

UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

SINTESIS DE 6 β -METIL-ESTRONA
Y
6 β -METIL-ESTRADIOL.

T E S I S
QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA

Esperanza Velarde Velázquez



MEXICO, D. F.
1958.



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.

*A mis Padres
con toda mi estima*

A mis hermanos.

*Al m. querido Abelito
Sr. Pedro Velarde*

*Mi afecto a los que me
han ayudado y adelantado
en especial a mi tío Manuel*

*Al agradecimiento a los
Laborantes Seales y al
Dr. José Duarte por la
necesaria de este trabajo*

*A la Universidad
Metallina*

*A mis Maestros
al honorable Jurado*

C

R'

Bz'

CAPITULOS

I.—INTRODUCCION.

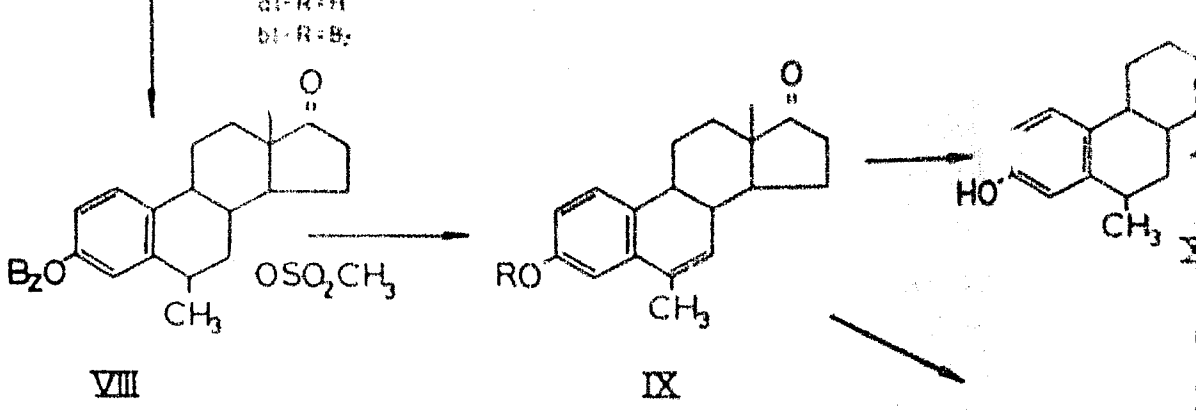
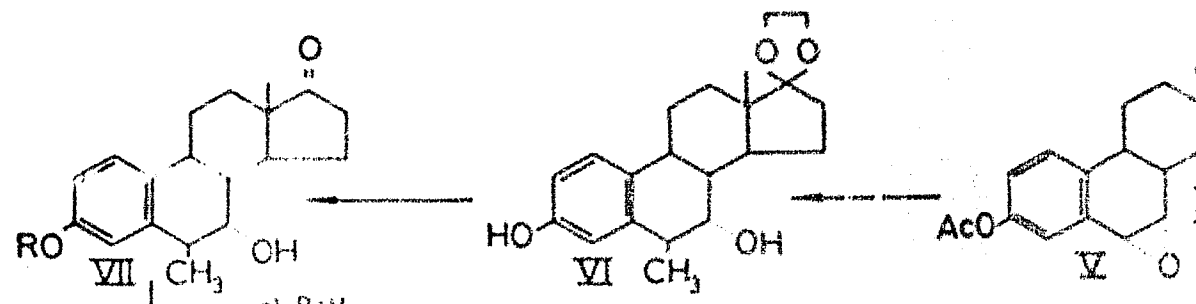
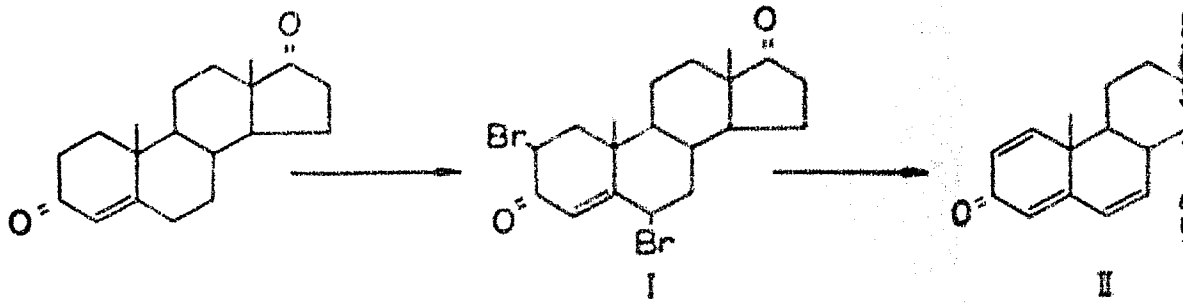
II.—PARTE TEORICA.

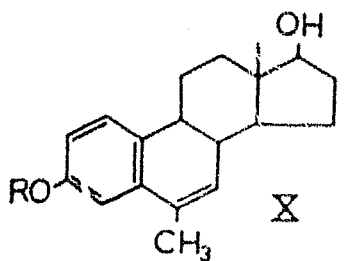
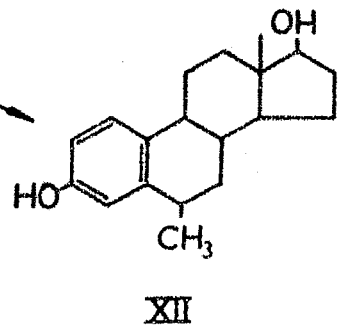
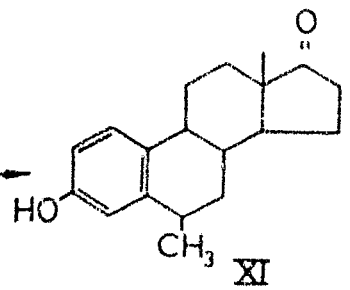
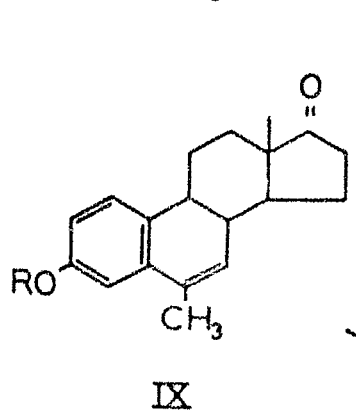
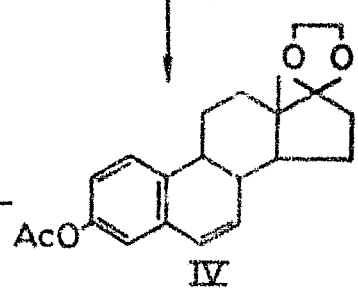
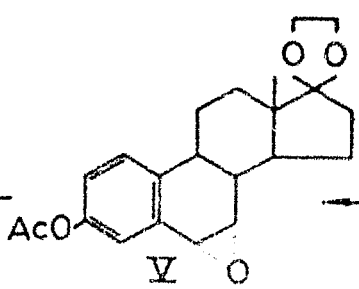
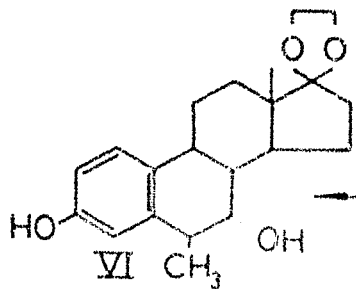
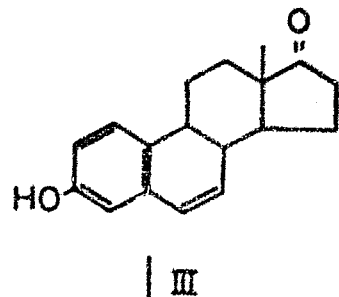
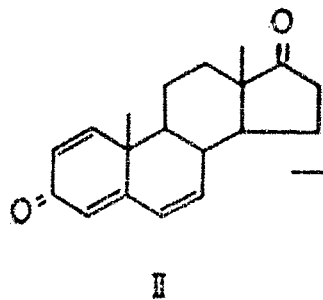
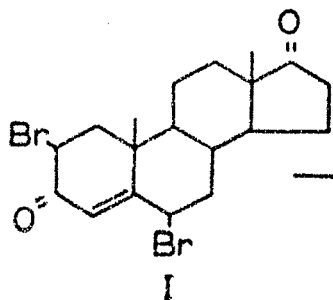
- 1) Antecedentes.
- 2) Preparación de Compuestos Intermedios.
- 3) 17-Cicloetilencetal-3-acetato-6 α , 7 α -óxido-estrona.
- 4) 6 β -Metil-7 α -hidroxi-estrona.
- 5) 6-Metil- Δ^4 -dehidro-estrona.
- 6) 6-Metil-7 α -dehidro-estradiol.
- 7) 6 β -Metil-estrona.
- 8) 6 β -Metil-Estradiol.

