

025



Universidad Autónoma de Nuevo León
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIOS SOBRE LA SILILACION DE
ALCOHOLES ESTEROIDALES

TESIS PROFESIONAL

ANA LEONOR AGUILERA HERNANDEZ

MONTERREY, N. L.

1973

T

QD281

.S5

A3

C. 1



1080075095

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIOS SOBRE LA SILILACION DE
ALCOHOLES ESTEROIDALES

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO INDUSTRIAL
P R E S E N T A

ANA LEONOR AGUILERA HERNANDEZ



(75095)

MONTERREY, N. L.

1973



X
QD 281
S5
A3

*A mis queridos padres
con eterno amor*

*A mis hermanos
con gran cariño*

ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN EL DEPARTAMENTO
DE QUIMICA DEL CENTRO DE INVESTIGACION Y DE-
ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO-
NACIONAL BAJO LA DIRECCION DE LA Dra. LILIA -
A. DE MARQUEZ.

I N D I C E

	<i>Pag.</i>
<i>I.- INTRODUCCION</i>	<i>1</i>
<i>II.- PARTE TEORICA</i>	<i>3</i>
<i>III.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES</i>	<i>23</i>
<i>IV.- PARTE EXPERIMENTAL</i>	<i>37</i>
<i>V.- BIBLIOGRAFIA</i>	<i>48</i>

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

Se denomina silylación a la introducción del grupo trimetilsililo $(CH_3)_3Si-$ a una molécula, usualmente en sustitución de un hidrógeno activo y, ocasionalmente, en sustitución del metal en una sal.

Dicho método, de uso reciente, es muy útil en el análisis por cromatografía gas-líquido de compuestos que tienen entre sí propiedades químicas y físicas semejantes, por lo cual son de difícil separación y caracterización.

La silylación de grupos que contienen hidrógenos activos, ocurre a diferente velocidad. Dicha velocidad depende, fundamentalmente, del reactivo que se use y del impedimento estérico del grupo en cuestión.

El uso de la silylación es muy frecuente en la actualidad debido a que presenta varias ventajas. Entre éstas están las siguientes: se incrementa la exactitud del análisis gracias a una mejor resolución, se disminuyen los tiempos de retención, ya que es menor la adsorción de la muestra sobre la columna y, además, el derivado silylado es más estable y más volátil que el compuesto original.

En el presente trabajo se trató de determinar cuál de los reactivos sililantes más comunes actúa con mayor efectividad para la protección de algunos oxhidrilos esteroideos.

Para lo anterior se estudió, por cromatografía gas-líquido, la reacción de una mezcla de 5α -colestán- 2α -ol, 5α -colestán- 3α -ol, 5α -colestán- 2β -ol y 5α -colestán- 3β -ol con cada uno de los siguientes reactivos:

N,O-Bis-trimetilsililacetamida (BSA),

N-trimetilsililimidazol (TSIM),

Hexametildisilazano + trimetilclorosilano (TRI-SIL),

BSA + TKCS (TRI-SIL-BT),

Hexametildisilazano (HMDS),

Trimetilsilildietilamina (TMSDEA),

Reactivo derivado del dimetilsililo (VOLASIL),

Tetrametildisilazano + dimetilmonoclorosilano (DI-SIL-PREP),

Bis-dimetilsililacetamida (BDSA).

II.- P A R T E T E O R I C A

Antecedentes Históricos

Los primeros casos de siliación fueron descritos por Sauer en 1944¹. Este investigador silió metanol y etanol con trimetilclorosilano (TMCS) y piridina. Posteriormente, Sauer y Hasek² silaron metilamina con TMCS.

En 1948, Schuyten y sus colaboradores³ describieron la siliación de celulosa en piridina. Mjörne en 1950⁴ fué aparentemente el primero en usar hexametildisilazano (HMDS) como reactivo siliante. Efectuó la reacción calentando una amina en presencia del reactivo hasta que cesó el desprendimiento del amoníaco.

Durante las primeras investigaciones -- se usó TMCS solamente con alcoholes ó con sales metálicas de -- ácidos. Más tarde Speier⁵ aplicó el método a alcoholes y fenoles. Este investigador también patentó el uso de una mezcla de TMCS y HMDS.

Los primeros estudios realizados con -- esteroides fenólicos e hidroxí-esteroides fueron hechos por -- Luukkainen, VandenHeuvel, Haatti y Horning en 1961⁶. El método fué usado posteriormente con alcoholes epiméricos esteroidales

como colestanol y epicolestanol y con estrógenos como estrona, estradiol y estriol. Posteriormente se empleó con 5β -androstan- 3β -ol-17-ona, androstan-5-en- 3β -ol-17-ona y androstan- 3α -ol-17-ona.

Fundamentos Teóricos.

La sustitución de un hidrógeno activo -- por un grupo trimetilsililo, $(CH_3)_3Si-$, reduce la polaridad del compuesto original y, por lo tanto, las posibilidades de formación de puentes de hidrógeno y de adsorción.

El derivado sililado muestra una mayor -- volatilidad que el compuesto original y, al mismo tiempo, una mayor estabilidad ya que se reduce el número de sitios activos de la molécula. Debido a la diferencia en volatilidad y -- estabilidad entre el compuesto original y el sililado se obtienen tiempos de retención menores y se mejora notablemente la resolución.

Las ventajas impartidas por la sililación hacen de este proceso el método de elección para la purificación y análisis en fase gaseosa ya que, además, los derivados se preparan de una manera sencilla y, en la mayoría de los ca sos, las reacciones ocurren a temperatura ambiente en un tiem po relativamente corto.

De este modo, muchos hidroxil y amino compuestos no volátiles o inestables a 200-300^o, se pueden cromatografiar con éxito después de hacerlos reaccionar con un agente sililante.

A pesar de ser la sililación una reacción relativamente reciente, existe un número elevado de estudios para explicar su naturaleza.

El comportamiento característico del grupo trimetilsililo se atribuye a algunas propiedades del silicio.

Este elemento, segundo en la VI familia de la tabla periódica, tiene un radio covalente de 1.17 Å⁰⁷, mientras que el carbono tiene 0.77 Å⁰⁸. El silicio es menos electronegativo en la escala de Pauling que los átomos con los que se une generalmente. Estos suelen ser carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno. En dicha escala se considera el dipolo del enlace covalente sencillo del silicio con cada uno de los elementos mencionados.

En el grupo trimetilsililo, los ángulos del enlace C-Si-C son aproximadamente tetrahedrales, por lo que este grupo tiene la misma geometría que el terbutilo, aunque en el primero es mayor la longitud del enlace. Por lo anterior,

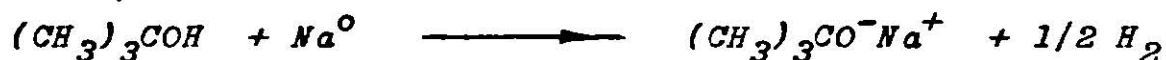
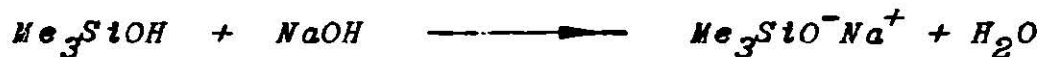
el trimetilsililo tiene más espacio para acomodar los grupos que se le unan. Seyferth⁹ sugiere que, en compuestos con el grupo $\text{Me}_3\text{Si}-$, los factores estéricos son muy importantes y pueden, en algunos casos, dificultar el estudio de los factores electrónicos.

A diferencia del carbono que está limitado a cuatro enlaces covalentes, el silicio puede, en algunas ocasiones, utilizar sus orbitales 3d para formar enlaces adicionales y se conocen algunos compuestos y iones en los que el silicio es penta ó hexacovalente.

Sin embargo, de acuerdo con los estudios realizados por Sommer¹⁰, en el radical trimetilsililo el silicio no está actuando con el octeto expandido. Debido a esto es más positivo en la presencia de grupos electronegativos, es decir, el silicio forma enlaces relativamente poco estables con el H y el C y enlaces relativamente fuertes con el azufre, el oxígeno y el cloro.

Algunos estudios revelan que el efecto inductivo (+I) no es suficiente para aclarar el comportamiento químico del grupo $\text{Me}_3\text{Si}-$. West y Baney¹¹ hicieron un estudio relativo a la acidez y basicidad de los silanoles comparadas con la de los alcoholes correspondientes. El trime-

..trimetilsilanol puede ser convertido a su sal de sodio con hidróxido de sodio 12N, mientras que el alcohol correspondiente -- sólo forma su sal con sodio metálico:

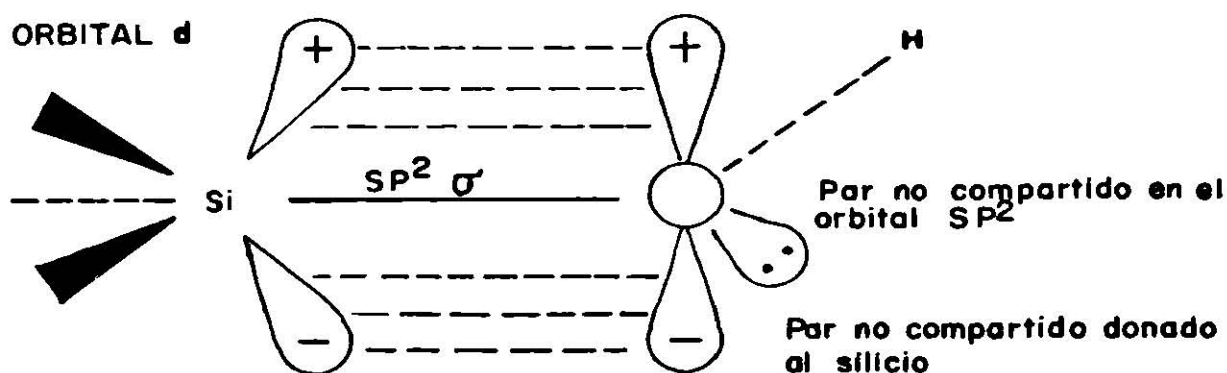


Las reacciones anteriores indican que -- los silanoles son más ácidos que los alcoholes y esto se explica por lo siguiente: uno de los pares de electrones no compartidos sobre el oxígeno, es distribuido sobre el silicio a sus orbitales d o sea, hay formación de un enlace dativo $d\pi - p\pi$ o simplemente enlace $(p \rightarrow d)_{\pi}^{10}$.

Debido a esto hay un aumento de acidez al verse menos retenido el H del OH unido al silicio.

Los investigadores anteriores encuentran, no obstante, que los silanoles son bases casi tan fuertes como los alcoholes y concluyen que solamente un par de -- electrones sin compartir del oxígeno entra a formar parte -- del enlazamiento $(p \rightarrow d)_{\pi}$.

