



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17 α -HIDROXI-16 β -METIL-1,4,8-
PREGNATRIEN-3,20-DIONA, COMO UN
ANTIANDROGENO NUEVO

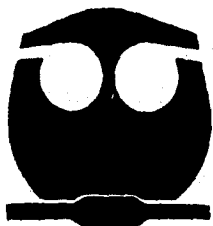
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

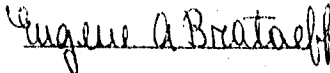
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA.
VOCAL: PROF. EUGENE A. BRATOEFF.
SECRETARIO: PROF. MARÍA ISABEL AGUILAR LAURENTS.
1er. SUPLENTE: PROF. FERNANDO LEÓN CEDEÑO.
2o. SUPLENTE: PROF. JOSÉ GUSTAVO AVILA ZARRAGA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

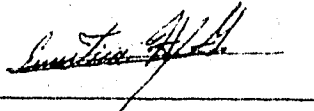
Lab. 125, Edif. E, Depto. de Farmacia de la División de Estudios
de Posgrado de la Facultad de Química, U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA:



Dr. Eugene A. Bratoeff.

SUSTENTANTE:



Ernestina Hernández García.

A MIS PADRES

MARÍA TERESA Y JOSÉ FRANCISCO

Gracias por haber permanecido a mi lado a lo largo de este camino, que hoy ha concluido.

Por brindarme la confianza y el apoyo que necesité para poder llegar.

Por toda la paciencia y comprensión que he recibido, motivándome día con día a superarme.

Por haber compartido conmigo, mis fracasos y derrotas, disfrutando por igual, mis triunfos y alegrías.

Por el cariño otorgado el cual es un verdadero aliciente, para emprender hoy un nuevo camino.

A MIS HERMANOS

MARÍA EUGENIA, FRANCISCO ALBERTO Y NORMA ANGÉLICA

Por contribuir de manera muy importante en la realización de este trabajo, con su apoyo y cariño incondicional, mil gracias. Deseo de todo corazón, lleguen a realizar sus metas y permanezcamos unidos como hasta ahora.

A DAVID

Gracias por tu ayuda, amor y paciencia. Sigue adelante por que todos tus esfuerzos serán recompensados, te quiero mucho.

A MIS ABUELOS

VIRGINIA, MARÍA DE LA LUZ, GILBERTO Y ESTEBAN

Les dedico este trabajo como testimonio de agradecimiento ya que son un ejemplo a seguir por su entusiasmo, amor y dedicación, de no ser por ellos no estaría hoy aquí esta gran familia.

AL DR. EUGENE A. BRATTOUF

 Mi más sincero agradecimiento por su confianza, paciencia y colaboración para elaborar esta tesis.

A MI FAMILIA

 Por su ayuda y cariño que han brindado y por que siempre han confiado en mi.

A MIS AMIGOS

ANA PATRICIA M., RAUL L., IGNACIO R., MARTHA H., IZELA O., NORMA
ANGÉLICA M., BEATRIZ A., LETICIA H., ADRIANA P., MARÍA DE LOURDES P.,
MARÍA DE LOS ANGELES P., ANA LUISA G., JOSEFINA E., MARBELLA L.
SERGIO R.

 Mil gracias por su invaluable amistad, cariño y confianza; por todos los momentos que hemos compartido y por seguir juntos este camino.

**A LA II. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO Y A LA II.
FACULTAD DE QUÍMICA**

**Mi respeto y cariño, por darme la oportunidad y los conocimientos para
formarme como profesionalista.**

**A todas las personas que me brindaron apoyo y estímulo para seguir adelante,
mil gracias.**

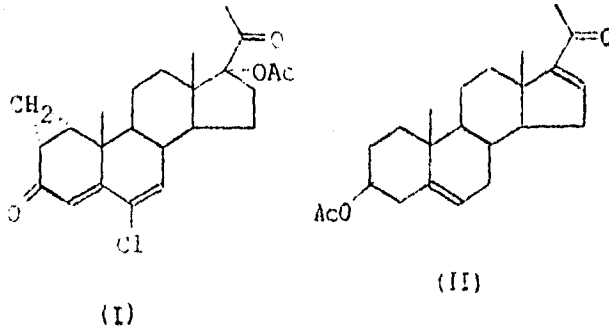
**SÍNTESIS DE 17-ALFA-HIDROXI- 16-BETA-METIL- 1,4,6-
PREGNATRIEN-3,20-DIONA, COMO UN ANTIANDRÓGENO
NUEVO.**

CONTENIDO

OBJETIVO:	1
INTRODUCCIÓN:	3
1. GENERALIDADES:	9
2. ESQUEMA GENERAL:	20
3. DISCUSIÓN:	21
4. PARTE EXPERIMENTAL:	29
5. ESPECTROSCOPÍA:	41
CONCLUSIÓN:	58
BIBLIOGRAFÍA:	59

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es el de crear un fármaco con actividad antiandrogénica, más eficaz que el acetato de ciproterona (I) y que no presente efectos progestacionales. Como materia prima en este trabajo se usa el acetato de 16-dehidropregnenolona (II), para realizar la síntesis parcial del compuesto 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (III).



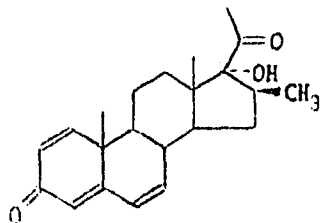
Los antiandrógenos son de gran utilidad para el tratamiento de pacientes que producen cantidades excesivas de testosterona. Esto ha llevado a la búsqueda de medicamentos eficaces que se puedan utilizar para este propósito.

Actualmente el acetato de ciproterona (I), es el antiandrógeno más usado para el tratamiento de cáncer de próstata en el ser humano. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la actividad de los andrógenos en el órgano blanco. Sin embargo su uso se ve limitado al comprobarse que presenta efectos secundarios como son los efectos progestacionales no deseados.

Al hacer un análisis de la estructura química y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona (I) se ve que su actividad antiandrogénica, se debe en parte a la presencia de un grupo electronegativo en C₆ ó un doble enlace. Un ciclopropano ó un doble enlace en los carbonos C₁ y C₂ elevan la actividad, así como el tamaño del sustituyente en C₁₇, y un grupo alquilo en C₁₆.

Teniendo como base las características estructurales antes mencionadas, se procedió a la síntesis de un nuevo derivado a partir del acetato de 16-dehidropregnenolona (II) con las siguientes modificaciones: se introdujeron dobles ligaduras en C₁, C₄ y C₆; con la conjugación del grupo carbonilo en C₃, un grupo hidroxilo en C₁₇, y un grupo metilo en el carbono C₁₆. De esta manera se obtuvo finalmente el derivado 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien- 3,20-diona (III).

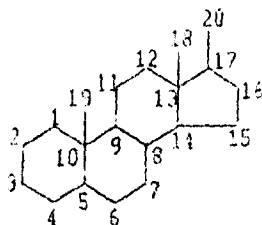
La evaluación farmacológica del producto obtenido se esta realizando actualmente.



(III)

INTRODUCCIÓN

Los esteroides son compuestos que contienen el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno cuya fórmula general es la siguiente:



(IV)

Los anillos son generalmente alifáticos. Las líneas verticales unidas a las posiciones 10 y 13, representan metilos angulares; estos compuestos corresponden a un hidrocarburo polinuclear alicíclico.

Dichos compuestos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza; se encuentran tanto en el reino animal como vegetal, entre los que se pueden mencionar los esteroides que son alcoholes esteroidales como el colesterol (IX), los ácidos biliares (VIII), las hormonas sexuales (V y VI), las hormonas adrenocorticales, los glucósidos cardiotónicos, las sapogeninas, algunos alcaloides y otros compuestos de menor importancia. (1)

Los esteroides se clasifican en grupos de acuerdo con la naturaleza de las cadenas alifáticas en la posición 17. (2,3,4)

- a) ESTRANO: con un metilo en la posición 13.
- b) ANDROSTANO: con dos metilos en la posición 10 y 13.
- c) PREGNANO: con dos metilos en las posiciones 10 y 13, además de una cadena de átomos de carbono en la posición 17.
- d) COLANO: con dos metilos en las posiciones 10 y 13, además de una cadena alifática de 8 átomos de carbono en la posición 17.

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE ESTEROIDES.

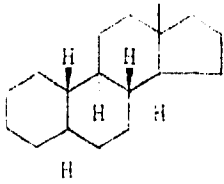
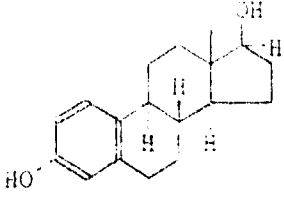
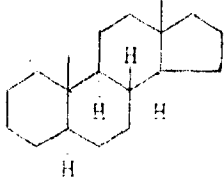
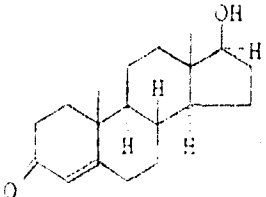
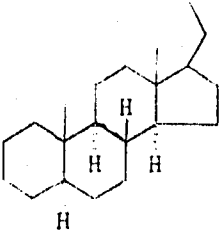
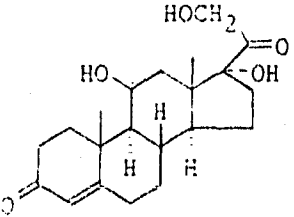
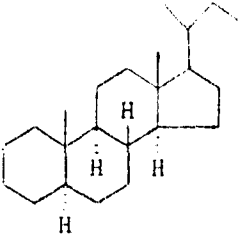
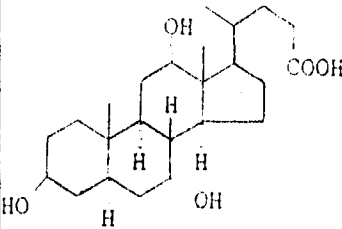
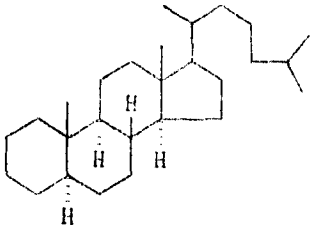
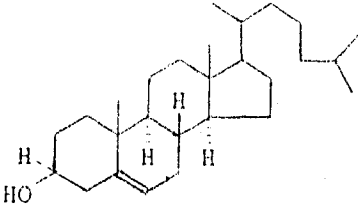
GRUPO	EJEMPLO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
<p>ESTRANO</p> 	<p>ESTRADIOL</p>  <p>(V)</p>	<p>HORMONA SEXUAL FEMENINA.</p>
<p>ANDROSTANO</p> 	<p>TESTOSTERONA</p>  <p>(VI)</p>	<p>HORMONA SEXUAL MASCULINA.</p>
<p>PREGNANO</p> 	<p>CORTISOL</p>  <p>(VII)</p>	<p>HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL.</p>

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE ESTEROIDES.

GRUPO	EJEMPLO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
<p>COLANO</p> 	<p>ÁCIDO CÓLICO</p>  <p>(VIII)</p>	<p>ÁCIDO BILIAR.</p>
<p>COLESTANO</p> 	<p>COLESTEROL</p>  <p>(IX)</p>	

El estudio de los esteroides ha sido estimulado por la diversidad de aplicaciones en el campo de la medicina, la farmacología y la química farmacéutica entre otras, ya que su naturaleza polifuncional permite hacer comparaciones y experimentar la influencia de un grupo químico y sus propiedades químicas complejas. Estas investigaciones tratan de desarrollar nuevos derivados esteroidales, sintéticos con acción fisiológica y farmacológica más eficaz que los usados hoy en día, tratando de disminuir al mínimo la toxicidad para su uso prolongado.

En la actualidad el antiandrógeno más potente que se conoce en el mercado es el acetato de ciproterona (I); sin embargo, este fármaco tiene efectos progestacionales no deseados (azoospermia, escasa atrofia en los conductos seminíferos, ginecomastia, etc.). Por esta razón, su uso se ve limitado a pacientes masculinos; por lo que la investigación está dirigida al desarrollo de derivados de la progesterona que presentan actividad antiandrogénica y el mínimo de efectos progestacionales. (5,6)

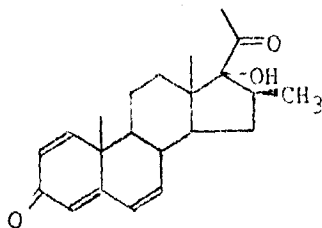
Haciendo un análisis de la relación de la estructura-actividad biológica de los antiandrógenos esteroidales (acetato de ciproterona y sus derivados) se ha llegado a proponer que su actividad se debe a la estructura casi plana de la molécula; a la presencia en el núcleo esteroideal del 1-alfa-2-alfa-ciclometileno 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 alfa acetoxi en C₁₇; así como los dos grupos cetónicos en los

carbonos C₃ y C₂₀. Esto permite la rápida formación del complejo esteroide-receptor. (2)

La relación de la estructura-actividad biológica es válida en la serie del pregnano. Recientemente en nuestro laboratorio se han sintetizado algunos derivados del pregnano con un grupo metilo en C₁₆, mucho más activos que los esteroides enumerados anteriormente que contienen un halógeno en C₆. Por esta razón en la presente tesis se propone sintetizar un derivado del pregnano que tiene todas las características moleculares descritas anteriormente pero sin un halógeno en C₆. Para ello se procedió a realizar la síntesis parcial de un esteroide nuevo semejante al acetato de ciproterona (I) usando como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona (II), a la que se le hicieron las siguientes modificaciones:

- a) Se introdujo un grupo metilo en el carbono C₁₆.
- b) Introducción de dobles ligaduras en los carbonos C₁, C₄ y C₆.

Las modificaciones estructurales descritas anteriormente para el acetato de 16-dehidropregnenolona (II), hacen que nuestro objetivo de trabajo sea la síntesis parcial de:



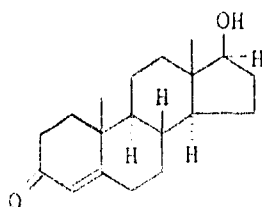
(III)

17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona.

GENERALIDADES

La actividad endócrina en los testículos se lleva a cabo principalmente en las células intersticiales o células de Leydig, agrupadas en el tejido conectivo entre los túbulos seminíferos.

Las hormonas elaboradas por estas células y liberadas hacia el torrente vascular se conocen como andrógenos; el principal es la testosterona (VI).



(VI)

Los andrógenos son un grupo de hormonas esteroidales conocidas por su efecto biológico sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios de los animales machos. La testosterona en la mujer es sintetizada en pequeñas cantidades por los ovarios y la corteza de las glándulas suprarrenales.

