

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

U.N.A.M.

**ESTUDIO DE LA TRANSPOSICION DE BECKMANN EN
LA OXIMA DEL 3-ACETATO DE LA Δ^1 -PREGNADIEN
-3 β -OL-20-ONA CON DIFERENTES CATALIZADORES**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
J. DE JESUS VALERO F.

MEXICO, D. F.

1964



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.



ESTUDIO DE LA TRANSPOSICION DE BECKMANN EN
LA OXIMA DEL 3-ACETATO DE LA Δ^3 -¹⁵ PREGNADIEN
-3 β -OL-20-ONA CON DIFERENTES CATALIZADORES

TESIS PROFESIONAL
J. DE JESUS VALERO ESTRADA

MEXICO, D.F.

1964

ESTA TESIS SE REALIZO BAJO LA
DIRECCION DEL PROF. ENRIQUE BATRES G. Y EL PROF.
JOAQUIN PEREZ RUELAS EN LA SECCION DE INVESTIGA-
CION DE LOS LABORATORIOS
"SYNTEX", S. A.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- DESCRIPCION DE LA TRANSPOSICION DE BECKMANN
- III.- DISCUSION
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

INTRODUCCION

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

En la obtención de hormonas sintéticas tiene gran importancia la familia dioscoreaceae. Ya que de esta -- se extraen innumerables saponinas, de las cuales son obtenidas en escala industrial una infinidad de hormonas. Estos vegetales se encuentran en todos los continentes, y de ellos hay más de 600 especies. En México, existen dos géneros de esta familia Dioscóreas que son: Dioscórea e Higinbothamia, siendo este último género mono-específico de Yucatán, que se distingue del Dioscórea por tener de tres a cuatro semillas en cada lóculo a diferencia de las demás que tienen de 1 a 2.

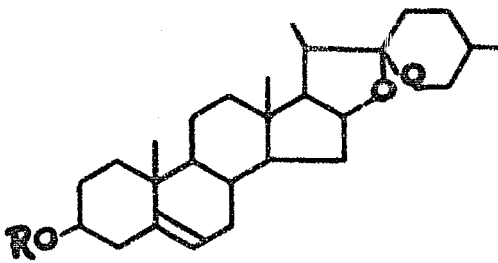
El género Dioscórea se distingue del resto -- de la familia por tener flores unisexuales, por ser el fru-- to una cápsula con tres salientes planas y aladas y por te-- ner tres semillas aladas cada lóculo.

Las Dioscóreas son, en general, heliófilas, -- y su tamaño se halla en relación con la comunidad en que vi-- von, de tal modo que las que se encuentran en selvas pueden tener hasta 40 o más metros de largo.

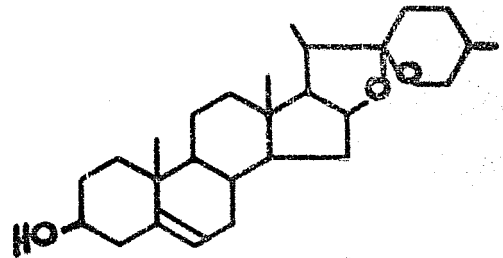
La importancia de las dioscoreas es enorme --

ya que como es sabido, en el rizoma de algunas de ellas se puede encontrar la materia prima (saponinas) para la fabricación de hormonas esteroidales, así como derivados de éstas, las cuales tienen aplicaciones terapéuticas de incalculable valor.

Los primeros estudios (1) sobre componentes químicos de las dioscóreas se llevaron a cabo en Japón en 1904 sobre una especie nativa de ese país, llamada Dioscórea tokoro de la cual se aisló un glucéido saponínico llamado dioscina cuyo aglucón recibe el nombre de Diosgenina.



Dioscina



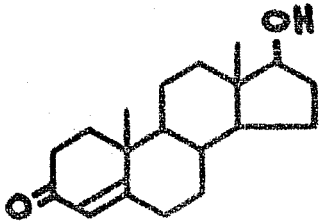
Diosgenina

AZUCAR	SAPONINA	AGLUCÓN
R = 1 glucosa	Dioscina	Diosgenina
2 ramnosa		
R = 2 glucosa	Trilarina	Diosgenina
1 glucosa	Trilina	Diosgenina

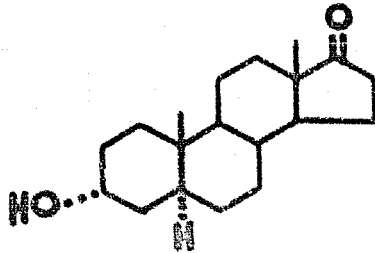
La sapogenina fué aislada en 1936 por los químicos japoneses Tsukamoto y Ueno (2) quienes señalaron la substancia como una digitonina precipitable, la cual pertenece a un alcohol secundario monoinsaturado de la fórmula: $C_{27}H_{42}O_3$; punto de fusión $207^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} 121^{\circ}$ ($CHCl_3$)

Nuevos trabajos japoneses pronto llegaron a la conclusión de que la diogenina es un derivado del Δ^5 -espirosten-3 β -ol y es verdaderamente el derivado 5,6-dehidrado de la tigogenina.

La diogenina fué la primera sapogenina conocida de la serie del espiroetano que poseía el agrupamiento Δ^5 -3 β -ol. El núcleo del espiroetano posee la estructura polianular del ciclopentanoperhidrofenantreno, el cual es el esqueleto básico tanto de las hormonas naturales como sintéticas así que el parentesco con la androsterona hormona natural androgónica fue aparente, pues se desarrollaron métodos para degradar la cadena bicíclica lateral, constituida por los anillos E y F, para obtener inicialmente derivados del pregnano (IV y V) y posteriormente a partir de estos obtener derivados del androstano a los cuales pertenece la androsterona y testosterona.



Testosterona

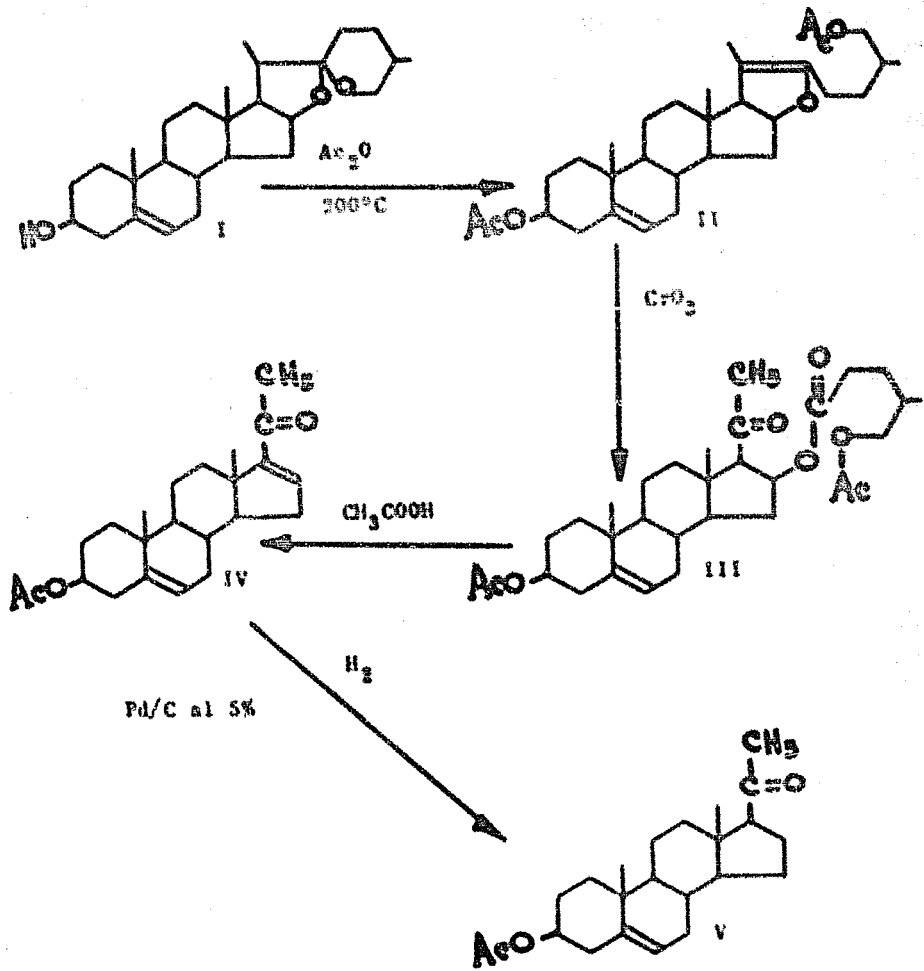


Androsterona

Una de las degradaciones químicas de la cade
na lateral de las sapogeninas y en particular de la diogeni
na, fué desarrollada en el año de 1940 por R. E. Marker para
obtener el acetato de la pregnenolona [acetato de la Δ^5 - --
pregnen- 3β -ol-20-ona (V)]

