

26
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

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



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

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 :

JOSE MARTIN PANTING MAGAÑA



MEXICO, D. F.,

1983

TESIS CON
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.

C O N T E N I D O

	página
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	5
DISCUSION	15
PARTE EXPERIMENTAL	23
ESPECTROSCOPIA	38
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFIA	63

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

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

INTRODUCCION

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopentanofenantreno (fig. I, pag. 7) e incluyen una gran variedad de compuestos de origen natural, entre los que se encuentran los esteroides, que son los alcoholes esteroidales como el colesterol (fig. II, pag. 7), los ácidos biliares (fig. III, pag. 7), las hormonas sexuales (figs. IV y V, pag. 7), las hormonas adrenocorticales, los glicósidos cardiotónicos, las saponinas, algunos alcaloides y otros compuestos de menor importancia. (1)

El estudio de los esteroides desde sus inicios hasta la fecha ha sido estimulado por la diversidad de sus aplicaciones en el campo de la medicina, así como de otras ciencias como la farmacología y la química farmacéutica entre otras dada la predilección que se tiene sobre los mismos para probar diversas reacciones químicas, ya que su naturaleza polifuncional permite hacer comparaciones y experimentar la influencia de un grupo químico sobre otro representando propiedades químicas complejas.

Se han ensayado diversos esteroides buscando nuevas drogas que tengan una aplicación y potencia mayores con una toxicidad y efectos secundarios mínimos.

Para el caso de éste trabajo, el interés se basa en la actividad farmacológica que presentan los esteroides, particularmente los antiandrógenos derivados de la progesterona (fig. V, pag. 7). (2).

Actualmente el antiandrógeno mas potente que se conoce es el acetato de ciproterona (fig. VI, pag. 7) (3); sin embargo presenta efectos progestacionales adversos que limitan su uso en pacientes del sexo masculino, por lo que la investigación se ha dirigido hacia el desarrollo de nuevos fármacos que presenten el mínimo de efectos progestacionales.

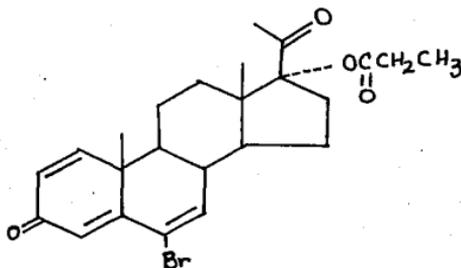
Por el análisis de la relación estructura-actividad biológica de los antiandrógenos esteroidales (acetato de ciproterona y sus derivados) se ha llegado a proponer que su actividad se debe a la estructura casi plana de la molécula; a la presencia en el núcleo esteroideal del 1- α -2- α -ciclometileno en C₁ y C₂ (un doble enlace entre éstos dos átomos de carbono tiene casi el mismo efecto); el doble enlace entre los carbonos C₄ y C₅ y los carbonos C₆ y C₇; al sustituyente electronegativo en C₆ y al grupo α -acetoxi en C₁₇. Esto permite la rápida formación del complejo esteroide-receptor. (4)

Con base en las características estructurales antes mencionadas el objetivo de éste y muchos otros trabajos que se realizan en nuestro laboratorio, es sintetizar compuestos afines al acetato de ciproterona (fig. VI, pag. 7). En éste caso partiendo de una materia prima disponible en el mercado mexicano y de costo moderadamente accesible como lo es la 17-alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII, pag. 10) a la que se le hicieron las siguientes modificaciones:

- a) Intercambio del grupo hidroxilo por el grupo propoxi en C₁₇.

- b) Introducción de dobles ligaduras en C₁-C₂ y C₆-C₇.
- c) Introducción de un grupo electronegativo en C₆, en nuestro caso, la introducción de un bromo.

Las modificaciones estructurales descritas anteriormente para la 17 alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII, pag. 10), hacen que nuestro objetivo de trabajo sea la síntesis parcial de:



6-Bromo-17 alfa-Propoxi-1,4,6-Pregnatrien-3,20-Diona.

(fig. XXVIII)

G E N E R A L I D A D E S

GENERALIDADES

Los andrógenos son un tipo de hormonas esteroidales conocidas por su efecto biológico sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales machos.

Tales sustancias son secretadas, no solo por los testículos, sino también por los ovarios y la corteza de las glándulas suprarrenales.

Entre los andrógenos naturales el más importante es la testosterona (fig. IV, pag. 7), secretada por las células de Leydig las cuales se encuentran en los testículos. Otros órganos como el hígado y la próstata humana contribuyen en forma mínima a la síntesis de los andrógenos. La síntesis de éstos en los testículos se regula por estímulo de la hormona (LH) en las células de Leydig y por la hormona folículo estimulante (FSH) en el epitelio germinal (3).

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroideas, sintéticas o de origen endógeno, que reducen los efectos de los andrógenos en su sitio de acción. Esto se debe principalmente al carácter antagónico competitivo de los antiandrógenos frente a los andrógenos por unirse a la misma proteína receptora. Sin embargo, puede deberse también a que inhiben o modifican

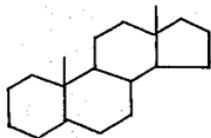


Fig. I

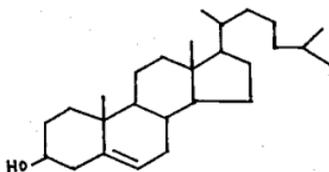


Fig. II

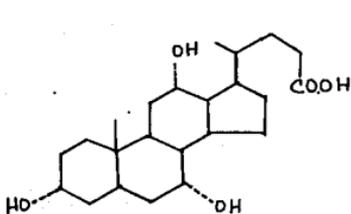


Fig. III

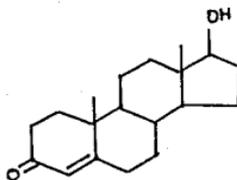


Fig. IV

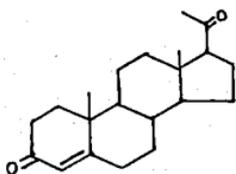


Fig. V

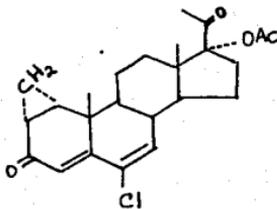


Fig. VI

la entrada de la testosterona (fig. IV, pag. 7) a la célula ó también a la inhibición de su conversión a su forma activa: 5 alfa-dihidrotestosterona (DTH) (3).

Se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales macho y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen de tamaño y en su función secretora. Por ésta razón, éstos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento efectivo de varias enfermedades, en especial, el cancer de próstata, así como otras afecciones de la próstata, el acné, el exceso de vello y virilización en mujeres, la pubertad precóz en niños (5), etc.

Aunque anteriormente los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, como el estradiol (fig. VIII, pag. 10) se utilizaban en el tratamiento de enfermedades producidas por alteración del nivel de andrógenos; no se consideraban antiandrógenos ya que su acción es contrarrestar es estímulo androgénico de la hormona luteinizante (LH), es decir, inhiben en forma antigonadotrópica la producción de testosterona (fig. IV, pag. 7), mientras que los antiandrógenos antagonizan a los andrógenos en su sitio de acción.

Existen básicamente dos formas de sintetizar un esteroide antiandrogénico:

- 1) Produciendo cambios en la molécula de testosterona, de manera que se obtenga un efecto antagónico, es decir, que el compuesto sintetizado interaccione con el receptor sin producir un

efecto androgénico, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor.

- 2) Modificando la molécula de progesterona (fig. V , pag. 7) con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica; pues la progesterona tiene cierto carácter antiandrogénico pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos se han obtenido por medio de éstos métodos; entre ellos se encuentran la A-norprogesterona (fig. IX, pag. 10), compuestos relacionados con la progesterona, con la introducción de heteroátomos en la molécula (figs. X y XI , pag. 10) y modificaciones mas complejas de la testosterona (figs. XII y XIII , pag. 10, 11).

La modificación mas efectiva de la molécula de progesterona, es la introducción del 1-alfa,2-alfa-ciclotileno (ciclopropano) en C₁ y C₂. Dentro de éste tipo de compuestos, el representante mas efectivo es el acetato de ciproterona (fig. VI , pag. 7) el cual es el que se utiliza comercialmente en mayor proporción. Este compuesto se considera como un derivado del progestágeno acetato de clormadiona (fig. XV , pag. 11).

La importancia del grupo 1-alfa,2-alfa-ciclotileno se basa en el hecho de que el acetato de clormadiona solo alcanza una ag

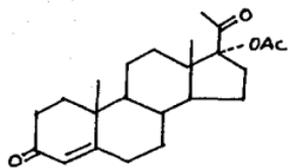


Fig. VII

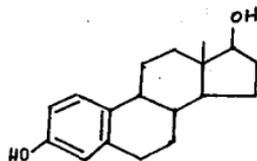


Fig. VIII

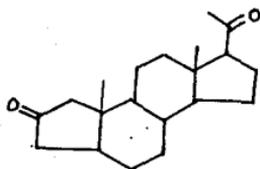


Fig. IX

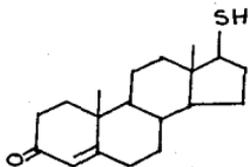


Fig. X

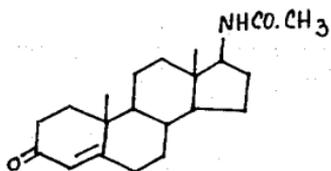


Fig. XI

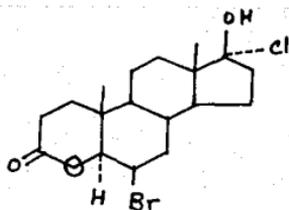


Fig. XII

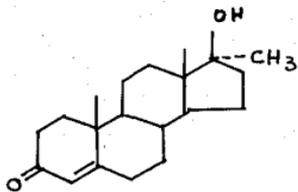


Fig. XIII

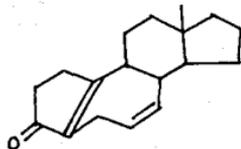


Fig. XIV

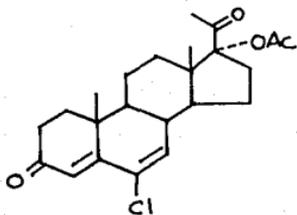


Fig. XV

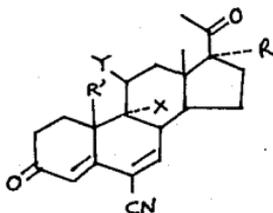


Fig. XVI

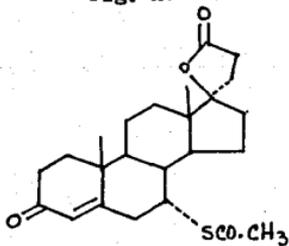


Fig. XVII

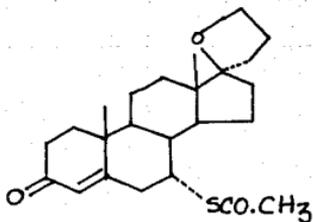


Fig. XVIII

-tividad del 50 al 75% de la del acetato de ciproterona (4).

