



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química

42.  
2ej

SÍNTESIS DE 6 - CLORO - 3, 3, 20, 20 - DIETILENDIOXI - 1  
(2 - HIDROXIETIL) - 17  $\alpha$  - HIDROXI - 4, 6 - PREGNADIENO

T E S I S

Que para obtener el título de

Q U I M I C O

P r e s e n t a

*Eliseo Sauza Belmont*



México 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 ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE:	Dra. MARTHA ALBORES VELASCO
VOCAL:	Dra. ROCIO POZAS HORCASITAS
SECRETARIO:	Dr. EUGENE A. BRATOEFF TITEFF
1er. SUPLENTE	M.C. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET
2do. SUPLENTE	Q. ALEJANDRINA ACOSTA HUERTA

Sitio donde se desarrollo el tema:

Departamento de Química Farmacéutica y Productos Naturales, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química.

Asesor del Tema: Dr. Eugene A. Bratoeff Titeff Eugene A. Bratoeff

Sustentante: Eliseo Sauza Belmont Eliseo

**" EN MEMORIA A MIS PADRES "**

**PADRES, QUIERO DARLES LAS GRACIAS, EN ESPECIAL, POR DARMELA VIDA ASI COMO HABERME APOYADO EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES DE MI VIDA, SINTIENDO SU APOYO EN LOS MOMENTOS EN QUE MAS LOS NECESITE, COMO FUE A LA HORA DE TOMAR MIS DECISIONES. NO TENGO PALABRAS PARA DECIRLES LO QUE SIENTO POR USTEDES, Y AUNQUE YA NO ESTAN --- CONMIGO, SIEMPRE LOS LLEVO PRESENTES EN MI CORAZON. EN DONDE QUIERA QUE ESTEN.--**  
**" GRACIAS GLORIA Y ANICETO "**

**" A MI ASESOR "**

DR. EUGENE A. BRTOEFF LE AGRADEZCO HABERME PERMITIDO REALIZAR ESTE TEMA CON USTED , GRACIAS POR SUS CONSEJOS Y CONOCIMIENTOS QUE ME TRASMITIO DURANTE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO QUE SIN SU APOYO NO HUBIESE PODIDO REALIZAR. PERO TAMBIEN QUIERO DARLE LAS GRACIAS POR SU AMISTAD, QUE VALE MAS QUE TODO EN LA VIDA, CREO QUE LOS HECHOS VALEN MAS QUE MIL PALABRAS Y SOLO ME QUEDA DECIRLE. " GRACIAS " .

**" AL JURADO "**

ANTES QUE NADA QUIERO AGRADECER, LA SATISFACCION QUE ME DIERON POR HABERME AYUDADO A SACAR ADELANTE ESTE TRABAJO, YA QUE SU AYUDA ME FUE MUY UTIL Y GRACIAS - POR SU APOYO.

**" A MIS MAESTROS "**

QUIERO DARLES LAS GRACIAS POR HABERME TRASMITIDO SUS CONOCIMIENTOS Y CONSEJOS, POR SU ESFUERZO Y LA PACIENCIA QUE TUVIERON AL IRME GUIANDO.

AL DR. RAFAEL CASTILLO LE ESTOY MUY AGRADECIDO POR TODOS LOS CONSEJOS QUE ME -- DIO DURANTE LA REALIZACION DE ESTE TEMA.

**" A MIS HERMANOS "**

QUIERO DARLES LAS GRACIAS POR HABERME BRINDADO SU CARIÑO, APOYO MORAL Y ECONOMICO DESINTERESADAMENTE, PARA PODER REALIZAR MIS ESTUDIOS. EN ESPECIAL A ----  
**" FEDERICO, ROBERTO, MIGUEL Y Ma. TERESITA "**.

**" A MIS AMIGOS "**

GRACIAS POR SU AMISTAD QUE SIEMPRE FUE SINCERA, Y QUE EL TIEMPO QUE PASAMOS JUNTOS, FUE UNA ETAPA MUY BONITA DENTRO DE MI VIDA. RAFAEL, CARLOS, ABEL, MARIA ---  
**FELIX Y MARGARITA.**

**" A MI ESPOSA E HIJO "**

GRACIAS POR DARMER LA SATISFACCION DE TENER UNA FAMILIA TAN HERMOSA Y UNIDA, POR SU CARINO, SU CONFIANZA Y COMPRESION QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO. YA QUE EL -- TENERLOS A MI LADO HA SIDO LA ALEGRIA MAS GRANDE DE MI VIDA, GRACIAS POR LA DICHA Y EL CARINO COMPARTIDOS EN ESTE TIEMPO. " PARA USTEDES MARGARITA ESPERANZA Y WILLIAM "

LA VIDA ES COMO UNA ROSA, Y LO QUE LA HACE MAS HERMOSA ES EL TIEMPO Y EL AMOR -- QUE LE HAS DEDICADO A ELLA.

SINTESIS DE 6-CLORO-3,3,20,20-DIETILENDIOXI-1-(2-HIDROXIETIL)-17 $\alpha$ -HIDROXI-4,6-PREGNADIENO.

## C O N T E N I D O

	Página
INTRODUCCION -----	1
GENERALIDADES -----	4
DISCUSION -----	13
CONCLUSION -----	23
PARTE EXPERIMENTAL -----	25
ESPECTROSCOPIA -----	37
BIBLIOGRAFIA -----	56

INTRODUCCION.

Los esteroides son compuestos que contienen un esqueleto del tipo perhidrociclopentano fenantreno I (vease pagina 7) y tienen una gran variedad de compuestos de origen natural. Se encuentran los esteroides representados en la naturaleza-- por sitosterol II (pagina 7), los ácidos biliares III (pagina 7), las hormonas sexuales tales como la testosterona IV (pag. 7) y la progesterona V (pag. 7), los adrenocorticoles, las sapogeninas, algunos alcaloides y otros compuestos de menor importancia (1).

El estudio de los esteroides desde sus inicios hasta la fecha, ha sido sin duda estimulado por la diversidad de aplicaciones que tienen los esteroides en la ciencia médica, --- amén de 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 los esteroides presentando propiedades químicas complejas.

Los andrógenos son particularmente un grupo complejo de hormonas sexuales masculinas y, curiosamente, los antiandrógenos son compuestos, generalmente de tipo esteroideal, que presentan antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción por lo que, como fármacos, tienen aplicación en varios tipos de cáncer y otras enfermedades.

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

Actualmente el antiandrógeno más potente que se conoce -

es el acetato de ciproterona VI (pag.7)(3); sin embargo este fármaco, presenta efectos adversos que limitan su uso en el tratamiento de pacientes del sexo masculino, por lo que la investigación se ha dirigido hacia el desarrollo de nuevos fármacos que presentan el mínimo de efectos progestacionales.

Con el análisis de la relación entre la estructura molecular y la actividad biológica del acetato de ciproterona VI (pag. 7) y algunos compuestos análogos, se ha observado que la actividad antiandrogénica se debe, en parte, a la presencia de un grupo  $\alpha$ -ciclometileno (ciclopropilo) en los carbonos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, dobles enlaces entre C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, un sustituyente electronegativo en C<sub>6</sub> y el grupo alfa-acetoxi en C<sub>17</sub>; los cuales en conjunto, hacen relativamente más plana la molécula esteroideal.

Se ha observado también que la planaridad de la molécula de esteroide eleva la actividad biológica debido a que permite la formación más rápida del complejo esteroide-receptor (4).

Con base en lo anterior, el presente trabajo se hizo con el objeto de obtener un derivado de la progesterona V (pag. 7) más plano, que permita evaluar la actividad antiandrogénica de los grupos etilendioxi en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub> y dobles enlaces en las posiciones C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>. Así se obtuvo un nuevo derivado de la progesterona, el compuesto XXVIII (pag. 15) que se caracteriza por la presencia de dos grupos etilendioxi en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub>, un grupo hidroxilo en C<sub>17</sub> y dobles enlaces en C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>.

GENERALIDADES

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

Estos compuestos son secretados, no sólo por los testículos, sino también por los ovarios y la corteza suprarrenal. Dentro de los andrógenos naturales el más potente es la testosterona 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 en la elaboración de andrógenos. La síntesis de éstos, en los testículos, se regula por la hormona (LH) en las células de Leydig y por la hormona folículo estimulante (FHS) en el epitelio germinal (3).

Los antiandrógenos son sustancias químicas, generalmente esteroides sintéticos, aunque también se encuentran de origen endógeno, que reducen los efectos biológicos de los andrógenos en los órganos blancos, sensibles a éstos. Esto se debe principalmente al carácter antagónico competitivo de los antiandrógenos frente a los andrógenos naturales para -- enlazarse con la misma proteína receptora. Sin embargo, puede deberse también a la modificación de la entrada de la --- testosterona IV a la célula o a la inhibición de su conversión a su forma activa;  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DTH) (3).

Debido a la competencia entre andrógenos y antiandrógenos para unirse al mismo receptor, se ha observado, al administrar antiandrógenos a animales de laboratorio y al hombre, que sus órganos sexuales disminuyen en tamaño y en su --

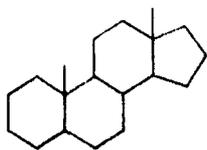
función secretora. Por esta razón, estos compuestos se utilizan como fármacos en el tratamiento efectivo de varias enfermedades en especial; el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vello, la virilización en mujeres y la pubertad precoz en niños (5).

Aunque anteriormente los estrógenos, hormonas sexuales femeninas, como el estradiol VII (pag. 8) se utilizaban en el tratamiento de enfermedades producidas por la alteración del nivel de andrógenos no se consideran como antiandrógenos ya que su acción contrarresta el estímulo androgénico de la hormona luteinizante (LH) es decir, inhiben en forma antagonotrópica la producción de testosterona, mientras que los antiandrógenos antagonizan a los andrógenos en el mismo tejido blanco.

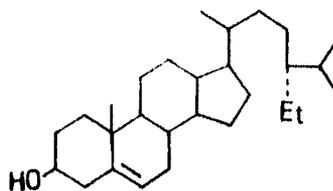
Existen básicamente dos formas de sintetizar un esteroide antiandrogénico.

1) Produciendo cambios en la estructura de la testosterona IV de manera que se obtenga un efecto antagónico, es decir que el compuesto sintetizado interaccione con el receptor, sin producir efectos androgénicos, bloqueando la formación del complejo andrógeno-receptor.

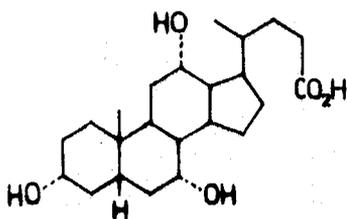
2) Modificando la molécula de la progesterona V con el fin de producir una separación en las actividades progestacional y antiandrogénica; pues la progesterona tiene cierto carácter antiandrogénico pero por sus efectos progestacionales no puede ser utilizada.



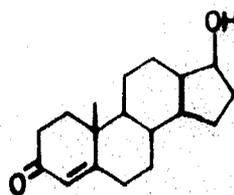
I



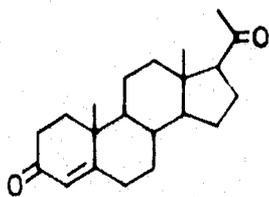
II



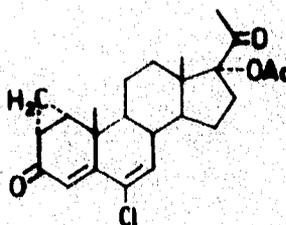
III



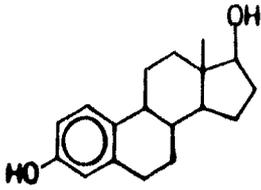
IV



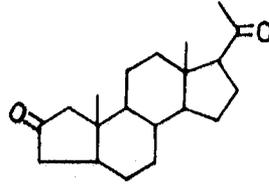
V



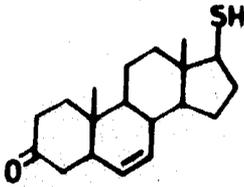
VI



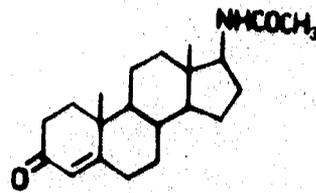
VII



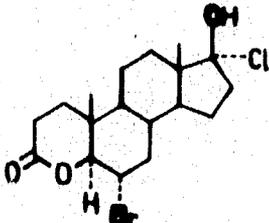
VIII



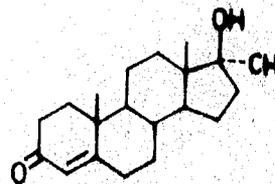
IX



X



XI



XII

Muchos de los compuestos antiandrogénicos sintéticos se han obtenido mediante una modificación de la progesterona - entre ellos se encuentran la A-norprogesterona VIII (pag.8) la testosterona IV, compuestos con heteroátomos en la molécula tal como IX, X (pag. 8) y modificaciones más complejas de la molécula de testosterona XI, XII y XIII (pag. 8 y 11)

La modificación más efectiva de la molécula de progesterona, es la introducción de un grupo  $\alpha$ -ciclometileno(ciclopropilo) en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub>. Dentro de este tipo de compuestos, el representante más efectivo es el acetato de ciproterona VI, único antiandrógeno de uso actual como medicamento. Este compuesto se considera como un derivado del progestágeno -- acetato de clormadiona XIV (pag. 11).

