

Bol. inst. quim. nal. auton. Méx. XII págs. 9-30 (1960).

EL REARREGLO BECKMANN DEL ACETATO DE LA ACETOXIMA DE $\Delta^{5,16}$ -PREGNADIEN- 3β -OL-20-ONA CON TRIFLUORURO DE BORO.*

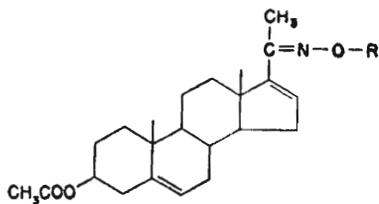
J. Romo y A. Romo de Vivar.

Contribución N° 111 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

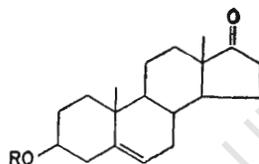
El rearreglo de Beckmann de la 20-oxima del 3-acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- 3β -ol-20-ona (Ia) ha sido estudiado por G. Rosenkranz y colaboradores (1). Usando como catalizador el cloruro del ácido p-acetamidobencensulfónico, la reacción produjo dehidroepiandrosterona (IIa) y trabajando en condiciones adecuadas, se pudo aislar la amida intermediaria VI. En vista del interés actual sobre la degradación de las Δ^{16} -20-cetonas a los derivados del androstano hemos considerado el uso del trifluoruro de boro como catalizador en esta reacción. Recientemente Hauser y Hoffenberg (2) han usado trifluoruro de boro en el rearreglo de Beckmann de algunas acetoximas y obtuvieron las correspondientes amidas, con bastante buen rendimiento. Por lo tanto, se preparó la 20-acetoxima del acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- 3β -ol, 20-ona (Ib) y se sometió a la acción del éterato de trifluoruro de boro en solución de benceno, obteniendo en esta forma acetato de dehidroepiandrosterona (IIb); pero cuando se hizo el rearreglo de la acetoxima Ib o de la oxima Ia en anhídrido acético su curso fue diferente y se aislaron dos productos, A y B, por separación cromatográfica. El producto A, analizó para $C_{25}H_{34}O_6$, mostró p. f. 216-218°; $[\alpha]_D -14^\circ$ ($CHCl_3$). El espectro en el infrarrojo mos-

* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.* 81, 3446 (1959), con permiso de los editores.

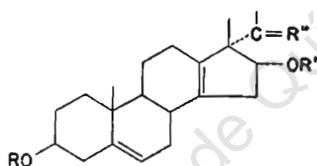
tró una banda en 5.80μ (inflexión en 5.88μ). Formó una oxima y tratado con ácido perbenzoico produjo un diepóxido, la saponificación con bicarbonato de potasio dio el derivado libre (p. f.



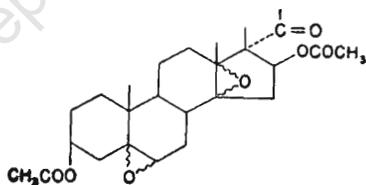
I_a, R = H
b, R = Ac



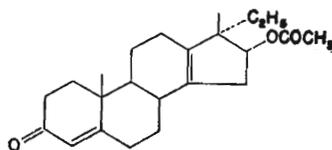
II_a, R = H
b, R = Ac



III_a, R = R' = Ac ; R'' = O
b, R = R' = Ac ; R'' = N·OH
c, R = R' = H ; R'' = O
d, R = R' = H ; R'' = $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{matrix}$
e, R = R' = Ac ; R'' = $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{OAc} \end{matrix}$
f, R = R' = Ac ; R'' = $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$
g, R = R' = Ac ; R'' = H₂
h, R = H ; R' = Ac ; R'' = H₂



IV



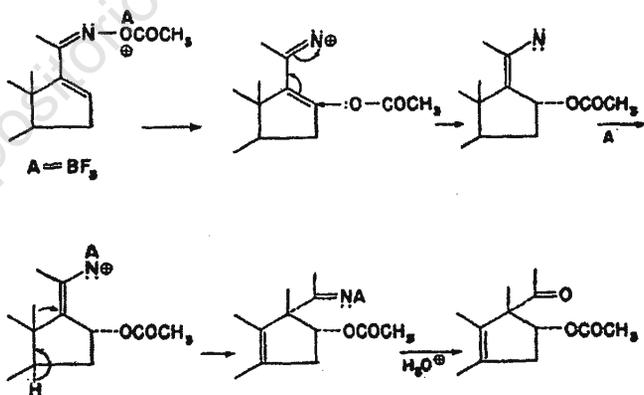
V

189-191°); el producto A se identificó como el 3,16-diacetato de 17β-metil-18-nor-Δ^{5,18}-isopregnadien-3β,16α-diol-20-ona (IIIa), obtenido por Heusler y Wettstein (3) por rearreglo del acetato del 16α,17α-óxido-Δ⁵-pregnen-3β-ol-20-ona con ácido *p*-toluensulfónico en anhídrido acético. Nosotros repetimos esta reacción y la substancia resultó idéntica al producto A como lo demostró el punto de fusión de la mezcla y la comparación en el infrarrojo.*

Se prepararon varios derivados de IIIa. La reducción con hidruro de litio y aluminio produjo el 3,16-20-triol IIIId; se eliminó el grupo cetónico en IIIa por hidrogenólisis del cicloetilenomercaptol IIIIf, con lo cual se obtuvo el diacetato IIIIg; la saponificación con bicarbonato de potasio de IIIg produjo IIIh, el cual a su vez formó la Δ⁴-3-ctona (V) por oxidación de Oppenauer.

El producto B contiene nitrógeno, el análisis da C₂₅H₃₅O₄N y mostró p. f. 173-175°. La hidrólisis con hidróxido de potasio produjo el compuesto libre (C₂₁H₃₁O₂N, p. f. 245-246°) que regeneró el producto B por reacetilación; el producto libre toma un color azul con cloruro férrico metanólico y produce un precipitado verde azulado con acetato de cobre en solución de metanol, al agregar unas gotas de hidróxido de amonio; el espectro en el ultravioleta mostró un máximo en 314 mμ (log ε, 4.22) y la curva del infrarrojo mostró

* Estamos agradecidos al Dr. Gilbert Stork de la Universidad de Columbia, por habernos sugerido el siguiente mecanismo para la formación del producto A.