La degradación de Marker esencialmente impli
ca la eliminación en dos pasos, de la cadena lateral de un -
fragmento de 6 átomos de carbono, ésto se expresa por el es-
quema de reacciones siguiente:

DEGRADACION DE LA DIOSGENINA
POR MARKER



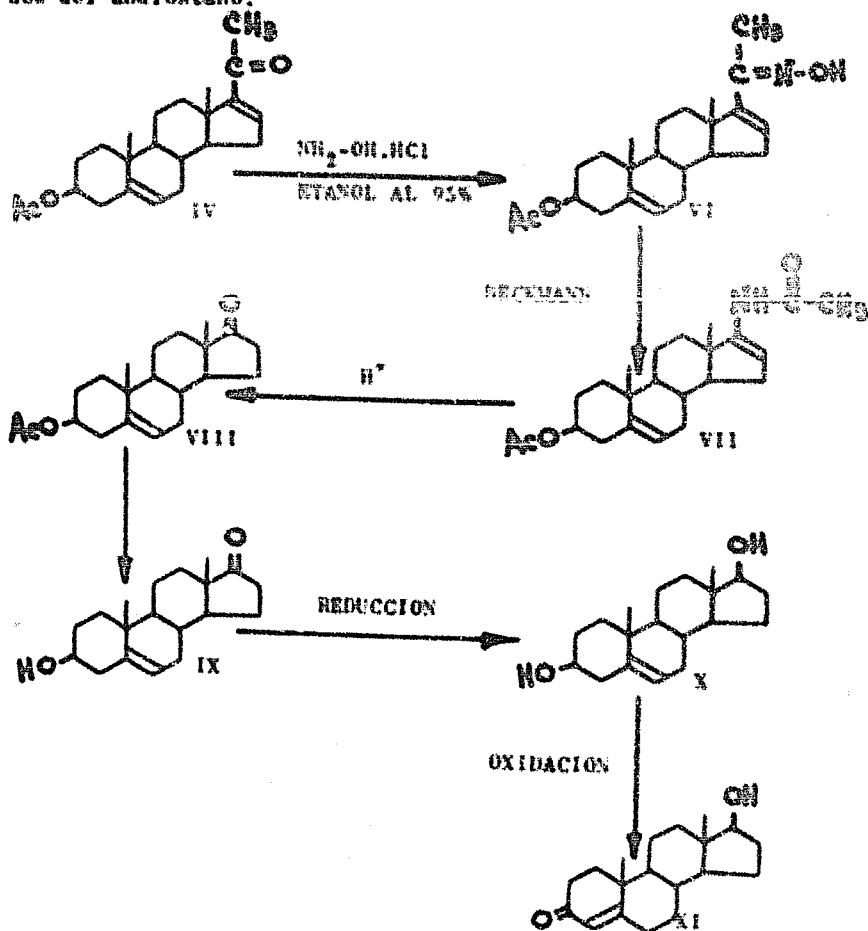
ESQUEMA No. 1

Cuando la diosgenina (I) se trata con anhídrido acético a 200°, el anillo F se rompe con la introducción de una doble ligadura entre C-20 y C-22 del anillo E para -- dar la pseudodiosgenina (II) que se puede considerar como un derivado del furostadieno. La oxidación con ácido crómico -- convierte este último compuesto en un ceto óxter-diacetato -- (III) el cual es tratado posteriormente con ácido acético a -- temperatura de ebullición, para obtener el acetato de la -- Δ^{16} -dehidroprogesterona (IV). este último acetato se convier -- te posteriormente por hidrogenación al acetato de la progesterona (acetato de la Δ^5 -pregnen-3 α -ol-20-ona) (V).

La obtención de acetato de la Δ^{16} -dehidroprogesterona es decir, acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 α -ol-20-ona (IV) es de gran importancia en la industria de esteroides, ya que es la materia prima principal para numerosas -- síntesis de compuestos hormonales, tanto naturales, como por ejemplo progesterona, cortisona, etc., así como sintéticos, -- por ejemplo: el acetato de la 6-cloro- Δ^6 -dehidro-17 α -hidroxiprogesterona (Lutoral)* importante agente progestacional específico; el 16,17-acetonido de la 6 α ,9 α -difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona (Synalar)**, una de las hormonas que posee una alta actividad tóxica para enfermedades de la piel.

* y ** Productos manufacturados y registrados por los Laboratorios Syntex, S. A.

Otra importancia muy notable de este intermedio (IV) es la utilización del mismo para obtener derivados del androstano.



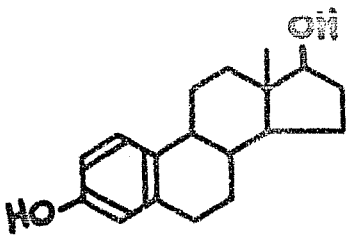
ESQUEMA No. 2

así por ejemplo, la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX), puede obtenerse a partir del acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadién-3 β -ol-20-ona (IV). primero este esteroide, se trata con clorhidrato de hidroxilamina en solución de piridina, para dar la oxima respectiva (VI), la que por transposición de Beckmann con pentacloreuro de fósforo en piridina anhidra, e hidrolizando posteriormente el producto intermedio (VII), en medio acuoso, produce finalmente el acetato de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (VIII). Este último derivado (VIII) mediante saponificación con una solución metanólica de hidróxido de potasio produce la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) llamada también dehidro-iso-androsterona, la cual es de gran importancia como material de partida para la obtención de andrógenos y estrógenos.

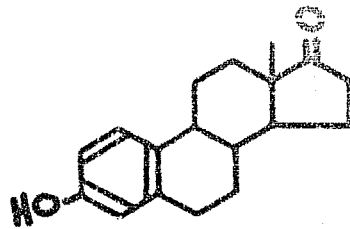
Así por ejemplo por reducción del grupo cetónico en C-17 de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) se obtiene el Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol (X); el que por oxidación selectiva⁽⁵⁾ en C-3 produce la Δ^4 -androstén-17 β -ol-3-ona o testosterona (XI).

A partir de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) o de la testosterona (XI), se pueden obtener derivados estrogénicos ⁽⁶⁾ tales como el estradiol, estrona, estriol, equilina o equilenina, las cuales son hormonas naturales femeninas.

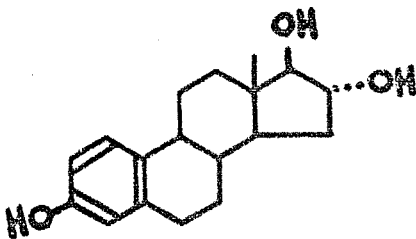
ninas: (6) y de estas pueden sintetizarse varios derivados de las mismas tales como 3-metil-éster del 17 α -etanol-estra-- diol (XII) el cual es una hormona sintética de gran uso -- terapéutico (7) por sus propiedades estrogénicas muy potentes sobre todo por vía oral, ya que las hormonas naturales tie-- nen poca actividad cuando se administran por esta vía.



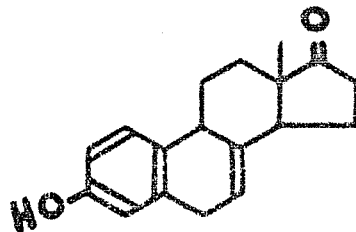
ESTRADIOL



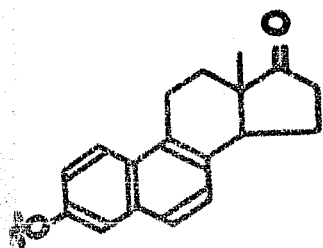
ESTRONA



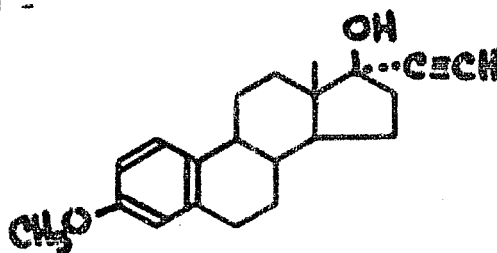
ESTRIZOL



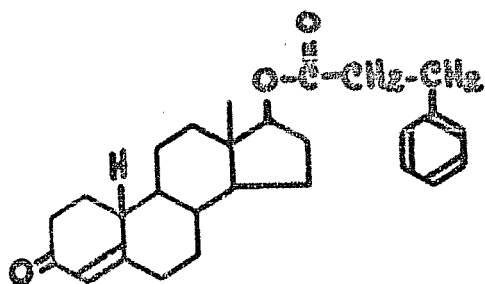
EQUILINA



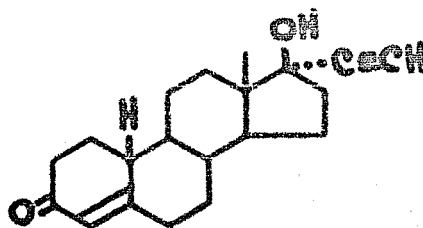
EQUILENIN



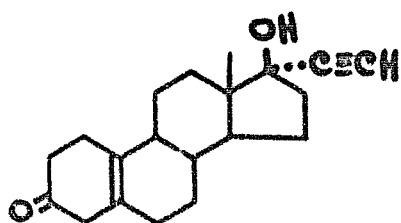
XII



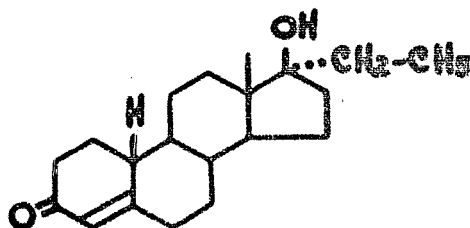
DURABOLIN



NORLUTIN



ENOVID



NILEVAR

Tanto el estradiol o la estrona son muy utilizadas como materiales de partida para obtener una importante serie de esteroides que pertenecen al grupo 19-nor, los cuales tienen en la actualidad gran aplicación farmacéutica y como ejemplos de tales compuestos tenemos el 17-fenil propionato de la 19-nor-testosterona, (Durabolín), la 17 α -etinil-19-nor-testosterona (Norlutín), 17 α -etinil- $\Delta^5(10)$ -estren-17 β -ol-3-ona (Enovid), 17 α -etil-19-nor-testosterona, (Milevar) los cuales se han obtenido por aplicación de la reducción de Birch⁽¹⁾ y junto con otras reacciones muy conocidas.

