



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE ESTROGENOS
2, 4-MONO Y DI-SUSTITUIDOS"

Nombre del sustentante:

CARLOS SALVADOR VALADEZ SANCHEZ

Carrera: QUIMICO

MEXICO, D. F.

1980

M-42990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado originalmente según el tema:

Presidente	Prof. HELIO FLORES RAMIREZ
Vocal	Prof. MAURO CRUZ MORALES
Secretario	Prof. PEDRO VILLANUEVA GONZALEZ
1er. Suplente	Prof. JOSEFINA GALLINA ALVAREZ
2o. Suplente	Prof. SELMA SONIA SOSA SEVILLA

Sitio de donde se desarrollo el tema:

Departamento de Química Experimental Aplicada
Facultad de Química

Nombre completo y firma del sustentante:

CARLOS SALVADOR VALADEZ SANCHEZ



Nombre completo y firma del asesor del tema:

M. en C. MAURO CRUZ MORALES



Con cariño a mi familia
por su apoyo y comprensión necesarios
para mi formación personal y
profesional

A mi abuelita

Jesús Roa de Vaca

A mi Padre

Manuel Valadez Sánchez

A mi Madre

Elvira Sánchez de Valadez

A mis hermanos

Elvira

Elena

Manuel

Toño

Luis

Alfonso

Esther

A mis maestros que me orientaron y
estimularon: Ing. Q. Angel Andrade Lovato
y su apreciable esposa.

Un especial y sincero agradecimiento
a la profesora Q. Josefina Gallina Alvarez
por su apoyo e inapreciable ayuda en la reali-
zación de esta tesis.

Un especial agradecimiento a mi asesor
M. en C. Mauro Cruz Morales por su ayuda, -
comprensión y dirección del presente trabajo.

A mis compañeros y amigos de laboratorio
por haberme brindado su ayuda para la res
lización de mi tesis

María Guadalupe Miranda Jimeno

Laurel Fabila I.

Francisco Cruz Sosa

Ana de la Torre Cedillo

Pedro Rodríguez Ramírez

Francisco Silva Flores

.....

.....

.....

CONTENIDO

Introducción	1
Generalidades	4
Parte Teórica	11
Discusión	22
Parte Experimental	37
Conclusiones	59
Bibliografía	61

INTRODUCCION

Los esteroides⁽¹⁾ son compuestos que contienen el núcleo del perhidrociclopentan-fenantreno (fig. 1), siendo identificados los anillos por las letras "A", "B", "C" y "D". Entre éstos compuestos se encuentran los esteroides, ácidos biliares, glicóidos cardiotónicos, sapogeninas, hormonas adrenocorticales, hormonas sexuales y algunos alcaloides, los que se caracterizan por tener una estructura básica.

El sistema de numeración que se indica en el figura No. 1 es para un esteroide con 21 átomos de carbono (C_{21}); en las posiciones 18 y 19 siempre se encuentra un metilo angular, - aunque en la posición 19 como es el caso de los estrógenos no se encuentra el metilo.

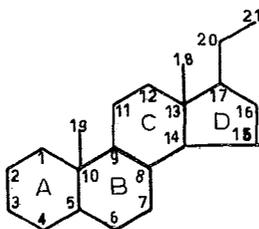
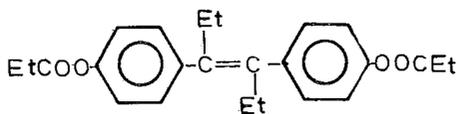


Figura 1.- Sistema de anillos y numeración del perhidrociclopentan-fenantreno

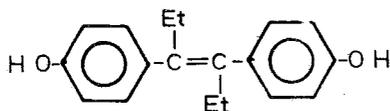
Los estrógenos se dividen en: I artificiales y II naturales.

I.- Estas hormonas se encuentran en animales y plantas⁽²⁾

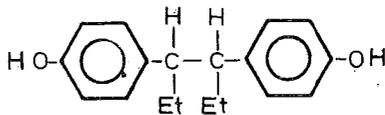
derivan del estilbena (A) y poseen iguales propiedades fisiológicas que los naturales, aunque presentan algunas ventajas sobre éstos, pues son más activos y tienen pocos efectos nocivos; entre ellos tenemos al dietil-estilbestrol (B), hexestrol (C), dinestrol (D) y etinil-estradiol (E).



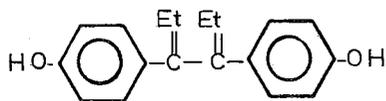
A



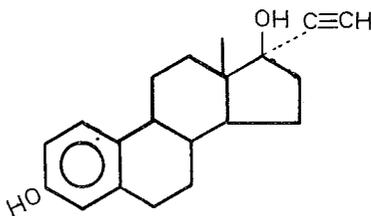
B



C



D



E

II.- Dentro de los estrógenos naturales⁽³⁾ se encuentran la estrona 1, 17 estradiol 2, estriol 3, representados en el esquema I. Estos esteroides en combinación con otras hormonas son los responsables del desarrollo y mantenimiento de los órganos sexuales femeninos.

Los estrógenos naturales se producen en muy pequeña cantidad por la corteza adrenal y en cantidades mayores por las células foliculares del ovario durante las últimas fases del embarazo.

Estos compuestos presentan las siguientes propiedades:

Estrona 1 : hormona estrogénica, que se obtiene de la orina de hembras preñadas de animales superiores, se emplea en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, vaginitis juvenil y prurito vulvar.

Estradiol 2 : es la hormona estrogénica más potente, se encuentra en el ovario de hembras de los mamíferos y en la orina de yegüas preñadas.

Estriol 3 : es un estrógeno que se obtiene de la orina de las hembras en estado de preñez y de la placenta humana. Al igual que la estrona se forma en el organismo a partir del estradiol y se elimina en la orina.

Por lo antes mencionado, se aprecia la importancia farmacológica que tienen los estrógenos y sus derivados. Esto motivó el que se llevara a cabo, la obtención de algunos derivados de la estrona, con el fin de observar alguna posible actividad farmacológica de éstos*.

* Se habla de una posible actividad debido a que no se puede predecir con exactitud la relación existente entre estructura química y acción farmacológica.

GENERALIDADES

Antecedentes

En un principio⁽⁴⁾ se conocieron los esteroides, con el nombre de esteroleos, cuya raíz proviene del griego "esteros = sólido". Estos compuestos son alcoholes que se obtuvieron de las fracciones insaponificables en los extractos de lípidos - que se encuentran en los tejidos.

Enfocando nuestra atención hacia los compuestos estrogénicos, encontramos que los primeros esteroides aislados fueron: la estrona 1 (aislada por Doisy⁽⁵⁾ de la orina de la mujer embarazada y después por Butenandt⁽⁶⁾ en 1929 y Laqueur en 1931). El ¹⁷~~β~~estradiol 2 (aislado de los ovarios de la cerda, por Doisy en 1935). El estriol 3 (aislado por Marrian⁽⁷⁾ de la orina de mujer embarazada en 1930) y la equilenina 4 (aislada por Girard⁽⁸⁾ de la orina de yeguas preñadas en 1933).

Doisy y Butenandt utilizaron la orina de mujer embarazada para aislar la estrona. Doisy aciduló la orina y extrajo con aceite de olivo, recuperando la hormona por extracción - del aceite con alcohol. Butenandt extrajo con éter la orina previamente acidulada, eliminó los contaminantes ácidos con una solución alcalina diluida. Después de hacer la hidrólisis alcalina del producto crudo adiciono 50 % de alcohol y - ligroína, trató la fase alcohólica con benceno al que evaporó

obteniendo un producto que hidrolizó a reflujo con ácido clorhídrico, extrajo con éter y una solución 1 N de hidróxido de sodio, así obtuvo un aceite que destiló a presión reducida obteniendo un sólido amarillo que a su vez purificó por sublimación.

Butenandt y Marrian propusieron en 1932 la estructura de la estrona y en 1946 se efectuó la primer síntesis parcial⁽⁹⁾, designándole el nombre de estrona "A", posteriormente se comprobó que era un esteroisómero de la estrona. En 1948 Aner y Miescher⁽¹⁰⁾ efectuaron la primer síntesis total de la estrona.

En la tabla No. 1, se enlistan algunas pruebas farmacológicas de los estrógenos, administrando dosis por vía subcutánea, en ratas.

TABLA No. 1

Estrógenos	P. fusión ° C	D	pK _a (CH ₃ OH)	Actividad en ratas ED ₅₀ Subc. Oral
17 β -estradiol	178	+ 81 Di	-----	0.1 56
Estrona	260	+ 163 Di	9.36	0.8 55
Estriol	280	+ 68 A1	9.11	10.0 10
Equilenina	259	+ 87 A1	-----	17.0 --

De lo anterior se puede observar que dentro de los compu-

estos estrogénicos los que tienen actividad en orden decreciente son: 17β -estradiol, estrona, estradiol y equilenina presentando menor actividad al ser administrados por vía subcutánea.

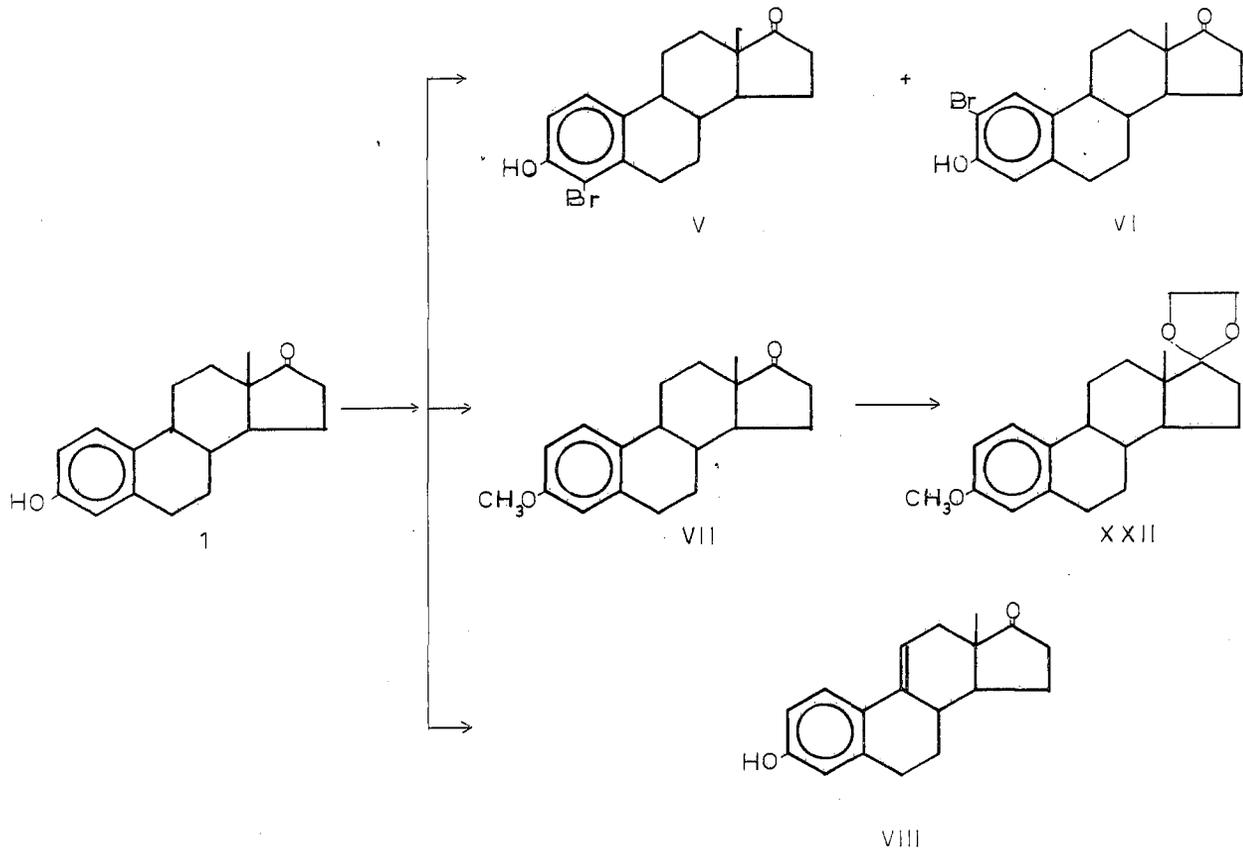
Los esteroides con actividad estrogénica pertenecen a la serie C_{18} y son los que contienen el anillo "A" aromático.

