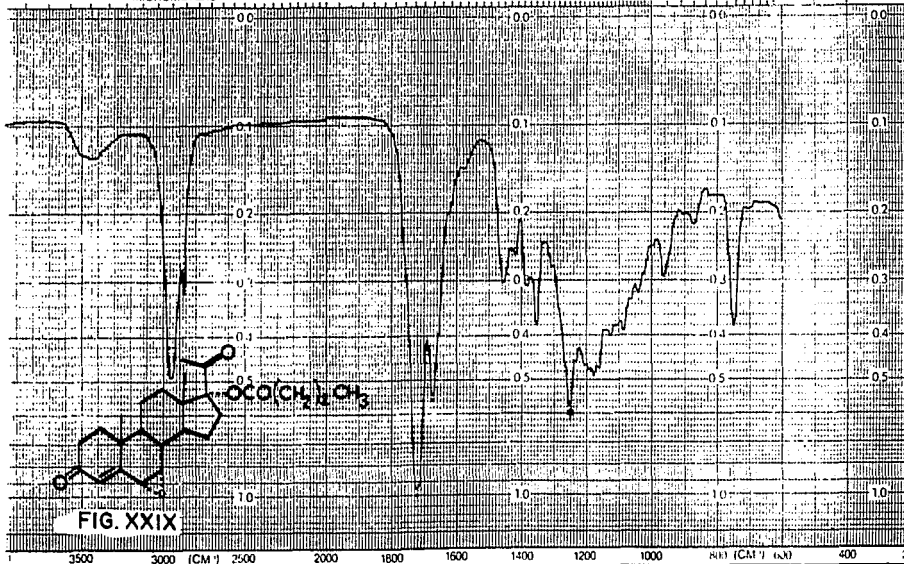
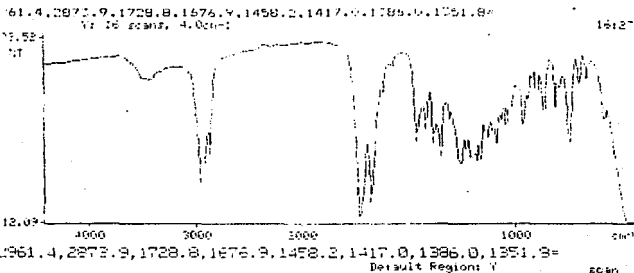


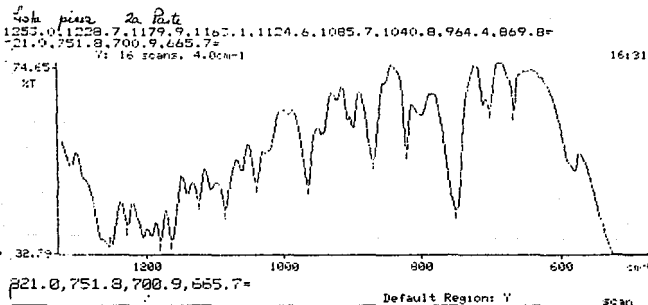
FIG. XXIX

ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. BEAM <u>SINGLE BEAM</u>
EXPANSION <u>1</u>		EXPANSION <u>500</u>		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE <u>1</u>
SAMPLE <u>Dr. & Binkoff</u>		REMARKS <u>heavy</u>		SOLVENT <u>N</u>	OPERATOR <u>Ampair</u> DATE <u>3-7-64</u>
				CONCENTRATION <u>-</u>	CELL PATH <u>-</u>
					REFERENCE <u>CSA</u>



