

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**CINETICA DE LA REACCION DE BAEYER Y VILLIGER
EN DERIVADOS DE 3 α Y 3 β COLESTAN-6-ONA CON
ACIDO METACLOROPERBENZOICO**

T E S I S

que para obtener el título de

Q U I M I C O

p r e s e n t a

LINO JOEL REYES TREJO

México, D. F.

1978



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS TESIS 1978

ADE M. C. ~~360~~

FECHA _____

RECIBO _____

360

~~AAA~~ ~~360~~



Jurado asignado originalmente según el tema.

PRESIDENTE: Dr. Raúl Cetina Rosado

VOCAL: Dra. Rocío Pozas Horcasitas

SECRETARIO: Dr. Manuel F. Rubio Arroyo

1er. SUPLENTE: Dr. Víctor M. Coronado Bravo

2do. SUPLENTE: Dr. Ignacio H. Sánchez Flores

Sitio donde se desarrolló el tema: División de Estudios

Superiores de la Fac. de Química, UNAM.

Asesor del tema:


Dra. Rocío Pozas Horcasitas

Sustentante:


Lino Joel Reyes Trejó

A MIS PADRES.

A LA DRA. ROCIO POZAS H.

CON AFECTO Y AGRADECIMIENTO.

INDICE

	pag.
I.- INTRODUCCION.	1
II.- ANTECEDENTES.	3
III.- PARTE EXPERIMENTAL.	17
A).- SINTESIS Y PURIFICACION DE REACTIVOS.	
B).- DESARROLLO DE LA CINETICA DE REACCION.	
C).- CALCULOS.	
IV.- RESULTADOS Y DISCUSION.	32
V.- CONCLUSIONES.	41
VI.- BIBLIOGRAFIA.	42

I.- INTRODUCCION.

Cuando uno o más átomos de una o más moléculas experimentan desplazamientos relativamente grandes, las moléculas pueden no recuperar su estructura inicial, los átomos pueden adquirir nuevas configuraciones estables en nuevas moléculas y en este caso se ha efectuado una reacción química.

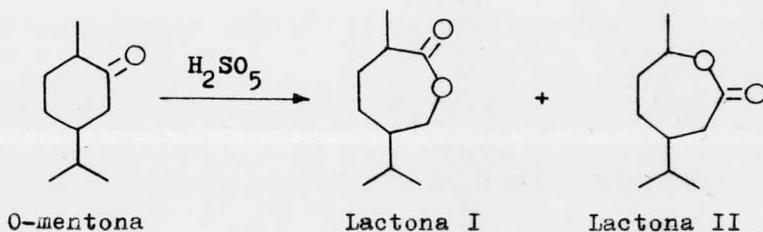
Para entender el mecanismo de una reacción química, se necesita conocer, en función del tiempo, la posición precisa de los átomos en las moléculas reactivas conforme se transformen en productos. Esta es una meta que casi nunca se logra completamente. Las técnicas de espectroscopía y difracción, mediante las cuales pueden ser determinadas las estructuras químicas no son muy apropiadas para seguir los cambios estructurales realizados durante las reacciones químicas. En consecuencia el conocimiento de los mecanismos de reacción tiene que basarse en evidencias indirectas. Los mecanismos se establecen si una amplia variedad de evidencias los apoyan, pero puede suceder que nuevos datos modifiquen u obliguen a descartar un mecanismo propuesto. Una de--

las evidencias utilizadas ampliamente, es el estudio cinético de la reacción, el cual aporta mucha información con respecto al mecanismo que sigue una reacción.

Este estudio tiene como propósito fundamental determinar el efecto del sustituyente en una cetona esteroi--dal en la reacción de Baeyer y Villiger, mediante datos de rapidez de reacción a una determinada temperatura, con el fin--de aportar información para elucidar el mecanismo de esta reacción.

II.- ANTECEDENTES.

La oxidación de cetonas con perácidos, reacción que lleva el nombre de sus autores, Baeyer y Villiger,¹ fué publicada en 1899, cuando cetonas como mentona, tetrahydro carbona y alcanfor fueron tratadas con ácido de Caro. Como se muestra en el ejemplo siguiente:



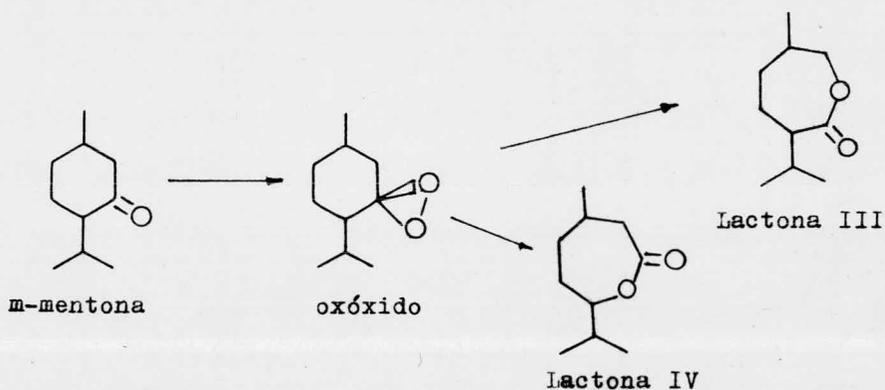
De entonces a la fecha se han estudiado condiciones de reacción y reactivos diversos que la hacen una reacción de gran aplicabilidad en síntesis orgánicas, estudios de degradación e incluso en análisis.

Se ha propuesto también, mecanismos de reacción que han sufrido modificaciones a medida que los datos acumulados y la interpretación de los mismos lo exigen.

Actualmente, muchos años después de los primeros informes, se discuten algunos aspectos de la reacción-

entre los que sobresale el mecanismo de la misma.

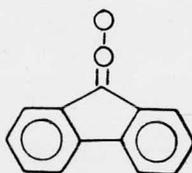
En la discusión que hacen de su reacción Baeyer y Villiger,¹ sugieren que el oxóido, participa como intermediario en la oxidación de mentonas a la lactona III o - la otra posibilidad, lactona IV.



La proposición de Baeyer y Villiger se apoya en la observación de que el peróxido de fluorenona V se transforma a la lactona correspondiente VI.



Posteriormente se descubrió que el llamado - peróxido de fluorenona no presenta la estructura V² y que -- sus propiedades están más de acuerdo con la estructura VII.- Invalidando el argumento en que se basaban los descubridores de la reacción.