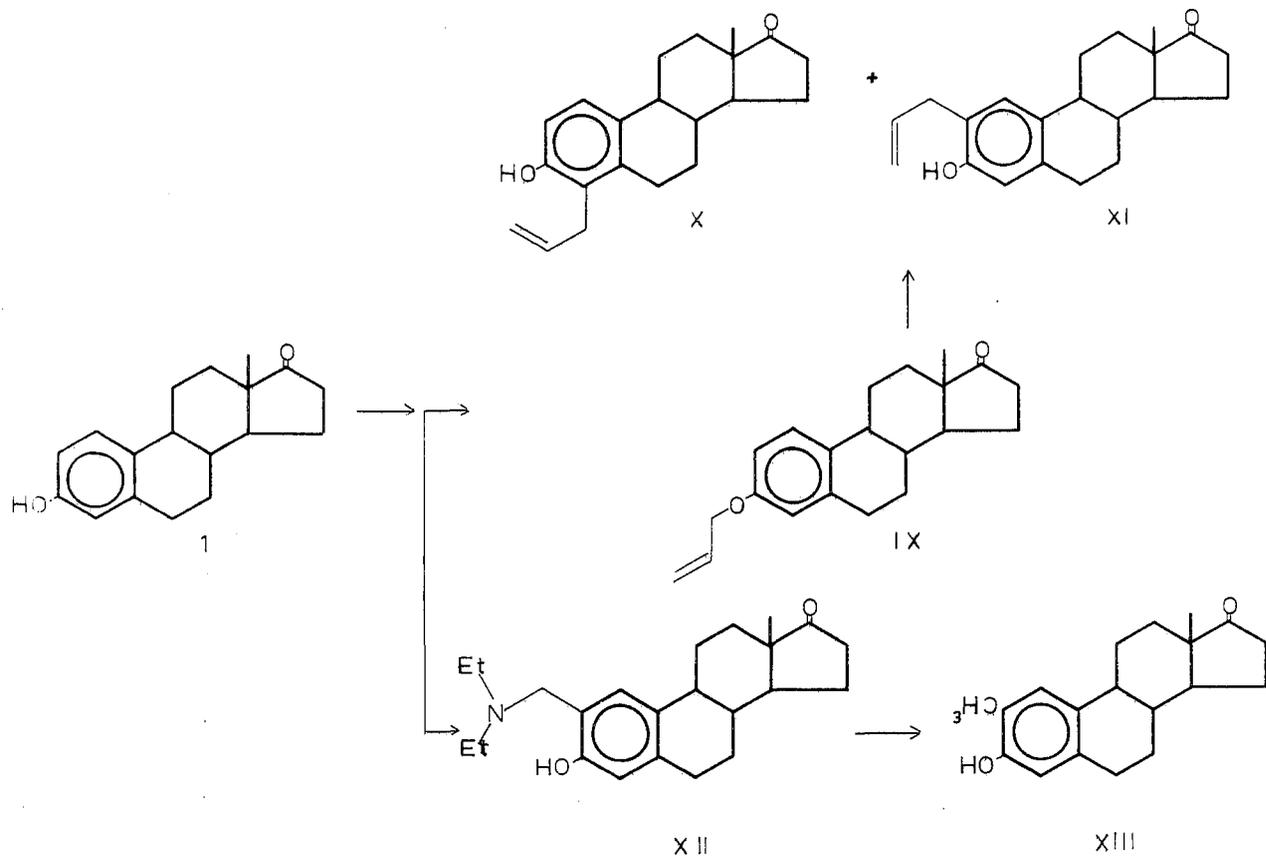
Hay dos tipos de hormonas sexuales femeninas⁽¹¹⁾: los estrógenos y los progestágenos. Los estrógenos provocan principalmente la producción de células específicas en el cuerpo y son los responsables del crecimiento de los órganos sexuales secundarios femeninos. Los progestágenos, se relacionan casi totalmente con la preparación del útero para el embarazo y de los senos para la lactancia; también se han aislado del plasma sanguíneo de la mujer hasta seis estrógenos pero sólo tres en cantidades apreciables que son la estrona, 17β estradiol y el estriol.

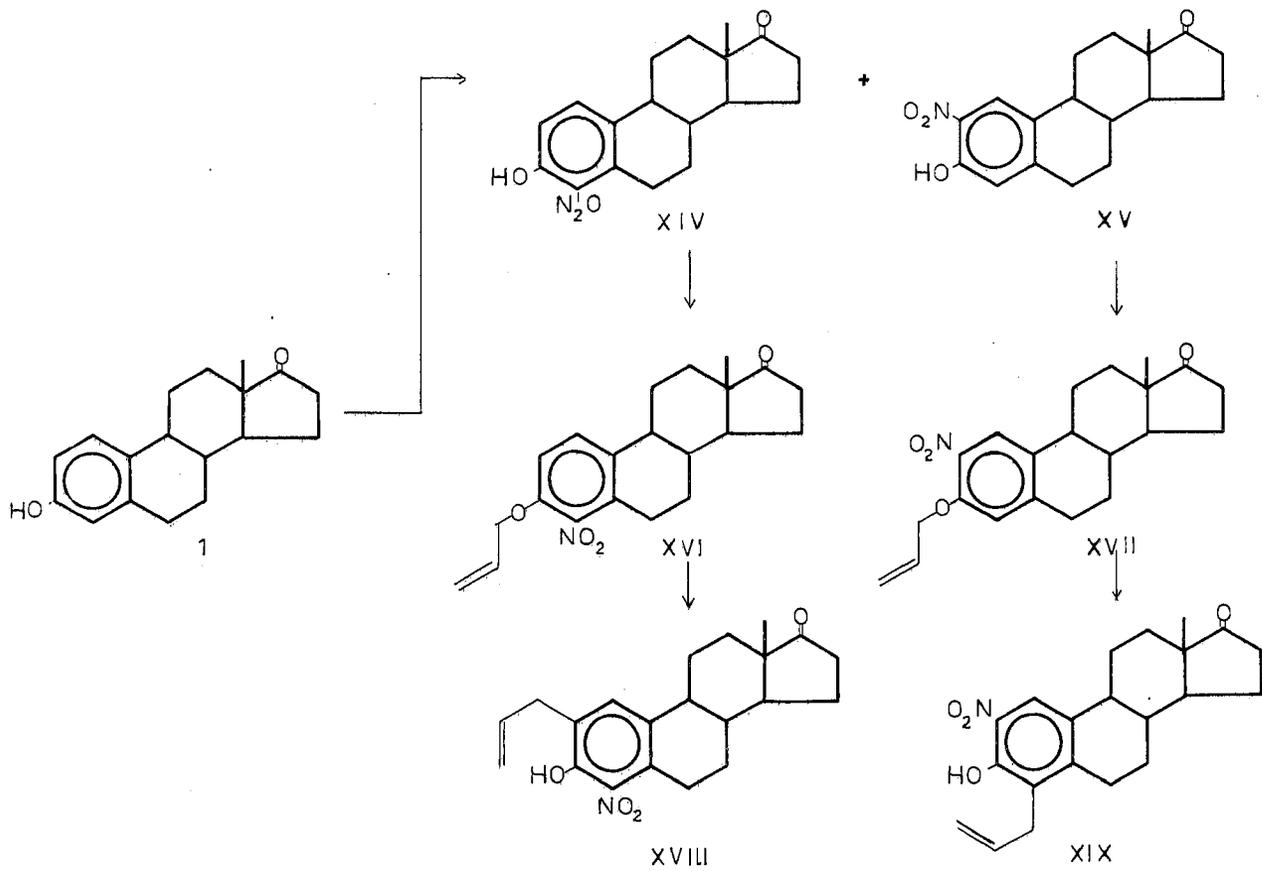
La estrona y el 17β -estradiol se encuentran en la sangre venosa de los ovarios, el estriol, es un producto de oxidación de los primeros. La potencia estrogénica del 17β estradiol es doce veces mayor que la estrona y ochenta veces mayor que la del estriol. Todos los esteroides son sintetizados en el ovario principalmente a partir de acetil-coenzima A.

El principal uso de los estrógenos en medicina⁽¹²⁾ es el control de los síntomas en la menopausia, en la irregularidad del período menstrual, el tratamiento de carcinomas en la pros

tata, la suspensión de la lactancia, la inhibición de la ovulación, el control de la fertilidad, tratamiento de la tromboe^s coronaria y el tratamiento paliativo del cáncer en senos y genital. Siendo el 17^β-estradiol el compuesto que tiene mayor aplicación y actividad. Los estrógenos pueden ser utilizados en combinación de unos con otros o por separado.

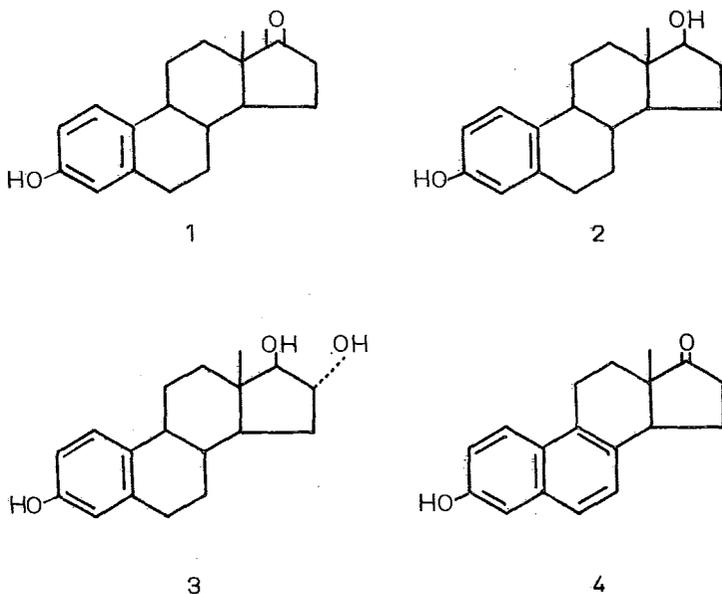






PARTE TEORICA

Los estrógenos se caracterizan porque el anillo "A" es aromático. A la fecha se han encontrado: la estrona ó 3-hidroxí-1,3,5 (10)-trien-17-ona 1; el 17β -estradiol ó estra 1,3,5 (10)-trien-17-diol 2; estriol ó 1,3,5 (10)-trien-3,16,17-triol 3 y la equilenina que es el único estrógeno cuyos anillos "A" y "B" son aromáticos ó sea 11,12,13,14,15,16-hexahidro-13-metil-17 H-ciclopenta α fenantren-17-ona 4.