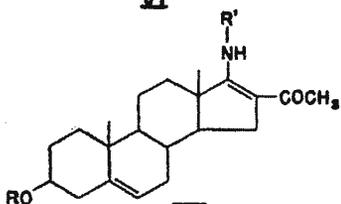
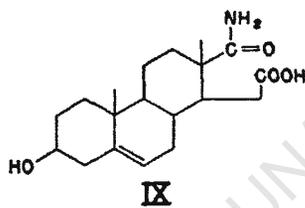
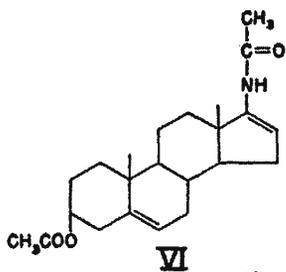


bandas en 2.80, 2.90, 3.08, 6.20, 6.35 y 6.70 μ . La formación de un quelato de cobre y los espectros en el ultravioleta y el infrarrojo indican la presencia de un grupo cetónico β -amino- α,β -no saturado. Combes y Combes (4a), Ueno y Martell (4b) y Holtzclaw, *et al.*, (5) han descrito la formación de quelatos de cobre de las cetonas β -amino- α,β -no saturadas, mientras que Cromwell, *et al.*, (6) han encontrado que el grupo $-\text{NH}-\text{C}=\text{C}-\text{CO}-$ muestra un máximo en la región de 306-308 $\text{m}\mu$, lo cual se acerca mucho al máximo observado en nuestro derivado. Los espectros en el infrarrojo de estas aminocetonas han sido reportados por los autores mencionados anteriormente (4b, 5 y 6), y particularmente las bandas en 6.20 (carbonilo con puente de hidrógeno), 6.35 y 6.70 μ (banda de acortamiento de $\text{C}=\text{C}$ en el sistema de puente de hidrógeno) encontradas en nuestro compuesto libre corresponden muy de cerca a las reportadas para las cetonas β -amino- α,β -no saturadas (5).

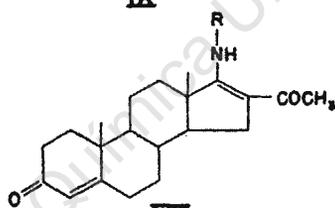
Los siguientes experimentos aportan más pruebas de la presencia y de la posición del grupo cetónico β -amino- α,β -no saturado.

La oxidación del compuesto libre con peróxido de hidrógeno alcohólico produjo un amido ácido ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$, p. f. 254-256°) que por acetilación produjo a su vez un acetato neutro ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$, p. f. 260-262°). Estos derivados resultaron idénticos al ácido 3β -hidroxi-16,17-seco- Δ^5 -androsteno-16,17-dioico, 17-amida (IX) y a la 3β -acetoxi-16,17-seco- Δ^5 -androsteno-16,17-imida (X) preparados por Regan y Hayes.* La formación del ácido IX supondría una ruptura oxidante de una doble ligadura en 16 con eliminación del grupo 16-acetilo, por lo tanto, debemos tomar en consideración la fracción 16-acetil-17-amino- Δ^{16} -androsteno. Otro hecho que apoya vigorosamente la atribución de esta estructura es la introducción de un grupo acetilo en la amida VI tratándola con anhídrido acético en presencia de eterato de trifluoruro de boro, obteniéndose el mismo producto B, lo cual muestra que el grupo acetilo está unido a la posición 16; por lo tanto, la fórmula VIIa debe representar la estructura del producto B y la VIIb la de la hidrólisis de B. Esta estructura se probó definitivamente en la siguiente forma.

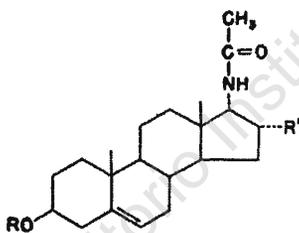
* B. M. Regan y F. N. Hayes, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3446 (1959). Estamos agradecidos al Dr. Regan por proporcionarnos muestras de estas sustancias.



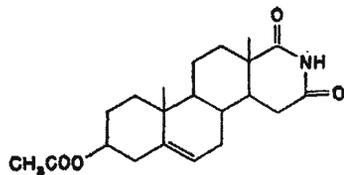
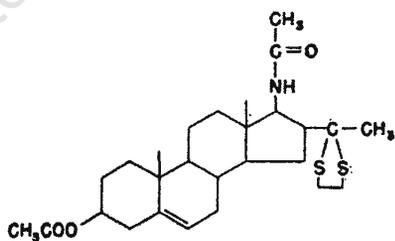
a, R=R'=Ac
 b, R=R'=H
 c, R=R'=Bz
 d, R=H, R'=Bz



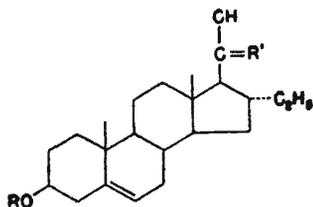
a, R=H
 b, R=Bz



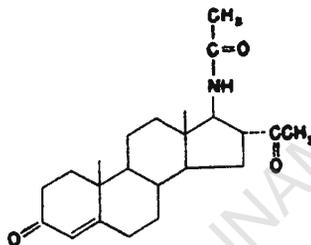
a, R=R'=Ac
 b, R=H, R=Ac
 c, R=Ac, R'=C₂H₅
 d, R=Ac, R'=C(=NOH)-CH₃



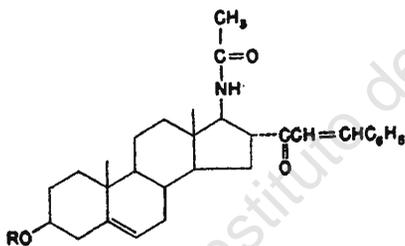
La hidrogenación selectiva de la doble ligadura en 16 de VIIa con catalizador de Adams produjo el derivado dihidro XIa, que formó una oxima (XId) y un producto de condensación con benzaldehido



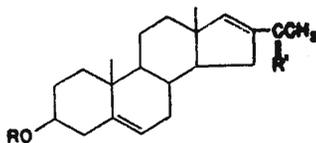
XIII a, R=H, R'=O
b, R=Ac, R'=O
c, R=Ac, R'=NOH



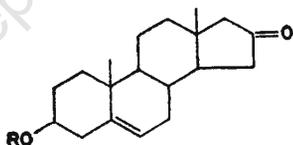
XIV



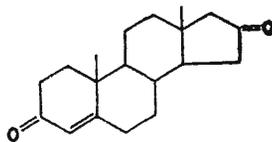
XV a, R=H
b, R=Ac



XVI a, R=H, R'=O
b, R=Ac, R'=O
c, R=Ac, R'=NOH



XVII a, R=H
b, R=Ac



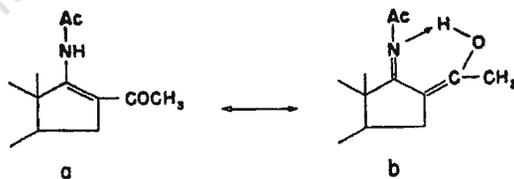
XVIII

XVa; la cadena lateral constituida por el acetilo en 16 de XIa se transformó en el grupo etilo de XIc por hidrogenólisis del ciclo-etileno mercaptol XII.