Se ha observado tambien, que compuestos con diversas estructu ras que contienen un grupo nitrilo (-CN) en C₆ (fig. XVI, pag. 11) presentan actividad antiandrogénica; por lo que és lógico pensar que un compuesto análogo al acetato de ciproterona en el cual se sustituya al cloro por un grupo mas electronegativo sea un anti-andrógeno mas potente.

Tambien se han reportado compuestos que no son derivados de la testosterona o de la progesterona (3) con actividad antiandrogénica muy marcada; entre los mas importantes estan algunos derivados de la espirolactona (fig. XVII, pag. 11) y de la espiroxasona (fig. XVIII, pag. 11) y, en especial aquellos que contienen características semejantes a las del acetato de ciproterona (fig. VI, pag. 7).

Se han encontrado compuestos no esteroidales tales como la flutamida (fig. XXI, pag. 13) y su metabolito hidroxilado (fig. XXII, pag. 13) que presentan actividad antiandrogénica y posible aplicación en el tratamiento del cancer prostático (3).

Las pruebas farmacológicas para cuantificar los efectos anti androgénicos son modificaciones de las comunmente usadas para medir el potencial androgénico (2).

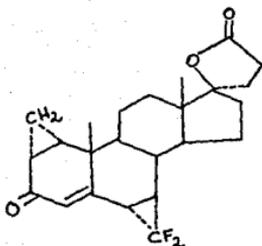


Fig. XIX

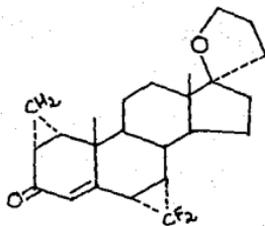


Fig. XX

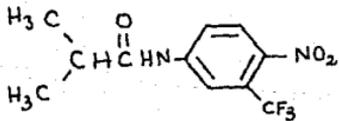


Fig. XXI

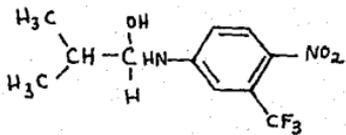


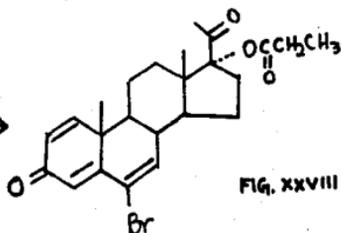
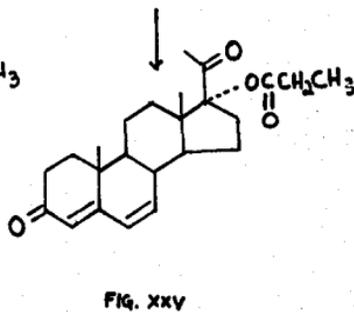
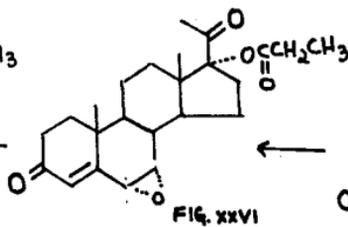
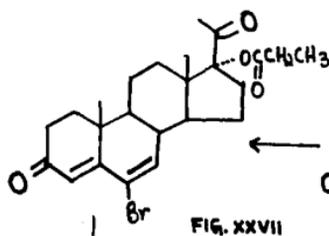
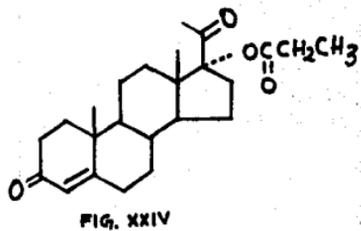
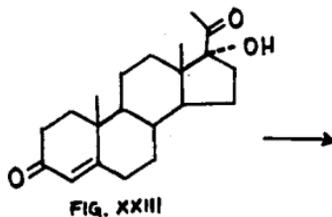
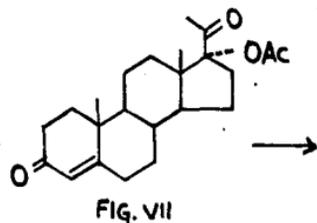
Fig. XXII

En estas pruebas se cuantifica 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 fetos de rata macho.

Los resultados de éstas pruebas se obtienen pesando los órganos blanco (próstata, vesícula, cresta de pollo, etc.) y comparándolos con los animales testigo.

D I S C U S S I O N

ESQUEMA 1



DISCUSION

Para sintetizar el compuesto objetivo, 6-Bromo-17-alfa-Propoxi-1,4,6-Pregnatrien-3,20-Diona (fig. XXVIII, pag. 16) se utilizó como materia prima la 17-alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII , pag. 10) ya que es una materia prima barata y de facil adquisición en el mercado mexicano y además permite hacerle modificaciones con el fin de obtener un compuesto que concuerde con los requerimientos estructurales para que interactúe con los receptores de esteroides y por tanto presente actividad biológica.

La ruta sintética que se siguió para la obtención del compuesto objetivo se muestra en el esquema .

El primer paso para obtener el compuesto 6-bromo-17-alfa-propoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXVIII) fué la obtención de la 17-alfa-hidroxiprogesterona (fig. XXIII, pag. 16), la cual se obtuvo por medio de una hidrólisis de la 17-alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII). La hidrólisis se realizó en medio básico con hidróxido de sodio en metanol acuoso ya que ésta base proporcionó el nucleófilo necesario para la hidrólisis.

La 17-alfa-hidroxiprogesterona se obtuvo con un rendimiento del 92 % y el espectro de U.V. mostró un máximo en 240.8 nm el cual es característico para las cetonas alfa-beta insaturadas.

En el espectro de I.R. los picos que sirvieron de guía para ésta reacción fueron, un pico en 3400 cm^{-1} característico del grupo hidróxi y la desaparición del pico en 1720 cm^{-1} en relación con el espectro de I.R. de la 17-alfa-acetoxiprogesterona el cual corresponde al grupo carbonilo del grupo acetoxi en C-17. (Para verificar ésto, puede consultar el capítulo de espectroscopía).

El espectro de R.M.N. mostró tres singuletes en 0.7 ppm, en 1.2 ppm y en 2.2 ppm (3H para cada señal) correspondientes a los metilos de las posiciones C-18, C-19 y C-21 respectivamente. Un singulete en 5.6 ppm (1H) para el protón vinílico en C-4. Un singulete que corresponde a un hidrógeno y que además desaparece con agua deuterada en 3.2 ppm que por lo tanto corresponde al hidrógeno del grupo OH-. El singulete en 4.8 ppm debe corresponder a alguna impureza. Por otra parte no aparece el pico en 2.1 ppm que correspondía a la señal del metilo del grupo acetoxi.

El segundo paso de la síntesis consistió en la obtención del éster del ácido propiónico (fig. XXIV , pag. 16).

La síntesis se efectuó poniendo a reaccionar la 17-alfa-hidroxi progesterona con ácido propiónico recién destilado, anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluensulfónico como catalizador a temperatura ambiente y en agitación por espacio de 15 minutos y en condiciones anhidras. El producto resultante se extrajo de la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel activada, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 80:20 obteniéndose un rendimiento del 64%.

Las características espectroscópicas para la 17-alfa-proxiprogesterona (fig. XXIV) se muestran a continuación:

El espectro de U.V. mostró un máximo en 242 nm característica de un sistema carbonilo alfa-beta insaturado.

El espectro de IR mostró un pico en 1725 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del éster así como otra banda en 1220 cm^{-1} del C-O del éster. También, desapareció la banda de 3400 cm^{-1} que correspondía al grupo hidroxilo libre.

El espectro de R.M.N. muestra un singulete en 5.6 ppm correspondiente al protón vinílico en C-4, un singulete en 0.7 ppm correspondiente al metilo en C-18, un triplete correspondiente al metilo terminal (C-24) en 1.2 ppm, un singulete en 1.15 ppm corres-

-pondiente al metilo en C-19, un singulete en 2 ppm correspondiente al metilo en C-21 y en 2.3 ppm se observan señales difusas que corresponden a los hidrógenos alfa vecinos a los carbonilos en C-2 y C-23.

Cabe mencionar que la señal para los protones en C-23 debería ser un cuádruplete ya que éstos protones están interaccionando con los tres protones del metilo en C-24, en el espectro no la observamos ya que varias señales de protones en esa misma región están muy encimadas.

El siguiente paso de la síntesis fue la obtención del dieno, la 17-alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXV, pag. 16), a partir de la 17-alfa-propoxiprogesterona (fig. XXIV), para lo cual se utilizó como agente oxidante al cloranilo (tetracloro-p-benzoquinona), que por poseer cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto (6,7,8). En vista de que el mecanismo de la oxidación requiere la formación del enol, se usó como medio de reacción una mezcla de ácido acético y tolueno en proporción 7:3 respectivamente; el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos. Además se utilizó ácido acético ya que el cloranilo reducido precipita en medio ácido, por lo que ayuda a separarlo fácilmente de los productos de reacción.

El producto se obtuvo con un rendimiento del 70%. El compuesto se caracterizó por presentar en el espectro de U.V. un máximo en 284 nm, la cual es una absorción típica de este tipo de cromóforo.

En el espectro de I.R. aparece una señal en 1620 cm^{-1} que corresponde a las dobles ligaduras en C-4 y C-6, esta señal aparece un poco desplazada de 1600 cm^{-1} debido a que estas dobles ligaduras están conjugadas entre sí con el grupo carbonilo en C-3.

El espectro de R.M.N. mostró tres singuletes, en 0.65 ppm, 1.15 ppm y en 1.90 ppm respectivamente los cuales corresponden a meti-

-los, en C-18, C-19 y C-21 respectivamente, también se observa un triplete en 1.10 ppm debido al metilo terminal del grupo propoxi, un cuadruplete en 2.30 ppm debido a los protones alfa al carbonilo del grupo propoxi, en 5.5 ppm 2 singuletes debidos a los protones vinílicos en C-6 y C-7 y un singulete en 5.95 ppm debido a los protones en C-4.

La obtención del epóxido (fig. XXVI, pag. 16) se efectuó poniendo a reaccionar la dienona (fig. XXV) con ácido m-cloroperbenzónico como agente oxidante (9, 10) y benceno como disolvente, dado que favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido metacloroperbenzónico y así facilita la adición electrofílica del átomo de oxígeno a la doble ligadura en C-6 por un mecanismo concertado. En esta reacción se obtuvo un rendimiento del 80 %.

El compuesto obtenido se caracterizó por presentar en su espectro de U.V. un máximo en 240 nm, típica de este tipo de cromóforo, ($\Delta\epsilon$ 4,3-ona).

En el espectro de I.R. las señales correspondientes al grupo epoxi no son muy claras ya que el compuesto presenta varios grupos funcionales con enlace carbono oxígeno (tres grupos C=O y un C-O del éster) por lo que los picos característicos de este grupo funcional (alargamiento del enlace C-O entre 1250 cm^{-1} y $800-900$ ó $1035-1000\text{ cm}^{-1}$) no se pueden asignar correctamente. (11)

El espectro de R.M.N. presentó singuletes en 0.60 ppm, 1.9 ppm y 1.9 ppm correspondientes a metilos en C-18, C-19 y C-21 respectivamente, un triplete en 1.15 ppm correspondiente al metilo del grupo propoxi, un cuadruplete en 2.2 ppm debido a los protones alfa al grupo carbonilo del grupo propoxi, un doblete doblado en 3.3 ppm debido a la interacción de los protones en C-6 y C-7 los cuales forman un sistema AB y por último un singulete en 5.9 ppm debidas al protón en C-4 que es vinílico.