III.—PARTE EXPERIMENTAL.

IV.—CONCLUSIONES.

V.—BIBLIOGRAFIA.





a) -R = Br₂
 b) -R = H

a) -R = H
 b) -R = Br₂

I.—INTRODUCCION

Como es sabido las hormonas sexuales son sustancias esteroidales que presentan en su estructura química, el anillo fundamental del ciclopentano perhidro fenantreno. En este grupo se encuentran los andrógenos, hormonas con 19 átomos de carbono cuyos representantes tipo son la androsterona y testosterona y los estrógenos, hormonas con 18 átomos de carbono de cuyo grupo los principales representantes son la estrona, el estriol y el estradiol.

Este último grupo se caracteriza químicamente, por tener el anillo A aromático, faltando el metilo angular que normalmente se encuentra en la posición 10 en la serie de androstrano y del pregnano, en consecuencia, el grupo oxhidrilo en C-3 tiene carácter fenólico, haciendo de los estrógenos sustancias débilmente ácidas a diferencia de otros compuestos esteroidales.

La estrona fué la primera hormona estrogénica aislada a partir de orina humana por Doisy en 1929, el estriol fué obtenido de la misma fuente por Marrian en 1930 y a partir de ovarios de cerda, fué también obtenido el estradiol por Doisy en 1935.

En la orina de yeguas preñadas se encuentran interesantes esteroides fenólicos, como la equilenina, que es un derivado del naftaleno con ambos anillo A y B aromáticos, la equilina, etc.

Como dato curioso, se ha observado que en la orina de caballo de cría hay menor cantidad de estrógenos que en la orina de yegua preñada.

El desarrollo de la industria química sintética en esteroides tiene gran importancia en la elaboración de estrógenos, pero por métodos sintéticos, se ahorran procesos laboriosos y largos, necesarios en la obtención de dichos estrógenos de sus fuentes naturales.

La arteroesclerosis es una enfermedad que presenta junto con el cáncer una de las causas principales de la mortalidad contemporánea. La investigación de la posible utilidad de los estrógenos en el trata-

miento de esa enfermedad, ha sido originada por la observación de que las enfermedades coronarias en la edad premenopáusicas son más frecuentes en los hombres que en las mujeres y además por el hecho de que los estrógenos tienen la propiedad de movilizar los lípidos de la sangre (influencia en la relación colesterol-fosfolípidos sanguíneos).

La evidencia definitiva de que los estrógenos son benéficos en el tratamiento de las enfermedades de las arterias coronarias, no se ha demostrado completamente en los seres humanos, pero la inhibición y aún la regresión de la aterosclerosis coronaria en pollos (inducida por dietas ricas en lípidos particularmente en colesterol) es bien conocida.

La administración continuada de estrógenos en los hombres, presenta el inconveniente de las propiedades feminizantes de estos agentes.

Esto ha estimulado la investigación de posibles sustancias que causan una movilización benéfica de los lípidos sanguíneos y que sin embargo estén desprovistos de sus propiedades feminizantes, o por lo menos que las tengan considerablemente disminuidas.

La introducción de un grupo metilo en los estrógenos puede dar por resultado, la obtención de una sustancia con las propiedades terapéuticas deseables arriba anotadas, con modificación de las propiedades fisiológicas del compuesto natural como consecuencia de la modificación en la estructura química.

El presente trabajo químico, tuvo por objeto, la síntesis de algunos estrógenos modificados, por la introducción de un grupo metilo en la posición 6 de las hormonas naturales, como un paso previo necesario en estudios biológicos orientados hacia la búsqueda de un agente terapéutico, útil en el tratamiento de la arteroesclerosis (41).

II.—PARTE TEORICA

ANTECEDENTES

La preparación de análogos de hormonas esteroidales, por sustitución de un átomo de hidrógeno por un radical metilo, ha sido investigada en diversos casos, con el objeto de estudiar las modificaciones que dicha alteración estructural causa en su actividad biológica. La alteración de la estructura química que esa sustitución implica, es relativamente pequeña y se presupone que no hace desaparecer la actividad biológica normal de la sustancia, sino que la hormona así modificada es capaz de substituir a la hormona natural en el mecanismo enzimático normal de acción hormonal.

Se han preparado así una serie de análogos metilados de esteroides, en diversas posiciones, alterando así su actividad que puede ser también diversa: Progestacional, androgénica, adrenocortical, estrogénica, etc. Por ejemplo: han sido obtenidos 4-metil-análogos de la progesterona y testosterona (1,2), 6-metil-análogos de la progesterona, testosterona (3), 17 α -acetoxi-progesterona (4), desoxicorticosterona e hidrocortisona (5,5), 2-metil-análogos de diversos corticoides (7).

En algunos de estos casos (4,5,6 etc.), la introducción del grupo metilo dió por resultado, una mayor actividad biológica que la de los esteroides originales.

En el caso particular de las hormonas estrogénicas, han sido preparados análogos con un grupo metilo en posición 1, (8) y 2, y 1,2-dimetil-análogos de la estrona y del estradiol (9). La modificación de la actividad de las sustancias estrogénicas es particularmente interesante, porque algunas hormonas estrogénicas modificadas presentan actividad estrogénica disminuida, lo cual podría permitir su empleo, en casos en que la actividad estrogénica interfiera con alguna otra acción biológica de esas hormonas, por ejemplo: la actividad anti-ateroesclerosis, anti-cancerígena, etc.

Se comprende por lo dicho anteriormente, el interés que puede representar como tema de investigación la síntesis de otros análogos metilados de las hormonas estrogénicas, con el objeto de estudiar su actividad biológica.

El objeto del presente trabajo, es la síntesis de algunos análogos del tipo mencionado, en particular la 6 β -metil-estrona y el 6 β -metil-estradiol.

La apertura de epóxidos con reactivos de Grignard, con el objeto de introducir grupos alquilo es bien conocida (25).

La apertura de un 6,7(=) epóxido con bromuro de metil-magnesio, constituye un método adecuado para la introducción de un grupo metilo en la posición 6 de una hormona estrogénica y se empleó tal procedimiento en esta síntesis. Sin embargo la preparación del epóxido necesario presenta algunas dificultades. La epoxidación directa de la Δ^4 -dehidro-estrona con un perácido, va acompañada de reacciones secundarias indeseables, que impiden la obtención del compuesto deseado.

Es necesario proteger previamente, el grupo carbonilo en C-17, mediante la formación de un cicloetilen-cetal y efectuar después la epoxidación de la doble ligadura, en C- 6, para formar el epóxido correspondiente. Este epóxido con el grupo 17-cetona protegido mediante el cetal cíclico puede utilizarse en la reacción de Grignard siguiente, sin peligro de que el grupo 17-cetona protegido reaccione.

