

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

*DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES*

## ACETOLISIS DE TOSILATOS DE CICLOHEXANOLES SUSTITUIDOS EN C-4



INSTITUTO DE QUÍMICA

BIBLIOTECA

T E S I  
QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO  
DE DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS PRESENTA EL  
EL QUIMICO BIOLOGO CUAUHEMOC PEREZ GUTIERREZ

México, D. F

1968



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.

Esta tesis se llevó a cabo bajo la  
dirección del Dr. José Luis Mateos G.  
en la división de estudios superiores  
de la Facultad de Química .

La realización de los estudios doctorales fué posible, en parte, gracias a la beca otorgada por el Instituto Nacional de la Investigación Científica.

**CONTENIDO**

**I.-INTRODUCCION.**

**II.-PARTE EXPERIMENTAL.**

**III.-DISCUSION.**

**IV.-RESUMEN.**

**V.-BIBLIOGRAFIA.**

## INTRODUCCION

En los últimos años (1) se han acumulado muchos datos experimentales que ponen en evidencia la relación existente entre la estructura de un compuesto y la energía de activación necesaria para que dicha sustancia sea capaz de intervenir en una reacción. Esta relación está determinada por los efectos polares, de resonancia y estéricos, de tal manera que la acción combinada de estos tres efectos, determina la magnitud de la energía de activación.

Con objeto de cuantificar esta relación se han asignado valores numéricos a elementos o grupos obteniéndose así, una serie de constantes empíricas que permiten medir la influencia de estos elementos o grupos de elementos sobre la velocidad de reacción. Por otra parte, estas constantes también pueden servir para distinguir y evaluar los efectos polares de resonancia y estéricos de un sustituyente en una estructura dada.

El conocimiento cuantitativo de estos efectos y su influencia sobre una estructura y una reacción dada permiten predecir con bastante aproximación la velocidad de reacción en sistemas similares.

Existen varios métodos para evaluar estos efectos y uno de ellos es el método termodinámico, basado en el hecho de que las diferentes cantidades termodinámicas dependen únicamente de los estados inicial y final del sistema en estudio. Es decir no importa cual sea el camino que tenga que recorrer el sistema para que la transformación se lleve a cabo.

La práctica sin embargo, ha demostrado que el cambio de un

estado inicial a un estado final, de interés químico, no siempre es instantáneo, además, con frecuencia es imposible establecer una relación lineal directa entre la velocidad de transformación y la magnitud de la constante de equilibrio.

Basándose en este comportamiento, podría suponerse que al estudiar la influencia de la estructura sobre el equilibrio y la velocidad de una reacción se encontrarían resultados poco relacionados entre sí. Sin embargo esto no sucede ya que ambos fenómenos involucran los mismos principios.

Estos resultados pueden explicarse con cierta facilidad por medio de la Teoría del Estado de Transición sobre las velocidades de reacción. De acuerdo con esta teoría (2) la velocidad de la mayoría de las reacciones está gobernada por los factores siguientes: el producto de la concentración del complejo activado ( $C^*$ ) y una velocidad de descomposición universal  $R/Nh$ , multiplicado por la temperatura absoluta a la cual se desarrolla el proceso.

La concentración del complejo activado está en función del equilibrio entre éste y las moléculas reaccionantes. La constante de equilibrio para éste proceso está representada por el símbolo  $K^*$ . El complejo activado lo constituyen moléculas con cierto contenido energético y con una orientación adecuada.

$k =$  velocidad en unidades de concentración

$$(RT/Nh) K^* = (RT/Nh) \exp(-\Delta F^*/RT)$$

En esta ecuación se encuentran dos variables, la temperatura y  $\Delta F^*$  (energía libre de activación) que son las que determinan

la velocidad de la reacción. El término  $\Delta F^\ddagger$  es una cantidad termodinámica verdadera ya que depende de la naturaleza de dos estados fijos, que corresponden a los reactivos y el estado de transición. El camino por el cual el "estado inicial" pasa al "estado de transición" no afecta la velocidad, de tal manera que si se tiene una información adecuada sobre la estructura de los estados inicial y de transición, en principio, la velocidad de reacción puede predecirse. La diferencia entre la energía libre del estado de transición y la suma de energías libres de los reactivos ( es decir, la energía libre de activación) es el parámetro a determinar en los estudios relacionados con velocidades de reacción. Es un problema de equilibrio, la diferencia entre la energía libre de los productos y los reactivos es el parámetro requerido.

La teoría del estado de transición se apoya en tres suposiciones fundamentales:

a) En el proceso de desarrollo de la reacción algunas moléculas pueden alcanzar cierto estado cuando han adquirido una cantidad determinada de energía potencial mayor que las energías potenciales promedio de los reactivos y los productos.

b) La cantidad de moléculas situadas en este nivel superior de energía potencial, está en un equilibrio estadístico con el estado fundamental, en el cual se encuentran las moléculas de los reactivos.

c) La velocidad de reacción es proporcional a la concentración de la especie química situada en el nivel superior de energía.



Para cada reacción es posible definir (1) una "coordenada de reacción" de tal modo que un desplazamiento a lo largo de este eje, corresponde a la transformación de los reactivos a productos. Los puntos colocados a lo largo de la coordenada de reacción corresponden a los valores de ciertas funciones relacionadas con cambios en la estructura de las moléculas reaccionantes. Por ejemplo en la isomerización cis-trans de una olefina, la función que se indique en la coordenada de reacción puede ser el ángulo formado entre los grupos que intervienen en la constitución de la sustancia en estudio.

Para una reacción en la cual se rompe un enlace, la función puede ser la distancia intermolecular. De modo que para un sistema que solo tenga un grado de libertad es posible representar la reacción por medio de un diagrama bidimensional.

Una de las ideas más importantes de la teoría del estado de transición es que puede conocerse aproximadamente el equilibrio existente entre los reactivos y las especies químicas situadas en los mismos niveles energéticos correspondientes al estado de Transición, al aplicar la ley de distribución de Boltzmann. Lo correcto de esta suposición no resulta evidente, puesto que puede considerarse que las moléculas en el estado de Transición - tienen una vida media muy corta, por lo cual no es posible que pueda establecerse un intercambio de energía con otras moléculas.

