

00524 115



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

16 - BETA - METIL - 3 - BETA - 17 - ALFA - DIHIDROXI - 5 - PREGNEN - 20 - ONA COMO INTERMEDIARIO PARA LA PREPARACION DE ANTIANDROGENOS.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
IGNACIO ROJAS RUEDA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



EXAMENES DE GRADUACIÓN
FACULTAD DE QUÍMICA

Jurado asignado:

Presidente	Prof.	ROCIO POZAS HORCASITAS
Vocal	Prof.	RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA
Secretario	Prof.	EUGENE ATHANAS BRATOEFF TITEFF
1er. suplente	Prof.	MARIA ISABEL AGUILAR LAURENTS
2do. suplente	Prof.	VICTOR MANUEL UGALDE SALDIVAR

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 225 ,División de Estudios de Posgrado,Edificio E , Facultad de
Química, U.N.A.M.

Asesor: Eugene Athanas Bratoeff Titeff

Sustentante: Ignacio Rojas Rueda

Espiritu Santo tú que
siempre me guías, Je-
sús hermano mío, Papi
tú que cuidas de mí -
junto con Mami. Gra-
cias por todo lo que
nos das y sobre todo
por este trabajo.

LE AGRADEZCO A:

MI ESPOSA

MADRE

PADRE

HERMANOS

AMIGOS

PROFESORES

Y JURADO

POR TODO SU APOYO Y AYUDA EN LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

OBJETIVO:

La finalidad de esta tesis es la síntesis del intermediario 3-beta-17-alfa-dihidroxil-16-beta-metil-5-pregnen-20-ona (fórmula Q página 2) a partir del acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula M página 21), para que se emplee como intermediario en la síntesis de homólogos del acetato de ciproterona (fórmula VII página 2).

La síntesis de dichos compuestos es de interés farmacológico debido a que se ha postulado que la actividad antiandrogénica del acetato de ciproterona se debe a la presencia de un grupo electronegativo en C-6, un ciclopropano en C-1 y C-2, y un sustituyente voluminoso en C-17.

Teniendo como base lo anterior, el intermediario que se sintetizará va ha tener incorporado en su molécula un metilo en C-16 y dos grupos hidroxilos, uno en el C-3 y otro en el C-17. Esto se realiza con el propósito de que al intermediario obtenido se le someta a una secuencia de reacciones para convertirlo en un esteroide con una estructura similar a la del acetato de ciproterona (fórmula VII página 2)

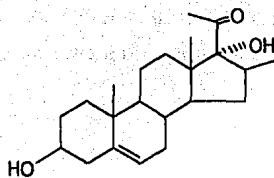
INTRODUCCIÓN :

Toda la información genética que poseen las células se encuentran codificadas en el DNA compartimentada en el núcleo celular, y es más o menos la misma en todos los tipos celulares de un organismo. La diferenciación celular permite la expresión de diferentes regiones del DNA con funciones específicas, es así que una neurona desarrolla actividades distintas por completo a las de un linfocito, aunque ambos posean la misma información genética básica.

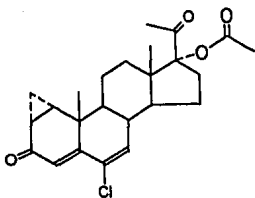
Los genes que codifican para las diferentes proteínas estructurales o enzimas se transcriben a mRNA (ácido ribonucleico mensajero), que luego de un procesamiento complejo se encuentran en condiciones de salir del núcleo celular hacia el citoplasma. En los ribosomas cada cadena de mRNA codifica para la síntesis de una proteína que tendrá acción específica dentro o fuera de la célula.

Los cromosomas sexuales rigen el desarrollo de los órganos sexuales primarios o gónadas. En la hembra son los ovarios, y en el macho los testículos. Las gónadas tienen dos funciones: proporcionan las células germinativas, óvulo y espermatozoides, de los cuales depende ,en última instancia ,la reproducción y también actúan como glándulas endócrinas segregando varias hormonas sexuales. Los órganos genitales incluyen las gónadas junto con otros órganos esenciales para la procreación. Las demás diferencias entre macho y hembra se conocen como características sexuales secundarias. Incluye el desarrollo de glándulas mamarias y diferencias sexuales en la estructura esquelética y muscular, la distribución de grasa y pelo corporal, el tono y timbre de voz.

La secreción de las hormonas sexuales por las glándulas está regulada por hormonas de la adenohipófisis, y la secreción de hormonas sexuales adenohipofisarias, a su vez, está modulada por una retroalimentación que ejercen las hormonas sexuales gonadales sobre la adenohipófisis y los sistemas



Intermediario Q



Acetato de ciproterona (Figura VII)

INTRODUCCIÓN :

Toda la información genética que poseen las células se encuentran codificadas en el DNA compartimentada en el núcleo celular, y es más o menos la misma en todos los tipos celulares de un organismo. La diferenciación celular permite la expresión de diferentes regiones del DNA con funciones específicas, es así que una neurona desarrolla actividades distintas por completo a las de un linfocito, aunque ambos posean la misma información genética básica.

Los genes que codifican para las diferentes proteínas estructurales o enzimas se transcriben a mRNA (ácido ribonucleico mensajero), que luego de un procesamiento complejo se encuentran en condiciones de salir del núcleo celular hacia el citoplasma. En los ribosomas cada cadena de mRNA codifica para la síntesis de una proteína que tendrá acción específica dentro o fuera de la célula.

Los cromosomas sexuales rigen el desarrollo de los órganos sexuales primarios o gónadas. En la hembra son los ovarios, y en el macho los testículos. Las gónadas tienen dos funciones: proporcionan las células germinativas, óvulo y espermatozoides, de los cuales depende, en última instancia, la reproducción y también actúan como glándulas endócrinas segregando varias hormonas sexuales. Los órganos genitales incluyen las gónadas junto con otros órganos esenciales para la procreación. Las demás diferencias entre macho y hembra se conocen como características sexuales secundarias. Incluye el desarrollo de glándulas mamarias y diferencias sexuales en la estructura esquelética y muscular, la distribución de grasa y pelo corporal, el tono y timbre de voz.

La secreción de las hormonas sexuales por las glándulas está regulada por hormonas de la adenohipófisis, y la secreción de hormonas sexuales adenohipofisarias, a su vez, está modulada por una retroalimentación que ejercen las hormonas sexuales gonadales sobre la adenohipófisis y los sistemas

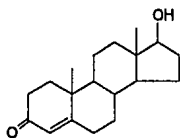
las hormonas sexuales gonadales sobre la adenohipófisis y los sistemas neuronales que establecen la actividad secretoria de la adenohipófisis gracias a las hormonas liberadas.

Las principales hormonas relacionadas con el sexo y la reproducción se indica a continuación:

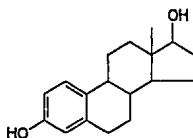
Testosterona:(fórmula I página 4) Su origen principal es en las células de Leydig en los testículos, dan el desarrollo de órganos sexuales primarios masculinos, características sexuales secundarias y conducta sexual masculina.

Estradiol:(fórmula II página 4) El origen es en el folículo del ovario y la placenta durante el embarazo, originan la maduración de los órganos sexuales femeninos primarios y secundarios, en el ciclo menstrual contribuyen a la maduración del huevo y proliferación del endometrio. En el embarazo es esencial para la conservación de éste y el crecimiento del tejido mamario.

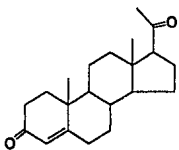
Progesterona:(fórmula III página 4) Se origina en el cuerpo amarillo del ovario y en la placenta durante el embarazo, su función en el ciclo menstrual promueve la actividad secretora del endometrio preparado por el estrógeno. En el embarazo es esencial para la conservación de éste.



Testosterona (fórmula I).



Estradiol (fórmula II).



Progesterona (fórmula III).

Otras hormonas son:

La hormona estimulante de los folículos, la luteinizante, la prolactina, la gonadotropina coriónica, la somatotrofina y la oxitocina.

ANDRÓGENOS

La actividad endócrina en los testículos se lleva a cabo principalmente por las células intersticiales o células de Leydig, agrupadas en el tejido conectivo entre los túbulos seminíferos. Las hormonas elaboradas por estas células y liberadas hacia el torrente vascular se conocen como andrógenos; el principal es la testosterona (fórmula I página 4).

La formación de testosterona (fórmula I página 4) y otros andrógenos se indica en la figura B (página 6). La vía principal de formación desde el colesterol se cree que es la progesterona (fórmula III página 4) y la 17 alfa-hidroxiprogesterona. Las formas estructurales de los principales andrógenos sintéticos que se emplean en clínica se indican en la figura C (página 7).

Los usos principales de los andrógenos son: hipogonadismo, trastornos de crecimiento, agentes anabólicos, etc . Los efectos indeseables son la secreción sebácea aumentada y puede ser causa del acné; otros son náuseas, vómito y retención de líquidos. En el embarazo hay peligro de masculinización del feto; también estos esteroides están contraindicados en presencia de hiperplasia y carcinoma de la próstata.