La importancia del grupo  $\alpha$ -ciclometileno (ciclopropilo)- se basa en que el acetato de clormadiona sólo alcanza una actividad antiandrogénica del 50 al 75% con respecto a la del acetato de ciproterona VI(4).

Se ha observado también que compuestos con diversas estructuras que contienen un grupo nitrilo (-CN) en C<sub>6</sub> XI ( pag. 11) presentan actividad antiandrogénica; por lo que es lógico que un compuesto análogo al acetato de ciproterona - en el cual se sustituya el cloro en C<sub>6</sub> por un grupo ciano, sea un antiandrógeno muy potente.

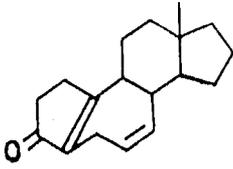
También se han reportado otros derivados de la testosterona o de la progesterona (3) con actividad antiandrogénica entre los más importantes están algunos derivados de la es-

pironalactona XVI (pag. 11), de la espiroxasona XVII (pag. 11) y, en especial aquellos que contienen características semajantes a las del acetato de ciproterona XVIII y XIX -- (pag. 11 y 12).

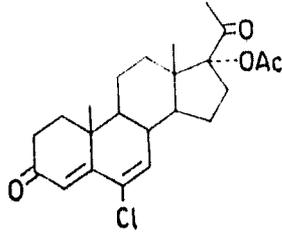
Las pruebas farmacológicas para determinar los efectos antiandrogénicos se basan en la inhibición producida por el compuesto en estudio en relación con el crecimiento inducido por el compuesto en estudio en relación con el crecimiento inducido por el andrógeno natural de próstata y vesícula seminal de ratas castradas (2). Se puede evaluar también el crecimiento de la cresta de pollo, o bien la feminización de fetos de rata macho.

Los resultados de estas pruebas se obtienen pesando los órganos blanco y comparándolos con los de animales testigo.

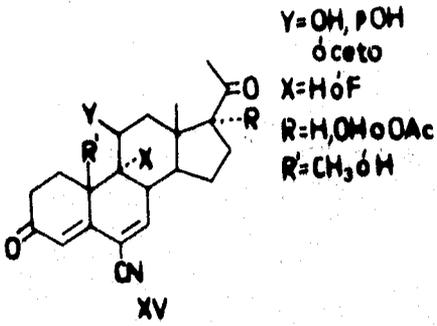
Se han encontrado compuestos no esteroidales tales como la flutamida XX (pag. 12) y su metabolito hidroxilado XXI (pag. 12) que presentan actividad antiandrogénica y se usan en el tratamiento del cáncer prostático (3).



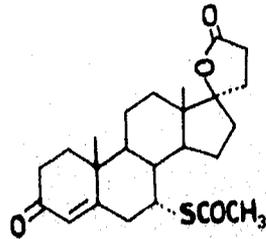
XIII



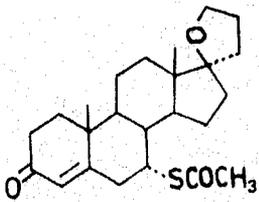
XIV



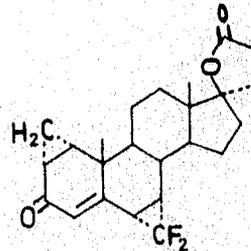
XV



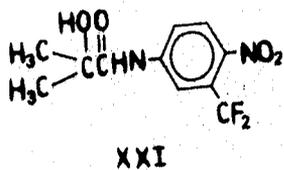
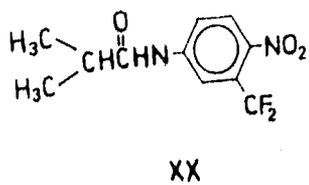
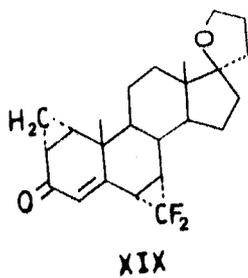
XVI



XVII

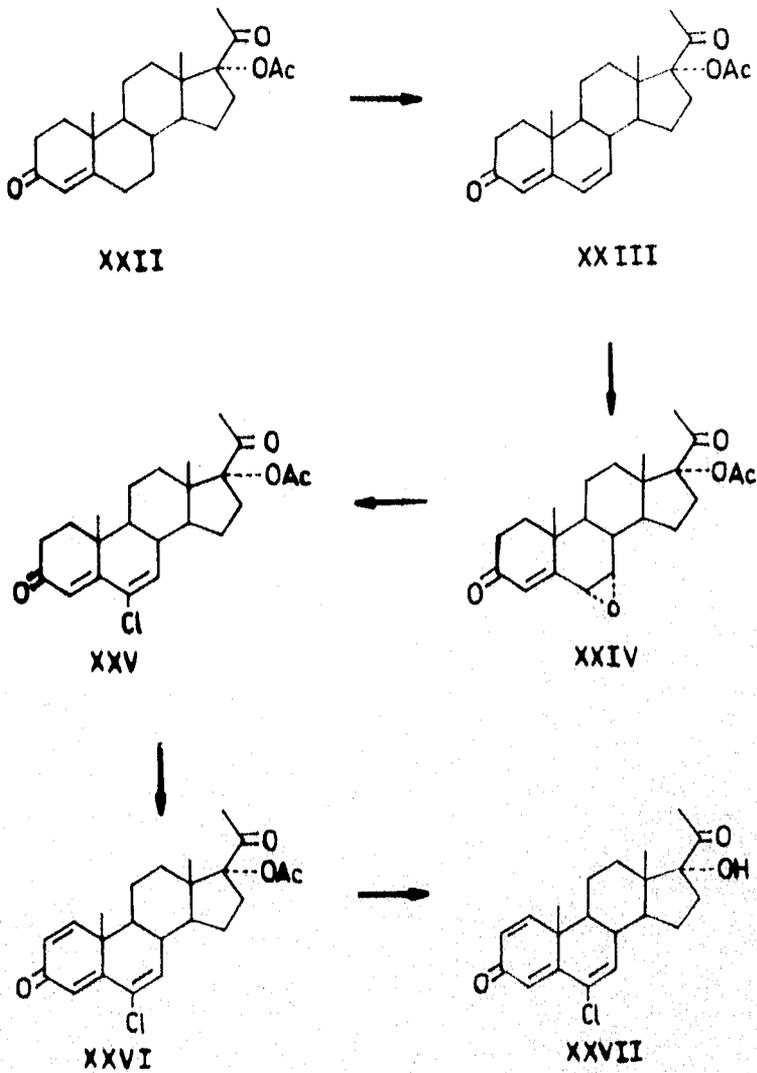


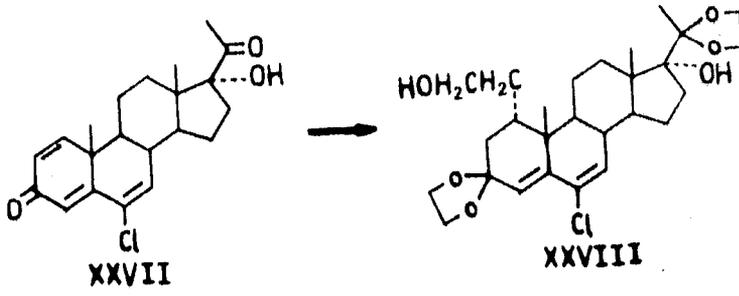
XVIII



## DISCUSSION

## ESQUEMA GENERAL





El uso del acetato de ciproterona VI como fármaco antiandrogénico, justifica el ampliar la investigación dentro de este campo para encontrar nuevos compuestos análogos a él, que sean efectivos antiandrogénicos y que tengan actividad progestacional mínima.

Tomando en cuenta lo anterior se planteó la síntesis de un nuevo análogo. Las modificaciones de la progesterona V se plantearon en base a la relación observada entre la estructura química y la actividad antiandrogénica. Se buscaron modificaciones que hagan a los anillos esteroidales más planos y que tengan las características de polaridad adecuadas.

El uso de la  $17\alpha$ -acetoxiprogesterona XXII (en el esquema general de reacciones pag. 14) como materia prima para la síntesis del 6-cloro-3,3,20,20-dietilendioxi-1-(2-hidroxi-etil)- $17\alpha$ -hidroxi-4,6-pregnadieno XXVIII (pag. 15), se debió a que es una sustancia fácil de adquirir en el mercado y que permite hacerle modificaciones con el fin de obtener un compuesto que concuerde con los requerimientos estructurales para que interactúe con los receptores esteroidales y presente actividad biológica.

El primer paso para la obtención del 6-cloro-3,3,20,20-dietilendioxi-1-(2-hidroxi-etil)- $17\alpha$ -hidroxi-4,6-pregnadieno XXVIII a partir de la  $17\alpha$ -acetoxiprogesterona XXII, fue la obtención de la dienona de conjugación lineal correspondiente XXIII para lo cual se utilizó como agente oxidante -

el cloranilo(tetracloro p-benzoquinona), que por poseer -- cuatro grupos electroatrayentes tiene un potencial de oxidación alto (7). En vista de que el mecanismo de oxidación requiere la formación del enol, se usó como medio de reacción una mezcla de ácido acético-tolueno en proporción de 4:1 -- respectivamente (8); el primero para favorecer la formación del enol y el segundo como disolvente de los reactivos; además se eligió el ácido acético ya que el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetracloro-hidroquinona) cristaliza en medio ácido por lo que ayuda a separarlo fácilmente de los productos de reacción. El rendimiento fué del 70% y la dienona se caracterizó por presentar una  $\lambda$  más de 285 nm, en su espectro de absorción UV. En el espectro de infrarrojo se observaron -- las siguientes bandas; 1650  $\text{cm}^{-1}$  producida por el carbonilo de la cetona  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  insaturadas; 1650 y 1625  $\text{cm}^{-1}$  dadas por vibración del dieno de  $\text{C}_4$  a  $\text{C}_7$ , las dos señales -- en 1730  $\text{cm}^{-1}$  y 1705  $\text{cm}^{-1}$  estan asignados al carbonilo del grupo acetoxi y al grupo ceto en  $\text{C}_{20}$  respectivamente. En el espectro de resonancia magnética nuclear los dos singuletes centrados 0.8 ppm (3H) y 1.1 ppm (3H) se asignaron a los metilos angulares  $\text{C}_{18}$  y  $\text{C}_{19}$  respectivamente, las dos señales -- agudas en 2.0 ppm (3H) y 2.1 ppm (3H) son indicativas del metilo en  $\text{C}_{21}$  y el grupo acetoxi en  $\text{C}_{17}$  respectivamente, el proton vinílico en  $\text{C}_4$  aparece como un singulete en 5.5 ppm -- (1H), los dos protones vinílicos en  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$  siendo magnéticamente equivalentes aparecen como un singulete en 6.1 ppm -- (2H).

El siguiente paso fué la formación del epóxido XXIV (pag. 14) que se llevó a cabo usando ácido m-cloro perbenzoico<sup>(9)</sup> como agente oxidante, y como disolvente el benceno ya que -- favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular en el ácido m-cloro perbenzoico y así facilita la adición -- electrofílica <sup>(10)</sup> del átomo de oxígeno a la doble ligadura entre C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub> por un mecanismo concertado. El compuesto deseado XXIV se obtuvo con un rendimiento de 95%; éste se caracterizó por presentar en su espectro de UV una  $\lambda$  máx de -- 243 nm, típico de la enona cíclica esteroideal. En el espectro de infrarrojo se observaron las siguientes bandas; 1675-- cm<sup>-1</sup> producida por el carbonilo en C<sub>3</sub>  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado; 1250-- cm<sup>-1</sup> dada por la parte etérea del acetoxi en C<sub>17</sub> y por el -- apóxido en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. El espectro de resonancia magnética nuclear mostró dos dobletes característicos de un sistema A,B- producido por el acoplamiento de los hidrógenos en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>.. a 3.6 ppm (1H) con J=6 Hz; y 3.3 ppm (1H) con J=6 Hz respectivamente.

