

7. 260

61(04)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD MOTOLINIA.

FACULTAD DE QUÍMICA.

" SINTESIS DE 6-FLUORO ESTEROIDES "

TESIS

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

Presenta:

LAURA CUELLAR IBÁÑEZ

México, D. F.

1957



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.

A mis Padres con gratitud y cariño.

A mis Hermanos.

*Al Sr. Dr. Albert Dowers por la
aceptada dirección de este trabajo.*

*Al Sr. Dr. Enrique Batres por
su valiosa cooperación.*

*Doy las gracias a los Laboratorios Syntex
por haberme proporcionado los medios para
realizar esta investigación.*

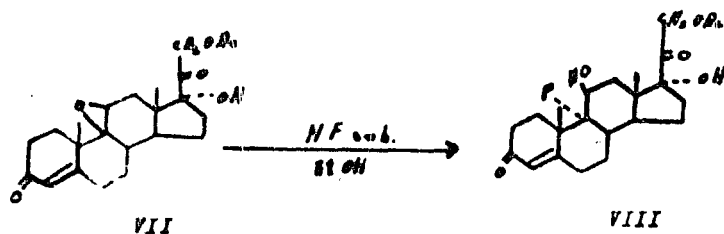
Sumario:

- 1.- *Introducción.*
- 2.- *Discusión.*
- 3.- *Experimental.*
- 4.- *Conclusiones.*
- 5.- *Bibliografía.*

Uno de los más destacados descubrimientos fué que el acetato de 9 α -fluoro-hidro cortisona manifiesta considerable actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. Este compuesto - poseía una actividad 2 veces mayor que la del acetato de cortisona en el ensayo de glicógeno en el hígado de ratas y también una actividad más alta que la de la DOCA (acetato de desoxicorticosterona) en la prueba de retención del sodio en ratas adrenalectomizadas.

La acción glucocorticoide de los derivados 9 α -halogenados es inversamente proporcional al tamaño de la molécula del halógeno que se propone para la reacción (11).

Fried y Sudo (11, 12) proclamaron la conversión del 21-acetato de 9 β , 11 β -epóxido- Δ^4 -pregnen-17 α , 21-diol-3, 20-diona (VII) al 21-acetato de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona (VIII) con ácido fluorhídrico anhidro en etanol libre de cloroformo con un rendimiento aproximado de 50%.



Este producto tiene una gran importancia farmacológica ya que posee 10 veces mayor actividad glucocorticoide que el acetato de hidro cortisona (II). Como el ácido fluorhídrico solo no es una fuente adecuada de iones fluor, se procedió a usar el ácido junto con un aceptor orgánico de protones como la piridina, tetrahydrofurano y alcoholes alifáticos. El esteroide se disolvió en cloroformo y se le agregó la solución de ácido fluorhídrico en tetrahydrofurano previamente enfriada. En esta forma se obtuvieron rendimientos de 75%.

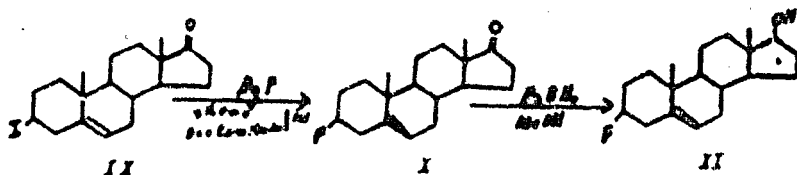
Se sintetizaron 9 α -halo-derivados que, como se vió anteriormente, tienen una marcada actividad glucocorticoide; pero pronto se encontró que además del poder glucocorticoide estos compuestos eran altamente efectivos en el control del equilibrio albe-

trófico preservando la vida del hombre y de animales adrenalectomizados. (13)

Se investigó que la 9 α -fluorocortisona y el acetato de 9 α -fluoro-hidro cortisona tienen una gran actividad mineralocorticoide del mismo orden de la que fué observada con la aldosterona (20 a 30 veces tan activa como la desoxicorticosterona en las pruebas de retención del sodio en ratas adrenalectomizadas).

3 β -Fluoroesteroides

La 3 β -todo- Δ^1 -andros-ten-17-ona (IX) al ser tratada con una suspensión de fluoruro de plata en una mezcla 1:1 de xileno anhidro y acetonitrilo da un precipitado de ioduro de plata y que da en solución la 3 β -fluoro- Δ^1 -andros-ten-17-ona (X) que por posterior reducción con hidruro de sodio y boro en metanol da el 3 β -fluoro- Δ^1 -andros-ten-17 β -ol (14) (II).

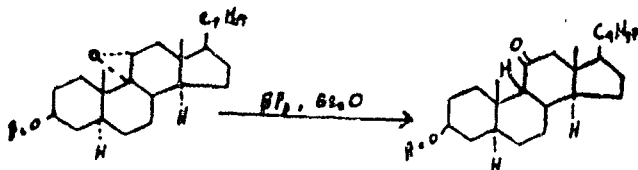


6 α -Fluoroesteroides

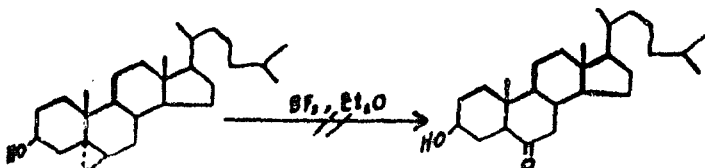
Nuestro descubrimiento de que el eterato de trifluoruro de boro sobre un sistema $\Delta^4,6\alpha$ -epóxido-3 β -hidroxi ó 3 β -acetoxi-esteroides da realmente el 6 α -fluoro-5 α -hidroxi-compuesto, nos muestra un nuevo método para la introducción de fluor en el núcleo del esteroide. Este trabajo se describe más adelante y esta reacción se utilizó para la preparación de 6 α -fluoro-colestanona y 6 α y 6 β -fluoro-testosterona.

