

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE GRADUADOS

DIVISION DE QUIMICA



**“ESTUDIO FISICO QUIMICO
ORGANICO EN CETO
ESTEROIDES”**

TESIS PRESENTADA POR
JOSE LUIS MATEOS GOMEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
**DOCTOR EN CIENCIAS,
ESPECIALIZADO EN QUIMICA**

CIUDAD UNIVERSITARIA
MEXICO, D. F.

1967



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.

Esta tesis se desarrolló en el laboratorio de Físico Química Orgánica del Instituto - de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en colaboración con el Dr. Owen H. Wheeler.

Introducción.

Parte I.- Equilibrio cetona-cianhidrona.

Parte II.- Equilibrio cetona-hemiacetal.

**Parte III.- Cinética de la reducción de
cetonas esteroidales y estudio de la estereoquímica de
los productos de reducción.**

**Parte IV.- Cinética de la bromación de -
cetonas esteroidales.**

Resumen.

Conclusiones.

Bibliografía.

INTRODUCCION

Hay pocos datos en la literatura sobre la reactividad de un grupo funcional en la molécula esteroideal; sin embargo, existen pruebas de que un mismo grupo puede tener una reactividad muy distinta en diferentes partes de la molécula; por ejemplo, en un sistema Δ^4 -3,20 diena, se puede reducir selectivamente la posición 20 sin afectar la posición 3 (1); otro ejemplo interesante es la formación de dimetil cetales con bióxido de selenio y metanol de carbonilos en la posición 3, pero no en la 11, 17 ó 20 (2). Los alcoholes secundarios en C-3 se pueden deshidrogenar con platino-oxígeno, pero no reaccionan cuando se encuentran en las posiciones 6, y ó 12 (3).

Entre los trabajos realizados de una manera cuantitativa se encuentra la oxidación de alcoholes secundarios con ácido crómico (4), la reducción con hidruro de boro y sodio de los 3 y 20 diceto pregnanos (5) y un estudio sobre velocidad de formación de oximas en las 3, 4, 6 y 7 colestanonas (106). También se han hecho estudios cuantitativos sobre la reactividad de alcoholes y ésteres esteroidales (6, 7, 8), pero en general se puede decir que existen pocos datos cuantitativos sobre la reactividad de un grupo ceto en varias posiciones de la molécula. El propósito de esta tesis es contribuir al conocimiento de la reactividad del grupo cetónico en la

2.

molécula esteroïdal desde el punto de vista de su equilibrio químico, velocidad de reacción y estereoquímica de sus productos de adición.

PARTE I.

EQUILIBRIO CETONA - CIANHIDRINA.

Un método conveniente para estudiar la reactividad de cetonas en reacciones de adición (9) es la determinación del equilibrio entre ésta y su cianhidrina.

Estas determinaciones se efectuaron en esteroides en los que el grupo ceto se encontraba en diversas posiciones; en otros en que la unión de los anillos A y B era cis o trans y por último en aquellos en los cuales las dobles ligaduras se encontraban en distintas posiciones. La constante de disociación (K) está dada por la relación

$$K = \frac{[\text{cetona}][\text{HCN}]}{[\text{cianhidrina}]}$$

La constante K se determinó conociendo las concentraciones de cetona y cianhídrico iniciales y la concentración de ácido cianhídrico al establecerse el equilibrio. La diferencia entre la cantidad inicial de ácido cianhídrico y la final, será la que se consume en formar la cianhidrina; de este último dato se puede calcular la concentración final de cetona y por lo tanto se pueden sustituir todos los términos en la ecuación.

La constante K es inversamente proporcional a la formación de cianhidrina.

Las constantes K de la colestán 3 ona y de la coprostan 3 ona son prácticamente iguales a la correspondiente a la ciclohexanona. La colestán 3 ona y la coprostan 3 ona difieren únicamente en el tipo de unión *

entre los anillos A y B, que es trans en la primera por lo que la molécula adquiere una forma de zig-zag, mientras que en la segunda esta unión es cis, lo cual confiere a la molécula una forma de L (10). En el colestano el grupo metilo en C-10 es axial y la ligadura 9-10 es ecuatorial [con respecto al anillo A]. En el coprostano esta configuración es la inversa, pero en ambos casos el átomo de hidrógeno en C-5 es axial y la ligadura 5-6 ecuatorial, por lo que no existe una gran diferencia estérica en la formación de cianhidrina, esto explica el que las constantes sean semejantes. La mayor estabilidad de la cianhidrina de la colestanona puede deberse a que es más simétrica (9) que la de la coprostanona; sin embargo, siendo tan compleja la molécula esteroïdal puede haber factores estéricos menores que tengan algún efecto.

Los 6 y 7-ceto colestanos difieren del 3 ceto en que tienen un sustituyente alquilo extra en la posición α , este puede ejercer un efecto inductivo que aumenta la formación de cianhidrina, por aumentar la polaridad del grupo ceto, facilitando el ataque nucleofílico. Sin embargo, la 6 cetona muestra una constante mayor que la colestano 3 ona, mientras que la cetona en 7 muestra una gran disminución, lo cual puede deberse a algún otro efecto.

Si se construye un modelo de Barton de esta molécula, se ve que el átomo de H α en C-15 eclipsa al grupo carbonilo en C-7, y la distancia entre los centros ató-

nicos es de 2.6 A° . Este efecto eclipsante afecta la estabilidad de la α decalona y de los 1,4 ceto perhidro fenantrenos (12, 13). Se ha sugerido que debido a esto hay una mayor interacción, que contribuye a aumentar la reactividad de esta cetona (11). Por lo tanto en las reacciones de adición se obtiene entonces una estructura alternada en la que se reducen estas interacciones.

T A B L A I.

Constantes de Disociación de las Cianhidrinas. (a)

| Cetona | $K \times 10^2$ | Relación (b) |
|---------------------------------|-----------------|--------------|
| Ciclopentanona | 56.0 ± 1.0 | 9.3 |
| Ciclohexanona | 6.0 ± 0.10 | 1.0 |
| Colestan 3 ona | 5.42 ± 0.05 | 0.90 |
| Coprostan 3 ona | 5.97 ± 0.09 | 1.0 |
| Colestan 6 ona | 7.22 ± 0.13 | 1.2 |
| Colestan 7 ona | 1.25 ± 0.10 | 0.21 |
| Δ^4 Colesten 3 ona | 38.4 ± 0.60 | 6.4 |
| Δ^5 Colesten 3 ona | 7.94 ± 0.15 | 1.3 |
| Δ^7 Ergosten 3 ona | 4.09 ± 0.14 | 0.68 |
| Δ^8 Ergosten 3 ona | 3.97 ± 0.12 | 0.66 |
| $\Delta^{8(14)}$ Ergosten 3 ona | 4.50 ± 0.02 | 0.75 |
| Δ^{14} Ergosten 3 ona | 5.43 ± 0.02 | 0.90 |

a.- En Dioxano acuoso 80% a $25^\circ \text{ C.} \pm 0.1^\circ$

b.- Relación de las constantes de disociación con respecto a ciclohexanona, considerada como 1.

En el caso de la 6 cetona existe un efecto eclipsante con uno de los átomos de hidrógeno en C-4, que tiende a aumentar la formación de cianhidrina, pero por otro lado existe un impedimento axial debido al efecto del grupo metilo en C-10 (8) con respecto al grupo nitrilo u oxhidrilo y éste último efecto tiende a aumentar la

constante de disociación.

La resultante de estos efectos opuestos es una pequeña disminución en la reactividad con respecto a la colestán-3-ona.

La Δ^4 -colestén-3-ona es menos reactiva para la formación de cianhidrinas que la colestánona. La adición al grupo carbonilo destruye la resonancia debida a la conjugación del sistema cetona α - β no saturada debido a lo cual la formación de cianhidrina se dificulta.

Se ha reportado previamente la menor reactividad de Δ^4 -3-ceto esteroides en comparación con 3 ceto esteroides en la formación de dioxolanos (14), cetales (15) y reducciones con hidruro de boro y sodio (16) (17). En la Δ^5 -colestén-3-ona debe haber un desplazamiento de electrones, ya sea inductivo o hiperconjugativo, del grupo carbonilo a la doble ligadura (18-21) y esto debe disminuir la polaridad del grupo carbonilo y por lo tanto, el ataque nucleofílico del ion cianuro es menor. [Este caso es análogo a la participación de la doble ligadura en la solvólisis del p-toluen sulfonato de colestero]. (107).

Las ergosten-3-onas [Δ^7 Δ^8 y $\Delta^8(14)$] muestran una mayor reactividad que las Δ^4 y Δ^5 colestén-3-onas, pero en orden decreciente inverso con respecto a la distancia de la doble ligadura al grupo carbonilo, hasta que en la Δ^{14} -cetona, el efecto es nulo. El efecto sobre la reactividad de estas dobles ligaduras no puede ser -

electrónico, ya que están demasiado lejos del grupo carbonilo, y además el efecto electrónico disminuiría la reactividad y en el caso de las ergosten-3-onas la aumenta. Las Δ^4 y Δ^5 -3-cetonas muestran un desplazamiento en la banda de carbonilo tanto en el ultravioleta como en el infrarrojo debido a efectos electrónicos, pero las ergosten-3-onas muestran la misma absorción que la colestan-3-ona por lo que el aumento de reactividad en estas cetonas debe tener otro origen.

BANDAS DE ABSORCION DE LAS CETONAS.