VII

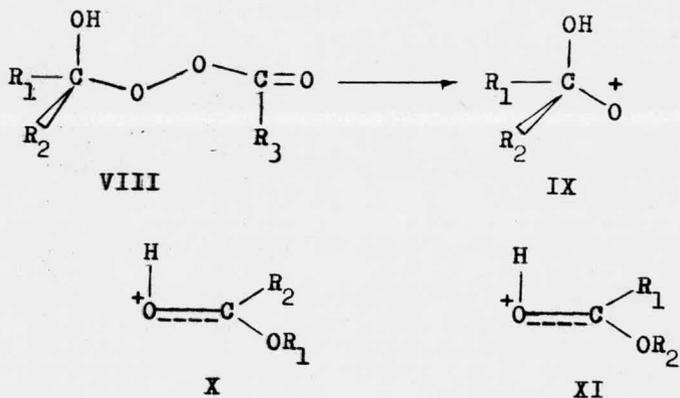
A partir de 1940, diversos autores sucesivamente aclaran algunos aspectos de la reacción, como la estereoquímica y su naturaleza iónica e intramolecular.³

La introducción de reactivos, como el ácido-trifluoro peracético plantea la posibilidad de una catálisis ácida de esta reacción.

Sobre los diversos aspectos de la reacción, - se encuentran los siguientes datos en la literatura química- algunos de los cuales pueden servir de base para discutir -- los diferentes fundamentos de la reacción.

Se acepta actualmente que la reacción de Bae

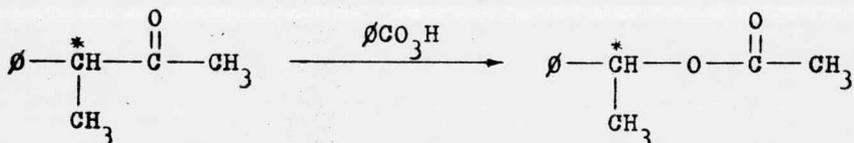
yer y Villiger,¹ es indiscutiblemente iónica, de acuerdo al -
 primer mecanismo con mayor aceptación que fué presentado por
 Criegie,⁴ en 1948, quien supuso que en la primera etapa se a-
 diciona el perácido para dar el intermediario VIII, que inme-
 diatamente dá el catión IX. En el cual se produce la transpo-
 sición de R₁ o R₂; después de la salida del R₃COO o al mismo
 tiempo que ésta se produce, para dar X y/o XI que a su vez, -
 dan los ésteres respectivos.



Una contribución muy importante al esclareci-
 miento del mecanismo, fué aportada por Doering y Dorfman,⁵ --
 quienes demostraron que el oxígeno del carbonilo del éster -
 final tiene su origen en el carbonilo de la cetona. Usaron -

para este fin benzofenona marcada en el carbonilo con el isótopo 18 del oxígeno. El benzoato de fenilo resultante de la oxidación con ácido perbenzoico contenía ese isótopo, esta evidencia cuestiona algo, la formación de los oxóidos antes mencionados pues su carbonilo podría proceder de cualquiera de los dos oxígenos.

Posteriormente, Mislow y Brener⁶ ponen de manifiesto algunos aspectos de la naturaleza de la migración.- Ellos usaron α -fenil-metil-cetona ópticamente activa para la reacción y encontraron un producto con retención completa de la configuración.



Retención completa
de la configuración

El hecho de que la migración proceda con retención de la configuración, excluye la suposición de que el intermediario sea un ión carbonilo que daría origen a la race mización y plantea la posibilidad de una transposición intramolecular.

Cuando la reacción se lleva al cabo en ceto

nas asimétricas se encuentra además, que existe cierta preferencia migratoria de algunos grupos sobre otros. Hawthorne, - Emmons y McCallum⁷ encontraron que un grupo fenilo migra de preferencia sobre un carbono primario (excepto bencilo). Por otra parte, pudieron establecer que la capacidad migratoria está en el orden de: carbono terciario > secundario > primario > metilo. En la última columna de la tabla I, puede notarse una preferencia de migración definida del grupo fenilo sobre los alcohilos, metilo, etilo, propilo y neopentilo.

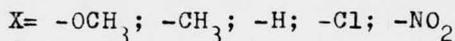
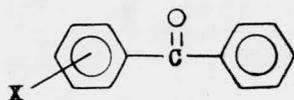
T A B L A I

Oxidación de alquil fenil cetonas con ácido trifluoro peracético.

Sustituyente R C_6H_5COR	% de éster en el producto $RCOOC_6H_5$	-- C_6H_5COOR	% de rend. total	Relación de la capacidad migra- toria al fenilo.
Metilo	90	desprec.	90	muy pequeña
Etilo	87	6	93	7×10^{-2}
Propilo	85	6	91	7×10^{-2}
Isopropilo	33	63	99	1.9
Ciclohexilo	25	75	100	2.0
Ciclopentilo	44	48	92	1.1
Bencilo	39	51	90	1.3
Neopentilo	84	9	93	1×10^{-2}
Ter-butilo	2	77	79	39
I-apocanfilo	2.5	97.5	100	39

En el caso de I-apocanfilo y del terbutilo, ambos son terciarios, pero el primero de éstos, no puede formar un ión carbonio; lo que va en apoyo a las observaciones de Mislow y Brener.

Doering y Speers⁸ encontraron que cuando la reacción se lleva a cabo sobre benzofenonas sustituidas, el orden de preferencia migratoria es : $CH_3O \rightarrow CH_3 \rightarrow H \rightarrow \dots$
 $Cl \rightarrow NO_2 \dots$



Este tipo de comportamiento es el que se espera para una transposición concertada y también coincide con el orden observado en otras migraciones de átomos deficientes en electrones⁹. Para este tipo de compuestos, también se observa que los derivados sustituidos en orto migran menos fácilmente que sus análogos para sustituidos¹⁰. Esta observación no implica la participación de un efecto estérico importante, ya que, como se vé en la tabla II, dentro de la serie de los derivados sustituidos en orto, algunos migran más fácilmente que el fenilo mismo, y otros lo hacen con más dificultad, dependiendo solo de su efecto electrónico.

Por otra parte Friess y Soloway¹¹ determinaron los parámetros de activación de la reacción entre la acetofenona sustituida con diferentes grupos, y ácido perbenzoico (tabla III).

T A B L A II

Reacción de benzofenonas Orto-sustituidas con ácido peroxi-acético.

