

SINTESIS DE LA 19-NOR-DESOXICORTICOSTERONA, UNA POTENTE HORMONA MINERALOCORTICOIDE *, **

A. Sandoval ***, *G. H. Thomas* ****, *C. Djerassi* ****
G. Rosenkranz ***** y *F. Sondheimer* *****.

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, el Departamento de Química de la Universidad de Wayne y los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A.

Recientemente se ha demostrado que eliminar el grupo metilo en C-10 de la progesterona (1), de la 17-etinilttestosterona (2) y de la 17-metiltestosterona (2), da como resultado en todos los casos un aumento en actividad hormonal. Por otra parte, eliminar este grupo de la testosterona disminuye considerablemente la actividad androgénica (3, 4). Es por lo tanto interesante hacer aceptables para pruebas biológicas los análogos C-19 nor, de las hormonas adrenocorticales, especialmente si se tiene en cuenta que Ehrenstein ha reportado (5) que un acetato isómero amorfo, de la 19-nor-desoxicorticosterona, obtenido por degradación de la estrofantidina, es inactivo biológicamente. Este trabajo trata de la síntesis, por dos métodos, de la 19-nor-desoxicorticostero-

* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 148 (1955), con permiso de los editores.

** Parte de este trabajo se ha publicado anteriormente como nota preliminar [A. Sandoval, L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi y F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4117 (1953)]. cf. Bol. Inst. Quím. Univ. Nal. Autón. Méx. V, 19 (1953).

*** Universidad Nacional Autónoma de México.

**** Universidad de Wayne.

***** Syntex, S. A.

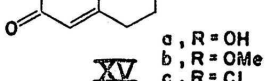
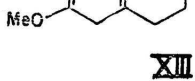
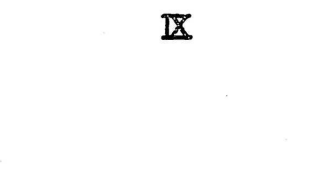
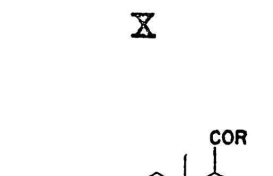
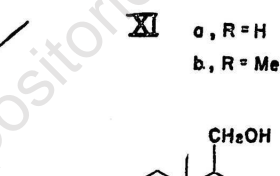
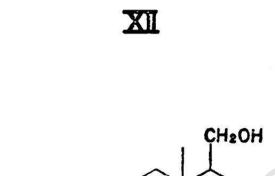
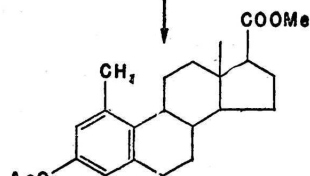
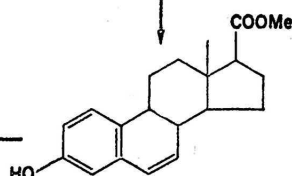
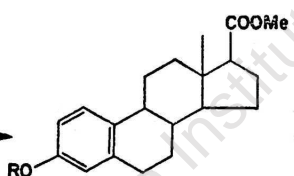
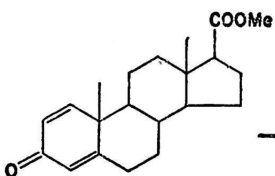
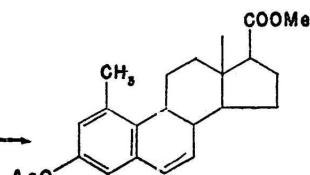
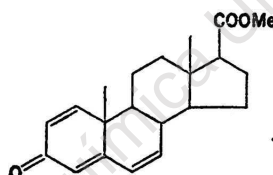
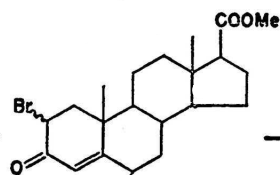
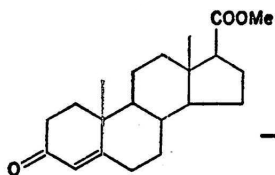
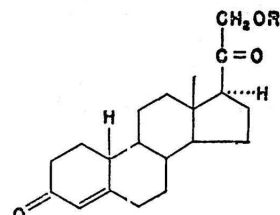
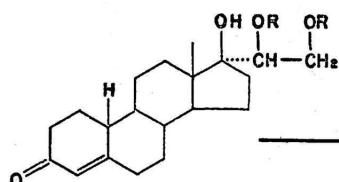
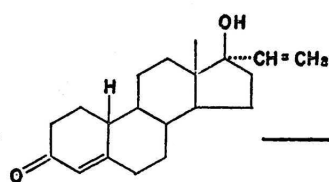
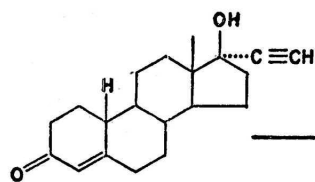
na (IVb), que posee la misma configuración en todos los centros asimétricos que la desoxicorticosterona.