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 luteinizante (LH) al interaccionar con las células de Leydig y por

la hormona folículo estimulante (FSH) en el epitelio germinal. (7,8,9)

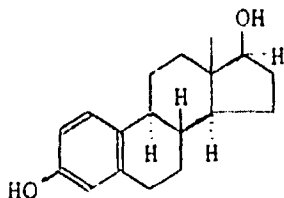
La secreción de testosterona influye en el desarrollo del carcinoma de próstata (órgano sexual masculino primario), de tal forma que se trata de un cáncer hormona dependiente. Por lo tanto el tumor se activa con andrógenos y se inhibe por diferentes formas, tales como: la castración, administración de estrógenos y por los antiandrógenos.

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroides, sintéticos 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 la entrada de la testosterona a la célula o también a la inhibición de su conversión a su forma activa: 5-alfa-dihidrotestosterona (DTH). (9)

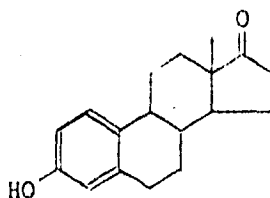
Se ha observado que al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, sus órganos sexuales disminuyen tanto en tamaño como en su función secretora. Por esta razón estos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento efectivo de varias enfermedades como acné, el exceso de vello, virilización en las mujeres, pubertad precoz en un niño y principalmente en el cáncer de próstata y otras afecciones de ésta, etc. (8)

Aunque anteriormente los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, como el estradiol (V) y la estrona (X) se utilizaban en

el tratamiento de enfermedades producidas por alteración del nivel de andrógenos; no se consideraban antiandrógenos ya que su acción es contrarrestar el estímulo androgénico de la hormona luteinizante (LH), es decir, inhiben en forma antigonadotrópica la producción de testosterona (VI), mientras que los antiandrógenos antagonizan a los andrógenos en su sitio de acción; pero tienen efectos secundarios en el hombre lo que limita su acción como fármaco.



(V)



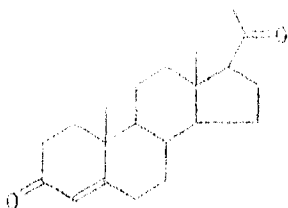
(X)

Básicamente un antiandrógeno se puede sintetizar según dos diferentes rutas:

A) Produciendo cambios en la molécula de la testosterona (VI), 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 (se eliminan los efectos androgénicos y anabólicos de esta hormona).

B) Modificando la molécula de progesterona (XI) con el fin de producir una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas pues la progesterona (antiandrógeno natural) (XI)

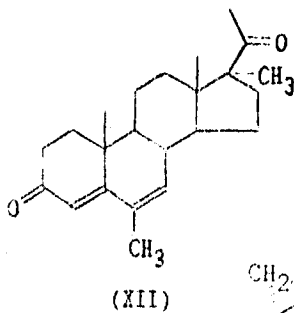
tiene cierto carácter antiandrogénico, pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada (para eliminar el efecto anabólico y aumentar el efecto antiandrogénico). (10)



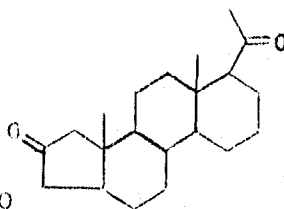
(XI)

Ejemplo de compuesto tipo A.

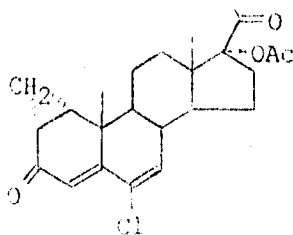
Nombres: madrogesterona (XII), A-norprogesterona (XIII), los derivados con grupo metilo en posición alfa en los carbonos 1 y 2 como el acetato de ciproterona (I), (XIV) y (XV) son compuestos con heteroátomos en la molécula.



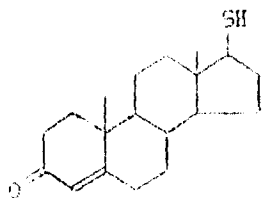
(XII)



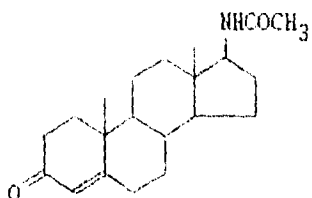
(XIII)



(I)



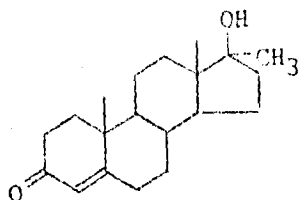
(XIV)



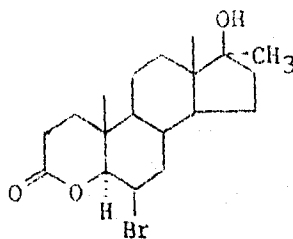
(XV)

Ejemplo de compuestos tipo B.

Como representantes, de esta clase se pueden indicar la 17-
alfa-metil-19-nortestosterona (XVI) y compuestos más complejos como
(XVII).

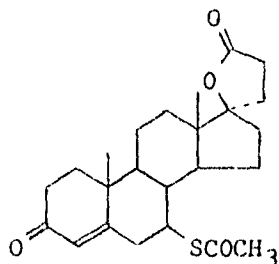


(XVI)

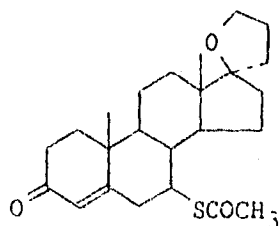


(XVII)

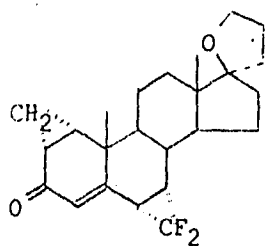
Existen otros tipos de antiandrógenos aparte de los ya mencionados, estos no derivan de la progesterona, ni de la testosterona, como la espirolactona (XVIII), la espirixazona (XIX) y los que tienen características similares al acetato de ciproterona, como (XX) y (XXI).



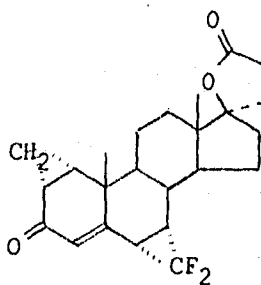
(XVIII)



(XIX)

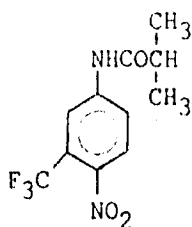


(XX)

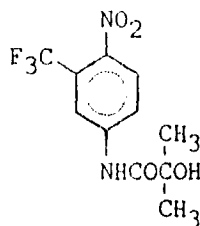


(XXI)

Por último, dos ejemplos de antiandrógenos que no son esteroideos, que tienen aplicación en el carcinoma prostático, como son la flutamida (XXII) y su metabolito hidroxilado (XXIII).



(XXII)



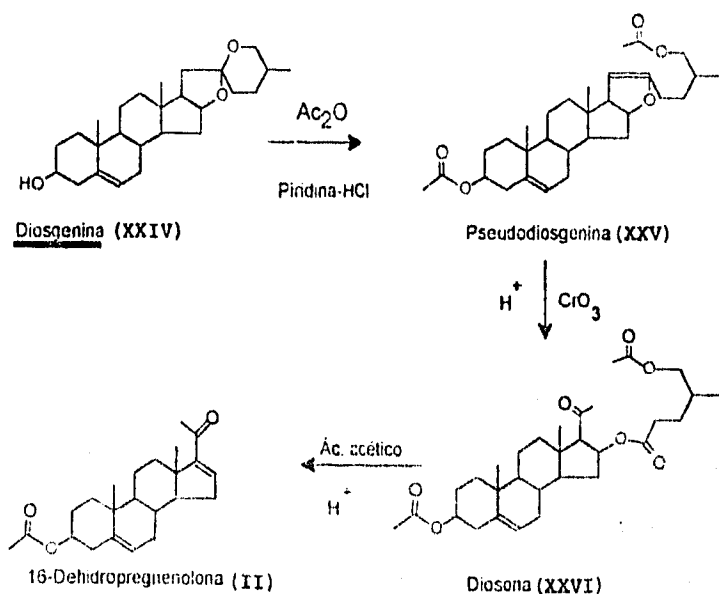
(XXIII)

Tomando en cuenta que la síntesis de los esteroides es muy compleja, algunos de ellos pueden ser extraídos de diversas fuentes ya sea naturales o de la orina de algunos animales en gestación.

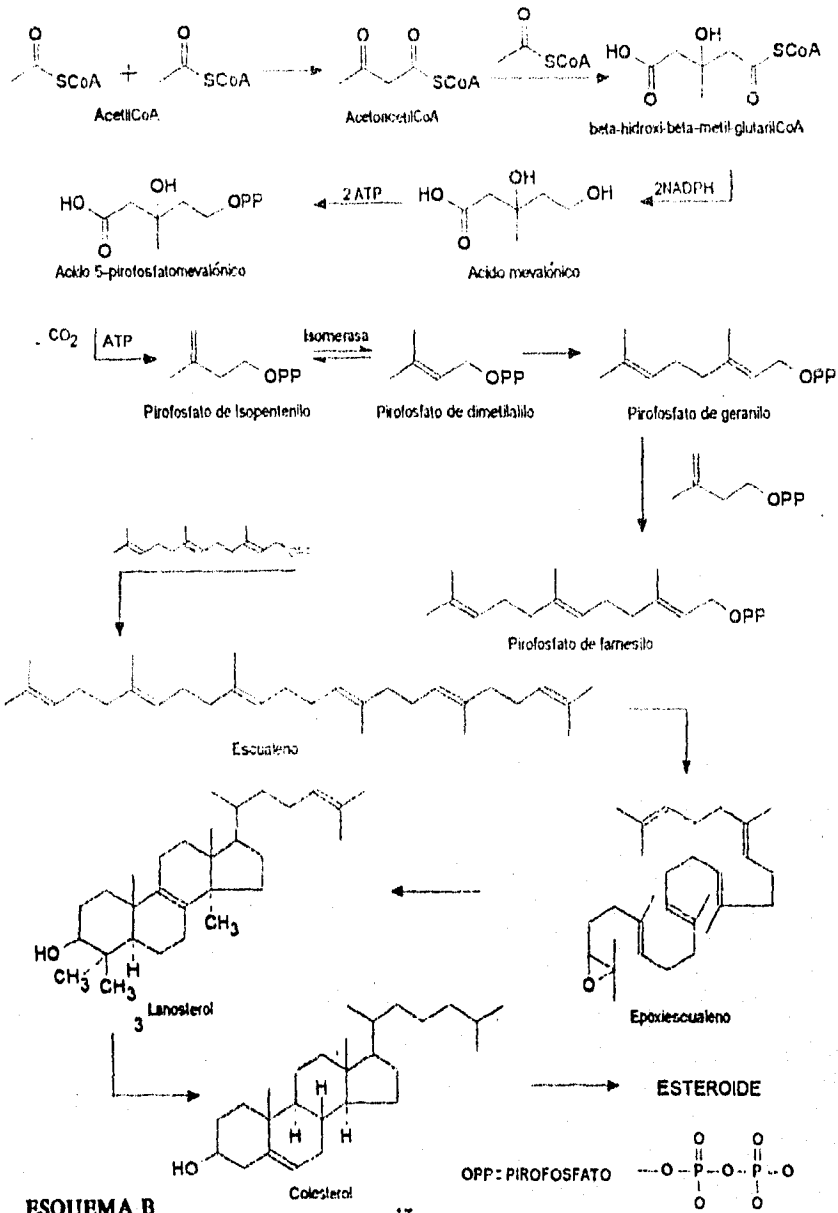
La diosgenina (XXIV), un tipo de sapogenina, es un esteroide que se puede extraer de la planta Cabeza de Negro o del Barbasco que son rizomas pertenecientes a las Dioscoreaceae. Estos glucósidos abundan en las familias: Polygalaceae, Solanaceae, Sapindaceae, Phytolacaceae, Chenopodiaceae, Ranunculaceae, etc. En estas plantas la síntesis metabólica de los glucósidos esteroideos es por la ruta del acetato-mevalonato la cual se forma a través del escualeno (ver esquema B de la página 17).

Las regiones para la recolección del Barbasco son: Veracruz, Tabasco, Chiapas, parte de Oaxaca y Tamaulipas.

La ruta para la formación del acetato de 16-dehidropregnenolona (II), que es nuestra materia prima, se muestra a continuación:



ESQUEMA A



ESQUEMA B

El proceso para la obtención de la diosgenina (XXIV) es el siguiente: después de haberse recolectado, el rizoma se pone a fermentar apilándolo en planilla bajo techo 48hrs. con el objeto de potenciar el contenido de dioscina a partir de precursores enzimáticos liberados por células rotas. Esta masa resultante (café obscuro) se hidroliza con HCl 3N y neutraliza con Ca(OH)₂ aq., filtrar, lavar con agua hasta neutralidad y secar. Esta harina resultante se extrae con heptano, se concentra y la diosgenina precipita.

