

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**

---



**ESTUDIO DE LA CONVERSION DE 17  $\alpha$  ACETOXI  
 4, 5 DIHIDRO-6 $\alpha$ , METIL PROGESTERONA EN  
 17  $\alpha$  ACETOXI-6 $\alpha$  METIL PROGESTERONA Y SU  
 APROVECHAMIENTO.**



**DEPTO. DE PASANTES Y  
 EXAMENES PROFESIONALES  
 FAC. DE QUIMICA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**INGENIERO QUIMICO**  
**P R E S E N T A**

**ROBERTO SORIANO ORTEGA**



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.

PRESIDENTE PROF. MANUEL GAVALDON MONT \_\_\_\_\_  
VOCAL PROF. EVA ESTRADA MEZA \_\_\_\_\_  
SECRETARIO PROF. IGNACIO REGLA CONTRERAS \_\_\_\_\_  
1er. SUPLENTE " FIDEL FIGUEROA MARTINEZ \_\_\_\_\_  
2do. SUPLENTE " RICARDO ALBARRAN LUNA \_\_\_\_\_

Sitio donde se desarrolló el tema: \_\_\_\_\_ STEROMEX, S.A. \_\_\_\_\_

Sustentante: ROBERTO SORIANO ORTEGA \_\_\_\_\_

Asesor del tema: QUIM.IGNACIO REGLA CONTRERAS \_\_\_\_\_

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

A MI MADRE RITA ORTEGA LOPEZ

Y

A MI PADRE LUCAS RAMOS VALENCIA

A QUINES DEBO LO QUE SOY.

A MIS TIOS.

JUAN ORTEGA LOPEZ

Y

LAUREANO ORTEGA LOPEZ

POR SU AFECTO Y ESTIMACION.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE TRABAJO.

LAURA MALDONADO MERAZ  
JOSE GUTIERREZ PEREZ.

A MI ESPOSA.

MARIA TERESA VILLAREAL SUAREZ.

EN AGRADECIMIENTO AL QUIMICO  
IGNACIO REGLA CONTRERAS POR  
SU IMPORTANTE COLABORACION EN  
EL DESARROLLO Y CONDUCCION  
DEL PRESENTE TRABAJO.

## C O N T E N I D O

	Pág.
INTRODUCCION	1
DISCUSION	5
PARTE EXPERIMENTAL	14
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

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



En la mayoría de los procesos industriales de elaboración de compuestos orgánicos se observan reacciones secundarias ó competitivas que disminuyen el rendimiento del producto deseado por formación de otros compuestos a expensas de los materiales de partida.

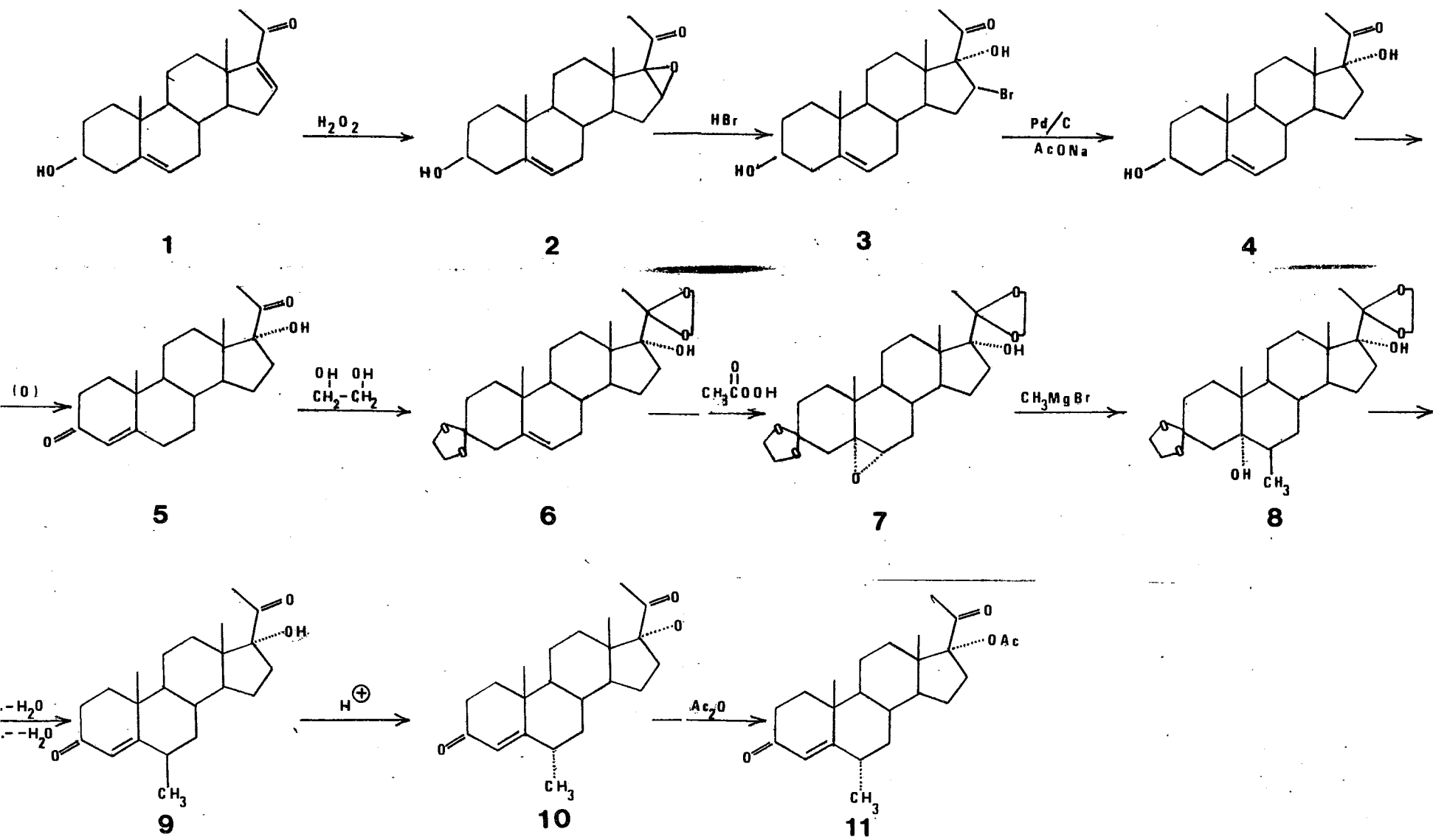
En ocasiones se pueden controlar estas reacciones secundarias hasta evitar la formación de otros compuestos, en otros casos los productos formados pueden ser de interés y separarlos de la mezcla de reacción o bien transformarlos en productos de aplicación inmediata.