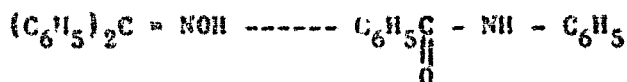
Así que la importancia de obtener la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (VIII) por transposición de Beckmann, ha sido el objeto primordial de este trabajo, ya que como se ha mencionado anteriormente este producto esteroide es de gran utilidad en la industria farmacéutica hormonal.

CAPITULO II

**DESCRIPCION DE LA
TRANSPOSICION DE
BECKMANN.**

DESCRIPCION DE LA TRANSPOSICION DE
BECKMANN (8.9.10)

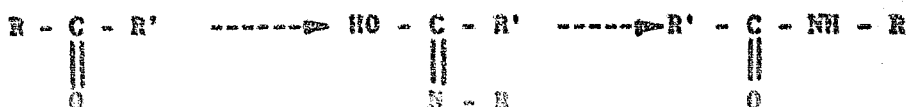
La transposición de Beckmann consiste en el tratamiento de una oxima con un reactivo apropiado tal como el pentacloruro de fósforo, cloruro de benzoesulfonilo, o ácido sulfúrico para dar una amida substituida. La reacción fue descubierta en 1886 por Beckmann, quien encontró que la oxima de la benzofenona reacciona vigorosamente con pentacloruro de fósforo para formar la benzanilida.



Una amplia variedad de reactivos además de aquellos que se mencionaron con anterioridad son capaces de efectuar la transposición. Entre ellos tenemos el cloruro de acetilo, oxiclорuro de fósforo, cloral y ácido clorhídrico, así como también algunos ácidos de Lewis por ejemplo trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, etc.

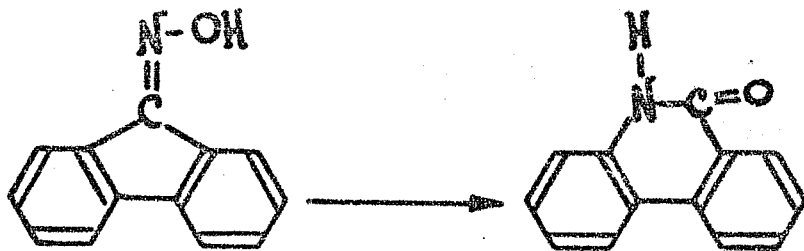
Los éteres y ésteres de oxima son capaces de producir este tipo de transposición.

La transposición de Beckmann implica un intercambio del grupo oxhidrilo de la oxima con el radical situado en posición trans a él. Por ejemplo: con una cetonoxima asimétrica la transposición puede ser representada como sigue:



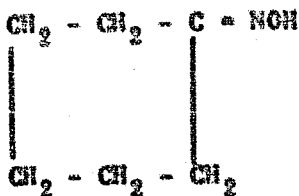
⇒ lo que R y R' son radicales hidrocarbonados diferentes.

Con una cetona cíclica la transposición de la oxima puede dar a la amida cíclica o lactama representada por el siguiente esquema:

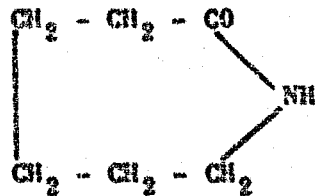


OXIMA DE FLUORENONA

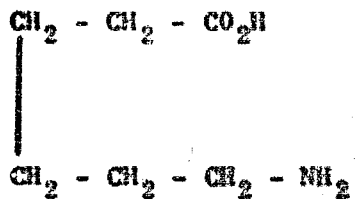
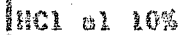
10-CETO-9-AZO-FENANTHENO



Oxima de ciclohexanona

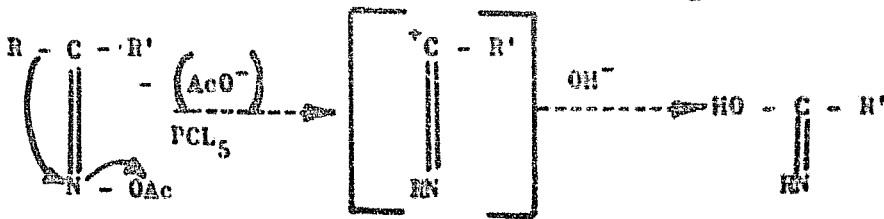


Lactama

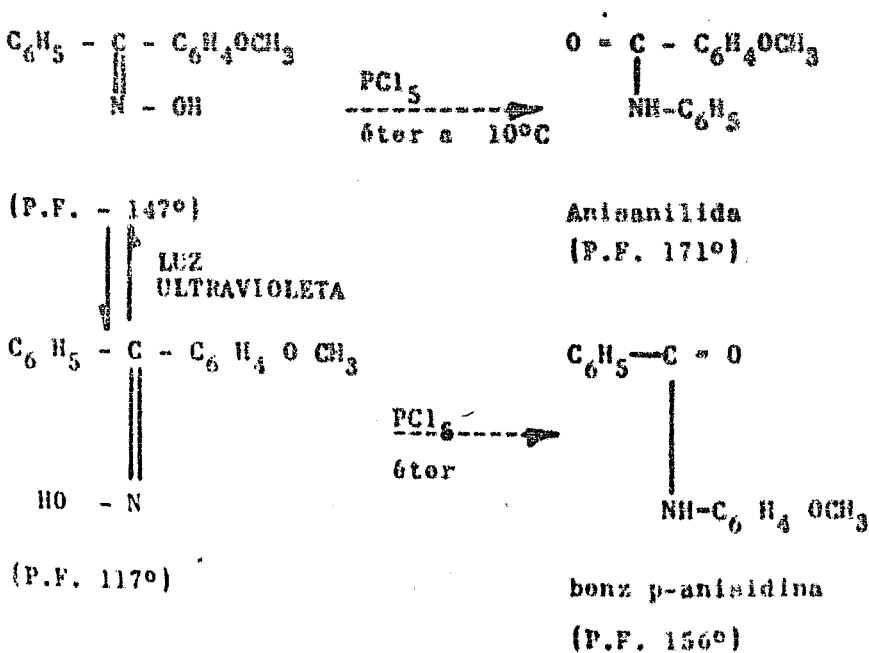


Acido ϵ -aminocaproico

La transposición de Beckman (10b) ha sido representada como un corrimiento TRANS en la ionización del derivado N-acilado de la oxima más abajo representada.

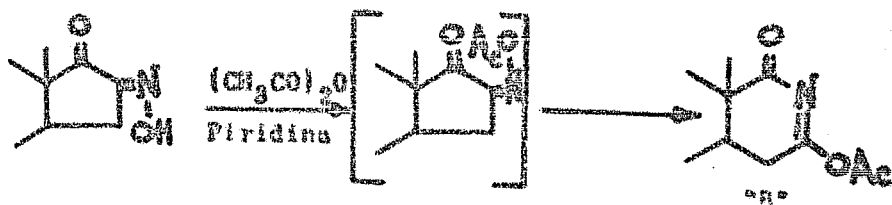


La evidencia del cambio de los grupos en posición trans por esta reacción de Beckmann se deriva de hechos experimentales ^{11b} obtenidos con oximas asimétricas de octanos diaromáticos, así que en muchas reacciones de formación de la oxima de cetonas diaromáticas se obtienen dos formas geométricas de los productos de reacción Trans y Cis y para saber cual en cada uno de los isómeros obtenidos se someten a la transposición de Beckmann, siendo el mecanismo de esta reacción muy diferente en cada caso; por ejemplo en las oximas obtenidas de la p-metoxibenzofenona, las reacciones se experimentan como sigue:

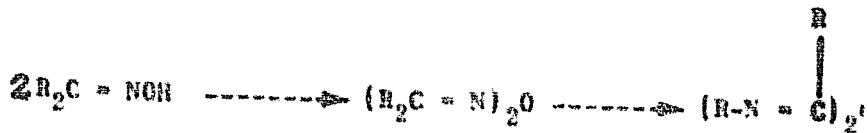


En ambos casos el grupo que emigra desde el carbono al nitrógeno es aquel que está situado en la posición "Trans" con respecto al grupo hidrilo.

