

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

Nueva síntesis de algunos estrógenos modificados

Marisela Andrea Santillán Espinoza

QUIMICO

1979



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.

LA TESIS 1979
AÑO M.T. ~~324~~ 327
FECHA _____
PROF. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE: Dra. Gloria Pérez de Guzmán.
VOCAL: Q. Sara Obregón Romo.
SECRETARIO: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.
1er. SUPLENTE: M. en C. Eduardo Marambio Dennett.
2o. SUPLENTE: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

SUSTENTANTE:

Marisela Andrea Santillán Espinosa.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Ignacio H. Sánchez Flores.

A Tí Señor quien eres la Única verdad

A mis Padres con Cariño y Admiración

A mis Hermanos por su Apoyo y Estímulo

AL DOCTOR IGNACIO H, SANCHEZ FLORES
CON AGRADECIMIENTO Y AFECTO POR SU
VALIOSA AYUDA.

I N D I C E

- I. INTRODUCCION
- II. DISCUSION
- III. PARTE EXPERIMENTAL
- IV. CONCLUSIONES
- V. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

Recientemente, el estudio de algunos efectos colaterales de los estrógenos se ha visto notablemente incrementado¹⁻⁴, especialmente aquellos que se refieren a la disminución de los niveles de colesterol sanguíneo y a la estimulación del sistema retículo-endotelial⁵, ya que, por una parte, la fagocitosis es uno de los principales mecanismos de defensa del organismo contra las infecciones⁶; por otra parte, el gran interés que ha motivado muchos de estos estudios es debido no sólo a que los padecimientos arteroscleróticos son causa de un alto índice de mortandad en la población mundial sino porque no existen actualmente en el mercado fármacos que -- aunen a la actividad hipocolesterolemiantes requerida una -- baja toxicidad y la ausencia de efectos secundarios desfavorables desde un punto de vista endócrino⁷. Además, las sustancias que estimulan con mayor intensidad la actividad fagocitaria son los estrógenos.

Se ha sugerido recientemente que estas sustancias pueden estimular fisiológicamente el sistema retículo-endotelial por lo que el estudio del modo de acción de estas hormonas sobre el fenómeno de la fagocitosis es de gran importancia dada la posibilidad de encontrar agentes útiles en el tratamiento de las infecciones⁸.

Se ha demostrado que la modificación estructural de dichos compuestos da lugar a cambios importantes en su actividad; ejemplos de ello lo tenemos en que la introducción de grupos metoxilo en las posiciones 2,3 y 4 del estradiol da lugar a productos con actividad analgésica⁹. Así mismo, la introducción de metoxilos en posiciones 2,3 y 3,4 - -

produce sustancias con actividad hipocolesterolemizante¹⁰. -
Además, la introducción de grupos alquilo en posición 2 -
también produce sustancias que presentan este tipo de efec-
to¹¹.

Desde el punto de vista clínico, uno de los agentes más -
usados para disminuir los niveles de colesterol sanguíneo
es el clofibrato (p-clorofenoxi-isobutirato de etilo)¹². -
Tomando en consideración la estructura del clofibrato, en
este trabajo se sintetizaron análogos esteroidales de dicho
compuesto en base a estradiol, con el fin de evaluar su -
acción farmacológica.

De igual manera, también se prepararon derivados estrogé-
nicos como son: el 2, 17 β -diacetato-3-O-metil éter del
2-hidroxiestradiol (24) y el 2-acetato-3-O-metil éter del
2-hidroxiestradiol (21), para el mismo propósito.

Finalmente, se prepararon utilizando nuevas rutas sintéti-
cas, el 4-metil estradiol (18) y el 17 β -propionato del 2-
metil estradiol (7).

II. DISCUSION

La preparación de ciertos derivados del estradiol, como el 2-metil estradiol y el 4-metil estradiol se encuentra ya descrita en la literatura química¹³⁻¹⁷, los métodos empleados no son fácilmente aplicables a la síntesis de las cantidades requeridas por los estudios farmacológicos y por tanto, se desarrollaron nuevos métodos adaptables a mayor escala tanto para el 2-metil estradiol (7) como para el 4-metil estradiol (18).

Para el primer caso, se tomó como antecedente la reacción reportada por Gassman en 1974, acerca de la preparación de fenoles formilados¹⁸ o alquilados¹⁹ en posición orto. En nuestro caso se escogió como materia prima el 17 β -estradiol (1), al que se le hizo en primer término una bencilación selectiva utilizando cloruro de bencilo y carbonato de potasio anhidro en acetona seca. El 3-O-bencil éter del estradiol (2), así obtenido fue purificado por cromatografía preparativa y se obtuvo en forma de cristales incoloros con p.f.= 86-87°C (Metanol-hexano) (lit.²⁰ p.f.= 82-84°C) en un rendimiento del 85%, mostrando una $[\alpha]_D^{20} = + 59.76$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. muestra claramente la banda del hidroxilo en C-17 a 3600 cm⁻¹, las bandas características del anillo aromático monosustituido a 735 y 700 cm⁻¹.

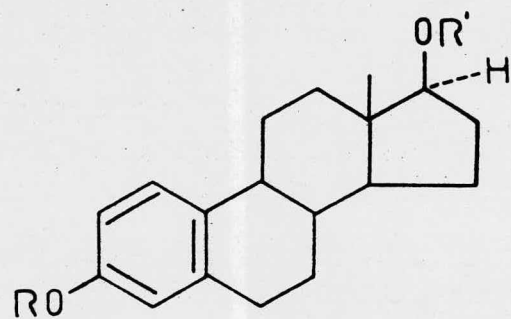
En su espectro de R.M.P. se observa que desaparece el singulete que corresponde al protón del hidroxilo fenólico (C-3),

presente en la materia prima a 8.91 ppm, en cambio, aparece un singulete que integra para dos hidrógenos que pertenece a los protones aromáticos del éter bencílico en 7.43 ppm, además del singulete correspondiente a los hidrógenos del metileno bencílico en 5.08 ppm. El resto de las señales presentes en la materia prima no sufren modificación, tales como el doblete asignado a H-1 en 7.24 ppm ($J=7$ Hz), el doblete que corresponde a H-2 en 6.80 ppm ($J=7$ Hz), el singulete para H-4 en 6.77 ppm, el singulete del protón del hidroxilo alcohólico en 17 a 3.70 ppm y el singulete que integra para 3 protones y que se asigna a la absorción debida a los tres protones del metilo en C-18 en 0.77 ppm.

La esterificación del 3-O-bencil éter del estradiol (2), se realizó con piridina-anhidrido propiónico, a temperatura ambiente, cristalizando directamente en 3-O-bencil éter-17 β -propionato del estradiol (3), en forma de cristales incoloros con p.f.= 105°C (éter-hexano) (lit.²¹ p.f.=105-106°C), en un rendimiento del 91% presentando una $[\alpha]_D^{20} = + 35.52$ (cloroformo).

En su espectro de I.R. se observa que la banda hidroxílica del 3-O-bencil éter del estradiol (2) ha desaparecido. En cambio aparece la banda característica del carbonilo del propionato en 1750 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. presenta, como punto comparativo contra el espectro de 2, un triplete en 1.15 ppm ($J=7.0$ Hz) que integra para tres hidrógenos y un cuarteto en 2.3 ppm ($J=7.0$ Hz) que integra para dos hidrógenos y que corresponden respectivamente, al metilo y al metileno del propionato.



	R	R'
1	H	H
2	$C_6H_5CH_2$	H
3	$C_6H_5CH_2$	COC_2H_5
4	H	COC_2H_5

A continuación, se procedió a la debencilación del 3-O-bencil-éter-17 β -propionato del estradiol (3). En este paso se ensayaron 2 métodos: el primero de ellos, mediante una hidrogenación catalítica en presencia de Paladio-Carbono al 10% y así se obtuvo el 17 β -propionato del estradiol (4) como un sólido cristalino, en un rendimiento cuantitativo, con p.f.= 197-199°C (alcohol-agua) (lit.²² p.f.= 197-199°C), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 42.55$ (Cloroformo).

El segundo método se realizó utilizando una solución al 24% en peso de tricloruro de boro en diclorometano anhidro. En este método, se varió la temperatura de reacción y se encontró que a 0°C se obtenía un rendimiento del 74% del producto debencilado 4. En la segunda prueba realizada a -22°C, se consiguió aumentar el rendimiento hasta un 90%. Por lo que ya en mayor escala se eligieron estas últimas condiciones experimentales debido a la facilidad experimental, sintéticamente hablando, aunque se obtuvo mejor rendimiento en la hidrogenación. De esta manera se obtuvo el 17 β -propionato del estradiol (4) en forma de cristales incoloros con p.f. = 196-197°C (acetato de etilo-hexano), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 42.55$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa de nuevo la banda que corresponde al hidroxilo fenólico en 3420 cm⁻¹.

El espectro de R.M.P. señala un singulete asignado a dicho protón en 5.13 ppm.

Se tomó en cuenta la reacción de Gassman para la preparación de fenoles formilados en posición orto¹⁸, en la síntesis

sis del 17 β -propionato del 2-(2'-ditianil) estradiol (5), mediante el tratamiento del compuesto 4 con el complejo -- formado entre el 1,3-ditiano y la N-clorosuccinimida (NCS) con posterior tratamiento en medio básico bajo condiciones controladas, como se describe en la parte experimental, o sea las condiciones generales de la reacción de Gassman. En esta forma se obtuvo una mezcla en relación 3:1 del -- 2-(2'-ditianil) estradiol (5) y del 4-(2'-ditianil) estradiol (6) respectivamente, los cuales se purificaron y se -- separaron por cromatografía en columna y posteriormente -- por cromatografía preparativa.

El 2-(2'-ditianil) estradiol (5) así obtenido, en un rendimiento del 62% forma cristales incoloros con p.f.= 249-252°C (éter-hexano) y una $\{\alpha\}^{20}_D = + 57.4$ (Cloroformo).

