

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE ADICION DE DIHALOCARBONOS
SOBRE SISTEMAS DIENICOS

TESIS

que presenta

ARTEMISA ROMERO MARTINEZ

para obtener el grado de

QUIMICO

1972

8

4

6



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

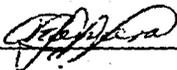
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

JURADO ASIGNADO	PRESIDENTE	DR. HELIO FLORES RAMIREZ
ORIGINALMENTE	VOCAL	DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES
SEGUN EL TEMA	SECRETARIO	DR. GABRIEL SIADE BARQUET
	1er. SUPLENTE	MA. CRISTINA ROCK FERNANDEZ
	2do. SUPLENTE	Q. YOLANDA CABALLERO ARROYO

SITIO DONDE SE DESARROLLO LA TESIS: DIVISION DE ESTUDIOS
SUPERIORES DE LA
FACULTAD DE QUIMICA,
U. N. A. M.

SUSTENTANTE: ARTEMISA ROMERO MARTINEZ



ASESOR DEL TEMA: DR. GABRIEL SIADE BARQUET



A WILLY

a todas las personas que colaboraron
en el desarrollo de esta tesis, en -
especial al Dr. Gabriel Siade B. por
sus valiosas indicaciones.

C O N T E N I D O

1.-	INTRODUCCION	1
2.1.	PARTE TEORICA	2
2.2.	SINTESIS DEL ACETATO DE 5 α -ANDROST-14-16 DIEN-17-OL	16
3.-	PARTE EXPERIMENTAL	19
4.-	CONCLUSIONES	28
5.-	BIBLIOGRAFIA	29

1. INTRODUCCION

En 1954 se hicieron los primeros trabajos (1) sobre adición de dihalocarbenos a dobles enlaces, posteriormente se ha venido usando este tipo de reacción para obtener intermediarios que hagan posible la síntesis de otros productos. Con este fin se han hecho adiciones de dihalocarbenos a dobles enlaces provenientes de acetatos de enol (2). En este trabajo los sustratos preparados para efectuar este tipo de adiciones poseen un doble enlace conjugado con el del acetato de enol. Experimentos semejantes se han hecho en anillos de seis miembros con éteres de enol (3) y se pensó que la adición puede llevarse a cabo en el doble enlace 14-15 ya que se tiene como antecedente que al formar el epóxido en sistemas de este tipo se forman en la posición 14-15, puesto que la tensión del anillo disminuye. También podría suceder que el dihalocarbano se adicionase al doble enlace 16-17. Otro punto interesante a resolver sería determinar la estereoquímica de los productos.

2.1. PARTE TEORICA

Mucho se ha escrito acerca de las reacciones utilizadas para producir dihalocarburo. De los primeros trabajos que describen a dichas entidades es el reportado por Doering y Hoffmann (1) en donde describen la obtención de diclorocarbonos a partir de la hidrólisis básica del cloroformo. Ellos lograron adicionar el diclorocarbene sobre olefinas, formando diclorociclopropanos, después de estos experimentos se desarrollaron numerosas reacciones en las cuales intervenía un dihalocarbene como intermediario.

En la actualidad se conocen los siguientes métodos para generar dihalocarbonos.

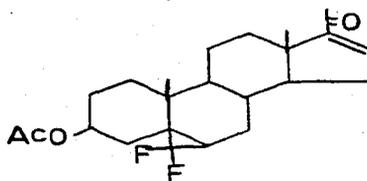
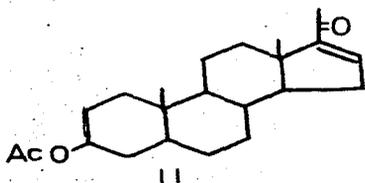
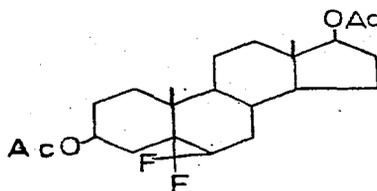
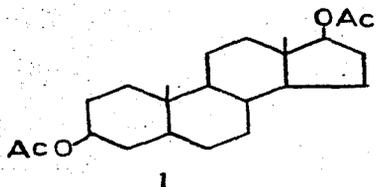
- 1.- Hidrólisis básica de haloformos (5)
- 2.- Descarboxilación de ácidos trihaloacéticos, usando disolventes apróticos (6).
- 3.- La descomposición térmica de las sales de los mismos ácidos (7,8)
- 4.- La reacción de los ésteres de los ácidos trihaloacéticos con alcóxidos (9,10)

5.- El intercambio de halógeno por metales (11), por ejemplo, en la preparación de trifluoro metil litio a partir de trifluoro iodo metano (12)

6.- Métodos más recientes que utilizan compuestos como el trifluoro metil estaño y los compuestos de trihalometil fenil mercurio (13)

