

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE
14-HALOESTEROIDES



INSTITUTO DE QUÍMICA
BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL Q. F. B.
GABRIEL SIADÉ BARQUET



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.

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN LOS LA-
BORATORIOS BEN MAY DE LA UNIVERSI-
DAD DE CHICAGO, BAJO LA DIRECCION
DEL DR. JUAN PATAKI, A QUIEN EX --
PRESO MI MAS SINCERO AGRADECIMIEN-
TO.

A LA MEMORIA DE GEORGINITA

A GINA

A MIS PADRES

VENTURA B. DE SIADE
FELIPE SIADE

A MIS HERMANOS

AL DR. JESUS ROMO.

A MIS FAMILIARES, MAESTROS Y AMIGOS

Agradezco a la Dra. Lydia Rodríguez la atención de haber leído el manuscrito de este trabajo, así como todas las indicaciones que me llevaron a su mejor realización.

MI PROFUNDO AGRADECIMIENTO AL DR.
JOSE F. HERRAN POR SU APOYO Y -
AMISTAD TAN DESINTERESADAMENTE -
BRINDADAS Y QUE INDUDABLEMENTE -
HAN CONTRIBUIDO EN GRAN PARTE A
LA REALIZACION DE MIS ESTUDIOS Y
VIDA PROFESIONAL.

LA REALIZACION DE ESTOS ESTUDIOS
FUE POSIBLE GRACIAS AL SOPORTE -
ECONOMICO DEL INSTITUTO MEXICANO
DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA.

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

En 1953 el Dr. J. Fried¹ y colaboradores sintetizaron 9 α halocortisonas y 9 α halohidrocortisonas y encontraron que al disminuir el peso atómico del halógeno la actividad gluco y mineralocorticoide de los compuestos aumentaba. Este hecho propició el desarrollo de la síntesis de fluoroesteroides, cuya actividad biológica varía de acuerdo con la posición en que se encuentra el átomo de fluor en la molécula.

Los doctores E.V. Jensen² y J.Patakí³ del laboratorio Ben May de la Universidad de Chicago han seguido estudiando la síntesis de tales productos, no solo por el interés que estas sustancias presentan desde el punto de vista químico, sino también por la importancia que estos compuestos tienen en el campo de la medicina, por tal motivo se inició la síntesis de 14 fluoroesteroides compuestos que no han sido descritos hasta la fecha.

En el presente trabajo se describirá la sustitución del átomo de hidrógeno de la posición 14 por uno de fluor en los esqueletos esteroidales del androstano

y de la estrona, así como algunas propiedades químicas y características espectroscópicas de estos compuestos.

Como se sabe la espectroscopía moderna permite determinar detalles tan complejos como la estereoquímica de los sustituyentes en un compuesto. En este caso la dispersión óptica rotatoria y el fenómeno de dicroísmo circular permitió determinar la estereoquímica del centro asimétrico C-14.

Con el deseo de conocer un poco más acerca del efecto que tiene el sustituyente sobre las propiedades espectroscópicas, en especial la RMN se sintetizaron los 14 β cloro, bromo e hidroxíderivados en la serie de la estrona y se analizó su influencia sobre el desplazamiento químico del metilo angular 18.

PARTE TEORICA

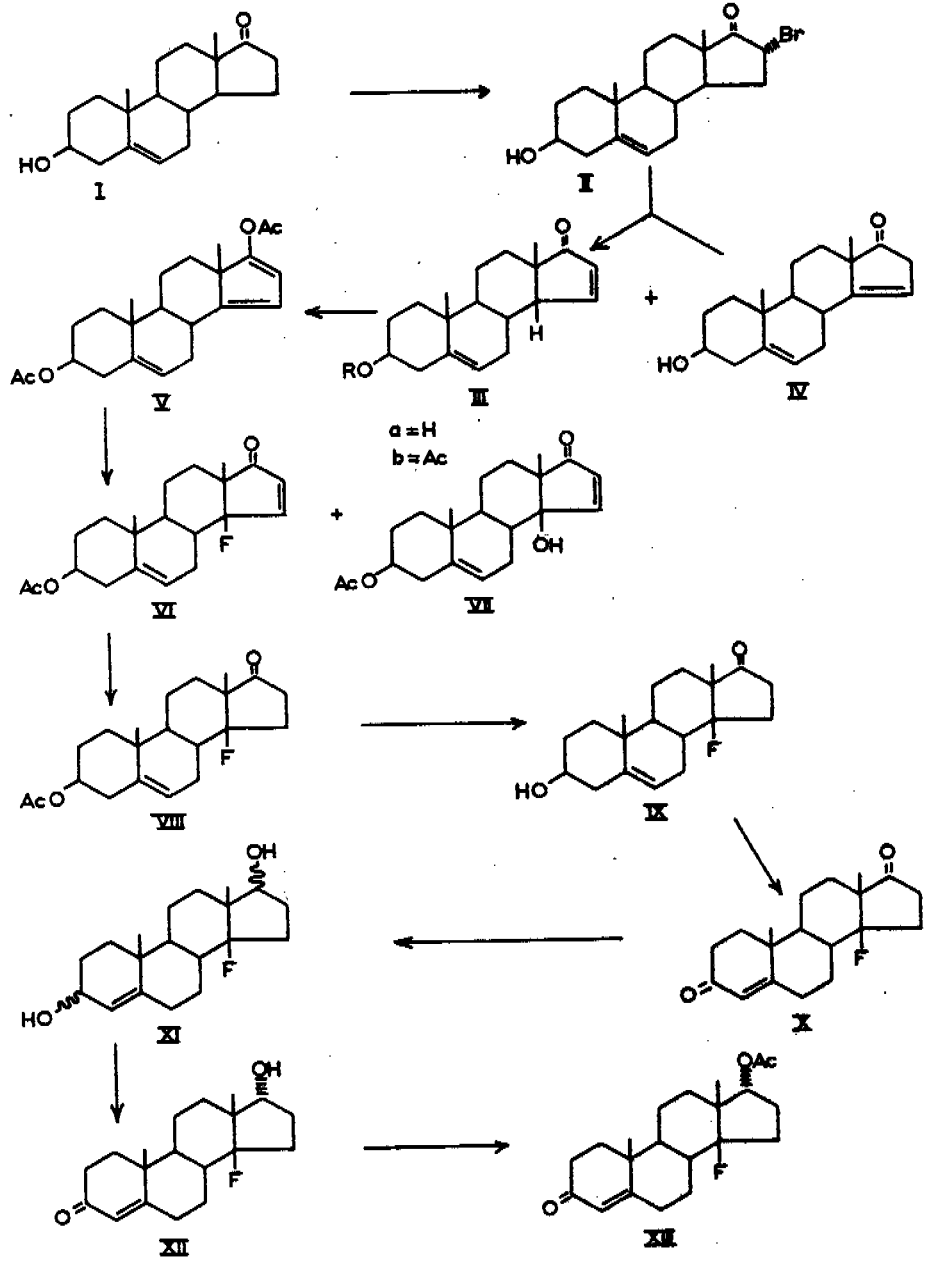
En la literatura existen diferentes métodos para adicionar un átomo de fluor o para sustituir un átomo de hidrógeno por uno de fluor en compuestos orgánicos^{4,5,6}. Uno de los más empleados en la síntesis de fluoro esteroides, es aquel que utiliza como agente fluorante, el fluoruro de perclorilo⁷.

Se ha demostrado que el fluoruro de perclorilo reacciona con éteres de enol, enaminas y acetatos de enol para dar las correspondientes α y γ fluorocetonas^{2,3}.

Con los antecedentes antes mencionados se decidió que el camino más favorable a seguir, para obtener un derivado fluorado en la posición 14, era a partir del acetato de enol correspondiente, en este caso V. Para obtener el acetato de enol se requería sintetizar el derivado bromado II.

Con tal propósito utilizamos el método ideado por Kochi⁸ e introducido en el campo de los esteroides por Glazier⁹ y que consiste en la bromación directa con CuBr_2 en metanol. Dicho método es aplicable en la obtención de α Bromo cetonas y presenta como una

ESQUEMA 1



gran ventaja, el que los dobles enlaces no son atacados por el reactivo.

Phillips et al¹⁰ variando un poco las condiciones de reacción logró disminuir el tiempo de calentamiento y en este caso, en particular el que se utilizará un medio de reacción más polar sirvió para incrementar el rendimiento en un 27%.

La dehidrobromación del compuesto II (esquema I) se llevó a cabo utilizando LiBr y Li₂CO₃¹⁰ en dimetil acetamida o dimetil formamida en atmósfera de nitrógeno. El producto de reacción se purificó por cristalización fraccionada dando III que analizó para C₂₀H₂₂O₃ y que fue identificado espectroscópicamente. El IR mostró señales en 2.88 y 5.9 correspondientes al grupo oxhidrilo y a la cetona de cinco miembros α, β no saturada. Este compuesto mostró en el UV max 228 m μ ϵ (8 100) que está de acuerdo con el cromóforo propuesto¹¹. Su espectro de RMN mostró dos dobletes de dobletes centrados en 7.81 y 6.26 y con una constante de acoplamiento de 6 y 2.5 cps asignadas a los protones vinílicos 15 y 16 respectivamente, una señal simple y ancha centrada en 5.43 ppm asignada al protón vinílico de C-6, y dos señales -

simples centradas en 1.1 y 1 ppm asignadas a los protones de los metilos angulares 18 y 19 respectivamente.

De las aguas madres se aisló IV que analizó para $C_{20}H_{22}O_3$ y que fue identificado en base a sus características espectroscópicas. El IR mostró señales en 2.88 y 5.9 correspondientes a las vibraciones longitudinales H-O y al grupo cetónico de la posición C-17. Su espectro de RMN mostró una señal simple y amplia centrada en 5.53 ppm (2H) asignada a los protones vinílicos de las posiciones 6 y 15 y dos señales simples centradas en 1.15 y 1.1 ppm asignadas a los protones metílicos C-18 y C-19 respectivamente (6H).

Una muestra de IV fue acetilada y las constantes físicas del producto obtenido comparadas con las descritas por A. F. St. Andre et al.¹², encontrándose que la rotación específica fue la misma pero de signo contrario al descrito.

El acetato de enol V se obtuvo usando acetato de isopropenilo, anhídrido acético y ácido p-toluen sulfónico^{3C}.

El compuesto V analizó para $C_{23}H_{30}O_4$ y sus carac -

terísticas espectroscópicas son las siguientes: El IR mostró señales en 5.71 correspondiente a la vibración longitudinal del carbonilo del acetato de la posición 3 y en 5.78 correspondiente al carbonilo del acetato en 17. Su espectro de RMN mostró un doblete centrado en 6 ppm y con una constante de acoplamiento de 2.1 cps (1H) asignada al protón vinílico de la posición 15, un doblete poco menos definido que el anterior, centrado en 5.8 ppm (1H) y con una constante de acoplamiento de 2.1 cps, asignada al protón vinílico de la posición 16. Las señales fueron asignadas en esa forma ya que es probable que el protón de la posición 15 solo interaccione con el protón de la posición 16 y que el protón de -C-16 también interaccione con los protones del grupo acetato de la posición 17 y por ende, la señal aparece como un doblete mal definido, además es posible una pequeña protección del grupo acetato por lo que la señal aparece a mayor campo. Una señal simple centrada en 5.53 ppm que integró para un protón asignada al protón vinílico de C-6; dos señales simples en 2.18 y 2.01 ppm (3H cada una) se asignaron a los metilos de los grupos acetatos en C-17 y C-3 respectivamente.

El hecho de que el singulete que corresponde a los protones metílicos del grupo acetato en C-17 se encuentren a menor campo, se debe a la desprotección producida por los dos dobles enlaces del anillo D. Dos señales simples centradas en 1.1 y 1.04 ppm se asignaron a los protones de los metilos angulares 18 y 19 respectivamente (6H).

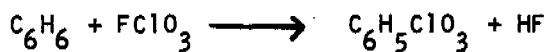
Su espectro de ultravioleta mostró una banda de absorción en 268 m μ , con un coeficiente de extinción de 6 770 y que está en completa concordancia con la estructura propuesta.

Fluoración.-

El fluoruro de perclorilo es un gas a temperatura ambiente con un punto de ebullición de -49°C y de olor dulzón. Por ser un oxidante potencial se ha utilizado ampliamente en balística para la ignición de combustibles. Esta propiedad ha sido estudiada profundamente desde su descubrimiento hecho en 1952 por Engel Brecht.⁷

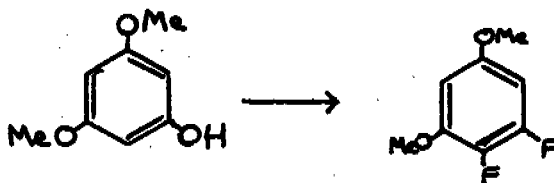
Uno de los primeros experimentos en que se usó el FClO_3 en el laboratorio de química orgánica¹³ fue para obtener percloril derivados de compuestos atómicos, utilizando como catalizador AlCl_3 , propo -

niéndose el mecanismo de reacción que se sigue en la sustitución de Friedel y Craft.



Más tarde los mismos autores¹⁴ presentaron un trabajo en donde se describe la reacción del fluoruro de perclorilo con malonato de etilo y etóxido de sodio, obteniendo difluoro malonato de etilo.

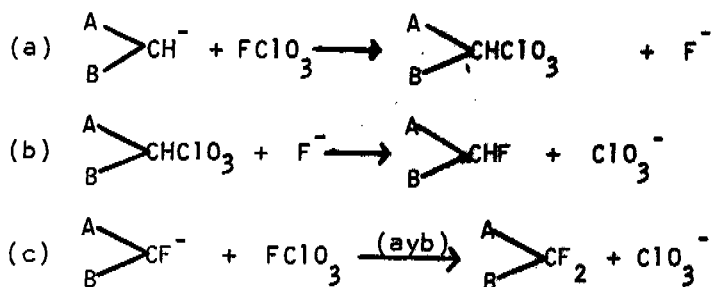
Esa técnica pudo ser empleada en otros compuestos como 2, 4-pentadiona aceto acetato de etilo, malonitrilo y 3, 5-dimetoxifenol⁷.



C.E. Iman et al¹⁴ para explicar las reacciones anteriormente descritas proponen dos mecanismos, el primero consiste en la ruptura heterolítica del fluoruro de perclorilo como se demuestra en el esquema 2.