El siguiente paso fué la formación del 17  $\alpha$  -acetoxi-6--- cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona XXV (pag. 14). Se logró --- abriendo el apóxido XXIV burbujeando a una solución del mismo en cloroformo, HCl gaseoso y seco; obteniéndose como intermediario la clorhidrina que con el medio ácido y un ligero calentamiento, se deshidrata <sup>(11)</sup> dando el producto deseado con un rendimiento del 76.8%. Este compuesto mostró en el espectro de UV una  $\lambda$  máx de 285 nm típica de un sistema --- 4,6-dien-3-ona. El espectro de infrarrojo presentó las si---

siguientes bandas;  $1660\text{ cm}^{-1}$  y  $1630\text{ cm}^{-1}$  dadas por el carbono conjugado en la posición  $C_3$  y por el dieno conjugado de  $C_4$  a  $C_7$ ;  $750\text{ cm}^{-1}$  debida a la unión C-Cl en  $C_6$ . El espectro de resonancia magnética nuclear mostró un singulete centrado en 6.5 ppm (2H) que se asignó a los dos hidrógenos vinílicos en  $C_4$  y  $C_7$ .

El siguiente paso fue la deshidrogenación de XXV en las posiciones 1 y 2 para lo cual se utilizó D.D.Q. (2,3-dicloro 5,6-diciano-benzoquinona) como agente oxidante (12,13). Se ha observado que este reactivo es específico para deshidrogenar preferentemente las posiciones 1 y 2.

La reacción se llevó a cabo usando dioxano seco como disolvente en lugar de benceno. El producto XXVI (pag.14) se separó de la mezcla de reacción por medio de una columna empacada con alúmina neutra, eluyéndolo con acetato de etilo y quedando en la columna del D.D.Q. reducido (2,3-dicloro5,6-diciano-hidroquinona). El rendimiento fué del 77%.

El espectro ultravioleta de XXVI presentó tres máximos; el primero a 235 nm, asignado al sistema 1-en-3-ona; el segundo a 260 nm, característica para el sistema 4-en-3-ona; y el tercero a 300 nm correspondiente al sistema 1,4,6-tri-en-3-ona. En el espectro de infrarrojo se obtuvieron las siguientes bandas;  $1665\text{ cm}^{-1}$  propia del carbonilo en  $C_3$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , conjugado;  $1650\text{ cm}^{-1}$  producida también por el carbonilo en  $C_3$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ , conjugado; y  $1625\text{ cm}^{-1}$  debida a las uniones  $\pi$  entre carbono-carbono. En el espectro de resonancia

cia magnética nuclear aparecieron dos dobletes centrados en 6.9 ppm (1H) y el otro en 6.2 ppm (1H) correspondientes a los protones en C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> respectivamente ambos con una constante de acoplamiento de 15 Hz. El singulete en 6 ppm (1H) está asignado al proton vinílico en C<sub>4</sub>; el proton vinílico en C<sub>7</sub> aparece en 6.2 ppm sobrepuesto con la señal del hidrógeno en C<sub>2</sub>.

El siguiente paso fué la hidrólisis del grupo acetoxi en C<sub>17</sub> del compuesto XXVI. Esta hidrólisis se llevó a cabo de la manera usual, es decir, con hidróxido de sodio en metanol acuoso a reflujo. No fué necesario emplear una hidrólisis en condiciones más suaves, debido a que no existían --- otros grupos vulnerables en la molécula. La base (el hidróxido de sodio) favorece la hidrólisis del éster ya que, proporciona la especie fuertemente nucleofílica (OH<sup>-</sup>) que se necesita para que se lleve a cabo la reacción.

El producto XXVII (pag. 14) se obtuvo con un rendimiento del 70%. Este compuesto mostró en el espectro de ultravioleta las siguientes bandas;  $\lambda$  máx a 235 nm asignada al sistema 1-en-3-ona,  $\lambda$  máx 256 nm características para el sistema 4-en-3-ona, y una  $\lambda$  máx 298 nm debido al sistema 1,4,6-----trien-3-ona. El espectro de infrarrojo aparecieron las siguientes bandas; 3450 cm<sup>-1</sup> asignada al grupo hidroxilo en --- C<sub>17</sub>; 1665 cm<sup>-1</sup> producida por el carbonilo en la posición -- C<sub>3</sub>, típica de los carbonilos  $\alpha$ ,  $\beta$  -  $\alpha'$ ,  $\beta'$  conjugados; -- 1650 cm<sup>-1</sup> para la otra conjugación  $\alpha$ ,  $\beta$  -  $\gamma'$ ,  $\delta'$  del carbonilo en C<sub>3</sub> y 1625 cm<sup>-1</sup> producida por el doble enlace en C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> y

C<sub>6</sub>. El espectro de resonancia magnética nuclear mostró un singulete en 3.18 ppm (1H) que desaparece con D<sub>2</sub>O y que corresponde al proton del alcohol.

El último paso de esta ruta sintética, fué la obtención del compuesto XXVIII (pag. 15) a partir del compuesto hidrolizado XXVII. La formación del compuesto final XXVIII no se pudo efectuar a partir del derivado acetoxi XXVI debido al impedimento estérico del grupo acetoxi sobre el carbonilo en C<sub>20</sub>, se ha visto en nuestro laboratorio que el grupo carbonilo en C<sub>20</sub> no da ninguna reacción típica para un grupo ceto en la presencia del grupo acetoxi en C<sub>17</sub>. Por esta razón para disminuir el impedimento estérico sobre el carbonilo en C<sub>20</sub> se efectuó la hidrólisis del grupo acetoxi en C<sub>17</sub>. La reacción se efectuó con etilenglicol, ortoformiato de metilo y el alcohol libre XXVII en tolueno (15), al producto de esta reacción se hizo pasar por una columna de la cual se aisló el compuesto deseado XXVIII.

Este compuesto presentó en el espectro de ultravioleta una  $\lambda$  máx a 246 nm característica para este tipo de cromóforo. En el espectro de infrarrojo el compuesto XXVIII presentó las siguientes bandas; 3500 cm<sup>-1</sup> asignada a los OH en C<sub>17</sub> y del grupo hidroxietil en C<sub>1</sub>; 2960 cm<sup>-1</sup> de los grupos CH<sub>3</sub>- y -CH<sub>2</sub>-, 1660 cm<sup>-1</sup> producida por las dobles ligaduras en C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>; 1100 cm<sup>-1</sup> propia del grupo etilendio

xi en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub> y la señal de 750 cm<sup>-1</sup> para el enlace C-Cl en C<sub>6</sub>. El espectro de resonancia magnética nuclear mostró un -- singulete en 5.8 ppm (2H) asignado a los dos protones viníli cos en C<sub>4</sub> y C<sub>7</sub>; el multiplete centrado en 3.8 ppm (8H) es in dicativo para los ocho hidrógenos de los dos grupos etilen-- dioxo en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub>; el singulete en 3.3 ppm (2H) corresponde a los dos hidrógenos magneticamente equivalentes del grupo - hidroxietil en C<sub>1</sub>.

CONCLUSION

Se sintetizó un nuevo derivado XXVIII de la progesterona cuyas características principales son la introducción de -- dos grupos voluminosos etilendioxi en posiciones C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub>, - un grupo hidroxietil en C<sub>1</sub> y dobles ligaduras en C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>. - La actividad antiandrogénica de éste compuesto nuevo XXVIII actualmente se está evaluando.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión (pf) se determinaron en los aparatos "Fisher-Jones" y Buchi-SMP-20 y no están corregidos.

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

Las rotaciones específicas  $[\alpha]_D^{20}$  se determinaron en un polarímetro digital Perkin Elmer 241. Los disolventes usados fueron metanol para los dos primeros compuestos y cloroformo para los demás.

Los espectros de infrarrojo (IR) se corrieron sobre pastillas de bromuro de potasio y suspensión de nujol, en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro Varian EM 390, en deuterio-cloroformo, con tetrametilsilano como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en ppm.

La cromatografía en placa fina se efectuó usando gel de sílice Merck GF 254.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice-Merck, o bien en alúmina neutra.

17  $\alpha$ -ACETOXI-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA (XXIII).

A 4g (10.75 mmol) de 17  $\alpha$ -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona - XXII, se adicionaron 2.8 g (11.38 mmol) de cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona), 32 ml de ácido acético glacial y 8 ml de tolueno anhidro; la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por dos horas.

Esta mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua, se filtró el cloranilo reducido (2,3,5,6-tetraclorohidroquinona) con ayuda del vacío, y el filtrado se vertió sobre hielo. La mezcla anterior se extrajo seis veces con cloroformo (volumen total 100 ml.) y se lavó esta fase con 50 ml de sosa al 11% (P/V) fría; posteriormente se extrajo al producto nuevamente con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua varias veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor.

El residuo sólido se recrystalizó de acetato de etilo - éter isopropílico, se filtró y se lavó con éter isopropílico. Se obtuvieron de esta forma 2.8g de 17  $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona correspondientes al 70% del rendimiento teórico.

El compuesto XXIII se identificó con los siguientes datos:

p. f. = 224-226°C. U.V.:  $\lambda$  máx = 285 nm  $\left| \alpha \right|_{20}^D = -40.7$  M:m/e  
 370. I.R.: 2960  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_2$ -), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_{17}$ ),  
 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_{20}$ ), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_3$ ), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (C=C en  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ), 1450 y 3175  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -), 1250 C-O en  $\text{C}_{17}$ .-

R.M.N.: 6.1 ppm s(H en C<sub>6</sub>, H en C<sub>7</sub>), 5.65 ppm s(H en C<sub>4</sub>), -  
2.05 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>23</sub>), 2.0 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>21</sub>), 1.1 ppm s(CH<sub>3</sub>  
en C<sub>19</sub>), 0.7 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>18</sub>).

17  $\alpha$ -ACETOXI-6,7  $\alpha$ -EPOXI-4-PREGNEN-3,20-DIONA XXIV).

A una suspensión con agitación y reflujo de 2g (5.4 mmol) de 17  $\alpha$ -acetoxi-4,6-pregnadien-3,20-diona XXIII en 10 ml de benceno, se añadió en un lapso de 30 minutos una solución de 2.5g (14.5 mmol) de ácido m-cloro perbenzoico en 30 ml de benceno, finalizada la adición, se reflujo la mezcla de reacción por dos horas más. Después se enfrió a 30 °C, se llevó a un volumen de 50 ml con acetato de etilo, se lavó con una solución de hidróxido de sodio en agua al 5% (P/V) fría; la capa acuosa se extrajo cinco veces más con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló totalmente en rotavapor el disolvente. El sólido resultante se recrystalizó de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano; se filtró y se lavó con hexano. Se obtuvieron 1.97g correspondientes al 95% del rendimiento teórico.

El compuesto XXIV se caracteriza por las siguientes propiedades:

p.f. = 165-168 °C de cristales de acetato de etilo-éter isopropílico-hexano y 240-243 °C cristales de cloroformo-éter isopropílico-hexano. U.V.:  $\lambda$  máx = 243 nm.  $[\alpha]_{20}^D = -21.7$   
 M: m/e 386. I.R.: 2920  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_{17}$ ) 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_{20}$ ), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_3$ , C=C en  $\text{C}_4$ ), 1480 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-O en  $\text{C}_{17}$  y epóxido entre  $\text{C}_6$  y  $\text{C}_7$ ). R.M.N.: 6.1 ppm s(H en  $\text{C}_4$ ), 3.45 ppm-

30.

d(H en C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>), 2.1 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>23</sub>), 2.02 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>21</sub>), 1.1 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>19</sub>), 1.02 ppm s(CH<sub>3</sub> en C<sub>18</sub>).

17 $\alpha$ -ACETOXI-6 CLORO-4,6-PREGNADIEN-3,20-DIONA XXV.

A una solución de 1.9g (4.9 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-6,7  $\alpha$ -epoxi-4-pregnen-3,20-diona XXIV, disueltos en 38 ml de cloroformo destilado, se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso y seco por un lapso de una hora, con agitación y un baño externo frío. Terminada la adición se agitó a temperatura ambiente por doce horas más.