2. — PREPARACION DE COMPUESTOS INTERMEDIOS.

El procedimiento de síntesis escogido para la introducción, de un grupo metilo en C-6 por la acción de un organomagnesiano sobre un 6,7-epóxido, requirió la preparación previa de algunos compuestos intermedios.

Es indispensable disponer de un compuesto que presente una doble ligadura en posición 6,7 y que tenga el anillo A aromático. En resumen, con el fin de obtener Δ^4 -dehidro-estrona (10), se prepara en primer lugar la 2,6-dibromo-androsten-3,17-diona (11) (I) a partir de la Δ^4 -androsten-3,17-diona por bromación a 0° en suspensión de éter, adicionando una solución de bromo en ácido acético.

La bromación fué seguida de una debromación por reflujo del derivado dibromado, con colufina anhidra recién destilada, lo cual dió como resultado la eliminación de 2 moles de ácido bromhídrico con formación de dos dobles ligaduras adicionales, en las posiciones 1 y 6, obteniéndose así la $\Delta^1, 6$ -androstatrien-3,17-diona (II) (II).

En el siguiente paso la $\Delta^1, 6$ -androstatrien-3,17-diona, se sometió a una reacción térmica, o sea un calentamiento a 600° , procedimiento muy empleado en la aromatización de compuestos esteroideales, en el que se usa como vehículo aceite mineral (12) en substitución de la tetralina anteriormente empleada (13). Se obtuvo así la Δ^1 -dehidro-estronea (III) por aromatización del anillo A.

La Δ^1 -dehidro-estronea preparada, se acetiló y el acetato obtenido se convirtió en el 17-cicloetilen-cetal-3-acetato (IV) con la finalidad de proteger o bloquear el grupo cetónico en la posición 17, pues la reactividad de este grupo funcional podría ocasionar reacciones secundarias en la formación del epóxido.

El acetato de Δ^1 -dehidro-estronea (IV) se obtuvo por calentamiento en baño de vapor de Δ^1 -dehidro-estronea (III) en anhídrido acético y piridina. Se reflujo ese acetato disuelto en benzol anhidro con etilen glicol y ácido para-toluensulfónico y se purificó por cromatografía en alumina el producto crudo total. En esta forma se obtuvo en primer lugar el 3-acetato-17-cicloetilen-cetal de Δ^1 -dehidro-estronea (IVa) con un rendimiento de 48% y en segundo lugar se obtuvo el acetato de Δ^1 -dehidro-estronea sin reaccionar en un 23% y por último se obtuvo Δ^1 -dehidro-estronea libre por hidrólisis del grupo acetato por la alumina en un 20%.

3. — 17-CICLOETILENCETAL-3-ACETATO DE Δ^1 - 7 α -OXIDO-ESTRONEA (IV).

Este epóxido se obtuvo por acción del ácido monoperftálico sobre el 17-cicloetilen-cetal-3-acetato de Δ^1 -dehidro-estronea a 10° empleando un ligero exceso sobre la cantidad teórica de perácido y controlando la reacción mediante la titulación periódica de alícuotas. Así se encontró que esta es una reacción lenta en las condiciones usadas y solamente después de 72 horas se logró la absorción de un átomo

de oxígeno por mol. En 24 horas solo tiene lugar 50% de la absorción teórica de oxígeno. El compuesto cristalizó directamente de la mezcla de reacción con un rendimiento de 90% del teórico y se demostró que era una sustancia homogénea, lo que indica que en esta reacción solamente se forma una de las dos formas estereoisoméricas posibles.

La asignación de la configuración α para el epóxido obtenido, está basada (14) en las siguientes consideraciones: por apertura del epóxido obtenido con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro se obtiene una 7-hidroxi-estrona isomérica de la 7-hidroxi-estrona reportada por Pearlman y Wintersteiner (15).

Estos autores obtuvieron una 7-hidroxi-estrona a partir de equilina por conversión a la 7-ceto-estrona, hidrogenación del acetato enol de este último compuesto, seguida de hidrólisis.

La 7-hidroxi-estrona de Wintersteiner probablemente tiene la configuración β (hidrogenación del enol desde el lado β) y puesto que este compuesto es distinto del obtenido por apertura del 6,7-epóxido con hidruro de litio y aluminio, se deduce la configuración α para la 7-hidroxi-estrona obtenida en este último procedimiento y por consiguiente para el epóxido de partida.

La obtención de epóxidos por la acción de perácidos sobre sustancias orgánicas no saturadas, es como se sabe un procedimiento muy empleado en síntesis orgánica. Los compuestos formados resultan de la apertura de la doble ligadura con formación de un puente de oxígeno en un anillo trisíclico.

Böhme (16,18) por primera vez observó que el ácido monoperoxilico era consumido por los compuestos etilénicos, pero el aislamiento de los primeros epóxidos, es decir de los compuestos con el anillo oxirano fué realizada por primera vez por Chakravorty y Levin (19).

La formación de estos epóxidos se efectúa por adición cis a la doble ligadura (28) y en el caso de moléculas asimétricas es posible la formación de dos estereoisómeros (α y β) epóxidos y está controlada por factores polares y estéricos.

Como ya se indicó, en nuestro caso particular, solamente se obtuvo uno de los dos estereoisómeros posibles, el α .

También se pueden obtener los epóxidos por dehidrohalogenación de halohidrenas. En este procedimiento se obtienen epóxidos con la misma configuración que los obtenidos por tratamiento con perácidos, pues aun cuando hay inversión en la adición del ácido hipohalogenado a la doble ligadura, la dehidrohalogenación subsiguiente también ocurre con inversión y dos inversiones dan el mismo resultado que si no hubiese tenido lugar ninguna inversión.

De los distintos perácidos empleados para epoxidar compuestos olefinicos teneros: perbórico (20), peracético (21), perbenzónico (22), percanfónico (23) y monoperbáltico (24), este último presenta las siguientes particularidades y ventajas: su estabilidad mayor y reactividad disminuida en relación con otros perácidos (por ejemplo: perbenzónico), hace posible hacer oxidaciones más selectivas mediante su empleo en periodos largos, en reacciones lentas, como en el caso aquí descrito. Cuando la reacción se hace en cloroformo, el ácido ftálico formado puede separarse fácilmente por su insolubilidad en este solvente.

Estas circunstancias son causa del empleo frecuente de este perácido, particularmente en la obtención de epóxidos de productos naturales, en particular esteroides y polienos.

4. — 6 β -METIL-7 α -HIDROXI-ESTRONA (VII)

La introducción de un grupo metilo en la posición 6 del núcleo de la estrona, se llevó a cabo mediante apertura del 6 α ,7 α -óxido-3-acetato-17-cicloetilen-cetal (V) con bromuro de metil magnesio. La acción de compuestos organometálicos y en particular de organomagnesianos mixtos sobre epóxidos, es bien conocida (25).

Cuando un compuesto organometálico reacciona con un epóxido asimétrico, es decir, con un óxido de etileno con substituyentes distintos en los dos átomos de carbono, entre los cuales está el puente de oxígeno, pueden tener lugar, dos tipos de reacción: Adición simple del organometálico al óxido de etileno con formación de un alcohol secundario.

Durante la reacción de un compuesto organometálico con un epóxido, puede tener lugar una isomerización del epóxido a un compuesto

carbonílico aldehído o cetona, previamente a la adición del organometálico como ha sido demostrado en diversos casos. Por ejemplo, se ha observado (26) que en la reacción del 2,3-epoxi-butano con bromuro de metil magnesio, se obtiene exclusivamente 2-metil-2-butanol. En este caso es necesario postular la isomerización previa del epóxido a metil-etil-cetona. Cuando se trata el óxido de estireno con bromuro de fenil magnesio, se obtienen 2 compuestos: el 2,2-difenil-etanol y el 1,2-difenil-etanol (27). El primero de estos compuestos resulta por adición normal, sin isomerización y el segundo por isomerización previa del epóxido a aldehído seguida de adición del organomagnésiano, lo cual demuestra que ambos cursos posibles de la reacción, puede tener lugar simultáneamente.

