



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Química**

**"Síntesis y Cinética de Oxidación de Baeyer y Villiger  
con Acido M-Cloro Perbenzóico de Ciclohexanonas  
4-Alquil Sustituidas"**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA**

**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**

**Ma. Patricia Evelina Sánchez Sánchez.**

**México, D. F.**

**1982**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: Dra. Rocío Pozas Horcasitas.

VOCAL: Dra. Ma. de Jesús Cerecer Beltrán

SECRETARIO: Dr. Manuel P. Rubio Arroyo.

1er. SUPLENTE: M. en C. Rubén T. Sánchez Obregón.

2do. SUPLENTE: M. en C. Eduardo Guillermo Delgado Lamas.

Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Química Orgánica, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM en colaboración con el Instituto de Química, UNAM.

Asesor del tema: Dra. Rocío Pozas Horcasitas.



Supervisor técnico: Dra. Ma. de Jesús Cerecer Beltrán



Sustentante: Ma. Patricia Evelina Sánchez Sánchez.



ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL DEPARTAMENTO DE  
QUIMICA ORGANICA DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO DE LA FACULTAD DE QUIMICA UNAM, EN CO  
LABORACION CON EL INSTITUTO DE QUIMICA Y CON  
LA PARTICIPACION DE LAS DOCTORAS ROCIO POZAS  
HORCASITAS, MA. DE JESUS CERECER BELTRAN Y DEL  
QUIMICO LINO REYES TREJO.

**A Mis Padres:**

**Arnulfo Sánchez Barceinas**

**Gloria Sánchez de Sánchez**

**Con amor y agradecimiento por el cariño  
y apoyo que siempre me han dado.**

**A mis Hermanos:**

**Héctor y Luz María**

**Con cariño.**

**A las Dras. Rocío Pozas Horcasitas y Ma. de Jesús  
Cerecer Beltrán**

**Con afecto y agradecimiento por sus enseñanzas.**

**A todas las personas que de  
alguna forma colaboraron para  
la realización de esta tesis.**

**Al Q. Lino Reyes Trejo  
con agradecimiento.**

## INDICE

	Pág.
I.- INTRODUCCION.	1
II.- ANTECEDENTES.	3
A) Mecanismo de la Reacción	
B) Síntesis de Cetonas 4-Alquil Sustituidas.	
III.- PARTE EXPERIMENTAL.	21
A) Síntesis y Purificación de Reactivos.	
B) Desarrollo de la Cinética de Reacción.	
C) Cálculos.	
IV.- RESULTADOS Y DISCUSION	47
V.- CONCLUSIONES	53
VI.- BIBLIOGRAFIA	55

## I.- INTRODUCCION

Un mecanismo de reacción es la descripción hipotética de la forma en la que los materiales de partida se transforman en productos en una reacción dada. Esto implica conocer, como una función del tiempo, la posición precisa de los átomos de los reactivos a medida que se convierten en productos, la naturaleza de los intermediarios, la energía del proceso, y los cambios que ocurren durante la reacción. Esta es una meta que casi nunca se logra completamente. Las técnicas de espectroscopía y difracción, mediante las cuales pueden determinarse estructuras químicas, no son muy apropiadas para seguir los cambios estructurales realizados durante la reacción química dentro de un intervalo de  $10^{-13}$  a  $10^{-14}$  segundos aproximadamente, tiempo comparable con el requerido para una colisión molecular. En consecuencia, el conocimiento de los mecanismos de reacción tienen que basarse en evidencias indirectas.

Una de las evidencias más importantes es el estudio cinético de la reacción, a partir del cual se pueden descartar ciertos mecanismos o seleccionar entre mecanismos alternativos apropiados para la reacción, ya que a partir de los datos cinéticos se pueden aclarar muchos aspectos del curso de la reacción como son: cuántas partículas participan en la formación del complejo activado, los requerimientos energéticos del mismo, cual es el paso determinante de la velocidad de la reacción y también puede con

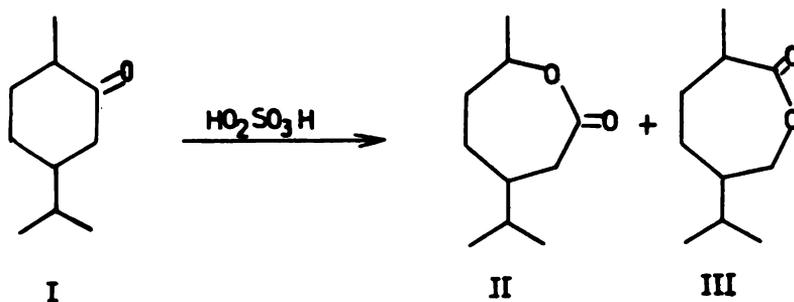
tribuir, entre otras cosas, a establecer algunas relaciones estructura-reactividad tan importante en el conocimiento íntimo de la reacción.

El objetivo primordial de este trabajo es determinar el efecto del sustituyente en la reacción de Baeyer-Villiger en la posición cuatro de las siguientes cetonas: ciclohexanona, 4-metil ciclohexanona, 4-etil ciclohexanona, 4-terbutil ciclohexanona, 4,4-dimetil ciclohexanona, 4,4-dietil ciclohexanona, espiro [5,5] undecan-3-ona y espiro [3,5] nonan-7-ona, que representan una serie de ciclohexanonas 4-alkil y 4,4-dialkil sustituidas en las que se pretende medir las diferencias de velocidad a una temperatura y, en su caso, poder distinguir cuando las diferencias se originan por variación de los efectos inductivos de los grupos sustituyentes o si procede de otros efectos. Para el caso de la espiro [5,5] undecan-3-ona parece ser un buen modelo de la ciclohexanona 4,4-dialkil sustituida conformacionalmente rígida, en la cual se podría evaluar efectos inductivos libres de efectos conformacionales y compararlos con los de aquellas cetonas 4,4-dialkil sustituidas que presentan una movilidad conformacional como son la 4,4-dimetil y la 4,4-dietil ciclohexanonas. Para estos dos últimos compuestos los efectos inductivos podrían actuar de manera diferente de acuerdo con algunos antecedentes<sup>49</sup> encontrados en la literatura.

## II.- ANTECEDENTES

### A.- Mecanismo de la Reacción.

La oxidación de una cetona, si se usa un perácido como agente oxidante, conduce a la formación de ésteres o lactonas. A esta reacción se le conoce como la oxidación de Baeyer y Villiger<sup>1</sup> quienes publicaron en 1899 la oxidación de cetonas alicíclicas como la mentona, alcanfor y la tetrahidrocarbona (I) con ácido de Caro (peroxomonosulfúrico) dando como resultado la formación de las lactonas II y III.



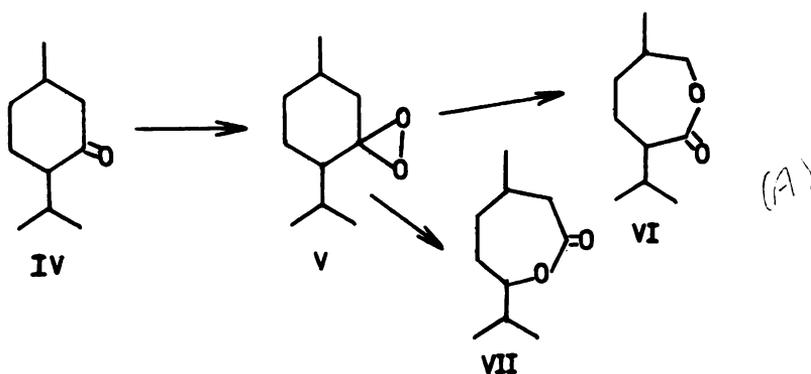
Estudios posteriores variando cetonas, oxidantes y condiciones de reacción han hecho que esta reacción sea de amplia aplicación.

Como esta reacción da rendimientos razonables y un amplio grado de selectividad se ha probado en todos los campos de la química orgánica, siendo de fundamental importancia en síntesis orgánica, en estudios de degrada-

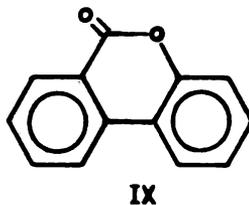
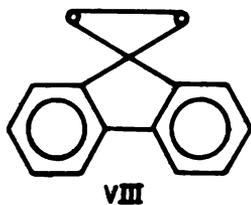
ción e incluso en análisis.

Desde el descubrimiento de la reacción a la fecha se han desarrollado una cantidad considerable de trabajos con el fin de elucidar el mecanismo de la misma.

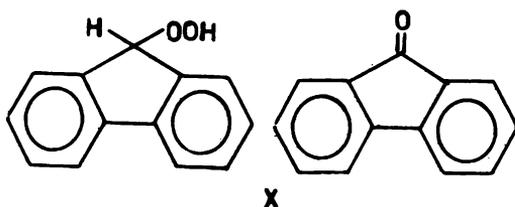
En su discusión de la reacción, Baeyer y Villiger sugieren que el oxórido (V) participa como intermediario en la oxidación de mentona (IV) a la lactona (VI) y (VII).



Este argumento se apoyaba en el hecho de que el peróxido de fluorenona formulada como (VIII) pasaba a la lactona (IX) por calentamiento.<sup>2</sup>



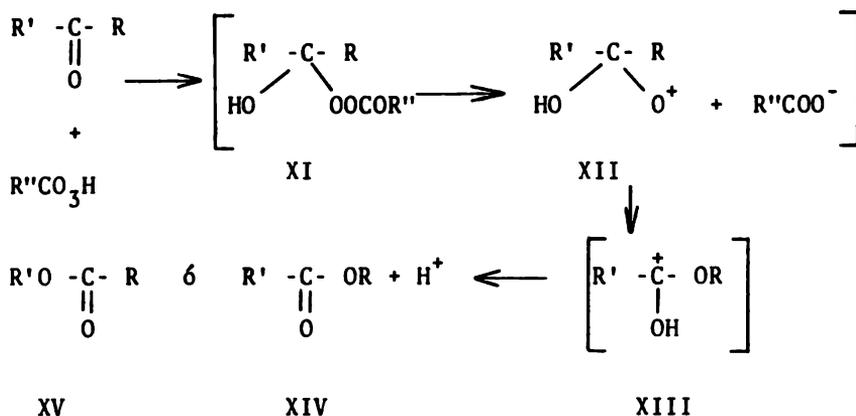
Pero actualmente existen evidencias<sup>3</sup> de que el peróxido de fluorenona es un complejo de fluorenona e hidropéroxido de fluorenona (con la estructura) (X), por lo que no hay evidencia de la existencia del oxóxido, lo que invalida la proposición de Baeyer y Villiger.



Actualmente todas las evidencias existentes están de acuerdo en que la reacción de Baeyer y Villiger es de carácter iónico.

El primer mecanismo de reacción aceptado fue el propuesto por Criegee<sup>4</sup> en 1948. Este mecanismo establece en primera instancia, que el peróxido se adiciona al grupo carbonilo produciendo un hidropéroxido (XI); éste se disocia para dar un ión deficiente en electrones (XII), el cual sufre una transposición con ruptura de una unión carbono-carbono para dar el carbocatión (XIII) que finalmente

se descompone para dar los ésteres (XIV) ó (XV).