La elección del método para generar el dihalocarbeno dependerá del tipo de sustrato que se use. Se podrá utilizar la descomposición térmica de las sales de los ácidos trihaloacéticos en disolventes de altas temperaturas de ebullición, para aquellos sustratos que sean sensibles a las bases pero no a las altas temperaturas y para los sustratos sensibles a éstos, pero no a las bases se empleará la hidrólisis básica de haloformos y el tratamiento de ésteres de ácidos trihaloacéticos con una base fuerte; un método aconsejable por las condiciones suaves en que se genera el dihalocarbeno es el de la descomposi-

cion a la temperatura de ebullición del benceno de los compuestos de trihalometil fenil mercurio. Los dihalocarbonos generados por la descomposición térmica de las sales de sodio de ácidos trihaloacéticos se adicionan con cierta facilidad a dobles enlaces de sistemas esteroidales. (14), para dar dihalociclopropanos, sin embargo, existen excepciones notables que han servido a algunos investigadores para deducir cuál es la estereoquímica de la adición de dihalocarbonos en sistemas esteroidales, por ejemplo, en todos los intentos hechos por Knox (14) y sus colaboradores, para adicionar diclorocarbene en los compuestos I y II (esquema 1) fallaron; en cambio, el difluorocarbene se adiciona



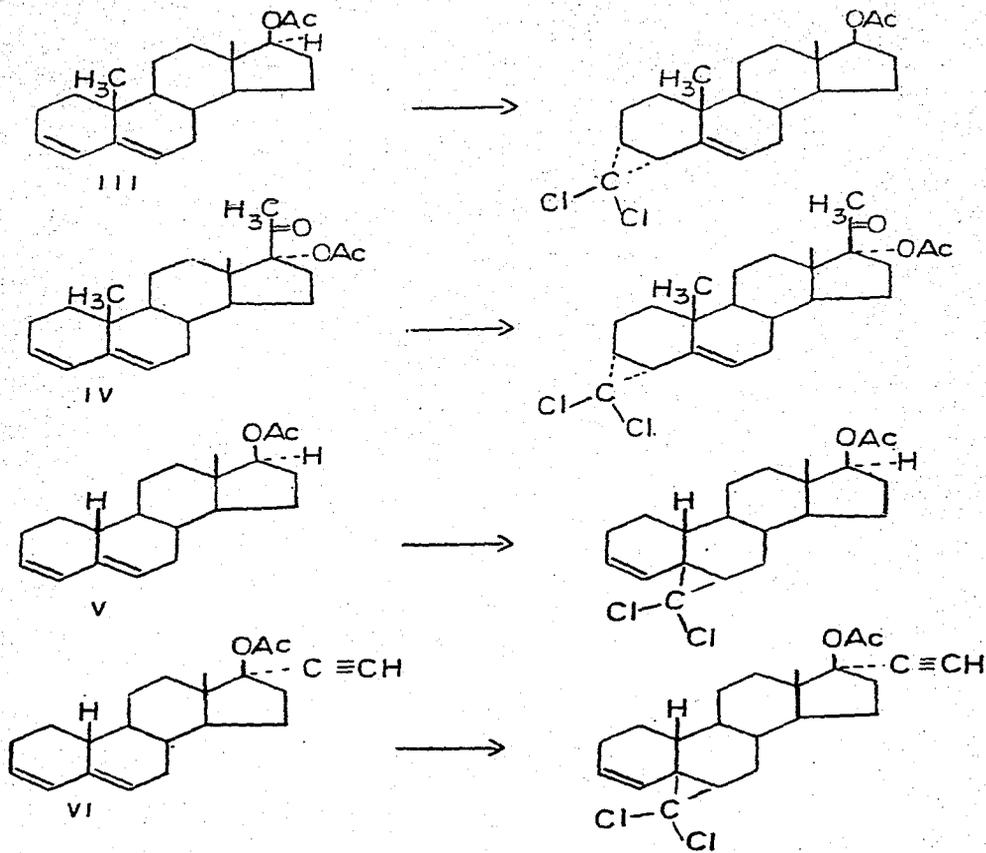
fácilmente; se cree que ocurre esto debido a que el tamaño del difluorocarbeneo es más pequeño que el diclorocarbeneo, sin embargo, no es posible que por métodos puramente químicos, se establezca la este-reoquímica de los aductos de difluorocarbeneos obtenidos, pero Knox et al, basándose primordialmente en factores electrónicos y conceptos clásicos de impedimento estérico, asumen que la adición debe ser β , puesto que si fuese α no habría un motivo para que el diclorocarbeneo no se adicione. Ellos suponen que diclorocarbeneo debe superponer sus orbitales vacíos a los electrones del doble enlace y en el caso de la adición β existe un fuerte impedimento estérico con el grupo metilo de la posición 10 que evita dicha sobreposición; en el caso del difluoro carbeneo, por ser más pequeño se adiciona sin dificultad.

La adición de diclorocarbeneo o difluorocarbeneo a un doble enlace en la posición 3-4 del dieno(III), se considera como una extensión a los argumentos anteriores, ya que el producto obtenido tiene una con-

figuración relativa α , lo cual se comprobó por no poder efectuar la hidrogenación del doble enlace en 5; esto se explica sólo si hay un fuerte impedimento estérico del anillo del ciclopropano que impida la aproximación del catalizador utilizado en la hidrogenación.