Cetona R	R-COR' R'	Rendimiento	
		RCOOR'	R'COOR
C ₆ H ₅ -	o-ClC ₆ H ₅ -	-	71
p-ClC ₆ H ₅ -	o-ClC ₆ H ₅ -	-	80
C ₆ H ₅ -	o-CH ₃ C ₆ H ₅	12	38
C ₆ H ₅ -	o-CH ₃ OC ₆ H ₅	82	-

T A B L A III

Parámetros de activación de la acetofenona con varios sustituyentes en el anillo bencénico.

Sustituyente	Eact.	$\frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$	$\Delta H \neq \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$	$\Delta G \neq \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$	$\Delta S \neq \frac{\text{Kcal}}{\text{mol}}$	
p-OCH ₃	11.4	± 0.3	10.8	± 0.3	23.7	-42
p-CH ₃	11.4	± 0.3	10.8	± 0.3	24.6	-44
m-OCH ₃	14.9	± 0.5	14.3	± 0.5	24.3	-23
p-Cl	15.0	± 0.3	14.4	± 0.3	25.6	-37
p-OAc	14.0	± 1.4	13.4	± 1.4	25.5	-40
m-Br	13.9	± 1.4	13.3	± 1.4	25.6	-40

Como se puede observar en la tabla III, las entropías de activación son negativas en todos los casos y presentan valor absoluto muy alto. Este hecho puede reflejar en algunos aspectos de la naturaleza del complejo activado entre los que podemos mencionar algunos de suma relevancia:

a) Una orientación muy bien definida de -- los átomos participantes en la formación del complejo activado.

b) El complejo activado debe ser muy rígido con respecto a los reactivos.

c) Existe una disminución en el número de partículas durante la formación del complejo activado.

Con lo enunciado anteriormente se puede -- postular un complejo activado cíclico el cual se tratará -- más adelante.

Palmer y Fry¹² llevaron a cabo la reacción de Baeyer y Villiger en cetonas sustituidas en las que el átomo de carbono del anillo aromático que migra, era ¹⁴C. -- Los autores observaron un efecto isotópico, con lo que apoyan la suposición de que el paso determinante de la velocidad de la reacción, sea precisamente el de la migración, ya

que si lo fuera otra etapa, no debería observarse dicho efecto.

Los resultados se presentan en la tabla IV.

T A B L A IV

Rapidez y efecto isotópico de carbono ^{14}C en la oxidación de acetofenonas sustituidas en para con ácido meta cloroperbenzoico a 32°C .

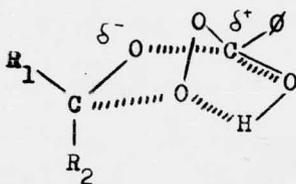
Sustituyente	$k \times 10^3$ $\text{l mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$	k^{12}/k^{14} éster	k^{12}/k^{14} cetona
$\text{CH}_3\text{O}-$	40.3	0.998	0.998
CH_3-	19.1	1.032	1.033
H-	4.53	1.048	1.048
Cl-	3.39	1.049	1.052
CN-	0.50	1.084	1.085

Sin embargo, el efecto isotópico observado es pequeño y según algunos autores¹³ no es conveniente sacar conclusiones a partir de estos datos cuyas diferencias pueden caer dentro del error experimental.

En este mismo trabajo Palmer y Fry encuentran una buena linealidad cuando trazan la ecuación de ---

Hammett usando σ^+ ($\rho = -1.36$), lo que indica que la reacción se acelera con grupos donadores de electrones y la buena lineridad indica que no hay cambio de mecanismo de reacción - con un cambio de sustituyente.

En 1969 Cetina¹⁴ de acuerdo con los resulta dos obtenidos postula como intermediario la estructura si-- guiente:

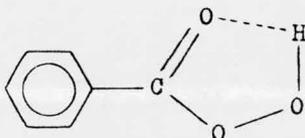


Con respecto a la reacción, este intermedia rio justifica los siguientes aspectos:

- a) El orden observado para la reacción.
- b) Los parámetros de activación encontrados dado que existe una disminución de partículas cuando los -- reactivos forman el complejo activado. En este caso se tra ta de una reacción bimolecular que disminuye los grados de libertad en el estado activado.
- c) El complejo es cíclico.
- d) La aproximación de las moléculas reacti-

vas cuando se inicia la interacción que dá origen al complejo activado, debe tener una orientación bien definida tanto por el dipolo eléctrico existente en ambos reactivos como - probablemente por el factor estérico.

Por otra parte, la formación del intermedio también encuentra apoyo en el hecho de que se ha detectado la existencia de un puente de hidrógeno en los perácidos mismos¹⁵, que para el caso de los ácidos perbenzoicos puede representarse como lo siguiente:



En esta manera, el perácido tiene la geometría requerida para la formación del complejo activado que propone Cetina.

Por último, diversos autores^{16,17,18}, estudiaron la cinética de la reacción y encontraron que para la mayoría de las cetonas se observa una cinética de segundo orden, siendo de primer orden con respecto al perácido y de primer orden con respecto a la cetona, aunque se ha observa

do una catálisis ácida, los resultados están aún en discusión. Para reacciones con ácidos peroxibenzoicos o peracéticos los cambios en la acidez son pequeños y la expresión cinética de la reacción se puede expresar como:

$$\text{vel.} = k [\text{cetona}] [\text{perácido}]$$

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

El cloroformo utilizado como disolvente fué de pureza grado espectro (Merck), verificada por cromatografía en fase vapor usando un cromatógrafo Perkin-Elmer modelo 3920.

La pureza de los compuestos empleados se pudo conocer tanto por la comparación de sus constantes físicas con las reportadas en la literatura, como por cromatografía en capa fina usando gel de sílice como fase estacionaria. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se corrigieron.

Los espectros de IR fueron determinados en espectrofotómetros Perkin-Elmer 337 y 521 ambos de rejilla y doble haz, en pastilla de KBr.

El baño a temperatura constante fué un GCA/Precision Scientific, obteniéndose variaciones de $\pm 0.04^{\circ}\text{C}$.

A).- Síntesis y purificación de reactivos.

Yoduro de potasio.- Fué de grado reactivo analítico (Merck) y dió prueba negativa para yodo libre usándose sin purificación posterior.

Tiosulfato de sodio.- La reacción es seguida por yodometría y las soluciones de tiosulfato que se emplearon fueron preparadas mediante técnicas previamente descritas¹⁹.

Acido meta cloro perbenzoico.- El perácido- empleado en la determinación de la cinética de la reacción, fué de origen comercial (Aldrich Chemical Corp.) de pureza 85%.

3 β -Acetoxi-5 α -coleston-6ona.- Fué preparada a partir de colesterol mediante la técnica de Shoppee²⁰.

