

2003  
1972  
1203

**SINTESIS DE UN MODELO ESTEROIDAL  
RELACIONADO ESTRUCTURALMENTE CON LA ISVARONA**

- 1972 -

4

5

0



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE UN MODELO ESTEROIDAL  
RELACIONADO ESTRUCTURALMENTE CON LA ISVARONA

TESIS

IRMA KORKOWSKI PLESS

Q U I M I C O

- 1972 -

**Jurado asignado:**

PRESIDENTE	Dr. Helio Flores Ramirez
VOCAL	Dra. Elvira Santos de Flores
SECRETARIO	Dr. Gabriel Siade Barquet
1er. SUPLENTE	Quím. Martha Albores V.
2do. SUPLENTE	Quim. Guillermo James Molina

**Sitio donde se desarrolló la Tesis:**

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE QUIMICA

U N A M

**Sustentante:**

*Irma Korkowski*  
Irma Korkowski Pless.

**Asesor del tema:**

  
Dra. ELVIRA Santos de Flores.

a. Ramón

a mis padres

a mis hermanos

a mis abuelitas

a la memoria de mi abuelito

a mis amigos, especialmente  
a Guillermo Roqueñi  
y Carlos Rius

a todas las personas que colaboraron  
en el desarrollo de esta tesis, en -  
especial a la Dra. Elvira Santos por  
sus valiosas indicaciones.

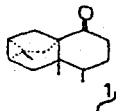
## C O N T E N I D O

I	Introducción.....	1
II	Parte teórica.....	3
III	Resultados y discusión.....	12
IV	Parte experimental.....	28
V	Conclusiones.....	38
VI	Bibliografía.....	39



## INTRODUCCION

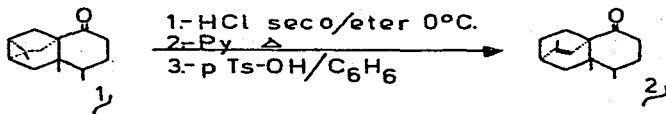
En 1935 Rao y colaboradores (1) aislaron un producto que denominaron isvarona, de la *Aristolochia indica* (Aristolochiaceas), sin embargo su estructura correcta, fue asignada hasta 1969 por Ganguly y colaboradores (2) - utilizando transformaciones químicas y evidencias espectroscópicas, como -- una cetona sesquiterpénica tetracíclica 1, la cual incluye el esqueleto -- del eremofilano, siendo ésta el primer compuesto aislado de la naturaleza, -- con este esqueleto.



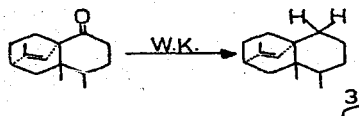
Su estereoquímica absoluta fue establecida por Govindachari et al. -

(3)

Estos mismos autores (2) en una de las degradaciones químicas a las que sometieron a la isvarona, la transformaron en isoisvarona 2,

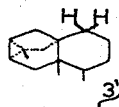


y ésta última la redujeron al isoisvarano 3



Posteriormente Kelly y Zamecnik (4) lograron sintetizar el isoisvarano, el cual fue idéntico al producto de degradación de la isvarona.

Los más recientes intentos condujeron a la síntesis del isvarano (4a).



Con los datos anteriores, se tienen bastantes evidencias que confirman la estructura 1 para la isvarona, sin embargo no se ha efectuado hasta la fecha su síntesis total.

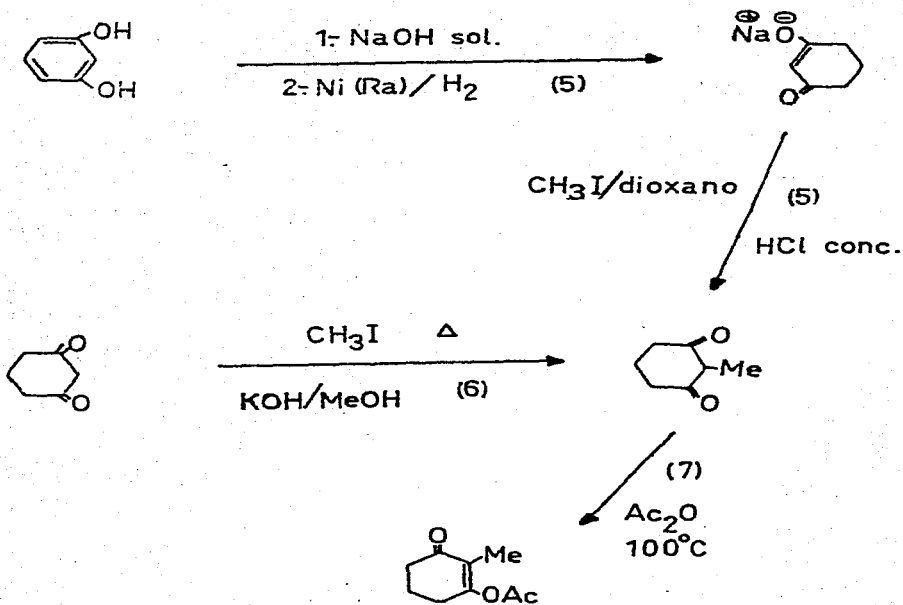
La síntesis de éste producto resulta muy interesante desde el punto de vista químico, pues para su realización se necesita formar un sistema tetra cíclico muy novedoso.

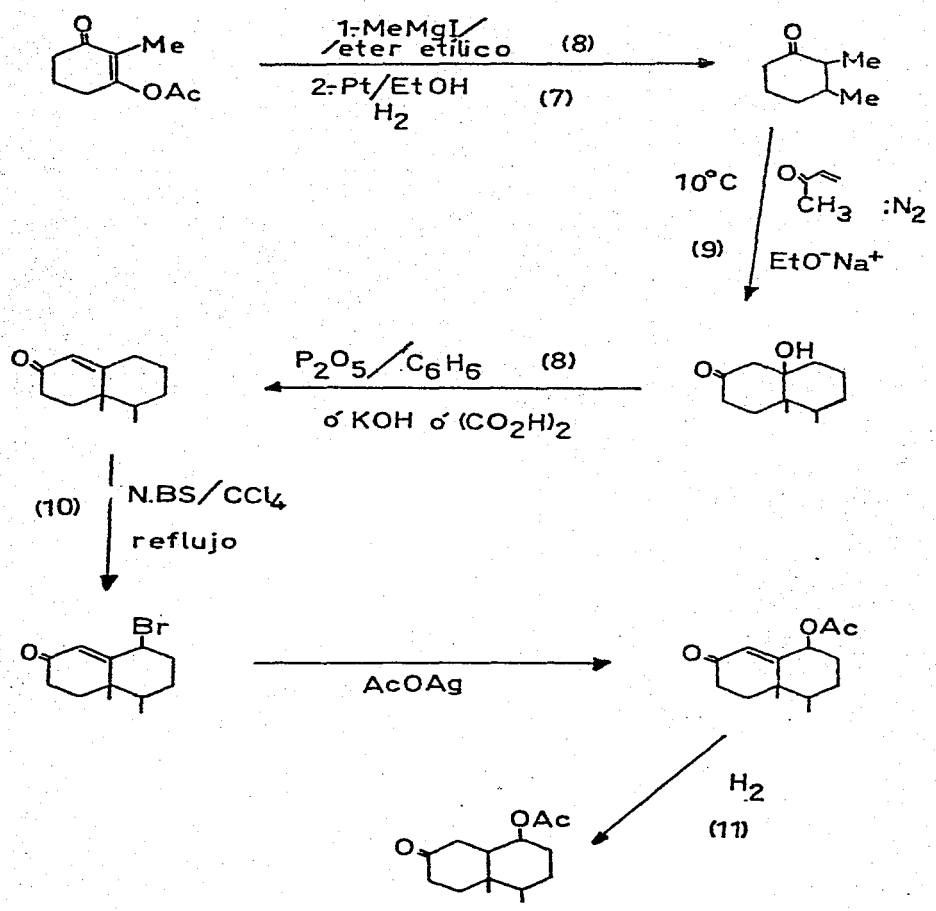
PARTE TEORICA.