El trimetilsilanol se puede dibujar en el espacio de la siguiente manera:



El oxígeno puede ser sustituido por un nitrógeno, un azufre o por enlaces π del carbono y, debido a esto, el silicio puede ejercer un efecto de atracción de los electrones, o sea un efecto contrario al efecto inductivo (+I).

Basándose en la diferencia de electronegatividad entre el silicio y el carbono que es de +0.7 unidades, se sugiere una tendencia del silicio a aceptar electrones. Al estudiar datos recientes de momento dipolo¹² que indican que el trimetilsililo actúa como un grupo aceptor de electrones, se ha postulado que dicho grupo puede aceptar electrones de un núcleo aromático formando un complejo con los electrones π fácilmente polarizables del anillo. Estos electrones podrían ocupar los orbitales d del silicio y formar un enlace $(p \rightarrow d)\pi$.

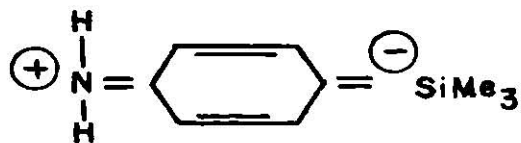
A este efecto se le denomina (-T) y fue estudiado por Benkeser y Krysiak¹³. Estos autores analizaron el efecto sobre las constantes de ionización de anilinas, dimetil-anilinas, fenoles y ácidos benzoicos con el grupo $\text{Me}_3\text{Si}-$ en meta y para. Se hicieron determinaciones de los valores de σ^-

de Hammett para estos compuestos con el fin de encontrar si dicho grupo es capaz de cualquier interacción de resonancia o conjugación.

Los resultados indican que el grupo $m\text{-Me}_3\text{Si-}$ ejerce principalmente un efecto inductivo (+I) en todos esos compuestos y que el grupo $p\text{-Me}_3\text{Si-}$ sólo presenta dicho efecto en los ácidos benzoicos.

Sin embargo, en fenoles, anilinas y N,N -dimetilanilinas, los grupos $m\text{-Me}_3\text{Si}$ y $p\text{-Me}_3\text{Si}$ presentan conjugación y esto se atribuye a que el silicio emplea sus orbitales 3d.

Por lo anterior, Benkeser y Krystiak sugieren que existen estructuras del tipo:



(I)

y para comprobar la importancia de estas estructuras de resonancia, comparan bases como anilinas y N,N -dimetilanilinas con el grupo trimetilsililo en meta y para con fenoles sustituidos de manera similar.

En los derivados de anilinas y *N,N*-dimetil-anilinas, la estructura (I) antes mencionada contribuye más - al efecto de resonancia.

Debido a esto, las bases con los sustituyentes en la posición para deben ser menos fuertes que las correspondientes aminas no sustituidas. Así lo confirman los valores σ_p positivos que se obtienen.

Ahora bien, si el efecto principal fuera - el inductivo (+I), la amina para sustituida debería ser una -- base ligeramente más fuerte que la amina no sustituida, y el - valor σ_p que se obtuviera sería negativo para el grupo trimetil-sililo.

Algo similar ocurre con los trimetilsilil-fenoles para los cuales Benkeser y Krystiak sugieren la estructura:



(II)

El grupo trimetilsililo como sustituyente en los ácidos benzoicos no presenta efecto de resonancia debido a la fuerte influencia del grupo -COOH.

De acuerdo con Roberts¹⁴, los resultados indican que el efecto inductivo (+I) es de gran importancia en el caso de los ácidos benzoicos sustituidos con grupos trimetilsililo en meta y para, mientras que el grupo trimetilsililo como sustituyente en las posiciones para de anilinas, -- *N,N*-dimetilanilinas y fenoles tiene capacidad de conjugación.

En una reciente publicación Ebsworth¹⁵ señaló que la geometría de la molécula no puede estar directamente relacionada con la presencia o ausencia de enlaces $(p-d)_{\pi}$. Pero en trabajos anteriores se aceptaba que los electrones -- del átomo contribuyente tendrían que estar en un orbital *p*. Ebsworth sugirió que un par no compartido de electrones en el orbital sp^3 puede sobreponerse con un orbital *d* lo suficiente para formar un enlace π efectivo.

Estas opiniones contradictorias pueden deberse a que algunos autores trabajan con estados basales (NMR) y otros con estados excitados (UV).

En las reacciones de compuestos de silicio -- es poco frecuente la formación de intermediarios iónicos. Sin embargo, Kreshkov¹⁶ encontró que el Me_3SiCl en acetonitrilo -- se comporta como lo hace un electrolito débil en solución -- acuosa.

Sommer¹⁰ describe la recemización de un cloruro de sililo ópticamente activo en nitrometano-cloroformo como evidencia de la existencia de dichos iones.

Por lo tanto, no puede descartarse la posible intervención de iones silicio en los mecanismos de reacción.

En resúmen, la comparación del grupo trimetilsililo con el terbutilo conduce a las siguientes conclusiones:

1).- Los enlaces en el grupo Me_3Si -son relativamente largos, y por lo tanto, es menor el impedimento estérico dentro de la molécula. Al mismo tiempo, este grupo tiene un volúmen mayor que el grupo terbutilo y presenta mayor impedimento estérico con respecto a los grupos vecinos.

2).- Ambos grupos ejercen efecto inductivo (+I), pero el Me_3Si - puede ejercer también un efecto (-T)-debido a que el silicio puede hacer uso de los orbitales d.

3).- A menudo los enlaces formados por el Me_3Si - son termodinámicamente más fuertes que los correspondientes enlaces formados por el Me_3C -. Sin embargo, son mucho más polarizables y, debido a esto, mas reactivos.

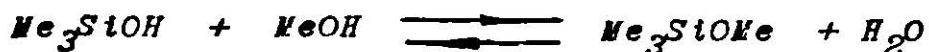
4).- El grupo $\text{Me}_3\text{Si}-$, al igual que el $\text{Me}_3\text{C}-$, tiene cierta tendencia a la formación de aniones, radicales -- libres o cationes como intermediarios de sus reacciones, pero debido a las especiales características que presenta el silicio, al parecer son más convenientes otros intermediarios o es tados de transición.

Mecanismos de la Sililación.

Debido a que las reacciones de sililación son muy rápidas, no es fácil hacer un estudio cinético. Además, -- los reactivos se descomponen en presencia de agua y esto limita las condiciones bajo las cuales se pueden realizar los estu dios. A pesar de esto se han realizado algunos estudios de -- reacciones en las cuales participan los grupos trimetilsililo. Entre estos trabajos encontramos el de Grubb¹⁷ quien estudió -- la velocidad de condensación del silanol en metanol para dar -- hexametildisiloxano:



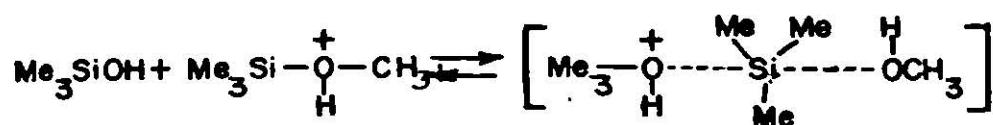
Esta reacción se puede considerar como una sililación del silanol. Grubb encontró que el Me_3SiOH reacciona también con el -- solvente en una forma reversible:



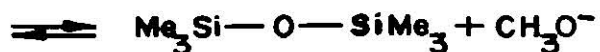
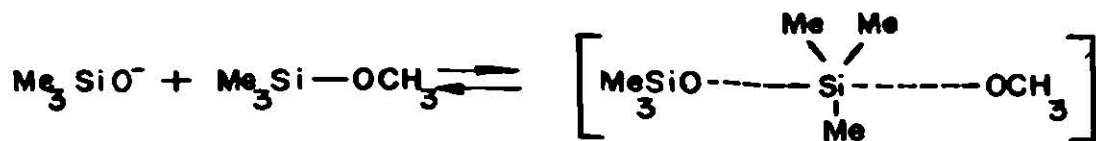
Considera esta última reacción también como una silylación debido a que el Me_3SiOMe se forma a partir del silanol.

La reacción es catalizada por ácido o por base y, en ambos casos, es rápida. Grubb propone que la reacción se efectúa de acuerdo con los siguientes mecanismos:

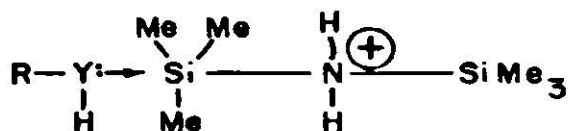
Con catálisis ácida:



Con catálisis básica:



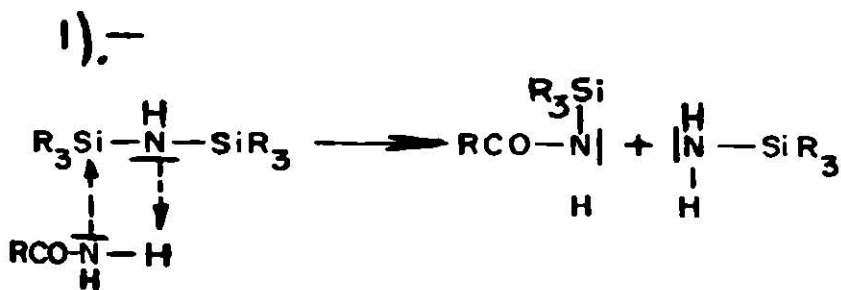
Langer¹⁸, por su parte, sugiere el mismo mecanismo para la reacción de alcoholes y aminas con hexametil disilazano y propone como intermediario:



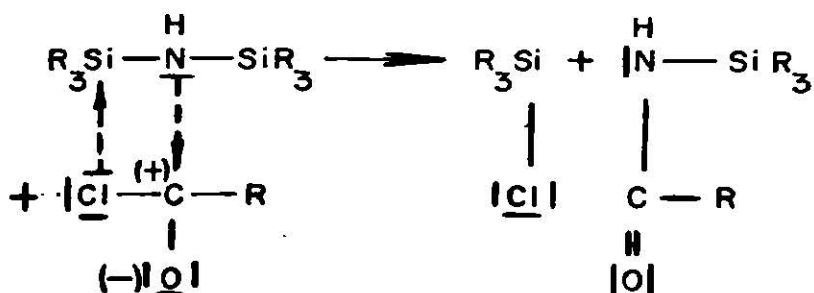
Donde Y = O ó NH

Considera que existe la protonación previa del reactivo porque la adición de una gota de TMCS catalizó la reacción mientras que la presencia de hidróxido de potasio sólido la retardó.