T A B L A II.

| Cetona | I.R. | u.v. ^c | ϵ |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------|
| Colestan-3-ona | 1716 cm ⁻¹ a | 280 | (73) |
| Coprostan-3-ona | 1714 cm ⁻¹ a | 280 | [73] |
| Δ^4 Colesten-3-ona | 1627, 1675 a | 240 | [18000 ^d] |
| | | 312 | [100] |
| Δ^5 Colesten-3-ona | 1683, 1724 a | 285 | [100] |
| Δ^7 Ergosten-3-ona | 1712 ^b | 280 | [59] |
| Δ^8 Ergosten-3-ona | 1715 ^b | 280 | [57] |
| $\Delta^{8[14]}$ Ergosten-3-ona | 1718 ^b | 280 | [56] |
| Δ^{14} Ergosten-3-ona | 1715 ^b | 280 | [62] |

a.- En tetracloruro de carbono, K. Dobriner, E. R. Katzenellenbogen y R. N. Jones "Infrared Absorption Spectra of Steroids". An Atlas, Interscience Publishers Inc., New York (1953).

b.- Este trabajo. Determinado en Nujol.

c.- En solución de etanol.

d.- E. R. H. Jones, P. A. Wilkinson y R. H. Kerlogue, J.Chem.Soc. 392 (1942).

En la molécula 3 ceto esteroidal, cuando se introduce una doble ligadura en los anillos B o C, estos adquieren la configuración del ciclohexeno que existe en forma de media silla, (18) (22) en la cual todos los án

gulos están ligeramente distorsionados (23). Esta ocasión un aplanamiento general de la molécula, produciendo una distorsión adicional en el anillo A que tiene la configuración de la ciclohexanona, cuya reactividad es debida parcialmente a la tendencia para formar un producto de adición más simétrico. Por lo tanto se producen pequeñas interacciones entre las ligaduras C-H que deben hacer a la cetona no saturada menos estable y por lo tanto más reactiva que la colestanona o la ciclohexanona. Al formarse la cianhidrina se disminuyen las tensiones debidas al grupo carbonilo, como sucede en el caso de la ciclohexanona. Quedan aún las producidas por la doble ligadura, pero que son mucho menores y por lo tanto no afectan a la estabilidad de la cianhidrina. La reactividad es igual cuando la doble ligadura está en las posiciones 7 u 8 por encontrarse estas a la misma distancia del grupo carbonilo. La doble ligadura 8(14) es exocíclica al anillo B y por lo tanto tiene un menor efecto. La ligadura en 14 está aún más alejada y ya no tiene influencia.

Barton y colaboradores (20) han demostrado recientemente el efecto a larga distancia de dobles ligaduras en la mutorotación de 5,6 dibromuros esteroidales y en la condensación de 3 ceto triterpenos con benzaldehido (21) y han propuesto el nombre de "transmisión conformacional" para la transmisión de distorsiones a través de la molécula por flexión de los ángulos de valencia y alteración de las coordenadas atómicas.

PARTE EXPERIMENTAL.

Todos los productos que se emplearon en el presente estudio han sido preparados anteriormente por otros investigadores y por lo tanto solamente se describen en una forma muy concisa. Sin embargo, hay que hacer notar que se encontraron las siguientes anomalías.

Al tratar de hidrogenar acetato de ergosterilo con níquel Raney a alta temperatura y presión, se encontró que el producto fue el acetato de $\Delta^{8(14)}$ ergosterilo. Esta isomerización es interesante porque solamente se había descrito con anterioridad cuando se utilizaba óxido de platino en ácido acético (24).

Al tratar de preparar las cetonas no saturadas en las que no se produjera un rearrreglo de la doble ligadura, se investigó el reactivo de Sarett (trióxido de cromo en piridina) (25) que se ha descrito para la oxidación del $\Delta^{9(11)}12$ -ursadien- β -ol (26), en vez de utilizarse los métodos más comunes de oxidación, como son el de Oppenauer (27) o el de trióxido de cromo en ácido acético (28). Se encontró que el colesterol produce una mezcla de Δ^4 y Δ^5 cetonas (la Δ^4 predomina en la mezcla); sin embargo, se obtiene la Δ^7 ergosten- β -ona sin rearrreglo.

Debido a que con este método se obtenían productos impuros, se optó por utilizar el método de oxidación con trióxido de cromo (1.2 mol.) benceno-ácido acético que producía mejores resultados.

Se encontró también que no era posible producir una

isomerización completa de la $\Delta^{8(14)}$ ergosten-3-ona a la Δ^{14} ergosten-3-ona cuando se empleaba ácido clorhídrico-cloroformo (29,30), siendo el máximo rendimiento, 20% - al cambiar las condiciones de tiempo y temperatura. Al tratar de isomerizar el alcohol respectivo o su acetato se obtuvieron rendimientos más pobres.

Ciclopentanona y ciclohexanona.- Se emplearon muestras preparadas por hidrólisis de sus semicarbazonas. - Indices de refracción, n_D^{20} 1.4352 y 1.4501, respectivamente.

Colestan-3-ona.- Preparada por oxidación del colestanol con trióxido de cromo en ácido acético-benceno - (31), p.f. 129-130°.

Coprostan-3-ona.- Por reducción de Δ^4 colestén-3-ona en acetato de etilo con paladio sobre carbón como catalizador, agregando 2 gotas de piperidina y cromatografiando el producto obtenido, p.f. 61-63° $[\alpha]_D +36^\circ$.

Δ^4 -Colestén-3-ona.- Preparada por oxidación de Oppenauer de colesterol. P.f. 79-80°, λ máx. 242 μ , Log. ϵ : 4.25.

Δ^5 -Colestén-3-ona.- Preparada por oxidación de 5, 6 dibromo colesterol y subsecuente debromación con zinc en etanol (32).

Colestan-6-ona.- El colesterol se convirtió en bromuro de colesterilo con tribromuro de fósforo en benceno (33) [p.f. 97-98°, $[\alpha]_D -20^\circ$ (lit. p.f. 97-99°, $[\alpha]_D -21.6^\circ$ (1))]. Después se nitró con ácido nítrico fumante y nitrito de sodio (3), para dar el 3 β -bromo-6-nitro- Δ^5 -colesteno, p.f. 153-155°, λ máx. 262 μ , ϵ 2200.

Por reducción de éste con zinc en ácido acético-etanol (3) se obtuvo la colestán-6-ona, p.f. 96-98°.

Colestán-7-ona.- El acetato de colesteroilo se oxidó con cromato de terbutilo (34) al acetato de 7-ceto-colesteroilo, p.f. 157-160°, $[\alpha]_D -86^\circ$, el cual se convirtió - al $\Delta^{3,5}$ colestadien-7-ona refluendo con ácido clorhídrico concentrado. P.f. 112-113° [lit. p.f. 112° (35)]. La reducción de este compuesto con óxido de platino en acetato de etilo, dio la cetona requerida, que mostró p. f. 116-118°, $[\alpha]_D -28^\circ$; λ máx. 292, ϵ 70 (lit. p.f. 116-118°) (36).

Δ^7 -Ergosten-3-ona.- Se obtiene el Δ^7 -ergosten-3 β -ol por hidrogenación de ergosterol en acetato de etilo y éter a 30 lbs. de presión con óxido de platino como catalizador. La oxidación de éste por el método de Oppenauer con trióxido de cromo (1.2 mol.) en ácido acético y benceno, o por el método de Sarett, produce la cetona con un rendimiento de 50% aproximadamente en cada caso. P.f. 159-160°, $[\alpha]_D +22^\circ$ (lit. p.f. 159°; $[\alpha]_D +22^\circ$ (37)).

Al tratar al acetato de ergosteroilo en acetato de etilo y ácido acético a 30 libras de presión con 5% de paladio sobre carbón como catalizador, o en acetato de etilo a 1000 libras de presión y 100° usando níquel Raney como catalizador, se hidrogena la doble ligadura en Δ^5 y se isomeriza la Δ^7 para dar el acetato de $\Delta^{8(14)}$ -ergostenilo.

$\Delta^{8(14)}$ -ergosten-3-ona.- Por oxidación de $\Delta^{8(14)}$ -ergosterol con trióxido de cromo en ácido acético-benceno

se obtiene con 70% de rendimiento, la cetona de p.f. 128-129°, $[\alpha]_D +31.5^\circ$ (lit. p.d. 129-130°, $[\alpha]_D +30$) (37). La oxidación de Oppenauer produce en este caso, 50% de rendimiento.

$\Delta^{8(9)}$ -ergosten-3ona.- Se preparó por oxidación del $\Delta^{8(9)}$ -ergostenol (38) con trióxido de cromo en benceno y ácido acético y dió p.f. 118-120°, $[\alpha]_D +70^\circ$.

Δ^{14} ergosten-3-ona.- Se preparó por izomerización de $\Delta^{8(14)}$ -ergostenona con ácido clorhídrico en cloroformo -- obteniéndose solamente un conversión parcial, pero los -- dos isómeros se pueden separar por una cromatografía cuidadosa en alúmina neutra, usando hexano como eluyente. La mayor conversión (20%) se obtuvo saturando con ácido clorhídrico a 0° la solución clorofórmica y dejando estar --- 3-4 días en el refrigerador a 5°. Utilizando el acetato - o el alcohol, se obtienen rendimientos más pobres. La cetona pura tiene p.f. 149-150°, $[\alpha]_D +40^\circ$ (lit. p.f. --- 149-151°, $[\alpha]_D +36.4^\circ$) (39).

Disolventes.- El dioxano (Matheson Coleman and Bell), se reflujo con hidróxido de potasio y se fraccionó tomándose la fracción de punto de ebullición constante. Este - dioxano (80 vol.) se mezcló con agua destilada (20 vol.) y el solvente resultante fué el empleado. $d_4^{25} = 1.0345$.