La apertura del epóxido (fig. XXVI) para la formación de la 6-bromo-17-alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXVII, pag. 16) se hizo con ácido bromhídrico al 28% en ácido acético glacial (12), con lo cual se obtuvo como intermediario la bromohidrina y calentando a ebullición se deshidrató para formar el producto deseado (fig. XXVII) con un rendimiento del 52%.

El producto presentó las siguientes características espectros ópticas:

En el espectro de U.V. se observó un máximo en 288 nm, típica de éste tipo de cromóforo.

En el espectro de RMNH aparece una señal en 6.15 ppm correspondiente al hidrógeno en C-4 y una señal ligeramente dobleteada por el hidrógeno en C-8 correspondiente al hidrógeno en C-7.

Dentro del esquema de la síntesis (esquema 1), el último paso consistió en la deshidrogenación del compuesto bromado del paso anterior (fig. XXVII) en las posiciones 1 y 2 para dar la 6-bromo-17-alfa-propoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXVIII, pag. 16). Para ésto se utilizó como agente oxidante D.D.Q. (2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona) ya que se ha observado que éste reactivo es específico para deshidrogenar preferentemente las posiciones 1 y 2. Como disolvente se utilizó dioxano muy anhidro. El producto de la reacción se purificó pasándolo a través de alúmina activada contenida en un embudo con filtro de vidrio poroso y eluyendo con cloroformo, quedando en la alúmina el D.D.Q. reducido. (13,14,15).

El rendimiento para esta reacción fué del 49 %. Las propiedades espectroscópicas para este compuesto son las siguientes:

El espectro de U.V. mostró un máximo en 298 nm correspondiente para el sistema 4,6-en-3-ona y una banda ancha de absorción entre 240-258 nm característico para el sistema 1-en-3-ona.

El espectro de R.M.N. presenta dos dobletes centrados en 6.25 ppm (1H) y 7.0 ppm (1H), un sistema AB ($J=12$ Hz) característico para los protones en C-2 y C-1 respectivamente. La señal en 6.25 ppm está ligeramente acoplada con el protón en C-4.

La señal ligeramente dobleteada en 6.4 ppm (1H) corresponde al protón en C-7. El singulete en 6.6 ppm corresponde al protón vinílico en C-4. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C-1, C-4 y C-6.

El espectro de masas dió como ión molecular $M^+ = 461$ lo cual corresponde al peso molecular teórico del compuesto objetivo.

Por otra parte, el $M^+ + 2$ es de igual intensidad que el M^+ con lo cual se comprobó que hay bromo en la molécula.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de 17 alfa-hidroxiprogesterona (fig. XXIII, pag. 16).

En un matraz bola de 250 ml de capacidad, se colocaron 1.0 g (2.6881 mmol) de 17 alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII, pag. 10) disueltos en 100 ml de metanol, se adicionaron 60 ml de una solución de NaOH al 6% (p/v) y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 3.5 horas.

La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar, se pasó a un embudo de separación de 500 ml de capacidad, se le adicionaron 150 ml de agua y se agitó. Una vez que quedó todo homogeneizado se procedió a extraer con cloroformo (tres extracciones con porciones de 50 ml cada una). Después la fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se secó con Na_2SO_4 anh., después se filtró y se evaporó el solvente hasta sequedad,

El producto se recristalizó de metanol, obteniéndose así 0.9 gramos de producto que corresponde al 92 % de rendimiento teórico.

El producto (fig. XXIII, pag. 16) se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 206 - 208°C.

P.M. = 330 g/mol.

U.V. : Lambda máxima = 240.8 nm.

I.R. :

3400 cm^{-1} (O-H en C₁₇) , 2900 cm^{-1} (CH₃ y CH₂),
1680 cm^{-1} (C=O en C₂₀) , 1660 cm^{-1} (C=O en C₃) ,
1240 cm^{-1} (C-O en C₁₇) , 1350 cm^{-1} (CH₃, CH₂) ,
1600 cm^{-1} (C=C en C₄)

R.M.N. (H) :

0.7 ppm s(CH₃- en C₁₈),

1.2 ppm s(CH₃- en C₁₉),

2.9 ppm s(H en C₁₇) , es el H del OH en C₁₇,

5.6 ppm s(H en C₄), hidrógenos vinílicos,

Síntesis de 17 alfa-propoxiprogesterona (fig. **XXIV**, pag. 16).

A 1.0 gramo (3.03 mmol) de 17 alfa-hidroxiprogesterona (fig. **XXIII**, pag. 16) se adicionaron 15 ml de ácido propiónico anhídrido y 100 mg de ácido p-toluensulfónico (0.58 mmol).

Esta mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y en condiciones anhidras. Pasado éste tiempo se adicionaron 15 ml de anhídrido trifluoroacético y la reacción se dejó en agitación y en condiciones anhidras durante 40 minutos.

La mezcla de reacción se llevó a un embudo de separación y se neutralizó con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10 % (p/v). Una vez que el pH fué neutro se procedió a extraer el compuesto con acetato de etilo (3 extracciones con porciones de 20 ml de acetato de etilo cada una). La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se secó con Na_2SO_4 anh. Posteriormente se filtró y se evaporó a sequedad el disolvente.

El compuesto resultante (fig. **XXIV**, pag. 16) se purificó por cromatografía en columna, empacada con sílica gel activada, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 80/20, con lo cual se obtuvieron 0.74 gramos de compuesto puro lo que corresponde al 64 % del rendimiento teórico.

El producto (fig. XIV , pag. 16) se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. : 156 - 158°C.

P.F. : 386 g/mol.

U.V. : Lambda máxima = 242 nm.

I.R. :

2920 cm^{-1} (C-H saturado),

1725 cm^{-1} (C=O del grupo propoxi),

1710 cm^{-1} (C=O en C₂₀),

1660 cm^{-1} (C=O en C₃),

1605 cm^{-1} (C=C en C₄),

1460 cm^{-1} (CH₃- y -CH₂-),

1360 cm^{-1} (CH₃-),

1220 cm^{-1} (C-O en C₁₇).

R.M.N. (H) :

0.7 ppm s(3H en C₁₈),

1.2 ppm t(3H en C₂₄),

1.15 ppm s(3H en C₁₉),

2.0 ppm s(3H en C₂₁),

2.3 ppm s(H's alfa al C=O en C₂ y C₂₃),

5.6 ppm s(H en C₄), protón vinílico.

Síntesis de 17 alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona.
(fig. XXV , pag. 16).

A una mezcla de 1.0 g de 17 alfa-propoxiprogesterona (fig. XXIV , pag. 16) y 0.7 g de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona) se le agregaron 8 ml de ácido acético glacial y 6 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se puso en reflujo durante 12 hrs.

Terminado el reflujo, la mezcla resultante se enfrió en baño de hielo hasta que precipitó el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidrobenzoquinona), el cual se filtró con ayuda de vacío. El líquido resultante de la filtración se vertió sobre 150 ml de solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/v) previamente enfriada.

De la mezcla anterior se procedió a extraer tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo cada una. La fase orgánica se lavó varias veces con solución de hidróxido de sodio al 10 % (p/v) hasta que dicha solución fue incolora. El extracto orgánico se lavó varias veces con agua hasta que el pH fue neutro, la fase orgánica, una vez que se neutralizó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

El compuesto resultante (fig. XXV ,pag. 16) se purificó por cromatografía en columna, empacada con sílica gel activada, usando como eluyente hexano-acetato de etilo 80/20, con lo cual se obtuvieron 0.695 g de compuesto puro lo que corresponde al 70 % del rendimiento teórico.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:

P.f. = 148 - 150°C.

P.M. = 384 g/mol.

U.V. : λ máxima = 284 nm.

I.R. :

3010 cm^{-1} (insaturaciones en $\text{C}_4\text{-C}_5$ y $\text{C}_6\text{-C}_7$),

2960 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-}$ y $\text{-CH}_2\text{-}$),

1740 cm^{-1} (C=O del éster),

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

1660 cm^{-1} (C=O de C_3),

1620 cm^{-1} (insaturaciones en $\text{C}_4\text{-C}_5$ y $\text{C}_6\text{-C}_7$),

1360 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-}$) y

1260 cm^{-1} (C-O de éster en C_{17}).

R.M.N. (H) :

0.65 ppm s ($\text{CH}_3\text{-}$ en C_{18}),

1.15 ppm s ($\text{CH}_3\text{-}$ en C_{19}),

1.90 ppm s ($\text{CH}_3\text{-}$ en C_{21}),

1.10 ppm t ($\text{CH}_3\text{-}$ terminal del grupo propoxi),

2.30 ppm (cuadruplete debido a los protones alfa al carbonilo del grupo propoxi),

5.5 ppm (dos singuletes debidos a los protones viní-
licos en C₆ y C₇),
5.95 ppm s(protones en C₄).

Síntesis de 17 alfa-propoxi-6,7-epoxi-4-pregn-3,20-diona
(fig. XXVI, pag. 16).

En un matríz bola de dos bocas y de 50 ml se hizo una suspensión de 1.0 g de 17 alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20 di-
ona (fig. XXV ,pag. 16) con 6 ml de benceno anhidro y se puso
so en agitación y a reflujo protegiendo de la humedad.

Iniciado el reflujo, se añadió gota a gota con ayuda de un
embudo de adición una solución de 1.4 g de ác. m-cloro-per-
benzónico en 20 ml. de benceno anhidro y caliente. Finalizada
la adición se continuó con el reflujo de la mezcla de reac-
ción por un tiempo de 3 hrs.

Después de éste tiempo se enfrió en baño de hielo la mez-
cla de reacción y se neutralizó con solución de hidróxido de
sodio al 5 % (p/v) y se extrajo el producto de la capa acu-
sa extrayendo 4 veces con acetato de etilo.

La fase orgánica se lavó con agua hasta que el pH de la
fase acuosa fué neutro. La fase orgánica se secó con sulfato
de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente hasta
sequedad. El sólido resultante se recristalizó de eter iso -
propílico obteniéndose 0.83 g de compuesto puro que corres-
ponden al 80 % del rendimiento teórico.

El compuesto se caracterizó por las siguientes propiedades:

P.f. = 127 - 130°C.

P.M. = 400 g/mol.

U.V. : Lámbda máxima = 240 nm.

I.R. :

2960 cm^{-1} (CH_3 - y $-\text{CH}_2$ -),

1740 cm^{-1} (C=O del éster),

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

1670 cm^{-1} (C=O de C_3),

1620 cm^{-1} (doble ligadura en C_4 - C_5),

1360 cm^{-1} (CH_3 -),

1200 cm^{-1} (alargamiento de enlace C-O para los grupos C=O ,
de las cetonas),

1160 cm^{-1} (alargamiento de enlace C-O para el carbonilo del
éster),

860 cm^{-1} (alargamiento de enlace C-O para el epóxido).

