

41
2oj-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE QUIMICA

UNA SINTESIS CORTA DE LA PROGESTINA
SINTETICA ST-1435

T E S I S

Que para obtener el Titulo de:

QUIMICO

Presenta:

José Carlos Ramírez Reyes



MEXICO 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.

INTRODUCCION

A partir del descubrimiento de que algunos compuestos esteroidales sintéticos funcionaban como progestinas, cuando se administraban vía oral, las investigaciones se encaminaron hacia la obtención de nuevos compuestos con esta propiedad. Debido a que las progestinas producen anovulación, estas se comenzaron a utilizar como anticonceptivos orales, lo cual desarrolló una gran industria mundial alrededor de estos medicamentos. Lo anterior, por otro lado, ha sido de gran utilidad en el control de la natalidad a través de evitar, de una manera conciente, la fertilidad.

Ante la imposibilidad de otra alternativa, mujeres que estando en el período de lactancia desean evitar otro embarazo, se mantienen bajo el tratamiento de anticonceptivos ó anovulatorios. Sin embargo, debido a que estos compuestos son activos por vía oral existe el problema de la transmisión del medicamento a través de la leche materna y por tanto pueden existir efectos, hasta la fecha no bien definidos, en el lactante y sobre todo en las etapas primarias de desarrollo.

Todo lo anterior condujo a investigaciones encaminadas a sintetizar anticonceptivos ó anovulatorios que fueran más activos que la progesterona y que no fueran activos vía oral, evitando por tanto, la transmisión a través de la leche materna.

Uno de estos compuestos desarrollado por la compañía Merck hace 26 años el cual se denominó ST-1435, posee las características antes descritas.

Existen informadas en la literatura varias rutas para la obtención de ST-1435, sin embargo hasta la fecha no se encuentra a la venta en forma comercial. Posiblemente se debe a que la síntesis informada más corta, consiste en 12 pasos a partir de una materia prima comercial.

A raíz de una petición de la fundación Rockefeller, para obtener ST-1435 en cantidades suficientes para realizar estudios farmacológicos en sus programas de control de natalidad, se comenzó un estudio a nivel laboratorio tendiente a obtener el mencionado compuesto.

En la presente tesis se describe la síntesis de ST-1435 a partir de una progestina sintética y comercial, en solamente 7 operaciones químicas, lo cual constituye la síntesis más corta hasta la fecha informada de la mencionada progestina.

ANTECEDENTES

En las últimas décadas el campo de la investigación en reproducción humana ha realizado avances importantes. En efecto, basta mencionar el perfeccionamiento de los dispositivos intrauterinos mediante la adición de cobre, el uso exclusivo de progestinas como anticonceptivos y la extensa contribución al desarrollo de implantes hormonales para la regulación de la fertilidad.

Las progestinas se definen de acuerdo con sus actividades biológicas. Entre los más importantes de estos efectos se encuentran aquellos que tienen actividad sobre el endometrio, lo cual permite la implantación y el subsecuente mantenimiento del embarazo. Se sabe que además de sus efectos en el aparato reproductivo femenino, grandes dosis de algunos esteroides progestacionales estimulan el crecimiento del aparato masculino y la virilización de los genitales externos en el feto femenino. A este respecto, las progestinas se comportan como andrógenos, y los compuestos relacionados estructuralmente como la 19-nortestosterona son en general, más androgénicos que los derivados de la progesterona.

Las progestinas, además de su inherente potencial androgénico, son capaces de potenciar e inhibir las acciones de la testosterona.

La disponibilidad actual de una amplia variedad de métodos anticonceptivos de acción prolongada ha sido el resultado de una serie de esfuerzos considerables en las últimas décadas, que permitieron el desarrollo y síntesis de agentes hormonales sintéticos con gran eficacia progestacional y que poseen actividad biológica prolongada. La mayoría de las progestinas sintéticas que se usan cotidianamente en la clínica son esencialmente derivados químicos de la 19-nortestosterona (principalmente noretisterona, noretinodrel y levonorgestrel) o de la 17 α -acetoxiprogesterona (como acetato de medroxiprogesterona).

Los resultados de numerosos estudios demuestran que el efecto anticonceptivo de las progestinas sintéticas se ejerce cuando se administran a grandes dosis, por la inhibición de la ovulación, un hecho mediado por la supresión de la liberación cíclica de gonadotropinas de la hipófisis anterior, o bien, cuando se administran a dosis bajas, por la alteración de las características del moco cervical, lo que impide así la penetración espermática.

Existe un gran número de datos¹, que muestran que todos los esteroides naturales, que son de gran potencia, tienen una vida media relativamente corta en la sangre y no son activos cuando se administran por vía oral. El producir esteroides que fueran activos oralmente y que pudieran ser administrados en períodos no muy frecuentes requirió la modificación extensa de la estructura de los esteroides naturales. Es por ello que en un principio se optó por buscar la aplicación de estos por vía parenteral.

El período de infertilidad natural asociado a la lactancia ha contribuido de manera importante a hacer más lento el crecimiento demográfico ya que determina la prolongación del intervalo entre los embarazos que pueden ser hasta cuatro años. Sin embargo, la duración de la lactancia y de la infertilidad relativa que la acompaña es muy variable entre las distintas comunidades lo que impide hacer generalizaciones sobre su magnitud. También varía considerablemente entre individuos de la misma comunidad y hasta ahora no se han identificado signos que permitan predecir para cada mujer cuando va a aumentar su riesgo de embarazo más allá de lo aceptable. Por esta razón muchas mujeres no pueden confiar en la infertilidad asociada a la lactancia para espaciar o prevenir un próximo embarazo. Dicha situación puede resolverse en aquellos casos que desean un elevado nivel de protección iniciando el uso de métodos anticonceptivos temporalmente durante la lactancia. Esta estrategia implica una variable de doble protección que no sería inconveniente si el método anticonceptivo seleccionado no interfiere con la lactancia y sea inocuo para la madre y el niño. Las ventajas de la lactancia materna para la salud infantil son

ampliamente reconocidas, particularmente en los sectores más pobres, donde la lactancia mejora la probabilidad de supervivencia de los niños.

Hasta ahora se piensa que la preservación de la lactancia debe ser uno de los criterios dominantes en la elección de un método anticonceptivo durante el período de la lactancia, junto con las contraindicaciones médicas y la preferencia expresada por la madre. Ello justifica analizar los riesgos que puede traer consigo esta estrategia de doble protección.

Hay pocas razones para suponer que el uso de métodos médicamente aceptables involucre un mayor riesgo para la nodriza que para la mujer que no lacta, salvo que el método en sí incremente alguna demanda metabólica ya sobrecargada por la lactancia misma. Un ejemplo teórico podría ser un incremento en la pérdida de hierro provada por un método que aumente los sangrados uterinos. No obstante no se conocen observaciones que documenten un mayor riesgo para la madre.

El problema que genera mayor preocupación radica en los posibles efectos del método anticonceptivo sobre el niño, las que pueden ser indirectos por cambios en la producción de leche o en la conducta materna, o bien, directos por el paso de drogas o sus metabolitos al niño a través de la leche.

Estudios realizados con esteroides que son activos por vía oral indican que, alcanzan las concentraciones máximas en el plasma en seguida de su ingestión, para decaer progresivamente hasta la ingestión siguiente. Esto determina que las concentraciones en la leche varía a lo largo del día.

Por otra parte, las concentraciones de lípidos y por ende la solubilidad de los esteroides en la leche cambia a lo largo de un episodio de succión y afecta su medición. Debido a estas variaciones el resultado de las mediciones dependen del momento en que se toman las muestras. Además, los diferentes esteroides tienen distinta afinidad por las proteínas transportadoras del plasma lo que también contribuye a diversificar su velocidad de excreción por la leche. Todos estos factores hacen difícil estimar con precisión la dosis que el niño recibe. Las estimaciones indican

que el lactante ingiere menos del dos por mil de la dosis oral recibida por la madre en el caso del levonorgestrel, noretinodrel, etinodioldiacetato, lynestrenol o acetato de megestrol. Los niveles de levonorgestrel en la leche entre tres y veinticuatro horas después de administrar una dosis oral de treinta microgramos no alcanzan 100 Pg/ml.