Se agregó 50 g de colesterol comercial ---- (0.129 moles) a una mezcla de 50 ml de piridina y 75 ml de anhídrido acético, contenida en un matraz tapado de 500 ml. La mezcla fué calentada en un baño de vapor por espacio de una hora. La solución se vertió en agua con hielo, se filtró y lavó con agua hasta eliminar la piridina. El acetato de colesterilo obtenido se recristalizó de metanol y después de éter-metanol hasta punto de fusión de 115°C. (Rendimiento 30 g).

Se adicionó 20 g de acetato de colesterilo- (0.05 moles) finamente pulverizado (pf = 115°C) a 300 ml de

HNO_3 ($\rho = 1.42$) agitando rápidamente a 20°C agregándose 2 g de KNO_2 pulverizado, desprendiéndose óxidos de nitrógeno y simultáneamente, el acetato de colesterilo se transformó en un material floculento. La agitación se continuó por espacio de una hora, eliminando el ácido por filtración sobre vidrio poroso y el precipitado se lavó con una gran cantidad de agua y después fué puesto en un desecador al vacío.

El acetato de 6-nitro colesterilo formado, se recristalizó de etanol, formando agujas de $\text{pf} = 103^\circ\text{C}$ --- (rendimiento 21 g).

Se disolvieron 20 g de acetato de 6-nitro-colesterilo en 400 ml de ácido acético glacial con agitación. Esta solución se diluyó con 40 ml de agua y se agregaron 40 g de Zn en polvo en pequeñas porciones durante 4 horas. Después que la reacción exotérmica inicial disminuyó, la suspensión se calentó a reflujo durante el tiempo de reacción restante (3.5 horas). La solución se filtró y el residuo se lavó con dos porciones de 25 ml de ácido acético. El filtrado se diluyó con 400 ml de agua fría, precipitándose el acetato de colestano-6-ona el cual fué colectado por filtración y se recristalizó de etanol. $\text{Pf} = 128$, (rend. 15 g)

3β -ol- 5α -coleston-6-ona²⁰ .- 15 g (0.034 moles) del producto anterior se disolvieron en 200 ml de etanol y se agregaron 60 ml de HCl concentrado calentando a reflujo la suspensión resultante por espacio de una hora. - La suspensión se enfrió a 5°C y filtró, lavando el producto con dos porciones de 50 ml de etanol frío al 70%. Se recristalizó el producto de metanol. Pf= $140-141^{\circ}\text{C}$ (rend. 12 g).

Posteriormente se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice hasta obtener un producto de pf= $142-143^{\circ}\text{C}$ que presenta una sola mancha en la placa de cromatografía en capa fina.

5α -coleston-6-ona^{21,22} .- Se agregó 0.86 g de Hidruro de litio y aluminio a 2 g (0.004 moles) de tosilato de 3β ol- 5α -coleston-6-ona de pf= $179-180^{\circ}\text{C}$ disueltos en 30 ml de éter en un matraz de bola de una boca equipado con un refrigerante en posición de reflujo y trampa de humedad. Hirviéndose a reflujo durante 7 horas. Se agregó agua y después ácido sulfúrico diluido. Se separó la fase eterea y la acuosa, juntándose todas las fracciones etereas, lavando se con agua y se arrastraron con vapor para eliminar el tiofenol. El residuo se extrajo con éter, secándose con Na_2SO_4

anhidro y se eliminó el éter en un rotavapor. Rendimiento - de 93%.

El producto crudo de la reacción anterior - (1.358 g) y 0.516 g de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, fueron disueltos en 5-ml de ácido acético, calentandose la mezcla en un baño marí a durante 10 minutos. La solución se dejó enfriar, se precipitó el producto con agua, se filtró y lavó con metanol frío, resultando un polvo blanco (1.05 g) el cual se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice. Después se recristalizó de metanol, pf= 97-98°C.

3β -cloro- 5α -colestano-6-ona²³ .- 0.5 g de icolestanona (1.3×10^{-3} moles) de pf= 97-98°C se disolvieron en 20 ml de ácido acético glacial, se agregaron 5 ml de HCl concentrado, dejandose reaccionar 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el residuo se extrajo con éter. Después de evaporar el éter se recristalizó de metanol resultando unas agujas finas de pf= - 131-132°C.

3β -bromo- 5α -colestano-6-ona.- Se preparó mediante el método de Ladenburg²⁴ similar al de la síntesis - de 3β -cloro- 5α -colestano-6-ona.

A una solución de 0.1 g de i-colestan-6-ona en ácido acético, se agregó 1 ml de una solución de 34% de HBr acuoso. Después de 10 horas de reacción a temperatura ambiente se separó una pasta blanca insoluble en el medio de reacción, la cual fué separada por filtración y recristalizada de metanol. Pf = 123-124, rendimiento de 96.3%.

3 α -cloro-5 α -colestan-6-ona.- Fué obtenida esta cetona por el método de Shoppee²⁵.

Se agregaron 6 g de PCl₅ en pequeñas porciones, durante 30 minutos a una solución de 3 g de 3 β -ol-5 α -colestan-6-ona en 75 ml de cloroformo puro (secado sobre pentóxido de fósforo) a 0°C y conteniendo en suspensión 2.3 g de CaCO₃. Después de ser agitada la mezcla a 20°C durante toda la noche, vertida en agua y extraída con éter, el extracto se lavó con agua, con solución de carbonato de sodio 2N y nuevamente con agua, después fué secado y evaporado. Obteniéndose un rendimiento de 63%. Recristalizado de acetona se obtuvo cristales de pf = 181°C.

3 β -triclouro acetato-5 α -colestan-6-ona.- Se disolvieron 5 g de 3 β -ol-5 α -colestan-6-ona en 40 ml de benceno agregándose después 2.5 g de ácido trifluoroacético. --

La mezcla se hirvió a reflujo durante 4 horas con una trampa de Dean-Stark. Se enfrió y lavó con bicarbonato al 10% y agua, secando después con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el benceno. El producto fué recristalizado de etanol dando agujas finas de $pf = 190-191^{\circ}C$, con rendimiento de 2.5 g .

3β -pivalato- 5α -coleston-6-ona.- A 3 g (0.00616 moles) de 3β -ol- 5α -coleston-6-ona disueltos en 10 ml de piridina anhidra se adicionaron en frío 8.5 g (0.071 moles) de cloruro de pivaloilo (p. eb. = $82-92^{\circ}C$). Dejandose durante 18 horas a $-10^{\circ}C$. Se vertió en agua y extrajo con cloroformo, se lavó con solución de HCl al 5% y después con bicarbonato al 5%. Posteriormente se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el cloroformo. El residuo fué disuelto en pentano y filtrado en alúmina F-20. Se recristalizó de hexano. $Pf = 164-165$. (Rendimiento = 86%.