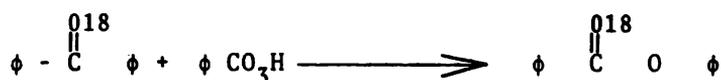


Originalmente Criegee sugirió que el intermediario era (XI) o uno de sus ácidos conjugados.

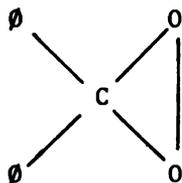
El intermediario (XI) nunca ha sido directamente observado en una reacción de transposición, pero se conocen estructuras<sup>5</sup> análogas para la adición de ácido peracético a aldehído. Sin embargo, no hay evidencias explícitas para un ión intermediario que tenga seis electrones y una carga positiva en el oxígeno. Por lo tanto, la secuencia de reacción puede tener lugar sin considerar a (XII) como intermediario si el paso de (XI) a (XII) y de (XII) a (XIII) es concertado.

Este mecanismo de reacción ha sido objeto de detalladas discusiones por un gran número de autores. Por ejem-

plo Doering y Dorfman<sup>6</sup> han proporcionado una evidencia que apoya el mecanismo propuesto por Criegee al demostrar que el oxígeno del éster tiene su origen en el carbonilo de la cetona. Ellos usaron para este fin benzofenona marcada en el carbonilo con el isótopo 18 del oxígeno. El benzoato de fenilo resultante contiene este isótopo en el oxígeno del carbonilo.



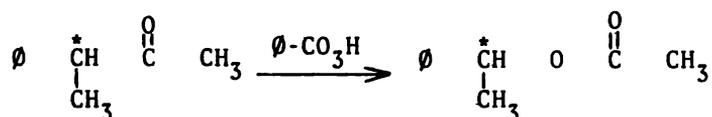
Con este experimento se eliminó por completo la participación de una especie simétrica como la siguiente;



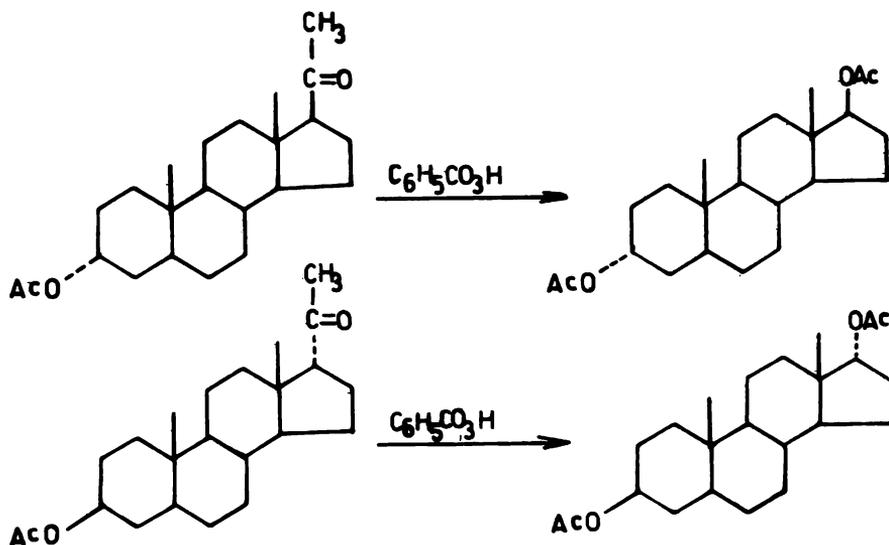
ya que teniendo dos oxígenos equivalentes se obtendría una distribución casi igual del isótopo entre el oxígeno del carbonilo y el del éster, ya que el oxígeno del carbonilo podría proceder de cualquiera de los dos oxígenos, en el intermediario por lo que esta evidencia elimina la formación del oxóido propuesto por Baeyer y Villiger.

Posteriormente los experimentos de Mislow y Brenner<sup>7</sup> ponen de manifiesto algunos aspectos de la naturaleza de la migración. Ellos usaron la  $\alpha$ -fenil metil cetona ópti-

camente activa para la reacción y encontraron un producto de reacción con retención completa de la configuración.



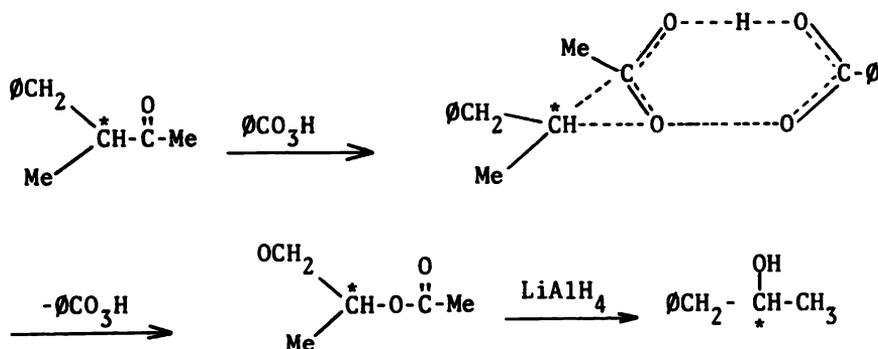
El hecho de que la migración proceda con retención completa de la configuración implica que la migración sea un proceso intramolecular y además, elimina la posibilidad de que se forme un ión carbonio ya que éste daría origen a la racemización. En apoyo a la conservación de la asimetría puede citarse el trabajo de Gallager y Kristshevsky<sup>8</sup> en esteroides en el cual también se hace evidente la conservación de la estereoquímica.



En un trabajo más reciente Kashinagi<sup>9</sup> y colaboradores usaron como modelo químico el compuesto ópticamente activo 3-metil-4-fenil-2 butanona y de la reacción de este compuesto con ácido perbenzoico obtienen solamente acetato de 1-fenil-2-propilo.

El tratamiento de este éster con  $\text{LiAlH}_4$  produjo 1-fenil-2-propanol ópticamente activo, con la misma configuración y con la misma pureza óptica del material de partida.

A partir de estos resultados los autores propusieron el siguiente intermediario para interpretar la estereoquímica de la reacción.



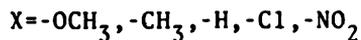
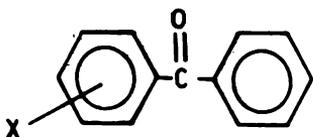
Se ha observado que la oxidación de cetonas asimétri-

cas producen dos ésteres isómeros. La aptitud migratoria relativa ha sido ampliamente estudiada<sup>10-17</sup> estableciendo el siguiente orden para dicha aptitud migratoria.

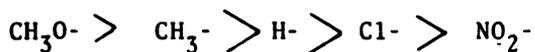
ter-alquil > ciclohexilo > sec-alquilo > bencilo > fenilo >

alquil-primario > ciclopropilo > metilo

Para el grupo fenilo sustituido en la posición para, Doering y Speers<sup>18</sup> encontraron en cetonas del tipo:



que el orden de migración es:



Este tipo de comportamiento es el que se esperaba para una transposición concertada y también coincide con el orden observado en otras migraciones de átomos deficientes en electrones.<sup>19</sup> Para este tipo de compuestos también se observan que los derivados sustituidos en orto<sup>20</sup> migran menos fácilmente que sus análogos para sustituidos.

Esta observación no implica la participación de un efecto estérico importante, ya que como se ve en la tabla I, 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 sólo de su efecto electrónico.

Tabla I. Reacción de benzofenonas orto-sustituidas con ácido peroxiacético.

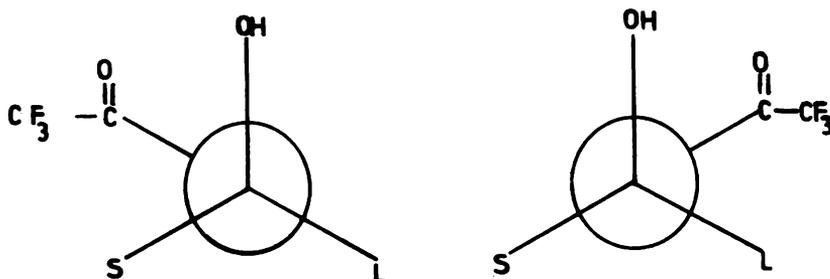
Cetonas R	R-COR' R'	Rendimiento	
		RCOOR'	R'COOR
$C_6H_5$	$o-ClC_6H_5$		71
$pClC_6H_5$	$o-ClC_6H_5-$		80
$C_6H_5-$	$o-CH_3C_6H_5-$	12	38
$C_6H_5$	$o-CH_3OC_6H_5-$	82	

De esta forma se puede pensar que de los dos posibles, el grupo que migra preferentemente es aquel capaz de estabilizar con más facilidad una carga positiva en el complejo activado.

Sin embargo, existen trabajos<sup>21-25,20</sup> en los que se demuestra que, además de los efectos electrónicos pueden tener una marcada influencia (y aún dominar) los efectos estéricos en los productos de reacción de la oxidación de Baeyer y Villiger. Así en el estudio de Winnik y Stouté<sup>26</sup> sobre efectos estéricos en la aptitud migratoria relativa de los grupos alquílicos, los autores reportaron

la oxidación de metil alquil cetonas y etil alquil cetonas con ácido permaleico (APM) y ácido trifluoroperacético (ATPA) observando que la sustitución en el carbono  $\beta$  de cetonas alquílicas con el grupo carbonilo en la posición 2 ó 3 causan pequeños cambios en la aptitud migratoria de alquilo con relación a metilo y etilo (Tabla II). El grado de migración alquílica aumenta regularmente al aumentar el volumen del grupo alquilo. Esto se observa tanto en las metil como en las etil alquil cetonas con los dos perácidos. La diferencia más grande es de un factor de 13.3 que se observa en la reacción de neopentil etil cetona con (ATPA).

Los autores sugieren un origen estérico a este cambio en la aptitud migratoria y consideran que el origen de este efecto puede verse si se emplean Proyecciones de Newman del intermediario de Criegee y se supone que la migración es antiperiplanar al grupo carboxilato que sale.



Además observaron que el (APM) es más selectivo que el (ATPA) en la oxidación de metil cetonas. Esta diferencia en su selectividad (3 a 4 veces) probablemente refleja un aumento en su sensibilidad a efectos electrónicos. Además a medida que aumenta el volumen del grupo alquilo la selectividad disminuye, lo que sugiere que los requerimientos electrónicos y los estéricos tienen efectos opuestos.