R.M.N. (H):

0.60 ppm s(CH_3 - de C_{18}),

1.00 ppm s(CH_3 - de C_{19}),

1.15 ppm t(CH_3 - del grupo propoxi),

1.90 ppm s(CH_3 - de C_{21}),

2.20 ppm (cuadruplete debido a los protones alfa al grupo
carbonilo del grupo propoxi),

3.30 ppm (un doblete dobleteado debido a los protones en
 C_6 y C_7 los cuales forman un sistema AB),

5.90 ppm (debidas al protón en C₄).

Síntesis de 6-bromo-17 alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20-
-diona (fig. XXVII, pag. 16).

En un matraz bola de una boca y 50 ml se colocaron 0.8 g de epóxido (fig. XXVI, pag. 16) y se agregaron 8 ml de ácido acético glacial. La mezcla resultante se puso en agitación constante y una vez que se disolvió todo el epóxido se añadieron gota a gota exactamente 2.6 ml de una solución de ácido bromhídrico al 28 % en ácido acético, que se preparó disolviendo 29.16 ml de ácido bromhídrico comercial (48 %) en 21 ml de ácido acético glacial.

La mezcla resultante se puso en agitación durante 2 hrs. Transcurrido éste tiempo se calentó a reflujo y temperatura muy baja (aproximadamente 50°C) durante 45 minutos.

La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo , se neutralizó con solución de hidróxido de sodio al 5 % (p/v) y se extrajo 3 veces con porciones de 10 ml de acetato de etilo cada vez. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró del sulfato y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel activada y como eluyente se utilizó hexano-acetato de etilo 80/20 obteniéndose 0.49g que representa el 52 % del rendimiento teórico.

El compuesto se caracterizó por las siguientes propiedades:

F.f. = 165-168°C.

P.M. = 480 g/mol.

U.V. : Lámbda máxima = 288 nm.

I.R. :

2950 cm^{-1} (C-H saturado),

1725 cm^{-1} (C=O del éster),

1710 cm^{-1} (C=O en C_{20}),

1650 cm^{-1} (C=O en C_3),

1600 cm^{-1} (C-H insaturado) y

1250 cm^{-1} (C-O del éster en C_{17}).

R.M.N. (H) :

0.70 ppm s(CH_3 - en C_{18}),

1.10 ppm s(CH_3 - en C_{19}),

1.15 ppm t(CH_3 - del grupo propoxi),

2.00 ppm s(CH_3 - en C_{21}),

2.20 ppm (cuadruplete debido a los protones alfa al grupo carbonilo del éster),

6.15 ppm s(debido al protón en C_4),

6.40 ppm (ligeramente dobleteado por el protón en C_8 correspondiente al protón en C_7).

Síntesis de 6-bromo-17-alfa-propoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXVIII, pag. 16).

Se disolvieron 0.200 g de 6-bromo-17-alfa-propoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (fig. XXVII, pag. 16) y 0.460 g de D.D.Q. (dicloro-dicianodenzoquinona) en 80 ml de dioxano anhidro. Se tuvo excesivo cuidado en que la mezcla de reacción no tuviera contacto con el aire del medio. La mezcla de reacción se puso en reflujo con atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. Terminado el reflujo se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción hasta sequedad.

El residuo se disolvió en la mínima cantidad de acetato de etilo muy caliente y se pasó a través de alúmina neutra contenida en un embudo con filtro de vidrio poroso usando como eluyente cloroformo y para ayudar a la filtración se utilizó el vacío. Se colectó la primera fracción quedándose el D.D.Q. reducido en la alúmina.

Se evaporó el disolvente de la fracción hasta sequedad y el sólido resultante se recrystalizó de éter isopropílico y hexano. Se obtuvieron así 0.095 g de producto con un rendimiento del 49%.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:

Rf. = 134-136 °C

P.M. = 461 g/mol.

U.V. = λ máxima = 298 nm y una banda intensa entre 240 y 258 nm.

I.R. :

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

1730 cm^{-1} (C=O del éster en C-17).

1710 cm^{-1} (C=O en C-20 de la cetona aislada).

1660 cm^{-1} (C=O en C-3 de la cetona conjugada).

1600 cm^{-1} (C-H insaturado).

1460 cm^{-1} (metilos y metilenos).

1360 cm^{-1} (metilos).

1250 cm^{-1} (C-O del éster en C-17).

R.M.N. :

0.75 ppm s(CH_3 - de C-18).

1.13 ppm t(CH_3 - del éster en C-17).

1.22 ppm s(CH_3 - de C-19).

2.02 ppm s(CH_3 - de C-21).

2.45 ppm c(cuadruplete debido a los hidrógenos del CH_2 del éster en C-17).

6.25 ppm y 7.00 ppm (un H para cada señal) característicos del sistema AB para los protones C-2 y C-1, respectivamente.

6.40 ppm (para 1H) dobleteada correspondiente al protón en C-7.

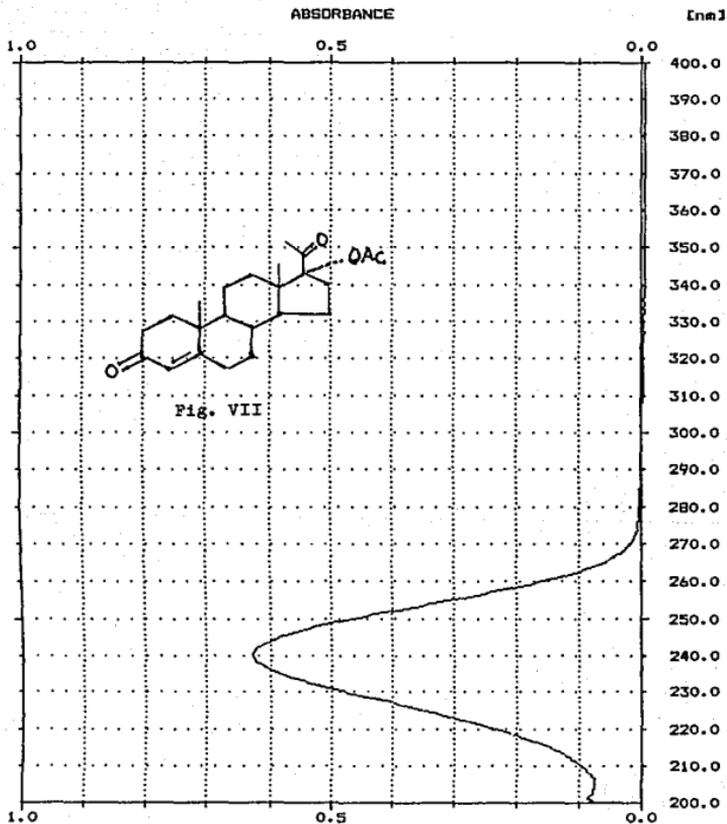
6.60 ppm para el protón vinílico en C-4.

E.M. (espectrometría de masas):

M^+ = 461

$M^+ + 2$ = de igual intensidad de M^+ debido a la presencia de bromo en la molécula.

ESPECTROSCOPIA



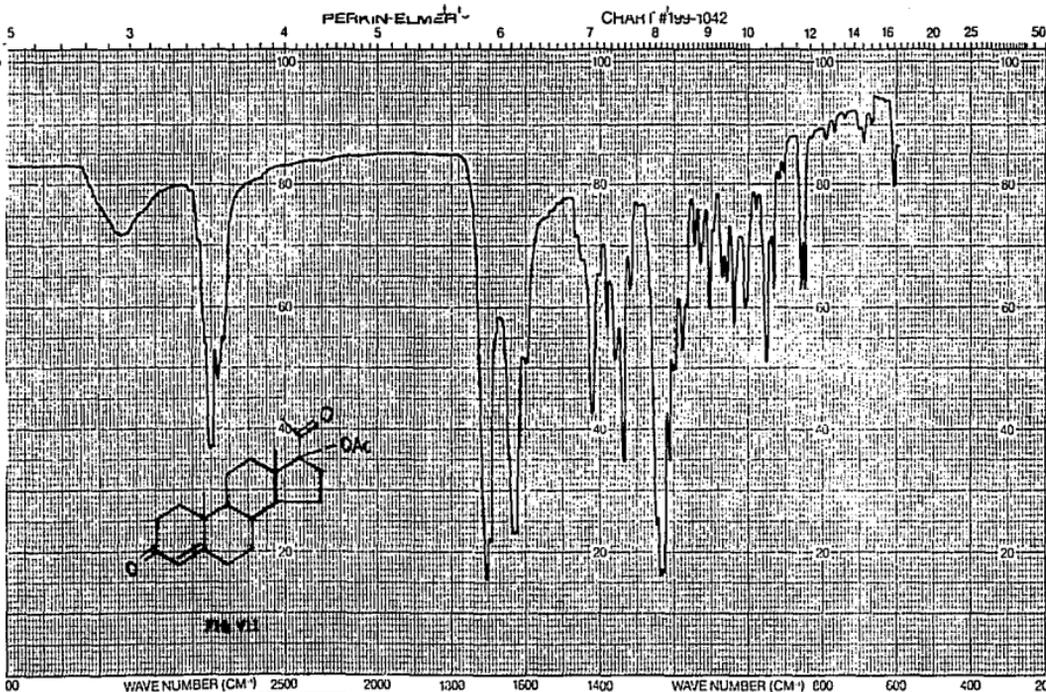
THRESHOLD : 0.100

SAMPLE 003
CYCLE 00:32

WAVELENGTH
240.4 nm (MAX)

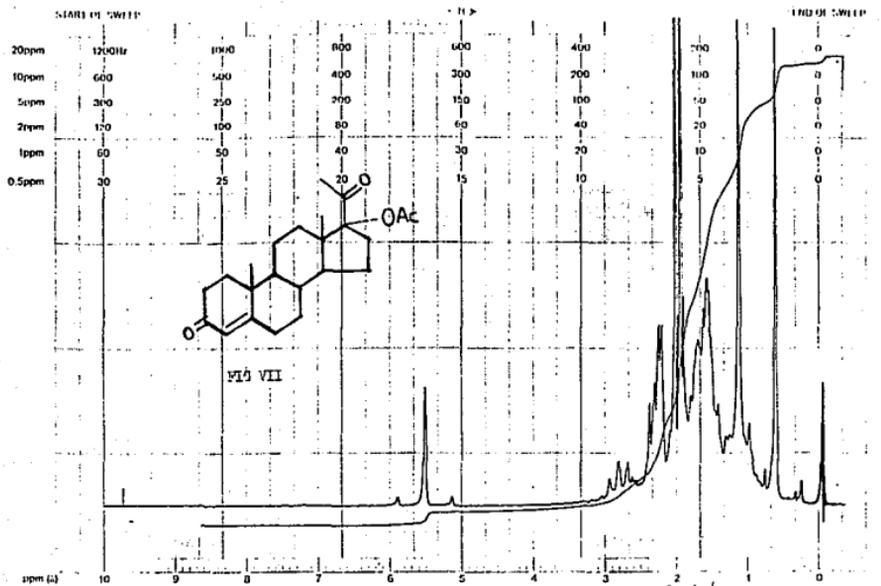
DATA
0.628 ABS

muestra AcO-1
Disolvente metH.