B).- Desarrollo de la cinética de reacción²⁶

Considerando el hecho de que el perácido es un oxidante, se puede conocer la cantidad de éste, presente en cada instante de la reacción, mediante una titulación de óxido-reducción.



El yodo que se libera se titula con tio sulfato de sodio usando agitación vigorosa. Cuando la solución está casi libre de yodo, se agregan 5 ml de solución de almidón para determinar el punto final.

Teniendo un baño a temperatura constante, se realizan los siguientes pasos:

Se pesa la cetona en un matraz aforado de 50 ml, seco y previamente tarado. El peso de la cetona debe ser tal, que la concentración final de ésta en la solución sea aproximadamente 0.015 M.

En otro matraz aforado de 50 ml igualmente seco y tarado se pesa una cantidad aproximada de ácido meta cloroperbenzoico tal que la relación de concentraciones per ácido a cetona en el matraz de reacción, sea de 1.5 aproximadamente.

Se agrega cloroformo a la misma temperatura hasta un poco antes de la marca de aforo del matraz y se coloca en el baño a temperatura constante.

Se preparan matraces erlenmeyer de 250 ml, con 100 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico 1:10.

A la temperatura del baño se completa el aforo del matraz que contiene el ácido. Se toman 20 ml de solución, recogién dose en un matraz aforado de 50 ml, completando el volumen hasta el aforo. De este matraz se extraen 3 alícuotas de 5 ml para determinar la concentración del perácido antes de empezar la reacción. Cada alícuota se transfiere a un matraz erlenmeyer de 250 ml de los previamente preparados con agua y ácido sulfúrico y se adiciona aproximadamente 1 g de yoduro de potasio. El perácido se valora por titulación del yodo liberado. Se promedian los valores obtenidos para determinar la concentración de perácido.

El volumen restante del matraz que contiene al perácido dentro del baño se adiciona al matraz que contiene a la cetona y se afora rápidamente con cloroformo a la temperatura del baño, agitándolo y tomando una alícuota de 5 ml para titular el perácido (título a tiempo cero). De este último matraz se toman muestras cada cierto período de tiempo adecuado a la velocidad de reacción.

C).- Cálculos.

La expresión de velocidad integrada para --
una reacción de segundo orden es:

$$\log \frac{(b-x)}{(a-x)} = \frac{b-a}{2.303} kt + \log \frac{b}{a}$$

en la cual:

k = constante de velocidad de la reacción.

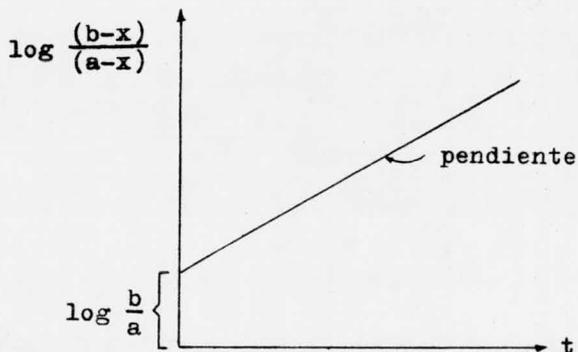
a = concentración de la cetona a tiempo cero.

b = concentración del perácido a tiempo cero.

$a-x$ = concentración de la cetona al tiempo t .

$b-x$ = concentración del perácido al tiempo t .

Con los datos experimentales se puede obtener una recta, trazando $\log \frac{(b-x)}{(a-x)}$ ante el tiempo:



la pendiente de la recta es $\frac{b-a}{2.303} k$ de donde puede calcular _____

se la constante de rapidez de la reacción k .

Para obtener la mejor ecuación de la recta, se utilizó el método de mínimos cuadrados.

Todos los cálculos fueron realizados en una computadora B-6700 del Centro de Servicios de Cómputo de la UNAM, con el programa proporcionado por el Dr. Manuel F. Rubio A. a quién agradezco su colaboración.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla VI. En todos los casos el coeficiente de correlación-fué superior a 0.99.

Un ejemplo de los cálculos efectuados para encontrar la constante de rapidez de la reacción se muestra a continuación:

Oxidación de 3 β -acetoxi-5 α -coleston-6-ona - con ácido meta cloroperbenzoico a 20°C.

Datos: Fecha: 9 de noviembre de 1977. No. reacción: 3

	Sustancia	Perácido
peso	32.2000	25.6054
tara	<u>31.8660</u>	<u>25.2188</u>
neto	0.3340 g	0.3866 g

Peso molecular de la cetona: 444.67

Normalidad del tiosulfato: 0.0050 N

Título del perácido: 30.00, 29.95, 30.00, 30.00 ml

Título promedio: 30.00 ml

Título a tiempo cero: 44.95 ml

Título de las muestras:

No.	1	2	3	4	5	6	7	8
t(min.)	896	1280	2160	2721	3826	5061	6416	7176
Título	44.00	43.95	42.95	42.30	41.25	40.40	39.30	38.65

Cálculos:

a' = concentración inicial de cetona

$$a' = \frac{\text{peso (g)}}{\text{P.M.}} \times \frac{1000}{50} = \frac{(0.3340)(20)}{444.67} = 0.0150 \text{ mol l}^{-1}$$

b' = concentración inicial de perácido

$$b' = (1.5) (\text{tit. prom.}) \frac{N}{10} = 0.0228 \text{ mol l}^{-1}$$

b = concentración de perácido en el tiempo cero de la reacción.

$$b = (\text{tit. t. cero}) \frac{N}{10} = 0.0227 \text{ mol l}^{-1}$$

$$b' - b = \text{moles de perácido consumido al preparar la reacción} \\ = 0.0001$$

a = concentración de la cetona en el tiempo cero

$$a = a' - (b' - b) = 0.01499 \text{ mol l}^{-1}$$

$$b-a = 0.00777 \text{ mol l}^{-1}$$

$$a/b = 0.6587$$

$$2.303/(b-a) = 296.3917 \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$b-x$ = concentración del perácido en el tiempo $t = (V_t) \left(\frac{N}{10} \right)$

$a-x$ = concentración de la cetona en el tiempo $t =$

$$(b-x) - (b-a)$$

El programa de mínimos cuadrados se alimenta con los datos siguientes:

$$X = \text{tiempo}$$

$$Y = \log \frac{(b-x)}{(a-x)}$$

donde la pendiente es $k \frac{(b-a)}{2.303}$. Ver tabla V y figura 1.