En el esquema A de la página 16, la formación del acetato de 16-dehidropregnenolona se inicia cuando la dioscina (el glucósido de la diosgenina) sufre una hidrólisis ácida para obtener la diosgenina (XXIV). Posteriormente si se trata la diosgenina con anhídrido acético, a baja presión y a una temperatura de 200°C, el producto resultante, la pseudodiosgenina (XXV) se oxida con anhídrido crómico y ácido sulfúrico formándose así la diosona (XXVI), que en el mismo medio de reacción, sufre un reacción de eliminación para formar el producto deseado, el acetato de 16-dehidropregnenolona (II). (11)

Las pruebas farmacológicas para cuantificar los efectos antiandrogénicos son modificaciones de las comúnmente usadas para medir el potencial androgénico. (12)

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

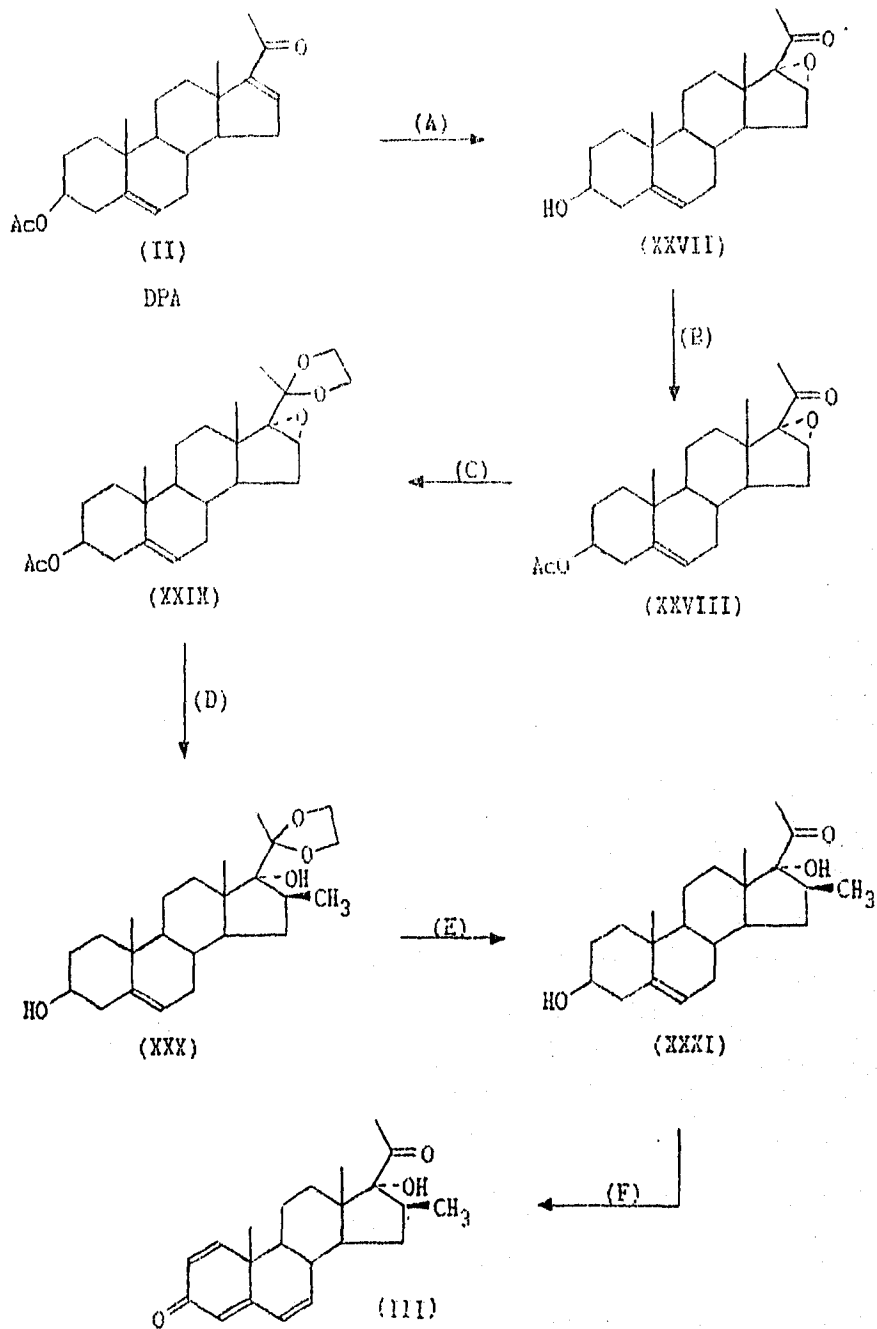
pollo, o bien la feminización de fetos de ratas macho.

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

Otro método de evaluación farmacológica consiste en la determinación del porcentaje en la inhibición de la enzima 5-alfa-reductasa, presente en los testículos, la cual cataliza la reducción de la doble ligadura en C, de la testosterona para formar la 5-alfa-dihidrotestosterona que es más afín al receptor androgénico y se encuentra en grandes cantidades en el cáncer de próstata.

ESQUEMA GENERAL

ESQUEMA GENERAL DE SINTESIS



DISCUSIÓN

Como se muestra en el esquema anterior (pag. 20) para llevar a cabo la síntesis de 17-alfa-hidroxi- 16-beta-metil- 1,4,6-pregnatrien- 3,20-diona (III) se utilizó como materia prima el acetato de 16-dehidropregnenolona (DPA) (II), un esteroide que se encuentra disponible en el mercado mexicano y permite realizar fácilmente modificaciones en su estructura para obtener un compuesto con los requerimientos estructurales para poder interactuar con el receptor androgénico y por lo tanto, tenga actividad biológica sin presentar efectos progestacionales.

La materia prima, el acetato 16-dehidropregnenolona (DPA) (II), se caracterizó por presentar en el espectro de ultravioleta (UV No. 1) (véase el último capítulo de espectroscopía); un banda en 241nm.

El espectro de infrarrojo (IR No.1) de (DPA) mostró las siguientes señales: en 2940 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} bandas correspondientes a metilos y metilenos, en 1740 cm^{-1} y 1160 cm^{-1} bandas del éster en el carbono C_3 ; para el carbonilo de la cetona alfa-beta insaturada en C_{20} , se observó una señal en 1660 cm^{-1} . La banda en 1590 cm^{-1} corresponde al doble enlace conjugado en C_{16} .

El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN No.1) presentó las siguientes señales: dos singuletes centrados en 1.0 ppm y en 1.2 ppm (3H para cada uno) característicos para los metilos angulares C_{18} y C_{19} , respectivamente.

Los dos singuletes en 2.8 ppm (3H) y en 2.3 ppm (3H) corresponden al grupo acetoxi y al metilo C₁₉ respectivamente. El protón vinílico en C₆ apareció como un doblete en 5.4 ppm (1H, J=3Hz), debido al acoplamiento con uno de los protones alílicos en C₇. El multiplete en 6.8 ppm (1H) se asignó al hidrógeno vinílico en C₁₆ que está acoplado con los dos protones de C₁₅.

El primer paso de la síntesis consiste en la formación del epóxido (XXVII), en las posiciones C₁₆ y C₁₇. Para la formación de este producto, el acetato de 16-dehidropregnenolona (DPA) (II) se hizo reaccionar con agua oxigenada en medio básico; la base facilita la adición nucleofílica del anión hidroperoxi (HOO) en el átomo de carbono C₁₆. Una eliminación posterior de (OH) da así el epóxido deseado (XXVII). Para esta reacción se usó como disolvente metanol.

El epóxido 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-5-pregnen-20-ona (XXVII), se obtuvo con un rendimiento del 99.0%. Este producto, debido a la falta de un cromóforo no presentó una absorción en U.V..

En el infrarrojo (IR No.2) el compuesto (XXVII), mostró bandas en 2940 cm⁻¹, 1450 cm⁻¹ y 1380 cm⁻¹ los cuales corresponden a los metilos en C₁₈ y C₁₉. La banda en 3440 cm⁻¹ corresponde al grupo OH en la posición C₃, que se formó en el proceso de la epoxidación, momento en que el grupo acetoxi sufrió hidrólisis. La señal en 3020 cm⁻¹ se asignó a la insaturación en la posición C₃. Este espectro no presenta una banda en 1730 cm⁻¹ que es característica para el grupo acetoxi. También desaparece la señal en 1660 cm⁻¹ de la cetona alfa-

beta insaturada del esqueleto esteroideal; la señal en 1050 cm^{-1} corresponde al enlace C-O del grupo epoxi.

El espectro de RMN (No.2) presenta dos singuletes aproximadamente en 0.9 ppm y 0.95 ppm (3H) para cada uno característicos de los dos metilos angulares C_{18} y C_{19} respectivamente. El singulete en 2.0 ppm (3H) pertenece al metilo C_{21} , el protón en C_{10} (base del epóxido) apareció en 3.5 ppm (1H); el singulete en 4.45 ppm (1H) se asignó al protón de la base del alcohol en C_7 . El doblete en 5.2 ppm (1H, $J=3\text{Hz}$) corresponde al protón vinílico en C_6 acoplado con uno de los dos protones en C_7 .

En vista de que el siguiente paso de esta síntesis implica una reacción de Grignard, fue necesario proteger el alcohol libre y el grupo carbonilo de las posiciones C_7 y C_{20} respectivamente.

Para llevar a cabo la protección del grupo oxhidrilo en C_7 se utilizó anhídrido acético y piridina formándose así el acetil derivado en esta posición; el producto correspondiente a la fig. (XXVIII). Este intermediario (XXVIII) se obtuvo con un rendimiento del 100.0%. En el IR (No.3) no se observó la banda en 3440 cm^{-1} típica para el alcohol libre. La banda en 1740 cm^{-1} (C-O) indicó la presencia del grupo acetoxi.

En RMN (No.3) desapareció la señal en 4.45 ppm correspondiente a la base del alcohol libre, pero apareció un nuevo multiplete en 4.7 ppm (1H) que se asignó a la base del grupo acetoxi en C_7 . El singulete en 2.0 ppm (6H) corresponde al metilo del grupo acetoxi en C_7 y al metilo C_{21} .

El grupo carbonilo en C₂₀ se protegió mediante la formación de un dioxolano; esta reacción se efectuó con etilenglicol, ortoformiato de metilo y ácido paratoluensulfónico usando como disolvente tolueno (los reactantes deberán estar en condiciones anhidras). Esta reacción se llevó a cabo durante 8hrs a una temperatura de 60°C; el producto deseado (XXIX) se obtuvo con un rendimiento del 63.3% (13,14)

En el IR (No.4), el cetal (XXIX) no mostró la banda en 1700 cm⁻¹ característica para el carbonilo en C₂₀; por otra parte apareció una banda intensa en 1250 cm⁻¹ correspondiente a las ligaduras C-O del dioxolano.

La RMN (No.4) del compuesto (XXIX) mostró la señal en 3.8 ppm (4H) que corresponde a los dos grupos metilenos del dioxolano; el metilo C₂₁ que normalmente aparece alrededor de 2.0 ppm para este compuesto mostró un singulete en 1.4 ppm (3H) debido a la falta del carbonilo en C₂₀.

Para la apertura del epóxido, compuesto (XXX), se usó el reactivo de Grignard (solución de cloruro de metilmagnesio 3M, en Tetrahidrofurano) y como catalizador yoduro de cobre. Esta reacción se efectuó bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 hrs. a reflujo moderado, obteniéndose así el producto metilado en la posición C₁₆ con un rendimiento del 67.0%. (16)

Este compuesto mostró en el espectro de IR (No.5) las siguientes señales: una banda en 3400 cm⁻¹ correspondiente a los grupos hidroxilo en C₃ y C₁₇; la banda en 1380 cm⁻¹ se asignó a los metilos en las posiciones en C₁₆, C₁₀, C₁₃ y al metilo C₂₁.

En RMN (No.5) el compuesto (XXX) presentó un doblete en 1.2 ppm (3H, J=3Hz) asignado al metilo en C₁₆, la base del alcohol en C₃ aparece como un singulete ancho en 3.5 ppm (1H).

El siguiente paso de la síntesis fue la hidrólisis del cetal para obtener nuevamente el carbonilo en la posición C₂₀. Para esta reacción se utilizó agua, ácido acético y metanol como disolvente, siendo el ácido el catalizador necesario para poder efectuar la hidrólisis.

En el IR (No.6) el compuesto deseado (XXXI) presentó una banda en 1695 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo para C₂₀; la banda en 3390 cm⁻¹ se asignó a los oxhidrilos en C₃ y C₁₇, la señal en 1370 cm⁻¹ corresponde al metilo en C₁₆.

El espectro de RMN (No.6) para el compuesto deseado (XXXI) mostró una señal en 5.8 ppm (1H) que se asignó al protón vinílico en C₆. Las dos señales en 4.4 ppm (1H) y 4.7 ppm se asignaron a los dos grupos oxhidrilos en C₃ y C₁₇, la señal en 3.9 ppm correspondiente al grupo cetal en el compuesto (XXX) no está presente en el espectro del producto (XXXI). Las otras señales son idénticas a las del compuesto anterior.

El último paso de esta síntesis, fue la formación de los tres enlaces conjugados en los anillos A y B del núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno formándose el 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (III). Para esta reacción se realizó una deshidrogenación del compuesto hidrolizado anteriormente (XXXI) con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), usando como disolvente Dioxano anhidro. La precipitación del DDQ en

forma de hidroquinona indicaba el progreso de la reacción. El DDQ oxidó a su vez en esta reacción al oxhidrilo en C₃ a un carbonilo. Para la purificación de este compuesto se utilizó el método de cromatografía en capa fina (placas preparativas) y se obtuvo un rendimiento del compuesto deseado de ~65.6%.

El producto final 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (III) presentó en el ultravioleta (U.V. No.7) dos bandas con una absorbancia en la primera λ_{max} en 256 nm correspondiente al sistema 1-en-3-ona (valor teórico 256 nm). La otra λ_{max} en 298 nm corresponde al cromóforo 1,4,6-trien-3-ona (valor teórico 298 nm).

En el espectro de IR (No.7) de este compuesto se observaron bandas en las siguientes regiones: 3020 cm⁻¹ y en 1600 cm⁻¹ que se asignaron a las insaturaciones en C₁, C₄ y C₆. Los carbonilos en C₃ y C₂₀ aparecen como dos señales en las regiones de 1650 cm⁻¹ y 1710 cm⁻¹ respectivamente.

El espectro de RMN mostró una señal en 5.95 ppm que integra para dos protones vinílicos asignados a las posiciones C₆ y C₇. En 6.05 ppm (1H) se observó una señal que corresponde al protón vinílico en C₄. Los dos dobletes centrados en 6.2 ppm (1H) y 7.0 ppm (1H) corresponden a un sistema AB con una J=12Hz que son características para los protones C₁ y C₂ respectivamente. La señal en 6.2 ppm está ligeramente acoplada con el protón en C₄. Estas señales comprueban la presencia de las dobles ligaduras en C₁, C₄ y C₆.

Estos productos en la actualidad se están evaluando farmacológicamente.

NOTAS

Los puntos de fusión se determinaron en el aparato de "Fisher-Jones" y no están corregidos.

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

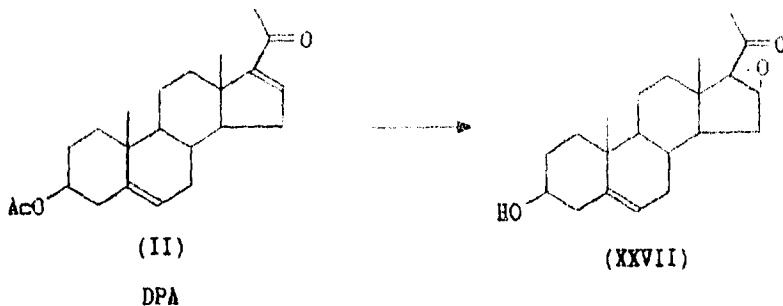
Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron en forma de película en un espectrofotómetro de infrarrojo Perki-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en el espectrómetro Varian EM 390, con cloroformo deuterado y dimetilsulfoxido usando como referencia interna el tetrametilsilano; los desplazamientos químicos se dieron en partes por millón (ppm).

La cromatografía en placa fina (placas preparativas) se efectuó usando gel de sílice Merck Art. 7730 Sílica Gel 60 GF.

PARTE EXPERIMENTAL

A) Síntesis de 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona. (XXVII)



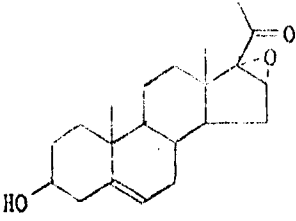
En un matraz de bola (200 ml) se adiciona 1 g de compuesto (DPA) (2.80 mmol de acetato de 16-dehidropregnenolona), 2 ml de hidróxido de sodio 4N, 4 ml de agua oxigenada (peróxido de hidrógeno al 30%); todo esto se disolvió en 66 ml de metanol a 5°C.