El producto XIc resultó idéntico al acetato del 16 α -etil-17-acetilamina- Δ^5 -androsen-3 β -ol que se sintetizó agregando yoduro de etil magnesio al acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona; Marker y Crooks (7) usaron este método para preparar varias 16-alquil-pregnenolonas en las cuales se sabe que el grupo 16-alquil tiene la configuración α (8).

El 16 α -etil- Δ^5 -pregnen-2 β -ol-20-ona (XIIIa) se convirtió en el acetato XIIIb y su oxima XIIIc; el rearreglo de Beckmann de esta última con cloruro de tosilo en piridina produjo el derivado acetil-amino XIc idéntico al obtenido por hidrogenólisis del mercaptol XII.

Es pertinente observar que la hidrogenación de VIIa produjo el derivado dihidro XIa con el grupo acetil-16 alfa orientado y es bien sabido que al hidrogenar una doble ligadura en 16, el hidrógeno entra por la parte posterior produciendo en esta forma grupos orientados a beta en las posiciones 16 y 17. Es posible que, bajo las condiciones de la hidrogenación (en presencia de ácido acético) se produzca una equilibración obteniéndose la cadena lateral alfa orientada (9) que es la más estable o que el equilibrio tenga lugar cuando se forma el cicloetileno mercaptol XII, debido al carácter ácido del cloruro de zinc usado como catalizador. También es interesante señalar que las cetonas β -amino- α,β -no saturadas (a) están en equilibrio con la estructura (b) (5) y que si se hidrogena la doble ligadura de esta última imina, la cadena lateral se rearregla a la configuración α , más estable.



Se prepararon varios derivados de la amino-cetona VIIb; el dibenzoato VIIc se obtuvo tratando VIIb con cloruro de benzoilo en piridina; la benzoilación por el método de Schotten-Baumann produjo

el monobenzoato VIII_d; la oxidación de Oppenauer de VIII_d formó la dicetona VIII_b; la hidrólisis alcalina de VIII_b produjo la aminodicetona VIII_a.

El tratamiento con hidróxido de potasio de la dihidroaminocetona XI_a eliminó solamente el grupo 3-acetilo produciendo XI_b, del cual se obtuvo la dicetona XIV por medio de oxidación de Oppenauer.

Por tratamiento de la dihidroaminocetona en anhídrido acético con ácido p-toluensulfónico se eliminaron los elementos de la acetamida, produciendo el acetato de 16-acetil- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-3 β -ol (XVI_b), el cual produjo a su vez el derivado libre XVI_a por hidrólisis alcalina; estos dos compuestos han sido descritos por Fajkos y Sorm (9) y las constantes físicas de nuestros productos están de acuerdo con las reportadas (Cf. parte experimental).

El rearrreglo de Beckmann del 3 acetato de la oxima del 16-acetil- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-3 β -ol (XVI_c) produjo el acetato de Δ^5 -androsten-3 β -ol-16-ona (XVII_b), el cual por saponificación produjo el compuesto libre (XVII_a). Estas sustancias han sido descritas por Huffman *et al.*, (10) y por Fajko y Sorm (11) y nuestras constantes físicas están de acuerdo con las reportadas por los autores antes mencionados.

Agradecimiento.—Estamos agradecidos al Dr. G. Rosenkranz de Syntex, S. A., por un generoso donativo de esteroides.

PARTE EXPERIMENTAL*

3-Acetato de la 20-acetoxima de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (Ib).—Se calentó durante 1 hora en baño de vapor y se virtió después en agua fría una solución de 10 g. de la oxima Ia en 30 ml. de piridina anhidra y 30 ml. de anhídrido acético; se recolectó el preci-

* Los puntos de fusión no está corregidos. Las rotaciones se determinaron a 20° en cloroformo, a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de absorción en el ultravioleta se determinaron en solución de etanol al 95% en un espectrofotómetro Beckman DK2. Los espectros en el infrarrojo se determinaron en solución de cloroformo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz, a menos que se especifique lo contrario. Los micro-análisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania.

pitado, se lavó bien con agua y cristalizó de cloroformo metanol, obteniéndose agujas prismáticas (9.35 g.), p. f. 195-196°; la muestra analítica mostró p. f. 195-197°, $[\alpha]^{20}_D -41^\circ$.

Anal. Calc. para $C_{25}H_{35}O_4N$: C, 72.25; H, 8.98; N, 3.37
Encontrado: C, 72.18; H, 8.49; N, 3.47.

Acetato de Δ^5 -androsteno- 3β -ol-17-ona (Iib).—A una solución de 2 g. de la acetoxima Ib en 30 ml. de benceno, se agregaron 3 ml. de eterato de trifluoruro de boro y se dejó la mezcla 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó después con agua fría, se lavó con una solución de carbonato de sodio al 5% y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta un volumen pequeño. La cetona Iib cristalizó al agregar hexano (410 mg.), p. f. 164-166°; una cristalización de acetona hexano elevó el p. f. a 168-170°, $[\alpha]^{20}_D -2^\circ$, no mostró depresión al mezclarse con una muestra auténtica y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Rearreglo de Beckmann del 3-acetato de la 20-oxima de $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno- 3β -ol-20-ona (Ia) (1) con eterato de trifluoruro de boro en anhídrido acético.—Se trató una suspensión de 50 g. de oxima Ia en 300 ml. de anhídrido acético con 100 ml. de eterato de trifluoruro de boro agitando mecánicamente durante 20 minutos a una temperatura abajo de 15°; durante la adición se disolvió toda la oxima. Se conservó la solución (color obscuro) entre 10 y 15° durante una hora y después a temperatura ambiente durante la noche; se virtió la mezcla en 1300 ml. de agua helada, se extrajo el precipitado (aceitoso) con éter, el extracto etéreo se lavó con agua, con solución de bicarbonato de sodio al 5% y de nuevo con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso (46 g.) se disolvió en benceno-hexano 1:1 y se cromatografió en 1000 g. de alúmina (lavada con acetato de etilo); las primeras fracciones eluidas con benceno-hexano 1:1 cristalizaron al evaporarse produciendo 4.3 g. del producto A (IIIa), p. f. 208-212°; la muestra analítica mostró p. f. 216-218°; (prismas de acetona-metanol), $[\alpha]^{20}_D -14^\circ$, λ máx. 5.8 μ (inflexión a 5.88 μ) (el p. f. de la substancia no mostró depresión al mezclarla con una muestra obtenida por el método de

Heusler y Wettstein (3) y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos. Estos autores reportan 213-214.5°, $[\alpha]^{20}_D -10 \pm 4^\circ$ (CHCl₃).