Así, en la manufactura de esteroides, los procesos involucran un número grande de reacciones químicas y su control cuidadoso es de primordial importancia para la costeabilidad del proceso.

El acetato de medroxiprogesterona (6 $\alpha$ metil-17 $\alpha$ acetoxiprogesterona) es un esteroide perteneciente a la familia de los progestágenos que se prepara a partir de la 16-deshidropregnenolona (1) por reacción con peróxido de hidrógeno, dando lugar a la formación del epóxido en 16,17.<sup>(1)</sup>(2) el cual con ácido bromhídrico se convierte en la bromhidrina correspondiente - (3) que después se hidrogenoliza a 17 $\alpha$ hidroxipregnenolona (4) <sup>(2)</sup> que posteriormente es oxidada por reacción de Oppenauer a 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (5) <sup>(3)</sup> en la que se protegen los grupos carbonilos por tratamiento con etilen glicol produciendo el bis cetal (6) <sup>(4)</sup> que se trata con ácido peracético para dar el 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ epoxi principalmente (7) <sup>(5)</sup> este epóxido se abre con bromuro de metil magnesio formando el compuesto (8) el cual - por hidrólisis y posterior deshidratación con una base se obtiene el compuesto (9) <sup>(6)</sup> el cual es fácilmente epimerizado a su isómero 6 $\alpha$ metil que es termodinámicamente más estable (10) por tratamiento con ácido diluído.

Finalmente la acetilación del compuesto (10) con anhídrido acético y ácido p-toluen sulfónico produce el acetato de medroxi-progesterona (11)<sup>(7)</sup>. (Esquema I)

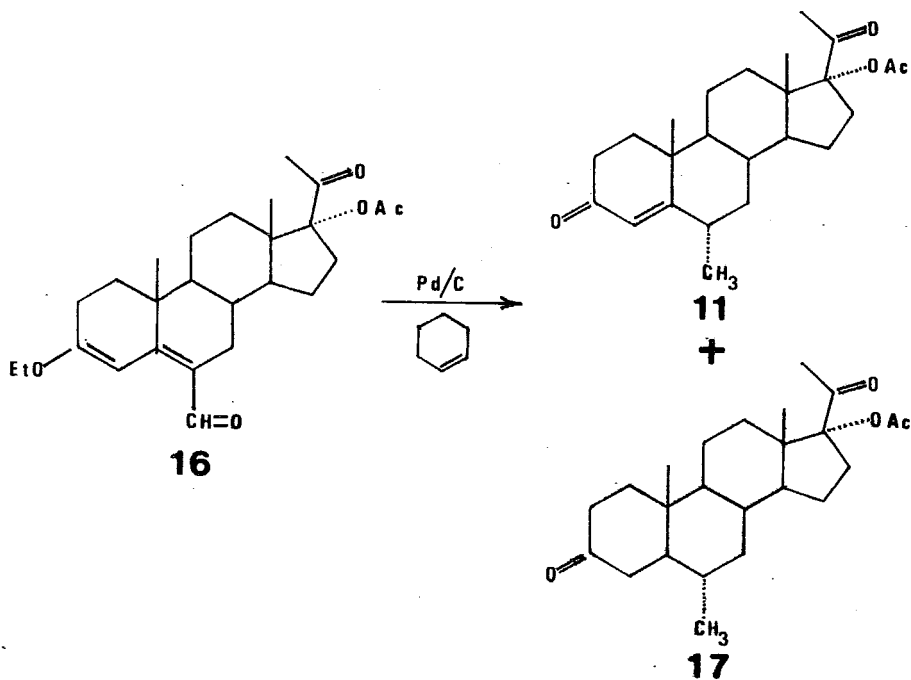
Recientemente se han empleado métodos alternativos para la manufactura del acetato de medroxiprogesterona que prometen ser más ventajosos, uno de estos consiste en tratar el compuesto (4) con anhídrido acético y ácido p-toluen sulfónico obteniéndose así la 3,17 diacetoxipregnenolona (12) que por hidrólisis suave produce la 17 $\alpha$ acetoxipregnenolona (13) la cual por oxidación de Oppenauer conduce a la 17 $\alpha$ acetoxiprogesterona (14) la que por tratamiento con ortoformiato de etilo se convierte en su 3-etil eter de enol (15) y este compuesto mediante una reacción de Vilsmaier se introduce un grupo formilo en la posición 6 (16), la reducción de este compuesto con ciclohexeno y Pd/C al 5% produce directamente el acetato de medroxi progesterona (11). (Esquema II)



ESQUEMA I

D I S C U S S I O N

De los métodos reportados para la manufactura de acetato de -- medroxiprogesterona el proceso de reducción del grupo 6 formilo es el usado actualmente por la mayoría de los laboratorios, pero este proceso presenta una seria desventaja; la reducción del compuesto (16) es muy rápida y da lugar a una posterior -- hidrogenación de la medroxiprogesterona obteniéndose simultáneamente la 6 $\alpha$ metil-17 $\alpha$ acetoxipregnan-3,20-diona (17) como -- principal contaminante de la medroxi progesterona.(Esquema III).