En los últimos años se han buscado compuestos que sean efectivos como anticonceptivos, pero que el efecto sobre la madre y el lactante no tenga consecuencia alguna, y una forma de lograrlo parcialmente es con una progestina que no sea activa oralmente. Sin duda alguna, la progestina que ha dado excelentes resultados y que cumple con las propiedades requeridas, es la progestina 17 α -acetoxi-16-metilen-19-nor- Δ^4 -pregna-3,20-diona (ST-1435), o también aquella que contiene el alcohol libre en C-17.

La progestina sintética ST-1435 tiene poca actividad si es administrada por vía oral². La concentración de ST-1435 que porta la sangre en la zona hepática es alta, y rápidamente es metabolizado por el hígado. Esto explica porque el ST-1435 resulta inadecuado como anticonceptivo al suministrarlo en forma oral³. Si ST-1435 se administra parenteralmente la concentración de la progestina en el suero no proteico, aumenta considerablemente y la inhibición de la ovulación es favorable.

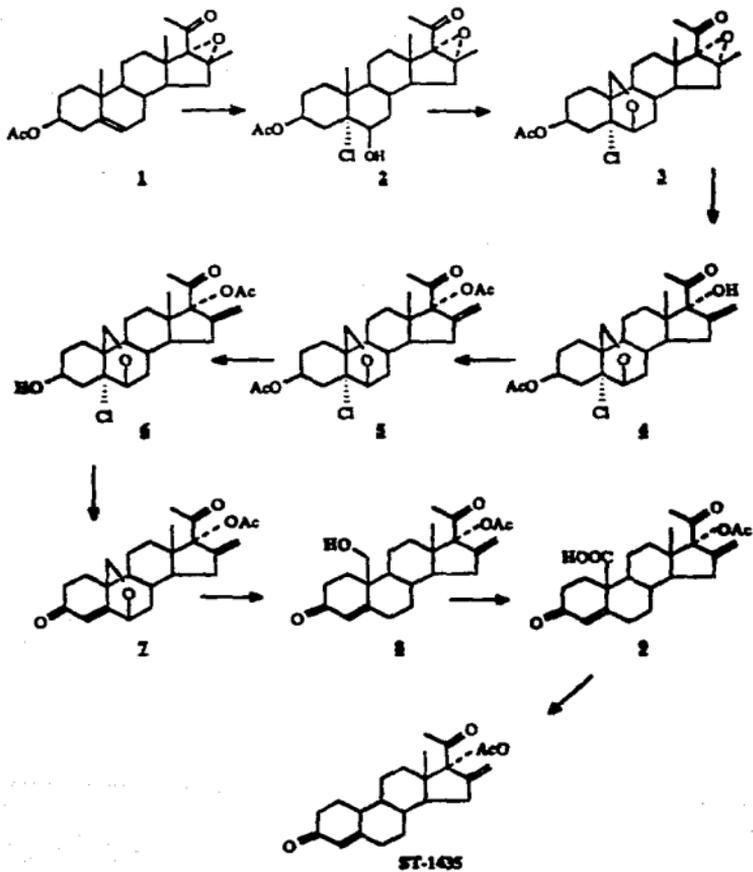
Cuando una mujer fértil y saludable es tratada con un anticonceptivo subcutáneo conteniendo ST-1435, las lipoproteínas, colesterol y los triglicéridos, no sienten influencia por esta potente progestina. Similarmente muchas lipoproteínas de bajo peso molecular no sufren cambios por este tratamiento.

La glucosa en la sangre permanece sin cambio durante el tratamiento, indicando que esta progestina no afecta el metabolismo de carbohidratos⁴.

Si bien la progestina sintética ST-1435 es una promesa como anticonceptivo, es necesario producirla y buscar métodos de obtención favorables.

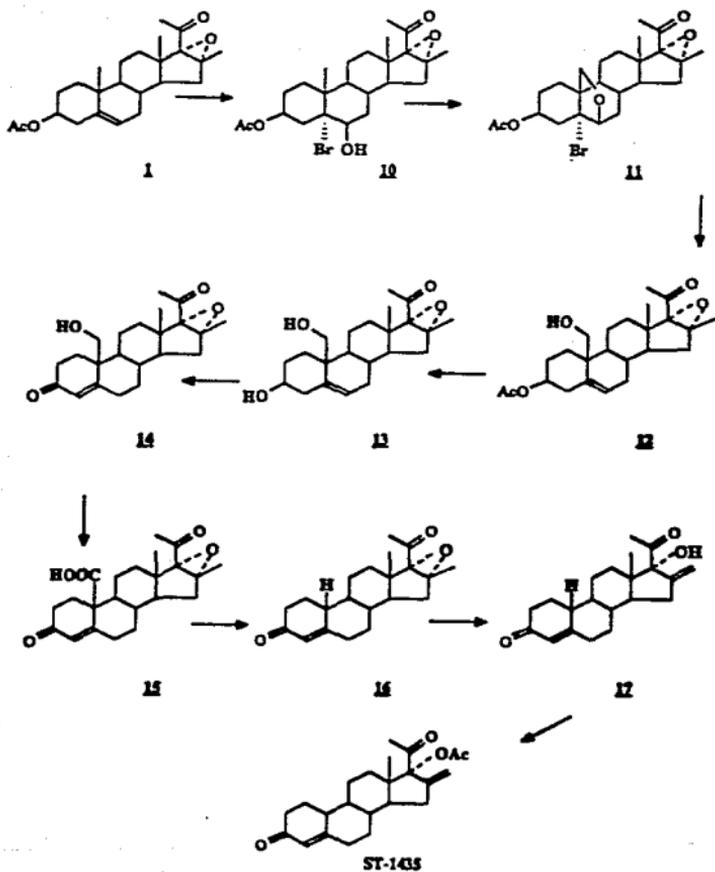
La síntesis de la metilenorprogesterona (ST-1435) se puede llevar a cabo a partir de la epoxipregnanona **1** en nueve etapas (esquema No. 1)⁵.

La primera reacción consiste en la formación de la clohidrina **2** con HOCl. La clave de la ruta sintética radica en la formación del diepóxido **3** producido por el tratamiento con $Pb(OAc)_4$ y I_2 en benceno, para después relizar la apertura del epóxido 16 α , 17 α para producir la metilenpregnanona **4**. El tratamiento de **3** con ácido paratoluensulfónico en benceno y después con anhídrido acético y ácido paratoluensulfónico produce **5**. La hidrólisis de **5** con $KHCO_3/CH_3OH$ remueve el grupo acetilo de C-3 selectivamente para dar **6**. Mediante la oxidación de **6** con el reactivo de Jones y eliminación de HCl con acetato de potasio se obtiene el compuesto **7**. La reducción de **7** con zinc en ácido acético da **8** y una subsecuente oxidación con el reactivo de Jones produce **9** quedando las condiciones adecuadas para una descarboxilación de C-19 formando la 17 α -acetoxi-16-metilen-19-norprogesterona (ST-1435).