Una vez transcurrido este tiempo se extrajo con cloroformo cuatro veces. El extracto se lavó con una solución de carbonato de potasio al 20% (P/V) para neutralizar y después se lavó con agua hasta que el agua de lavado se mantuvo en un pH=6. La fase orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en rotavapor.

Al residuo resultante se le agrega éter isopropílico para cristalizar, los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter isopropílico y se seca con la ayuda de vacío. Obteniéndose de esta manera 1.53g de XXV correspondientes al 76% del rendimiento teórico.

El producto se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f.=201-203 °C, cristales de acetato de etilo-éter isopropílico. U.V.:  $\lambda$  máx= 285 nm.  $[\alpha]_{20}^D = -30M$ ; m/e=404. I.R.: 2960  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en  $\text{C}_{20}$ ), 1660  $\text{cm}^{-1}$  y 1620  $\text{cm}^{-1}$  (deldieno conjugado con C=O en  $\text{C}_3$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (CO-O-C en  $\text{C}_{17}$ ), 1460  $\text{cm}^{-1}$  y 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 750  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl en  $\text{C}_6$ ). R.M.N.: 6.55 ppm s(H en  $\text{C}_4$ ), 6.43 ppm s(H en

C<sub>7</sub>), 2.1 ppm s(3H en CH<sub>3</sub> de acetoxi), 2.05 ppm s(H en C<sub>21</sub>),  
1.2 ppm s(H en C<sub>19</sub>), 0.7 ppm s(H en C<sub>18</sub>).

17  $\alpha$ -ACETOXI-6-CLORO-1,4,6-PREGNATRIEN-3,20-DIONA XXVI.

Se disolvieron 2g (4.46 mmol) de 17  $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-4,6-pregnadien-3,20-diona y 2.2g (9.7 mmol) de DDQ (dicloro--diciano quinona) en 200 ml de dioxano anhidro calentando a ebullición bajo reflujo por 21 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se eliminó el disolvente en el rotavapor.

El residuo se disolvió en cloroformo y se pasó por una --columna empacada con 65g de alúmina neutra, usando como eluyente acetato de etilo, colectándose la primera fracción. --Se evaporó el disolvente y el residuo sólido se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico obteniéndose 1.54g que corresponden al 77% del rendimiento teórico. El compuesto XXVI se caracteriza por las siguientes propiedades:

p.f. = 155-157° C. U.V.:  $\lambda$  máx = 235 nm,  $\lambda$  máx = 260 nm,  $\lambda$  máx = 300 nm  $[\alpha]_{20}^D = 45.M: m/e = 402. I.R.: 2925 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3, \text{CH}_2$ )  $1735 \text{ cm}^{-1}$  (acetoxi en  $\text{C}_{17}$ ),  $1720 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{C}_{20}$ ),  $1670 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$  en  $\text{C}_3$ ),  $1625 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$  en  $\text{C}_1, \text{C}_4, \text{C}_6$ ),  $1250 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CO}-\text{O}-\text{C}$  en  $\text{C}_{17}$ ),  $750 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{Cl}$  en  $\text{C}_6$ ). R.M.N.: 7.3 ppm d (H en  $\text{C}_1$ ), 6.5 ppm d (H en  $\text{C}_2$ ), 6.38 ppm s (H en  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_7$ ).

17 $\alpha$ -HIDROXI-6-CLORO-1,4,6 PREGNATRIEN-3,20-DIONA XXVII.

A 2.0g (5.5 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-6-cloro-1,4,6,-pregnatrien-3,20-diona XXVI, en 150 ml de metanol, se le adicionaron 100 ml de una solución de hidróxido de sodio en agua al 2% (P/V); la mezcla resultante se calentó a ebullición bajo reflujo por tres horas. Se enfrió y se extrajo cinco veces con acetato de etilo, después se lavó tres veces con agua - la capa orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo sólido se recrystalizó de acetato de etilo-éter isopropílico. Obteniéndose de esta manera 1.25g del compuesto XXVII - correspondiente al 70% del rendimiento teórico.

El compuesto XXVII se caracteriza por las siguientes --- propiedades:

p.f. = 136-138° C.  $[\alpha]_{20}^D = -11$ . M: m/e = 358. U.V.:  $\lambda_{\text{máx}} = 235$  nm,  $\lambda_{\text{máx}} = 260$  nm,  $\lambda_{\text{máx}} = 300$  nm. I.R.: 3450  $\text{cm}^{-1}$  (DH en C<sub>17</sub>) - 2925  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en C<sub>20</sub>), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O en C<sub>3</sub>), 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C en C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>) 1460  $\text{cm}^{-1}$  y 1375  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 750  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl en C<sub>6</sub>). R.M.N.: 3.18 ppm -- s(OH en C<sub>17</sub>), 7.5 ppm d(H en C<sub>1</sub>), 6.82 ppm s(H en C<sub>4</sub>), 6.5- ppm d(H en C<sub>2</sub>), 2.35 ppm s(H en C<sub>21</sub>), 1.32 ppm s(3H en C<sub>19</sub>) 0.83 ppm s(3H en C<sub>18</sub>).

6-CLORO-3,3,20,20-DIETILENDIOXI-1-(2-HIDROXIETIL)-17 $\alpha$ -HI--  
DROXI-4,6-PREGNADIENO XXVIII.

Se disolvió 0.37g (1.02 mmol) de 17 $\alpha$ -hidroxi-6-cloro-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona XXVIII en 20 ml de tolueno anhidro, se adicionaron después 7.4 ml de etilenglicol anhidro, 11 ml de ortoformiato de metilo anhidro y 37mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 80°C durante veinticuatro horas.

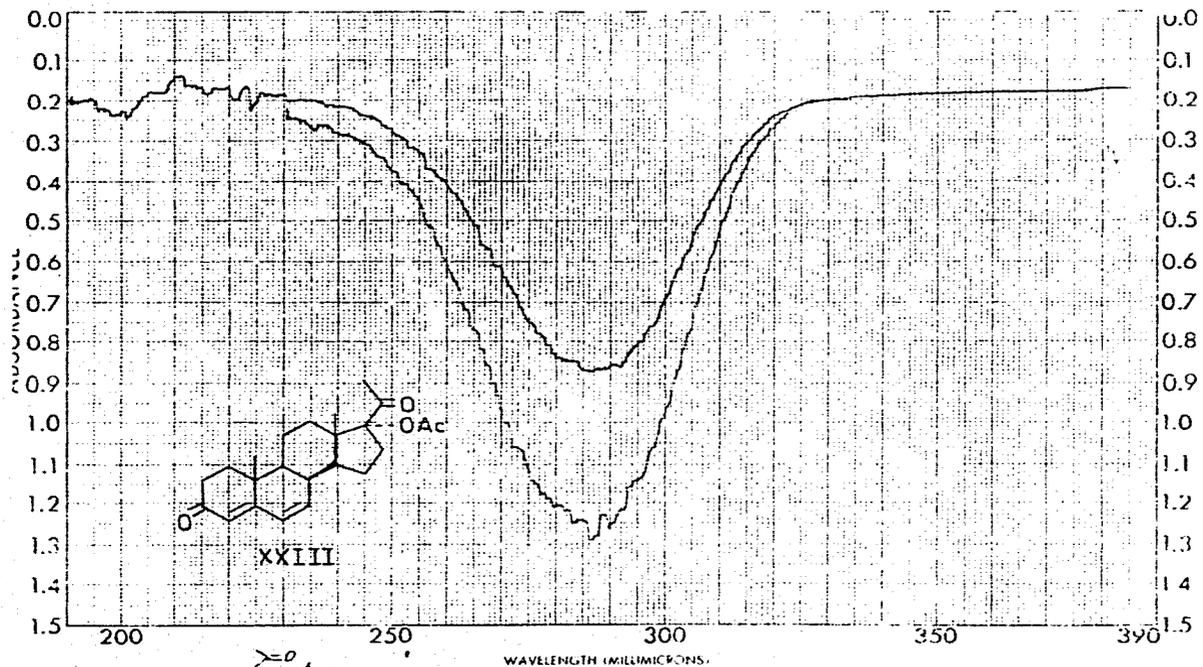
Después de este tiempo se dejó enfriar y se neutralizó con 100mg de acetato de sodio anhidro y se dejó agitar la mezcla por quince minutos más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo seis veces con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente en rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (70/30), obteniéndose 67mg del compuesto XXVIII correspondiente al 13.4% del rendimiento teórico.

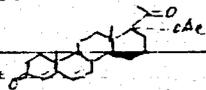
El compuesto XXVIII se caracterizó por las siguientes propiedades:

p.f. = 187-189°C. U.V.:  $\lambda_{\text{máx}}$  = 246 nm. I.R.: 3500  $\text{cm}^{-1}$  (OH en C<sub>17</sub> y el OH del grupo hidroxietil en C<sub>1</sub>), 2960  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=C en C<sub>4</sub> y C<sub>6</sub>), 750  $\text{cm}^{-1}$  (C-Cl en C<sub>6</sub>), 1100  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C-O-C en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub>). R.M.N.: 5.8 ppm s (2H en C<sub>4</sub> y C<sub>7</sub>), 3.8 ppm m (8H de los grupos etilendioxi en C<sub>3</sub> y C<sub>20</sub>), 3.3 ppm s (4H del grupo hidroxietil en C<sub>1</sub>), 1.5 ppm s (3H

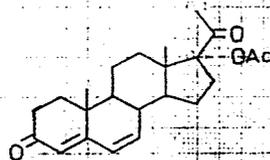
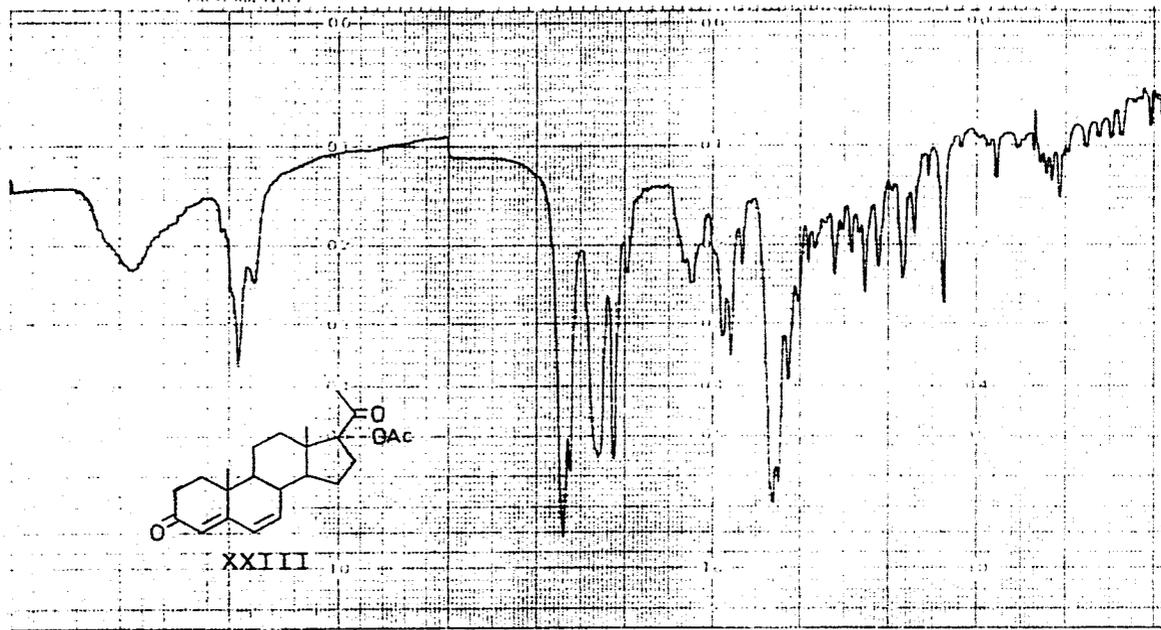
en C<sub>21</sub>), 0.8 ppm s(3H en C<sub>19</sub>), 0.6 ppm s(3H en C<sub>18</sub>).