D I S C U S I O N

El descubrimiento de que los $5\alpha, 6\alpha$ -epóxidos son abiertos -- por el eterato de trifluoruro de boro para dar las 11 -cetonas -- (17), nos condujo a investigar la posibilidad de abrir $5\alpha, 6\alpha$ -epóxidos con el eterato de trifluoruro de boro para formar las 6 -cetonas.



Primero hicimos reaccionar el $5\alpha, 6\alpha$ -epóxido-colestan- 3β -ol (II) en solución de éter-benzol anhidro con eterato de trifluoruro de boro y se obtuvo un producto que no era una cetona y que tenía constantes físicas semejantes al colestan- $3\beta, 5\alpha$ -diol (III). Sin embargo al preparar este compuesto (III) por la reducción -- del epóxido (II) con hidruro de litio y aluminio y compararlo -- con el producto anteriormente obtenido (VI), se observó que los dos productos (III) y (VI) eran diferentes.



El análisis elemental del compuesto (VI) mostró que contenía fluor en su molécula, de lo cual se dedujo que era el 6β -fluoro-colestan- $3\beta, 5\alpha$ -diol. Igualmente, se trató el acetato de $5\alpha, 6\alpha$ -epóxido-colestan- 3β -ol (IV) con el eterato de trifluoruro de boro para dar el acetato de 6β -fluoro-colestan- $3\beta, 5\alpha$ -diol (V) que también se había obtenido por acutilación del producto libre (VI). La consideración del mecanismo de esta reacción y la oxidación del diol (VI) con ácido crómico que dió una monocetona (VII) indica que el oxígeno de la fluorhidrina tiene que ser terciario y por consiguiente se encuentra en 5α y el fluor en la configuración -- en 6β .

Se hicieron dos pruebas de deshidratación de la cetona (VII), una con cloruro de tionilo en piridina para obtener la Δ^1 -3-cetona, pero se obtuvo un aceite con log ϵ muy bajo. Sin embargo la deshidratación de (VII) con ácido clorhídrico en ácido acético dió resultados satisfactorios y se obtuvo la Δ^1 -3-cetona (VIII) en forma cristalina. En esta reacción es conocida la inversión de halógenos en C_6 puesto que el β -substituyente que se obtiene inicialmente es menos estable que el α y se invierte a esta última configuración bajo las condiciones usadas.

Las reacciones descritas arriba indican claramente un método para obtener 6-fluoro- Δ^1 -3-cetonas. Este método fué usado y extendido para preparar 6 α y 6 β -fluoro-testosterona.

El material de partida necesario para la introducción del átomo de fluor en C_6 en la serie del androstano fué el diacetato de 5 α , 6 α -epóxido-androsten-3 β , 17 β -diol. Para obtenerlo se redujo la dehidro-iso-androsterona con hidruro de sodio y boro, obteniéndose el Δ^1 -androsten-3 β , 17 β -diol (II) que por acetilación formó el diacetato correspondiente (I) y para formar el 5 α , 6 α -epóxido se trató el diol (I) con ácido monoperftálico. En esta forma se obtuvo el diacetato de 5 α , 6 α -epóxido-androsten-3 β , 17 β -diol (II).

Por tratamiento con trifluoruro de boro, en forma stallar a la serie del celestano el compuesto (II) de la serie del androstano dió el compuesto 6 β -fluorado que por el análisis elemental se comprobó su estructura postulada (XII). Se redujo el diacetato (XII) con hidruro de litio y aluminio para darnos el 6 β -fluoro-androsten-3 β , 5 α , 17 β -triol (XIII) cuya estructura se comprobó por el análisis elemental. Se oxidó (XIII) con ácido crómico para obtener el compuesto fluorado dicetónico (XIV). La diona (XIV) se deshidrató con ácido clorhídrico en ácido acético para obtener el compuesto dicetónico fluorado en 6 α (XV) que es el más estable y se comprobó que era este producto por su absorción en el espectro ultravioleta y por el análisis elemental.

Se redujo la 6 α -fluoro-androstendiona (XV) con hidruro de litio y aluminio dándonos el diol correspondiente (XVI) que no mostró absorción selectiva en el espectro ultravioleta, comprobando así que la reducción se llevó a cabo en forma completa.