Esquema 2

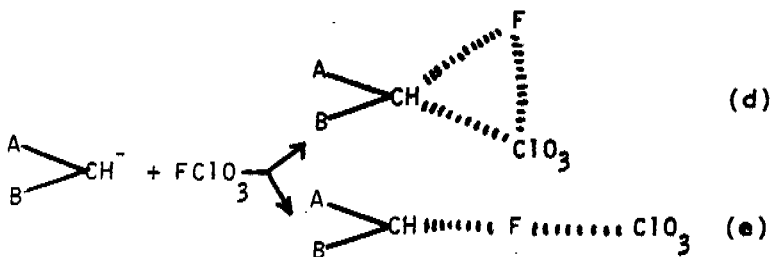
Esquema 2

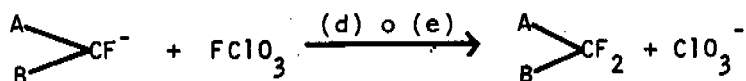
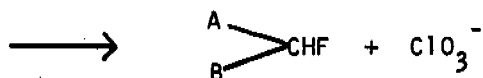


Este mecanismo se rechazó ya que en el medio de reacción se encuentran nucleófilos más poderosos que el ion fluoruro, como lo es el ion etóxido y en ese caso se deberían obtener derivados con grupos etoxilos en su molécula.

Otra posibilidad es la formación de un estado de transición, ya sea del tipo cíclico (d) o una unión carbón fluor como se indica en (e). Posteriormente, se lleva a cabo una ruptura de la unión fluor perclorilo, como se indica en el esquema 3.

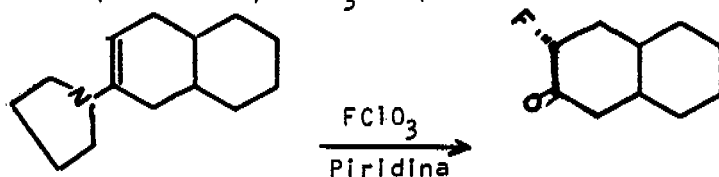
Esquema 3





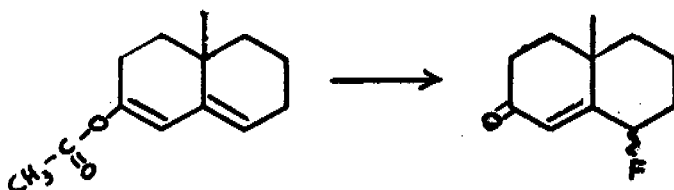
Sin embargo, el hecho de que la molécula de FClO_3 sea una molécula no polar, tal como lo demuestra su estructura física¹⁵, no les permitió decidir entre los dos estados de transición propuestos anteriormente.

Más tarde R.B. Gabbard y E.V. Jensen^{2a} obtuvieron 2-Fluoro-colestan-3-ona a partir de la enamina correspondiente y FClO_3 en piridina.



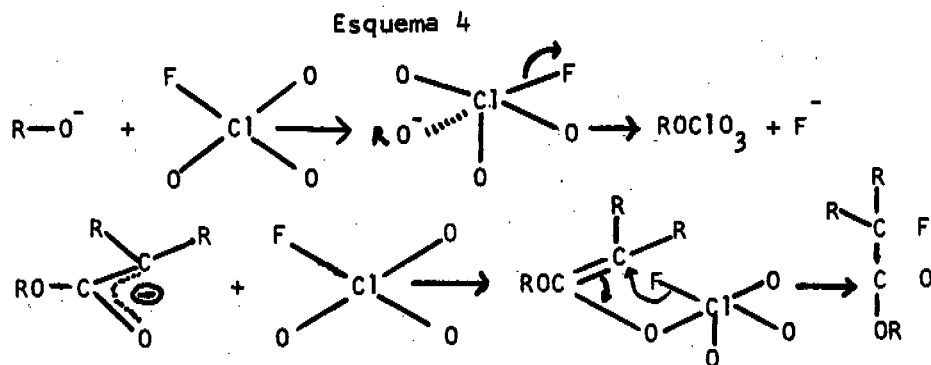
Trabajos posteriores demostraron que los éteres de enol¹⁶ y los acetatos de enol¹⁷ también podían ser utilizados en la obtención de α y γ fluoro cetonas. Maskin¹⁸ propone que el efecto de resonancia positivo de los heteroátomos incrementa la densidad electrónica en las posiciones β y δ al átomo de O y N, según

el caso, y que en el medio de la reacción existen iones fluoronio que se unen en las posiciones correspondientes.



Recientemente W.A. Sheppard¹⁹ criticó drásticamente los argumentos presentados anteriormente diciendo: "Como un simple mecanismo para la reacción de aniones con FClO_3 , yo propongo que el centro más nucleofílico en el anión (oxígeno u otros heteroátomos) siempre atacará al átomo de cloro y nunca al átomo de fluor que es el más electronegativo. En el caso de nucleófilos localizados (alcóxidos), tiene lugar un desplazamiento del ion fluoruro, pero para iones mesoméricos (ambiente electrofílico) puede ocurrir una transferencia del fluor a través de un intercambio cíclico. Sheppard no está de acuerdo

en que en un momento dado puedan existir en el medio de reacción iones fluoronio, ya que dichos iones se encontrarían en estados energéticos muy altos.



Como se demostró anteriormente el querer explicar el mecanismo de reacción del fluoruro de perclorilo con los diferentes sustratos en una forma bien definida resultaría absurdo. Siempre se necesitará hacer un análisis concienzudo en cada caso, tanto de los sustratos como del medio de reacción.

En la síntesis de fluoroesteroides, utilizando como agente fluorante el $FClO_3$ se han utilizado diversos disolventes como medio de reacción (piridina, dioxano, metanol, THF y agua, además de las respectivas mezclas). En nuestro caso particular, con el fin de incrementar el rendimiento de la reacción, se utiliza-

ron diferentes proporciones de THF/H₂O encontrándose que las condiciones óptimas de reacción fueron THF/H₂O 2:1.

Después de barbotear el FClO₃ en una solución de V - en THF/H₂O 2:1, se separó el compuesto VI* utilizando una columna de florisil VI que analizó para

C₂₁H₂₇F₃O₃ y mostró en el IR una señal en 5.79 correspondiente al carbonilo del acetato en 3 y una señal centrada en 5.83 μ correspondiente a la cetona de cinco miembros α , β no saturada. Su espectro de RMN está de acuerdo con la estructura propuesta y se observan en él dos dobletes de dobletes centrados en 7.63 y 6.36 ppm con una constante de acoplamiento de 6 cps (correspondiente a protones vinílicos en anillo de cinco miembros) y otra de 2.5 cps (correspondiente a las constantes de acoplamiento fluor-protón). Dichas señales se asignaron a los protones 15 y 16 respectivamente, una señal simple poco definida centrada en 5.5 ppm asignada al protón vinílico en C-6, una señal amplia centrada en 4.6 que

* La estereoquímica del átomo de fluor en la posición 14 fue establecida utilizando DOR y será discutida en un capítulo especial más adelante.

Integró para un protón se asignó a la base del acetato, un doblete centrado en 1.13 ppm con una constante de acoplamiento de 4.5 cps (interacción fluor metilo angular 18) y una señal simple centrada en 1.05 ppm se asignó al metilo angular 19.

De las fracciones más polares se aisló el 3-acetato de β -14 β -dihidroxiandrost a-5,16-dien-17-ona (VII) que fue identificado basándose en los siguientes datos. El producto analizó para $C_{21}H_{28}O_4$ y mostró en su espectro de IR una banda amplia centrada en 2.88μ correspondiente a la vibración longitudinal H-O, dos señales centradas en 5.77 y 5.9μ correspondientes a la vibración longitudinal del carbonilo del acetato y de la cetona de cinco miembros α,β no saturada. Su espectro de RMN mostró dos dobletes centrados en 7.63 y 6.08 ppm, con una constante de acoplamiento de 6 cps correspondientes a los protones vinílicos de C-15 y C-16 respectivamente, una señal simple y amplia centrada en 4.6 ppm correspondiente a la base del acetato, una señal simple centrada en 2.01 ppm se asignó a los protones del grupo acetato, una señal simple centrada en 1.1 ppm atribuida al metilo angular 18 y una señal simple

centrada en 1.03 ppm debida al metilo angular 19. El hecho de que el IR mostrara banda de OH y que el análisis elemental corrobore la presencia de un grupo oxhidrilo y el no encontrar en el espectro de RMN alguna señal que se pudiera asignar a la base del grupo oxhidrilo, así como la imposibilidad de formar su acetato, se decidió que dicho grupo funcional estaba en una posición terciaria. Además, las señales correspondientes a los protones vinílicos 15 y 16 muestran claramente que en la posición 14 no podría encontrarse un átomo de hidrógeno, con el que pudieran interaccionar. Basándose en todos los datos anteriores se concluyó que el OH se encontraba en C-14.

Con respecto a la estereoquímica de este sustituyente hablaremos más adelante en el capítulo de D.O.R. El interés de la presente investigación era lograr introducir un átomo de fluor en la posición 14, determinar su estereoquímica y hacer ciertas transformaciones químicas que permitieran tener estructuras químicas parecidas a las hormonas naturales, en este caso a la testosterona, por ese motivo como se demuestra en el esquema 1, el siguiente paso a seguir

era la reducción selectiva del doble enlace 15-16. Para realizar dicha reducción, se utilizó un disolvente poco polar, como es el 1,2 dimetoxietano y un catalizador poco activo: paladio sobre sulfato de Bario. Bajo esas condiciones la reducción resultó selectiva. El compuesto aislado VIII analizó para $C_{21}H_{29}FO_3$ y sus datos espectroscópicos fueron los siguientes. El IR mostró banda en 5.71μ correspondiente a la vibración longitudinal del carbonilo del acetato, una señal en 5.76μ correspondiente a la cetona de cinco miembros. El espectro de RMN estuvo en completa concordancia con la estructura propuesta, la señal asignada a los protones vinílicos 15-16 desaparecieron, la señal correspondiente al protón vinílico en C-6 persiste y se encuentra centrada en 5.4 ppm, el metilo angular 18 aparece como un doblete centrado en 1.1 ppm con una constante de acoplamiento de 1.6 cps (interacción fluor protones de C-18).

La hidrólisis del acetato VIII se llevó a cabo en medio ácido y el producto obtenido IX analizó para $C_{19}H_{27}FO_2$ mostrando los siguientes datos espectroscópicos: IR banda en 2.84 correspondiente a la vibra

ción longitudinal oxígeno-hidrógeno dato que confirma el éxito de la reacción.

Con el espectro de RMN se pudo confirmar el éxito de la reacción, ya que la señal correspondiente al metilo del acetato desaparece y aparece una señal simple centrada en 1.65 ppm que desaparece al tratar la muestra con D_2O , asignada al protón del alcohol en 3. Además, la señal correspondiente al protón 3 sufre un desplazamiento a mayor campo (de 1.08 ppm), característico de las hidrólisis de acetatos²⁰.

La obtención de la dicetona X se llevó a cabo utilizando el conocido método de Jones. Un infrarrojo del producto crudo mostró que la diona contenía como impureza un producto que contenía un grupo oxhidrilo. En un principio se pensó que la oxidación fue incompleta y al tratar de purificar el producto por cristalización, dicha banda persistía (2.89)²¹ por lo que se decidió purificar el producto por cromatografía.

El producto obtenido después de ser cromatografiado sobre florisil, analizó para $C_{19}H_{25}FO_2$. El espectro de U.V. mostró absorción en 239 $m\mu$, con una extinción de 15 800 que está de acuerdo con el cromóforo

Δ^4 -3 ona.

El IR mostró bandas en 5.72 y 5.98 μ correspondien -
 tes a la cetona de cinco miembros y a la cetona de
 seis miembros α , β no saturada. En su RMN se puede
 observar una señal centrada en 5.8 ppm correspondien -
 te al protón vinflico de C-4, el desplazamiento del
 metilo angular 19 a menor campo producido por la -
 desprotección que produce la cetona y el doble enla -
 ce centrado en 1.23 ppm y la señal doble correspon -
 diente al metilo angular 18 centrada en 1.13 ppm con
 una constante de acoplamiento de 1.5 cps (F-H).

La reducción de las cetonas a sus correspondientes
 alcoholes se llevó a cabo utilizando NaBH_4 en meta -
 nol. Como era de esperarse, se obtendrían todos los
 diastereoisómeros posibles, con la ventaja de que la
 reducción de la cetona en 17, se obtiene principal -
 mente el oxhidrilo con la configuración relativa α ¹².
 Los dihidroxil derivados nunca fueron aislados y el -
 éxito de la reacción se comprobó mediante un espec -
 tro de infrarrojo del producto crudo.

La oxidación específica del oxhidrilo de la posición
 3 a la cetona α , β no saturada se llevó a cabo utili -
 zando el método descrito por K. Heusler et al²² y -
 que consiste en una oxidación de Oppenauer a tempera -

tura ambiente. De una muestra del producto crudo se obtuvo un espectro de infrarrojo, el cual mostró banda de oxhidrilo, cetona de cinco miembros y cetona de seis miembros α, β no saturada. Después de una cuidadosa separación cromatográfica, controlando las fracciones con espectros de IR, se logró separar 14- β -fluoro, androst-4-en 17 α ol-3-ona (XII). Dicho producto analizó para $C_{19}H_{25}FO_2$ y mostró en su espectro de infrarrojo una señal en 2.85μ correspondiente a la vibración longitudinal O-H una señal en 6.01μ asignada a la cetona de seis miembros α, β no saturada. Su espectro de RMN estuvo en concordancia con la estructura propuesta y se puede observar en él una señal simple y ancha que corresponde al protón vinflico en C-4, una señal simple que integró para tres protones centrada en 1.21 ppm asignada al metilo angular 19 y un doblete centrado en 1.1 ppm con una constante de acoplamiento de 1.5 cps asignada al metilo angular 18.

Una pequeña muestra del producto XII fue acetilada con el fin de ver cuál era el efecto en RMN del grupo acetilo sobre el metilo angular 18 y compararlo con el producto que tiene el hidrógeno β en la

posición 14. El resultado obtenido fue el esperado ya que el desplazamiento químico en el espectro de RMN de XIII fue de 1 cps a mayor campo con respecto a XII.

El acetato de 14 β -fluoro- androst.-4-en-17 α ol (XIII) analizó para $C_{21}H_{29}FO_3$. La acetilación fue comprobada fácilmente ya que su IR mostró banda en 5.74 μ característica del carbonilo de acetato, además la RMN mostró una banda en 2.03ppm que integró para tres protones; el metilo angular 18 apareció como una señal doble centrada en 1.06 con una constante de acoplamiento de 1.4 cps.