La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24hrs a temperatura ambiente, al cabo de las cuales se agregó agua hasta tener un volumen de 83 ml, formándose un precipitado blanco (epóxido). (13,16)

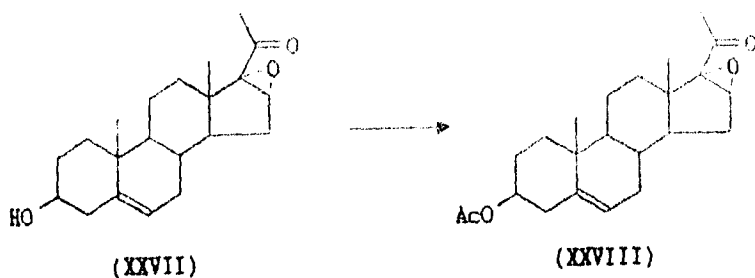
El producto formado (XXVII) se extrajo dos veces con 100 ml de cloroformo cada una, en embudo de separación. La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua, en seguida se secó con sulfato de sodio anhidro; posteriormente se evaporó el disolvente con la ayuda de un rotavapor.

El sólido resultante se recristalizó con metanol, obteniendo 0.8732g lo que corresponde al 99.0% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

<p>ESPECTROSCOPIA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(XVII)</p>
<p>p. f. =</p>	<p>184 - 186°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>NO PRESENTA</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. BANDA PARA OH EN C-3. DOBLE LIGADURA EN C-5. CETONA EN C-20. BANDA DEL ENLACE DE C-O DEL GRUPO EPÓXIDO.</p>	<p>2940, 1450 y 1380 cm^{-1} 3440 cm^{-1} 3020 cm^{-1} 1705 cm^{-1} 1050 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DEL CH_3 DE C-18. SINGULETE DEL CH_3 DE C-19. SINGULETE PARA CH_3 DE C-21. SINGULETE DE $CH-O$ PARA EL PROTÓN DEL EPÓXIDO EN C-16. SINGULETE DEL PROTÓN DE LA BASE DEL OH EN C-3. DOBLETE DEL PROTÓN VINÍLICO EN C-6.</p>	<p>0.9 ppm 0.95 ppm 2.0 ppm 3.5 ppm 4.45 ppm 5.2 ppm</p>

B) Síntesis de 16-alfa-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregnen-20-ona. (XXVIII)

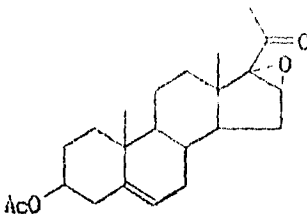


En un matraz de bola (50 ml) se adiciona 1 g de compuesto (XXVII), 10 ml de anhídrido acético y 20 ml de piridina seca. La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 12hrs. Terminada la agitación, la mezcla se vertió sobre 30 g de hielo agitando unos minutos. El producto formado (XXVIII) se extrajo 3 veces con 50 ml de cloroformo.

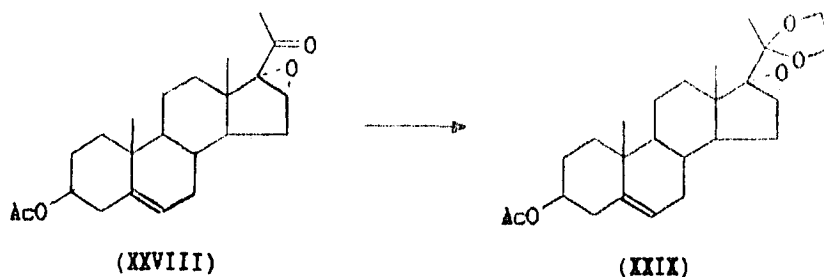
La fase orgánica se lavó 3 veces con 15 ml de ácido clorhídrico al 8%, en seguida con 35 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente con agua hasta llegar a pH neutro; se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró en el rotavapor.

El producto se purificó mediante recristalización con acetato de etilo-éter isopropílico y se obtuvo 1.1270g que corresponde al 100% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto se mencionan a continuación:

<p>ESPECTROSCOPIA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(XXVIII)</p>
<p>p. f. =</p>	<p>157 - 159°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>NO PRESENTA</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. ÉSTER DE ACETOXI EN C-3. CETONA EN C-20. ENLACE DE C-O DEL GRUPO ACETOXI. ENLACE DE C-O DEL GRUPO EPOXI.</p>	<p>2945, 1445 y 1380 cm^{-1} 1740 cm^{-1} 1700 cm^{-1} 1240 cm^{-1} 1040 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DE CH_3 DE C-18. SINGULETE DE CH_3 DE C-19. SINGULETE DE CH_3 DE C-21. SINGULETE DE CH_3 DEL ACETOXI EN C-3. SINGULETE PARA PROTÓN DEL CH-O EN C-16. MULTILETE DE LA BASE DEL GRUPO ACETOXI EN C-3. DOBLETE DE LA DOBLE LIGADURA EN C-6.</p>	<p>1.0 ppm 1.0 ppm 2.0 ppm 2.0 ppm 3.5 ppm 4.7 ppm 5.2 ppm</p>

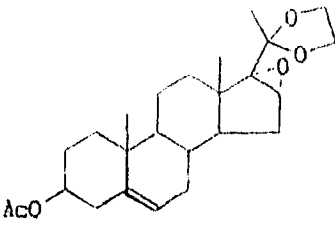
C) Síntesis de 3-beta-acetoxi-16-alfa-17-alfa-epoxi-20-etilendioxi-5-pregнено. (XXIX)



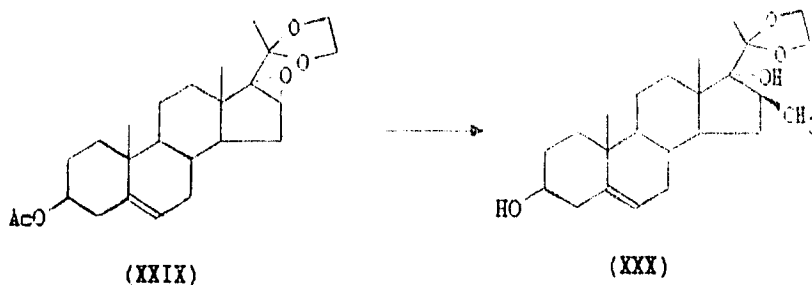
En un matraz de bola (50 ml), con agitación magnética se adicionó 1 g de compuesto (XXVIII), 14 mg de ácido para-toluensulfónico, 3 ml de etilenglicol, 3 ml de orto-formiato de metilo, y como disolvente 7 ml de tolueno. Todos estos reactantes deben estar en condiciones anhidras. Esta reacción se llevo a cabo con reflujo durante 8hrs con una temperatura de 60°C (baño de aceite). (14,15) Terminada la reacción se procedió a neutralizar la mezcla con 4-5 mg de acetato de sodio anhidro y se agitó durante 2-3 minutos y se extrajo 3 veces con 50 ml de cloroformo. La fase orgánica se lavó 3 veces con 30 ml de agua para llevarla a pH neutro; posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente al vacío.

El compuesto se purificó mediante recristalización de metanol-éter isopropílico y se obtuvo un peso de 0.7078g correspondiente al 63.3% de rendimiento.

Las propiedades físicas del compuesto (XXIX) se mencionan a continuación:

<p>ESPECTROSCOPIA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(XXIX)</p>
<p>p. f. =</p>	<p>192 - 194°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>NO PRESENTA</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. ÉSTER DE ACETOXI EN C-3. BANDA DE C-O DEL DIOXOLANO. ENLACE DE C-O DEL GRUPO EPÓXIDO.</p>	<p>2945, 1440 y 1380 cm^{-1} 1720 cm^{-1} 1250 cm^{-1} 1040 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DE CH_3 DE C-18. SINGULETE DE CH_3 DE C-19. SINGULETE DE CH_3 DE C-21. SINGULETE DE CH_3 DE ACETOXI EN C-3. SINGULETE PARA PRÓTON DEL CH-O EN C-16. SINGULETE DE LOS METILENOS DEL DIOXOLANO. MULTIPLATE DE LA BASE DEL GRUPO ACETOXI EN C-3. DOBLETE DE LA DOBLE LIGADURA EN C-6.</p>	<p>0.9 ppm 1.0 ppm 1.4 ppm 1.9 ppm 3.2 ppm 3.8 ppm 4.7 ppm 5.2 ppm</p>

D) Síntesis de 16-beta-metil-17-alfa-hidroxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-oxolano. (XXX)

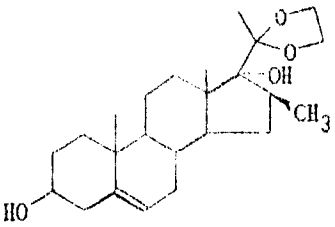


En un matraz de bola (200 ml) con agitación magnética se adiciona 1 g de compuesto (XXIX), 22 ml de (solución de cloruro de metilmagnesio 3M en tetrahydrofurano) reactivo de Grignard como catalizador 300 mg de yoduro de cobre y utilizando como disolvente 40 ml de tetrahydrofurano. Esta reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno durante 72hrs con de reflujo moderado. (17)

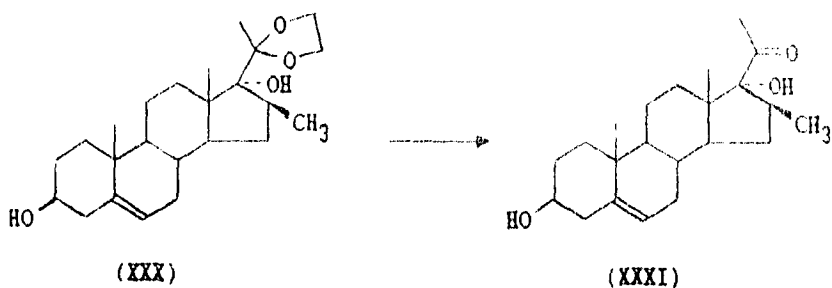
Al producto de la reacción se colocó en un embudo de separación y se le adiciona lentamente 100 ml de solución de cloruro de amonio. En seguida en este mismo embudo se añadió ácido clorhídrico hasta pH=6 para la liberación de sales, 100 ml de agua y se extrajo 3 veces con 50 ml de cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se evaporó el disolvente en el rotavapor.

El compuesto se purificó mediante recristalización con cloroformo y éter isopropílico o metanol obteniéndose 0.6281g del compuesto (XXX) que corresponde al 67.0% de rendimiento.

El producto (XXX) presenta las siguientes propiedades físicas:

<p>ESPECTROSCOPIA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(XXX)</p>
<p>p. f. =</p>	<p>179 - 181°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>NO PRESENTA</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. BANDA PARA OH EN C-3 Y C-17. BANDA PARA DOBLE ENLACE EN C-5.</p>	<p>2945, 1440 y 1380 cm^{-1} 3400 cm^{-1} 3020 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DE CH_3 DE C-18. SINGULETE DE CH_3 DE C-19. DOBLETE DE CH_2 EN C-16. SINGULETE DE CH_2 DE C-21. SINGULETE DE LA BASE DEL OH EN C-3 Y C-17. SINGULETE DE LOS METILENOS DBL DIOXOLANO. DOBLETE DE LA DOBLE LIGADURA EN C-6.</p>	<p>0.85 ppm 0.9 ppm 1.2 ppm 1.4 ppm 3.5 ppm 3.9 ppm 5.3 ppm</p>

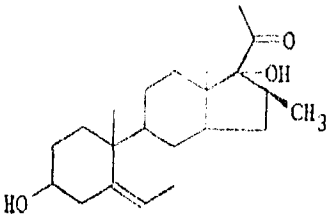
E) Síntesis de 16-beta-metil-3-beta-17-alfa-dihidroxi-5-pregnen-20-ona. (XXXI)



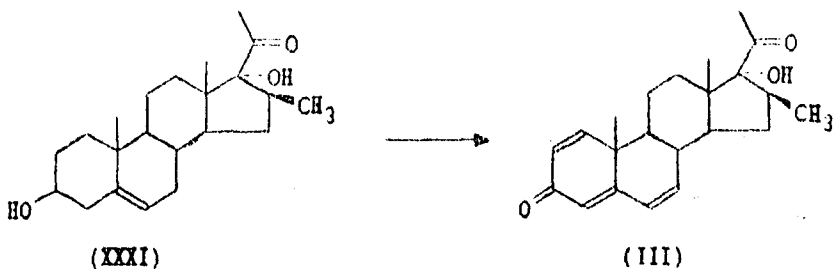
En un matraz de bola (50 ml) se adiciona 1 g de compuesto (XXX), 10 ml de agua, 10 ml de ácido acético glacial y 20 ml de metanol. La mezcla se dejó a reflujo 3hrs con agitación magnética.

Terminada la reacción, la mezcla se llevó a una temperatura de -2°C durante una noche al cabo de la cual se observó la formación de un precipitado blanco, se filtró el sólido resultante y se recrystalizó de metanol obteniéndose 0.5992g del compuesto (XXXI) que corresponde al 68.1% de rendimiento.

El producto (XXXI) presenta las siguientes propiedades físicas:

<p>ESPECTROSCOPÍA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(XXXI)</p>
<p>p.f. =</p>	<p>216 - 221°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>NO PRESENTA</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. BANDA PARA OH EN C-3 Y C-17. BANDA PARA DOBLE ENLACE EN C-5. BANDA PARA LA CETONA EN C-20. BANDA PARA EL GRUPO METILO EN C-16.</p>	<p>2920, 1450 y 1370 cm^{-1} 3390 cm^{-1} 3020 cm^{-1} 1695 cm^{-1} 1370 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DE CH_3 DE C-18. SINGULETE DE CH_3 DE C-19. DOBLETE DE CH_2 EN C-16. SINGULETE DE CH_3 DE C-21. DOBLETE DEL PROTÓN DE C-3. DOBLETE DEL OH DE C-3. SINGULETE DEL OH DE C-17. DOBLETE DE LA DOBLE LIGADURA EN C-6.</p>	<p>0.7 ppm 0.9 ppm 1.1 ppm 2.1 ppm 2.4 ppm 4.4 ppm 4.7 ppm 5.8 ppm</p>

F) Síntesis de 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona. (III)



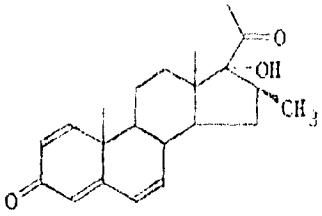
En un matraz de bola (100 ml) se adiciona 1 g de compuesto (XXXI), 2.2 g de DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona), usando como disolvente 35.8 ml de dioxano seco. La mezcla se refluxó durante 72hrs con agitación magnética y en condiciones anhidras. (18,19)

El producto de la reacción se enfrió y se filtró para eliminar el DDQ reducido, el resto se eliminó con lavados con una solución de 30 ml de hidróxido de sodio al 3.0% p/v, 30 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y agua junto con 100 ml de cloroformo.