Formación de cianhidrina.- Se llevaron a cabo algunos experimentos preliminares para encontrar el disolvente - apropiado. Los esteroides no fueron suficientemente -- solubles en etanol. La constante de disociación de la -- cianhidrina de la ciclopentanona en dioxano anhidro y en-

dioxano 95% acuoso a 25° fue aproximadamente de 700 y - 200 x 10⁻², respectivamente. De acuerdo con este dato se escogió dioxano 80% como disolvente, en el cual los esteroides son razonablemente solubles y muestran una constante de disociación apropiada.

El procedimiento adoptado fue disolver la cetona - (0.2-0.4 g.) en dioxano 80% en un matraz volumétrico de 100 ml. y agregar 10 ml. de una solución valorada de ácido cianhídrico ca. 0.15 N disuelta en dioxano. Se añade 1 ml. de solución de catalizador (tri-iso-propil amina al 2% en dioxano 80%) y el matraz se deja en el baño de temperatura constante a 25° ± 0.5 durante 6 horas. Se sacan alícuotas de 10 ml. y se añaden a un exceso de nitrato de plata 0.1 N conteniendo 0.5% de ácido nítrico, y el exceso de nitrato de plata, se titula con tiocianato de potasio 0.05 N usando sulfato férrico amónico como indicador (40). Los equivalentes de nitrato de plata menos los de tiocianato dan la cantidad de ácido cianhídrico y de ahí se hacen los demás cálculos según se explica anteriormente. Cada experimento se repitió 3 ó 4 veces y los resultados se promedian reportándose en la tabla I.

PARTE II.

EQUILIBRIO CETONA - HEMIIACETAL.

El espectro en el ultravioleta es de gran interés para la investigación de varios tipos de interacciones químicas, desde cambios permanentes hasta formación de complejos en solución, ya que aun fuerzas muy débiles - actuando en los electrones de valencia se reflejan como cambios en el espectro electrónico.

Un caso sencillo es la formación reversible de hidratos y hemiacetales de aldehidos y cetonas en solución acuosa o alcohólica, la cual puede medirse en las bandas de baja intensidad en 280 μ aproximadamente. La intensidad de esta banda disminuye al formarse el hidrato o el hemiacetal. Los estudios cuantitativos (4) realizados por este método muestran que a 18° C. el porcentaje de hidratación para el formaldehido es 99%, para el acetaldehido es 60% y menos de 1% para la acetona.

Se ha observado que la cantidad de hemiacetal formado por una cetona depende de su estructura. Por ejemplo, la ciclohexanona, reacciona casi por completo, la ciclopentanona mucho menos y las cetonas de cadena abierta, cíclicas impedidas o bicíclicas, reaccionan muy poco.

Un método para determinar la conformación de un grupo cetónico en una molécula, es el estudio de sus espectros en el infrarrojo y ultravioleta junto con la cantidad de hemiacetal que pueda formar. Ya que el equilibrio cetona-hemiacetal es catalizado por ácidos, la

concentración de este no tiene ningún efecto. Experimentalmente se demostró que las cantidades de hemiacetal formadas en la ciclohexanona y colestanona, al variar la concentración de ácido clorhídrico por un factor de 25, es de 1% aproximadamente. En el estudio sistemático, se escogió como concentración conveniente de ácido clorhídrico la de 0.05N. La adición de pequeñas cantidades de agua (2%), disminuyen la cantidad de hemiacetal aproximadamente en 15%, pero trazas de humedad no afectan los resultados dentro de los límites de error del método. Tampoco una diferencia en la temperatura ambiente ($\pm 3^\circ \text{C.}$) influye sobre el equilibrio.

En los resultados de la tabla III se puede ver que el orden de formación de hemiacetal es: cetonas en anillos de 6 miembros no impedidas, > cetonas en anillos de 5 no impedidas, > cetonas acíclicas, > cetonas en anillos de 6 moderadamente impedidas, > cetonas impedidas en anillos de 5 y en α hidroxí cetonas > acíclicas impedidas, de 6 miembros muy impedidas o de cetonas bicíclicas. Las diferencias en la formación de hemiacetal entre casi todas las cetonas, es suficientemente grande como para estar fuera de los límites de error; sin embargo, no se pueden diferenciar con sólo este dato entre cetonas acíclicas y en anillo de 6 moderadamente impedidas. Bicíclicas y acíclicas impedidas. En anillo de 6 altamente impedidas, en anillo de 5 impedidas y α hidroxí cetonas.

Utilizando el espectro en el ultravioleta e infrarrojo de estas cetonas se logra clasificarlas. Por ejemplo, la frecuencia a la que absorbe una cetona en anillo de 5 es mayor que la de una en anillo de 6 (42). De una manera similar se pueden distinguir las cetonas acíclicas y en anillo de 6 moderadamente impedidas por su absorción en el ultravioleta ya que la última absorbe a mayor longitud de onda (43). Por último, las α hidroxí cetonas y cetonas en anillo de 6, se pueden diferenciar, ya que la primera absorbe a mayor longitud de onda y -- con mayor intensidad (44). Por estos resultados, una cetona se puede dividir sin lugar a duda, en 9 grupos de acuerdo con su configuración estérica.

Para el caso particular de los esteroides, se encuentran reportados más datos sobre el I.R. del grupo carbonilo (45-49), y es posible distinguir entre diferentes tipos, debido a la posición de la banda y a su intensidad de absorción integrada.

Al mismo tiempo, como el valor de la intensidad es aditivo, se puede saber si en el compuesto existe uno o más grupos carbonilos. La siguiente tabla viene a resumir lo anterior.

| Tipo de carbonilo | Intensidad de absorción integrada | γ máx. en cm^{-1} |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| Cetonas saturadas | $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ litros cm}^{-1}$ | |
| 3 cetona | 2.55 | 1715 - 1719 |
| 7 " | 2.16 | 1715 - 1719 |
| 11 " | 2.21 | 1710 - 1716 |
| 12 " | 2.27 | 1706 - 1710 |
| 16 " | 2.74 | 1746 - 1749 |
| 17 " | 2.69 | 1742 - 1745 |
| 20 " | 1.79 | 1706 - 1710 |
| β - γ no saturadas | | |
| Δ^5 -3-cetona | 2.88 | 1715 - 1719 |
| Δ^{14} -17-cetona | 3.04 | 1754 |
| α - β no saturada. | | |
| Δ^4 -3-cetona | 3.65 | 1774 - 1677 |
| Δ^{15} -12-cetona | 3.67 | 1716 |
| Cetonas diénicas. | | |
| $\Delta^{1,4}$ -dien-3-cetona | 3.70 | 1663 - 1666 |
| $\Delta^{4,6}$ -dien-3-cetona | 4.11 | 1666 - 1669 |
| Cetonas halogenadas. | | |
| 2-bromo-3-cetona | 1.89 | 1735 |
| 2-yodo-3-cetona | 1.99 | 1724 |
| 4-bromo-3-cetona | 1.87 | 1735 |
| 2,2-dibromo-3-cetona | 1.80 | 1737 |
| 2,4-dibromo-3-cetona | 1.20 | 1756 - 1758 |
| Δ^4 2-bromo-3-cetona | 2.72 | 1697 |
| Acetato de ácido | 3.24 | 1735 - 1742 |
| Acetato fenólico | 2.75 | 1764 - 1767 |
| Metil éster | 3.13 | 1737 - 1742 |

La intensidad de absorción integrada tiene un valor aditivo como se puede ver por los siguientes ejemplos:

| | |
|--------------------|------|
| 3,17 diona | 5.19 |
| 3,20 diona | 4.34 |
| 3.11,20 triona | 6.55 |
| 3,16,20 triacetato | 9.05 |

Para encontrar la naturaleza de una cetona de estructura conocida, es necesario medir su absorción en el u.v. en metanol neutro y metanol ácido y conocer su espectro en el infrarrojo.

La comparación con los resultados de la tabla IV da la información requerida. Este método toma poco tiempo y se requiere solamente una pequeña cantidad de sustancia (5-10 mg.).

Sin embargo, el método no es aplicable a compuestos que contienen sistemas que absorben fuertemente, como cetonas α - β no saturadas y también anillos aromáticos o compuestos que se deshidratan fácilmente o se re-arreglan para dar estos sistemas. En el presente trabajo el 6-ceto-colestan-5-ol, se debe haber deshidratado parcialmente al medirse en medio ácido, ya que la intensidad de absorción aumentó. El medio ácido puede producir rearrreglos de dobles ligaduras (por ejemplo en los esteroides la doble ligadura Δ^7 se re-arregla a $\Delta^{8(14)}$) (50), pero si la doble ligadura está lejos del grupo carbonilo los resultados no quedan afectados por estos rearrreglos.