Para justificar una distribución de tipo Boltzmann, que involucre a las moléculas en el estado de transición (aun cuando no

haya un equilibrio propiciado con otras moléculas) se tiene en el hecho de que la velocidad con la cual las moléculas llegan al estado de transición es una función de las moléculas de los reactivos, los cuales sí tienen una distribución de energía de tipo Boltzmann.

En un sistema en donde se ha alcanzado el equilibrio entre reactivos y productos, no hay duda que la ley de distribución de Boltzmann es aplicable para conocer la población de los niveles energéticos correspondientes al estado de transición. Las moléculas en el estado de transición pueden dividirse en dos subespecies, las que tienen su "momento lineal" a lo largo de la coordenada de reacción en dirección de los reactivos y las que tienen su "momento lineal" a lo largo de las coordenadas de reacción en dirección de los productos.

En la Teoría del estado de Transición se hace otra suposición, que se refiere a que todas o casi todas las moléculas del estado de transición que se transforman en los productos de la reacción provienen de los reactivos y a su vez las moléculas del estado de transición que se descomponen para dar los reactivos se forman a partir de los productos. Esta suposición equivale a decir que las moléculas del estado de transición se convierten en moléculas de los productos con un contenido energético mayor que el nivel energético promedio de las moléculas "producto" y de ese nivel pasan a su vez al nivel promedio y nunca o casi nunca regresan directamente al estado de transición que las originó. Cuando en un sistema de reacción, los reactivos y productos

no se encuentran en equilibrio, la concentración de la subespecie del estado de transición que corresponde a la transformación reactivo-producto, está gobernada por la ley de distribución de Boltzmann y la concentración de los reactivos. Esto es cierto en virtud de que las moléculas que constituyen el estado de transición que tiene su "momento lineal" en dirección de los productos se forma solamente a partir de las moléculas de los reactivos y no dependen para su formación de las moléculas de los productos. En otras palabras, hay un cuasi-equilibrio entre los reactivos y la subespecie del estado de transición correspondiente, aunque no exista un equilibrio entre reactivos y productos.

Basándose en la teoría del estado de transición (2) se obtiene la ecuación siguiente para la constante de velocidad de reacción:

$$k_v = \frac{K k_b T}{h} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \dots\dots\dots(1)$$

- $k_v$  = Constante de velocidad.
- $K$  = Coeficiente de Transmisión.
- $k_b$  = Constante de Boltzmann.
- $h$  = Constante de Planck.

Comparando la ecuación (1) con la ecuación de Arrhenius se encuentran las siguientes relaciones:

$$\Delta H^\ddagger = E - RT \quad ; \quad \Delta S^\ddagger = 4.575 \log A - 60.53$$

Al compararla con la teoría de colisión:

$$\Delta H^\ddagger = E \quad ; \quad P = \frac{k_b T}{Z h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}}$$

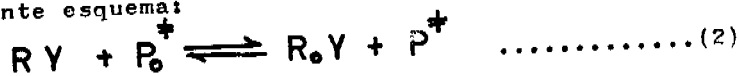
en donde el factor de probabilidad (P) o estérico está relacionado con la entropía de activación.

Las ventajas principales que ofrece la teoría del estado de Transición para el tratamiento de los resultados experimentales son:

- a) Proporciona un tratamiento cuantitativo del factor estérico en reacciones bimoleculares.
- b) No está restringida a procesos bimoleculares y puede usarse para calcular las constantes de velocidad de reacción en procesos unimoleculares y termoleculares.
- c) Se puede aplicar con bastante exactitud para reacciones en solución.

La teoría del estado de transición sobre las velocidades es simplemente un caso especial de equilibrio, lo cual puede expresarse como  $(k/K_0) = (K/K_0)$  de ahí que para poder relacionar la estructura con la velocidad de reacción debemos tener en cuenta los siguientes factores:

Considerando un proceso hipotético que esté representado por el siguiente esquema:



$P^{\ddagger}$  = estado de transición general.

$P_0^{\ddagger}$  = estado de transición estandar.

De modo que las cantidades termodinámicas relacionadas con la velocidad de reacción estarán dadas por las siguientes ecuaciones:

$$\Delta \Delta F^{\ddagger} = \Delta \Delta E_p^{\ddagger} - RT \ln (\pi Q^{\ddagger})$$

$$(\pi Q^\ddagger) = \left( \frac{f_{P^\ddagger} f_{R_2 Y}}{f_{P_0^\ddagger} f_{R Y}} \right)$$

$$\Delta \Delta H^\ddagger = \Delta \Delta E_p^\ddagger + RT^2 \frac{d(\ln \pi Q^\ddagger)}{dT}$$

$$\Delta \Delta H^\ddagger = \frac{-R \left[ \ln \left( \frac{k}{k_0} \right)_{T_2} - \ln \left( \frac{k}{k_0} \right)_{T_1} \right]}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}}$$

$$\Delta \Delta S^\ddagger = R \ln(\pi Q^\ddagger) + RT \frac{d(\ln \pi Q^\ddagger)}{dT}$$

$$\Delta \Delta S^\ddagger = \frac{RT_2 \ln \left( \frac{k}{k_0} \right)_{T_2} - RT_1 \ln \left( \frac{k}{k_0} \right)_{T_1}}{T_2 - T_1}$$

$\Delta \Delta F^\ddagger$ ,  $\Delta \Delta H^\ddagger$  y  $\Delta \Delta S^\ddagger$  son la energía libre relativa, entalpia relativa y entropía relativa con respecto a un cambio considerado como estandar, o bien representan el cambio de propiedades termodinámicas que acompañan el equilibrio hipotético. (2).

$\Delta \Delta E_p^\ddagger$  es la energía potencial de activación relativa. El término  $(\pi Q^\ddagger)$  se refiere al cambio de energía cinética que acompaña al proceso de activación y que puede asociarse con los reactivos, con el estado de transición o con el disolvente.

En principio es posible determinar cada uno de los factores que contribuyen a formar  $\Delta \Delta F^\ddagger$ , sin embargo, en la práctica no

es fácil puesto que no se puede determinar la capacidad calórica del estado de transición de la reacción.