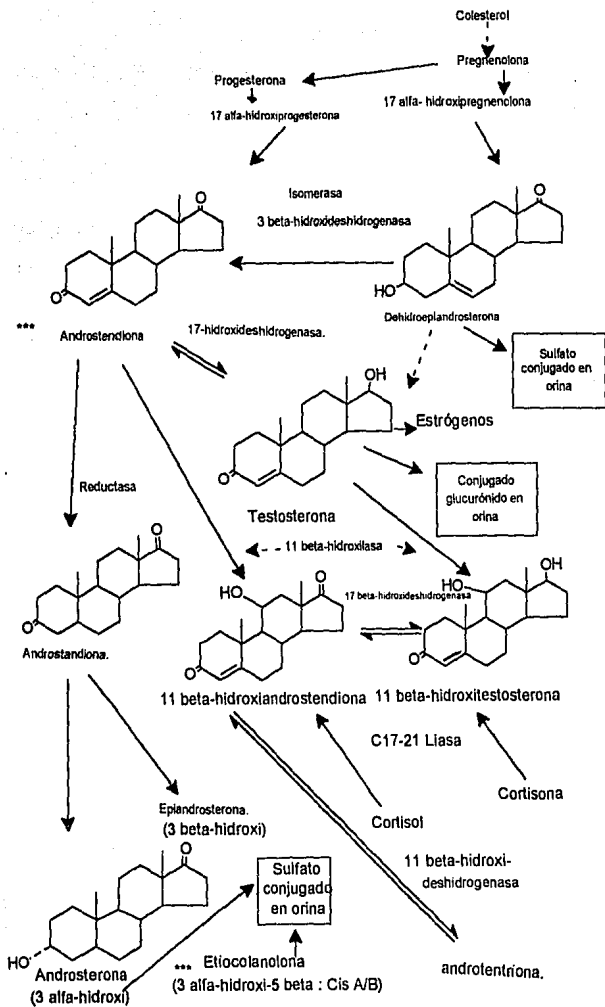


FIGURA B.

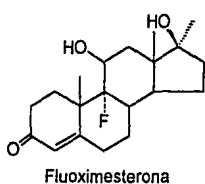
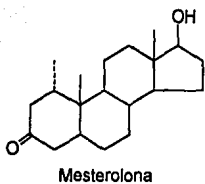
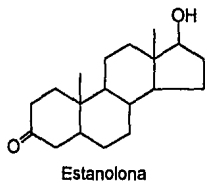
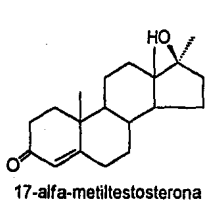
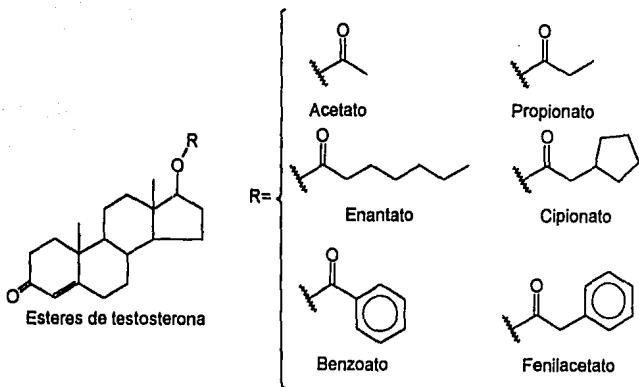
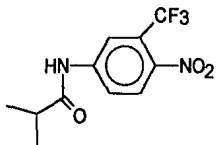


FIGURA C

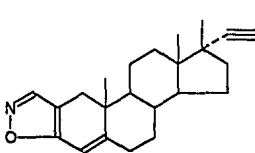
ANTIANDRÓGENOS

Son fármacos que bloquean los lugares receptores de la acción de andrógenos y, por lo tanto, impiden la acción estimulante de los andrógenos exógenos sobre los órganos sexuales en animales machos castrados en una etapa inmadura. Estos fármacos se dividen en antiandrógenos no esteroideos y esteroideos. Los no esteroideos carecen de otra actividad hormonal; el más conocido es la Flutamida (fórmula H página 8) la que probablemente actúa luego de su conversión in vivo a 2-hidroxi flutamida. El efecto predominante del fármaco es la estimulación de la frecuencia de pulsos de secreción de LH (Hormona luteinizante).

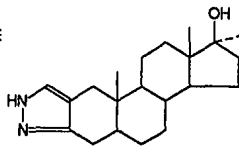


Flutamida (fórmula H)

El otro tipo de antiandrógenos son los esteroideos, de los cuales la progesterona (fórmula III página 4), el danazol (fórmula IV página 8) y el estanozolol (fórmula V página 8) son los representativos de éste grupo de fármacos.



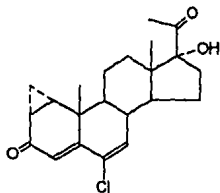
Danazol(Figura IV)



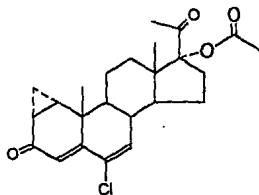
Estanozolol(Figura V)

Con respecto al uso terapéutico de los antiandrógenos, se tiene la esperanza de poder desarrollar anticonceptivos masculinos pero con la ventaja de ser ingeridos por vía oral y para tratar trastornos que dependen de acción o producción excesiva de testosterona (fórmula I página 4), tales como el acné, el hirsutismo en la mujer, enfermedades prostáticas, desarrollo sexual precoz y sexualidad psicopática.

Como ejemplo de dicho compuesto tenemos a la ciproterona (figura VI página 9): esta sustancia antagoniza los efectos de los andrógenos sin producir acción feminizante. Bloquea las acciones periféricas de la testosterona (fórmula I página 4), pero su principal acción antiandrógena se ejerce en el sistema nervioso central, la cual disminuye la sensación y las actitudes sexuales (líbido y fantasía sexual) así como la capacidad funcional sexual (erección y orgasmo). El acetato de ciproterona (figura VII página 9) se usa para tratar varones ofensores sexuales y se pretende que disminuya los impulsos tanto hetero como homosexuales; también se usa en el tratamiento del cáncer de la próstata.



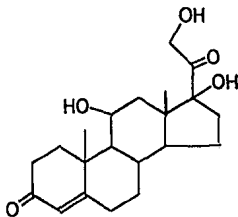
Ciproterona (Figura VI)



Acetato de ciproterona (Figura VII)

Se ha visto últimamente en el Instituto de Geriatria en Miami Beach, Florida que los antiandrógenos son una de las drogas más efectivas para la reducción de

la llamada "hormona de stress", esta hormona es el cortisol (fórmula J página 10), la cual se le ha encontrado en una concentración alta en los pacientes geriátricos.



Cortisol (fórmula J)

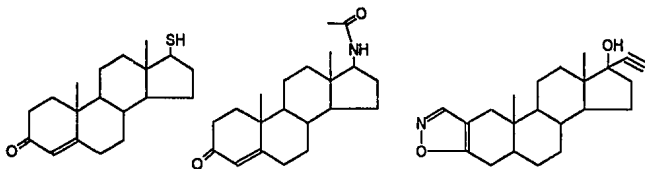
Algunos científicos llaman al cortisol la hormona de la muerte porque causa el envejecimiento así como el principio de las enfermedades degenerativas. El cortisol acelera el envejecimiento de la manera siguiente:

- 1.-Deprime la función inmunológica mediante una destrucción del tejido del timo.
- 2.- Es un agente aterogénico, porque acelera la formación de plaquetas en las arterias.
- 3.- Contribuye para el inicio de diabetes (tipo 2), osteoporosis, obesidad e hipertensión.

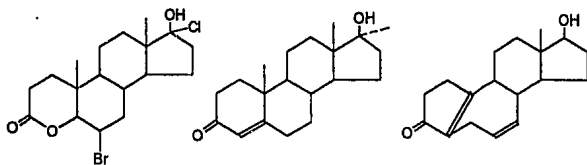
Aunque el ácido acético y la vitamina C tienden a bloquear la formación del cortisol, los antiandrógenos esteroidales son mucho más efectivos y es muy probable que en un futuro cercano se usarán para combatir el proceso de envejecimiento.

Básicamente existen dos formas para sintetizar en el laboratorio un esteroide antiandrogénico:

A) Efectuando cambios en la molécula de la testosterona (fórmula I página 4) con la esperanza de producir un efecto antagonista (interacción con el receptor sin producir efectos androgénicos), ver los fármacos de la figura D (página 11)



Introducción de heteroátomos en la testosterona

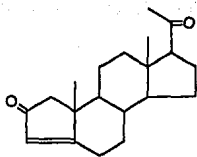


Similares a la testosterona pero más complejos

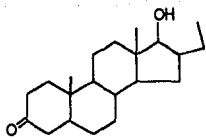
FIGURA D

B) Modificando la molécula de la progesterona (fórmula III página 4) con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos actuales se han obtenido por algunos de estos métodos de los cuales se puede mencionar la Anorprogesterona (figura VIII página 12), y la oxendolona (figura IX página 12) que es un compuesto estructuralmente similar a la testosterona (fórmula I página 4) pero con heteroátomos introducidos en la estructura base.