En el primer método utilizamos la 19-nor-etiniltestosterona (I) (2) como material inicial. La hidrogenación parcial en solución de piridina sobre catalizador de carbonato de calcio-paladio (6), produjo fácilmente la 19-nor-viniltestosterona (II). Este último compuesto fué oxhidrilado con tetróxido de osmio al triol IIIa (7), el cual, sin purificar, fué acetilado a IIIb y después sujetado a una reacción de Serini con polvo de zinc en solución de tolueno hirviendo (8). Al producto cristalino, aislado fácilmente por cromatografía en alúmina, se le asignó la estructura de acetato de la 19-nor-desoxicorticosterona, (IVa) por analogía con las series 10 metil (8a) y esta asignación fué confirmada por el análisis elemental, el espectro infrarrojo*, la reacción positiva con cloruro de trifeniltetrazolio** y la rotación (véase más adelante). La saponificación con bicarbonato de potasio a temperatura ambiente, produjo la 19-nor-desoxicorticosterona (IVb).

En vista de que el uso del tetróxido de osmio no es conveniente en este caso, se llevó a cabo otra síntesis por un método que implica la construcción de la cadena lateral a partir del ácido 17 β -carboxílico correspondiente. El intermediario clave en esta secuencia fué el éster metílico del ácido 3-hidroxi $\Delta^{2,3,5,10}$ -estratrien-17 β -carboxílico (XIa). Este compuesto había sido previamente preparado a partir del éster metílico del ácido 3-ceto-5 α -etiánico, por el camino del 1,4-dien derivado (XII) (8b, 9). Disponíamos de una cantidad de éster metílico del ácido 3-ceto- Δ^4 -etiánico (V), y hemos preparado a partir de esta sustancia, por bromación, el 2,6-dibromo VI, debromhidrando con colidina a la trienona VII, aromatizando pirolíticamente se logró el te-

* El espectro mostró bandas a 1744 y 1718 cm^{-1} (CHCl_3) que indican una 21-aciloxi-20-cetona [cf. R. N. Jones, V. Z. Williams, M. J. Whalen y K. Dobriner, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2024 (1948)].

** Esta prueba es específica para los esteroides 21-hidroxi-20-ceto y 21-aciloxi-20-ceto [cf. A. Zaffaroni, "Recent Progress in Hormone Research", Academic Press, Inc., New York, N. Y., Vol. VIII, p. 77 (1953)].



traeno fenol X y finalmente hidrogenando catalíticamente (10) se obtuvo el producto XIa. La estructura del intermediario 3-ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -etiatrienato de metilo (VII) fué confirmada por el máximo típico triple (a 222, 254 y 296 $m\mu$) (10) en el ultravioleta, y además llevando a cabo el rearrreglo dienona-fenol con ácido *p*-toluensulfónico en anhídrido acético para producir el 1-metil-3-acetoxitetraeno VIII, que fué hidrogenado al 1-metil-3-acetoxi-trieno IX (11). Como se esperaba, este último compuesto fué diferente de una sustancia (obtenida por rearrreglo dienona-fenol de la dienona XII) a la cual se le había asignado previamente la estructura IX (9). Esta se aclaró posteriormente que corresponde al isómero 1-acetoxi-4-metil, ya conocido (12).