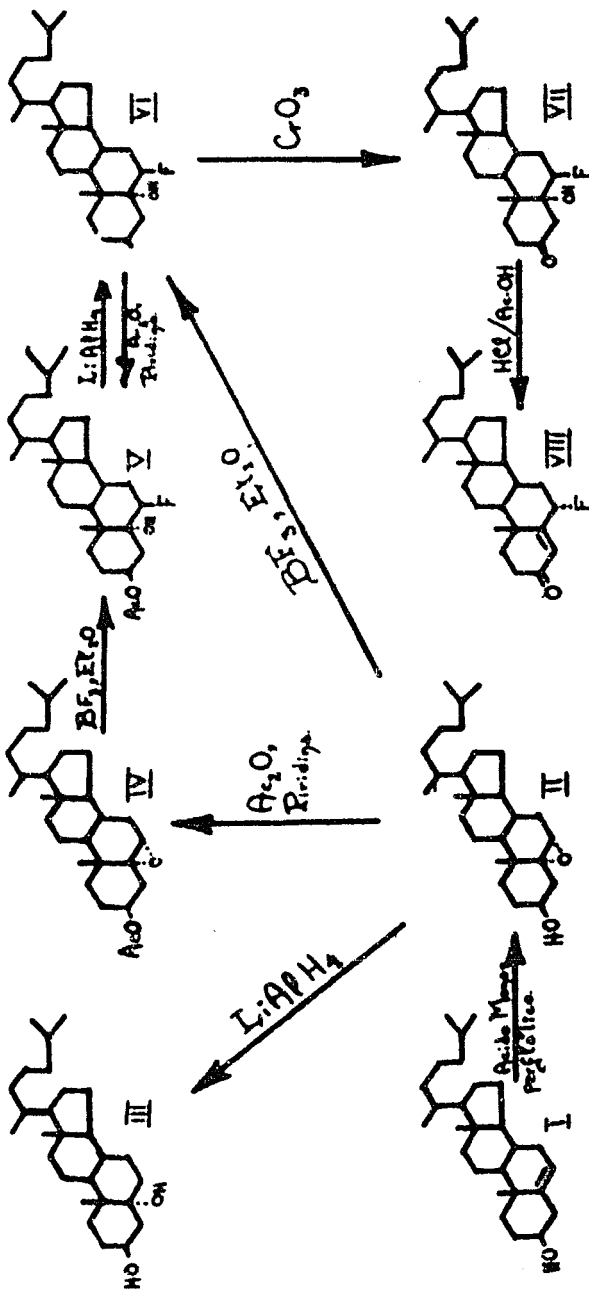
Basándonos en el descubrimiento de que los alcoholes insaturados en posición alílica al ser tratados con biónido de manganeso dan el correspondiente compuesto carbonílico (16) con resultados satisfactorios, se trató el diol (XVI) con biónido de manganeso, lo que nos dió el correspondiente compuesto carbonílico, - la 6 α -fluoro-testosterona, pues el oxhidrilo en 3 β se encuentra en posición alílica y fué el que se convirtió en grupo cetónico, mientras que el oxhidrilo que se encuentra en 17 β no fué atacado.

El 3,17-diacetato de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -trioi -- (XIII) se deshidrató con cloruro de titanio en piridina y en este caso el fluor permaneció en la posición β debido a que aquí no hay protones liberados como con el ácido clorhídrico en ácido acético para formar el compuesto 6 α -fluorado y se obtuvo el diacetato -- (XVIII) que se redujo con hidruro de litio y aluminio para darnos el 6 β -fluoro- Δ^1 -androsten-3 β ,17 β -diol (XIX) cuyo espectro en el infrarrojo mostró que la reacción se efectuó en forma completa.

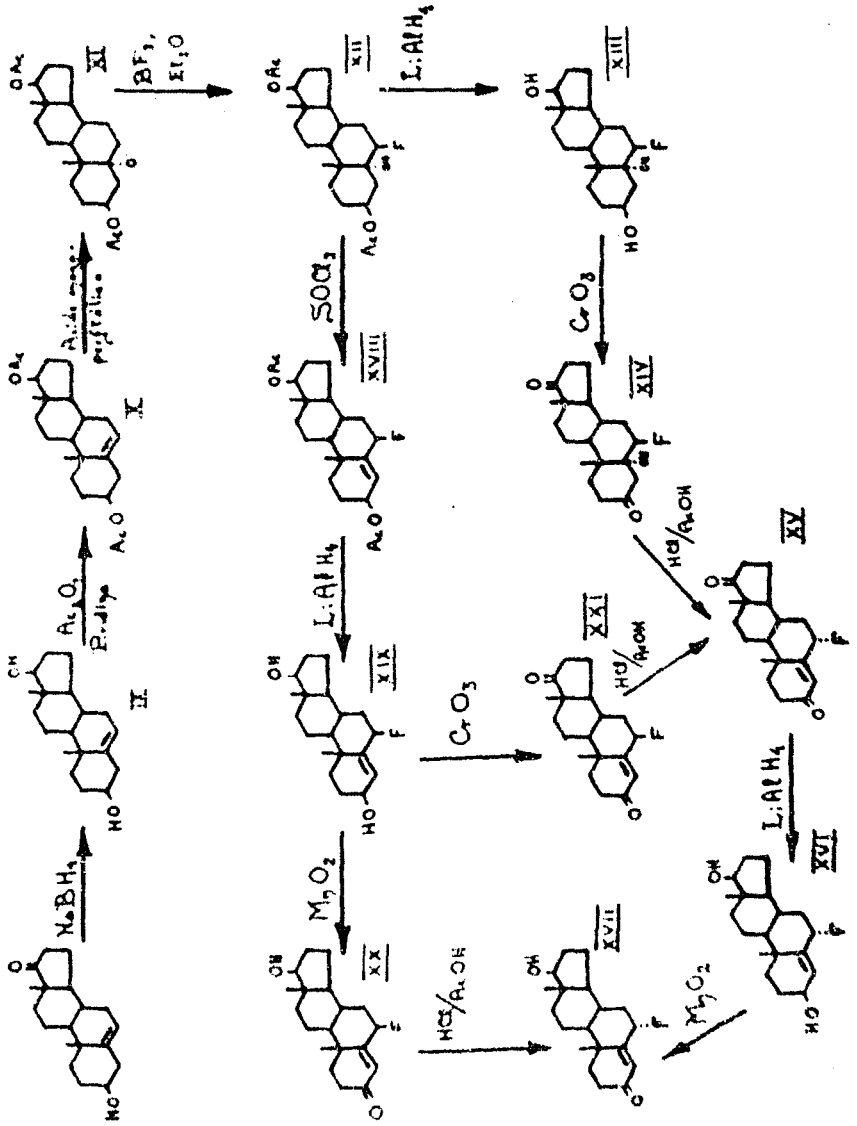
El diol (XIX) se oxidó con biónido de manganeso para obtener la 6 β -fluoro-testosterona (XI), por la razón antes descrita. Al ser tratada (XI) con ácido clorhídrico en ácido acético se efectuó la inversión de la 6 β -fluoro-testosterona a la 6 α -fluoro-testosterona (XVII). El producto 6 β -fluoro- Δ^1 -androsten-3 β ,17 β -diol -- (XIX) se oxidó con ácido crómico, obteniéndose la 6 β -fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona (XX) que al ser tratada con ácido clorhídrico en ácido acético se invirtió a la 6 α -fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona (IV).