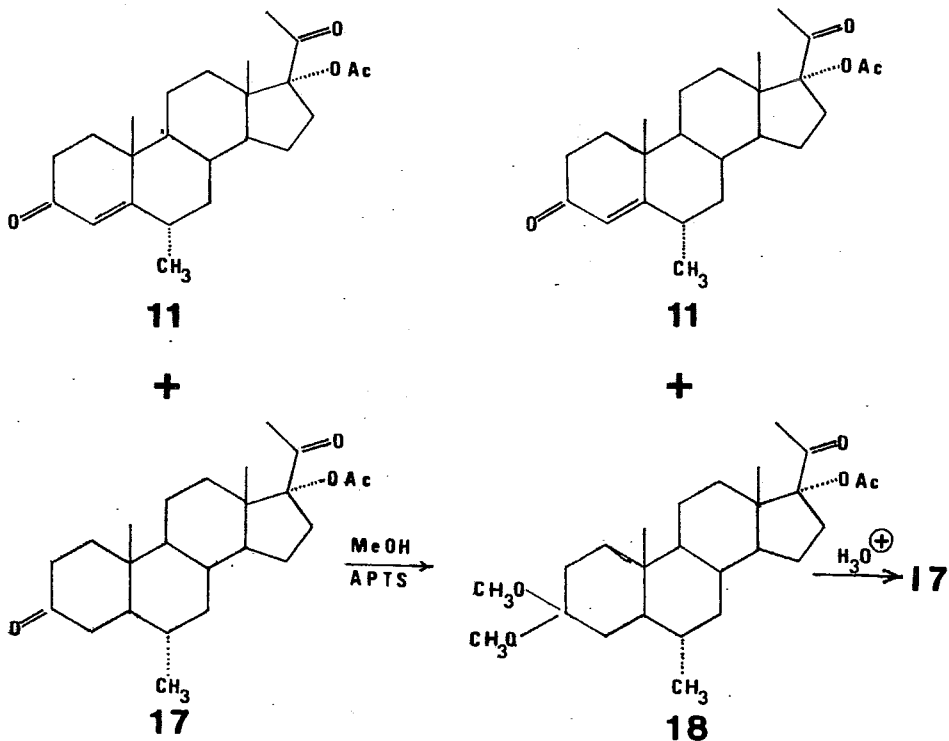


### ESQUEMA III

La formación de este compuesto es difícil de impedir ya que antes de terminar de reaccionar el compuesto (16), se inicia

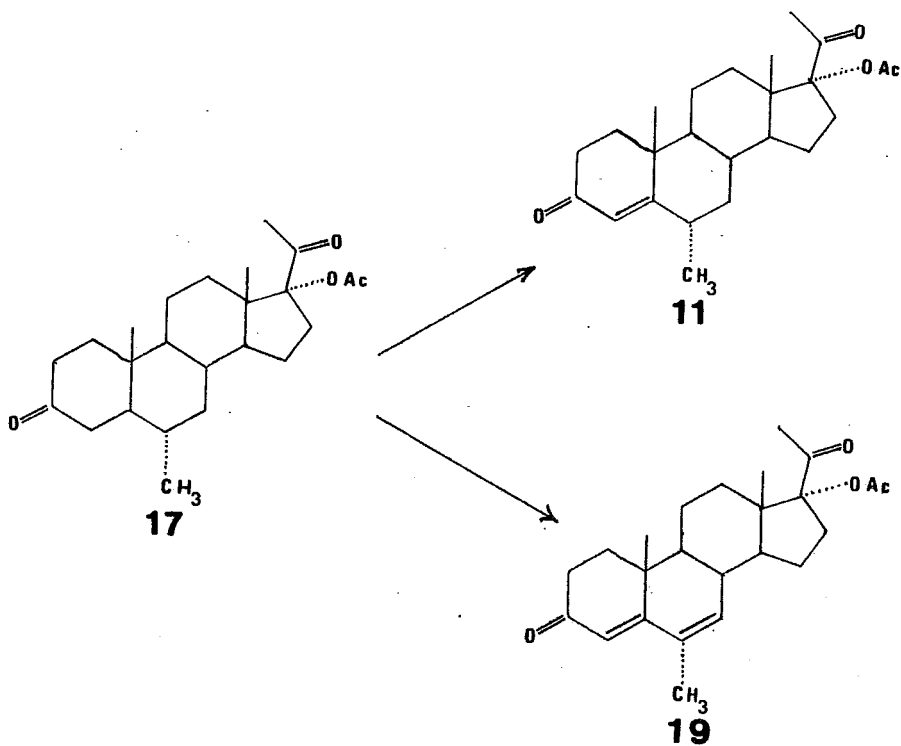
la hidrogenación de la medroxi progesterona formada, es decir, si se convierte la totalidad del compuesto (16) en medroxiprogesterona, una parte de esta se hidrogena hasta al compuesto (17), de otra manera si se quiere impedir la formación del compuesto (17) se debe tener la reacción en un punto donde la conversión de (16) en (11) no ha sido completa, además no es posible tener información del análisis de la alicuota en menos de 5 minutos y si dicho período es suficiente para aumentar -- considerablemente la concentración del compuesto (17).

Por lo antes mencionado se trató de aprovechar este compuesto en lugar de impedir su formación debido a que su aislamiento es relativamente sencillo. (Esquema IV)