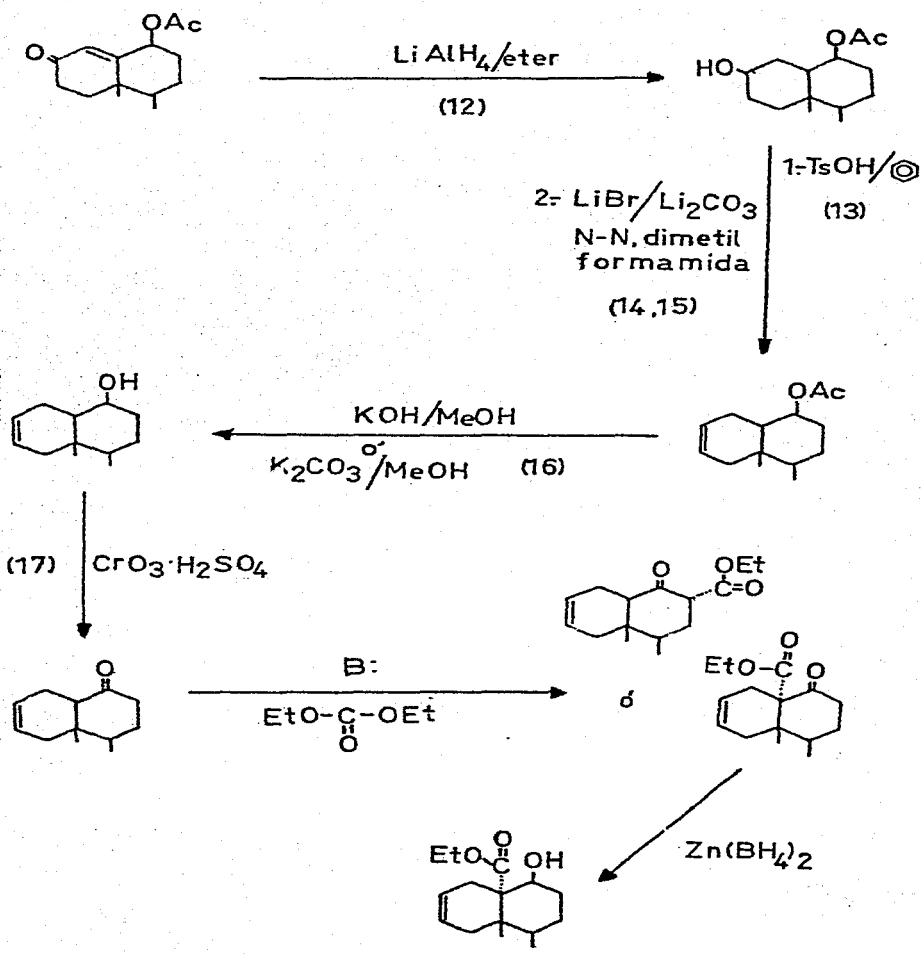
Después de analizar bastantes rutas sintéticas posibles para la isovarona, se consideraron como más factibles de realizarse experimentalmente las dos siguientes secuencias.

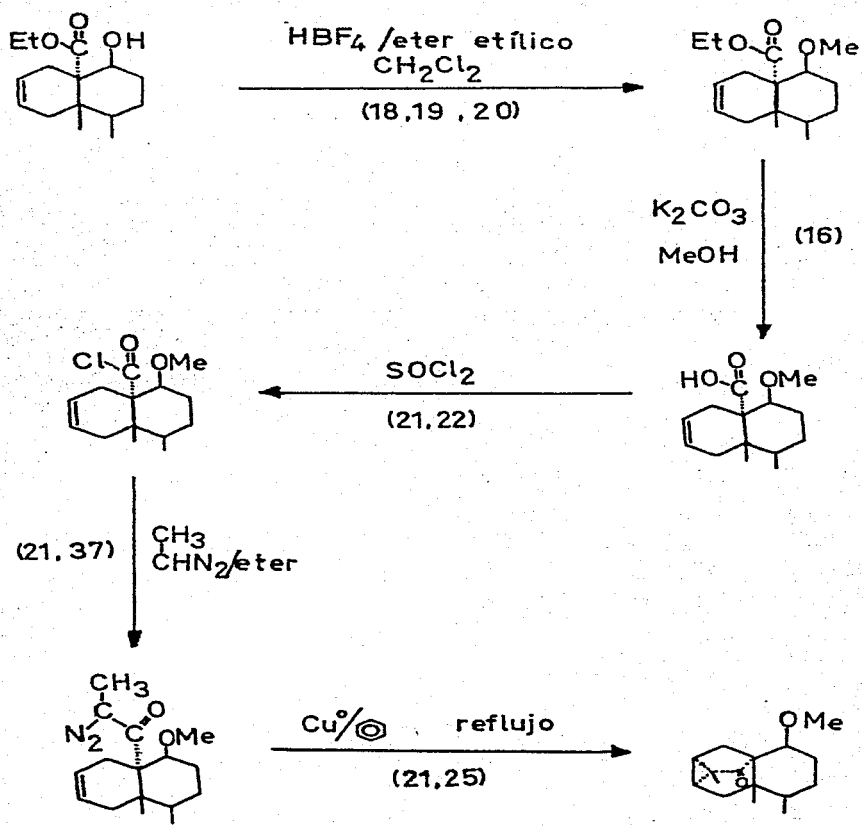
La primera secuencia de síntesis parte del resorcinol y se muestra en el diagrama 1.

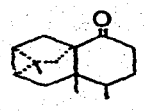
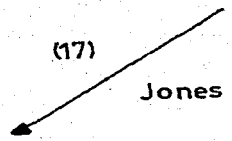
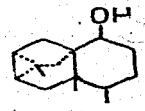
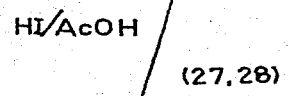
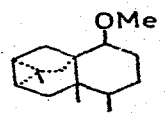
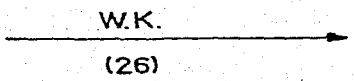
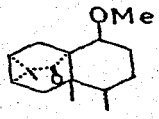
DIAGRAMA 1







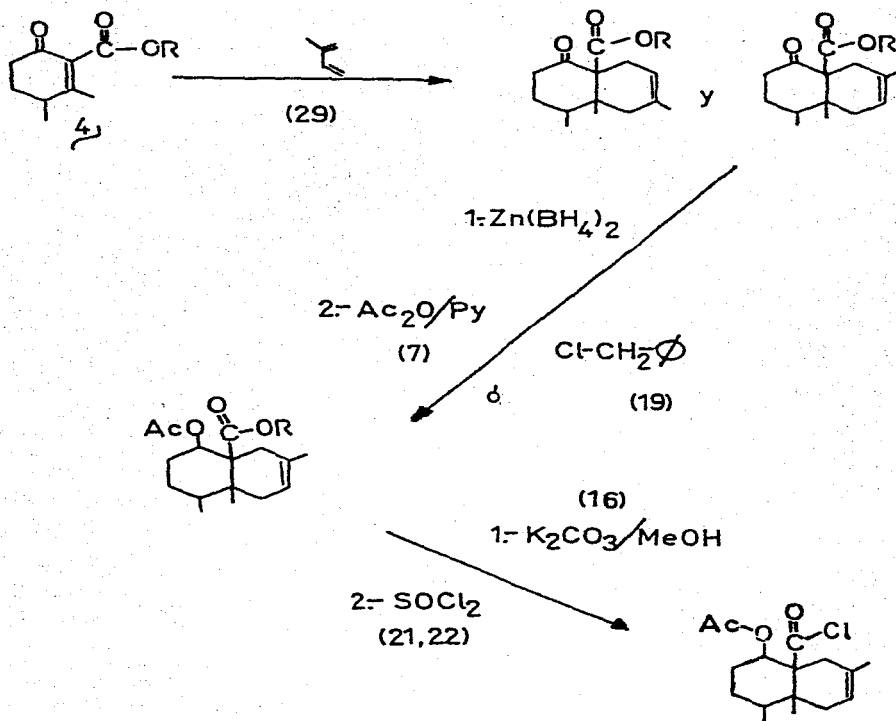




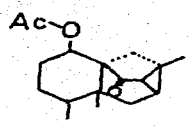
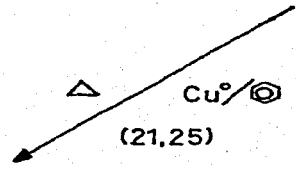
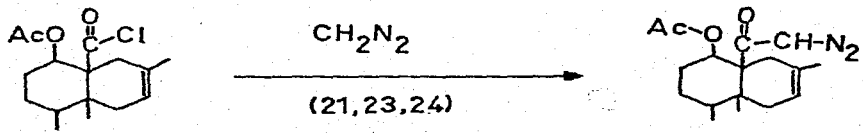
2

La segunda secuencia sintética tiene como materia prima a la 3,4 dimetil-2-carboetoxi 2-ciclohexanona  $4_j$ , y se describe en el diagrama 2.

DIAGRAMA 2



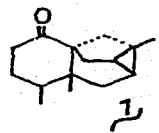




2-  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$  (16)

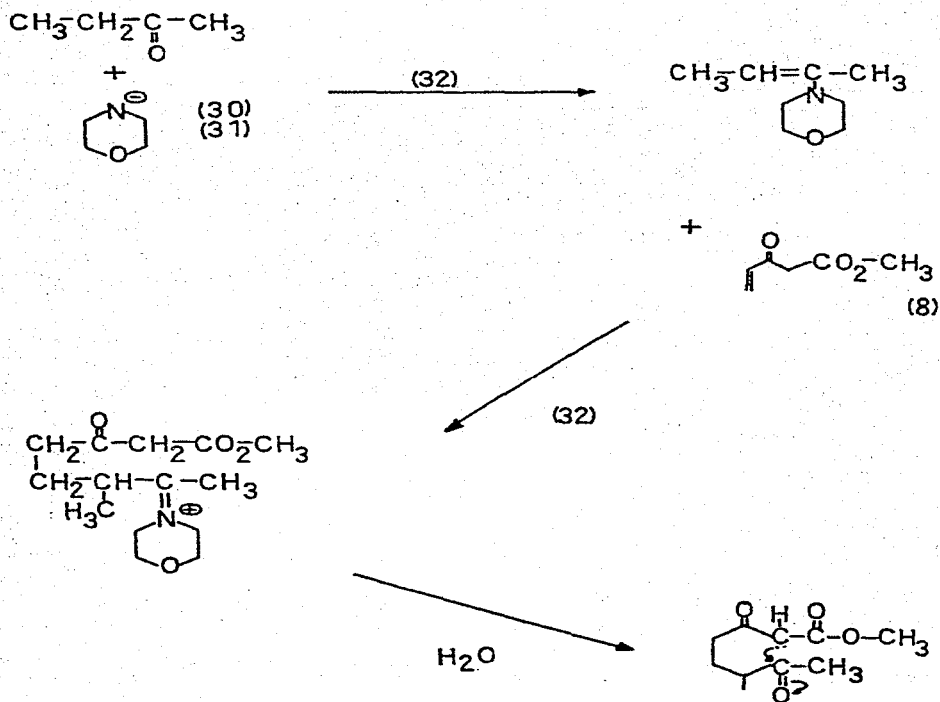
3- Jones (17)