El mecanismo de la transposición de Beckmann está sujeto a muchas investigaciones (11,12). Así por ejemplo hay nuevas evidencias para obtener un éter del tipo imidol "B" el cual es un intermediario que puede obtenerse a partir de una 16-oxima-17-cetónica esteroidea.

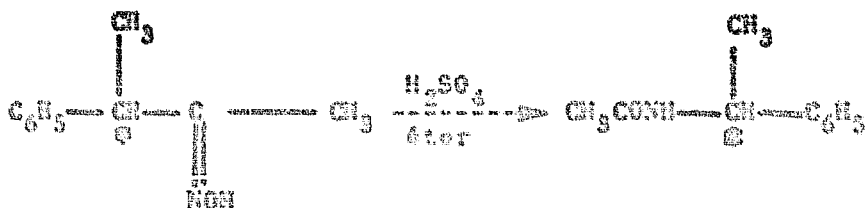


Un mecanismo que implica la formación de un anhídrido de cetoxima y la transposición de un anhídrido de un imidol ha sido propuesto por Stephen y Staskun (13).



La emigración de un radical del carbono al nitrógeno es similar al que se ha encontrado en las reacciones de Hoffmann y Curtius.

Cuando un átomo de carbón asimétrico se activa, la transposición de Beckmann ocurre sin cambio de la configuración, ésto fué demostrado por Campbell y Kenyon (14) con la (-)- α -feniletil-metil-cetoxima.



Hornig (15,16) demostró recientemente que el ácido polifosfórico es un excelente reactivo para la transposición de Beckmann con cetoximas y aldoximas. Con la oxima de la benzofenona la producción de la benzanilida fue cuantitativa y con la oxima de heptanal la producción obtenida de heptanamida fue de un 92%.

La transposición de Beckmann es de gran utilidad también en la síntesis de hormonas sobre todo para obtener derivados de la serie del androstano; ya que es un método ideal para la degradación de la cadena lateral de esteroides $\Delta^{5,16}$ -diénicos-20-cetónicos de la serie del pregnano a 17-ceto-esteroides de la serie del androstano, con magnífico rendimiento.

Por tal motivo se ha escogido este método para la transformación de pregnanos a androstanos.

Como ya se vió en la introducción, la degradación de la cadena lateral de la diosgenina en dos pasos es extremadamente fácil y de ahí se obtiene el correspondiente acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (IV).

El método de la degradación de la cadena lateral de Δ^{16} -pregnenos-3 β -cetónicos para dar los correspondientes androstanoes 17-cetónicos ha sido muy estudiado ⁽⁴⁾ y este método consiste (Ver esquema No. 3) principalmente en la transformación de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona principalmente su 3-acetato (IV), a su correspondiente ona ma, la cual se efectúa por tratamiento del compuesto 3 β -cetónico (IV), con clorhidrato de hidroxilamina en solución etanólica y en presencia de piridina, para obtener en un rendimiento cuantitativo la 20-cetoxima. (VI)

La transposición de Beckmann de esta 20-cetoxima produce el derivado N-acilado (VII); y por hidrólisis en medio ácido de este compuesto (VII), produce el acetato de la Δ^5 -androstano-3 β -ol-17-ona; y que finalmente se trata con solución metanólica de hidróxido de potasio a temperatura de reflujo para dar el respectivo compuesto libre (IX).

Se ha investigado que el producto de la reacción de Beckmann (VII) no se aisla sino que directamen

te se le somete a hidrólisis ácida, con lo que por este -- solo hecho se ahorra innumerables procesos (filtración, -- cristalización, secado, etc.)

La Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) obteni- da por la saponificación mencionada, se purifica mediante varias cristalizaciones de metanol; hasta obtener un p.f. -- aproximado de 151-153°C y $[\alpha]_D^{25} = +3.5^\circ$ (CHCl₃).

Cuando se efectúa el proceso en gran es- cala, la mayoría de las ocasiones no es necesario efec- -- tuar varias recristalizaciones, sino que con una sola -- cristalización del producto crudo, da un material con con- -- tante físicas muy satisfactorias (p.f. = 147-150°C); ob- -- servando también que el poder específico rotatorio no cam- -- bia.

La Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) así ob- -- tenida con esas características, se emplea para diferentes procesos químicos en estas laboratorios.

En esta transposición de Beckmann se han- -- uado diferentes reactivos para ello tales como: cloruro de p-toluenosulfonilo (cloruro de tosilo), cloruro de p-ace- -- tamido-bencenosulfonilo y oxiclорuro de fósforo, así como -- también otros solventes, tiempos de reacción y temperatura.

Este trabajo tiene por finalidad detallar los diferentes factores de reacción, temperaturas, solventes, tiempo, etc. así como los diferentes reactivos conocidos para esta transposición, para obtener el máximo de rendimiento y sobre todo con mira hacia la escala semi-industrial ya que es necesario considerar los factores mencionados con anterioridad desde el punto de vista económico.

En la parte experimental se hará cita detallada de las condiciones óptimas de reacción para la realización de este trabajo.

CAPITULO III

DISCUSION

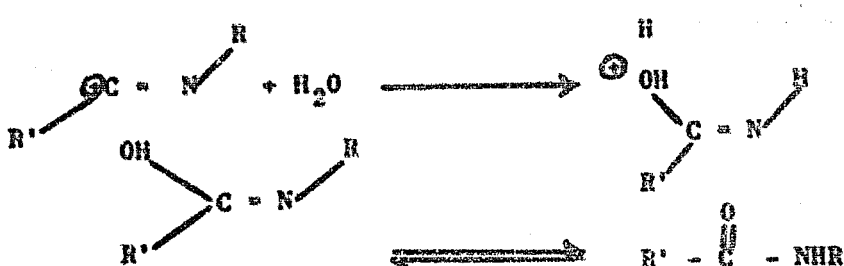
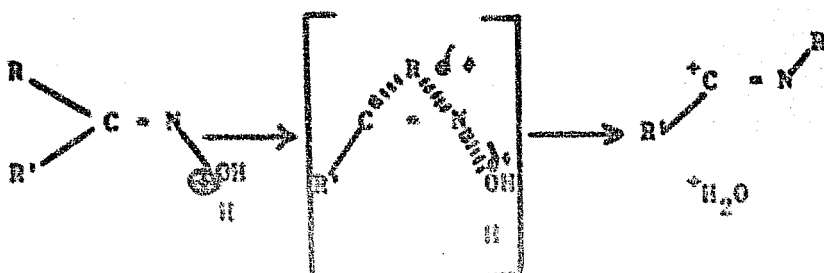
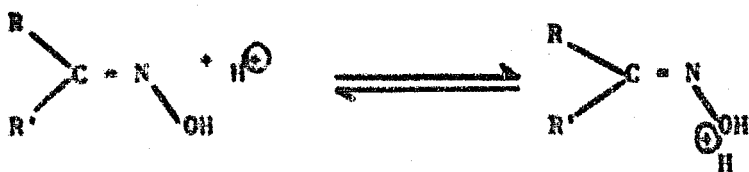
D I S C U S I O N

La transposición de Beckmann del acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona al acetato de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona ha sido objeto de numerosos estudios desde el punto de vista científico de tal modo que en la actualidad está bien estudiado, pero en la industria de hormonas en escala industrial es necesario hacer un estudio tomando en cuenta los rendimientos obtenidos, así como el costo de operación y producción.

La reacción fué descubierta cuando el autor trató la oxima de la benzofenona con cloruro de hidrógeno gaseoso y seco dando por resultado la obtención de benzanilida. La reacción demostró ser generalmente aplicable tanto a aldoximas como a las cetoximas de las series alifáticas y aromáticas, o bien de las combinaciones posibles, pero el cloruro de hidrógeno, en cambio mostró ser poco efectivo y fué substituído por otros ácidos de protónicos, como el ácido sulfúrico y fosfórico. Más tarde se han empleado con éxito ácidos de Lewis del tipo del trifluoruro de boro (BF_3), también ha resultado satisfactorio el empleo de haluros y oxihaluros de fósforo, así-

como cloruros del ácido sulfónico, que como se verá siguen un mecanismo que implica la formación inicial de un éster, en lugar del oxonio característico de la catálisis ácida.