En este caso, cuando se adiciona el óxido de estireno al organomagnésiano, no hay isomerización y se obtiene exclusivamente el producto de la adición normal y cuando se adiciona el reactivo de Grignard se obtiene la mezcla de productos que ya se mencionó y que resulta del curso simultáneo de la reacción según los dos mecanismos posibles indicados.

Se ha observado generalmente que la reacción de epóxidos con compuestos de dialquil y diaril magnesio, da productos que resultan de la apertura normal del anillo, solamente y sin isomerización coadyuvante.

Así, por ejemplo, la acción del dimetil-magnesio y del dietil-magnesio sobre el 1,2-epoxi-ciclo-hexano, da respectivamente *trans*-2-metil-ciclo-hexanol y *trans*-2-ciclo-etil-hexanol (26). La reacción efectuada por nosotros, o sea la acción del bromuro de metil-magnesio sobre el 6,7(α) óxido-estrona-3-acetato-17-cicloetilen-cetal, se llevó a cabo por reflujo durante treinta minutos (una mezcla de éter y benzol anhidros) del epóxido con un gran exceso de reactivo de Grignard.

El compuesto obtenido fué exclusivamente el 17-etilencetal de 6β-metil-7α-hidroxi-estrona, resultante de la adición normal del organomagnésiano al epóxido.

La estructura de este compuesto y su configuración se asignaron por analogía con la apertura de otros epóxidos cuyo curso ha sido bien determinado (28) y como consecuencia de las reacciones siguientes

tes del compuesto obtenido. (Facil formación de un mesilato del 7-alcohol, de acuerdo con su carácter de alcohol secundario).

En el caso de que hubiese tenido lugar una isomerización previa del epóxido se habría obtenido la 7-metil-7-hidroxi-estrona y la formación del mesilato no habría tenido lugar.

La asignación de configuración a al metilo en la posición 6, es consecuencia de las reglas de apertura normal de epóxidos. La apertura del 6 α ,7 α -epóxido debe dar el compuesto trans con conformación diaxial, es decir el 6 β -metil-7 α -hidroxi-derivado.

Al verter la mezcla de reacción obtenida en el tratamiento con reactivo de Grignard sobre una solución de cloruro de amonio, no se obtiene la 6 α -metil-7 α -hidroxi-estrona sino el 17-cicloetilenacetal de 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona y cuando se vierte sobre agua acidulada con ácido clorhídrico se efectúa un rompimiento parcial del acetal, obteniéndose una mezcla de 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona con el correspondiente acetal.

Si el producto crudo total de la reacción se calienta a reflujo durante media hora con ácido para-toluensulfónico disuelto en acetona-agua, se obtiene la 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona, por ruptura del acetal con un cambio notable en su poder rotatorio, en la siguiente forma: 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona-17-cicloetilenacetal \pm 0 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona libre \pm 112.

El curso normal estereoquímico en la apertura de un epóxido, con un reactivo de Grignard ha sido muy bien estudiada en muchos epóxidos esteroidales. En el caso del 5 α ,6 α -epóxido del colesterol por ejemplo (29), por tratamiento con yoduro de metil-magnesio, da el 6 β -metil-5 α -hidroxi-colestan-3-ol, el cual por oxidación forma la hidroxi-cetona correspondiente, o sea 6 β -metil-5 α -hidroxi-colestan-3-ona. Este compuesto se deshidrató con cloruro de tionilo, para dar la 6 β -metil- Δ^4 -colesten-3-ona, siendo el isómero más estable la 6 α -metil- Δ^4 -colesten-3-ona por no presentar interferencia estérica entre el metilo en 6 y el metilo en la posición 10.

El curso de la reacción de apertura de un 6 α ,7 α -epóxido (anillo A aromático) con un organomagnesiano mixto debe ser análogo al que tiene lugar en la reacción con hidruro de litio y aluminio.

La apertura de 6 α -7 α -óxido-estrona-3-acetato-17-cicloetilencetal, con hidruro de litio y aluminio ha sido estudiada (15) y se ha demostrado inequívocamente como origina la 7 α -hidroxi-estrona. Por lo tanto la estructura y configuración de la 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona se asignan por analogía.

5. — 6-METIL- Δ^5 -DEHIDRO-ESTRONA IX

La eliminación del grupo oxhidrilo en C-7 en la 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona puede efectuarse, por eliminación de agua mediante diversos métodos, por ejemplo por tratamiento con ácidos, formación del cloruro con pentacloruro de fósforo y eliminación posterior de ácido clorhídrico, deshidratación con cloruro de fosilo, deshidratación con oxiclорuro de fósforo, formación del para-toluensulfonato y eliminación de ácido para-toluensulfónico, formación del metansulfonato y eliminación posterior de ácido metansulfónico, por tratamiento con base, etc., etc. Se encontró que el último de los métodos citados, o sea eliminación del ácido metansulfónico por tratamiento del metansulfonato con colidina, constituye el procedimiento de elección para la deshidratación del oxhidrilo en C-7 con formación de una doble ligadura. Se preparó por lo tanto el 7 α -metansulfonato-3-benzoato de la 7 α -hidroxi-estrona (VIII).

La formación del benzoato en posición 3 previa a la esterificación del grupo 7 α -hidroxi con cloruro de metansulfonilo, es un método conveniente de proteger el oxhidrilo fenólico.

Por calentamiento del mesilato obtenido con colidina se obtuvo el benzoato de la 6-metil- Δ^5 -dehidro-estrona (IXa) y por hidrólisis alcalina de este compuesto, la 6-metil- Δ^5 -dehidro-estrona libre (IXb).

Este resultado supone una eliminación *cis* de ácido metansulfónico que aparentemente contradice las reglas de eliminación normal, seguidas en las reacciones de metansulfonatos y para-toluensulfonatos con bases. En estas reacciones Huckel et al., (30) han demostrado en estudios muy cuidadosos, hechos sobre alcoholes saturados mono y bicíclicos y usando estereoisómeros puros, que la eliminación tiene lugar mediante un mecanismo bimolecular para dar preferentemente el producto de eliminación *trans* (31). Solamente por deshidratación

térmica según el método de Tschugaeff (32) por calentamiento de para-toluensulfonatos, xantatos, etil-carbonatos, benzoatos, etc., en ausencia de base, la eliminación tiene lugar según un mecanismo monomolecular en que se favorece la eliminación *cis* probablemente a través de una etapa de transición cíclica en que intervienen el átomo de hidrógeno *cis* del carbono vecino. También se ha postulado, que en la reacción térmica el estado de transición por ejemplo un ion carbonilo requiere que los isómeros geométricos se hagan equivalentes y por lo tanto la eliminación por este proceso monomolecular no está influenciado por ninguna interrelación configuracional.

De acuerdo con lo anterior la eliminación de ácido metansulfónico por tratamiento del benzoato de 6 α -metil-7 α -metiloxi-estrona con colidina, debería dar exclusivamente la 6-metil- Δ^1 -dehidro-estrona, por el mecanismo bimolecular favorecido por la configuración *trans* (β) del hidrógeno en C-8.

En la serie del androstano, por ejemplo, se ha logrado la eliminación del 7 α -mesilato de 3 β -17-diacetoxi-7 α -hidroxi-estrona al 3 β -17 α -diacetoxi- Δ^1 -androsteno (33) por calentamiento con colidina.