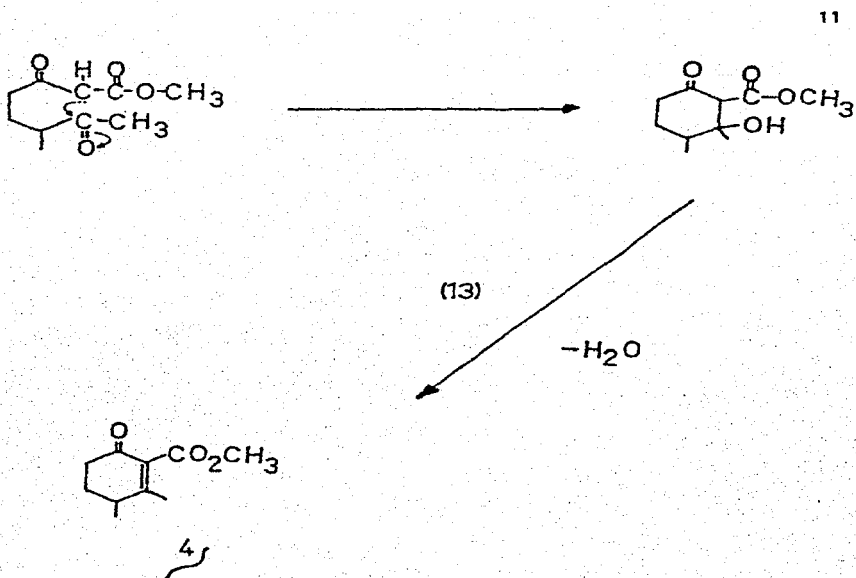
1- W.K. (26)



La materia prima  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  se puede obtener fácilmente mediante la siguiente secuencia de reacción que se muestra en el diagrama 3.

DIAGRAMA 3

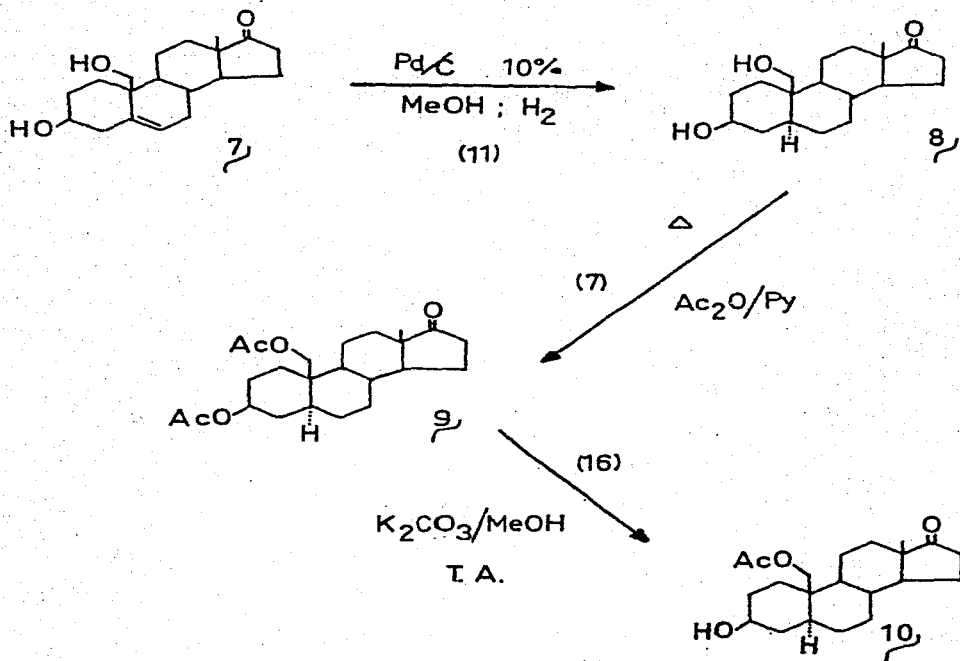


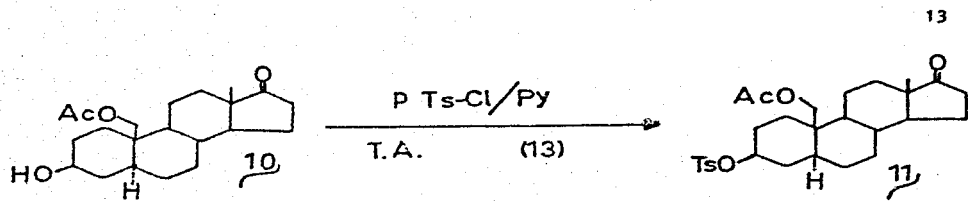


RESULTADOS Y DISCUSION

La síntesis de la 5 $\alpha$ -androst-2-en-19 (1'-diazotil)-17, 19 diona 5, se efectuó con la siguiente secuencia sintética mostrada en el diagrama 4.

DIAGRAMA 4



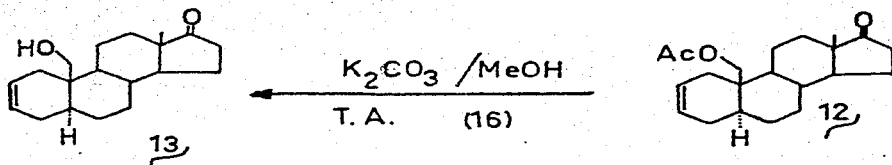


N-N, dimetil-formamida

LiBr + Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

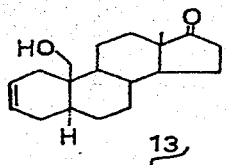
Δ

(14,15)



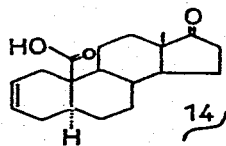
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / MeOH

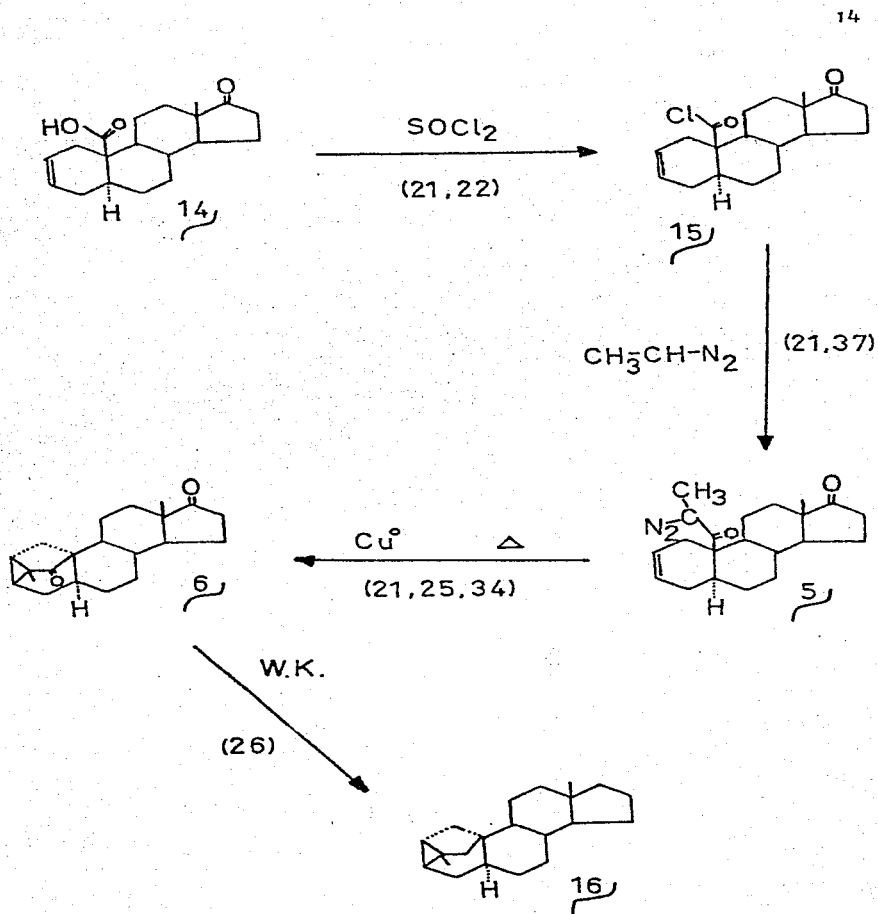
T. A. (16)



CrO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

(17)



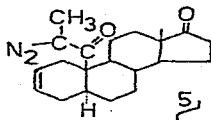


De las dos secuencias propuestas, la primera constituye una síntesis lineal y la segunda una síntesis convergente (33), por lo que se consideró que la última tiene mayores probabilidades de éxito.