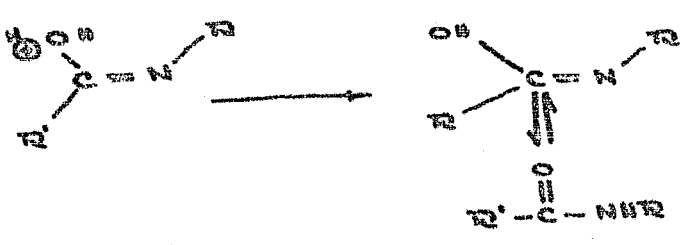
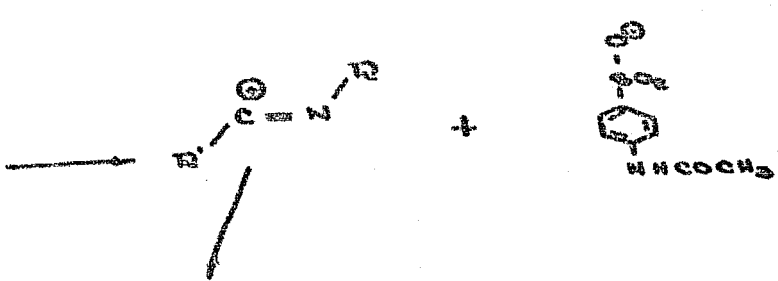
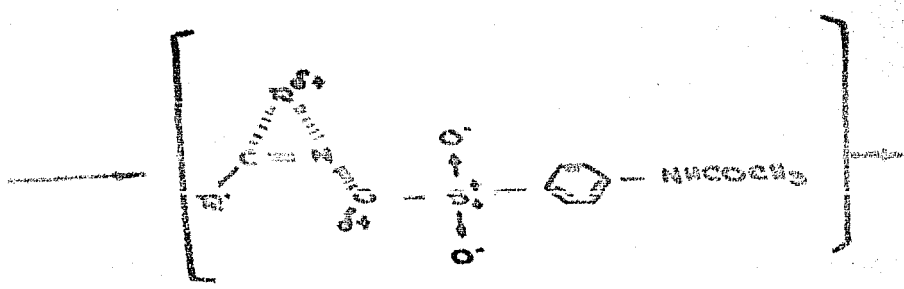
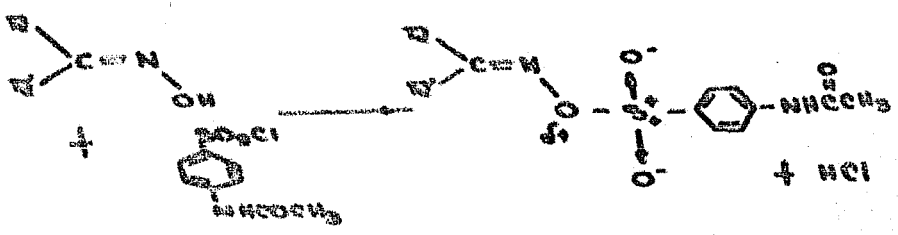
El mecanismo de esta última implica -- que el oxhidrilo de la oxima se protona, de modo que el oxonio formado provoca la existencia de un intermediario coplanar cíclico, donde la carga positiva queda distribuida entre el oxígeno y el átomo de carbono más cercano del radical que emigra. La cancelación definitiva de la carga del oxígeno produce agua y ión carbonilo, el cual ataca al anterior, lo que origina un nuevo oxonio -- que se estabiliza con la pérdida de un protón lo que -- significa tener la forma enólica de la acilamina, forma estable que se origina por migración α - γ del protón.



Para soportar el mecanismo anterior, --- hay que tener en cuenta que esta es una reacción estereoespecífica, es decir que podemos predecir cual radical va a emigrar, ya que se parta del isómero "syn o del anti", pues el producto es único en ambos casos y siempre ocurre la migración del radical opuesto al oxhidrilo. El inter-

mediario cíclico se demuestra por el hecho de que si el átomo de carbono inicial en el radical emigrante es así métrico, ocurre retención de configuración y esto hace claro el concepto de que nunca se aleja lo suficiente para dar carbonio y por lo mismo racemizarse etc. Hay que hacer notar que generalmente la reacción se ve favorecida si el radical por migrar es electrodonador. El grupo electro-receptor que se forma en el ataque inicial y que queda unido al nitrógeno, también favorece la reacción.

En el caso de los cloruros de ácidos sulfónicos, las coordinaciones azufre: oxígeno actúan como grupos electroreceptores y lo mismo sucede con los haluros y oxihaluros de fósforo. Para este último grupo el mecanismo propuesto es el que sigue:



En este caso todo contribuye a la pobreza electrónica del oxígeno unido al radical sulfonilo empobrecido a su vez por las coordinaciones y el grupo aromático con el grupo p-acetilamino, también electroceptor. Es cierto que la magnitud de los δ^+ en el intermediario tienen una proporción inferior al caso de los ácidos; pero sin embargo actúan quizá con mayor eficacia debido a que por ser grupos voluminosos el efecto estérico favorece su eliminación.

Por tal motivo, para este trabajo de tesis se eligió como reactivos a ensayar: el ácido clorhídrico gaseoso y seco, el ácido sulfúrico, el trifluoruro de boro, el tricloruro de aluminio anhidro así como el cloruro de p-toluensulfonilo, el cloruro de p-acetamido-benzensulfonilo y el pentacloruro de fósforo; ya que todos ellos son excelentes reactivos para la transposición de Beckmann. Como disolventes se eligieron el cloruro de metileno, tetrahidrofurano, piridina anhidra y acetato de etilo como los más apropiados, dada la solubilidad de la oxima en ellos, se insistió mucho en la utilización del cloruro de metileno debido a su bajo costo.

La reacción con ácido clorhídrico anhidro en solución de acetato de etilo mostró ser como era de es-

pararse, nula.

Con el ácido sulfúrico en cambio, la reacción sólo fué parcial presentando el inconveniente de carbonizar la materia prima, por tal motivo no es de recomendarse el uso de este ácido en el caso de hormonas esteroídicas.

Con el cloruro de p-acetilsulfonilo en solución de piridina a una temperatura de 0-10° durante dos horas e hidrolizando posteriormente en medio ácido a temperatura ambiente, durante 24 horas, se ha logrado la completa transición de la oxima del 3-acetato de la $\Delta^5,16$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona a su correspondiente acetato Δ^5 -androstán-3 β -ol-17-ona con buen rendimiento y excelentes constantes físicas.

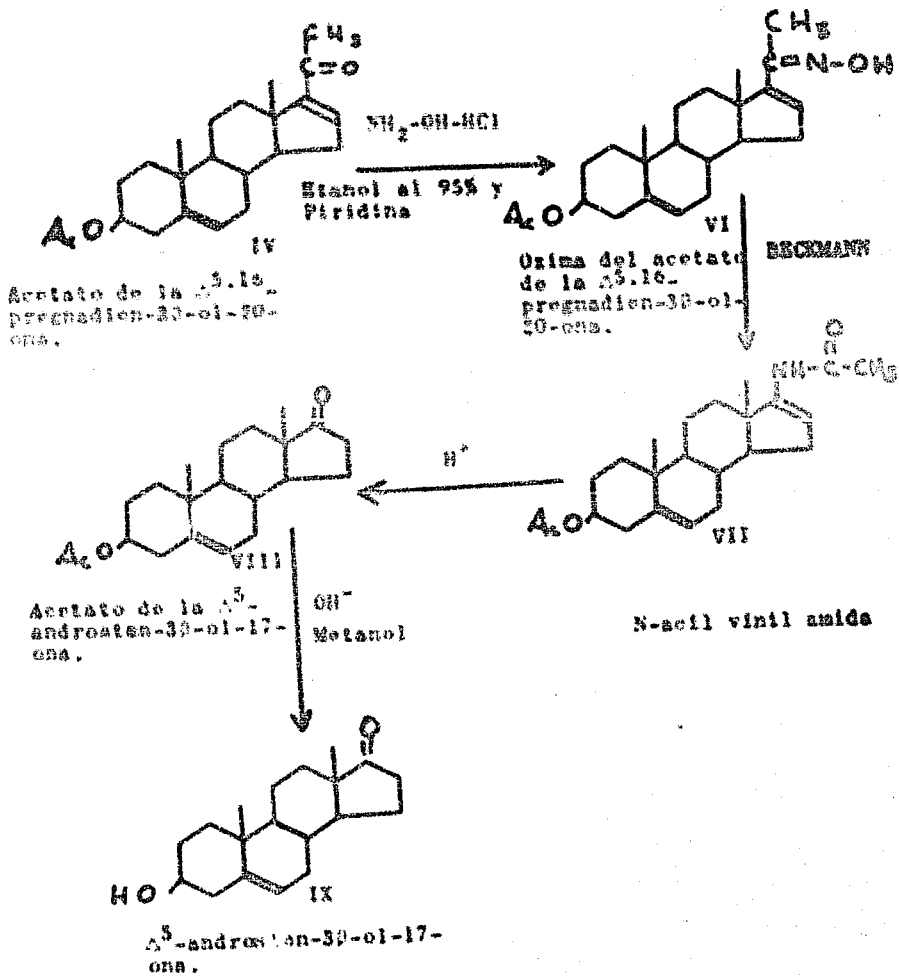
El mismo resultado se tiene cuando se usa cloruro de p-toluensulfonilo a una temperatura de 18-20° durante 4 horas e hidrólisis ácida a temperatura ambiente durante 24 horas; pero el objeto es encontrar un método más práctico que reduzca tiempos de operación y costos.