Por las reacciones antes descritas se muestran caminos a seguir para obtener compuestos 6 α y 6 β -fluorados, destacando entre ellos la obtención de 6 α y 6 β -fluoro-testosterona que pueden tener propiedades biológicas importantes. Actualmente se están llevando a cabo estos estudios.

Serie del Colekayo.



Serie del Androstano.



EXPERIMENTAL.

5 α , 6 α -epóxido-colestan-3 β -ol (II).

50 g. de colesterol se disolvieron en 250 c.c. de cloroformo, se enfrió a -10°C en un baño de acetona-hielo seco y se le agregó un litro de solución de ácido monoperoxídico en éter que contenía 27 g. de peróxido, procurando que la temperatura no subiera de -0°C . Se dejó en el refrigerador 16 hrs. al cabo de las cuales se lavó con solución de carbonato de sodio al 5%, con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino con p.f. 113° - 123° . Por tres cristalizaciones sucesivas de metanol con unas gotas de piridina se obtuvieron 31.8 g. (63.77%), p.f. 128° - 135° . Por último se cristalizó de acetona-hexano para dar 29.1 g. del α -epóxido con p.f. 130° - 132° . (El p.f. no sufrió depresión en mezcla con una muestra auténtica de 5 α , 6 α -epóxido-colestan-3 β -ol de p.f. 140° - 142° .)

Colestan-3 β , 5 α -diol (III).

1g. de 5 α , 6 α -epóxido-colestan-3 β -ol se disolvió en 50 c.c. de éter anhidro y se le añadió lentamente una suspensión de hidruro de litio y aluminio que contenía 1.5 g. en 50 cc. de éter anhidro y se dejó reposar 68 hrs. El exceso de hidruro se destruyó con acetato de etilo, se le agregó una poca de agua y el complejo formado se destruyó con ácido sulfúrico diluido. El producto formado se extrajo con acetato de etilo, la solución se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido que por una cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 0.750 g. (75%) del colestan-3 β , 5 α -diol con p.f. 220° - 225° . (α) + 17.5 (CHCl₃).

Acetato de 5 α , 6 α -epóxido-colestan-3 β -ol (IV).

Una mezcla de 5 g. de 5 α , 6 α -epóxido-colestan-3 β -ol, 50 c.c. de piridina y 5 cc. de anhídrido acético se dejó reposar 20 hrs. a temperatura ambiente; la mezcla se vertió en agua con hielo y el precipitado se colectó por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se obtuvieron 5.41 g. (98.4%) del acetato de 5 α , 6 α -

epóxido-colestan-3 β -ol con p.f. 76°-90°. Por cristalización de metanol se obtuvieron 3.61 g. con p.f. 88°-91°, [d]_D²⁰ -15.75° (CHCl₃).

Acetato de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol (V).

A) 1 g. del acetato de 5 α ,6 α -epóxido-colestan-3 β -ol se disolvió en 100 c.c. de una mezcla de bencol y éter anhidros (50:50), se le agregó 1 c.c. de eterato de trifluoruro de boro y se dejó reposar tres horas a temperatura ambiente; la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 5%, lavó con agua a neutralidad, secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino cuyo peso fue 0.950 g., p.f. 175°-190°. Se cromatografió con 50 g. de alúmina lavada. Por elución con -- 200 c.c. de hexano-bencol 50:50 y 200 c.c. de bencol se obtuvieron 0.470 g. (47%) del acetato de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol con p.f. 202°-207°. Por tres cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 214°-217°, [d]_D²⁰ -19.46° (CHCl₃).

Análisis. Calculado para C₂₉H₄₈O₂F: C, 74.95; H, 10.62.

Encontrado: C, 75.16; H, 10.96.

B) 3 g. de 5 α ,6 α -epóxido-colestan-3 β -ol se disolvieron en -- 300 c.c. de una mezcla de bencol y éter anhidros (50:50), se le añadieron 3 c.c. de eterato de trifluoruro de boro y se dejó reposar 3 horas a temperatura ambiente; la mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 5%, se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino con p.f. 167°-192°. Se cromatografió con 150 g. de alúmina lavada y por elución con 400 c.c. de -- bencol-éter 50:50 y 200 c.c. de éter se obtuvieron 0.950 g. (28%) de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol con p.f. 211°-222°. (Hubo depresión en el p.f. de mezcla con colustan-3 β ,5 α -diol con p.f. 216°-222°). El producto anterior obtenido por cromatografía junto con las aguas madres de las cristalizaciones se recromatografiaron -- con 60 g. de alúmina lavada y por elución con 400 c.c. de éter se obtuvo el producto en dos fracciones cuyos p.f. fueron : 212°-222° y 210°-224°. Estas dos fracciones se acetilaron y se obtuvo un --

producto cristalino con p.f. 195°-205°. Se cromatografió con 50 g. de alúmina lavada y por elución con 200 c.c. de hexano-benzol 50:50 y 200 c.c. de benzol se obtuvieron 0.715 g. del acetato de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol con p.f. 186°-199°.