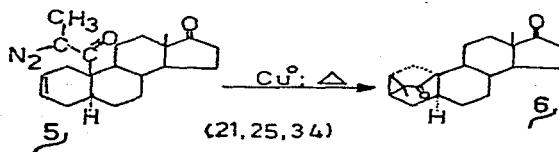
Sin tomar en consideración lo antes expuesto, se observó que las dos rutas involucran una reacción de adición de un carbeno sobre una doble ligadura (34), para formar el anillo de ciclo-propana.

La formación del ciclopropano puede ser una de las reacciones que presenten mayor dificultad, por lo que se decidió probarla utilizando un modelo esteroideal apropiado siendo este el motivo principal de la presente tesis.

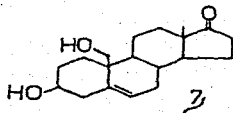
El esteroide que llenó las condiciones necesarias para transformarlo al sistema tricíclico requerido fue la siguiente diazocetona esteroideal 5,



que se puede convertir al sistema deseado 6, mediante una reacción catalizada con cobre (25) o fotoquímicamente (35)

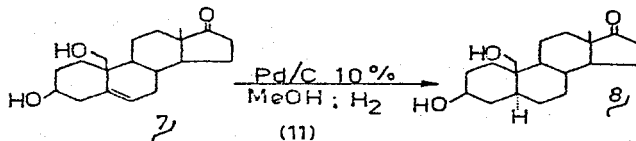


teniendo en este caso la enorme ventaja de disponer de una materia prima 7 ( $3\beta$ -19-dihidroxi-androst-5-en-17-ona (36)) fácilmente transformable (ver resultados y discusión) y en abundancia relativa.





En primer término el compuesto 7, se hidrogenó en presencia de Pd/C al 10% (11) a temperatura ambiente y una presión de 30 psi empleando como disolvente metanol anhidro.

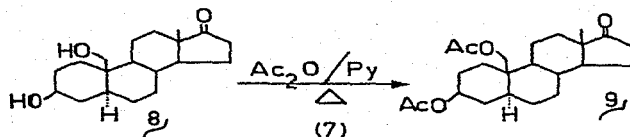


Se obtuvo un diol sólido, el  $3\beta$ -19-dihidroxi-5 $\alpha$ -androstán-17ona 8 que en el infrarrojo (11) presentó una banda ancha a  $3400\text{ cm}^{-1}$  debido a las vibraciones longitudinales O-H; otra intensa a  $1720\text{ cm}^{-1}$  debido a las vibraciones longitudinales C=O en el anillo de 5 miembros, y a  $1030\text{ cm}^{-1}$  las vibraciones longitudinales debidas al C-O.

La resonancia magnética nuclear presentó las siguientes bandas características: un singulete en 0.86 ppm correspondiente al metilo en la posición 18 del esteroide; un multiplete centrado en 3.29 ppm correspondiente al protón base en el C-3; en 3.68 ppm un doblete con una  $j = 12\text{ Hz}$  integrando para uno de los protones del carbono 19, el otro doblete apareció en 3.8 ppm con una  $j=12\text{ Hz}$ , integrando para el otro protón. La señal en 5.49 ppm que corresponde a los protones vinílicos ya no apareció.

Las constantes espectroscópicas lo mismo que las físicas confirmaron la estructura del compuesto 8.

La acetilación del diol 8 se efectuó calentándolo a  $90^\circ\text{C}$  en presencia de anhídrido acético y utilizando piridina como disolvente (7).



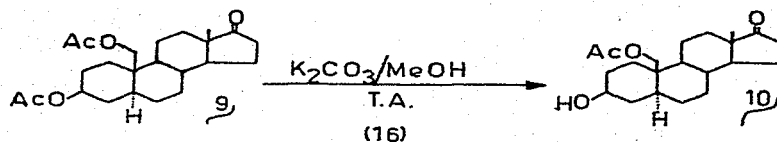
El producto que resultó de la reacción fué la  $3\beta$ , 19-diacetoxi-5 $\alpha$  androstán-17-ona 9.

En el infrarrojo mostró nuevamente la banda intensa a  $1730\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones longitudinales C=O tanto del anillo de 5 miembros así como del acetato; en  $1030\text{ cm}^{-1}$  aparecieron las vibraciones longitudinales C-O y a  $1240\text{ cm}^{-1}$  las vibraciones longitudinales del acetato.

El espectro de la resonancia magnética nuclear presentó una señal en 0.87 ppm para el metilo en el carbono 18; dos singuletes para los grupos acetato en 2 ppm y 2.08 ppm que integran para 3 protones respectivamente; en 4.16 ppm apareció un doblete ( $j=13.5\text{ Hz}$ ) integrando para un protón correspondiente al carbono 19; en 4.41 ppm apareció el otro doblete con una  $j=12\text{ Hz}$  debido al segundo protón en el carbono 19. Se desplazaron a menor campo debido al efecto del grupo acetato. En 4.6 ppm apareció un multiplete que integra para un protón en el carbono 3.

Con los datos anteriores se llegó a la conclusión de que en efecto se tenía el diacetato 9.

Como tercer paso se realizó una hidrólisis selectiva del acetato en la posición 3, por estar menos impedida, utilizando carbonato de potasio en metanol puro y siguiendo el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina.



El 3 $\beta$ hidroxi-19acetoxi-5 $\alpha$ -androstán-17ona, 10, obtenido presentó en el infrarrojo absorción máxima a 3450  $\text{cm}^{-1}$  que correspondió a las vibraciones longitudinales O-H, así como a 1040  $\text{cm}^{-1}$  las vibraciones longitudinales del C-O; a 1740  $\text{cm}^{-1}$  las vibraciones longitudinales del C=O en el anillo de 5 miembros; a 1245  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron las vibraciones longitudinales del C-O pertenecientes al grupo acetato.

La resonancia magnética nuclear presentó un singulete a 0.87 ppm que correspondió al metilo en el carbono 18; el grupo acetato apareció como singulete a 2.07 ppm; en 3.68 ppm se encontró centrado el multiplete que correspondió al hidrógeno base del carbón 3; en 4.16 ppm apareció un doblete con una  $j=13$  Hz correspondiente al hidrógeno en el carbono 19; el otro protón apareció como doblete centrado en 4.41 ppm con una  $j=12$  Hz.

Los datos anteriores corroboraron que la reacción fue selectiva en la posición 3 del esteroide.

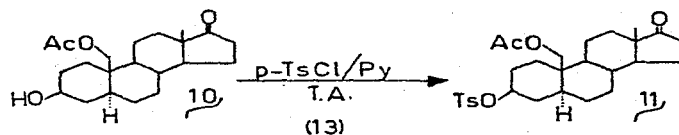
Para poder deshidratar el OH en la posición 3 fue necesario efectuar un gran número de experimentos para determinar las condiciones de reacción óptimas (Tabla 1).

TABLA I

REACTIVO	CONDICIONES	OBSERVACIONES
1. $\text{SOCl}_2/\text{C}_6\text{H}_6$ anh. (38)	$5^\circ\text{C}$ por 7 hrs.	En la cromatografía en capa fina aparecieron varias manchas. El producto de reacción con N-N dimetilformamida / piridina a reflujo no dió el doble enlace entre $\text{C}_2$ y $\text{C}_3$ . En la resonancia magnética nuclear no apareció señal de ligadura vinílica. Difícil de separar por cromatografía en capa fina.
2. $\text{POCl}_3/\text{Py}$ (13)	$\Delta$ , $90^\circ\text{C}$ , a reflujo	La resonancia magnética nuclear mostró una pequeña señal de doble enlace. En el infrarrojo aparecieron bandas correspondientes al derivado halogenado, el cual se trató de eliminar con colidina a reflujo, obteniéndose un producto pastoso con apariencia quemada.
3. $\text{SOCl}_2/\text{Py}$ (39)	$\Delta$ , a reflujo, 1 hr.	Se obtuvo un producto pastoso. La cromatografía en capa fina mostró una mezcla de productos difíciles de separar. Descomposición del producto original por el

REACTIVO	CONDICIONES	OBSERVACIONES
4. $\text{POCl}_3/\text{Py}$ anh. (40)	T.A. $\pm$ 42 hrs.	exceso de calentamiento. En el infrarrojo apareció una señal intensa a $3450\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al grupo OH. En la RMN no apareció señal de ligadura vinílica. La <u>cro</u> matografía en capa fina mostró una sola mancha.
5. $\text{SOCl}_2/\text{Py}$ anh.	T.A. 4 hrs.	Mezcla de productos (OH, ligadura vinílica y derivado halogenado), - difícil de separar.
6. $\text{POCl}_3/\text{Py}$ (8)	TA por 24 hrs.	La piridina no estuvo anhidra. Mezcla de productos lo que dificultó la separación.
7. Ts-Cl/Py anh. (8)	en frfo	No apareció precipitado del clorhidrato de piridina. De las extracciones con acetato de etilo o éter no se obtuvo ningún producto, según la cromatografía en capa fina.
8. Ts-OH/ $\text{C}_6\text{H}_6$ (13)	$\Delta$ , a reflujo.	El infrarrojo no mostró señal del grupo OH. La RMN mostró claramente la ligadura vinílica en la región de 5 a 6 ppm, pero fue la mezcla de las 2 olefinas $\Delta^2$ y $\Delta^3$ , difíciles de separar. Rendimiento 95.8 %

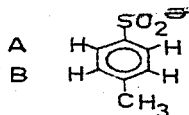
Finalmente se encontró la reacción adecuada transformando primeramente el producto **10**, al tosilato correspondiente **11**, utilizando cloruro de para toluén-sulfonilo y como disolvente piridina a temperatura ambiente (13). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina.