Setup Copy

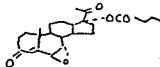
Scan
READY
Survey



Setup Copy

Scan
READY
Survey

Epoxy



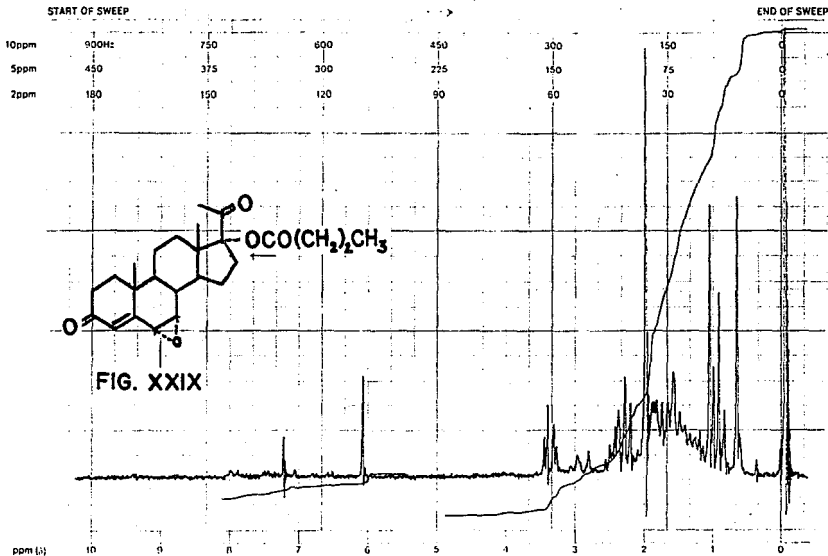
plastic
ref. no. 7

13-VI-91

operator: Cuyfaro FIG. XXIX

Dr. Eugene Bruchoff

NOTA: 2ª parte ampliada



LOCK POS. 10m SPECTRUM AMPL. Δ 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H

LOCK POWER mG FILTER 0 0 0 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. 1ms

DECOUPLE POS. ppm

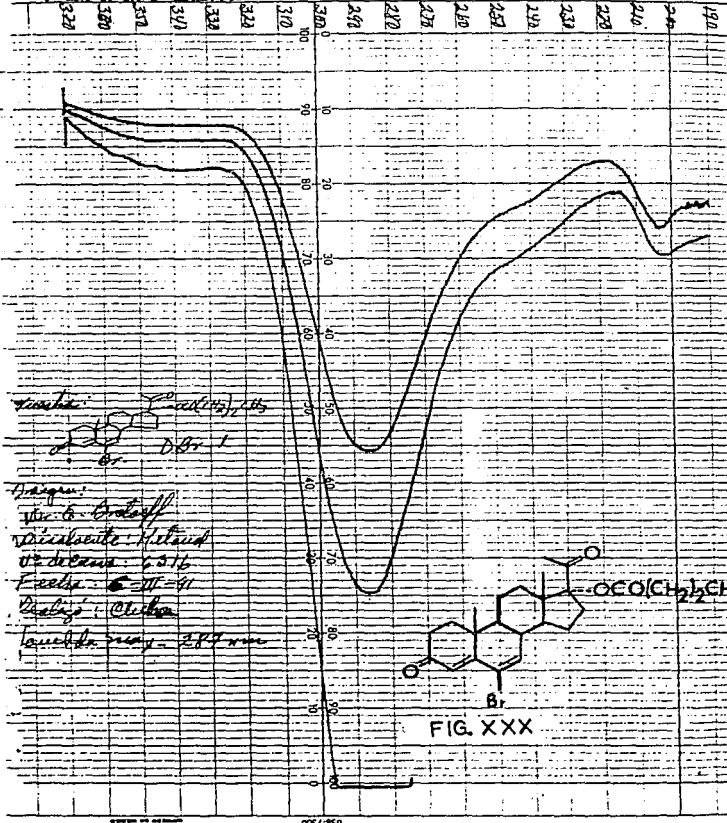
DECOUPLING POWER mG RF POWER 0.05 mG END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP. 20 C

SAMPLE: *t. Bostoff* OPERATOR: *Shigeta*

DATE: *11-1-67*

SOLVENT: *CDCl3* SPECTRUM NO: *17*

PERKIN-ELMER®



Structure: CCOC(=O)C12CCC3C(C1)C(Br)C=C(C2)C3=O
 Br. D.Br. 1

Prepared: Wm. G. Grotzoff
 Microscopic: Heland
 U.S. de Base: 6516
 Formula: C₂₇H₄₁BrO₂
 Analysis: Chlorine
 Found: 28.9 mm