Se ha investigado también (14) la reacción de dihalocarbenos con dienos 3,5 conjugados, por ejemplo, en el acetato de androst-3,5-dieno-17- β -ol(III), el acetato de pregna-3,5-dien-17- α -ol-20-ona(IV), el acetato de 19-norandrostan-3,5-dien-17 β -ol(V) y en el acetato de 17- α -etinil-19-norandrostan-3,5-dien-17- β -ol(VI), el diclorocarbena se adiciona exclusivamente en el doble enlace, con una configuración relativa α , cuando esté presente un grupo metilo en la posición 10, en tanto que en los 19 noresteroides la adición ocurre por el lado β y solamente en el doble enlace del C-5,6, así: (Esquema II)

ESQUEMA II



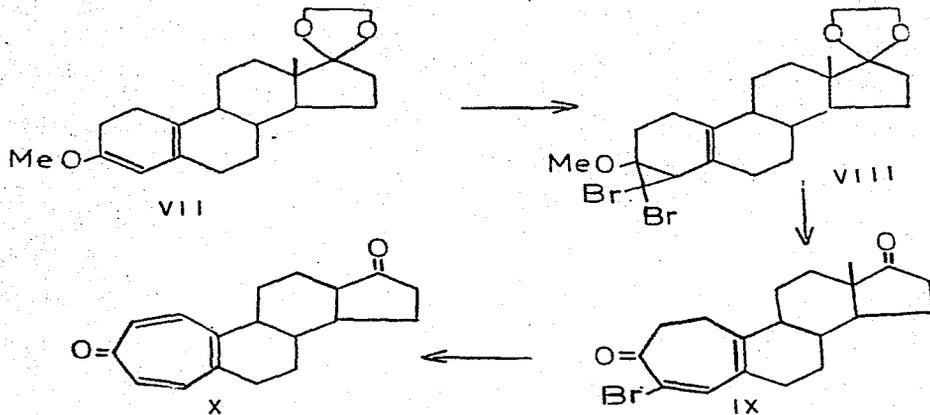
Knox et al (14) relacionan los datos obtenidos en la determinación de la rotación molecular de los aductos con los datos obtenidos de los epóxidos α y β en las mismas posiciones y los resultados son consistentes con las predicciones hechas por los autores, pero como no dan ninguna información al respecto y existen todavía problemas sin resolver acerca de la estereoquímica de la adición, se requiere de mayores datos experimentales que contribuyan a su esclarecimiento.

La adición de difluorocarbenos ha sido empleada en síntesis orgánica (15) para obtener a partir del aducto formado, ciclopropanonas (15), esteres y lactamas (16).

El Dr. Crabbé y sus colaboradores (17) han adicionado difluorocarbenos en sistemas ene ino del tipo del compuesto XI (esquema IV), dando como resultado una mezcla (17) de substancias, las que fueron aisladas e identificadas, encontrándose que los ciclopropanos formados eran poco estables, ya que estos se hidrolizaban con facilidad a las cetonas correspondientes. La estereoquímica relativa asignada a las substancias XVII y XVIII fue α con

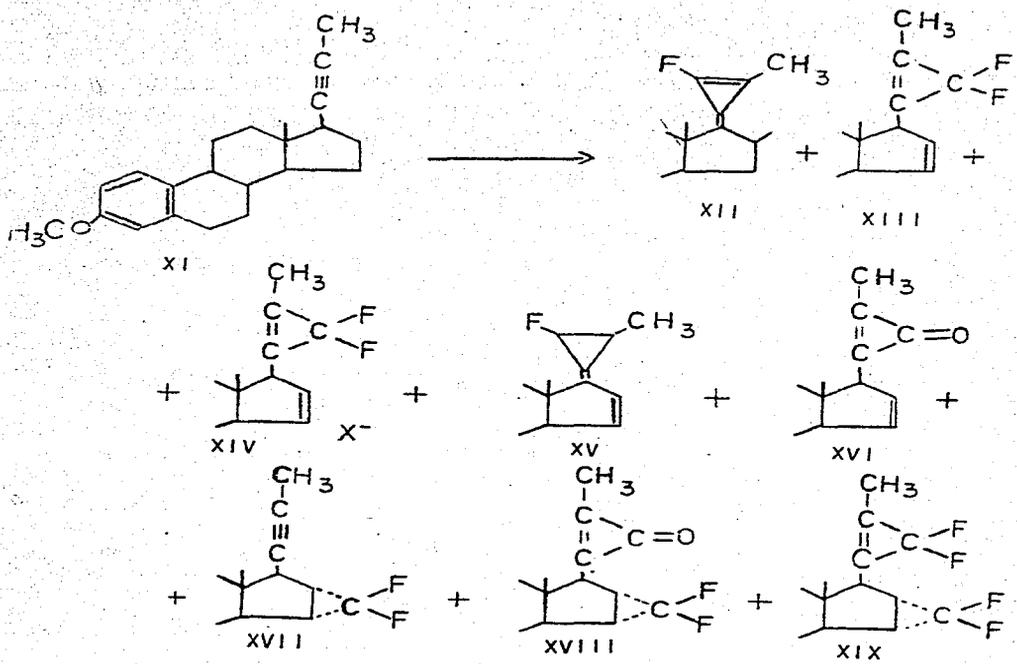
base en la ausencia de acoplamiento a larga distancia de los protones del metilo angular, el cual era esperado para los aductos 16β y 17β .