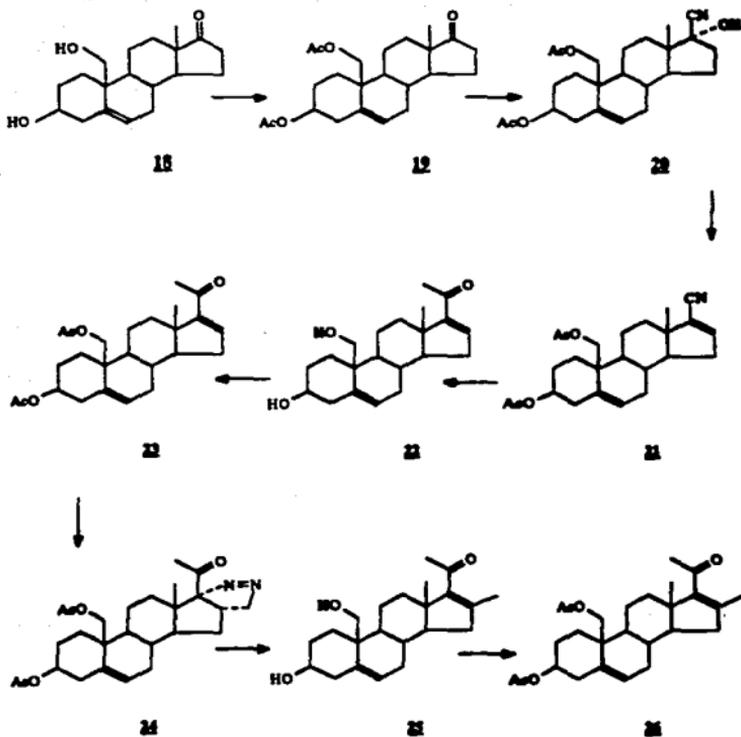
ESQUEMA No. 1

Una forma diferente de sintetizar la progestina ST-1435, es a partir del mismo epóxido **1**, llevando a cabo la formación de la bromohidrina **10** (esquema No. 2) que subsecuentemente se epóxida con $Pb(OAc)_4$ y I_2 en benceno que después tratando con ácido paratoluensulfónico en anhídrido acético da la formación de 3 β -acetoxi-5 α -bromo-6 β ,19-16 α ,17 α -dioxido-16 β -metilpregnan-20-ona **11**. La reacción de apertura del óxido **11** con zinc en isopropanol a reflujo produce 3 α -acetoxi-19-hidroxi-16 β -metil-16 α ,17 α -oxipregn-5-en-20-ona **12** que cuando se hidroliza produce el 3,19-diol libre **13** y al oxidarse con $Al(i-PrO)_3$ en ciclohexanona/tolueno da la 19-hidroxi-16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-pregn-4-en-3,20-diona **14**. La oxidación de **14** con CrO_3 en presencia de H_2SO_4 da el ácido 16 β -metil-16 α ,17 α -oxipregn-4-en-3,20-diona-19-oico **15** que al descarboxilarse a 55-60 °C en piridina se obtiene la correspondiente 16- β -metil-16 α ,17 α -óxido-19-norprogesterona **16**. La apertura del epóxido 16 α ,17 α , por tratamiento ácido produce el 17 α -acetoxi-16-metilen-19-norprogesterona (ST-1435)⁶.

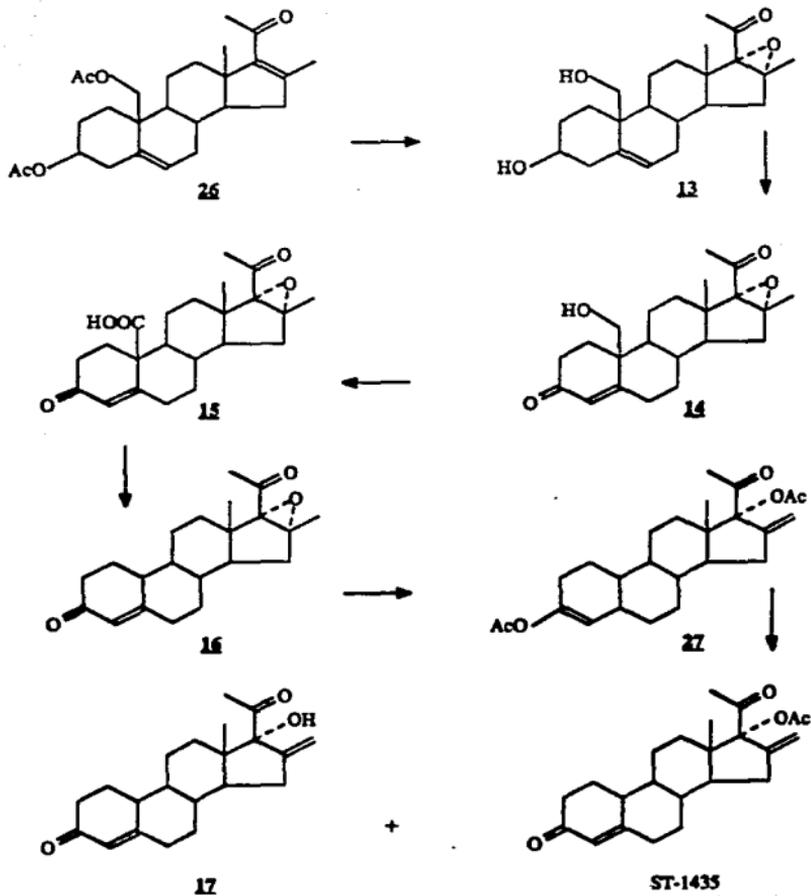


ESQUEMA No. 2

Otra síntesis informada parte de la androstan-5-en-3 β ,19-diol-17-ona **18** (esquema No. 3). Al tratar a **18** con Ac₂O en piridina se obtiene el 71% de diacetato **19**, que tratado con KCN y AcOH en EtOH produce la cianhidrina epimérica **20** en un 95% de rendimiento, que es deshidratado con POCl₃ en piridina al 3,19-diacetoxi-17-cianoandrostan-5,16-dieno **21**, que disuelto en anisol bajo atmósfera de nitrógeno reacciona con MeMgBr en éter produciendo pregn-5,16-dieno-3,19-diol-20-ona **22** en un 42%, y posteriormente al diacetato **23** con Ac₂O. El tratamiento de **23** con diazometano en tolueno origina el 3 β ,19-diacetoxi-oxopregn-5-en-(16 α ,17 α)-4,5-dihidroxi-3H-pirazolina **24** con un rendimiento de 86%. El calentamiento a 175 °C elimina nitrógeno y en 68% se obtiene 16-metil-pregn-5,16-dien-3 β ,19-diol-20-ona **25** que se acetila a **26**. El tratamiento de **26** en MeOH con agua oxigenada al 33% y KOH al 22.5% (3 días, 20 °C) da como resultado el epóxido **13** (esquema No. 4) que es un intermediario en la ruta sintética del esquema No. 2. Así por oxidación de **13** con Al(iPrO)₃ en ciclohexanona/benceno se obtiene en 56% el 16 α ,17 α -epoxi-16 β -metil-pregn-4-en-19-ol-3,20-diona **14**, y una segunda oxidación con el reactivo de Jones da en 67.5% el ácido 16 α ,17 α -epoxi-16-metil-3,20-dioxopregn-4-en-19-oico **15**. Cuando se calienta en piridina a 55-6 °C se obtiene en 58% el 16 α ,17 α -epoxi-16 β -metil-19-norpregn-4-en-3,20-diona **16**. Finalmente el tratamiento de **16** con Ac₂O en tolueno catalizado con ácido sulfosalicílico da 41% de 3,17 α -diacetoxi-16-metilen-19-norpregn-3,5-dien-20-ona **27** y agregando un equivalente de KOH en MeOH se obtiene en 74% **ST-1435** y 8% de **17**. La hidrólisis de **27** con K₂CO₃ en MeOH produce el 60% de **17**.



ESQUEMA No. 3



ESQUEMA No. 4

Si está bien establecido, que la progestina sintética 17α -acetoxi-16-metilen-19-nor- Δ^4 -pregna-3,20-diona (ST-1435) tiene algunas ventajas sobre los anovulatorios comerciales hasta hoy conocidos, sobre todo en el período de lactancia, ¿por qué no es utilizada?

Una posible respuesta a esta pregunta es que los laboratorios que estudiaron esta progestina llegaron a la conclusión de que producirla a gran escala resultaría un proceso incosteable debido a las rutas sintéticas largas y laboriosas que se conocen hasta el momento.

Una de las principales dificultades del compuesto en cuestión es la de ser un 19-nor esteroide, por tanto, cualquiera que sea la ruta sintética para obtenerlo hará necesario eliminar el grupo metilo-19 en algún momento, y aunque existen técnicas bien establecidas para realizar dicha transformación se necesitan por lo menos cinco operaciones químicas para llevarlo a cabo⁸.