Tabla II. Migración de metilo para  $\text{RCOCH}_3$  y de etilo para  $\text{RCOC}_2\text{H}_5$

R	$\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$	R/ $\text{CH}_3$	APM	R/ $\text{CH}_3$	$\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ R/ $\text{C}_2\text{H}_5$	APM R/ $\text{C}_2\text{H}_5$
etilo	1.38% <sup>a</sup>	72 <sup>b</sup>	0.37% <sup>a</sup>	270 <sup>b</sup>		
propilo	0.69	150	0.22	450	1.75 <sup>d</sup>	1.89 <sup>d</sup>
butilo	0.78	130	0.25	400	1.56 1.6 <sup>e</sup>	2.13 1.7 <sup>e</sup>
pentilo	0.51	200	0.15	670	1.85 1.7 <sup>e</sup>	2.08 2.0 <sup>e</sup>
monilo	0.65	150	-c	-c	2.04	2.38
isobutilo	0.32	310	0.13	770	4.76 <sup>f</sup>	4.54 <sup>f</sup>
neopentilo	0.12	830	0.10	1000	13.3 <sup>g</sup>	11.9 <sup>g</sup>
bencilo	0.05	2000	0.05	2000	17.5 <sup>g</sup>	25.0

- a.- porción de migración de metilo.  
 b.- relación de aptitud migratoria alquilo/metilo.  
 c.- no pudo medirse debido a un intercambio parcial de éster.  
 d.- espectroscopía de masas.  
 e.- RMN 220 MHz.  
 f.- RMN 100 MHz.  
 g.- RMN 60 MHz.

Por otra parte es interesante hacer notar que las etil cetonas muestran poco cambio en la selectividad al cambiar el perácido (Tabla II).

Diversos autores<sup>27-29</sup> han hecho estudios cinéticos de la reacción y encontraron que para la mayoría de las cetonas se observa una cinética de segundo orden, siendo de primero con respecto al perácido y de primero con respecto a la cetona. No obstante que se observa una catálisis ácida, este punto está aún en discusión. Para reacciones con ácido perbenzoico o peracético los cambios en la acidez son pequeños y la expresión cinética de la reacción puede expresarse como:

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

Friess y Soloway<sup>30</sup> determinaron los parámetros de activación de la reacción de oxidación de acetofenonas sustituidas con diferentes grupos y ácido perbenzoico (Tabla III). Estos parámetros dan una amplia información sobre la naturaleza del intermediario.

Como se puede ver en la Tabla III, las entropías de activación son negativas en todos los casos y presenta valores absolutos muy altos. Este hecho puede reflejar algunas características de suma relevancia del intermediario.

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 antes mencionado se puede proponer un complejo cíclico el cual se tratará mas adelante.

Tabla III. Parámetros de activación de las acetofenonas con varios sustituyentes en el anillo bencénico.

Sustituyentes	Ea.Kcal/mol	$\Delta H^\ddagger$ /Kcal/mol	$\Delta G^\ddagger$ /Kcal/mol	$\Delta S^\ddagger$ /Kcal/mol
p-OCH <sub>3</sub>	11.4 <sup>+</sup> 0.3	10.8 <sup>+</sup> 0.3	23.7	-42
p-CH <sub>3</sub>	11.4 <sup>+</sup> 0.3	10.8 <sup>+</sup> 0.3	24.6	-44
m-OCH <sub>3</sub>	14.9 <sup>+</sup> 0.5	14.3 <sup>+</sup> 0.5	24.3	-23
p-Cl	15.0 <sup>+</sup> 0.3	14.4 <sup>+</sup> 0.3	25.6	-37
p-OAC	14.0 <sup>+</sup> 1.4	13.4 <sup>+</sup> 1.4	25.5	-40
m-Br	13.9 <sup>+</sup> 1.4	13.3 <sup>+</sup> 1.4	25.6	-40

En los estudios cinéticos realizados por Mateos y Menchaca<sup>31</sup> se postula que la adición al grupo carbonilo es lenta y que éste constituye el paso determinante de la velocidad de la reacción. Estos autores también observaron efectos estéricos en cetonas cuatro alquil sustituidas encontrando que la velocidad aumenta en el siguiente orden: H < Me < t-butilo. Para explicar este orden los autores sugieren un ión carbonio no clásico donde hay estabilización 1,4 y se basa en efectos análogos conocidos.<sup>32-36</sup>



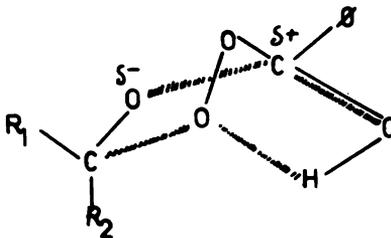
En una publicación de Palmer y Fry<sup>37</sup> se informa de reacciones llevadas a cabo con acetofenonas sustituidas en las que se marco con  $C^{14}$  el átomo de carbono del anillo aromático que migra. Los autores observan un efecto isotópico que interpretan en apoyo de que la migración del grupo es el paso determinante ya que si otra etapa fuera la decisiva no se observaría el efecto precitado.

Tabla IV. Rapidez y efecto isotópico de carbono  $^{14}C$  en la oxidación de acetofenonas sustituidas en para con ácido meta cloro perbenzoico a  $32^{\circ}C$ .

Sustituyente	$k \times 10^3$ $\text{mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$	$k^{12}/k^{14}$ éster	$k^{12}/k^{14}$ cetona
$\text{CH}_3\text{O}-$	40.3	0.998	0.998
$\text{CH}_3-$	19.1	1,032	1.033
H-	4.53	1.048	1.048
Cl-	3.39	1.048	1.052
CN-	0.50	1.084	1.085

En este mismo trabajo Palmer y Fry encuentran una buena relación lineal al trazar  $\sigma^+$  ante  $\log(k_x/k_H)$ . Encuentran que  $\rho = -1.36$  lo que indica que la reacción se acelera con grupos donadores de electrones y la buena linealidad obtenida indica que no hay cambio de mecanismo de reacción con un cambio de sustituyente.

Cetina,<sup>38-41</sup> de acuerdo con los antecedentes planteados y los resultados obtenidos por él, postula como intermedio la siguiente estructura:

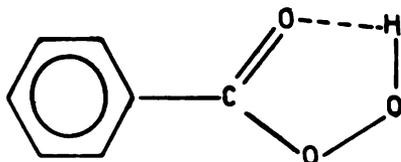


Dicho autor sugiere que esta estructura justifica los siguientes aspectos:

- 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 trata de una reacción bimolecular que disminuye los grados de libertad en el estado activo.
- c.- El complejo es cíclico.

d.- La aproximación de las moléculas reactivas deben tener una orientación bien definida cuando se inicia la interacción que da origen al complejo activado, tanto por el dipolo eléctrico que existe en ambos reactivos como probablemente por el factor estérico.

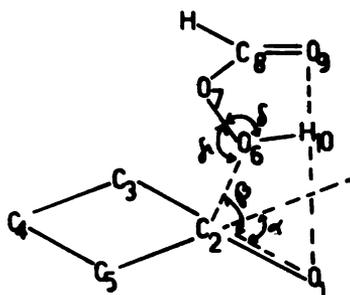
Por otra parte también este intermediario encuentra apoyo en el hecho de que se ha detectado la existencia de un puente de hidrógeno<sup>42</sup> en el perácido mismo, que en el caso de los ácidos perbenzoicos pueden presentarse como



De este modo, el perácido tiene la geometría requerida del complejo activado que propone Cetina.

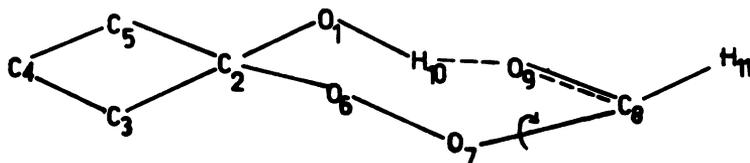
Un estudio teórico de la reacción de Baeyer y Villiger con ciclobutanona y ácido perfórmico realizado por Rubio y Cetina<sup>43</sup> propone como paso inicial de la reacción la interacción dipolo-dipolo de los reactivos, lo cual induce a una modificación de la hibridación del carbono del carbonilo de la cetona de  $sp^2$  a  $sp^3$  además de una orientación bien adecuada de los reactivos para iniciar la formación del complejo activado. Esto se manifiesta en la entropía de activación que para la reacción de ciclobutano-

na y ácido perfórmico es de -54 u.e. Lo anterior conduce a proponer una estructura como la que se muestra en la siguiente figura en la cual el carbonilo de la cetona y el del perácido están en el mismo plano, donde se muestran los ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Se puede observar que la varia-



ción del ángulo  $\alpha$  en conjunción de  $\beta$  cambia la hibridación del  $C_2$ .

La variación conjunta de los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$  y de prácticamente todos los parámetros de geometría a excepción de los ángulos del ciclobutano, conducen a la formación de un complejo activado cíclico de siete miembros donde aparece bien consolidado el enlace  $O_1-H_{10}$  y rota la unión  $O_6-H_{10}$ .



También se propone que en el intento del  $C_2$  por recuperar su hibridación  $sp^2$ , en la estructura del anillo de siete miembros, trae consigo las flexiones que tienden a formar la unión  $C_5-O_6$  y el aumento en la distancia de la unión  $C_2-C_5$  lo cual significa que la migración se produce de manera concertada. Esto se contrapone al mecanismo que establece un oxígeno electrodeficiente. Los autores indican, según sus cálculos, que la salida del  $H_{10}$  no es un paso simultáneo o concertado con la formación de la unión  $C_5-C_6$ .

## B.- Síntesis de Cetonas 4-Alquil Sustituidas.

Espiro [5,5] undecan-3-ona. Se encuentran reportados, en la literatura, dos métodos:

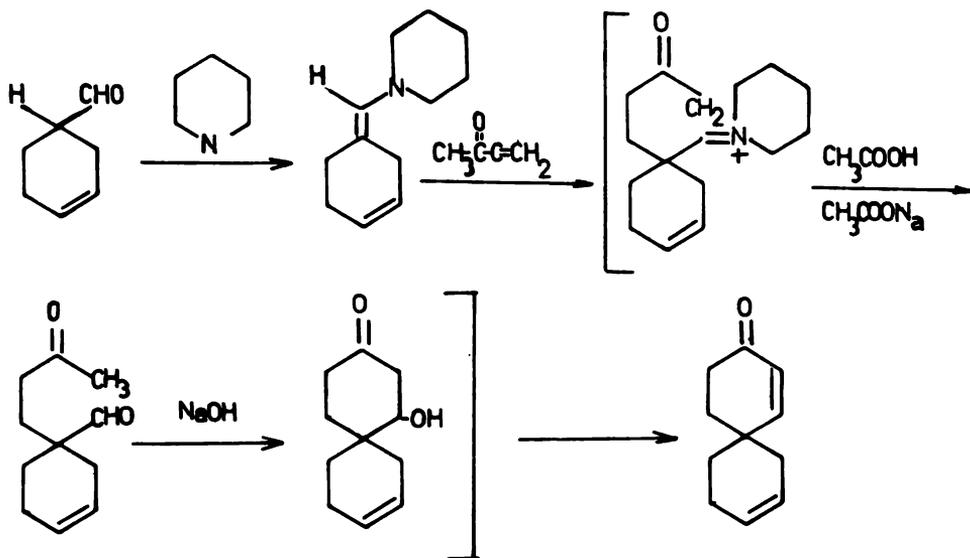
a.-<sup>44</sup> Consiste en reducir el éster del ácido ciclohexan-1,1-diacético para obtener el diol que por reacción con HBr produce el derivado dibromado. Este último se hace reaccionar con KCN y posteriormente por hidrólisis se forma el diácido con el tamaño de cadena apropiado, éste por pirólisis en presencia de  $\text{Ba(OH)}_2$  produce la espiro cetona correspondiente.

b.-<sup>45</sup> Consiste en cianoacetilar la ciclohexanona con cianuro de vinilo (esta reacción es de bajo rendimiento) para formar el 2,2-bis-2' cianoetil ciclohexanona que por hidrólisis forma el diácido correspondiente. Posteriormente se efectúa la reducción del grupo carbonilo (Wolff-Kishner), esterificación, formación del anillo (reacción de Dickman), hidrólisis y descarboxilación sucesivamente para obtener como producto final la espiro [5,5] undecan-3-ona.