ESPECTROSCOPIA

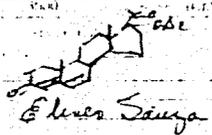


SAMPLE 	CURVE NO. 1786	SCAN SPEED <i>rapid</i>	OPERATOR <i>W. H. L.</i>
ORIGIN <i>Extrato Sanga B.</i>	CONC. <i>2 diluciones. Cuatitlan.</i>	CELL 25	DATE <i>8/27/57</i>
SOLVENT <i>Metanol</i>	CELL PATH 1 cm	REMARKS <i>2 concentraciones</i>	
PART NO. 202 1511 96		PERKIN-ELMER	

PETROBRAS



XXIII



COORDINATE	OXI	
W	Pastella	Chela
P. Do		air

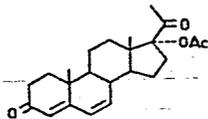
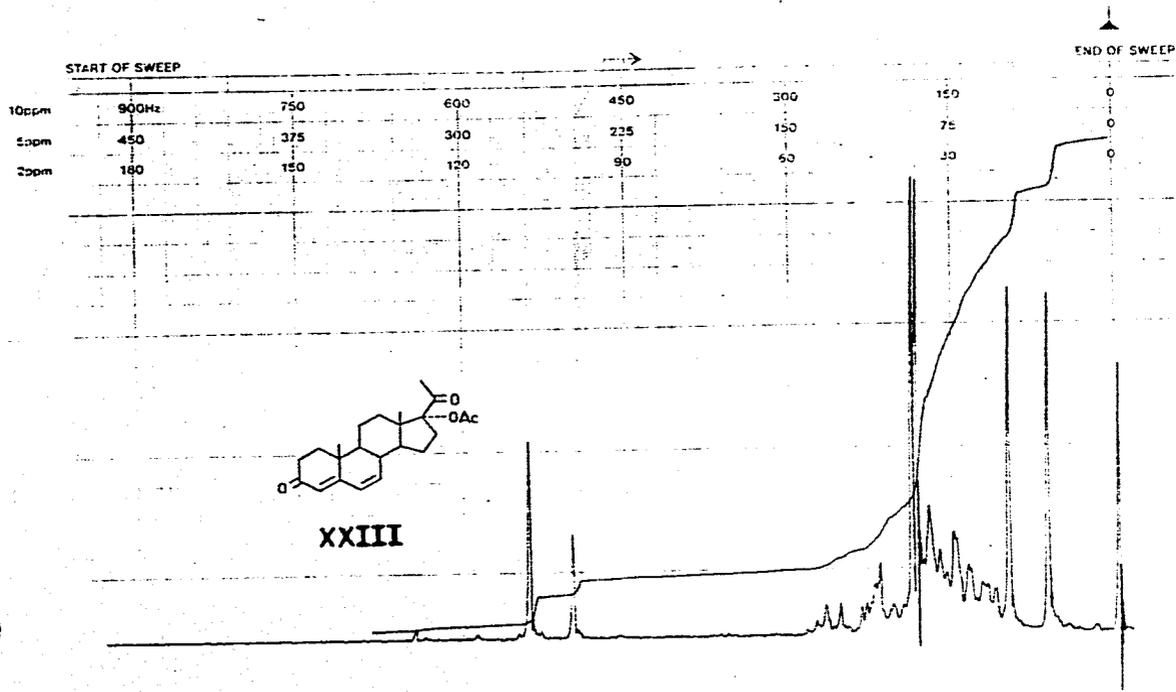
MADE IN U.S.A.

1967-1968 Model 02



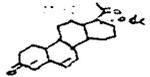
Varian Instrument Division

Palo Alto, California



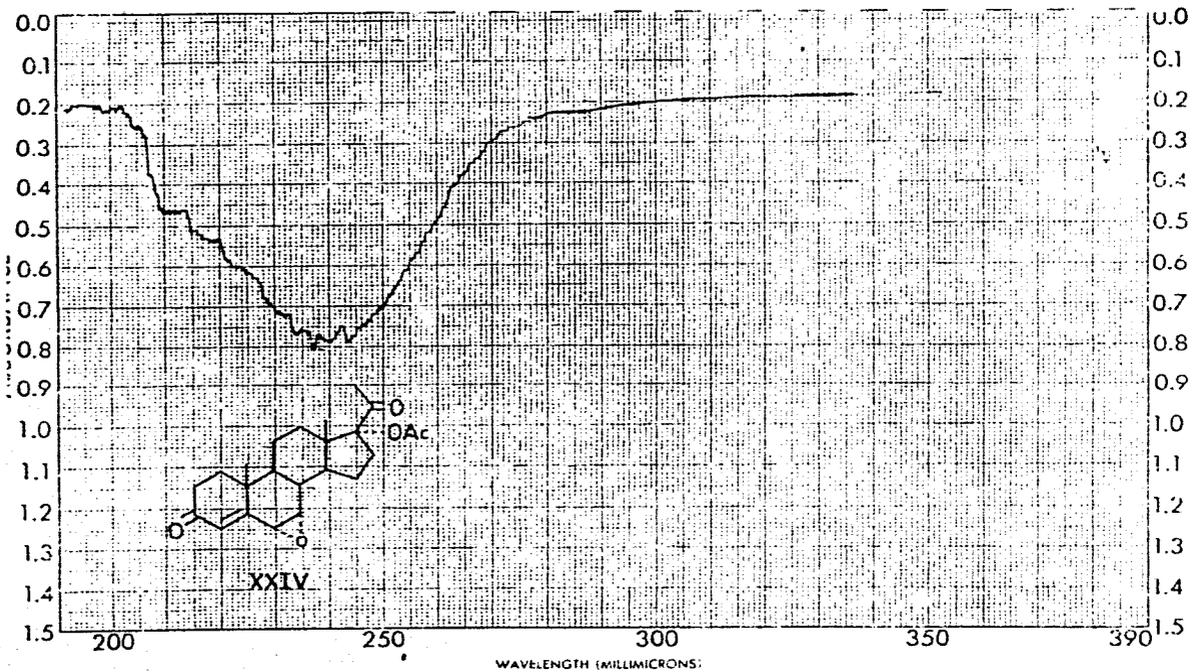
XXIII

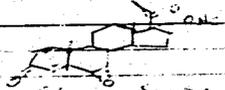
X FOS 2000 J H  
 X A POWER 01 A THI  
 X SAMPLE TOS 0.5 - -  
 X SAMPLE POWER 0.5 - -

  
 CDCl<sub>3</sub>

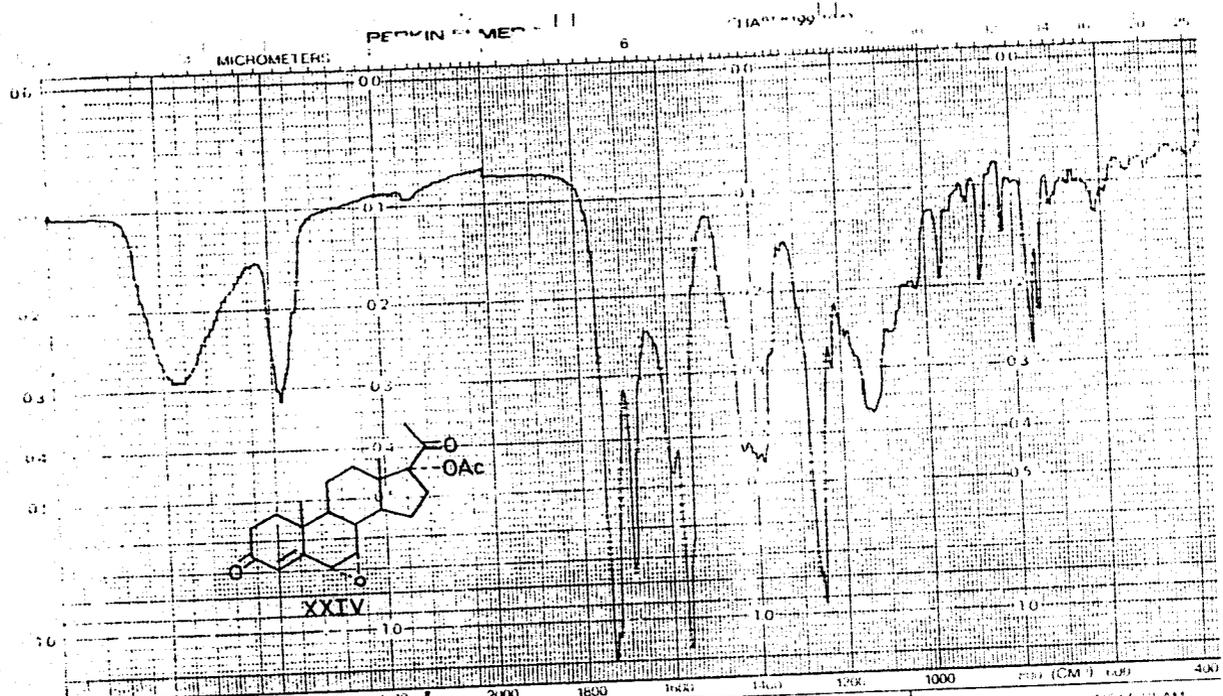
Pini  
 27-11-77

VARIAN INSTRUMENT DIVISION



SAMPLE 	CURVE NO. <u>1737</u>	SCAN SPEED <u>1/2</u>	OPERATOR <u>Strom</u>
ORIGIN <u>ELSED SAUZA</u>	CONC. _____	SLIT <u>25</u>	DATE <u>8-22-52</u>
SOLVENT <u>CHLORIN</u>	CELL PATH <u>1.4cm</u>	REMARKS _____	
REFERENCE <u>ALCOH</u>	PERKIN-ELMER		

PART NO. 202-1511



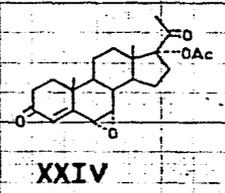
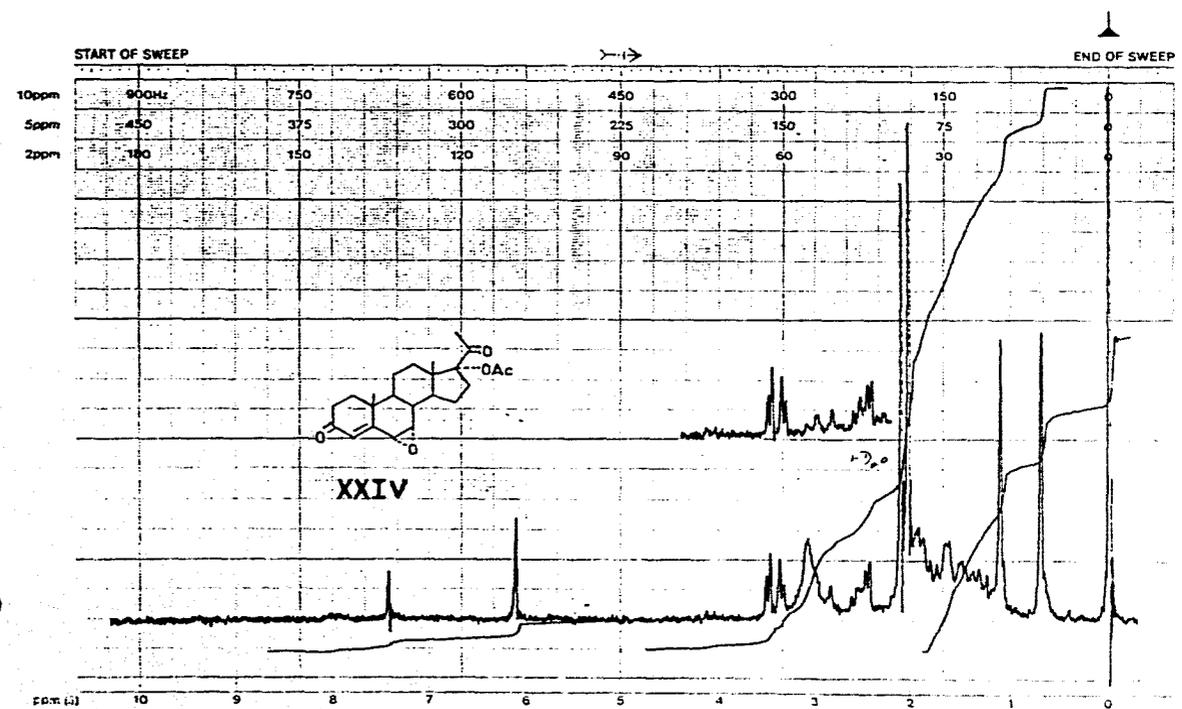
ARSCISSA EXPANSION: $10 \times$	ORDINATE EXPANSION: ABS	SCAN TIME: 12 MULTIPLIER: 1 REFLECTANCE: 10	SINGLE SLAM TIME DRIVE: 12 DATE: May 21, 1958
SAMPLE: <i>XXIV</i> PREP: <i>1000</i>	REMARKS: <i>partially</i>	SOLVENT: <i>CHCl3</i> CONCENTRATION:	CELL PATH: REFLECTOR: <i>215</i>

PRINTED IN U.S.A.