El tosilato de la 3 $\beta$ hidroxi-19-acetoxi-5 $\alpha$ -androstano-17-ona **11**, con punto de fusión igual a 108.5-111.5°C presentó en el infrarrojo bandas a -- 1730  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones longitudinales C=O y a 1030 --  $\text{cm}^{-1}$  las de C-O; a 1600  $\text{cm}^{-1}$  así como a 670  $\text{cm}^{-1}$  aparecieron las uniones-- C=C del anillo bencénico; a 1230  $\text{cm}^{-1}$  las vibraciones longitudinales de C-O correspondientes al grupo acetato. Las señales a 1355  $\text{cm}^{-1}$  y 1170  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a las vibraciones longitudinales O=S=O; a 925  $\text{cm}^{-1}$  y 555  $\text{cm}^{-1}$  -- aparecieron las correspondientes al grupo tosilato y por último las señales a 1090  $\text{cm}^{-1}$  y las abarcadas entre 870  $\text{cm}^{-1}$  y 810  $\text{cm}^{-1}$  correspondieron a la sustitución "para" en el anillo aromático del grupo tosilato.

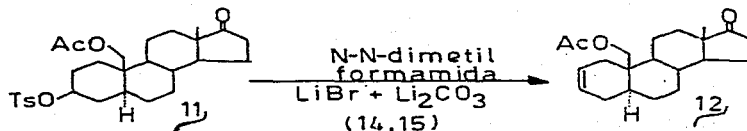
La resonancia magnética nuclear presentó las siguientes características: Un singulete en 0.85 ppm del metilo en el carbono 18; el grupo acetato apareció nuevamente a 2.08 ppm; la señal a 2.46 ppm correspondió a grupo metilo de la función tosilato; en 4.14 ppm apareció un doblete con una  $j = 13.5$  Hz debido a uno de los protones en el carbono 19, el otro protón se mostró a su vez como doblete a 4.41 ppm con una  $j = 12$  Hz; en 4.7 ppm apareció centrado el multiplete que corresponde al protón del carbono 3. En la región de los aromáticos aparecieron dos dobletes en 7.35 ppm ( $j=8$  Hz) y 7.82 ppm --

( $J=8$  Hz) debidos a los protones de un benceno disustituído por dos grupos electrónicamente diferentes:



El análisis elemental fué correcto para un compuesto con fórmula  $C_{28}H_{38}O_6S$ .

El quinto paso de reacción consistió en eliminar el grupo tosilato - utilizando bromuro de litio, carbonato de litio y como disolvente N-N dimetilformamida, calentando a reflujo para obtener así el doble enlace en los carbonos 2 y 3 12, (14,15).

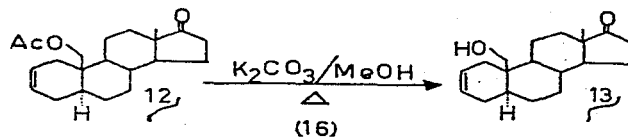


El acetato de la 19-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2-en-17-ona 12, presentó - en el espectro del infrarrojo las bandas características del grupo carbonilo,  $1740\text{ cm}^{-1}$  para vibraciones longitudinales C=O y a  $1045\text{ cm}^{-1}$  las de C-O; las vibraciones longitudinales C-O del grupo acetato aparecieron a  $1245\text{ cm}^{-1}$  además a  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  apareció el enlace vinílico entre el carbono 2 y 3.

En la resonancia magnética nuclear apareció nuevamente a 0.87 ppm el metilo del carbono 18; el grupo acetato se mostró en 2.08 ppm, el doblete a

4.08 ppm ( $j=12.5$  Hz) correspondió a uno de los protones del carbono 19, - el otro apareció en 4.4 ppm con una constante de acoplamiento igual a 12-Hz. En 5.65ppm apareció el multiplete debido a los protones vinílicos del carbono 2 y 3.

La hidrólisis del acetato en la posición 19 se realizó utilizando carbonato de potasio y como disolvente metanol. Se sometió a reflujo para obtener la 19-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona, 13. La evaluación de la re acción se corroboró por cromatografía en capa delgada.



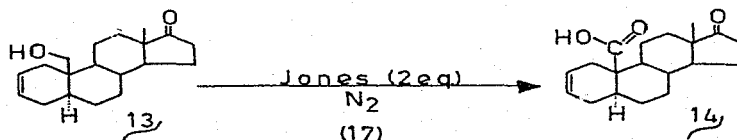
El producto de reacción, 13, presentó en el infrarrojo la banda debida a las vibraciones longitudinales entre O-H a  $3450\text{ cm}^{-1}$  y a  $1055\text{ cm}^{-1}$  la correspondiente a C-O, en  $1740\text{ cm}^{-1}$  apareció la correspondiente a C=O persistieron las bandas de los hidrógenos vinílicos a  $2980\text{ cm}^{-1}$ ,  $1650\text{ cm}^{-1}$  y a  $1000\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN mostró en 0.91 ppm el metilo del carbonilo 18; En 1.49 ppm apareció el multiplete correspondiente al grupo OH en el C-19; esta señal se altera al tratar la muestra con D<sub>2</sub>O. La señal a 3.82 - ppm representó al grupo metileno de la posición 19; a 5.69 ppm correspondieron los protones vinílicos entre los carbonos 2 y 3.

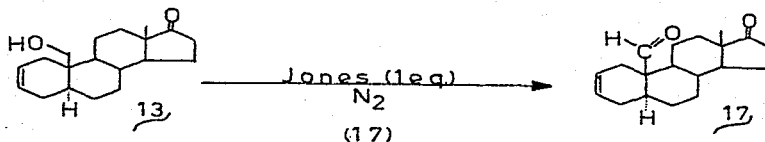
El siguiente paso consistió en oxidar el grupo OH de la posición - 19, por medio del reactivo de Jones ( $CrO_3 \cdot H_2SO_4$ ) (17), empleando como disolvente acetona bidestilada de trióxido de cromo, circulando una corrien



te de  $N_2$  para obtener el ácido en el carbono 19 de la  $5\alpha$ -androst-2en-17ona 14, ó sea la  $5\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona.



En uno de los intentos para obtener el ácido 14 utilizando un equivalente del reactivo de Jones se aisló el aldehído 17.



que se identificó por su espectro de infrarrojo mostrando los hidrógenos vinílicos en  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$ . En  $2700\text{ cm}^{-1}$  y  $1720\text{ cm}^{-1}$  aparecieron las vibraciones longitudinales del C-H debidas al aldehído. El grupo carbonilo apareció en  $1745\text{ cm}^{-1}$ .

En la RMN apareció en 0.85 ppm el singulete correspondiente al metilo del C-18; una señal centrada en 5.73 ppm debida a los protones vinílicos de los carbonos 2 y 3; por último fuera de campo una señal centrada en 10.9 ppm correspondiente a la función aldehído del C-19, que no es intercambiable con  $D_2O$ .

Al emplear dos equivalentes del reactivo de Jones se aisló el ácido- $5\alpha$ -androst-2en-19hidroxi-17,19diona, 15, deseado, purificado por medio de

cromatografía en capa fina y teniendo un punto de fusión de 187.5-189.5 °C. Es importante hacer notar la alta inestabilidad de este producto pues por calentamiento ó por contacto prolongado con sílica gel se descompone rápidamente.

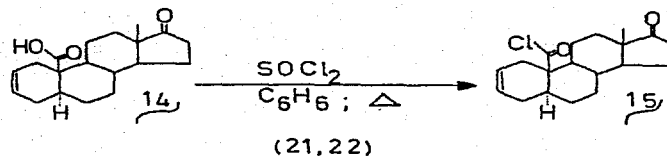
Este nuevo producto mostró en el infrarrojo las siguientes bandas: - En la región de 3400 a 3050  $\text{cm}^{-1}$  apareció la banda ancha correspondiente al ácido; en 1740  $\text{cm}^{-1}$  la banda del carbonilo en un anillo de 5 miembros; la banda del carbonilo del ácido apareció a 1690  $\text{cm}^{-1}$ ; otra señal intensa apareció en 1170  $\text{cm}^{-1}$  debido a las vibraciones longitudinales C-O. Dentro de la banda ancha del ácido se lograron distinguir las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos en 3000  $\text{cm}^{-1}$ , y las de los metilos y metilénos en 2900 y 2820  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. La doble ligadura C=C, apareció en 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro de resonancia magnética nuclear \* mostró la señal típica del metilo en el carbono 18 a 0.83 ppm; en 5.65 ppm apareció el múltiplo que integra para dos protones vinílicos de los carbonos 2 y 3; se mostró una señal centrada en 10.7 ppm que integra para un protón y es intercambiable con D<sub>2</sub>O, debido a la función OH del ácido en el C-19.