También se ha preparado el Δ^1 -colesteno (colesterol) (34), por deshidratación de 7 α -hidroxi-colestanol con oxiclóruo de fósforo en piridina, (35) o bien con cloruro de para-toluensulfonilo (36), obteniéndose el acetato de colesteno y por hidrólisis alcalina el Δ^1 -colesteno.

También en la obtención de Δ^1 -estrona (37) por deshidratación de la 7-hidroxi-estrona con pentacloruro de fósforo, yoduro de sodio, en piridina se efectúa una eliminación normal *trans* con el (7 α OH / con el 6 α H) formando la doble ligadura conjugada con el anillo aromático A.

En experimentos subsiguientes (38) así como en los mencionados anteriormente se demostró por lo tanto que la eliminación iónica que se verifica en los compuestos (7 α OH y 8 β H) es la normal o sea *trans* y la eliminación térmica en (7 α OH y 8 β H) es *cis* (39) de acuerdo con las reglas enunciadas. En ambos casos un factor adicional que condyuva a la orientación de esta eliminación es la formación de la

doble ligadura por eliminación con el hidrógeno del carbón más sustituido (regla de Saytzeff).

Entonces podemos decir que la deshidratación de la 6 β -metil-7 α -hidroxil-estrona a través de 3-benzoato-7 α -mesilato correspondiente, no siguió las reglas de eliminación iónica normal o sea trans-eliminación sino que se efectuó cis-eliminación, formándose la 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona y no la 6-metil- Δ^5 -dehidro-estrona.

Evidentemente el factor que controla la orientación de la eliminación iónica en este caso, independientemente de cualquier inter-relación espacial de configuración, es la tendencia de la doble ligadura formada a conjugarse con el anillo aromático A.

6. — 6-METIL- Δ^4 -DEHIDRO-ESTRADIOL (X)

Se obtuvo este estradiol, mediante una reducción de la 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona, con hidruro de boro y sodio. Esta reducción se efectuó, por adición a 0 $^{\circ}$ del hidruro de boro y sodio, disuelto en agua, al esteroide disuelto en metanol. El material crudo obtenido por extracción después de 3 horas de reacción a temperatura ambiente, se cromatógrafió obteniéndose el 6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol cristalino con las siguientes constantes:

6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol	Δ^4 -dehidro-estradiol
PF = 197 $^{\circ}$ -199 $^{\circ}$	225 $^{\circ}$ -227 $^{\circ}$
$[\alpha]_D$ -134.5 (dioxano)	$[\alpha]_D$ -179 (dioxano)

Se preparó el benzoato del correspondiente 6 β -metil-estradiol, por una reacción de Schotten Baumann, con las siguientes constantes:

Benzoato de 6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol	Benzoato de Δ^4 -dehidro-estradiol
PF 169 $^{\circ}$ -170 $^{\circ}$	PF 202 $^{\circ}$ -204 $^{\circ}$
$[\alpha]_D$ -98.19 (dioxano)	$[\alpha]_D$ -145.7 (dioxano)

7. - 6 β -METIL-ESTRONA (XI)

La 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona, se sometió a una hidrogenación, usando como catalizador paladio sobre carbón al 10% previa hidrogenación del catalizador, suspendiendo espontáneamente la hidrogenación cuando fué absorbida la cantidad de hidrógeno equivalente a un mol, obteniéndose así la 6 β -metil-estrona con las siguientes constantes:

6 β -metil-estrona	estrona
PF = 225-226	PF = 260°
$[\alpha]_D^{25} = +131.2$ (dioxano)	$[\alpha]_D^{25} = -167$

8. - 6 β -METIL-ESTRADIOL (XII)

Por reducción de la 6-metil-estrona con hidruro de boro y sodio, se obtuvo el 6-metil-estradiol en la misma forma que para la obtención de 6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol y sus constantes son las siguientes:

6 β -metil-estradiol	estradiol
PF = 174°-176°	PF = 178
$[\alpha]_D^{25} = +49.35$ (dioxano)	$[\alpha]_D^{25} = +81$ (dioxano)

COMUESTO	$[\alpha]_D^{25}$	$10^{-1}M(c)$	Δ^1 Por introducción del grupo metilo en C-6	Δ^2 Por reducción de la cetona al 1.º alcohol	Referencia 659 (1944) y P.R.H. Jones D.H.R. Barton J. Chem. Soc.
6-Metil- Δ^4 -dehidro-estrona.	- 67 (dioxano)	-189.19	+143.5		
Δ^4 -dehidro-estrona.	-124 (dioxano)	-332.74	+154.2		
B-6-Metil- Δ^4 -dehidro-estrona	- 56.7 (dioxano)	-219.12		-193.3	
B- Δ^4 -dehidro-estrona.	-108	-403.32	+101.4		
6-Metil- Δ^4 -dehidro-estradiol.	-134.5 (dioxano)	-382.49		-151.2	
Δ^4 -dehidro-estradiol.	-179	-483.94	+164.1	-162.3	
B-6-Metil- Δ^4 -dehidro-estradiol	- 98.19 (dioxano)	-381.44	- 96.7	-142.2	
B- Δ^4 -dehidro-estradiol.	-145.7 (dioxano)	-545.58			
6 β -Metil-estrona.	+121 (dioxano)	+344.09			
Estrona.	+163	+440.68			
6 β -Metil-estradiol.	+ 49 (dioxano)	+140.33	- 80.3	-203.8	
Estradiol.	+ 31	+220.61		-220.1	

III — PARTE EXPERIMENTAL

1. — 2,6-DIBROMO-2'-ANDROSTEN-3,17-DIONA (I)

100 g. (0.35 mols) de 2'-androsten-3,17-diona, suspendidos en 3.5 litros de éter anhidro, se sometieron a una agitación vigorosa enfriando con una mezcla frigorífica (hielo y sal) hasta que se obtuvo una temperatura de 0°. Se agregaron 5 cc. de una solución saturada de ácido bromhídrico en acético y después una solución de 123 g. (0.77 mols) de bromo o sea la cantidad equivalente a 2 moles más un 10% de exceso en 900 cc. de acetato glacial, regulando la adición de manera que la temperatura se mantuviera de 0° a 3°. Se dejó en reposo en el refrigerador durante 16 horas, se filtró, el material cristalino obtenido se lavó con agua hasta neutralidad y se secó en la estufa a 37°. Se obtuvieron así 115 g. de material crudo con p.f. 161°-163°, $[\alpha]_D^{25} +110.9^\circ$ (cloroformo); $\lambda_{\max} 238.40 \mu$ Log ϵ 4.07. Rendimiento 76% del teórico.

Por recristalización de cloroformo-metanol se obtuvo el compuesto puro con las siguientes constantes: p.f. 172°-175° (descomposición) $[\alpha]_D^{25} +116^\circ$ a $+118.1^\circ$ (cloroformo); $\lambda_{\max} 238.40 \mu$ Log ϵ 4.19.

2. — Δ^{1,2}-ANDROSTADIEN-3,17-DIONA (II)

Por reflujo de 330.5 g. de 2,6-dibromo-androsten-3,17-diona, durante hora y media (temperatura de reflujo 160°C) con 1000 cc. de colidina, enfriamiento y adición de acetato de etilo, filtración para separar el bromhidrato de colidina formado, lavado del filtrado con agua y ácido clorhídrico diluido, secado con sulfato de sodio anhidro y destilación del solvente, se obtuvo un aceite colorido, que por cristalización de acetato de etilo-éter, suministró 127 g. de material crudo colorido, con punto de fusión 154°-156°, $[\alpha]_D^{25} +84^\circ$ (cloroformo); $\lambda_{\max} 222, 256, 294.6 \mu$, log ϵ 4.03, 4.02 y 4.13 respectivamente. Rendimiento total en material crudo 60.5%.