Espiro[3,5] nonan-7-ona. El método de preparación de este compuesto<sup>49</sup> es muy similar al descrito anteriormente (método a) y consiste en reducir el éster del ácido ciclobutan 1,1-dicarboxílico. El diol resultante en vez de dihalogenarlo se hace reaccionar con cloruro de metansulfonilo para obtener el éster dimesilado, éste por reac

ción con cianuro de Potasio genera el correspondiente 1,1-di(ciano metil)ciclobutano que por hidrólisis produce el ácido ciclobutan-1,1-diacético. El procedimiento antes descrito se repitió para aumentar la cadena y obtener el ácido ciclobutan-1,1-dipropiónico que por pirólisis en presencia de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  forma el correspondiente compuesto espiró.

En 1969 Vinayack K. V.<sup>46</sup> reportó una síntesis regioespecífica en dos pasos para preparar espiró ciclohexanonas. La síntesis consiste en el uso de una enamina en una adición tipo Michael a la metil vinil cetona, seguida por una hidrólisis in situ que conduce a una enona.



Usando el aldehido saturado como material de partida y haciendo una hidrogenación de la enona obtenida al final de la reacción se puede tener una serie de espiro cetonas como las siguientes con  $n=2, 3, 4, 5$



Así, empleando como compuesto inicial el ciclohexanocarboxaldehido se puede sintetizar la espiro[5,5]undecan-1-en-3-ona y esta por hidrogenación (Pd/C) produce la espiro [5,5] undecan-3-ona.

Empleando ciclobutanocarboxaldehido como materia prima se puede sintetizar también la espiro [3,5] nona-5-en-7-ona que puede hidrogenarse catalíticamente para dar la espiro [3,5] -nonan-7-ona.

Es de hacer notar que los autores<sup>46</sup> no marcan la síntesis de este compuesto en particular.

La misma trayectoria de síntesis se puede emplear para preparar la 4,4-dietilciclohexanona si se parte del 2-etilbutiraldehido y se obtiene primeramente la 4,4-dietil-2-ciclohexenona que se puede hidrogenar catalíticamente sobre paladio.

Para la síntesis de la 4,4-dimetil ciclohexanona también se puede emplear la adición tipo Michael de la metil vinil cetona a la enamina del isobutiraldehído para formar la 4,4 dimetil-2-ciclohexenona e hidrogenar este producto a la cetona deseada.

### III. PARTE EXPERIMENTAL

Las cinéticas se hicieron utilizando como disolvente cloroformo. La pureza de éste así como la de los compuestos empleados se controló por cromatografía en fase de vapor utilizando un cromatógrafo Perkin Elmer 3980 y por cromatografía en capa fina usando gel de sílice como fase estacionaria. Además se compararon las constantes físicas de los compuestos con las que aparecen en la literatura.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Jones y no se corrigieron.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en los espectrómetros; Perkin Elmer 599B y Perkin Elmer 337 de doble rejilla el primero y de una el segundo, ambos de doble haz. Los espectros se hicieron en pastilla de KBr, película en solución según fuera el estado físico y propiedades de cada compuesto.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un Espectrómetro Varian EM-390-90 MHz.

El baño a temperatura constante usado para la cinéticas fué un GCA/Precision Scientific, obteniéndose variaciones de  $\pm 0.01^{\circ}\text{C}$ .

#### A.- Síntesis y Purificación de Reactivos

Acido m-Cloroperbenzoico.- El perácido utilizado en

la cinética de reacción fué originalmente de pureza 86.6% (Aldrich Chemical Corp) usado sin purificación posterior.

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

Cloroformo.- Se purificó de acuerdo al siguiente procedimiento: se mantuvo a reflujo con cloruro de calcio anhidro y trampa de Dean Stark invertida hasta que ya no se observara un aumento de volúmen de agua en la trampa. Después se destiló al través de una columna de tres pasos (62.00 cm de longitud) y finalmente se le agregó 0.4-0.5% de etanol como estabilizador. La pureza obtenida del cloroformo fué de 99.6 a 99.5% más 0.5-0.4% de etanol, comprobada por cromatografía de gases utilizando una columna 20% carbowax 1540 in CHROMOSORB B AWMCS 80/100 de un octavo de pulgada.

Tiosulfato de Sodio.- La solución 0.015N se preparó mediante la técnica que se describe en la ref. 47.

Ciclohexanona.- La ciclohexanona grado analítico (Baker Analyzed) se destiló a presión atmosférica (583 mmHg) obteniendo un punto de ebullición de 155.6°C. La pureza se verificó por cromatografía en fase de vapor en contrandose de 99.99%.

4-Metil Ciclohexanona.- De pureza grado analítico

(Aldrich Chemical) se destiló a presión reducida (40 mmHg) recogiendo la fracción de punto de ebullición 76-77°C. Su pureza se comprobó por cromatografía de gases encontrándose de 99.99%.

4-Etil Ciclohexanona.- De pureza grado analítico (Aldrich Chemical) se destiló a presión reducida (2 mmHg) recogiendo la fracción de punto de ebullición 36°C. Su pureza se comprobó por cromatografía de gase encontrándose de 99.99%.

4-Terbutil Ciclohexanona.- De pureza grado analítico (Aldrich Chemical) se destiló a presión reducida (6 mmHg) recogiendo la fracción de punto de ebullición 85-90°C. Su pureza se comprobó por cromatografía de gases encontrándose de 99.99%.

4,4-Dimetil Ciclohexanona.- A un matraz de 250 ml de tres bocas equipado con embudo de adición, agitación magnética, tapón de vidrio, trampa de Dean-Stark con refrigerante y un globo con nitrógeno en la parte superior del refrigerante, se le pasó durante diez minutos, una corriente de nitrógeno y se le agregó al matraz de reacción 37.7 g de isobutiraldehído recién destilado (p.e.=52.2°C a 583 mmHg) y una cantidad adicional de isobutiraldehído se agregó a la trampa de Dean-Stark. Se mantuvo en el matraz una atmósfera de nitrógeno estacionaria durante la reacción. Al matraz de reacción se le agregó gota a gota y con agitación durante cinco minutos 31.18 g de pirrolidina previamente destilada (p.e.=78°C a 583 mmHg). Cuan-

do la adición se terminó, el embudo de adición se reemplazó por un tapón de vidrio y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante tres horas treinta minutos. Después se destiló a presión reducida (p.e.= 92-93°C a 115 mmHg) obteniéndose 40.06 g de enamipirrolidin isobutiraldehído.

RMN (Cloroformo) 1.6 ppm (multiplete 6H  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ );

2.9 ppm multiplete 8H de 4(-CH<sub>2</sub>-); 5.6 ppm (multiplete 1H-C=C-C-H).

IR (película)  $\nu$ 1350 cm<sup>-1</sup> (-C-N-); 1675 cm<sup>-1</sup> ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ).

En un matraz de 2000 ml equipado con agitación, embudo de adición, entrada para nitrógeno o un globo para mantener atmósfera de nitrógeno estática, se agregó la enamina antes obtenida (40.06 g) y luego se adicionó gota a gota con agitación y enfriamiento 12.92 g de metil vinil cetona (recién destilada) Después de que la mezcla de reacción se agitó y enfrió por diez minutos más, se retiró el baño de hielo y se agitó durante cuatro horas más. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente con baño de hielo, se agregaron gota a gota 160.4 ml de ácido clorhídrico 8 M. Después de que la adición se completó la mezcla se agitó y se enfrió diez minutos más, se retiró el baño y se mantuvo la agitación a tem-

peratura ambiente durante catorce horas. La mezcla café resultante se extrajo con éter y la fase acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Esta fase acuosa se extrajo con éter y se eliminó el éter de los extractos combinados. El producto obtenido se destiló a presión reducida (p.e.=64-66°C a 10 mmHg) obteniéndose 25.23 g de la 4,4-dimetil-2-ciclohexenona. La hidrogenación de

RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1.2 ppm (singulete 6H -C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ); 1.8 ppm (Multiplete 2H-CH<sub>2</sub>-C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ); 2.4 ppm (Multiplete 2H -CH<sub>2</sub>-C=O);

6.3 ppm (Doblete de doblete 2H -CH=CH-).

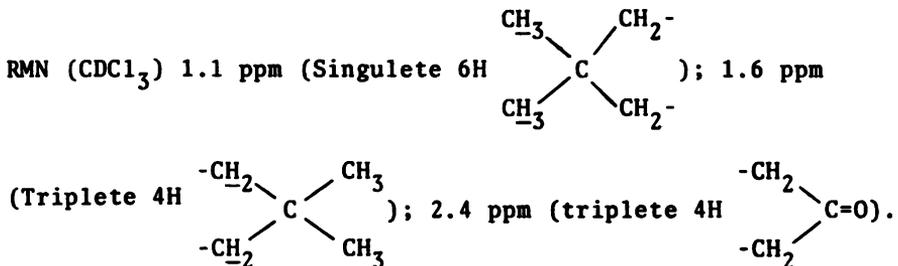
IR (película)  $\nu$  3040 cm<sup>-1</sup>(H-C=C-); 1690 cm<sup>-1</sup> ( $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-); 1630 cm<sup>-1</sup>(-C=C-).

25.23 g de este compuesto se realizó en un hidrogenador a presión atmosférica (583 mmHg), en presencia de 2.27 g de Pd/c al 5% y 504.6 ml de etanol. El matraz de reacción se mantuvo conectado al aparato hasta que ya no hubo absorción de hidrógeno. El catalizador se filtró sobre celita, se agregó lentamente 21 ml de ácido clorhídrico al 10% y 1000 ml de agua; la mezcla se extrajo con éter. Los extractos combinados de éter se lavaron varias veces con agua, solución de bicarbonato de sodio y solución saturada de sal, la fase etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el éter obteniéndose 19.48 g de la 4,4-dimetil ciclohexanona que resultaron ser cristales

blancos de punto de fusión 41-43°C.

De este producto se tomaron 10.8 g y se destilaron a presión reducida p.e.=157.8°C a 10 mmHg obteniéndose 3 g de 4,4-dimetil ciclohexanona la cual mostró una pureza de 98% determinada por cromatografía en fase de vapor. La impureza que presentaba el compuesto era del compuesto no hidrogenado, ésto se determinó por cromatografía en fase de vapor.