ESQUEMA IV

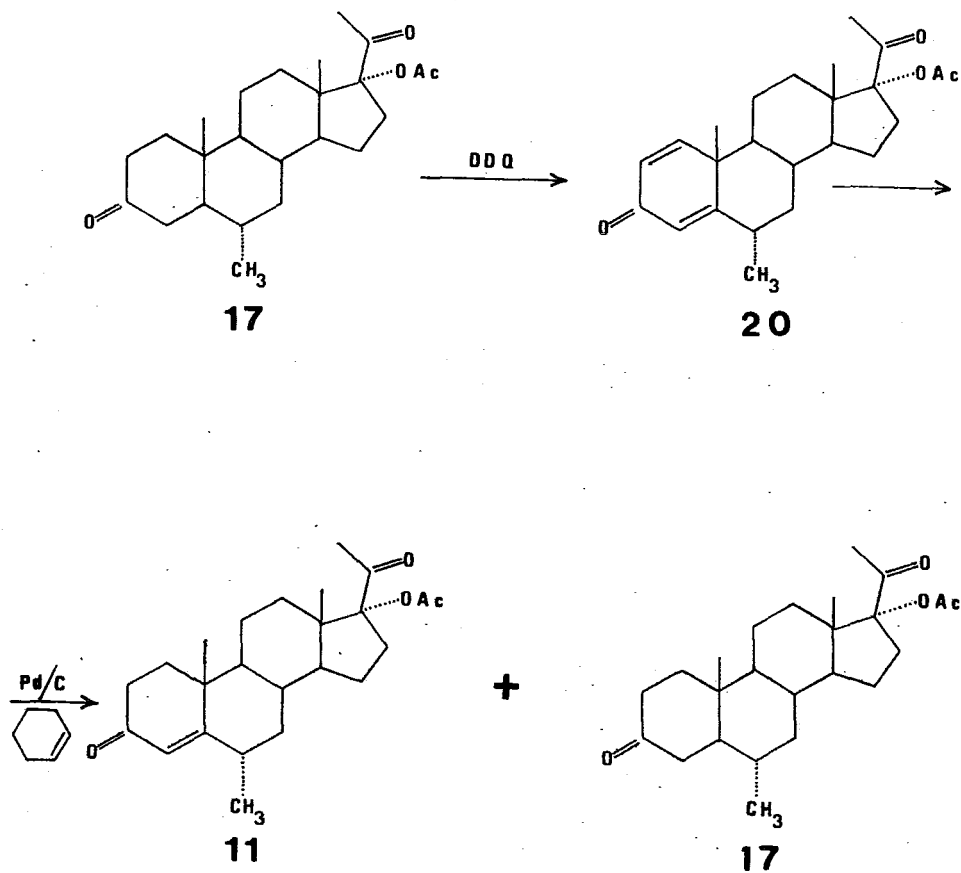
Para aprovechar este compuesto secundario, se pensó que la forma más sencilla sería introducir un doble enlace en la posición 4 con lo que se llegaría a medroxiprogesterona ó introducirle dos dobles enlaces en las posiciones 4 y 6 con lo que se obtendría acetato de megestrol (19) un progestágeno oralmente activo (Esquema V)



### ESQUEMA V

La selección de un método para la introducción de un doble enlace en la molécula de un esteroide depende grandemente de la disponibilidad de las materias primas y de la presencia de --

En el caso particular del compuesto (17), su tratamiento con 2,3-dicloro-5,6-diciano benzoquinona produjo mezclas de  $\Delta^4$  (11) y  $\Delta^{1,4}$  (20), pero un tratamiento prolongado produjo el compuesto  $\Delta^{1,4}$  (20) y en ningún caso se detectó el compuesto  $\Delta^{4,6}$  (19). (Esquema VI)



ESQUEMA VI



varios grupos funcionales en la molécula.

Los métodos disponibles para llevar a cabo la conversión de un cetoesteroide en un  $\Delta^4$ -3-cetoesteroide se pueden agrupar en 2 categorías:

- A).- Reacciones de deshidrogenación directa y
- B).- Reacciones de halogenación-deshidrohalogenación

A).- Reacciones de deshidrogenación directa

La deshidrogenación directa de 3-cetoesteroides hacia compuestos  $\alpha, \beta$  no saturados simples no es un método preparativo de utilidad, sin embargo si se obtiene doble deshidrogenación que en  $\Delta^{4,6}$  sería un importante producto de aplicación terapéutica, meggestrol (18).

La deshidrogenación puede llevarse a cabo por tratamiento de 3-cetoesteroides con quinonas conteniendo sustituyentes electroatrayentes tales como cloranilo <sup>(9)</sup>, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona y con dióxido de selenio.

Las quinonas son frecuentemente usadas en solución de benceno, tetrahidrofurano ó clorobenceno y el dióxido de selenio en solución con terbutanol.

El cloranilo es decididamente la quinona menos reactiva y es normalmente usada solamente en reacciones con sistemas que son fácilmente deshidrogenados. La poca reactividad del cloranilo hizo suponer una alta selectividad la cual no fué observada en ninguna de las condiciones empleadas experimentalmente, de tal manera que puede ser usada en casos donde el sustrato es difícil de deshidrogenar <sup>(10)</sup> como  $5\alpha$ -3-cetoesteroides.

Las reacciones con dióxido de selenio parecen ser sensibles al disolvente empleado, el terbutanol a reflujo es el más empleado frecuentemente con pequeñas cantidades de ácido como catalizador aunque la piridina ha sido introducida como disolvente para compuestos sensibles al ácido. Un problema constante en el uso del dióxido de selenio es la eliminación de las contaminaciones con selenio y en algunos casos es necesario tratar el producto con ácido crómico para eliminar estos materiales. En la mayoría de los casos el dióxido de selenio ha sido desplazado por la DDO la cual generalmente da rendimientos mayores y menores problemas de purificación<sup>(11)</sup>.

#### B.- Reacciones de halogenación-Deshidrohalogenación

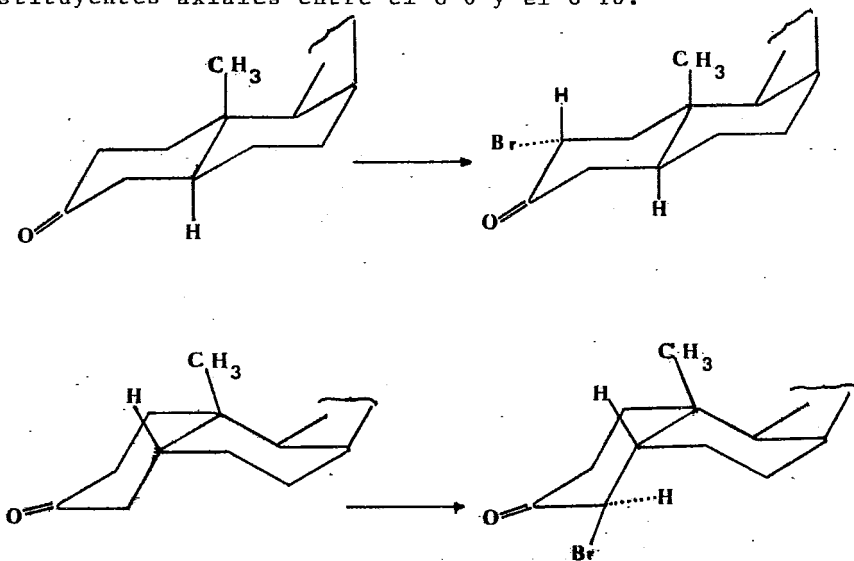
La halogenación-deshidrohalogenación de cetosteroides es el método más ampliamente aplicado para la preparación de cetosteroides insaturados, y las diferentes combinaciones de alternativas que existen para ambos pasos, amplian el alcance de este procedimiento.