El fenol XIa fué convertido al éter metílico XIb (8b), que después fué sometido a una reducción modificada de Birch con litio en amoníaco líquido (4). La hidrólisis (4) ácida del éter crudo resultante XIII produjo el 17 β -hidroximetil- Δ^4 -estren-3-ona XIV). Por la estructura de este último compuesto, se demuestra que además de la reducción del anillo A, se produjo una reducción Boveault Blanc del éster metílico de la cadena lateral, al alcohol correspondiente. Se oxidó el grupo alcohólico primario de XIV con ácido crómico en ácido acético, obteniéndose el ceto-ácido XVa requerido, que fué caracterizado por su éster metílico XVb. Finalmente, el grupo 17-carboxilo de XVa fué transformado por medio del cloruro de ácido XVc, y la diazo-cetona XVd, al sistema 21-acetoxi-20-cetona. Estos pasos se llevaron a cabo como se ha descrito en las series 10-metil- (13). El acetato de la 19-nor-desoxicorticosterona resultante (IVa) fué idéntico en todo al preparado con el primer método. *

En la tabla I se comparan las rotaciones moleculares ($[M]_D$) de varias hormonas esteroidales con las ($[M]_D^{nor}$) de los aná-

* Es interesante que varias transformaciones en las que interviene la cadena lateral de los esteroides que contienen el sistema 19-nor- Δ^4 -3-cetona (ej. II \rightarrow IVa, XVa \rightarrow IVa) tuvieron un rendimiento considerablemente más pobre que las transformaciones análogas llevadas a cabo con los correspondientes compuestos 10-metil. Los rendimientos reducidos en las series nor pueden deberse a la mayor reactividad del sistema Δ^4 -3-cetona cuando no está protegido por el grupo 10-metilo.

logos 19-nor correspondientes. Se puede observar que la contribución del grupo metilo C-19 ($[M]_D - [M]_D^{nor}$) está en la zona +150 a +200 en todos los casos (cf. ref. 4), incluyendo el del acetato de desoxicorticosterona.

Como hemos reportado en nuestra comunicación preliminar se encontró que la 19-nor-desoxicorticosterona (IVb) resulta aproximadamente dos veces más activa que la desoxicorticosterona, al ser probada su actividad mineralocorticoide por el método de Simpson y Tait. *

T A B L A I

Datos de rotación molecular de las hormonas C-19 Nor^a.

	$[M]_D$	$[M]_D^{nor}$	$[M]_D - [M]_D^{nor}$
Testosterona	+314 ^b	+151 ^d	+163
17-Metiltestosterona	+248 ^c	+86 ²	+162
17-Etiniltestosterona	+122 ^{c,d}	-75 ²	+197
Progesterona	+640 ^b	+441 ¹	+199
Acetato de desoxicorticosterona	+692 ^b	+537 ^e	+155

^aA menos que se indique lo contrario, las rotaciones fueron determinadas (a 20°) en solución clorofórmica. ^bF. Sondheimer, S. Kaufmann, J. Romo, H. Martínez y G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4712 (1953). ^cDeterminada en estos laboratorios. ^dDeterminada en cloroformo conteniendo 10% de piridina, debido a la insolubilidad en cloroformo. ^eEste trabajo.

* S. A. Simpson y J. F. Tait, *Endocrinology*, 50, 150 (1952). Deseamos agradecer de nuevo a estos investigadores por haber llevado a cabo esta prueba.

PARTE EXPERIMENTAL *

19-Nor-17 α -viniltestosterona (II). En colaboración con L. Miramontes.

Una solución de 1.82 g. de 19-nor-17 α -etinil testosterona (I) (2) en 45 cc. de piridina, se agitó en atmósfera de hidrógeno con 0.6 g. de paladio en carbonato de calcio al 5%, a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 90 minutos, se absorbió una molécula de gas y el consumo se hizo lento. Se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Lavando con ácido clorhídrico diluido, después con solución de bicarbonato de sodio y finalmente con agua; secando, evaporando y cristalizando de acetato de etilo, se obtuvieron 1.42 g. del compuesto parcialmente reducido con p.f. 169-170°, $[\alpha] +25^\circ$, λ máx. 240 m μ , log. ϵ 4.23 ν máx. 1668 cm $^{-1}$ y banda de oxhidrilo libre.