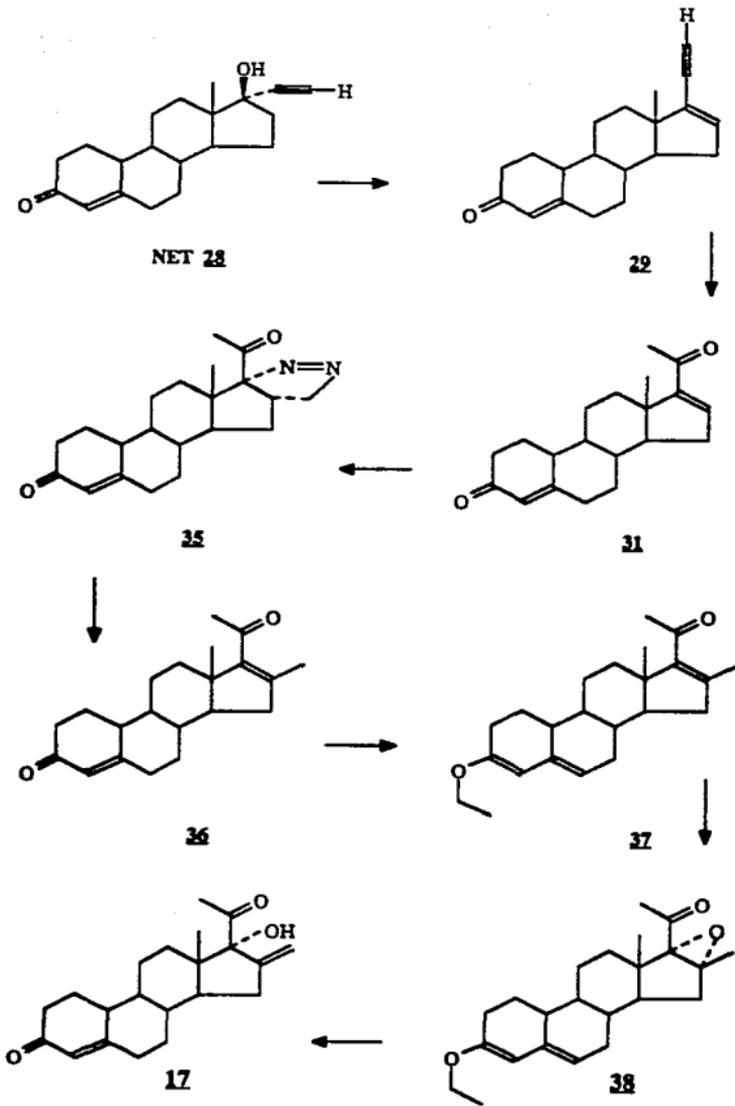
Un esteroide 19-nor, que además es comercial, cumple favorablemente como materia prima para una ruta sintética accesible, corta y baja en costo es 17α -etil-19-nortestosterona NET 28.

**DISCUSION
Y
RESULTADOS**

En el esquema No. 5 se muestra la ruta llevada a cabo en este trabajo para la obtención de ST-1435 como alcohol libre a partir de NET 28.

El primer paso en la ruta sintética es la deshidratación en el alcohol C-17 a partir de NET con cloruro de tionilo en presencia de piridina⁹. En la reacción de deshidratación es importante el disolvente utilizado para lograr un mejor rendimiento y una velocidad de reacción razonable para un proceso industrial. El mejor disolvente es el tetrahidrofurano (THF). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, y se lleva a cabo aproximadamente en 15 minutos. Se obtienen dos productos en una relación 80-15% con una polaridad semejante (esquema No. 6) que son difíciles de purificar. El producto menos polar es la 16,17-dehidro-19-norprogesterona 29 que se caracteriza por espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Las señales de los grupos funcionales importantes en el espectro de IR son: en 3225 cm^{-1} da una banda intensa que es la vibración de hidrógeno unido al carbono que tiene la triple ligadura. La banda débil característica de la doble ligadura aparece en 3050 cm^{-1} de la vibración C-H insaturado. Las uniones C-H saturado en $2940\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ y el carbonilo da en 1660 cm^{-1} que es la banda más intensa de la vibración C=O, a esta le sigue una banda de intensidad media en 1615 cm^{-1} debido a la doble ligadura conjugada con el grupo carbonilo.

El espectro de RMN de hidrógeno nos resuelve el problema de caracterización, en las señales de los protones unidos a los grupos funcionales principales. El protón unido a C-16 da un triplete en 6.06 ppm debido a la interacción con los dos protones de C-15. En 5.80 ppm el singlete observado integra para un protón y es la señal del hidrógeno unido a C-4. La señal del protón unido a C-21 que soporta la triple ligadura da un singlete en 3.00 ppm que integra para un protón y el singlete en 0.86 ppm corresponde al metilo C-18.



ESQUEMA No. 5

El subproducto obtenido **30** se purifica por cromatografía en capa fina eluyendo la placa tres veces en una mezcla hexano-AcOEt 80-20 de polaridad.

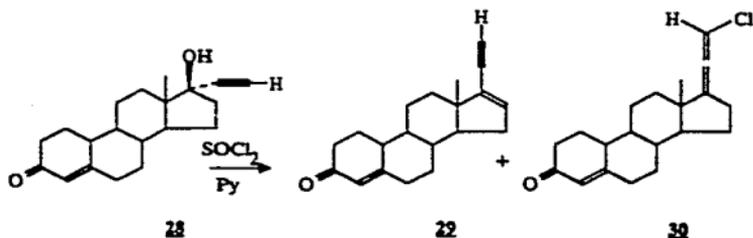
En el espectro de IR no se presenta la señal C-H de la triple ligadura en 3225 cm^{-1} . En 3050 cm^{-1} hay una banda débil que es de la vibración C-H insaturado, en $2940\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ aparecen las señales de las uniones C-H saturado. La banda más intensa del espectro se encuentra en 1670 cm^{-1} que es de la vibración C=O de cetona, en 1620 cm^{-1} aparece la señal de la doble ligadura conjugada con el grupo carbonilo. La banda más importante para la caracterización de este subproducto aparece en 730 cm^{-1} que es una señal intensa y parece que corresponde a una vibración C-Cl.

El espectro de RMN presenta las siguientes señales: en 6.06 ppm aparece la señal (tripleto) del protón unido a C-16, en 5.80 ppm da la señal del protón unido a C-4, y en 1.00 ppm da el singulete del metilo C-18. Por lo que se puede observar, la única señal que no aparece es la del protón acetilénico, es decir, el espectro del subproducto es casi igual, en las señales mencionadas, al del producto **29**.

Debido a que las espectroscopías de IR y RMN-H no fueron convincentes para la identificación del subproducto **30**, se optó por realizar espectroscopía de RMN- C^{13} de la cual se obtiene la siguiente información: 199.57, 192.96, 168.02, 124.79, 124.57, 89.84, 53.55, 49.33, 45.77, 42.39, 40.11, 36.37, 35.29, 35.26, 30.86, 27.86, 26.49, 26.22, 24.33 y 18.24 ppm.

Por medio de la técnica DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) las señales en 124.57, 89.84, 53.55, 49.33, 42.39 y 40.11 ppm son CH, las señales en 36.37, 35.29, 35.26, 30.86, 27.86, 26.49, 26.22 y 24.33 ppm son metilenos, las señales en 199.57, 192.96, 168.02, 124.79 y 45.77 ppm son carbonos cuaternarios, la señal en 18.24 es de metilo.

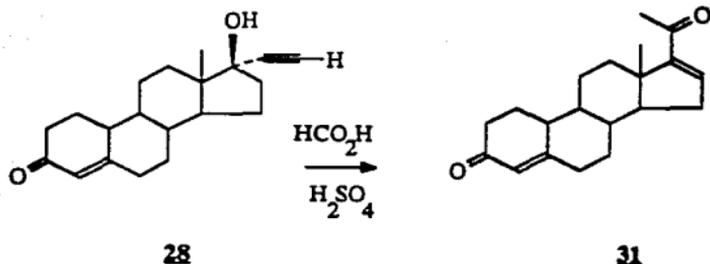
Después del análisis de las tres espectroscopías se llegó a la conclusión, y propuesta de la estructura 30.



ESQUEMA No.6

La deshidratación se realizó también con oxiclорuro de fósforo (POCl_3) en presencia de piridina y THF como disolvente dando los mismos resultados en lo que se refiere a los productos obtenidos; pero con este reactivo el rendimiento es del 60%, 20% menos que el descrito anteriormente.