La impureza se eliminó de las siguiente manera: A 3 g de la 4,4-dimetil ciclohexanona disuelta en 150 ml de etanol y en un baño de hielo se agregan 30 ml de peróxido de hidrógeno y 30 ml de hidróxido de sodio 2N. La mezcla se dejó reaccionar por dos horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se agregó agua, éter y ácido clorhídrico concentrado (cuatro gotas) hasta pH neutro. Se separaron las dos fases, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y después se destiló el éter a presión atmosférica, obteniéndose la 4,4-dimetil ciclohexanona la cual se sublimó tres veces a 40°C y a presión atmosférica (583 mmHg) recuperándose finalmente 0.77 g de 4,4-dimetil ciclohexanona con 99.99% de pureza determinada por cromatografía en fase de vapor.



IR (Solución)  $\nu$  1720  $\text{cm}^{-1}$  ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ )

4,4-dietil ciclohexanona.- A un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con embudo de adición, agitación magnética, tapón de vidrio, trampa de Dean-Stark con refrigerante se introducen 276.17 ml de benceno. Posteriormente se agregan 40.41 g (0.40413 moles) de 2-etil butiraldehido recién destilado y 75.62 g (0.88967 moles) de piperidina recién destilada, la solución se agita a reflujo por quince horas y el agua así obtenida se colecta en la trampa de Dean-Stark. El benceno y exceso de piperidina se evaporan con la trompa de agua, el líquido así obtenido se destila a presión obteniéndose 57.7 g de enamín piperidin 2 etil butiraldehido p.e=55°C a 2 mmHg.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.95 ppm (triplete 6H  $\begin{array}{l} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2 \end{array} \text{C}$ ); 1.5 ppm (multiplete 6H 3(- $\text{CH}_2$ -)); 2.1 ppm (multiplete 4H  $\begin{array}{l} -\text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2 \end{array} \text{C}=\text{CH}$ ); 2.5 ppm (triplete 4H  $\begin{array}{l} -\text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2 \end{array} \text{N-}$ ); 5.25 ppm (Singulete 1H  $\text{-CH-C-}$ ).

En un matraz redondo de tres bocas de 3000 ml equipada con agitación magnética, refrigerante y tubo para nitrógeno se introdujó 1.39 ml de etanol absoluto (destila-

do de cinta de magnesio y secado sobre malla molecular), 52.70 g (0.3156 moles) de enamin piperidin 2-etil butiral dehidro y 22.06 g (0.3156 moles) de metil vinil cetona recién destilada. La mezcla se calentó a reflujo por veinte horas después de las cuales se adicionó 99.32 ml de agua, 79.45 ml de ácido acético y 39.73 g de acetato de sodio. El reflujo se continuó por quince horas más y al final de este período la mezcla de reacción se enfrió y se le agregó solución de hidróxido de sodio hasta pH=9 y la mezcla se reflujo por veinte horas más. Se adicionó agua y se extrajo la solución con éter (3 x 500) se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se evaporó y el líquido residual se destiló. obteniendose 15 g de 4,4-dietil-2-ciclohexenona p.e. = 84.88°C a 6 mmHg.

RMN (CCl<sub>4</sub>) 0.9 ppm (triplete 6H,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2 \end{array} \text{C}$ ); 1.45 ppm (multiplete 4H  $\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$ ); 1.8 ppm (triplete 2H,  $\begin{array}{c} | \\ \text{-C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ | \end{array}$ ); 2.3 ppm (triplete 2H  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ); 6.2 ppm (doblete 2H,  $\text{-CH=CH-}$ )

La hidrogenación se llevó a cabo con 15 g de 4,4 dietil -2-ciclohexenona en 300 ml de etanol absoluto usando 1 g de catalizador (Pd/c al 10 %). La reacción se dejó hasta que ya no hubo absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, al líquido obtenido se le evaporó el etanol obteniendose 14.76 g de 4,4-dietil ciclo-

hexanona. Se destiló dos veces obteniéndose 3.21 g (p.e. = 74-75°C a 5 mmHg). Al producto destilado se le hizo cromatografía en capa fina observándose dos manchas, por lo que se le hizo cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como eluyente hexano-acetato de etilo (90-10%) obteniéndose 2.7 g del producto, el cual después se destiló dos veces a presión reducida obteniéndose una pureza de 99.7% determinada por cromatografía en fase de vapor.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.85 ppm (triplete 6H  $\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_3\text{-CH}_2 \end{array} \text{C}$ ); 1.65 ppm  
 (multiplete 8H  $\begin{array}{l} \text{-CH}_2\text{C-CH}_2\text{-} \\ \text{-CH}_2\text{C-CH}_2\text{-} \end{array}$ ); 2.3 ppm (triplete 4H  $\begin{array}{l} \text{-CH}_2\text{C=O} \\ \text{-CH}_2\text{C=O} \end{array}$ )

Espiro [5,5] undecan 3 ona.- En un matraz de tres bocas de 1000 ml con refrigerante y agitación magnética se suspendieron 85.74 g de clorocromato de piridinio preparado de acuerdo a la ref. 48 en 529.29 ml de diclorometano anhidro. A esta solución se agregaron 30.69 g de ciclohexan carbinol en 52.92 ml de diclorometano anhidro, en una sola porción. La mezcla se mantuvo con agitación durante una hora treinta minutos después de los cuales se agregaron 529.29 ml de éter seco y se decantó el sobrenadante de la goma negra el cual se filtró sobre una columna de florisil. Al filtrado se le eliminó el éter y el diclorometano destilando a presión normal (83 mmHg), el residuo se destiló a presión reducida p.e.=56°C a 23 mmHg obteniéndose 13.58 g de ciclohexan carboxaldehido.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.9 ppm (un multiplete 10H (- $\text{CH}_2$ -); 9.6 ppm (un singulete 1H O=CH).

IR (película)  $1725 \text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $2700 \text{ cm}^{-1}$  (-C-H)

A un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con embudo de adición, agitación mecánica, tapón de vidrio, trampa de Dean-Stark con refrigerante se introducen 72.75 ml de benceno. Posteriormente se agregan 13.58 g (0.1212 mol) de ciclohexan carboxaldehído y 22.67 g (0.2667 mol) de piperidina (recién destilada). La solución se refluja por quince horas y el agua así separada se colecta en una trampa de Dean-Stark. El benceno y exceso de piperidina se evapora con una trompa de agua, el líquido así obtenido se destila a presión reducida (p.e.=77°C a 1 mmHg) obteniéndose 20.98 g de enamín piperidin ciclohexan carboxaldehído.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.5 ppm (un multiplete 12H 12(- $\text{CH}_2$ -); 2.2 ppm

(un doblete de multiplete 4H  $\begin{array}{l} -\text{CH}_2 \\ \searrow \\ \text{C}=\text{C}- \\ \nearrow \\ -\text{CH}_2 \end{array}$ ); 2.5 ppm (un triple

te 4H  $\begin{array}{l} -\text{CH}_2 \\ \searrow \\ \text{N}- \\ \nearrow \\ -\text{CH}_2 \end{array}$ ); 5.35 ppm (un multiplete 1H  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}$ )

IR (película)  $\nu$   $1665 \text{ cm}^{-1}$  (-C=C-);  $1360 \text{ cm}^{-1}$  (-C-N-).

En un matraz redondo de tres bocas de 1000 ml equipado con agitación mecánica, refrigerante y tubo para nitrógeno se introdujo 520.95 ml de etanol absoluto (destilado de cin

ta de magnesio y secado sobre malla molecular), 20.98 g (0.1172 mol) de enamin piperidin ciclohexan carboxaldehído y 8.20 g (0.1172 mol) de metil vinyl cetona recién destilada. La mezcla se calentó a reflujo por veinte horas después de las cuales se adicionó 39.07 ml de agua, 31.25 ml de ácido acético y 15.62 g de acetato de sodio. El reflujo se continuó por quince horas más y al final de este período la mezcla de reacción se enfrió y se le agregó una solución de hidróxido de sodio hasta pH=9 y la mezcla se reflujo por veinte horas más. Se adicionó agua y la solución se extrajo con éter (3 x 500). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se evaporó y el líquido residual se destiló, obteniéndose (p.e.=78-79°C a 0.6-0.35 mmHg) 6.44 g de espiro [5,5] undecan -1-en-3-ona.

RMN (CDC1) 1.4 ppm (un singulete 10H (-CH<sub>2</sub>-)); 1.9 ppm (un triplete 2H -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=O); 2.4 ppm (triplete 2H -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=O); 6.4 ppm (doblete de doblete 2H-CH=CH).

La hidrogenación se llevó a cabo con 11.84 g de espiro [5,5] undecan-1-en-3-ona en 222.61 ml de etanol absoluto usando 2.22 g de paladio sobre carbono al 10% en un hidrogenador a presión atmosférica (583 mmHg). La mezcla de reacción se dejó hasta que ya no hubo absorción de hidrógeno. La mezcla se filtró, se evaporó el etanol obteniéndose 11.03 g de espiro [5,5] undecan-3-ona. El producto se destiló dos veces a presión reducida (p.e.= 115-116°C a 8 mmHg) obteniéndose 1.38 g de espiro [5,5]

undecan-3-ona con pureza de 99.9% determinada por cromatografía en fase de vapor.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.6 ppm (singulete 10H  $10(-\text{CH}_2-)$ ); 1.8 ppm (tripleto  $-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ ); 2.4 ppm (tripleto  $2\text{H}-\overset{|}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ ).

Espiro [3,5] nonan -7-ona.- A 0.28032 moles (10.63 g) de tetrahidruro de litio y aluminio en un matraz de tres bocas de 1 l. equipado con embudo de adición, agitación mecánica y refrigerante (con trampa de humedad) se le adicionó éter seco (404.04 ml), después se agitó por cincuenta minutos y se dejó reposar la mezcla toda la noche. A esta mezcla se le adicionó durante un período de una hora treinta y cinco minutos, 20 g de ácido ciclobutan carboxílico previamente destilado (p.e.=78-81°C a 20 mmHg) disuelto en 333.32 ml de éter seco. La agitación se continuó por veinticinco minutos después de los cuales se adicionaron lentamente de 3 a 4 gotas de solución de hidróxido de sodio al 30% seguida de una lenta adición de una cantidad igual de agua, se repitió esta operación varias veces hasta que se formó un precipitado blanco que se filtró. Al filtrado se le separó de la fase acuosa y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El éter se evaporó obteniéndose 14.91 g de ciclobutan carbinol.