Birch (16) et al utilizaron también la adición de dihalocarbonos, empleando sistemas diénicos conjugados para obtener troponas (Esquema III)



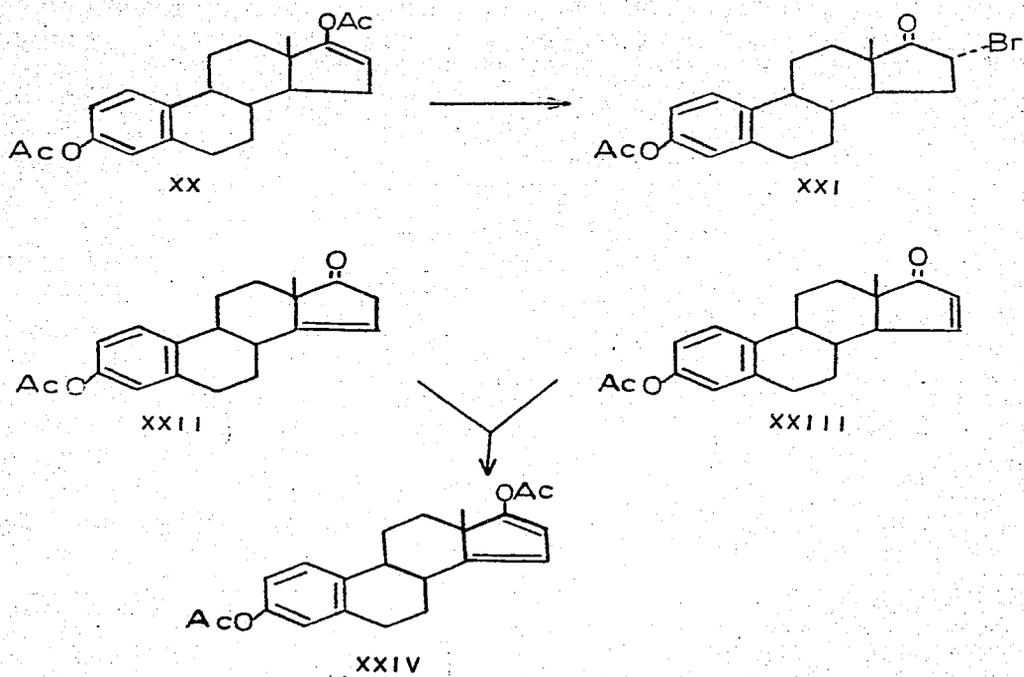
Tomando como referencia los trabajos realizados acerca de la adición de dihalocarbonos sobre dobles enlaces sencillos y conjugados en sistemas esteroi-
dales, se pensó en un sistema del tipo del diacetato

ESQUEMA IV



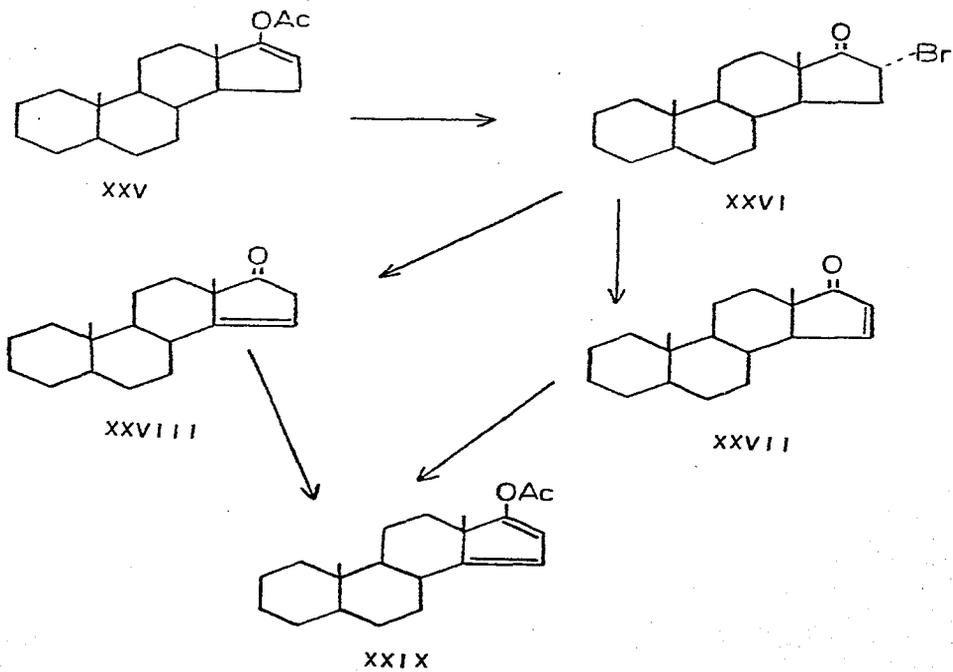
-3,17-dihidroxiestra-1,3,5(10)14,16-pentaeno XXIV, (esquema V), el cual fue sintetizado de acuerdo a la descripción dada por el Dr. Siade (18) para adicionar un difluorocarbano sobre alguno de los dos dobles enlaces. Para efectuar la adición del di - fluorocarbano se utilizó el método seguido por Knox et al (14), encontrándose que el producto crudo estaba constituido originalmente por dos sustancias, que no fue posible separar, ya que al tratar de hacerlo por cromatografía en columna usando como adsorbente florisil, se obtenía una mezcla de cuatro componentes y a medida que transcurría el tiempo, el número de productos aumentaba, por este motivo no se pudo identificar ninguna de las sustancias componentes de la mezcla. También se hicieron algunas pruebas con el diacetato de -3 -17-dihidroxi androst-5,14,16-trien y se encontraron resultados semejantes. Se creyó que puesto que el dihalocarbano es sumamente reactivo, posiblemente los grupos funcionales y los dobles enlaces interferían de alguna manera, evitando así la adición del difluorocarbano, en vista de lo cual se procedió a sintetizar el acetato de -5 α -androst-

