



U. N. A. M.

TESIS PROFESIONAL

GUILLERMINA MONROY VAN HASSELT

MEXICO

1956



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

UNIVERSIDAD MOTOLINIA.

FACULTAD DE QUIMICA.

SINTESIS PARCIAL DE ESTEROIDES HALOGENADOS.

TESIS

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

presenta

GUILLERMINA MONROY VAN HASSELT.

México, D.F.

1956.

A mis queridos padres:
como una pequeña compensación
por sus desvelos y ayuda.

A mi abuelita, hermanos,
tíos y primos
con todo cariño.

A mi estimado Profesor, Señor
Doctor Enrique Batres, que guió
mis pasos encauzando esta tesis.
Sin hallar palabras con que
expresarle mi reconocimiento.

A los Laboratorios Sintex S.A.; que
gentilmente me dieron la oportunidad de
su enorme experiencia, brindándome tan-
to bien que reconozco agradecida; espe-
cialmente a los señores Doctores George
Rosenkranz, H.J. Ringold y O. Mancera.

A mis profesores:

Al presentar ante ustedes el presente trabajo,
no quiero dejar de hacer constancia de mi agra-
decimiento por sus invalorable enseñanzas y las
repetidas atenciones de que he sido objeto.

A mis queridas amigas
compañeras de estudios,
de apuros y alegrías.

Con todo cariño.

C A P I T U L O S .

- I.- Introducción.
- II.- Discusión.
- III.- Experimental.
- IV.- Conclusiones.
- V.- Bibliografía.

I

INTRODUCCION.

Las circunstancias de la introducción por métodos microbiológicos de un agrupamiento 11α -hidroxi en el compuesto S (17α -hidroxi desoxicorticosterona)^{1,4} llevó a algunos investigadores² a intentar su conversión al isómero β conocido por hidrocortisona o compuesto F de Kendall, hormona cortical de elevado poder anti-inflamatorio. En la interconversión los 9α -halo derivados de la 17α -hidroxi corticosterona representaron intermediarios clave que, con sorpresa, al ser probados biológicamente se encontraron altamente activos en el ensayo de glucógeno en el hígado de ratas.³ Este descubrimiento motivó la síntesis de otros 9 -halo derivados, introduciendo un átomo de yodo, bromo y cloro, con la observación de que la actividad glucocorticoide se encuentra en razón inversa al peso del halógeno y en razón directa a su electronegatividad. Esto dió origen a que se sintetizaran los 9α -fluro cortisona y dihidrocortisona, que presentaron un aumento en su capacidad glucogenética, proporcional a las variaciones observadas entre los halógenos. (El acetato 9α -fluro hidrocortisona se encontró cerca de 11 veces más activo que el acetato de cortisona).

Más tarde se observó que este tipo de sustancias, en adición a su poder glucocorticoide, son altamente efectivas en el control del equilibrio de electrolitos, preservando la vida de animales adrenalectomizados.^{5,6,7,8} Entonces se encontró interesante observar la influencia de las variaciones en la cadena

lateral sobre la actividad adrenocorticoide de estos derivados halogenados, eliminando los grupos alcohólicos en 17 o en 21, o bien en ambos. Para esto se sintetizaron los 9α -bromo, cloro y fluor compuestos en la 11β -hidroxi u 11-ceto progesterona, en la 11β , 17α -dihidroxi progesterona así como en la corticosterona y dehidrocorticosterona. Entre estos compuestos sobresalió el comportamiento de la 9α -fluor, 11β -hidroxi y de la 11-ceto progesterona que, careciendo de los grupos oxhidrilo en 17 y en 21, tienen aproximadamente la misma actividad glucocorticoide del acetato de cortisona.⁹ De estos compuestos el más potente es el acetato de 9α -fluor corticosterona y su dihidro correspondiente, cuyo poder de retención de sodio es análogo al de la aldosterona que, a su vez, es de 20 a 30 veces más activo que la DOCA en rata adrenalectomizada.

Hubo poca variación entre los compuestos 11β -hidroxi y 11-ceto en cada caso, pero la diferencia en la rotación molecular entre los compuestos no halogenados, se ve acrecentada en los halogenados.

El máximo correspondiente al grupo Δ^4 3-ceto sufre corrimientos hipocrómicos progresivos cuando el 9α -bromo (λ máx. 243 $m\mu$) se reemplaza por cloro (λ máx. 240 $m\mu$) y fluor (λ máx. 238 $m\mu$). La oxidación del grupo oxhidrilo en 11 origina desplazamientos de 4 a 6 $m\mu$ en el mismo sentido.⁹

Independientemente se había observado que, la introducción de una doble ligadura entre las posiciones 1 y 2 en la cortisona y dihidrocortisona ocasiona un aumento de 3 a 4 veces en el

poder glucocorticoide y antirreumático de dichas hormonas,¹⁰ que trajo como consecuencia las síntesis de esteroides cuya estructura combinara ambas características. El grupo de Merck¹¹ sintetizó el acetato de 1-dehidro, 9 α -fluor hidrocortisona que posee 25 veces la actividad del acetato de hidrocortisona, como glucocorticoide y como antirreumático, siendo el más potente -- que se conoce.