Por dos cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo el producto puro con p.f. 210°-212°, $[\alpha]_D^{25} - 22.27^\circ$ (CHCl₃), no tuvo absorción en el espectro ultravioleta, Infrarrojo: 3330^{cm} (OH) y 1725^{cm} (acetato).

6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol (VI).

A) 5 g. de 5 α ,6 α -epóxido-colestan-3 β -ol se disolvieron en 500 c.c. de una mezcla de benzol y éter anhídros (50:50), se les añadieron 5 c.c. de acetato de trifluoruro de boro y se dejó reposar 3 hrs. a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 5%, lavó con agua a neutralidad, secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino de p.f. 167°-192°. Se cromatografió con 300 g. de alúmina lavada y por elución con 1250 c.c. de éter se obtuvieron - - 2.21 g. (42.5%) de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol con p.f. 189°- - 202°. Se cristalizó cuatro veces sucesivas de acetona-hexano y se obtuvo el producto puro con p.f. 219°-221°, $[\alpha]_D^{25} + 38^\circ$ (CHCl₃). Análisis. Calculado para C₂₇H₄₂O₂F: C, 76.74; H, 11.20; F, 4.49. Encontrado: C, 76.52; H, 11.19; F, 4.28.

B) 1.49 g. de 3 β -acetato de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol se disolvieron en 150 c.c. de tetrahidrofurano anhídros y se añadió esta solución a una suspensión de hidruro de litio y aluminio con 1.49 g. en 200 c.c. de tetrahidrofurano anhídros, en el curso de diez minutos. Se agitó durante diez minutos, se enfrió con hielo y se destruyó el exceso de hidruro con acetato de etilo; se extrajo con tres porciones de éter, lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, filtró y evaporó a sequedad. En esta forma se obtuvieron 1.4 g. (99%) de 6 β -fluoro-colestan-3 β ,5 α -diol con p.f. 188°-197°. Por cuatro cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 220°-221°, $[\alpha]_D^{25} + 30.46^\circ$ (CHCl₃).

6 β -fluoro-colestan-3-ceto-5 α -ol (VII).

1.24 g. de 6 β -fluoro-3 β ,5 α -dihidroxi-colestanano se disolvieron en 100 c.c. de acetona destilada de permanganato de potasio, se enfrió a 0°C en baño de hielo y se le añadió ácido crómico hasta que la solución tomó una coloración rojiza. Se dejó reposar tres minutos sobre el baño de hielo, se le vertió agua la suficiente para precipitar todo el producto y éste se colectó por filtración, se lavó con agua varias veces y se secó con vapor. En esta forma se obtuvo 1.09 g. (90.8%) de 6 β -fluoro-colestan-3-ceto-5 α -ol con p.f. 223°-227°. El producto puro se obtuvo por cinco cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano con p.f. 230°-231°, $[\alpha]_D^{25} + 66.19^\circ$ (CHCl₃).

Análisis. Calculado para C₂₇H₄₄O₂F: F, 4.51.

Encontrado: F, 4.46.

6 α -fluoro- Δ^4 -coleston-3-ceto (VIII).

0.300 g. de 6 β -fluoro-colestan-3-ceto-5 α -ol se disolvieron en 50 c.c. de ácido acético glacial, se puso a una temperatura comprendida entre 5° y 10° en baño de hielo y se pasó a través de dicha solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante 2 hrs. Se dejó reposar otras 2 horas a temperatura ambiente; se le añadió agua y se extrajo el producto con tres porciones de éter, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. En esta forma se obtuvieron 0.290 g. (96.6%) de 6 α -fluoro- Δ^4 -coleston-3-ceto con p.f. 114°-118°, $\lambda_{max} 238_{m\mu}$ (log ϵ 4.17). Por tres cristalizaciones sucesivas de hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 116°-118°, $[\alpha]_D^{25} + 102.8^\circ$, $\lambda_{max} 236-238_{m\mu}$ (log ϵ 4.18).

Análisis. Calculado para C₂₇H₄₂O F: C, 80.54; H, 10.76; F, 4.74.

Encontrado: C, 80.21; H, 10.83; F, 4.51.

Estabilidad del 6 α -fluoro- Δ^4 -coleston-3-ceto a los álcalis.

La absorción en el espectro ultravioleta de esta esteroide en solución de KOH al 5% fué la siguiente: $\lambda_{max} 238_{m\mu}$ (log ϵ 4.17). Se dejó reposar la solución alcalina 24 hrs. a temperatura ambiente y

se tomó de nuevo otra lectura: λ_{\max} 238 ($\log \epsilon$ 1.15). La solución alcalina se puso a reflujo durante cinco horas y se tomó otra -- lectura: λ_{\max} 236 ($\log \epsilon$ 1.02).

Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol (IX).

100 g. de andrósterona se disolvieron en un litro de metanol, se les agregaron 20 g. de hidruro de sodio y boro y 300 c.c. de dioxano anhidro para que se disolviera bien el hidruro. Se puso a reflujo durante 2 hrs., se le vertió litro y medio de agua y el producto se colectó por filtración y se secó con vapor. En esta forma se obtuvieron 100.5 g. (99%) de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol con p.f. 178°-181°.

Diacetato de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol (X).