Por recristalización de acetato de etilo-éter se obtuvo material puro con las siguientes constantes: p.f. = 165°-167°, $[\alpha]_D^{25} +73^\circ$ (cloroformo), λ_{\max} 222, 256 Å, 298, 300 m μ , log ϵ 4.01, 3.98, 4.11 v $_{\max}$ (KBr), 1750, 1650 cm $^{-1}$.

3. — Δ^1 -DEHIDRO-ESTRONA (III)

127 g. de Δ^1 -androstatrien-III (I) (I) pura, se disolvieron en 13 litros de aceite mineral (1 g. en 1 litro de aceite) a una temperatura de 140°-150° y se purificó a 600°. Se dejó en el refrigerador durante 16 horas, se agregó hexano y se filtró, el material cristalino formado, se lavó con hexano y se cristalizó de acetona obteniéndose 38 g. de material crudo con p.f. 235°-237°, $[\alpha]_D^{25} -54.6^\circ$, λ_{\max} 226, 262-4, 272, 302.4 m μ , log ϵ 4.36, 3.89, 3.81, 3.43. Rendimiento en material crudo 31.5% del teórico.

Se preparó una muestra pura de esta substancia, por acetilación disolviendo la Δ^1 -dehidro-estrona en piridina, anhídrido acético, se calentó a baño de vapor una hora, se enfrió, vertió sobre agua helada, se filtró, lavó con agua a neutralidad y se secó a temperatura ambiente. Este acetato de Δ^1 -dehidro-estrona puro, se cromatógrafió en columna de alumina neutra. Por cristalización de metanol de las fracciones eluidas con hexano-benzol 2:1, se obtuvo el acetato puro de Δ^1 -dehidro-estrona con p.f. 135°-140°, $[\alpha]_D^{25} -114.6^\circ$ (cloroformo), λ_{\max} 262 m μ , log ϵ 3.97.

Se rehidrolizó el acetato de Δ^1 -dehidro-estrona obtenido, calentándolo a reflujo, con una solución de potasa al 1% en metanol durante media hora, se agregó agua acidulada con ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, lavó a neutralidad, secó y se cristalizó de metanol-acetato de etilo, obteniéndose así la Δ^1 -dehidro-estrona purificada con p.f. 260°-265°, $[\alpha]_D^{25} -124.6^\circ$ (dioxano), λ_{\max} 222, 262.4, 272, 300-302 m μ , log ϵ 4.39, 3.84, 3.84, 3.38, v $_{\max}$ (KBr) 3320, 1730, 1620, 1505, 1470 cm $^{-1}$.

4. — 3-ACETATO DE 17-DEHIDRO-ESTRONA (IV)

35 g. de 17-dehidro-estrona se trataron con 100 cc. de piridina y 200 cc. de anhídrido acético, se calentó a baño de vapor durante 1 hora, se enfrió, vertió sobre agua helada, se filtró, lavó con agua a neutralidad y se secó a temperatura ambiente, obteniéndose 43.8 g. de material crudo con p.f. 130°-132°. $[\alpha]_D^{25} = -102.3$ (cloroformo).

Por cromatografía de este compuesto, eluyendo con hexano-benzol 2:1 y recristalizando de metanol, se obtuvo una muestra pura con p.f. 140°-141°. $[\alpha]_D^{25} = -114.6$ (cloroformo).

5. — 3-ACETATO-17-CICLOETILENCETAL DE 17-DEHIDRO-ESTRONA (IV)

20 g. de acetato de 17-dehidro-estrona, se disolvieron en 1500 cc. de benzol anhídrido, 200 cc. de etilen glicol y se agregó 0.8 g. de ácido para-toluensulfónico, se calentó a reflujo durante 25 horas, se enfrió, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con éter, se lavó con agua a neutralidad, se secó y evaporó a sequedad y se cromatografió en un kfo. de alumina.

Las fracciones eluidas del cromatograma se reunieron en 4 grupos o fracciones A B C D.

De la porción A o sea de las fracciones 2 a 5 con elución de hexano benzol 9:1 se obtuvieron 10.9 g. de 3-acetato-17-cicloetilencetal de 17-dehidro-estrona por cristalización de metanol con una gota de piridina, con las siguientes constantes p.f. 114°-116°. $[\alpha]_D^{25} = -189.9$ (dioxano). Rendimiento 48% del teórico.

De la porción B o sea de las fracciones 6 a 14 con elución de hexano benzol 9:1 se obtuvieron por cristalización de metanol, 4.6 g. de acetato de 17-dehidro-estrona con p.f. 133-135° con un rendimiento de 23% del teórico.

De la porción C o sea la fracción 15 con elución de benzol éter 1:1, se obtuvieron cristales de 17-cicloetilencetal-17-dehidro-estrona libre con p.f. 170°-172°.

De la porción D o sea de las fracciones 16 a 20, se obtuvieron por cristalización de metanol 37 g. de Δ^2 -dehidro-estrona con un p.f. 262°-264° con un rendimiento de 25% del teórico.

En conclusión se obtuvieron 109 g. de cetal con p.f. 114°-116° $[\alpha]_D^{25} -189.9'$ (dioxano).

6. — 3-ACETATO-17-CICLOETILEN-CETAL 6,7(-)-OXIDO-ESTRONA (V)

4 g. (0.0113 moles) de 3-acetato-17-cicloetilen-cetal de Δ^2 -dehidro-estrona, se disolvieron en 200 cc. de éter anhidro, se agregó 34.6 cc. de ácido mumpertálico (98% (1.5 átomos) titulándose inmediatamente con una solución 1N de bisulfato de sodio se dejó reaccionar en el refrigerador a 10° titulándose cada 24, 48, 72 horas. Se absorbió un átomo de oxígeno por mol

En 24 horas se había absorbido 50% de la cantidad teórica para un mol, a las 48 horas 72.5% y a las 72 horas un 88.5%.

Después se vertió sobre una solución de bicarbonato de sodio, extrajo con éter y un poco de cloruro de metileno, se lavó a neutralidad con agua, secó y se cristalizó de éter, obteniéndose 3.800 g. de material cristalino con las siguientes constantes p.f. 153°-157°, $[\alpha]_D^{25} -66.36'$ (dioxano). Rendimiento 90% del teórico.

7. — 17-CICLOETILEN-CETAL DE 6,7-OXIDO-ESTRONA (VI)

2 g. de 3-acetato-17-cicloetilen-cetal de 6,7-oxido-estrona, se disolvieron en 200 cc. de éter anhidro y 10 cc. de bencol anhidro, se agregó 20 cc. de bromuro de metil magnesio (reactivo de Grignard), se calentó a reflujo media hora, vertiendo después esta mezcla en una solución acuosa de ácido clorhídrico diluido, se extrajo con acetato de etilo. Se obtuvo por cristalización de acetato de etilo 1.38 g. de material con p.f. 185°-190° que por recristalización dió un material cristalino con p.f. 235°-237° con las siguientes constantes: $[\alpha]_D \pm 0^\circ$

(dioxano). λ_{max} 2202, 280 mu. log ϵ 3.85, 3.23, ν_{max} 3480, 3360, 3250 cm^{-1} . Rendimiento 75% del teórico. Se preparó muestra analítica.

Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2$. C. 73.23; H. 8.19; O. 18.58%.

Encontrado C. 72.62; H. 8.11; O. 18.64%.

8. — 6 β -METIL-7 α -HIDROXI-ESTRONA (VIIa)

1.35 g de 17- α -acetil-estrol-cristal de 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona, con 0.010 g de ácido para toluensulfónico en 100 cc. de acetona y 30 cc. de agua, se calentaron durante media hora a reflujo, se vertió sobre agua y bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se cristalizó del mismo solvente, obteniéndose 1.22 g de material crudo con p.f. 206°-208° C y por recristalización nos dió un material cristalino con las siguientes constantes: p.f. 215°-220°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +108.5$ +112

(dioxano). λ_{max} 380 mu. log ϵ 3.41, ν_{max} 3480, 3250, 1710 cm^{-1} .