En base a varios informes de la literatura, se veía factible obtener en un sólo paso la 19-nor-16,17-dehidro-progesterona, por medio del tratamiento de NET con ácido fórmico a reflujo usando H_2SO_4 como catalizador (esquema No. 7), lo que produciría tanto la deshidratación del alcohol como la hidratación de la triple ligadura. Esta reacción es conocida como la reacción de Rupe¹².



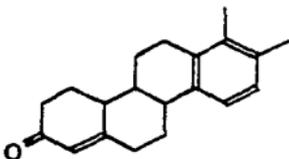
ESQUEMA No. 7

Quando se hace reaccionar NET con ácido fórmico y 0.1 ml de H_2SO_4 concentrado a reflujo durante 15 minutos se obtiene un sólo producto. Todo parecía indicar que el compuesto obtenido era el deseado: en 7.07 ppm doblete de doblete, en 5.90 ppm el protón sobre C-4 y singulete en 2.30 ppm posiblemente de metil cetona, sin embargo, el singulete de 2.20 ppm no podía corresponder al metilo angular en C-13 (que normalmente aparece abajo de 1.00 ppm).

La estructura del compuesto se pudo determinar por espectroscopía de RMN- C^{13} el cual presenta las siguientes señales: 199.39, 165.62, 156.26, 134.45, 134.32, 133.71, 127.17, 124.45, 122.82, 45.73, 42.41, 42.11, 36.31, 35.39, 31.15, 27.74, 26.51, 26.03, 20.15 y 14.80 ppm.

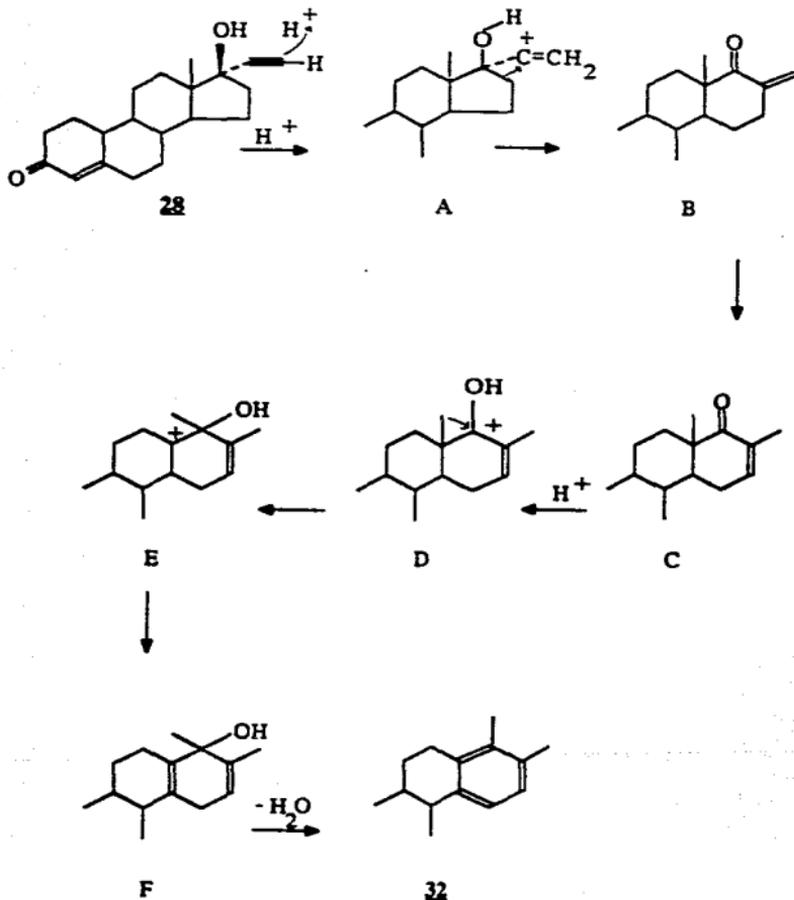
Utilizando la técnica DEPT, las señales en 127.17, 124.45, 122.82, 45.73, 42.41 y 42.11 ppm son CH, las señales en 36.31, 35.39, 31.15, 27.74, 26.51 y 26.03 son metilenos, y las señales en 199.39, 165.62, 156.26, 134.45, 134.32 y 133.71 ppm son carbonos cuaternarios, las señales en 20.15 y 14.80 ppm son metilos.

De acuerdo a los datos anteriores se propone la estructura **32** formado mediante un mecanismo como el mostrado en el esquema No.8 ó alternativamente el mostrado en el esquema No.9, lo cual confirma, sin lugar a dudas, el producto obtenido con el mismo tipo de reacción con etinil testosterona¹³.

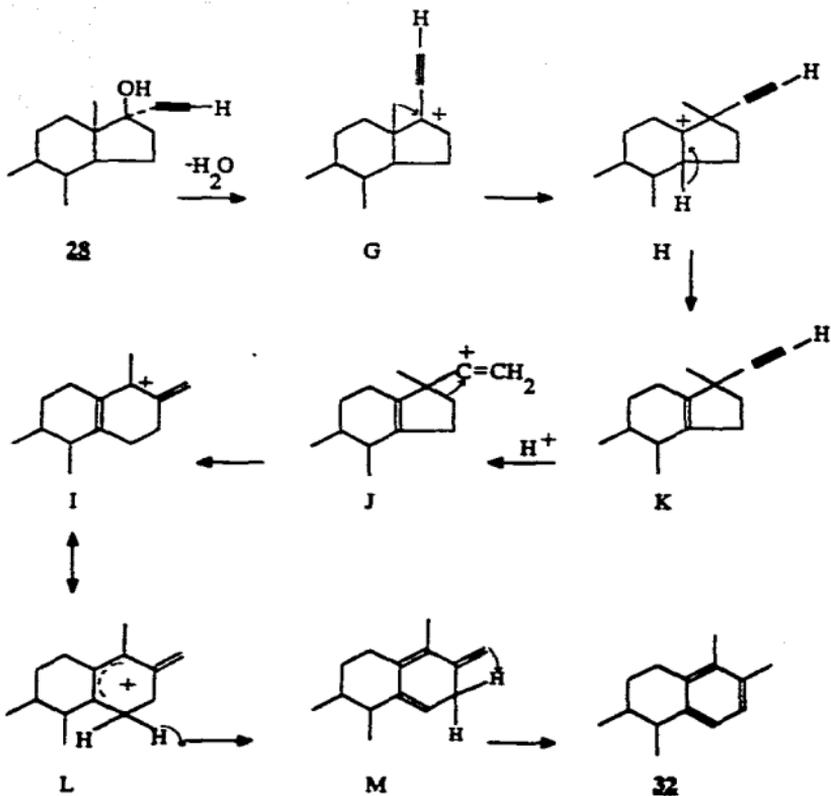


32

Nosotros nos inclinamos por el mecanismo del esquema No.9 debido a que no es explicable la transformación del intermediario C al producto final, ya que enonas de tipo C deben ser estables a las condiciones ácidas de la reacción.



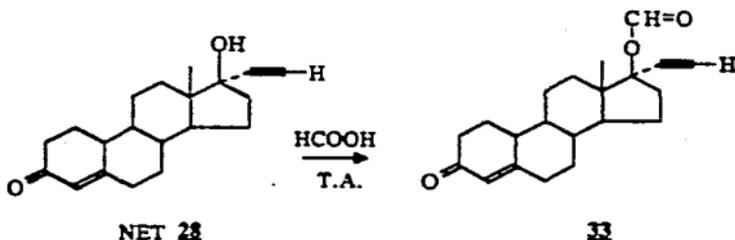
MECANISMO DE REACCION. ESQUEMA No. 8



ESQUEMA No. 9

Observando los resultados anteriores se decidió llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente para evitar la expansión del anillo D. También se obtiene un sólo producto que en RMN-H presenta en 8.06 ppm un singlete que integra para un protón, singlete en 5.80 ppm del protón C-4, singlete en 2.60 ppm que es la señal del protón acetilénico. El singlete de los protones unidos a C-18 aparece en 0.90 ppm.