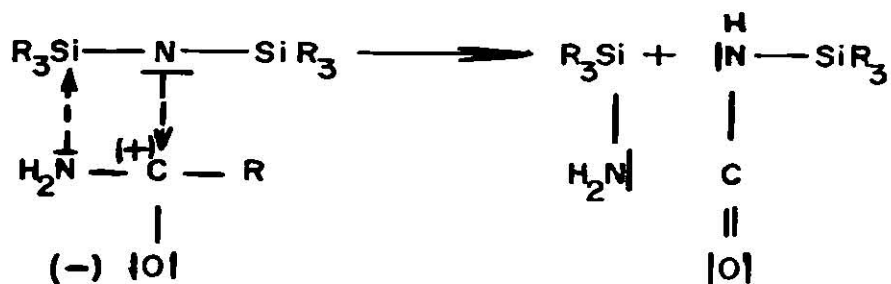
Por su parte, Pump y Wannagat¹⁹ proponen tres mecanismos para la reacción de amidas con HMDS. En estos sugieren un ataque de tipo nucleofílico de nitrógeno sobre el silicio:



2).-



3) r-

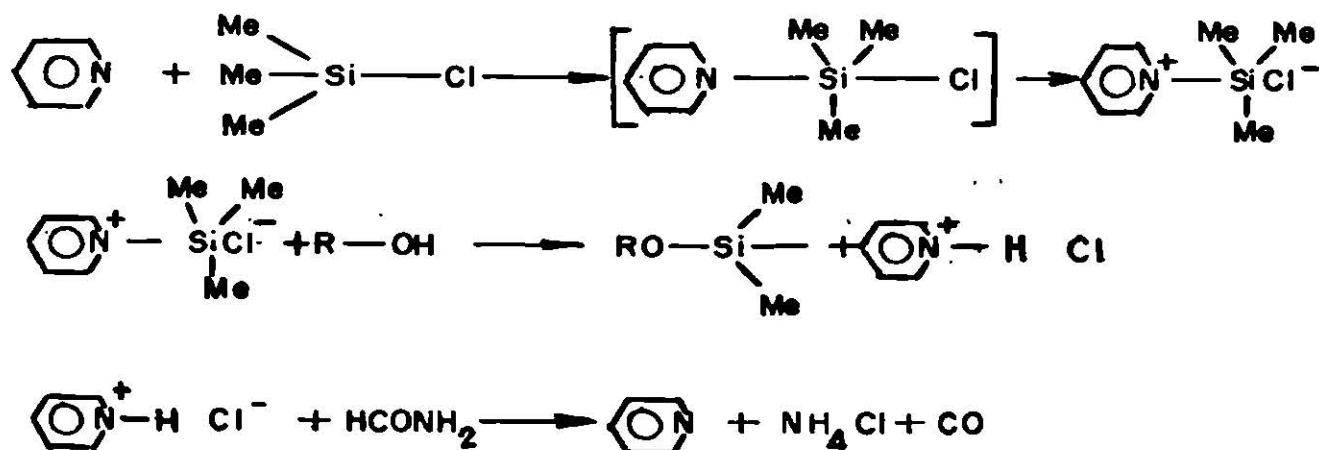


Ismail²⁰ encontró que la reacción de fenoles con HMDS es catalizada por una concentración de 0.50 moles % de álcali y propone el siguiente mecanismo:



Si el reactivo silitante es THCS se observa un comportamiento similar.

Henglein y Scheinost²¹ silitaron uno de los grupos hidroxilo de glucosa con THCS en formamida con cantidades variables de piridina, e interpretaron el resultado en la forma siguiente:



Birkofer²² propuso el mismo complejo - Py-THCS en sus estudios de la silitación de N-carbobenzoxi--amina con THCS en piridina.

Prey, Kubadinow³² y Horit²³ están de -- acuerdo con el mecanismo de Henglein y Scheinost, pero en -- ninguno de estos casos se ha presentado evidencia de que -- exista el complejo Py-THCS y otros autores consideran a la -- piridina solamente como un aceptor de HCl y como un cataliza--dor para la descomposición de la formamida. Estas opiniones--

no son aprobadas por Sweeley y Vance²⁴ quienes afirman que el cloruro de piridinio por sí sólo no cataliza la reacción de glucosa y HMDS en piridina.

Klebe y Bush²⁵ estudiaron la velocidad de silylación de alcoholes con *N*-trimetilsilylacetonilidas, y encontraron que la reacción es de primer orden en alcoholes y silylamidas. Observaron que la constante de velocidad de segundo orden decrece cuando el alcohol *ter*butílico se sustituye por alcohol *et*ílico.

Por lo anterior, se concluye que no -- existen pruebas suficientes que apoyen cualquiera de los mecanismos propuestos.

A pesar de que ningún mecanismo ha sido plenamente probado, varios autores concuerdan en que:

1).- La etapa determinante de la velocidad en las reacciones de trimetilsilylación es bimolecular y,

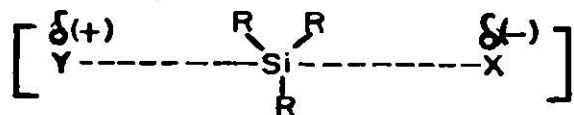
2).- Se llega al estado de transición o intermediario por una sustitución de tipo nucleofílico sobre el silicio.

Para la reacción:



en la que el grupo entrante Y es una base más fuerte que el grupo saliente X y el solvente usado es de una polaridad moderada, se puede sugerir un mecanismo probable con los datos anteriores. Este mecanismo probable de la reacción es del tipo S_N2-Si .

En una solución neutra el estado de transición de la reacción anterior será:



por lo tanto, la naturaleza del grupo saliente X en el grupo-donador del trimetilsililo es muy importante.

Las características que deben reunir dichos grupos para ser adecuados para la silylación catalizada por base son las siguientes: baja basicidad, capacidad para estabilizar una carga negativa en el estado de transición, y no formación o débil formación de enlaces $(p \rightarrow d)_{\pi}$ con el silicio.

El grupo entrante Y también debe reunir determinadas características esenciales, ya que su participa-

...ción como nucleófilo es obvia. El orden establecido experimentalmente muestra que, en general, los compuestos con grupos -OH son más fáciles de sililar que aquellos que tienen grupos $>NH$.

Esto puede parecer contradictorio ya -- que las aminas son bases más fuertes que los alcoholes. Sin -- embargo, los compuestos con grupos -OH son ácidos más fuertes -- que los que tienen grupos $>NH$ y, como en la reacción ocurre -- también una pérdida de hidrógeno, aparte del carácter nucleofi -- lico de Y, igualmente es necesario considerar su acidez relati -- va para determinar su capacidad como aceptor de grupos trime -- tilsililo.

Varios factores caracterizan al oxígeno -- y explican la mayor reactividad del -OH en la sililación:

1).- El oxígeno tiene dos pares aprovechables de electrones no apareados, mientras que el nitrógeno sólo tiene uno.

2).- Los electrones del oxígeno están me -- nos impedidos estéricamente debido a que éste está unido sola -- mente a un hidrógeno mientras que el nitrógeno en las aminas -- primarias se enlaza a dos hidrógenos.

3).- La formación de enlaces $(p \rightarrow d)_{\pi}$ para Si-O en comparación con Si-N, disminuye la energía de formación del estado de transición.

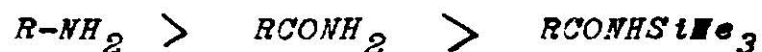
La facilidad de silylación decrece en el siguiente orden:



Esto se debe a que la disponibilidad de los pares de electrones del oxígeno disminuye en el mismo orden por efecto de resonancia.

Se debe notar que la catálisis básica es más efectiva en las reacciones en que el sustrato muestra efectos de resonancia especialmente en el caso de los fenoles y los ácidos.

En los derivados nitrogenados la facilidad de silylación decrece en el orden siguiente:



Esto se explica de una forma similar a la anterior. ya que en el mismo orden aumenta la distribución

de los electrones no apareados del nitrógeno dentro de la molécula.

Como podemos observar, ningún mecanismo ha sido debidamente probado, y las conclusiones a las que han llegado algunos investigadores no son aceptadas por otros. Esto puede deberse a la particularidad que presenta el silicio de tener disponibles sus orbitales d y por esto presentar comportamientos diferentes y poco conocidos.

Los estudios mecanísticos del grupo trimetilsililo $(CH_3)_3Si-$ pueden aplicarse de una manera general al grupo dimetilsililo $(CH_3)_2SiH-$, pero los estudios e investigaciones acerca del comportamiento de este último son relativamente pocos en comparación con los realizados para el primero.

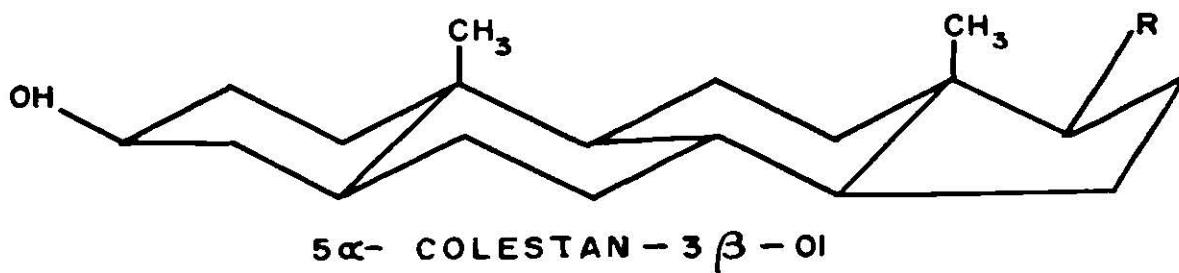
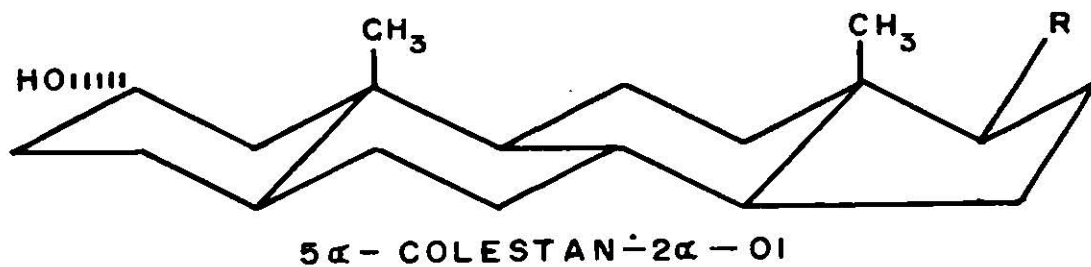
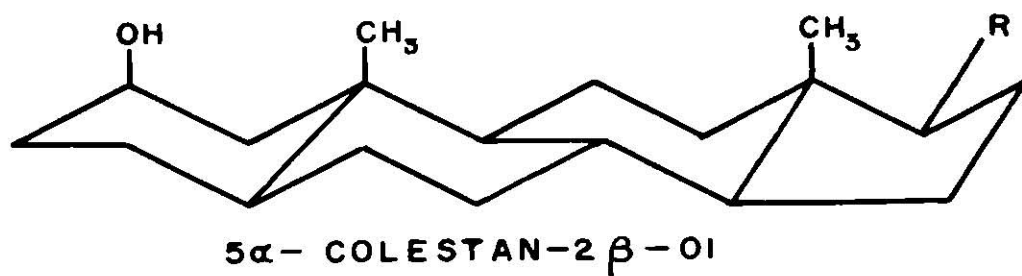
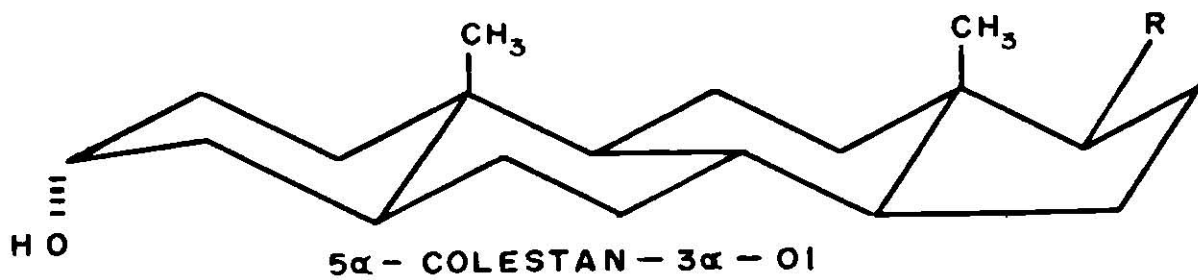
III.- RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La silitación de los alcoholes esteroidales 5α -colestán- 2α -ol, 5α -colestán- 3α -ol, 5α -colestán- 2β -ol y 5α -colestán- 3β -ol se estudió por cromatografía gas-líquido con el fin de determinar cuál de los reactivos silitantes más comunes presenta mayor efectividad para la protección de los oxhidrilos en dichos alcoholes esteroidales.