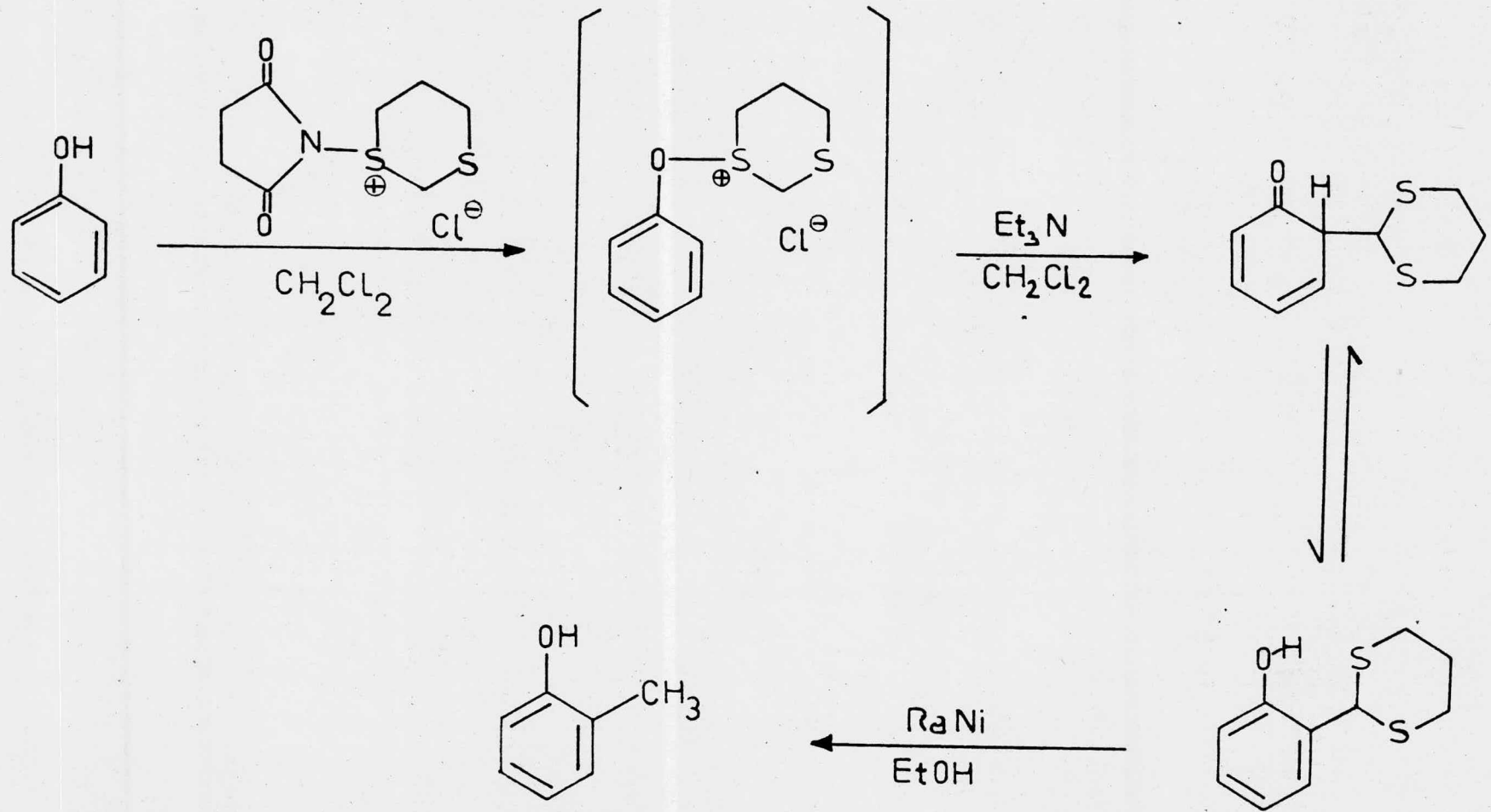
Un mecanismo para la formación del 2-(2'-ditianil) estradiol (5), propuesto por Gassman y Amick¹⁸ se indica en el esquema dos.

La reacción entre el fenol 4 con el complejo de la N-clorosuccinimida y el 1,3-ditiano, dio la formación inicial de la sal de oxosulfonio. El tratamiento de esta sal con la base produjo un intermediario, que espontáneamente formó la dienona. La transferencia de hidrógeno y la rearomatización del anillo produce el compuesto 5.

Su espectro de I.R. señala la banda del anillo A tetrasustituido en posición 2,3,5 y 10 en 1690 y 875 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. aparece un singulete asignado a -

ESQUEMA II



la base del ditiano en 5.41 ppm y un multiplete que corresponde a los protones α al azufre del anillo del ditiano - - centrado en 2.93 ppm.

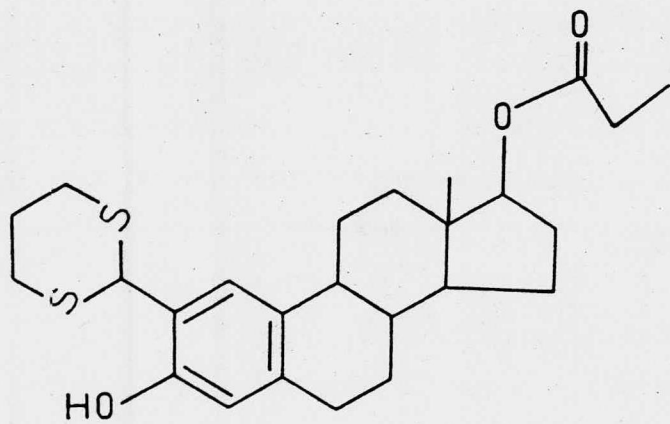
El derivado 4-(2'-ditianilo) (6), se obtuvo en un 20% de -- rendimiento, como un sólido cristalino con p.f.= 250-252°C (éter-hexano), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 46.96$ (Cloroformo).

En su espectro de I.R. se observa la desaparición de las bandas para el aromático tetrasustituido en 2,3,5, y 10 presentes en el isómero principal y en su espectro de R.M.P. aparece un doblete asignado al H-1 centrado en 7.25 ppm -- (J=9 Hz) y otro doblete que corresponde al H-2 en 6.69 ppm (J= 9 Hz), lo que evidencia el tipo de sustitución 3,4,5 y 10..

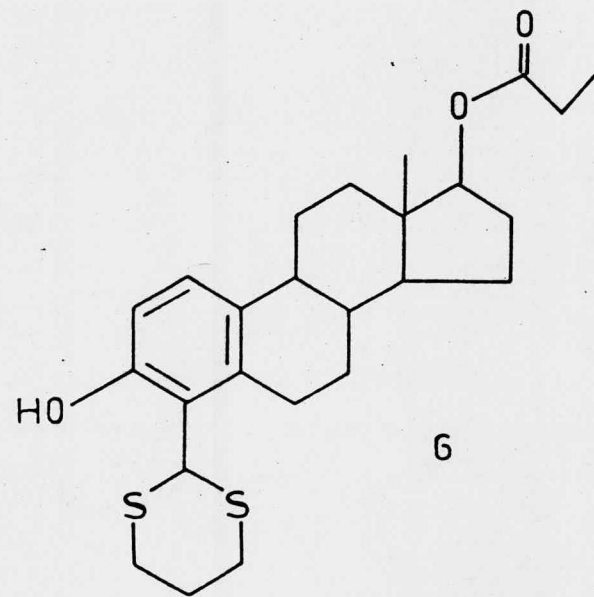
Debido al alto rendimiento observado en la preparación del 17 β -propionato del 2-ditianil estadiol (5), se procedió a la desulfuración de este último con Niquel-Raney en etanol absoluto²³, llevando directamente a 17 β -propionato del 2-metil estradiol (7) con un rendimiento del 87% y p.f.= 186-187°C (Diclorometano-hexano), presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 36.5$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. señala la banda del metilo aromático en 2850 cm⁻¹.

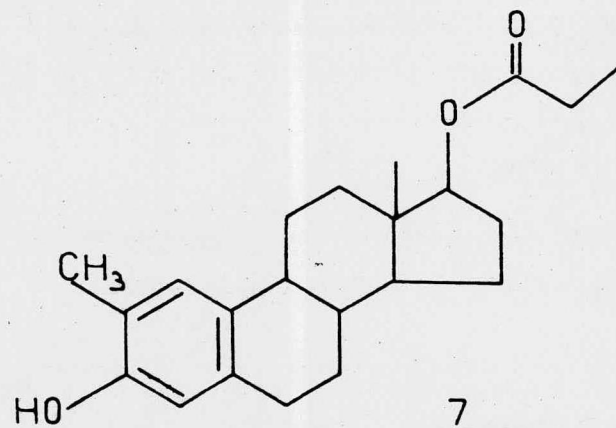
El espectro de R.M.P. muestra un singulete que corresponde a los protones del metilo en el carbono 2 en 1.15 ppm, y un par de singuletes correspondientes al hidrógeno 1 en 7.09 ppm y al hidrógeno 4 en 6.58 ppm.



5



6



7

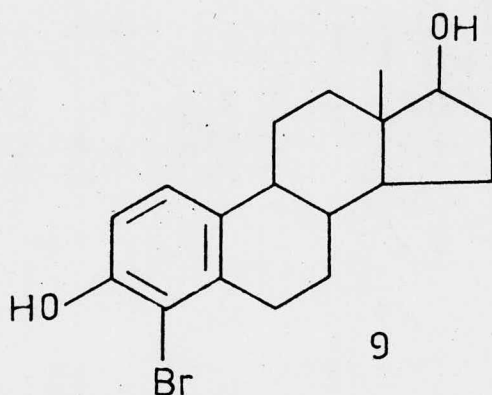
La preparación del 4-metil estradiol (18) se realizó por un camino diferente, considerando la posibilidad de efectuar la sustitución de halogenuros arénicos con litio alcanos²⁴ en el derivado 4-bromo estradiol (9). Con este fin se preparó la 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dienona²⁵ debido a que es buen agente para la monohalogenación de fenoles.

Primero se preparó el 2,4,6-tribromofenol mediante la reacción del fenol con agua de bromo²⁶. Este compuesto, obtenido en un rendimiento de 84%, presentó un p.f. = 93-95°C (etanol) (lit.²⁶ p.f. = 95°C). En seguida, se procedió a preparar la 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dienona²⁵ por la reacción del tribromo-fenol recién preparado con bromo en ácido acético en presencia de acetato de sodio anhidro, dando el producto tetrabromado como un sólido amarillo limón, en un 69% de rendimiento con p.f. = 133°C (Clorofor-mo).

Por lo tanto, el tratamiento del 17 β -estradiol (1) con la 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dienona produce una mezcla en relación 1:2 del 2-bromo estradiol (8) y 4-bromo estradiol (9) respectivamente, la cual se separó fácilmente por cristalización fraccionada²⁷. Así se obtuvo el 4-bromo estradiol (9) en forma de cristales incoloros con p.f. = 208-210°C (Etanol-tetrahidrofurano) (lit.²⁷ p.f. = 211-212°C) en un rendimiento del 54% mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 44$ (Clorofor-mo) (lit.²⁷ $\{\alpha\}_D^{20} = + 43$).

El espectro de I.R. señala la banda del anillo A tetrasus-tituido (3,4,5 y 10) en 810 cm⁻¹.

El espectro de R.M.P. muestra un par de dobletes, uno de --
ellos corresponde al H-1 en 7.20 ppm ($J=9$ Hz), y el otro
pertenece al H-2 en 7.15 ppm ($J=9$ Hz).

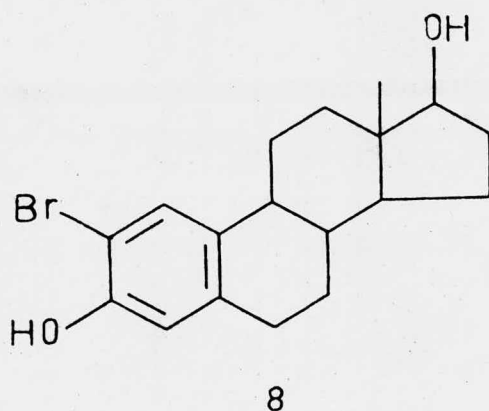


El 2-bromo estradiol (8), se obtuvo en un 30% de rendi--
miento como un sólido cristalino incoloro con p.f. = 195-
196°C (éter) (lit.²⁷ p.f. = 195-196.5°C), presentando una
 $\{\alpha\}_D^{20} = + 92.3$ (Cloroformo) (lit.²⁷ $\{\alpha\}_D^{20} = + 104$).

El espectro de I.R. señala la banda del anillo tetrasusti-
tuido (2,3,5 y 10) en 880 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. se observa un par de singuletes

que corresponden al H-1 en 7,36 ppm y al H-4 en 6,72 ppm.