Anál. Calc. para C₂₅H₃₄O₅: C, 72.43; H, 8.27; O, 19.30
 Encontrado: C, 72.53; H, 8.23; O, 19.15.

Las últimas fracciones cristalinas, eluidas con benceno-hexano 1:1, con benceno-hexano 2:1, 3:1, 4:1 y con benceno, se combinaron y recrystalizaron de acetona-metanol, obteniéndose agujas fofas del producto B (VIIIb) (39.5 g.) p. f. 168-72°; la muestra analítica mostró p. f. 173-175° (de acetona-metanol), $[\alpha]^{20}_D -205^\circ$; λ máx. 310 m μ , log ϵ , 4.10; λ máx. 5.85, 6.7, 6.40 μ .

Anál. calc. para C₂₅H₃₅O₄N: C, 72.60; H, 8.53; N, 3.39
 Encontrado: C, 72.66; H, 8.58; N, 3.35.

Efectuando la reacción con la acetoxima Ib, se obtuvieron los mismos resultados.

3,16-Diacetato de la 20-oxima de 17 β -metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -isopregna-dien-3 β ,16 α -diol-20-ona (IIIb).—Se preparó por reacción con clorhidrato de hidroxilamina en piridina y metanol. Mostró p. f. 226-228.5° desc. $[\alpha]^{20}_D -111^\circ$ [Heusler y Wettstein (3) reportan p. f. 230-232°].

Anál. cal. para C₂₅H₃₅O₅N: C, 69.90; H, 8.21; N, 3.26; O, 18.62
 Encontrado: C, 70.47; H, 8.23; N, 3.53; O, 18.21.

3,16-Diacetato de 5,6,13,14-dioxido-17 β -metil-18-nor-isopregnan-3 β ,16 α -diol-20-ona (IV).—Se mezcló una solución de 1 g. del diacetato IIIa en 10 ml. de cloroformo con una solución de 200 mg. de ácido monoperftálico en 20 ml. de éter y se conservó la mezcla durante la noche a 5° y después durante 4 horas a temperatura ambiente, se lavó con solución de carbonato de sodio al 5% y agua, se secó y evaporó hasta sequedad. El residuo cristalizó al agregársele metanol, en forma de placas pequeñas (490 mg.), p. f. 235-236°; una recrystalización de acetona-éter, elevó el p. f. a 241-242°, $[\alpha]^{20}_D -64^\circ$, λ máx. 5.80 μ (inflexión a 5.87 μ).

Anal. calc. para $C_{28}H_{34}O_7$: C, 67.24; H, 7.67; O, 25.09
 Encontrado: C, 67.59; H, 7.70; O, 25.10.

17 β -Metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -isopregnadien-3 β ,16 α -diol-20-ona (IIIc).—Se mezcló una solución de 600 mg. del diacetato IIIa en 30 ml. de metanol con 600 mg. de bicarbonato de potasio en 10 ml. de agua y se reflujo la mezcla durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo; se lavó el extracto con agua y se evaporó hasta sequedad al vacío. Cristalizando el residuo de acetona-hexano, se obtuvieron 360 mg. de prismas, p. f. 176-181°; cristalizaciones posteriores de acetona-éter elevaron el p. f. a 189-191°, $[\alpha]^{20}_D$ -123° ; λ máx. 2.8, 2.95, 5.9 μ [reportado (3), p. f. 189-191°, $[\alpha]^{20}_D$ $-131 \pm 4^\circ$ ($CHCl_3$)].

Anal. calc. para $C_{21}H_{30}O_3$: C, 76.32; H, 9.15
 Encontrado: C, 75.84; H, 9.12.

17 β -Metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -isopregnadien-3 β ,16 α ,20-triol (III d).—Se disolvió 1 g. del diacetato IIIa en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro y se agregó lentamente a una suspensión de 800 mg. de hidruro de litio y aluminio en 150 mg. de éter, se reflujo la mezcla durante 1 hora, se descompuso el exceso de hidruro con unas gotas de acetato de etilo, se virtió después en agua y se aciduló con ácido sulfúrico al 10%; se extrajo el precipitado con acetato de etilo, se lavó con agua, se concentró a un volumen pequeño y se cristalizó de éter, obteniéndose 640 mg., p. f. 183-185°; la muestra analítica se obtuvo en forma de agujas grandes cristalizando de benceno-hexano, p. f. 202-204°, $[\alpha]$ -207° ; λ máx. 2.9-3.0 μ .

Anal. calc. para $C_{21}H_{32}O_3$: C, 75.86; H, 9.70
 Encontrado: C, 75.98; H, 9.76.

El triacetato (IIIc) (anhidrido acético y piridina a temperatura ambiente durante la noche) mostró p. f. 121-122° (pequeños prismas de hexano), $[\alpha]^{20}_D$ -149.5° ; λ máx. 5.85 μ .

Anal. calc. para $C_{27}H_{35}O_6$: C, 70.71; H, 8.35; O, 20.94
 Encontrado: C, 70.83; H, 8.36; O, 21.17.

Cicloetilen mercaptol (III f).—Se trató una solución de 1 g. del diacetato IIIa y 1 g. de etaneditiol en 50 ml. de ácido acético con 1 ml. de una solución saturada de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial; se conservó la mezcla 3 horas a temperatura ambiente, se virió en 300 ml. de agua fría y se extrajo rápidamente con éter; se lavó la capa orgánica con solución de hidróxido de sodio y agua, se evaporó a sequedad y el residuo aceitoso cristalizó de metanol, obteniéndose 510 mg. de mercaptol en forma de agujas, p. f. 137-140°; la muestra analítica mostró p. f. 149-151° (de acetona-metanol), $[\alpha]^{20}_D -108^\circ$.

<i>Anál. calc.</i> para $C_{27}H_{38}O_4S_2$:	C, 66.10; H, 7.81; S, 13.04;
	O, 13.04
Encontrado:	C, 65.87; H, 8.07; S, 12.78;
	O, 13.19.