La fase líquida que se empleó en la separación de los alcoholes esteroidales fue HI-EFF 8BP al 3% sobre un soporte inerte. Esta es una fase no-selectiva y fue elegida debido a su polaridad intermedia ya que retiene menos a los derivados silitados, ayudando a obtener mejores resoluciones.

De los esteroides estudiados, aquellos que tienen el oxhidrilo en posición ecuatorial ya sea α o β presentan menos impedimento estérico que aquellos que lo tienen en posición axial.

Conforme a los resultados obtenidos en el presente estudio, este fue uno de los factores decisivos que determinaron la velocidad de la reacción con los reactivos silitantes.



CUADRO I

Las estructuras de los 4 alcoholes se --
muestran en el Cuadro I.

Previamente al estudio de la silitación -
se trató de separar, por cromatografía gas-líquido, la mezcla
de alcoholes esteroidales sin silitar usando condiciones simi-
lares a las empleadas para el estudio posterior. La separa-
ción no se efectuó, se obtuvieron tiempos de retención muy --
elevados y los picos fueron muy anchos y superpuestos.

Por lo anterior, se decidió separar la me-
xcla problema por cromatografía gas-líquido efectuando previa-
mente la silitación de los alcoholes.

Cada uno de los alcoholes se cromatografió
por separado con 5 α -colestano con el objeto de obtener los-
respectivos tiempos de retención relativos a 5 α -colestano. -
Estos tiempos de retención se obtuvieron tanto de los alcoho-
les libres como de los productos de reacción con BSA (trime-
tilsilitil éter) y con VOLASIL (dimetilsilitil éter). Vease la --
Tabla I.

T A B L A I

	Alcohol libre	Trimetilsilil éter	Dimetilsilil éter
5 α -colestán-3 α -ol	5.7	1.30	1.31
5 α -colestán-2 β -ol	6.3	1.41	1.40
5 α -colestán-2 α -ol	6.35	1.68	1.57
5 α -colestán-3 β -ol	6.43	1.98	1.93

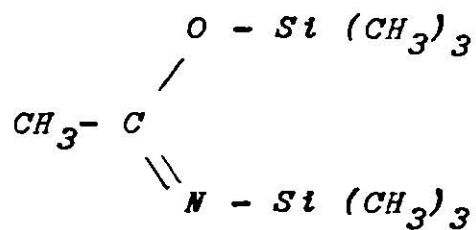
Para las reacciones de sililación se emplearon los siguientes reactivos para introducir el grupo - trimetilsililo:

- N,O-Bis-trimetilsililacetamida (BSA),*
- N-trimetilsililimidazol (TSIM),*
- Hexametildisilazano + trimetilclorosilano (TRI-SIL),*
- BSA + TMCS (TRI-SIL-BT),*
- Hexametildisilazano (HMDS),*
- Trimetilsilildietilamina (TMSDEA),*

y para introducir el grupo dimetilsililo:

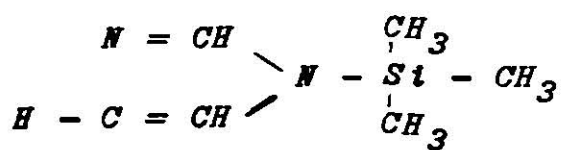
- Reactivo derivado del dimetilsililo (VOLASIL),*
- Tetrametildisilazano + dimetilmonoclorosilano (DI-SIL-PREP) y*
- Bis-dimetilsililacetamida (BDSA).*

En los cuadros II y III se muestran las fórmulas correspondientes.



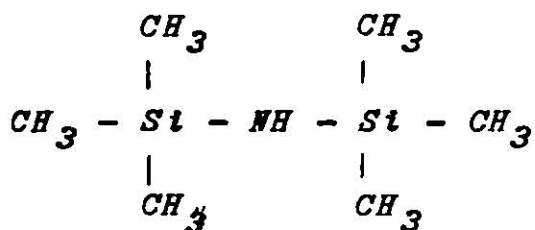
N, *O*, Bis-(TRIMETILSILIL)ACETAMIDA

BSA



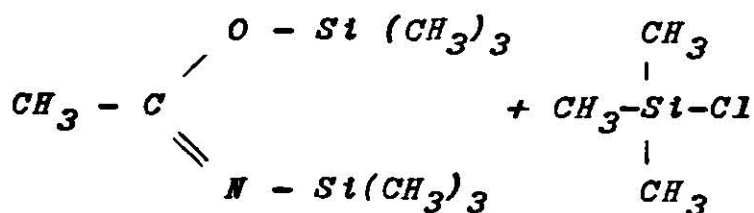
N - TRIMETILSILILIMIDAZOL

TSIM



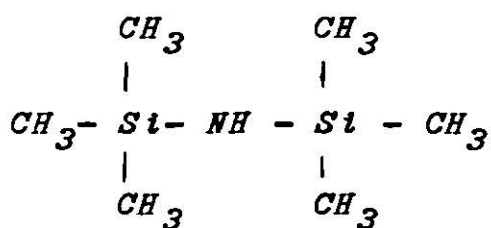
HEXANETILDISILAZANO

HMDS

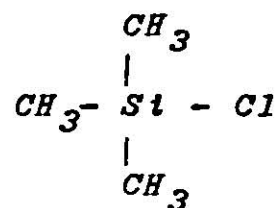


BSA + TMCS

TRI-SIL-BT

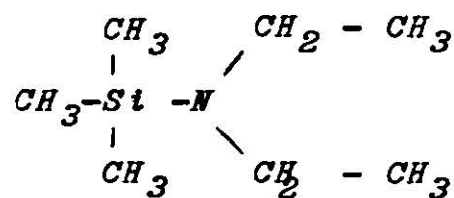


+



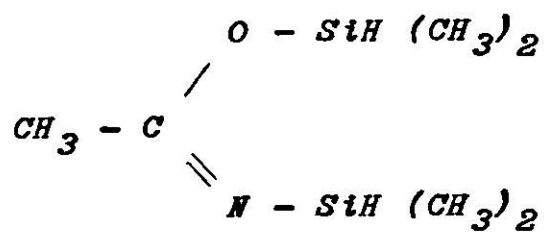
HMDS + TMCS

TRI-SIL



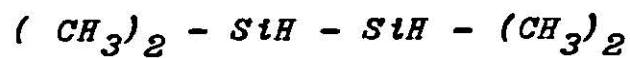
TRIMETILSILILDIEETILAMINA

TMSDEA

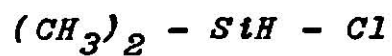


BIS - DIMETILSILILACETAMIDA

BDSA



+



TMDS + DMCS

DI -SIL -PREP

C U A D R O III

Las reacciones se efectuaron sobre alícuotas de 1 ml de una solución que contenía 1 mg por ml de cada uno de los alcoholes estudiados y de 5 α -colestano. Este último se usó como estándar interno.

Las silylaciones se efectuaron a temperatura ambiente (20-22°C) y, después de algunas pruebas preliminares, se establecieron como tiempos de reacción para los fines del estudio 1, 4, 8, 24, 30 y 48 horas.

También después de algunos ensayos preliminares se establecieron las mejores condiciones para la separación de los derivados silylados por cromatografía gas-líquido y éstas fueron:

porcentaje de fase estacionaria..... 3%
largo de la columna..... 7 pies
temperatura.....230°C
flujo de gas acarreador 50 ml/min

Los resultados de las silylaciones con los reactivos que introducen el grupo trimetilsilylo y con los que introducen el grupo dimetilsilylo se muestran a continuación, (Tablas II y III). Los porcentajes están calculados -- con referencia al 5 α -colestano.

T A B L A II

Reactivo	alcohol	Tiempo de resacción en horas					
		1	4	8	24	30	48
BSA	5 α -coolestan-3 α -ol	86	92	92	72	69	69
	5 α -coolestan-2 β -ol	44	56	63	61	61	61
	5 α -coolestan-2 α -ol	108	106	105	93	87	87
	5 α -coolestan-3 β -ol	96	98	95	82	78	78
	5 α -coolestan-3 α -ol	132	63	74	73	74	74
TSM	5 α -coolestan-2 β -ol	77	61	66	65	65	65
	5 α -coolestan-2 α -ol	149	78	89	94	92	92
	5 α -coolestan-3 β -ol	132	70	82	84	84	83
	5 α -coolestan-3 α -ol	25	58	69	71	73	74
TRI-SIL	5 α -coolestan-2 β -ol	14	38	52	62	62	64
	5 α -coolestan-2 α -ol	35	76	86	92	92	93
	5 α -coolestan-3 β -ol	28	66	76	79	82	84
	5 α -coolestan-3 α -ol	70	70	71	74	74	73
TRI-SIL-BT	5 α -coolestan-3 α -ol	59	59	60	60	60	60
	5 α -coolestan-2 β -ol	90	90	90	90	89	88
	5 α -coolestan-2 α -ol	76	80	81	80	80	80
	5 α -coolestan-3 β -ol	-	4	5	14	18	34
HMDS	5 α -coolestan-3 α -ol	-	3	4	6	9	25
	5 α -coolestan-2 β -ol	3	18	36	75	82	86
	5 α -coolestan-2 α -ol	4	19	36	68	73	77
	5 α -coolestan-3 β -ol	7	9	22	46	52	62
TMSDEA	5 α -coolestan-3 α -ol	8	8	19	36	44	50
	5 α -coolestan-2 β -ol	92	86	87	88	89	90
	5 α -coolestan-2 α -ol	81	78	79	90	81	80
	5 α -coolestan-3 β -ol	-	-	-	-	-	-

Tabla III

Reactivo	Alcohol	Tiempo de reacción en horas						
		1	4	8	24	30	48	
VOLASIL	5 α -colestan-3 α -ol	8	9	14	17	17	17	
	5 α -colestan-2 β -ol	18	18	25	28	28	28	
	5 α -colestan-2 α -ol	2	2	2	2	2	2	
	5 α -colestan-3 β -ol	2	3	6	6	7	7	
DI-SIL-PREP	5 α -colestan-3 α -ol	5	6	6	6	7	7	
	5 α -colestan-2 β -ol	16	17	19	19	19	19	
	5 α -colestan-2 α -ol	3	3	4	5	6	8	
	5 α -colestan-3 β -ol	2	3	3	4	6	9	
BDSA	5 α -colestan-3 α -ol	34	34	35	40	43	39	
	5 α -colestan-2 β -ol	44	49	49	51	56	53	
	5 α -colestan-2 α -ol	21	21	22	27	25	23	
	5 α -colestan-3 β -ol	20	20	21	22	23	21	

En las tablas II y III se puede observar que la silylación se llevó a cabo a diferente velocidad para cada caso y dependió del reactivo silylante que se usó y de las características de cada uno de los grupos oxhidrilo estudiados.