VARIAN INSTRUMENTS DIVISION

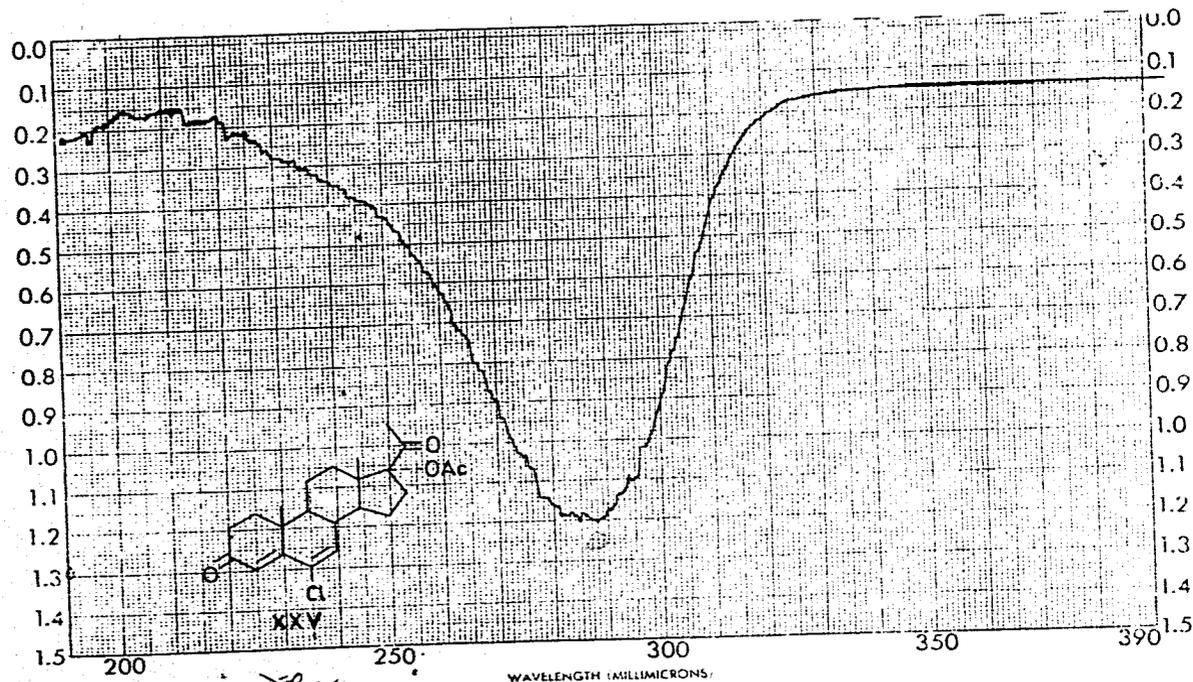


varian instrument division palo alto, california



LOCK FOS. . . . . dpm SPECTRUM AMPL 5 x 1000 SWEEP TIME 5 min NUCLEUS  $^{13}C$  SAMPLE: 2420  
 LOCK POWER. . . . . mg FILTER 0.05 sec SWEEP WIDTH 50 ppm ZERO REF TMS OPERATOR W. J. ...  
 DECOUPLE FOS. . . . . ppm RF POWER 10.0 mg END OF SWEEP 0 ppm SAMPLE TEMP 25°C SOLVENT:  $CDCl_3$  DATE 11/21/61  
 DECOUPLING POWER. . . . . mg SPECTRUM NO. 1122

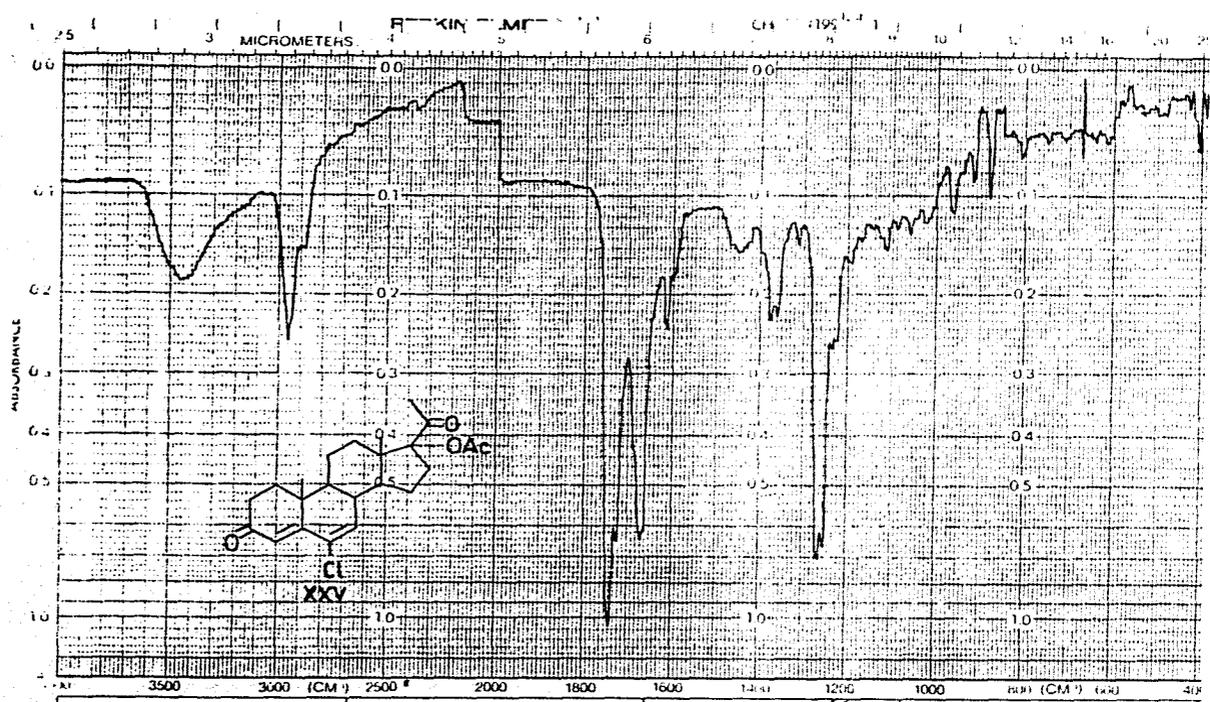
FM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE <chem>CC(=O)OC12CC[C@@]3(C)[C@H]4[C@@H]1CC=C(Cl)C=C4[C@@]23</chem> $\Delta^5$ Et OAc Cl XXXV	CURVE NO. 1789	SCAN SPEED 200	OPERATOR Chet
	CONC.	SLIT 25	DATE 12/09/57
ORIGIN: J. L. Sauer	CELL PATH 1 cm	REMARKS	
SOLVENT: MeOH	REFERENCE MeOH		

PART NO. 202-1511 960

PERKIN-ELMER



ABSCISSA		ORDINATE		SCAN TIME <u>6X</u>	REP SCAN _____ SINGLE BEAM _____
EXPANSION <u>5</u>	EXPANSION <u>5</u>	EXPANSION <u>5</u>	EXPANSION <u>5</u>	MULTIPLIER <u>1</u>	TIME DRIVE _____
SAMPLE <u>120</u>	REMARKS <u>KBr - pastille</u>	SOLVENT _____		OPERATOR <u>Chib</u>	DATE _____
UNIT <u>g</u>	CONCENTRATION <u>Chico Sample</u>	CELL PATH _____		REFERENCE <u>nil</u>	

PRINTED IN U.S.A.

Palo Alto, California

Varian Instrument Division

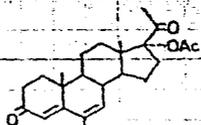


START OF SWEEP



END OF SWEEP

10ppm	900Hz	750	600	450	300	150	0
5ppm	450	375	300	225	150	75	0
2ppm	180	150	120	90	60	30	0



XXV

ppm (δ) 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

LOCK POS \_\_\_\_\_ ppm SPECTRUM AMPL. 200 SWEEP TIME 5

LOCK POWER \_\_\_\_\_ mG FILTER 01

DECOUPLE POS \_\_\_\_\_ ppm DECOUPLE POWER 0.5

DECOUPLING POWER \_\_\_\_\_ mG

END OF SWEEP

OPERATOR *Tina*

DATE 29-IX-77

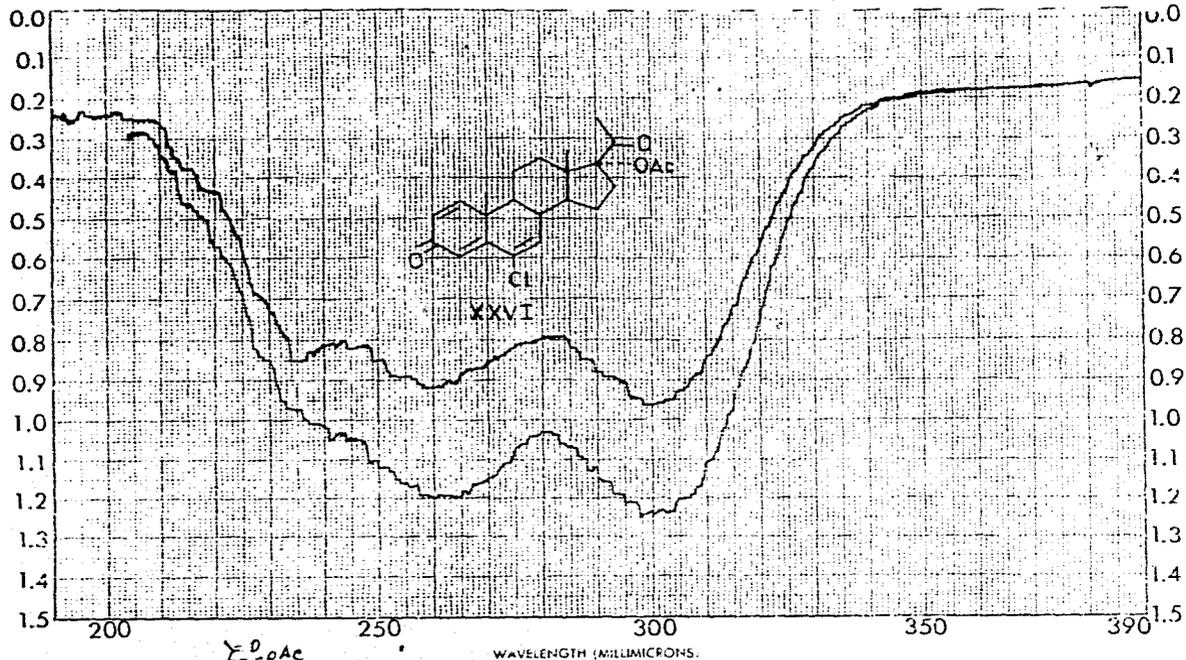
SPECTRUM NO

SAMPLE *XXV*

*THF*

*CDCl<sub>3</sub>*

FM 100 100 MHz NMR SPECTROMETER



 SAMPLE <i>Cl</i>	CURVE NO. <i>1790</i>	SCAN SPEED <i>740</i>	OPERATOR <i>Chick</i>
	CONC. <i>undiluted</i>	SLIT <i>2.5</i>	DATE <i>2/09/87</i>
ORIGIN <i>E. W. S. S. B.</i>	CELL PATH <i>1cm</i>	REMARKS <i>2 concentrations</i>	
SOLVENT <i>H<sub>2</sub>O</i>	REFERENCE <i>MeOH</i>		

PART NO. 202-1511 '85'

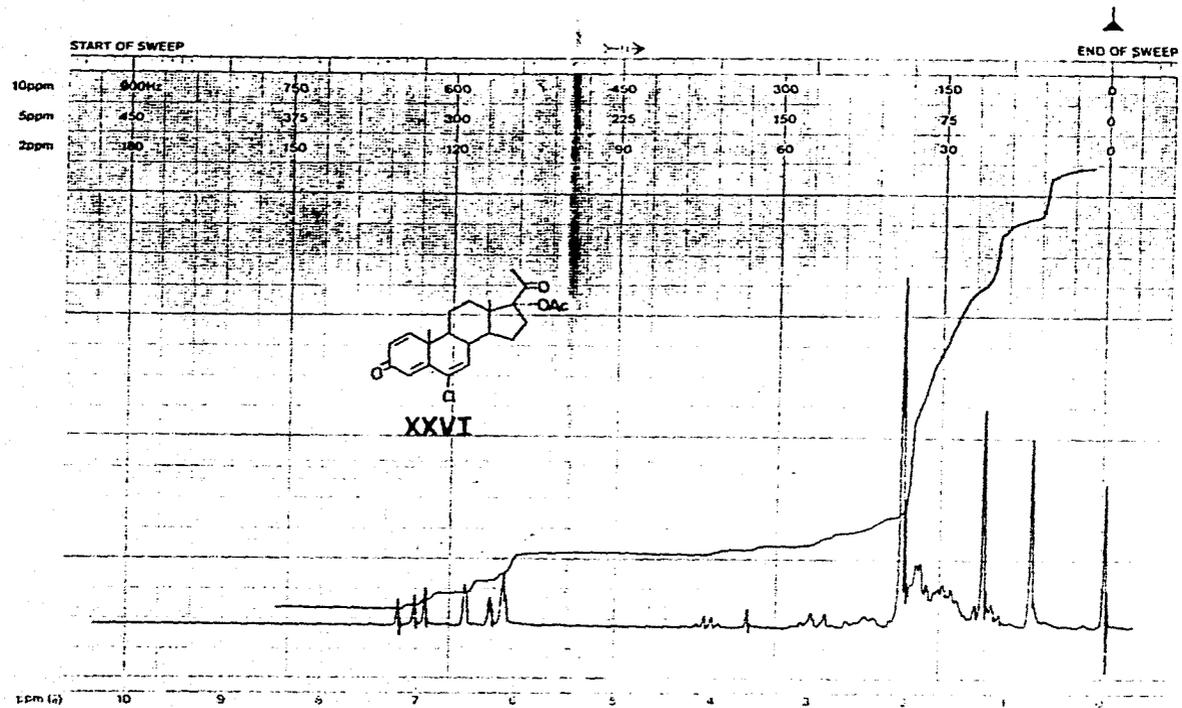
PERKIN-ELMER



PRINTED IN U.S.A.