A continuación, se desarrollaron métodos para la protección selectiva de las funciones fenólicas y alcohólicas en el 4-bromo estradiol (9). En un principio se eligió el sistema etéreo-3,17-O-metoxietoximetílico (MEM) y para ello el compuesto 9 se trató con el cloruro de metoxietoximetilo (MEM-Cl)²⁸ e hidruro de sodio en diclorometano anhidro. El compuesto 3-O-metoxietoximetil éter-4-bromo estradiol (10) así obtenido, se purificó por cromatografía preparativa, dando el producto en forma de cristales incoloros con p.f.= 188-190°C (éter-hexano) en un rendimiento del 83%, presentando una $[\alpha]_D^{20} = -12.12$ (Cloroformo).

En su espectro de I.R. se observa la banda del hidroxilo alcohólico en C-17 en 3440 cm^{-1} y las bandas alcohoxílicas de la función acetal-éter en 2970 y 2860 cm^{-1} .

El espectro de R.M.P. muestra dos multipletes que corresponden a los protones del grupo etoxi de la función protectora en 3.75 ppm y 3.50 ppm, un singulete para dos hidrógenos que pertenece al metileno acetálico ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$) en 5.34 ppm y un singulete asignado a los protones del metoxilo terminal en 3.39 ppm, que por supuesto integra para tres protones. Se observa además el singulete para el protón del hidroxilo alcohólico (C-17) en 1.56 ppm.

Por lo tanto, mediante las observaciones hechas en los espectros, se concluye que bajo estas condiciones experimentales sólo se logró efectuar la protección del hidroxilo fenólico. Para comprobar la protección de dicho grupo el compuesto 10 se sometió a una acetilación con piridina-anhidrido acético a temperatura ambiente. De esta forma se obtuvo el 3-O-metoxietoximetil éter-17 β -acetato del 4-bromo estradiol (11), en un rendimiento del 75% con un p.f. = 102°C (éter-hexano) y mostrando una $[\alpha]_D^{20} = +28.24$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa que ha desaparecido la banda hidroxílica y en cambio muestra la aparición del carbonilo del acetato en 1732 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. ya no aparece el singulete asignado al protón del hidroxilo alcohólico, pero se observa un singulete que integra para tres protones correspondiente

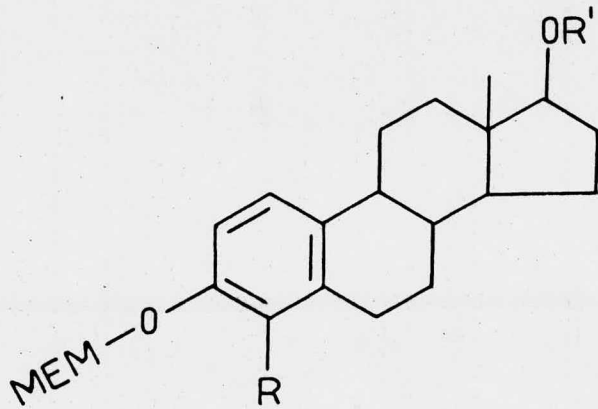
al agrupamiento acetato en C-17 en 2.06 ppm, así como la base de dicho grupo como un triplete en 4.72 ppm ($J=7.5$ Hz). Con la presencia de estas dos señales se comprueba que la protección con MEM se efectuó en el grupo fenólico únicamente. Por lo tanto se procedió a efectuar la protección de la -- función alcohólica del compuesto 10 con dihidropirano - - (DHP) utilizando oxiclorigo de fósforo (POCl_3) como catalizador. En esta forma se obtuvo el 3-O-metoxietoximetil éter 17 β -O-tetrahidropiranyl éter 4-bromo estradiol (12), que - purificado por cromatografía preparativa generó cristales incoloros con p.f.= 94-96°C (éter-hexano), en un rendimiento del 89%, presentando una $[\alpha]_D^{20} = + 13.29$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R, la banda correspondiente al grupo hidroxilo del compuesto 10 ha desaparecido.

El espectro de R.M.P. no muestra el singulete característico del protón alcohólico (C-17). Se observa un multiplete centrado en 1.60 ppm y un singulete ancho en 4.66 ppm que corresponden a los protones del tetrahidropirano presente en la molécula.

Una vez obtenido el compuesto diprotegido 12, se procedió a efectuar la sustitución del halogenuro de arilo con metil litio en éter anhidro²⁴; dando en buen rendimiento (54%) el compuesto 3-O-metoxietoximetil éter-17 β -O-tetrahidropiranyl éter-4-metil estradiol (13), cristales incoloros con p.f.= 53-55°C (éter-hexano), presentando una $[\alpha]_D^{20} = + 30.5$ (Cloroformo).

El espectro de I. R. señala la banda del metilo aromático



	R	R'
10	Br	H
11	Br	COCH ₃
12	Br	THP
13	CH ₃	THP

en 2860 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. se distingue un singulete que corresponde al metilo en C-4 en 2.13 ppm y que por supuesto, integra para tres protones.

A continuación, al compuesto 3-O-metoxietoximetil éter 17β -O-tetrahidropiranyl éter-4-metil estradiol (13) se le sometió a la desprotección de los grupos fenólico y alcohólico con tetracloruro de titanio²⁸ en diclorometano anhidro, -- pero debido al bajo rendimiento obtenido, 14%, se cambio el sistema de protección.

Finalmente se optó por el sistema 3-O-bencil éter- 17β -O-tetrahidropiranyl, respectivamente y por lo tanto se efectuó la bencilación del 4-bromo estradiol (9), utilizando cloruro de bencilo y carbonato de potasio anhidro en acetona seca, el 3-O-bencil éter-4-bromo estradiol (14) fue obtenido en un rendimiento del 92%, en forma de cristales incoloros con p.f.= $159-162^{\circ}\text{C}$ (éter-hexano), presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 45$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. muestra las bandas características del anillo aromático monosustituido (éter bencílico) en 690 y 780 cm^{-1} .

El espectro de R.M.P. señala un multiplete que corresponde a los protones del anillo monosustituido centrado en 7.46 ppm y un singulete que integra para los dos protones del metileno bencílico en 5.11 ppm.

La protección de la función alcohólica, se realizó - -

tratando el compuesto 14 con dihidropirano (vide supra). La purificación por cromatografía preparativa de la mezcla de reacción dio el compuesto puro 3-O-bencil éter-17 β -O-tetrahidropiranyl éter-4-bromo estradiol (15), como un sólido cristalino con p.f. = 143-144°C (éter-hexano), en un rendimiento de 97%, mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 19.2$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa la desaparición de la banda hidroxílica.

En el espectro de R.M.P. ya no se observa el protón alcohólico, pero en cambio, se observa una señal doble para el singlete que corresponde a los protones del metilo en C-18, debido a la presencia del éter-tetrahidropiránico en C-17 cuyos protones aparecen como un multiplete centrado en 1.58 ppm y una señal ancha en 4.63 ppm.

En esta forma, el tratamiento del compuesto diprotegido 15 con una solución etérea de metil litio bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, dio el 3-O-bencil éter-17 β -O-tetrahidropiranyl éter-4-metil estradiol (16) en forma de cristales incoloros con p.f. = 138-139°C, en un rendimiento del 64%, presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 49$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa la banda del metilo aromático en 2850 cm^{-1} .

El espectro de R.M.P. muestra un singlete que integra para tres protones correspondiente a los del metilo aromático en C-4 en 2.17 ppm.

La desprotección del grupo alcohólico del compuesto 16 se desarrolló mediante tratamiento con ácido clorhídrico diluido. La purificación por cromatografía preparativa dio un rendimiento cuantitativo del compuesto 3-O-bencil éter-4-metil estradiol (17) con p.f.= 132-135°C (éter-hexano), presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 55.3$ (Cloroformo).

D

En su espectro de I.R. se observa la banda característica del grupo alcohólico en C-17 en 3320 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. desaparece el multiplete y la señal ancha asignados a los protones del tetrahidropirano y se observa un multiplete que pertenece al protón alcohólico centrado en 2.00 ppm.

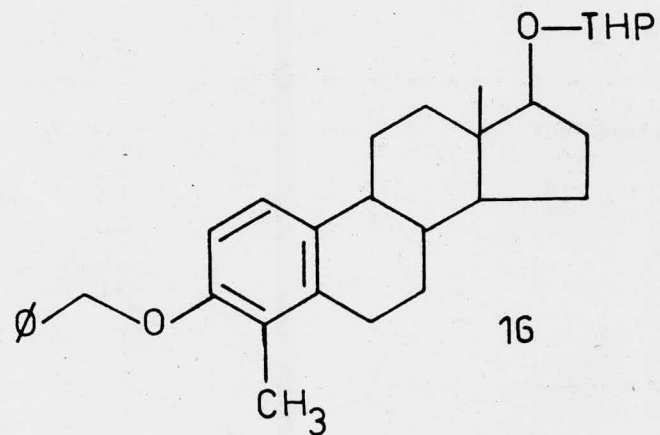
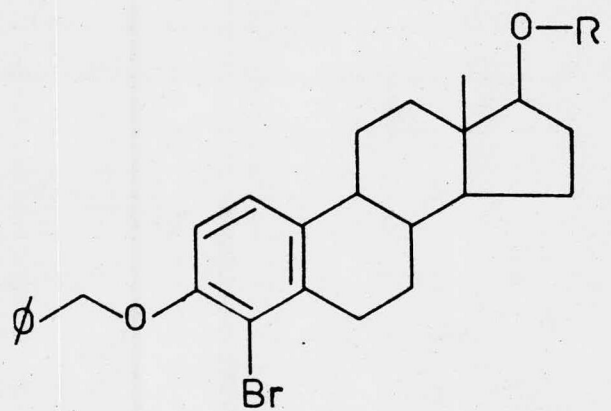
La desprotección del grupo fenólico se llevó a cabo mediante tratamiento con una solución al 5% en peso de tricloruro de boro en diclorometano anhidro, a -22°C . La purificación por cromatografía preparativa dio un rendimiento cuantitativo del compuesto 4-metil estradiol (18), como un sólido cristalino en forma de prismas incoloros con un p.f.=216-218.5°C (metanol) (lit.¹⁶⁻¹⁷ p.f.=218-221°C), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 61$ (Cloroformo) (lit.²⁹

D

$\{\alpha\}_D^{20} = + 57$ (dioxano)).

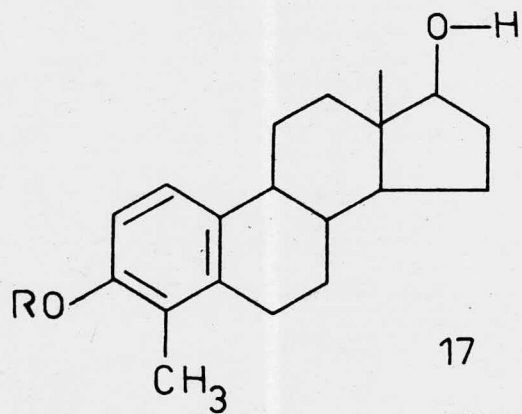
En el espectro de I.R. se observa un incremento en la banda hidroxílica presente en 3360 cm^{-1} .

El espectro de R.M.P. señala un singulete que pertenece al protón fenólico (C-3) en 8.45 ppm; también se observan el



14 R=H

15 R=THP



17 R=C₆H₅CH₂

18 R=H

singulete del protón alcohólico (C-17) en 2,56 ppm y un singulete que integra para tres protones asignado al metilo aromático (C-4) en 2,09 ppm.