Los  $\alpha$ -bromo-cetosteroides son comunmente empleados y son mucho más fáciles de deshidrohalogenar que los correspondientes derivados clorados aunque estos últimos no son tan sensibles a la reducción ó transposición, los  $\alpha$ -yodo-cetosteroides son generalmente menos accesibles y muy propensos a la reducción.

La enolización es el paso determinante de la reacción de halogenación de cetosteroides normales, en los casos donde existen direcciones alternativas para la enolización, la dirección preferida (y por lo tanto la posición de bromación cinética) depende de los sustituyentes y de la estereoquímica. Además la orientación de la introducción del bromo depende de los factores estéricos y estereoelectrónicos.

Los ejemplos más familiares de estos efectos es la enolización de 3-cetoesteroides con fusiones A,B trans y A,B cis. Así, en la serie de  $5\alpha$ , la enolización hacia el C-2 es favorecida<sup>(12)</sup> mientras que la enolización en compuestos de la serie  $5\beta$  la enolización se favorece hacia el C-4. (Esquema VII)

Esta preferencia se atribuye a la liberación de las interacciones de los electrones no enlazantes en la forma enólica<sup>(13)</sup> (14) la cual da por resultado, al menos en parte, la repulsión entre sustituyentes axiales entre el C-6 y el C-10.



ESQUEMA VII

Las bromaciones son generalmente llevadas a cabo en la presencia de ácido de tal forma para obtener una velocidad de reacción razonable, aunque la catálisis básica ha sido usada ocasionalmente, especialmente para la introducción de un segundo halógeno<sup>(17)</sup> (18).

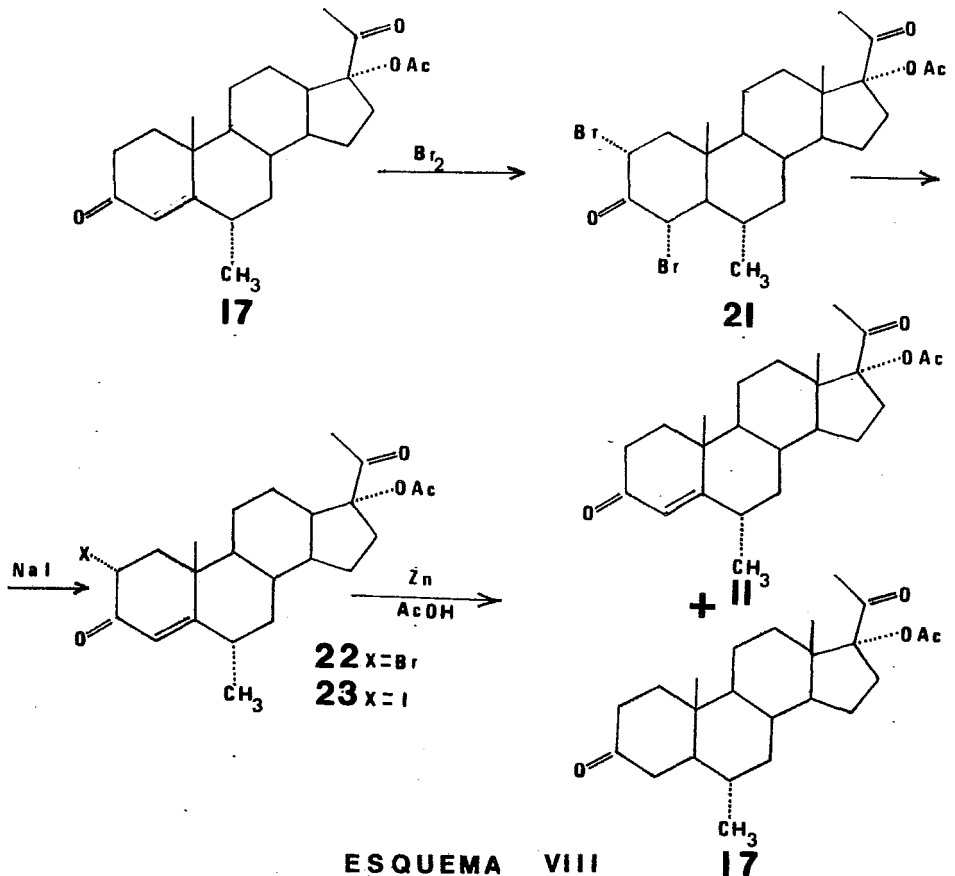
La presencia de ácido, incluyendo aquel generado durante el curso de la bromación, puede causar transposición de los productos inicialmente formados, el mecanismo detallado de esta transposición no se conoce con exactitud, un proceso de rebromación reductiva puede ocurrir en los dos casos en circunstancias donde el bromo sustituyente es secundario, una inversión de configuración puede llevarse a cabo mediante la enolización.

La dificultad de introducir un doble enlace en la posición 4 de 3-cetoesteroides de la serie  $5\alpha$  (aloesteroides) había sido la causa del poco uso de algunos esteroides y sapogeninas de estas series como materias primas para la preparación de hormonas sintéticas (19). El desarrollo del sistema esencial 3-ceto- $\Delta^4$ -esteroide a partir del 2,4-dibromo-3-ceto- $5\alpha$ -esteroide fue primeramente descrito por Inhoffen y Zuhlsdorff (20) éste es también formado junto al isómero  $\Delta^1$  durante la deshidrohalogenación de 2-bromo-3-cetoesteroide por bases.

El método de Inhoffen y Zuhlsdorff involucra la parcial deshidrobromación del 2,4-dibromo-3-ceto- $5\alpha$ -esteroide, compuesto (21) seguida de la reducción de la monobromocetona insaturada, compuesto (22a) la cual fue posteriormente mejorada por Rosenkrans (21) y colaboradores quienes demostraron que una dibromocetona, como el compuesto (21) al tratarla con yoduro de sodio en acetona a temperatura de reflujo produce un 2-yodo-3-ceto- $\Delta^4$ -esteroide (23) ésta, así como el análogo bromado (22) pueden ser fácilmente reducidos al 3-ceto- $\Delta^4$ -esteroide.