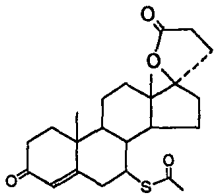


A-nor-Progesterona (Figura VIII)

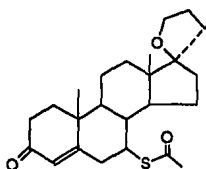


Oxendolona (Figura IX)

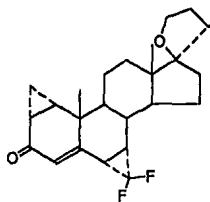
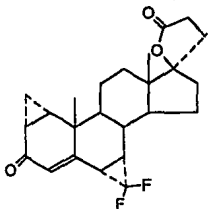
También se han reportado compuestos que son derivados de la progesterona (fórmula III página 4) o la testosterona (fórmula I página 4). Entre los más importantes están algunos derivados de la spiro lactama (figura X página 12) y la spiroxasona (fórmula XI página 12) que contienen algunas características del acetato de ciproterona (para poder comparar, el acetato de ciproterona está en la página 9 y los compuestos similares son los de la figura E o las fórmulas similares página 12.).



Spirolactama (Figura X)



Spiroxasona (Figura XI)



Similares al acetato de ciproterona

FIGURA E

Tomando en cuenta que la síntesis de los esteroides es muy compleja algunos esteroides pueden ser extraídos de diversas fuentes ya sea naturales o de orina de algunos animales en gestación. La diosgenina (figura XII página 15) es un esteroide que se puede extraer de la planta cabeza de negro o del Barbasco que son rizomas pertenecientes a las Dioscoreaceas y contienen la dioscina (un tipo de glucósido). Estos glucósidos abundan en las familias : Polygalaceae, Solanaceae, Sapindaceae, Sapotaceae, Phytolacaceae, Chenopodiaceae, Ranunculaceae, etc. En estas plantas la síntesis metabólica de los glucósidos esteroidales es por la ruta de acetato-mevalonato la cual se forma a través del escualeno (figura F página 14). Las regiones para la recolección del Barbasco son: Veracruz, Tabasco, Chiapas, parte de Oaxaca y Tamaulipas.

La ruta para la formación del acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula XV página 15) que será nuestra materia prima se observa en la figura G (página 15). En este esquema se muestra como primer paso la diosgenina (figura XII página 15), la cual se obtiene mediante una hidrólisis ácida de la dioscina (el glucósido de la diosgenina). Cuando la diosgenina se trata con anhídrido acético bajo presión y una temperatura de 200°C, el producto resultante, la pseudodiosgenina (figura XIII página 15) se oxida con anhídrido crómico y ácido sulfúrico formándose así la diosona (figura XIV página 15), que en el mismo medio de la reacción sufre una eliminación para formar el producto deseado, el acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula XV página 15).

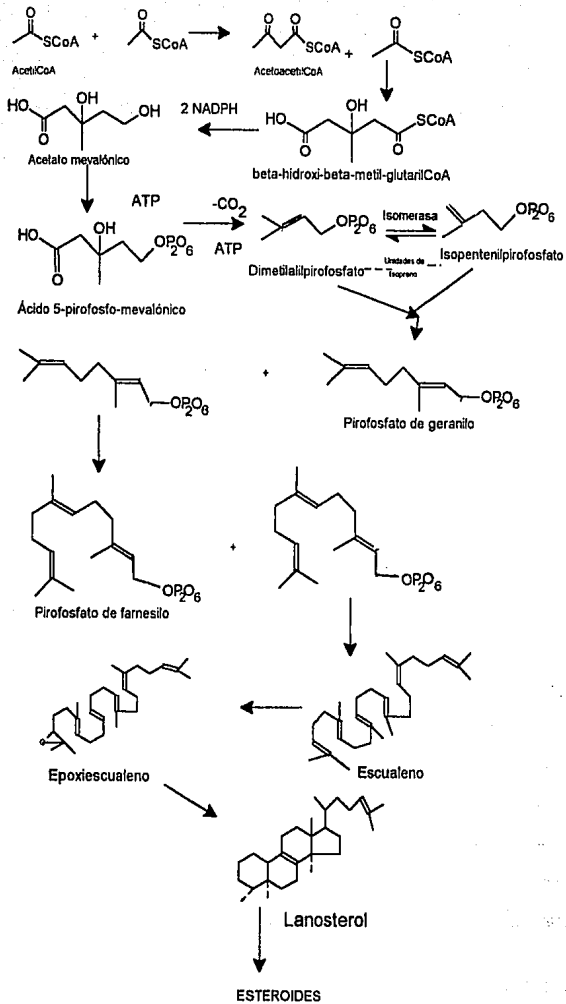


FIGURA F.

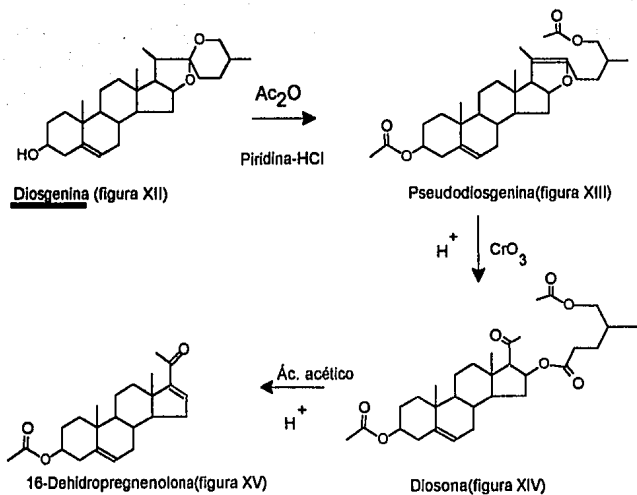


FIGURA G

DISCUSIÓN:

Para poder discutir el trabajo realizado se presenta en primer lugar el esquema general de la síntesis del intermediario Q (3-beta-17-alfa-dihidróxi-16-beta-metil-5-pregnen-20-ona) el cual se encuentra en la página 21. Esta secuencia de reacciones se inicia con el acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula M y página 21) la cual es una materia prima barata y disponible en México; ésta molécula tiene un máximo en 242 nm que se puede observar en el espectro de U.V. No. 1.

El espectro de infrarrojo No. 1 muestra las siguientes señales: en 2850 , 1455 y 1380 cm^{-1} , bandas correspondientes a metilos y metilenos, en 1735 y 1169 cm^{-1} bandas del éster en el C-3. La banda en 1675 cm^{-1} se le asigna al carbonilo alfa-beta insaturado en C-20. La banda en 1590 cm^{-1} corresponde al doble enlace conjugado en C-16.

En el espectro número 1 de resonancia magnética nuclear se observan las siguientes señales: dos singuletes centrados en 1.0 ppm (3H) y en 1.2 ppm (3H) característicos para los metilos angulares C-18 y C-19 respectivamente. Los dos singuletes, en 2.1 ppm (3H) y en 2.3 ppm (3H) son indicativos para el metilo C-21 y el grupo acetoxi en C-3 respectivamente. El protón vinílico en C-6 aparece como un doblete en 5.4 ppm (1H, J=3 Hz) debido al acoplamiento con uno de los protones alílicos en C-7. El multiplete que aparece en 6.8 ppm (1H) corresponde al hidrógeno vinílico en C-16 que está acoplado con los dos protones del C-15.

La secuencia para la síntesis del compuesto deseado comienza con la formación del epóxido en C-16 y C-17 de la materia prima 3-acetoxi- 5,16-pregnadien-20-ona (fórmula M página 21), que por una reacción de oxidación con peróxido de hidrógeno en medio básico se adiciona el oxígeno y se forma el 16-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona (fórmula N página 21)que por ser un compuesto que carece de grupos cromóforos no presenta una absorción en el ultravioleta.

El espectro infrarrojo No. 2 presenta bandas en 2940, 1450 y 1380 cm^{-1} , los cuales son de metilos y metilenos, tiene en 3440 cm^{-1} una banda que es característica del OH que en este intermediario se encuentra en el C-3, la banda de 3020 cm^{-1} es de la doble ligadura en C-5, el grupo carbonilo se confirma por la banda 1705 cm^{-1} , y la del grupo epóxido en C-16 se observa en la banda 1050 cm^{-1} .

El espectro de resonancia magnética nuclear No. 2 presenta las señales de singuletes en 0.9 (3H), 0.95 (3H) y 2.0 ppm (3H) correspondientes a metilos en C-18, C-19 y C-21 respectivamente, el singulete en 3.5 ppm (1H) corresponde al protón en el C-16 del epóxido, el OH del C-3 está dado por el singulete en 4.45 ppm (1H) y el protón vinílico en C-6 éste se hace evidente por el doblete en 5.2 ppm (1H).