Los resultados de la trimetilsilylación que se presentan en la tabla II se analizan a continuación:

El reactivo BSA (N,O-Bis-trimetilsilylacetamida) reacciona rápidamente con los dos alcoholes ecuatoriales y, después de las 4 horas, los trimetilsilyl éteres -- formados empiezan lentamente a descomponerse. Para los alcoholes axiales, el máximo de conversión con este reactivo se logra hasta las 8 horas de reacción después de las cuales se -- observa la misma tendencia a la descomposición de los éteres. Esta tendencia parece ser mayor para los alcoholes α ya que -- tanto el 5 α -colestán-3 α -ol como el 5 α -colestán-2 α -ol muestran a las 30 horas una disminución de más de 15% en sus porcentajes de conversión con respecto al máximo mientras que el porcentaje para el 5 α -colestán-2 β -ol sólo baja en 2%.

El TSIM (N-trimetilsilylimidazol) presenta un comportamiento anormal que llevó a repetir la reacción varias veces para confirmar los resultados. La conversión máxima se observa después de una hora de reacción con valores --

muy superiores a los que se obtienen con los otros reactivos. Después de la primera hora, estos valores bajan rápidamente - para volver después a aumentar muy lentamente hasta estabilizarse a las 24 horas de reacción en valores similares a los - que se obtienen para el TRISIL.

El TRI-SIL (HMDS + TMCS) reacciona mucho más lentamente que el BSA, ya que el porcentaje máximo de conversión para todos los alcoholes se logra hasta las 48 horas. También en este caso es más rápida la reacción de los alcoholes ecuatoriales. De los alcoholes axiales, al igual que se - observa con el BSA, el de reacción más lenta es el 5 α -coles-
tan-2 β -ol.

El HMDS (hexametildisilazano) muestra -- una reactividad muy reducida con respecto a la del BSA y, al-
igual que en el caso del TRISIL, los porcentajes máximos de -
conversión se obtienen hasta las 48 horas. El HMDS se muestra
especialmente poco reactivo hacia los alcoholes axiales ya --
que el máximo para el 5 α -colestán-3 α -ol es de 34%, mientras
que con TRISIL se obtienen 73% y con BSA 92%.

Con TRI-SIL-BT (BSA + TMCS) el máximo --
de conversión se obtiene después de 4 horas para los alcoho--
les ecuatoriales. Los valores son similares a los que se lo--

..gran con TRI-SIL a las 24 horas y muy inferiores a los que se obtienen con BSA a las 4 horas. Después de las 24 horas empiezan a descomponerse los productos. Sin embargo, esta descomposición del trimetilsilil éter es muy lenta y a las 48 horas la disminución es de 1%, por lo que este efecto es de importancia mínima.

El TMSDEA (trimetilsilildietilamina) - dá resultados similares en tendencia a los que se obtienen con TRI-SIL y HMDS, o sea, las reacciones son lentas con el tiempo de conversión máxima a las 24 horas para los alcoholes ecuatoriales, a las 48 horas para los axiales. Con este reactivo se obtiene un porcentaje de conversión para el 5 α -coleston-3 α - ol de 62% o sea un valor intermedio con respecto a los obtenidos con HMDS y con TRI-SIL.

Por lo que se refiere a la dimetilsililación, cuyos resultados se muestran en la tabla III, el mejor reactivo fue BDSA (Bis-dimetilsililacetamida) con tiempos de conversión máxima de 24 horas para los alcoholes ecuatoriales y de 30 para los axiales. En ambos casos, después del tiempo mencionado se observa una disminución del producto.

La reacción con VCLASIL fue extremadamente lenta obteniéndose el máximo a las 24 horas y siendo es-

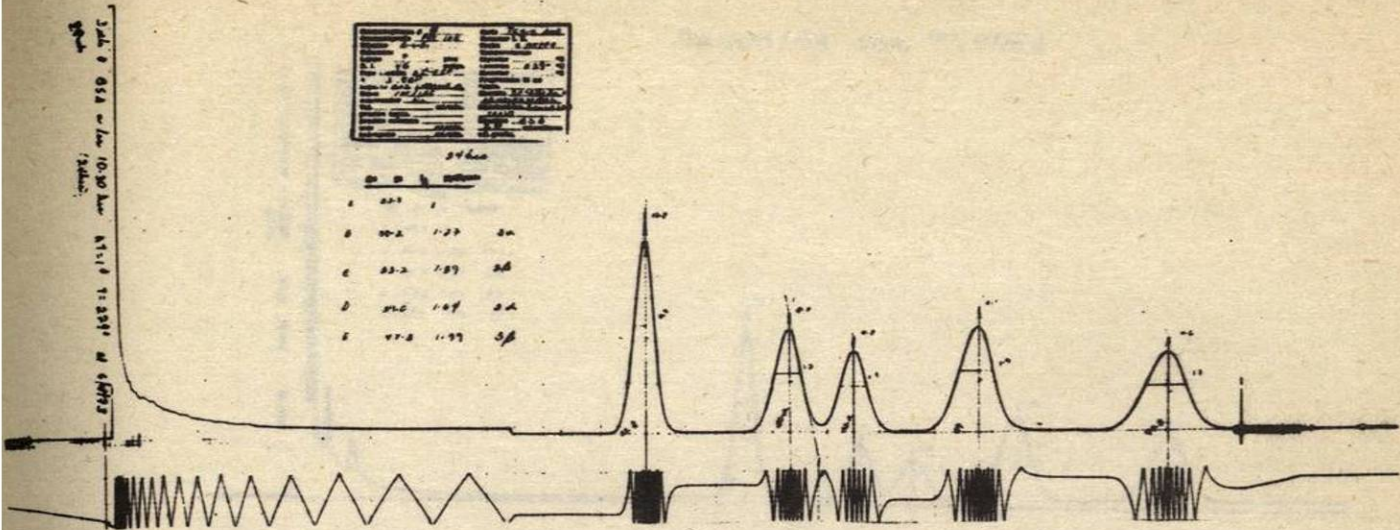
...te máximo para 5α -coleston- 3α -ol de 17%. Este porcentaje es muy bajo si se compara con el 43% que se obtiene con -- BDSA. Para los alcoholes ecuatoriales la reacción es aún más lenta ya que el máximo para 5α -coleston- 3β -ol es 7% mientras que con BDSA se obtiene 23%.

El DI-SIL-PREP es aún más ineficiente - que el VOLASIL para el caso que se estudió, ya que el máximo para 5α -coleston- 3α -ol es 7% después de 48 horas, mientras que el porcentaje de siliación de este alcohol con VOLASIL - fue 17%.

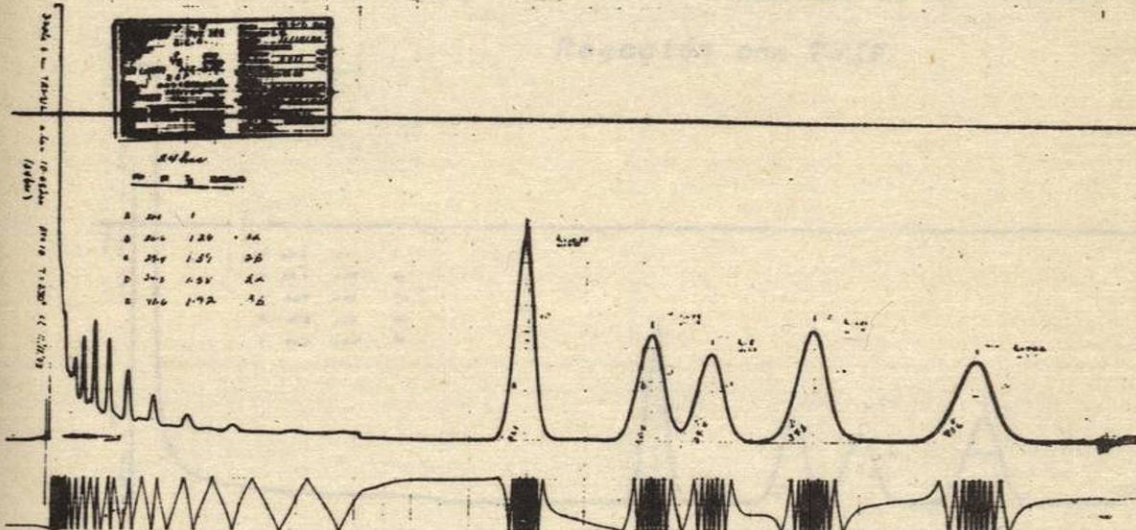
A continuación se muestran los cromatogramas correspondientes a las 24 horas de reacción para los - 9 reactivos estudiados.