IR (película)  $\nu$  3300  $\text{cm}^{-1}$  (O-H); 1010  $\text{cm}^{-1}$  (-C-O-)

En un matraz de 1 l. de tres bocas se pusieron 55.39 g de clorocromato de piridinio y 342 ml de diclorometano, el matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo, se agregan 14.91 g de ciclobutil carbinol en una sola porción, la solución se agitó por cuarenta y cinco minutos. Después de este tiempo se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación por cuarenta y cinco minutos más. Se agregaron 100 ml de éter seco y se decantó el sobrenadante de la goma negra. La fase orgánica se filtró sobre florisil. Al filtrado se le eliminó el éter y el dicloro metano destilando a presión atmosférica (583 mmHg) y el residuo también se destiló a presión atmosférica p.e.= 103°C obteniéndose 7.84 g de ciclobutan carboxaldehido.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 2.3 ppm (Multiplete 6H, 6  $(-\text{CH}_2-)$ ); 3.15 ppm (multiplete 1H- $\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{H}$ ); 9.7 ppm (Singulete 1H  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ )

A un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con embudo de adición, agitación mecánica, tapón de vidrio, trampa de Dean-Stark con refrigerante se pusieron 50 ml de benceno. Posteriormente se agregaron 7 g (0.0833 mol) de ciclobutan carboxaldehido y 15.6 g de piperidina (recién destilada), la solución a reflujo se agitó por quince horas y el agua se eliminó en la trampa Dean-Stark. El benceno y exceso de piperidina se evaporaron con trampa de agua, el líquido así obtenido se destiló a presión reducida (4-5 mmHg) obteniéndose 11.32 g de enamin piperidin ciclobutan carboxaldehido.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 1.45 ppm (multiplete 6H- $\text{CH}_2$ - $\begin{array}{l} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{array}$ ); 1.96 ppm  
 (multiplete 6H  $\begin{array}{l} -\text{CH}_2 \\ -\text{CH}_2 \end{array} \text{C}=\text{, } \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$ ).

En un matraz redondo de 1 l. equipado con agitación, condensador y un tubo para nitrógeno se introdujo 333.24 ml de etanol absoluto (destilado de magnesio y secado sobre malla molecular), 11.32 g (0.0749 mol) de enamín piperidin ciclobutan carboxaldehído y 5.24 g (0.0749 mol) de metil vinil cetona. La mezcla se calentó a reflujo por veinte horas. Después de este tiempo se adicionaron 25 ml de agua, 20 ml de ácido acético y 10 ml de acetato de sodio. El reflujo se continuó por quince horas más y al final de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió y se le agregó solución de hidróxido de sodio hasta alcanzar pH 9 y la mezcla se reflujo veinte horas más. Se adicionó agua y la solución se extrajo con éter (3 x 500). Los extractos se juntaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se eliminó bajo presión reducida y el líquido resultante se destiló a presión reducida p.e. = 77°C a 2 mmHg obteniéndose 1.36 g de espiro [3,5] nonan-4-en-7-ona.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.05 ppm (multiplete 8H  $\text{CH}_2$ - $\begin{array}{l} \text{CH}_2^- \\ \text{CH}_2^- \end{array}$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ - $\begin{array}{l} | \\ \text{C}- \\ | \end{array}$ ); 2.4 ppm (multiplete 2H  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ ); 6.5 ppm (2H,  $-\text{C}=\text{C}-$ ).

$\begin{array}{c} | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$

La hidrogenación se llevó a cabo con 1.22 g de espiro [3,5] nonan-4-en-7-ona en 24.4 ml de etanol absoluto usando 244.49 mg Pd/c al 10%. La hidrogenación se hizo en un hidrogenador a presión atmosférica. La reacción se dejó hasta que ya no hubo absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, al filtrado obtenido se le evaporó el etanol, obteniéndose 820 mg del producto p.e.=40-50°C a 0.1 mmHg, a este producto se le hicieron placas en capa fina obteniéndose solo una mancha. Su pureza se comprobó por cromatografía de gases la cual fué de 97.6%.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.9 ppm (multiplete 10H  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(CH}_2\text{)}_2$ );

2.3 ppm (triplete 4H  $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-}$ ).

IR (película)  $\nu$  1725  $\text{cm}^{-1}$  ( $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$ )

#### B.- Desarrollo de la Cinética de Reacción.

Para determinar una cinética de reacción se debe medir la cantidad de reactivos que hay en cada instante de la reacción. En el caso particular de la reacción de Oxidación de Baeyer y Villiger con ácido meta-cloroperbenzoico, se determinó la cantidad de este perácido en cada instante de la reacción por medio de una reacción de oxidoreducción, aprovechando el hecho de que el perácido es un oxidante. El método usado fué el de yodometría.



El perácido oxida al yoduro en una solución ácida liberando de esta manera yodo que se tituló con tiosulfato de sodio usando solución de almidón como indicador para determinar el punto final.

El procedimiento seguido para la determinación de las cinéticas de reacción fué el siguiente:

En un matraz aforado de 50 ml seco y previamente tarado se pesó la cetona en cuestión de tal manera que su concentración fuera aproximadamente de 0.020 M, posteriormente se le agregó poco menos de 20 ml de cloroformo y se colocó el matraz en un baño a temperatura constante, a la temperatura deseada y regulada con un error de  $\pm 0.01^\circ\text{C}$ .

En otro matraz aforado de 50 ml igualmente seco y previamente tarado se pesó una cantidad de ácido meta-cloroperbenzoico tal que la relación de concentración de perácido a cetona en el matraz de reacción fuera de 1.5 aproximadamente, posteriormente se agregó cloroformo hasta poco antes de la marca del aforo y se colocó en el baño a temperatura constante.

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

A la temperatura del baño se completó el aforo del

matraz que contenía el perácido. De este matraz se tomaron 20 ml de solución, recogiendo en un matraz aforado de 50 ml, completando el volumen hasta el aforo. Se tomaron de este último matraz cuatro alícuotas de 5 ml para determinar la concentración del perácido antes de empezar la reacción. Cada alícuota se transfirió a un matraz erlenmeyer de 250 ml previamente preparado con agua y ácido sulfúrico adicionándose aproximadamente 1 g de yoduro de potasio. El perácido se valoró por titulación del yodo liberado. Se promediaron los valores obtenidos para determinar la concentración del perácido.

El volumen restante del matraz que contenía el perácido dentro del baño se adicionó al matraz que contenía la cetona y se aforó rápidamente con cloroformo a la temperatura del baño. Posteriormente se agitó y se tomó una alícuota de 5 ml para titular el perácido (título tiempo cero). De este matraz se tomaron muestras cada cierto período de tiempo de acuerdo a la velocidad de reacción.

#### C.- Cálculos.

Como se mencionó anteriormente la reacción es de segundo orden por lo que la expresión de la velocidad integrada para dicha reacción es:

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

donde:

k= constante de velocidad.

a= concentración de la cetona al tiempo cero.

$b$  = concentración del perácido al tiempo cero  
 $a-x$  = concentración de la cetona al tiempo  $t$ .  
 $b-x$  = concentración del perácido al tiempo  $t$ .

Trazando  $\ln \frac{(b-x)}{(a-x)}$  ante el tiempo  $t$  se obtiene una lí  
nea recta cuya pendiente es  $(b-a) k$  de donde se puede cal  
cular el valor de  $k$ .

Todos los cálculos se realizaron en una computadora B-6700 del centro de servicios de computo de la UNAM.

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

En seguida se ejemplifica los cálculos para encontrar la constante de la reacción de la espiro [5,5] undecan-3-ona.

Fecha 23 de octubre de 1981 No. de reacción 4

	Sustancia	Perácido
Peso	37.28350	37.94032
Tara	37.11682	37.43884
Neto	00.16668	00.50148

Peso molecular de la cetona: 166.246  
 Normalidad del Tiosulfato: 0.0151044  
 Título del perácido: 12.45, 12.45, 12.50 ml.  
 Título promedio: 12.45 ml.  
 Título al tiempo cero: 1740 ml.

Título de las muestras a diferentes tiempos

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
t(seg)	794	1377	2075	3213	4448	6614	9287	12738	17060
título	16.10	15.25	14.40	13.325	12.35	11.125	10.05	9.10	4.95

a' = concentración inicial de la cetona

$$a' = \frac{\text{peso (g)}}{\text{PM}} \times \frac{(1000)}{(50)} = \frac{0.16668}{166.246} \times \frac{1000}{50} = 0.20052212$$

b' = concentración inicial del perácido

$$b' = (1.5) (\text{tít. prom.}) \frac{(N)}{(10)} = 0.0282074 \text{ mol l}^{-1}$$

b = concentración del perácido al tiempo cero de la reacción

$$b = (\text{tít. al tiempo cero}) \frac{N}{10} = 0.026281656 \text{ mol l}^{-1}$$

b' - b = moles del perácido consumido al preparar la reacción

$$b' - b = 0.0019258110 \text{ moles}$$

a = concentración de la cetona al tiempo cero

$$a = a' - (b' - b) = 0.018126401 \text{ mol l}^{-1}$$

$$b - a = 0.00815525 \text{ mol l}^{-1}$$

$$\frac{1}{(b-a)} = 122.62032 \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$\frac{a}{b} = 0.6896992$$

b-x = concentración del perácido al tiempo t =  $(V_t) \frac{N}{10}$

a-x = concentración de la cetona al tiempo t = (b-x) - (b-a)

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

$$x = \text{tiempo}, \quad y = \ln \frac{(b-x)}{(a-x)}$$

donde la pendiente es  $k(b-a)$  ver la tabla V y la figura 1.

Tabla V. Datos obtenidos en la determinación de la constante de velocidad de la reacción de oxidación de espiro [5,5] undecan-3-ona.

Número	t(seg.)	ml	(b-x)X10 <sup>-1</sup>	(a-x)X10 <sup>-1</sup>	% de Reacción X 10 <sup>2</sup>	(b-x)/(a-x) X 10	(a/b)(b-x)/(a-x) X 10	ln	kX 10 <sup>-2</sup>
1	794	16.10	0.24318084	0.16162829	0.10832663	0.15045686	0.10376977	0.4085061	0.57147342
2	1377	15.25	0.23034210	0.14878955	0.17915559	0.15481067	0.10677258	0.43703272	0.58354623
3	2075	14.40	0.21901380	0.13746125	0.24165172	0.15932767	0.10988794	0.46579270	0.55720431
4	3213	13.325	0.20126613	0.11971358	0.33956234	0.16812306	0.11595411	0.51922602	0.56491712
5	4448	12.35	0.18653934	0.10498679	0.4208073	0.17767887	0.12254473	0.57480764	0.56046396
6	6614	11.125	0.16803645	0.086483898	0.52288433	0.19429796	0.13400688	0.66422268	0.54269030
7	9287	10.05	0.15179922	0.070246668	0.61246213	0.21609455	0.14903994	0.77054585	0.52687540
8	12738	9.10	0.1374500	0.055897488	0.69162390	0.24589663	0.16959437	0.89974107	0.50850115
9	17060	4.95	0.12461130	0.043050748	0.76245285	0.28939834	0.19959740	1.0626339	0.49675760