En vista de que el siguiente paso de esta síntesis implica una reacción organometálica, es necesario proteger el alcohol libre y el grupo carbonilo en las posiciones C-3 y C-20 respectivamente. Así pues se procede a realizar una acetilación en el C-3, utilizando anhídrido acético y piridina, formándose el éster acetoxi en ésta posición, el cual corresponde al compuesto 3-acetoxi-5-pregnen-

16-17-alfa-epoxi-20-ona (fórmula N página 21), que no presenta espectro en ultravioleta porque no hay grupos cromóforos.

Las bandas en 2945,1445 y 1380 cm^{-1} en el espectro del infrarrojo No. 3 representa a los metilos y metilenos ; las bandas en 1740 y 1700 cm^{-1} , son indicativas para los grupos carbonilo, del acetoxi y en C-20 respectivamente. La banda en 1240 cm^{-1} representa la ligadura C-O del acetoxi y el grupo epoxi.

Los singuletes de 1.0 (3H), 1.1 (3H) y 2.0 ppm (3H) que se observan en el espectro de resonancia magnética nuclear No. 3 corresponden a los metilos en C-18, C-19 y C-21 respectivamente; también en 2.0 ppm (3H) el singulete representa el metilo en C-3 del acetoxi, el singulete en 3.5 ppm (1H), el multiplete en 4.7 ppm (1H) y el doblete en 5.2 ppm (1H), están representados por el protón del grupo epóxi en C-16, el protón en C-3 y el doble enlace en C-5 en este mismo orden.

Posteriormente el grupo carbonilo en C-20 se protege con etilenglicol mediante la formación de un dioxolano (un cetal), así formándose el 3-beta-acetoxi-16,17-alfa-epoxi-20-etilendioxo-5-pregneno (fórmula O página 21). Este compuesto no tiene grupos cromóforos y por lo tanto no presenta absorción en el ultravioleta.

El espectro Infrarrojo No.4 del compuesto O no muestra la banda en 1700 cm^{-1} característica para el carbonilo en C-20. La banda intensa en 1250 cm^{-1} corresponde a las ligaduras C-O del dioxolano, el éster acetoxi y el epóxido.

En el espectro de R.M.N. No. 4, los metilos C-18, C-19, C-21 y el del éster del grupo acetoxi en C-3 están dados por los singuletes en 0.9 (3H), 1.0 (3H), 1.4 (3H) y 1.9 ppm (3H) respectivamente, los singuletes en 3.2 ppm y en 3.8 ppm corresponden al protón de C-16 y los metilenos del dioxolano respectivamente, mientras que los multipletes de 4.7 ppm (1H) y el doblete de 5.2 ppm (1H) son indicativos para el protón en C-3 y el doble enlace en C-5 según el orden respectivo.

Continuando con la síntesis, para la apertura del epóxido se realiza una reacción organometálica al compuesto antes descrito, logrando así la formación del producto metilado en la posición C-16, este es el 3-beta-17-alfa-dihidroxi-20-dioxietilen-16-beta-metil-5-pregneno (fórmula P página 21). Este compuesto tampoco tiene grupos cromóforos de manera que no presenta espectro de ultravioleta.

El espectro número 5 del I.R. presenta metilos y metilenos en 2945, 1140 y 1360 cm^{-1} , mientras que las bandas en 3400 y 3020 cm^{-1} se hacen evidentes por los grupos OH en C-3 y C-17, y por el doble enlace en C-5 guardando el mismo orden.

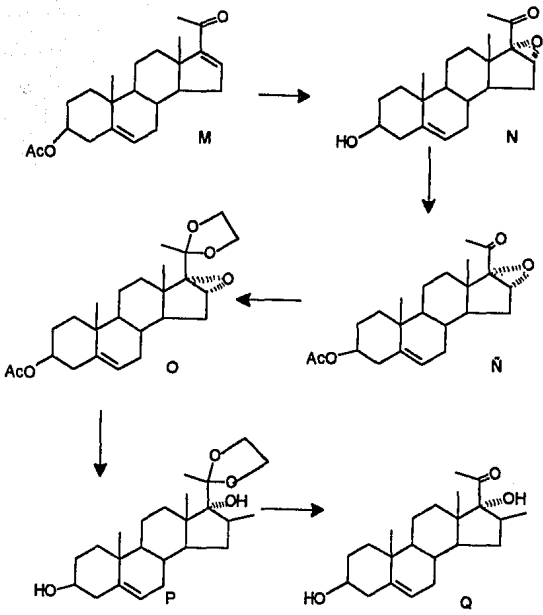
El compuesto P muestra en R.M.N. No. 5 un doblete en 1.2 ppm (3H), el cual corresponde al metilo en C-16; mientras que los metilos en C-18, C-19 y C-21 se conservan en el espectro como singuletes en 0.9 (3H), 1.0 (3H) , y 1.4 (3H) respectivamente al igual que en el espectro No. 4. Además el singulete en 3.5 ppm (1H) el protón de un oxhidrilo nos indica que el epóxido fue abierto. El singulete en 3.9 ppm (4H) corresponde a los metilenos del dioxolano.

Por último se realiza la hidrólisis del cetal para regenerar el carbonilo en C-20. Para esta reacción se utiliza agua, ácido acético y metanol como disolvente, el ácido siendo el catalizador necesario para poder efectuar la hidrólisis.

En el espectro I.R. No. 6 el compuesto deseado presenta una banda en 1690 cm^{-1} correspondiente al carbonilo en C-20; la banda en 3300 cm^{-1} se asigna a los oxhidrilos en C-3 y C-17, las bandas en 1380 , 2920 y 1450 cm^{-1} corresponde a los metilos y metilenos. Las bandas en 3020 cm^{-1} y la inflexión en 1650 cm^{-1} son indicativos de la doble ligadura en C-5.

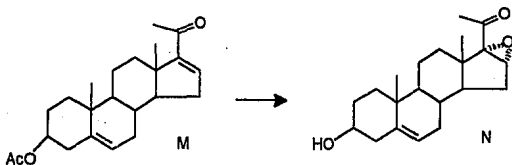
El compuesto hidrolizado (figura Q página 21) presenta en el espectro de R.M.N. No. 6 un doblete en 1.2 ppm (3H) asignado al metilo en C-16, la base del alcohol en C-3 aparece como un singulete ancho en 3.5 ppm (1H). Los singuletes en 0.9 (3H) , 1.0 (3H) y 2 ppm (3H) corresponden a los metilos en C-18, C-19 y C-21 respectivamente.

ESQUEMA DE REACCIONES.



PARTE EXPERIMENTAL:

Síntesis de 16-17-alfa-epoxi-3-beta-hidroxi-5-pregnen-20-ona (fórmula N página 22).



En un matraz bola de 150 ml se adicionan 2 ml de hidróxido de sodio y 4 ml de agua oxigenada a 1 g de la materia prima (2.8 mmol) de acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula M página 22) disuelto en 67 ml de metanol a 5°C. La mezcla resultante se deja a temperatura ambiente y con agitación magnética, durante 20 hrs; agregando posteriormente agua hasta tener un volumen de 84 ml. después se procede a la extracción de dicho compuesto llevándose a cabo mediante un embudo de separación de 500 ml con cloroformo como el disolvente extrayente, en un volumen total de 250 ml por dos veces. La fase orgánica se lava con 100 ml de agua en un embudo de separación de 500 ml y se seca con sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentra el producto. El sólido resultante se recristaliza con metanol, obteniéndose 0.8732 g correspondiente al 99.0 % de rendimiento.

Este compuesto presenta las siguientes propiedades físicas:

P.f. = 180-182°C. Peso Molecular = 330 g mol⁻¹.

U.V. = No presenta absorción en esta región.

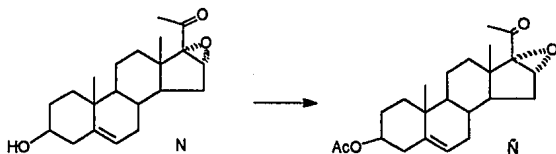
I.R. = Espectro No. 2 presenta bandas para:

Metilos y Metilenos	2940, 1450 y 1380 cm ⁻¹ .
OH en C-3	3440 cm ⁻¹ .
Doble ligadura en C-5	3020 cm ⁻¹ .
Grupo carbonilo en C-20	1705 cm ⁻¹ .
Enlace C-20 del grupo epoxi	1050cm ⁻¹ .

RMN = Espectro No. 2 presenta señales en:

Singlete de CH ₃ de C-18, C-19, C-21	0.9, 0.95 y 2.0 ppm.
Singlete de CH-O en C-16 de epoxido	3.5 ppm.
Singlete de la base de OH en C-3	4.45 ppm.
Doblete del protón vinílico en C-6	5.2 ppm.

Síntesis de 16-17-alfa-epoxi-3-beta-acetoxi-5-pregnen-20-ona (fórmula Ñ
página 24).