La última reacción que se llevó a cabo fue la formación del cloruro del ácido en el C-19. 15. La ~~5~~-androsta-2en-19-hidroxi-17,19diona, 14, se hizo reaccionar con cloruro de tionilo en benceno anhidro, siguiendo el progreso de la reacción por la desaparición de la banda del carbonilo del ácido en el infrarrojo.

---

\* Agradezco al Quím. Eduardo Díaz su valiosa cooperación.



El espectro de IR (película) comprobó la formación del cloruro de la 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona 15, por la presencia de las bandas a 2850 y 1780  $\text{cm}^{-1}$  características de este tipo de compuestos; la señal debida a las vibraciones longitudinales C-Cl apareció en la región de 800 a 760  $\text{cm}^{-1}$ .

A pesar de que el propósito de ésta Tesis era la obtención del producto 16 (pág. ) y de tener bastante buenas perspectivas de lograrlo, - se tuvo que interrumpir esta investigación en el cloruro de la 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona ( 15 ) por razones de tiempo. Posteriormente a la presentación de ésta Tesis se proseguirá la realización del objetivo antes-mencionado.

## PARTE EXPERIMENTAL \*

### 1.- OBTENCION DE LA 3 $\beta$ -19-dihidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17ona, 8, (11).

4g de Pd/C al 10% y 300 ml de metanol anhidro se prehidrogenaron en un hidrogenador de presión media, más tarde se agregaron 10g de la 3 $\beta$ -19dihidro-

-----  
\* Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Kofler y están sin corregir. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro -- Perkin - Elmer Grating 337, y se hicieron en pastillas de bromuro de potasio, salvo en aquellos casos en que se empleó otra técnica para preparar la muestra. En la parte experimental se describieron los espectros de la siguiente manera: posición ( $\text{cm}^{-1}$ ); intensidad (i = banda intensa, m = banda media, d = banda débil); (asignación).

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados en un espectrómetro analítico Varian A - 60, empleando generalmente  $\text{CDCl}_3$  como disolvente, a menos que se indique otro disolvente, y T.M.S. como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta ( $\delta$ ). La descripción de los espectros en la parte experimental se expresó de la siguiente forma: posición (ppm); (tipo de -- banda (s = singulete, d = doblete, m = multiplete); constante de acoplamiento (j) expresada en Hz; asignación).

Para la cromatografía en capa fina, empleada para verificar la pureza de las sustancias ó para su purificación, se empleó sílice GF<sub>254</sub> de Merck, utilizando como revelador vapores de yodo ó una solución de 5g de cloruro de cobalto en 100 ml de ácido sulfúrico al 5%.

Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Alfred Bernhardt de Muelheim (Alemania).

xi-androst-5en-17ona, (7). La mezcla se hidrogenó a 30 psi., hasta que ésta ya no consumió hidrógeno (aproximadamente 100 horas).

El catalizador se filtró cuidadosamente, evitando que se secase lavándolo varias veces con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El producto crudo tuvo un punto de fusión de 210-225°C. Se recrystalizó de metanol-hexano ó acetona-hexano hasta tener cristales con un punto de fusión de 227-230°C, -- (reportado 227-232°C) (11), obteniéndose 8.6g (86.4%).

Los datos espectroscópicos de éste sólido son:

I.R. (KBr): 3450 i (OH); 2870 i (CH<sub>3</sub>); 2810 i (CH<sub>2</sub>); 1720 i (C=O); 1480 m -- (CH<sub>2</sub>); 1440 m (CH<sub>3</sub>); 1380 m (C-O-); 1290 m (C-OH); 1030 i (C-O).

R.M.N. (DMSO)  $\delta$  Ca: 0.86 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 2.29 (m, 1, CH-3); 3.68 (d, 1, j = 12 Hz, CH-19); 3.87 (d, 1, j = 12 Hz, CH-19).

## 2.- OBTENCION DE LA 3 $\beta$ -19-diacetoxi-5 $\alpha$ -androstan-17ona, 9, (7).

En un matraz de 1 lt. con dos bocas se disolvieron 4g de la 3 $\beta$ -19-dihidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17ona 8, en 200 ml de piridina destilada y seca. A la mezcla se le agregaron 165 ml de anhídrido acético. Se calentó a 90°C hasta que todo el producto habia reaccionado (10 horas) utilizando la cromatografía en capa fina. El eluyente fue una mezcla de benceno 80% y metanol 20% -- (2 veces).

Una vez que la reacción quedó terminada se vertió en una solución de hielo-agua. Enfriando la solución se aciduló cuidadosamente con HCl concentrada. Posteriormente se hicieron 3 extracciones con acetato de etilo, la capa acuosa se saturó con NaCl y se volvió a extraer con acetato de etilo. Si las extracciones de acetato de etilo no tenfan un pH neutro, se lavaron primeramen

te con una solución saturada de bicarbonato de potasio hasta tener un pH básico, después se lavó la capa orgánica con agua hasta lograr tener el pH neutro. Las extracciones se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron en el rotavapor. El ácido acético formado se eliminó por arrastre con benceno, calentando y evaporando a sequedad. El producto crudo fue aceitoso de color amarillo intenso con una recuperación de 4,96g. Se recrystalizó de éter-pentano, observándose unos cristales blancos con un punto de fusión de 93-96°C, (reportado 103-5°C) (42).

I.R. (película): 2920 m (CH<sub>3</sub>); 2840 m (CH<sub>2</sub>); 1730 i (C=O); 1380 i (C-O); --- 1250 y 1225 i (Ac-O); 1480 m (CH<sub>2</sub>); 1460 m (CH<sub>3</sub>); 1030 m (C-O).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) δ Ca: 0.87 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 2.02 (s, 3, Ac-O); 2.08 (s, 3, --- Ac-O); 4.16 (d, 1, j = 13.5 Hz, CH-19); 4.41 (d, 1, j = 12 Hz, CH-19); 4.6 - (m, 1, CH-3).

### 3.- OBTENCION DE LA 3β-hidroxi-19-acetoxi-5α-androstan-17ona 10, - (16).

En un matraz Erlenmeyer se disolvieron 4g de la 3β-19-diacetoxi-5α-androstan-17ona 9, en 175 ml de metanol puro. Se le agregaron 3.5 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio (4g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 4 ml de agua). La reacción tardó 3 horas con 30 minutos, después de lo cual se vertió ésta sobre una mezcla de hielo-agua. Se hicieron 3 extracciones de acetato de etilo la fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se volvió a extraer 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó primero con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío cuidando que el producto no fue

ra arrastrado. El producto crudo resultó ser un producto cristalino blanco, que por recristalización de acetona-hexano se obtuvo puro con un punto de fusión de 150-1°C, (reportado 130-1°C) (11) y un rendimiento de 2.5g (62.6%).

I.R. (KBr): 3450 m (OH); 2920 m (CH<sub>3</sub>); 2840 m (CH<sub>2</sub>); 1740 l (C=O); 1480 d (CH<sub>2</sub>); 1455 d (CH<sub>3</sub>); 1380 m (C-O); 1245 l (Ac-O); 1040 m (C-O).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) δ<sup>Ca</sup>: 0.87 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 2.07 (s, 3, Ac-O-19); 3.68 (m, 1, CH-3); 4.16 (d, 1, j = 13 Hz, CH-19); 4.41 (d, 1, j = 12 Hz, CH-19).

#### 4.- OBTENCIÓN DEL TOSILATO DE LA 3β-hidroxi-19-acetoxi-5α-androstan-17ona 11, (13).

En un matraz Erlenmeyer se disolvieron 2g de la 3β-hidroxi-19-acetoxi-5α-androstan-17ona 10, en 10 ml de piridina recién destilada y anhidra. Se le añadieron 2.2g de cloruro de para toluensulfonilo purificado (8). Después de 24 hrs. a temperatura ambiente, la reacción quedó completada, depositándose en el fondo del matraz las agujas cristalinas del clorhidrato de piridina. El final de la reacción se determinó por cromatografía en capa fina (acetato de etilo 40% y benceno 60% (2 veces)), resultando mucho menos polar el tosilato que el alcohol.

El producto de reacción se vertió lentamente en una mezcla de hielo-agua, se dejó reposar y se aciduló con HCl concentrado cuidando que la solución permaneciera fría. La mezcla lechosa se extrajo con acetato de etilo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. El ácido acético formado se arrastró con benceno. El producto impuro se recristalizó de acetona-pentano resultando unos cristales con punto de fusión igual a 108.5-11.5°C y con un

rendimiento de 2.35g (85.12%). Los cristales blancos en forma de pequeñas agujas se secaron a 65°C (MeOH) por varias horas en la pistola de Alder Halden

Con los datos espectroscópicos se corroboró la obtención de éste nuevo -- producto 11 .