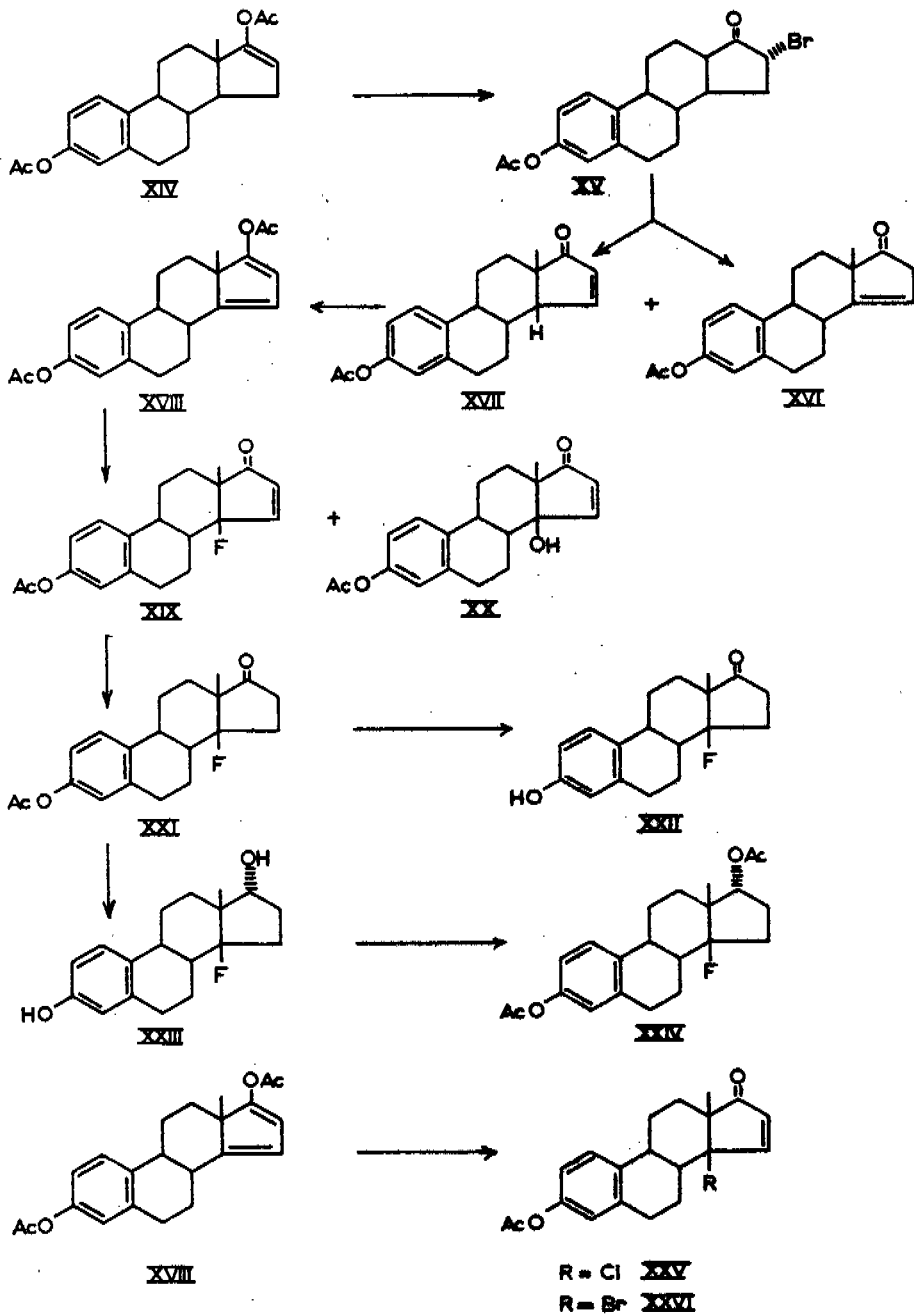
Serie Estrona

Otros de los propósitos del presente trabajo era la síntesis de compuestos que fuesen similares a las hormonas femeninas pero que contuvieran en su estructura un átomo de fluor en C-14. Por tal propósito se sintetizó el producto inicial; diacetato de 3,17 dihidroestra.-1,3,5(10),16-tetraeno, por el método descrito en la literatura²³ (esquema 5).

El siguiente paso fue la obtención del derivado bromado XV, para lo cual se utilizó el método ideado por Johnson²⁴ y aplicado en el acetato de estrona por Fishman²⁵. Encontrándose que el espectro de infrarrojo de las aguas madres, mostraba banda de oxhidrilo y que posiblemente durante el proceso de purificación el acetato se había hidrolizado. La acetilación del producto crudo (obtenido de las aguas madres) elevó el rendimiento de la reacción en un 13% con relación al descrito por Fishman.

La dehidrobromación de XV se hizo utilizando el mismo procedimiento descrito en la serie del ancrostano¹⁰ (pag. 2) y después de cromatografiar sobre gel de sílice, los productos XVI y XVII fueron identificados espectroscópicamente. XVI analizó para $C_{20}H_{22}O_3$ y mos-

ESQUEMA 5



tró en su espectro de infrarrojo señales en 5.68μ correspondiente a la vibración longitudinal del carbonilo del acetato, una señal en 5.76μ atribuida a la vibración longitudinal del carbonilo de la cetona de cinco miembros en C-17. Su espectro de RMN mostró una señal amplia en 5.65 ppm correspondientes al protón vinílico de C-15. Una señal múltiple centrada en 7.0 ppm que integró para tres protones (protones aromáticos), una señal simple centrada en 1.16 ppm asignada a los protones metílicos de C-18. El compuesto XVII analizó para $C_{20}H_{22}O_3$ y mostró en su espectro de infrarrojo, una señal en 5.68μ asignada a la vibración longitudinal del carbonilo del acetato y una señal en 5.75 correspondiente a la cetona de cinco miembros α, β no saturada. Su espectro de RMN mostró dobletes de dobletes centrados en 7.6 y 6.21 con constantes de acoplamiento de 6 y 2.5 cps asignadas a los protones vinílicos 15 y 16 respectivamente, una señal múltiple centrada en 7 ppm que integró para tres protones asignada a los protones aromáticos, una señal sencilla centrada en 2.26 ppm asignada a los 3 protones del grupo acetato y una señal simple centrada en 1.15 ppm adjudicada a

los protones del metilo angular 18.

El diacetato de 3,17-dihidroxiestra-1,3,5(10),14,16-Pentaene (XVIII) fue obtenido por el método antes descrito en la serie del androstano (pag. 3). El producto analizó para $C_{22}H_{24}O_4$ y mostró en su IR una señal en 5.68μ correspondiente a los carbonilos de los acetatos. Su espectro de U.V. mostró un máximo en 268 m con un coeficiente de extinción de 14 800 valor muy elevado para el cromóforo del anillo D, pero explicable ya que la molécula contiene un anillo aromático. En su espectro de RMN se observa un doblete centrado en 6.13 ppm con una constante de acoplamiento de 2.5 cps asignada al protón de la posición 15 y una señal doble no muy bien definida centrada en 5.83 ppm, asignada al protón vinílico de C-16, una señal múltiple centrada en 7 ppm que integró para 3 protones y que corresponde a los protones aromáticos, una señal simple centrada en 2.26 ppm asignada a los protones del grupo acetato en C-3, una señal simple centrada en 2.20 ppm asignada al grupo acetato en C-17 y una señal simple centrada en 1.1 ppm asignada al metilo angular 18.

La fluoración se llevó a cabo bajo las mismas condi-

ciones que en el caso del androstano (pág.) y después de purificar el producto crudo por cromatografía, se aisló de las primeras fracciones el acetato de 14 β -fluor-3-hidroxiestra-1,3,5(10)15-tetraene.-17-ona (XIX) que analizó para $C_{20}H_{21}FO_3$ y que mostró las siguientes características espectroscópicas: IR una señal en 5.63μ correspondiente al carbonilo del grupo acetato de C-3, una señal en 5.81 asignada a la cetona de cinco miembros α , β no saturada. Su espectro de RMN mostró un doblete de doblete centrado en 7.5 ppm con constantes de acoplamiento 6 y 3.5 cps asignada al protón vinílico de la posición 15, una señal múltiple centrada en 7.0 ppm debida a los 3 protones aromáticos, un doblete de dobletes centrado en 6.4 ppm con constantes de acoplamiento de 6 y 2.5 cps asignada al protón vinílico de la posición 16, una señal simple en 2.26 ppm que integró para tres protones, asignada a los protones del grupo acetato y un doblete centrado en 1.17 ppm que integró para 3 protones debido al metilo angular con una constante de acoplamiento de 3.5 cps debido a las interacciones F-H.

De las fracciones más polares se aisló XX, que fue -

Identificado por sus propiedades espectroscópicas. El producto (XX) analizó para $C_{20}H_{22}O_4$ y de su espectro de infrarrojo se puede deducir la presencia de un grupo oxhidrilo, (3.05μ) un grupo funcional acetoxi (5.68μ) y una cetona de cinco miembros no saturada (5.87μ). La RMN muestra dos dobletes de dobletes centrados en 7.4 y 6.3 ppm con una constante de acoplamiento de 6 cps asignadas a los protones vinílicos en C-15 y C-16 respectivamente, una señal múltiple en 7 ppm (3 protones aromáticos), una señal simple centrada en 2.26 característica de los protones de un grupo acetoxi unido a un anillo aromático, una señal sencilla en 2.03 ppm que integró para un protón y que desaparece al agitar la muestra con D_2O (el hecho de que dicho espectro no muestre una señal que pueda ser asignada a un protón base del grupo oxhidrilo nos confirma que es terciario y una señal sencilla centrada en 1.11 ppm asignada a los protones del metilo angular 18.

La reducción del doble enlace 15-16 en XIX para obtener el acetato de 14 β -fluoro-3-hidroxiestra.-1,3,5 (10)-trien-17-ona(XXI) se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el caso del androstano, la única -

diferencia fue que en este caso se empleó paladio - sobre carbón. La muestra analizó para $C_{20}H_{23}F_3O_3$ y el éxito de la reducción se verificó con su espectro de infrarrojo ya que la banda de la cetona en C-17 aparece en 5.75μ . Utilizando la RMN se comprobó dicha hidrogenación, pues las señales correspondientes a los protones vlnflicos de C-15 y C-16 desaparecen, el único cambio notable en el espectro es un pequeño desplazamiento a mayor campo de la señal correspondiente al metilo angular, dicha señal aparece como un doblete centrado en 1.13 ppm con una constante de acoplamiento de 1.5 cps.

La hidrólisis del grupo acetoxi se realizó en medio ácido y el producto obtenido XXII analizó para $C_{18}H_{21}FO_2$, mostró en su infrarrojo una banda en 3.05 la cual confirma la existencia de un grupo OH en la molécula, además el mismo espectro no tiene alguna señal que pudiera ser asignada a un grupo acetoxi. Con su espectro de RMN se pudo corroborar dicha hidrólisis, pues la banda característica en 2.26 ppm no aparece en el espectro. La presencia del oxhidri- lo fenólico se hace evidente ya que en 5.5 ppm aparece una señal simple y ancha que integró para un pro-

tón y que se intercambia fácilmente con D_2O . La reducción del grupo carbonilo en C-17 se llevó a cabo en condiciones idénticas a las mencionadas anteriormente en la serie del androstano (pag. 11). El producto obtenido analizó para $C_{18}H_{23}FO_2$ y en su espectro de infrarrojo se observó una banda en 3.05μ (OH) y la zona correspondiente a la vibración longitudinal de los carbonilos no presentaba señal alguna. En su espectro de RMN se observó un triplete centrado en 4.33 con una constante de acoplamiento de 8 y 7 cps asignada al protón de C-17, una señal simple centrada en 1.65 que al agitar la muestra con D_2O desaparece. Otro cambio notable con respecto a las demás señales del espectro, fue que la señal que corresponde al metilo angular 18 aparece centrado en 1.11 ppm o sea un poco desplazado a mayor campo. Las aguas madres del producto anterior fueron acetiladas y purificadas por cristalización. El producto analizó para $C_{22}H_{27}FO_4$ y en su espectro de infrarrojo podemos verificar que el producto obtenido fue XXIV ya que se observaron bandas en 5.7 y 5.8μ correspondientes a los carbonilos de los acetatos en 17 y 3 respectivamente. Su espectro de RMN mostró -

dos señales simples centradas en 2.26 y 2.06 correspondientes a los protones de los grupos acetatos en C-3 y C-17 respectivamente y una señal doble centrada en 1.06 ppm con una constante de acoplamiento de 1.5 cps asignada al metilo angular 18.

Con el objeto de comprobar si el producto obtenido por acetilación de las aguas madres correspondía al diacetato del alcohol XXIII, una muestra pura de XXIII fue acetilada, encontrándose que su punto de fusión y sus características espectroscópicas eran idénticas a las encontradas en el producto de acetilación de las aguas madres.

14 Bromo y 14 Cloro derivados.

Sabiendo que los acetatos de enol se pueden utilizar como materia prima en la obtención de α y γ halocetonas²⁶, se decidió sintetizar el derivado clorado XXV y bromado XXVI y determinar su estereoquímica utilizando D.O.R. Una vez conocida la estereoquímica determinar qué tipo de factores magnéticos o de campo influyan sobre el desplazamiento químico del metilo angular en la RMN.

El derivado clorado XXV analizó para $C_{20}H_{21}ClO_3$ y -

mostró los datos espectroscópicos: IR señales 5.7 y 5.8 μ correspondientes a los carbonilos del acetato y la cetona de cinco miembros α β no saturada. Del espectro de RMN se dedujo fácilmente que el átomo de cloro se encontraba unido a un átomo de carbón terciario, ya que no se encontró alguna señal que pudiera adjudicarse a un protón unido a un átomo de carbono base de una unión con halógeno. Un dato que confirma la posición del átomo de cloro en C-14, es que los protones vinílicos 15 y 16 aparecen como un doblete cada uno centrados en 7.48 y 6.3 ppm con una constante de acoplamiento de 6 cps. Además podemos observar en el mismo espectro una señal múltiple en 7 ppm asignada a los protones aromáticos, una señal simple centrada en 2.26 ppm asignada al grupo acetato y una señal simple centrada en 1.3 ppm correspondiente al metilo angular.

El derivado bromado XXVI analizó para $C_{20}H_{21}BrO_3$ y en su espectro de IR se observan bandas en 5.7 y 5.85 correspondientes a los carbonilos del grupo acetato y de la cetona de 5 miembros no saturada. Utilizando el mismo razonamiento que en el caso anterior, la posición del átomo de bromo es en C-14.

Su espectro de RMN mostró dos dobletes centrados en 7.63 y 6.12 con una constante de acoplamiento de 6 cps (cada señal integró para un protón) asignada a los protones vinílicos en C-15 y C-16 respectivamente. Una señal múltiple centrada en 7 ppm correspondiente a los protones aromáticos, una señal sencilla centrada en 2.26 se asignó a los protones del grupo acetato y una señal simple centrada en 1.41 ppm correspondiente al metilo angular 18.

ESPECTROSCOPIA

U.V.