Además se introdujeron otras variantes en la molécula, por ejemplo: la introducción de una doble ligadura en la posición 6-7, hace bajar 2 veces la actividad glucocorticoide, pero aumenta 20 veces la actividad mineralocorticoide.¹²

La sustitución de un oxhidrilo en 21 por un átomo de hidrógeno, ocasiona una mayor depresión de la acción mineralocorticoide que la de la glucocorticoide.

Con todos estos datos fue posible hacer una generalización aceptable en cuanto al papel que desempeña el halógeno, es decir, en la correlación entre estructura y actividad. Se piensa¹³ que la presencia del grupo halógeno vecino al 11 β -hidroxi, ocasiona por efecto inductivo una activación de ese hidrógeno, de manera análoga al aumento en acidez que sufre el ácido acético al ser substituidos cloros en la posición α o bien, si se trata de un grupo cetónico, influenciará el grado de polarización del carbonilo. Para demostrar lo anterior se sintetizaron los 12- α halo derivados, encontrando que poseen una actividad semejante a la de los 9 α . El poder de retención del sodio de las 9 α - y 12 α -fluor, 11 β -hidroxiprogesteronas fue encontrado¹⁴ aproxi-

madamente igual al de la desoxicorticosterona.

Recientemente Huggins y Jensen¹⁵ encontraron que los 9α -fluor derivados del Δ^4 pregnén son inhibidores poderosos del crecimiento uterino inducido por andrógenos y estrógenos en la rata, asimismo el 12α -fluor, 11β -hidroxil progesterona inhibe el estradiol en ratas, igual que lo hace el 9α -fluor, 11β -hidroxil progesterona.

El descubrimiento de nuevas y sorprendentes propiedades en estos haloesteroides despertó el interés de otros investigadores.¹⁶ Así se sintetizaron algunos 21-fluor esteroides para ser probados en conexión con el equilibrio endócrino, cuyo estudio está todavía en proceso. Sin embargo, los últimos estudios indican que la 21-fluor progesterona es una hormona progestacional de 2 a 4 veces más activa que la progesterona. Este mismo esteroide ejerce inhibición sobre los estrógenos como en el caso del 9α -fluor, 11β -hidroxil progesterona.

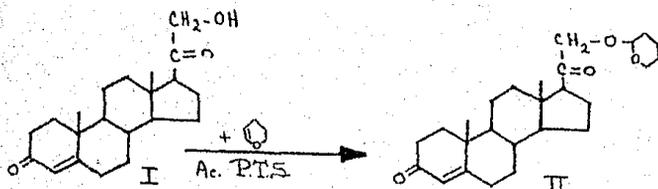
Teniendo en cuenta las sorprendentes y múltiples propiedades fisiológicas de los haloesteroides hasta ahora conocidos, se comprenderá la importancia de la síntesis de nuevos compuestos de este tipo, para ser probados de acuerdo con la estructura y propiedades del esteroide padre, es decir, aparte de promover ciertas propiedades corticales, en hormonas más sencillas, es interesante observar su poder progestacional, androgénico o estrogénico, así como si su presencia causa inhibición para ciertas hormonas sexuales. También es importante el efecto en el poder anabólico, buscando, por ejemplo, bajo poder androgénico y

elevado poder anabólico y otro número más de hormonas que permitían llegar a controlar el equilibrio endócrino.

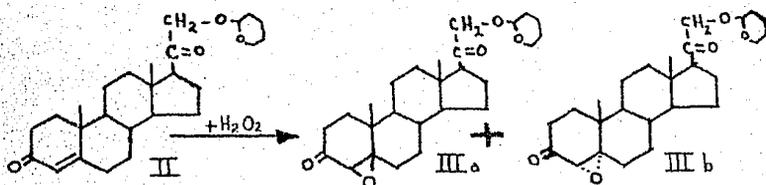
II

DISCUSION.

Inicialmente se describe la síntesis de 2 haloesteroides de tipo cortical: la 4-bromo y la 4-cloro D.O.C.A. Para su preparación se partió de desoxicorticosterona cuya cadena lateral cetólica es muy sensible a la acción de los álcalis, ya sea libre o como éster. Como la epoxidación se va a efectuar en medio fuertemente alcalino, es necesario proteger dicha cadena lateral -- formando previamente el aducto con dihidropirano, el cual resiste la acción de las bases.

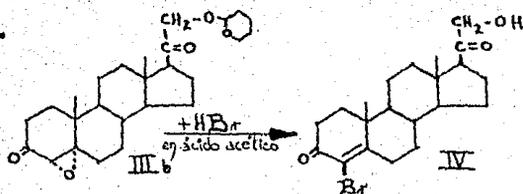


Después de tomar esta precaución, se epoxidó el Δ^4 con peróxido de hidrógeno en solución metanólica alcalina.

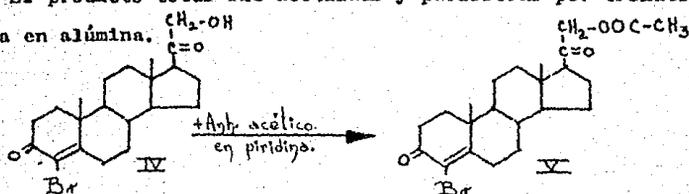


El producto está representado por la mezcla de los epóxidos isoméricos, de los cuales predomina ampliamente el 4 α -5 α epóxido. Sin efectuar la separación se sometió a tratamiento con ácido bromhídrico en ácido acético, con lo cual se abre el epóxido.