Rendimiento prácticamente cuantitativo. Se preparó muestra analítica.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$. C. 75.97; O. 8.05; H. 15.98%.

Encontrado C. 76.17; H. 7.85; O. 8.05%.

9. — 3-MONOBENZOATO DE 6 β -METIL-7 α -HIDROXI-ESTRONA (VIIIb)

1.380 g. de 6 β -metil-7 α -hidroxi-estrona se disolvieron en 30 cc. de potasa al 5% (acuosa), se enfrió y agregó 5 cc. de cloruro de benzoilo, gota a gota, agitando vigorosamente para que reaccione todo el cloruro de benzoilo. Se extrajo con acetato de etilo, lavando con una solución de bicarbonato de sodio, se cristalizó obteniéndose 1.220 g. de material crudo con p.f. 220°-223° que por recristalización dió el material puro con las siguientes constantes: p.f. 230°-232°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +100.5$. Rendimiento 43% del teórico.

Por cromatografía de las aguas madres en alúmina o sílice es posible obtener cantidades adicionales de material. Se preparó muestra analítica.

Análisis calculado para $C_{21}H_{24}O_4$ C. 77.20; H. 6.98; O. 15.82

Encontrado C. 77.25; H. 6.91; O. 15.83

10.—BENZOATO DE 6-METIL-7 α -METANSULFOXI-ESTRONA (VIII)

A una solución de 160 mg. de benzoato de 6 α -metil-7 α -hidroxi-estrona en 10 cc. de piridina anhídrida a 0° C. se agregó otra solución también a 0° C. de 1 cc. de cloruro de metansulfonilo en 10 cc. de piridina anhídrida. La mezcla se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se agregó éter, se lavó la solución etérea con ácido sulfúrico normal, agua bicarbonato de sodio y agua y se secó, el residuo de esta extracción cristalizó directamente de éter, se obtuvieron así 200 mg. de material cristalino con p.f. 148°-150° (descomposición) y 160 mg. de material acrítico.

Decolorando con carbón el material crudo, disuelto en hexano-benzol y recristalizando de cloroformo, se obtuvo la muestra analítica, p.f. 156°-158° (descomposición con color rojo), $[\alpha]_D^{25} +78.7$ (cloroformo)

Análisis calculado para $C_{21}H_{24}O_4S$

C. 67.20; H. 6.27; O. 19.89; S. 6.64%.

Encontrado

C. 67.68; H. 6.40; O. 19.61; S. 6.32%.

Rendimiento 50% del teórico en material cristalino.

11.—BENZOATO DE 6-METIL-7 α -DEHIDRO-ESTRONA (IXa)

0.77 g. de benzoato de 6 α -metil-7 α -metansulfoxi-estrona y 50 cc. de colidina anhídrida, se calentaron a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se agregó éter, se lavó la solución etérea con ácido clorhídrico, con agua y se secó.

El residuo obtenido al destilar el éter 0.57 g. se disolvió en benzol-hexano, se decoloró con carbón y se cristalizó de metanol, se

obtuvieron cristales con p.f. 142°-145° y por recristalización la muestra analítica p.f. 153-156°. $[\alpha]_D^{25} = -56.7$ (dioxano).

Análisis calculado para $C_{17}H_{24}O_2$ C. 80.80; H. 6.78; O. 12.42%.

Encontrado C. 80.89; H. 7.16; O. 11.44%.

Rendimiento 92.5% del teórico en material crudo.

12.—6-METIL- Δ^4 -DEHIDRO-ESTRONA (IXb)

0.57 g. del benzoato se calentaron a refluxo durante 1 hora con 40 cc. de una solución metanólica de hidróxido de potasio al 1%, se enfrió, se agregó agua y se aciduló la solución con ácido clorhídrico diluido. El sólido que precipitó se extrajo con acetato de etilo, lavando con bicarbonato de sodio y con agua, se secó la solución y destiló el solvente.

El residuo 160 mg. p.f. 175°-200° se disolvió en benzol-hexano, se decoloró con carbón y se recristalizó de éter. Se obtuvieron 250 mg. con p.f. 218°-220°. $[\alpha]_D^{25} = -67$ (dioxano). λ_{max} 222, 252, 304.6 μ . $\log \epsilon$ 4.37, 3.83, 3.42. ν_{max} 1400, 1730, 1605 cm^{-1} . Rendimiento 60% en material puro.

Análisis calculado para $C_{17}H_{24}O_2$ C. 79.55; H. 7.90; O. 12.55

Encontrado C. 79.70; H. 7.84; O. 12.26

13.—6-METIL- Δ^4 -DEHIDRO-ESTRADIOL (Xa).

600 g. de 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona se disolvieron en 50 cc. de metanol y se redujeron por adición de 700 g. de hidruro de boro y sodio disueltos en 50 cc. de agua, se dejaron reaccionar durante 3 horas; neutralizó con ácido acético, evaporó la mayor parte del metanol, se agregó agua, agua acidulada fina, extrajo con acetato de etilo y el material crudo se sometió a una purificación cromatográfica en columna de sílice.

Las fracciones 2 a 5 eluidas del cromatograma con benzol-éter 4:1 se reunieron y obtuvieron 400 g. de 6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol con p.f. 194°-197° y por recristalización éter-hexano se obtuvieron

crisales con las siguientes constantes: p.f. 197°-199°, $[\alpha]_D^{25}$ -134.5 (dioxano), λ_{max} 220.2, 262, 303, log ϵ 4.35, 3.56, 3.45, ν_{max} (KBr) 3450, 1600 cm^{-1} . Se preparó muestra analítica.

Análisis calculado para $S(C_{17}H_{21}O_2) \cdot H_2O$

C. 79.24; H. 8.54; O. 12.22

Encontrado

C. 79.55; H. 8.32; O. 12.02%.

14 — BENZOATO DE 6-METIL- Δ^5 -DEHIDRO-ESTRADIOL

(X8)

Se preparó por la reacción de Schotten-Baumann a partir de 6-metil- Δ^5 -dehidro-estradiol vertiendo sobre agua acidulada con ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, seccó y el material crudo se sometió a una purificación cromatográfica en columna de sílice.

Las fracciones 6 a 11 eluías del cromatograma con benzol-éter 5% se reunieron y obtuvieron crisales de benzoato de 6-metil- Δ^5 -dehidro-estradiol y por cristalizaciones sucesivas de éter, se obtuvo el producto puro con las siguientes constantes: p.f. 169°-170°, $[\alpha]_D^{25}$ -98.2° (dioxano), λ_{max} 228.30, log ϵ 4.46.

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}O_2$ C. 50.38; H. 7.26; O. 12.36%.

Encontrado

C. 49.81; H. 7.22; O. 12.64%.

15.—6 β -METIL-ESTRONA (XI).

360 g. de 6-metil- Δ^5 -dehidro-estróna en 80 cc. de acetato de etilo R.A. se hidrogenaron a presión y temperatura ambiente, con 360 g. de catalizador de paladio sobre carbón al 10% prehidrogenado, suspendiendo la hidrogenación espontáneamente cuando se ha absorbido la cantidad de hidrógeno equivalente a 1 mol de hidrógeno (87 cc. a 25° y 586 mm. de presión). Cantidad teórica 96.5 en las mismas condiciones.

Por filtración del catalizador, evaporación del solvente y cristalización de acetato de etilo, se obtuvieron 350 g. de 6 β -metil-estronea cruda con p.f. 219°-222°.

Por recristalización de una pequeña muestra de acetato de etilo, filtrando a través de celita se obtuvieron cristales con las siguientes constantes: p.f. 225°-226°, $[\alpha]_D^{25} +121.2$ (dioxano), λ_{max} 222.4-250.2m μ , log ϵ 3.90-3.32, ν_{max} (KBr) 3330-1735, 1530, 1553 cm $^{-1}$.