Pendiente (min. cuadrados)=  $0.402178 \times 10^{-4}$

Ordenada al origen= 0.387336

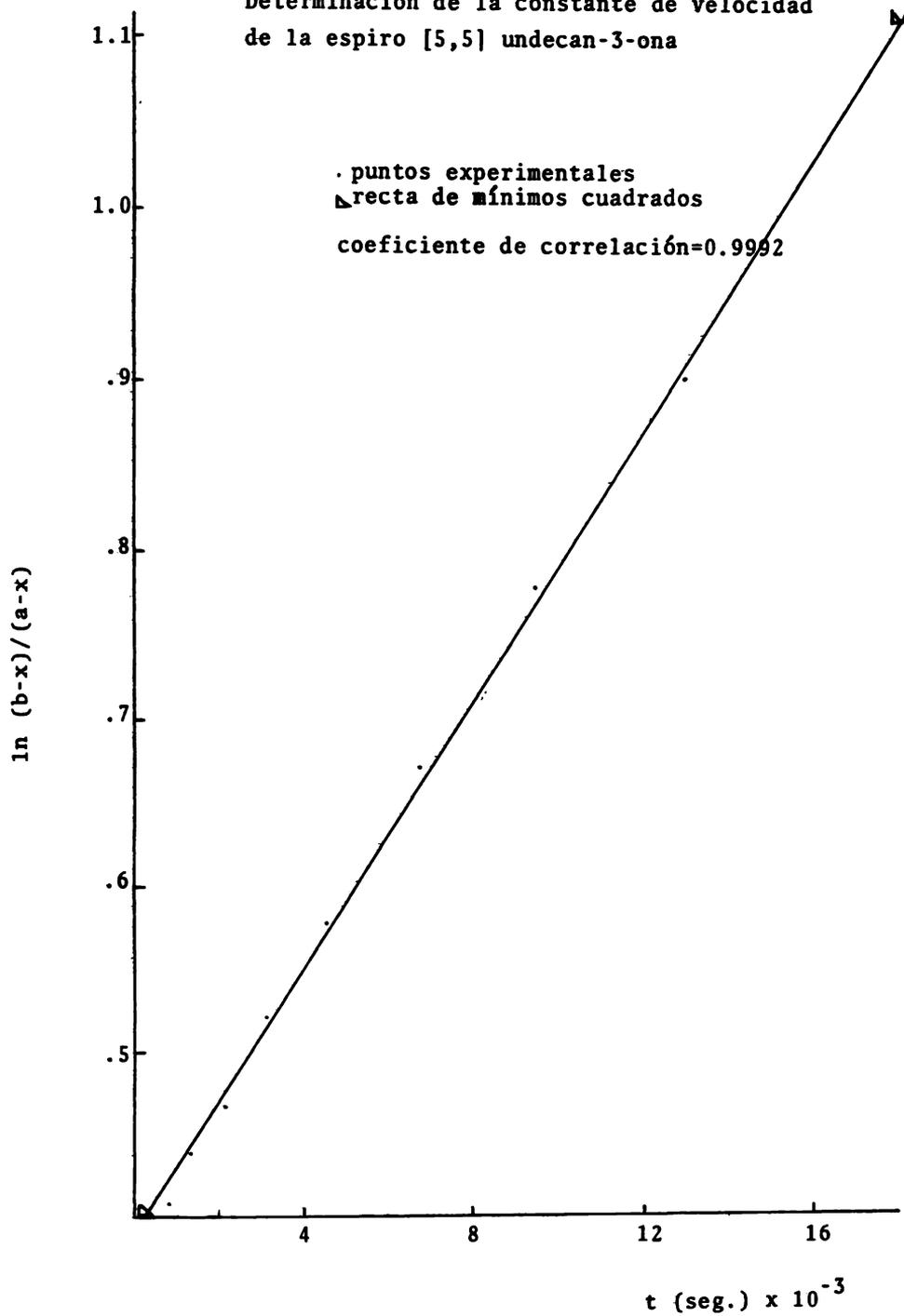
Coefficiente de correlación= 0.999281

k(mínimos cuadrados)=  $0.49315222 \times 10^{-2}$

k(promedio)=  $0.5458255 \times 10^{-2}$

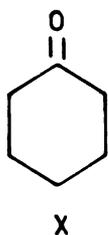
Figura 1. Reacción 4

Determinación de la constante de velocidad  
de la espiro [5,5] undecan-3-ona



## IV.- RESULTADOS Y DISCUSION

Se determinó la constante de velocidad de la reacción de oxidación de Baeyer y Villiger con ácido metaclo-ro perbenzoico a 25°C usando cloroformo como disolvente de las siguientes cetonas



X	n
H	3
CH <sub>3</sub> -	5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	
(CH <sub>3</sub> -) <sub>2</sub>	
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -) <sub>2</sub>	

Se encontró en todos los casos que la reacción sigue una cinética de segundo orden hasta un 60 a 70 % de reac-

ción excepto para la 4,4-dimetil ciclohexanona y la espiró [5,5]-undecan-3-ona en las que el segundo orden de reacción se sigue sólo hasta el 57 y 59 % respectivamente. Los resultados se presentan en la tabla VI.

Se determinó la constante de rapidez para la reacción de descomposición del ácido meta cloro perbenzoico la cual resultó ser  $7.0271 \times 10^{-8} \text{ seg}^{-1}$ . Si consideramos que este valor es pequeño comparado con la constante de rapidez de la oxidación de las cetonas referidas en este trabajo se ve que no se hace necesario corregir la ecuación integrada que se uso para medir la cinética.

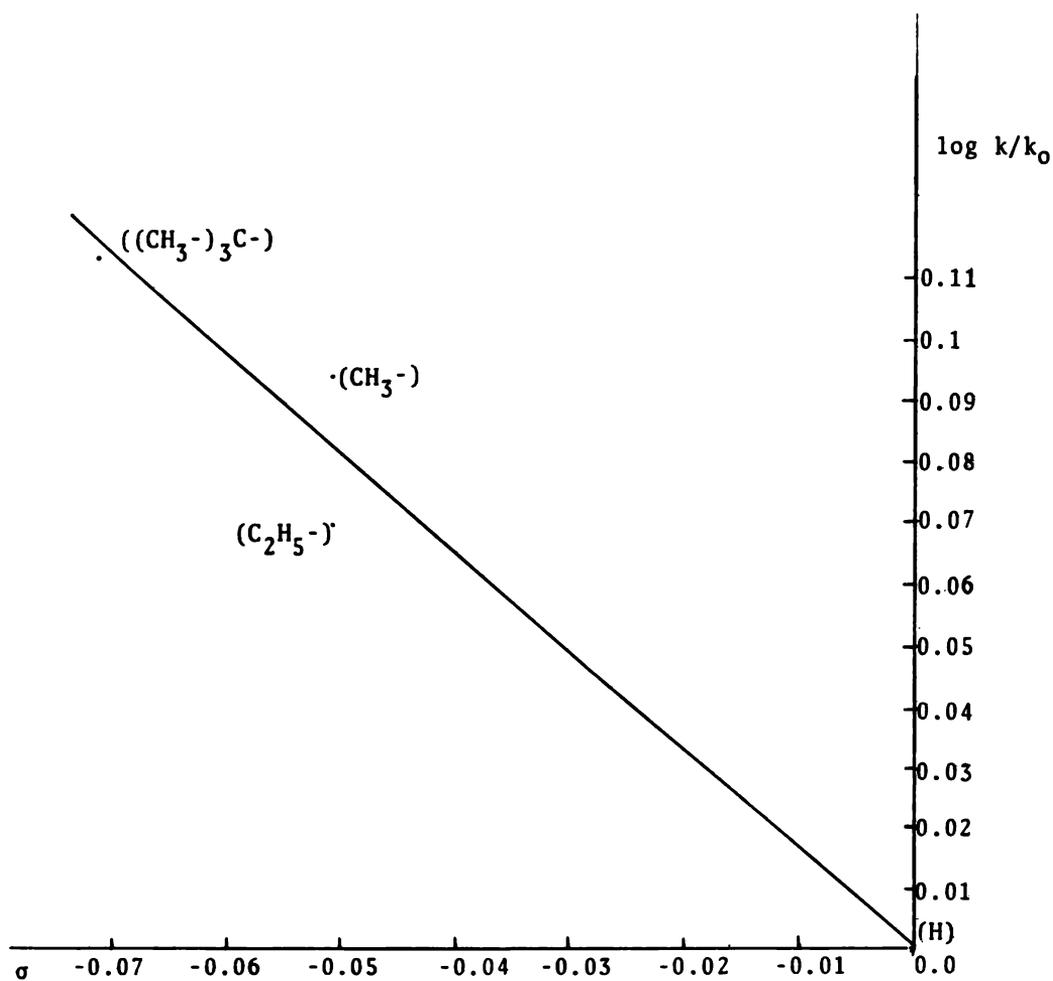
Tabla VI.- Valores de las constantes de velocidad de oxidación de Baeyer y Villiger de 4-alkil ciclohexanonas con ácido meta-cloro perbenzoico en cloroformo a  $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$ .

No.	Sustituyente	k prom. $\times 10^3$ (1/mol seg)	k rel.	Coef. Corr.	%Pureza	%Reacción
1	H	5.19±0.09	1.00	0.99	99.9	67
2	CH <sub>3</sub> -	6.42±0.02	1.23	0.99	99.9	65
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	6.08±0.07	1.17	0.99	99.9	77
4	(CH <sub>3</sub> -) <sub>2</sub>	5.20±0.05	1.02	0.99	99.9	67
5	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -) <sub>2</sub>	5.56±0.09	1.07	0.99	99.7	59
6	(CH <sub>3</sub> -) <sub>3</sub> C-	6.75±0.09	1.30	0.99	99.9	63
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	5.54±0.01	1.06	0.99	97.6	70
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	5.20±0.05	1.00	0.99	99.9	57

De la tabla VI se puede observar que la cetona 6 presenta una constante de rapidez mayor que todas las demás cetonas, le siguen en forma descendente la cetona 2 y 3. En oposición a lo esperado la cetona 4 tiene una constante menor que la 2 y la constante de la 5 es menor que la de 3. El compuesto 7 tiene una constante mayor que la cetona 8 que a su vez es muy cercana a la de la cetona 1. La pequeña variación que presenta la 8 con respecto a la 1 cae dentro del error experimental por lo que se pueden considerar como iguales.

Analizando los valores de la tabla VI puede observarse, en primer lugar, que las variaciones en velocidad son pequeñas, pero sin embargo se nota una clara diferencia entre los compuestos disustituídos y monosustituídos. El compuesto de referencia, ciclohexanona tiene un valor más cercano a las cetonas disustituídas que a las monosustituídas. Los valores mayores de las constantes de velocidad para las cetonas monosustituídas 2,3 y 6 puede atribuirse a la participación de los efectos inductivos de los grupos sustituidos en la posición 4 y esto encuentra apoyo en el hecho de que se observa una buena linealidad en el trazo de la  $\sigma$  de Taft ante  $\log k/k_0$  figura 2. Los datos de velocidad de reacción obtenida para las cetonas 2 y 6 están de acuerdo con los obtenidos por Mateos y Menchaca,<sup>31</sup> ellos explican estos resultados proponiendo que existe una interacción 1,4 y sugieren la formación de un ión intermedio cíclico no clásico que adopta la conformación de bote. Considerando lo anterior el aumento de la rapidez de la reacción muy probablemente se puede atri

Figura 2



$$\log \frac{k}{k_0} = 6.26695 \times 10^{-4} - 1.625085 \times 10^{-1} \sigma$$

$$r = 0.981$$

buir a la combinación de un efecto conformacional y un efecto inductivo transmitido a través del espacio.