El término  $\Delta\Delta E^\ddagger_p$  está constituido por la contribución de tres efectos: a) Polar, b) de resonancia, c) estérico. La termodinámica no proporciona ningún método para descomponer el término de energía potencial en estos efectos contribuyentes, de tal manera que para conseguir este propósito es necesario recurrir a métodos extratermodinámicos.

La interacción polar entre un sustituyente R y un grupo funcional se debe principalmente a las fuerzas coulómbicas, como un resultado de la separación de cargas entre los grupos R y Y.

La interacción polar requiere para su transmisión únicamente un enlace de tipo  $\sigma$  (interacciones internas inductivas y polarización de enlaces) o un espacio (interacción de campo). La separación de cargas puede deberse a diferencias de electronegatividad de los elementos que constituyen R y Y o bien a que R y Y se comporten como un dipolo permanente o inducido.

Las interacciones de resonancia entre R y Y, son un tipo de interacción que requiere una descripción mecánica cuántica y usualmente cuando se necesitan dos o más estructuras canónicas para representar la unión entre R y Y puede considerarse la existencia de una interacción de esta clase.

Las interacciones estéricas entre R y Y se deben a fuerzas de dispersión y estas interacciones pueden ser de atracción o de repulsión. En este caso son de interés primordial las interacciones entre átomos no unidos (tensión estérica) y las ener -

gías relacionadas con las deformaciones de los ángulos de valencia. Para las reacciones en solución también deben tomarse en cuenta la energía potencial de solvatación en la cual pueden quedar involucradas las tres interacciones básicas dadas anteriormente.

Basicamente todos los factores que contribuyen al término energía potencial  $\Delta\Delta E_p^\ddagger$  son de tipo electrostático y pueden ser de repulsión o de atracción.  $\Delta\Delta E_p^\ddagger$  se considera como un cambio neto en la energía de unión (incluyendo la solvatación) que acompaña a la reacción representada por (2).

Este fenómeno hizo que en el pasado se considerase que solo las interacciones polares serían las responsables principales de cualquier efecto eléctrico sobre la reactividad. Sin embargo la repulsión entre átomos no reunidos tiene también un origen electrónico.

Un cambio en la interacción de tipo polar, de resonancia o estérico cuando los reactivos (R-Y+P o) de la ecuación (2) pasan al estado final (R<sub>0</sub>-Y+P o) ocasionan un cambio en  $\Delta\Delta E_p^\ddagger$  y esta modificación se manifiesta sobre la velocidad de transformación. Además resulta conveniente considerar que actuará como un efecto polar cualquier término relacionado con la energía cinética  $[-RT \ln(\pi Q^\ddagger)]$  ó  $RT^2 \frac{d \ln(\pi Q^\ddagger)}{dt}$  que esté directamente relacionado a un efecto polar sobre la energía potencial, de tal manera que una serie de términos relacionados con la energía cinética del sistema, cuantitativamente paralelos a una serie de términos polares de la energía

potencial, deben considerarse que ejercen un efecto polar.

El efecto estérico puede incluir tanto factores de  $\Delta\Delta E_p^\ddagger$  como de  $-RT\ln(\pi Q^\ddagger)$  ó  $RT^2 \frac{d(\ln(\pi Q^\ddagger))}{dt}$  y en general cualquiera de los dos últimos factores deben tomarse como un efecto estérico, excepto si se observa el paralelismo indicado en cuyo caso debe considerarse la existencia de un efecto polar, los términos de este tipo son de particular importancia ya que están asociados con la solvatación de polos y dipolos.

Es conveniente, en principio, suponer el efecto polar de R como un efecto inductivo, el cual tiene su origen en el sustituyente y desde ahí se transmite para manifestarse en el sitio de reacción, por este motivo, cualquier efecto de resonancia que modifique la estructura de R o bien la estructura que une a R con el sitio de reacción, puede en cierta forma tomarse como un efecto polar.

Para diferenciar estas posibilidades se les ha dado el nombre de efecto polar inductivo y efecto polar de resonancia.

Uno de los primeros esfuerzos para establecer una relación cuantitativa entre la estructura y a la reactividad lo constituye la ecuación de Hammett (3,4):

$$\log k/k_0 = \rho \sigma$$

Para la elaboración de esta relación, Hammett recurrió a una serie de simplificaciones como por ejemplo: utilizar un sistema rígido en donde no existen sustituyentes vecinos al centro de reacción ( con lo que elimina el efecto estérico), así como el uso de reacciones que para una serie de sustituyentes presentan el mismo mecanismo de reacción. En estas condiciones los cambios



de energía libre relativa se deben unicamente a los efectos polares de resonancia, polares inductivos y efectos de tipo polar sobre la energía cinética.

$\sigma$  es un parámetro independiente de la naturaleza de la reacción y es una medida cuantitativa del efecto polar de un sustituyente R tomando como referencia el H.

$\rho$  es una constante de proporcionalidad que depende de la naturaleza y condiciones de la reacción.

Hammett hizo  $\rho=1$  arbitrariamente para el proceso de disociación del ácido benzoico y ácidos benzoicos sustituidos en para. Este parámetro es una medida de la susceptibilidad de la reacción en cuestión al efecto polar del sustituyente.

La constante del sustituyente (5) no siempre resulta independiente de la naturaleza de la reacción, lo cual representa un serio inconveniente cuando se trata de efectuar una predicción sin tener a mano, previamente, algunos datos experimentales.

El signo y la magnitud de la constante de reacción se han empleado como herramienta en el estudio de los mecanismos de reacción.

El valor de  $\sigma$  del sustituyente en la ecuación de Hammett involucra tanto el efecto polar inductivo como el efecto polar de resonancia del sustituyente y para separarlos, Taft Ingold (6) - propusieron la siguiente ecuación:

$$\sigma^* = \frac{1}{2.48} \left[ \log \left( \frac{k}{k_0} \right)_B - \log \left( \frac{k}{k_0} \right)_A \right]$$

$\sigma^*$  es una constante del sustituyente que depende unicamente del efecto polar inductivo de este sustituyente con relación a otro sustituyente tomado como estandar. B y A indican que el proceso de hidrólisis de los ésteres alifáticos se lleva a cabo en medio básico o en medio ácido respectivamente. La  $\sigma^*$  es un valor que indica el efecto polar inductivo del sustituyente que se trasmite al través de uniones tipo  $\sigma$ .