Anál. Calc. para C₂₀H₂₈O₂: C, 79.95; H, 9.39

Encontrado: C, 79.64; H, 9.27.

Acetato de 19-nor-desoxicorticosterona (IVa) a partir de II.

Una solución de 1.07 g. de 19-nor-17 α -viniltestosterona (II) y 0.91 g. (1 equivalente) de tetróxido de osmio en 100 cc. de éter seco conteniendo 4 gotas de piridina, se dejó durante 60 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se reflujó durante 9 horas el residuo con 7 g. de sulfito de sodio en 25 cc. de etanol con 50 cc. de agua para descomponer el complejo. La

* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron medidas (a 20°) en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Agradecemos a la Sra. P. López estas determinaciones, lo mismo que los espectros en el infrarrojo que fueron medidos en solución de cloroformo en espectrofotómetro Perkin Elmer 12C. de un haz, con prisma de cloruro de sodio. También agradecemos a la Sra. A. González los microanálisis y a la Srita. N. Monroy su hábil ayuda técnica.

solución filtrada fué extraída perfectamente con éter y acetato de etilo y los extractos orgánicos fueron secados y evaporados. El residuo (λ máx. 240 $m\mu$, log. ϵ 4.21), que contiene el triol crudo IIIa, fué acetilado calentándolo en un baño de vapor durante 30 minutos con 12 cc. de piridina y 8 cc. de anhídrido acético. El diacetato crudo IIIb resultante, fué refluado agitando durante 65 horas con 18 g. de polvo de zinc en 200 cc. de tolueno seco. Se eliminó por filtración el metal, lavándolo bien con tolueno caliente y se evaporó al vacío el filtrado hasta sequedad. El residuo se purificó cromatográficamente con 50 g. de alúmina neutra y se cristalizaron las fracciones eluidas con benceno-hexano (2:3 y 1:1), de acetona-éter. De esta manera se obtuvieron 0.18 g. del acetato de 19-nor-desoxicorticosterona con p.f. 173-174°; $[\alpha]_D +150^\circ$; λ máx. 240 $m\mu$, log. ϵ 4.24, ν máx. 1744, 1718 y 1668 cm^{-1} , sin banda de oxhidrilo libre. La prueba de color con cloruro de trifeniltetrazolio fué positiva.

Anál. Calc. para $C_{22}H_{30}O_4$: C, 73.71; H, 8.44

Encontrado: C, 73.88; H, 8.23.

19-Nor-desoxicorticosterona (IVb) En colaboración con J. Iriarte).

Una solución conteniendo 40 mg. del acetato IVa y 80 mg. de bicarbonato de potasio en 15 cc. de agua destilada y 20 cc. de metanol se dejó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Agregando agua, extrayendo con cloroformo y cristalizando de éter, se obtuvieron 25 mg. de 19-nor-desoxicorticosterona con p.f. 131-132°; λ máx. 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.24). Una cromatografía en papel (llevada a cabo bondadosamente bajo la dirección del Dr. A. Zaffaroni), mostró que el material es homogéneo. Su polaridad fué muy parecida a la de la desoxicorticosterona.

2,6-Dibromo-3-ceto- Δ^4 -etienato de metilo (VI).

Se enfrió externamente con hielo una solución de 10 g. de

3-ceto- Δ^4 -etiocolenato de metilo (p.f. 128-130°) en 500 cc. de éter seco y se le agregaron unas cuantas gotas de ácido bromhídrico 4N en ácido acético. Gota a gota se agregaron con agitación 10 g. de bromo en 50 cc. de ácido acético conforme se iba decolorando. Se agitó la mezcla durante diez minutos más y el compuesto dibromado que precipitó se separó por filtración, y se lavó bien con agua. La primera fracción combinada con una segunda porción obtenida de las aguas madres tuvo un p.f. 171-173°. La muestra analítica se obtuvo cristalizando de acetona-éter y dió un p.f. de 179-180°; $[\alpha]_D +107$; λ máx. 250 $m\mu$ (log. ϵ 4.17).