ESQUEMA I

Enfocando nuestra atención hacia la estrona 1, que fué el compuesto con el que se desarrolló el presente trabajo, se

puede observar que presenta un anillo aromático "A", teniendo en la posición tres un hidroxilo por lo que presenta propiedades semejantes a las de un fenol.

El fenol tiene un $pK^{(13)}$ de 10.0, sin embargo, la estrona tiene un $pK^{(14)}$ de 10.914, de lo que se concluye que el fenol es ligeramente más ácido que la estrona, esto se debe a la facilidad con que se forma el ión fenóxido, como se observa en la figura No. 2.

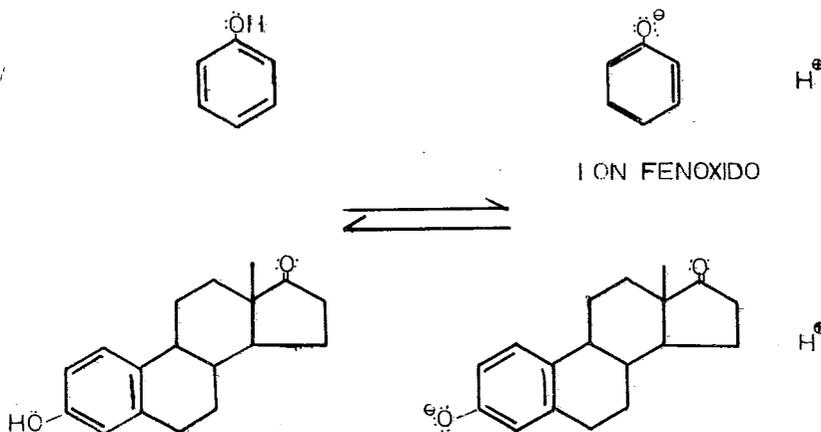


Figura No. 2

En la literatura se encontro una serie de reacciones que se efectuaron sobre estrógenos, algunos de los derivados obtenidos han presentado importancia farmacológica.

Teniendo en cuenta esta información se procedió a realizar algunas de estas reacciones para sintetizar derivados 2 y 4 monosustituídos y observar su probable actividad farmacológica.

Derivados Halogenados de la Estrona

Arthur J. Thompson⁽¹⁵⁾, sintetizó los derivados halogenados de cloro, bromo y yodo, por un método indirecto, sintetizando primero la estrona (XIV) y posteriormente reducción del grupo nitro y por último, llevo a cabo una reacción de diazotización.

E. Schwenk⁽¹⁶⁾ realizó la síntesis por halogenación directa de la estrona con N-bromo-acetamida en etanol absoluto, obteniendo los siguientes resultados: para la 4-bromoestrona (V), se obtuvo buen rendimiento, sin embargo, para la 2,4-dibromoestrona este fué bajo y en el caso de la 2-bromoestrona (VI), no se pudo obtener por este método.

W. R. Slawwhite⁽¹⁷⁾, sintetizó los derivados bromados de la estrona utilizando, como agente halogenante bromo en ácido acético glacial y Fe metálico en polvo, como catalizador, obteniendo en alto rendimiento la 4-bromoestrona (V), sin embargo, al realizar esta reacción con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono se obtuvo el mismo compuesto, pero con rendimiento más bajo.

Para obtener el producto monosustituído en la posición

dos, se encontró que cuando se utiliza bromo en ácido acético acuoso y Fe metálico en polvo como catalizador y a baja temperatura, se obtiene con buen rendimiento la 2-bromoestr_ona (VI), sin embargo, para obtener el compuesto disustituido se ha encontrado que cuando se utiliza bromo en ácido acético a baja temperatura se obtiene alto rendimiento, siendo el mismo porcentaje al utilizar la N-bromo-succinimida en cloroformo obteniendo el mismo producto disustituido 2,4-dibromoestr_ona y al utilizar la N-bromo-succinimida (NBS) en etanol a temperatura ambiente se obtiene el mismo producto en buen rendimiento.

De los experimentos descritos anteriormente se observa que el método mas favorable para sintetizar los derivados -- bromados son los efectuados por W. R. Slawwhite, debido al alto rendimiento que se obtiene de los compuestos 2 y 4 monohalosustituidos y 2,4-dihalosustituidos, ya que los agentes halogenantes que describe tienen cierta selectividad, observándose también que cuando se selecciona un disolvente polar se obtiene el producto menos polar en mayor porcentaje, obteniéndose en este caso la 4-bromoestr_ona (V), si el disolvente es no polar el producto que se debería obtener sería el más polar ó sea la 2-bromoestr_ona (VI), debiéndose controlar la temperatura para la obtención de los distintos isómeros -- halogenados de la estr_ona.

En 1962 E. Schwenk⁽¹⁶⁾ utilizó como agente halogenante la NBS en etanol obteniendo buenos rendimientos de la 4-bromoestr_ona (V) y de la 2-bromoestr_ona (VI).

Al comparar las propiedades de los compuestos obtenidos por Schwenk y Slauwhite se observaron diferencias en sus -- constantes físicas, como es el punto de fusión y sus datos - espectroscópicos de UV y de IR.

E. Schwenk⁽¹⁶⁾ sintetizó derivados clorados utilizando como agente halogenante cloruro de sulfurilo en cloroformo - obteniendo productos monohalosustituídos en la posición cua- tro, siendo alto el rendimiento. Sin embargo, cuando se uti lize la N-cloro-succinimida ó cloro se obtuvieron productos tetrasustituídos en las posiciones 2, 4, 10 y 16 o mezcla. - Observando que el mejor agente halogenante en este caso es - el cloruro de sulfurilo, siendo éste un compuesto regioselec- tivo para la posición cuatro.

Anneliese⁽¹⁸⁾ efectuó experimentos utilizando yodo co- mo agente halogenante, observándose un incremento del rendi- miento con respecto a los descritos anteriormente. El utili zó ácido acético con acetato de mercurio como catalizador y yodo en ácido acético, siendo alto el rendimiento de la 2-yo doestrona (XX).

De los compuestos halogenados que se han sintetizado, - aquéllos que tienen una probable actividad farmacológica son los derivados clorados y bromados, siendo los menos estudia- dos los compuestos yodados y fluorados.

Después de haber efectuado la revisión de la literatura referente a los compuestos bromados de la estrona y habiendo

encontrando pequeñas diferencias en las constantes físicas de la 2-bromo-estrona (VI) y de la 4-bromo-estrona (V), se vió la necesidad de repetir la síntesis de algunos derivados monohalo sustituidos para poder determinar sus constantes físicas.

La síntesis que se siguió fué la realizada por E. Schwenk (16) en la que se utilizó como agente halogenante la NBS en etanol.

Derivados Nitrados de la Estrona

En 1956 H. Werbin⁽¹⁹⁾ sintetizó los derivados nitrados de la estrona y los comparó con los obtenidos por A. J. Thompson (20) encontrando pequeñas diferencias en sus constantes físicas, como es el punto de fusión y datos espectroscópicos de Infrarojo y Ultravioleta.

A. J. Thompson⁽²⁰⁾, sintetizó los distintos isómeros nitrados de la estrona, para lo cual, primero disolvió la estrona en ácido acético glacial y enseguida se adicionó una mezcla de ácido nítrico y acético, obteniendo la 4-nitroestrona (XIV) con buen rendimiento. La 2-nitroestrona y la 2,4-dinitroestrona se obtuvieron también, sólo que con rendimientos bajos.

H. Werbin⁽¹⁹⁾, obtuvo los productos monosustituidos utilizando las mismas condiciones de reacción de A. J. Thompson y para obtener el derivado disustituido 2,4-dinitro-estrona partió del 4-nitroestrona (XIV) utilizando un equivalente más de ácido nítrico concentrado.

S. Kraychy⁽²¹⁾, se basó en el trabajo realizado por --
Werbin⁽¹⁹⁾ para obtener la 2-metoxi-estrona, partiendo del de-
rivado nitrado, al que después sometió a reducción, diazoa---
ción e irradiaciones en metanol, obteniendo el compuesto de---
seado, con bajo rendimiento. Este derivado resultó ser un me-
tabolito con gran actividad farmacológica, pero no ha sido es-
tudiado ampliamente por lo que se desconocen sus propiedades
físicas y espectroscópicas.

Eteres de la Estrona

En 1938 B. Zondek y E. Bergmann⁽²¹⁾, prepararon por ru-
tas distintas la 3-metoxi-estrona (VII): B. Zondek partió -
de estrona y la hizo reaccionar con p-toluen-sulfonato de me-
tilo y potasa, teniendo el producto final un punto de fusión
de 170 °C, pero no se informó datos espectroscópicos. Tam-
bién M. N. Huffman⁽²²⁾ preparó la 3-metoxi-estrona, haciendo
reaccionar la estrona con sulfato de dimetilo y potasa obte-
niendo rendimiento casi cuantitativo, pero tampoco informó da-
tos espectroscópicos ni constantes físicas.

Después de llevar a cabo la síntesis de la 3-metoxi-estro-
na, realizaron algunas pruebas farmacológicas, observando que
este compuesto presentó cierta actividad similar ó mayor que -
la estrona misma. Años después M. N. Huffman observó que la -
16-ceto-estrona puede ser un importante metabolito que aumenta
su actividad farmacológica al ser formado su eter metílico.

Algunos autores⁽²³⁾ han observado que la metoxi-estrona -

(VII) tiene cierta actividad, por lo que optaron hacer algunos éteres del glicol y del ácido glicólico para compararlos con el éter metílico de la estrona observando una inexplicable disminución en su actividad.