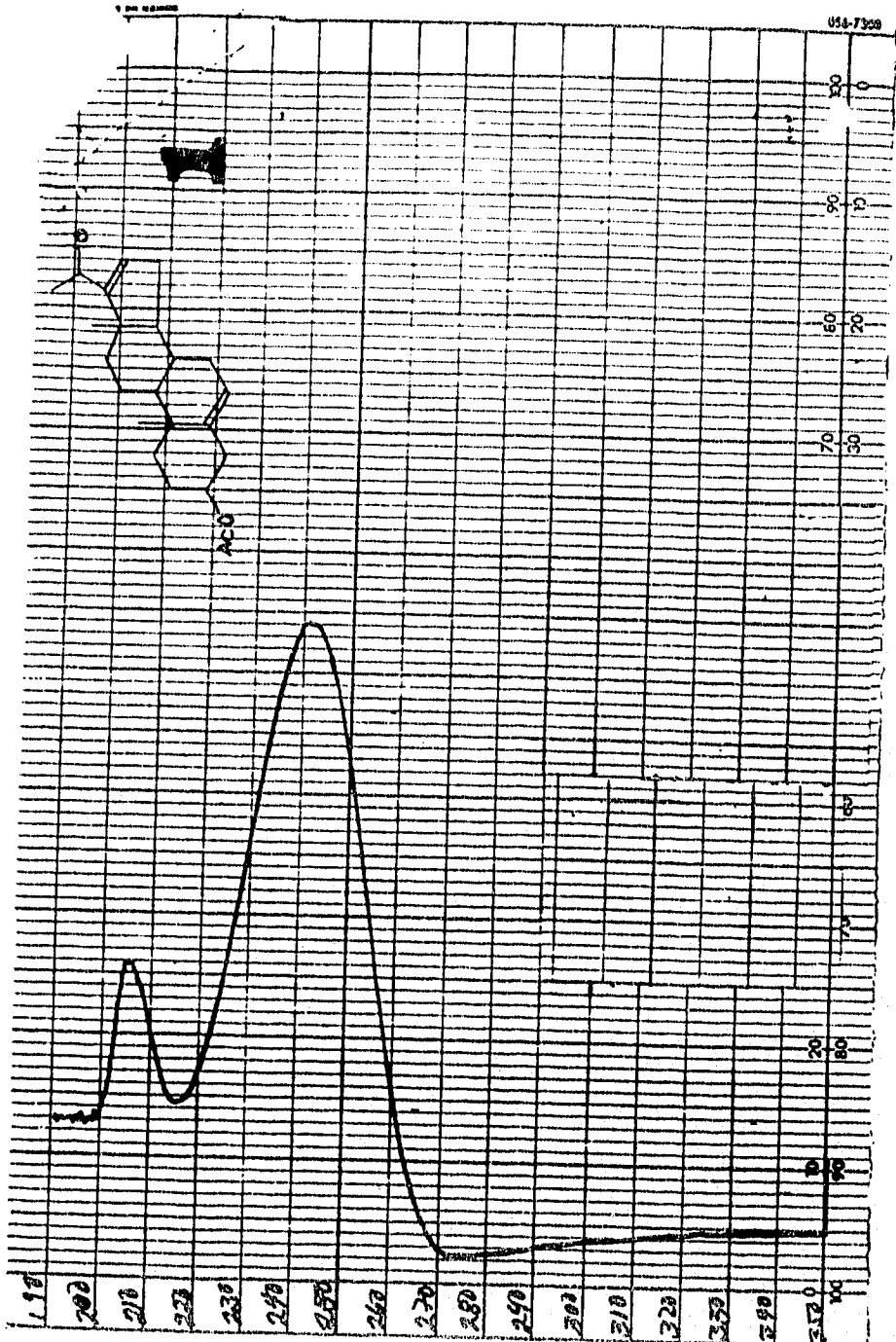
La fase orgánica se lava nuevamente con agua hasta llevar a pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evapora en el rotavapor.

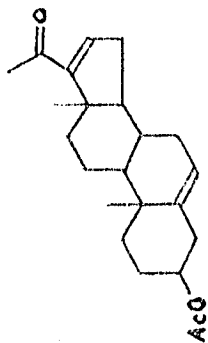
El producto se purificó utilizando placas preparativas las cuales se eluyeron 3 veces en un sistema de hexano-acetato de etilo 7:3 obteniendo 0.6450 g que corresponde al 65.6% de rendimiento.

El producto obtenido (III) presenta las siguientes propiedades físicas:

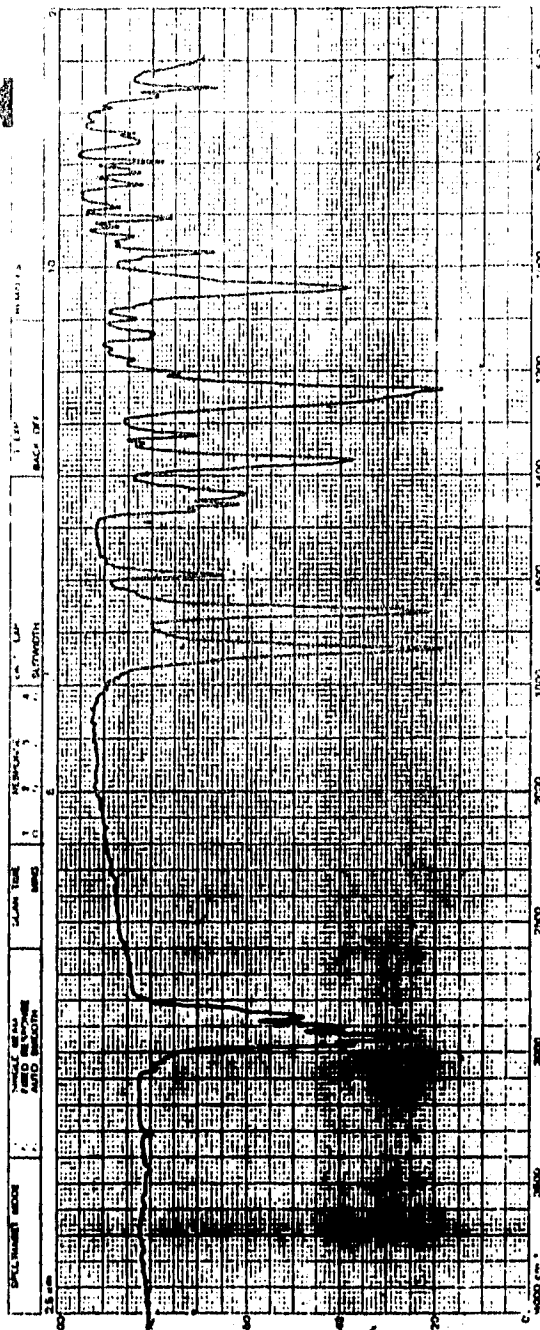
<p>ESPECTROSCOPÍA BANDAS Y PICOS</p>	 <p>(III)</p>
<p>p. f. =</p>	<p>192 - 194°C</p>
<p>ULTRAVIOLETA: λ_{max}</p>	<p>256 y 298 nm</p>
<p>IR BANDAS PARA METILOS Y METILENOS. BANDA PARA OH EN C-17. BANDA PARA DOBLE LIGADURAS ALIFÁTICAS CONJUGADAS EN C-1, C-4 Y C-6. BANDA PARA CETONA EN C-20. BANDA PARA CETONA EN C-3.</p>	<p>2930, 1460 y 1380 cm^{-1} 3400 cm^{-1} 3020 y 1600 cm^{-1} 1710 cm^{-1} 1650 cm^{-1}</p>
<p>R.M.N. SINGULETE DE CH DE C-18. DOBLETE DE CH₃ EN C-16. SINGULETE DE CH₂ DE C-19. SINGULETE DE CH₂ DE C-21. SEÑAL DE LA LIGADURA ALIFÁTICA DE C-6. SINGULETE DE LA LIGADURA DE C-4. DOS DOBLETES PARA LA LIGADURA ALIFÁTICA DE C-1.</p>	<p>1.1 ppm 1.2 ppm 1.3 ppm 2.3 ppm 5.95 ppm 6.05 ppm 6.2 y 7.0 ppm</p>

ESPECTROSCOPIA

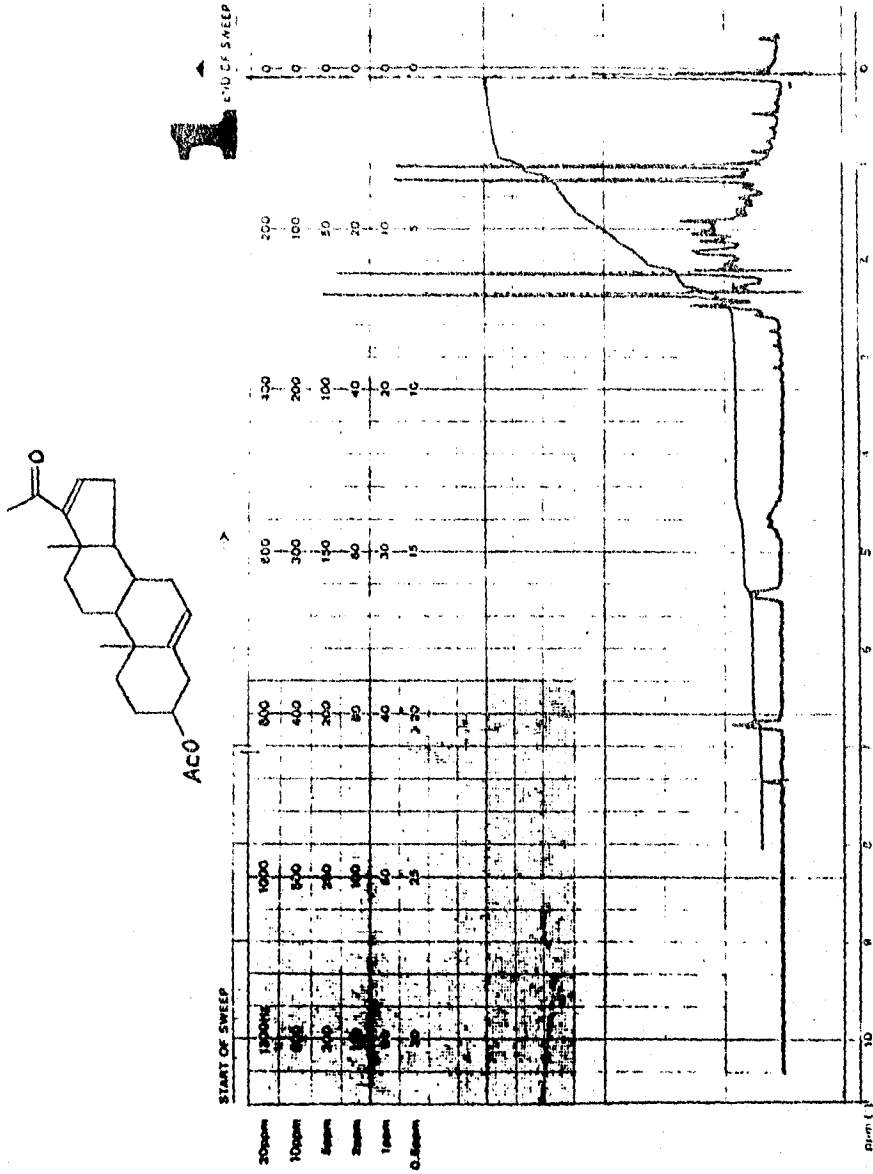




I



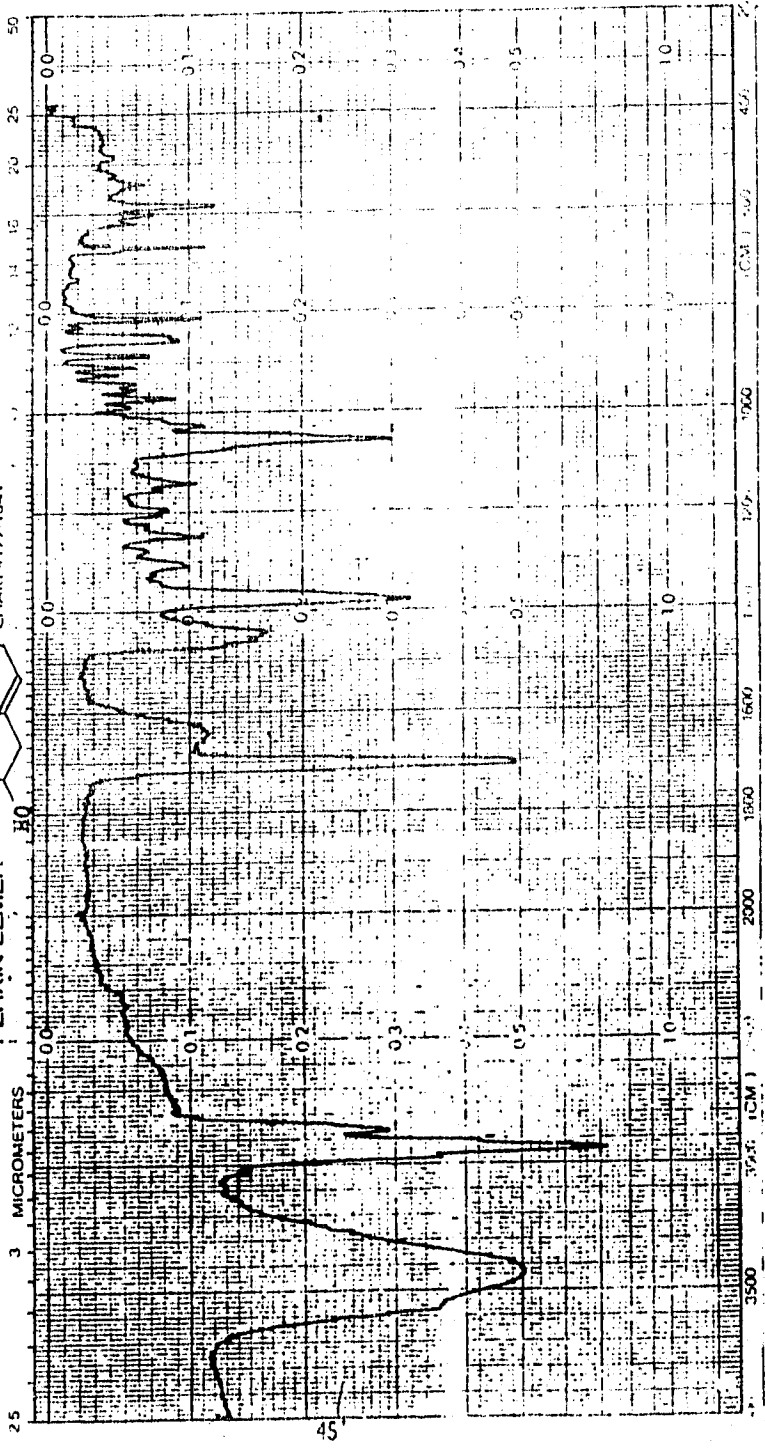
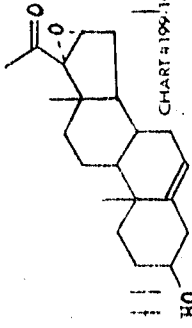
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