Por otra parte, se sintetizaron derivados del 2-hidroxi-estradiol (catecol estrógeno) como son: el 2-acetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (21) y el 2,17 β -diacetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (24).

Para la preparación del compuesto 21, se efectuó primero una acilación de tipo Friedel-Crafts sobre el 17 β -estradiol (1), utilizando cloruro de acetilo en presencia de tricloruro de aluminio anhidro, dando de esta manera el 17 β -acetato del 2-acetil estradiol (19), en un rendimiento del 61% con p.f.= 200-202°C (metanol) (lit.³⁰ p.f.= 202-204°C), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 53.3$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa la banda del hidroxilo en 3460 cm^{-1} , las bandas características del carbonilo del acetato en 1735 y 1240 cm^{-1} , la banda del acetilo en 1650 cm^{-1} , así como la banda del anillo aromático A tetrasustituido (2,3,5,10) en 870 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. se distingue un singulete que corresponde al grupo acetato en 2.08 ppm y, que por supuesto, integra para tres protones; y otro singulete que es asignado a los protones del acetilo quelatado en 2.60 ppm que también integra para tres protones.

El compuesto 19 se trató en medio alcohólico básico con yoduro de metilo (CH_3I) para dar el 3-O-metil éter del - -

2-acetil estradiol (20), que por purificación por cromatografía preparativa forma cristales incoloros con p.f.=183,5-186°C (éter-hexano) en un rendimiento de 99%, presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 52.32$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. señala la banda del hidroxilo alcohólico en 3460 cm^{-1} , la banda del carbonilo del acetilo en 1660 cm^{-1} y la banda del metoxilo aromático en 2900 cm^{-1} .

En el espectro de R.M.P. se observa un singulete para tres hidrógenos que corresponde al grupo metoxilo en 3.86 ppm, otro singulete también para tres hidrógenos que pertenece a los protones del acetilo en 2.59 ppm y un tercer singulete que integra para un hidrógeno que corresponde para el protón alcohólico en 2.84 ppm.

Sobre la acetofenona 20, se efectuó una reacción de Baeyer-Villiger³¹ utilizando ácido m-cloroperbenzoico en cloroformo, bajo atmósfera de nitrógeno. En esta forma se obtuvo el 2-acetato-3-O-metil éter del 2-hidroxi estradiol (21), en un rendimiento del 58% en forma de prismas incoloros, que funden a 177-178°C (éter-hexano), mostrando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 141.11$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. muestra la banda correspondiente al grupo acetato en 1750 cm^{-1} .

En su espectro de R.M.P. se observa un singulete para tres hidrógenos en 2.30 ppm debido al acetato en C-2 y sin sufrir alteración el singulete que integra para tres hidrógenos correspondiente al metoxilo en 3,81 ppm.

Sin embargo, con el objeto de mejorar el rendimiento global observado, a continuación se estudió la obtención del 2-17 β -diacetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (24) por un camino diferente. Para ello, primero se preparó el 3-O-metil éter del estradiol (22) mediante reacción con yoduro de metilo en acetona seca, para dar en un rendimiento del 65% cristales incoloros con p.f.= 99-100°C (éter-hexano) mostrando una $[\alpha]_D^{20} = + 76.28$ (Cloroformo) (lit. ³² - - p.f.= 97-98°C).

Su espectro de I.R. muestra la banda del metoxilo en 2850 cm^{-1} . El espectro de R.M.P. señala un singulete que integra para tres protones asignado a dicho grupo en 3.79 ppm.

Al derivado O-metilado 22, se le hizo una acilación de -- Friedel-Crafts con cloruro de acetilo para dar el 3-O-metil éter-17 β -acetato del 2-acetil estradiol (23) en forma de agujas incoloras en un rendimiento de 97% con un p.f.= 190-193°C (metanol) (lit. ³⁰ p.f.= 192-194°C) y una -- $[\alpha]_D^{20} = + 59.54$ (Cloroformo) (lit. ³⁰ $[\alpha]_D^{20} = + 63.8$).
D.

Su espectro de I.R. muestra bandas que corresponden al -- grupo acetato (C-17) en 1730 cm^{-1} y al acetilo (C-2) en -- 1660 cm^{-1} .

El espectro de R.M.P. señala un singulete asignado a los -- hidrógenos del acetilo en 2.55 ppm y otro que corresponde a los del 17 β -acetato en 2.04 ppm.

Este mismo producto 23, se obtuvo con un rendimiento del

73% al tratar el 17 β -acetato del 2-acetil estradiol (19) con yoduro de metilo y carbonato de potasio anhidro en presencia del éter 18-corona-6 en diclorometano anhidro.

Al compuesto 23, se le realizó posteriormente una reacción de Baeyer-Villiger, bajo las condiciones anteriormente descritas, para dar el 2,17 β -diacetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (24) en un rendimiento del 57% con un p.f.=119-123°C (éter-hexano) y una $[\alpha]_D^{20} = + 52$ (Cloroformo).

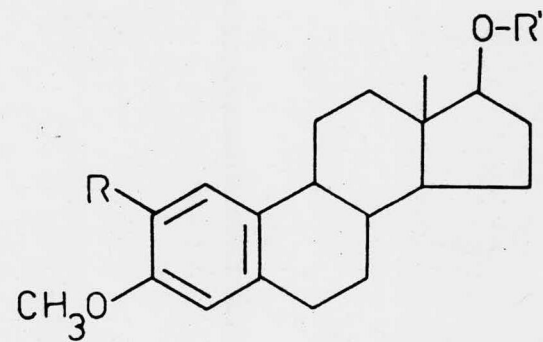
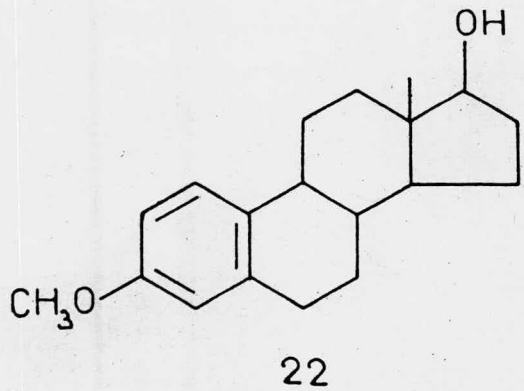
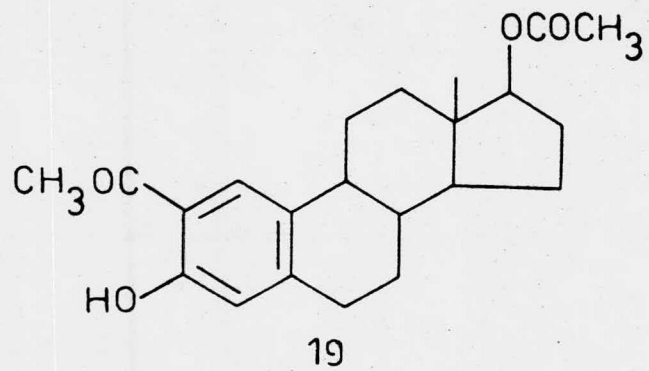
El espectro de I.R. muestra bandas para los dos grupos acetato presentes, el del C-17 en 1735 cm⁻¹ y el del C-2 en 1760 cm⁻¹.

En el espectro de R.M.P. se observa un singulete asignado a los dos protones del acetato aromático (C-2) en 2.19 ppm y un singulete que corresponde a los protones del 17 β -acetato en 1.99 ppm.

Experimentalmente se encontró que es mejor efectuar la acilación de Friedel-Crafts directamente sobre el derivado O-metilado (22) que sobre el estradiol mismo.

Se intentó la reacción de Baeyer-Villiger directamente sobre el 17 β -acetato del 2-acetil estradiol (19) se observó que el producto consistía de una mezcla de materia prima y producto cuya separación no fué fácil de lograr aún mediante cromatografía preparativa.

Finalmente en este trabajo se estudió la reacción de condensación del estradiol con el 2-triclorometil-2-propanol (Cloretóna) en medio básico³³. Así se sintetizaron tres



	R	R'
20	COCH ₃	H
21	OCOCH ₃	H
23	COCH ₃	COCH ₃
24	OCOCH ₃	COCH ₃

análogos esteroidales del clofibrato (p-clorofenoxi-isobutirato de etilo).

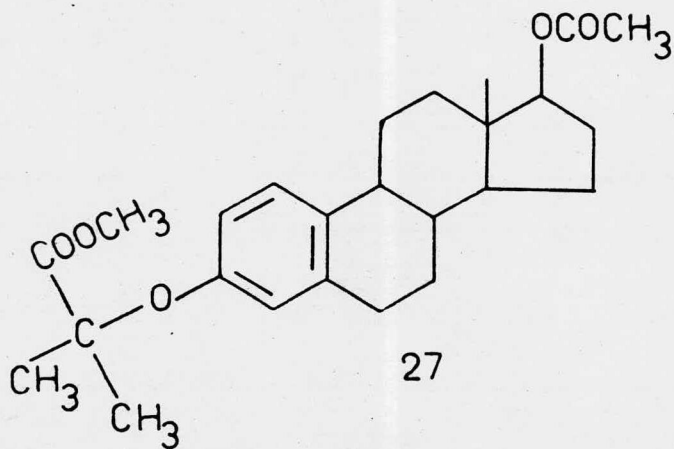
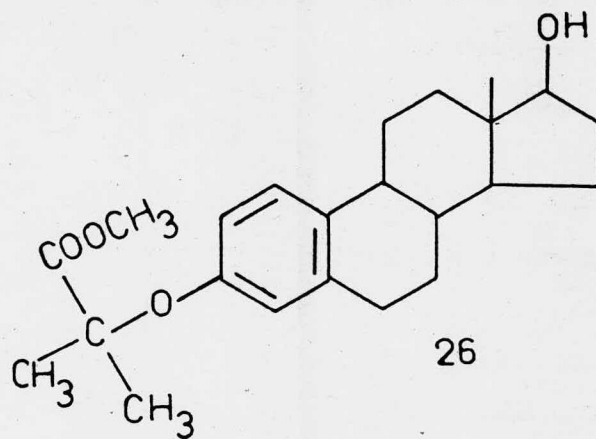
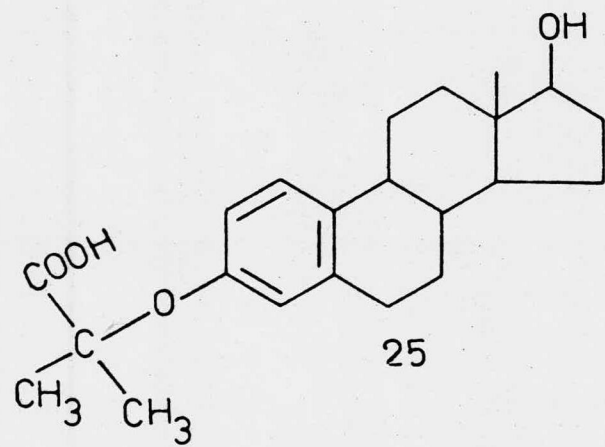
El primero de ellos fue el ácido 17 β -hidroxi estra-1,3,5 (10)-trien-3-oxil isobutírico (25), se obtuvo en un rendimiento del 79% en forma de cristales incoloros con un p.f. = 193-194°C (éter-hexano), presentando una $\{\alpha\}_D^{20} = + 61.68$ (Cloroformo).