Por lo que respecta a la espectroscopia en el ultravioleta Sondheimer¹¹ realizó los espectros de ultravioleta de los Δ^{15} -Androsten-17-onas y de 3-Metoxiestra-1,3,5(10),15,-tetraen-17-onas, encontrando que para que el derivado Δ^{15} -androsten-17-ona presentaba una banda de absorción en 231 m μ (ϵ 7 600) y que su epímero 14 β presentaba dicha banda a 229 m μ (ϵ = 8700) en los derivados de la estrona, el que tenía la fusión de anillos C-D trans (14 α presentó un máximo de absorción en 223 (ϵ = 14 900) mientras su epímero 14 β lo presentó en 221 m μ (ϵ = 17 100). Una vez conocidas las extinciones y las longitudes a las que absorbe el cromóforo, se deseaba saber cuál era el efecto del sustituyente en C-14 sobre el cromóforo Δ^{15} -17-ona. En todos los casos a excepción del hidrógeno (en C-14), el desplazamiento hipsocrómico fue de tal magnitud que la absorción producida por el cromóforo se adicionó al máximo producido por la transición $\pi - \pi^*$ del doble enlace en el caso del androstano y del anillo aromático en el caso de la estrona.

D.O.R.

La D.O.R. se ha utilizado ampliamente con el fin de determinar la estereoquímica de centros asimétricos, así como en el estudio de preferencias conformacionales.

En este trabajo se utilizó dicha técnica espectroscópica con el fin de determinar la configuración -- del sustituyente en C-14.

La Dispersión Óptica Rotatoria es la desviación --- hacia la izquierda o hacia la derecha de un haz de luz circularmente polarizada. De acuerdo a la forma que presente la curva, estas pueden ser planas, con efecto de Cotton simple y con efecto de Cotton múltiple.

Una curva plana puede ser positiva o negativa de -- acuerdo a la tendencia de ser más positiva o más negativa al decrecer la longitud de onda.

En las curvas que presentan un efecto de Cotton simple se puede observar un valor positivo de máxima - magnitud llamado máximo y un valor negativo llamado mínimo. El signo en este caso dependerá de la posición del máximo y del mínimo. Si el máximo se encuentra a mayor longitud de onda que el mínimo la

curva será positiva y cuando ocurra lo contrario se rá negativa.

Las curvas con efecto de Cotton múltiple presentan varios máximos, o varios mínimos o varios máximos y mínimos.

Según Moscowitz^{27,28} un cromóforo ópticamente activo puede ser clasificado como "cromóforo inherente disimétrico o como un cromóforo inherentemente simétrico pero asimétricamente perturbado".

Como ejemplo del primer tipo de cromóforos se citan hexaheliceno, bifenilos torcidos y cetonas α, β no saturadas. Del segundo tipo de cromóforos un ejemplo clásico es el carbonilo cetónico.

Las cetonas α, β no saturadas presentan dos máximos de absorción, uno correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ de 300 $m\mu$ en adelante, cuya intensidad es pequeña y otra absorción entre 200 y 260 $m\mu$ asignada a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ cuya absorción es de mayor intensidad que la primera.

Sondheimer¹¹ encontró en 1959 que el 3 β -hidroxiandrost-15-3 α -17-ona presentaba un efecto de Cotton negativo mientras que su epimero 14 β , 3 hidroxian-drost-15-en-17-ona presentaba un efecto de Cotton po-sitivo en región correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$

Recientemente Crabbé; Cruz e Iriarte^{29,30} utilizando el D.C. encontraron que la 14^o-metoxiextra-1, 3,5(10),15-tetraene-17-ona, presentaba un efecto de Cotton positivo ($\Theta_{337} = +3660$). Mientras que su epímero 14 presentaba un efecto de Cotton negativo ($\Theta_{357} = -1350$). Basándose en los experimentos antes mencionados se pudo determinar la configuración en el centro asimétrico C-14, resultando ser en todos los casos .

En la gráfica se muestran los espectros de D.O.R. de los compuestos III a VI y VII, en todos ellos se observa un efecto de Cotton positivo. Su amplitud molecular es aproximadamente de 50×10^2 y en el caso de VI y VII se observó un desplazamiento batocrómico de 10 m con respecto a III⁺.

También es observable que la estructura fina que presenta el derivado III que contiene H en C-14 se pierde al cambiar de sustituyente.

Los derivados XVII, XIX, XX y XXV de la serie de la estrona (Gráfica 2), permiten observar con más detalle cual es el efecto del sustituyente sobre el efecto de Cotton de la transición $n \rightarrow \pi^*$, ya que se ha visto que factores electrónicos pueden afectar la forma curva²⁷ e inclusive en algunos casos cambiar

el signo del efecto de Cotton³¹.

Como se muestra en la gráfica 2 existe un desplazamiento batocrómico del máximo principal que va de hidrógeno a cloro (H, 358 m μ , F, 367 m μ , OH, -- 370 m μ y Cl, 385), y la magnitud de dichos máximos decrece en el mismo sentido. Cuando el sustituyente en C-14 es H, OH, y F la magnitud es aproximadamente la misma, pero en el caso en que el sustituyente es cloro, su intensidad es aproximadamente de un tercio del valor de los anteriores y en el caso del derivado bromado XXVI los valores de la rotación molecular fueron negativos entre 600 y 340 m μ ⁺⁺.

Los resultados obtenidos se pueden comparar a los obtenidos en los derivados 6 α -halotestosteronas³² y la causa de estos se atribuyó principalmente a factores electrónicos.

En el caso del fluor²⁸ al compararlo con otros halógenos, los autores de dicho trabajo, opinan que -- los resultados obtenidos se debe a su rotatividad

+En otros estudios se ha visto que el desplazamiento batocrómico del máximo principal³¹ entre derivados fluorados y bromados es de 32 m aproximadamente.

++Desafortunadamente no se pudo obtener el espectro de D.O.R. completo, sino únicamente algunas rotaciones - (vease parte experimental).

específica³⁴ y al valor que tiene el fluor en la ta
bla de refractividad específica.

Refractividad Específica

Yodo	13.90
Bromo	8.87
Cloro	5.97
Carbon	2.42
Hidrógeno	1.10
Fluor	0.95

Durante mucho tiempo se determinó únicamente el efecto
to de Cotton debido a la transición $n-*$ ya que no
se contaba con aparatos que pudieran medir el efecto
de Cotton debido a la transición $\pi-\pi^*$. El contar
con un aparato que permitiera la medición de dicha
transición hizo posible el análisis de la transi---
ción $\pi-\pi^*$, en los diferentes compuestos preparados.
Como es bien sabido la transición $\pi-\pi^*$ de una ce-
tona no saturada, no planar, se clasifica como un --
cromóforo inherentemente disimétrico. Por lo tanto
la regla de la helicidad en dienos puede ser aplica-
da en cetonas α, β no saturadas. Djerassi y colabo-
radores³¹ han propuesto que una conformación del ti-
po cisoides (a) y del transoides (b) están asociados -

con un efecto de Cotton positivo, mientras que sus imágenes en el espejo darán como resultado un efecto de Cotton negativo. Actualmente se realizan estudios en dienos ya que se han encontrado algunos re-



sultados antagónicos a las predicciones basadas en las conformaciones descritas anteriormente.

Como se suponía los compuestos derivados de la serie del androstano III, VI y VII (Gráfica III) resultaron ser los más apropiados para observar dicho efecto de Cotton, ya que en la serie de la estrona se tendrían interferencias debido a las múltiples transiciones del anillo aromático en esa zona del espectro.

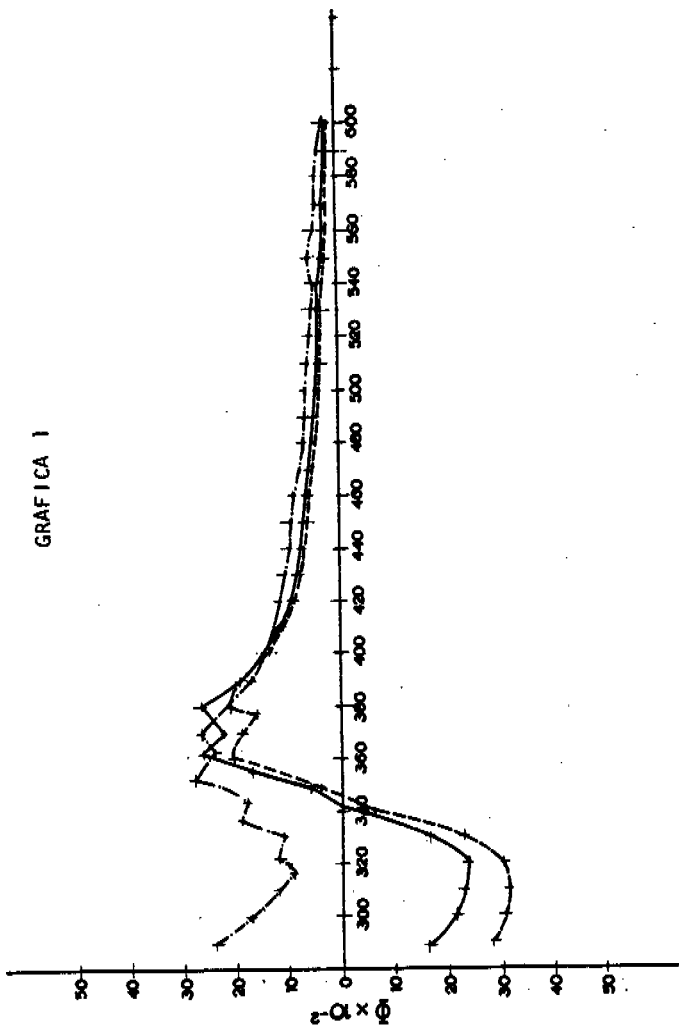
Todos los productos presentaron (Serie del Androstano) una curva con efecto de Cotton simple positivo. Cuando en C-14 se encontraban H o F la magnitud es de los máximos fueron de 30000 y 40000, pero cuando

el sustituyente fue oxhidrilo la magnitud del máximo fue casi el doble.

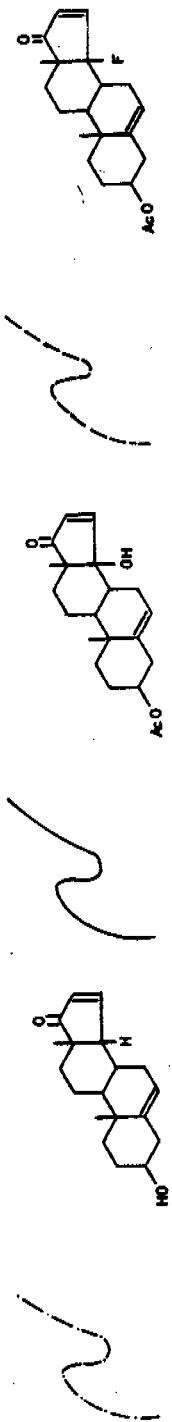
En lo que respecta al efecto del sustituyente en C-14, concerniente a la posición del máximo en la escala de λ , se observó un desplazamiento hipsocrómico de 20 $m\mu$ al cambiar el sustituyente de hidrógeno a oxhidrilo y de 32 $m\mu$ al cambiarlo por fluor (H, - 244, OH - 224 y F - 212), hecho que hace pensar que la transición $\pi - \pi^*$ la electronegatividad del sustituyente de la posición γ del cromóforo C-C=C-C=O es la causa principal de los desplazamientos observados.

En los productos XIX, XX y XXV de la serie de la es trona las curvas presentaron un efecto de Cotton positivo (Gráfica IV), en el caso en el que el sustituyente en C-14 fue hidrógeno (producto XVII) la curva fue simple y su efecto de Cotton positivo. En los productos XIX, XX y XXV el desplazamiento hipsocrómico que se esperaba no pudo ser detectado ya que en esa región la absorción debida al anillo aromático interfiere enormemente con la transición del cromóforo C=C-C-C=O.

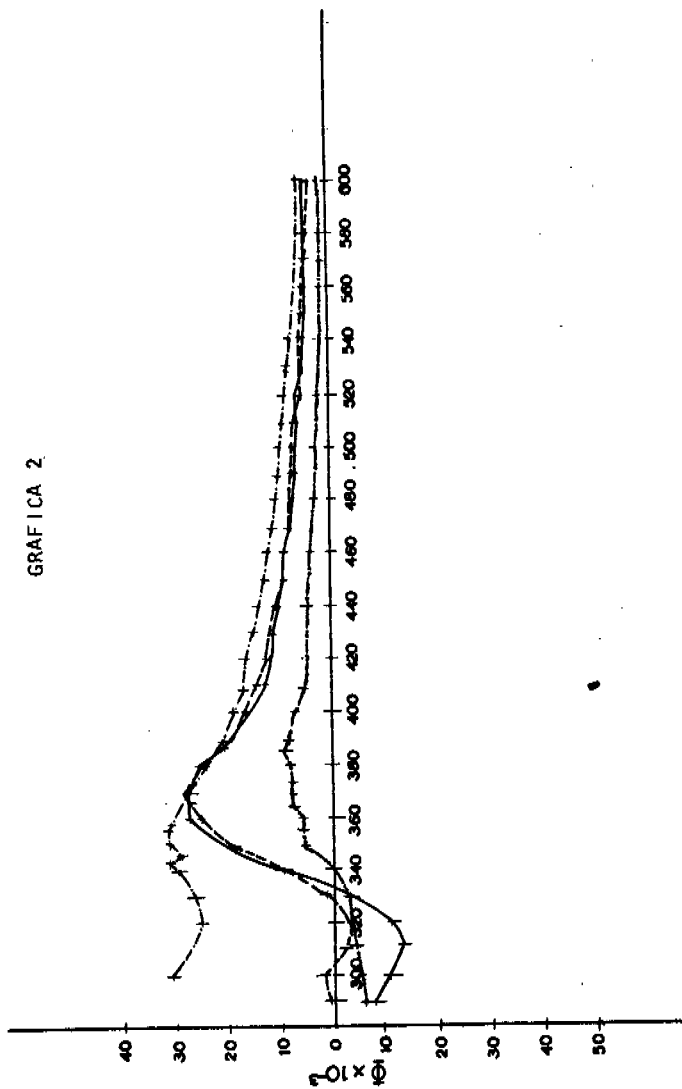
GRAFICA 1



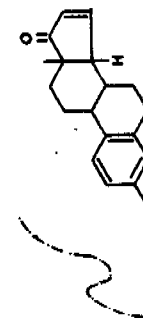
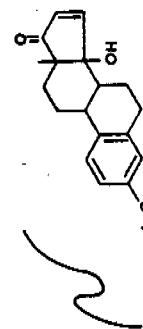
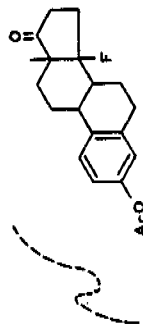
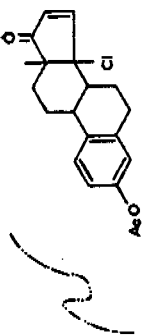
DISOLVENTE: Dioxano