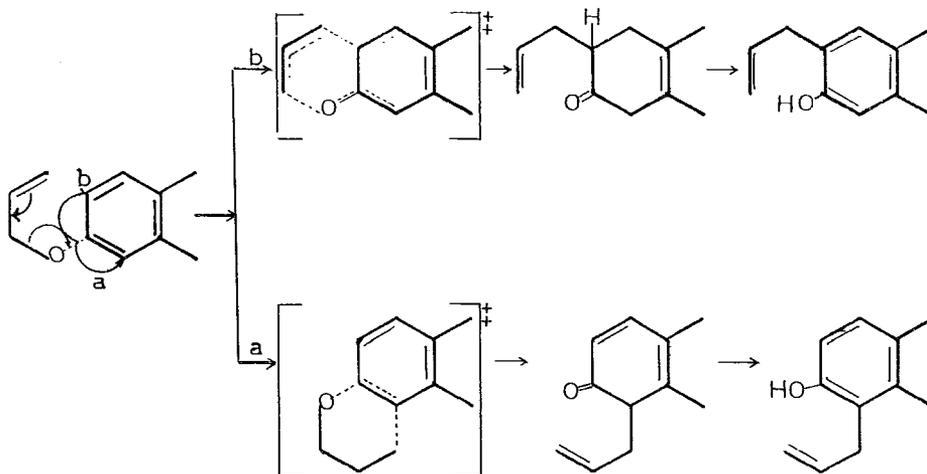
Tomando en cuenta los datos obtenidos por los autores antes mencionados se vió la necesidad de sintetizar la 3-metoxi estrona, así como también los éteres alílicos de la estrona - (IX).

Halton⁽²⁴⁾, Patton⁽²⁵⁾ y Miescher⁽²⁶⁾, han trabajado independientemente con el éter alílico de la estrona (IX) y su derivado transpuesto, encontrando algunas pequeñas diferen---cias en sus constantes físicas así como en sus datos espec---troscópicos de Infrarojo y Ultravioleta.

Ellos han obtenido buenos rendimientos del éter alílico utilizando como materia prima la estrona, como agente alqui---lante bromuro de alilo en etanol absoluto y sodio metálico. - Este derivado al someterlo a calentamiento en dietilnilina - y atmósfera de nitrógeno dió un aceite resinoso que se purifi---co por cromatografía en columna obteniendo la 2-alilestrona - (XI) y la 4-alilestrona (X) con buenos rendimientos.

Los derivados alílicos de la estrona también sufren la - transposición del tipo Claisen⁽²⁴⁾. La transposición es intramolecular y se lleva a cabo a alta temperatura siendo ca---racterística de los alil aril éteres dando el correspondiente alil fenol. Esta transposición se efectúa en la posición -

"orto" al OH.



De lo que se concluye que la transposición de Claisen -
procede de una sustitución nucleofílica intramolecular térmica.

En el laboratorio se obtuvieron los compuestos (IX), (X)
y (XI) cambiando las condiciones de reacción.

Reacción de Mannich

Otra de las reacciones efectuadas a la estrona es la --
reacción de Mannich⁽²⁷⁾, la que consiste en la condensación -
de amoníaco, una amina primaria ó secundaria, utilizando áci-
do clorhídrico y formaldehído, con un compuesto que contenga
al menos un átomo de hidrógeno con gran reactividad; en el ca
so del fenol serían los de la posición "orto" y "para". -
La reacción consiste en la sustitución de un hidrógeno por un
grupo amino metilen.

T. L. Patton⁽²⁸⁾, utilizó la síntesis de Mannich en la -
estrona debido a que el anillo "A" presenta propiedades si-
milares a las del fenol. También utilizó diversas aminas se-
cundarias obteniendo buenos rendimientos y propone que para -
aumentarlos es recomendable utilizar una amina más sustituida.
Los productos obtenidos se pueden reducir para obtener los -
2-metil-estrógenos, aunque el rendimiento es bajo.

Estas mismas reacciones se efectuaron para obtener la -
2-metil-estrona (XIII).

Reacciones en los anillos "B", "C" y "D"

Desviando un poco nuestra atención de las reacciones que
se efectúan en el anillo "A" de la estrona, podemos obser-
var que los anillos "B", "C" y "D" presentan reacciones más
selectivas, por ejemplo, W. H. Pearlman y O. Wintersteiner⁽²⁹⁾,
sintetizaron el 7-ceto-estrona, por medio de la deshidrata-
ción de la 7,8-dihidroxi-estrona, observándose que un sustitu-
yente en la posición siete disminuye la potencia estrogénica.

J. A. Edwards y Fried & Edward^(30, 31), observaron que -
la estrona puede ser fácilmente oxidada con 2,3-dicloro-5,6--
diciano-benzoquinona (DDQ) en dioxano a temperatura ambiente
para obtener la 9(11)-dehidro-estrona (VIII) en bajo rendi-
miento. Este compuesto fué obtenido en el laboratorio bajo -
las mismas condiciones de reacción.

Herchel Smith⁽³²⁾, obtuvo el 17,17-etilendioxi-estra ---

1,3,5(10)-trien-3-ol (XII) disolviendo la estrona en benceno caliente, haciéndola reaccionar con etilen glicol, utilizando ácido p-toluen-sulfónico como catalizador, obteniendo en buen rendimiento el cetal de la estrona.

En el laboratorio se obtuvo el cetal del compuesto (VII) para observar su comportamiento con respecto al compuesto (I).

DISCUSION

Efectuada la revisión bibliográfica, con respecto a las reacciones de sustitución electrofílica aromática en el anillo "A" de la estrona, se procedió a realizar algunas de estas reacciones modificando en algunos casos las condiciones.

1.- Bromación

Se efectuó la bromación de la estrona, con NBS en etanol, donde se esperaba obtener la 4-bromo-estrona (V) y la 2-bromo-estrona (VI) obteniendo la siguiente información de espectroscopía de Infrarojo y Resonancia magnética nuclear.

En IR: a 3400 cm^{-1} presenta una banda intensa y ancha debido al OH que se encuentra en la posición tres; en 2955 cm^{-1} presenta un pico pequeño correspondiente al C-H aromático; en 2905 cm^{-1} banda correspondiente al C-H, $-\text{CH}_2-$; en 1740 cm^{-1} banda aguda del C=O que se encuentra en la posición diecisiete; en 1600 cm^{-1} y 1480 cm^{-1} se encuentran dos picos que corresponden al C = C aromático; en 1380 cm^{-1} se encuentra un pico correspondiente al $-\text{CH}_3$ angular que se encuentra en la posición dieciocho; en 585 cm^{-1} banda pequeña y ancha de C - Br aromático en la posición cuatro.

En RMN: presentó las siguientes señales, a 0.8 ppm un singulete que integró para tres H por lo que corresponde al metilo de la posición dieciocho; en 6.84 ppm doblete centra-

do que integró para un H, con una constante de acoplamiento - $J_{\text{orto}} = 6 \text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la posición dos; en 7.14 ppm doblete que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 5 \text{ Hz}$ y corresponde al H de la posición dos con respecto al de la posición uno; en 9.68 ppm señal ancha que integró para un H, desapareció al intercambiarse con D_2O por lo que corresponde al OH de la posición tres.

Para la 2-bromo-estrona (VI) que supuestamente se había obtenido, los datos espectroscópicos no concuerdan con la estructura.

Este compuesto es susceptible de descomponerse en diferentes productos, esto se puede deber a los cambios de temperatura o por su exposición a la luz.

2.- Nitración

Otras de las reacciones que se efectuó fué la nitración de la estrona donde la información que se encontró no concuerda con los resultados obtenidos de la literatura. Por lo anterior se vió la necesidad de repetir la síntesis efectuada - por A. J. Thompson⁽²⁰⁾, donde se obtuvieron los derivados nitrados en buen rendimiento, utilizando ácido nítrico en ácido acético.

El producto disustituído no se pudo aislar debido a que presentó dificultad al separarlos de los otros isómeros, aun-

que por cromatografía en capa fina se observó que se obtuvo - en mínima cantidad. Estos compuestos presentaron problemas - de descomposición en productos menos polares que ellos y más - polares que la materia prima.

Los derivados monosustituídos presentaron los siguientes datos espectroscópicos:

= La 4-nitro-estrona (XIV) en IR : en 3215 cm^{-1} banda ancha e intensa correspondiente al OH que se encuentra en la posición tres; 2955 cm^{-1} se encuentra una pequeña banda correspondiente al C-H aromático; en 2905 cm^{-1} banda de C-H, --
-CH₂- ; en 1725 cm^{-1} banda intensa y aguda que corresponde al C=O de la posición diecisiete; 1625 y 1460 cm^{-1} dos bandas correspondientes a C = C aromático; en 1525 cm^{-1} pico intenso y agudo del C-NO₂ que se encuentra en la posición cuatro; - en 1380 cm^{-1} pico agudo correspondiente al -CH₃ angular de la posición dieciocho.

En RMN: en 0. 966 ppm un singlete que integró para -- tres H que concuerda con el metilo de la posición dieciocho;- en 6. 93 ppm doblete que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 6\text{ Hz}$ por lo que corresponde al H de la posición uno con respecto al de la dos; en 7. 316 ppm - doblete que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 6\text{ Hz}$ correspondiendo al H de la posición dos - con respecto al de la posición uno

= La 2-nitro-estrona (XV) en IR : a 3405 cm^{-1} banda -

ancha e intensa que corresponde al OH de la posición tres; - en 2950 cm^{-1} banda pequeña correspondiente al C-H aromático; 2925 cm^{-1} banda intensa correspondiente al C-H, $-\text{CH}_2-$; en 1730 cm^{-1} pico intenso y agudo del C=O de la posición diecisiete; 1625 y 1470 cm^{-1} se encuentran dos picos agudos correspondientes al C=C aromático; en 1525 cm^{-1} pico intenso y agudo correspondiente al C-NO₂ que se encuentra en la posición dos; en 1325 cm^{-1} un pico intenso y agudo correspondiente al $-\text{CH}_3$ angular de la posición dieciocho.

En RMN: 0. 933 ppm singulete que integró para tres H, - por lo que corresponde al metilo de la posición dieciocho; en 6. 93 ppm singulete que integró para un H correspondiente al de la posición uno; 8. 06 ppm singulete que integró para un H que corresponde al de la posición cuatro; 9. 56 ppm singulete que integró para un H, siendo una banda pequeña y ancha que desapareció al intercambiar con D₂O por lo que corresponde al OH de la posición tres.

Dados los datos espectroscópicos obtenidos se puede apreciar que las estructuras de los compuestos corresponden a los derivados nitrados de la estrona en las posiciones dos y cuatro.

3.- Eteres

Otra de las reacciones que se realizó fué la formación de el eter metílico de la estrona, tomando como referencia los trabajos de G. P. Mueller, F. A. K. J. Ringold y M. N. Huffman

(22). El rendimiento fué casi cuantitativo, se le determinó punto de fusión y espectroscopía de Infrarojo y Resonancia magnética nuclear.

En IR: en 2975 cm^{-1} una banda pequeña correspondiente al C-H aromático; 2905 cm^{-1} banda aguda de C-H, $-\text{CH}_2-$; en 2850 cm^{-1} banda pequeña correspondiente al $-\text{OCH}_3$ de la posición tres; en 1740 cm^{-1} presentó un pico intenso y agudo del C=O de la posición diecisiete; 1605 y 1495 cm^{-1} se presentaron dos picos debidos a C=C aromático; en 1375 cm^{-1} una banda pequeña de $-\text{CH}_3$ angular correspondiente a la posición dieciocho.