ABSCISSA EXPANSION _____ SUPPRESSION _____	ORDINATE EXPANSION _____ %T _____ ABS _____	SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SLIT PROGRAM <u>N</u>	REP. SCAN _____ SINGLE BEAM _____ TIME DRIVE _____ OPERATOR <u>Alvarez</u> DATE <u>12-11-52</u>
SAMPLE <u>AcO-1</u> ORIGIN <u>Dr. E. Ginter</u>	REMARKS <u>paste</u>	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____	CELL PATH _____ REFERENCE <u>oil</u>

Varian Instrument Division
 370



LOCK POS.

LOCK POWER

DECOUPLING POS.

DECOUPLING POWER

10ppm SPECTRUM AMPL. 150%

1000 Hz FILTER 0.5 sec SWEEP TIME 5'

1000 Hz DECOUPLING 100 cps SWEEP WIDTH 10

1000 Hz DECOUPLING 0.5 sec END OF SWEEP

min H₂O H⁺1000 Hz H₂O1000 Hz H₂O1000 Hz H₂O

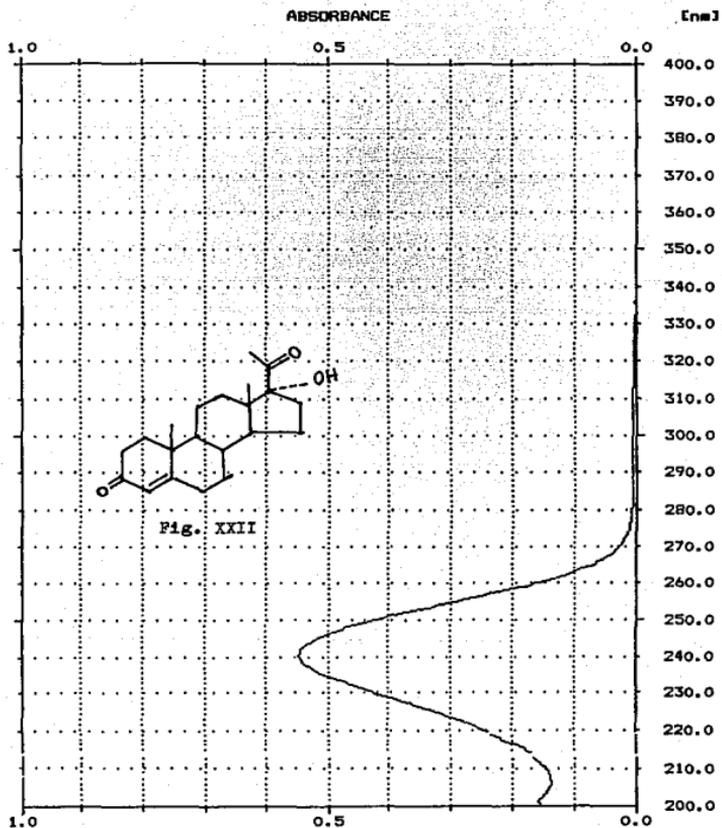
SAMPLE

H₂OH₂OH₂O

OPERATOR

DATE 2/11/62

SPECTRUM NO. 101



Westm. ADM.
 Disolvente MeOH

PERKIN-ELMER®

CHART #199-1042

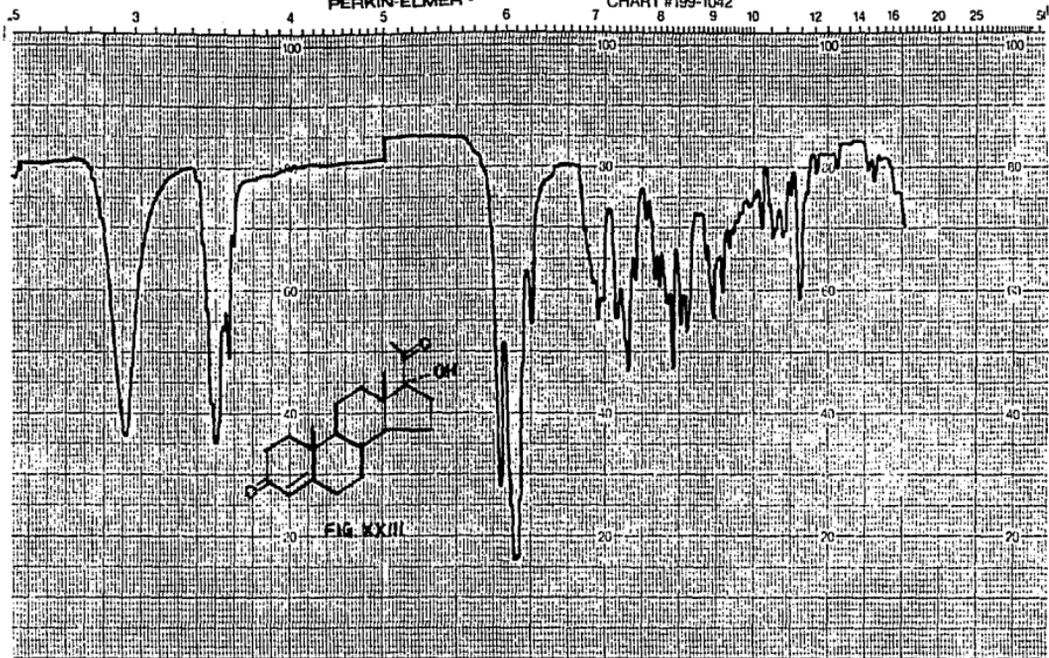
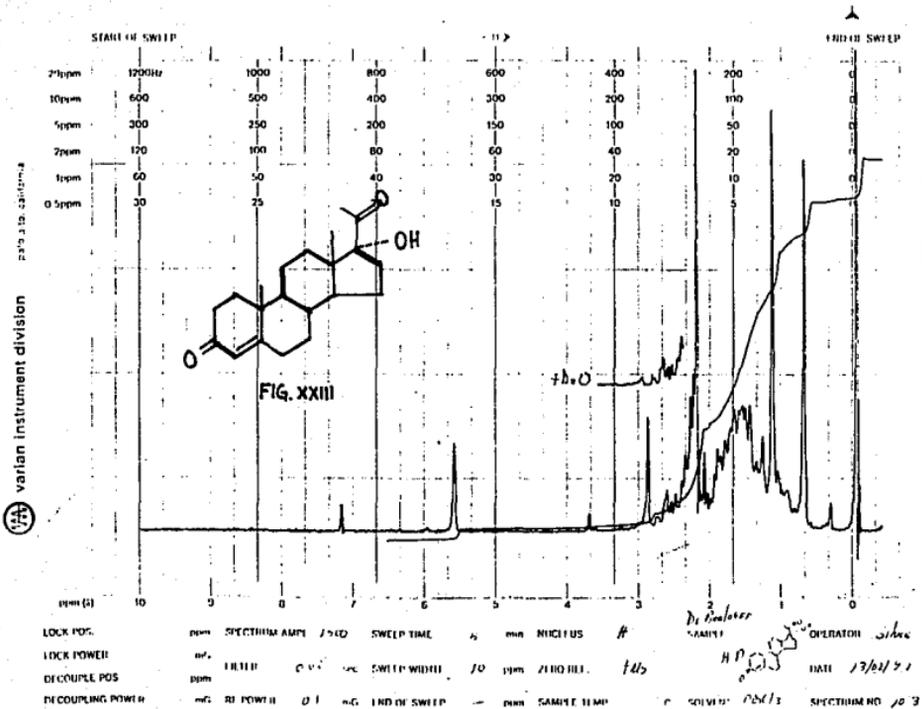
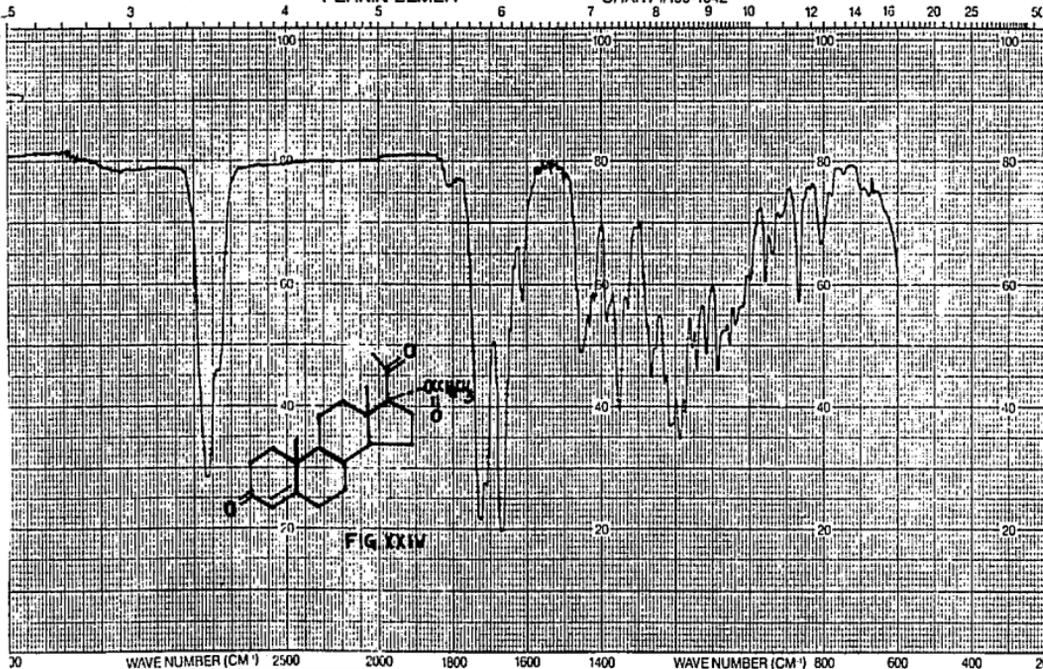


FIG. XXIII

WAVE NUMBER (CM ⁻¹)		WAVE NUMBER (CM ⁻¹)	
0	2500	1300	200
ABSCISSA		ORDINATE	
EXPANSION		EXPANSION	
SUPPRESSION		%T. ABS	
SAMPLE <i>MDM</i>		REMARKS <i>pastilla</i>	
ORIGIN <i>Dr. F. Bruboff</i>		SOLVENT	
		CONCENTRATION	
SCAN TIME <i>12</i>		REP. SCAN	
MULTIPLIER <i>1</i>		SINGLE BEAM	
SLIT PROGRAM <i>N</i>		TIME DRIVE	
		OPERATOR <i>Mausch</i> DATE <i>10-11-69</i>	
		CELL PATH	
		REFERENCE <i>disc</i>	