(Figuras I, II y III)

Reacción con BSA



Reacción con TRI-SIL



Reacción con TRI-SIL-BT

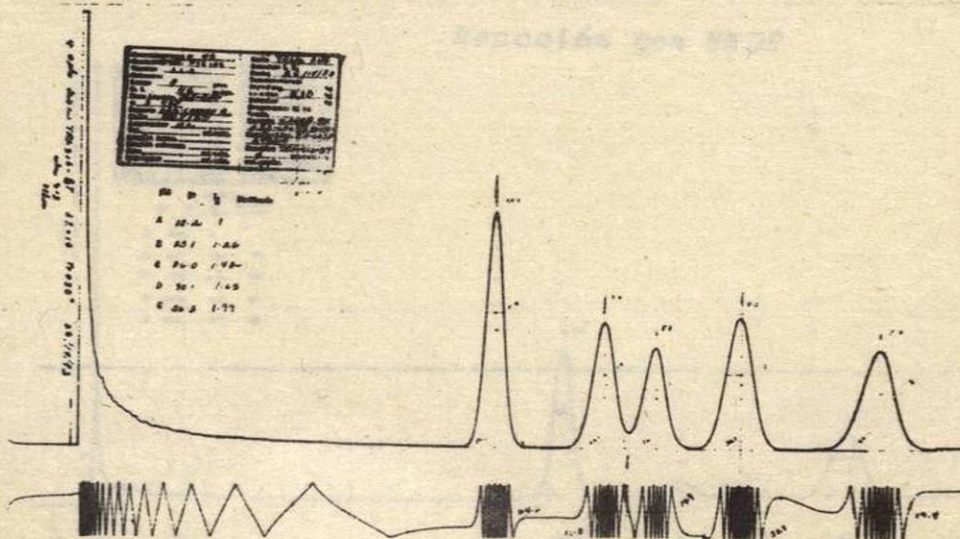
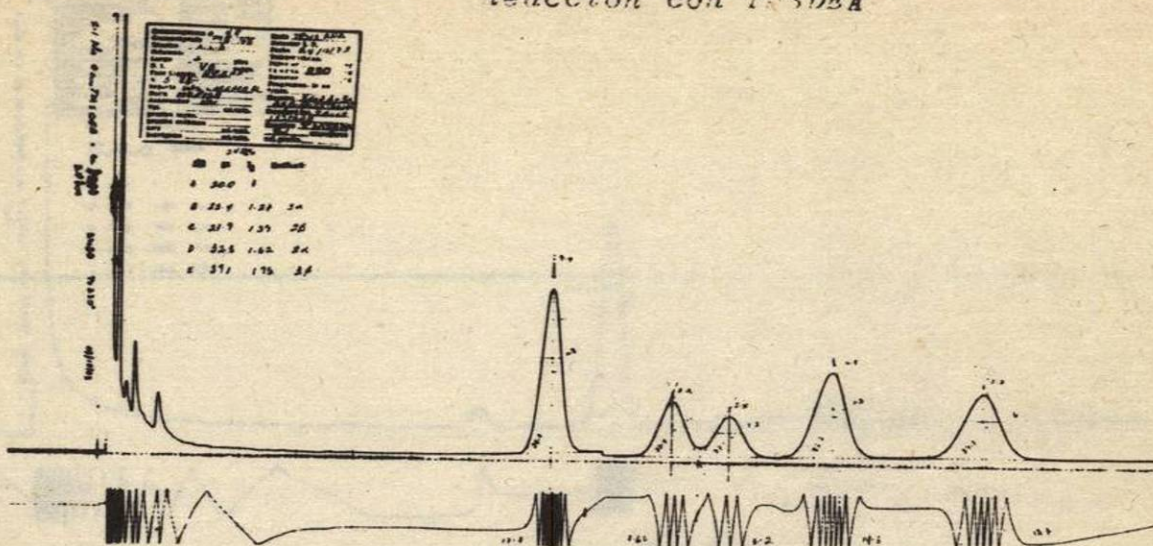
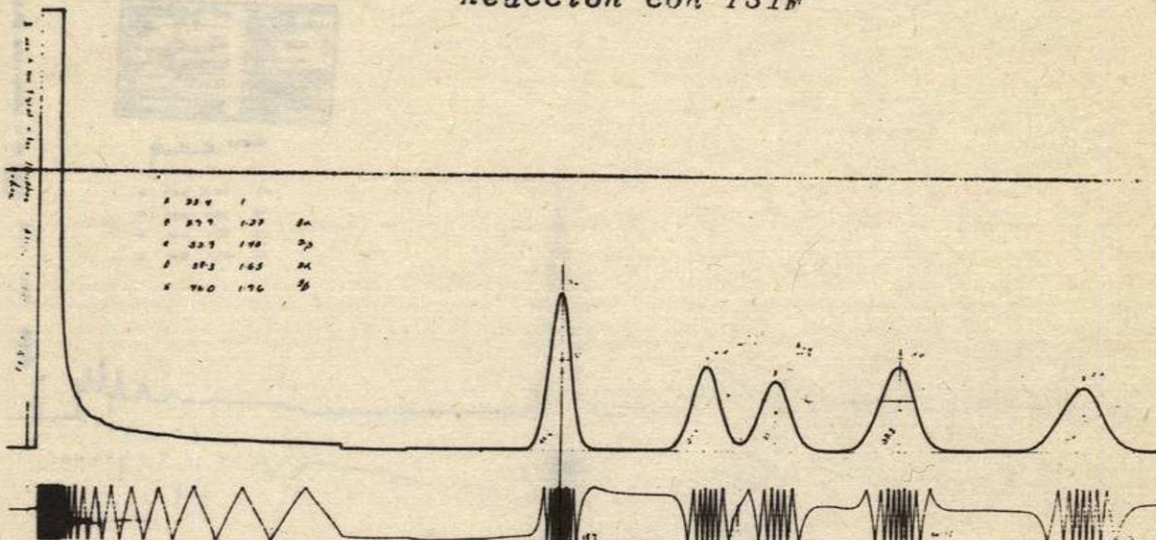


FIGURA I

Reacción con TMSDEA



Reacción con TSM



Reacción con HMDS

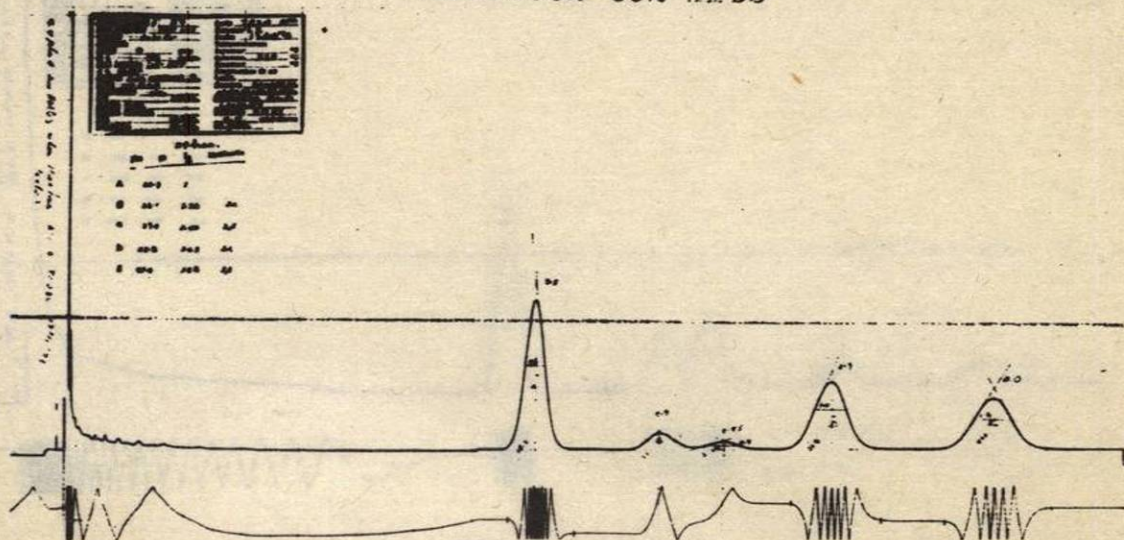
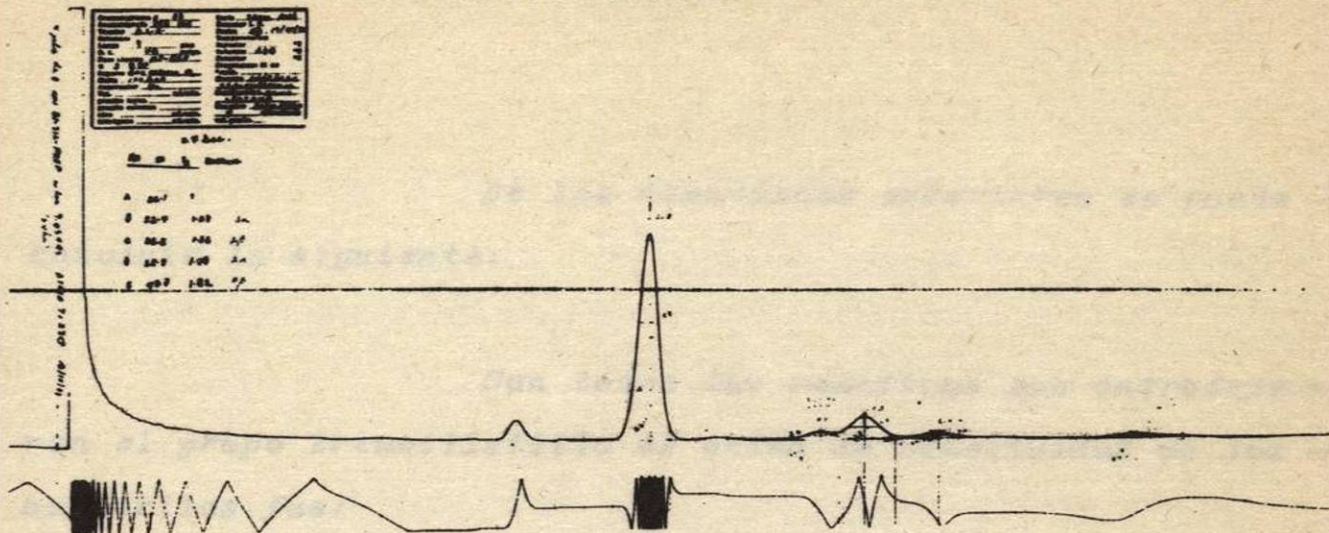
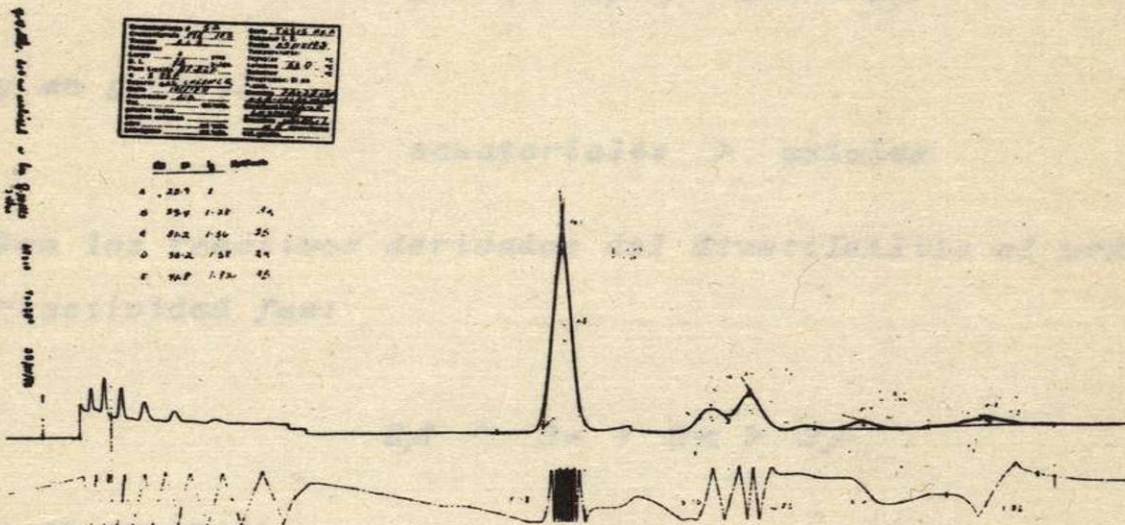