El espectro de I.R. señala las bandas características del ácido, la ancha en 3400 cm^{-1} y la del carbonilo en 1720 cm^{-1} . El espectro de R.M.P. muestra un singulete que integra para seis protones, los que corresponden a los dos metilos del grupo isobutírico en 1.58 ppm.

El segundo análogo esteroidal sintetizado fue el 17 β -hidroxi-estra-1,3,5 (10)-trien-3-oxil isobutírate de metilo (26), este se obtuvo tratando el ácido 25 con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio anhidro en acetona seca, para dar un rendimiento cuantitativo 26 en forma de aceite amarillento que mostró una $\{\alpha\}_D^{20} = + 0.125$ (Cloroformo).

Su espectro de I.R. muestra la banda esperada para el éster en 1735 cm^{-1} y en su espectro de R.M.P. aparece un singulete que integra para tres protones y corresponde al agrupamiento carbometoxilo en 3.79 ppm.

Por último se preparó el 17 β -acetoxi estra-1,3,5 (10)-trien-3-oxil isobutirato de metilo (27). Con este propósito se trató el compuesto 26 con anhídrido acético en piridina. El producto se obtuvo como cristales incoloros al purificarse



en cromatografía preparativa y muestra un p.f. = 139-140.5°C (éter-hexano), con una $[\alpha]_D^{20} = -61.10$ (Cloroformo).

En el espectro de I.R. se observa la banda que corresponde a los grupos éster y acetato en 1735 cm^{-1} . En el espectro de R.M.P. si se pueden distinguir estos dos grupos observándose que el singulete que integra para tres hidrógenos que pertenece a los protones del acetato (C-17) aparece en 2.04 ppm y el del carbometoxilo en 3.76 ppm también integra para tres protones.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de plataforma caliente Kofler y no están corregidos.

Los espectros de I.R. fueron registrados en un espectrofotómetro Beckman -4240 y en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz y de rejilla.

Los espectros de R.M.P. se determinaron en espectrofotómetros Varian EM-360 y HA-100, utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

La dispersión óptica rotatoria, se determinó en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

Los experimentos de hidrogenólisis se realizaron en un aparato Parr de presión media y con agitación mecánica.

La cromatografía en placa fina: preparativa y analítica se llevó a cabo en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄ y la separación de los productos se realizaron en placas de 20 x 20 cm y de 100 x 20 cm. La cromatografía en columna se hizo en sílica gel Merck 60 (30-70 mallas ASTM).

Las observaciones en las cromatoplasmas de las sustancias que presentaban absorción en el U.V. se hicieron mediante una lámpara UVSL-25 y cuando no presentaban absorción U.V., en la mayoría de los casos, se revelaron usando una solución de ácido sulfúrico al 30%, seguida de calentamiento.

Los sustratos orgánicos fueron aislados vía extracción con el disolvente apropiado, seguidos de lavado con agua, salmuera y secados sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un rotavapor Büchi, seguida de eliminación total del disolvente mediante una bomba de vacío operando a 3 mm de Hg.

El 17 β -estradiol (1) fue la materia prima, presentando un p.f.= 177-175°C y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 44$ (Metanol).

Preparación del 3-O-bencil éter del estradiol (2).
ó 3-benciloxi-17 β -hidroxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El estradiol (1), 500 mg (1.8382 mmoles) se disolvió en acetona seca (10 ml) y se le agregó 400 mg (2.8985 mmoles) de carbonato de potasio anhidro, 0,23 ml (2 mmoles) de cloruro de bencilo y 332 mg (2 mmoles) de yoduro de potasio. Después de 20 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. Se evaporó el exceso de acetona a presión reducida y el residuo se diluyó con éter y tetrahidrofurano. La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes combinados se evaporaron en vacío y el residuo se purificó por cromatografía preparativa para dar 568.6 mg - (85%) de compuesto 2 en forma de cristales incoloros, presentando un p.f. = 86-87°C (Metanol-hexano) (lit.²⁰ = 82-84°C) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 59.76$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3400 (OH), 1600 (C=C), 870 y 810 (aromático trisustituido), 735 y 700 cm^{-1} (aromático monosustituido).
R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.77 (s, 3H, 18- CH_3), 2.80 (s, 1H, 17-OH), 3.70 (t, J=9 Hz, 1H, 17-H), 5.08 (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -O-), 6.77 (s, 1H, 4-H) 6.80 (d, 1H, J=7 Hz, 2-H), 7.24 (d, 1H, J= 7 Hz, 1-H), 7.43 ppm (s, 5H, C_6H_5).

3-O-bencil éter-17 β -propionato del estradiol (3).
3-benciloxi-17 β -propioniloxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

Se disolvieron 22 g (60.733 mmoles) de 3-O-bencil éter del

estradiol (2) en piridina (200 ml) y anhídrido propiónico (100 ml). La solución se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 70 horas. Se virtió en hielo-agua (200 g) y se agitó durante dos horas más a esa temperatura, se cristalizó directamente el compuesto 3 para obtener 23 g (91%) en forma de cristales incoloros con p.f. = 105°C (éter-hexano), mostrando una $[\alpha]_D^{20} = +35.52$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 1750 (-COOEt), 870 y 808 (aromático - trisustituido) 730 y 692 cm^{-1} (aromático monosustituido). R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.83 (s, 3H, 18- CH_3), 1.15 (t, J=7 Hz, 3H CH_2 - CH_3), 2.30 (c, J=7 Hz, 2H, O- CH_2 - CH_3); 4.7 (t, J=7.5 Hz 1H, 17- H), 5.03 (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -O-), 6.73 (s, 1H, 4- H) 6.77 (d, J=6 Hz, 1H, 2- H), 7.21 (d, J=6 Hz, 1H, 1- H), 7.36 ppm (s, 5H, C_6H_5).

17 β -propionato del estradiol (4).

3-hidroxi-17 β -propioniloxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

I. El 3-O-bencil éter 17 β -propionato del estradiol (3), 500 mg (1.1962 mmoles), se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se trasvasó a una botella de presión Parr la que contenía una suspensión de 1.02 g paladio-carbón al 10% en acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó bajo 50 lb/in² de hidrógeno por toda la noche, se filtró a través de "Celita" y el colchón filtrante se lavó repetidas veces con etanol-agua (10:2). La evaporación del disolvente dio un rendimiento cuantitativo del 17 β -propionato del estradiol (4) como cristales incoloros. La recrista-

lización de alcohol-agua produjo agujas incoloras con - -
p.f.= 197-202°C (lit.²² p.f.= 197-199°C) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 42.55$
(Cloroformo).

II. Al 3-O-bencil éter -17 β -propionato del estradiol (3)
500 mg (1.1962 mmoles), disueltos en diclorometano seco - -
(10 ml), se le agregó 0.87 ml (2.3924 mmoles) de una solu- -
ción de tricloruro de boro en diclorometano al 24% en peso y
la mezcla se agitó a -22°C por 5 minutos. Se diluyó con --
agua (5 ml) y se dejó en agitación durante 15 minutos a tem-
peratura ambiente hasta que perdió el color amarillento que
se presentó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de
etilo y se trabajó de la manera usual. La purificación por
cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de
etilo (80:20) dio 0.3537 g (90%) del compuesto 4 en forma
de cristales incoloros con un p.f.= 196-197°C (Acetato de -
etilo-hexano) (lit.²² p.f.=197-199°C) y una $\{\alpha\}_D^{20}=42.55$
(Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3420 (OH), 1710 (-COOEt), 875 y 810 cm^{-1}
(aromático trisustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.83 (s, 3H, 18- CH_3), 1.15 (t, J= 7 Hz,
3H, - OCH_2 - CH_3), 2.35 (c, J=7 Hz, 2H, - O-CH_2 - CH_3), 4.76
(t, J=7.5 Hz, 1H, 17- H), 5.13 (s, 1H, 3- OH), 6.63 (s, 1H,
4- H), 6.67 (d, J=7.5 Hz, 1H, 2- H), 7.21 ppm (d, J=7.5 Hz,
1H, 1- H).

17 β -propionato del 2-(2'-ditianil) estradiol (5).
2-(2'-ditianil)-3-hidroxi-17 β -propioniloxi estra-1,3,5-(10)-
trieno.

17 β -propionato del 4-(2'-ditianil) estradiol (6).
4-(2'-ditianil)-3-hidroxi-17 β -propioniloxi estra-1,3,5-(10)-
trieno.

Se disolvieron 2.7643 g (20.706 mmoles) de N-clorosuccinimida (NCS) y 2.4847 g (20.706 mmoles) de 1,3-ditiano en diclorometano seco (100 ml). La solución se agitó a 0°C por 60 minutos. Pasado este tiempo, se cambió del baño de hielo por una temperatura de -10°C y mediante un embudo de adición se le añadió lentamente 6.7916 g (20.706 mmoles) del fenol 4 disuelto en una mezcla de diclorometano seco (100 ml) y tetrahidrofurano seco (20 ml); se dejó en agitación durante 60 minutos a esa temperatura y 20 minutos más a -80°C, la mezcla de reacción dio una coloración ligeramente naranja. Enseguida se le agregó 2.0913 g (20.706 mmoles) de trietil amina, cambió la solución a una coloración café-rojiza. La mezcla se dejó llegar lentamente a la temperatura ambiente (lapso de 2:20 horas). La dilución con agua (50 ml) y el aislamiento por medio de cloroformo dio un aceite de color amarillento que al ser cromatografiado en columna, usando de sílica gel 600 g dio la mezcla del 2-ditianil estradiol (5) y 4-ditianil estradiol (6) en forma de cristales incoloros que se separaron por cromatografía preparativa. Siendo el compuesto más polar el 5, la recristalización de éter-hexano dio la muestra analítica como prismas incoloros con p.f. = 249-252°C en un rendimiento de 61%, presentando una $[\alpha]_D^{20} = + 57.4$ (Cloroformo).

La separación del compuesto 6, el menos polar, dio un 20% de rendimiento con p.f. = 250-252°C (éter-hexano) y una $[\alpha]_D^{20} = + 46.96$ (Cloroformo).

Para el derivado 2-ditianilo: I.R. (KBr) ν máx: 3250 (OH), 1700 (-COOEt), 1690 y 875 (aromático tetrasustituido), 1600 (C=C), 1430 cm^{-1} (-S-CH₂-).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.81 (s, 3H, 18-CH₃), 1.15 (t, J=7 Hz, 3H, -OCH₂-CH₃), 2.35 (c, J=7 Hz, 2H, -OCH₂-CH₃), 2.93 (m, 4H, -S-CH₂-), 4.72 (t, J=7.5 Hz, 1H, 17-CH), 5.41 (s, 1H, -S-CH-S-), 6.25 (s, 1H, 3-OH), 6.66 (s, 1H, 4-H), 7.23 ppm (s, 1H, 1-H).

Para el derivado 4-ditianilo: I.R. (KBr) ν máx: 3375 (OH), 1700 (-COOEt), 1600 (C=C), 1430 cm^{-1} (S-CH₂-).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.81 (s, 3H, 18-CH₃), 1.15 (t, J=7 Hz, 3H, -O-CH₂-CH₃), 2.25 (c, J=7 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 2.86 (m, 4H, -S-CH₂-), 4.69 (t, J=7.5 Hz, 1H, 17-CH), 5.63 (s, 1H, -S-CH-S-), 6.69 (d, 1H, J=9 Hz, 1H, 2-H), 6.83 (s, 1H, 3-OH), 7.25 ppm (d, 1H, J=9 Hz, 1H, 1-H).

17 β -propionato del 2-metil estradiol (7).