Anál. Calc. para $C_{21}H_{28}O_3Br_2$: Br, 32.73

Encontrado: Br, 32.37.

3-Ceto- $\Delta^{1,4,6}$ -etiatrienato de metilo (VII).

Una solución de 6.6 g. del compuesto VI dibromado (p.f. 171-173°) en 35 cc. de colidina seca redestilada, se reflujo durante una hora y después se enfrió en hielo. La solución se filtró y el bromhidrato de colidina precipitado se lavó bien con éter (4.95 g.; 91%). Después de la purificación usual, la concentración del extracto de éter produjo 2.75 g. (62%) de la trienona con p.f. 166-168°. Cristalizando de acetona-éter, se obtuvo una muestra con p.f. 176-177°; $[\alpha]_D +98$; λ máx. 222, 254 y 296 $m\mu$, (log. ϵ 4.15, 4.08 y 4.20) ν máx. 1718 y 1656 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $C_{21}H_{26}O_3$: C, 77.27; H, 8.03

Encontrado: C, 77.16; H, 8.21.

1-Metil-3-acetoxi- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -estratetraen-17 β -carboxilato de metilo (VIII).

Se calentó durante 4 horas en baño de vapor una solución de 1 g. de la trienona VII y 0.2 g. de ácido *p*-toluensulfónico en 50 cc. de anhídrido acético. Después de agregar agua, extraer con éter y cristalizar de acetona, se obtuvieron 0.64 g. del tetraeno VIII

con p.f. 185-186° (Koffler); $[\alpha]_D - 80^\circ$; λ máx. 224 y 264 $m\mu$ (log. ϵ 4.43 y 3.90); ν máx. 1736 y 1718 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $C_{23}H_{28}O_4$: C, 74.97; H, 7.66

Encontrado: C, 75.34; H, 7.87.

1-Metil-3-acetoxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17 β -carboxilato de metilo (IX).

El tetraeno VIII (0.25 g.) disuelto en 10 cc. de acetato de etilo fué hidrogenado a 24° y 582 mm., con 0.1 g. de carbón-paladio al 5%. La cristalización del producto, de acetona, produjo 0.20 g. del trieno IX con p.f. 151-152°; $[\alpha]_D + 195^\circ$; λ máx. 270 $m\mu$ (log. ϵ 2.54); ν máx. 1736 y 1718 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $C_{23}H_{30}O_4$: C, 74.56; H, 8.16

Encontrado: C, 74.92; H, 8.44.

3-Hidroxi- $\Delta^{1,3,5(10),6}$ -estratetraen-17 β -carboxilato de metilo (X).

Una solución de 3 g. de la trienona VII en 250 cc. de aceite mineral, fué goteada a una velocidad de 2 cc./seg. a través de un tubo de cristal (32 x 3 cm.) lleno de hélices de vidrio Pyrex y calentado a 600°.* Enfriando con hielo la solución resultante, se obtiene un precipitado que después de filtrado y lavado con hexano, pesa 1.47 g. y corresponde al fenol X con p.f. 201-203°. Sublimando una muestra a 180° (10⁻³ mm.) y cristalizando de metanol, se obtuvo una muestra analítica, p.f. 206-207°; $[\alpha]_D - 69^\circ$; λ máx. 222, 264 y 302 $m\mu$ (log. ϵ 4.48, 3.95 y 3.42) ν máx. 1718 cm^{-1} y banda de oxhidrilo libre.

Anál. Calc. para $C_{20}H_{24}O_3$: C, 76.89; H, 7.74

Encontrado: C, 77.18; H, 7.99.

* Agradecemos al Sr. Humberto Flores el que haya llevado a cabo esta pirólisis.

3-Hidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrien-17 β -carboxilato de metilo (XIa).