En RMN: 0. 86 ppm singulete que integró para tres H, que concuerda con el metilo de la posición dieciocho; en 3. 66 ppm singulete que integró para tres H, correspondiente al metoxilo de la posición tres; 6. 51 ppm doblete dentro de un singulete que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{para}} = 1\text{ Hz}$ que corresponde al H de la posición uno con respecto al de la posición cuatro; doblete centrado a 6.7 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{meta}} = 5\text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición dos con respecto al de la posición cuatro; doblete centrado a 7. 05 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 8\text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la posición dos.

Por los datos espectroscópicos que se obtuvieron, se concluye que la estructura del compuesto corresponde al --

3-metoxi-estrona (VII).

Otro de los éteres que se obtuvieron en el laboratorio - fué el 3-allyl-eter de la estrona (IX). Para la obtención se tomó como referencia el trabajo realizado por Halton⁽²⁴⁾, -- Patton⁽²⁵⁾ y Miescher⁽²⁶⁾, se cambiaron condiciones de reac-- ción, siguiéndose dos rutas diferentes.

Primero se disolvió la estrona en acetona anhidra, se - adicionó cloruro de alilo pero, el rendimiento fué bajo; uti-- lizándose bromuro de alilo aumento el rendimiento.

Estos productos presentaron las siguientes constantes - espectroscópicas:

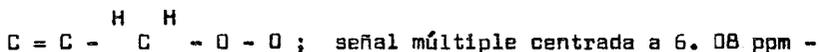
Eter alílico de la estrona (IX) en IR : 2955 cm^{-1} - presento una pequeña banda correspondiente al C-H aromático; 2990 cm^{-1} banda intensa correspondiente al C-H y $-\text{CH}_2-$; - 1740 cm^{-1} un pico intenso y agudo del C=O de la posición - diecisiete; 1645 cm^{-1} pico pequeño correspondiente al C=C - del metileno terminal del vinilo; 1605 y 1495 cm^{-1} se en--- cuentran dos picos intensos correspondientes al C=C aromáti- co; 1375 cm^{-1} pico intenso de $-\text{CH}_3$ angular de la posición dieciocho; 1275 y 1250 cm^{-1} dos picos agudos correspondien- tes al $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ó sea vinilo unido a aromático; 990 y - 920 cm^{-1} dos picos intensos correspondientes al metileno ter- minal del vinilo.

En RMN: 0.88 ppm un singulete que integró para tres H correspondiente al metilo de la posición dieciocho; señal -

múltiple centrada a 4.49 ppm que integró para dos H, con una constante de acoplamiento $J = 7$ Hz que pertenece al metileno terminal vinílico de la posición tres



señal múltiple centrada a 5.35 ppm que integró para dos H, con una constante de acoplamiento $J = 10$ Hz que concuerda con los H del metileno central vinílico de la posición tres



que integró para un H, correspondiente al metino vinílico de la posición tres $\text{C} = \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \end{array} - \text{O} - \text{H}$; 6.08 ppm

que integró para un H, correspondiente al metino vinílico de la posición tres $\text{C} = \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \end{array} - \text{O} - \text{H}$; 6.7 ppm doblete superpuesto con un singulete, integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{para}} = 1$ Hz correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la posición cuatro;

6.85 ppm doblete centrado que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{meta}} = 3$ Hz correspondiente al H de la posición dos con respecto al de la cuatro;

doblete centrado a 7.2 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 6$ Hz correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la posición dos.

Por los datos obtenidos de espectroscopía se comprobó que la estructura del compuesto corresponde al (IX).

4.- Transposición

Para los compuestos obtenidos de la transposición térmica se obtuvo la siguiente información de espectroscopía.

= La 4-allyl-estrona en IR : 3355 cm^{-1} banda ancha e in

tensa debido al OH de la posición tres; 2950 cm^{-1} presentó una banda pequeña correspondiente al C-H aromático; 2900 cm^{-1} banda ancha correspondiente al C-H, $-\text{CH}_2-$; 1725 cm^{-1} pico intenso y agudo correspondiente al C=O de la posición diecisiete; 1645 cm^{-1} banda pequeña del C=C del vinilo terminal que se encuentra en la posición cuatro; 1600 y 1500 cm^{-1} dos picos correspondientes al C=C aromático; 1350 cm^{-1} banda pequeña debida al $-\text{CH}_3$ angular que se encuentra en la posición dieciocho; 915 cm^{-1} banda pequeña debida al $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ del vinilo que se encuentra en la posición cuatro.

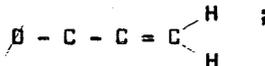
En RMN: 0.91 ppm singulete que integró para tres H que concuerda con el metilo de la posición dieciocho; doblete centrado a 3.4 ppm que integró para dos H, con una constante de acoplamiento $J = 4$ Hz por lo que corresponde al metileno terminal vinílico de la posición cuatro; 5.0 ppm señal múltiple que integró para dos H, con una constante de acoplamiento $J = 12$ Hz correspondiente al metileno central del vinilo de la posición cuatro $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{C} - \text{C} = \text{C} = \text{C} \end{array}$; señal ancha centrada en 5.45 ppm que integró para un H, desapareció al intercambiar con D_2O por lo que corresponde al OH de la posición tres; señal múltiple centrada en 6.0 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J = 28$ Hz correspondiente al metino alílico de la posición cuatro $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} - \text{C} = \text{C} \end{array}$; doblete centrado a 6.7 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 6$ Hz co-

responde al H de la posición uno; doblete centrado a 7.1 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{orto} = 6 \text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición dos.

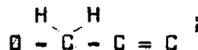
Por los datos obtenidos se concluyó que el compuesto corresponde al 4-alil-estrona (X).

= La 2-alil-estrona (XI) en IR : 3370 cm^{-1} banda ancha e intensa debido al OH de la posición tres; 3050 cm^{-1} banda de C-H aromático; 2910 cm^{-1} banda intensa debida al C-H, $-\text{CH}_2-$; 1725 cm^{-1} pico intenso y agudo del C=O de la posición diecisiete; 1640 cm^{-1} pico intenso correspondiente al C=C del vinilo de la posición dos; 1590 y 1480 cm^{-1} banda pequeña correspondiente al $-\text{CH}_3$ angular de la posición dieciocho; 905 cm^{-1} banda pequeña del metileno terminal vinílico.

En RMN: 0.9 ppm singlete que integró para tres H, correspondiente al metilo de la posición dieciocho; doblete centrado a 3.38 ppm que integró para dos H, con una constante de acoplamiento $J = 4 \text{ Hz}$ correspondiente al metileno terminal del vinilo de la posición dos



múltipleto centrado a 5.1 ppm que integró para dos H, correspondiente al metileno central del vinilo



5.4 ppm señal ancha que integró para un H, desapareció al intercambiar con D_2O por lo que corresponde al OH de la posición tres; múltipleto centrado a 6.0 ppm que integró para

un H perteneciente al metino del vinilo de la posición dos
H
D - C - C = C ; 6.61 ppm singulete que integró para un H
perteneciente al H de la posición cuatro; 7.0 ppm singulete
que integró para un H, correspondiente al H de la posición -
uno.

Por los datos espectroscópicos obtenidos, la estructura
del compuesto corresponde al 2-alil-estrona (XI).

5.- Reacción de Mannich

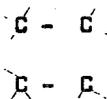
Otra de las reacciones que se efectuó fué la de Mannich
(27); donde se disolvió la estrona en una mezcla de benceno-
etanol, adicionando dietilamina y solución de formaldehído al
37 %, se reflujo durante 24 horas obteniendo un buen rendi-
miento del 2-dietilaminometileneestrona (XII). Este compues-
to presentó la siguiente información de espectroscopía.

En IR: 3410 cm^{-1} banda ancha que corresponde al OH -
que se encuentra en la posición tres; 2955 cm^{-1} banda peque-
ña correspondiente al C-H aromático; 2910 cm^{-1} pico inten-
so y agudo correspondiente al C=O de la posición diecisiete;
1600 y 1480 cm^{-1} se presentaron dos picos correspondientes -
al C=C aromático; 1455 y 1400 cm^{-1} dos picos agudos corres-
pondientes a -CH₂ - N - que se encuentra en la posición -
dos; 1370 cm^{-1} un pico pequeño debido al -CH₃ angular -
que se encuentra en la posición dieciocho.

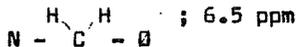
En RMN; 0.8 ppm singulete que integró para tres H, correspondiente al metilo de la posición dieciocho; triplete centrado a 1.0 ppm que integró para seis H, correspondiente al metilo del etilo que se encuentra unido al nitrógeno --



; cuadruplete centrado a 2.6 ppm que integró para H por lo que corresponde al metileno de la dietilamina que se encuentra en la posición dos ---



; 3.7 ppm singulete que integró para dos H, correspondiente al metileno que se encuentra entre el nitrógeno y el anillo aromático



; 6.5 ppm singulete que integró para un H, correspondiente al H de la posición uno; 6.9 ppm singulete que integró para un H, correspondiente al H de la posición cuatro; 8.4 ppm señal ancha que integró para un H, desapareció al intercambiar con D₂O por lo que corresponde al OH de la posición tres.

Dados los datos espectroscópicos se puede observar que la estructura del compuesto obtenido corresponde a la 2-dietilaminometilenestrona (XII).

Después de haber obtenido el compuesto (XII) se le efectuó reducción con la aleación de Ni-Raney en etanol caliente para obtener el derivado monosustituído 2-metil-estrona (XIII). Al producto se le efectuó análisis por espectroscopía

pía observándose que los datos obtenidos no concuerdan con la estructura esperada.

6.- Reacciones en los anillos "B", "C" y "D"

La estrona puede ser fácilmente oxidada con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) en dioxano a temperatura ambiente para obtener la 9 (11)-dehidro-estrona (VII) en bajo rendimiento.

Este compuesto fué obtenido en el laboratorio bajo las mismas condiciones de reacción: se disolvió la estrona en dioxano adicionándole la DDQ disuelta en dioxano, para obtener el compuesto (VII) y otros productos que no fueron identificados.

Esta reacción presentó problema de identificación, así como su purificación ya que la mezcla de reacción se tuvo que eluir varias veces en cromatografía de capa fina para poderla identificar y aislar el producto principal por varias recristalizaciones fraccionadas. Al producto aislado se le determinó punto de fusión y espectroscopía de Infrarojo y Resonancia magnética nuclear.

En IR : 3350 cm^{-1} banda ancha e intensa correspondiente al OH de la posición tres; 2990 cm^{-1} banda pequeña del C-H aromático; 2950 cm^{-1} banda intensa de C-H, $-\text{CH}_2-$; 1725 cm^{-1} banda aguda del C=O que se localiza en la posición diecisiete; en 1600 y 1480 cm^{-1} se encuentran dos pi-

cos agudos debidos al C=C aromático; en 1370 cm^{-1} pico pequeño correspondiente al $-\text{CH}_3$ angular de la posición dieci ocho.