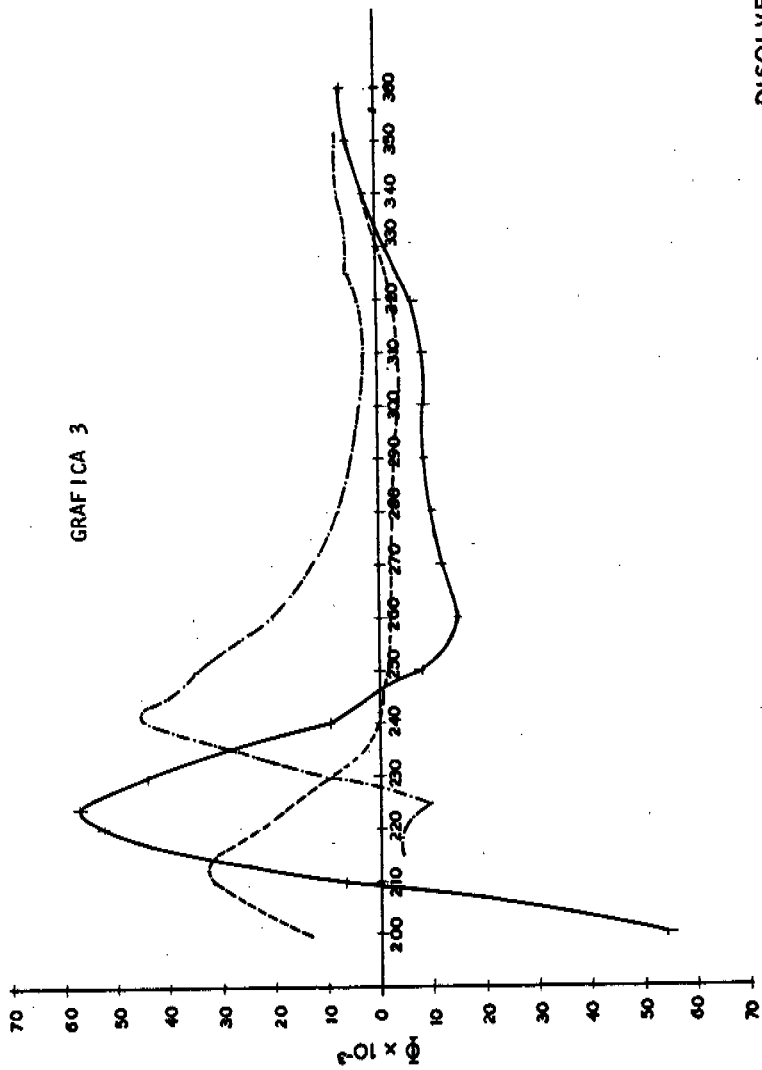
GRAFICA 2



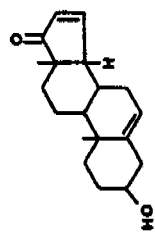
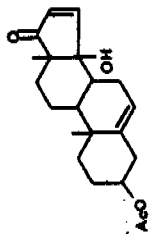
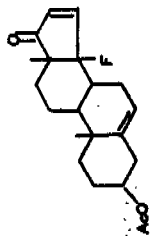
DISOLVENTE : Dioxano



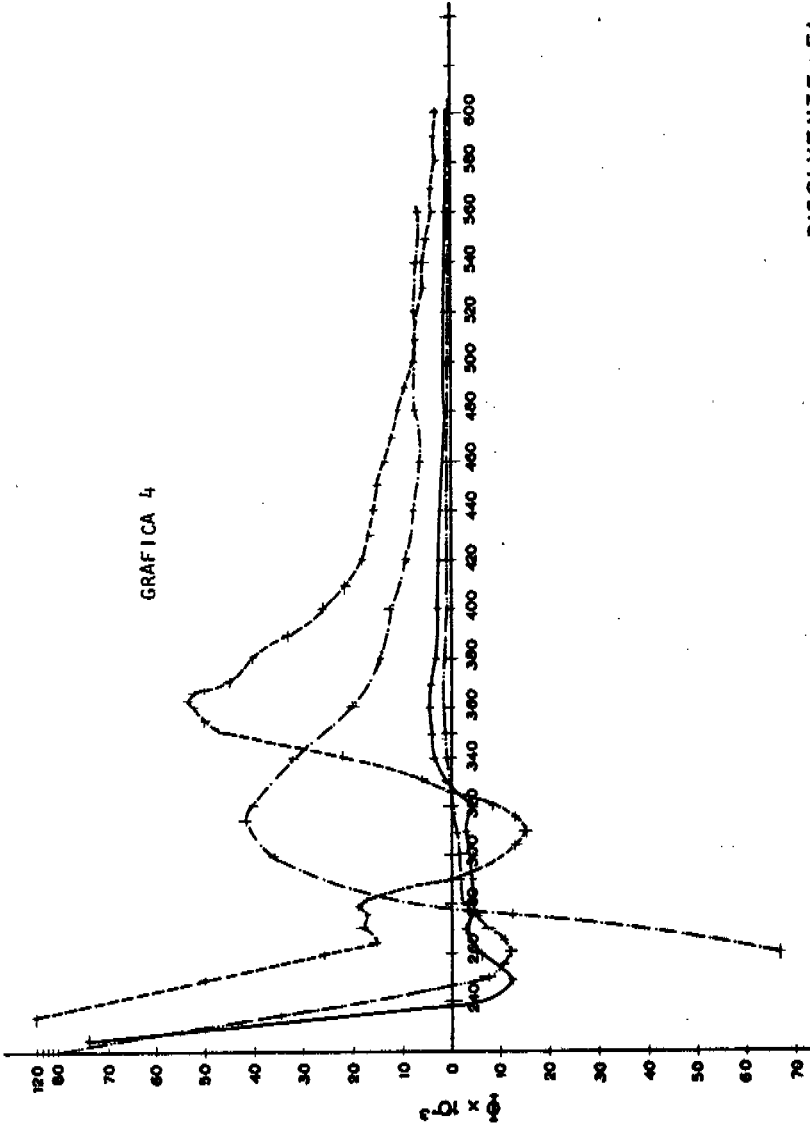
GRAFICA 3



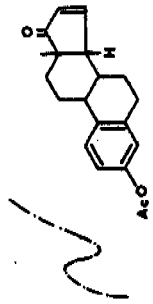
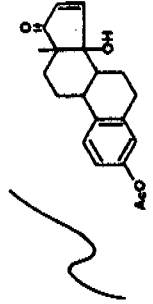
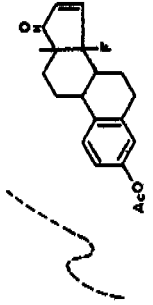
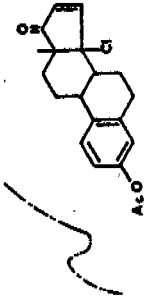
DISOLVENTE : Etanol



GRAFICA 4



DISOLVENTE: Etanol



R.M.N.

En los últimos años la R.M.N. ha sido de gran utilidad en la investigación química. En el campo de los esteroides dicha técnica ha sido muy empleada y en particular el desplazamiento de los metilos angulares han merecido un estudio especial, ya que cambios conformacionales, la inserción de grupos funcionales o la configuración de los diferentes centros asimétricos afectan su desplazamiento químico. Uno de los primeros trabajos fue el realizado por Shoolery y Rogers³⁵, en el que demostraron que tanto los diferentes grupos funcionales como su configuración influyen en el desplazamiento químico de los metilos angulares y que estos cambios pueden ser aproximadamente aditivos.

Más tarde R.F. Zürcher^{36,37} determinó el espectro de R.M.N. de 260 esteroides, encontrando que los desplazamientos químicos de los metilos de C-18 y C-19 obedecen la premisa de la aditividad³⁸. Una de las observaciones más importantes fue el despla-

zamiento químico de los metilos angulares al cambiar la estereoquímica de los centros asimétricos - en C-5 y C-14 utilizando el esqueleto esteroidal -- del androstano (Tabla I).

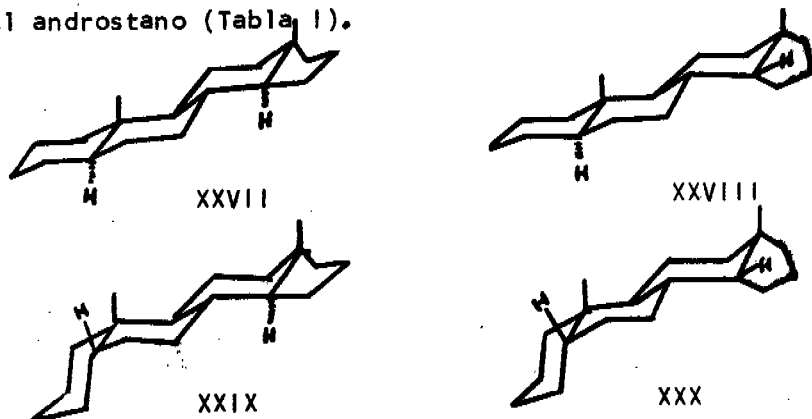


TABLA I

Desplazamiento Químico de los Protones en C-18 y C-19 en los Androstanos (XXVII - XXX)

Compuesto	19-H		18H	
	CPS		CPS	
XXVII	47.5	0.792	41.5	0.692
XXVIII	46.0	0.767	59.5	0.992
XXIX	55.5	0.925	41.5	0.692
XXX	54.0	0.900	59.5	0.992

Como se observa en la Tabla I el metilo angular 19 - sufre un desplazamiento químico de 8 cps al cambiar

la estereoquímica en C-5 de α a β . Cuando la estereoquímica en C-14 se cambia de α a β el metilo angular en C-18 se desplaza a menor campo 18 cps y el metilo angular en C-19 sufre un desplazamiento de -- 1.5 cps.

Basándose en esas experiencias y extrapolándolas con compuestos similares a los obtenidos, se encontró -- que la estereoquímica relativa β en C-14 da resultados similares, no importando el tipo de sustituyente que se encuentre en C-14 ya que los productos que tienen configuración relativa 14- β desplazan a menor campo el metilo C-18 que sus epimeros α .

TABLA II

Desplazamientos de los Metilos Angulares C-18 y C-19

Compuesto	Sustituyente en - C-14	19-H		18-H		Valores + Contribución calculados con respecto a H. C-19 C-18	
		cps		cps			
III	H β	1.0	60	1.1	66	61	69
VI	F- β	1.05	63	1.13	68		+ 2 cps
VII	HO- β	1.0	60	1.1	66	63	67.5
XXX*	OH- α	1.23	74	.92	55.3	78	61

Estrona

XVII	H-	1.15 69	
XXXII*	H-	1.08 65	
XIX	F-	1.17 70	+ 1 cps
XX	OH-	1.11 67	- 2 cps
XXV	Cl-	1.36 81	+12 cps
XXVI	Br-	1.41 85	+16 cps

+ Para calcular dichos valores se utilizaron las tablas de Zürcher³⁷.

* XXXI = 14 β -Hidroxiandrost-4en-3-17-diona³⁹, XXXII = 3 Metoxi estro-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona¹⁰.

En la Tabla II aparecen los desplazamientos químicos - de los metilos angulares C-18 y C-19, (serie del androstano), obtenidos experimentalmente y los desplazamientos calculados con los valores tabulados por Zürcher³⁷. Como se puede observar en la propia tabla la mayoría de los valores calculados son muy semejantes - a los observados, salvo en el caso en que el sustituyente en C-14 es OH presenta una diferencia de 6 cps a mayor campo que el observado.

En el caso de la estrona se contó con cinco productos cuya única diferencia era el sustituyente en C-14, és-

to permitió un estudio más completo del efecto del sustituyente sobre el desplazamiento del metilo - C-18 y confirmar la estereoquímica relativa en C-14. Todos los productos tienen la configuración β y para decir esto se baso en lo siguiente: Si la configuración en C-14 hubiera sido α se esperaría una protección diamagnética y el desplazamiento del metilo --- C-18 aparecería a mayor campo al disminuir la electronegatividad del sustituyente, sin embargo se observó el efecto contrario, al disminuir la electronegatividad y aumentar el volumen atómico del sustituyente el desplazamiento del metilo C-18 fué a menor campo, lo que significa que prevalece el efecto de anisotropía de la susceptibilidad magnética tal como se observó en diferentes 2 y 6 haloesteroides⁴⁰.

Por lo que respecta al efecto del sustituyente en -- C-14, sobre los protones vinílicos (15-16), resulta muy difícil explicar cual es el fenómeno predominante (Tabla III), ya que los protones vinílicos en -- C-16 aparecen a mayor campo al aumentar la electronegatividad del sustituyente.

Desplazamientos Químicos de los Protones Vinílicos

15-16

Compuesto	Sustituyente en		
	C-14	H-15	H-16
	Androstano		
III	H	7.8	6.26
VI	F	7.63	6.36
VII	OH	7.63	6.25
	Estrona		
XVII	H	7.6	6.21
XIX	F	7.5	6.4
XX	OH	7.41	6.3
XXV	Cl	7.48	6.3
XXVI	Br	7.63	6.2

En lo que respecta a los protones vinílicos en C-15 la explicación resulta más compleja ya que dos factores intervienen en dichos desplazamientos, uno la electronegatividad del sustituyente, que al aumentar se esperaba un desplazamiento a menor campo, y la segunda es la cercanía del sustituyente que produciría una desprotección del mismo tipo que en los metilos angulares.

Es bien sabido que compuestos que contienen fluor en su estructura presentan interacciones F-H ya que el átomo de fluor tiene spin de $\frac{1}{2}$ y estas interacciones

son detectables en RMN.

En el caso de fluoroesteroides, las interacciones - fluor-metilo angular han sido ampliamente estudiadas por Cross et al. (41). Este estudio intensivo les permitió formular la regla empirica conocida -- con el nombre "del vector convergente" (41b), aplicada unicamente cuando existen mas de cuatro uniones sigma entre el fluor y los protones de los metilos angulares. En los 14- β - fluoroesteroides -- sintetizados se observó una interacción entre el metido angular 18 y el fluor en C-14 β . Dicha interacción se ve afectada por los angulos que forman el metilo angular y la unión C-F, ya que al tener el - doble enlace 15-16 la constante de acoplamiento fué de 4.5 cps y al hidrogenar dicha doble ligadura la constante de acoplamiento decrece a 1.5 cps. Observaciones que confirman lo antes dicho y que además - hace pensar que las interacciones de este tipo son a través del espacio es que los 5- α y 9- α fluoroesteroides sintetizados hasta la fecha no presentan interacciones con el metilo angular C-19. Sin embargo - Fried et al. (42) han reportado que los 12- α fluoroesteroides presentan constantes de acoplamiento de 2

cps con el metilo en C-18. En este caso existe la posibilidad de que el sustituyente en C-12 no sea -- completamente axial (43).