Varian Instruments Division Palo Alto, California

Model EM-360

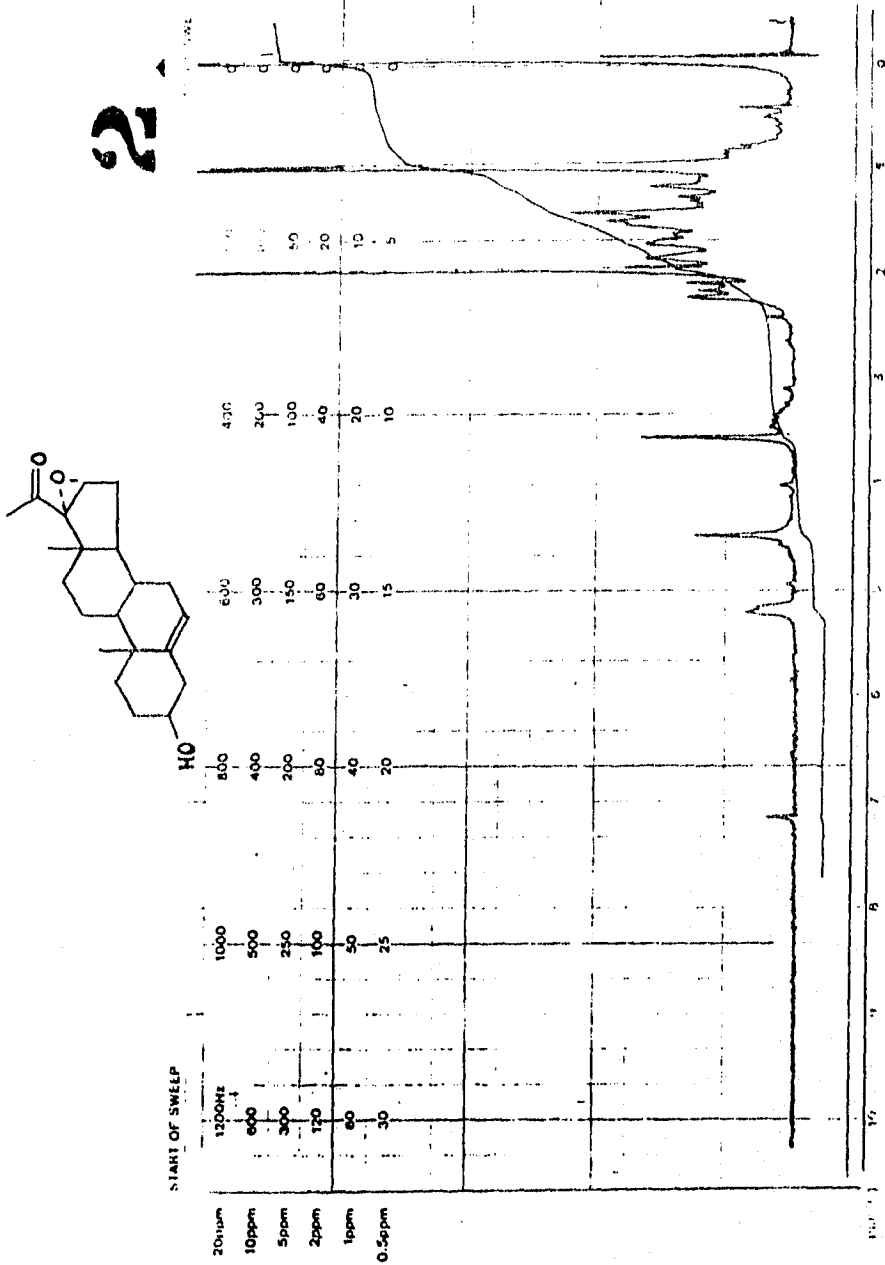
2



CM 199

45

EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



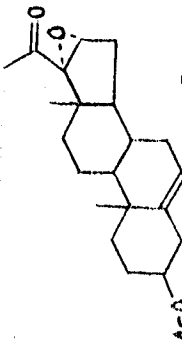
2

varian instrument division palo alto california

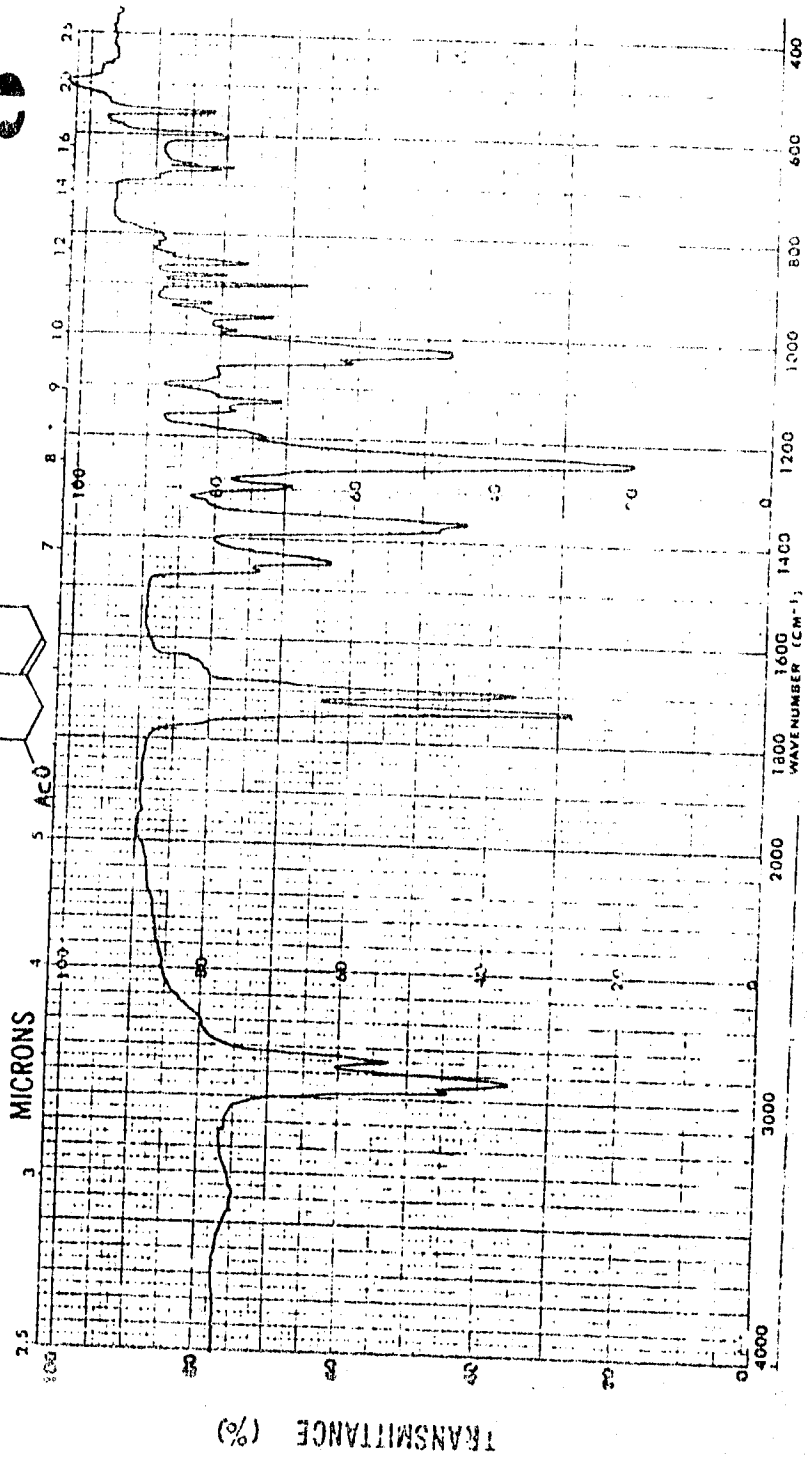
46

MODEL 100

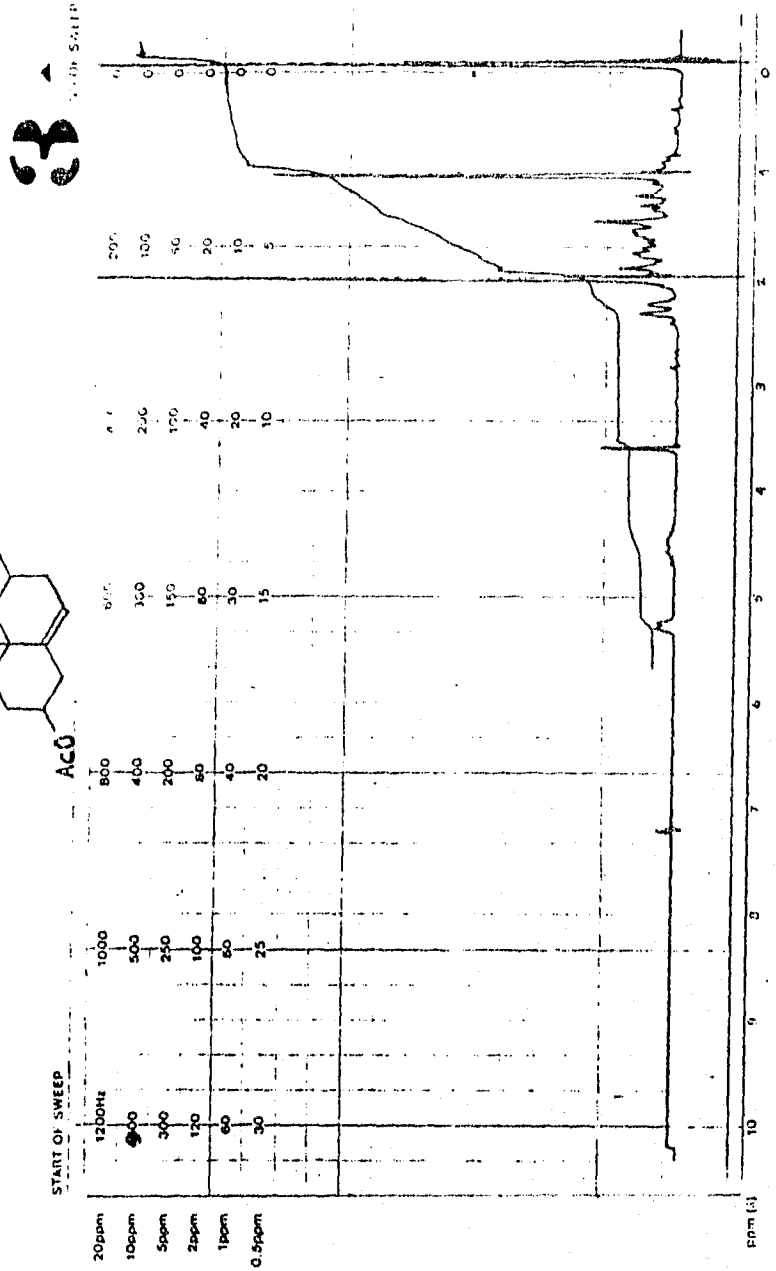
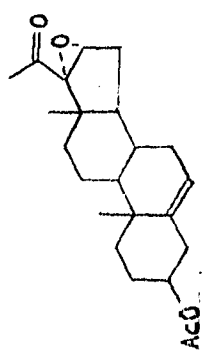
1960



33

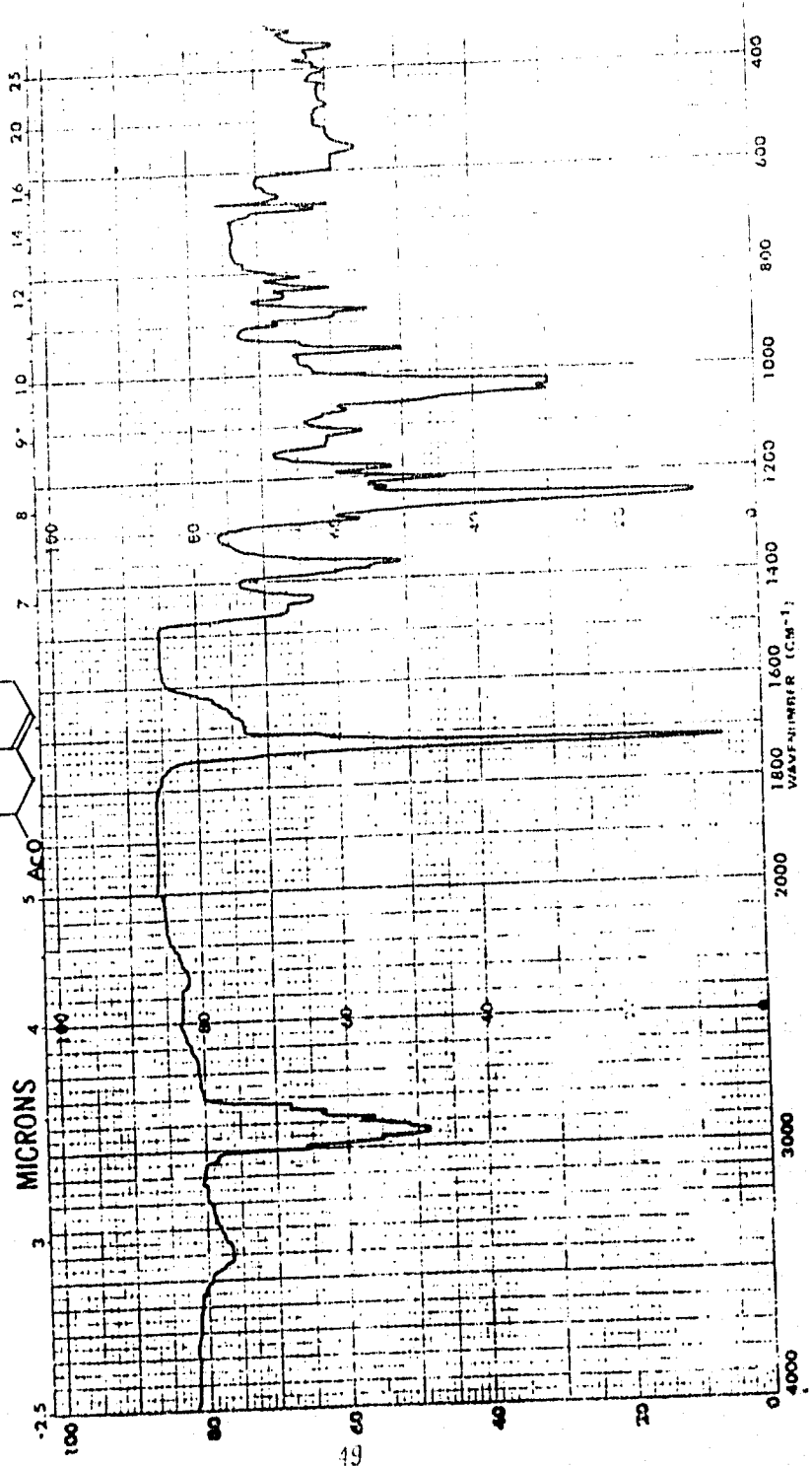
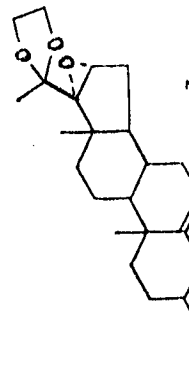