3,16-Diacetato de 17 β -metil-17 α -etil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -androstadien-3 β , 16 α -diol (III g).—Se hidrogenizaron 600 gm. del mercaptol III f en 125 ml. de etanol con 5 g. de níquel Raney,* refluendo durante 3 horas, se eliminó el níquel por filtración y se evaporó la solución hasta sequedad; cristalización de acetona-metanol produjo 380 mg. de pequeñas placas, p. f. 118-120°; posteriores recristalizaciones de acetona-metanol elevaron el p. f. a 123-124° $[\alpha]^{20}_D -176^\circ$, λ máx. 5.85 μ .

<i>Anál. calc.</i> para $C_{25}H_{36}O_4$:	C, 74.96; H, 9.06; O, 15.98
Encontrado:	C, 75.26; H, 9.00; O, 16.19.

Acetato de 17 β -metil-17 α -etil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -androstadien-16 α -ol-3-ona (V).—Se saponificó, 1 hora, el diacetato III g (1 g.) en metanol (40 ml.) con hidróxido de sodio (1 g.) en agua (10 ml.); se diluyó la solución con agua y se extrajo con éter, se lavó el extracto etéreo con agua y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo aceitoso en 40 ml. de tolueno y 10 ml. de ciclohexanona, se destilaron 10 ml.

* Preparado según el método descrito por R. Mazingo, D. E. Walfram, S. A. Harris y K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1013 (1943).

para eliminar la humedad; se agregó una solución de 800 ml. de isopropilato de aluminio en 10 ml. de tolueno y se reflujo la mezcla durante 1 hora, se diluyó con benceno y lavó con ácido clorhídrico y se eliminaron los solventes orgánicos por destilación al vapor. El residuo aceitoso se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a sequedad (residuo de 800 mg.), se disolvió en hexano y cromatografió en alúmina lavada. Se combinaron las fracciones cristalinas eluidas con hexano y recrystalizaron de acetona-hexano, mostrando p. f. 144-146° (240 mg.). La muestra analítica mostó p. f. 147-148° (agujas prismáticas de acetona-hexano), $[\alpha]^{20}_D$ -53.6°; λ máx. 238-240 m μ , log. ϵ , 4.17; λ máx. 5.85, 6.05 μ .

Andl. calc. para C₂₃H₃₂O₃: C, 77.49; H, 9.05; O, 13.46
Encontrado: C, 77.41; H, 9.09; O, 13.73.

16-Acetil-17-amino- Δ^5 -16-androstadien-3 β -ol (VIIb).—Se trató una mezcla de 4.7 g. del diacetato VIIa y 60 ml. de metanol con una solución de 4 g. de hidróxido de potasio en 10 ml. de agua y se reflujo 1 hora; se concentró la solución hasta la mitad de su volumen, se diluyó con agua y se recolectó el precipitado; cristalizando de metanol-acetona se obtuvieron 2.46 g., p. f. 242-245°, y cristalizaciones posteriores de acetona-metanol elevaron el p. f. a 245-246°, $[\alpha]^{20}_D$ -136°; λ máx. 314 m μ , log. ϵ , 4.22; λ máx. 2.80, 2.90, 3.08, 6.20, 6.35 y 6.70 μ .

Una solución metanólica del producto da un color azul con cloruro férrico acuoso y con una solución de acetato de cobre amoniacal da un precipitado verde azulado.

Andl. calc. para C₂₁H₃₁O₂N: C, 76.55; H, 9.48; N, 4.25;
 O, 9.71
Encontrado: C, 76.39; H, 9.50; N, 4.39;
 O, 10.05.

Reacetilando con anhídrido acético y piridina se regenera el diacetato VIIa.

Acido 3 β -hidroxi-16,17-seco- Δ^5 -androsteno-16,17-dioico-17-amida IX.
 —Se mezcla una solución de la amino-cetona VIIb (3.38 g.) e hidróxi-

do de potasio (4 g.) en metanol (120 ml.) y agua (10 ml.) con 10 ml. de peróxido de hidrógeno y se reflujo la solución 20. minutos; se agregaron 10 ml. más de peróxido de hidrógeno y reflujo durante 20 minutos más; se concentró la solución a un volumen pequeño, se diluyó con agua, se filtró y se aciduló con una solución de ácido clorhídrico al 10%. Se recolectó el precipitado y lavó con agua, cristalizando de cloroformo-metanol produjo 840 mg. de agujas, p. f. 235-239°. La muestra analítica mostró p. f. 254-256° dec., $[\alpha]_{D}^{20} -68^{\circ}$ (dioxano); λ máx. (Nujol) 2.95, 5.87; 6.1 μ . [El p. f. de este producto no mostró depresión al mezclarlo con una muestra auténtica; Regan (ver nota pág. 12) reportó p. f. 255-257° dec.].

<i>Andl.</i> calc. para $C_{19}H_{29}O_4$:	C, 68.03; H, 8.71; N, 4.18;
	O, 19.08
Encontrado:	C, 68.26; H, 8.79; N, 4.57;
	O, 19.19.

Acetato de 16, 17 seco- Δ^5 -androsteno-3 β -ol-16,17-imida X.—Se calentó durante 1 hora en baño de vapor una mezcla de 300 mg. del ácido IX, 2 ml. de anhídrido acético y 2 ml. de piridina, posteriormente se virtió en agua y se recolectó el precipitado; cristalizando de metanol se obtuvieron 210 mg. de agujas, p. f. 260-262°, $[\alpha]_{D}^{20} -138^{\circ}$; λ máx. 3.0 (NH), 5.82, 5.9 μ . [El p. f. no mostró depresión al mezclarse con una muestra auténtica (ver nota pág.) y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos].

<i>Andl.</i> calc. para $C_{21}H_{29}O_4N$:	C, 70.17; H, 8.13; O, 17.80;
	... N, 3.90
Encontrado:	C, 70.59; H, 8.19; O, 17.65;
	N, 3.72.

Tratamiento del acetato de 17-acetilamino- $\Delta^5,16$ -androstadieno-3 β -ol (VI) con anhídrido acético y eterato de trifluoruro de boro.—Se trató una solución del derivado acetilamino VI (2.4 g.) en anhídrido acético (20 ml.) con 4 ml. de eterato de trifluoruro de boro y se conservó 1 hora a menos de 15°, posteriormente, se virtió en 200 ml. de agua fría y se trabajó en la misma forma en que se aisló el pro-

ducto B. Cristalizando de acetona-hexano se obtuvieron agujas esponjosas (1.915 g.), p. f. 170-172°. Este producto no mostró depresión en el p. f. al mezclarse con la acetilamino-cetona VIIa y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Acetato de 16 α -acetil-17-acetilamino- Δ^5 -androsten-3 β -ol (XIa).—Se hidrogenó la acetilamino cetona VIIa (1 g.) en 80 ml. de acetato de etilo y 20 ml. de ácido acético con 100 mg. de catalizador de Adams, hasta que absorbió una mol. de hidrógeno (3 h.); se eliminó el catalizador filtrando y se lavó la solución con carbonato de sodio diluido y agua, se evaporó hasta un volumen pequeño y cristalizó de éter en forma de prismas (835 mg.), p. f. 226-230°; cristalizaciones posteriores de metanol-éter, elevaron el p. f. a 239-241°, $[\alpha]^{20}_D$ -77° ; λ máx. 2.95, 5.83, 6.0 μ .