En RMN: 0.93 ppm singulete que integró para tres H - por lo que corresponde al metilo de la posición dieciocho; -- triplete centrado a 6.0 ppm que integró para un H, debido al H de la posición once con respecto al de la doce; 6.5 ppm - doblete superpuesto con un singulete que integró para un H, - con una constante de acoplamiento $J_{\text{para}} = 1\text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la cuatro; doblete centrado a 6.65 ppm que integró para un H, con una - constante de acoplamiento $J_{\text{meta}} = 3\text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición dos con respecto al de la posición cuatro; doblete centrado a 7.4 ppm que integró para un H, con una -- constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 8\text{ Hz}$ correspondiente al H de la posición uno con respecto al de la posición dos; 8.5 - ppm señal ancha que integró para un H, desapareció al inter-- cambiar con D_2O , correspondiente al OH de la posición tres.

Por los datos espectroscópicos obtenidos se concluyó que la estructura del compuesto corresponde al 9 (11)-dehidro-estrona (VIII).

7.- Protección

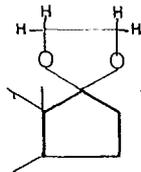
Otra de las reacciones que se efectuaron en la posición diecisiete de la estrona fué la protección del carbonilo. Es

ta se efectúa al hacer reaccionar a la estrona con algún reactivo para obtener un determinado producto en una posición diferente a la diecisiete pero que sin embargo, el carbonilo es susceptible de reaccionar también por lo que debe ser protegido.

H. Smith⁽³²⁾, obtuvo el 17,17-etilendioxi-estra-1,3,5--(10)-trien-3-ol (XXII), disolviendo la estrona en benceno caliente y la hace reaccionar con etilenglicol y ácido p-toluen sulfónico como catalizador, obteniendo un buen rendimiento del cetal de la estrona.

Este cetal (XXII) fué obtenido en el laboratorio siguiendo el mismo procedimiento, pero, sobre la 3-metoxi-estrone (VII) para observar su comportamiento.

En RMN: 0.8 ppm singulete que integró para tres H, correspondiendo al metilo de la posición dieciocho; 3.2 ppm singulete que integró para cuatro H, correspondiendo a los H de los metilenos del cetal que se encuentra en la posición diecisiete ; 3.65 ppm singulete que in-



tegró para tres H, correspondiendo al metoxilo de la posición tres; 6.4 ppm doblete sobrepuesto en un singulete que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{para} = 1$ Hz correspondiendo al H de la posición uno con respecto al de la posición cuatro; - doblete centrado a 5.5 ppm que integró para un H, con una -

constante de acoplamiento $J_{\text{meta}} = 2$ Hz correspondiendo al H de la posición dos con respecto al de la posición cuatro; doblete centrado a 6.9 ppm que integró para un H, con una constante de acoplamiento $J_{\text{orto}} = 9$ Hz correspondiendo al H de la posición dos con respecto al H de la posición uno.

Dados los datos de espectroscopía que se obtuvieron se concluyó que el producto corresponde al compuesto 17,17-etilendioxi-3-metoxi-estróna (XXII).

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de Infrarojo se determinaron en un aparato Perkin Elmer modelo 307, en pastilla de KBr.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se determinaron en un aparato Varian A-60. Las formas de las señales se indican así: s= singulete, d= doblete, t= triplete y m= multiplete.

Se verificó la pureza de los reactivos y productos así como el curso de las reacciones por medio de cromatografía en capa fina siendo el adsorbente sílica gel GF-254 Merck con indicador para revelar con luz ultravioleta, otros reveladores fueron los vapores de yodo y solución de molibdato de amonio.

4-BROMO-ESTRONA (V)

En un matraz se colocaron 5 g (3.7 mmoles) de estrona se disolvieron en 500 ml de etanol absoluto, se adicionaron - 2.77 g (20.1 mmoles) de N-bromo-acetamida (NBA), la solución tomo una coloración amarillo claro, se dejó la reacción con agitación durante 14 horas, obteniéndose un precipitado de color blanco. El matraz se introdujo en baño de hielo para precipitar completamente el producto; se adicionó hielo a la mezcla, se filtró y se obtuvo 4.8995 g del sólido, cuyo punto de fusión fué de 248-251 °C siendo el rendimiento de 75.83 %.

El producto obtenido se recristalizó de cloroformo-metanol:

Producto puro:	4.0775 g
Rendimiento:	63.11 %
Punto de fusión:	252 - 256 °C

IR : pastilla

3400 cm^{-1}	banda ancha e intensa (-OH fenólico (3))
2955 cm^{-1}	banda pequeña (C-H aromático)
2905 cm^{-1}	banda intensa (C-H , -CH ₂ -)
1740 cm^{-1}	banda intensa y aguda (C=O (17))
1600 y 1480 cm^{-1}	dos picos intensos (C=C aromático)
1380 cm^{-1}	pico intenso y agudo (-CH ₃ angular (18))
585 cm^{-1}	banda pequeña y ancha (C-Br aromático)

RMN : 60 Mc, CDCl_3 + DMSO , TMS

0.8 ppm: s, 3H (H del metilo (1B))

6.84 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6 \text{ Hz}$ (H (1) con res_pecto al (2))

7.14 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 5 \text{ Hz}$ (H (2) con res_pecto al (1))

9.68 ppm: señal ancha, 1H, desapareció al intercam_biar con D_2O (OH de (3))

3-METOXI-ESTRONA (VII)

En un matraz se colocaron 10 g de estrona (I) (0. 0369 moles) disolviéndose en 800 ml de acetona anhidra, se adicionó 5.11 g (0. 0369 moles) de carbonato de potasio anhidro (previamente secado a 95 °C durante dos horas) y 3.5 ml (0. 0369 moles) de sulfato de dimetilo, se calentó a reflujo.

Después de nueve horas se adicionaron 3.5 ml (0. 03698 moles) de sulfato de dimetilo. La reacción se mantuvo a un pH = 8 dejándose a reflujo durante 29.7 horas, la reacción se siguió por cromatografía en capa fina.

La mezcla de reacción se filtró, el sólido de la sal inorgánica se lavó con acetona anhidra para eliminar los residuos del compuesto orgánico; se evaporó el disolvente, obteniéndose 10. 25 g de producto crudo correspondiendo a un rendimiento de 98. 8 % y el punto de fusión fué de 170 - 172 °C.

El sólido obtenido se recrystalizó de acetona obteniéndose:

Producto puro: 9. 75 g
Rendimiento: 94. 02 %
Punto de fusión: 170 - 172 ° C

IR : pastilla

2975 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2905 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)
2850 cm^{-1} banda pequeña (-OCH₃ de (3))
1740 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O de (17))

1605 y 1495 cm^{-1} dos picos intensos
(C=C aromático)

1375 cm^{-1} pico intenso y agudo
($-\text{CH}_3$ angular de (18))

RMN : 60 Mc, COCl_3 , TMS

0.866 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

3.66 ppm: s, 3H (H del metoxilo (3))

6.51 ppm: doblete superpuesto a un singlete, 1H

$J_{\text{para}} = 1 \text{ Hz}$

(H (1) con respecto al (4))

6.7 ppm: doblete centrado, 1H, $J_{\text{meta}} = 5 \text{ Hz}$

(H (2) con respecto al (4))

7.05 ppm: doblete centrado, 1H $J_{\text{orto}} = 8 \text{ Hz}$

(H (1) con respecto al (2))

9(11)-DEHIDROESTRONA (VIII)

En un matraz se disolvió 1.4199 g (6.254 mmoles) - de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) con 80 ml de dioxano adquiriendo la solución un color rojo oscuro; en otro matraz se disolvió 1.0 g (3.6987 mmoles) de estrona (I) en 80 ml de dioxano.

La solución de DDQ se adicionó lentamente a la solución de la estrona tomando una coloración negra, transcurridos cinco minutos tomo una coloración amarillo claro precipitando un sólido. La mezcla de reacción se dejó agitando 72 horas, se cubrió el matraz con papel aluminio y se siguió por cromatografía en capa fina.

La mezcla de reacción se filtró, se evaporó el disolvente obteniendo de producto crudo 1.3 g = 130.9 % de rendimiento. Se recristalizó de acetona-benceno obteniendo un sólido amarillo 70 mg = 7.65 % de rendimiento, cuyo punto de fusión fué de 239-240 °C ; el sólido recristalizado con benceno fué de color cafe oscuro 170 mg = 17.12 % de rendimiento, con punto de fusión de 200-220 °C con descomposición y el producto recristalizado con eter fué de color anaranjado 92 mg = 9.26 % de rendimiento, con punto de fusión de 242 - 244 ° C.

IR : pastilla

- 3350 cm^{-1} banda intensa y ancha (-OH fenólico (3))
2990 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2950 cm^{-1} banda intensa (C-H , $-\text{CH}_2-$)
1725 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O de (17))
1600 y 1480 cm^{-1} dos picos intensos (C=C aromático)
1370 cm^{-1} pico intenso y agudo ($-\text{CH}_3$ angular (18))

RMN : 60 Mc, CDCl_3 , TMS

- 0.93 ppm: s, 3H (H del metilo (18))
6.00 ppm: t, 1H (H (11) con respecto al (12))
6.50 ppm: doblete sobrepuesto a un singulete, 1H,
 $J_{\text{para}} = 1 \text{ Hz}$ (H (1) con respecto al (4))
6.65 ppm: doblete centrado, 1H $J_{\text{meta}} = 3 \text{ Hz}$
(H (2) con respecto al (4))
7.366 ppm: doblete centrado, 1H, $J_{\text{orto}} = 8 \text{ Hz}$
(H (1) con respecto al (2))
8.516 ppm: señal ancha, 1H, desapareció al intercambiar con D_2O ($-\text{OH}$ de (3))

ETER ALILICO DE LA ESTRONA (IX)

En un matraz se colocaron 10 g (0. 037037 moles) de estrona (I) disolviéndolos en 1.5 litros de acetona anhidra, - completa la disolución se agregó 10. 27 g (0. 074074 moles) de carbonato de potasio anhidro (previamente secado); la -- reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos, se adicionó lentamente 3.9 ml (0. 074074 moles) de cloruro de alilo en aproximadamente cinco minutos, se reflujo durante 84 horas, se siguió por cromatografía en capa fina. *

La mezcla de reacción se filtró y lavó con acetona anhi-- dra el producto de la sal inorgánica, se evaporó el disolvente obteniéndose un precipitado amarillo. El peso del producto - crudo fué de 11. 687 g = 101. 70 % de rendimiento crudo y tuvo un punto de fusión de 103 - 105 °C.