Cuando los ácidos benzoicos sustituidos se sustituyeran por ácidos y ésteres de ácidos Bíciclo (2,2,2) octan 1-carboxílicos sustituidos en C-4 (7) se obtiene una relación similar a la de Hammett:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho' \sigma'$$

En donde  $\sigma'$  de Roberts y Moreland representa la magnitud del efecto polar de campo del sustituyente en 4.

El objetivo de este trabajo fué efectuar un estudio cuantitativo del efecto polar de un grupo sustituyente, situado a una distancia tal del centro de reacción que las interacciones de tipo estérico no existan o cuando menos tengan un valor mínimo. Para ello se prepararon una serie de ciclohexanoles C-4 sustituidos cis y trans y a partir de estos, los tosilatos correspondientes.

El análisis de los resultados obtenidos permite examinar la influencia polar (de campo) del sustituyente en C-4 así como la reactividad relativa a la posición axial o ecuatorial del grupo tosiloxi. Esta relación a su vez permite establecer la po

ible conformación del estado de transición, dada la interpretación realizada con los resultados experimentales obtenidos como son la constante de velocidad de reacción, la energía libre de activación y la entropía de activación. La validez de los métodos cinéticos en el estudio de la conformación de las moléculas en el estado basal utilizado por un gran número de investigadores se pone en duda al examinarse los datos cinéticos y termodinámicos.

## PARTE EXPERIMENTAL.

Ciclohexan-1,4-diol: (8): 100 g (0.909 moles) de p-hidroquinona se suspenden en 100 ml de metanol y se agregan 5 g de Pd/C al 10 %. La hidrogenación se efectúa a 150 atm y 150°, hasta que ya no absorba más hidrógeno. (Alrededor de 36 hr). Se deja enfriar y se filtra, el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida.

Diacetato de ciclohexan-1,4-diol: (8): El residuo obtenido en el experimento anterior se mezcla con 200 ml de anhídrido acético y se calienta a temperatura de reflujo durante 4 h. Al finalizar este lapso de tiempo, se elimina por destilación a presión reducida el anhídrido acético.

Separación de isómeros cis y trans: (8): El diacetato de 1,4-ciclohexandiol una vez liberado del anhídrido acético se disuelve en acetona hirviente y la solución se concentra lentamente con lo que empieza a cristalizar el diacetato del trans ciclohexan-1,4-diol, se suspende la concentración y la suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra y el sólido se lava con una pequeña cantidad de acetona enfriada a 0°. El diacetato del trans ciclohexan-1,4-diol se recristaliza dos veces de acetona, con lo que se obtiene un producto con un p.f. de 101-102°.

Las soluciones en acetona que constituyen los filtrados se reúnen y se evaporan a sequedad, el aceite residual se disuelve en benceno (25 ml) y se agrega éter de petróleo, la mezcla resultante se enfría a 10° para que cristalice el resto del diacetato trans que se separa por filtración, el sólido se lava con 25 ml

de éter de petróleo que se junta con el filtrado principal y el sólido se recrystaliza de acetona hasta obtener un producto con un p.f. de 101-102°. El rendimiento total del diacetato es de 70 g (38.7 %).

El diacetato cis disuelto en benceno-éter de petróleo se destila a presión reducida recogiendo la fracción con p.eb. entre 125-135°/15 mm. Esta fracción se redestila y se recoge la que tiene un p.eb. de 110°/10 mm. El aceite obtenido cristaliza lentamente y tiene un p.f. de 34°. Rendimiento: 84 g (46.4 %).

Trans ciclohexan-1,4-diol (8): 65 g (0.325 moles) de diacetato del trans ciclohexan-1,4-diol, se colocan en un matraz y se cubren con 100 ml de metanol anhidro (desecado sobre calcio). La suspensión se trata con 125 ml de una solución de metóxido de sodio al 20 % en metanol; la mezcla se deja reposar (con agitación ocasional) durante 24 h, en este periodo el sólido se disuelve y al terminar el tiempo de reacción la solución se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en 250 ml de acetona. La solución obtenida se filtra y concentra hasta un volumen de 225 ml, se enfría a 0° para que cristalice el trans ciclohexan-1,4-diol que se separa por filtración, p.f. 140-141°. Rendimiento: 34 g (90.2 %)

Cis ciclohexan-1,4-diol (8): 161.9 g (0.81 moles) de diacetato del cis ciclohexan-1,4-diol se tratan en la misma forma que el trans diacetato. El diol cis obtenido se recrystaliza de acetona hasta obtener un producto con un p.f. de 108-110°. (Se necesitan dos cristalizaciones.). Rendimiento: 64 g (68.0 %).

Monoacetato de trans ciclohexan-1,4-diol (8): 10 g (0.086 moles) de trans ciclohexan-1,4-diol se disuelven en 70 ml de piridina anhidra. La solución se enfría a  $-10^{\circ}$  en un baño de hielo seco-hexano y se agrega gota a gota 6.83 g (0.1008 moles) de cloruro de acetilo (en 30 min) se mantiene esta temperatura durante 30 minutos más y después se deja a temperatura ambiente durante toda la noche, la solución del monoacetato en piridina se vierte sobre agua-hielo y la suspensión resultante se extrae con cloroformo, la solución clorofórmica se lava con agua hasta eliminar la piridina, posteriormente se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. (El producto se utiliza sin más purificaciones en la preparación del tosilato).

Monoacetato del cis ciclohexan-1,4-diol (8): 10 g (0.086 moles del cis ciclohexan-1,4-diol se procesan en la misma forma que el isómero trans.

Tosilato del trans 4 acetoxiciclohexanol: El monoacetato del trans ciclohexan-1,4-diol obtenido se disuelve en 34.5 ml de piridina y la solución se enfría a  $0^{\circ}$ , se añaden 18.3 g (0.11 moles) de cloruro de p-toluenosulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación ocasional. Al finalizar el tiempo de reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se secan con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad, el residuo se cristaliza de benceno-hexano. El tosilato de trans 4 acetoxi

ciclohexanol tiene un punto de fusión de 81-82°. Rendimiento: 4.0 g (15.7 %).