A 1 g del compuesto N se le agregan 10 ml de anhídrido acético y 10 ml de piridina anhidra, en un matraz bola de 50 ml. La mezcla resultante se deja a temperatura ambiente y con agitación magnética durante 12 hrs. Terminada la reacción, se vierte sobre un vaso de precipitados de 100 ml con hielo y se agita por pocos minutos. Enseguida se procede a extraer el compuesto, utilizando como disolvente cloroformo por tres veces con 100 ml cada vez, mediante un embudo de separación de 150 ml. La fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico al 8%, después se lava 3 veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con agua hasta llevarlo a pH neutro. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se elimina el solvente con vacío, obteniéndose 1.0980 g correspondiente al 99.5 %.

Este producto presenta las siguientes propiedades:

P.f = 157-159 °C .Peso molecular = 372 g mol⁻¹.

U.V. = No presenta espectro.

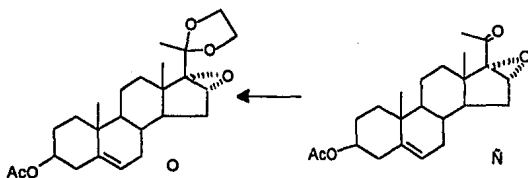
I.R. = Espectro No. 3 presenta las siguientes bandas:

Para metilos y metilenos	2945, 1445 y 1380 cm ⁻¹ .
Esteres de acetoxi en C-3	1740 cm ⁻¹ .
Grupo carbonilo en C-20	1700 cm ⁻¹ .
Enlace C-O del grupo acetoxi	1240 cm ⁻¹ .
Enlace de C-O del grupo epoxi en C-16	1040 cm ⁻¹ .

R.M.N. = No. 3 presenta las siguientes señales.

Singulete de CH ₃ de C-18, C-19 y C-21	1.0, 1.0, 2.0 ppm.
Singulete de CH ₃ de acetoxi en C-3	2.0 ppm.
Singulete de CH-O de C-15 de grupo epoxi	3.5 ppm.
Multiplete de la base del grupo acetoxi en C-3	4.7 ppm.
Doblete del doble enlace en C-6	5.2 ppm.

Síntesis de 3-beta-acetoxi-16,17-alfa-epoxi-20-etilendioxi-5-pregнено (fórmula O página 26).



A un gramo del producto Ñ se le agregan 3 ml de etilenglicol , 7ml de tolueno, 3 ml de ortoformiato de metilo y 14 mg de paratoluensulfónico. Esta solución se agita a 60°C durante 8 hrs. Terminada la reacción se neutraliza la mezcla con acetato de sodio y se extrae 3 veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y el disolvente se elimina. El residuo se recristaliza de metanol-éter isopropílico obteniéndose un rendimiento de 63%.

Este compuesto presenta las siguientes propiedades:

P.f. = 192-194 °C. Peso molecular= 416 g mol⁻¹.

U.V. = No presenta espectro.

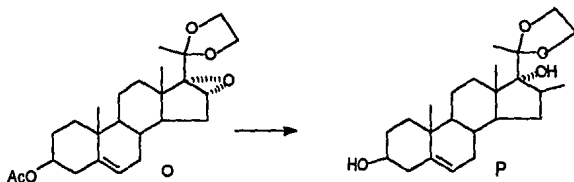
I.R. = Espectro No. 4 presenta las siguientes bandas:

Metilos y metilenos	2945, 1440 y 1380 cm ⁻¹ .
Esteres del grupo acetoxi en C-3	1720 cm ⁻¹ .
C-O del etilendioxido en C-20	1250 cm ⁻¹ .
Enlace C-O del grupo epoxi C-16	1040 cm ⁻¹ .

R.M.N. = Espectro No. 4 presenta las siguientes señales:

Singulete de CH ₃ de C-18, C-19 y C-21	0.9, 1.0 y 1.4 ppm.
Singulete de CH ₃ de acetoxi en C-3	1.9 ppm
Singulete del protón de C-16	3.2 ppm
Singulete de metilenos del dioxolano	3.8 ppm.
Multiplete de la base del grupo acetoxi en C-3	4.7 ppm
Doblete del doble enlace en C-6	5.2 ppm.

Síntesis de 3-beta-17-alfa-dihidroxi-20-dioxi-etileno-16-beta-metil-5-pregnenona (fórmula P página 28).



En un matraz bola de 100 ml se coloca 1 g de compuesto O al cual se le agrega 22.1 ml de solución de cloruro de metil magnesio 3M en tetrahidrofurano (una relación molar de esteroide a Grignard 1:25). Se utilizan 300 mg de yodo de cobre como catalizador que se adicionan con 40 ml de tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas a reflujo moderado. Terminada la reacción se vierte en un embudo de separación en donde se le adiciona 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio poco a poco. Enseguida en este mismo embudo se hicieron tres extracciones con 50 ml de cloroformo cada una.

La fase orgánica se lava con agua hasta llevarla a pH neutro, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad obteniéndose 0.5625 g correspondiendo al 60.0 % de rendimiento.

El compuesto 5 presenta las siguientes propiedades.

P.f = 178-180 °C Peso molecular = 386 g·mol⁻¹

U.V. = No presenta espectro.

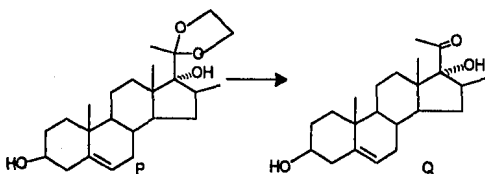
I.R. = Espectro número 5 presenta las siguientes bandas:

Metilos y metilenos	2945, 1140 y 1360 cm ⁻¹ .
Grupo OH en C-3 y C-17	3400 cm ⁻¹ .
Doble enlace en C-5	3020 cm ⁻¹ .

R.M.N. = Espectro No. 5 presenta las siguientes señales:

Singulete de CH ₃ de C-18, C-19 y C-21	0.9, 1.0 y 1.4 ppm.
Singulete de CH ₃ de C-16	1.2 ppm.
Singulete de la base OH en C-3 y C-17	3.5 ppm.
Singuletes de los metilenos del dioxolano	3.9 ppm.

Síntesis de 3-beta-17-alfa-dihidroxi-16-beta-metil-5-pregnen-20-ona (fórmula Q página 30).



En un matraz bola de 50 ml se adiciona 1 g del compuesto P, 10 ml de agua , 10 ml de ácido acético y 4.5 ml de metanol. La mezcla se mantiene dos horas a reflujo con agitación magnética. Terminada la reacción, la mezcla se lleva a una temperatura de 0 a -2°C , se filtra el sólido resultante y se recristaliza de metanol obteniéndose 0.5770 g de producto que corresponde al 65.0 % de rendimiento.

El producto 6 presenta las siguientes propiedades físicas:

P.f. = 222-226 °C. Peso molecular = 345 g mol⁻¹.

U.V. = No presenta espectro.

I.R. = Espectro No. 6 presenta las siguientes bandas:

Metilos y metilenos	2920, 1450 y 1370 cm ⁻¹
Grupo OH en C-3 y C-17	3390 cm ⁻¹
Doble enlace en C-5	3020 cm ⁻¹
Grupo carbonilo en C-20	1690 cm ⁻¹
Metilo en C-16	1380 cm ⁻¹

R.M.N. = Espectro No. 6 presenta las siguientes señales:

Singulete de CH ₃ de C-18, C-19, y C-21.	0.7, 0.9 y 2.0 ppm.
Singulete CH ₃ de C-16	1.1 ppm.
Doblete del protón de C-3	2.4 ppm
Doblete del OH de C-3	4.4 ppm.
Singulete del OH de C-17	4.7 ppm.
Doblete del doble enlace en C-6	5.2 ppm

NOTAS:

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

Los espectros de ultravioleta se determinaron en cloroformo en un espectrometro ultravioleta-visible, Perkin-Elmer 202 automático de doble haz.

Los espectros infrarrojo se determinaron en pastillas de KBr usando un espectrómetro infrarrojo Perkin-Elmer 337.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrofotómetro Varian 390 MHz en deuterocloroformo y usando tetrametilsilano como referencia interna, y los desplazamientos están dados en partes por millón (ppm).delta.