El precipitado se recrystalizó de metanol, después se le hizo una extracción con eter - solución de NaOH al 5 % - hexano para eliminar la materia prima; se evaporó el disolvente, el - producto se recrystalizó con metanol obteniéndose:

Producto puro: 8. 422 g
Rendimiento: 73. 4 %
Punto de fusión: 105 - 106 ° C

IR : pastilla

2955 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2990 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)

- 1740 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O de (17))
- 1645 cm^{-1} banda pequeña correspondiente al metileno -
terminal del vinilo $\text{C} - \text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$)
- 1605 y 1495 cm^{-1} dos picos intensos (C=C aromático)
- 1375 cm^{-1} pico intenso y angular ($-\text{CH}_3$ angular (18))
- 1275 y 1250 cm^{-1} dos picos agudos (vinilo unido a aromá-
tico $\text{Ø} - \text{O} - \text{C} - \text{C} = \text{C}$)
- 990 y 920 cm^{-1} dos picos intensos (metileno terminal
del vinilo $-\text{C}-\text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$)

RMN: 60 Mc , CDCl_3 , TMS

0. 883 ppm: s, 3H (H del metilo (18))
4. 49 ppm: múltiplete centrado, 2H, $J = 7$ Hz
(H del metileno terminal vinílico (3))
 $\text{Ø} - \text{O} - \text{C} - \text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$
5. 35 ppm: múltiplete centrado, 2H, $J = 10$ Hz
(H del metileno central vinílico (3))
 $\text{Ø} - \text{O} - \overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{C} = \text{C}$)
6. 083 ppm: múltiplete centrado, 1H (H del metino -
vinílico (3) $\text{Ø} - \text{O} - \text{C} - \overset{\text{H}}{\text{C}} = \text{C}$)
6. 70 ppm: doblete en un singulete, 1H, $J_{\text{para}} = 1$ Hz
(H (1) con respecto al (4))
6. 85 ppm: doblete centrado, 1H, $J_{\text{meta}} = 3$ Hz
(H (2) con respecto al (4))
7. 225 ppm: doblete centrado, 1H, $J_{\text{orto}} = 6$ Hz
(H (1) con respecto al (2))

4-ALIL-ESTRONA (X) Y 2-ALIL-ESTRONA (XI)

En un matraz provisto con una llave de paso para controlar la presión, se colocó 1.0 g (3. 225 mmoles) del eter alílico de la estrona (IX) con 0. 102 g (0. 747 moles) - de cloruro de zinc anhidro; se ajusto la presión a 12 mm Hg y se colocó al matraz en baño de aceite durante una hora con ca lentamiento. Al terminar, la mezcla de reacción tuvo una co loración anaranjada.

Peso de producto crudo: 1. 0146 g

Rendimiento: 101. 46 %

Del producto obtenido se tomó 0. 516 g para purificar por cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con la - mezcla de heptano-cloroformo (18-82 %), siendo necesario eluir la placa cinco veces, las fracciones se extrajeron con cloroformo, se obtuvo:

4-alil-estrona : 0. 1145 g = 22. 19 % rendimiento

Punto de fusión: 180 - 183 ° C

IR : pastilla

3355 cm^{-1} banda ancha e intensa (-OH fenólico (3))
2950 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2900 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)
1725 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O (17))
1645 cm^{-1} banda pequeña (C=C vinilo terminal (4))
1600 y 1500 cm^{-1} dos picos intnsos (C=C aromático)

1350 cm^{-1} pico intenso y agudo ($-\text{CH}_3$ angular (18))

915 cm^{-1} banda pequeña ($\text{C}=\text{C}$ del vinilo terminal (4))

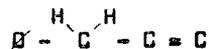
RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0. 916 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

3. 41 ppm: d, 2H, $J = 4$ Hz (H del metileno terminal vinílico (4))

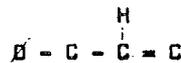
$$\text{H} - \text{C} - \text{C} = \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$$

5. 01 ppm: múltiplete centrado, 2H, $J = 12$ Hz
(H del metileno central vinílico (4))



5. 45 ppm: señal ancha, 1H, desapareció al intercambiar con D_2O (OH de (3))

6. 00 ppm: múltiplete centrado, 1H, $J = 28$ Hz
(H del metino vinílico (4))



6. 716 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6$ Hz
(H (1) con respecto al (2))

7. 14 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6$ Hz
(H (2) con respecto al (1))

2-allyl-estrone : 0. 1995 g = 38. 66 % rendimiento

Punto de fusión: 144 - 145 $^{\circ}\text{C}$

IR: pastilla

3370 cm^{-1} banda ancha e intensa (OH fenólico (3))

3050 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)

2910 cm^{-1} banda intensa (C-H, $-\text{CH}_2-$)

- 1725 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O de (17))
 1640 cm^{-1} banda pequeña (C=C del vinilo terminal (2))
 1590 y 1480 cm^{-1} dos picos intensos (C=C aromático)
 1390 cm^{-1} pico intenso y agudo ($-\text{CH}_3$ angular (18))
 905 cm^{-1} banda pequeña (C=C del vinilo terminal (2))

RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0.9 ppm: s, 3H (H del metilo (18))
 3.38 ppm: d, 2H, J = 4 Hz (H del metileno terminal vinílico (2))

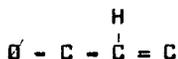
$$\text{Ø} - \text{C} - \text{C} = \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} \quad)$$

5.118 ppm: m, 2H (H del metileno central vinílico - (2))

$$\text{Ø} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{C} = \text{C} \quad)$$

5.40 ppm: múltiplete centrado, 1H (OH de (3))

6.083 ppm: múltiplete centrado, 1H, J = 28 Hz
 (H del metino vinílico (2))



6.616 ppm: s, 1H (H de (4))

7.083 ppm: s, 1H (H de (1))

2-DIETILAMINOMETILENESTRONA (XII)

En un matraz se colocaron 5.4 g (0. 01997 moles) de estrona (I), 60 ml de benceno, 100 ml de etanol, 20 ml (0.193 moles) de dietilamina con la cual la estrona se disolvió completamente tomando la solución un color amarillo, se adicionó 12 ml de formaldehído en solución al 37. 28 % (1.2426 moles), 6 ml durante una hora; se calentó a reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente obteniéndose un sólido:

Peso del producto crudo: 10. 5125 g
Rendimiento: 147. 28 %
Punto de fusión: 145 - 146 ° C

Al producto obtenido se le efectuó una extracción con -- eter-agua, al eliminar el disolvente se le recristalizó con - etanol obteniéndose:

Producto puro: 5. 0179 g
Rendimiento: 70. 30 %
Punto de fusión: 145 - 146 ° C

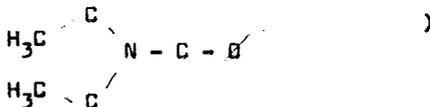
IR: pastilla

3410 cm^{-1} banda ancha (-OH fenólico (3))
2955 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2910 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)
1750 cm^{-1} banda intensa y aguda (C=O de (17))
1600 y 1480 cm^{-1} dos picos intensos (C=C aromático)
1455 y 1400 cm^{-1} dos picos agudos
(-CH₂- N - de (2))
1370 cm^{-1} banda pequeña (-CH₃ angular de (18))

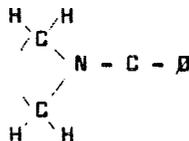
RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0. 866 ppm: s, 3H (H de metilo (18))

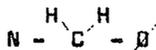
1. 083 ppm: t, 6H, $J = 10 \text{ Hz}$ (H del metilo del etilo que se encuentra unido al nitrógeno en - (2))



2. 63 ppm: c, 4H (H del metileno del etilo unido al nitrógeno en (2))



3. 716 ppm: s, 2H (H del metileno localizado entre el nitrógeno y el anillo aromático)



6. 583 ppm: s, 1H (H de (1))

6. 916 ppm: s, 1H (H de (4))

8. 4 ppm: señal ancha, 1H, desapareció al intercambiar con D_2O (OH de (3))

4-NITRO-ESTRONA (XIV) Y 2-NITRO-ESTRONA (XV)

En un matraz se colocaron 17.28 g (63.914 mmoles) de estrona (I), se disolvieron en 350 ml de ácido acético caliente, se adicionó (89.52 mmoles) de ácido nítrico en 100 ml de ácido acético. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 78-80 °C, posteriormente se colocó el matraz en un baño de hielo manteniendo la agitación, precipitó un sólido de color amarillo, la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas.

La mezcla de reacción se filtró, se destiló el ácido acético y así se obtuvieron:

4-nitro-estrona: 5.178 g

Rendimiento: 25.68 %

Punto de fusión: 274-80 °C descompone

IR: pastilla

3215 cm^{-1} banda ancha (-OH fenólico (3))
2955 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2905 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)
1725 cm^{-1} pico intenso y agudo (C=O de (17))
1625 cm^{-1} y 1460 cm^{-1} dos picos intensos
(C=C aromático)
1525 cm^{-1} pico agudo (C - NO₂ de (4))
1380 cm^{-1} pico agudo (-CH₃ angular de (18))

RMN: 60 Mc, CDCl_3 + DMSO, TMS

0. 966 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

6. 93 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6 \text{ Hz}$
(H (1) con respecto al (2))

7. 316 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6 \text{ Hz}$
(H (2) con respecto al (1))

2-nitro-estrona: 3. 1475 g

Rendimiento: 15. 61 %

Punto de fusión: 180 - 181 °C

IR: pastilla

3405 cm^{-1} banda ancha (-OH fenólico (3))

2950 cm^{-1} pico pequeño (C-H aromático)

2925 cm^{-1} banda aguda (C-H , - CH_2 -)

1730 cm^{-1} pico intenso y agudo (C=O de (17))

1625 y 1470 cm^{-1} dos picos agudos (C=C aromático)

1525 cm^{-1} pico intenso y agudo (C- NO_2 de (2))

1375 cm^{-1} pico agudo (- CH_3 angular de (18))

RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0. 933 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

6. 93 ppm: s, 1H (H de (1))

8. 06 ppm: s, 1H (H de (4))

9. 56 ppm: s, 1H, desapareció al intercambiar con
 D_2O (OH de (3))

ETER ALILICO DE LA 4-NITRO-ESTRONA (XVI)

En un matraz se colocó 2.0 g (6.3 mmoles) de 4-nitroestróna (XIV), disolviéndolos en 25 ml de acetona anhidra caliente, se adicionó 1.75 g (1.3 mmoles) de carbonato de potasio anhidro, 0.2105 g (0.013 moles) de yoduro de potasio y 0.78 ml (9.56 mmoles) de cloruro de alilo, calentándose la mezcla de reacción a reflujo durante 28 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina.

La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó obteniendo de producto crudo 2.2538 g = 104.44 % de rendimiento, punto de fusión 200 - 208 °C con descomposición.