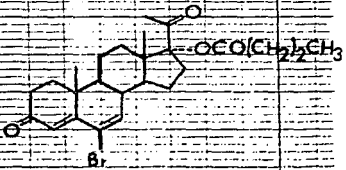
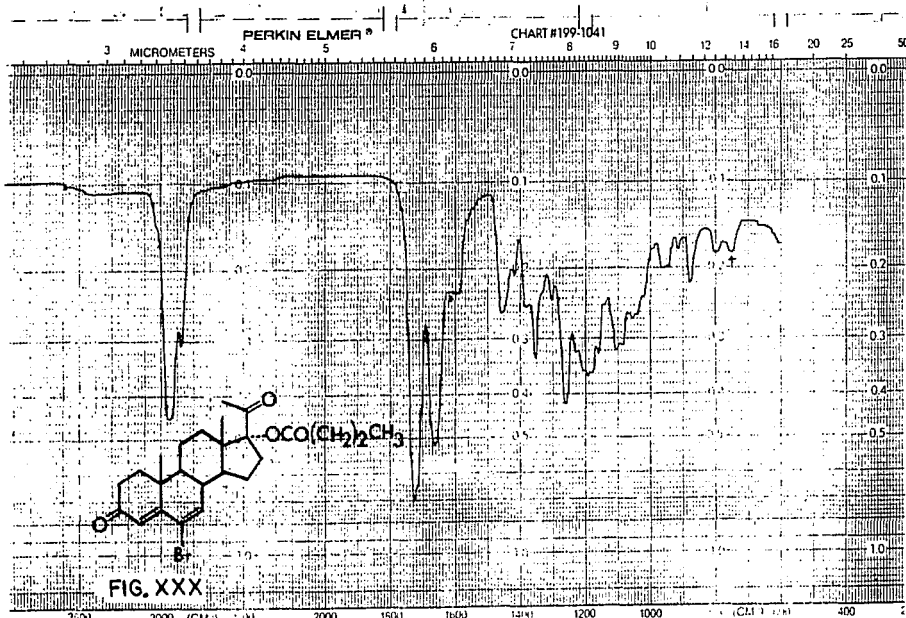


FIG. XXX



ARCSISSA PREPARATION: <u> </u> SAMPLE: <u> </u> DR. F. B. HILL	ORDINATE EXPANSION: <u> </u> MARKING: <u> </u>	SCANNING: <u>12</u> MULTIPLIER: <u>1</u> SOLVENT: <u> </u> NO. OF SCANS: <u> </u>	REFLECTANCE: <u> </u> TIME: <u> </u> OPERATOR: <u> </u> DATE: <u> </u>
---	--	--	---

Model No. A1027...

varian instrument division palo alto, california



START OF SWEEP

END OF SWEEP

10ppm
5ppm
2ppm

900Mc	750	600	450	300	150
450	375	300	225	150	75
180	150	120	90	60	30

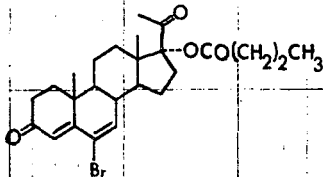


FIG. XXX

ppm (τ)

LOCK POS	ppm	SPECTRUM AMPL	3	SWEEP TIME	3	min	NUCLEUS
LOCK POWER	mG	FILTER	1.5	sec	SWEEP WIDTH	10	ppm
DECOUPLE POS.	ppm	RF POWER	1.0	mG	END OF SWEEP	0	ppm
DECOUPLING POWER	mG						