44





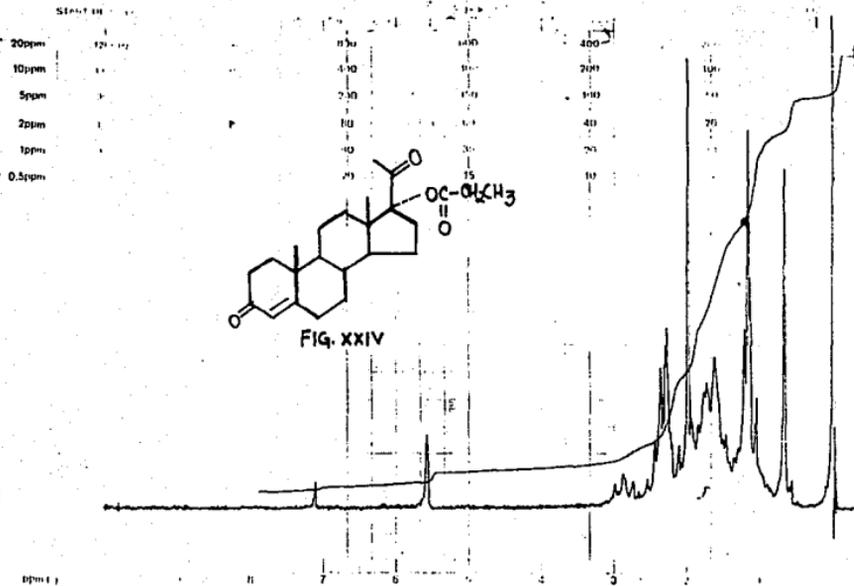
ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP. SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____		EXPANSION _____		MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	
SUPPRESSION _____		%T _____		SLIT PROGRAM <u>N</u>	OPERATOR <u>Chiba</u>	DATE <u>3-1-91</u>
SAMPLE <u>CW-1</u>		REMARKS <u>plenta</u>		SOLVENT <u>-</u>	CELL PATH <u>-</u>	
ORIGIN <u>E. Biehoff</u>				CONCENTRATION <u>-</u>	REFERENCE <u>au</u>	

PRINTED IN U.S.A.

L4

varian instrument division palo alto, california

MODEL 60-10000-00



LOCK 1375

LOCK 1375 H

DECOUPLE 1375

DECOUPLE 1375

30 C

SWEEP TIME

5

10

10

10

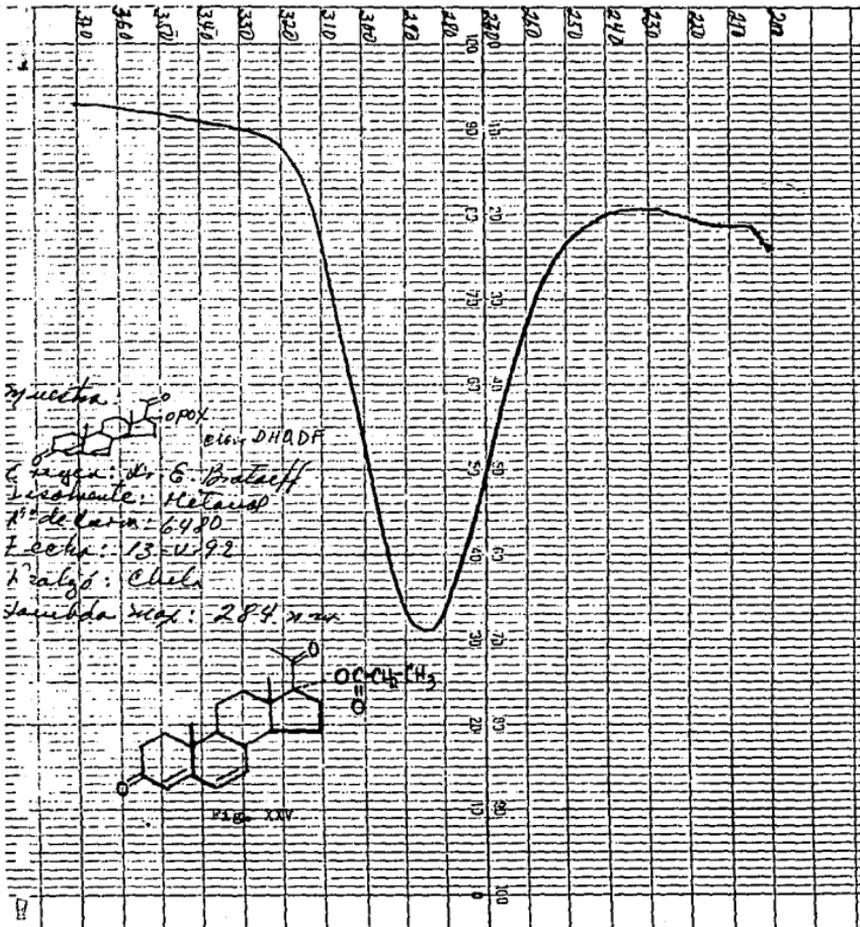
SWEEP WIDTH

10

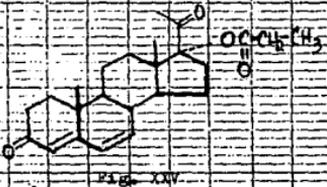
10

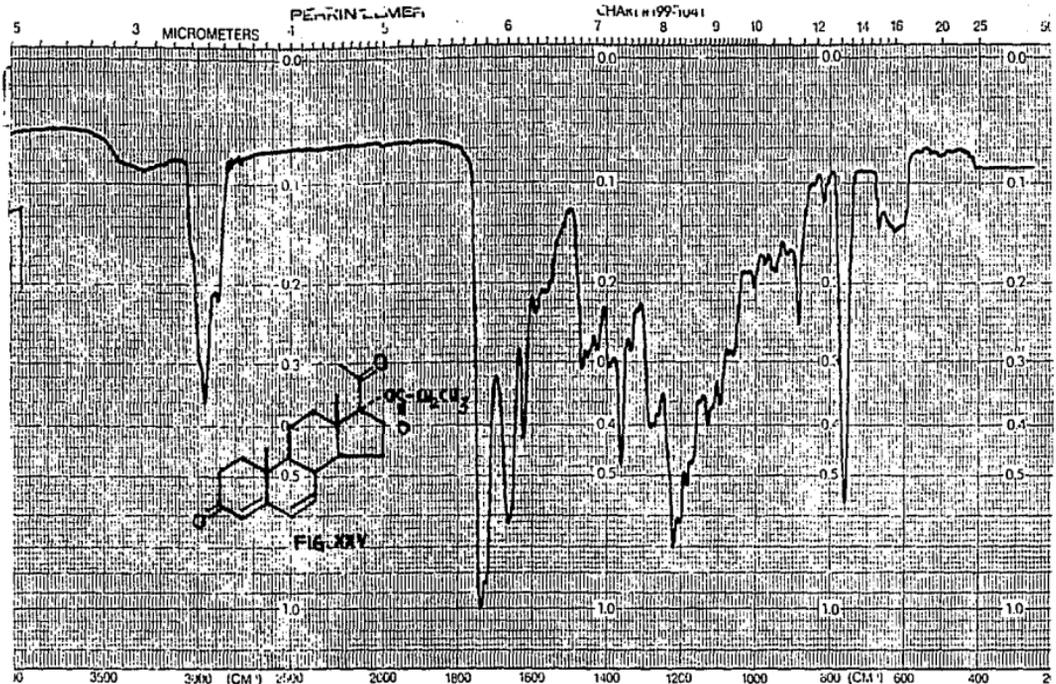
10

1058



Mycelia. ^{PO}
CC12CCC3C(C1)C(=O)OCC3
 E. Reyes: Dr. G. Bratoff
 Loc. Monte: Melarid
 N. de Lara: 6480
 Fecha: 13-V-92
 Alcalde: Chela
 Sanidad Neg.: 284. x. m.





ABSCISSA	ORDINATE	SCAN TIME	REP. SCAN
EXPANSION <u>1-0100x4</u>	EXPANSION _____	MULTIPLIER <u>4</u>	SINGLE BEAM
SAMPLE <u>DL</u>	%T _____ ABS _____	SLIT PROGRAM <u>N</u>	TIME DRIVE _____
ORIGIN <u>Dr. E. Brostoff</u>	REMARKS <u>Pennin</u>	OPERATOR <u>Chab</u>	DATE <u>24-II-92</u>
		SOLVENT _____	CELL PATH _____
		CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>we</u>

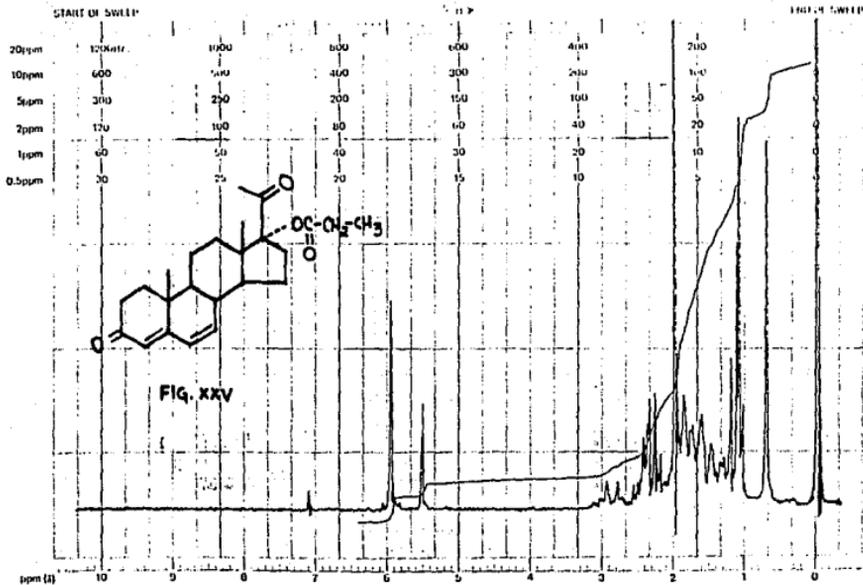
OS

PARTS MODEL 11



varian instrument division

Palo Alto California



LOCK POS.
 LOCK POWER
 DECOUPL. POS.
 DECOUPLING POWER

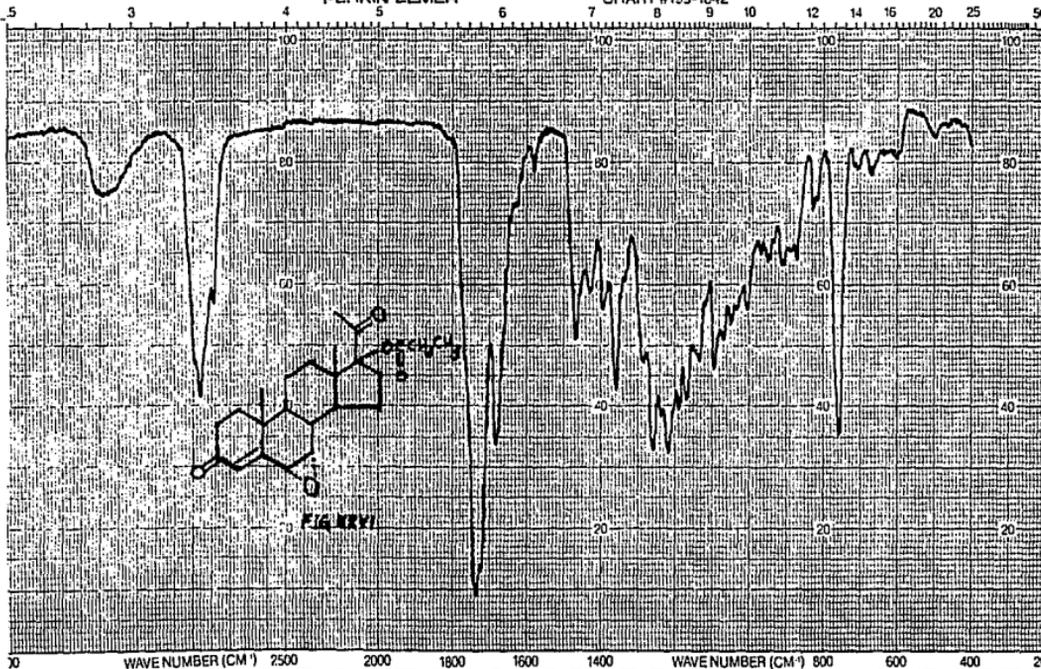
ppm SPECTRUM AMPL. 400 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS. H
 mg FILTER 0.1 sec SWEEP WIDTH 10 ppm ZERO REF. TMS
 mg END OF SWEEP — ppm SAMPLE TEMP.