Se preparó muestra analítica.

Análisis calculado para C $_{21}$ H $_{30}$ O: C, 80.24; H, 8.51; O, 11.25%.

Encontrado: C, 79.94; H, 8.51; O, 11.27%.

16 — 6 β -METIL-ESTRADIOL (XII)

640 g. de 6 β -metil-estronea se disolvieron en 50 cc. de metanol y se redujeron con 740 g. de hidruro de boro y sodio disueltos en 30 cc. de agua, se dejaron reaccionar durante 3 horas, neutralizó con ácido acético, evaporó la mayor parte del metanol, se agregó agua, agua acidulada fría, extrajo extrajo con acetato de etilo, y el material crudo se cromatógrafió en columna de sílice.

Las fracciones 4-6 eluidas del cromatograma con bencol-éter 4:1 se reunieron obteniéndose 440 g. de 6 β -metil-estradiol que por cristalización éter-hexano se obtuvo el producto cristalino con las siguientes constantes: p.f. 174°-176°, $[\alpha]_D^{25} +49.45$ (dioxano), λ_{max} 220.2-250.2m μ , log ϵ 3.88-3.29, ν_{max} (KBr) 3330, 1605 cm $^{-1}$. Rendimiento

Análisis calculado para C $_{21}$ H $_{30}$ O: C, 79.65; H, 9.15; O, 11.17

Encontrado: C, 78.45; H, 8.90; O, 11.66

CONCLUSIONES

Con el fin de estudiar su actividad biológica, se sintetizaron cuatro nuevas sustancias estrogénicas: la 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona, la 6 β -metil-estrona y los correspondientes 6-metil- Δ^4 -dehidro-estradiol y 6 β -metil-estradiol.

Estos 6-metil-análogos sintéticos de los estrógenos conocidos se prepararon por reacción de Grignard sobre un 6 α ,7 α -epóxido adecuado, seguida de eliminación de agua del alcohol secundario en C-7. Esta eliminación fue lograda por tratamiento con colidina, del correspondiente metansulfonato, obteniéndose así la 6-metil- Δ^4 -dehidro-estrona, mediante una eliminación con una eliminación cis, en contradicción aparente a las reglas estereoquímicas normales de eliminación, debido a la influencia ejercida por el anillo aromático.

Por hidrogenación se obtuvo la 6 β -metil-estrona y por reducción estereoespecífica con hidruro de boro y sodio se prepararon los correspondientes 6 β -metil- Δ^4 -dehidro-estradiol y 6 β -metil-estradiol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Sonheimer y Y. Mazur. *J. am. chem.* 79:2906 10(1957).
- 2.—H.J. Ringold y G. Rosenkranz *J. org. chem.* 22:602(1957).
- 3.—H.J. Ringold, E. Batres y G. Rosenkranz. *J. am. chem. soc.* 22. 99(1957).
- 4.—J.C. Babcock, E. S. Gutsell, M. F. Herr, J. A. Hogg J.C. Stucki, L. E. Barcus, W. E. Dulin. *J. am. chem. soc.* 80:2904-2905(1958).
- 5.—G.B. Spero, J.L. Thompson, B.J. Magerlein, H.R. Hange, H.C. Murray, O.K. Sebek y J.A. Hogg *J. am. chem. soc.* 78:6213(1956).
- 6.—H. Bowers, H.J. Ringold. *J. am. soc.* 80:3091 3(1958).
- 7.—H.J. Ringold y G. Rosenkranz *J. org. chem.* 21:1333(1956).
- 8.—C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, J. Pataki y St. Kaufmann. *J. am. soc.* 72:4540 (1950).
- 9.—Steroids XCIV. J. Iriarte, H.J. Ringold, tetraedro en prensa 1958 3. 28. 36 (1958).
- 10.—St. Kaufmann, J. Pataki, G. Rosenkranz, J. Romo y C. Djerassi. *J. am. chem. soc.* 72:453(1950).
- 11.—C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, St. Kaufmann y J. Pataki. *J. am. soc.* 72:4534(1950).
- 12.—Hershberg, Rubin y Schwenk *J. org. chem.* 15:292(1950).
- 13.—Inhoffen en Fiat. Report número 996 London (1947).
- 14.—J. Iriarte, H.J. Ringold, C. Djerassi. Steroid XCIX.
- 15.—W. H. Pearlman y O. Wintersteiner. *J. biol. chem.* 1939, 130: 35; 1940: 132: 605.
- 16.—D. Swern. *Org. Reaction* 7:381(1953).
- 17.—Böhme, *Ber.* 70(1937).

- 18.—Böhme y Steinke. Ber 70.1709(1937)
- 19.—Chakravorty y Levin. J. am. chem soc 64.2317(1942).
- 20.—Greensan J.am. soc. 65-907(1946). Toennies y Honuller. J.am chem. soc 64-3052(1942).
- 21.—J. Findley, Swern, Seanton J. am chem soc. 67-4012(1947).
Greenspan. J am. soc 67-907(1946).
- 22.—Swern, Findley y Seanton J am chem soc 66-925(1944). Braun.
Org. Synthesis coll vol 1-4112 2nd ed(1941).
- 23.—Nicholas, A. Milas y Ambrose M.C. Alevy J am. soc. 55.349-52
(1933).
- 24.—H. Böhme Org. Synthesis. 3-619 Böhme, org. Synthesis. 20-70
(1940). Backman y Cooper. J. org. chem. 9-307(1944).
Baeverly Velliger. Ber. 34-764(1901).
- 25.—Stanley, J. Cristol, J. R. Douglass y J. Meek. Jan. chem soc 73-
816(1951).
- 26.—N. Gaylord y E. Becker. J. org. chem. XV 306-1950.
- 27.—Kharaschy. Capp. J. org. chem. 3-355.
- 28.—Braun. J. am. chem. soc. 51-228(1929). Swern. J. am. chem. soc.
70-1235(1948).
- 29.—Richard, B. Turner. J. am chem. soc. 74. 5363(1952).
- 30.—W. Hüchel, W. Toppe y G. Leguthe. Ann. 543-191(1940).
- 31.—P. D. Barthett, H. Gilman, Org. chem. 3-51.52(1953).
- 32.—R. T. Arnold, G. Smithy R. M. Dackon. J. org. chem. 15-1256
(1950).
- 33.—Von K. Heusler, A. Wittstein, Helv. chem. acta. 35.284-294
(1952).

- 34.—W. Buser, *Helv.* 30:1379(1947); O. Wintersteiner, M. Moore, *J. am chem soc* 65:1533(1943)
- 35.—E. Seebeck, Reichstein, *Helv.* 26:562(1943).
- 36.—O. Wintersteiner, M. Moore, *J. am chem soc* 65:1507(1943).
- 37.—W. H. Perelson, v O. Wintersteiner, *J. Biol. Chem.* 1939, 130, 35, 1940, 132, 605.
- 38.—Reichstein et al, *Helv.* 1945, 28, 334(1947); D. Plattner, v Heusser, *Helv.* (1944) 27:745; Sloper, *Ann Report* (1946) 43,215.
- 39.—Wintersteiner, v Reugh, *Loc. cit.*; Wintersteiner, v Moore, *Loc. cit.*; Fieser et al, *loc. cit.*; J. A. K. Buisman et al, *Rec trav, chem.* 1947, 66, 83; J. Reche, v B. Gaubert, *Bull. soc. chim. Fr.* (1949) 15, 607; Barton, *J. chem. soc.* 1949, 2174, 2459.
- 40.—Norymbersky, v Woods, *J. chem. soc.* 3476(1955).
- 41.—Experimental, Atherosclerosis, Louis N. Katz; M. D. Jeremiah Stamler, M. D.