T A B L A III

% DE FORMACION DE HEMIACETAL.

| Compuesto: | λ máx. | ϵ | ϵ en 0.05 MHC1 | % de hemiacetal formado: |
|---|----------------|------------|----------------------------|--------------------------|
| Di-n-propilcetona | 282 | 24.6 | 18.1 | 26.5 |
| Di-isopropilcetona | 284 | 19.5 | 19.3 | 1.5 |
| 20-ceto- Δ^5 -pregnen 3 β -ol | 284 | 50.7 | 50.3 | 1.0 |
| Ciclohexanona | 282 | 14.9 | 0.98 | 93.5 |
| Colestan-3-ona | 280 | 36.2 | 3.4 | 90.5 |
| Coprostan-3-ona | 280 | 39 | 4.1 | 89.5 |
| 6-Ceto-colestan | 290 | 46.2 | 35 | 24.5 |
| 7-Ceto-colestan | 290 | 36.8 | 27.3 | 26.0 |
| Hecogenina | 288 | 67.4 | 57.0 | 15.5 |
| 11-Ceto tigogenina | 300 | 29.5 | 29.4 | 0.5 |
| 3,3,5,5 Tetrametil ciclohexanona | 282 | 50.2 | 39.5 | 21.5 |
| Lanosten-3-ona | 290 | 68.5 | 64.7 | 1.5 |
| Germanicon-3-ona | 290 | 69.7 | 68.6 | 1.5 |
| Ciclopentanona | 288 | 17.3 | 5.55 | 68 |
| 3-Metil-ciclopenta- nona | 288 | 17.4 | 5.95 | 66.5 |
| Δ^5 -17-Ceto androsteno | 292 | 62.8 | 41.2 | 34.5 |
| Alcanfor | 290 | 30.8 | 29.9 | 3.0 |
| Fenchona | 288 | 22 | 21.6 | 2.0 |
| Δ^5 -20-Ceto pregnen- 3,17,21-triol | 290 | 90.7 | 83 | 8.5 |
| Δ^5 -20-Ceto pregnen- 16-ol | 292 | 57.4 | 54.1 | 6.0 |
| 6-Ceto-colestan-5-ol | 302 | 42.6 | 63.3 | - |

T A B L A IV

Identificación de cetonas.

| Tipo de cetona: | % de hemiacetal | Absorción en el u. v. | Absorción en el I.R. en cm^{-1} |
|-------------------|-----------------|-----------------------|--|
| Acíclica | 25 - 50 | 282-284[20-50] | 1712 -1721 (c) |
| Acíclica impedida | 0 | 282-284[20-50] | 1686 -1706 (c) |
| En anillo de 6 | 90 | 280-282[15-45] | 1712 -1719 (c) |

Tipo de cetona: % de hemi Acorción Acorción en-1
 acetal en el u. v. el I.R.en cm⁻¹

| | | | | |
|--|---------|----------------|------------|-----|
| Moderadamente im- pedidas en anillo de 6 | 15 - 25 | 288-292[40-60] | 1706 -1714 | (d) |
| Altamente impedi- das en anillo de 6 | 5 | 288-292[40-60] | 1704 -1712 | (d) |
| Anillo de 5 | ca.75 | 288-292[20-60] | 1742 | (c) |
| Impedidas en ani- llo de 5 | 10 | 288-292[20-60] | 1741 -1745 | (d) |
| Anillo bicíclico | ca. 0 | 288-290[20-30] | 1730 | (c) |
| α-Hidroxi-cetonas | 10 | 290-300[60-90] | 1704 -1706 | (d) |

c).- Absorciones en el I.R. tomadas de la Ref. 6.

d).- Absorciones tomadas de la Ref. 52.

PARTE EXPERIMENTAL.

Cuando las cetonas empleadas eran muestras líquidas, se purificaron cuidadosamente, preparando su semicarbazona, recristalizándola, hidrolizándola y destilando fraccionadamente. Cuando las cetonas eran sólidas, se purificaron por recristalización. Ya que se trata de cetonas muy conocidas no se reportan sus constantes. Los espectros en el ultra violeta se determinaron en los espectrofotómetros DU o DK-2 de Beckman, usando celdas de cuarzo de 1 cm., bajo condiciones ambientales. Las muestras se prepararon disolviendo la cetona (aproximadamente 20 mg.) en 10 ml. de metanol anhidro Mallinckrodt A.R. secado previamente con metóxido de magnesio (53) y después burbujeando ácido clorhídrico gaseoso hasta obtener una concentración aproximadamente 0.05 M. Se determinaron por duplicado los espectros de las soluciones recién preparadas y media hora después, pero en ningún caso se notó alguna diferencia. Solamente en el caso de cetonas altamente reactivas se observaron desviaciones a la ley de Beer cuando la intensidad de absorción de la solución acidulada era muy pequeña. Sin embargo, estas diferencias quedaron dentro de los límites de error.

La diferencia entre la intensidad de absorción de la solución neutra y de la acidulada se debe a la formación de hemiacetal. Por lo tanto, si ϵ_0 y ϵ_a son los coeficientes de extinción de una cetona en solución neutra y ácida, respectivamente, entonces el porcentaje de

formación de hemiacetal es $\frac{\epsilon_0 - \epsilon_a}{\epsilon_0} \times 100$. Ya que el --
error al hacer las medidas en el espectrofotómetro es -
2-3% y el error debido a manipulación, humedad, etc., es
de 2%, el error total no es mayor de 5%.

PARTE III

CINETICA DE LA REDUCCION DE CETONAS ESTEROIDALES
Y ESTUDIO DE LA
ESTEREOQUIMICA DE LOS PRODUCTOS DE REDUCCION.

Se ha usado el hidruro de boro y sodio como un --- agente reductor selectivo en la química de esteroides. Con este reactivo se ha logrado la reducción de un grupo 3 ceto en presencia de carbonilos en C-11 (54), C-12 (55), C-17 (56) y C-20 (57,58); de un grupo carbonilo - en C-3 selectivamente cuando existen grupos cetónicos - en las posiciones 11 y 20 (58) ó 20 y 17 y cetonas en - la serie del pregnano y androstano en presencia del --- agrupamiento Δ^4 -3-ceto (59) (60), pero el único estudio cinético es el de Garrett y Little (5) quienes estudia- ron la velocidad de reducción de pregnan-3-20 diona en- contrando que en las condiciones de la reacción, mien- tras el grupo en C-3 se reducía instantáneamente, el gru- po en C-20 se reducía a una velocidad tal, que podía ser medida. En todos estos ejemplos de reducción selectiva los grupos carbonilo, se encuentran en determinadas po- siciones en las cuales es lógico que tengan una reacti- vidad diferente entre sí, debido a su configuración.

En la reducción de colestano-3-ona y coprostan-3-ona con hidruro de litio y aluminio o hidruro de boro y so- dio, se obtiene una mezcla de isómeros α y β ; sin embar- go, el isómero más escaso se forma en una proporción ma- yor cuando se usa el hidruro de boro y sodio (61).

Gallagher et.al (56) reportan que la velocidad de reducción de la 3 cetona de la serie alo es menor que -

la de la cetona de la serie normal, ya que la reducción de etiocolan 3-17 diona con hidruro de boro y sodio en metanol, después de 20 minutos de reacción, da un 91% de reducción y en las mismas condiciones, la androstan 3-17 diona se reduce en un 70%. La reducción con LiAlH_4 de colestán 6 onas sustituidas, da el compuesto 6 β hidroxí, principalmente (62).

La configuración de los productos de reducción de las 7-cetonas esteroidales no se ha establecido firmemente, aunque algunos autores (63,64) reportan haber aislado un mayor porcentaje del isómero β de la mezcla.

La reducción de Δ^4 -3-ceto esteroides con hidruro de boro y sodio da una mezcla de los correspondientes epímeros Δ^4 -3-hidroxí en los que el alcohol 3 β es el producto principal.

Mc.Gennis y Gaffney (65) reportan que la reducción con hidruro de litio y aluminio de Δ^5 -colesten-3-ona, da con rendimiento cuantitativo una mezcla de partes iguales de los diastereoisómeros 3 α y 3 β , mientras que Shoppee (66) y Birch (67) reportan haber aislado 90% del epímero 3 β al reducir la misma cetona.

Shoppee y Summers, (66) han pensado que el impedimento estérico del metilo angular en C-10 debido a la repulsión de los electrones de las 3 ligaduras carbón-hidrógeno, puede impedir el ataque frontal del ion hidruro al grupo 3 ceto, por lo que es más favorecido el ataque por la parte inferior de la molécula. La producción de colestanol, el epímero 3 β como producto princi-

pal de la reducción de colestán-3-ona, está de acuerdo con el menor impedimento en la serie, alo. La preferencia en la formación del epímero 3α (epicoprostanol) en la reducción de coprostan-3-ona, se debe al impedimento estérico presente en la serie normal.

Sparke (68) supone que la orientación del grupo oxhidrilo está de acuerdo con el concepto de ligaduras -- axiales-ecuatoriales, en donde el grupo oxhidrilo se obtiene generalmente en la forma ecuatorial, termodinámicamente más estable.

Nace y O'Connor (69) postulan que en la reducción de colestán-3-ona para dar colestán- 3α -ol y colestán- 3β -ol, hay más impedimento en la parte de atrás de la molécula (α), que en la parte frontal (β), y por lo tanto, al aumentar el tamaño de la molécula del agente reductor, se aumenta la posibilidad de ataque al lado no impedido, resultando un mayor porcentaje de epímero α .

Al tratar colestán-3-ona ya sea con hidruro de litio y aluminio o con distintos alcoholatos, la proporción de isómero α fue la siguiente: con hidruro, 12%; con isopropilato de aluminio, 28%; sal de aluminio del dietil carbinol, 35%; sal de aluminio del di-isopropil carbinol, 45%, y diterbutóxido de aluminio, 55%. La -- formación del α -colestanol, que es favorecida por el impedimento estérico, no se produce en mayor proporción -- que la del isómero β , debido a que en el estado de transición, el alcohol α se rearregla al β que es el isómero más estable.

Shopper y Summers, reportan que la presencia de la doble ligadura en cabeza de puente, hace que la parte - de abajo de los anillos A y B, se vuelvan planos; por - lo tanto el ataque nucleofílico a un grupo 3 ceto, debe formar los epímeros α y β en cantidades iguales; sin em bargo, el impedimento estérico del metilo angular, impi de el ataque frontal y favorece la formación del epíme-ro β .

El estudio sobre velocidad de reducción con hidru-ro de boro y sodio se llevó a cabo usando isopropanol - anhidro como disolvente, en lugar de dioxano acuoso que previamente usaba Garrett y Lyttle (5). En la mayoría de las cetonas se analizó el porcentaje de isómeros α y β y la velocidad de reacción total fue dividida entre - las velocidades de ataque axial y ecuatorial.