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

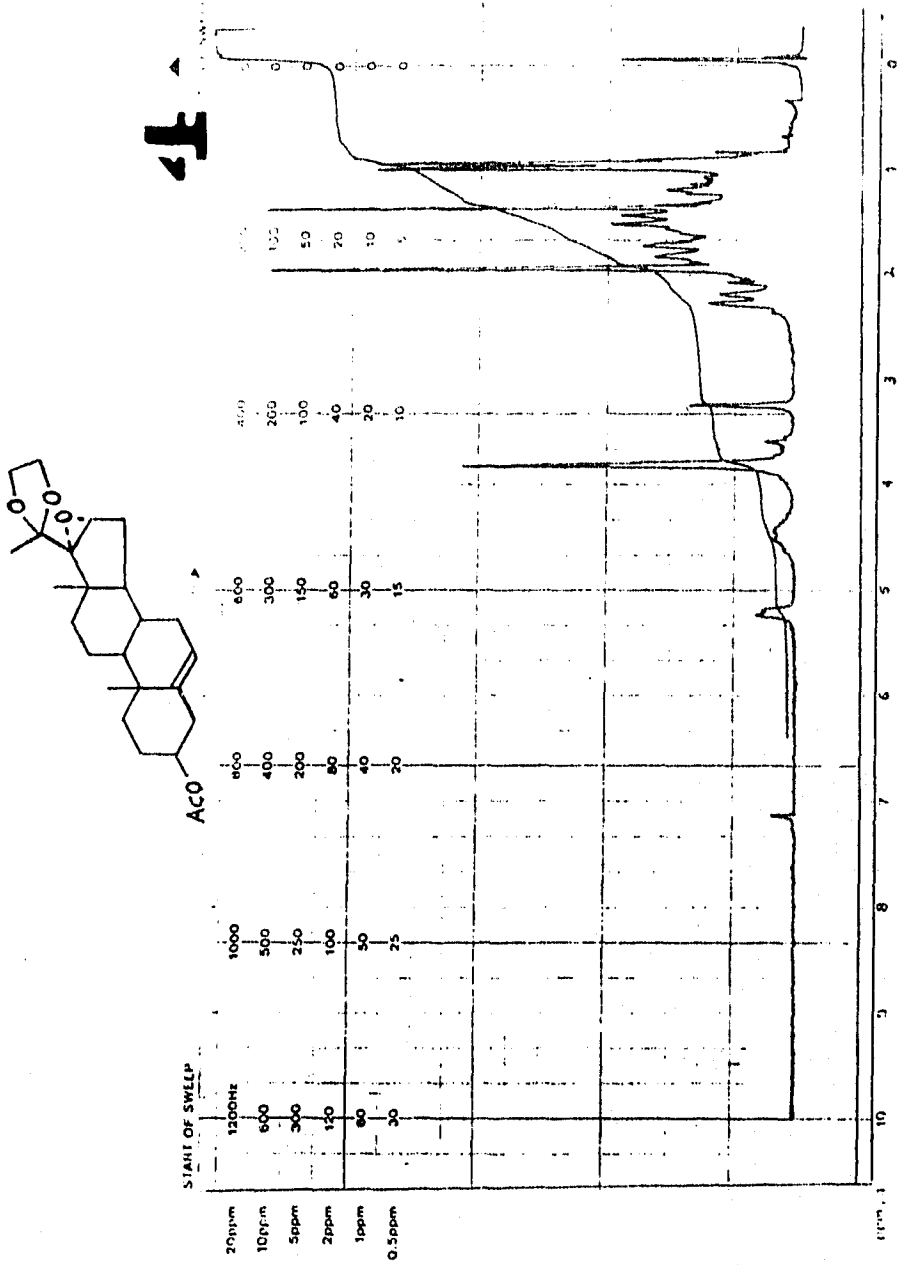


33

1

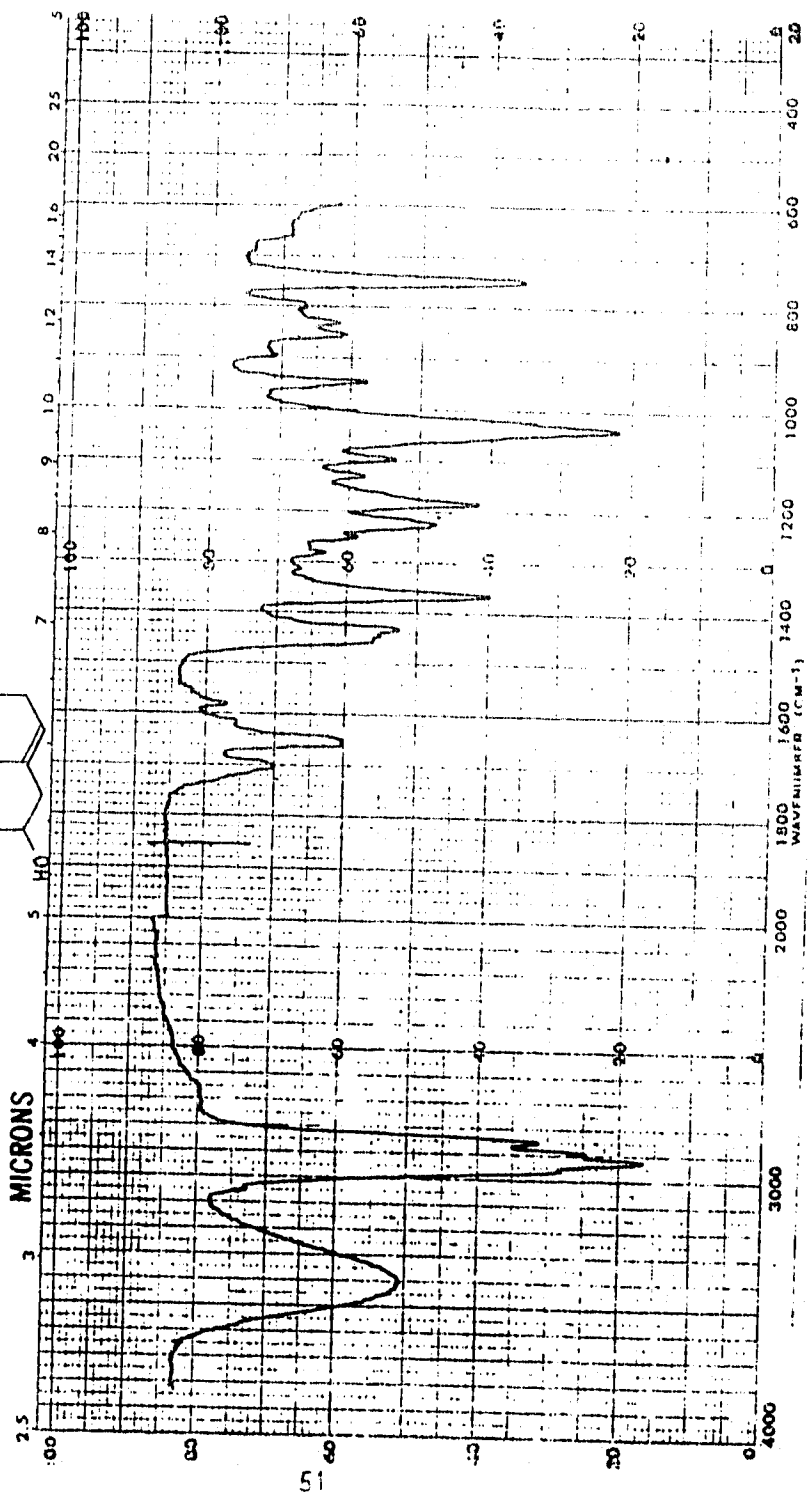
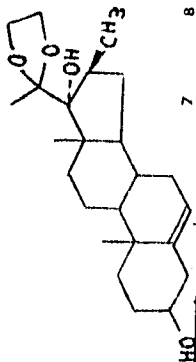


EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

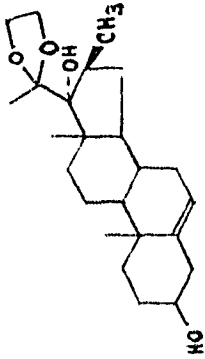


Varian Instrument Division
Palo Alto, California

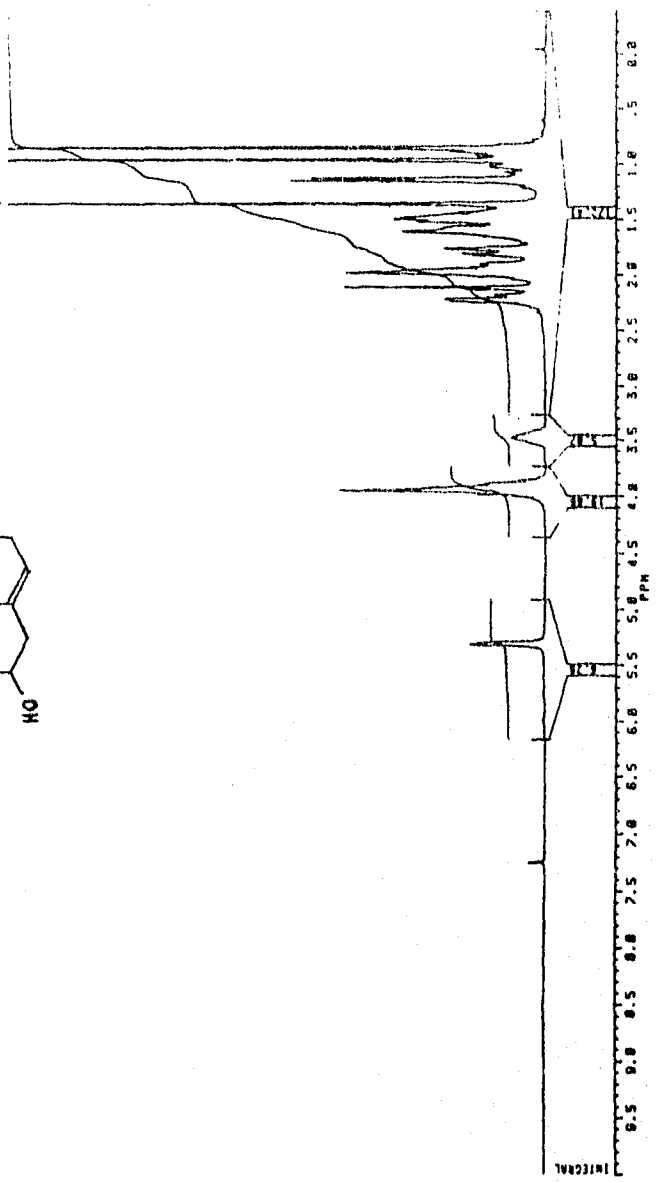
5

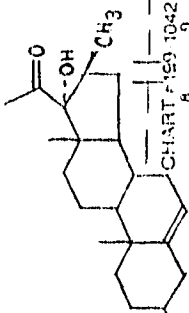


5



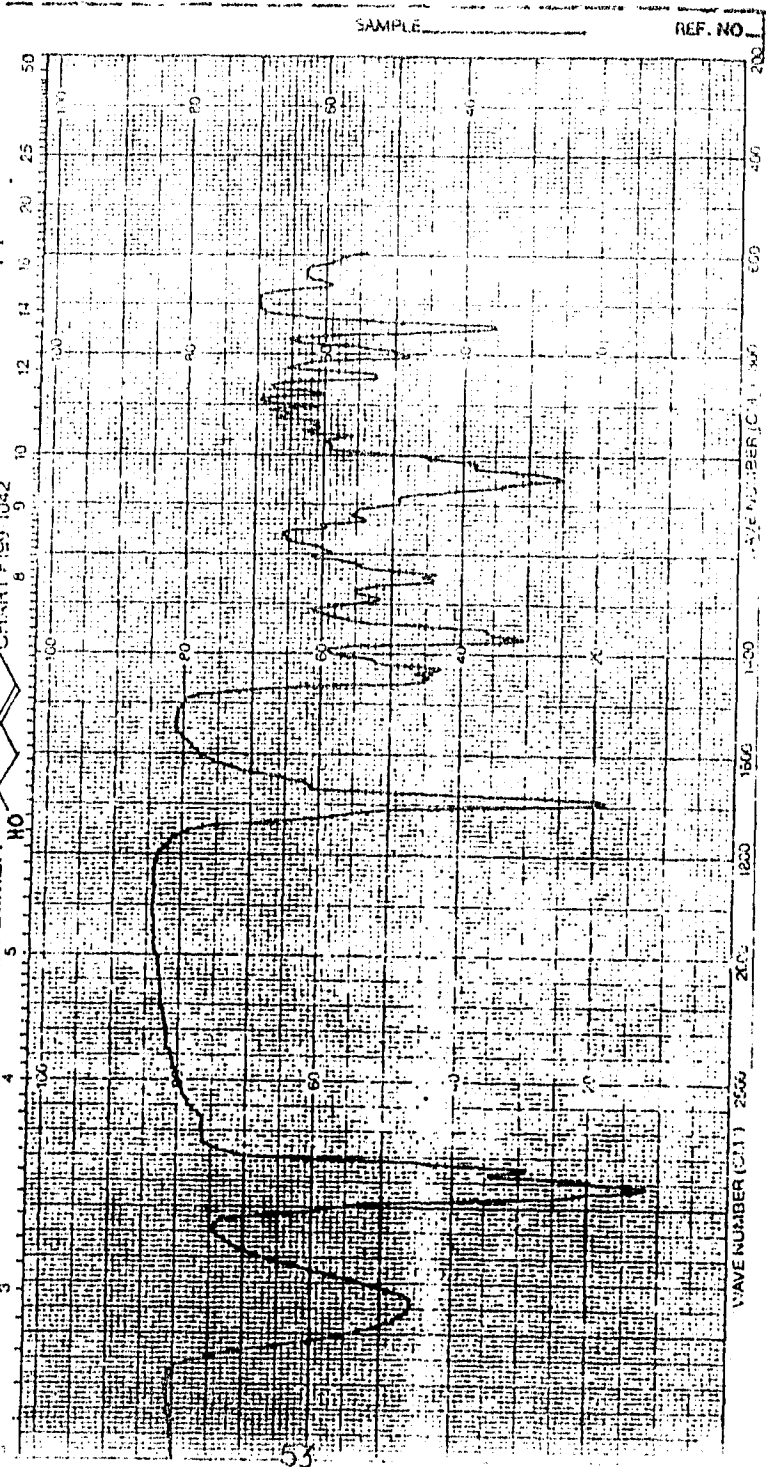
UNIVERSITY OF BRISTOL
NMR REPORT
MAGNITUDE
DATE 18-6-66
CF 258 131
CI 81330028
Q1 4242.122
SI 8195
CD 8195
WWT 375 318
PM 11.2
FO 7.508
KPO 4.878
KNO 5.2
LS 5.6
SR 2088 28
SC 631 40
18 8.24
19 8.19
20 8.14
21 9.538
22 8.488
23 8.488
24 7.085
25 7.085
SR 7055 5
SR 7055 5