Se efectuó también con buen éxito la transposición de Beckmann, usando el pentacloruro de fósforo y como solvente dioxano con el inconveniente de que la oxima es muy poco soluble en este disolvente, lo cual

resulta poco práctico, sin embargo se hará referencia del método en la parte experimental.

De los clásicos ácidos de Lewis se ensayó ampliamente el trifluoruro de boro, el cual no reaccionó - y el tricloruro de aluminio el que por su poca solubilidad en los disolventes usados tampoco efectuó la esperada transposición.

P A R T E E X P E R I M E N T A L



CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

Las rotaciones específicas fueron tomadas en etanol en la mayoría de los casos. Los puntos de fusión fueron tomados en capilar con un aparato "Mel-Temp" y no están corregidos. El espectro de absorción ultravioleta fue tomado en un Espectrofotómetro Beckmann, Modelo D.-U., con etanol al 95% como solvente.

PREPARACION DE LA OXIMA DEL 3-acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (VI).

Una mezcla de 25 g. del 3-acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (IV), 125 ml de etanol al 95%, 30 ml de piridina y 8.5 g de clorhidrato de hidroxilamina, se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos y se enfrió con hielo. El precipitado obtenido se aisló por filtración y se lavó con agua caliente y se secó, dando así 24.5 g de la correspondiente oxima (VI), con las siguientes características: P.F. 220-22°C; $[\alpha]_D -41.5^\circ$ -- U.V., λ_{max} 236 ϵ $\frac{1\%}{1\text{ cm}}$ 395-399; % oxima 95.2-96%.

TRANSPOSICION DE BECKMANN DE LA OXIMA, DEL 3-acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (VI).

NOTA: En todas las experiencias de esta transposición se describe además la hidrólisis Ácida del intermedio obtenido N-acil-vinílico (VII).

a).- Disolvente: piridina anhidra; catalizador, cloruro de p-acetamidobencensulfonilo; temperatura 0-15°; tiempo: 4 horas.

A una solución de 10 g. de la oxima del 3-acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (IV); en 50 ml. de piridina anhidra, enfriada a 0°C, se le agregaron lentamente y con agitación, 10 g. de cloruro de p-acetamidobencensulfonilo disueltos en 50 ml. de piridina, a una temperatura de 0-15°C. Se continuó agitando durante 2 horas a esta temperatura y dos horas más a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre 500 ml. de agua helada, acidulada con 50 ml. de ácido sulfúrico concentrado; se dejó en el congelador durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se lavó a neutralidad y se secó, obteniéndose así el acetato de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (VIII), con punto de fusión 169-170°C.

Obtención de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX).

El producto así obtenido se saponificó con 50 ml. de una solución metanólica de hidróxido de potasio al 5%, por calentamiento a reflujo durante 30 minutos. El producto se aisló por filtración y se cristalizó de metanol, proporcionando 6.0 g. de la Δ^5 -androstén-3 β -

ol-17-ona (IX) con las siguientes constantes físicas:-
P.F. 148-49°C; $[\alpha]_D^{25}$ +3; U. V. λ_{max} . 245; $\epsilon_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 0.52 y-
0.49; Oxima 0.13 y 0.12%

b). - (25) Disolvente: piridina anhidra.
catalizador: cloruro de p-toluenosulfonilo (cloruro de-
tosilo); temperatura: 0-15°C. tiempo: 4 horas.

A una solución de 10 g. de oxima (VI)
en 30 ml. de piridina anhidra enfriada a 0°C. se le a-
gregaron 10 g. de cloruro de p-toluenosulfonilo lenta-
mente y con agitación, después de 1 hora de reacción -
en estas condiciones, se dejó 4 horas más a temperatu-
ra ambiente. La mezcla reaccionante, se trató con un-
exceso de una solución acuosa de ácido sulfúrico al --
10%, durante 3 días a temperatura ambiente para que se
efectuara completamente la hidrólisis. Se extrajo con -
éter, el extracto etéreo se lavó con una solución di-
luida de ácido sulfúrico, con una solución diluida de-
hidróxido de sodio y finalmente con agua a neutralidad,
se evaporó el éter para obtener un residuo cristalino,
el cual se recrystalizó de acetona diluida para dar --
así el acetato de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona, con --
las siguientes constantes físicas P.F. 168-169°C ----
 $[\alpha]_D^{25}$ + 4.31°; U.V. λ_{max} 234; sin máximo de absorción -
entre 225-50 m μ

Obtención de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX).

Por saponificación en 50 ml. de una solución metanólica de hidróxido de potasio al 5% mediante la técnica descrita anteriormente, se obtuvieron 6.1 g. de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (IX) con las siguientes constantes físicas: P.F. 148-49°C; $[\alpha]_D^{25}$ en EtOH +16.4 +14.8; U.V. λ_{max} 245 m μ ; $\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$ 0.52 y 0.49; Oxima 0.13 y 0.12%.

el. Disolvente: dioxano; catalizador: pentacloruro de fósforo; tiempo 75 minutos; temperatura 35°C.

10 g. de la oxima (VI), se disolvieron por calentamiento en 300 ml. de dioxano, se enfrió aproximadamente la solución a 10°C hasta que la mitad del dioxano se solidificó, se agregó 1 g. de pentacloruro de fósforo con agitación y posteriormente la mezcla obtenida se mantuvo a 35°C durante 75 minutos. Se añadió después una mezcla de 100 ml. de ácido clorhídrico, 100 ml. de agua; se diluyó y se continuó agitando durante 1 hora más. Se extrajo el producto con éter, el extracto etéreo se lavó con una solución de hidróxido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por evaporación, el análisis mostró ser una mezcla del acetato -

de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona (VIII) y su correspondiente compuesto libre (IX). Esta mezcla por saponificación-
dió 6.0 g. de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona con p.f. y rotación muy semejantes a los descritos anteriormente.

d). Disolvente: cloruro de metileno; ca-
talizador: cloruro de tosilo; temperatura 0-15°C; tiempo-
2 horas.

Se disolvieron 10 g. de la oxima del -
acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadién-3 β -ol-20-ona (VI) en 50 ml.
de cloruro de metileno y 10 ml. de piridina anhidra. La
solución obtenida se enfrió a 0°C. y se agregó lentamen-
te y con agitación, una solución de 5 g. de cloruro de to-
silo en 50 ml. de cloruro de metileno, a una temperatura-
de 0-15°C. Se continuó agitando 2 horas en estas condi-
ciones y 2 horas más a temperatura ambiente, se vertió la
mezcla reaccionante en 300 ml. de agua acidulada, con --
5 ml. de ácido sulfúrico, se calentó suavemente, para eli-
minar el solvente y en seguida se calentó a 60°C durante-
1 hora para que la hidrólisis fuera completa, se aisló el
esteroide por filtración y se lavó con agua a neutralidad
éste se secó sobre el baño de vapor para obtener un mate-
rial con p.f. 160-194°, lo cual indica que es una mezcla-
del acetato (VIII) y la oxima (VI).

Por este motivo la reacción de saponificación que procede al tratamiento ácido, no se realizó.

e). Disolvente: piridina; catalizador, - cloruro de tosilo; temperatura 18-20°C; tiempo: 4 horas.

A una solución de 10 g. de la oxima---- (VI) en 50 ml. de piridina anhidra enfriada a 0°C. se le agregaron, con agitación, 5 g. de cloruro de p-toluensulfonylo (cloruro de tosilo) disueltos en 25 ml. de piridina anhidra, cuidando que la temperatura no subiera de 20°C. Se continuó agitando durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre 500 ml. de agua y se concentró por destilación al vacío hasta eliminación de la piridina, al residuo acuoso se le agregaron 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado diluido en 50 ml. de agua helada, se calentó durante 1 hora a 80°C para que se efectuara la hidrólisis, se aisló el producto esteroideal por filtración y se lavó a neutralidad, obteniendo después del secado 0.5 g. de un material con las siguientes constantes físicas: p.f. 168-169°C; - $[\alpha]_D +5.1$; U.V. λ_{max} . 235; $c_{1\%}^{1\text{cm}}$ 2.3; Oxima 0.55%

La totalidad de este producto obtenido se saponificó con 50 ml. de una solución metanólica de -

hidróxido de potasio al 5% dando así 7.4 g. del correspondiente Δ^5 -androsten-3 β -ol-17-ona con las siguientes constantes físicas: P.F. 146-49°C; $[\alpha]_D^{25} +14.4$ en EtOH; U.V. - λ_{max} . 245; $\epsilon_{1cm}^{1\%}$: Oxima 0.13%.

f). Disolvente: acetato de etilo; catalizador: ácido clorhídrico anhidro; temperatura 18-20°C; -- tiempo 2 horas.