FIGURA II

Reacción con DI-SII-FREP



Reacción con VOLASIL



Reacción con BDSA

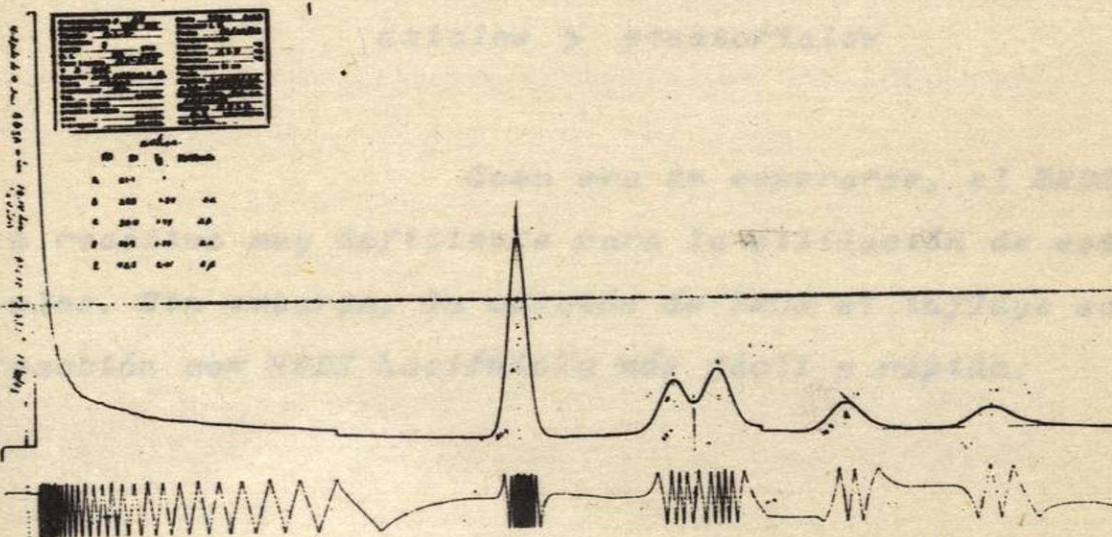


FIGURA III

De los resultados anteriores se puede concluir lo siguiente:

Con todos los reactivos que introdujeron el grupo trimetilsililo el orden de reactividad de los oxhidrilos fue:



y en general:



Con los reactivos derivados del dimetilsililo el orden de reactividad fue:



y en general:



Como era de esperarse, el HMDS resultó un reactivo muy deficiente para la silylación de estos alcoholes. Sin embargo, la adición de TMCS sí influye sobre la reacción con HMDS haciéndola más fácil y rápida.

Esto se puede concluir si se comparan los resultados obtenidos de la silylación con HMDS y con TRI-SIL (HMDS + TMCS). Los cuales indican, por otra parte, que la reacción como HMDS es sensible a la catálisis ácida.

Sin embargo, para el caso que se estudió no presenta ninguna ventaja más adicionar el TMCS al BSA como se observa en los resultados de la silylación con TRI-SIL-BT (BSA + TMCS).

Para los alcoholes que se estudiaron no es recomendable silylar con reactivos que formen éteres de dimetilsilylo por las siguientes razones:

-Los tiempos de retención de los alcoholes con el oxhidrilo en 3α , 2β , y 2α son similares y, por lo tanto, la resolución no es adecuada, y

-Con ninguno de los reactivos derivados del dimetilsilylo -- que se estudiaron se logró una silylación total como se puede observar si se comparan los resultados de la Tabla II con los de la Tabla III.

De los 4 alcoholes estudiados, el 5α -colestano- 2β -ol es el que se silyla con mayor lentitud y dificultad. Su porcentaje de silylación máxima con respecto a 5α -colestano es de 77% cuando se emplea TSIM como reactivo,

mientras que con el mismo reactivo se obtiene 149% para el 5 α -colestán-2 α -ol.

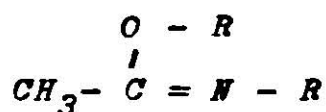
Esto se puede atribuir a que el oxhidri-
lo está en una posición de máximo impedimento estérico con
respecto al metilo angular C-19 por lo que el reactivo si-
lilante tiene dificultad para acercarse al oxígeno que es
el átomo que va a efectuar el ataque de tipo nucleofílico
sobre el silicio.

A esto mismo se puede atribuir que los --
éteres de este alcohol, una vez formados, sean los que más
dificilmente se descomponen.

También se puede concluir que ninguno de-
los reactivos estudiados es capaz de reaccionar en la mis-
ma proporción con los 4 alcoholes estudiados.

De lo anterior se concluye que no es váli-
do hacer extrapolaciones de carácter cuantitativo con res-
pecto al rendimiento de reacciones cuyo producto sean di--
chos alcoholes si dichas reacciones se estudian por cromatografía gas-líquido de los derivados sililados.

De los resultados se concluye también que uno de los grupos más efectivos para ceder radicales alquilsililo a los alcoholes esteroídales estudiados es la acetamida bis-sustituída.



ya que tanto con BSA en que el radical R es trimetilsililo como con BDSA en que R es dimetilsililo se obtienen los mejores resultados de los grupos respectivos (Tabla II y III).

Como conclusión final, para el caso particular de la mezcla que se estudió se recomienda:

- Utilizar la siliación previa para obtener una buena separación por cromatografía gas-líquido con tiempos de retención -- cortos y picos simétricos.
- Utilizar como reactivo siliante BSA con 8 horas de reacción a temperatura ambiente ó bien TSIW con una hora de reacción. - En este último caso se debe tomar en consideración que el porcentaje de reacción del 5α -colestano- 2β -ol, aunque es más alto que con cualquiera de los otros reactivos empleados es, al mismo tiempo, apenas mayor a la mitad del que se obtiene en -- las mismas condiciones para los otros alcoholes con el reactivo mencionado.

IV.- P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los reactivos silitantes fueron:

BSA, N,O-Bis-trimetilsililacetamida, (Pierce Chemical, Inc.).

TSIM, N-trimetilsililimidazol, (Pierce Chemical, Inc.).

*TRI-SIL, hexametildisilazano + trimetilclorosilano, (Pierce
Chemical, Inc.).*

TRI-SIL-BT, BSA + TMCS (Pierce Chemical, Inc.).

HMDS, hexametildisilazano, (Pierce Chemical, Inc.).

*TMSDEA, trimetilsilildietilamina, (Applied Science Laborator
ies, Inc.).*

*VOLASIL, reactivo derivado del dimetilsililo, (Pierce Chemic
al, Inc.).*

*DI-SIL-PREP, tetrametildisilazano + dimetilmonoclorosilano,
(Applied Science Laboratories, Inc.).*

BDSA, Bis-dimetilsililacetamida, (Supelco, Inc.).

Además:

Tetrahidrofurano, THF, (E. Merck) bidestilado anhidro conservado sobre tamiz molecular 5 Å.

5 α -colestano-3 β -ol, (Fluka Laboratories, Inc.).

HI-EFF-8BP, (Supelco, Inc.)

Gas Chrom Q 100/120, (Supelco, Inc.).

Los colestanoles que se estudiaron fueron:

5 α -colestano-2 α -ol

5 α -colestano-3 α -ol

5 α -colestano-2 β -ol

5 α -colestano-3 β -ol

Cromatografía en Capa Delgada

Se empleó para estudiar el rendimiento de cada una de las síntesis y para verificar la pureza de los productos. Se utilizó como adsorbente generalmente gel de sílice G (E. Merck) y, ocasionalmente, oxido de aluminio G, --- (E. Merck).

Se utilizaron placas de 0.25 mm de -- espesor, preparadas con un aplicador Shandon, y conservadas -- en un desecador después de una hora de activación a 100°C. -- las placas se revelaron rociándolas con una solución al 0.5% de

vainillina en ácido sulfúrico: etanol 4:1, y calentándolas a 100°C por 5 a 15 minutos.

Cromatografía en Columna Seca²⁶

Se utilizó para separar y purificar - los productos de las reacciones que no pudieron ser separados por cromatografía de elución en columna.

Las columnas fueron hechas con tubos de nylon debido a que este material es inerte a los solventes utilizados y muy resistente al peso. El adsorbente que se utilizó fué gel de sílice, y se desactivó hasta el grado II-III de la escala de Brockman siguiendo el método de Loev.²⁷ Las columnas pueden cortarse fácilmente en varias partes para, de esta manera, separar los compuestos una vez terminada la cromatografía. El largo y el ancho de cada columna se eligió de acuerdo con la tabla siguiente:

<i>muestra, g</i>	<i>tubo nylon</i>	
	<i>ancho, pulg</i>	<i>largo, cm</i>
<i>0.1 - 0.4</i>	<i>1</i>	<i>100</i>
<i>0.5 - 0.8</i>	<i>1</i>	<i>150</i>
<i>0.9 - 1.15</i>	<i>1 1/2</i>	<i>150</i>
<i>1.6 - 2.0</i>	<i>2</i>	<i>150</i>

El procedimiento es el siguiente:

Después de seleccionarse las dimensiones, se corta la columna del largo adecuado; en un extremo se introduce un poco de algodón y se sella con un sellador manual para bolsas de plástico. Sobre el algodón se introducen de 3 a 4 capilares que permitan la salida del aire y el buen empaque de la columna. El otro extremo de la columna se adhiere a una junta de vidrio esmerilada y se sujeta ésta en seguida a un soporte con una pinza. La columna se llena con el adsorbente hasta una tercera parte de su altura y se golpea de arriba hacia abajo tantas veces como sea necesario hasta que quede bien empacada. La operación de empaque se repite dos veces más.

El solvente se selecciona por medio de pruebas preliminares en placas de cromatografía en capa delgada preparadas con el adsorbente adecuado. Una vez hecha la selección, con ayuda de un embudo de adición, se agrega el solvente seleccionado a la columna ya preparada y a la que se le ha puesto el compuesto por separar disuelto en la cantidad mínima del solvente. Cuando el solvente ha llegado a la parte inferior de la columna, generalmente después de 2 ó 3 horas, el desarrollo se dá por terminado.