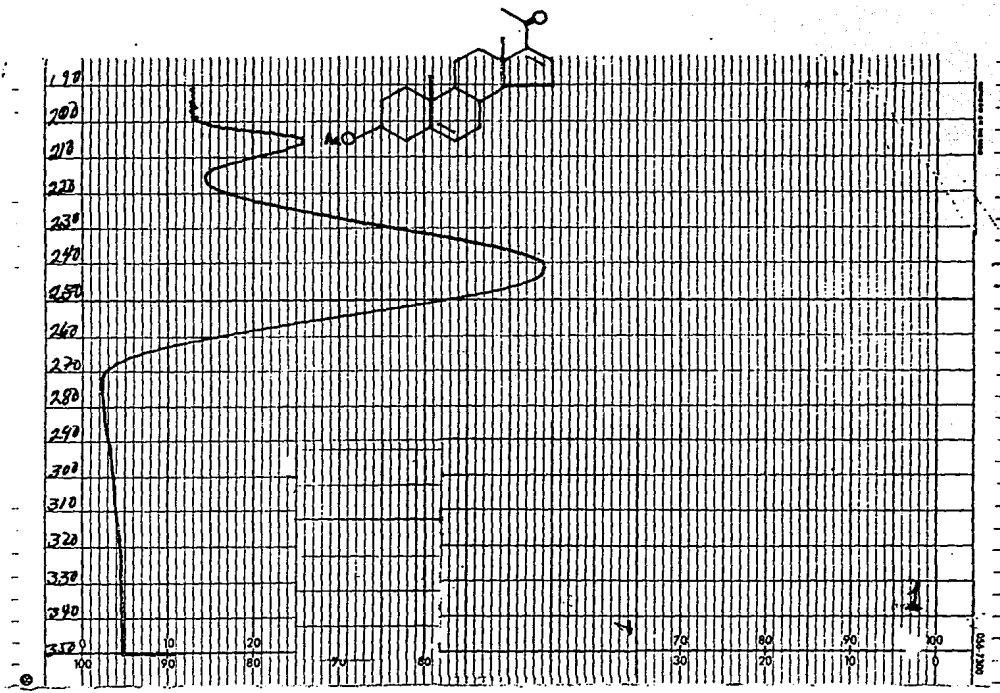
La cromatografía en placa fina se efectuó usando gel de sílice Merck GF254.

La cromatografía en columna se hizo sobre gel de sílice de Merck No.0.063 a 0.2 mm o con alúmina neutra.

El símbolo (C-) corresponde a un carbono y el número a la posición según la numeración dada para las moléculas esteroideas.

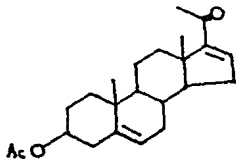
CONCLUSIÓN:

A partir del acetato de 16-dehidropregnenolona (fórmula M página 21) y siguiendo la ruta sintética descrita en el esquema de reacciones se sintetizó el intermediario (3-beta-17-alfa-dihidroxi-16-beta-metil-5-pregnen-20-ona -fórmula Q página 21 -) el cual fue plenamente identificado por métodos analíticos y que es clave para que por medio de otras reacciones, se logre llegar a productos semejantes al acetato de ciproterona (figura VII , página 2) que se espera tengan actividad antiandrogénica.



MS-100-1000

MS-100-1000

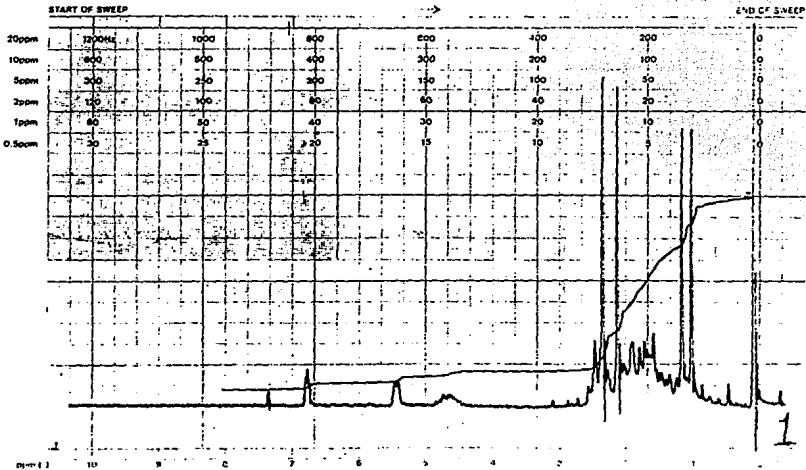


MODEL 60-100

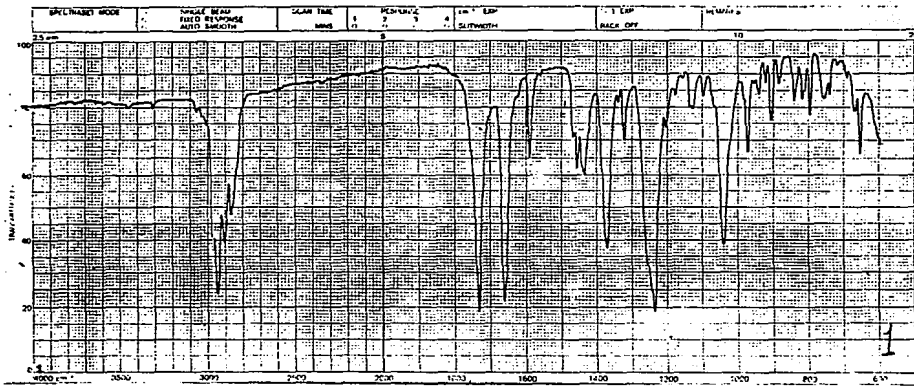
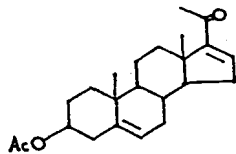
VARIAN INSTRUMENTS DIVISION

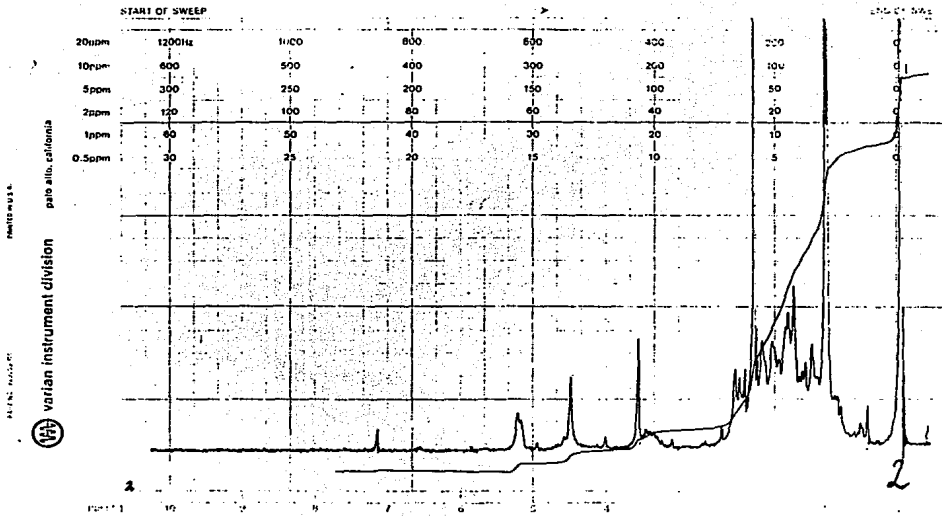
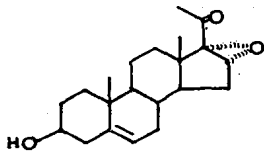


varian instruments/division palo alto, california



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER





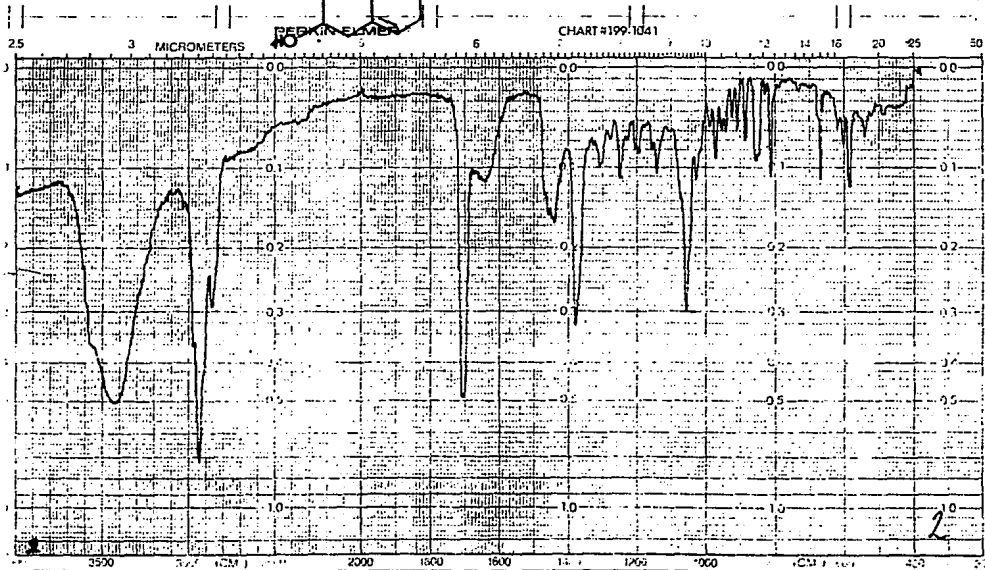
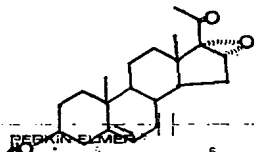
REGISTERED