Andl. calc. para C₂₅H₃₇O₄N: C, 72.25; H, 8.98; O, 15.40;
N, 3.37

Encontrado: C, 72.40; H, 8.50; O, 15.34;
N, 3.25.

La oxima XIId mostró p. f. 298-299° (de cloroformo-metanol), $[\alpha]^{20}_D$ -81° .

Andl. calc. para C₂₅H₃₅O₄N₂: C, 69.73; H, 8.90; O, 14.86;
N, 6.51

Encontrado: C, 69.95; H, 8.86; O, 14.91;
N, 6.43.

16 α -Acetil-17-acetilamino- Δ^5 -androsten-3 β -ol (XIb).—Se saponificaron, refluendo durante 1 hora, 600 mg. del diacetato XIa con 30 ml. de metanol y 400 mg. de hidróxido de potasio. Se diluyó la muestra con agua, se extrajo con cloroformo y el extracto se lavó con agua y se concentró. Por adición de éter el producto cristalizó en forma de placas (450 mg.), p. f. 256-258°. La muestra analítica mostró p. f. 265-267° (de metanol-éter), $[\alpha]^{20}_D$ -91° (dioxano).

<i>Andl. calc.</i> para $C_{23}H_{35}O_3N$:	C, 73.95; H, 9.45; O, 12.85; N, 3.75
Encontrado:	C, 74.11; H, 9.42; O, 13.08 N, 3.78.

16 α -Acetil-17-acetilamino- Δ^4 -androsteno-3-ona (XIV).—Se disolvieron 880 mg. del monoacetato XIb en 50 ml. de tolueno y 10 ml. de ciclohexanona; se destilaron 10 ml. de solvente para eliminar la humedad y se agregó una solución de 400 mg. de isopropilato de aluminio en 10 ml. de tolueno. Se reflujo la mezcla 1 hora, después se lavó con ácido clorhídrico diluido y se eliminaron los componentes volátiles por destilación con arrastre de vapor de agua. El residuo, semisólido, se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y se evaporó a sequedad; cristalizando de acetona-éter se obtuvieron placas brillantes (580 mg.), p. f. 205-207°. La muestra analítica mostró p. f. 210-212° (de acetona-éter), $[\alpha]^{20}_D +58^\circ$; λ máx. 239-240 $m\mu$, log. ϵ , 4.09; λ máx. 2.95, 5.9 y 6.05 μ .

<i>Andl. calc.</i> para $C_{23}H_{33}O_3N$:	C, 74.36; H, 8.95; O, 12.92; N, 3.77
Encontrado:	C, 74.00; H, 8.87; O, 13.45; N, 3.81.

Benzal derivado de 16 α -acetil-17-acetilamino- Δ^5 -androsteno-3 β -ol (XVa).—Se agregaron 0.1 ml. de benzaldehído a una solución de 200 mg. de diacetato XIa y 300 mg. de hidróxido de potasio en 10 ml. de metanol. Se conservó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, con lo cual cristalizaron agujas largas que fueron lavadas abundantemente con metanol, p. f. 313-315° (210 mg.). La muestra analítica mostró p. f. 314-316° (de ácido acético-metanol).

<i>Andl. calc.</i> para $C_{30}H_{39}O_3N$:	C, 78.05; H, 8.52; N, 3.03
Encontrando:	C, 77.78; H, 8.48; N, 2.83.

El *acetato* mostró p. f. 304-306° (pequeñas agujas de piridina); λ máx. 290-292 $m\mu$ log ϵ 4.25.

Anal. calc. para $C_{32}H_{41}O_4N$: C, 76.31; H, 8.21; N, 2.78.
 Encontrado: C, 76.63; H, 8.21; N, 2.82.

Acetato de cicloetilenmercaptol de 16 α -acetil-17-acetilamino- Δ^3 -androsteno-3 β -ol (XII).—Se disolvieron 1.5 g. de diacetato XIa y 3 ml. de etanditiol en 20 ml. de dioxano anhidro, se agregaron 15 g. de cloruro de zinc recientemente fundido y finamente pulverizado y 10 g. de sulfato de sodio anhidro. Se conservó la mezcla, semi sólida, a temperatura ambiente durante la noche y después se virtió en agua y se extrajo con cloroformo; se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. Cristalizando el residuo de acetato de etilo-hexano se obtuvieron 1.62 g. de agujas, p. f. 191-193°; cristalizaciones posteriores elevaron el p. f. a 194-195° (de acetona-éter), $[\alpha]^{20}_D$ -78° .

Anal. calc. para $C_{27}H_{41}O_3S_2N$: C, 65.96; H, 8.41; O, 9.77;
 S, 13.01; N, 2.85
 Encontrado: C, 65.71; H, 8.24; O, 9.46;
 S, 12.80; N, 2.73.

Acetato de 16 α -etil-17-acetilamino- Δ^5 -androsteno-3 β -ol (XIc). Por hidrogenólisis del cicloetileno-mercaptol XII.—Se agregaron a una solución de 1.5 g. de mercaptol XII en 200 ml. de etanol, 15 g. de níquel Raney, se reflujo la suspensión durante 3 horas, se filtró y se concentró el disolvente hasta un volumen pequeño. Se separaron placas brillantes, p. f. 183-185°, que por recrystalizaciones posteriores de acetona-hexano mostraron p. f. 195-196°, $[\alpha]^{20}_D$ -120.3° ; λ máx. 2.95, 5.83, 6.03 μ .

Anal. calc. para $C_{25}H_{39}O_3N$: C, 74.77; H, 9.76; O, 11.95;
 N, 3.49
 Encontrado: C, 74.52; H, 9.71; O, 12.21;
 N, 3.46.