En el caso de los compuestos disustituídos 4,5,8 y 7 debería esperarse una velocidad de reacción mayor que la de los monosustituídos ya que se tiene la influencia de dos grupos insertados en el carbono 4.

Comparando los compuestos 1, 8, 4 y 2 se puede observar lo siguiente: La 4 metil tiene una constante de velocidad relativa de 1.23 con respecto a la ciclohexanona que se podría atribuir a un efecto inductivo. Para la cetona 4 la constante de velocidad relativa es de 1.02, no obstante que se esperaría fuera mayor que la constante de velocidad para el compuesto monosustituído con base en la participación de efecto inductivo solamente; sin embargo la velocidad es menor para este compuesto y puede ser indicativo de que la movilidad conformacional restringida de este compuesto en cierta forma evita la participación del efecto inductivo. Esto se puede apoyar en la observación de que la velocidad para la cetona 8 es prácticamente la misma que para la ciclohexanona.

La cetona 8 es interesante ya que representa a un compuesto 4,4-disustituído y dado que contiene una geometría tetrahédrica restringida en el carbono espiro y cualquier esfuerzo para aliviar interacciones de no unión en uno de los anillos alterando el ángulo de unión en esta posición, causa incremento de la tensión en el otro ani-

llo de la ciclohexanona, de tal manera que este compuesto es un buen modelo geométrico para una ciclohexanona 4,4-dialquil sustituida no distorsionada, muy apropiada para examinar los efectos inductivos aislados de complicaciones conformacionales, dado que la constante de velocidad de la ciclohexanona es casi igual a la de la espiro [5,5] undecan-3-ona, hace pensar que el aumento de la rapidez de reacción de las monosustituidas, se debe más que a efectos inductivos, a distorsiones conformacionales o muy probablemente a una combinación de efectos inductivos y conformacionales.

Como anteriormente se mencionó las velocidades para compuestos disustituidos son menores que para los monosustituidos, contrariamente a lo esperado con base en efectos inductivos; parece ser que algún tipo de efecto conformacional está participando también en este caso.

Se puede observar de la tabla VI nuevamente, que el valor de la constante de velocidad del compuesto 7 es mayor que el compuesto 8, ésto puede ser indicativo de que si se varía el ángulo exterior del  $C_4$  del anillo de seis carbonos se puede introducir alguna variación en los ángulos de unión  $C_3-C_4-C_5$  lo cual produciría un cambio en la geometría del carbonilo del anillo, lo cual parece ayudar a la reacción. Esto encuentra apoyo en el llamado efecto Thorpe e Ingold,<sup>49</sup> aún cuando para el caso de las cetonas disustituidas, no esté claro si existe un efecto de este tipo debido a la interacción de grupos alquilo ya que algunos autores<sup>50</sup> sugieren que los cambios en los ángulos de  $C_3-C_4-C_5$  y  $R-C_4-R$  se deben a requerimientos geométricos del carbonilo del anillo.

## V.- CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizaron cuatro diferentes ciclohexanonas 4 alquil sustituidas por rutas análogas. En el caso particular de la espiro[3,5]nonan-7-on la ruta sintética seguida en este trabajo no esta reportada para este compuesto en la literatura.
- 2.- Se determinaron las constantes de velocidad de Oxidación de Baeyer y Villiger de ocho diferentes ciclohexanonas 4 alquil sustituidas con ácido meta-cloró perbenzoico a 25°C en cloroformo, encontrandose en los ocho casos que la cinética que siguen es de segundo orden.
- 3.- Los resultados obtenidos se interpretaron en función de efectos inductivos y conformacionales, proponiendose que la velocidad de reacción para la oxidación de ciclohexanonas 4 monoalquil sustituidas se ven afectadas por un efecto inductivo a través del espacio que se ve favorecido por algún tipo de distorsión conformacional que puede adquirir el anillo de seis miembros en el estado de transición. En el caso de las ciclohexanonas 4,4-dialquil sustituidas se propone que la menor velocidad de reacción observada comparada con las monosustituidas, resultado inesperado con base sólo en efectos inductivos, puede deberse a que la diferente movilidad conformacional en

**estos compuestos modifique o impida la participación de los efectos inductivos de los grupos alquilo en la posición cuatro.**

## VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baeyer, A. V. y Villiger, V., Ber., 32, 3625 (1899).
- 2.- Wittig, G. y Pieper, G., Ber., 73, 295 (1940).
- 3.- Criegee, Schnorrenberg y Becke, Ann., 565, 7 (1949).
- 4.- Criegee, R. y Kaspar, R., Ann, 560, 127 (1948).
- 5.- Phillips, B., Frostick, Jr. F. C. y Starcher, P. S., J. Amer. Chem. Soc., 79, 5982 (1957).
- 6.- Doering, W. E. y Dorfman, E., J. Amer. Chem. Soc., 75, 5595 (1953).
- 7.- Mislow, K. y Brenner, J., J. Amer. Chem. Soc., 75, 2319 (1953).
- 8.- Gallagher, T. F. y Kristhschevsky, T. H., J. Amer. Chem. Soc. 72, 882 (1950).
- 9.- Kashiwagi, T., Fujimori, K., Kozuka, S. y Oea, S. Tetrahedron, 26, 3647-3651 (1970).
- 10.- Hawthorne, M. F., Emmons, W. D. y McCallum, K. S., J. Amer. Chem. Soc., 80, 6393 (1958).
- 11.- Sauers, R. R. y Ubersax, R. W., J. Org. Chem., 30, 3939 (1965).

- 12.- Owen, J. R. y Saunders, W. H., J. Amer. Chem. Soc., 88, 5809, 5816 (1966).
- 13.- Yukawa, Y. y Yokoyama, T., Mem. Inst. Sci. Ind. Res., Osaka Univ., 13, 171 (1956).
- 14.- Smisman, E. E., Li, J. P. y Israili, Z. H., J. Org. Chem. 33, 4231 (1968).
- 15.- Nishihara, A. y Kubota, I., J. Org. Chem., 33, 2525 (1968).
- 16.- Chambers, R. D. y Clark, M., Tetrahedron Letters, No. 32, 2741 (1970).
- 17.- Robertson, J. C. y Swelim, A., Tetrahedron Letters, No. 30, 2871 (1967).
- 18.- Doering, W. E. y Speers, L., J. Amer. Chem. Soc., 77, 2287 (1955).
- 19.- De Mayo, P. Molecular Rearrangements. Vol. I, pag. 462, Interscience Publishers. New York (1963).
- 20.- Saunders, Jr. W. H., J. Amer. Chem. Soc., 77, 4679 (1955).
- 21.- Meinwald, J. y Frauenglass, E., J. Amer. Chem. Soc., 82, 5235 (1960).

- 22.- Sauers, R. R. y Ahearn, G. P., J. Amer. Chem. Soc., 83, 2759 (1961).
- 23.- Sauers, R. R. y Beisler, J. A., J. Org. Chem., 29, 210 (1964).
- 24.- Smissman, E. E., Pengman Li, J. y Israili, Z., J. Org. Chem., 33, 4231 (1968).
- 25.- Ogata, Y. y Sawaki, Y., J. Amer. Chem. Soc., 92, 4189 (1972).
- 26.- Winnik, M. A. y Stoute, V., Can. J. Chem., 51, 2788 (1973).
- 27.- Fries, S. L. y Pinson, Jr. R., J. Amer. Chem. Soc., 74, 1302 (1952).
- 28.- Fries, S. L. y Frankenburg, P. E., J. Amer. Chem. Soc., 74, 2679 (1952).
- 29.- Hawtorne, M. F. y Emmons, W. D., J. Amer. Chem. Soc., 80, 6398 (1959).
- 30.- Friess, S. L. y Sloway, A. H., J. Amer. Chem. Soc., 73, 3968 (1951).
- 31.- Mateos, J. L. y Menchaca, H., J. Org. Chem., 29, 2026 (1964).

- 32.- Owen, N. L. y Robins, P. A., J. Chem. Soc., 320 (1949).
- 33.- Bennet, E. L. y Nieman, C., J. Amer. Chem. Soc., 74 5076 (1954).
- 34.- Goering, H. L. y Simons, L. L., J. Amer. Chem. Soc., 79, 6270 (1957).
- 35.- Noyce, D. S. y Bastian, B. N., J. Amer. Chem. Soc., 82, 885, 1242 (1960).
- 36.- Noyce, D. S. y Thomas, B. R., J. Amer. Chem. Soc., 79, 755 (1957).
- 37.- Palmer, B. W. y Fry, A., J. Amer. Chem. Soc., 92, 2580 (1970).
- 38.- Cetina, R. y Zawadzki, R., Bol. Inst. Quím., Univ. Nal. Autón. Méx., 21, 206 (1969).
- 39.- Reyes, L. J., "Cinética de Reacción de Baeyer y Villiger en Derivados 3 y 3 Colestan 6 ona con Acido m-Cloro Perbenzoico". Tesis Profesional, UNAM (1978).
- 40.- Rodríguez, L. E., "Cinética de Oxidación de Baeyer y Villiger de Acetofenonas con Acido m-Cloro Perbenzoico. Tesis Profesional UAP (1979).

- 41.- Marín, G. M. L. "Síntesis y Cinética de Oxidación de Baeyer y Villiger de Derivados  $\beta$ -Colestan 5 en 7 ona con Acido m-Cloro Perbenzoico". Tesis Profesional (1981).
- 42.- Giguere, P. y Olmos, A., Can. J. Chem., 30, 821 (1951).
- 43.- Rubio, M., Cetina, R. y Bejarano, A., Afinidad (en prensa).
- 44.- Rice, L. M., Freed, M. E. y Grogan, C. H., J. Org. Chem., 29, 2638 (1964).
- 45.- Burnell, R. H. y Taylor, W. I., J. Chem. Soc., 3486 (1954).
- 46.- Kane, V. V., Synthetic Communications, 6(3), 237-242 (1976).
- 47.- Flaschka, A., Barnard, Jr. A. J. y Sturrock, P. E., Química Analítica Cuantitativa, Vol. II, pag. 202. México (1973)
- 48.- Corey, E. J. y Schmidt, G., Tetrahedron Letters, No. 5, 399-402 (1979).  
Corey, E. J. y Suggs, J. W., Tetrahedron Letters, No. 31, 2647 (1975).
- 49.- Richborn, B. y Wuesthoff, M. T., J. Amer. Chem. Soc., 92, 6894 (1970).
- 50.- Lambert, J. B., Carhart, R. E., y Corfield, P. W. R., J. Amer. Chem. Soc., 91, 3567 (1969).