VALENTY 800000 01

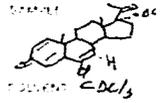
varian instrument division palo alto, california

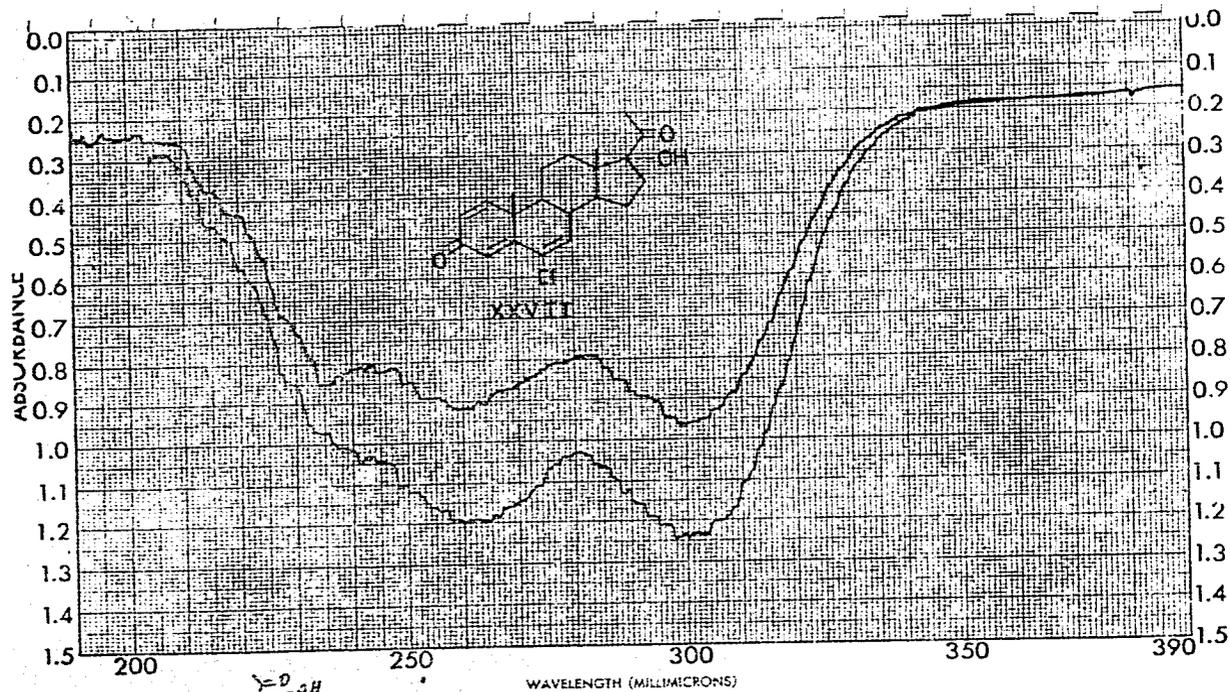


EM-300 90 MHz NMR SPECTROMETER

ESTA TESIS HA DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

LOCK P.C.S.	PPM	EFFECTIVE AMPL.	1000	SWEEP TIME	7	MIN	NUCLEUS	H	SAMPLE	OPERATOR	Time
LOCK POWER	MG	FILTER	01	SWEEP WIDTH	10	PPM	ZERO REF	TMS	200	DATE	25-IX-67
DECOUPLE P.C.S.	PPM	RF POWER	0.5	END OF SWEEP	-	PPM	SAMPLE TEMP	-	CDCl <sub>3</sub>	ELECTRONIC NO.	

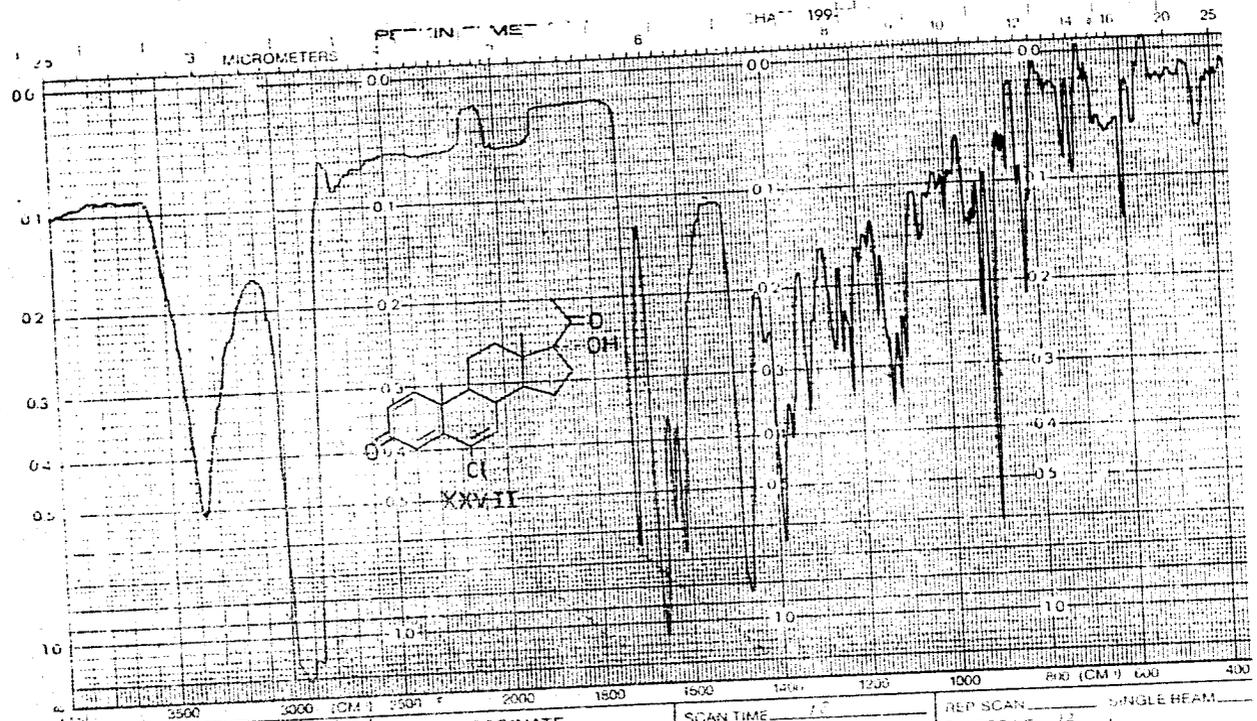




SAMPLE <chem>CC12CCC3C(C1CC2=O)C(O)C4=CC=CC=C34</chem> 	CURVE NO. <u>1790</u>	SCAN SPEED <u>750</u>	OPERATOR <u>Chick</u>
	CONC. <u>qualitative</u>	SLIT <u>2.5</u>	DATE <u>9/10/87</u>
ORIGIN <u>G. Weiss, Geneva, S.</u>	CELL PATH <u>1cm</u>	REMARKS <u>2 concentrations</u>	
SOLVENT <u>H<sub>2</sub>O</u>	REFERENCE <u>CH<sub>2</sub>OH</u>		

PART NO. 202-1513

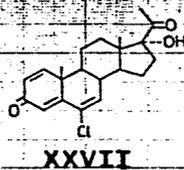
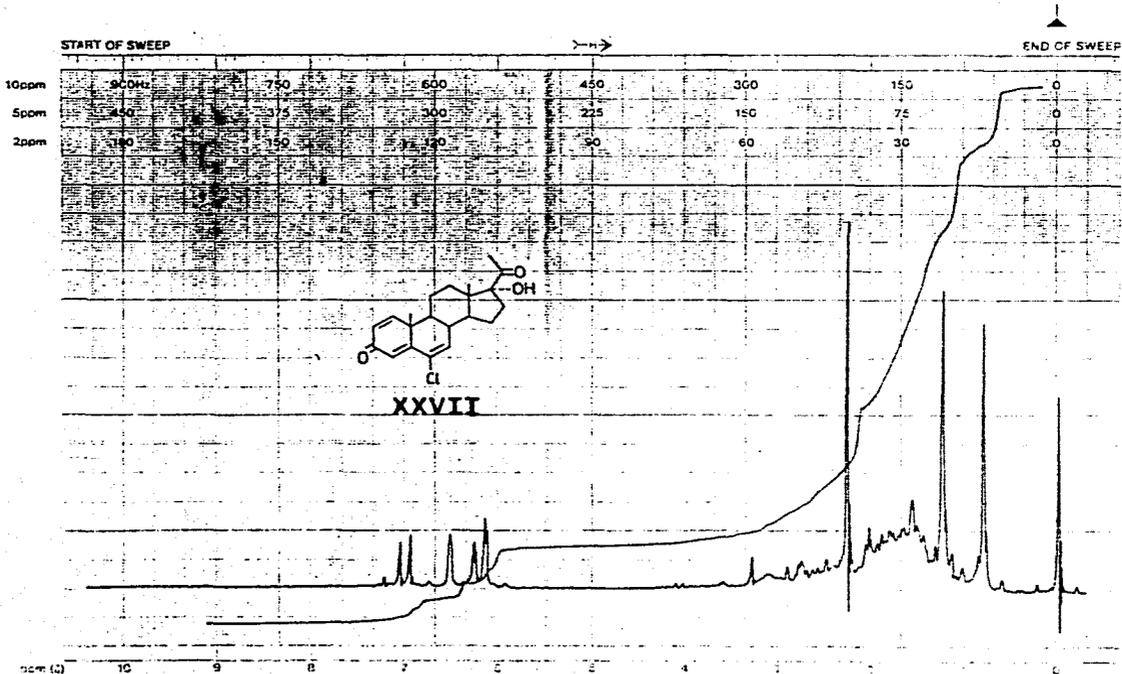
PERKIN-ELMER



ARSCISSA EXPANSION <u>10</u>	ORDINATE EXPANSION <u>ABS</u>	SCAN TIME <u>10</u> MULTIPLIER <u>1</u> SPLIT PROGRAM <u>5</u>	REP SCAN <u>SINGLE BEAM</u> TIME DRIVE <u>12</u> OPERATOR <u>Mansel</u> DATE <u>      </u>
SAMPLE <u>021</u> ORIGIN <u>Elaco 2/26/68</u>	REMARKS <u>Suspension</u>	SOLVENT <u>CHCl<sub>3</sub></u> CONCENTRATION <u>      </u>	CELL PATH <u>      </u> REFERENCE <u>CHCl<sub>3</sub></u>