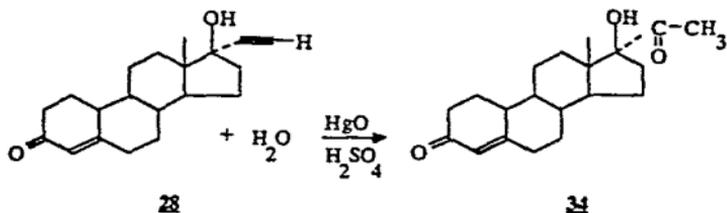
Los datos concuerdan con la formación del formiato de NET **33** (esquema No. 10).



ESQUEMA No. 10

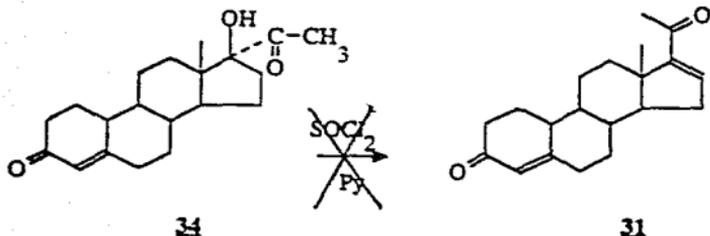
La obtención del compuesto **31** también se intentó por un método alternativo al planteado anteriormente, es decir, primero hidratar NET con óxido de mercurio rojo sobre $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ a reflujo. Se produce un producto **34** en 99% de rendimiento (esquema No. 11), y caracterizado por espectroscopía de RMN-hidrógeno que presentó las siguientes señales: singlete en 5.80 ppm del protón vinílico de C-4, singlete en 2.20 ppm y 1.00 ppm de los metilos de metil cetona en C-17 y C-18 respectivamente.

El alcohol sobre C-17 da en 2.80 ppm y se intercambia con agua deuterada.



ESQUEMA No. 11

La deshidratación del alcohol en C-17 se intentó con SOCl_2 , piridina y THF como disolvente (esquema No. 12). Al no observarse cambio alguno, se cambia a cloroformo como disolvente. Se obtienen varios productos pero ninguno corresponde al compuesto **31**, comprobado por c.c.f. Un segundo intento para la deshidratación fué con POCl_3 en THF, el producto obtenido se comparó por c.c.f., no corresponde a **31** por lo que se decidió no caracterizar los productos.



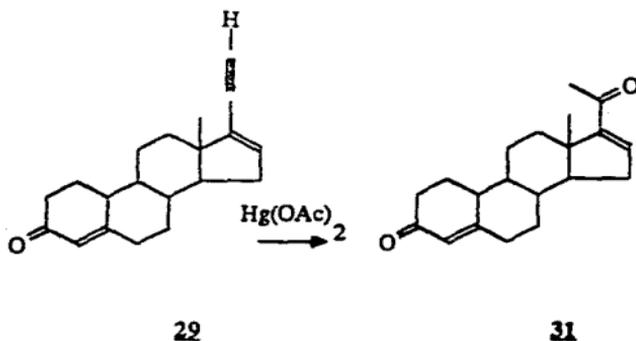
ESQUEMA No. 12

Debido a todo lo anterior, se continuó la síntesis a partir del producto obtenido con SOCl_2 . Por lo tanto, el segundo paso de la ruta sintética es obtener la 19-nor-16,17-dehidroprogesterona **31** (esquema No. 13) a partir del enino **29** por medio de la hidratación con acetato de mercurio $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. La reacción se lleva a cabo usando THF como disolvente y un equivalente de acetato de mercurio a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, en la cual se observa una mancha más polar y la desaparición de la materia prima. Además se observa una mancha muy polar sobre el punto de aplicación. Al hacer la extracción con AcOEt de la mezcla de reacción, solamente se obtiene 33% de rendimiento del producto deseado **31**. Aparentemente se forman productos tipo organometálicos muy polares que pueden ser liberados parcialmente por tratamiento ácido, pero no producen el compuesto deseado. Sin embargo, la diendiona obtenida **32** se caracteriza completamente por espectroscopia:

En el IR se observan señales en 3020 cm^{-1} debido a la vibración $\text{C}=\text{C}-\text{H}$, $2920-2840\text{ cm}^{-1}$ señales intensas características de la vibración $\text{C}-\text{H}$ saturado, la banda más intensa del espectro se presenta en 1650 cm^{-1}

debido a la vibración C=O del carbonilo de cetona C-20 y del grupo carbonilo en C-3. Las dobles ligaduras conjugadas tanto en C-4 como de C-16 aparecen en 1580 cm^{-1} .

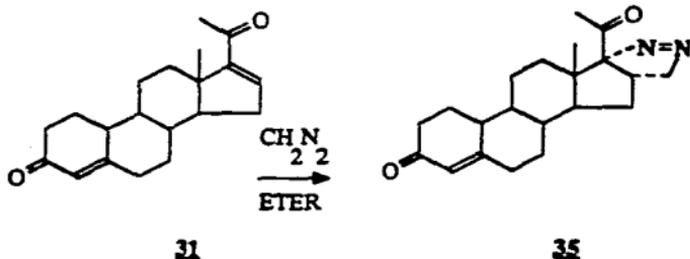
La espectroscopía de RMN-hidrógeno nos da la siguiente información: triplete en 6.66 ppm correspondiente al protón unido a C-16, en 5.80 ppm el singlete del protón unido a C-4. El singlete en 2.26 ppm integra para tres hidrógenos y se asigna a la metil cetona; por último el singlete en 0.96 ppm corresponde al metilo sobre C-13.



ESQUEMA No. 13

El siguiente paso es clave para el plan de síntesis y consiste en la formación de la pirazolina sobre el sistema Δ^{16} -20-ona en la presencia del sistema Δ^4 -20-ona. Aún cuando este tipo de quimioselectividad se cumple con la serie natural¹⁴, no se había probado en los compuestos 19-nor. Lo anterior es de suma importancia en el presente esquema puesto que de esta forma se evitan todas las reacciones necesarias para eliminar el metilo-19 cuando se parte de la serie natural.

El tratamiento con diazometano a una temperatura de entre 15-20 °C durante 48 horas produce exclusivamente la pirazolina **35** (esquema No. 14) la cual se confirma sin lugar a dudas por la espectroscopía de RMN de hidrógeno: la presencia del protón vinílico en C-4 que produce una señal en 5.80 ppm, además de la señal doble en 4.43 ppm del metileno de la pirazolina nos aseguran la identidad de **35**. La señal de los protones de la metil cetona se observa en 2.46 ppm y el singulete del metilo C-18 aparece en 0.90 ppm. Para justificar la formación de la pirazolina y reforzar los resultados de la espectroscopía de RMN, se dan los datos del espectro de IR: en 1715 cm^{-1} da la señal de la vibración del grupo C=O de C-20 y en 1675 cm^{-1} da la vibración C=O de C-3, la vibración de C=C conjugado con el carbonilo en C-3 aparece en 1610 cm^{-1} y en 1540 cm^{-1} da la vibración de N=N.

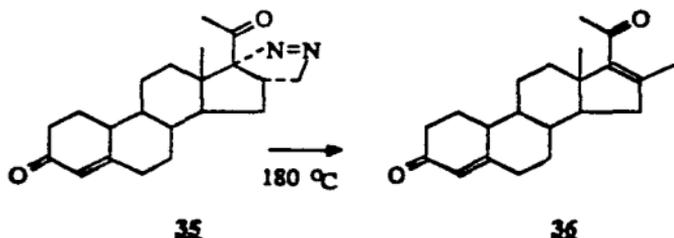


ESQUEMA No. 14

La reacción pirólfica de la pirazolina obtenida se realiza a una temperatura de 180 °C y a 1 mmHg produciendo la 16-metil-19-nor-16-dehidroprogesterona **36** (esquema No. 15) en un rendimiento de 83%.

Las bandas características del producto observado en el espectro de IR son: en 1660 cm^{-1} la señal de los grupos carbonilos C-20 y C-3 en 1630 cm^{-1} , la señal de los dobles enlaces conjugados a los grupos carbonilos en 1590 cm^{-1} .