Los compuestos (22) y (23) fueron muy inestables para ser aislados en forma pura y estos fueron convertidos por deshalogenación

controlada en el producto deseado, compuesto (11). (Esquema VIII)



### ESQUEMA VIII

Este método ha sido ampliamente usado para la preparación de  $\Delta^4$ -3-cetoesteroides con cadenas laterales estables y careciendo de sustituyentes en el C-11.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

AISLAMIENTO DE LA 6 $\alpha$ -METIL-17 $\alpha$ ACETOXI-PREGNAN-3,20-DIONA

Se disolvieron 100 gramos de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona impura en 2.5 litros de metanol, se calentó a temperatura de reflujo y se adicionaron 500 mg. de ácido p-toluensulfónico manteniéndose el reflujo durante 10 minutos, se tomó una muestra para cromatografía, observando completa transformación de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-pregnan-3,20-diona (17) en su correspondiente 3,3-Dimetil cetal, se adicionó piridina (2 ml), se concentró a un volumen final de 250 ml, se sembró con cristales puros del compuesto (11), se enfrió a 0°C, se filtró y se secó, obteniéndose 90 gramos del compuesto (11), p.f. 200-210°C. Las aguas madres obtenidas en el paso anterior se evaporaron hasta sequedad y el residuo se recrystalizó de acetona-hexano, obteniéndose 5 gramos del 3,3-Dimetil cetal (18) p.f. de - - 140-145°C.

Se disolvieron 5 gramos del 3,3-Dimetil cetal (18) en 50 ml de etanol, se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos con 10 ml. de ácido clorhídrico 2 N, se tomó muestra para cromatografía en capa fina, observando reacción completa de hidrólisis, se adicionó agua hasta precipitación completa, se filtró y lavó con agua hasta neutralidad, se secó, obteniendo 4.2 gramos de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-pregnan-3,20-diona (17) con p.f. = 183-185°C. Se recrystalizó de acetona-hexano hasta un punto de fusión de 185-186°C.

REACCION DE LA 6 $\alpha$ -METIL-17 $\alpha$ -ACETOXI-PREGNAN-3,20-DIONA CON DDQ

Se disolvieron 10 gramos (26 mmoles) en 100 ml de dioxano, se adicionaron 20 gramos (88 mmoles) de 2,3-diciano-5,6-dicloro-benzoquinona (DDQ) y se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas, se tomó muestra para cromatografía observando

completa transformación del material de partida, la hidroquinona formada fué eliminada por filtración, el filtrado se lavó -- con solución de hidróxido de sodio al 5% y con agua hasta neutralidad, se secó y se concentró hasta sequedad, y el residuo se disolvió en 50 ml de benceno seco, se percoló a través de una columna de 50 gramos de gel de sílice, se eluyó con benceno, se evaporó hasta sequedad y el residuo se recrystalizó de metanol, se enfrió a 0°C se filtró y secó hasta peso constante, obteniéndose 7 gramos del compuesto (20) crudo, con p.f. de 230-231°C, el producto crudo se recrystalizó de cloruro de metileno-metanol obteniéndose 5.9 gramos de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona con p.f. de 231-232°C (20).

#### REDUCCION DEL COMPUESTO (20)

Se disolvieron 5 gramos del compuesto (20) en 50 ml de metanol, se calentó a temperatura de reflujo y se adicionaron 2 gramos de paladio sobre carbón al 10% humedecido con ácido acético y 10 ml de ciclohexeno, se mantuvo a reflujo durante 30 minutos, se tomó muestra para placa fina observándose que todo el material de partida se había transformado, se adicionaron 0.15ml de piridina, se filtró y se concentró a 20 ml, se enfrió a 0°C, se filtraron los cristales se secaron y se obtuvieron 3.5 gramos del compuesto (11) impuro con p.f. de 174-176°C. (Ver Esquema VI)

#### PURIFICACION DEL COMPUESTO (11)

Se disolvieron 3.5 gramos del compuesto (11) impuro en 93 ml de metanol, se calentó a temperatura de reflujo y se adicionaron 46 mg (0.29 m moles) de ácido p-toluensulfónico, se mantuvo el reflujo por 10 minutos, se tomó muestra para cromatografía en capa fina y se adicionaron 0.4ml de piridina, se concentró a 15 ml, se sembró con cristales puros de 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -



acetoxiprogesterona, se enfrió a 0°C se filtró, lavó y secó a peso constante obteniendo 1.5 gramos de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona (11) cruda se recrystalizó de cloruro de metileno-acetona con tratamiento de carbón, obteniendo 1.25 gramos de la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona (11) con p.f. de 194-195°C;  $\lambda_{\text{máx}}$ .241nm.

#### REACCION DE LA 6 $\alpha$ -METIL-17 $\alpha$ -ACETOXI-PREGNAN-3,20-DIONA CON DIOXIDO DE SELENIO

Se disolvió 1 gramo del compuesto 17 en 10 ml de terbutanol, se calentó a temperatura de reflujo y se adicionaron 0.6 gramos (5.2 m moles) de dióxido de selenio, se mantuvo el reflujo con atmósfera inerte por 4 horas, se tomó muestra para cromatografía en capa fina, se concentró y se recrystalizó de metanol, se sembró con cristales puros de 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona, se enfrió a 0°C, se filtró, lavó y secó a peso constante, se obtuvieron 0.6 gramos del compuesto (11) impuro con p.f. de 173-175°C.

#### PURIFICACION DEL COMPUESTO(11)

Al compuesto(11) impuro, obtenido en el paso anterior, se le disolvió en metanol, se adicionó ácido p-toluensulfónico a temperatura de reflujo, manteniéndose éste por 10 minutos, se tomó muestra para cromatografía y se adicionó piridina se concentró, se sembró con cristales de compuesto (11) se enfrió a 0°C, filtró, lavó y secó a peso constante, se obtuvo la 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona con p.f. de 193-196°C;  $\lambda_{\text{máx}}$ .241nm.