ESQUEMA V



14,16-dien-17-ol XXIX, mediante la secuencia de reacciones mostrada en el esquema VI (Los detalles de la síntesis se describen en el capítulo 2.2), ya que esta substancia no tiene más sitios reactivos que el sistema deseado para que se lleve a cabo la adición del difluorocarbeno. Se procedió a repetir los experimentos hechos con los sustratos antes mencionados y se encontró que se obtenía una mezcla de productos similares a lo ya descrito. De esta manera se creyó que era conveniente utilizar otro método para generar y adicionar dihalocarbenos, el método publicado al respecto por Dietmar et al (13) pareció adecuado y consiste en emplear los compuestos de tricloro metil fenil mercurio para generar el dihalocarbeno a la temperatura de ebullición del benceno. Este intento resultó negativo, recuperándose la materia prima en su totalidad a diferentes tiempos de reacción, empezando desde 2.30 horas hasta 3 días, sacando muestras y viendo resultados por cromatografía en placa fina. Se supone que el difluorocarbeno generado al utilizar el primer método enunciado sí reaccionó con el

ESQUEMA VI



dieno, sin embargo como no fue posible aislar e identificar ninguno de los componentes de la mezcla resultante, no se puede afirmar categóricamente. Se sabe por trabajos publicados (17) que este tipo de compuestos se obtienen en muy bajos rendimientos y se cree que debido a que en estos experimentos se utilizaron cantidades máximas de 100 mg, el producto debe haber estado en una cantidad tan pequeña que no fue posible, por el momento, aislarlo para su identificación. En la actualidad se trabaja en la preparación de mayores cantidades de materia prima. En el siguiente cuadro se describen las diferentes condiciones de reacción probadas.

GENERADOR	DISOLVENTE	TEMPERATURA	TIEMPO	RESULTADO
$\text{ClF}_2\text{CCOONa}$	Diglima	160°C	1 hora	Descomp.
$\text{ClF}_2\text{CCOONa}$	Diglima	210°C	1 hora	Descomp.
Cl_3CCOONa	D.M.E.	150°C	2.5 hs	Hidrol.
Cl_3CQHg	Benceno	80°C	2.5 hs	Recup.
Cl_3CQHg	Benceno	80°C	12 hs	Recup.
Cl_3CQHg	Benceno	80°C	24 hs	Recup.
Cl_3CQHg	Benceno	80°C	48 hs	Recup.
Br_3CQHg	Benceno	80°C	24 hs	Recup.

2.2. SINTESIS DEL ACETATO DE 5α -ANDROST-14,16-DIEN-17-OL. XXIX.

La síntesis se inició a partir del acetato de 5α -androst-16-en-17-ol, el cual se sometió a una reacción de bromación de acuerdo con el método descrito por Johnson (19) obteniéndose el 16- α -bromo-androstan-17-ona XXVI, que fue indentificado por su temperatura de fusión (20) y su espectro en el infrarrojo, el cual muestra bandas fuertes en 2900 y 2850 cm^{-1} , asignadas a la vibración longitudinal carbono-hidrógeno saturado; una banda fuerte en 1750 cm^{-1} asignada a la cetona de cincomiembros y una banda en 618 cm^{-1} correspondiente a la vibración C-Br.

La dihidrobromación de esta substancia se llevó a cabo utilizando bromuro de litio, carbonato de litio y dimetil acetamida en atmósfera de nitrógeno (21) obteniéndose una mezcla de 5α -androst-15-en-17-ona XXVII y 5α -androst-14-en-17-ona XXVIII que mostraron en el infrarrojo bandas fuertes correspondientes a la vibración longitudinal carbono-hidrógeno en 2840 cm^{-1} y 2900 cm^{-1} , dos bandas fuertes, una en 1700 cm^{-1} asignada a la cetona de 5 miembros α , β no