100.5 g. de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol se disolvieron en 500 c. c. de piridina, se les añadieron 125 c.c. de anhídrido acético, se puso a reflujo 3 1/2 hrs. La mezcla se vertió sobre agua con hielo y se dejó reposar una hora. El producto se colectó por filtración y se lavó con agua hasta que desapareciera el olor a piridina, se secó con vapor. Se obtuvo un producto sólido con p.f. - 155°-160°. Se cristalizó de metanol y se obtuvieron 109.6 g. --- (84.5%) del diacetato de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol con p.f. 158°-162°, $[\alpha]_D^{25}$ -62.34° (CHCl₃).

Diacetato de 5 α ,6 α -epóxido-androstan-3 β ,17 β -diol (XI).

35 g. del diacetato de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol se disolvieron en 300 c.c. de cloroformo, se enfrió a -60°C en baño de acetona-hielo seco y se le agregaron 800 c.c. de solución etérea de ácido monoperftálico de título 0.033 g./c.c. en el curso de 15 minutos y se agitó después de cada adición; se dejó en reposo a esa misma temperatura una hora y 16 hrs. en el refrigerador. La mezcla se lavó con solución de carbonato de sodio al 5%, se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino con p.f. 130°-142°. Se cristalizó de metanol y se obtuvieron 26.090 g. (71.3%) del diacetato de 5 α ,6 α -epóxido-androstan-3 β ,17 β -diol con p.f. 152°-160°, $[\alpha]_D^{25}$ -63.3° (CHCl₃).

3,17-diacetato de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol (XII).

28.68 g. de diacetato de 5 α ,6 α -epóxido-androstan-3 β ,17 β -diol se disolvieron en 2860 c.c. de una mezcla de bencol y éter anhidro (50:50), se les añadieron 40 c.c. de eterato de trifluoruro de boro y se dejó reposar 3 hrs. a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 5%, con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino que se cromatografió con 1 1/2 Kg. de alúmina lavada y por elución con 1500 c.c. de bencol-éter 50:50 y 1500 c.c. de éter se obtuvieron 6.280 g. --- (2.7%) del 3,17-diacetato de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol con p.f. 192°-210°. Por tres cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 212°-214°, $[\alpha]_D^{25} -23.94^{\circ}$ (CHCl₃).

Análisis. Calculado para C₃₄H₅₀O₅F: F, 4.62.
Encontrado: F, 4.38.

6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol (XIII).

5 g. del 3,17-diacetato de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol se disolvieron en 200 c.c. de tetrahydrofurano anhidro y se enfrió a 0°C en baño de hielo; se le añadió una suspensión de hidruro de litio y aluminio con 4.5 g. de hidruro en 150 c.c. de tetrahydrofurano anhidro; se agitó fuera del baño de hielo durante 15 minutos. El exceso de hidruro se destruyó con una poca de acetona, se le añadieron aproximadamente 100 c.c. de ácido clorhídrico diluido. Se extrajo el producto con cuatro porciones de éter, se lavó una vez con solución de ácido clorhídrico, con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. En esta forma se obtuvieron 4.280 g. (98.5%) del 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol con p.f. 185°-190°. Por tres cristalizaciones sucesivas de acetona se obtuvo la muestra analítica con p.f. 204°-207°, $[\alpha]_D^{25} \pm 0^{\circ}$ (CHCl₃).

Análisis. Calculado para C₃₁H₅₀O₃F: F, 5.82.
Encontrado: F, 5.72

6 β -fluoro-androstan-3,17-diona.5 α -ol (XIV).

2.55 g. de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol se disolvie-

ron en 200 c.c. de acetona uesitlada de permanganato de potasio, se enfrió a 0°C en baño de hielo y se le añadió ácido crómico hasta que la solución tomó una coloración rojiza; se dejó reposar tres minutos fuera del baño de hielo, se le agregó agua, se extrajo el producto con éter, se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvieron 2.05 g. (81%) de 6 β -fluoro-androstan-3,17-diona-5 α -ol con p.f. 217°-220°, no tuvo absorción en el espectro ultravioleta. Por tres cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo la muestra pura con p.f. 231°-232°, $[\alpha]_D^{25} + 100.4^\circ$ (CHCl₃). Análisis. Calculado para C₂₇H₄₄O₂: C, 70.77; H, 8.44; F, 5.39. Encontrado: C, 70.45; H, 8.88; F, 5.65.

6 α -fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona (IV).

A) 0.180 g. de 6 β -fluoro-androstan-3,17-diona-5 α -ol se disolvieron en 20 c.c. de ácido acético glacial, se enfrió a una temperatura comprendida entre 5° y 10° en baño de hielo y se pasó a través de dicha solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante una hora; se dejó reposar 40 minutos a temperatura ambiente, se le agregó agua, se extrajo el producto con éter, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un aceite con λ_{max} 234-236 m μ (log ϵ 4.04). Se cromatografió con 10 g. de alúmina lavada y por elución con 50 c.c. de hexano-benzol 50:50 y 50 c.c. de benzol, se obtuvieron 0.063 g. (37.5%) de 6 α -fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona con p.f. 222°-228°. La muestra analítica se obtuvo por dos cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano, con un p.f. 227°-229°, $[\alpha]_D^{25} + 171.4^\circ$ (CHCl₃), Infrarrojo; 1740 $^{-1}$ (17-ceto); 1660 $^{-1}$ (3-ceto con doble ligadura conjugada), λ_{max} 234-236 m μ (log ϵ 4.19).

Análisis. Calculado para C₂₇H₄₂O₂: C, 74.91; H, 8.27; F, 6.24. Encontrado: C, 74.23; H, 8.53; F, 5.72.