La RMN-hidrógeno es clara para afirmar la identidad del producto **36**: en 5.80 ppm aparece la señal del protón vinflico de C-4. Los singuletes en 2.26 , 2.00 y 1.00 ppm para los hidrógenos de los metilos sobre C-21, C-16 y C-18 respectivamente.

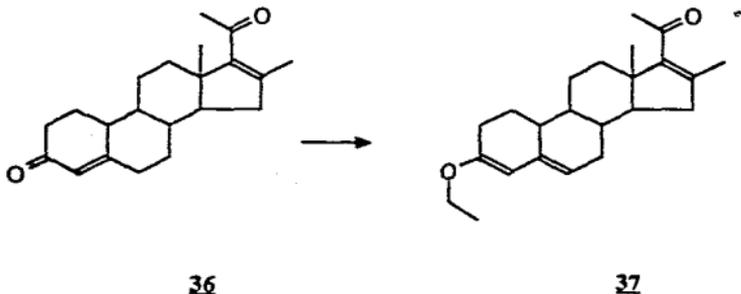


ESQUEMA No, 15

La siguiente reacción de acuerdo al esquema planteado fué la formación del eter de dienol **37**. Sin embargo, se intentó la reacción quimioespecifica de epoxidación sobre Δ^{14} -enona en presencia de la Δ^4 -enona de acuerdo a la patente norteamericana¹⁵ que proclama la reacción sobre el mismo sustrato. Desafortunadamente sólo se obtiene el producto de epoxidación sobre el sistema Δ^4 -3-cetona en una gran variedad de condiciones incluyendo las mencionadas en dicha patente. Cabe mencionar que cuando se lleva a cabo la reacción en las condiciones proclamadas en la patente, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ inicial y posteriormente permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtiene, además del

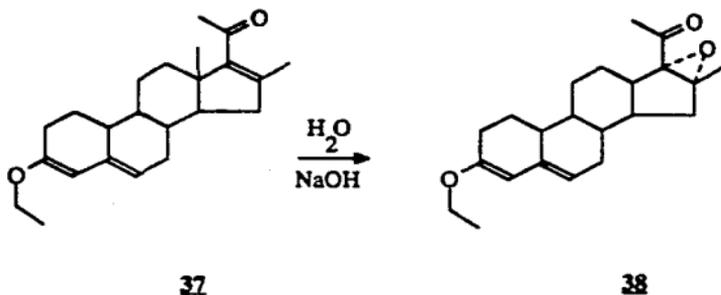
epóxido sobre C-4-C-5, el diepóxido sobre los dos sistemas conjugados. Por lo que se concluye, que lo mencionado en la patente no es cierto ó reproducible en nuestros laboratorios.

Por lo anterior fué necesario llevar a cabo la formación del éter de dienal **37** (esquema No. 16) por tratamiento con ortoformiato de etilo en etanol anhidro como disolvente y ácido p-toluensulfónico como catalizador. La espectroscopía de **37** en el IR da la siguiente información: de 1680-1650 cm^{-1} banda ancha para la vibración de C=O y éter de dienal, en 1620 cm^{-1} doble ligadura en C-16 con el carbonilo y en 1030 cm^{-1} vibración de C=C-O. En RMN de hidrógeno, los protones de C-4 y C-6 dan una señal múltiple en 5.50-5.20 ppm, en 3.70 ppm cuarteto para el metileno del éter en C-3, singlete en 2.26 ppm para los tres protones de metil cetona, singlete en 2.00 ppm para los tres protones del metilo C-16, triplete en 1.20 ppm para el metilo del etoxilo y en 1.00 ppm singlete para el metilo C-18.



ESQUEMA No. 16

El producto crudo **37** se trata con exceso de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ a reflujo durante 4 horas usando metanol como disolvente (esquema No. 17). El producto obtenido **38** se caracteriza por IR y RMN de hidrógeno. Las bandas características en IR son: en 1700 cm^{-1} vibración de $\text{C}=\text{O}$, en 1650 cm^{-1} vibración de $\text{C}=\text{C}$ del éter de dienol, la banda de la vibración de $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ da en 1040 cm^{-1} y la banda característica del epóxido da en $850\text{-}820\text{ cm}^{-1}$. En RMN de hidrógeno dan las siguientes señales: en 5.16 ppm señal múltiple de los protones en C-4 y C-6, en 3.70 ppm aparece el cuarteto para el metileno del éter en C-3, en 2.20 ppm el singulete del metilo unido al carbonilo C-20, en 1.40 ppm singulete del metilo unido a C-16, triplete en 1.20 ppm para el metilo del etoxilo en C-3 y singulete en 1.00 ppm para el metilo C-18.



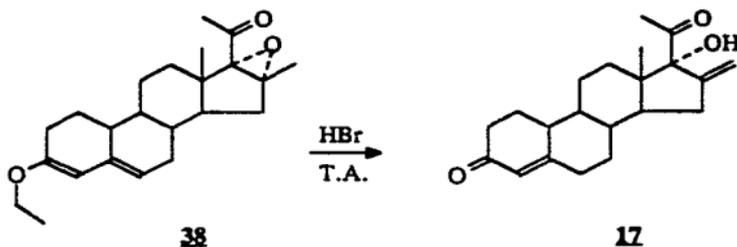
ESQUEMA No. 17

El paso final consistió en la hidrólisis del éter de dienol y la apertura del epóxido en un sólo paso por tratamiento del producto crudo **38** con HBr al 47% en solución de ácido acético produciendo la progestina ST-1435 como alcohol libre (esquema No. 18).

La caracterización del producto final se realizó por espectroscopía de IR y RMN de hidrógeno.

Bandas características en IR: en 3400 cm^{-1} vibración de O-H, en 1680 cm^{-1} vibración de C=O (banda ancha e intensa), en 1600 cm^{-1} banda de las dobles ligaduras.

Espectroscopía de RMN de hidrógeno: en 5.80 ppm protón vinylico de C-4, en 5.20-5.03 ppm multiplete del metileno exocíclico, en 4.60 ppm singlete para OH (desaparece con D_2O), en 2.20 ppm singlete de la metil cetona y en 0.83 ppm singlete del metilo C-18.



ESQUEMA No. 18

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer modelo 1320.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se hicieron en un espectrómetro Varian-EM 390, utilizando cloroformo deuterado como disolvente; los protones ácidos se intercambian con agua deuterada, empleando como referencia interna tetrametil silicio (TMS). El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando δ como parámetro.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de C^{13} se tomaron en un espectrómetro Gemini-200

Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron efectuados en el espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer 200.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

El avance de las reacciones, así como la determinación de algunos productos fueron llevados a cabo por cromatografía en capa fina (c.c.f.) utilizando luz ultravioleta y sulfato cérico como revelador.

17-Etínil-19-nor-androsta-4,16-dien-3-ona. 29

En un matraz bola de 100 ml se disuelven 2 g (6.71 mmol) de 17 α -etínil-19-nor-testosterona (NET **28**) en 50 ml de THF, se enfría en un baño de hielo/agua y se agregan con agitación 4 ml de piridina seca, por último se adicionan gota a gota 0.53 ml de SOCl₂ (1.1 eq.) manteniendo constante la agitación⁹.

La reacción se mantiene en agitación durante 15 minutos, tiempo en el cual la cromatografía en capa fina indica la desaparición de la materia prima.

Se agrega AcOEt y agua, se separan las fases y la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl hasta obtener pH neutro, se seca con Na₂SO₄ ahnidro, filtra y evapora en rotavapor. El producto se purifica por cromatografía en capa fina obteniendo 1.5034 g, 80% de rendimiento.

p.f. 152-154 °C; (α)_D = + 105° (CHCl₃); UV (CHCl₃) λ_{\max} 243 nm.

IR (KBr): 3225, 3050, 2940-2860, 1615.

RMN (CDCl₃): 6.06 (t, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 0.86 (s, 3H).

16,17-Dehidro-19-norprogesterona. 31

En un matraz bola de 250 ml se disuelven 1.0959 g (3.439 mmol) de Hg(OAc)₂ en agua, se le agregan 0.9350 g (3.39 mmol) de esteroide **29** disueltos en 20 ml de THF, se agrega una gota de H₂SO₄ y la reacción se

calienta a reflujo hasta que la c.c.f. indique la desaparición de la materia prima.