saturada y otra en 1750 cm^{-1} que corresponde a la cetona de 5 miembros no conjugada, su espectro de resonancia mostró una banda simple en 50 cps correspondiente al metilo angular 19 (3H), un doblete centrado en 6.1 ppm (1H) asignado al protón vinílico 16 (1H) con una constante de acoplamiento de 2.5 cps y otro doblete en 7.65 ppm asignado al protón vinílico en 15 (1H) con una constante de acoplamiento de 2.5 cps. Las siguientes bandas corresponden al compuesto XXVIII y son un singulete en 41 cps correspondiente al metilo angular 18 (3H), otro en 64 cps que fue asignado al metilo angular de la posición 19 (3H) y un doblete centrado en 5.44 ppm (1H) con una constante de acoplamiento de 2 cps que corresponde al protón vinílico 15. De donde se deduce que se obtuvieron las dos substancias que no fueron separadas ya que al ser tratada la mezcla con acetato de isopropenilo, anhídrido acético y ácido paratoluensulfónico (22) produce un solo compuesto de temperatura de fusión 101°C , al que se le asigna la estructura del acetato de 5α -androst-14,16-dien-17-ol XXIX, en base a los datos espectroscópicos. El infrarrojo (IR) mostró las siguientes bandas: la vibración longitudinal

carbono-hidrógeno en 2840 y 2920 cm^{-1} ; una banda fuerte en 1765 cm^{-1} que corresponde al acetato de enol y otra banda fuerte en 1200 cm^{-1} de la vibración longitudinal carbono-oxígeno del acetato de enol (23). Su espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) mostró un doblete centrado en 6.1 ppm y una constante de acoplamiento de 2.5 cps (1H) , asignado al protón vinílico de la posición 15, otro doblete centrado en 5.7 ppm (1H) con una constante de acoplamiento de 2.5 cps asignada al protón vinílico en la posición 16, dos señales simples en 1.05 ppm y 0.80 ppm , se asignaron a los protones de los metilos angulares 18 y 19 respectivamente (6H) y una señal simple en 2.15 ppm asignada al metilo del grupo acetato en la posición 17 (3H). Su espectro de ultravioleta (UV) mostró una banda de absorción en $272\text{ m}\mu$ y un coeficiente de extinción de 5526 . El análisis elemental fue el esperado para dicha estructura.

3. PARTE EXPERIMENTAL*

Diacetato de -3,17-dihidroxiestra-1,3,5(10),16 tetraen XX.

A una solución de 25 g de acetato de estrona en 125 ml de acetato de isopropenilo se le agregaron 7.5 ml de una solución catalizadora (5 ml de acetato de isopropenilo y 0.1 ml de H_2SO_4 c), la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se destilaron aproximadamente 50 ml de solvente lentamente y se adicionaron 100 ml de acetato de isopropenilo y 5 ml de solución catalizadora. Se concentró la mitad del volumen por una destilación lenta. La so-

* El microanálisis fue realizado por el Sr. Alfred Bernhardt (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un Fisher-Johns y no están corregidos. El espectro de absorción en el UV se determinó con un espectrofotómetro UV-vis Perkin Elmer 202. 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.

lución se enfrió y se adicionó eter para extraer, se lavó con agua, NaHCO_3 , agua y se secó con Na_2SO_4 . Se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en benceno y se pasó a través de una columna corta de alúmina, se eluyó con hexano-benceno (98-2 al 2%). Se recristalizó de diclorometano-metanol. Se obtuvo un 82% de rendimiento. P.f. $145-148^\circ\text{C}$ (18).

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

Una suspensión de 6.6 g de K_2CO_3 y 10 g de diacetato de 3,17-dihidroestra-1,3,5(10),16-tetraeno en 500 ml de CCl_4 se agitan a una temperatura de -8 a -3°C y se agrega una mol equivalente de bromo en 250 ml de CCl_4 lentamente. La suspensión se vierte sobre agua que contiene una pequeña cantidad de NaHSO_3 . La mezcla se separa y la fase orgánica se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 al 5%, agua y se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina, el residuo se recristalizó de metanol, dando 6 g de XXI (66%) con P.f. de $163-168^\circ\text{C}$, P.f. reportado $164-173^\circ\text{C}$.

Acetato de 3-hidroxiestra-1,5(10),14-tetraen-17-ona XXII, y acetato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ona XXIII.

Una suspensión de 11 g de acetato de 16 α -bromo-3-hidroxiestra-1,3,5(10)trien-17-ona, 15 g de LiBr, 14.85 g de Li_2CO_3 en una solución de 275 ml de DMA (recién destilado) se calentaron a reflujo durante 3 horas y media en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar se vertió sobre 275 ml de una solución al 20% de ácido acético, el producto se extrae con éter y la fase e térea se lava con NaHCO_3 al 5%, agua y se seca. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente a presión reducida se purificó utilizando una columna con 330 g de sílica gel y hexano-acetona (5-7%) como eluyente obteniendo 4.9 g de XXII, que por cristalización de acetona-hexano dio 4.5 g con p.f. de 141-142°C. De las fracciones más polares se aisló 1.1 g de XXIII que por cristalización de acetona-hexano dio 0.8 g, p.f. 123-125°C.

Diacetato de 3,17-dihidroxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaeno XXIV.