Tosilato del cis 4 acetoxi ciclohexanol: El monoacetato del cis ciclohexan-1,4-diol obtenido se trata de la misma forma que el monoacetato trans, obteniéndose el tosilato de cis 4 acetoxi-ciclohexanol con un punto de fusión de 104-105°. Rendimiento: 6.0g (23.5 %).

Monobenzoato de trans ciclohexan-1,4-diol (8): 10 g (0.086 moles) de trans ciclohexan-1,4-diol se disuelven en 70 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a -10° ( con hielo seco) y se añaden gota a gota 11.2 g ( 0.086 moles) de cloruro de benzoino (en treinta minutos), se deja que la temperatura suba lentamente hasta alcanzar la del medio ambiente y en estas condiciones se deja reposar durante toda la noche. Al finalizar el periodo de reacción la mezcla se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se deseca con sulfato de sodio anhidro y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida, el residuo se utiliza sin mayor purificación para la obtención del tosilato correspondiente.

Monobenzoato de cis ciclohexan-1,4-diol (8): 10 g (0.086 moles) de cis ciclohexan-1,4-diol se someten al mismo tratamiento que al diol trans y el monobenzoato cis crudo se usa para la preparación del tosilato.

Tosilato de trans 4 benzoxiciclohexanol: El monobenzoato del trans ciclohexan-1,4-diol obtenido se disuelve en 34.5 ml de pi-

ridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se añaden 18.3 g (0.11 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación ocasional. Al finalizar el periodo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza de metanol tres veces para obtener el tosilato de trans 4-benzoxi-ciclohexanol con p.f. de 94-95°. Rendimiento: 8.0 g (27.8 %).

Tosilato de cis 4 benzoxi ciclohexanol: El cis monobenzoato obtenido se trata del mismo modo que el monobenzoato trans y el tosilato se cristaliza tres veces de metanol para obtener una sustancia con p.f. de 149-150°. Rendimiento: 6.0 g (20.8 %).

Tosilato de trans 4 hidroxiciclohexilo: 10 g (0.086 moles) de trans ciclohexan-1,4-diol se disuelven en 34.5 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se agregan 14.0 g (0.086 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación ocasional. Al terminar el tiempo de reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se desecan con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recrystaliza de benceno-hexano, dando el tosilato de trans 4-hidroxi ciclohexanol con un p.f. de 110-111°. Rendimiento: 9.0 g (41.1 %).



Tosilato del cis 4-hidroxi ciclohexanol: 10 g (0.086 moles) del cis ciclohexan-1,4-diol se tratan igual que el diol trans, obteniéndose el tosilato cis con un p.f. de 93-94°. Por recristalización de acetona-agua. Rendimiento: 8.0 g (36.5).

Ditosilato del trans ciclohexan-1,4-diol: 10 g (0.086 moles) de trans ciclo-1,4-diol se disuelven en 70 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se agregan 36.6 g (0.22 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente, con agitación ocasional. Al finalizar el periodo de reacción se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina. Se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra sequedad a presión reducida, el residuo se cristaliza de benceno para obtener el ditosilato trans con un p.f. de 158-159° ( con descomposición). Rendimiento: 12 g (35.5 %).

Ditosilato de cis ciclohexan-1,4-diol: 10 g (0.086 moles) de cis ciclohexan-1,4-diol se tratan en la misma forma que el trans diol para obtener el ditosilato cis con un p.f. de 97-98°. Rendimiento: 14 g (41.4 %).

4-metoxiciclohexanol (9): 67 g (0.52 moles) de p-metoxifenol se suspenden en 125 ml de metanol y se agregan 6.0 g de Pd/C al 10% e hidrogena a 150 atm y 150 ° hasta que ya no absorba hidrógeno (alrededor de 48 horas) se deja enfriar y se filtra concentrándose a sequedad a presión reducida.

Ftalato ácido de 4 metoxiciclohexanol (9): 67 g (0.49 moles)

de 4-metoxi ciclohexanol se disuelven en 128 ml de piridina anhidra y se agregan 80 g (0.54 moles) de anhídrido ftálico a la solución, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante dos horas, se deja enfriar y se vierte sobre una solución de HCl al 15 % enfriada con hielo, se extrae con éter y la solución eterea se lava con agua a neutralidad, se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra a sequedad a presión reducida.

Separación de los isómeros cis-trans (9): El residuo obtenido en el experimento anterior se disuelve en 250 ml de benceno, se concentra a un volumen de 150 ml, se deja enfriar y se agregan 25 ml de hexano, se enfría ahora con hielo seco, con lo que cristaliza el ftalato ácido de trans 4-metoxiciclohexilo, que se separa por filtración, el residuo se lava con una mezcla benceno-hexano 1:1, se obtiene un producto con un p.f. de 148-149°. Rendimiento: 10 g.

El filtrado se concentra a sequedad a presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso que no puede cristalizarse y se trata con 300 ml de una solución 5N de hidróxido de sodio en agua, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas, se deja enfriar y se extrae con éter, la solución eterea se lava a neutralidad, se deseca con sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida, el residuo se disuelve en 94.5 ml de piridina, la solución se enfría a 0° y se agregan 51.5 g (0.32 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo; la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura am-

biente con agitación ocasional. Al finalizar el periodo de reacción se vierte la solución sobre agua-hielo y se extrae con éter, la solución eterea se lava con agua hasta eliminar la piridina y se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida, el residuo se cristaliza de hexano obteniéndose un compuesto con un p.f. de 84-85°. El tosilato de cis 4 metoxiciclohexanol se recrystaliza dos veces de hexano, para tener un p.f. de 86-87°. Rendimiento: 15 g.

Tosilato de trans 4-metoxiciclohexilo: 13.9 g (0.05 moles) de ftalato ácido de trans 4-metoxiciclohexilo se tratan con 150 ml de una solución 5N de hidróxido de sodio en agua, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante dos horas, se deja enfriar y se extrae con éter. La solución eterea se lava con agua hasta neutralidad, se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra al vacío para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en 15 ml de piridina y la solución se enfría a 0°, se añaden 8.8 g (0.055 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación ocasional. Al final del tiempo de reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se desecan con sulfato de sodio, se filtran y concentran a sequedad, el residuo se cristaliza de hexano obteniéndose una sustancia con p.f. de 66-67°. Rendimiento: 7.0 g.