3-hidroxi-2-metil-17 β -propioniloxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El 17 β -propionato del 2-ditianil estradiol (5), 1 g (2.2421 mmoles) se disolvió en etanol absoluto (200 ml) y se le añadió a la solución aproximadamente 20 g de Niquel-Raney activado en etanol. Después de 1.5 horas de reflujo, la mezcla

de reacción se filtró a través de "Celita" y el colchón -
filtrante se lavó con acetato de etilo. La evaporación --
del disolvente a presión reducida dio el compuesto 7, que
se purificó por cromatografía preparativa desarrollada dos
veces en hexano-acetato de etilo (70:30), dió 668,7 mg --
(87%) de producto en forma de cristales incoloros con -
p.f.= 185-187°C (diclorometano-hexano) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 36.5$
(Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3360 (OH), 1700 (-COOEt), 1600 (C=C),
2850 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$),

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.83 (s, 3H, 18- CH_3), 1.15 (t, J=7 Hz,
3H, -O- CH_2 - CH_3), 2.23 (c, J=7 Hz, 2H, -O- CH_2 - CH_3), 1.15
(m, 3H, 2- CH_3), 4.73 (t, J=7 Hz, 1H, 17- H), 5.21 (s, 1H,
O- H), 7.09 ppm (s, 1H, 1- H), 6.66 (s, 1H, 4- H).

2-bromo estradiol (8).

2-bromo-3,17 β -dihidroxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

4-bromo estradiol (9).

4-bromo-3,17 β -dihidroxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

Se disolvieron 5.9609 g (0.21215 moles) de estradiol (1), -
en una mezcla de solventes de cloroformo (293.4 ml) y te--
trahidrofurano (91.70 ml). A 0°C y con agitación a la so-
lución se le agregó 5.9609 g (0.21915 moles) de 2,4,4,6
tetrabromociclohexa-2,5-dienona disuelta en cloroformo -
(229.2 ml) y tetrahidrofurano (91.7 ml), gota a gota duran-
te dos horas. Una vez que la adición se completó, se remo-

vió el baño de hielo y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se lavó con una solución de tiosulfato de sodio al 10% y se trabajó de la manera acostumbrada. El producto así obtenido se trató con etanol (40 ml), precipitando el 4-bromo estradiol (9), se filtró y quedó en el residuo el 2-bromo estradiol (8). La recristalización del 4-bromo estradiol (9) de etanol-tetrahidrofurano dio 1.1501 g (54%) de cristales incoloros con p.f.= 208-210°C y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 44$ (Cloroformo).

El 2-bromo estradiol (8) se purificó por cromatografía en columna para dar de producto 2.299 g (30%) en forma de agujas incoloras con p.f.= 195-196°C (éter) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 92.3$ (Cloroformo).

Para el 2-bromo estradiol I.R. (KBr) ν máx: 3400 (OH) 1600 (C=C), 880 cm^{-1} (aromático tetrasustituído).

R.M.P. δ : 0.73 (s, 3H, 18- CH_3), 3.66 (s ancho, 1H, 17-H) 6.72 (s, 1H, 4-H), 7.36 (s, 1H, 1-H), 9.20 ppm (s ancho, 1H, 3-OH).

Para el 4-bromo estradiol (9) I.R. (KBr) ν máx: 3350 (OH), 1600 (C=C), 810 cm^{-1} (aromático tetrasustituído).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.75 (s, 3H, 18- CH_3), 3.66 (t, 2H, J=7.5 Hz, 17-H y OH).

3-O-metoxietoximetil éter-4-bromo estradiol (10).

4-bromo-17 β -hidroxi-3-metoxietoximetoxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El 4-bromo estradiol (9), 100 mg (0.284 mmoles) se disolvió

en diclorometano seco (4 ml) y se le adicionaron 0.0547 g (2.279 mmoles) de hidruro de sodio (al 100%). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se le añadió 0.06 ml (0.7228 mmoles) de cloruro de metoxietoximetilo (MEM-Cl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora más, se observó un cambio de color de gris a verde. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se trabajó -- por el método usual. La purificación por cromatografía -- preparativa desarrollada dos veces en hexano-acetato de -- etilo (70:30) dio 103.7 mg (83%) del compuesto 10, con -- p.f.= 188-190°C (éter-hexano) y una $\{\alpha\}_D^{20} = -12.12$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3440 (OH), 2860 (CH₃-O-), 2970 (-OC₂-H₄), 1600 (C=C), 1060 cm⁻¹ (-C-O-C-) y 795 cm⁻¹ (aromático tetrasustituido).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.74 (s, 3H, 18-CH₃), 1.56 (s, 1H, 17-OH) 3.39 (s, 3H, -O(CH₂)₂-O-CH₃-), 3.56 y 3.75 (m, 4H, -O-(CH₂)₂-OCH₃-), 4.86 (t, J=7.5 Hz, 1H, 17-H), 5.34 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 7.04 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.22 ppm (d, J=9 Hz, 1H, 1-H).

3-O-metoxietoximetil éter-17 β -acetato del 4-bromo estradiol
(11)

17 β -acetoxi-4-bromo-3-metoxietoximetoxi estra 1,3,5 (10)-trieno.

Al compuesto monoprotegido 10, 103.7 mg (0.2362 mmoles) se le adicionó piridina (2 ml) y anhídrido acético (1 ml). La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 5 horas, posteriormente se virtió en hielo (50 g), y se dejó en reposo durante 30 minutos. Se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó con solución saturada de sulfato de cobre, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa para dar del compuesto 11, 85.2 mg (75%) en forma de cristales incoloros con p.f. = 102°C (éter-hexano) y una $[\alpha]_D^{20} = + 28.24$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 2970 (-OC₂H₄-), 2870 (CH₃O-), 1732 (CH₃COO-), 1060 (-C-O-C-), 790 cm⁻¹ (aromático tetrasustituido). R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.80 (s, 3H, 18-CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃-COO) 3.56 y 3.83 (m, 4H, -O-(CH₂)₂-O-), 4.72 (t, J= 7.5 Hz, 1H, 17-H), 5.36 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 7.05 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.2 ppm (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H).

3-O-metoxietoximetil éter-17 β -O-tetrahidropiraniol éter-4-bromo estradiol (12).

4-bromo-3-metoxietoximetoxi-17 β -tetrahidropiranioloxi estra 1,3,5 (10)-trieno.

A una solución de 389.0 mg (0.8864) mmoles) del compuesto

monoprotegido 10 en diclorometano seco (5 ml), se le añadió 0.12 ml (1.33 mmoles) de dihidropirano (DHP) y dos gotas de oxiclورو de fósforo (POCl_3). Después de dos horas de agitación a 0°C se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo, lavándose los extractos clorofórmicos con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) dio el compuesto 12 en forma de cristales incoloros, para obtener 412 mg (89%) con p.f.= $94-96^\circ\text{C}$ (éter-hexano) y una $[\alpha]_D^{20} = +13.29$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 2860 (CH_3O), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1060 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$).
R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H, $18-\text{CH}_3$), 1.60 (m, 6H, THP), 3.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.56 y 3.86 (m, 4H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$), 4.66 (s ancho, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$, THP), 5.33 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 7.12 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, 2-H), 7.20 ppm (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H, 1-H).

3-O-metoxietoximetil éter-17 β -O-tetrahidropiranil éter-4-metil estradiol (13).

4-metil-3-metoxietoximetoxi-17 β -tetrahidropiraniloxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

Se disolvieron 938.8 mg (1.795 mmoles) del compuesto diprotegido 12 en éter seco (50 ml). A la solución se le adicionó a 0°C , con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno 20 ml - - (30 mmoles) de metil-litio. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente se le agregó agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo y se trató de la manera usual. Se puri-

ficó por cromatografía preparativa, para obtener 440.5 mg (54%) de un producto aceitoso con p.f.= 53-55°C (éter-hexano) y una $\{\alpha\}_D^{20} = +30.5$ (Cloroformo).

I.R. (película) ν máx: 2860 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$), 2855 (CH_3O), 1600 (C=C), 1060 (-C-O-C-), 810 cm^{-1} (aromático tetrasustituido).
R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.82 (s, 3H, 18- CH_3), 1.60 (m, 6H, THP), 2.13 (s, 3H, 4- CH_3), 3.40 (s, 3H, CH_3O), 3.56 y 3.86 (m, 4H, $\text{-O (CH}_2)_2\text{-O-}$), 4.70 (s ancho, 1H, -O-CH-O , THP), 5.3 (s, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{-O-}$), 6.91 (d, $J=6$ Hz, 1H, 2- H), 7.1 ppm (d, $J=6$ Hz, 1H, 1- H).

3-O-bencil éter-4-bromo estradiol (14).

3-benciloxi-4-bromo-17 β -hidroxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El 4-bromo estradiol (9), 1.5 g (4.27 mmoles) se disolvió en acetona seca (50 ml) y se le agregó 3.5385 g (25.64 mmoles) de carbonato de potasio anhidro, 0.73 ml (6.4102 mmoles) de cloruro de bencilo y 1.0641 g (6.4102 mmoles) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se reflujoó por 20 horas, después se enfrió y se diluyó con agua. Se evaporó el exceso de acetona a presión reducida y el residuo se trató con éter. Al trabajarse por la ruta usual, dio un sólido blanco que se recristalizó de éter-hexano, para dar 1.7314 g (92%) del compuesto 14 como cristales incoloros con p.f.=159-162°C y una $\{\alpha\}_D^{20} = +45$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3400 (OH), 780 y 690 cm^{-1} (aromático monosustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.74 (s, 3H, 18- CH_3), 3.61 (s ancho, 1H, 17-OH), 3.69 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, 17-H), 5.11 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$), 6.73 (d, $J=9$ Hz, 1H, 1-H), 7.16 (d, $J=9$ Hz, 1H, 1-H), - - 7.46 ppm (m, 5H, C_6H_5).

3-O-bencil éter-17 β -O-tetrahidropiraniol éter-4-bromo estradiol (15).

3-benciloxi-4-bromo-17 β -tetrahidropiranioloxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

Al 3-O-bencil éter-4-bromo estradiol (14), 150 mg (3.401 mmoles) disuelto en diclorometano seco (6 ml), se le agregó 0.046 ml (0.5101 mmoles) de dihidropirano y una gota de -- oxicloruro de fósforo. Después de 2 horas de agitación -- a 0°C, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se trabajó de la manera acostumbrada para dar el compuesto diprotegido 15. La purificación por cromatografía preparativa dio lugar al producto como un sólido cristalino, 173.8 mg (97%) con p.f. = 143-144°C (éter-hexano) y una de - - - - $\{\alpha\}_D^{20} = + 19.2$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 2850 ($-\text{CH}_2\text{-O-}$), 1600 (C=C), 730 y 690 cm^{-1} (aromático monosustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.81 (s, 3H, 18- CH_3), 1.58 (m, 6H, THP), 4.63 (s ancho, 1H, -O- CH -O-, THP), 5.13 (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -O) 6.75 (d, J= 9 Hz, 1H, 2- H), 7.18 (d, J= 9 Hz, 1H, 1- H), 7.48 ppm (m, 5H, C_6H_5 -).

3-O-bencil éter-17 β -O-tetrahidropiraniol éter-4-metil estradiol (16).

3-benciloxi-4-metil-17 β -tetrahidropiranioloxi estra 1,3,5 (10)-trieno.