TABLA V. Reacción 3. Determinación de la constante de velocidad de β -acetato- 5α -coleston-6-ona a 20°C .

#	t (min.)	ml.	(b-x) $\times 10^{-1}$	(a-x) $\times 10^{-1}$	$\frac{(b-x)}{(a-x)}$	$\frac{a(b-x)}{b(a-x)}$ $\times 10$	$\frac{2.303}{t(b-a)}$ $\times 10^{-2}$	$\frac{\log \frac{a(b-x)}{b(a-x)}}{\times 10^{-2}}$	$k \times 10^4$	%
1	896	44.00	0.2228	0.1451	0.1535	0.1011	0.5513	0.4885	0.2693	3.20
2	1280	43.55	0.2206	0.1429	0.1544	0.1017	0.3859	0.7294	0.2815	4.72
3	2106	42.95	0.2175	0.1398	0.1556	0.1025	0.2346	1.0606	0.2488	6.75
4	2721	42.30	0.2142	0.1365	0.1569	0.1034	0.1815	1.4330	0.2602	8.95
5	3826	41.25	0.2889	0.1312	0.1592	0.1049	0.1291	2.0667	0.2668	12.50
6	5061	40.40	0.2046	0.1269	0.1612	0.1062	0.0976	2.6111	0.2548	15.37
7	6416	39.30	0.1990	0.1213	0.1640	0.1080	0.0770	3.3617	0.2588	19.08
8	7177	38.65	0.1958	0.1181	0.1658	0.1092	0.0688	3.8319	0.2638	21.28

Pendiente $k_{\text{mCuad}} = 0.8763 \times 10^{-7}$

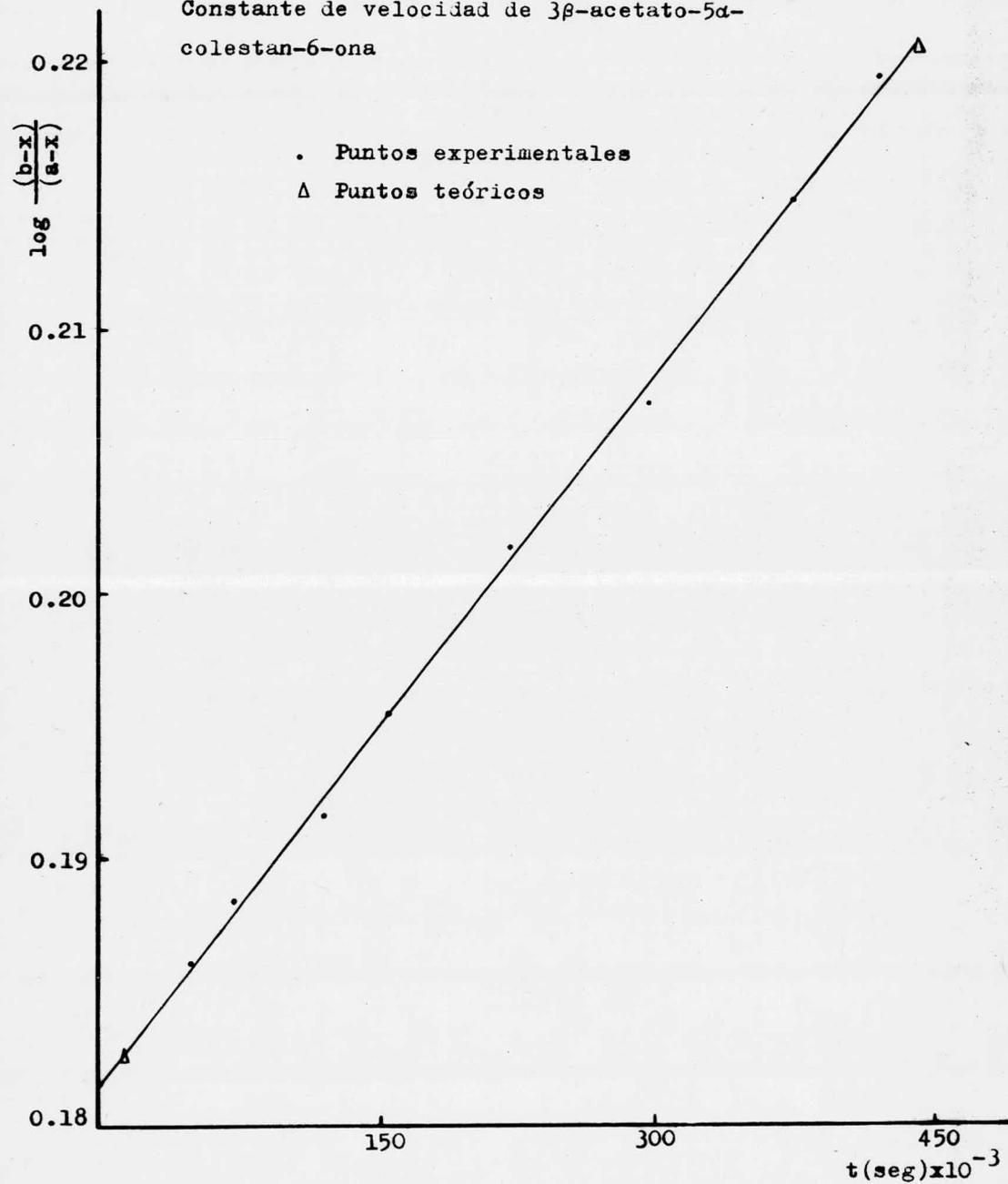
Ordenada al orig. = 0.1814

Coef. correlación = 0.999

$k_{\text{mCuad}} = 2.597 \times 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1} \text{ seg.}^{-1}$

$k_{\text{prom.}} = 2.630 \times 10^{-5} \text{ l.mol}^{-1} \text{ seg.}^{-1}$

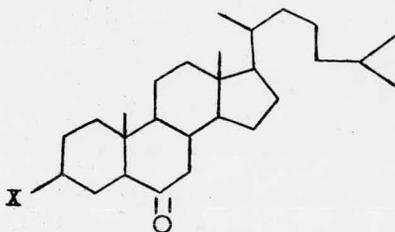
Figura 1. Reacción 3. Determinación de la Constante de velocidad de 3β -acetato- 5α -coleston-6-ona



IV.- RESULTADOS Y DISCUSION.