T A B L A Y

CINETICA DE LA REDUCCION CON HIDRURO DE BORO Y SODIO.

| Cetona | $k \times 10^4 [a]$ | [b] Proporción | $[c]_4$ $k\alpha 10^4$ | $[d]_4$ $k\beta 10^4$ |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|
| Ciclopentanona | 34.0 ± 0.6 | 0.086 | - | - |
| Ciclohexanona | 565 ± 3 | 1.43 | - | - |
| Colestan-3-ona | 397 ± 7 | 1.0 | 59.5 | 338 |
| Coprostan-3-ona | 434 ± 6 | 1.09 | 378 | 56.5 |
| Colestan-6-ona | 60.3 ± 1.8 | 0.152 | - | - |
| Colestan-7-ona | 27.8 ± 0.7 | 0.070 | 11.7 | 16.1 |
| Δ^4 Colesten-3-ona | 54.8 ± 1.2 | 0.138 | 2.74 | 52.1 |
| Δ^5 Colesten-3-ona | 1320 ± 18 | 3.34 | 231 | 1090 |
| $\Delta^8(14)$ - Ergos- ten-3-ona | 610 ± 11 | 1.54 | - | - |

a.-Velocidades de reacción en isopropanol a 25° C.

b.-Relación de velocidades de reacción tomando Colestan-3-ona = 1.0

- c.-Constante de velocidad para la formación del isómero α .
- d.-Constante de velocidad para la formación del isómero β .

La velocidad de reducción de la ciclopentanona es mucho menor que la de la ciclohexanona y se puede atribuir a la tensión I en el anillo. La colestán-3-ona y coprostan-3-ona tienen velocidades de reducción parecidas y esta es un poco menor que la de la ciclohexanona. Las colestanonas con los grupos carbonilos en las posiciones 6 y 7 muestran una velocidad de reducción mucho menor. En estos casos el grupo metileno en el anillo adyacente, debe ejercer un efecto inductivo que aumenta la polaridad del grupo carbonilo y, por consiguiente, - facilita el ataque nucleofílico del anion borohidruro, - sobre el átomo de carbono del carbonilo. Por otro lado el grupo cetónico en C-6 está impedido estéricamente debido al efecto eclipsante de los átomos de hidrógeno en C-4 y el metilo angular en C-10, no favorece la formación del oxhidrilo. El grupo carbonilo en C-7 está protegido estéricamente por los átomos de hidrógeno en - - C-15. De los resultados experimentales, vemos que el efecto estérico predomina sobre el inductivo, ya que la reactividad de la colestán-6-ona y de la colestán-7-ona es mejor que la de la colestán-3-ona. Estos efectos estéricos producen cambios en velocidad de la misma magnitud o mayores que las diferencias debidas a tensión I. La diferencia es tal que, teóricamente, se podría redu-

cir selectivamente el carbonilo en C-3 en una dicetona 3,6 ó 3,7 (los carbonilos en 6 y 7 se reducirían en un 13% y 6.6%, respectivamente). En el caso de la Δ^4 Co^lesten-3-ona la adición al grupo cetónico, destruye la -- energía de resonancia del sistema cetona α - β no saturada y de acuerdo con esto su velocidad de reducción es -- baja. En el caso de la Δ^5 -co^lesten-3-ona el efecto hiperconjugativo de la doble ligadura debe aumentar la -- carga positiva en el átomo de carbono del grupo carbonilo, y por lo tanto facilitar la reducción nucleofílica, por lo que esta cetona es 3 veces más reactiva que la -- co^lestanona. La doble ligadura en la posición 8(14) delbe ejercer un efecto de inestabilidad en el sistema por lo cual se favorece la formación del alcohol más esta--ble.

En la reducción de Co^lestan-7-ona el rendimiento -- de isómero α que se forma, es muy grande (42%) y la dislminución en la velocidad de reducción de esta cetona se debe a un menor ataque ecuatorial, debido al impedimenlto que presentan los átomos de hidrógeno en C-15, los -- cuales eclipsan a la cetona y no permiten el ataque del ion borohidruro. (El 7 β co^lestanol se oxida más lentalmente que el 7 α posiblemente debido al mismo efecto)(8).

La introducción de una doble ligadura en el anillo de la ciclohexanona trae como consecuencia un aplana---miento del anillo (15). En este caso el ataque axial -- para formar el isómero ecuatorial no está impedido estléricamente por los átomos de hidrógeno axiales en C-1 y

C-5, por lo que el porcentaje de isómero β es mayor(70). En un estudio previo de reducción de Δ^4 -colestén-3-ona con hidruro de boro y sodio en metanol acuoso, se reporta un rendimiento de 74% del isómero β (70); sin embargo, en el presente trabajo se aisló 95%. J. Schmutz -- (71) reporta la producción de 93% del isómero β en la reducción de $\Delta^{4,6}$ -colestadién-3-ona y W. Bergman (72) -- reporta haber aislado solamente el isómero β en la reducción de Δ^1 -colestén-3-ona.

Similarmente, la doble ligadura en el anillo B de la Δ^5 -3-cetona ocasiona una distorsión en el anillo A, doblándolo hacia abajo (73) y el grupo carbonilo en C-3 está más cerca del anillo B por lo que los requisitos estéricos para los ataques axial y ecuatorial son un poco diferentes.

T A B L A V I

PORCENTAJE DE ISOMEROS β

| Cetona | LiAlH ₄ | NaBH ₄ | | Isopropilato de aluminio |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| | | iPrOH ^c | MeOH ^d | |
| Colestan-3-ona | 88 ^b | 85 | 87 | 72 ^b |
| Coprostan-3-ona | 6 ^f , 7 ^d | 13 | 17 | 40 ^g |
| Colestan-7-ona | 69, 50 ^k | 58 | — | — |
| Δ^4 Colesten-3-ona | 85, 74 ^d | 95 | 74 | 54 ^k |
| Δ^5 Colesten-3-ona | 90 ^f , 87 ^d | 83 | 76 | — |

b.- Ref.69. c.-Este trabajo. d.- Ref.70. f.-Ref.66.
g.- Para el éster metílico del ácido Δ^{11} -3-ceto colánico
Ref. 74.- Ref.23.(k)

Comparando la proporción de isómeros α y β obtenidos con hidruro de boro y sodio, con hidruro de litio y aluminio y con isopropilato de aluminio, se ve que el -

hidruro de boro y sodio necesita mayores requisitos estéricos que el hidruro de litio y aluminio, ya que da un porcentaje ligeramente mayor del isómero menos estable. Sin embargo, los requisitos estéricos para el isopropilato de aluminio son mucho mayores (69). La diferencia entre el hidruro de aluminio y el ion borohidruro es debida probablemente a una mayor solvatación de este último, por lo tanto los resultados en metanol acuoso muestran un efecto estérico ligeramente mayor que cuando se utiliza isopropanol.

Cuando la velocidad de una reacción química es proporcional al producto de 2 concentraciones iguales iniciales o al producto de dos diferentes, existen dos posibilidades:

En el primer caso la velocidad de la reacción se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$k = \frac{x}{t \cdot a(a-x)}$$

en que t = tiempo de reacción

a = concentración de cetona = concentración de hidruro.

En el segundo caso se puede usar la siguiente fórmula:

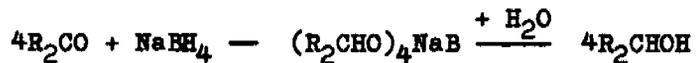
$$k = \frac{1}{t(a-b)} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

en que las concentraciones iniciales son a y b .

En la mayoría de los casos se usó la primera ecuación, titulando el hidruro de boro y sodio que quedaba, (o sea $a-x$). Como se conoce la concentración inicial a y el tiempo t , se puede graficar $x/a-x$ contra tiempo pa

ra obtener este valor gráficamente corrigiendo en la intersección de los ejes para $t=0$ y después aplicar la fórmula y obtener la constante.

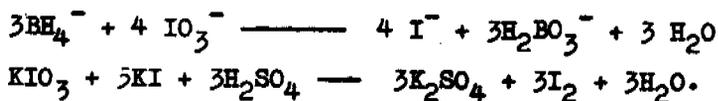
La ecuación de la reacción es la siguiente.



la cual en realidad consta de cuatro pasos, uno para cada molécula de cetona, de los que el primero es lento, y es el que se mide y el que determina la velocidad de la reacción.

PARTE EXPERIMENTAL.

El método empleado para titular el hidruro de boro y sodio está basado en la reducción de yodato de potasio con hidruro de boro y sodio de acuerdo con las siguientes ecuaciones (75):



Se necesita agregar un exceso de yodato que luego se titula como yodo libre.

La cetona por reducir (ca. 0.6 g.) se disuelve en 90 ml. de isopropanol anhidro en un matraz aforado de 100 ml. El matraz se sumerge en un baño de temperatura constante a $25^\circ \pm 0.1$ por media hora y a continuación se agregan 10 ml. de una solución valorada de hidruro de boro y sodio en isopropanol (0.3N). El tiempo medio de la adición se tomó como tiempo cero. A continuación el frasco se agitó rápidamente y se tomaron alícuotas de 10 ml. a tiempos definidos. Cada alícuota se añadió a un exceso de yodato de potasio 0.1N y yoduro de potasio, tomándose el tiempo medio de vaciado de la pipeta como tiempo de muestreo; a continuación se añaden 10 ml. de ácido sulfúrico 2N y el yodo liberado es titulado con tiosulfato de sodio 0.1N usando almidón como indicador. Las velocidades de reacción fueron calculadas por una ecuación de segundo orden por el método gráfico y los resultados están dados en la tabla V, siendo estos el promedio de los experimentos, repetidos para ca-

da caso tres o cuatro veces.