#### REACCION DE BROMACION Y DESHIDROBROMACION

Se disolvieron 30 gramos (77 m moles) de 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxipregnan-3,20-diona en 350 ml de ácido acético, se adicionó durante 4 minutos una solución de 24.9 gramos (18.7 m moles) de

bromo en 100 ml de ácido acético con agitación vigorosa a 16°C, se mantuvo esta temperatura por 10 minutos se tomó muestra para cromatografía en capa fina y se observó una transformación completa del material de partida, se vertió sobre agua a baja temperatura hasta precipitación completa, se filtró y lavó con agua hasta neutralidad, se secó a temperatura ambiente a peso constante, obteniendo 27 gramos del compuesto 2,4-di bromo-6 - metil-17 acetoxi-pregnan-3,20-diona compuesto (21) crudo con p.f. de 152-153°C, se recrystalizó de cloruro de metileno-metanol, obteniendo 25.1 gramos de la 2,4-dibromo-6 $\alpha$ metil-17 $\alpha$ acetoxi-pregnan-3,20-diona (21) con p.f. de 156-157°C.

#### REACCION DE IODACION DEL COMPUESTO (21)

Se disolvieron 4 gramos (7.32 m moles) del compuesto (21) en una solución de 100ml de acetona con 6.8 gramos (4.53 m moles) de yoduro de sodio, se calentó a temperatura de reflujo por 9 horas, se tomó muestra para cromatografía en capa fina observando completa transformación del material de partida, se adicionó ácido oxálico y se vertió sobre una solución de tiosulfato de sodio al 5%, se adicionó agua hasta precipitación completa, se filtró, lavó y secó a temperatura ambiente hasta peso constante, obteniendo 3.5 gramos de la 2-yodo-6 $\alpha$ metil-17 $\alpha$ -acetoxi progesterona cruda compuesto (21b) con p.f. de 125-128°C, se recrystalizó de cloruro de metileno-metanol obteniendo 3.2 gramos de la 2-yodo-6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesteron (21b) con p.f. de 127-128.5°C.

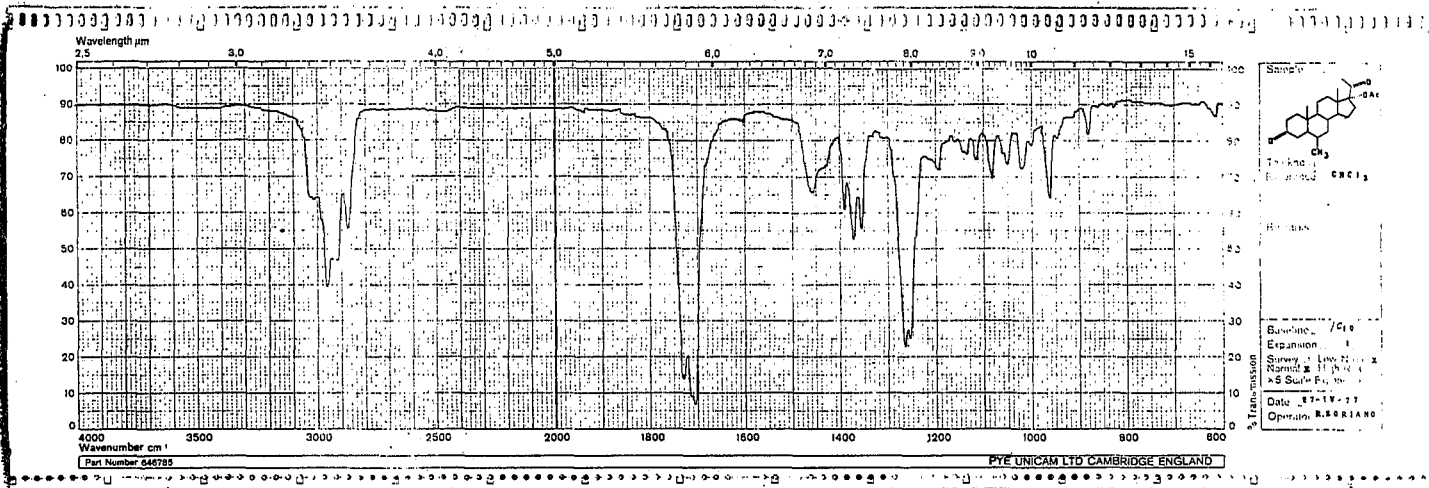
#### REDUCCION DEL COMPUESTO (21b)

Se disolvieron 3.2 gramos (6.22 m moles) del compuesto (21b) en 25 ml de cloruro de metileno-metanol 1:1, se adicionó 1 ml de ácido acético y un exceso de zinc en polvo a 25°C, se mantuvo esta temperatura por 15 minutos con agitación vigorosa se tomó muestra para cromatografía en capa fina observando completa transformación del material inicial, se filtró y lavó con agua hasta neutralidad, se evaporó a sequedad y se recrystalizó

de metanol a un volumen final de 15 ml, se sembró con cristales puros de 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -acetoxiprogesterona, se enfrió a 0°C, se filtró, lavó y secó a peso constante, obteniendo 1.5 gramos del compuesto (11) impuro con p.f. de 172-176°C.

#### PURIFICACION DEL COMPUESTO(11)

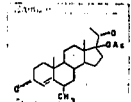
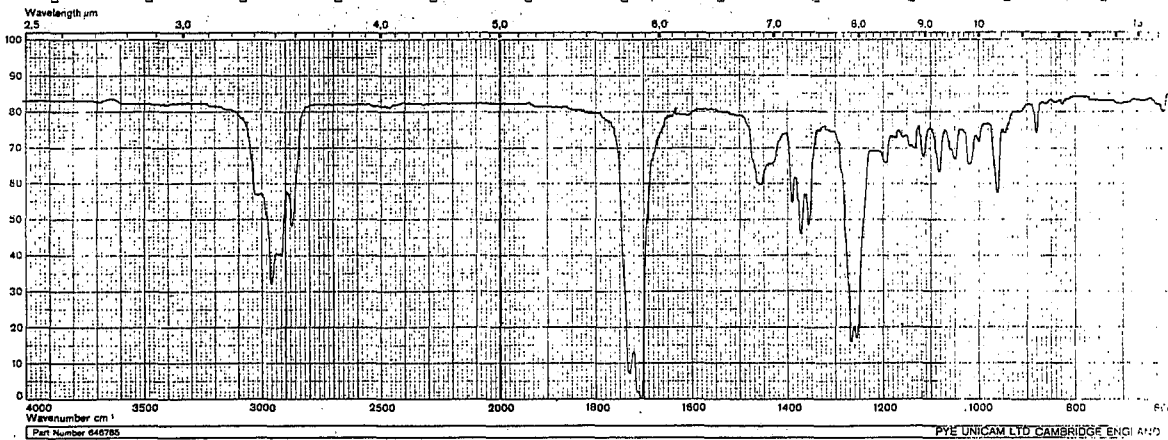
Se disolvieron 1.5 gramos del compuesto 11 impuro en 40 ml de metanol y a temperatura de reflujo se adicionó 20 mg (0.1 moles) de ácido p-toluensulfónico, se mantuvo el reflujo por 5 minutos, se tomó muestra para cromatografía, se adicionó 0.2ml de piridina, se concentró a un volumen de 12 ml, se sembró con cristales puros del compuesto (11), se enfrió a 0°C se filtró, lavó y secó a temperatura constante, obteniendo 1.2 gramos del compuesto(11)crudo con p.f. de 192-196°C, el producto crudo se recristalizó de cloruro de metileno-metanol con tratamiento de carbón, obteniendo 1.01 gramos de la 6 $\alpha$ metil-17 $\alpha$ -acetoxi progesterona (11) con p.f. de 200-204°C;  $\lambda_{m\acute{a}x}$ .241 nm.