El sólido se recristalizó de eter, obteniendo:

Producto puro: 2.0153 g
Rendimiento: 89.01 %
Punto de fusión: 205 - 210 °C descompone

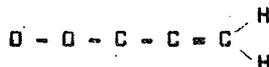
IR: pastilla

2950 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2900 cm^{-1} banda intensa (C-H , -CH₂-)
1725 cm^{-1} pico intenso y agudo (C=O de (17))
1600 y 1480 cm^{-1} dos picos agudos (C=C aromático)
1525 cm^{-1} pico intenso y agudo (C-NO₂ de (4))
1370 cm^{-1} pico intenso (-CH₃ angular de (18))
1275 cm^{-1} pico intenso y agudo (= C - O - C
de aromático y vinilo)

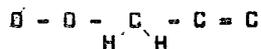
RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0.916 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

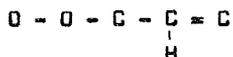
4.61 ppm: d, 2H, $J = 4$ Hz (H del metileno terminal vinílico (3))



5.383 ppm: m, 2H, $J = 16$ Hz (H del metileno central vinílico (3))



6.033 ppm: m, 1H (H del metino vinílico (3))



6.91 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6$ Hz
(H de (1) con respecto al (2))

7.4 ppm: d, 1H, $J_{\text{orto}} = 6$ Hz
(H de (2) con respecto al (1))

ETER ALILICO DE LA 2-NITRO-ESTRONA (XVII)

Se disolvió 1.0 g (3. 171 mmoles) de 2-nitro-estrona (XV) en 40 ml de acetona anhidra caliente, agregando 0. 8752 gramos (6. 342 mmoles) de yoduro de potasio y 0. 32 ml - (3. 923 mmoles) de cloruro de alilo, se calentó a reflujo - durante 28 horas. La reacción se siguió por cromatografía - en capa fina.

Se filtró y evaporó el disolvente obteniéndose de producto crudo 1. 0905 g correspondientes al 95. 92 % de rendimiento, con punto de fusión de 166 - 168. 5 ° C.

El sólido se recristalizó de éter.

Producto puro: 0. 56 g
Rendimiento: 49. 25 %
Punto de fusión: 166 - 167 ° C

IR: pastilla

2950 cm^{-1} banda pequeña (C-H aromático)
2900 cm^{-1} banda intensa (C-H , $-\text{CH}_2-$)
1725 cm^{-1} pico intenso y agudo (C=O de (17))
1600 y 1450 cm^{-1} dos bandas (C=C aromático)
1505 cm^{-1} pico intenso (C-NO₂ de (2))
1350 cm^{-1} pico agudo ($-\text{CH}_3$ angular de (18))
1260 cm^{-1} pico intenso y agudo (= C - O - C
de aromático y vinilo)

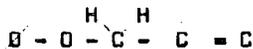
RMN: 60 Mc, CDCl_3 , TMS

0. 933 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

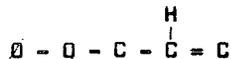
4. 526 ppm: d, 2H, $J = 3 \text{ Hz}$ (H del metileno ter
minal vinílico (3)



5. 33 ppm: m, 2H, $J = 9 \text{ Hz}$ (H del metileno cen
tral vinílico (3)



6. 13 ppm: m, 1H, $J = 22 \text{ Hz}$ (H del metino viní
lico (3))



6. 9 ppm: s, 1H (H del (1))

7. 86 ppm: s, 1H (H del (4))

CETAL de la 3-METOXI-ESTRONA

En un matraz se colocaron 0.400 g (1.406 mmoles) de 3-metoxi-estrona, 25 ml de cloroformo, 0.118 ml (2.11 mmoles) de etilenglicol y 40 mg del ácido p-toluen-sulfónico; se calentó a reflujo durante cinco horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina.

Se adicionó a la mezcla de reacción solución de NaHCO_3 al 5 %, para hacer la extracción del producto, se seco la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente obteniéndose un residuo que no cristalizó.

Al producto crudo se le efectuó cromatografía en capa fina preparativa en placa de 20 x 20 cm, fué necesario eluirla dos veces con la mezcla eluyente de hexano-cloroformo (90-10 %), de esta forma se obtuvo el cetal puro.

Producto puro: 0.3688 g

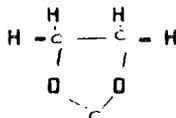
Rendimiento: 80 %

Punto de fusión: 172 - 174 °C

RMN : 60 Mc, CCl_3 , TMS

0.833 ppm: s, 3H (H del metilo (18))

3.2 ppm: s, 4H (H de los metilenos del etilendioxo de (17))



3. 65 ppm: s, 3H (H del metoxilo (3))
6. 43 ppm: doblete sobrepuesto en un singulete, 1H ,
J_{para} = 1 Hz (H (1) con respecto al (4))
6. 53 ppm: d, 1H, J_{meta} = 2 Hz
(H (2) con respecto al (4))
6. 96 ppm: d, 1H , J_{orto} = 9 Hz
(H (2) con respecto al (1))

CONCLUSIONES

Puesto que el objetivo era la obtención de algunos derivados de la estrona dada la importancia farmacológica que presentan algunos de ellos, se puede concluir que los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que el enfoque era desde el punto de vista de síntesis, por lo que se buscaba una ruta diferente para obtenerlos ó cambiar las condiciones de reacción de la secuencia ya informada para poder aumentar el rendimiento.

El problema que presentó la mayoría de las reacciones - fué su purificación debido a que se obtenía una mezcla de isómeros, lo que hacía difícil la separación de cada uno de ellos además de que algunos derivados se descomponen fácilmente, -- presentándose el caso en que se aisló el producto principal - dejándose sin purificar el residuo.

De los diferentes derivados se obtuvieron los siguientes resultados:

Derivados Halogenados: se obtuvo la 4-bromo-estrona, siendo mayor el rendimiento que el informado; se obtuvieron dos compuestos que no fueron identificados.

Derivados Nitrados: los compuestos mononitrados se obtuvieron en buen rendimiento, no así la 2,2-dinitro-estrona que no se pudo aislar; se observó que éstos -

compuestos se descomponen fácilmente. Los derivados nitrados de los éteres alílicos concordaron con la estructura esperada.

Eter metílico, eter alílico y sus derivados transpuestos: para la obtención de éstos se modificaron las condiciones de reacción informadas lográndose así un aumento en el rendimiento. Al eter alílico se le efectuó la transposición de Claisen obteniéndose la mezcla de los isómeros, por lo que fué necesario utilizar cromatografía en capa fina para la separación de cada uno de ellos.

Reacción de Mannich: el compuesto se obtuvo en buen rendimiento, su purificación no presentó problemas. A este derivado se le hizo la reacción de reducción, se obtuvo un compuesto difícil de aislar que al identificarse por espectroscopía de IR y RMN no concordó con la estructura esperada.

Producto de la reacción de oxidación: a la estrona se le hizo reaccionar con DDQ para obtener el compuesto oxidado, el cual se obtuvo en bajo rendimiento debido a que se obtuvo una mezcla compleja de productos.

Cetal: al eter metílico de la estrona se le efectuó la reacción de protección del carbonilo, la reacción en sí no presentó problemas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- L. F. Fieser
The Chemistry of natural products related to phenanthrene
Pag. 187-255
2nd. Edition
Reinhold Publishing Co.
New York (1937).

D. Kilshaw
Esteroides principios y técnicas
Pag. 11-56
Ed. El Manual Moderno, S. A.
México, D. F. (1975).
- 2.- J. Hovsary
Fisiología Humana
Pag. 818-23
4a. Ed.
Editorial Ateneo
Buenos Aires (1969).
- 3.- Herber, W. Youngken
Tratado de Farmacognosia
Pag. 1236-9
Editorial Atlante
(1956).

W. Klyne
Química de los esteroides
Pag. 150-6
Editorial Continental
Barcelona, España (1970).
- 4.- Fieser and Fieser
Steroids
Pag. 444-502
Reinhold Publishing Co.
New York (1959).
- 5.- E. A. Daisy, C. V. Veler and S. A. Thayer
Am. J. Physiol. 90 329 (1929).
J. Biol. Chem. 86 499 (1930).
ibid 87 357 (1930).
- 6.- A. Butenandt
Naturwiss 17 877 (1929).

A. Butenandt and E. Von Zieger
Z. Physiol. 188 1 (1930).
- 7.- G. F. Marrian
Biochem. J. 24 435, 1021 (1930).

- 8.- A. Girard, G. Sandulesco et al.
Bull. Soc. Chim. Biol. 15 562 (1933).
Compt. Rend. 194 1020 (1932).
- 9.- W. E. Bachmann, S. Kusher and A. C. Stevenson
J. Amer. Chem. Soc. 64 974 (1942).
- 10.- G. Anner and K. Miescher
Helv. 31 2173 (1948).
ibid 32 1957 (1949).
ibid 33 1379 (1950).
- 11.- Heftmann and Mosetting
Biochemistry of Steroids
Pag. 155
Reinhold Publishing Co.
New York (1960).
- 12.- A. Burger
Medicinal Chemistry
Part II
Pag. 911
3 th Ed.
Ed. Wiley-Interscience
New York (1970).
- M. Windholz, Editor
The Merck Index
Pag. 487
9 th Ed.
Merck & Co., Inc.
New Jersey, U.S.A. (1976).
- 13.- A. Streitwieser et al.
Introduction to Organic Chemistry
Pag. 1003
Mc Millan Publishing Co., Inc.
(1976).
- 14.- R. Y. Kirdani and M. J. Burgett
Arch. Biochem. Biophys. 118 (I) 33-6 (1967).
- 15.- A. J. Thompson and J. P. Horwitz
J. Org. Chem. 24 2056-8 (1959).
- 16.- E. Swenk, CH. G. Castle and E. Joachin
J. Org. Chem. 28 136-44 (1962).
- 17.- A. W. R. Slaundwhite, J. R. and Lavalie Neely
J. Org. Chem. 27 1749-52 (1962).
- 18.- Chem. Abst. 48 12 153 e, f
- 19.- H. Werbin and C. Holuway
J. Biol. Chem. 223 651-60 (1956).
- 20.- A. J. Thompeon and J. P. Horwitz
J. Org. Chem. 24 2056-8 (1959).

- 21.- B. Zondek and E. Bergman
 Biochem. J. 32 (1) 541-5 (1938).
- S. Krachy and T. F. Gallagher
 J. Biol. Chem. 229 519-26 (1957).
- G. P. Mueller and W. F. Johns
 J. Org. Chem. 26 2403 (1961).
- J. C. Sheehan et al.
 J. Amer. Chem. Soc. 79 147 (1957).
- 22.- M. N. Huffman
 J. Biol. Chem. 167 273-8 (1947).
- 23.- F. A. Kincl and J. Ringold
 J. Org. Chem. 22 1927 (1957).
- 24.- P. G. Halton
 J. Org. Chem. 27 357-61 (1962).
- 25.- T. L. Patton
 Chem. and Ind. Dec 17 1567 (1960).
- 26.- Miescher und C. Scholz
 Helv. Chim. Acta 20 1237 (1937).
- 27.- W. E. Bachmann, L. F. Fieser et al.
 Organic Reaction
 Vol I Pag. 303
 John Wiley & Sons, Inc.
 New York (1942).
- 28.- T. L. Patton
 J. Org. Chem. 25 2148 (1960).
 ibid 26 1677 (1961).
 ibid 27 910-14 (1962).
- 29.- W. H. Pearlman and D. Wintersteiner
 J. Biol. Chem. 130 35 (1939).
- 30.- Fried and Edward
 Organic Reaction in Steroid Chemistry
 Van Nostrand Reinhold Co.
 New York (1972).
- 31.- J. A. Edwards
 Chem. & Ind. 1202 (1970).
 W. Brown, J. W. A. Findlay and A. B. Turner
 J. Chem. Soc. 244 (1962).
- 32.- Chem. Abst. P 5 721 b