Aislamiento de los productos.- Una solución de colestán-3-ona (1 g. en 75 ml. de isopropanol) se mezclaron con una solución de hidruro de boro y sodio en isopropanol y se dejó a temperatura ambiente por 24 horas. Después se vertió en agua y la mezcla de colestanoles se extrajo con éter (1.0 g., p.f.110-117°). Por cromatografía en alúmina y elución con benceno dio el colestán-3 α -ol (140 mg., p.f.180-182°) identificados por punto de fusión mixto con muestras auténticas.

Una reducción similar de coprostan-3-ona (300 mg.) dio una mezcla de coprostanoles (205 mg., p.f.72-85°) - que no pudieron ser separados por cromatografía. Por tratamiento con digitonina en etanol al 1% dio un precipitado de 110 mg. correspondiente a 26.4 mg. de coprostan-3 β -ol (p.f. 101°) y por evaporación del filtrado se obtuvo el coprostan-3 α -ol de p.f. 118° C.

Los productos de reducción de la colestán-7-ona, - Δ^4 -colestén-3-ona y Δ^5 -colestén-3-ona se pudieron separar por cromatografía, después de un tratamiento similar a los anteriores.

PARTE IV.

CINETICA DE LA BROMACION DE CETONAS ESTEROIDALES.

Para investigar la influencia de la posición de un grupo carbonilo en las α bromaciones esteroideas y también la importancia de la unión cis-trans en los anillos A y B se determinó la velocidad de bromación de varias cetonas (tabla VII).

En la bromación de cetonas, catalizada por ácidos, el paso que determina la velocidad de la reacción es la formación del enol (79-80).

La constante de velocidad para una reacción de primer orden se determina aplicando la siguiente ecuación:

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$$

en que t = tiempo (seg.) a = concentración en el tiempo cero y $(a-x)$ = concentración en el tiempo t .

Esta fórmula fue la empleada para calcular k en la bromación de cetonas esteroideas y se determinó por el método gráfico.

Un estudio del espectro en el infrarrojo de cetonas esteroideas bromadas en la posición α (81) muestra que el átomo de bromo es ecuatorial (95, 108). Por consiguiente es casi coplanar con el grupo carbonilo, ocasionando por lo tanto un desplazamiento en la frecuencia a la cual absorbe el grupo carbonilo de 20 cm^{-1} , - aproximadamente. Este cambio se atribuye a una repulsión coplanar entre los dipolos del átomo de bromo y del grupo carbonilo. En las α -halo-ciclohexanonas (60),

debido a la flexibilidad del sistema, el átomo de halógeno puede ocupar cualquier conformación ya sea ésta - ecuatorial o axial. Desde un punto de vista estérico - la forma ecuatorial debe ser la más favorecida y desde el punto de vista de la repulsión dipolar la configuración axial debe ser la favorable ya que los dipolos presentan la orientación más favorable en esta estructura.

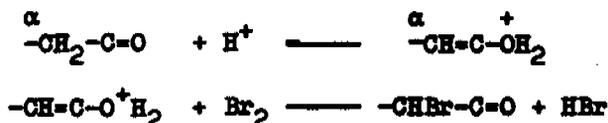
El espectro en el infrarrojo mostró que el bromo - es axial. Los cálculos muestran que esta conformación es favorecida por 2.3 K. cal. Sin embargo, se ha demostrado que al aumentar la magnitud de la interacción estérica poniendo otro sustituyente en otra posición, de manera de crear una interacción 1-3 diaxial, el átomo - de bromo se puede forzar a ocupar la posición ecuato---rial. Por ejemplo, en la 2-bromo-4-4-dimetil-ciclohexana nona o en la cis-2-6-dibromo-ciclohexanona los halóge--nos están en la posición ecuatorial.

Entonces vemos que cuando las repulsiones dipola--res son más importantes que las interacciones entre átomos, se debe tener cuidado para fijar la conformación - del grupo.

Se ha reportado que los 3-ceto-esteroides de la serie alo se broman en la posición 2 mientras que las ce-tonas de la serie normal se broman en la posición 4(83). La 6 cetona se broma en 5 (84-86), pero los 7-ceto-esteroides se broman en la posición 6 (87).

En este estudio cinético se ha encontrado el siguiente orden en la velocidad de bromación: Colestan-3-ona > Coprostan-3-ona > Ciclohexanona > Ciclopentanona > Colestan-6-ona > Colestan-7-ona.

Un mecanismo detallado de bromación debe explicar el porqué del ataque del bromo en determinada posición y las diferencias en velocidad de bromación entre las diferentes cetonas. Se ha demostrado que la bromación de cetonas catalizada por ácidos es de primer orden con respecto a la cetona, pero independiente de la concentración de bromo (79) y estos resultados se han interpretado como una reacción lenta de enolización reversible (79,82,88) seguida de un ataque rápido del átomo de bromo.



T A B L A VII

Velocidad de bromación de cetonas esteroideas.

| Cetonas | 75% AcOH(a) Kx10 ⁵ (c) | 90% AcOH(b) K x 10 ⁵ (c) | Relación(d) |
|-----------------|--------------------------------------|--|-------------|
| Ciclopentanona | 1.91 ± 0.05 | 4.61 ± 0.04 | 0.34 |
| Ciclohexanona | 6.25 ± 0.11 | 13.4 ± 0.5 | 1.0 |
| Colestan-3-ona | | 29.5 ± 0.6 | 2.2 |
| Coprostan-3-ona | | 22.6 ± 0.5 | 1.7 |
| Colestan-6-ona | | 1.62 ± 0.02 | 0.12 |
| Colestan-7-ona | | 0.910 ± 0.015 | 0.068 |

a.-Con ácido clorhídrico 0.10M

b.-Con ácido clorhídrico 0.0617M

c.-A 25° C. ± 0.1

d.-Relación de velocidad en ácido acético 90% tomando ciclohexanona como 1.

La idea de que la velocidad de la reacción es controlada por la velocidad de enolización, se apoya en otros datos experimentales, por ejemplo, la velocidad de yodación de acetona que no sólo es independiente de la concentración del halógeno, sino que se desarrolla a la misma velocidad que la bromación (102). La velocidad de intercambio con deuterio para cetonas catalizadas por ácidos y bases es la misma que la de bromación y la velocidad de racemización de cetonas ópticamente activas, es similar a la velocidad de halogenación. Se sabe que todas estas reacciones proceden via el enol, por lo que es lógico suponer que este es el que determina la velocidad de la reacción, siendo el segundo paso instantáneo e irreversible.

En la enolización de una cetona cíclica se debe perder un átomo de hidrógeno axial (89-90) ya que esto permite una mayor conjugación en el estado de transición, y la adición de bromo al enol formado debe ser por el lado axial de la molécula, debido a que es la parte menos impedida. Se ha reportado que el producto inicial en una bromación es siempre el producto con el átomo de bromo axial (89-91). También se ha reportado que al cetonizarse un enol la adición del protón es por el lado menos impedido (92).

La gran reactividad de la ciclohexanona, comparada con la ciclohexanona, es explicable debido a la poca formación de enol en esta última (93). Esto está de acuerdo con la generalización de que las reacciones ocu

ren de tal manera que favorecen la retención de una doble ligadura exocíclica en un anillo de 5 átomos de carbono e impiden la retención de una doble ligadura exocíclica en un anillo de seis átomos de carbono (94).

En el caso de la colestán-3-ona, la bromación se efectúa en la posición 2 [la colestán-3-ona forma acetos de enol y éteres de enol con la doble ligadura en la posición 2, mientras que la coprostan-3-ona forma los mismos derivados con la doble ligadura en la posición 3 (96-100)], debido a la mayor hiperconjugación que estabiliza esta ligadura en comparación con la ligadura 2-3 (101) y a un menor impedimento entre el metilo angular en C-10 y el átomo de hidrógeno axial en C-6 (19) - ambos axiales. Por otro lado, la formación del Δ^2 enol dobla la ligadura C-H en C-2 fuera del metilo angular en C-10 y esta enolización reduce las interacciones presentes en la cetona, por lo que la velocidad de bromación es mayor que en la ciclohexanona. Similarmente la formación del Δ^3 enol en la coprostan-3-ona (70, 98, 99 100), reduce las interacciones del átomo de hidrógeno ecuatorial en C-4 con los átomos de hidrógeno axiales en los carbonos 7 y 9 (101), mientras que la introducción de una doble ligadura en Δ^2 , solamente reduce las interacciones en C-3 y C-9. Esta disminución de las interacciones aumenta la velocidad de bromación.

Un grupo 6 ceto puede enolizarse perdiendo un hidrógeno axial terciario en C-5 o un átomo de hidrógeno secundario en C-7, pero la velocidad con que se pierde

el átomo de hidrógeno terciario es mayor por lo que la bromación debe ocurrir en la posición 5; sin embargo, - la introducción de una doble ligadura en esta posición, produce una considerable tensión en los anillos A y B, ya que todos los ángulos se distorsionan (19) y el ataque del anión del solvente para remover el protón durante la enolización (60), está impedido por los átomos de hidrógeno axiales en C-3 y C-7 y por estas razones la - velocidad de bromación observada es mucho menor que en la ciclohexanona. En contraste con la colestán-3-ona y coprostan-3-ona, donde la enolización reduce la tensión en la cetona, en el caso de la colestán-6-ona, la enolización aumenta considerablemente la tensión del sistema.