B) 0.100 g. de 6 β -fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona se disolvieron en 16 c.c. de ácido acético glacial y se enfrió a una temperatura comprendida entre 5° y 10° en baño de hielo. Se pasó a través de dicha solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso

durante una hora y media y se dejó reposar otra hora y media a temperatura ambiente. Se le agregó agua, se extrajo el producto con éter, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se cristalizó de acetona-hexano y se obtuvieron 0.50 g. de 6 α -fluoro- Δ^1 -androsteno-3,17-diona con p.f. 216 $^{\circ}$ -218 $^{\circ}$. (No hubo depresión en el p.f. de la mezcla de A con B). Se cristalizó de acetona-hexano y se obtuvo el producto con p.f. 233 $^{\circ}$ -242 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +190^{\circ}$, λ_{max} 236 μ (log E 4.19).

6 α -fluoro- Δ^1 -androsteno-3 β ,17 β -diol (IVI).

0.490 g. de 6 α -fluoro- Δ^1 -androsteno-3,17-diona se disolvieron en 60 c.c. de una mezcla de éter y tetrahidrofurano anhidro -- (50:50) y se agregó esta solución a una suspensión de hidruro de litio y aluminio con 0.400 g. de hidruro en 30 c.c. de éter anhidro, en el curso de 10 minutos y después de haber agregado toda la solución se agitó durante 15 minutos, se enfrió con hielo y el exceso de hidruro se destruyó con acetato de etilo; se le agregó ácido clorhídrico diluido para destruir el complejo formado. El producto se extrajo con cuatro porciones de éter, se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0.440 g. (89.9%) del producto en forma de aceite.

6 α -fluoro-testosterona (IVII).

A) 0.440 g. de 6 α -fluoro- Δ^1 -androsteno-3 β ,17 β -diol se disolvieron en 45 c.c. de cloroformo y se le agregaron 0.4 g. de dióxido de manganeso, se agitó durante 22 hrs. Se filtró y lavó varias veces con cloroformo; el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvo un aceite con λ_{max} 238 μ (log E 3.93). Se cromatografió con 30 g. de alúmina lavada y por elución con 400 c.c. de benzol-éter -- 91:10 y 100 c.c. de benzol-éter 80:20 se obtuvieron 0.200 g. (46%) de 6 α -fluoro-testosterona con p.f. 150 $^{\circ}$ -157 $^{\circ}$. Por dos cristalizaciones sucesivas de benzol-hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 163 $^{\circ}$ -166 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +110.7^{\circ}$ (CHCl₃), λ_{max} 236-238 μ (log E 4.17), infrarrojo: 3450 $^{-1}$ (OH); 1675 $^{-1}$ (Δ^1 -3-ceto).

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{32}O_2$: C, 74.4; H, 8.88; F, 6.80.
Encontrado: C, 74.25; H, 8.95; F, 6.0.

F) 0.100 g. de 6 β -fluoro-testosterona se disolvieron en 15 c.c. de ácido acético glacial y se enfrió en baño de hielo a una temperatura comprendida entre 5° y 10°; se pasó a través de dicha solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante una hora y se dejó reposar otra hora a temperatura ambiente. Se le agregó agua, se extrajo el producto con éter, se lavó con solución de carbonato de sodio al 5%, con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido amorfo. Se cristalizó dos veces de bencol-hexano y se obtuvo el producto con p.f. 156°-168°. (No hubo depresión del p.f. de la mezcla de A con B). $[\alpha]_D^{20} +104.9^\circ$ (CHCl₃).

La solución del esteroide recuperado de rotación se evaporó a sequedad y se pasó por 0.500 g. de alúmina lavada en una mezcla de bencol-éter 50:50. Se cristalizó de bencol-hexano y el producto tuvo un p.f. de 173°-177°.

Diacetato de 6 β -fluoro- Δ^4 -androsteno-3 β ,17 β -diol (XVIII).

0.500 g. de 3,17-diacetato de 6 β -fluoro-androstan-3 β ,5 α ,17 β -triol se disolvieron en 10 c.c. de piridina, se enfrió a 0° - C en baño de hielo y se le agregó lentamente 0.2 c.c. de cloruro de titanio, se agitó después de cada adición y se dejó reposar -- cinco minutos. El producto formado se extrajo con éter, se lavó con solución de carbonato de sodio al 5%, con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. -- Se obtuvo un sólido cristalino con p.f. 139°-145°. Se cromato--grafió con 25 g. de alúmina lavada y por elución con 300 c.c. de hexano-bencol 50:50 se obtuvieron 0.400 g. (96.6%) del diacetato de 6 β -fluoro- Δ^4 -androsteno-3 β ,17 β -diol con p.f. 130°-135°. Por una cristalización de metanol y tras de hexano se obtuvo la muestra pura con p.f. 136°-138° $[\alpha]_D^{20} -42.11^\circ$ (CHCl₃).

Análisis. Calculado para $C_{29}H_{36}O_4$: C, 70.38; H, 8.47; F, 4.84.
Encontrado: C, 70.93; H, 8.48; F, 4.62.

6 β -fluoro- Δ^4 -androsteno-3 β ,17 β -diol (XIX).

Aproximadamente 2 g. del diacetato de 6 β -fluoro- Δ^4 -andros-

ten- 3β , 17β -diol se disolvieron en 200 c.c. de éter anhidro, se enfrió a 0°C en baño de hielo y se le agregó una suspensión de hidruro de litio y aluminio con 1 g. de hidruro en 100 c.c. de éter anhidro, se agitó durante 10 minutos sobre el baño de hielo. El exceso de hidruro se destruyó con acetona, se le agregó solución saturada de sulfato de sodio y sulfato de sodio sólido, se agitó, filtró y lavó con éter varias veces. El filtrado se evaporó a sequedad y se obtuvieron 1.4 g. (93.3%) de 6β -fluoro- Δ^1 -androstén- 3β , 17β -diol.