El producto es extraído con AcOEt y se lava con agua hasta pH 7; se seca con Na_2SO_4 anhidro, filtra y evapora en rotavapor.

El producto se purifica por cromatografía flash obteniéndose 0.337 g de **31**, 33.4% de rendimiento.

p.f. 157-159 °C; $(\alpha)_D = +102^\circ$ (CHCl_3).

IR (película): 3020, 2920-2840, 1650, 1580.

RMN (CDCl_3): 6.66 (t, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

16 α ,17 α -Metilen-azo-19-nor-progesterona. 35

En un matraz bola de 500 ml se disuelve 1 g (3.35 mmol) de esteroide **31** en 100 ml de éter y se agrega un exceso de una solución de diazometano¹⁴ en éter, se mantiene la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas y el curso de la misma se sigue por c.c.f. Después del tiempo antes mencionado, el éter se evapora burbujeando nitrógeno a través de la solución. El producto se purifica por cromatografía flash, obteniéndose 0.967 g de producto, 84.7% de rendimiento.

p.d. 162-172 °C; $(\alpha)_D = +106^\circ$ (MeOH); UV (MeOH) λ_{max} 237 nm.

IR (KBr): 1715, 1675, 1610, 1540.

RMN (CDCl_3): 5.80 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

16-Metil-19-nor-16-dehidroprogesterona. 36

260 mg (0.760 mmol) de esteroide **35** se agregan a un matraz bola de 25 ml, el cual tiene adaptado una llave de paso; se conecta a una bomba de vacío y se reduce la presión a 1 mmHg, el matraz se calienta en un baño de aceite a 180 °C¹⁴ durante 5 minutos. El producto se purifica por cromatografía flash obteniendo 197 mg, 83% de rendimiento.

p.f. 155-157 °C; UV (CHCl₃) λ_{max} 245 nm.

IR (película): 1660, 1630, 1590.

RMN (CDCl₃): 5.80 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

3-Etoxi-16-metil-19-nor-pregna-3,5,16-trienolona. 37

7.5 mg (0.0436 mmol) de ácido paratoluensulfónico se agregan a una suspensión que contiene 500 mg (1.6 mmol) de esteroide **36** en ortoformiato de etilo 0.5 ml y etanol anhidro 1 ml.

La mezcla se agita por 15 minutos a temperatura ambiente y el curso de la reacción se sigue por c.c.f., a la mezcla resultante se concentra al vacío, agrega AcOEt, lava con agua, seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora a presión reducida.

El producto se purifica por cromatografía flash obteniéndose 397 mg, 73% de rendimiento.

p.f. 115-118 °C; UV (CHCl₃) λ_{max} 247 nm.

IR (película): 1680-1650, 1620, 1030.

RMN (CDCl₃): 5.16 (m, 2H), 3.70 (c, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

3-Etoxi-16β-metil-16α,17α-óxido-19-nor-pregna-3,5-dienolona. 38

A un matraz bola de 100 ml que contiene una solución de 50 mg (0.1470 mmol) de esteroide **37** en 10 ml de metanol se le agregan 0.5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4 N con 1.5 eq. de peróxido de hidrógeno. La mezcla se agita y se mantiene a reflujo durante 4 horas o hasta que la c.c.f. indique la desaparición de la materia prima. Terminada la reacción se evapora la mayor parte del metanol, adicionar AcOEt y lavar con agua hasta obtener un pH aproximadamente de 7. Secar el AcOEt con Na₂SO₄ anhidro, filtrar y evaporar. El peso del producto es de 27.3 mg, 52% de rendimiento.

UV (CHCl₃) λ_{max} 240 nm.

IR (película): 1700, 1650, 1040, 850-820.

RMN (CDCl₃): 5.16 (m, 2H), 3.70 (c, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

17α-Hidroxi-16-metilen-19-nor-Δ⁴-pregna-3,20-diona. 17

15 mg (0.042 mmol) de esteroide **38** se disuelven en un matraz de 25 ml con 1 ml de ácido acético manteniendo la temperatura entre 10-15 °C.

Se adicionan 0.22 ml de solución de HBr al 47% y se agita hasta que la c.c.f. indique la terminación de la reacción.

La mezcla se extrae con AcOEt se lava con solución al 5% de bicarbonato de sodio. Se lava con agua, se seca el AcOEt con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtienen 10.03 mg de producto, 72% de rendimiento.

UV (CHCl_3) λ_{max} 245 nm.

IR (película): 3400, 1680, 1600.

RMN (CDCl_3): 5.80 (s, 1H), 5.20-5.03 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

CONCLUSIONES

La progestina sintética ST-1435 se pudo obtener a partir de NET por una ruta de 7 pasos que puede emplearse para su producción a mayor escala.

Las reacciones propuestas en cada una de las etapas de la síntesis son sencillas, lo que es muy favorable para los requerimientos industriales.

En la deshidratación de NET puede buscarse algún sistema de disolventes para recrystalizar o un reactivo en donde pueda evitarse la obtención del subproducto que se obtiene y así evadir la purificación por cromatografía en capa fina.

En todas las reacciones propuestas de la ruta sintética es factible mejorar los rendimientos, buscando disolventes, reactivos o temperaturas adecuadas, para lograr la optimización de cada una de las reacciones.

La ruta sintética propuesta en este trabajo es la más corta hasta ahora informada en la literatura y es favorable para la producción a gran escala, con lo que sería factible fabricar este producto con fines comerciales.

ESTA TESIS NO DEBE
ABREVIATURAS SAIR DE LA BIBLIOTECA

AcOEt	Acetato de etilo
D ₂ O	Agua deuterada
c	Cuarteto
o	Grado
oC	Grado centigrado
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
eq.	Equivalente
g	Gramo
H	Hidrógeno
IR	Infrarrojo
λ_{max}	Longitud de onda máxima
m	Multiplete
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmol	Milimol
nm	Nanómetro
p.d.	Punto de descomposición
p.f.	Punto de fusión
Pg	Picogramo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
(α) _D	Rotación específica
s	Singulete
t	Triplete
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametil silicio
UV	Ultravioleta

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pérez-Palacios, G. Garza-Flores, J. y Hall, P. E.
Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad
Vol. 1
Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada
Ed. Piensa
México (1987).
- 2.- Viveca, O. et al. *Contracept. Delibery Syst.* 441-9 (1984).
- 3.- Pertti, L.A. et al. *Acta Endocrinal.* **102** (2), 307-13 (1983).
- 4.- Viveca, O. et al. *Upsala J. Med. Sci.* **89** (2), 151-8 (1984).
- 5.- Liao, Qung-Jiang; Huang, Min-Lon. *Hua Hsueh Hsueh Pao.* **38** (6), 551-60 (1980).
- 6.- Schwarz, V. and Syhora, k. *Czech.* 135, 260. 16 Mar. 1967, 15 Feb. 1970.
- 7.- Schwarz, V. Zachova, J. and Syhora, k. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **33** (12), 4337-49 (1968).
- 8.- Bowers, A. et al. *Journal American Society.* **84**, 3204 (1962).
- 9.- Toth, J. et al. 30 Sep. 1970. 13 1972 Appl. No. 2, 148, 631. Germany 1972.
- 10.- Rupe, H. et al. *Helv. Chim. Acta.* **9**, 672 (1926).
- 11.- Olsson, I. Claesson, A. and Bogentoft, C. *Chem. Scand.* **27**, 1662 (1973).
- 12.- Swaminathan, S. and Narayanan, K. *Chemical Reviews.* **71** (5), 429-438 (1971).

- 13.- Canceill, J. Dvolaitzky, M. et Jacques, J. Bull. Soc. Chim. Fr. 336-340 (1963).
- 14.- Krakower, G. W. and Van Dine, A. H. J. Org. Chem. **3** (11), 3467-73 (1966).
- 15.- Fred, A. and Atherton, K. 17 Dec. 1963. 26 July 1966. Appl. No. 3, 262, 950 United States.