El enol en la colestán-7-ona puede formarse en dos direcciones, con el átomo de hidrógeno axial terciario en C-8 o con el secundario en C-6. La pérdida de un -- átomo de hidrógeno terciario, es generalmente más favorecida pero en este caso la aproximación del anión del solvente al átomo de hidrógeno en C-8 es por la parte - axial de la molécula y posteriormente el ataque del átomo de bromo al enol formado, es impedido por los meti-- los angulares en C-10 y C-13, por lo que debido a razones estéricas, la 7 cetona se broma en la posición 6 y a una menor velocidad, ya que existe un equilibrio en-- tre los dos enoles de los cuales el Δ^7 es el favorecido (la 7-cetona también forma el Δ^6 -acetato de enol). Su análoga, la cetona en 11, da normalmente un derivado -- bromado en 9 y un acetato de $\Delta^9(11)$ enol (103,104).

PARTE EXPERIMENTAL.

La solución de ácido acético se preparó refluendo ácido acético (Baker's) A.R. con trióxido de cromo y anhídrido acético y se fraccionó usándose la parte de p. eb. 107-108° a 580 mm.

1.8 l. de ácido acético se diluyeron con agua destilada a 2 l. para tener una solución final de $D_4^{25} = 1.0487$ a la cual se le pasó ácido clorhídrico gaseoso - seco hasta obtener una solución 0.6171 M. La concentración de ácido clorhídrico se determinó añadiendo ácido nítrico dil. conteniendo un exceso de nitrato de plata y titulando el exceso de nitrato de plata con tiocianato de potasio.

La solución de bromo se preparó añadiéndolo a una solución de clorhídrico-acético para tener una concentración 0.05M.

Su concentración se determinó antes de cada experimento. Una cantidad pesada de cetona (0.2-0.3 g.) se disolvió en 90 ml. de la solución de ácido acético al 90% en un matraz volumétrico de 100 ml. y se dejó hasta que la temperatura llegó al equilibrio en un baño de temperatura constante a 25° C. \pm 0.1°. Se añadió la solución de bromo (10 ml.). Se tomaron alícuotas a diferentes tiempos y se añadieron a un exceso de yoduro de potasio en agua (20 ml.); el yodo liberado se tituló con tiosulfato de sodio 0.05M usando almidón como indicador (19)..

Cada experimento se repitió 3 ó 4 veces y la constante de velocidad para una reacción de primer orden se obtuvo gráficamente. Se obtuvo una línea recta hasta el 60% de la reacción pero después de éste % se encuentran divergencias debido a la acción catalítica del ácido bromhídrico formado en la reacción y a polibromación. La colestán-3-ona absorbe tres moles de bromo en un día y una cuarta molécula en cinco días (105).

RESUMEN.

Parte I.-Las constantes de disociación de las cianhidrinas del 3, 6 y 7 ceto-colestano, 3 ceto-coprostano, Δ^4 y Δ^5 colestén-3-ona, $\Delta^7, \Delta^{8(9)}$ y $\Delta^{8(14)}$ ergosten-3-onas, se midieron en dióxano azucoso del 80% a 25°. Se puede decir que la colestán-3-ona y la coprostan-3-ona, tienen esencialmente la misma reactividad; los 6 y 7 ceto-colestanos muestran efectos de eclipse con los átomos de hidrógeno cercanos; las Δ^4 y Δ^5 colestén-3-onas, son menos reactivas que la colestán-3-ona, debido al efecto electrónico de la doble ligadura, pero las $\Delta^7, \Delta^{8(14)}$ y Δ^{14} ergosten-3-onas son más reactivas, disminuyendo su reactividad al alejarse la doble ligadura del grupo 3 ceto. Esto parece deberse a una transmisión conformacional que distorsiona los ángulos y aumenta la reactividad del grupo en C-3, de tal manera que al formarse la cianhidrina estas distorsiones disminuyen.

Parte II.-Se ha desarrollado un método para la determinación de la conformación de un grupo cetónico en una molécula compleja, midiendo la cantidad de hemiacetal formado en metanol con ácido clorhídrico y por estudio de sus espectros en el ultravioleta y el infrarrojo. El método permite asignar a una cetona dada, una

determinada configuración estérica.

Parte III.- Se han medido las velocidades de reducción de 3,6 y 7 ceto colestanonas, coprostanona-- Δ^4 y Δ^5 coleston-3-onas, $\Delta^{8(14)}$ -ergosten-3-ona ciclopentanona y ciclohexanona con hidruro de boro y sodio en isopropanol. En muchos casos se ha obtenido la proporción de isómeros α y β , así como la velocidad de ataque axial y ecuatorial. El 7 ceto y con menor intensidad el 6 ceto, muestran efectos de eclipse con los átomos de hidrógeno cercanos. El efecto electrónico de la doble ligadura Δ^4 y Δ^5 trae como consecuencia una disminución en la reactividad pero otras dobles ligaduras como la Δ^8 la aumentan ligeramente, siendo esto debido a un efecto de simetría y al nuevo factor denominado transmisión conformacional.

Parte IV.- Se han medido las velocidades de bromación de colestán-3-ona, coprostan-3-ona, 6 y 7 colestanonas y para comparación las de ciclopentanona y ciclohexanona. Los resultados demuestran que hay dos factores importantes la velocidad de enolización y el impedimento estérico del átomo de bromo. La bromación de las 6 y 7 cetonas da una idea de su configuración estérica.

CONCLUSIONES

La reactividad de un grupo carbonilo en diferentes posiciones, está de acuerdo con el siguiente orden: 3, > 6 > 7; teóricamente una lista más completa sería: 3, > 2 y 4, > 6 y 1 > 12, > 16, > 15, > 17, > 7, > 11; la reactividad de un grupo carbonilo por ejemplo en C-3, en relación con el grado de insaturación, depende de la posición de las dobles ligaduras con respecto al carbonilo. Cuando están muy cerca (Δ^4 y Δ^5), la reactividad disminuye; en Δ^7 ; Δ^8 , $\Delta^8(14)$ aumenta, pero al irse alejando la doble ligadura, el efecto es menor; esto es debido a diferentes factores.

En la parte III se observa la utilidad de la cinética para interpretar una reducción estereoespecífica. Por ejemplo, en una 3,7-dicetona es imposible reducir el carbonilo en C-3 obteniendo sólo un mínimo de porcentaje del alcohol en C-7; también en esta parte se comprueba que tanto el hidruro de litio y aluminio como el de boro y sodio tienen requisitos estéricos parecidos, ya que la proporción de isómeros α - β es muy similar en cada caso; esto también hace suponer que el mecanismo por el cual reaccionan es el mismo.

En la parte II se muestra lo fácil de la técnica para tener una información rápida sobre la naturaleza del grupo carbonilo del producto que se está investigando. Tiene además la ventaja de requerir sólo una pequeña cantidad de muestra. El capítulo de bromo---

ción da una idea de la estereoquímica de la molécula y del impedimento estérico de las posiciones 6 y 7 y prueba que el grupo carbonilo en 7 tiene una configuración única y una reactividad diferente a las demás. Este grupo es muy reactivo en reacciones de adición y muy lento en reacciones que van a través de la forma enólica. El ataque de un átomo de bromo sobre el Δ^7 enol es imposible como se muestra al construir los modelos atómicos, esta es la razón por la cual se broma lentamente en C-6.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-A.E.Bide, H.B.Henbest, E.R.H.Jones, R.W.Peevers and P.A.Wilkinson, *J.Chem.Soc.*, 1783 (1948).
- 2.-E.P.Oliveti, C.Gerold and E.B.Hershberg, *J.Am.Chem Soc.*, 76, 6113 (1954).
- 3.-C.W.Shoppee and G.H.R.Summers, *J.Chem.Soc.*, 3361 - (1952).
- 4.-R.P.A.Sneeden and R.B.Turner, *J.Am.Chem.Soc.*, 77, - 190 (1953).
- 5.-E.R.Garrett and D.A.Lyttle, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 6051 (1953).
- 6.-L.F.Fieser and M.Fieser, *Experientia*, 4, 285 (1948).
- 7.-L.Ruzicka, M.Furter and M.W.Goldberg, *Helv.Chim.Acta*, 21, 498 (1938).
- 8.-J.Schreiber and A.Eschenmoser, *Helv.Chim.Acta*, 38, 1529 (1955).
- 9.-O.H.Wheeler and J.Z.Zabicky, *Chemistry and Industry*, 1338 (1956).
- 10.-R.B.Turner in L.F.Fieser and M.Fieser. *Natural Products Related to Phenanthrene* p.620, Reinhold Publishing Company, New York, 1949.
- 11.-H.C.Brown, J.H.Brewster and H.Shechter, *J.Am.Chem. Soc.*, 76, 467 (1954).
- 12.-P.A.Robins and J.Walker, *J.Chem.Soc.*, 1789 (1955).
- 13.-P.A.Robins and J.Walker, *Chemistry and Industry*, -- 772 (1955).
- 14.-H.J.Dauben, B.Löken and H.J.Ringold, *J.Am.Chem.Soc.*, 76, 1359 (1954).
- 15.-D.H.R.Barton and R.C.Cookson, *Quart.Revs.*, 10, 44 - (1956).
- 16.-J.K.Norymberski and B.F.Woods, *Chemistry and Industry*, 518 (1954).
- 17.-J.K.Norymberski and B.F.Woods, *J.Chem.Soc.*, 3426 -- (1955).
- 18.-R.A.Raphael and J.B.Stenlake, *Chemistry and Industry* 1286 (1953).