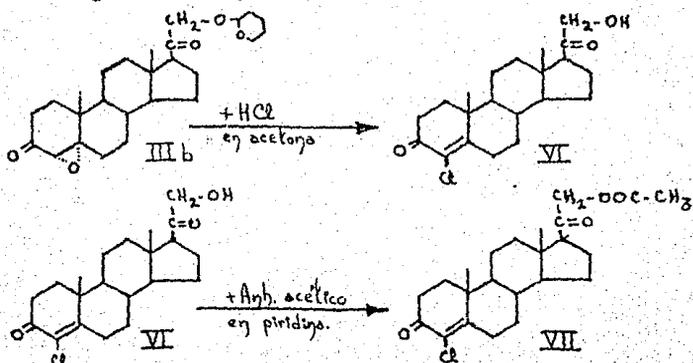
do, se deshidrata la bromhidrina formada y se destruye el a--
ducto.



El producto total fue acetilado y purificado por cromatografía en alúmina.

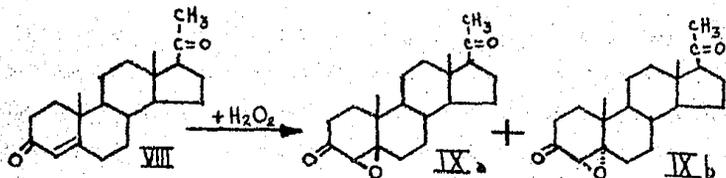


A partir de III b se obtuvo en forma análoga la 4-cloro D.O. C.A. tratándolo con ácido clorhídrico en acetona (VI), acetilando y aislando el producto por cromatografía (VII). La estructura de estos compuestos fue confirmada por el análisis infrarrojo; por su máximo de absorción de los rayos ultravioleta; por reacciones generales y por la muestra analítica.



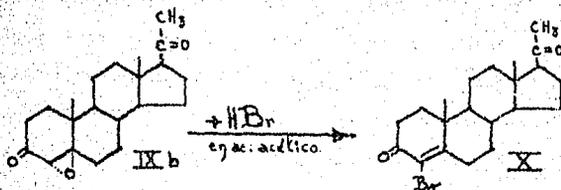
Relacionando la estructura con las posibles propiedades farmacológicas, se puede esperar que el acetato de 4-bromo y especialmente el acetato de 4-cloro desoxicorticoesterona, posean -- propiedades glucocorticoides y mineralocorticoides más o menos marcadas, debido a que el halógeno en 4 va a ejercer su influencia inductiva sobre el grado de polarización del carbonilo. Además, como se trata de verdaderos vinil-haluros, es de esperarse que sean de una estabilidad notable. Esta circunstancia nos hace pensar que estas substancias poseerán una actividad notable, o por el contrario, carecerán de la actividad propia del acetato de desoxicorticoesterona.

A continuación, se describe la síntesis de 4-halo derivados de la progesterona. Todos ellos fueron obtenidos a partir del 4 α -5 α epóxido de progesterona. Para ello se epoxidó la progesterona en Δ^4 con perhidrol en solución metanólica alcalina, obteniéndose una mezcla de los α y β epóxidos, los que fueron separados por cromatografía con alúmina lavada.

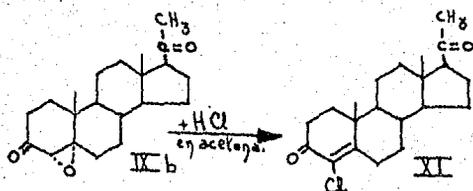


Se utilizó el 4 α -5 α epóxido de progesterona (IX b), el cual fue tratado con ácido bromhídrico en ácido acético. En este paso se forma la bromhidrina; pero debido a las condiciones de la reacción y a la labilidad del oxhidrilo en 5, se deshidra

ta el producto para darnos la 4-bromo progesterona.



En una forma análoga se obtuvo, a partir de IX, la 4-cloro - progesterona, tratando el 4 α -5 α epóxido de progesterona con ácido clorhídrico en acetona. En forma semejante a la reacción anterior, se formó la clorhidrina, la cual se deshidrató y dió la 4-cloro progesterona (XI).



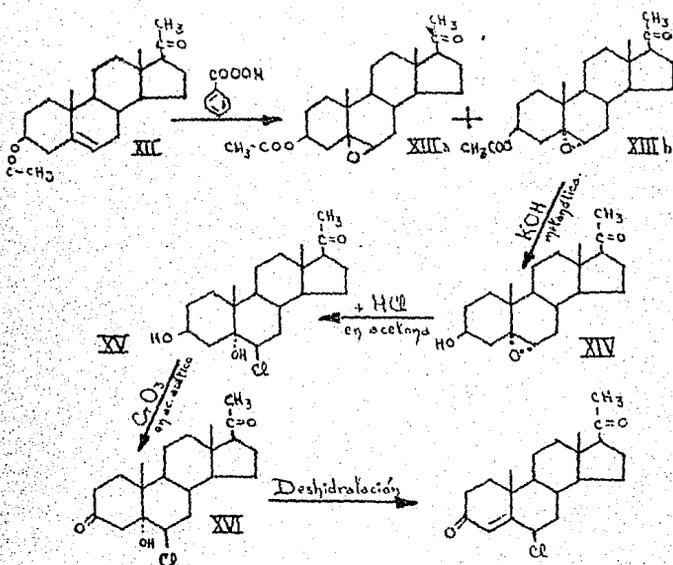
A partir de IX se trató de sintetizar la 4-fluor progesterona, haciendo reaccionar IX con ácido fluorhídrico en acetona y llevando a reflujo; se varió el tiempo de reflujo, obteniéndose varios productos, los cuales se cromatografiaron por alúmina *in vacuo*, mas los análisis demostraron que en vez de obtenerse el 4-fluor progesterona, se obtenía una dicetona en 3 y 4. En cambio la estructura de las 4-bromo y 4-cloro progesterona fue confirmada por el análisis infrarrojo; máximo de absorción de los rayos ultravioleta; reacción de Bellstein y por la muestra ana-

lítica.