Acetato de 16 α -etil- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona (XIIIb).—De una solución de 3 g. de acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno-3 β -ol-20-ona en 100 ml. de benceno, se destilaron 20 ml. para eliminar la humedad, se agre-

gó una solución de yoduro de etilmagnesio (preparado a partir de 12 g. de yoduro de etilo) en 25 ml. de éter, se reflujo la mezcla durante 3 horas, se virtió en agua helada y se aciduló con ácido clorhídrico diluido. Se diluyó la capa orgánica con 100 ml. de éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad (peso 3.05 g.). Se separaron las fracciones cetónicas y no cetónicas con reactivo de Girard T. Las fracciones cetónicas pesaron 2.2 g. y se acetilaron calentando durante 1 hora en baño de vapor con 6 ml. de anhídrido acético y 6 ml. de piridina, se virtieron en agua y el precipitado, semi sólido, se extrajo con éter; se lavó el extracto etéreo con ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato de sodio y agua, y después se evaporó a sequedad. Cristalizando de metanol se obtuvieron placas brillantes p. f. 120-121° (1.88 g.). La muestra analítica mostró p. f. 123-125°, $[\alpha]^{20}_D$ -78°, λ máx. 5.85 μ .

Anál. calc. para $C_{25}H_{38}O_3$: C, 77.67; H, 9.91; O, 12.42
 Encontrado: C, 77.32; H, 9.90; O, 12.81.

La *oxima* (preparada por el método habitual: clorhidrato de hidroxilamina y piridina) mostró p. f. 156-158°, $[\alpha]^{20}_D$ -79°.

Anál. calc. para $C_{25}H_{39}O_3N$: C, 74.77; H, 9.79; O, 11.95;
 N, 3.49
 Encontrado: C, 75.16; H, 9.78; O, 11.71;
 N, 3.31.

Acetato de 16 α -etil-17-acetilamino- Δ^4 -androsteno-3 β -ol (XIc). Por rearreglo de Beckmann de la oxima XIIIc.—Se agregó cloruro de tosilato (2 g.) a una solución de la oxima XIIIc (2 g.) en piridina anhidra (40 ml.), se conservó la mezcla 3 horas a temperatura ambiente, se virtió en 200 ml. de solución de ácido sulfúrico al 10% y se extrajo con éter, se lavó con agua y se concentró a un volumen pequeño. Se obtuvieron 1.36 g. de placas, p. f. 194-196°; cristalizaciones posteriores, de acetona, elevaron el p. f. a 196-197°, $[\alpha]^{20}_D$ -120.8° (el p. f. de la mezcla con el producto obtenido por hidrogenólisis del mer-

captol XII no mostró depresión y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos).

3 *Benzoato de 16-acetil-17-benzoilamino- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-3 β -ol (VIIc).*—(preparado con cloruro de benzoilo y piridina, 1 hora en el baño de vapor) Mostró p. f. 279-281° (agujas de acetona), $[\alpha]^{20}_D$ -44°.

<i>Andl. calc. para</i> $C_{36}H_{39}O_4N$:	C, 78.18; H, 7.31; O, 11.90;
	N, 2.61
<i>Encontrado:</i>	C, 78.75; H, 7.43; O, 11.31;
	N, 2.51.

16-*Acetil-17-benzoilamino- $\Delta^{5,16}$ -androstadien-3 β -ol (VIIId).*—Se suspendió 1 g. de la aminocetona VIb en una solución de hidróxido de potasio (4 g.) en agua (40 ml.), se agregó cloruro de benzoilo (2 g.), se tapó el frasco y agitó durante 20 minutos. Se diluyó después con agua y se recolectó el precipitado; después de lavarse cuidadosamente con agua se cristalizó de acetona-éter en forma de prismas (810 mg.), p. f. 186-192°; cristalizaciones posteriores de acetona-éter elevaron el p. f. a 218-220°, $[\alpha]^{20}_D$ -51°.

<i>Andl. calc. para</i> $C_{28}H_{35}O_3N$:	C, 77.56; H, 8.14; O, 11.07;
	N, 3.23
<i>Encontrado:</i>	C, 77.38; H, 8.27; O, 10.69;
	N, 3.19.

16-*Acetil-17-benzoilamino- $\Delta^{4,16}$ -androstadien-3-ona (VIIIb).*—Se disolvieron 750 mg. de monobenzoato VIIIId en 50 ml. de tolueno y 10 ml. de ciclohexanona; se destilaron algunos ml. de la solución para eliminar la humedad y se agregó una solución de 500 mg. de isopropilato de aluminio y 5 ml. de tolueno. Se reflujo la mezcla durante 1 hora y se aisló el producto como en casos anteriores. Cristalizando de cloroformo-éter, se obtuvieron 520 mg. de agujas esponjosas, p. f. 220-222°. La muestra analítica mostró p. f. 221-222° (de cloroformo-éter), $[\alpha]^{20}_D$ +94°; λ máx. 242, 326-330 m μ , log ϵ , 4.47, 4.10; λ máx. 2.95 (débil), 6.03, 6.30, 6.40 μ .

<i>Anál. calc.</i> para $C_{28}H_{33}O_3N$:	C, 77.92; H, 7.71; O, 11.12; N, 3.25
Encontrado:	C, 77.87; H, 7.89; O, 11.33; N, 2.69.

16-Acetil-17-amino- $\Delta^{4,16}$ -androstadien-3-ona (VIIIa).—Se disolvieron 400 mg. de benzoato VIIIb en una solución de 400 mg. de hidróxido de potasio en 30 ml. de metanol; la mezcla se reflujo durante 1 hora, se diluyó con agua y el precipitado se extrajo con cloroformo; se lavó el extracto con agua, se evaporó hasta sequedad y el residuo cristalizó de acetona-éter en forma de prismas (280 mg.), p. f. 123-125°, resolidifica y funde de nuevo a 161-162° (de acetona-éter). La solución metanólica da un color azul con cloruro férrico; $[\alpha]^{20}_D$ -8° ; λ máx. 238-240 $m\mu$ $\log \epsilon$, 4.22; λ máx. 2.92, 3.08, 6.05, 6.20, 6.35 μ .

<i>Anál. calc.</i> para $C_{21}H_{29}O_2N$:	C, 77.02; H, 8.93; O, 9.77; N, 4.28
Encontrado:	C, 76.69; H, 8.77; O, 9.67; N, 4.29.