SAMPLE: *C. ...*

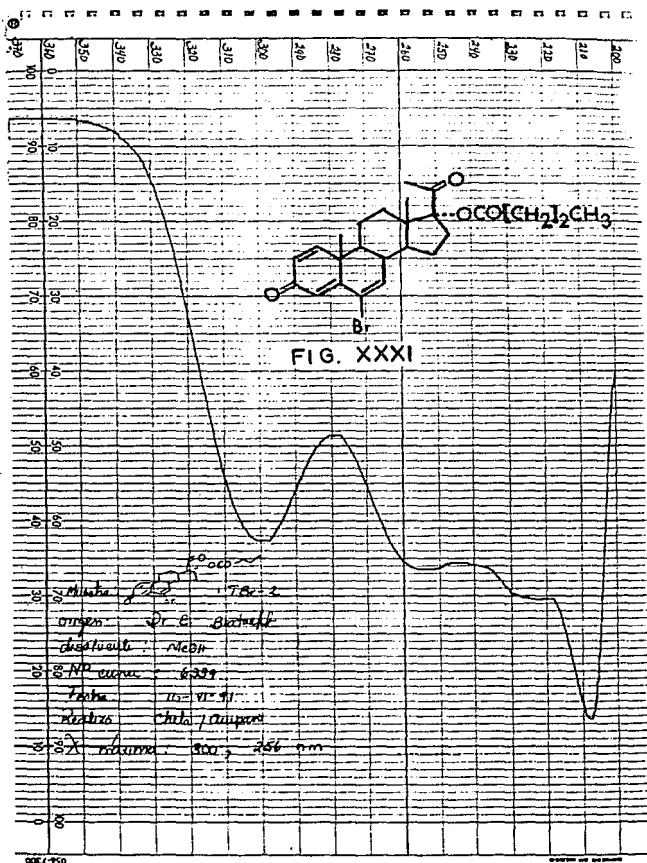
OPERATOR *...*

DATE *...*

SPECTRUM NO. *...*

SOLVENT: *...*

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



Mitsu *et al.* 1962
 origin: Dr. E. Blumenthal
 solvent: MeOH
 IR: ν_{max} 1700
 infra: 15-17.9
 ref: Chiba / *Chimica*
 X-ray: λ_{max} 256 nm

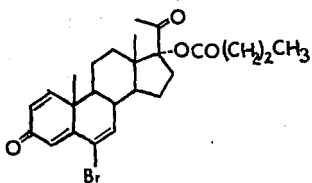
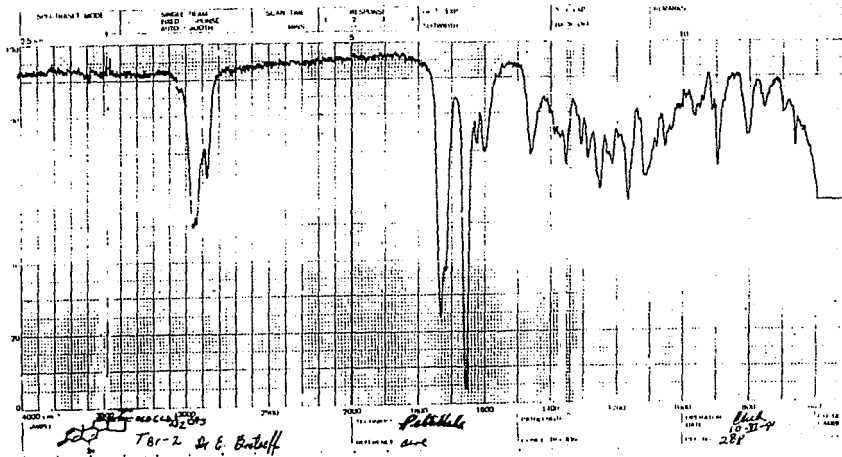
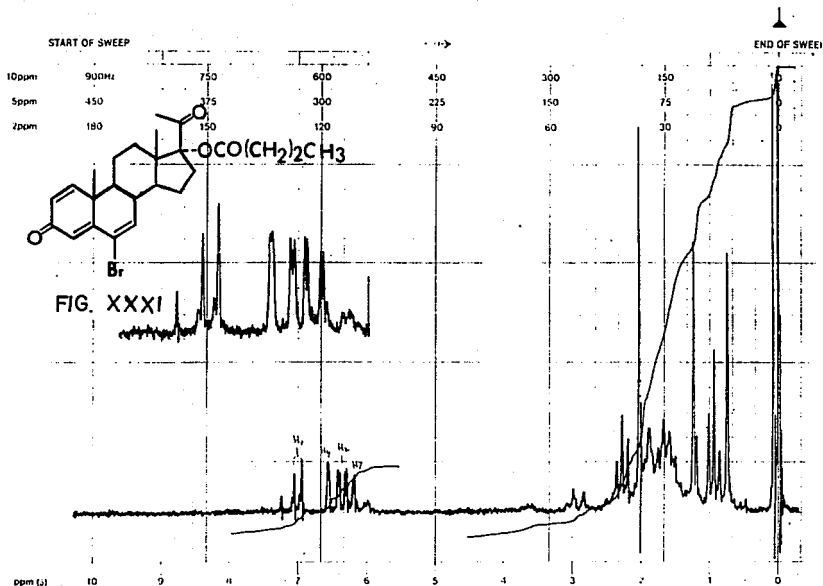


FIG. XXXI



varian instrument division

pat. allo. cell. r.m.