Otro factor muy importante, además de la estereoquímica relativa de los sustituyentes es la distancia que existe entre el F y los metilos angulares como lo demuestra Cross (41 a, b y c) en sus trabajos, -- además ha observado que la introducción de grupos -- funcionales en los carbonos vecinos a los metilos an -- gulares contribuye al valor de la constante de aco -- plamiento entre fluor y los metilos angulares.

La estereoquímica del producto de reducción de la ce -- tona en C/17 al alcohol correspondiente depende di -- rectamente de la estereoquímica del centro asimétrico en C/14. Si el centro asimétrico tiene configura -- ción β la estereoquímica relativa del oxhidrilo será α .¹² En los productos en que el sustituyente en -- C/14 fue hidrogeno β o fluor β la señal del protón en C-17 aparece como un triplete no muy bien definido -- centrado en 3.7 ppm y en el caso en que C-14 el susti -- tuyente fué H y el hidrogeno en C-17 fue α la señal del hidrogeno base del oxhidrilo aparece como un do -- blete mal definido.

Con el fin de comprobar la estereoquímica en C/17, - los alcoholes fueron acetilados y se midió el despla- zamiento químico de los protones del metilo angular - en C-18, observandose un desplazamiento de 1 a 1.5 -- cps., en el caso en que la estereoquímica en C-14 fué C y el oxhidrilo en C-17 fué C el desplazamiento -- químico del metilo angular fué de 5 cps. a mayor cam- po que del producto libre. Esto es debido a que en - el caso en que el sustituyente en C-17 fué C , el - grupo acetato se encuentra muy alejado del metilo an- gular y prácticamente no interfiere con su señal.

#.- Actualmente se están sintetizando varios productos con diferentes sustituyentes en C-14 con el fin de - comprobar dicha hipótesis.

PARTE EXPERIMENTAL ⁴⁴

16 α -bromo-3 β -hidroxilandrost-5-en-17-ona (II).

A una solución de 100 g de I en 1 lb de benceno y 2 l de MeOH, se le agregan 150 g de CuBr₂. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas y media y se filtró en caliente. Dos terceras partes del disolvente se evaporaron a presión reducida, la solución restante se disolvió en dos litros de benceno, un litro de agua y se agitó. La fase acuosa se extrajo con eter y las fracciones orgánicas lavadas con solución saturada de NaCl, Agua y secadas con Na₂SO₄. El producto se cristalizó de MeOH. Primera cristalización 47 g de II p.f. 172-175°. Segunda 30.6 g p.f. 173-174 y tercera 10.4 g p.f. 172-175°.

14 β -3 β -hidroxilandrost-5,15-dien-17-ona (III) y

3 β -hidroxilandrost-5,14-dien 17-ona (IV).-

90.7 g de la bromocetona II se disolvieron en 1.8 l. de dimetil acetamida y se le agregaron 133 g de LiBr y 115 g de Li₂CO₃. La mezcla se calentó a reflujo por tres y media horas en atmósfera de N₂, se enfrió y se vertió sobre 2.7 l de una solución al 20% de ácido acético. El producto se extrajo con una mezcla 1:1 benceno-éter y la fracción orgánica lavada con NaHCO₃ al 5%, agua y secada con Na₂SO₄.

El disolvente se evaporó a presión reducida dejando un residuo de 77.9 g.

Una muestra se purificó por cristalización fraccionada de acetona-hexano, aislándose, III, p.f. 205-210, la muestra analítica p.f. 216-217.5; $[\alpha]_D^{25} + 329$; IR (KBr) 2.88 (OH), 5.9 (C=O); D.O.R., C 0.0735 en dioxano, $[\phi]_{600} + 389$, $[\phi]_{510} + 584$, $[\phi]_{440} + 977$, $[\phi]_{390} + 1713$, "max" $[\phi]_{370} + 2647$, "inf" $[\phi]_{363} + 2413$, "max" $[\phi]_{353} + 2881$, "inf" $[\phi]_{345} + 1868$, "max" $[\phi]_{337} + 1965$, "inf" $[\phi]_{330} + 1090$, "max" $[\phi]_{322} + 1245$, "inf" $[\phi]_{316} + 934$; $[\phi]_{300} + 1713$. D.O.R. C 0.057 en ETOH, $[\phi]_{360} + 6929$, $[\phi]_{335} + 5939$, "inf" $[\phi]_{310} + 2969$, $[\phi]_{290} + 4949$, $[\phi]_{275} + 9404$, $[\phi]_{260} + 19799$, "max" $[\phi]_{242} + 40575$, $[\phi]_{228} 0.00$, $[\phi]_{225} - 9899$, $[\phi]_{215} - 4553$. RMN ($CDCl_3$) δ 7.81 (d,d,1, J = 6 y 2.5, H₁₅), 6.26 (d,d,1, J = 6 y 2.5, H₁₆), 5.43 (s, a, 1, H₆), 1.1 (s,3,CH₃ 18) 1 (s,3,CH₃ 19) UV max (ETOH) 228 (ϵ 8110). Anal. Calc para C₁₉H₂₆O₂: C, 79.50; H, 9.10 encontrado: C, 79.69; H, 9.15.

Acetato de 3 β -hidroxiandrost-5, 15-dien-17-ona (IIIb). 100 mg de IIIa se acetilaron por los métodos conocidos, p.f. 114-115° $[\alpha]_D^{25}$; IR (KBr) 5.79 (CH₃-C=O) 5.89 (C=O), 8.06 (CH₃-C=O) R.M.N. ($CDCl_3$) δ 7.8 (d,d,

1, J = 6 y 2.5; H₁₆), 6.26 (d,d,1, J = 6 y 2.5, H₁₅),
 5.43 (s, a, 1, H₆), 2.01 (s, 3, CH₃-C-), 1.1 (s, 3,
 0

CH₃¹⁸), 1 (s, 3, CH₃¹⁹). Anal. calc. para C₂₁H₂₈O₃:
 C, 76.7; H, 8.57. Encontrado: C, 76.79; H, 8.57.

De las aguas madres de III se aisló IV p.f. 167-168°;

IR (KBr) 5.76 (C = O), RMN (CDCl₃) δ 5.53 (s, A, 2,
 H₆ y H₁₅) 1.15 (s, 3, CH₃¹⁸), 1.1 (s, 3, CH₃¹⁹).

0.200 g de IV se acetilaron y la muestra analítica
 tuvo un p.f. 130-131.5 [α]_D²⁷ -55.4 (Reportado¹² p.f.
 130-132 [α]_D + 54).

Diacetato de 3β-17-dihidroxi androst- 5,14,16-Trien
 V.-

77.9 g del producto crudo de la dehidrobromación se
 disolvieron en 1 060 ml de acetato de isopropenilo,
 1 060 ml de anhídrido acético y se le agregaron 31.5
 g de ácido, p-toluen sulfónico. La mezcla se calentó
 a reflujo durante cuatro horas, se vertió sobre hie-
 lo y se agitó durante una hora. La mezcla se extrajo
 con éter y la fase orgánica se lavó con sol. al 5%
 de NaHCO₃, agua y se secó con Na₂SO₄. Después de eva-
 porar el disolvente a presión reducida se cristalizó
 de MeOH. La primera cristalización dio 45.3 g de V -

p.f. 151-154. Segunda 12.0 g, p.f. 151-153 y la tercera 2.22 g p.f. 153-154.5. La muestra analítica p.f. 154.5-156.5 $[\alpha]_D = +119.1$, UV máx (ETOH 95%) 2.68 m (6 774). IR (KBr) 5.71 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$) 5.78 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 8.02 ($\text{CH}_3\text{-C=O}^3$); 8.3 ($\text{CH}_3\text{-C=O}^{17}$). R.M.N. δ 6 (d, 1, $J = 2.1$, H_{15}), 5.8 (d, a, 1, $J = 2.1$, H_{16}), 5.45 (d, a, 1, $J = 2$, H_5) 2.18 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-C=O-17}$) 2.01 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-O-4}$), 1.11 (s, 3, CH_3^{19}). Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 74.56; H, 8.16, encontrado: C, 74.47; H, 8.11.

Acetato de 14 β -fluor-3 β -androst,5,15-dien-17-ona. VI y Acetato de 3 β , 14 dihidroxiandrost-5,15-dien-17-ona VII.

A una solución de 15 g de V en 760 ml de THF y 380 ml de H_2O se le barboteó durante 50 minutos FCIO_3 . El exceso del reactivo se eliminó pasándole una corriente de N_2 y la mayoría de THF se destiló bajo presión reducida. El residuo se extrajo con éter, se lavó con NaHCO_3 al 5%, H_2O y se secó sobre Na_2SO_4 . El extracto etéreo se evaporó a sequedad (15.5 g) y se purificó por cromatografía, sobre una columna de 300 g de Florisil.

De las fracciones de Benceno, Benceno-eter 1% se aislaron 5.02 g de VI, que por cristalización de hexano se obtuvo 2.5 g p.f. 109-111, segunda cristalización 1.904 g p.f. 108-111°. La muestra analítica tuvo un p.f. 113.5-114.5°. $[\alpha]_D + 111.2$. IR (KBr) 5.79 (CH₃-C=O), 5.83 (C=O), ORD C 0.060 dioxano

$[\phi]_{589} + 293$, $[\phi]_{487} + 741$, $[\phi]_{350} + 5040$,
 $[\phi]_{370} + 4377$, $[\phi]_{355} + 2994$ $[\phi]_{342} 0$, $[\phi]_{335}$
 - 2400, $[\phi] - 2259$. D.O.R.; CO.0619 en ETOH:

$[\phi]_{360} + 6706$, $[\phi]_{340} + 2233$, $[\phi]_{333} 0.00$,
 $[\phi]_{320} - 3353$, "min" $[\phi]_{310} - 4469$ $[\phi]_{260}$
 - 1676, $[\phi]_{240} 0:00$, "max" $[\phi]_{212} + 32415$, $[\phi]_{200}$
 + 11177, R.M.N. (CDCl₃) δ 7.63 (d, d, 1, J = 6 y 3, H₁₅), 6.36 (d, d, 1, J = 6 y 2.5, H₁₆), 5.5 (s, a, 1, H₆), 4.6 (s, a, 1, H₃), 2.01 (s, 3, CH₃-C=O), 1.13 (d, 3, J = 4.5, CH₃¹⁸), 1.05 (s, 3, CH₃¹⁹). Anal. calc. para C₂₁H₂₇FO₃: C, 72.80; H, 7.85; F, 5.48%. Encontrado, C, 72.96; H, 7.97; F, 5.55.

De las fracciones más polares (eter de petróleo 90% - Acetona 10%) se eluyó 0.835 g de VII p.f. 162-163. La muestra analítica tuvo un p.f. 165-166° $[\alpha]_D + 115.9$.

I.R. (KBr) 2:88 (OH) 5.77 (CH₃-C=O), 6.25 (C=O) D.O.R. CO.060 dioxano, $[\phi]_{600} + 228$, $[\phi]_{540} + 342$, $[\phi]_{470}$
 + 456 $[\phi]_{380} + 2168$, "Inf" $[\phi]_{377} + 1599$, "max"
 $[\phi]_{361} + 2054$ 0.000, $[\phi]_{340} - 570$, $[\phi]_{330} - 2283$,
 "min" $[\phi]_{310-320} - 3139$, $[\phi]_{290} - 2853$. D.O.R.,

C 0.040 en ETOH: $[\alpha]_{360} + 6.788$, $[\alpha]_{340} + 2.545$,
 $[\alpha]_{334} 0.00$, $[\alpha]_{310-290} - 8.495$, "min" $[\alpha] - 14.442$,
 $[\alpha]_{246} 0.00$, $[\alpha]_{230} + 0.45821$, "max" $[\alpha]_{224} +$
 57.701 , $[\alpha]_{209} 0.00$ $[\alpha]_{200} 5.430$ b.

R.M.N. (CDCl₃) δ 7.65 (d, 1, J = 6, H₁₅), 6.08 (d,
 1, J = 6 cp, H₁₆), 4.6 (s, a, 1, H₆), 2.01 (s, 3,
 CH₃-C=O), 1.1 (s, 3, CH₃¹⁸), 1.03 (s, 3, CH₃¹⁹).

Anal. calc. para C₂₁H₂₈O₄: C, 73.22; H, 8.19. Encon-
 trado: C, 73.35; H, 8.26.

Acetato de 14 β -fluoro androst-5-en-17-ona (VIII).-
 10.2 g de VI (MP 109-111) se disolvieron en 250 ml
 de dimetoxi etano (reclén destilado) y se agregaron
 2 g de Paladio al 10% sobre Carbonato de Calcio.
 La suspensión se hidrogenó a temperatura ambiente y
 a presión atmosférica. Después de que se absorbió
 una mol de hidrógeno, la reacción se suspendió y se
 filtró. Una vez realizado el trabajo usual, el pro-
 ducto se cristalizó de Acetona-hexano, primera cris-
 talización 6.2 g p.f. 134-135° de las aguas madres -
 se obtuvieron 2 g p.f. 121-126°. La muestra analíti-
 ca tuvo un p.f. 139.5-141° $[\alpha]_D + 6$. IR (KBr) 5.71
 (CH₃-C=O) 5.76 (C=O), 8.03 (CH₃-C-O). R.M.N. (CDCl₃)

5.4 (s, a, 1, H₆) 4.58 (s, a, 1, H₃) 2.01 (s, 3, CH₃-C=O) 1.1 (d, 3, J = 1.6, CH₃-18) 1.05 (s, 3, CH₃-19).
 Anal. Calc. para C₂₁H₂₉F₃O: C, 72.38; H, 8.39; F, 5.45.
 Encontrado: C, 72.14; H, 8.55; F, 5.61.

14 β -fluoro-3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona.-

20 g de VIII se disolvieron en 750 ml de MeOH y se le agregaron 11.6 ml de ácido clorhídrico. La solución se dejó reposar durante veintitrés horas a temperatura ambiente. Después de ese período se agregaron 12.12 g de acetato de sodio y 180 ml de H₂O, y la mayoría del disolvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo cristalino se le agregó CH₂Cl₂ y a la fase orgánica se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄. La cristalización del producto se llevó a cabo en MeOH. La primera cristalización 11.03 g p.f. 195-196.5°, la segunda, 3.58 g p.f. 191-194° y la tercera 1.85 g p.f. 182-190°. La muestra analítica p.f. 197-200 [α]_D + 9.6. IR (KBr) 2.84 (OH), 5.73 (C=O). R.M.N. (CDCl₃) δ 1.11 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18), 1.05 (s, 3, CH₃-19). Anal. Calc. para C₁₉H₂₇F₂O: C, 74.47; H, 8.88; F, 6.20. Encontrado: C, 74.62; H, 9.18; F, 6.31%.