A una solución de 200 ml. de acetato de etilo saturada con ácido clorhídrico anhidro y enfriada a 0°C. se le agregaron 10 g. de oxima del acetato de la $\Delta^5,16$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (VI) ^{o)} y se agitó durante dos horas a una temperatura de 18-20°C. Se vertió la mezcla reaccionante en 500 ml. de agua y se evaporó el disolvente por destilación al vacío. se aisló por filtración y se lavó a neutralidad. El material obtenido se seccó y se le determinaron el p.f. y su espectro en U.V. dando las constantes idénticas al material de partida.

g). Disolvente: Acetato de etilo; Catalizador: ácido clorhídrico anhidro; Temperatura 18-20°C; -- Tiempo 2 horas. Reflujo 30 minutos.

^{o)} Al agregar la oxima sobre la mezcla reaccionante se observó una rápida disolución y precipitación casi inmediata.

A una solución de 200 ml. de acetato de etilo saturada con ácido clorhídrico anhidro y enfriada a 0°C se le agregaron 10 g. de oxima (VI) y se agitó durante 2 horas a 15-20°C. posteriormente se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos y se vertió en 500 ml de agua enfriada con hielo. Se eliminó el disolvente por evaporación al vacío y una vez eliminado el disolvente, se calentó la solución acuosa a 80°C durante 1 hora y el precipitado obtenido se aisló por filtración, se lavó a neutralidad y se secó. El material obtenido se comparó mediante P.F. y espectro en el U.V. con la oxima utilizada como material de partida, concluyendo que el material se recuperó inalterado.

b).-Disolvente: tetrahidrofurano; catalizador: ácido sulfúrico concentrado; temperatura 10-15°C.- tiempo 1 hora.

A una solución de 10 g. de oxima esteroi dal (VI) en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro enfriada a 0°C, se le agregó una mezcla de 50 ml. de ácido sulfúrico concentrado en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro, cuidando que la temperatura no subiera de 10 a 15°C. se continuó la agitación durante 1 hora a esta temperatura y 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante

se vertió en 300 ml. de agua y se eliminó el disolvente por destilación al vacío, se calentó la suspensión resultante a 80° durante 1 hora más y se aisló el material precipitado por filtración, se lavó a neutralidad y se secó.

Se obtuvo un material con P.F. 169-189°C que corresponde a una mezcla del acetato de la Δ^5 -androstenedion-3 β -ol-17-ona (VIII) y del material de partida (VI), - además mostró esta mezcla obtenida absorción en el U.V.: -
 λ_{max} 236 m μ ; $\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$ 235 lo cual indica que corresponde a un 50% de cada uno de los correspondientes VI y VIII.

1). Disolvente: cloruro de metileno; catalizador: ácido sulfúrico; temperatura 10-15°C; tiempo 1 - hora.

A una suspensión de 10 g. de oxima en -- 50 ml. de cloruro de metileno y 5 ml. de piridina anhidra enfriada a 0°C se agregó una mezcla de 5 ml. de ácido sulfúrico en 50 ml. de cloruro de metileno ^{*)} manteniendo la temperatura entre 10-15°C., se continuó la agitación du--

*) La completa disolución de la oxima se logró al terminar la adición del reactivo.

durante 1 hora más y 1 hora a temperatura ambiente, se vertió esta solución en 300 ml. de agua y se eliminó el solvente por calentamiento, después se elevó la temperatura a 80°C, manteniendo la mezcla en estas condiciones durante 1 hora, el precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó a neutralidad y se secó, para dar así un material con p.f. 220-222°C. el cual corresponde a la oxima ceteroidal inalterada, comparada además por p.f. mixto y análisis espectral en el U.V.

En condiciones similares y variando la cantidad de reactivo (Ac. sulfúrico) se ensayó ampliamente la transposición de Beckmann, sin lograr un resultado efectivo.

1). Disolvente: cloruro de metileno; - catalizador: ácido sulfúrico concentrado; tiempo 1 hora, - temperatura 10-15°C; reflujo a 34°. 30 minutos.

A una suspensión de 10 g. de oxima en 50 ml. de cloruro de metileno y 5 ml. de piridina anhidra enfriada a 0°C, se agregó una mezcla de 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 50 ml. de cloruro de metileno cuidando que la temperatura no subiera a 10-15°C. Se mantuvo en estas condiciones durante 1 hora, después se calentó a temperatura de reflujo (34°C) durante 30 minutos. se vertió la mezcla en 800 ml.

de agua, se eliminó el disolvente y se calentó durante 1 hora a 80°C. se aisló el producto precipitado por filtración. Este material de color café oscuro dió unas constantes físicas fuera de las especificadas para el producto denado (VIII) ya que mostró un p.f. (208-298°C)

k).Disolvente: benceno; catalizador: --- tricloruro de aluminio anhidro; temperatura 10-20°C; --- tiempo 3 horas.

A una suspensión de 10 g. de oxima (VI)- en 30 ml. de benceno anhidro y 5 ml. de piridina, se le agregó una suspensión de 5 g. de tricloruro de aluminio - en 50 ml. de benceno*) se cuidó que la temperatura no subiera de 20°C. se mantuvo en estas condiciones durante 3- horas. La mezcla obtenida se vertió en 300 ml. de agua - helada y se eliminó el benceno por evaporación al vacío.- Se le adicionó al residuo acuoso 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a temperatura de ebullición durante 1 hora, se aisló el producto por filtración y se la vo a neutralidad, después se secó al baño de vapor y se - obtuvo un material inalterado ya que sus constantes físicas corresponden a la de la oxima (VI).

*) La disolución del reactivo es incompleta.

l). Disolvente: benceno; catalizador: --
tricloruro de aluminio anhidro; temperatura 10-20°; tiempo: 1 hora; reflujo 30 minutos.

A una suspensión de 10 g. de oxima (VI)-
en 50 ml. de benceno anhidro se le agregó una suspensión
de 5 g. de tricloruro de aluminio anhidro en 50 ml. de --
benceno, la temperatura se mantuvo alrededor de 15°C y--
continuó la agitación durante 1 hora a esta temperatura.
La mezcla posteriormente se calentó suavemente a reflujo-
durante 30 minutos y enseguida se concentró a mitad de -
su volumen. Se vertió en 300 ml. de agua helada y acidula
da con 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se calentó a
temperatura de ebullición durante 1 hora. El sólido este-
roidal se aisló por filtración, se lavó con agua a neutra-
lidad y se obtuvo, después de secado, un material inalte-
rado, ya que sus constantes corresponden a la oxima ini-
cial.

m). Disolvente: benceno; catalizador: --
trifluoruro de boro (eterato); temperatura 18-20°C; tiempo
3 horas.

A una suspensión de 10 g. de oxima (VI) en 40 ml. de benceno anhidro, enfriada a 10°C, se le agregó con agitación, una mezcla de 6 ml. de eterato de trifluoruro de boro (recién destilado) y 20 ml. de benceno anhidro en un lapso de 30 minutos, manteniendo durante la adición la temperatura entre 0-15°C. Se continuó la agitación durante 3 horas a una temperatura de 18-20°C. Se vertió la mezcla reaccionante en 300 ml. de agua helada y se eliminó el benceno por evaporación al vacío. A la suspensión acuosa se le agregaron 5 ml. de ácido sulfúrico concentrado y se calentó a temperatura de ebullición durante 1 hora, se enfrió y aisló el sólido por filtración, se lavó a neutralidad y se secó. El p.f. y el espectro de absorción en el U.V. indicaron que el material obtenido corresponde a la oxima inalterada.

n). Disolvente: benceno; catalizador: -- trifluoruro de boro; temperatura 0-15°C; tiempo: 1 hora-- reflujo: 30 minutos.

A una suspensión de 10 g. de oxima (VI) en 40 ml. de benceno anhidro enfriada a 10°C, se le agregó con agitación constante una mezcla de 6 ml. de eterato de trifluoruro de boro y 20 ml. de benceno anhidro--

en un tiempo de 30 minutos, cuidando que durante la adición, la temperatura no excediera de 15°C. En estas condiciones se mantuvo la mezcla durante 1 hora y posteriormente se calentó a reflujo durante 30 minutos^{*)}. La solución se concentró a la mitad de su volumen y se vertió en 500 ml. de agua helada acidulada con 5 ml. de ácido sulfúrico, después se calentó a 80°C durante 1 hora y se aisló el producto esteroide por filtración, se lavó a neutralidad.

El producto tuvo un aspecto heterogéneo y un p.f. de 217-22, el cual corresponde a la oxima recaperada.

*) Durante el calentamiento se efectúa la disolución total de la oxima con agua y se seca.

ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LAS TEMPERATURAS EN LA TRANSFORMACION
DE ISOMEROS DE LA CRIMA DEL S. ALERICO DE LA S. I. S.