Estas hormonas fueron probadas como hormonas progestacionales, encontrándose que poseen muy bajo poder. En contraste, la introducción en la misma proporción de cloro o bromo en la testosterona, no causa ninguna variación en el poder androgénico.

Queda por investigar si estos compuestos tienen algún efecto en el equilibrio de electrolitos o en la inhibición de estrógenos y andrógenos.

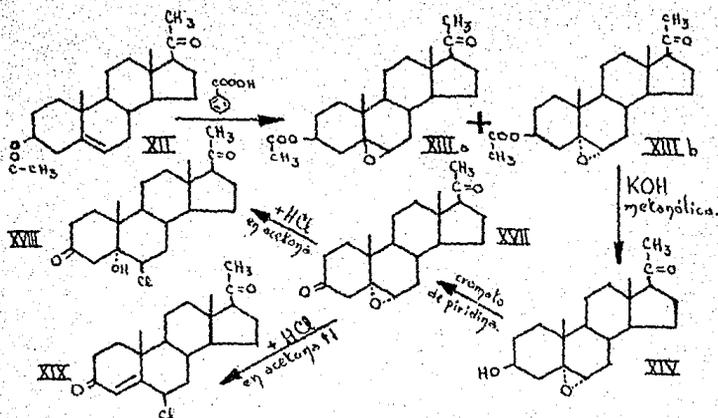
Para la síntesis de la 6-cloro progesterona se siguieron distintos métodos. El primer método seguido fue el siguiente:



Se tomó acetato de pregnenolón y se epoxidó el Δ^5 con solución clorofórmica de ácido perbenzoico; la mezcla de los epóxidos (XIII a y b) fue separada por cromatografía con alúmina lavada.

Después se tomó el 5α - 6α epóxido (XIIIb) y se hidrolizó con potasa metanólica obteniéndose XIV, el cual fue sometido a tratamiento con ácido clorhídrico, con objeto de abrir el epóxido. Para esto se hicieron experimentos: tratando una solución clorofórmica de XIV con ácido clorhídrico y agitando durante una hora, el uno, y el otro tratando una solución en acetona de XIV con ácido clorhídrico y dejando reaccionar a temperatura ambiente durante media hora. Se observaron mejores resultados con este último experimento.

La 6β -cloro pregnán 3β - 5α diol, 20 ona (XV) obtenida, -- fue oxidada con trióxido de cromo en ácido acético, obteniéndose la 6β -cloro pregnán 5α -ol, 3,20 diona (XVI), la que se sometió a deshidratación, primero con cloruro de tionilo en piridina, y posteriormente con corriente de ácido clorhídrico gaseoso y seco, haciéndolo burbujear en la solución clorofórmica, libre de alcohol, de la sustancia; pero por ninguno de los dos métodos descritos fue posible deshidratar al compuesto, por lo que se siguió la síntesis a continuación, tendiente a facilitar la deshidratación de la halo hidrina formada.



Se epoxidó XII con ácido perbenzoico en solución clorofórmica; la mezcla de epóxidos resultante (XIII a y b) se cromatografió por alúmina lavada; se tomó el 5α - 6α epóxido (XIII b) y se hidrolizó con potasa metanólica obteniéndose XIV, el cual se sometió a oxidación con trióxido de cromo en ácido acético, pero; como se viera que éste es un oxidante demasiado fuerte, se hizo la oxidación de XIV con cromato de piridina, obteniéndose mejores resultados. El 5α - 6α epóxido de pregnán 3,20 dieno (XVII) se disolvió en acetona y trató con ácido clorhídrico -- concentrado, dejando la reacción a temperatura ambiente durante media hora, con lo cual se obtuvo la clorhidrina (XVIII).

Deseando obtener el esteroide con el átomo de cloro en la posición 6 pero conteniendo el Δ^4 , se sometió XVII a un tratamiento con ácido clorhídrico concentrado, para lo cual se disolvió en acetona; se le agregó ácido clorhídrico concentrado y se llg

vó a reflujó durante dos horas, habiendo sido suficiente este tiempo para lograr la deshidratación de la clorhidrina formada al iniciarse la reacción. Así se obtuvo la 6-cloro progesterona (XIX) impura, por lo que se la tuvo que purificar cromatografiándola por sílice.

Se usó sílice en este cromatograma, debido a que el halógeno podía sufrir epimerización a la forma estable en el medio alcalino de la alúmina lavada, (con acetato de etilo).

El análisis infrarrojo; el máximo de absorción de los rayos ultravioletas; la reacción de Hellstein y por último la muestra analítica, confirmaron la estructura de este haloesteroide.

Una síntesis similar a la anterior se siguió para obtener la 6-fluor progesterona, obteniéndose, al igual que en el caso de la 4-fluor progesterona, resultados negativos.