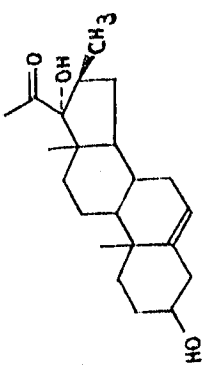


13

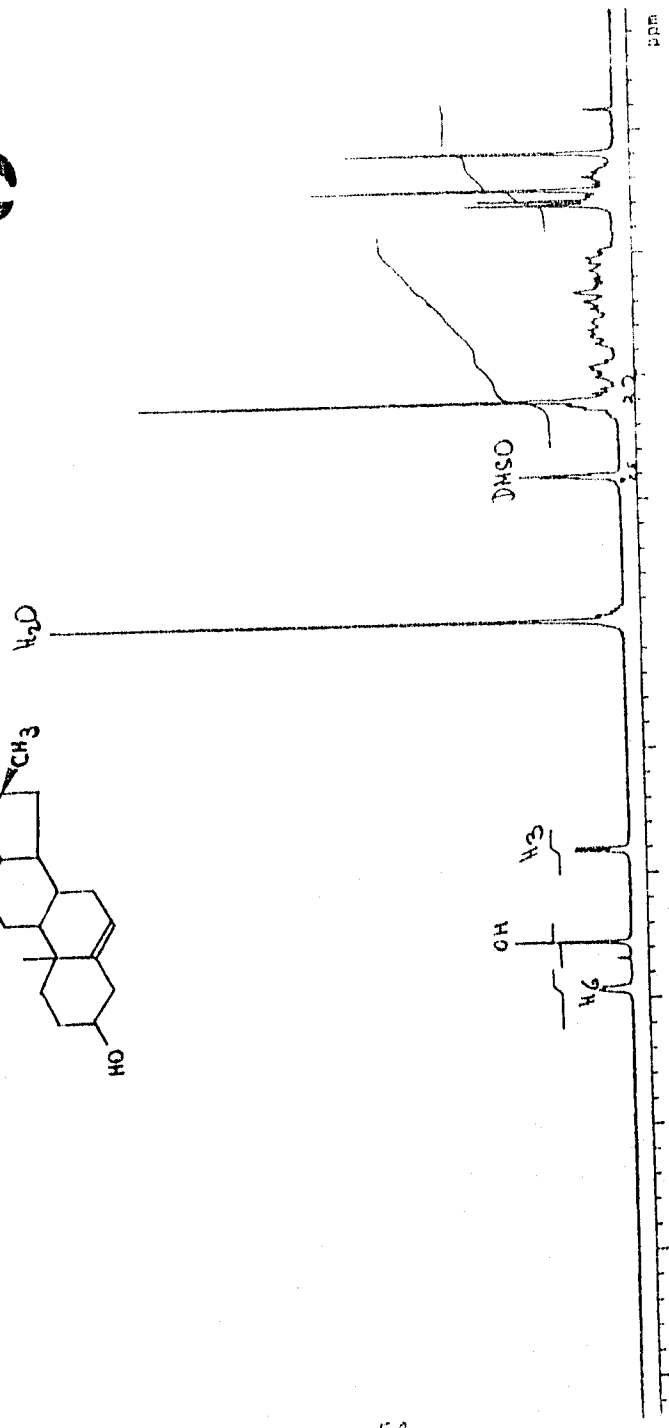
PERKIN ELMER 9



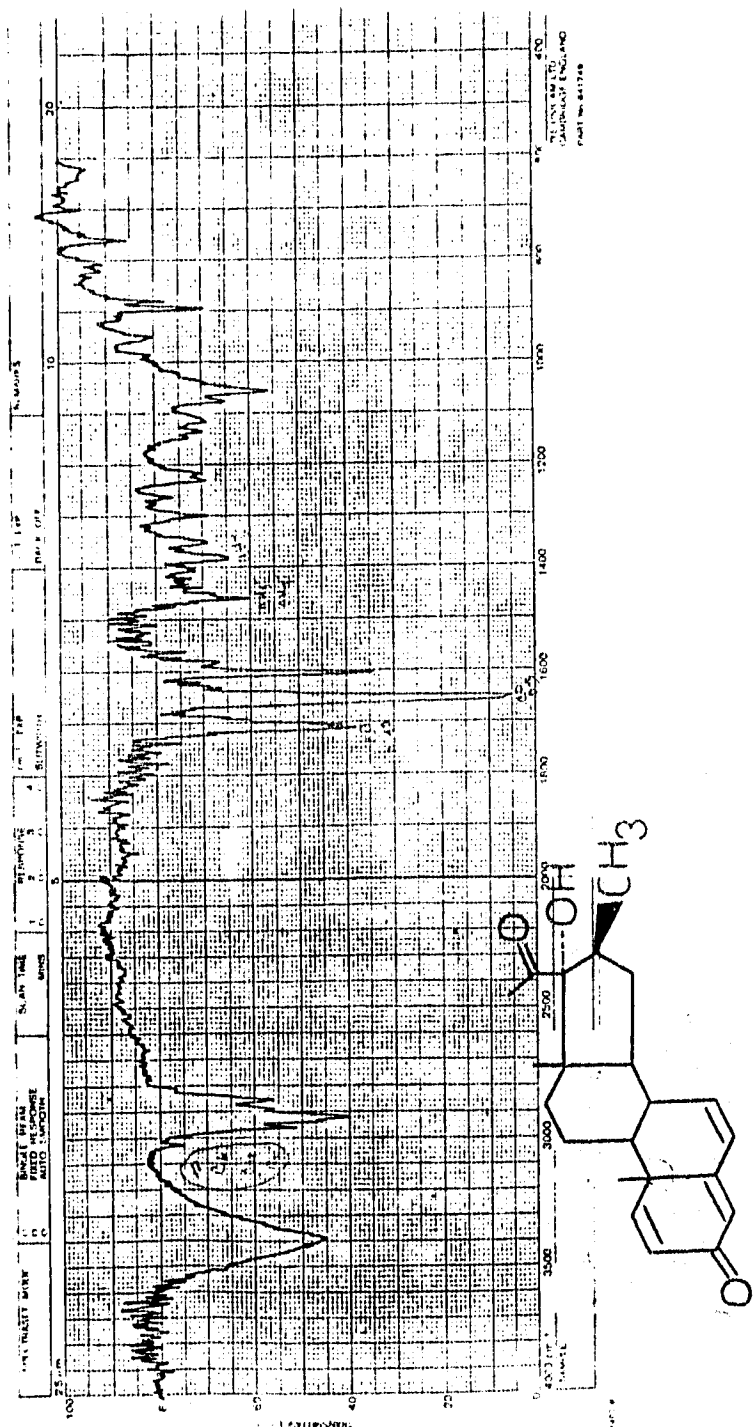
53



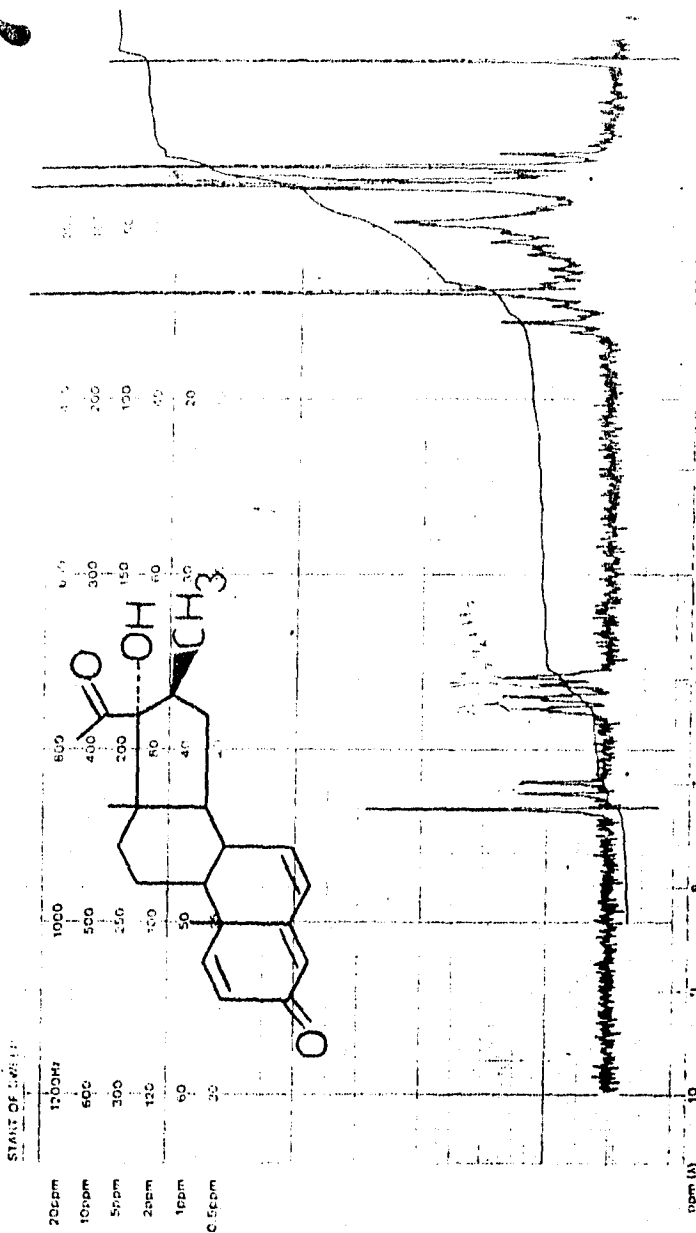
13



7



7



LOCK POS. _____ ppm SPECTRUM AMPL. _____ SWEEP TIME _____ MHz NUCLEUS _____
 LOCK POWER _____ mg FILTER _____ SWEEP WIDTH _____ ppm AUTOREG. _____
 GAIN CONTROL POS. _____

Varian Instrument Division Palo Alto, California

CONCLUSIÓN

Mediante las reacciones descritas en este trabajo se logró sintetizar la 17-alfa-hidroxi-16-beta-metil-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona (III).

Esta síntesis se efectuó a partir del acetato de 16-dehidropregnenolona (II) formando el epóxido en C₁₆ y C₁₇. El carbonilo en C₂₀ de este epóxido se protegió en forma de dioxolano, seguida por la reacción de Grignard. La hidrólisis del acetal y la oxidación en C₃ con DDQ dio la triendiona introduciendo dobles enlaces en C₁ y C₆ y la conjugación de la doble ligadura con el carbonilo en C₃; del C₃ a C₄.

En vista de que este compuesto tiene una estructura semejante a la del acetato de ciproterona (I), se podría suponer que este esteroide (III) mostrará una propiedad antiandrogénica.

En vista de que los derivados del pregnano con un grupo metilo en C₁₆ y una configuración β sintetizados en nuestro laboratorio han mostrado una actividad antiandrogénica alta, se supone que la formación del sistema altamente conjugado 1,4,6-trien-diona va a aumentar más la actividad farmacológica. Actualmente este compuesto ha sido evaluado como un antiandrógeno, mediante la inhibición de la enzima 5-alfa-reductasa. Se ha comprobado que esta enzima reduce la testosterona a la 5-alfa-dihidrotestosterona que estimula la formación del cáncer prostático.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Kline, W.; "Química de los Esteroides"; 1a. Ed.; Compañía Editorial Argentina, S.A.; Barcelona; (1970).
2. Counsell R. E.; Klimstra P. D.; and Burger A. Medicinal Chemistry; Parte II; 3th. Ed.; John Wiley & Sons, Inc.; U.S.A.; p. 923; (1970).
3. Briggss H.H.; Brotherton J.; "Steroid Biochemistry in Pharmacology"; Vol. I; Academic Press, Londres y N. York; p.30; (1970).
4. Vietze G.; Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz) 22, parte II; 684; (1976).
5. Scott J.; Engel L. Ville en C. A.; Engel B. L.; "Mechanism of Action of Steroid Hormones"; Pergamon Press, N. York; 1961; p.20.
6. Wiechert R.; et al.; Arzneimittelforschung 17; 1103; (1967).
7. Foye, W.O.; "Principios de Química Farmacéutica"; 1a. Ed.; Edit. REVERTÉ; España; (1988).
8. Goodman G. A.; Gilman L. S.; "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica"; 8a. Ed.; Edit. Panamericana; México; p. 1362-1382; (1994).
9. Lietter, M.; "Farmacología Experimental y Clínica"; 7a. Ed.; Edit. EL ATENEO; Argentina; (1988).
10. Bratoeff E.; Trejo A.; Hernández J.; Sanchez P.; "Síntesis de derivados del pregnano con un grupo metilo en posición-16"; Revista Mexicana de las Ciencias Farmacéuticas; Vol. 22, No. 6, p. 14-18, (1992).

11. Tyler, Varro E.; Brady, Lynn R.; Robbers, James E.; "Farmacognosia"; 2a. Ed.; Edit. EL ATENEIO; Buenos Aires; p. 170-173, 184-188; (1979).
12. Ligon, K.; Tesis; "Sintesis de derivados de progesterona con acción antiandrogénica potencial"; UNAM; México; (1978).
13. Glatz B.; et al.; J. Am. Chem. Soc.; 101; 2171; (1971).
14. Bull Soc. Chem. Fr.; 1828; (1961).
15. U.S.P.; 3, 104, 246; Chem. Abs.; (1963).
16. Payne, B.G.; Leming, P.; Williams, P.; J. Org. Chem.; 26; 659; (1961).
17. Fieser, Louis F.; Rigaudy, Jaen; J. Am. Chem. Soc.; 74; 5362; (1952).
18. Shapiro, E.; et al.; J. Med. Pharm. Chem.; 5; 975; (1962).
19. Fieser, Louis F.; Fieser, Mary; "Reagents for organic synthesis"; Vol. I and IV; A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION, JOHN WILEY & SONS; U.S.A.; p. 132-133, 216-217; (1974).