14 β -fluoro-androst-4-en-3,17-dione (X).-

2X (5.5 g de X se disolvieron en 821 ml de acetona y se enfriaron en un baño de hielo. Se le agregaron 7.4 ml del reactivo de Jones y la solución se agitó por dos minutos, se añadieron tres ml de ETOH y la mezcla de reacción se vertió sobre seis litros de H_2O - hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se lavó tres veces con H_2O y una vez con solución saturada NaCl. (Por comodidad dicha oxidación se llevó a cabo en dos lotes). El disolvente se evapora bajo presión reducida dejando como residuo (de las dos reacciones) 10.5 g.

El producto crudo se suspendió en 800 ml de MeOH y se le adicionaron 9.5 ml de HCl conc. La solución se agitó durante 15 ml en atmósfera de N_2 . Se le agregaron 12.75 g de acetato de sodio y el disolvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo se le agregó eter y H_2O , la fase orgánica se lavó con una solución al 5% de $NaHCO_3$, H_2O y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase etérea dejó después de evaporar a sequedad - 9.47 g.

El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna de 275 g de florisil. Las fracciones de

eter de petróleo-acetona 7 a 10% eluyeron 7.2 g, que por cristalización de acetona-hexano dieron 5.54 g - de X p.f. 153-156 y de las aguas madres 0.648 g p.f. 149-151.5. La muestra analítica tuvo un p.f. 158.5-160 $[\alpha]_D^{20} + 140.6$. U.V. máx. (ETOH 95%) 239 m μ (ϵ 15 801). IR 5.72 μ (C=O₁₇) 5.98 (C=C-C=O) R.M.N. (CDCl₃) δ 5.78 (s, a, 1, H₄), 1.23 (s, 3, CH₃-19), 1.13 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18). Anal. Calc. para C₁₉H₂₅F₂O: C, 74.96; H, 8.28; F, 6.24. Encontrado: C, 75.17; H, 8.09; F, 6.20.

14 β -fluor-17 α -hidroxilandrost-4-en-3-ona (XII).- 5.47 g de la dicetona IX se disolvieron en 650 ml de MeOH y se enfriaron en un baño de hielo. Se agregaron 2.16 g de NaBH₄ y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante veintidós horas. Después de ese período se le agregaron 5 ml de ácido acético y la mayoría del disolvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se le agregó H₂O. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, H₂O y se secó con Na₂SO₄. El residuo que quedó al evaporar (5.4 g) mostró en su espectro de infrarrojo bandas muy pequeñas en 5.72 y 5.98 μ . El residuo

(5.4 g) se disolvió en 270 ml de benceno anhidro y se le agregaron 5.5 g de isopropóxido de aluminio y 20 ml de acetona. La solución se dejó reposar durante veinticuatro horas a temperatura ambiente y se lavó con HCl 2N, H₂O, secado con Na₂SO₄ y el benceno evaporado bajo presión reducida. El producto parcialmente cristalino (5.1 g) se purificó por cromatografía, usando 150 g de florisil. Las fracciones eter de petróleo-acetona 8 a 10% eluyeron 2.8 g de XII, que por cristalización de Acetona-hexano dieron 2.6 g de XII p.f. 150^{desc.} La muestra analítica tuvo un p.f. 160-162. $[\alpha]_D^{25} = +98.7$. U.V. máx. (ETOH 95%) 240 m μ (ϵ 15 872). IR (KBr) 2.85 (OH), 6.01 (C=O), 6.20 (C=C). R.M.N. (CDCl₃) δ 5.76 (s, a, 1, H₄), 1.21 (s, 3, CH₃-19), 1.1 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18).

Acetato de 14 β -fluoro-17 α hidroxiandroster-4-en-3 ona (XIII).-

200 mg de XII se acetilaron en piridina anhidro acético. Después de varias cristalizaciones de eter-eter de petróleo 0.036 g de XIII se aislaron p.f. 111.5-112.5° IR (KBr) 5.74 (CH₃-C=O), 5.98 (C=C-C=O) R.M.N. (CDCl₃) δ 5.75 (s, 1, H₄), 5.13 (t, 1, J = 6y

8, H₁₇), 2.03 (s, 3, CH₃-C=O), 1.21 (s, 3, CH₃-19)
1.06 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18).

Acetato de -16 α -bromo-3-hidroxiestra-1,3,5 (10)
-triaen-17-ona (XV).-

Una suspensión de 40 g de K₂CO₃ y 60 g de XIV en 3 l de CCl₄ se agitó a -8-(.3)°C y se le agregó una mol equivalente de Br₂ en 1.5 l en un período de treinta minutos. La suspensión se vertió sobre agua que contenía una pequeña cantidad de bisulfito de sodio. La mezcla se extrajo y la fase orgánica lavada con solución acuosa de NaHCO₃ al 5%, H₂O y se secó con Na₂SO₄. El residuo se cristalizó de MeOH dando 46.08 g de XV, p.f. 164-173.

Las aguas madres se acetilaron en medio ácido y después del procedimiento conocido se aislaron 5.9 g de XV p.f. 161-169.

Acetato de -3-hidroxiestra-1,3,5 (10),14-tetraen-17-ona (XVI) y Acetato de 14 -3 hidroxiestra-1,3,5, (10),15-tetraen-17-ona (XVII).-

Una suspensión de 1 g de XV, 1.5 g de LiBr, 1.35 g de Li₂CO₃ en .25 ml de DMA se calentaron a reflujo durante tres y media horas en atmósfera de N₂. Des -

pués de enfriar se vertió sobre .25 ml de una solución al 20% de ácido acético, el producto se extrajo con eter y la fase etérea se lavó con NaHCO_3 al 5%, H_2O y se secó. El residuo 0.879 obtenido después de evaporar el disolvente a presión reducida, se purificó utilizando una columna con 30 g de sílica gel. Eter de petróleo acetona (3 a 4%) eluyeron 0.320 g de XVI, que por cristalización de acetona-hexano dieron 0.266 g de XVI p.f. 141-142, muestra analítica p.f. 141.5-142.5°. $[\alpha]_D^{30} + 255$; IR (KBr) 5.68 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 5.76 (C=O), R.M.N. (CDCl_3) δ Ca 7 (m, 3, arom), 5.65 (s, a, 1, H_{15}), 2.26 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-C=O}$) 1.16 (s, 3, CH_3). Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 77.41; H, 7.09; Encontrado: C, 77.50; H, 7.09.

De las fracciones más polares (eter de petróleo - acetona 5 a 6%) se aisló 0.310 g de un producto aceitoso que por cristalización de acetona-hexano dio 0.135 g de XVII p.f. 123-125. Muestra analítica p.f. 125.5-126, $[\alpha]_D^{30} + 420$. IR (KBr) 5.68 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 5.75 (C=O) U.V. máx (ETOH) 280 $m\mu$ (ϵ 2 100), 222 (13 400). O.R.D. CO_2 en dioxano, $[\phi]_{600} + 682$, $[\phi]_{530} + 828$, $[\phi]_{430} + 1 413$, $[\phi]_{380} + 2 437$,

"max" $[\phi]_{358} + 3\ 119$, "inf" $[\phi]_{347} + 2\ 924$, "max" $[\phi]_{342} + 3\ 022$, $[\phi]_{320} + 2\ 524$, $[\phi]_{290} + 4\ 191$.
 O.R.D. C.O.046 C.O.046 en ETOH, $[\phi]_{360} + 6\ 712$,
 $[\phi]_{300} + 7\ 384$, $[\phi]_{250} + 32221$, "max" $[\phi]_{237} + 4\ 291$, $[\phi]_{219} 0.00$ $[\phi]_{210} - 6\ 712$. R.M.N. (CDCl₃)
 7.6 (d, d, 1, J = 6 y 2.5, H₁₅) Ca 7 (m, 3 aromáticos), 6.21 (d, d, 1, J = 6 y 2, H₁₆), 2.26 (s, 3, CH₃-C=O) 1.15 (s, 3, CH₃-18).

De una reacción a escala preparativa de 51 g de XV, se aislaron 20.1 g de XVI y 9.8 g de XVII.

Diacetato de -3,17-dihidroxiestro-1,3,5(10),14,16-pentaen (XVIII).-

20 g del producto crudo XVI se disolvieron en 240 ml de acetato de isopropenilo y 240 ml de anhídrido acético. Se le agregaron 8 g de ácido P-toluen sulfónico y se siguieron los mismos pasos descritos en la serie del androstano (pag.). Cristalización del residuo con MeOH dieron 18.6 g de (XVIII) p.f. 149-150.5, de las aguas madres se aislaron 2.149 g p.f. 143-146. Muestra analítica p.f. 151-152.5°.
 $[\alpha]_D^{30} + 263$. U.V. máx (95% ETOH) 268 m μ (ϵ 14 800).
 IR (KBr) 5.68 (CH₃-C=O), 8.3 (CH₃-C=O). R.M.N. -

(CDCl_3) δ , Ca 7 (M, 3, aromáticos), 6.13 (d, 1, J = 2.5, H_{15}) 5.83 (d, a, 1, J = 2.5, H_{16}), 2.26 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-C}$ -3), 2.20 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-C=O}$ -17), 1.1 (s, 3, CH_3 -18).
 Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 75.00; H, 6.81. Encontrado: C, 75.02; H, 6.88.

Una reacción se llevó a cabo en forma similar, utilizando 9.8 g de XVII y después de cristalizar de MeOH se obtuvieron 9.4 g de XVIII p.f. 147-150.

Acetato de 14 β -fluoro-3-hidroxiestra-1,3,5(10)15-tetraen-17-ona (XIX) y Acetato de -3, 14 β -dihidroxiestra-1,3,5,(10),15-tetraen-17-ona (XX).-

23.3 g de XVIII se disolvieron en 165 ml de THF y 580 ml de H_2O . Se barboteó una corriente de FCIO_3 durante cincuenta minutos y se siguieron los mismos pasos descritos anteriormente en la serie del androstano (pag.). 22.9 g del producto crudo se purificaron por cromatografía en columna, usando una columna de 650 g de florisil.

Las fracciones de eter de petróleo-acetona (3 a 5%) eluyeron 1019 g de XIX que por cristalización de acetona-hexano dieron 7.95 g de XIX p.f. 103-109. Muestra analítica p.f. 112.5-113.5°. $[\alpha]_D^{28} + 265$.

IR (KBr) 5.68 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 5.81 (C=O). D.O.R. C 0.094

en dioxano, $[\phi]_{600} + 450$, $[\phi]_{480} + 831$, $[\phi]_{380} + 2\ 495$, "max" $[\phi]_{367} + 2\ 738$, $[\phi]_{340} + 1\ 005$,

$[\phi]_{329} 0.00$, "min" $[\phi]_{315} - 381$, $[\phi]_{303} 0.00$,
"max" $[\phi]_{300} + 138$ $[\phi]_{290} + 69$, D.O.R. C. 0.037

en ETOH, $[\phi]_{600} + 304$, $[\phi]_{530} + 695$, $[\phi]_{490} \pm$
956, $[\phi]_{410} + 2\ 260$, "inf" $[\phi]_{370} - 4\ 433$, "max"

$[\phi]_{362} + 5\ 302$, "inf" $[\phi]_{355} + 5\ 041$, $[\phi]_{327}$
0.00, "min" $[\phi]_{310} - 1\ 564$, $[\phi]_{300} - 1\ 043$ $[\phi]_{290}$

0.00, "max" $[\phi]_{278} + 1\ 912$, "inf" $[\phi]_{275} + 1738$,

"max" $[\phi]_{270} + 1825$, $[\phi]_{220} + 43\ 464$. R.M.N. (CDCl_3)

$\int 7.5$ (d, d, 1, J = 6 y 3.5, H_{15}), 7 (m, 3, aromáti-

cos) 5.4 (d, d, 1, J = 6 y 2.4, H_{16}), 2.26 (s, 3,

$\text{CH}_3\text{-C=O}$), 2.26 (s, 3, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 1.17 (d, 3, J = 3.5;

$\text{CH}_3\text{-18}$).

Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_3$: C, 73.19; H, 6.39; F, 5.78.

Encontrado: C, 72.88; H, 5.34; F, 6.02.

El material eluido con eter de petróleo-acetona 15%,

después de cristalizar de acetona-hexano dio 0.486 g

de XX p.f. 170-170.5. Muestra analítica p.f. 177.5-178,

$[\alpha]_D^{29} + 240$. IR (KBr) 3.05 (OH), 5.65 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$) 5.87

(C=O), D.O.R. C. 0.067 en dioxano $[\phi]_{600} + 459$.

$[\alpha]_{520} + 676$, $[\alpha]_{380} + 2464$, "max" $[\alpha]_{370} + 2754$ "inf" $[\alpha]_{365-360} + 2705$, $[\alpha]_{340} + 918$,
 $[\alpha]_{334} 0.00$, "min" $[\alpha]_{313} - 1304$, $[\alpha]_{290} - 773$
 D.O.R. C. 0.036 en ETOH, $[\alpha]_{600} + 887$, $[\alpha]_{500} + 1579$, $[\alpha]_{450} + 2120$ $[\alpha]_{400} + 3195$, "max" $[\alpha]_{357} + 6036$, $[\alpha]_{327} 0.00$, "min" $[\alpha]_{320} - 4261$, "inf" $[\alpha]_{310} - 3906$, "min" $[\alpha]_{300} - 4261$ "inf" $[\alpha]_{280} - 3906$, "min" $[\alpha]_{259} - 12073$, $[\alpha]_{246} 000$, $[\alpha]_{221} + 78122$. R.M.N. (CDCl_3) δ 7.41 (d, 1, J = 6, H₁₅), Ca 7 (m, 3, aromáticos) 6.3 (d, 1, J = 6, H₁₆) 2.03 (s, 1, O-H), 2.26 (s, 3, CH₃-C=O), 1.11 (s, 3, CH₃).
 Anal. Calc. para C₂₀H₂₂O₄: C, 73.64; H, 6.74. Encontrado: C, 73.61; H, 6.82.