I.R. (KBr) (43): 2900 m (CH<sub>3</sub>); 2850 m (CH<sub>2</sub>); 1740 i (C=O); 1600 d (C=C aromá tico); 1480 d (CH<sub>2</sub>); 1450 m (CH<sub>3</sub>); 1355 i (O=S=O); 1230 i (Ac-O); 1170 i (O= S=O); 1090 d (substitución "para"); 925 i (R-SO<sub>2</sub>-R); 870 a 810 m (substitu-- ción "para"); 670 m (C=C); 555 m (R-SO<sub>2</sub>-R).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) (41)  $\delta$  Ca: 0.85 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 2.08 (s, 3, Ac-19); 2.46 (s, 3, CH<sub>3</sub>-Tosilato); 4.14 (d, 1, j = 13.5 Hz, CH-19); 4.41 (d, 1, j = 12 Hz, -- CH-19); 4.7 (m, 1, CH-3); 7.35 (d, 2, j = 8 Hz, H-aromático); 7.82 (d, 2, -- j = 8 Hz, H-aromático).

#### 5.- OBTENCIÓN DEL ACETATO DE LA 19-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-Zen-17ona 12 (14,15).

4g del tosilato de la 3 $\beta$ -hidroxi-19-acetoxi-5 $\alpha$ -androstan-17ona 11 , - se disolvieron en 25 ml de N-N dimetil formamida recién destilada, se le agre garon 2.2g de bromuro de litio anhidro y 2.2g de carbonato de litio puro. La solución se sometió a reflujo por 7 horas, lapso suficiente para que se reali zara la reacción de eliminación del grupo tosilato y se formara la doble li- gadura entre los C-2 y C-3. Esta fue controlada por cromatografía en capa fi na empleando como eluyente CHCl<sub>3</sub> 100% (2 veces).

Una vez que la reacción se llevó a cabo, se filtró en caliente para elimi nar el carbonato de litio, y se vertió sobre una mezcla de hielo-agua. Des--



pués de dejar reposar la solución acuosa, ésta se extrajo con acetato de etilo procediéndose de la manera acostumbrada. Del residuo, con ayuda del Hirschmann y a 0.1 mm (Hg), se eliminó el exceso de N-N dimetil-formamida. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en capa fina (placas de 100 cm por 20 cm) utilizando como eluyente benceno - acetato de etilo (91/9). Las placas se desarrollaron 4 veces, dejando evaporar el disolvente después de cada desarrollo. Se separaron aproximadamente 8 bandas, entre las cuales se encontraron las correspondientes a los productos obtenidos con anterioridad en mayor ó menor porcentaje. La banda del producto que nos interesaba 12, apareció en la región central de la placa como una banda muy intensa. Esta se separó y eluyó con acetato de etilo; el disolvente se eliminó al vacío. El producto obtenido se recristalizó de metanol-agua, obteniéndose agujas -- con un punto de fusión de 72-4°C, (reportado 72-4°C) (16). El rendimiento -- fue de 1.79g (44.7%).

I.R. (KBr): 3000 m (C=C vínflico); 2900 i (CH<sub>3</sub>); 2840 i (CH<sub>2</sub>); 1740 i (C=O); 1650 d (C=C vínflico); 1470 m (CH<sub>2</sub>); 1450 m (CH<sub>3</sub>); 1390 i (C-O); 1245 i (Ac-O); 1045 i (C-O); 1000 d (C=C); 970 d (C=C); 670 m (C=C).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  Ca: 0.87 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 2.08 (s, 3, Ac-19); 4.08 (d, 1, -- j = 12.5 Hz, CH-19); 4.4 (d, 1, j = 12 Hz, CH-19); 5.65 (m, 2, HC<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>H).

#### 6.- OBTENCION DE LA 19-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona 13, (16).

Se disolvieron 5g de la 19-acetoxi-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona 12, en 50 ml de metanol puro y se agregaron 7 ml de la solución de carbonato de potasio - 1:1, cuidando que la solución tuviera un pH básico. La mezcla de reacción es

tuvo 24 horas a reflujo. Nuevamente el curso de la reacción se determinó por cromatografía en capa fina, desarrollando las placas en cloroformo al 100% - (2 veces).

Una vez terminada la reacción, la solución se dejó enfriar y se vertió sobre una mezcla de 100g de hielo-agua. Se evaporó el metanol de la solución acuosa, la cual posteriormente se extrajo con acetato de etilo siguiéndose el procedimiento ya conocido. El residuo cristalino se recrystalizó de acetona-hexano (o pentano), obteniéndose un producto blanco que fundía a 136.5-8.5°C (reportado 138-40°C). El rendimiento fue de 4.33g (86.63%).

I.R. (KBr): 3450 i (OH); 2980 d (C=C vinílico); 2900 i (CH<sub>3</sub>); 2820 i (CH<sub>2</sub>); 1740 i (C=O); 1650 d (C=C); 1470 m (CH<sub>2</sub>); 1450 m (CH<sub>3</sub>); 1370 m (C-O); 1100 d (C-OH); 1000 d (C=C); 1055 m (C-O); 670 m (C=C).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) δ Ca: 0.91 (s, 3, CH<sub>3</sub>-18); 1.42 (m, 1, OH-19); 3.82 (s, 2, --CH<sub>2</sub>-19); 5.69 (m, 2, HC<sub>2</sub>=C<sub>3</sub>H).

#### 7.- OBTENCIÓN DE LA 5α-androst-2en-19-hidroxi-17,19-diona 14, (17).

A 0.2g de la 19-hidroxi-5α-androst-2en-17ona 13, en 50 ml de acetona, destilada primero de permanganato de potasio y después de trióxido de cromo, se le circuló una corriente de nitrógeno, manteniendo la temperatura del medio entre 8 y 11°C. Posteriormente se le añadieron 0.4 ml del reactivo de Jones (2 equivalentes). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina; (CHCl<sub>3</sub> 100% puro y anhidro (3 veces)), tomando muestras cada 15 minutos, revisando si todavía existía reactivo de Jones, para lo cual se añadía una go-

ta de isopropanol.

Al cabo de 4 horas se agregó un exceso del reactivo de Jones (1 equivalente), y 30 minutos después, se suspendió la reacción agregando gota a gota -- isopropanol hasta que la solución quedara azul-verdosa. Se dejó reposar, se filtró el precipitado y éste se lavó varias veces con acetona. A la solución alcohólica se le agregó bicarbonato de sodio para tener un pH neutro. La solución se concentró al vacío, en frío, hasta tener un volumen mínimo de acetona, y se vertió sobre 30g de hielo-agua. El producto de reacción se dejó -- reposar y posteriormente se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las extrac-- ciones se secaron con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentra-- ron al vacío y en frío.

El residuo se aplicó en una placa de sílice (20cm por 20cm) y se desarro-- lló 3 veces el cromatograma en  $\text{CHCl}_3$  al 100% (puro y anhidro). La banda de -- mayor intensidad que apareció en la parte central de la placa correspondió -- al producto deseado, 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19-diona 14, pudiendo-- se aislar además el alcohol recuperado y algo de su acetato. La sílice conte-- niendo al ácido se extrajo con acetato de etilo por medio de agitación, en -- frío. El disolvente se concentró en frío al vacío. El producto obtenido se -- recrystalizó de acetona-hexano (éter-pentano) sin calentamiento, varias ve-- ces. Los cristales resultaron ser ligeramente amarillos teniendo un punto de -- fusión entre 187.5-189.5°C. El rendimiento fue de 0.065g (32.50%).

Se mandó hacer el análisis elemental de estos cristales, pero los resulta-- dos no se tuvieron antes de ser imprimida esta tesis, sin embargo los datos -- espectroscópicos corroboraron la existencia del ácido 14.

I.R. (KBr) (43): 3400 a 3050 m (COOH); 3000 m (C=C vinílico); 2900 i (CH<sub>3</sub>); 2820 i (CH<sub>2</sub>); 1740 i (C=O); 1690 d (COOH); 1650 d (C=C); 1470 m (CH<sub>2</sub>); 1450 m (CH<sub>3</sub>); 1380 m (C-O); 1245 d (COOH); 1170 m (C-O); 1100 d (C-OH); 1050 d --

(C-O); 950 d (COOH); 670 m (C=C).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) (41)  $\delta$  Ca: 0.83 (s, 3,  $\text{CH}_3$ -18); 5.65 (m, 2,  $\text{HC}_2=\text{C}_3\text{H}$ ); 10.7 -- (m, 1,  $\text{HCOO}$ -19).

#### 8.- OBTENCION DE LA 19-al-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona 17.

En un matraz Erlenmeyer se disolvieron 0.2g de la 19-hidroxi-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona 13, en 50 ml de acetona bidestilada. La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura del medio entre 8 y 11°C. Posteriormente se le añadieron 0.2 ml del reactivo de Jones (1 equivalente). El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina --- ( $\text{CHCl}_3$  100% puro y anhidro (3 veces)) (ver técnica anterior). Después de 4 - horas con 30 minutos se suspendió la reacción añadiendo unas gotas de isopropanol, hasta que precipitaran todas las sales de cromo. Se siguió el método descrito anteriormente (obtención de la 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19-diona).

El producto de reacción mostró tanto en el espectro de infrarrojo como en el de resonancia magnética nuclear, ser la 19-al-5 $\alpha$ -androst-2en-17ona 17.