La columna se corta en fracciones de 1 cm de grueso las cuales se transfieren con precaución a una serie de vasos de precipitado, numerados en forma progresiva. Enseguida se hace el análisis de cada una de las fracciones por cromatografía en capa delgada y, aquellas que contengan la misma sustancia, se reúnen y se extraen en caliente con cloroformo.

Cromatografía Gas-Líquido

Para estudiar la siltación de los alcoholes se utilizó un cromatógrafo PYE 105 con detector de ionización de flama, equipado con graficador y con integrador de disco. Se usó una columna de vidrio de 7 pies de largo por 1/8" de diámetro. La fase estacionaria empleada fué HI-BFF 8BP al 3% sobre un soporte inerte de Gas Chrom Q de malla 100/120. Los flujos empleados fueron para el nitrógeno 50 ml/min, para el hidrógeno 50 ml/min y para el aire 400 ml/min. La temperatura del horno fué 230°C.

Sililación

Se preparó una solución clorofórmica que contenía 1 mg por ml de cada uno de los alcoholes esteroidales por estudiar y 1 mg por ml de 5 α -colestano, el cual sirvió como standard interno. De esta solución se tomaron alícuotas de 1 ml, se les evaporó el cloroformo y, en todos los casos, el residuo se trató con 0.25 ml del reactivo sililante respectivo. Cada una de las reacciones de la mezcla de alcoholes esteroidales con los diferentes reactivos sililantes empleados se estudió por cromatografía gaslíquida después de 1, 4, 8, 24, 30 y 48 hrs de reacción a temperatura ambiente.

5 α -colestano-2 α -ol y 5 α -colestano-3 α -ol

Estos alcoholes esteroidales se obtuvieron por hidroborcación y oxidación del 5 α -colest-2-eno empleando el método de Nussim, Mazur y Sondheimer²⁸.

5 α -colest-2-eno

Se obtuvo por el método de Douglas y -- Ellington²⁹ por formación inicial del mesilato a partir -- del 5 α -colestan-3 β -ol.

A 5 g de 5 α -colestan-3 β -ol se le agrega ron 30 ml de piridina anhidra y 10 ml de cloruro de metan sulfonilo dejándose con agitación durante 15 minutos en -- baño de hielo y, posteriormente, 3 hrs a temperatura am-- biente. La mezcla se virtió en agua-hielo y el compuesto-- obtenido se cristalizó de acetona: alcohol etílico 1:4 -- obteniéndose aproximadamente 4.5 g del mesilato p.f. 114- 116^o

El mesilato obtentdo se reflujoó con 20 ml de colidina anhidra durante 48 hrs, después de las cuales se virtió en agua-hielo y se llevó a un pH de 5 con ácido sulfúrico al 10%. Se obtuvieron 3.285 g de cristales blan cos pequeños de p.f. 65-67^o correspondientes a 5 α -colest -2-eno con un rendimiento de 85%.

Hidroboración del 5 α -colest-2-eno

A una mezcla de 5 g de eterato de trifluoruro de boro recién destilado y 1 g de 5 α -colest-2-eno en 40 ml de THF, se le agregó a 0°C, con agitación y -- bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0.6 g de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de THF. Al terminar la adición se continuó la agitación durante una hora más.

Oxidación de la mezcla de boranos

A la mezcla resultante de hidroboración anterior se le agregaron cuidadosamente, a 0°C y con agitación, 20 ml de hidróxido de sodio al 10% y después, gota a gota, 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. Se dejó -- en dichas condiciones durante una hora y se vertió en agua-hielo. Los alcoholes esteroidales precipitaron, se filtraron y lavaron con agua. Se obtuvo una mezcla de aproximadamente 35% de 5 α -colestan-2 α -ol, 45% de 5 α -colestan-3 α --ol, y 10% de 5 α -colestan-3 β -ol. La separación de los alcoholes esteroidales se efectuó por cromatografía en columna-seca, utilizando cloroformo y gel de sílice.

5 α -colestán-2 β -ol

Se obtuvo por el método de Fürst y Plattner³⁰ por formación inicial del α -epóxido a partir del 5 α -colest-2-eno.

2 α ,3 α -epoxicolestano

A 1 g de 5 α -colest-2-eno en 10 ml de cloroformo se le agregaron 1.1 moles de ácido m-cloroperbenzotico, y la mezcla se dejó 20 hrs a -10°C. Después de este tiempo, a la sustancia resultante se le agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. Se obtuvieron 1.05 g de 2 α ,3 α -epoxicolestano, p.f. 98-102° -- (Lit.105-6°). Se purificó y cristalizó de acetona: etanol.

2 β -acetoxi-5 α -colestán-3 α -ol

A 1 g de 2 α ,3 α -epoxicolestano se le agregaron 10 ml de ácido acético y se dejó en baño de vapor por 1 hs. El producto resultante se cromatografió en columna seca utilizando como solvente cloruro de metileno y como adsorbente gel de sílice. Se obtuvieron 800 mg de 2 β -acetoxi-5 α -colestán-3 α -ol de p.f. 102-105° (Lit.113°) Se cristalizó.

Mesilato del 2 β -acetoxi-5 α -colestano-3 α -ol

A 300 mg de 2 β -acetoxi-5 α -colestano-3 α -ol se les añadió una solución de 300 mg de cloruro de metansulfonilo en 3 ml de piridina y se dejó 2.5 hrs con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua-hielo, se extrajo con éter y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo se cristalizó de etanol. Por filtración se recogieron 350 mg de producto de p.f. 122-126°, (lit. 129-30°). Se purificó por cristalización.

2 β ,3 β -epoxicolestano

A 3.2 g de mesilato del 2 β -acetoxi-5 α -colestano-3 α -ol se les adicionaron poco a poco 40 ml de metanol caliente y 3 g de hidróxido de potasio. Se destiló la mitad del metanol a presión reducida y el resto se concentró a 5 ml. Se vertió en agua-hielo y se extrajo con éter secándose con sulfato de sodio anhidro. Se obtuvieron 2.16 g de 2 β ,3 β -epoxicolestano de p.f. 77-79°, (lit. 87.5°). Se cristalizó de acetona: etanol.

5α -colestano- 2β -ol

La reducción se llevó a cabo por el método de Pasto y Johnson³¹, agregando una solución de 2 g de hidruro de aluminio y litio en 20 ml de eter etílico anhidro lentamente a 300 mg de $2\beta, 3\beta$ -epoxicolestano disueltos en 5 ml de eter etílico anhidro. La mezcla se reflujo por 30 minutos y el exceso de hidruro de litio y aluminio se descompuso cuidadosamente por adición lenta de una solución saturada de sulfato de sodio. La mezcla se filtró y lavó con agua. El producto se extrajo con eter y se secó con sulfato de magnesio. El eter se destiló al vacío y se obtuvieron 192 mg de 5α -colestano- 2β -ol de p.f. 145-147.5°, (Lit. 153-4°). Fue cristalizada.

V.- B I B L I O G R A F I A

- 1.- R.O. Sauer, J. Am. Chem. Soc., 66, 1707, (1944).
- 2.- R. O. Sauer, R. H. Hasek, J. Am. Chem. Soc., 68, 241, (1946).
- 3.- H. A. Schuyten, J. W. Weaver, J. D. Reid y J. F. Jurgens. J. Am. Chem. Soc. 70, 1919, (1948).
- 4.- O. Mjörne, Kem. Tidskr., 62, 120, (1950).
- 5.- J. L. Speier, J. Am. Chem. Soc., 74, 1003, (1952).
- 6.- T. Luukkainen, W. J. A. VandenHeuvel, E. A. O. Hahti y E. C. Horning, Biochim. Biophys. Acta 52, 599, (1961).
- 7.- L. O. Brockway y N. R. Davidson, J. Am. Chem. Soc., - 63, 3287, (1941).
- 8.- L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond", 2da. - Ed., Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1948
- 9.- D. Seyferth, G. Singh y R. Suzuki, Pure Appl. Chem., - 13, 159, (1966).
- 10.- L. H. Sommer, "Stereochemistry, Mechanism and Silicon" McGraw Hill, New York, 1965.
- 11.- R. West y R. H. Baney, J. Am. Chem. Soc., 81, 6145, -- (1959).

- 12.- H. Soffer y T. DeVries, J. Am. Chem. Soc. 73, 5817 -
(1951).
- 13.- R. A. Benkeser y H. R. Krystak, J. Am. Chem. Soc., 75
2421, (1953).
- 14.- J. D. Roberts, E. A. McElhill y R. Armstrong, J. Am.-
Chem. Soc. 71, 2923 (1949).
- 15.- E. A. Ebsworth, Chem. Commun., 15, 530, (1966).
- 16.- A. P. Kreshkov, V. A. Drozdov y S. Kubiak, Zh. Obshch.
Khim., 31, 3099, (1961); Chem. Abstr., 56, ---
13617d (1962).
- 17.- W. T. Grubb, J. Am. Chem. Soc., 76, 3408, (1954).
- 18.- S. H. Langer, S. Connell y I. Wender, J. Org. Chem., 23
50, (1958).
- 19.- J. Pump y U. Wannagat, Monatsh. Chem., 93, 352, (1962).
- 20.- R. M. Ismail, Naturforsch., 18b, 582, (1963).
- 21.- F. A. Henglein y K. Scheinost, Makromol. Chem., 21, 59,
(1959).
- 22.- L. Birkofer, W. Knipprath y A. Ritter, Angew. Chem, 70,
404, (1958).
- 23.- Z. Horti, M. Makita, I. Takeda, Y. Tamura y Y. Ohnishi,
Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 636, (1965).
- 24.- C. C. Sweeley y D. Vance "Lipid Chromatographic Analy-
sis" G. Marinetti, Ed., Dekker, New York, (1967)
pp 465-495.

- 25.- J. F. Klebe y J. B. Bush, Jr., trabajo presentado en el Symposium Internacional sobre Química de Organo silicio, Prague 1965.
- 26.- J. E. Herz y L. A. Márquez, Acta Mex. Ciencia. Tecnol., 2, N°3, 169, (1968).
- 27.- Loev, B., et Al.: Chem. and Ind. dic. 2, 1967, p.2026.
- 28.- M. Nussim, Y. Mazur y F. Sondheimer, J. Org. Chem., 29, 1120, (1964).
- 29.- G. H. Douglas, P.S. Ellington, G. D. Meakings y R. Swin dells J. Chem. Soc. 1720, (1959).
- 30.- P. A. Plattner y H. Furst, Helv. Chim. Acta., 32, 275,- (1949).
- 31.- D. J. Pasto y C. R. Johnson, "Organic Structure Determi nation", Prentice-Hall of Canada, pag.377.
- 32.- V. Prey y N. Kubadinow, Ann. Chem. 701, 40, (1967).