Acetato de 16-acetil- $\Delta^{4,16}$ -androstadien-3 β -ol (XVIIb).—Se disolvieron 300 mg. de la aminocetona XIa y 40 mg. de ácido *p*-toluensulfónico en 8 ml. de anhídrido acético y se agregó una gota de piridina; se reflujo la solución 1.5 h. y después se virtió en agua fría. Cuando se hidrolizó el anhídrido acético, se extrajo el precipitado con éter y se lavó la capa orgánica con solución de carbonato de sodio y agua. Al concentrar el extracto, cristalizaron 70 mg. del producto no alterado. Se evaporaron hasta sequedad las aguas madres y el residuo se cristalizó de metanol, produciendo 105 mg. de agujas, p. f. 191-195°; cristalizaciones posteriores de acetona-metanol elevaron el p. f. a 201-203°, $[\alpha]^{20}_D$ -132° ; λ máx. 240-242 $m\mu$, $\log \epsilon$, 4.07; λ máx. 5.73, 6.05, 6.3 (débil) μ [reportado (9), p. f. 200-201°, $[\alpha]^{20}_D$ -130° ($CHCl_3$); λ máx. 240 $m\mu$; ϵ , 9780].

<i>Anál. calc.</i> para $C_{23}H_{32}O_3$:	C, 77.49; H, 9.05; O, 13.46
Encontrado:	C, 77.40; H, 8.79; O, 13.82.

La oxima XVIc mostró p. f. 212-215° desc. (de cloroformo-metanol), $[\alpha]^{20}_D -128^\circ$.

<i>Andl. calc.</i> para $C_{23}H_{33}O_3N$:	C, 74.36; H, 8.95; O, 12.92; N, 3.77
Encontrado:	C, 73.98; H, 8.99; O, 13.27; N, 4.12.

16-Acetil- $\Delta^{5,16}$ -androstadien- 3β -ol XVIa.—Se mezcló 1 g. del acetato XVIIb en 30 ml. de metanol con una solución de 1 g. de bicarbonato de potasio en 10 ml. de agua y se reflujo la mezcla 1 h. Se concentró la solución a un volumen pequeño, se diluyó con agua y se recolectó el precipitado. Cristalizando de acetona-éter, se obtuvieron 540 mg. de prismas, p. f. 170-172°; la muestra analítica mostró p. f. 177-79° (de acetona-éter), $[\alpha]^{20}_D -115^\circ$; λ máx. 240-242 $m\mu$, $\log \epsilon$, 4.16; λ máx. 2.95, 6.05, 6.30 μ [reportado (9), p. f. 181-182°, $[\alpha]^{20}_D -132^\circ$].

<i>Andl. calc.</i> para $C_{21}H_{30}O_2$:	C, 80.21; H, 9.62, O, 10.18
Encontrado:	C, 79.98; H, 9.53; O, 10.11.

Acetato de Δ^5 -androstén- 3β -ol-16-ona (XVIIb).—Se trató en la misma forma que en los casos anteriores, la solución de 1.3 g. de la oxima XVIc y 1.3 g. de cloruro de tosilo en 30 ml. de piridina anhidra. Cristalizando de pentano se obtuvieron 510 mg. de agujas, p. f. 129-130.5°, y 220 mg. más de las aguas madres, p. f. 121-123°. La muestra analítica mostró p. f. 129.5-130.5°, $[\alpha]^{20}_D -222^\circ$, λ máx. 5.82 μ [Huffman, *et al.*, (10) reportan p. f. 127-128°; Fajkos y Sorm (11), p. f. 134-135°, $[\alpha]^{20}_D -238^\circ$ ($CHCl_3$)].

<i>Andl. calc.</i> para $C_{21}H_{30}O_3$:	C, 76.32; H, 9.15; O, 14.53
Encontrado:	C, 76.69; H, 9.13; O, 14.28.

El alcohol XVIIa, libre, mostró p. f. 163-165° $[\alpha]^{20}_D -235^\circ$; λ máx. 3, 5.78 μ [reportado por Huffman, *et al.*, (10), p. f. 163.5-165°, $[\alpha]^{20}_D -242^\circ$ en $CHCl_3$; Fajkos y Sorm (11), p. f. 168-169°, $[\alpha]^{20}_D -255^\circ$ en $CHCl_3$].

<i>Anal. calc. para</i> $C_{19}H_{28}O_2$:	C, 79.12; H, 9.79; O, 11.10
Encontrado:	C, 79.42; H, 9.82; O, 11.29.

Δ^4 -*Androsten-3,16-diona* (XVIII).—La oxidación de Oppenauer de 750 mg. del alcohol libre XVIIa produjo 410 mg. de prismas gruesos, p. f. 152-153° (de acetona hexano), $[\alpha]^{20}_D$ -90° , λ máx. 240 m μ , log ϵ , 4.22; λ máx. 5.78, 6.05 μ [reportado (11): p. f. 152-153°, $[\alpha]^{20}_D$ -90.5° en $CHCl_3$].

<i>Anal. Calc. para</i> $C_{19}H_{28}O_2$:	C, 79.68; H, 9.15; O, 11.17
Encontrado:	C, 79.48; H, 9.13; O, 11.45.

R E S U M E N

El rearrreglo de Beckman del $\beta\beta$ acetoxi, 20-acetoximino- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno (Ib) con eterato de trifluoruro de boro en benceno, produjo el acetato de dehidroepiandrosterona (IIb), mientras que en anhídrido acético, el rearrreglo siguió un curso diferente y se aislaron dos productos: diacetato de 17 β -metil-18-nor- $\Delta^{5,13(14)}$ -isopregnadien- $\beta\beta$, 16 α -diol-20-ona (IIIa) y acetato de 16-acetil-17-acetilamino- $\Delta^{5,16}$ -androstadien- $\beta\beta$ -ol (VIIa); se describen varios derivados.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondheimer y C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **21**, 520 (1956).
2. Ch. R. Hauser y D. S. Hoffenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4885 (1955).
3. K. Heusler y Wettstein, *Chem. Ber.*, **87**, 1301 (1954).
4. (a) A. Combes y C. Combes *Bull. Soc. chim. France* [3] **7**, 778 (1892); (b) K. Ueno y A. E. Martell, *J. Phys. Chem.*, **59**, 998 (1955).
5. H. F. Holtzclaw Jr., J. Collman y R. M. Alive, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1100 (1958).
6. N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank y D. J. Wallace, *ibid.*, **71**, 2337 (1949).
7. R. E. Marker y H. M. Crooks, *ibid.*, **64**, 1280 (1942).
8. J. Romo, J. Lepe y M. Romero, *Bol. inst. quim. nal. autón. Méx.* N° 2, Vol. IV, 125 (1952).
9. J. Fajkos y F. Sorm, *Chem. Listy.* **51**, 579 (1959).
10. M. N. Huffman, M. H. Lott y A. Tillotson, *J. Biol. Chem.* **281**, 567 (1956).
11. J. Fajkos y F. Sorm., *Chem. Listy.* **50**, 282 (1956).