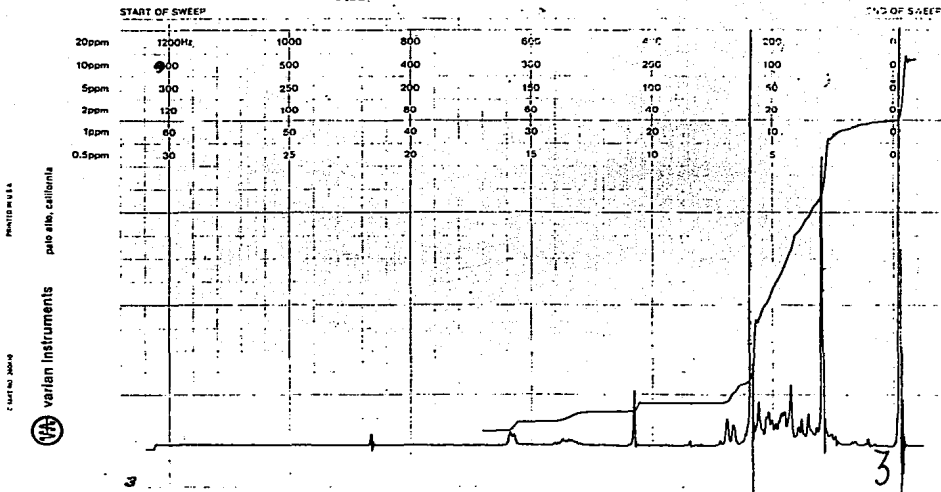
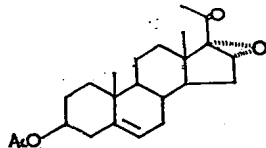
pat. a.s. cal. florida

varian instrument division



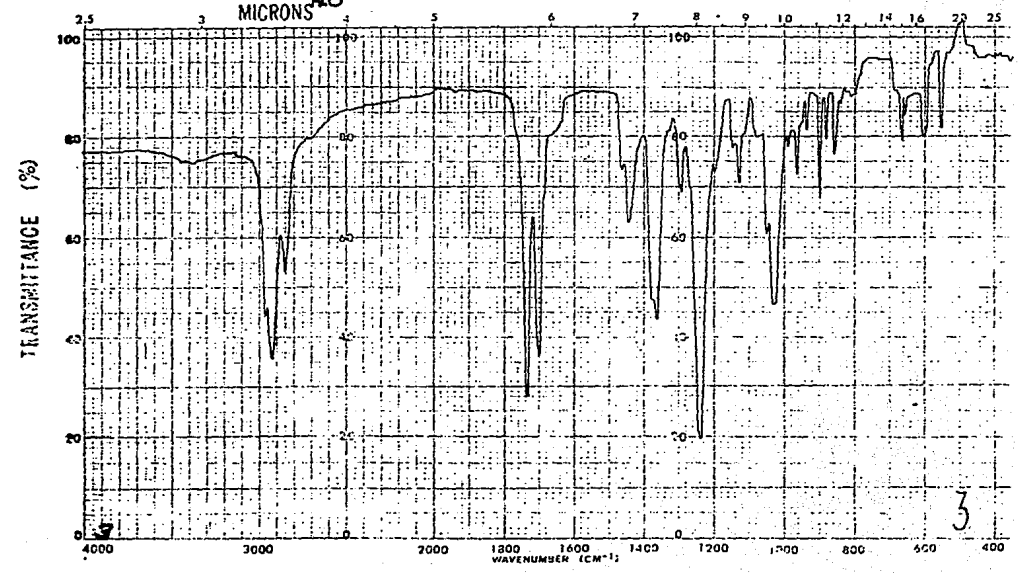
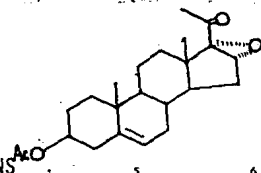
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



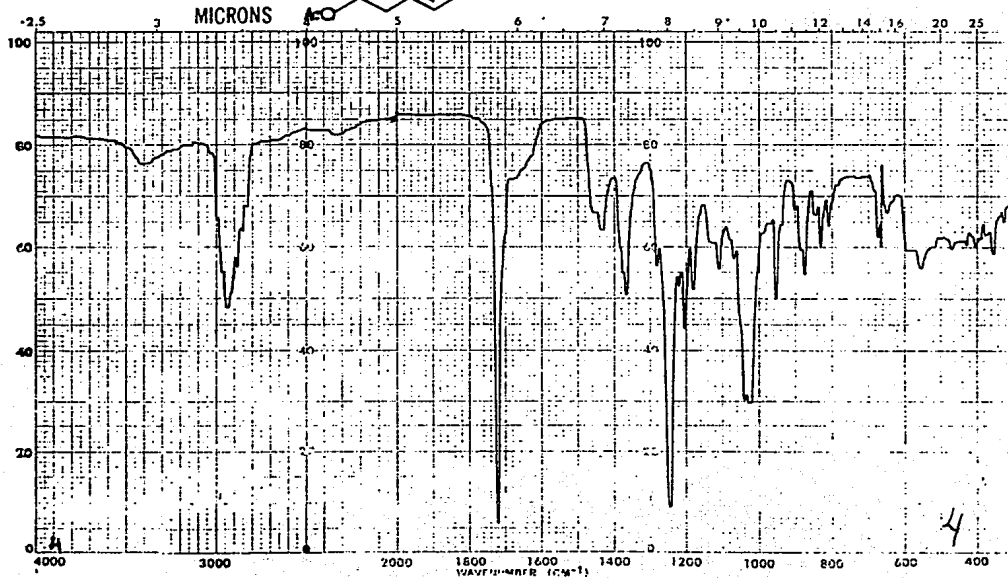
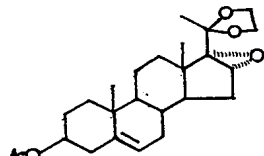


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7-10-57
27-1-58



3



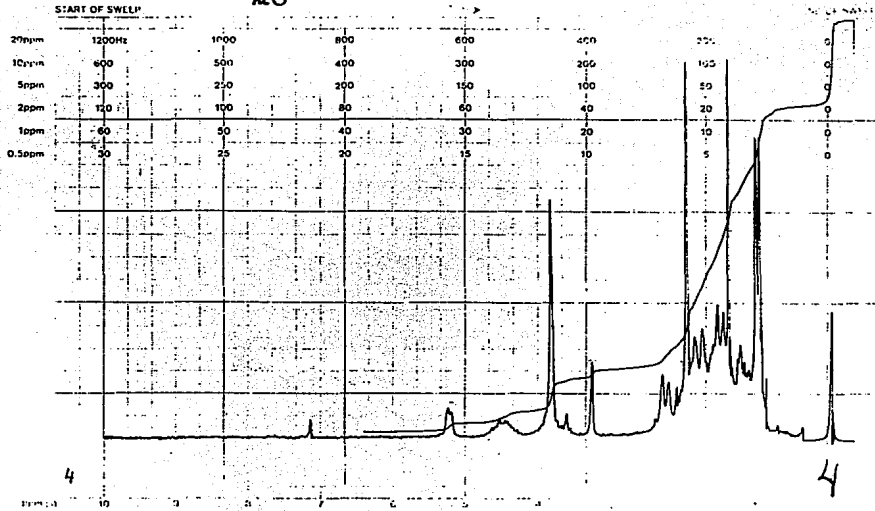
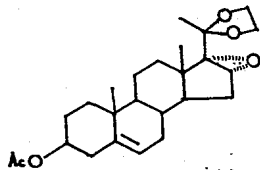
14-110 (1/73) 61

MADISON 14

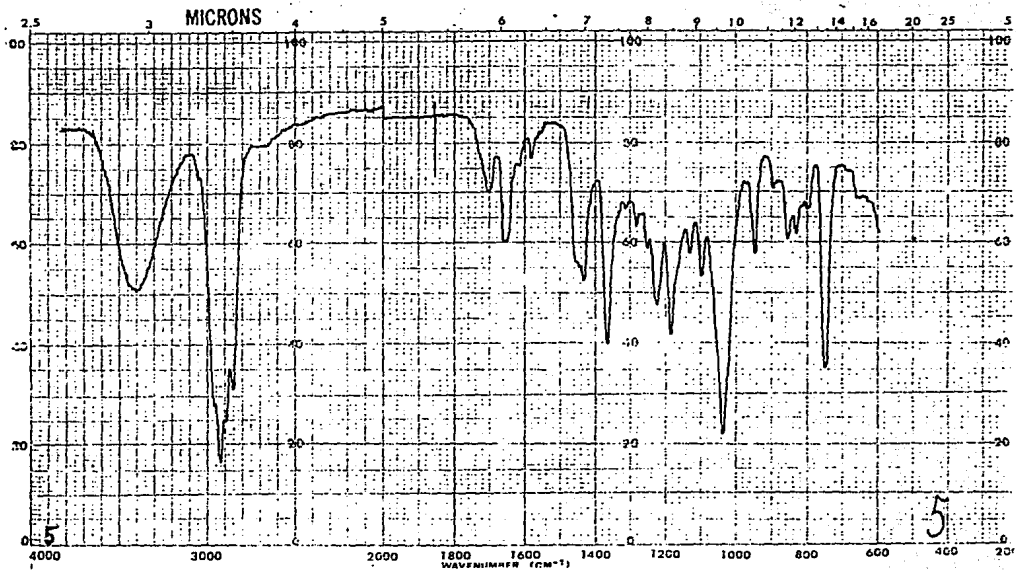
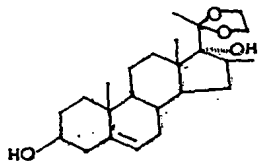