Hydrogenando 1.5 g. del tetraeno X en 50 cc. de acetato de etilo con 0.15 g. de paladio-carbón al 5% a 22° y 584 mm. y cristalizando el producto de acetona-éter, se obtuvieron 1.29 g. del trieno XIa, p.f. 216-219°; $[\alpha]_D +108^\circ$, λ máx. 280 $m\mu$ (log. ϵ 3.38); ν máx. 1718 cm^{-1} y banda de oxhidrilo libre. La identidad con una muestra auténtica (p.f. 217-219° (8b) preparada de 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -etiadienato de metilo (XII), fué establecida por el p.f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

17 β -Hidroximeil- Δ^4 -estren-3-ona (XIV).

El éster metílico del fenol XIa fué convertido al éter metílico XIb (p.f. 159-162°) con sulfato de metilo, como se ha descrito anteriormente (8b). A una solución de 10 g. de XIb en 800 cc. de éter anhidro se le agregó 1 litro de amoníaco líquido, y después, durante el transcurso de 20 minutos, 15 g. de litio en alambre. Se agitó la mezcla durante 30 minutos más, se agregaron lentamente 200 cc. de etanol absoluto y se dejó que los disolventes se evaporaran durante toda la noche a temperatura ambiente. Agregando agua al residuo, se obtuvo el éter crudo XIII en forma de sólido, el cual, después de filtrar, lavar con agua y secar, pesó 9.6 g. y tuvo un p.f. de 114-117°, sin absorción apreciable a 280 $m\mu$. Este material, disuelto en 480 cc. de metanol y 290 cc. de ácido clorhídrico 3 N, fué calentado a 60° durante 30 minutos. Después de agregar agua, se extrajo con éter y se cristalizó de acetona, obteniéndose 4.1 g. del cetol no saturado XIV, con p.f. 129-131°, y λ máx. 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.24). La purificación cromatográfica de las aguas madres, en alúmina neutra, proporcionó otros 0.5 g. con p.f. 130-132° (rendimiento total 52%). La muestra analítica fué obtenida cristalizando de metanol o de cloroformo-éter y tuvo un p.f. 138-139°; $[\alpha]_D +57^\circ$; λ máx. 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.23); ν máx. 1660 cm^{-1} y banda de oxhidrilo libre.

Anál. Calc. para $C_{19}H_{28}O_2$: C, 79.12; H, 9.78

Encontrado: C, 79.47; H, 9.94.

En algunos experimentos resultó difícil cristalizar directamente el cetol no saturado XIV. En estos casos el producto de la hidrólisis ácida fué sujeta a la separación de Girard, con lo cual se pudo cristalizar fácilmente la fracción cetónica y se obtuvo XIV con un rendimiento comparable a los reportados anteriormente.

Acido- Δ^4 -estren-3-ona-17 β -carboxílico (XVa).

Una solución de 0.26 g. de trióxido de cromo en 5 cc. de ácido acético, conteniendo unas cuantas gotas de agua, fué agregado gota a gota, durante diez minutos, a una solución agitada mecánicamente de 1 g. del cetol no saturado XIV en 40 cc. de ácido acético conservado a 20°. Después de reposar durante la noche, la solución fué vertida en agua y el precipitado fué recogido, lavado bien con agua y tratado con solución de hidróxido de potasio al 10%. Se separaron los productos orgánicos neutros por extracción con cloroformo y se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico diluído. El ceto-ácido XVa precipitado, después de recogerlo, lavarlo con agua y secarlo, pesó 0.72 g. y mostró p. f. 240-245°. Una muestra cristalizada de cloroformo tuvo un p. f. 256-259°; λ máx. 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.23).

Anál. Calc. para $C_{19}H_{26}O_3$: C, 75.46; H, 8.67.

Encontrado: C, 75.66; H, 8.77.

El ester metílico XVb, preparado tratando el ácido en solución clorofórmica con diazometano, y cristalizado de acetona acuosa, tuvo un p. f. 105-106°, λ máx. 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.24), ν máx. 1718 y 1660 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $C_{20}H_{28}O_3$: C, 75.91; H, 8.92.