PROBABILIDAD DE REACCIONES
TIEMPO

EXPERIMENTO	CATALIZADOR USADO	SOLENTE USADO	TEMPERATURA DE REACCION	REACCION POR TIEMPO	P. P. DE REACCION	TIEMPO DE REACCION	REACCION POR TIEMPO	OBSERVACIONES
a)	cloruro de acetato de cobalto (II)	piridina	0-15°C	1	148-50	2.7	11-15	21.1
b)	cloruro de cobalto (II) en piridina	piridina	0-15°C	1	148-50	2.7	11-15	21.0
c)	trifluoruro de boro	benzeno	15°C	1	148-50	2.7	11-15	-
d)	cloruro de sodio	cloruro de sodio en benc.	0-15°C	2	148-50	2.7	11-15	-
e)	cloruro de sodio	piridina	18-20°C	2	148-50	2.7	11-15	21.1
f)	Acido clorhidrico anhidro.	acido clorhidrico de sodio	18-20°C	2	-	-	-	-
g)	Acido clorhidrico	acido de sodio	18-20°C	2	1/2 h. de reaccion	-	-	-
h)	Acido sulfurico	THF	10-15°C	1	148-50	2.7	11-15	-
i)	Acido sulfurico	cloruro de sodio en benc.	10-15°C	1	148-50	2.7	11-15	-
j)	Acido sulfurico	cloruro de sodio en benc.	10-15°C	1	1/2 h. de reaccion	1.2	-	-
k)	Trifluoruro de boro	benzeno	10-15°C	1	-	-	-	-
l)	Trifluoruro de boro	benzeno	10-20°C	1	1/2 h. de reaccion	-	-	-
m)	Trifluoruro de boro	benzeno	10-15°C	1	-	-	-	-

No se observa el isomerizante de la piridina clorhidrico. Reaccion por el.

No reaccionan

No reaccionan

Reaccion por el.

No reaccionan

No reaccionan

No reaccionan

No reaccionan

No reaccionan

EXPERIMENTO.	CAVALERAN USADO	SOLENTE USADO	TEMPERATURA EN REACCION	TIEMPO REACCION HORAS.	AGITACION TEMP. AMBI.	P.F. (a) _p °C.	C.V. max. 121-250	RENDIM. %	OBSERVACIONES
21	Trinitarura de Bora	Borax	10-15°C	1	1/2 H. a reflejo	-	-	-	No reaccionó

NOTA: • La hidrólisis de esta reacción se efectuó durante 10 horas a una temperatura de 0°C
• La hidrólisis de esta reacción se efectuó durante 1 día a temperatura ambiente.
• La hidrólisis de las reacciones restantes se efectuó durante 1 hora a 80°C.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La transposición de Beckmann de la oxima del 3-acetato de la $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona es catalizada con excelentes resultados cuando se usa -- el cloruro de p-acetamidobencensulfenilo, cloruro p-toluensulfenilo (cloruro de toallo), haluros y oxihaluros de fósforo tales como: el pentacloruro de fósforo y oxitricloruro de fósforo (PCl_5), ($POCl_3$) formando un intermedio del tipo éster.

Dentro de este grupo de catalizadores se encontró que el cloruro de p-acetamidobencensulfenilo es el que mejor realiza esta transposición, debido quizá al tamaño de su molécula, que como se ha dicho favorece su eliminación, además presenta la facilidad de su disolución en la piridina, junto con la oxima esteroideal utilizada y el producto obtenido en la hidrólisis de esta reacción (acetato de la Δ^5 -androstén-3 β -ol-17-ona) tiene constantes físicas muy aceptables.

2.- La transposición de Beckmann empleando como catalizador cloruro de p-toluensulfenilo en solución piridínica (Exp. "B" y "C") se obtuvo un producto-

previa hidrólisis del intermediario de constantes físicas satisfactorias, además se hace notar que en la experiencia "c" la hidrólisis se efectuó durante un tiempo más corto (1 hora a 80°C) ya que en el experimento "B" el tiempo de este mismo tratamiento es muy prolongado (3 días a temperatura ambiente).

3.- Se trató de substituir el uso de la piridina como disolvente de los experimentos "B" y "C" empleando cloruro de metileno ya que este solvente presenta muchas ventajas sobre el anterior pero los resultados no son satisfactorios ya que la reacción sólo es parcial, como se demuestra en el experimento "d".

4.- Con los ácidos de protón tales como el ácido clorhídrico anhidro y sulfúrico concentrado la transposición de Beckmann no se realizó convenientemente, ya que en muchas ocasiones la reacción fue parcial, nula y drástica; considerando en 1er. lugar que la materia prima perteneciente al grupo de los esteroides sufre innumerables transformaciones frente a estos ácidos.

5.- Con los ácidos de Lewis tales como el trifluoruro de boro y el tricloruro de aluminio anhi

dre no fue posible lograr la deseada transposición de --
Beckmann de la oxima del acetato de la $\Delta^{5.16}$ -pregnadien-
3 β -ol-20-ona.

6.- Para recomendar exclusivamente un -
procedimiento en el cual se obtuvieron resultados satis-
factorios (experimentos a, b y c) es necesario considerar
además de las características del producto final; otros-
factores que intervienen en el desarrollo económico de -
estos mismos métodos tales como costo de los catalizado-
res, solventes, equipo para el proceso etc., así que pa-
ra esta finalidad es necesario efectuar un estudio econó-
mico más detallado.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1).- L. Fieser y M. Fieser "Steroids" 547, 586 y 598
Reinhold, Publishing Corporation N.Y. (1959).
- 2).- Takamoto T y Y. Veno. S. Pharm. 56, 135 (1936) Chem.
Zentr. 108, I 1422 (1937).
Takamoto y Y. Veno y Z. Ohta. J. Pharm. Soc. Japan.
56, 931 (1936); K. Fujiji y T. Matsukawa, *ibid* 57,
27 (1937) Chem. Zentr. 108, I. 1436 (1937).
- 3).- Marker R. E. y E. Dohrman J. Am. Chem. Soc. 61 3592 (1939)
62, 518 (1940).
Marker, R. E., R.B. Wagner P. R. Ushafer, E. L.
Witthoecker, D. P. J. Goldsmith y C. H. Roug. J. Am. Chem.
Soc. 69, 2167 (1947).
- 4).- Rosenkranz, O. Mancora, F. Sondheimer y C. Djerassi,
J. Org. Chem. 21, 520 (1956).
Sondheimer, F. Neumann, H. J. Ringold y C. Rosenkranz
J. Am. Chem. Soc. 76, 2230 (1954).
- 5).- Euwada S. y M. Marimoto. J. Pharm. Soc. (Japan) 57, 246
(1937), S. Kusada y T. Jajamama, *ibid* 57, 914 (1937)
(C.A. 32, 1709 (1938)).

- 6).- Herbenberg, M. Rubin y E. Schwenk *J. Org. Chem.* 15, 292 (1950).
- 7).- The Index Merck 7a. Ed., 437. Merck Inc. Rahway N. Y. (1960).
- 8).- Surrey A. R. *Name Reactions in Organic Chemistry* 2a. Ed. 14 (1961).
- 9).- Jones D. *Chem. Rev.* 35 335 (1944).
- 10).- Papp, F. D. W. H. Mc. Men. *Chem. Rev.* 38, 370. (1958).
- 10b).- A. W. Chapman y F. A. Midler *J. Chem. Soc.* 448 (1936).
- 11).- R. D. H. Mead et al *J. Org. Chem.* 24, 172 (1959).
- 11b).- L.F. Fieser y M. Fieser. "Advanced in Organic Chemistry" 438 Reinhold Publishing Co. London. 1961.
- 12).- Alexander E. E. "Principles of ionic organic reactions" 72. S. Wiley N.Y. (1950). R.D.H. Heard et al *J. Org. Chem.* 24, 172 (1959).
- 13).- Stephan H. y B. Stoskum. *J. Chem. Soc.* 980 (1956)
- 14).- Campbell A. J. Konyon. *J. Chem. Soc.* 25 (1946).
- 15).- Horning F. C. y Vl. Stromberg, *J. Am. Soc. Chem.* 74, 2680 (1957).
- 16).- Horning F. C. y Vl. Stromberg. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5151 (1952).

- 17).- Djerassi C., G. Rosenkranz, J. Romo, Kauffmann y Pataki
J. Am. Chem. Soc. 72 4534 (1950).
- 18).- Fieser L. y Fieser M. "Natural Products Related to
Phenanthrene" 401-402. 3a. Ed. Reinhold Publ. Corp. N.Y.
(1949).
- 19).- Schmidt-Tembé, Ber. 80, 695 (1955) (b) Angew Chem. 67,
715 (1955).
- 20).- Tendick y Lawson Pat. Norteamericana z.335.616 (1948).
(Parke Davis and Co.).
- 21).- Leonard y Locke J. Am. Chem. Soc. 77, 437 (1955).
- 22).- Djerassi, Rosenkranz, Iriarte, Berlin y Romo, J. Am.
Chem. Soc. 73, 1523 (1951).
- 23).- Sondheimer, Newmann, Ringold y Rosenkranz J. Am. Chem.
Soc., 76, 2230 (1954).
- 24).- Djerassi, Batres, Romo y Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc.,
74, 3634 (1952).