En el caso de la 6-cloro progesterona no se trata ya del halógeno colocado en la posición α respecto al carbonilo, ni de un halógeno vinílico, sino de un cloro en posición alílica y -- manteniendo conjugación con el carbonilo. Es de esperarse, por lo tanto, que este compuesto sea muy reactivo, o poco estable.

Para considerar la actividad farmacológica habrá que recordar que hay dos posibilidades estereoquímicas: cuando el halógeno no ocupa una valencia ecuatorial, quedando prácticamente en el mismo plano del esteroide, proyectándose hacia α o bien, que el halógeno se encuentre en posición axial, hacia β .

Parece ser que los gestógenos, para actuar, necesitan entrar en conjugación en el seno de los tejidos, con enzimas específi-

cas como es el caso también de las hormonas sexuales. Dicha - enzima se les aproxima por la parte superior de la molécula, es decir, por la cara β y, por lo tanto, cualquier grupo que se -- proyecte hacia ese lado causará una disminución en la actividad progestacional.¹⁷ Entonces el isómero β será menos activo en es te aspecto, que el isómero α .

III

EXPERIMENTAL.

ADUCTO DE DIHIDROPIRANO Y DESOXCORTICOSTERONA.- Se disolvieron en frío 5 g. de desoxicorticosterona en 100 c.c. de bencol R.A.; se agregaron 10 c.c. de dihidropirano; se destiló la cabeza de la solución a baño de vapor; se enfrió a temperatura ambiente; se le agregaron 0.2 g. de ácido para-toluén-sulfónico; se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas; después se le tomó reacción al T.P.T.Z. dándola negativa; se vertió con agitación sobre un matraz que contenía aproximadamente 300 c.c. de solución saturada de bicarbonato de sodio; se pasó a un embudo de separación y se la lavó nuevamente con solución saturada de bicarbonato de sodio, cuidando de que ésta saliera bien alcalina; después el problema se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró primero a baño de vapor y después al vacío. El líquido anaranjado, viscoso, resultante, dió reacción a T.P.T.Z. negativa.

EPOXIDO DEL ADUCTO DE DIHIDROPIRANO Y DESOXCORTICOSTERONA.- Se disolvieron 5 g. del aducto de dihidropirano y desoxicorticosterona (calculados aproximadamente) en frío, en 150 c.c. de metanol; se enfrió la solución a 0° C. con ayuda de hielo y sal; se le agregaron 30 c.c. de perhidrol frío; después se añadieron 10 c.c. de solución de sosa al 10% fría; se tapó con tapón con tubo conteniendo cloruro de calcio; se llevó al congelador durante 48 horas; se sacó y neutralizó con ácido acético la solución de sosa, (se gastaron aproximadamente de 1 a 1.3 c.c.

de ácido acético Q.P.); se vertió sobre agua; pero no hubo -- precipitado filtrable, por lo cual la solución se extrajo con -- cloruro de metileno; se lavó éste con agua a neutralidad, se se -- có con sulfato de sodio, filtró y concentró, primero, a baño de vapor y, después al vacío.

El líquido, anaranjado, viscoso, obtenido, no tuvo λ máx.

4-BROMO DESOXCORTICOSTERONA.- Se disolvieron en frío 3 g. de epóxido de aducto de dihidropirano y desoxicorticosterona en 30 c.c. de ácido acético Q.P.; se agregaron 10 c.c. de ácido bromhídrico en ácido acético; se dejó reaccionar a temperatura am-- biente durante 15 minutos; se vertió sobre agua. No habiendo -- precipitado filtrable, la solución se extrajo con cloruro de me -- tileno; éste se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfa -- to de sodio, filtró y concentró al alto vacío.

ACETATO DE 4-BROMO DESOXCORTICOSTERONA.- Se disolvieron en frío 3 g. de 4-bromo desoxicorticosterona, (calculados aproxima -- damente) en 15 c.c. de piridina destilada; se agregaron 15 c.c. de anhídrido acético; se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas; se vertió sobre agua, agitándose a intervalos durante 4 horas. No habiendo precipitado filtrable, la solución se extrajo con cloruro de metileno; se lavó éste con solución -- al 5% de ácido clorhídrico hasta eliminar el olor a piridina; - después se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró al alto vacío. El producto se cromato -- grafió con 150 g. de alúmina lavada, obteniéndose de las elucio -- nes hexano-benzol 30/70 un producto cristalino, blanco, que se

crystalizó de acetona-hexano, filtró y secó.

Rendimiento: 0.400 g. (12.00%).

Punto de fusión: 179°-181° C. (d).

Las aguas madres se cristalizaron de acetona-hexano, filtraron y secaron.

Rendimiento: 0.155 g. lo que eleva el rendimiento a (18.86 por ciento).

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona-hexano.

Punto de fusión: 180°-181° C. (d).

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{alc.}}$: 260 m μ log. ϵ : 4.08

$[\alpha]_D$ (C H Cl₃) + 182.6°

Reacción de Beilstein: positiva.

Reacción al T.P.T.Z. (poniendo la muestra en contacto con el reactivo un tiempo mayor, con objeto de efectuar la hidrólisis del acetato): positiva.