LOCK POS

DECOUPLE POS

DECOUPLING POWER

SPECTRUM AMPLITUDE
 FILTER
 RF POWER

SWEEP TIME
 SWEEP WIDTH
 END OF SWEEP

5 min
 11 sec
 0.2 sec

OPERATOR *Ray*
 DATE *11/15/60*
 SPECTRUM NO. *1-0*

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

CONCLUSIONES

ESTE TRABAJO ES UNA PARTE DE UN PROYECTO LLEVADO A CABO EN SINTETIZAR DERIVADOS DEL PREGNANO QUE PRESENTEN ACTIVIDAD ANTIANDROGENICA POTENCIAL

EL OBJETIVO DE ESTE TRABAJO FUE SINTETIZAR UN DERIVADO DEL PREGNANO, EL 17- α -BUTIROXI-6-BROMO-1,4,6-PREGNATIREN-3,20-DIONA (FIG. XXXI, p.20), QUE MEDIANTE DOS METODOS SINTETICOS SE OBTUVO EL INTERMEDIARIO FIG.XXVI, p.19. EXPERIMENTALMENTE SE LLEGO A LA CONCLUSION QUE EL MEJOR METODO PARA OBTENER EL INTERMEDIARIO FUE EL METODO I, DONDE HAY UN RENDIMIENTO MAYOR DEL ESTEROIDE DESEADO. EL ESTEROIDE FIG.XXXI, p.20 ACTUALMENTE ESTA SIENDO EVALUADO FARMACOLOGICAMENTE COMO UN POTENTE ANTIANDROGENO.

BIBLIOGRAFIA

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

- 1.- KLYNE, W.
The Chemistry of the Steroids.
John Wiley & Sons Inc.
New York (1957).

- 2.- MAKIN, H. L. J.
Biochemistry of Steroid Hormones.
Blackwell scientific publications,
Oxford (1975).

- 3.- MANFRED, E. W. BURGER'S
Medicinal Chemistry.
Third Edition,
John Wiley & Sons. Inc.
USA, (1970).

- 4.- SOLOMON, G.T.W.
Organic Chemistry.
Fourth Edition,
John Wiley & Sons. Inc.
USA, (1988).

- 5.- LITTLER, M.
Compendio de Farmacología.
Cuarta Edición,
Libreria "El Ateneo" Editorial
Buenos Aires (1980).
- 6.- BRIGGS, M. AND BROTHESON, S.
Steroid Biochemistry and Pharmacology.
Academia Press.
New York, (1970).
- 7.- FRIED, J. and EDWARDS, J.A.
Organic Reaction in Steroids Chemistry.
Van Nostrand Reinhold Co.
N.Y. (1972).
- 8.- PRETSCH, E; CLERC, T; SEIBL, J; AND SIMON, W.
Tablas para la elucidación estructural de compuestos
orgánicos por métodos espectroscópicos .
Editorial Alhambra.
España (1980).
- 9.- SHAPIRO, E; Et al. "17-Alquylated progesterones "
Journal of Medicinal and pharmaceutical Chemistry, 5,
975 (1962).

- 10.- SHAPIRO, E; Et al. "17-Esters and 17,21-Diester of 9 α , 11- β -Dichlorocorticoids. Syntheses and antiinflammatory activity ", Journal of Medicinal Chemistry, Feb. 1967. 143, (.1967).
- 11.- MARCH, J.
Advanced Organic Chemistry.
Reactions, Mechanisms and structure.
Third Edition.
John Wiley & Sons. Inc.
USA, (1985).
- 12.- AGNELLO, E. J. AND LAUBACH, G.D. " The Dehydrogenation of Corticosteroids with Chloranil ". J. Amer. Chem. Soc. 82, 4293 (1960).
- 13.- SECHREING, A. G. Fr. 1465, 571 (C. I. C07C), Jan. 13, 1967. App. Nov. 30, 1965, Selective Epoxidation of steroid C. A. 67, 82329j (1967).
- 14.- SCHWARTZ, N. N. AND BLUMBERGS, J. H. " Epoxidations with m-Cloroperbenzoico Acid. " J. Org. Chem. 29, 1976-9 (1964).

- 15.- AKAGI, S. AND TSUDA, K., "Bromo Derivatives of Cholestone". Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 9, 464 (1961).
- 16.- SHRINER, R. L., FUSON, R. C. AND CURTIN, D. Y.
Identificacion Sistemática de Compuestos Organicos.
Editorial Limusa, Mexico, (1989).
- 17.- WALKER, D. AND HIEBERT, J. D. " 2,3-Dichloro-5,6-Dicya-
nobenzoquinone and reacction ". Chemical Reviews,
67, 153-195 (1967).