En este trabajo se determinó la constante de rapidez para la reacción de Baeyer-Villiger de ácido meta cloro perbenzoico a 20°C con las siguientes cetonas:

X = H



3 β -CH₃COO-

3 β -(Cl)₃CCOO-

3 β -(CH₃)₃CCOO-

3 β -Cl-

3 β -Br-

3 α -Cl-

3 β -OH-

usando cloroformo como disolvente.

En todos los casos la reacción se llevó hasta un 20 o 25 por ciento, ya que se observó que a porcentajes mayores, se presentan desviaciones a la ecuación cinética de segundo orden que se utiliza para determinar las constantes de rapidez. Los resultados se presentan en la tabla VI.

Se determinó también la constante de rapidez para la reacción de descomposición del ácido meta cloro perbenzoico, la cual resultó ser de $1.13 \times 10^{-7} \text{ seg}^{-1}$. Si consideramos que este valor es pequeño comparado con los valo-

res de las constantes de rapidez de reacción de la tabla VI no se hace necesario corregir la ecuación integrada que se usó para medir la cinética y con mayor razón en el intervalo de 20-25%.

T A B L A VI

No.	cetona	$k \times 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$
1.-	5 α -colestán-6-ona	4.42
2.-	3 β -acetato-5 α -colestán-6-ona	2.65
3.-	3 β -tricloro acetato-5 α -colestán-6-ona	1.33
4.-	3 β -trimetil acetato-5 α -colestán-6-ona	5.28
5.-	3 β -cloro-5 α -colestán-6-ona	4.20
6.-	3 β -bromo-5 α -colestán-6-ona	1.94
7.-	3 α -cloro-5 α -colestán-6-ona	2.20
8.-	3 β -hidroxi-5 α -colestán-6-ona	2.58

De la tabla VI se puede observar que el valor de la constante de rapidez para el compuesto 1, es mayor que la de cualquiera de los demás derivados de éste, a excepción del caso en el cual el sustituyente es 3 β -trimetil acetato.

Como es sabido, el pKa de los ácidos carboxílicos está directamente relacionado con la capacidad atrayente o donadora de electrones del grupo unido al carboxilo,

así, los grupos atrayentes de electrones provocan una disminución del pKa, mientras que los grupos donadores lo incrementan.

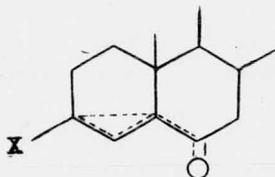
En la tabla VII se muestra las constantes de rapidez de los compuestos 2, 3, y 4, así como los pKa de los respectivos ácidos carboxílicos de los sustituyentes, de dicha tabla se observa que la constante de rapidez y el pKa, decrecen en el mismo orden, por lo cual parece adecuado postular una variación de la constante de rapidez y el efecto del sustituyente.

T A B L A VII

R	$k \times 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$	pKa
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO-}$	5.28	5.05
$\text{CH}_3\text{COO-}$	2.65	4.80
$\text{Cl}_3\text{CCOO-}$	1.33	0.65

De lo anterior se deduce que el efecto inductivo de los diferentes grupos sustituyentes en la posición 3, afecta la rapidez de reacción (los grupos fuertemente atrayentes la retardan y los grupos donadores la aceleran, ver capítulo II). Es posible pensar que este efecto se

transmita tanto al través de las cuatro uniones que separan al grupo sustituyente, del centro de reacción, como al través del campo²⁷.



En el modelo molecular de la cetona puede verse que la unión C_5-C_6 queda lo suficientemente cerca del C_3 como para que sea posible una transmisión de los efectos tanto inductivo como de otra naturaleza al través del campo.

Por otra parte comparando los valores de k para los compuestos 1, 2, 3 y 4, se observa que 1 reacciona más rápidamente que 2, lo cual se puede atribuir al efecto inductivo negativo del CH_3COO- unido directamente al C_3 en el compuesto 2. En el caso del compuesto 3, el efecto inductivo negativo de los tres átomos de cloro en la molécula, incrementa notablemente el efecto atrayente de electrones del grupo tricloro acetato, disminuyendo la constante de rapidez de reacción con respecto a 2. En el compuesto 4, la -

sustitución de los tres hidrógenos del acetato por los tres grupos metilo donadores de electrones, incrementa grandemente la rapidez de la reacción y la constante de rapidez no solo es mayor que la del compuesto 2 sino que también que la del compuesto de referencia 1.

Con respecto a las constantes de rapidez de los compuestos 5, 6, 7, 8, se pueden interpretar los resultados tanto en función de la electronegatividad de los átomos sustituyentes en el C_3 como en función de las distancias C_3-X . La tabla VIII muestra los valores respectivos de electronegatividades y distancias.

T A B L A VIII

Grupo X	Electroneg. de X	Distancia (C-X)	Radio de Van der Walls
OH	3.5	1.43	1.4
Cl	3.0	1.77	1.8
Br	2.8	1.91	2.0

Si comparamos la constante de rapidez de 5- ($3\beta\text{Cl-}$) con la del compuesto 6 ($3\beta\text{Br-}$), se vé que no obstante la mayor electronegatividad del cloro, la rapidez para -

el compuesto bromado es menor, contrariamente a lo que se espera, con base únicamente en el efecto inductivo. Los productos de la reacción implican la ruptura de un enlace C-C y la formación de un enlace C-O mediante la migración intramolecular de un grupo hidrocarbonado. La migración del grupo se lleva al cabo hacia un átomo de oxígeno deficiente en electrones. Los grupos más capaces de estabilizar una carga positiva, serán los que migren más fácilmente.

Para interpretar el hecho de que la rapidez del compuesto 5 (3 β -cloro-) sea casi la misma que la del compuesto 1 (5 α -coleston-6-ona), es necesario aducir que algún efecto se oponga al inductivo del cloro. Quizás sea necesario implicar a los electrones no compartidos del cloro, haciéndolo capaz de estabilizar al grupo que migra.

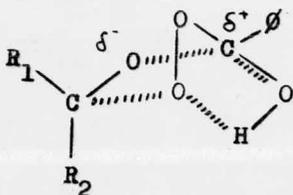
Para el caso del compuesto 6 el átomo de --bromo, mas grande y lejano, no puede participar tan efectivamente en la estabilización del grupo que migra, dejándose sentir el efecto inductivo en mayor grado, lo que se refleja en una disminución de la constante de rapidez respecto a la del compuesto de referencia. Para excluir la participación de los electrones no compartidos del bromo debe pensar

se que el mayor volumen de los orbitales y las diferencias de energía entre las de dicho bromo y las del carbono restringen la participación mencionada. El efecto inductivo sería predominante en este caso.