I.R. (película) (43): 3000 d (C=C vinílico); 2900 i ( $\text{CH}_3$ ); 2840 i ( $\text{CH}_2$ ); --- 2700 d (CHO); 1745 i (C=O); 1720 i (CHO); 1650 d (C=C); 1470 m ( $\text{CH}_2$ ); 1455 m ( $\text{CH}_3$ ); 1380 m (C-O); 1050 m (C-O); 1010 m (C=C); 960 d (CHO); 680 m (C=C).

R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ ) (41) Ca: 0.85 (s, 3,  $\text{CH}_3$ -18); 5.73 (m, 2,  $\text{HC}_2=\text{C}_3\text{H}$ ); 10.9 (m, 1,  $\text{CHO}$ -19).

9.- OBTENCION DEL CLORURO DE LA 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona 15, (21,22).

En una bola de Quickfit se disolvieron 50 mg de la 5 $\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona en 11 ml de benceno anhidro y se le agregaron 1.5 ml de cloruro de tionilo recién destilado y anhidro. La reacción se sometió -bajo agitación y en condiciones anhidras- a reflujo. Después de 28 horas de reacción se añadió un ml más de cloruro de tionilo. El progreso de la reacción se siguió observando la aparición en el infrarrojo de la banda del cloruro del ácido y la desaparición del carbonilo correspondiente al ácido. Al cabo de 96 horas se suspendió la reacción y se evaporó el benceno al vacío. El producto de reacción se trató 3 veces con 10 ml de benceno anhidro el cual se concentró al vacío para eliminar el exceso de cloruro de tionilo. El residuo fue un aceite amarillo sumamente estable.

I.R. (película) (43): 3010 d (C=C vinílico); 2955 i (CH<sub>3</sub>); 2920 i (CH<sub>2</sub>); --- 2850 m (COCl); 1790 d (COCl); 1750 m (C=O); 1450 d (CH<sub>2</sub>); 1420 d (CH<sub>3</sub>); 1260 i (C-O); 1215 m (C-O); 1100 i (C-O); 1015 i (C-O); 760 a 800 i (C-Cl); 665-d (C=C).

## C O N C L U S I O N E S

- 1.- Se sintetizaron tres nuevos compuestos: primero el tosilato de la  $3\beta$ -hidroxi-19acetoxi- $5\alpha$ -androstano-17ona 11, segundo la  $5\alpha$ -androst-2-en-19-hidroxi-17,19diona 14 y tercero el cloruro de la  $5\alpha$ -androst-2-en-19-hidroxi-17,19diona 15.

El segundo se obtuvo a partir de la 19-hidroxi- $5\alpha$ -androst-2en-17ona 13 utilizando dos equivalentes del reactivo de Jones y una temperatura entre 8 y 11 °C.

- 2.- Las estructuras de dichos compuestos se corroboraron mediante sus espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear.
- 3.- La oxidación de la 19-hidroxi- $5\alpha$ -androst-2en-17ona 13 con un equivalente del reactivo de Jones produjo el aldehído correspondiente.
- 4.- El cloruro de la  $5\alpha$ -androst-2en-19-hidroxi-17,19diona 15 no presentó descomposición al encontrarse en contacto con agua.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- U.S.K. Rav, B.L. Manjunath, and K.N. Menon, J. Indian Chem. Soc., 12, 494 (1935).
- 2.- A.K. Ganguly, K.W. Gopinath, T.R. Govindachari, K. Nagarajan, B.R. -- Pai, and P.C. Parthasarathy, Tetrahedron Letters [3] 133-6 (1969).
- 3.- T.R. Govindachari, K. Nagarajan, and P.C. Parthasarathy, Chemical Communications, 823 (1969).
- 4.- R.B. Kelly and J. Zamecnik, Chemical Communications, 1102 (1970).
- 4a.- R.B. Kelly, J. Zamecnik, and B.A. Beckett, Chemical Communications - [10] 479 (1971).
- 5.- A.B. Mekler, S. Ramachandran, S. Sivaminathan, and M.S. Newman, Org. Syntheses, 41, 56 (1961).
- 6.- H. Stetter, Angew. Chem., 67, 783 (1955).
- 7.- I.N. Nazarov, S.N. Ananchenko, and I.V. Torgov, Zhur. Obshchei Khim., 26, 819-32 (1956).  
Cfr. C.A., 50, 13844i (1956).
- 8.- L. Fieser and M. Fieser, Reagents for Organic Syntheses, John Wiley & Sons., Ed. Inc., N.Y. (1967).
- 9.- J.A. Marshall and W.I. Fanta, J. Org. Chem., 29, 2503 (1964).
- 10.- L. Horner and E.H. Winkelmann, Angew. Chem., 71, 349 (1959).
- 11.- J. Wicha and E. Caspi, Canadian Journal of Chemistry, 45, 710 (1967).
- 12.- W.G. Dauben and A.C. Ashcraft, J. Am. Chem. Soc., 85, 3673 (1963).
- 13.- F. Sondheimer, R. Mechoulan and M. Sprecher, Tetrahedron Letters, 20 2473-85 (1964).
- 14.- A. Bowers, A.D. Cross, J.A. Edwards, H. Carpio, M.C. Calzada, and E. Denot, J. M. Chem., 6, 156 (1963).

- 15.- M.J. Thompson, W.E. Robbins, J.N. Kaplanis, Ch.F. Cohen, and S.M. -- Lancaster, Steroids, 16, 85 (1970).
- 16.- R.E. Counsell, G.W. Adelstein, P.D. Klimstra, and B. Smith, J. M. -- Chem., 9 [5] 685-9 (1966).
- 17.- C. Djerassi, R.R. Engle, and A. Bowers, J. Org. Chem., 21, 1547 --- (1956).
- 18.- M. Neeman, M.C. Caserio, J.D. Roberts, and W.S. Johnson, Tetrahedron 6, 36 (1959).
- 19.- M. Neeman and W.S. Johnson, O.S., 41, 9 (1961).
- 20.- Zollinger, Azo and Diazo Chemistry, Interscience Publishers, Inc., - N.Y. (1961).
- 21.- W. von E. Doering, E.T. Fossel, and R.L. Kaye, Tetrahedron, 21, 25- (1965).
- 22.- S. Stanley and W. Koso, Organic Functional Group Preparations, Aca--  
ademic Press, N.Y. (1968).
- 23.- A.F. Mc Kay, J. Am. Chem. Soc., 70, 1974 (1948).
- 24.- F. Arndt, Organic Syntheses, 11, 2, 165 (1943) (28)
- 25.- M.M. Fawzi and C.D. Gutsche, J. Org. Chem., 31, 1390 (1966).
- 26.- D. Todd, O. Reactions, IV, 378-422 (1948).
- 27.- R.B. Turner and Ph.E. Shaw, Tetrahedron Letters [8] 24-7 (1960).
- 28.- J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and ---  
Structure, Mc-Graw-Hill Book Company, Kogakusha Co., Ltd., Tokyo, Ja  
pan (1968).
- 29.- R.T. Morrison and R.N. Boyd, Organic Chemistry, 2nd. Ed., Allyn and  
Bacon, Inc., Boston (1967).
- 30.- S. Huenig, E. Luecke, and W. Brenninger, O.S., 41, 65 (1961).
- 31.- Mannich and Davidson, Chem. Ber., 69, 2106 (11936).



- 32.- G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskowicz, and R. Terrell  
J. Am. Chem. Soc., 85, 217 (1963).
- 33.- L. Velluz, J. Valls, and G. Nominé, Angew. Chem., Int'l. Ed., 4, 181  
(1965).
- 34.- W. Kirmse, Angew. Chem., 73, [5] 161-6 (1961).
- 35.- Kirmse, Horner, and Hoffmann, Annalen, 614, 19 (1958).  
Meerwein, Disselnkotter, Rappen, Rintelen, and van de Kloed, Annalen  
604, 151 (1957).  
Muders, Krane and Wirtz, Annalen, 627, 59 (1959).  
D.W. Setser and B.S. Rabinovitch, Can. J. Chem., 40, 1425 (1962).
- 36.- S. Coffey, Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2nd. Ed., Vol. 11D,  
Steroids, Elsevier Publishing Co. (1970).
- 37.- D.W. Adamson and J. Kenner, J. Chem. Soc., 1551-6 (1937).
- 38.- I. Morelli and A. Marsili, J. Org. Chem., 35, [3] 567 (1970).
- 39.- E. Seebeck und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta., 26, [1] 536-58 --  
(1943).
- 40.- W.S. Allen and S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., 77, 1028 (1955).
- 41.- D.J. Pasto and C.R. Johnson, Organic Structure Determination, Prentice-Hall, Inc., Englewood, Cliffs, N.J. (1969).
- 42.- J.S., Tadanier, Fr. 1,381,649. Dic. 11, 1964. C.A., 62, P 16333b --  
(1965).  
K. Heusler, J. Kalvoda et. al., Experientia 18, 464-6 (1962). Cfr. -  
C.A., 58, 6886d.  
K. Tanabe, R. Takasaki, et. al., Chem. Pharm. Bull., Tokyo, 10, (11)  
1126-7 (1962). Cfr. C.A., 60, 8083h (1964).
- 43.- J.R. Dyer, Applications of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds, Presentice-Hall Inc., Englewood, Cliffs, N.J. (1965).