ANALISIS:

Calculado para C₂₃H₃₁O₄Br: C, 61.19; H, 6.02; O, 14.18; Br, 17.70

Encontrado: C, 61.22; H, 7.10; Br, 17.83

4-CORO DESOXICORTICOSTERONA.- Se disolvieron en frío 5 g. - (calculados aproximadamente) de epóxido de aducto de dihidropirano y desoxicorticosterona en 75 c.c. de acetona; se agregaron 5 c.c. de ácido clorhídrico concentrado; se dejó reaccionar la solución a temperatura ambiente durante media hora: se vertió - sobre agua; no hubo precipitado filtrable, por lo que la solución se extrajo con cloruro de metileno, se lavó éste con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró,

primero, a baño de vapor y después al vacío.

ACETATO DE 4-CLORO DESOXICORTICOSTERONA.- Se disolvieron en frío 5 g. de 4-cloro desoxicorticosterona (calculados aproximadamente) en 25 c.c. de piridina destilada; se agregaron 25 c.c. de anhídrido acético; se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas, al cabo de las cuales se vertió sobre agua y agitó a intervalos durante una hora. No hubo precipitado filtrable, por lo que la solución se extrajo con cloruro de metileno, se lavó éste con solución al 10% de ácido clorhídrico hasta eliminar el olor a piridina; se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró a baño de vapor y después al vacío.

El producto se cromatografió con 100 g. de alúmina lavada, - obteniéndose de las eluciones hexano-benzol 60/40 un producto a naranjado, viscoso.

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{alc.}}$: 250m μ log. ϵ : 3.81

El producto anterior se recromatografió con 150 g. de alúmina lavada. De las eluciones hexano-benzol 60/40 a hexano-benzol 20/80 se obtuvo un producto cristalino, blanco, que se cristalizó de acetona-hexano, filtró y secó.

Rendimiento: 0.910 g. (16.33%)

Punto de fusión: 175°-178° C.

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{alc.}}$: 254 m μ log. ϵ : 4.06

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona-hexano, de punto de fusión 178°-179° C.

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{alc.}}$: 258 m μ log. ϵ : 4.12

$[\alpha]_D (C H Cl_3) + 177.2^0$

Reacción de Beilstein: positiva.

Reacción al T.P.T.Z., (poniendo la muestra en contacto con el reactivo un tiempo mayor, con objeto de efectuar la hidrólisis del acetato): positiva.

ANALISIS:

Calculado para $C_{23}H_{31}O_4Cl$: C, 67.88; H, 7.68; O, 16.72; Cl, 8.71

Encontrado: C, 67.81; H, 7.99; Cl, 8.63

EPOXIDO DE PROGESTERONA.- Se disolvieron 10 g. de progesterona en 300 c.c. de metanol, en frío; se enfrió la solución a 0^0C , con ayuda de hielo y sal; se añadieron 60 c.c. de perhidrol --- frío y 20 c.c. de solución de sosa al 10% fría. Se tapó la solución con un tapón con tubo conteniendo cloruro de calcio; se llevó al congelador durante 48 horas; se sacó del congelador y neutralizó la solución de sosa con ácido acético Q.P. (Aproximadamente se gastaron 2.5 c.c.); se vertió sobre agua-hielo, precipitando un sólido blanco; pero no hubo precipitación total. Se extrajo la solución con cloruro de metileno, se lavó éste con agua a neutralidad; se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró primero a baño de vapor y después al alto vacío.

Rendimiento: 12.11 g. (100%)

Se cromatografió con 300 g. de alúmina sin lavar obteniéndose de las eluciones hexano-benzol 30/70 un sólido cristalino --- blanco, correspondiente al α -epóxido.

Rendimiento: 8.77 g. (83.62%)

Este compuesto se cristalizó de acetona-hexano.

Rendimiento: 7.12 g. (67.90%)

Punto de fusión: 116°-120° C.

No tuvo λ máximo.

$[\alpha]_D^{25}$ (C H Cl₃) + 175°

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona-hexano.

Punto de fusión: 122°-124° C.

No tuvo λ máximo.

$[\alpha]_D^{25}$ (C H Cl₃) + 156.6°

ANALISIS:

Calculado para: C₂₁H₃₀O₃: C, 76.32; H, 9.15; O, 14.52

Encontrado: C, 76.20; H, 9.12

4-BROMO PROGESTERONA.- Se disolvió un gramo de epóxido de --
progesterona, en frío en 26.5 c.c. de ácido acético Q.P.; se le
agregaron 3.33 c.c. de ácido bromhídrico en ácido acético; se
dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos; se
vertió sobre agua; pero no hubo precipitado filtrable, por lo
que la solución se extrajo con cloruro de metileno, se lavó ésto
con agua a neutralidad; se secó con sulfato de sodio, filtró
y concentró al alto vacío.

Rendimiento: 1.30 g. (100%)

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{ajc.}}$: 258 m μ log. ϵ : 3.93

El precipitado se bajó con éter, filtró y secó.

Rendimiento: 0.49 g. (41.17%)

Punto de fusión: 168°-170° C. (d).

$\lambda_{\text{máx.}}^{\text{ajc.}}$: 260 m μ log. ϵ : 4.07

Se hizo muestra analítica cristalizándola de éter puro.

Punto de fusión: 183°-184° C. (d).

$\lambda_{\text{alc.}}^{\text{alc.}}$
 $\lambda_{\text{máx.}}$: 260 m μ log. ϵ : 4.06

$[\alpha]_{\text{D}}$ (C H Cl₃) + 192.3°

Reacción de Beilstein: positiva.