Para el compuesto 7 en el que se tiene el cloro en la posición 3α axial, la geometría de la molécula impide que la participación de los electrones no compartidos del átomo de cloro sea tan efectiva para oponerse al efecto inductivo como lo es en el caso de tener la posición 3β ecuatorial y, en consecuencia, la constante de rapidez de reacción del 3α cloro debe ser menor que la del compuesto 5 (3β cloro-). En efecto la constante de rapidez de reacción del 3α cloro es aproximadamente la mitad de la del compuesto 5. Cuando el sustituyente es el grupo oxhidrilo, en la posición 3β (ecuatorial), o sea, el compuesto 8, la velocidad de reacción es menor que la del compuesto 5 (3β cloro). Esto puede explicarse con base en la mayor electronegatividad del grupo oxhidrilo, predominando en este caso el efecto inductivo sobre el de los electrones no compartidos. Este último efecto hace que la velocidad del compuesto 8 (3β -OH), sea mayor que la del derivado bromado (compuesto 6), aún --

cuando el átomo de bromo es menos electronegativo que el -- grupo oxhidrilo pero con una participación menor de los e-- lectrones no compartidos.

Si se construye un modelo molecular de los-- compuestos involucrados en la reacción usando el mecanismo-- que propone Cetina¹⁴, se observa que el menos impedido es -- aquél en el cual R_2 en el modelo de Cetina corresponde a C_5 en la molécula esteroidal y R_1 a C_7 . Este intermediario da--



ría lugar a que el grupo que migrara, fuera precisamente el C_5 , lo que está de acuerdo con lo reportado por M. S. Ahmad y colaboradores²⁶, quienes encontraron que la reacción llevada a cabo en 3β cloro y 3β bromo- 5α -colestano-6ona, forman la lactona correspondiente a la migración de C_5 y no encontraron la lactona que se originaría de la migración de C_7 entre los productos de la reacción.

Aunque en este trabajo no se investigaron --

los productos de la reacción, el estudio de M. S. Ahmad --- constituye un apoyo para postular que el carbono que migra es el carbono 5 y que además la migración debe ser tal que el grupo R_2 que está por debajo del plano del complejo propuesto por Cetina es el que más fácilmente migra al oxígeno deficiente de electrones.

V.- CONCLUSIONES.

Se determinaron las constantes de rapidez - para la reacción de Baeyer-Villiger de ocho diferentes 3β - 3α derivados de colestán-6-ona con ácido meta cloroperbenzoico a 20°C en cloroformo.

Los resultados obtenidos se interpretaron - en función de la capacidad donadora o atrayente de electrones del sustituyente y se propone que este efecto se transmite tanto al través de las uniones como al través de campo.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Baeyer, A. V. y Villiger, V., Ber. 32, 3625 (1899).
- 2.- Wittig, G. y Pieper, G., Ber. 73B, 295-7 (1940).
- 3.- Gallagher, T. F., J. Amer. Soc. 72, 882 (1950).
- 4.- Criegee, R. y Kaspar, R., Ann. 560, 127 (1948).
- 5.- Doering, W. E. y Dorfman, E., J. Amer. Chem. Soc. 75, 5595 (1953).
- 6.- Mislou, K. y Brenner, J. J. Amer. Chem. Soc. 75, 2319 (1953).
- 7.- Hawthorne, M. F., Emmons, W. D. y McCallum, K. S., J. Amer. Chem. Soc. 80, 6393 (1958).
- 8.- Doering, W. E. y Speers, L., J. Amer. Chem. Soc. 77, 2287 (1955).
- 9.- De Mayo, P. Molecular Rearrangements. Vol. I, pag. 462, Interscience Publishers. New York (1963).
- 10.- Saunders, Jr. W. H., J. Amer. Chem. Soc. 77, 4679 (1955).
- 11.- Friess, S. L. y Soloway, H., J. Amer. Chem. Soc. 73, 3968 (1951).
- 12.- Palmer, B. W. y Fry, A., J. Amer. Chem. Soc. 92, 2580 (1970).

- 13.- Cetina, R., Comunicación personal.
- 14.- Cetina, R. y Zawadzki, R., Bol. Inst. Quím. Nacl.
Autón. Méx. 21, 206 (1969).
Kwart, H., Chem. Comm. 335 (1967).
- 15.- Giguere, P. y Olmos, A., Can. J. Chem. 30, 821 (1951).
- 16.- Friess, S. L. y Pinson, Jr. R., J. Amer. Chem. Soc.
74, 1302 (1952).
- 17.- Friess, S. L. y Frankenburg, P. E., J. Amer. Chem.
Soc. 74, 2679 (1952).
- 18.- Hawtorne, M. F. y Emmons, W. D., J. Amer. Chem. Soc.
80, 6398 (1959).
- 19.- Flaschka, A., Barnard, Jr. A. J. y Sturrock, P. E.,
Química Analítica Cuantitativa, Vol. II, pag. 202
- 20.- Shoppee, C. W. y Summers, G. H. R., J. Chem. Soc. 74,
3361 (1952).
- 21.- Gaylor, N. G., Reduction with Complex Metal Hydrides.
Interscience Publishers Inc., New York (1956).
- 22.- Fieser, L. F., J. Amer. Chem. Soc. 75, 4391 (1953).
- 23.- Heilbron, I. M. y Hodges, J., J. Chem. Soc. 759
(1938).
- 24.- Ladenburg, K. y Chakravorty, P. H., J. Amer. Chem. Soc.

61, 3483 (1939).

- 25.- Shoppee, C. W. y Summers, G. H. R., J. Chem. Soc. 1786 (1952).
- 26.- Delgado, F. H., Parámetros Termodinámicos de Activación y Efectos de Sustituyente de la Reacción de Baeyer y Villiger, entre Ciclohexanona y Acidos Perbenzoicos Sustituidos Meta y Para. Tesis Profesional (Ingeniero Químico). Universidad Veracruzana (1972). Orizaba, Ver.
- 27.- a) Winstein, S. y Adams, R., J. Amer. Chem. Soc. 70, 838 (1948).
b) Winstein, S. y Schlesinger, A. H., J. Amer. Chem. Soc. 70, 3528 (1948).
- 28.- Ahmad, M. S. y Siddiqui, H. A., Indian J. Chem. 8, 786 (1970).