Acetato de 14 β -fluoro-3-hidroxiestra-1,3,5 (10)-trien-17-ona (XXI).-

5.3 g de XIX (p.f. 103-109) se hidrogenaron a presión atmosférica con 1.05 g de paladio sobre carbón al 10% en 135 ml de dimetoxietano recién destilado. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se filtró sobre una pequeña columna de aluminio, utilizando

benceno-eter de petróleo 1:3. Después de evaporar el disolvente, el residuo se cristalizó de acetona-hexano y se aislaron 3.66 g de XXI p.f. 141-144° y de las aguas madres 0.66 g p.f. 134-137. Muestra analítica p.f. 147-148° $[\alpha]_D^{25} + 116$. IR (KBr) 5.68 (CH₃-C=O), 5.75 (C=O). R.M.N. (CDCl₃) δ Ca 7 (m, 3, aromáticos), 2.26 (s, 3, CH₃-C=O) 1.13 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18). Anal. Calc. para C₂₀H₂₃F₃O₃: C, 72.75; H, 6.96; F, 5.75. Encontrado: C, 72.67; H, 7.00; F, 5.85.

14 β -Fluoro-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXII).-

1.3 g de XXI se disolvieron en 40 ml de ETOH y se le agregaron 2.2 ml de HCl Conc. La solución se calentó a reflujo por una hora, se virtió sobre agua y se extrajo con eter. Después de las operaciones usuales el residuo se cristalizó de benceno, aislándose 0.88 g de XXII p.f. 183° (desc.), de las aguas madres se aislaron 0.155 g p.f. 178° (desc.). Muestra analítica p.f. 183° (desc) $[\alpha]_D^{27} + 139$. IR (KBr) 3.05 (OH), 5.75 (C=O-17). R.M.N. (CDCl₃) δ Ca 7 (m, 3, aromáticos), 5.5 (s, a, 1, OH, intercambia con D₂O), 1.13 (d, 3, J = 1.1, CH₃-18). Anal. Calc. para

$C_{18}H_{21}FO_2$: C, 75.02; H, 7.28; F, 6.59. Encontrado:
C, 75.16; H, 7.47; F, 6.80.

14~~9~~-Fluoro-3,17~~α~~-dihidroxiestra-1,3,5,(10)-tieno
(XXIII).-

2.18 g de XXI se disolvieron en 300 ml de ETOH enfriado en un baño de hielo y se le agregaron 1.1 g de $NaBH_4$. La solución se dejó reposar por veintitrés horas a temperatura ambiente y se le agregaron 2 ml de ácido acético. La mayoría del disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se virtió sobre hielo y se extrajo con eter. Después del trabajo usual se aislaron 2.2 g del producto crudo, que por cristalización de MeOH dio 1.028 g de XXIII, p.f. 151^{desc.} Muestra analítica p.f.

159^{desc.} $[\alpha]_{28}^D + 70.7$. IR (KBr), 3.05 (OH). R.M.N. ($CDCl_3$) δ Ca 7 (m, 3, aromáticos) 5.4 (m, 1, OH-3, se intercambia con D_2O), 4.33 (t, 1, J = 8 y 7, H-17), 1.65 (s, 1, OH-17, se intercambia con D_2O), 1.11 (d, 3, J = 1.6, CH_3 -18). Anal. Calc. para $C_{18}H_{23}FO_2$: C, 74.50; H, 7.92; F, 6.54. Encontrado: C, 74.35; H, 7.80; F, 6.80.

Diacetato de-14 β -fluoro-3,17 α -dihidroxiestra-1,3,5,(10)-tetraen. XXIV.-

Las aguas madres del producto descrito anteriormente se vertieron sobre hielo y se extrajo con eter. La solución etérea se evaporó a sequedad, quedando un residuo de 1.2 g.

Después de acetilarlo se cristalizó de acetona-hexano 0.564 mg, p.f. 127-130°. Muestra analítica p.f. 136-137 $[\alpha]_D^{31} + 48^\circ$ IR (KBr), 5.7 (CH₃-C=O-17), 5.81 (CH₃-C=O-3). RMN (CDCl₃) δ Ca 7 (m, 3, aromáticos), 2.26 (s, 3, -CH₃-C=O-3), 2.06 (s, 3, CH₃-C=O-17), 1.06 (d, 3, J = 1.5, CH₃-18). Anal. Calc. para C₂₂H₂₇FO₄: C, 70.61; H, 7.21; F, 5.07. Encontrado: C, 70.60; H, 7.40; F, 5.17.

20 mg del producto XXIII puro se acetilaron y su IR y RMN fueron idénticos al producto obtenido de las aguas madres y el punto de fusión mixto no dio de presión.

Acetato de 14 β -Cloro-3-hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona.-

3 ml de una solución 0.1 N de NaHCO₃ saturada con Cl₂ a 0° se vertió sobre una solución, agitada con

agitador magnético, de 0.5 g de XVIII en 20 ml de acetona. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con eter, después del trabajo usual se aislaron .442 g, que cristalizado de Acetona-hexano dieron 0.183 g de XXV p.f. 103-108 g 0.100 g p.f. 104-107. Muestra analítica p.f. 108-109° $[\alpha]_D^{30} + 110$. IR (KBr) 5.7 (CH₃-C=O) 5.8 (C=O-17). D.O.R. C, 0.088 en dioxano, $[\phi]_{600} + 252$, $[\phi]_{500} + 330$, $[\phi]_{400} + 700$, "max" $[\phi]_{385} + 894$, "inf" $[\phi]_{370} + 778$, $[\phi]_{360} + 564$, "inf" $[\phi]_{355} + 389$, $[\phi]_{340} 0.00$, $[\phi]_{330} - 214$ "inf" $[\phi]_{310} - 467$, 290 290 - 583, D.O.R. C.0.033 en ETOH, $[\phi] + 514$, $[\phi]_{410} + 1 234$, $[\phi]_{390} + 1 594$, $[\phi]_{380} + 1 748$, "max" $[\phi]_{370} + 1 851$, $[\phi]_{331} 0.00$, $[\phi]_{300} - 1 542$, "inf" $[\phi]_{280} - 2 468$, $[\phi]_{277} - 4 834$, "min" $[\phi]_{240} - 3 085$, $[\phi]_{238} 0.00$, $[\phi]_{230} + 51 431$, $[\phi]_{212} + 98 749$.

R.M.N. (CDCl₃) δ 7.48 (d, 2, J = 6, H-15), 7 (m, 3, aromáticos) 6.3 (d, 3, J = 6, H-16), 2.26 (s, 3, CH₃-C=O), 1.36 (s, 3, CH₃-18). Anal. Calc. para C₂₀H₂₁ClO₃: C, 69.74; H, 6.09, Cl, 10.27. Encontrado: C, 69.79; H, 6.14; Cl, 10.57.

Acetato de 14 β -Bromo-3-hidroxiestra-1,3,5,(10),15-tetraen-17-ona XXVI.-

A una solución de 0.5 g de XVIII en 20 ml de EtOH con agitación, se le añadieron 3 ml de una solución 0.1 N de NaHCO₃ saturada con Br₂. La mezcla se calentó a 50° y se vertió sobre agua, se extrajo con éter y después del trabajo usual el residuo (0.463 g) se cristalizó de benceno-hexano dando 0.203 g de XXVI p.f. 135-138 mas 0.179 g p.f. 131-138. El producto cristalino se disolvió en benceno y se pasó por una pequeña columna de sílica gel. Muestra analítica p.f. 147-148° $[\alpha]_{589}^{30}$ - 36.4, $[\alpha]_{578}^{30}$ - 39.6, $[\alpha]_{546}^{30}$ - 51.2, $[\alpha]_{430}^{30}$ - 155.5, $[\alpha]_{365}^{30}$ 0.00. IR (KBr) 5.7 (CH₃-C=O) 5.85 (C=O-17).

R.M.N. (CDCl₃) δ 7.63 (d, 1, J = 6, H₁ - 15), Ca 7 (m, 3, aromáticos), 6.2 (d, 2, J = 6, H-16), 2.26 (s, 3, CH₃-C=O), 1.41 (s, 3; CH₃-18).

Anal. Calc. para C₂₀H₂₁BrO₃: C, 61.74; H, 5.39; Br, 20.53. Encontrado: C, 61.56; H, 5.53; Br, 20.73.

CONCLUSIONES

- 1.- Los productos II, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII, XIII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV y XXVI no habían sido preparados.
- 2.- Todos los productos obtenidos a partir de los acetatos de enol (V y XVIII) presentaron configuración relativa en C-14.
- 3.- El efecto de Cotton de la transición n-^{*} del cromóforo ¹⁵-17-ceto depende de la configuración de C-14 y su magnitud varía de acuerdo a la refractividad específica del sustituyente en C-14.
- 4.- El desplazamiento químico del metilo angular C-18 se ve fuertemente influenciado por la estereoquímica del sustituyente en C-14 y el volumen atómico del sustituyente afectó el desplazamiento de los mismos, debido al efecto de anisotropía de la susceptibilidad magnética, hecho que permitió comprobar la estereoquímica en C-14.
- 5.- La estereoquímica del producto de reducción de la cetona en C-17 al alcohol correspondiente,

depende de la estereoquímica en C-14.⁺

- 6.- El desplazamiento químico del metilo angular en C-18 no se vio muy afectado cuando se obtiene el acetato del alcohol en C-17 y este alcohol tiene una configuración relativa.

+ Tal y como St. Andre y colaboradores¹² ya habían descrito.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J. Fried y E.F. Sabo. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1 455 (1954).
- 2.- a) R.B. Gabbard y E.V. Jensen. *J. Org. Chem. Soc.* 23 | 406 (1958)
b) S. Nakanishi, R.L. Morgan y E.V. Jensen. *Chem. Ind.* 1-136 (1960).
c) S. Nakanishi y E.V. Jensen. *J. Org. Chem. Soc.* 27, 702 (1962).
- 3.- J. Pataki y E.V. Jensen. *Abstracts of Papers, Second, International Congress on Hormonal Steroids* May 23-28 1966, Milan, Italy p.220. J. Pataki y R. Wlos. *Steroids*. 11, 225 (1968).
- 4.- Fieser y Fieser. *Reagents for Organic Synthesis*
- 5.- Fieser y Fieser. *Select Topics in Advanced Organic Chemistry*.
- 6.- V. Grakauskas. *J. Org. Chem. Soc.* Vol. 34, 2 835, | 1969.
- 7.- *Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol. 9 pág. 598.
- 8.- J. Kochi. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5 274 (1955).
- 9.- E.R. Glazier. *J. Org. Chem. Soc.* 27, 2 937 (1962).
- 0.- D.K. Phillips et al. *J. Med. Chem.* 11, 926 (1968)
- 11.- F. Sondheimer, S. Burstein y R. Mechoulam. *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3209 (1960)
- 12.- A.F. St. André et al. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5 506 (1962).
- 13.- C.E. Iman, R.E. Oesterling y E.A. Tyozkowski. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 52 867. 1958.
- 14.- C.E. Iman, R.E. Oesterling y E.A. Tyozkowski. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6 533. 1958.

- 15.- Catalogo de la Pensalt.
- 16.- S. Nakanishi, Ken-Ichi Morita y E.V. Jensen
Am.Joc. 81, 5 259. 1959.
- 17.- B.M. Bloom V.V. Bogert y R. Pinson Jr.
Chem.Ind. 1 319. 1959.
- 18.- Maskin. Tesis doctoral. Universidad de Chicago
- 19.- W.A. Sheppard. Tetrahedron Letters 2, 83, 1969
- 20.- Y. Kawazoe, Y. Sato, T. Okamoto y K. Tsuda
Chem.Pharm.Bull 11, 328 (1963).
- 21.- P. Crabbé, E.A. Azpertia y C. Djerassi. Bull.
Soc.Chem. Belg. 70, 168 (1961)
- 22.- R.K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland y A.
Wettslein. Helv. Chim.Acta. 44, 179 (1961)
- 23.- N.S. Leeds et al. J.Am.Chem.Soc. 76, 2 943
(1954).
- 24.- W.S. Johnson y W.F. Johns. J.Am.Chem.Soc. 79,
2 005 (1957)
- 25.- J. Fishman y N.E. Biggerstaff. J.Org.Chem.Soc.
23, 1 190 (1958)
- 26.- P. Westerhof, J. Hartog y J. Halkes. Recuil des
traux Chimiques. des Pays-Bas T.84-N° 7. 1965.
pág. 863.
- 27.- A. Mosconitz. Chp. 12 en C. Djerassi. Optical
Rotatory Dispersion. McGraw-Hill.
- 28.- O.R.D. y D.C. en Org.Chem. P. Crabbé.
- 29.- P. Crabbé, A. Cruz y J. Iriarte. Chem. e Ind.
1 522 (1967).
- 30.- P. Crabbé, A. Cruz y J. Iriarte. Canad.J.Chem.
46, 349 (1968)
- 31.- C. Djerassi, R. Riniker y B. Riniker. J.Am.Chem.
Soc. 78, 6 377 (1966)

- 32.- M. Gorodetsky y Y. Mazur. J. Am. Chem. Soc. 90, 6 541, (1968).
M. Gorodetsky y Y. Mazur. J. Am. Chem. Soc. 92, 1 094, 1970
- 33.- Hand book of Chemistry 8th Ed. p. 1 421
- 34.- C. Djerassi, I. Fornaguera y O. Mancera. J. Am. Chem. Soc. 81 2 383 (1959).
- 35.- J.N. Shoolery y M.T. Rogers. J. Am. Soc. 80, 5 121, (1958)
- 36.- R.F. Zürcher. Helv. Chim. Acta. 44, 1 380 (1961)
- 37.- R.F. Zürcher. Helv. Chim. Acta. 46, 2 054 (1963)
- 38.- Bhacca y Williams. Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry, pág. 14.
- 39.- Y. Kawazoe, Y. Sato, M. Natsume, H. Hasegawa, T. Okamoto y K. Tsuda. Chem. Pharm. Bull (Tokio) 10, 338, 1962.
- 40.- Y. Kondo, T. Takemoto y K. Yasuda. Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 12, 976, 1964.
- 41.- a) A.D. Cross y P.W. Landis. J. Am. Chem. Soc. 84, 1 736 (1962)
b) A.D. Cross y P.W. Landis. Ibidem 86, 4 005 (1964)
c) A.D. Cross, J. Am. Chem. Soc. 86, 4 012 (1964)
- 42.- P.A. Diassi, J. Fried, R.M. Palmere y P.A. Principe. International Congress on Hormonal Steroids. Milan, Italy, May 1962
- 43.- Utilizando modelos a escala se midió el ángulo formado entre el sustituyente 12 y el metilo en C-18 siendo éste de 150°
- 44.- Los microanálisis fueron realizados por el Sr. J. Alicino (U.S.A.). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Buchi, y no están corregidos. Las rotaciones se hicieron en un polarímetro Perkin Elmer, empleando cloroformo como disolvente. Los espectros de absorción en el ultravioleta

(UV) se determinaron con un espectrofotómetro Carry 11. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron con un espectrofotómetro Perkin Elmer 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un espectrómetro analítico A-60, utilizando tetrametil silano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Los espectros de dispersión óptica rotatoria (D.O.R.) se determinaron en un aparato Carry.