ANALISIS:

Calculado para: C₂₁H₂₉O₂Br: C, 64.11; H, 7.43; O, 8.14; Br, 20.31

Encontrado: C, 64.83; H, 7.84; Br, 19.71

4-CORO PROGESTERONA.- Se disolvieron 2 g. de epóxido de progesterona, en frío, en 30 c.c. de acetona; se agregaron 2 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, precipitando un sólido cristalino blanco; se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante media hora; se filtró el sólido precipitado; se lavó con agua a neutralidad y se secó.

Rendimiento: 1.145 g. (54.26%).

Punto de fusión: 215°-217° C.

$\lambda_{\text{alc.}}^{\text{alc.}}$
 $\lambda_{\text{máx.}}$: 256 m μ log. ϵ : 4.11.

Al filtrado se le agrega agua hasta precipitación total de un sólido blanco, se filtra, lava con agua a neutralidad y seca.

Rendimiento: 0.980 g. (46.44%).

Punto de fusión: 192°-205° C.

$\lambda_{\text{alc.}}^{\text{alc.}}$
 $\lambda_{\text{máx.}}$: 256 m μ log. ϵ : 3.97.

De la primera sustancia se hizo muestra analítica cristalizada de acetona pura.

Punto de fusión: 219°-220° C.

$\lambda_{\text{alc.}}^{\text{alc.}}$
 $\lambda_{\text{máx.}}$: 256 m μ log. ϵ : 4.17.

$[\alpha]_D$ (C H Cl₃) + 198.40

Reacción de Beilstein: positiva.

ANALISIS:

Calculado para C₂₁H₂₉O₂Cl: C, 72.28; H, 8.37; O, 9.18; Cl, 10.16

Encontrado: C, 72.52; H, 8.44 Cl, 10.10

EPOXIDO DEL ACETATO DE PREGNENOLON.- Se disolvieron en frío 20 g. de acetato de pregnenolón en una solución cloroformica de ácido perbenzoico que contenía 9.25 g. de ácido perbenzoico --- (1.2 moles); se enfrió exteriormente con hielo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas. Posteriormente se vertió en un embudo de separación conteniendo solución de carbonato de sodio al 10%; se agitó, separó la solución cloroformica, se extrajo la solución de carbonato con más cloroformo; se juntaron las fracciones de cloroformo, (ésta y la anterior), y se lavaron con más solución de carbonato de sodio al 10%. Se lavaron después con agua a neutralidad, se secaron con sulfato de sodio, filtraron, concentraron a baño de vapor y posteriormente al alto vacío.

Rendimiento: 21.445 g. (100%).

La substancia se cromatógrafió con 644 g. de alúmina lavada, obteniéndose de las eluciones hexano-benzol 50/50 a benzol-éter 80/20 el α -epóxido, el cual se cristalizó de acetona-hexano.

Rendimiento: 7.37 g. (53.4%).

Punto de fusión: 168°-169° C.

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona-hexano.

Punto de fusión: 168°-169° C.

No tuvo λ máx.

$[\alpha]_D$ (C H Cl₃) + 82.640

ANALISIS:

Calculado para: $C_{22}H_{34}O_3$: C, 73.75; H, 9.15; O, 17.09

Encontrado: C, 73.84; H, 9.00

5 α -6 α EPOXIDO DE PREGNAN 3 β -OL, 20 ONA.- Se disolvieron -- 7 g. de époxido de acetato de pregnenolón en frío, en una solución metanólica de potasa preparada de la manera siguiente: --- 1.5 g. de potasa se disolvieron en unas gotas de agua y se le agregaron a esta solución 100 c.c. de metanol; todo esto se agregó a los 7 g. de substancia y se agitó con un agitador magnético hasta disolución total. Se dejó reaccionar durante 16 horas en el congelador, obteniéndose un ligero precipitado blanco -- cristalino; se vertió sobre agua y enfrió exteriormente con hielo, precipitando un sólido cristalino blanco; se filtró, lavó con agua a neutralidad y se secó.

Rendimiento: 5.960 g. (96%).

Punto de fusión: 189°-191° C.

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona pura.

Punto de fusión: 189°-191° C.

No tuvo λ máx.

$[\alpha]_D (C H Cl_3) + 6.20^0$

ANALISIS:

Calculado para: $C_{21}H_{32}O_3$: C, 75.85; H, 9.70; O, 14.44

Encontrado: C, 75.71; H, 9.45

5 α -6 α EPOXIDO DE PREGNAN 3,20-DIONA.- Se colocan en un matraz 50 c.c. de piridina destilada; se enfrían exteriormente -- con hielo y se les pasa corriente de nitrógeno; se les agrega --

poco a poco y con agitación 5 g. de trióxido de cromo, precipitando un sólido café rojizo de cromato de piridina; sin quitar la corriente de nitrógeno se agrega la siguiente solución: 5 g. de 5 α -6 α epóxido de pregnán 3 β -ol, 20 onas disueltas en frío en 50 c.c. de piridina destilada y enfriada. Al agregar esta solución al cromato de piridina, se forma un precipitado amarillo naranja; se retira el problema del hielo; se quita la corriente de nitrógeno y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas, al cabo de las cuales el precipitado es café negruzco. Se trata el problema con acetato de etilo, caliente, se filtra por celita. El precipitado se lava con acetato de etilo caliente, varias veces. El filtrado se lava con solución ^{de ácido} clorhídrico al 10%, hasta eliminar el olor a piridina y después se lava con solución de carbonato de sodio al 10%, cuidando de que esta solución salga bien alcalina; se lava con agua a neutralidad, se seca con sulfato de sodio, se filtra y concentra a baño de vapor. Se cristaliza de acetato de etilo-éter, filtra y seca a baño de vapor.