1,4 epoxiciclohexano (10): 21 g (0.181 moles) de ciclohexan-1,4-diol (cis-trans) se colocan en un matraz y se agregan 15 g de alúmina activada, al matraz se le adapta una columna de destila-

ción y se calienta. La temperatura de reflujo es de 240-250° y se mantiene así durante 7 horas.

Los productos de reacción se destilan tan luego como se forman, el producto crudo está formado por dos capas que se separan antes de redestilar. La capa inferior se destila y se recoge la fracción que hierve a 110-112°/585 mm. Rendimiento: 6.0g (33.7 %):

Trans 4-cloro ciclohexanol (11): 8 g (0.032 moles) de 1,4-epoxiciclohexano se mezclan con 30 ml de ácido clorhídrico 12N, se deja reaccionar la mezcla durante cinco días a 25° (temperatura ambiente). Al terminar el periodo de reacción se agregan 30 ml de agua, con lo cual se obtienen dos capas que se separan y la fase acuosa que se extrae con éter, se mezclan los extractos con la fase no acuosa, el conjunto se lava con agua hasta neutralidad, la solución se deseca con sulfato de sodio anhidro y se destila fraccionadamente, recogiendo la fracción que hierve a 134-135./38 mm. El destilado se cristaliza dos veces de hexano para obtener el trans 4-cloro ciclohexanol con un p.f. de 81-82°. Rendimiento: 4.9 g (44.5 %).

Tosilato de trans 4-cloro ciclohexanol: 20 g (0.15 moles) de trans 4-cloro ciclohexanol se disuelven en 60 ml de piridina, la solución se enfría a 0° y se agregan 32.5 g (0.21 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación ocasional. Al finalizar el tiempo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo, se filtra y el residuo se lava con agua hasta eli-

minar la piridina, posteriormente se disuelve en benceno y se cristaliza de benceno-hexano. p.f. de 74-75°. Rendimiento: 14 g (34.5 %).

4-carboxiciclohexanol (12): 50 g (0.36 moles) de ácido p-hidroxibenzoico se suspenden en 100 ml de ácido acético glacial y se agregan 10 g de Pd/C al 10 %, se hidrogena a 150 atm y 150° hasta que ya no absorba más hidrógeno (alrededor de 48 horas). Se deja enfriar y se filtra, se elimina del filtrado el ácido acético a presión reducida. El residuo está constituido casi exclusivamente por el 4-carboxiciclohexanol que se utiliza como tal para la siguiente preparación.

Acido trans 4-acetoxi ciclohexancarboxílico (12): 30 g (0.21 moles) de 4-carboxiciclohexanol se disuelven en una mezcla constituida por 230 ml (4.04 moles) de ácido acético, 23 ml de anhídrido acético (0.22 moles) y 2.3 (0.036 moles) de cloruro de acetilo. El conjunto se calienta a temperatura de reflujo durante 4 horas, el exceso de reactivo se destila a presión reducida, el aceite residual se cristaliza de agua para dar 7.5 g de ácido trans 4-acetoxi ciclohexancarboxílico con un p.f. de 136-139°. (18.8 %).

Acido trans 4-hidroxi ciclohexancarboxílico. (12): 20 g (0.12 moles) de ácido trans 4-acetoxi ciclohexancarboxílico se tratan con solución de hidróxido de potasio al 20 % en la proporción de 0.5 g del ácido por cada 10 ml de la solución alcalina, la mezcla se deja reposar durante toda la noche a temperatura ambiente.

La solución se acidula con ácido sulfúrico diluido y se extrae

con acetato de etilo y el extracto se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora hasta un volumen de alrededor de 60 ml, se enfría, con lo que cristalizan 11.5 g de ácido trans 4- hidroxiciclohexancarboxílico con un p.f. de 148-149° (76.1 %).

Tosilato de trans 4-carboxiciclohexanol: 11.5 g (0.079 moles) de ácido trans 4-hodroxi ciclohexancarboxílico se disuelven en 32 ml de piridina, la solución se enfría a 0° y se añaden 17.4 g (0.106 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente con agitación ocasional. Al terminar el tiempo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo, el precipitado formado se separa por filtración y se lava con agua hasta eliminar la piridina, se cristaliza de acetato de etilo (dos veces). Rendimiento: 8 g. p.f. 114-115° (32.1 %).

Ftalato ácido de 4-terbutil ciclohexilo (13): 50 g (0.316 moles) de 4-terbutil ciclohexanol se disuelven en 100 ml de piridina anhidra y se añaden 50 g (0.337 moles) de anhídrido ftálico, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo (100°) durante hora y media, se deja enfriar y se vierte sobre agua-hielo. Se extrae el ftalato con acetato de etilo y los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, la solución se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra a sequedad. El residuo se disuelve en hexano y se cristaliza obteniendose 45 g del ftalato ácido de trans 4-terbutil ciclohexanol. p.f. 145-146°.(48.4%).

Trans 4-terbutil ciclohexanol (13): 45 g (0.147 moles) de fta-

lato ácido de trans 4-terbutil ciclohexanol se tratan con 36 g (0.9 moles) de hidróxido de sodio disueltos en 180 ml de agua, la mezcla se somete a una destilación por arrastre de vapor, el destilado se extrae con hexano. El disolvente se elimina a través de una columna de Vigreux.

El residuo se recristaliza de hexano para obtener 10 g de trans 4-terbutil ciclohexanol con p.f. de 81-82 ° (41.3%).

Tosilato de trans 4-terbutil ciclohexanol: 10 g (0.063 moles) de trans 4-terbutil ciclohexanol se disuelven en 25.6 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se le añaden 14 g (0.088 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, se deja reaccionar la mezcla durante 24 horas con agitación ocasional. Al terminar el tiempo de reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina, se evaporan a sequedad y el residuo se cristaliza de hexano, para obtener 12 g (63.8 %) del tosilato con un p.f. de 89-90°.