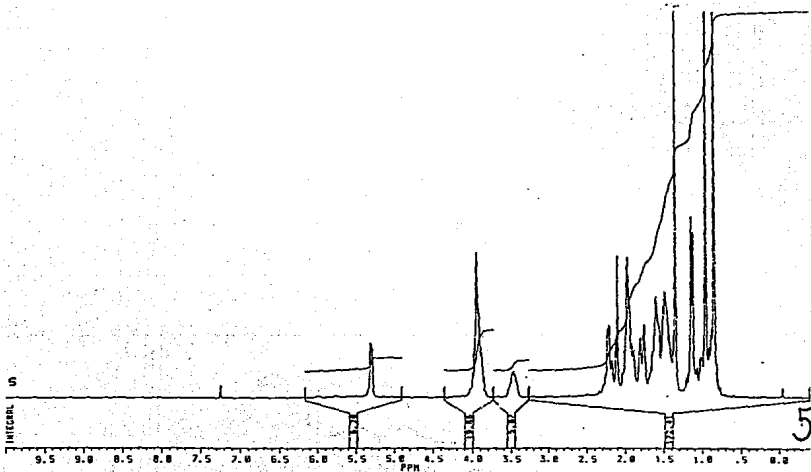
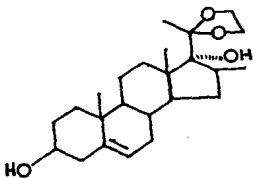
varian instrument division

palo alto, california



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER





OM: 0.01
 RU PROC:
 N160.01
 DATE 18-6-96
 SF 258.131
 ST 83.4750000
 Q1 2012.112
 SI 8192
 TO 8192
 SW 3755.593
 NZ/PT .918
 PW 1.3
 EP 2.828
 RB 1.292
 RC 6
 NS 12
 TE 756
 FW 4702
 DZ 72258.970
 DP 611.00
 LB 8.850
 GB 8.0
 LX 158.04
 CF 8.4
 FL 9.993P
 FZ .000P
 NZ/CM 66.702
 FR/CM 547
 SR 2858.95

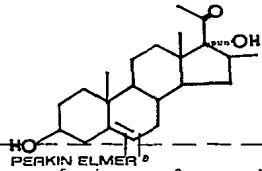
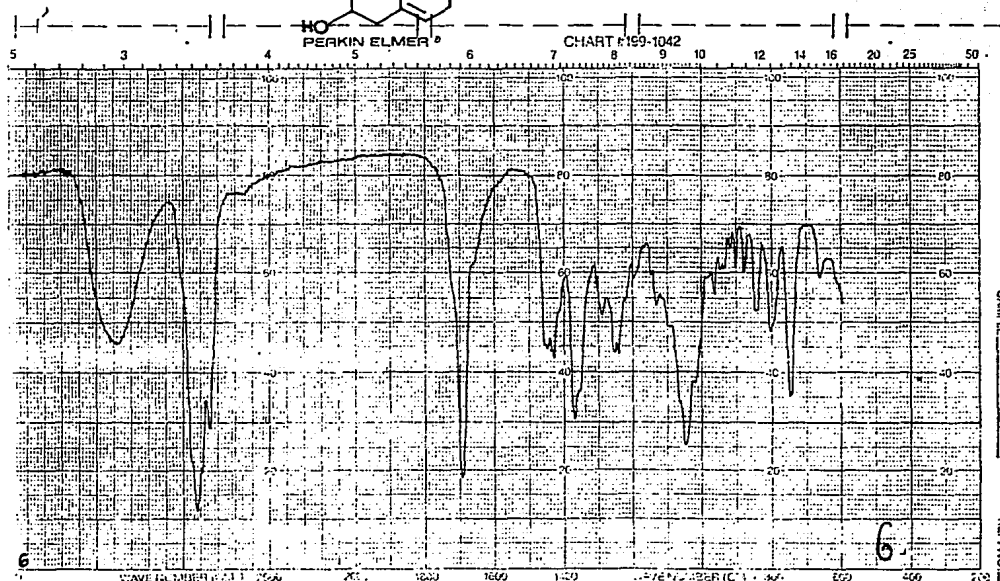


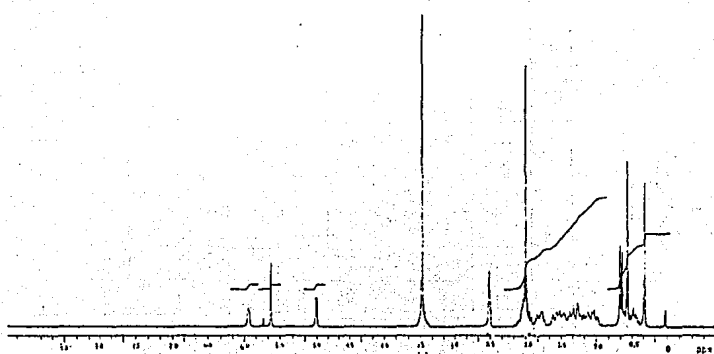
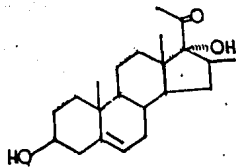
CHART M199-1042



6

6

SAMPLE REF. NO.



BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Akagi, S. & Tsuda, K. "Bromo derivatives of Cholesterone", Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 9, 464, (1961).
- 2.- Bowman, M. C., Rand M. "Bases Bioquímica y Patalógicas" 2ª ed. Interamericana.
- 3.- Bratoeff, E. y Rodríguez G. "Síntesis de un nuevo derivado del pregneno con actividad antiandrogénica potencial" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 13, 1, 20, (1982).
- 4.- Budavari, S. (ed), The Merck Index, 11th. ed. Merck & Co. inc., U.S.A. (1983).
- 5.- Djerassi, C. E. Batres et al. JACS 74, 3634, (1952).
- 6.- Djerassi, C. "Steroid Reactions": Holden-Day INC. San Francisco, (1963).
- 7.- Dolle Frederic, Kappler Christine, Hetru Charles, et al. "Synthesis of high specific activity (3 H₂ -1,2)-7 dehidrocolesterol" 46,5305, (1990).No. 15.
- 8.- Gaston Rodríguez, "Síntesis de análogos de acetato de ciproterona" Tesis de maestría (1982). U.N.A.M.
- 9.- Fried J. & Edwards J. A. "Organic Reactions in Steroids Chemistry" Van Nostrand Reinhold Co. N.Y. (1972).
- 10.- Fieser, L. F. & Fieser, M. "Esteroides" 3ª ed. Reinhold,(1959).
- 11.- Fessenden Ralph J. & Fessenden Joan S. "Química Orgánica" 2ª ed. (1983). Wadsworth Internacional/ Iberoamericana.
- 12.- Goodman G. A. and Gilman L.S. "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6ª ed. MacMillan Publishing Co. Inc. U.S.A. (1980).
- 13.- Hames M. Orten, Ottow, Neuhaus. "Bioquímica Humana" 10ª ed. Médica Panamericana.

- 14.- Kline W. "Química de los esteroides" ed. Argentina S.A. Barcelona, (1970).
- 15.- Mouker R. E. et al. J.A.C.S.65,1199, (1943), ibid 69,2168, (1947). 61, 3592, (1939),65, 518, 3380, (1940).
- 16.- Morrison R. T. and Boyd R. N. Organic Chemistry, 4th ed Allyn and Bacon Inc. U.S.A. (1983).
- 17.- Pradhan S. K. and Ringold H. J. "The dehydrogenation of steroidal delta 3,4-enol ethers with Dichloro-dicianobenzoquinone (DDQ)". Journal of Organic Chemistry 29, 601, (1964).
- 18.-Pretach E. Clerc T. Seibult and Simon W. "Tablas para la alucidación de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos" ed. en español Alhambra, España (1980).
- 19.- Ringold H.Envillee and Engel L.L. "Mechanism of action of steroid hormones. P 200". Pergaman press N. York (1961).
- 20.- Romo de V. A. "Productos Naturales de la Flora Mexicana". Limusa México (1985).
- 21.- Silverstein R. M. Bussler G. C. and Morrill T. C. "Espectrometric identification of Organic Compounds" 3th ed. John Wiley and Sons Inc. U.S.A. (1974).
- 22.- Shapiro E. et al. "17- Esters and 17,21-Diesters of 9 alfa- 11 beta- dichloro-corticoids, Syntheses and Antiinflammatory Activity". Journal of Medicinal Chemistry. Feb 1967, 143, (1967).
- 23.- Turner A. B. and Ringeld H. S. "Aplications of high potential Quinones. Part I. The mechanism of dehydrogenation of steroidal ketones by 2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-benzoquinone" J. Chem. Soc. 1720, (1967).