- 19.-E.J.Corey and R.A.Sneen, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2505 - (1955).
- 20.-D.H.R.Barton and A.H.Head, *J. Chem. Soc.*, 932 (1956).
- 21.-D.H.R.Barton, *Experientia, Supplementum II*, 121 (1955)
- 22.-D.H.R.Barton, R.C.Cookson, W.Klyne and C.W.Shoppee, *Chemistry and Industry*, 21 (1954).
- 23.-L.F.Fieser, M.Fieser and N.R.Chakravarti, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2226 (1949).
- 24.-A.L.Morrison and J.C.E.Simpson, *J. Chem. Soc.*, 1710 - (1932).
- 25.-G.I.Poos, G.E.Arth, R.E.Beyler and L.H.Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 422 (1953).
- 26.-J.I.Shaw, F.S.Spring and R.Stevenson, *J. Chem. Soc.*, 465 (1956).
- 27.-R.V.Oppenauer, *Org. Synthesis*, 21, 18 (1941).
- 28.-W.F.Bruce, *Org. Synthesis Coll. Vol. II*, p.139, John Wiley and Sons, Inc., New York (1943).
- 29.-M.C.Hart and H.Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 1070 - (1932).
- 30.-I.M.Heilbron and D.G.Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1708 - (1932).
- 31.-E.F.Bruce and J.O.Ralls, *Org. Synthesis Coll. Vol. II*, p.191, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. - (1943).
- 32.-L.F.Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5421 (1953).
- 33.-R.E.Marker, F.W.Chitmore, O.Kamm, T.S.Oakwood and - J.M.Blatterman, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 338 (1936).
- 34.-K.Heusler and A.Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 35, 284 (1952).
- 35.-P.Karrer and A.R.Naik, *Helv. Chim. Acta*, 31, 1617 (1948)
- 36.-R.J.W.Cremlyn and C.W.Shoppee, *J. Chem. Soc.*, 3515 (1955)
- 37.-D.H.R.Barton and J.D.Cox, *J. Chem. Soc.*, 783 (1948).
- 38.-D.H.R.Barton and J.D.Cox, *J. Chem. Soc.*, 214 (1949).
- 39.-D.P.Evans and J.R.Young, *J. Chem. Soc.*, 1310 (1954).
- 40.-A.Lapworth and R.H.F.Manske, *J. Chem. Soc.*, 2533 (1928)
- 41.-R.Bieber and G.Trumpler, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1860 (1947).

- 42.-L.J.Bellamy. The infrared Spectra of Complex Molecules, p. 114. John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. 1954.
- 43.-L.Dorfman, Chem.Revs., 53, 47 (1953).
- 44.-R.C.Cookson and S.Dandegaonker, J.Chem.Soc., 352 - (1955).
- 45.-P.A.Robins and J.Walker, Chemistry and Industry, 772 (1955).
- 46.-D.A.Ramsay, J.Am.Chem.Soc., 74, 72 (1952).
- 47.-R.Norman Jones, D.A.Ramsay, D.S.Keir and Konrad Dobriner, J.Am.Chem.Soc., 74, 80 (1952).
- 48.-R.Norman Jones, B.Nolin and G.Roberts, J.Am.Chem. Soc., 77, 6331 (1955).
- 49.-R.Norman Jones, B.Humphries and Konrad Dobriner, J. Am.Chem.Soc., 71, 241 (1949).
- 50.-L.F.Fieser and M.Fieser, Natural Products Related - to Phenanthrene, third edition, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1949.
- 51.-P.D.Bartlett and M.Stokes, J.Am.Chem.Soc., 77, 2806 (1955).
- 52.-R.Norman Jones and F.Herling, J.Org.Chem., 19, 1252 (1954).
- 53.-N.Bjerrum, L.Zeichmeister, Ber., 56, 894 (1923).
- 54.-H.Heymann and L.F.Fieser, J.Am.Chem.Soc., 73, 5252 (1951).
- 55.-C.Djerassi, A.J.Lemin, H.Martínez, G.Rosenkranz and F.Sondheimer, J.Am.Chem.Soc., 75, 4885 (1953).
- 56.-E.Elisberg, H.Vanderhaeghe and T.F.Gallagher. J.Am. Chem.Soc.
- 57.-C.Mancera, H.J.Ringold, C.Djerassi, G.Rosenkranz and F.Sondheimer, J.Am.Chem.Soc., 75, 1286 (1953).
- 58.-A.H.Soloway, A.S.Deutsh and T.F.Gallagher, J.Am.Chem. Soc., 75, 2356 (1953).
- 59.-J.K.Norymberski and G.F.Woods, Chemistry and Industry, 518 (1954).
- 60.-J.K.Norymberski and G.F.Woods, J.Chem.Soc., 3426 - (1955).

- 61.-W.S.Johnson, J. Am. Chem. Soc., 75, 1498 (1953).
- 62.-C.W.Shoppee, J. Chem. Soc., 1786, 1790, 3361, 3374 - (1952).
- 63.-L.F.Fieser, M.Fieser and N.R.Chakravarti, J. Am. Chem. Soc., 71, 2226 (1949).
- 64.-L.F.Fieser, J.E.Herz, M.W.Klohs, M.A.Romero and T. Utne, J. Am. Chem. Soc., 74, 3309 (1952).
- 65.-H.McKennis and G.W.Gaffney, J. Biol. Chem., 175, 217 (1948).
- 66.-C.W.Shoppee and G.H.R.Summers, J. Chem. Soc., 687 -- (1950).
- 67.-A.J.Birch, J. Chem. Soc., 2325 (1950).
- 68.-M.B.Sparke, Chemistry and Industry 749 (1953).
- 69.-H.R.Nace and G.L.O'Connor. J. Am. Chem. Soc., 73, 5824 (1951).
- 70.-W.G.Dauben, R.A.Micheli and J.F.Eastham, J. Am. Chem. Soc., 74, 3852 (1952).
- 71.-J.Schmutz, H.Schaltegger and M.Sanz, Helv. Chim. Acta, 34, 1111 (1951).
- 72.-W.Bergman, M.Kita and D.J.Giancola, J. Am. Chem. Soc., 76, 4947 (1954).
- 73.-D.D.Evans and C.W.Shoppee, J. Am. Chem. Soc., 540 (1953)
- 74.-J.Press and T.Reichstein, Helv. Chim. Acta, 25, 878 - (1942).
- 75.-D.A.Lyttle, E.H.Jensen and W.A.Struck, Anal. Chem., 24, 1843 (1952).
- 76.-W.D.Davis, L.S.Mason and S.Stegeman, J. Am. Chem. Soc. 71, 2775 (1949).
- 77.-H.I.Schlesinger, H.C.Brown, H.R.Hockstra and L.R.Rapp J. Am. Chem. Soc., 75, 199 (1953).
- 78.-E.G.Brown and S.W.Chaikin, J. Am. Chem. Soc., 71, 122 (1949).
- 79.-A.Lapworth, J. Chem. Soc., 85, 30 (1904).
- 80.-H.M.E.Cardwell and A.E.H.Kilner, J. Chem. Soc., 2430 (1951).
- 81.-R.N.Jones, D.A.Ramsay, F.Herling and K.Dobriner, J. Am. Chem. Soc., 74, 2828 (1952).

- 82.-J.Hine, Physical Organic Chemistry, p.198; McGraw -- Hill Book Co., Inc., New York, N.Y. 1956.
- 83.-A. Butenandt, L.Mamoli, Ber., 68, 1854 (1935).
- 84.-J.M.Heilbron, E.R.H.Jones and F.S.Spring, J. Chem. Soc., 801 (1937).
- 85.-I.M.Heilbron, J. Jackson, E.P.C. Jones and F.S.Spring. J. Chem. Soc., 102 (1938).
- 86.-R.C.Cookson and S.H.Dandegaonker, J. Chem. Soc., 352 (1955).
- 87.-D.R.James and C.W.Shoppee, J. Chem.Soc., 1064 (1956).
- 88.-C.K.Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry". P.536, Cornell University Press, Ithaca, N.-Y. 1953.
- 89.-E.J.Corey, J. Am.Chem.Soc., 76, 175 (1954).
- 90.-D.A.H.Taylor, Chemistry and Industry, 250 (1955).
- 91.-H.E.Zimmerman, J. Org. Chem., 20, 549 (1955).
- 92.-H.E.Zimmerman, J. Am. Chem. Soc., 78, 1168 (1956).
- 93.-G.Schwarzenbach, C. Wittever, Helv. Chim. Acta, 30, 656 (1947).
- 94.-H.C. Brown, J.H. Brewster and Shechter, J. Am. Chem. Soc., 76, 467 (1954).
- 95.-E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 75, 2301 (1953).
- 96.-A. Butenandt, A. Wolff, Ber., 68, 2091 (1935).
- 97.-A. Butenandt, G.Schramm, A.Wolff, H.Kundzus, Ber. 69, 2779 (1936).
- 98.-M.Rubeň and B.H.Armbrrecht, J. Am. Chem. Soc., 75, - 3513 (1953).
- 99.-H.H.Inhoffen, W:Beeker, G.Kooling, Ann., 568, 181 - (1950).
- 100.-H.H.Inhoffen, G.Kooling, G.Koch, I.Nebel, Ber., 84, 361 (1951).
- 101.-D.A.H.Taylor, Chemistry and Industry, 250 (1954).
- 102.-P.D.Bartlett, J. Am. Chem. Soc., 56, 967 (1934).
- 103.-A.Crawshaw, H.B.Henbest and E.R.H.Jones, J. Chem. - Soc., 731 (1954).

- 104.-D.H.R.Barton, R.M.Evans, J.C.Hallet, P.G.Jones and --
T. Walker, J. Chem. Soc., 747 (1954).
- 105.-D.H.R.Barton, J.P.McGhie, M.K.Pradhan and S.A. Knight,
J. Chem. Soc., 876 (1955).
- 106.-J.Decombe, R.Jacquemain and J.Rabinovitch. Bull. Soc.
Chim. France, 447 (1948).
- 107.-S.Winstein and R.Adams. J. Am.Chem.Soc., 70, 838 --
(1948).
- 108.-L.F.Fieser and R. Etorre, J. Am. Chem. Soc., 75, ---
1700 (1953).