Encontrado: C, 75.75; H, 8.87.

Acetato de 19-nordesoxicorticosterona (IVa) a partir de XVa.

Una solución de hidróxido de sodio (14 cc. 0.109 N) fué agregada lentamente a una suspensión agitada de 492 mg. del

ceto-ácido XVa en 15 cc. de metanol conservado a 0°. Se eliminó el disolvente al vacío a temperatura ambiente y se secó el residuo a 20° y 0.1 mm. durante 18 horas. La sal de sodio resultante fué pulverizada bajo 15 cc. de éter seco, enfriada con hielo y tratada sucesivamente con 2 gotas de piridina y 2 cc. de cloruro de oxalilo acabado de destilar. Después de 3 horas a 0°, la mezcla fué evaporada hasta sequedad al vacío a temperatura ambiente. Se agregó benceno seco (4 cc.), se evaporó el disolvente a 20° al vacío y se repitió el proceso dos veces más. El cloruro del ácido XVc resultante fué tratado con 4 cc. de benceno seco, se eliminó el cloruro de sodio por filtración y el filtrado fué agregado agitando a una solución etérea de diazometano (de 5 g. de nitrosometilurea) a -20°. Se conservó la solución a 0° durante una hora, se evaporó el disolvente al vacío y la diazocetona amorfa, cruda XVd fué reflujaada directamente durante 3 minutos con 20 cc. de ácido acético. Se agregó agua a la solución enfriada, el producto fué extraído con éter en la forma usual y cromatografiado en 20 g. de alúmina neutra. La elución con benceno-hexano produjo acetato de 19-nordesoxicorticosterona crudo 176 mg.; p. f. 153-159°, λ máx. 240 m μ (log. ϵ 4.23). Una cristalización de acetona acuosa produjo 80 mg. con p. f. 162-166° y posteriores recristalizaciones produjeron una muestra con p. f. 172-173°, identificada con el material descrito anteriormente por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

RESUMEN

Se ha sintetizado por dos caminos la 19-nor-desoxicorticosterona (IVb), sustancia que tiene casi dos veces la actividad mineral-corticoide de la desoxicorticosterona.

BIBLIOGRAFIA

- (1) C. DJERASSI, L. MIRAMONTES Y G. ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4440 (1953).

- (2) C. DJERASSI, L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ Y F. SONDEHEIMER, *ibid.*, 76, 4092 (1954).
- (3) A. J. BIRCH, *Ann. Rept. Prog. Chem. (Chem. Soc. London)*, 47, 210 (1950).
- (4) A. L. WILDS Y N. A. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5366 (1953).
- (5) M. EHRENSTEIN, *J. Org. Chem.*, 9, 435 (1944).
- (6) Cf. L. RUZICKA Y P. MÜLLER, *Helv. Chim. Acta.*, 22, 755 (1939).
- (7) Cf. A. SERINI Y W. LOGEMANN, *Ber.*, 71, 1362 (1938).
- (8) *Inter al.*, (a) A. SERINI, W. LOGEMANN Y W. HILDEBRAND, *ibid.*, 72, 391 (1939); (b) C. DJERASSI Y C. R. SCHOLZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3962 (1949).
- (9) C. DJERASSI Y C. R. SCHOLZ, *ibid.*, 69, 2404 (1947).
- (10) Cf. S. KAUFMANN, J. PATAKI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO Y C. DJERASSI, *ibid.*, 72, 4531 (1950); C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, S. KAUFMANN, J. PATAKI, *ibid.*, 72, 4534 (1950).
- (11) Cf. C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. ROMO, J. PATAKI Y S. KAUFMANN, *ibid.*, 72, 4540 (1950).
- (12) R. B. WOODWARD Y T. SINGH, *ibid.*, 72, 494 (1950); R. B. WOODWARD, H. H. INHOFFEN, H. O. LARSON Y K. H. MENZEL, *Ber.*, 86, 594 (1953); A. S. DREIDING Y A. VOLTMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 537 (1954).
- (13) A. L. WILDS Y C. H. SHUNK, *ibid.*, 70, 2427 (1948).