Sample CC12CCC3C(C1)C(C2)C(C3)C  
 Name CH3  
 Formula C8H18  
 Ref. No.  
 Bar Code  
 Expansion 1  
 Survey Low Noise  
 Normal 11  
 X5 Scale Factor  
 Date 17-11-77  
 Operator R. SERRANO

Part Number 646785

PYE UNICAM LTD CAMBRIDGE ENGLAND



Name: Anthracene  
 Formula: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>  
 Molecular Weight: 178.23  
 Boiling Point: 340.3°C  
 Melting Point: 216.5°C  
 Density: 1.23 g/cm<sup>3</sup>  
 Refractive Index: 1.658  
 Dipole Moment: 0 D  
 Solubility: Insoluble in water, soluble in organic solvents

PYE UNICAM LTD CAMBRIDGE ENGLAND

Part Number 646785

C O N C L U S I O N E S

En base a los resultados obtenidos se deduce, que el método más adecuado para el aprovechamiento del compuesto (17) aislado como producto secundario en el proceso de manufactura de la medroxiprogesterona es su deshidrogenación hacia la correspondiente cetona  $\alpha$   $\beta$  no saturada es decir transformación a medroxiprogesterona inicial.

Este método fué la halogenación-deshidrohalogenación con un rendimiento total del 35% y una pureza de 94%.

La calidad de este material no es satisfactoria para fines comerciales por lo cual fué necesario buscar un método adecuado de purificación que sin sacrificar el rendimiento produjera una material de pureza aceptable.

Dicho método consistió en hacer reaccionar la medroxiprogesterona impura con ácido p-toluensulfónico en metanol, obteniéndose el 3,3-dimetilcetal de la cetona saturada el cual fué fácilmente eliminado por cristalización fraccionada.

A pesar del número de pasos que fueron necesarios para convertir el contaminante de nuestro proceso en un material aprovechable, el método resulta costeable debido al uso de reactivos químicos comunes.

La utilización de este procedimiento incrementaría el rendimiento total en un 10% por lote producido en la manufactura del acetato de medroxiprogesterona.

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



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) B.Loken, S. Kaufman, G. Rosenkranz and F. Soldheimer, J.Am.Chem.Soc., 78,1738 (1956)
- (2) F.B. Colton, W.R. Nes, D.A. Van Dorp, H.L.Mason and E.C. Kendall, J. Biol.Chem., 194,235 (1952).
- (3) M. Davis and V. Petrow, J. Chem. Soc., 2536 (1949)
- (4) W.S. Allen, S. Bernstein and R.Littell, S.Am. Chem. Soc., 76,6116(1954)
- (5) A.Bowers, E. Denot, M.B. Sanches and H.J. Ringold, Tetrahedron, 7, 153 (1959)
- (6) S.Bernstein and R. Littell, J. Am.Chem. Soc., 82,11235(1960)
- (7) J.C. Babcock, E.S. Gutsell, M.E. Herr, S.A. Hogg, J.C. Stucki, L.E. Barnes, and W.E. Dulin, J.Amer Chem.Soc., 80,2904(1958)
- (8) H.J. Ringold, J.P.Ruelas, E. Batres, and C. Djerassi, J.Amer Chem., 81,3712 (1959)
- (9) E.J. Agnello and G.D.Laubach J.Am.Chem.Soc., 79, 1257(1957)
- (10) Walker and Hiebert Chem.Rev.67,153-195(1967)
- (11) Ch. Meystre, H.Frey, W.Voser and A.Wettstein, Helv.chim.Acta,31,734 (1956)
- (12) E.J.Corey and R.A. Sneen, J.Am. Chem.Soc.,77, 2505 (1955)
- (13) A.J.Liston, J. Org.Chem.,31,2105 (1966)
- (14) B. Berkos, E.P.Chaves and C.Djerass; J.Chem. Soc., 1962 1323.

- (15) E.J.Corey and R.A. Sneen, J.Am. Chem.Soc., 77,2505 (1955)
- (16) C.Djerassi, N. Finch, R.C. Cookson and C.W. Bird, J.Am.Chem.Soc.,82,5488 (1960)
- (17) E.W. Warnhoff, J. Org. Chem.,28,887 (1963)
- (18) H.O.House Modern Synthetic Reactions W.A.Benjamin, Inc., New York, pp. 464-473 (1972)
- (19) R.M.Evans, S.C. Hamlet, S.S.Hunt, P.G. Jones, A.G. Long, J.F. Oughton, L. Stephenson, T. Walker and B.M.Wilson, J.Chem. Soc., 1956, 4356
- (20) Inhoffen and Zuhlsdorff, Ber., 1943,76,2351
- (21) Rosenkranz, Mancera, Gatica and Djerass; J.Am.Chem.Soc., 1950,72-4077.

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN  
EL LABORATORIO DE INVESTIGACION  
Y DESARROLLO DE STEROMEX, S.A.  
BAJO EL ASESORAMIENTO DE LA Q.F.B.

MARISELA PLASCENCIA GARCIA.