El 3-O-bencil éter-17 β -O-tetrahidropiraniol éter-4-bromo estradiol (15) 1.6246 g (3.0886 mmoles) se disolvió en éter (30 ml) y tetrahidrofurano (9 ml), a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno se le adicionó mediante un embudo de adición 20.5 ml (30.886 mmoles) de metil litio. Se removió el baño de hielo y se dejó con agitación a temperatura ambiente por 24 horas, al cabo de este período se le añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Trabajando por la ruta usual dio un aceite incoloro. La purificación por cromatografía preparativa produjo cristales incoloros 912.5 mg - - (64%) con p.f.= 138-139°C (éter-hexano) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 49$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 2850 (CH_3 - C_6H_2), 1600 (C=C), 800 (aromático monosustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.80 (s, 3H, 18- CH_3), 1.57 (m, 6H, THP), 2.17 (s, 3H, 4- CH_3), 4.69 (s ancho, 1H, -O- CH -O-, THP), 5.07 (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -O), 6.82 (d, J= 9 Hz, 1H, 2- H), 7.19 (d, J= 9 Hz, 1H, 1- H), 7.46 ppm (m, 5H, C_6H_5 -).

3-O-bencil éter-4-metil estradiol (17).

3-benciloxi-17 -hidroxi-4-metil estra-1,3,5 (10)-trieno.

Al compuesto metilado 16, 550 mg (1.193 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (25 ml), se le agregó HCl 1:5 (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente por una hora. A medida que se formaba en la reacción un precipitado, se le agregaba tetrahidrofurano (total 10 ml); se continuó agitando por dos horas a esa misma temperatura. El exceso de tetrahidrofurano se concentró a presión reducida. El residuo que se obtuvo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Trabajada de la manera acostumbrada dio un sólido blanco. La purificación por cromatografía preparativa desarrollada dos veces en hexano-acetato de etilo (80:20) dio 448 mg (100%) de cristales incoloros con un p.f. = 132-135°C (éter-hexano) y una $[\alpha]_D^{20} = +55.3$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3320 (OH), 2850 (CH_3 -Ar), 1600 (C=C), 795 (aromático tetrasustituido), 730 y 690 cm^{-1} (aromático monosustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.78 (s, 3H, 18- CH_3), 2.00 (m, 1H, 17-OH), 3.76 (t, J= 7.5 Hz, 1H, 17-H), 2.19 (s, 3H, 4- CH_3), 5.11 (s, 2H, C_6H_5 - CH_2 -O-), 6.84 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.22 (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H), 7.48 ppm (m, 5H, C_6H_5)

4-metil estradiol (18).

3-17 β -dihidroxi-4-metil estra-1,3,5 (10)-trieno.

Se disolvió el 3-O-bencil éter-4-metil estradiol (17)

283.4 mg (0.7537 mmoles) en diclorometano seco (10 ml). A -22°C y con agitación se le adicionó una solución de tricloruro de boro en diclorometano seco al 5% en peso (10 ml). A las dos horas de reacción, se virtió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo, se trató de la manera acostumbrada, y posteriormente se purificó por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo -- (60:40), para ofrecer un rendimiento cuantitativo de producto 18, con p.f. = 216-218.5 (Metanol) (lit.¹⁶⁻¹⁷ = 218°C), presentando una $[\alpha]_D^{20} = +61$ (Cloroformo). (lit.²⁹ = +57 (Dioxano)).

I.R. (KBr) ν máx: 3360 (OH), 2850 (CH₃-Ar), 1600 (C=C), - 800 cm⁻¹ (aromático tetrasustituido).

R.M.P. (CDCl₃-DMSO) δ : 0.75 (s, 3H, 18-CH₃), 2.09 (s, 3H, 4-CH₃), 2.56 (m, 1H, 17-OH), 3.86 (s ancho, 1H, 17-H), - 6.71 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.03 (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H), 8.45 ppm (s, 1H, 3-OH).

17 β -acetato del 2-acetil estradiol (19).

2-acetil-17 β -acetoxi-3-hidroxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

A una mezcla de clorobenceno (100 ml), 4 ml (39.2 mmoles) de cloruro de acetilo y 10 g (74.906 mmoles) de tricloruro de aluminio anhidro, se le añadió lentamente a 0°C y con agitación durante tres horas, 5 g (18.382 mmoles) de 17 β -estradiol (1), formándose una solución color vino. - Después de 24 horas de reacción a temperatura ambiente y con agitación, se le adicionó HCl 1:10 (100 ml) a 0°C durante media hora; al principio se formó un precipitado de color naranja, y posteriormente el color disminuyó hasta

amarillo. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se trabajó de la manera acostumbrada dando un sólido de color café, que cristalizado de metanol produjo 4.00 g (61%) de cristales incoloros con p.f. = 200-202°C (lit.³⁰ = 202-204 y una $\{\alpha\}_D^{20} = 53.3$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3460 (OH), 1735 y 1240 (CH₃COO), 1650 (CH₃CO), 1600 (C=C), 870 cm⁻¹ (aromático tetrasustituido).
R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.85 (s, 3H, 18-CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃COO) 2.60 (s, 3H, CH₃CO-), 4.73 (t, J= 7.5 Hz, 1H, 17-H), 6.73 (s, 1H, 2-H), 7.67 ppm (s, 1H, 1-H).

3-O-metil éter del 2-metil estradiol (20).

2-acetil-17 β -hidroxi-3-metoxi estra-1,3,5-(10)-trieno.

Se disolvió el 17 β -acetato del 2-acetil estradiol (19), - - 300 mg (0.8064 mmoles) en etanol anhidro (10 ml). Se le - - añadió una solución de hidróxido de sodio al 25% (10 ml) -- (la solución cambió a color amarillo), yoduro de metilo - (6 ml) y metanol (5 ml). La solución se mantuvo en reflujo, con agitación durante 20 horas. Se dejó enfriar y se le -- agregó HCl 1:10 hasta pH ácido. Se evaporó el metanol y - etanol a presión reducida, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, con solución saturada de sulfito de sodio y con salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. Se obtuvieron 262.9 mg (99%) de cristales incoloros, al purificarse por cromato-- grafía preparativa, presentó un p.f. = 183.5-186°C (éter-hexano) y una $\{\alpha\}_D^{20} = + 52.32$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3460 (OH), 2900 ($\text{CH}_3\text{-O-}$), 1660 ($\text{CH}_3\text{CO-}$),
1600 cm^{-1} (C=C).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.79 (s, 3H, 18- CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3
CO-), 2.84 (s ancho, 1H, 17-OH), 3.86 (s, 3H, 3-O CH_3),
6.59 (s, 1H, 4-H), 7.63 ppm (s, 1H, 1-H),

2-acetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (21).

2-acetoxi-17 β -hidroxi-3-metoxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El 3-O-metil éter del 2-acetil estradiol (20), 1.6419 g -
(5.0057 mmoles) se disolvió en cloroformo (150 ml), se le
agregó 1.4679 g (8.5096 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico.
Se calentó a reflujo por 20 horas, bajo atmósfera de
nitrógeno y se dejó seis días a temperatura ambiente con
agitación mecánica. A la mezcla de reacción se le añadió
solución saturada de sulfito de sodio (100 ml), se dejó
en agitación durante 30 minutos, se lavó con solución sa-
turada de bicarbonato de sodio, con agua, se secó sobre
sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a pre-
sión reducida para dar un aceite amarillento. La purifica-
ción por cromatografía preparativa en hexano-acetato de -
etilo (60:40) dio 995.3 g (58%) del compuesto 21 como pris-
mas incoloros con p.f. = 177-178°C (éterhexano 9:1) y una --
 $\{\alpha\}_D^{20} = + 141.11$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3450 (OH), 2900 ($\text{CH}_3\text{O-}$), 1750 ($\text{CH}_3\text{COO-}$),
1600 cm^{-1} (C=C).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.78 (s, 3H, 18- CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3
COO-), 2.80 (s ancho, 1H, 17-OH), 3.81 (s, 3H, 3-O CH_3),
6.74 (s, 1H, 4-H), 7.01 ppm (s, 1H, 1-H).

3-O-metil éter del estradiol (22).

17 β -hidroxi-3-metoxi estral,3,5 (10)-trieno.

Se disolvió 1 g (3.676 mmoles) de 17 -estradiol (1) en acetona seca (20 ml), se le adicionó 2.03 g (14.68 mmoles) de carbonato de potasio anhidro y exceso de yoduro de metilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante dos días; durante el primer día se le agregó la misma cantidad de yoduro de potasio y al segundo día 6.06 g (43.85 mmoles) de carbonato de potasio anhidro. La mezcla de reacción se enfrió por 10 minutos. Se evaporó la acetona a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (80:20) para dar 0.7271 (65%) del compuesto 22 como prismas incoloros con p.f.= 99-100°C (éter-hexano) y $\{\alpha\}_D^{20} = + 76.28$ (Cloroformo) - (lit. ³² p.f.= 97-98°C (Metanol)).

I.R. (KBr) ν máx: 3450 (OH), 2850 (CH₃O-), 1600 cm⁻¹ (C=C).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.78 (s, 3H, 18-CH₃), 2.83 (m, 2H, 17-OH y H), 3.79 (s, 3H, 3-OCH₃), 6.71 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.28 ppm (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H).

3-O-metil éter-17 β -acetato del 2-acetil estradiol (23).

2-acetil-17 β -acetoxi-3-metoxi estra 1,3,5 (10)-trieno.

1) A partir de 3-O-metil éter del estradiol (22),

A una solución de 950 mg (7,116 mmoles) de tricloruro de aluminio en disulfito de carbono (6 ml), se le añadió 0.78 ml (10-955 mmoles) de cloruro de acetilo con agita-

ción, por un período de 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente una solución de 500 mg (1.6556 mmoles) del compuesto 22 en disulfuro de carbono (5 ml) durante 10 minutos y se agitó por 60 minutos a temperatura ambiente. Durante este período se observó un cambio de color en la solución (ladrillo-rosa). Se virtió en HCl 1:10 frío (20 ml) y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio al 5% y con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación, el producto crudo se recrystalizó de metanol para dar de agujas incoloras 594.8 mg (97%) con p.f.= 190-193°C y de $\{\alpha\}_D^{20} = + 59.64$ (Cloroformo).

2) A partir del 17- β -acetato del 2-acetil estradiol (19).

El compuesto 19, 100 mg (0.2688 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (10 ml), se le agregaron 200 mg (1.4492 mmoles) de carbonato de potasio anhidro, yoduro de metilo (1 ml) y un cristal de éter 18-corona-6. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. Se dejó enfriar y se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se trató de la manera usual. Se purificó por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) para dar 76 mg (73%) de producto 23 en forma de agujas incoloras con p.f.= 190-193°C y de $\{\alpha\}_D^{20} = +60.76$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) v máx: 2850 (CH₃O-), 1730 (CH₃COO-), 1660 (CH₃CO-), 1600 cm⁻¹ (C=C).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.82 (s, 3H, 18-CH₃), 2.04 (s, 3H, 17-CH₃COO-), 2.55 (s, 3H, 2-CH₃ CO-), 3.84 (s, 3H, 3-OCH₃),

4.62 (m, 1H, 17-H), 6.59 (s, 1H, 4-H), 7.69 ppm (s, 1H, 1-H).

2,17 β -diacetato-3-O-metil éter del 2-hidroxiestradiol (24).
2,17 β -diacetoxi-3-metoxi estra-1,3,5 (10)-trieno.