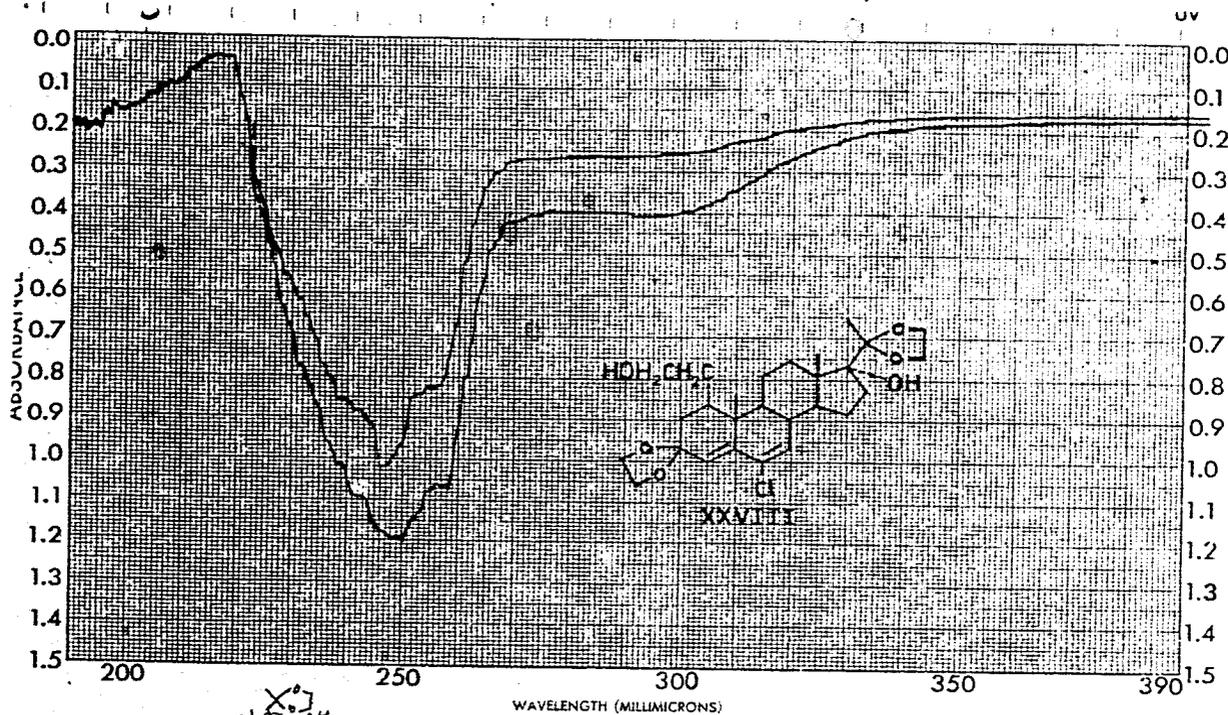
Pearlman USA

Research Instrument Division - Palo Alto, California



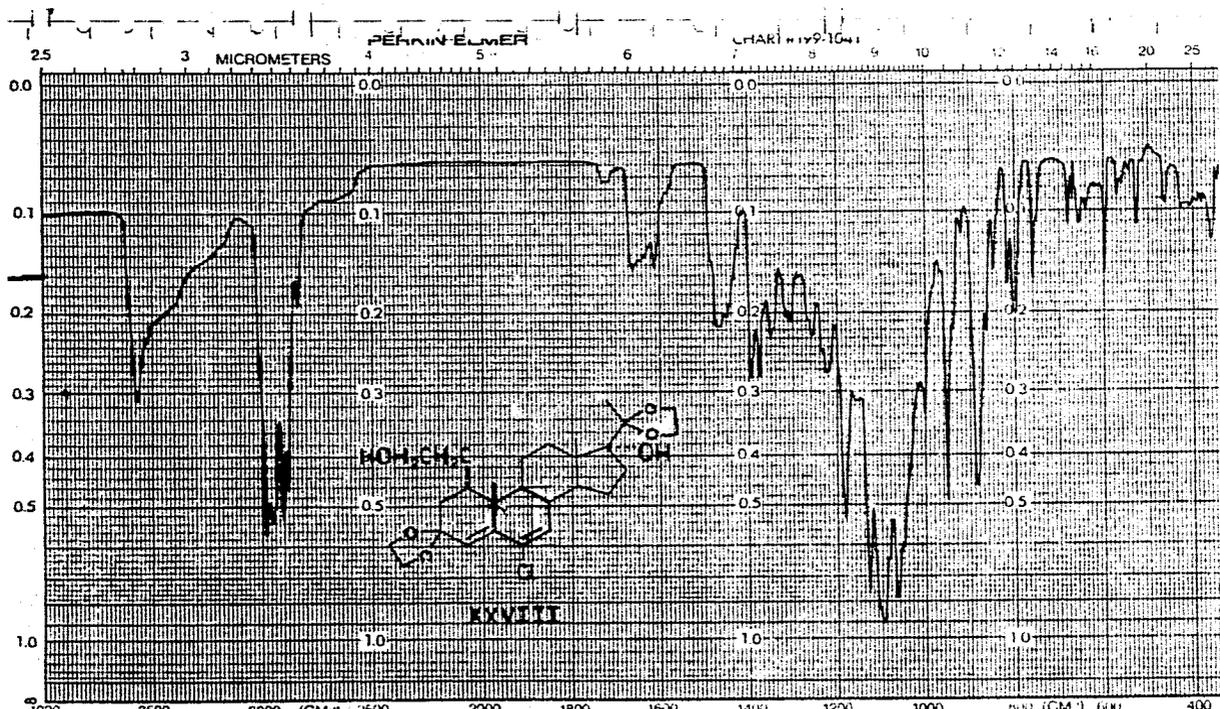
LOCK POS.	ODM	SPECTRUM AMPL	3000	SWEEP TIME	5	PHI	ANGLE	4	SAMPLE	OPERATOR
EX. POWER	MG	FILTER	0.1	NO. CASSETTE	10	SUN	DISCRET	THIS	DATE	11/1/61
ACCUMULE PCS.	PPM	RF POWER	0.7	TO	END OF SWEEP	SUN	SAMPLE TIME	1	SCANNING	3000
REAMPLING POWER	MG									SPECTRUM NO.

FM 2000 90 MHz NMR SPECTROMETER



SAMPLE <chem>C[C@]12CC[C@@H]3[C@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C</chem>	CURVE NO. 1191	SCAN SPEED rapid	OPERATOR Chiba
ORIGIN E. I. du Pont de Nemours & Co.	CONC.	SLIT 25	DATE 8/10/57
SOLVENT H <sub>2</sub> O	REFERENCE nil	REMARKS Qualitative 2 dilutions	

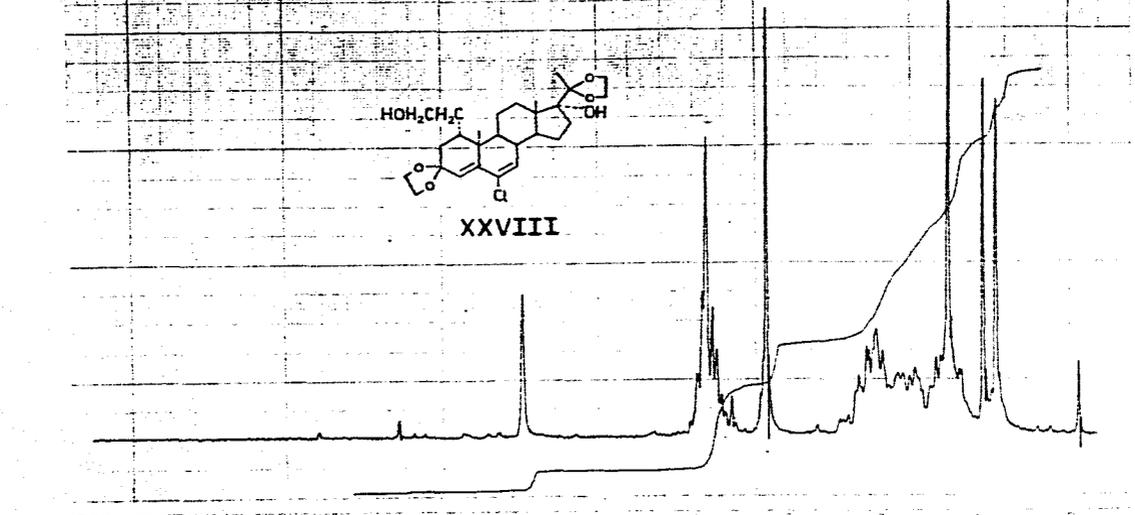
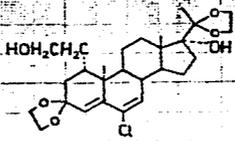
PERKIN.ELMER



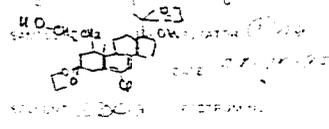
ABSORPTION EXPANSION _____ SAMPLE <u>C</u> ORIGIN <u>Eliso Suiza B</u>	ORDINATE EXPANSION _____ 2.1 AHS REMARKS <u>partite</u>	SCAN TIME <u>12</u> MULTIPLIER <u>1</u> SPLIT PROGRAM <u>1</u> SOLVENT <u>K<sub>2</sub>S</u> CONCENTRATION _____	REF. SCAN _____ SINGLE BEAM TIME DRIVE <u>12</u> OPERATOR <u>Manuel</u> DATE _____ CELL PATH _____ REFERENCE _____
---	--	--	--

PERKIN ELMER INC. Palo Alto, California  
 Rotating Instrument Division

	START OF SWEEP						END OF SWEEP
10ppm	900Hz	750	600	450	300	150	0
5ppm	450	375	300	225	150	75	0
2ppm	180	150	120	90	60	30	0



LOCK FGS ..... 2000 ..... SPECTRUM AMPL ..... 5 .....  
 LOCK POWER ..... 100 ..... POWER ..... 20 .....  
 SCORPLE FGS ..... 100 ..... END OF SWEEP ..... 100 .....  
 DECOUPLING POWER ..... 100 .....



PERKIN ELMER INC. NMR SPECTROMETER

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

1. Klyne, W. Química de los esteroides. Primera edición Compañía Editorial Argentina, S. A. Barcelona, (1970)
2. Makin, H.L.J. Biochemistry of Steroid Hormones. First Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1975).
3. Manfred, E.W. Burger's. Medicinal Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons. Inc. U.S.A., (1970).
4. Wiechert, R. et al. *Arzneim. Forsch.* 17, 1103, (1970); *C. A.* 67, 114056m (1967).
5. Briggs, M. and Brotherton, S. Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press. New York, (1970).
6. Bratoeff, E. y Rodríguez, G. Síntesis de un nuevo derivado del pregnano de actividad antiandrogénica potencial. *Rev. Mex. de Cienc. Farm.* 13, 1, 20, (1982).
7. Anello, E.J. and Laubach, G.D. The Dehydrogenation of Corticosteroids with choranyl. *J. Am. Chem. Soc.* 82, --- 4293, (1960).
8. Sprecht, H., Jahn, H. and Stachowiak, A. Preparation of  $\triangle^{4,6}$  3-oxo steroids, *C.A.* 64, 14245g, (1966).
9. Schering, A.G. Selective Epoxidation of Steroid. *C.A.* 67, 82329j, (1967).
10. Friend, J. and Edwards, J.A. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van Nostrand Reinhold Company. New York -- (1972).
11. Ligon, K. Síntesis de derivados de Progesterona con Acción Antiandrogénica Potencial. UNAM, México, (1978).
12. Turner, A.B. and Ringold, H.S. Applications of High-poten

- tial Quinones. Part I. The Mechanism of Dehydrogenation of Steroidal Ketones by 2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. J. Chem. Soc. (C) 1720, (1967).
13. Pradhan, S.K. et al. The Dehydrogenation of Steroidal  $\Delta^{3,5}$ -Enol Ethers with Dichlorodicyanoquinone. D.D.Q. J. Org. Chem. 29, 601, (1964).
14. Fieser, L.F. y Fieser, M. Esteroides. 3a. Ed. Reinhold, (1959).
15. Glatz, B. et al. A Total Synthesis and Structural Aspect-Racemic 8-Oxygenated Tetracyclines. J. Am Chem. Soc. 101-2171. (1979).
16. Marquet, A. et al. Chix d'un réactif, bromuration des--cétals cycliques. Bull. Soc. Chim. Fr. 1822, (1961).
17. Kwart, H. and Hoffman, D.M. Observations Regarding the Mechanism of Olefin Expositation with Per Acids. J. Org. Chem. 31, 419, (1966).
18. Bratoeff, E. and Ligon, S. Syntesis of New Steroids with Antiandrogenic Activity. Rev. Lat. Am. Quim. 10, 174, -- (1979).