5.7 g de los productos XXII y XXIII se disolvieron en 68.4 ml de acetato de isopropenilo y 68.4 ml de anhídrido acético, se le agregaron 2.28 g de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, se vierte sobre hielo y se agita durante una hora. Se extrae con éter y la fase orgánica se lava con una solución al 5% de NaHCO_3 , agua y se seca con Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente a presión reducida, el residuo se cristaliza de metanol, obteniéndose 3.6 g de XXIV con p.f. 154-156°C (18).

5 α -androst-17-ona-16 α -bromo.XXVI.

Una suspensión de 12 g de acetato de 5 α -androst-16-en-17-ol. XXV. y 7.92 g de K_2CO_3 en 425 ml de CCl_4 se agitan a una temperatura de -3 a -8°C y se agrega una mol equivalente de bromo en 350 ml de CCl_4 (4.04 g de bromo) lentamente. La suspensión se vierte sobre agua que contiene una pequeña cantidad de NaHSO_3 . La mezcla se separa y la fase or-

gánica se lava con una solución al 5% de NaHCO_3 , agua y se seca con Na_2SO_4 . Se recristaliza de metanol, dando 10 g de XXVI, p.f. 179-183°C; reportado (XX) 181-185°C. IR (KBr) 2900 cm^{-1} , 2840 cm^{-1} (CH_3, CH_2), 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 618 cm^{-1} ($\text{C}-\text{Br}$).

5 α -androst-15-en-17-ona. XXVII, y 5 α -androst-14-en-17-ona, XXVIII.

7.82 g de 5 α -androst-17-ona-16 α -bromo XXVI, 111.7 g de LiBr , 10.16 g de Li_2CO_3 se suspenden en 300 ml de DMA, se calientan a reflujo durante cuatro horas. Después de enfriar se vierte sobre una solución al 20% de ácido acético. Se extrae con éter y se lava la fase orgánica con NaHCO_3 al 5%, agua y se seca con Na_2SO_4 , se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 5.8 g. IR (KBr), 2840 cm^{-1} , 2900 cm^{-1} (CH_3, CH_2), 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1700 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}, \alpha, \beta$ no saturada). NMR (CDCl_3), 50 cps (s, 3, CH_3^{18}), 66 cps (s, 3, CH_3^{19}), 6.1 ppm (d, 1, $J=2.5$, H^{16}), 7.65 ppm (d, 1, H^{15} , $J=2.5$ ppm), correspondientes al compuesto XXVII. 41 cps (s, 3, CH_3^{18}), 64 cps (s, 3, CH_3^{19}), 5.44 ppm (d, 1, H^{15} , $J=2$ cps) correspondientes al compuesto XXVIII.

Acetato de 5 α -androst-14,16-dien-17-ol, XXIX.
 5.8 g del producto puro de XXVII y XXVIII se disolvieron en 69.6 ml de acetato de isopropenilo en 69.6 ml de anhídrido acético, se le agregaron 2.3 g de ácido paratoluensulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se deja enfriar, se vierte sobre hielo y se agita durante 30 minutos, se extrae con éter y la fase orgánica se lava con una solución al 5% de NaHCO₃, agua y se seca con Na₂SO₄. Se recristaliza de éter-metanol. Se obtuvieron 4 g de XXIX. p.f. 101°C $[\alpha]_D + 204.8$; IR (KBr); 2840 cm⁻¹, 2920 cm⁻¹ (CH₃, CH₂), 1765 cm⁻¹ (CH₃-C-O-O-), 1200 cm⁻¹ (C-O). UV máx (etanol) 272 m, (ϵ 5526) RMN (CDCl₃) \int 6.1 (d, 1, J=2.5, H¹⁵), 5.7 (d, 1, J=2.5, H¹⁶), 2.15 (s, 3, CH₃-C=O-¹⁷), 1.05 (s, 3, CH₃¹⁸), 0.8 (s, 3, CH₃¹⁹). Análisis calculado para C₂₁H₃₀O₂: C, 80.25; H, 9.53; O, 10.22. Encontrado: C, 80.06; H, 9.69; O, 9.25.

INTENTOS DE ADICION

100 mg de acetato de enolXXIX, 323 mg de cloro difluoro acetato de sodio disueltos en 10 ml de diglima se ponen a reflujar durante 15 min. Se adiciona después de este tiempo otra solución de 323 mg de cloro difluoro acetato de sodio en 10 ml de diglima y se deja reflujar por 15 min más. Se destila el exceso de disolvente, se deja enfriar, se filtra, se evapora a presión reducida el resto del disolvente y se pasa por una columna de florisil, lavando con hexano-éter. Se hizo espectro de IR y de RMN que no proporcionaron ningún dato que ayudara a identificar algún producto. Se repitió el experimento varias veces, obteniéndose siempre los mismos resultados. Se hizo una cromatografía preparativa con 93 mg de producto de reacción, 300 ml de una solución de benceno acetona al 10% y a las fracciones obtenidas se les hizo cromatografía de gases, se observó lo siguiente:

La totalidad de la cromatografía se dividió en seis fracciones, la primera de ellas corresponde al punto de aplicación y no presenta ninguna banda; la segunda presenta 5 bandas con los siguientes tiempos de reten-

ción: 18.4 min, 20 min, 22.4 min, 27.2 min y 28 min; la tercera fracción mostró tres bandas con tiempo de retención de 20 min, 21.6 min, y 27.2 min; la cuarta fracción presenta dos bandas, una con 16 min y otra con 20 min, las otras fracciones no presentan bandas bien definidas.