SAMPLE: CC12CCC3C(C1)C(=O)CC4=C3C=CC(=C4)C2 OPERATOR G. H. H.
 DATE 2-11-72
 SOLVENT C-DC₆ SPECTRUM NO.

ELI-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

PERKIN-ELMER®

CHART #109-1042



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM
EXPANSION _____	EXPANSION _____	%T	ABS	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	DATE <u>2-11-92</u>
SUPPRESSION _____	REMARKS <u>follecula</u>	SOLVENT _____		SLIT PROGRAM <u>2</u>	OPERATOR <u>Chela</u>	DATE _____
SAMPLE <u>Spreads 1</u>	CONCENTRATION _____	CELL PATH _____		REFERENCE <u>one</u>		
ORIGIN <u>S.G. Bostuff</u>						

55

MADE IN U.S.A.

Varian Instrument Division

Model A-60

(V)

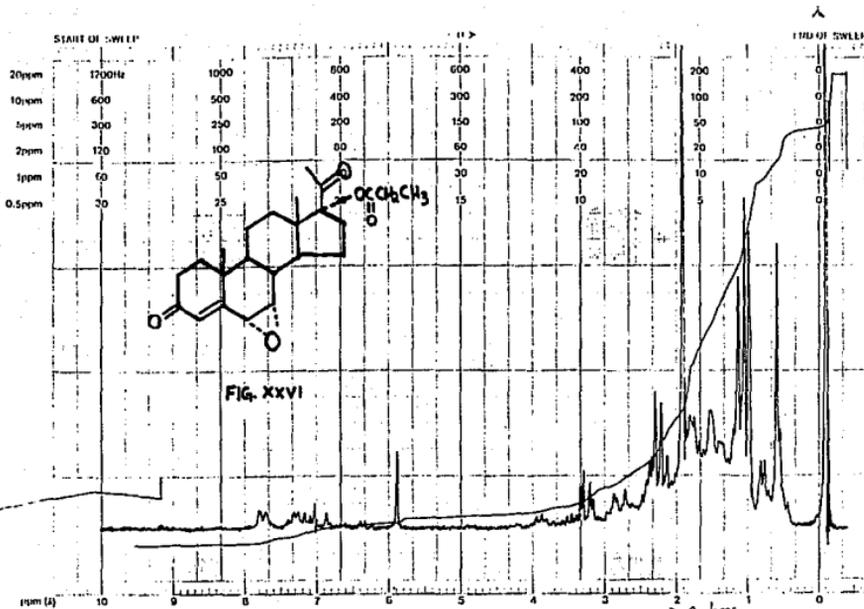
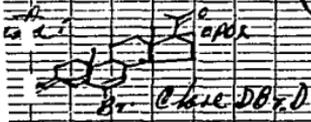
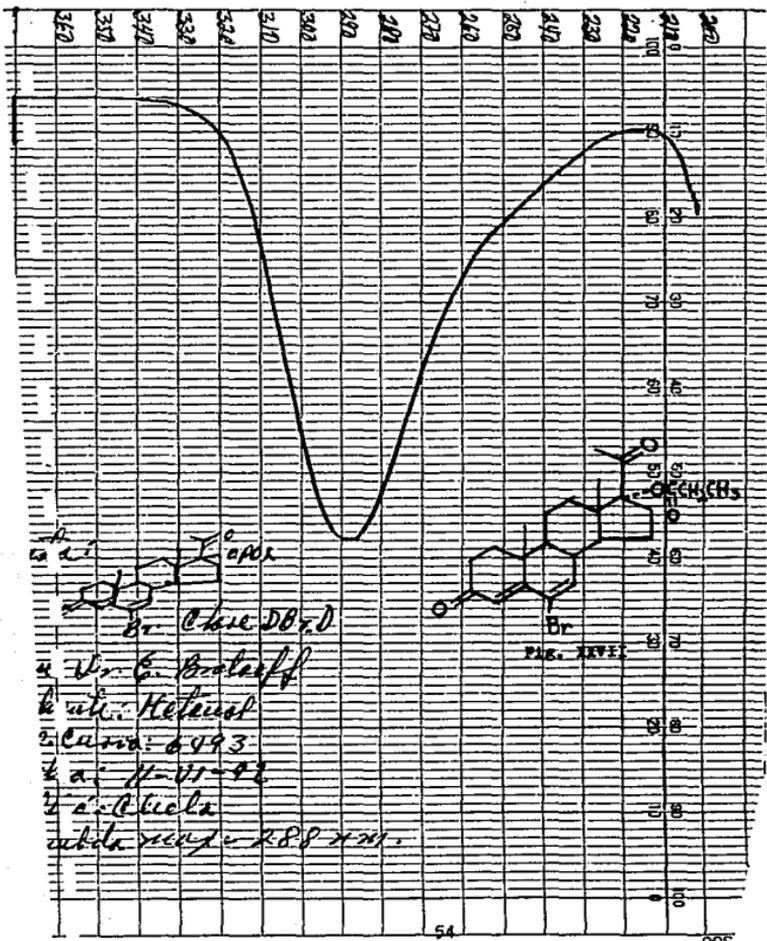


FIG. XXVI

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS. ppm SPECTRUM AMPL. 4,000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS H^1 SAMPLE Dr. E. J. ...
 LOCK POWER mG FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 70 cycles ZERO FILE 7#5 SAMPLE E-1 OPERATOR
 DECOUPLE POS. ppm RF POWER 0.1 mG END OF SWEEP ppm SAMPLE TEMP. C SOLVENT CCl_4 DATE 3/10/54 SPECTRUM NO. 121



4 Dr. G. Bräuer
 6 v. H. H. H. H.
 2. Curia: 6493
 4 a: 11-11-22
 2 a: 11-11-22
 white crystals 2.88 x 2.81

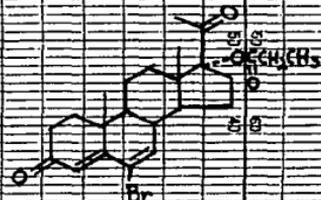
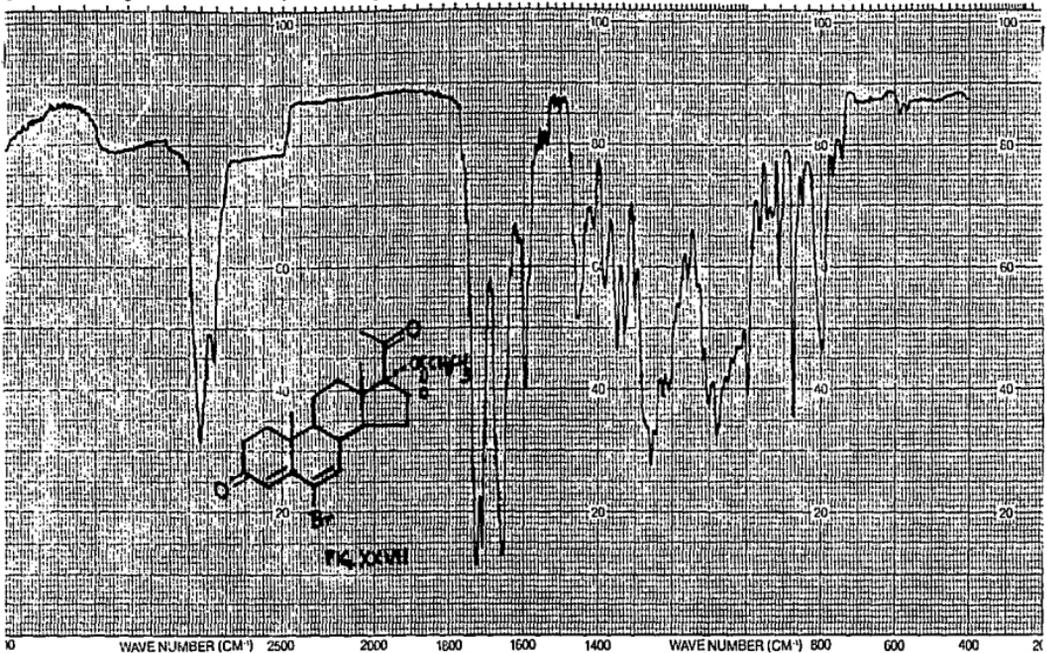


FIG. XXVII



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>12</u>	REP SCAN _____	SINGLE BEAM _____
EXPANSION _____	EXPANSION _____	%T	ABS	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____	<u>3217</u>
SUPPRESSION _____	REMARKS <u>Pastille</u>			SPLIT PROGRAM <u>A</u>	OPERATOR <u>Chuh</u>	DATE _____
SAMPLE <u>DB1-5</u>			SOLVENT <u>KBr</u>	CELL PATH _____		
ORIGIN <u>Dr. E. Bruff</u>			CONCENTRATION _____	REFERENCE <u>air</u>		