4-terbutil ciclohexanona (14): 50 g (0.316 moles) de 4-terbutil ciclohexanol se disuelven en 600 ml de acetona y se oxidan con reactivo de Jones (llevándose control de la oxidación con almidón-KI) a 5°, cuando ya no se consume reactivo se deja que la temperatura suba a 20°, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida hasta eliminar la acetona. El residuo se disuelve en hexano, la solución se filtra y el filtrado se concentra a un volumen de 70-80 ml y se enfría, obteniéndose 30 g (60.7 %) de 4-terbutil ciclohexanona con un p.f. de 45°.

4-cis-terbutil ciclohexanol (14): 10 g (0.063 moles) de cis 4-terbutil ciclohexanona se disuelven en 100 ml de metanol anhidro y se añaden 20 g de níquel-Raney, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 6 horas, se deja enfriar y se filtra, el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida, el residuo se disuelve en hexano y el cis 4-terbutil ciclohexanol se separa por cromatografía en columna con alúmina F-20, eluyendo con hexano-acetato de etilo 99:1.

Rendimiento: 75g (74.3 %) del alcohol cis, p.f. 81-82°.

Tosilato del cis-4-terbutil ciclohexanol: 10 g (0.063 moles) de cis 4-terbutil ciclohexanol se disuelven en 25.6 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se le añaden 14 g (0.088 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, se deja reaccionar la mezcla durante 24 horas con agitación ocasional. Al terminar la reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter, los extractos se lavan con agua hasta eliminar la piridina y se evapora a sequedad, el residuo se cristaliza de hexano para obtener 10 g del tosilato con un p.f. de 79-80° (53.1 %).

4-ciclohexil ciclohexanol (15): 100 g (0.59 moles) de p-fenil fenol se suspenden en 140 ml de metanol y se agregan 10 g de paladio sobre carbono al 10%, se hidrogenan a 150 atm y 150° hasta que ya no se absorbe más hidrógeno, se deja enfriar y se filtra, el filtrado se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en cloroformo y la solución se lava primero con 250 ml de hidróxido de sodio al 15 %, después con agua hasta neutralidad y se deseca



con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose 70 g (65.4 %) de 4-ciclohexil ciclohexanol crudo.

4-ciclohexil ciclohexanona (15): 70 g (0.385 moles) de 4-ciclohexil ciclohexanol crudo se disuelven en 700 ml de acetona y se oxidan con reactivo de Jones a 5° (controlando la oxidación con almidón-KI) cuando ya no se consume más reactivo se deja que la temperatura suba a 20° y se filtra, el filtrado se concentra a sequedad teniendo especial cuidado en eliminar la acetona totalmente. El residuo se suspende en una mezcla de 150 ml de metanol, 60 g (0.86 moles) de clorhidrato de hidroxilamina, 180 ml de agua, y 60 g (0.65 moles) de acetato de sodio. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 8 horas, la capa superior se separa y se disuelve en hexano caliente, esta solución se enfría con lo que cristalizan 50 g (66.3%) de la oxima de la 4-ciclohexil ciclohexanona con un p.f. de 95-96°.

Trans 4-ciclohexil ciclohexanol (15): 5 g (0.027 moles) de 4-ciclohexil ciclohexanona se disuelven en 100 ml de etanol absoluto y la solución se trata a temperatura de reflujo con 5 g (0.21 moles) de sodio, la reacción se termina al disolverse el sodio, se deja enfriar y se añaden 400 ml de agua, se filtra y el sólido obtenido se cristaliza dos veces de éter de petróleo. p.f. 103-104°. Rendimiento: 2.8 g (55.9 %).

Tosilato de trans 4-ciclohexil ciclohexanol: 10 g (0.054 moles) de trans 4-ciclohexil ciclohexanol se disuelven en 23 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se agregan 10.7 g (0.06

moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional. Al finalizar el tiempo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter lavándose la solución con agua hasta eliminar el olor a piridina y finalmente se cristaliza de hexano, se obtienen 10 g (56.8 %) de tosilato con un p.f. de 79-80°.

Cis-4-terbutil ciclohexano (15): 5g (0.027 moles) de 4-ciclohexil ciclohexanona se disuelven en 100 ml de metanol; se añaden 5 g de níquel-Raney y se somete la mezcla a una hidrogenación a presión y temperatura ambiente hasta que ya no absorba más hidrógeno, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad a presión reducida, el residuo se cristaliza de hexano. Rendimiento: 3.2 g (63.8 %). p.f. 92-93°.

Tosilato de cis-4-ciclohexil ciclohexanol se disuelven en 25 ml de piridina anhidra y se agregan 10.7 g (0.06 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional. Al finalizar el periodo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter, los extractos se lavan con agua hasta eliminar el olor a piridina, se elimina el éter y el residuo se cristaliza de hexano. Rendimiento: 8.9 g (45.5 %), p.f. 60-61°.

4-fenil ciclohexanol (16): 56.6 g (0.332 moles) de p-fenil fenol se disuelven en 200 ml de metanol anhidro (desecado sobre calcio) al cual se le han añadido previamente 0.3 g de sodio, la mezcla se coloca en autoclave y se agregan 5.6 g de Pd/C al 10 %. Se carga con hidrógeno hasta una presión de 1000 lb/in<sup>2</sup> y se purga, en-

seguida se vuelve a cargar hasta una presión de 1800 lb/in<sup>2</sup>, se calienta a 150° y se deja que la reacción marche hasta que el manómetro del aparato marque "cero". Se deja enfriar y se filtra, el filtrado se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en benceno, la solución se lava con hidróxido de sodio al 15%, después con agua hasta neutralidad, se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para eliminar el benceno. El residuo está constituido por 20 g de 4-fenil ciclohexanol crudo. (34.1 %).

4-fenil ciclohexanona (15): 20 g (0.113 moles) de 4-fenil ciclohexanol crudo se disuelven en 200 ml de acetona y se oxidan con reactivo de Jones (controlando la oxidación con almidón-KI) a 5°, cuando ya no se consume más reactivo se deja que la temperatura suba a 20°, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad, el residuo se disuelve en acetona, la solución se decolora con carbón activado, se filtra y concentra a un volumen de 30 ml, se enfría a -50° y se filtra con lo cual se obtienen 14 g de 4 fenil-ciclohexanona con un p.f. de 65-70°. (El producto así obtenido se cristaliza de hexano). p.f. 76-77°. (70.1 %).