El 3-O-metil éter-17 β -acetato del 2-acetil estradiol (23), 300 mg (0.7772 mmoles) se disolvió en cloroformo (10 ml), se le añadió 0.2681 g (1.5542 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días, se dejó enfriar por 10 minutos y se le adicionó solución saturada de sulfito de sodio (10 ml). Se dejó agitando a temperatura ambiente por 15 minutos y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (70:30) dio 179.2 mg (57%) de producto 24 como un sólido cristalino con p.f. = 119-123°C (éter-hexano) y $[\alpha]_D^{20} = +52$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 2850 (CH₃O-), 1735 (17-OOCCH₃), 1760 (2-OOCCH₃), 1600 cm⁻¹ (C=C).

R.M.P. (CDCl₃) δ : 0.79 (s, 3H, 18-CH₃), 1.99 (s, 3H, 17-OOCCH₃), 2.19 (s, 3H, 2-OOCCH₃), 3.73 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.61 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 17-H), 6.60 (s, 1H, 4-H), 6.84 ppm (s, 1H, 1-H).

Acido 17 β -hidroxi estra-1,3,5, (10)-trien-3-oxil isobutírico (25).

Se disolvieron 2.176 g (8 mmoles) de 17 β -estradiol (1) y -- 3.408 g (16 moles) de cloretona en acetona seca (35 ml). A 0°C y con agitación se agregaron cada media hora durante 4 - horas 3.84 g (96 mmoles) de hidroxido de sodio en polvo. A medida que solidificaba se le añadía acetona seca. Después de 20 horas en agitación a temperatura ambiente se concen-- tró a presión reducida la acetona y al residuo se le adicio-- nó HCl 1:10 hasta pH ácido, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y el extracto orgánico se ex-- trajo con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los - extractos acuosos se enfriaron y se acidificaron con HCl -- 1:1, se extrajo de nuevo con acetato de etilo que trabajado por el método usual produjo un aceite amarillento. La re-- cristalización de éter-hexano dio 2.256 g (79%) de crista-- les incoloros con p.f.= 193-194°C y de una $[\alpha]_D^{20} = + 61.68$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3400 (OH), 3400 y 1720 (-COOH), 1600 cm⁻¹ (C=C).

R.M.P. (CDCl₃-DMSO) δ : 0.76 (s, 3H, 18-CH₃), 1.58 (s, 6H, -C(CH₃)₂), 2.77 (s ancho, 1H, 17 -OH), 3.69 (t, J= 7.5 Hz 1H, 17 -H), 6.70 (s, 1H, 4-H), 6.75 (d, 1H, J= 9 Hz, 2-H), 7.20 ppm (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H).

17 β -hidroxi estra-1,3,5 (10)-trien-3-oxil isobutirato de metilo (26).

Se disolvió 1 g (2.79 mmoles) del ácido 25 en acetona seca (40 ml), se le adicionó 5,4 g (39 mmoles) de carbonato de potasio anhidro y 0.96 ml (10.12 mmoles) de sulfato de dimetilo. Después de 72 horas de agitación a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se evaporó la mayoría de la acetona en vacío a 20-30° y se extrajo con acetato de etilo que trabajado por el método usual dio un aceite amarillo. El aceite fue purificado por cromatografía preparativa desarrollada en hexano-acetato de etilo (40:60) para dar 1,0201 g (100 %) de producto 26 como aceite incoloro con una $[\alpha]_D^{20} = + 0.125$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 3400 (OH), 1735 (CH_3COO^-), 1600 (C=C), 875 y 812 cm^{-1} (aromático trisustituido).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.79 (s, 3H, 18- CH_3), 1.61 (s, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.79 (s, 3H, CH_3COO^-), 6.56 (s, 1H, 4-H), 6.67 (d, J= 9 Hz, 1H, 2-H), 7.20 ppm (d, J= 9 Hz, 1H, 1-H).

17 β -acetoxi estra-1,3,5 (10)-trien-3-oxil isobutirato de metilo (27).

El éster 26, 1.0201 g (2.742 mmoles) se trató con anhídrido acético (7 ml) en piridina (8 ml). Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente se virtió en hielo-agua (100 g) y se dejó en reposo por 30 minutos, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de sulfato de cobre, con agua y con

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en hexano-acetato de etilo (70:30), para obtener 930,8 g (82%) de cristales incoloros, mostrando un p.f. = 139-140,5°C y una $\{\alpha\}_D^{20} = -61.10$ (Cloroformo).

I.R. (KBr) ν máx: 1735 (-COO-), 1600 cm^{-1} (C=C).

R.M.P. (CDCl_3) δ : 0.81 (s, 3H, 18- CH_3), 1.58 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$ -C) 2.04 (s, 3H, 17- CH_3COO), 3.76 (s, 3H, CH_3COO -), 4.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 17- H), 6.60 (s, 1H, 4- H), 6.64 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 2- H), 7.19 ppm (d, $J = 9$ Hz, 1H, 1- H).

IV. CONCLUSIONES

- 1.- Se describen nuevas síntesis para el 2-metil estradiol y el 4-metil estradiol basadas en la reacción de Gassman, utilizando el complejo 1,3-ditiano-NCS y en la sustitución de halogenuros arénicos por litioalcanos, respectivamente.
- 2.- Se obtuvieron mejoras en la preparación de varios derivados del 2-hidroxi estradiol (catecol estrógeno) mediante la reacción de Baeyer-Villiger sobre el 3-O-metil éter del 2-acetil estradiol.
- 3.- Se realizó la condensación en medio básico del 2-triclorometil-2-propanol (cloretona) con el estradiol - para producir análogos esteroidales del clofibrato, con vistas a su futura evaluación farmacológica como agentes hipocolesterolemiantes.

V. BIBLIOGRAFIA

- 1.- S. Kushinsky y J. A. Demetrion, Steroids, 2, (3), 253 (1963).
- 2.- K.I.H. Williams y D. S. Layne, J. Clin. Endocrinol Metab. 27, 159 (1967).
- 3.- A.H. Gold Kamp, W.M. Hoehn, R.A. Mikulec, E.F. Nutting y D. L. Cook, J. Med. Chem., 8 (4), 409 (1965).
- 4.- G.S. Boyd, Fed. Proc., 20, 152-160 (1961).
- 5.- a) S. Gordon, E. W. Contrall, W.P. Ceklemak, et al, Steroids, 4, (-) 267-71 (1964).
b) F.J. Villani, C.A. Ellis, R.F. Tavares, Journal of Medicinal Chemistry, 13, (3) 359-366 (1970).
c) M. Kanemoto, Yonago Acta Med., 8, (2), 128-34 (1964).
- 6.- P.L. Carpenter, Inmunology and Serology
Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia
223-241
1965.
- 7.- a) E. Allen y A.W. Diddle, Awer, J. Obst. Gyn., 29, 83 (1965).
b) C.N. Frazier y J.W. Mu, Proc. Soc. Exp. Biol. and

- Med., 32, 997 (1935)
- 8.- a). T. Nicol, P. Mc. Kelvie, C.G. Druce, Nature, 190, 428-29 (1961).
- b). D.L.J. Bilbey y T. Nicol, Nature, 182, 674 (1958).
- c). T. Nicol, D.L.J. Bilbey, L.M. Charles, et al, J. Endocrinol, 20 (1), 277-91 (1964),
- 9.- L.R. Axelrod, P.N. Rao y D.H. Baeder, J. Am. Chem. Soc. 88 (4), 856-7 (1966).
- 10.- A.H. Goldkamp, W.M. Hoehn, R.A. Mikulec, E.F. Nutting y D.L. Cook, J. Med. Chem., 8 (4), 409-14 (1965).
- 11.- J.J. Mandoki y Colaboradores. Observaciones no publicadas.
- 12.- a) D.R. Avoy, E.A. Swyryd y R.G. Gould, J. Lipid Res., 6, 639 (1965).
- b) S. M. Grundy, E. H. Ahrens Jr., G. Salen y E. Quinta J. Clin. In rest., 48, 33a (1969).
- c) The Coronary Drug Proyect, J. Am. Med. Ass., 220, 996 (1972).
- 13.- Syntex, S.A. Brit 857, 081; Chem. Abstr., 56., 10233f, (1962).

- 14.- P. De Ruggieri, C. Gandolfi y U. Guzzi, U.S. Pat. 3, 3,562,260 (Organoterapia Richter S; pA); Chem. Abstr., 74: P112314q (1971).
- 15.- V.S. Gandhi y Echwenk, J., Indian Chem. Soc., 39, 306 (1962).
- 16.- H. Kaneko, M. Hashimoto y A. Kobayashi, Chem.Pharm. Bull., (Tokyo), 12 (2), 196 (1964).
- 17.- D.H. Peterson, L.M. Reimeke, H.C. Murray y D.L. Sebek, Chem. and Ind., 1301 (1960),
- 18.- P.G. Gassman y D.R. Amick, Tet. Letters, 3463 (1971).
- 19.- P.G. Gassman y D.R. Amick, Tet. Letters, 889 (1974).
- 20.- Chinoín Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára, Austrian 160,891: Chem. Abstr. 47: 7558a (1953).
- 21.- Chinoín Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára: Hung 126,652: Chem. Abstr. 47: 619e (1953).
- 22.- Gyógyszeripari Kutató Intézet; Hung, 150,957; Chem. Abstr., 42: 8097b (1964),
- 23.- a) H. Adkins et al., Organic Syntheses, 29, 29 (1949).

b) Organic Synthesis Collective
Volumen 3
181-183

- 24.- a) G.M. Whitesides, W.F. Fischer Jr., et al J.A.C.S.,
91 (17) 4871 (1969).
- b) Pih-Kuei C. Huang, E.M. Kosower, J.A.C.S., 89,
3911 (1967).
- 25.- V. Caló, F. Ciminale, L. López y P.E. Todesco, J.
Chem. Soc. (c), 3652 (1971).
- 26.- a) D.R. Swayampati y R.O. Ranck, J.A.C.S., 80,
1355-7 (1958).
- b) R.C. Farmer, J. Chem. Soc., 3425-30 (1959).
- c) M.M. Hafez, N. Latif e I.F. Zeid, J. Org. Chem.,
26, 3988-91 (1961).
- 27.- a) P.N. Rao, J.E. Burdett Jr., Synthesis, 168 (1977).
- b) T. Utne, R.B. Jorson y F.W. Landgraf, Journal of
Organic Chemistry, 33, (4) 1654-6 (1968).
- c) V.N. Zontova, V.M. Rzhaznikov, K.K. Pivnitsky,
Steroids, 25, (6) 827-8 (1975).
- 28.- E. J. Corey, J.L. Gras y P. Ulrick, Tetrahedron
Letters, (11) 809-812 (1976).
- 29.- Kerwin, James F. (Smith Kline and French-Laboratories)
U.S. 3,496,168, Chem. Abstr. 72: 121805m (1970).
- 30.- T. Nambara, S. Honma y S. Akiyama, Chem. Pharm. Bull.,
18 (6), 1191-1195 (1970).

- 31.- a) S.L. Friess y A.H. Soloway, J.A.C.S., 73, 3968-72 (1951).
- b) T. Nambara, S. Honma, Chem. Pharm. Bull., 18 (6), 1191-1195 (1970).
- 32.- Dictionary of Organic Compounds
J. Phloi
Volume 4
pp. 2568.
- 33.- E. J. Corey, S. Barcza y G. Klotmann, J. Am. Chem. Soc., 91, 1782 (1969).