Rendimiento: 3.875 g. (74%).

Punto de fusión: 185°-190° C.

Se hizo muestra analítica cristalizándola de acetona pura.

Punto de fusión: 193°-195° C.

No tuvo λ máx.

$[\alpha]_D$ (C H Cl₃) + 6.12°

ANALISIS:

Calculado para $C_{21}H_{30}O_3$: C, 76.32; H, 9.15; O, 14.52

Encontrado: C, 76.02; H, 9.55

6-CLORO PROGESTERONA.- Se mezclaron 2 g. de 5α - 6α epóxido - de pregnán 3,20 diona con 210 c.c. de acetona; no se disolvieron en frío; se agregaron 2 c.c. de ácido clorhídrico concentrado; se llevó a reflujo durante dos horas, disolviéndose totalmente la substancia en el acetona; se vertió sobre agua y enfrió exteriormente con hielo. No hubo precipitado filtrable, por lo cual la solución se extrajo con cloruro de metileno; se lavó ésta te con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró, concentró a baño de vapor y después a vacío.

Rendimiento: 2.415 g. (100%).

$\lambda_{alc.}^{máx.}$: 240 $m\mu$ log. ϵ : 3.93.

La substancia se cromatografió con 72 g. de sílice, obteniéndose dos substancias: la primera, de la elución benzol-éter 60/40, se cristalizó de acetona-metanol.

Rendimiento: 0.366 g. (16.6%).

Punto de fusión: 185°-187° C. (d).

$\lambda_{alc.}^{máx.}$: 240 $m\mu$ log. ϵ : 4.14

La segunda se obtuvo también de la elución benzol-éter 60/40; se cristalizó de acetona-metanol.

Rendimiento: 0.050 g. (2.56%).

Punto de fusión: 206°-207° C.

De la primera substancia se hizo muestra analítica cristalizando de cloruro de metileno-metanol.

Punto de fusión: 185°-187° C. (d).

$\lambda_{\text{máx.}}$: 240 m μ log. ϵ : 4.17.

$[\alpha]_{\text{D}}$ (C H Cl₃) + 74.22°

Reacción de Beilstein: positiva.

ANALISIS:

Calculado para C₂₁H₂₉O₂Cl: C, 72.28; H, 8.37; O, 9.18; Cl, 10.16

Encontrado: C, 71.27; H, 7.98 Cl, 10.50

IV

CONCLUSIONES.

Se lograron sintetizar los compuestos siguientes:

Acetato de 4-bromo desoxicorticosterona.

Acetato de 4-cloro desoxicorticosterona.

4-Bromo progesterona.

4-Cloro progesterona.

6-Cloro progesterona.

Se infiere que los productos antes citados poseen una actividad farmacológica notable, la cual está aún en estudio.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-H.C.Murray y D.H.Peterson. U.S. Patent 2,602,769 July 8, 1952.
- 2.-J.Fried y E.F.Sabo. J.A.C.S. 75, 2273 (1953).
- 3.-M.L.Pabst, R.Sheppard y M.H.Kuizenga. Endocrinology 41, 55 (1947).
- 4.-J.Fried y E.F.Sabo. J.A.C.S. 76, 1455 (1954).
- 5.-A.Borman, F.M.Singer y P.Numerof. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 570 (1954)
- 6.-G.W.Liddle, M.M.Pechet y F.C.Bartter. Science 120, 496 (1954)
- 7.-W.W.Swingle, C.Baker, M.Eisler, S.J.Le Brie y L.J.Brannick,
ibid.
- 8.-A.Goldfien, G.W.Thorn, P.M.Beigleman y J.C.Laidlaw. J.Clin.
Endocrinology 14, 782 (1954).
- 9.-J.Fried, J.Herz, E.F.Sabo, A.Borman, F.Singer y P.Numerof,
J.A.C.S. 77, 1068 (1955).
- 10.-H.L.Herzog, A.Nobile, S.Tolksdort, W.Charney, E.B.Hershberg,
P.L. Pearlman y M.M.Pechet. Science 121, 176 (1955).
- 11.-R.F.Hirschmann, R.Miller, R.E.Beyler, L.H.Sarett, M.Tishler.
J.A.C.S. 77, 3166 (1955).
- 12.-J.Fried, K.Florey, E.F.Sabo, J.Herz, A.R.Restivo, A.Borman,
F.M.Singer. J.A.C.S. 77, 4181 (1955).
- 13.-J.Herz, J.Fried y E.F.Sabo. J.A.C.S. 78, 2017 (1956).
- 14.-S.Hagemann, L.Pénasse y J.Teillon. Biochim. et Biophys. Ac-
ta 17, 240 (1955).

15.-C.Higgins, E.V.Jensen. J. Exptl. Med. 102, 347 (1955).

16.-Pia Tamhauser, Richard J.Pratt, Elwood V. Jensen. --
J.A.C.S. 78, 2658 (1956)

17.-Comunicación personal del Dr. H.J.Ringold.