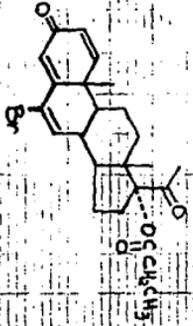
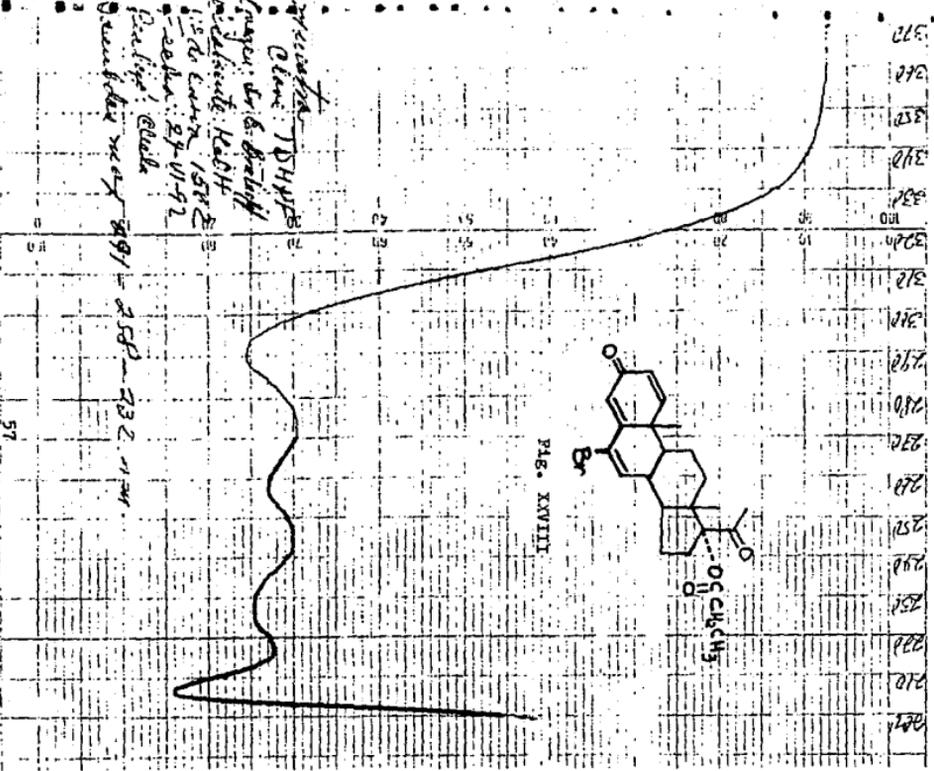
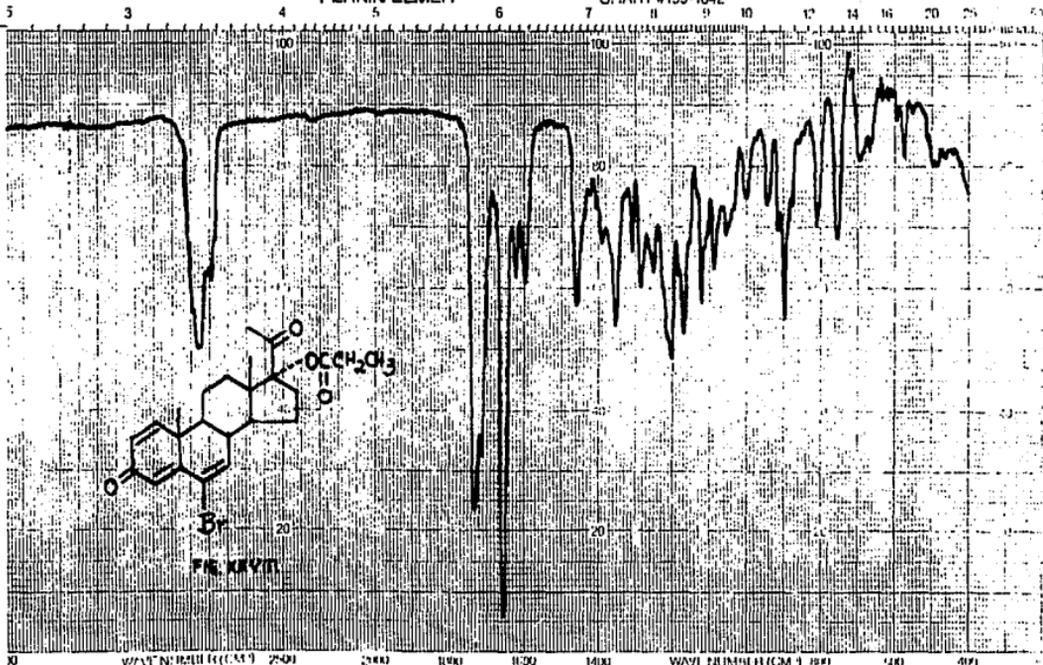


FIG. XVIII

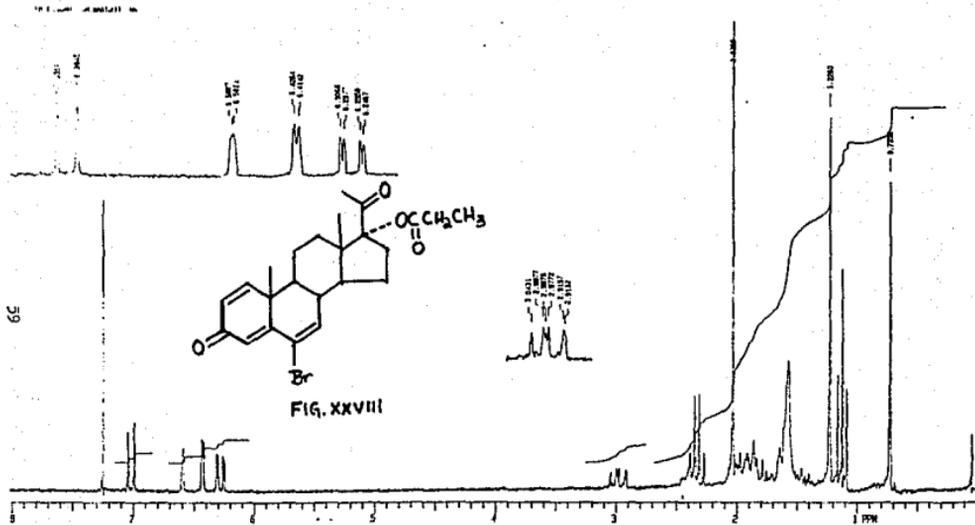
1544125
 Name: 1544125
 Prepn: Dr. G. B. Hoff
 Analysis: K&H
 IR: Curran 1582
 -Soln: 27-11-92
 Purify: Dist
 Number next 891 = 258-232-1101

PERKIN-ELMER

CHART #159-1042



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME 62	REP. SCAN SINGLE BEAT
EXPANSION	EXPANSION	MULTIPLIER 1		MULTIPLIER 1	TIME DRIVE
SUPPRESSION	SUPPRESSION	SLIT PROGRAM 6		SLIT PROGRAM 6	OPERATOR: <i>Chick</i> DATE: <i>5-2-66</i>
SAMPLE <i>TUNPE</i>	REMARKS <i>p.c. 1.1.6</i>	SOLVENT		CELL PATH	
ORIGIN <i>Dr. E. Ruckhoff</i>		CONCENTRATION		REFERENCE <i>016</i>	



ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

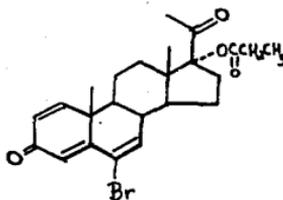
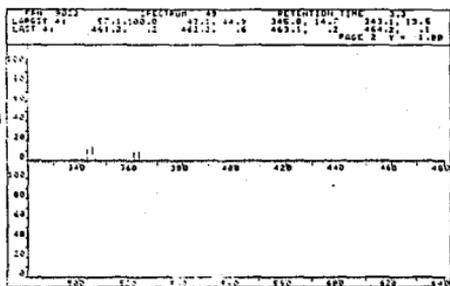
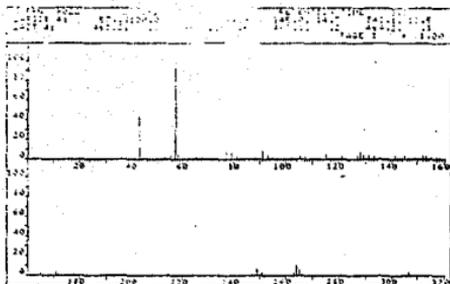
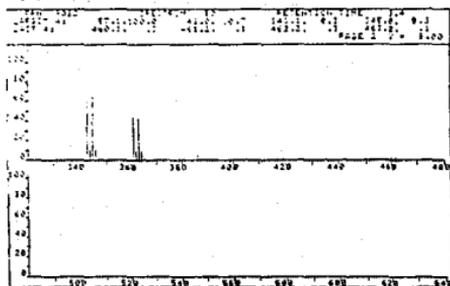


Fig. XXVIII



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El presente trabajo forma parte de un proyecto que tiene como finalidad la síntesis de derivados del pregnano que presenten actividad antiandrogénica potencial.

El objetivo de éste trabajo fué sintetizar la 6-bromo-17-alfa-propoxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (fig. XXVIII, pag. 16) partiendo de una materia prima disponible en el mercado mexicano y de bajo costo, como lo és la 17 alfa-acetoxiprogesterona (fig. VII, pag. 10), el cual se cumplió obteniéndose un rendimiento total de la síntesis, del 8.4 %.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kline, W., Química de los Esteroides, 1a. ed., Compañía Editorial Argentina S.A., Barcelona, (1970).
- 2.- Ligon, K., Tesis, "Síntesis de derivados de progesterona con acción antiandrogénica potencial", UNAM, México, (1978).
- 3.- Lietter, M., Farmacología Experimental y clínica, 7a. ed., El Ateneo, Argentina, (1988).
- 4.- Burger, A., Medicinal Chemistry, 3th. ed., John Wiley and Sons. Inc., U.S.A., (1970).
- 5.- Goodman, G.A. (ed), Goodman, L.S.(ed), and Gilman, A.(ed), The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. ed., MacMillan Publishing. Co. Inc., U.S.A., (1980).
- 6.- Fried, J. and Edwards, J.A., Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Co., N.Y., (1972).
- 7.- Agnello, E.J. and Laubach, G.D., "The Dehydrogenation of Corticosteroids With Chloranil", J. Am. Chem. Soc., 82, 4293, (1960).

- 8.- Sprech, H., Jahn, H. and Stachowiak, A., "Preparation of delta 4,6,3-oxo Steroids", C.A., 64, 4245, (1966).
- 9.- Djerassi, C., Steroid Reactions, Holden-Day Inc., San Francisco, (1963).
- 10.- Seehring, A.G., G.Pr. 1,465,571 (Cl. C07C) Jan 13, 1967, Appl. Nov 30, 1965., "Selective Epoxidation of Steroids", C.A., 67, 82329J, (1967).
- 11.- Günthard, Hs. H., Heusser, H. and Fürst, A., "Infrarotspektren Stereoisomerer Steroid Epoxyde", Helvetica Chimica Acta, 36, 1900, (1953).
- 12.- Akagi, S. and Tsuda, K., "Bromo Derivatives of Cholesterone", Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 464, (1961).
- 13.- Pradhan, S.K. and Ringold, H.J., "The Dehydrogenation of Steroidal delta 3,5-enol ethers with Dichloro-Dicyanoquinone (DDQ)", Journal Of Organic Chemistry, 29, 601, (1964).
- 14.- Turner, A.B. and Ringold, H.S., "Applications of High Potential Quinones. Part I. The Mechanism of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone", J.Chem. Soc., 1720, (1967).

- 15.- Walker, D. and Hiebert, J.D., " 2,3-dichloro-5,6-dicyano-
benzoquinone and its reactions", *Chemical Reviews*, 67, 153,
(1967).
- 16.- Corales, H.A., Tesis, "Síntesis de 17-alfa-caproxi-6-bromo-
1,4,6-Pregnatrien-3,20-diona", UNAM, México, (1991).
- 17.- Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C., *Spectrometric
Identification of Organic Compounds*, 3th. ed., John Wiley
and Sons Inc., U.S.A., (1974).