Infrarrojo: $3400^{\text{cm}^{-1}}$ (OH).

6β -fluoro-testosterona (XX).

1.6 g. de 6β -fluoro- Δ^1 -androstén- 3β , 17β -diol se disolvieron en 100 c.c. de cloroformo y se les añadieron 16 g. de dióxido de manganeso, se agitó durante 16 hrs. Se filtró y lavó varias veces con cloroformo. El filtrado se evaporó a sequedad y se obtuvo un sólido cristalino con $\lambda_{\text{max}} 234^{\mu}$ ($\log \epsilon 4.03$). Se cromatografió con 100 g. de alúmina lavada y por elución con 200 c.c. de benzol-éter 90:10, 200 c.c. de benzol-éter 80:20 y 200 c.c. de benzol-éter 70:30 se obtuvieron 1.080 g. (72%) de 6β -fluoro-testosterona con p.f. 160° - 164° . Por cuatro cristalizaciones sucesivas de benzol-hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 169° - 171° ; $[\alpha]_D^{25} + 0^{\circ}$, $\lambda_{\text{max}} 234^{\mu}$ ($\log \epsilon 4.09$).

Infrarrojo: $1680^{\text{cm}^{-1}}$ (Δ^1 -3-ceto); $3550^{\text{cm}^{-1}}$ (OH).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2$: C, 74.47; H, 8.88.

Encontrado: C, 73.71; H, 8.85.

5β -fluoro- Δ^1 -androstén-3,17-diona (XXI).

2 g. de 6β -fluoro- Δ^1 -androstén- 3β , 17β -diol se disolvieron en 50 c.c. de acetona destilada de permanganato de potasio, se enfrió a 0°C en baño de hielo y se le agregó ácido crómico hasta que la solución tomó una coloración roja; se dejó reposar cinco minutos, se le agregó agua, se extrajo el producto con éter, se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido cristalino cuyo peso fue de 0.855 g. p.f. 101° - 115° . Se cromatografió con 40 g. de alúmina lavada y por elución con 300 c.c. de benzol y 200 c.

c. de benzol-éter 90:10 se obtuvieron 0.570 g. (31.5%) de 6 β -
fluoro- Δ^1 -androsten-3,17-diona con p.f. 130°-137°. La muestra --
analítica se obtuvo por cinco cristalizaciones de acetona-hexano
con p.f. 136°-138°, $[\alpha]_D^{25} + 76.48$; λ_{max} 234 μ (log ϵ 4.1).
Infrarrojo: 1730 cm^{-1} (17-ceto); 1675 cm^{-1} (Δ^1 -3-ceto).
Análisis. Calculado para $C_{27}H_{40}O_2$: C, 74.96; H, 8.27; F, 6.24.
Encontrado: C, 75.73; H, 8.32; F, 5.37.

CONCLUSIONES

- 1.- Se demostró que al abrir $5\alpha, 6\alpha$ -epóxidos- 3β -hidroxi ó 3β -acetoxi-esteroides con eterato de trifluoruro de boro se forman 5α -hidroxi- 6β -fluoro-esteroides tanto en la serie del colestano como en las del androstano.
- 2.- Se convirtió el 6β -fluoro-colestano- $3\beta, 5\alpha$ -diol a la 6α -fluoro-colestanona.
- 3.- La aplicación de este método para introducir el -- fluor en C_6 en las series del androstano condujo a la síntesis de 6α y 6β -fluoro-testosterona.
- 4.- Se demostró que las 6α -fluoro- Δ^4 -3 cetonas son más estables que las correspondientes. β .

B I B L I O G R A P H I A .

- 1.- Fannhauser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2658 (1956).
- 2.- H. F. Edgell y J. Farts, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4899 (1955).
G. C. Finger y C. W. Kruse, *Abstr. of Papers, 129th meeting Amer. Chem. Soc., Dallas, 1956, 44W*; y F. L. W. Pattison y J. E. Millington, *Can. J. Chem.* 34, 757 (1956).
- 3.- Herz et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4613 (1956).
- 4.- Fried et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4181 (1955).
- 5.- T. C. Myers, R. J. Pratt, R. L. Morgan, J. O'Donnell y E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5655 (1955).
- 6.- C. Djerassi y C. T. Lenk, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3493 (1953).
- 7.- C. Huggins y E. V. Jensen, *J. Exp. Med.*, 102, 347 (1955).
- 8.- J. Fried, J. E. Herz, E. F. Sabo, A. Borman, F. W. Singer y P. Numerof, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1068 (1955).
- 9.- J. E. Herz, J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, -- 2017 (1956).
- 10.- J. Fried y E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2273 (1953); - 76, 1455 (1954). J. Fried, J. E. Herz, E. F. Sabo, A. Borman, F. W. Singer y P. Numerof, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1069 (1955)
- 11.- Fried et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1455 (1954).
- 12.- Ralph F. Hirschmann, Richard Miller, James Wood y K. E. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4956 (1956).
- 13.- J. Fried et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1068 (1955).
- 14.- Jacobsen y Jensen, *Chem. Ind.*, 172, 1957.
- 15.- Robert E. Leonard y Seymour Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6665 (1955).
- 16.- F. Sandhafer, C. Amendola y G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5930 (1953).
- 17.- Peter Bladen et al., *J. Chem. Soc.*, 2921 (1953).
- 18.- J. Fried y Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2273 (1953).
- 19.- Hirschmann et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3166 (1955).
- 20.- Herr et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 500 (1956).
- 21.- D. Taub et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2912 (1956).