100 mg de XIX disueltas en 10 ml de diglima se calientan hasta que empieza a destilar el disolvente y en este momento se adiciona gota a gota, a la misma velocidad con que destila una solución de 100 mg de cloro difluoro acetato de sodio en 10 ml de diglima. Al terminar la adición se deja refluendo durante 15 min. Después de este tiempo se adiciona otra solución igual. El exceso de disolvente se destila y el producto crudo se pasa por una columna de florisil eluyendo con hexano-éter, no se pudo separar la mezcla del producto obtenido.

200 mg de XIX, 112.2 mg de tricloro acetato de sodio seco y 224 ml de dimetoxietano se calientan a reflujo durante 2.5 horas. Se enfría, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose

los productos de hidrólisis del acetato de enol. 200 mg de acetato de enol, 398 mg de tricloro metil fenil mercurio, disueltos en 20 ml de benceno anhidro se ponen a reflujar en atmósfera de N_2 durante 24 horas. Se deja enfriar, se filtra y se evapora a presión reducida, recuperándose la materia prima.

Este experimento se repitió varias veces, utilizando también tribromo metil fenil mercurio, el resultado fue en todos los casos el mismo.

4. CONCLUSIONES

1. Se sintetizó una substancia nueva, el acetato de 5α -androst-14-16-dien-17-ol, XXIX.
2. Se cree que con una mayor cantidad de sustrato se conseguirá aislar alguno de los productos de reacción de la adición de difluorocarbonos.
3. Por los espectros de cromatografía de gases se puede deducir que el sustrato se transforma en otros productos diferentes a los obtenidos de la hidrólisis del acetato de enol. En dicha mezcla, dos de ellos se encuentran en mayor proporción.

5. BIBLIOGRAFIA

- 1.- W.E.Doering y Hoffmann, J.Amer.Chem.Soc., 1954, 76, 6162.
- 2.- P.Crabbé, M.Carpio, A.Cervantes, J.Iriarte y L.Tökes, Chem. Comun., 79-80 (1968).
- 3.- W.E.Parham, R.W.Saeder, J.R.Throckmorton, K. Kunei, and R.M.Dodson, J. Am. Chem. Soc. 87 [2] 321-28 (1965)
- 4.- K. Meyer, Helv., 29, 1580 (1946)
- 5.- J.Hine, J. Am. Chem. Soc., 72, 2438 (1950)
- 6.- J. Hine and S.J.Ehrenson, J. Am Chem Soc. 80 824 (1958)
- 7.- W.M.Wagner, Proc. Chem. Soc., 229 (1959)
- 8.- J.M.Birchall, G.W.Cross y R.N.Maszeldine, Proc. Chem. Soc., 81 (1960).
- 9.- W.E.Parham y F.C.Loew, J. Org. Chem. 23, 1705 (1958)
- 10.- W.E.Parham y E.E.Schweizer, J. Org. Chem. 24, 1733 (1959).
- 11.- O.R.Pierce, E.T.McBee y G.F.Judd, J. Am. Chem. Soc. 76, 474 (1954).

- 12.- V.Franzen, Angew Chem. 72, 566 (1960)
- 13.- Dietmar Seyferth, J. Zick, PuiMui Michael E. Gordon, J.M.Burliteh, J. Org. Chem. Soc., 87 [3] 681-2 (1965).
- 14.- L.H.Knox, E.Velarde, S.Berger, D.Cuadriella, P.W.Londis y A.D.Cross, J.Am.Chem.Soc., 85, 1851 (1963).
- 15.- P.Anderson, P.Crabbé, A.D.Cross, J.H.Fried, L.H.Knox, J.Murohy, E.Velarde: J.Am.Chem.Soc., 90, 3888 (1968).
- 16.- A.J.Birch, L.M.H.Graves y J.B.Siddall: J.Chem.Soc., 4234 (1963).
- 17.- P.Crabbé, P.Anderson y E.Velarde: J.Am.Chem.Soc., 90, 2998 (1968).
- 18.- G.Siade, B., Síntesis y Propiedades Espectroscópicas de 14-haloesteroides, Tesis doctoral, Fac. Química, UNAM, México, 1970.
- 19.- W.S.Johnson y W.F.Johns, J. Am. Chem. Soc. 79, 2005 (1957).
- 20.- C.W.Shoppee, R.H.Jenkins y G.M.Sumers, J. Chem.Soc. 3048 (1958).

- 21.- D.K.Phillips et al, J.Med.Chem. 11, 926 (1968).
- 22.- J.Pataki y R.Wlos, Steroids, 11, 225 (1968).
- 23.- Koji Nakanishi, Infrared Absortion Spectroscopy,
Hohen-Day, Inc., San Francisco y Nankodo Compa-
ny Limited, Tokyo, 1962.

INSTITUTO AUSTRIACO
D. A. A. A.

BIBLIOTECA CENTRAL
D. A. A. A.