Trans 4-fenil ciclohexanol (15) : 5 g (0.028 moles) de 4-fenil ciclohexanona se disuelven en 100 ml de etanol absoluto y la solución se trata a temperatura de reflujo con 5 g (0.21 moles) de sodio, la reacción se termina al disolverse el sodio, se deja enfriar y se añaden 400 ml de agua, se filtra el sólido obtenido y se cristaliza dos veces de éter de petróleo (hexano), p.f. 116-117°. Rendimiento: 3.0 g (59.9 %).

Tosilato de trans 4-fenil ciclohexanol: 10 g (0.056 moles) de trans 4-fenil ciclohexanol se disuelven en 25 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se agregan 10.7 g (0.06 moles) de cloruro de p-toluen sulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional, al finalizar el tiempo de reacción, la solución se vierte sobre agua-hielo, el precipitado obtenido se separa por filtración, el residuo se lava con agua hasta eliminar la piridina y finalmente se cristaliza de hexano obteniéndose 9.5 g del tosilato con un p.f. de 97-98°. (53.1 %).

Cis 4-fenil ciclohexanol (15): 5 g (0.028 moles) de 4 fenil ciclohexanona se disuelven en 100 ml de metanol, se agregan 5 g de níquel-Raney y se hidrogenan a presión y temperatura ambiente hasta que ya no se absorba más hidrógeno, se filtra y el filtrado se concentra a sequedad, el residuo se cristaliza de hexano. Rendimiento: 3.1 g, p.f. 76-78 °, ( 62.0 %).

Tosilato de cis 4-fenil ciclohexilo: 10 g (0.056 moles) de cis 4-fenil ciclohexilo se disuelven en 25 ml de piridina, la solución se enfría a 0° y se agregan 10.7 g (0.06 moles) de cloruro de p-toluen sulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional. Al finalizar la reacción la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter, los extractos se lavan con agua hasta eliminar el olor a piridina, se concentran a sequedad y el residuo se cristaliza de hexano. Rendimiento: 13 g, (72.6 %), p.f. 118-119°.

Trans 4-metil ciclohexanol (17): 5 g (0.043 moles) de 4 metil

ciclohexanona se disuelven en 100 ml de etanol absoluto y la solución se trata a temperatura de reflujo con 6 g (0.26 moles) de sodio, la reacción se termina al disolverse el sodio, se deja enfriar y se neutraliza con ácido acético, se destila recogiendo la fracción que hierve a 160°. Teniéndose así un producto enriquecido en el trans 4-metil ciclohexanol.

Tosilato de trans 4-metil ciclohexanol: 20 g (0.172 moles) de trans 4-metil ciclohexanol se disuelven en 50 ml de piridina, la solución se enfría a 0° y se agregan 35.7 g (0.2 moles) de cloruro de p-toluen sulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional. Al finalizar el periodo de reacción la solución se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éter, los extractos se lavan con agua hasta eliminar el olor a piridina, se deseca con sulfato de sodio anhidro y se filtra, se concentra a presión reducida y el residuo se cristaliza de hexano varias veces hasta tener un producto con un p.f. de 79-80°. Rendimiento: 9.3 g, (21.0%).

Cis 4-metil ciclohexanol (17): 10 g (0.086 moles) de 4 metil ciclohexanona se disuelven en 125 ml de metanol anhidro y se agregan 10 g de níquel-Raney, se hidrogena la mezcla hasta que ya no absorba más hidrógeno, se filtra y se destila el filtrado recogiendo la fracción que hierve a 160°, que es un producto enriquecido del isómero cis.

Tosilato de cis 4-metil ciclohexanol: 20 g (0.171 moles) de cis 4-metil ciclohexanol se disuelven en 50 ml de piridina anhidra, la solución se enfría a 0° y se agregan 35.7 g (0.2 moles)

de cloruro de p-toluen sulfonilo, la mezcla se deja reaccionar durante 24 horas con agitación ocasional, al terminar la reacción la solución se vierte sobre agua-hielo extrayendo con éter y los extractos se lavan con agua hasta eliminar el olor a piridina, la solución eterea se deseca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, el residuo se cristaliza varias veces de hexano hasta tener un producto con un p.f. de 60-61°. Rendimiento: 9.5 g, (21.5 %).

Acetólisis de los tosilatos, (18): Se prepara una solución de acetato de sodio en ácido acético glacial del siguiente modo:

Se disuelven 3.717 g de carbonato de sodio (reactivo analítico) desecado durante 4 horas a 100°, en dos litros de ácido acético, medidos en matraz aforado.

Esta solución se titula con una solución 0.03N de ácido perclórico en ácido acético, la cual a su vez se valora con biftalato de potasio (reactivo analítico) desecado durante 4 horas a 100°, utilizando azul de bromotimol como indicador.

Cinéticas: En un matraz aforado se prepara una solución aproximadamente 0.03N en ácido acético del tosilato en estudio, de estas soluciones se toman alícuotas de 6 ml que se colocan en ampollitas, las cuales, después de cerrarse, se introducen al baño de temperatura constante, cada cierto tiempo se toma una de estas alícuotas y se miden exactamente 5 ml con una pipeta volumétrica y se titula con la solución de acetato de sodio en ácido acético, utilizando azul de bromotimol como indicador.

Tabla de valores de k Serie Trans.


Sustituyente	50°C	70°C	80°C	90°C
CH <sub>3</sub> O	1.13 X 10 <sup>-6</sup>	1.56 X 10 <sup>-5</sup>	6.16 X 10 <sup>-5</sup>	1.91 X 10 <sup>-4</sup>
	1.01 X 10 <sup>-7</sup>	1.43 X 10 <sup>-6</sup>	5.64 X 10 <sup>-6</sup>	1.89 X 10 <sup>-5</sup>
HO	2.90 X 10 <sup>-7</sup>	3.87 X 10 <sup>-6</sup>		7.57 X 10 <sup>-5</sup>
H	1.91 X 10 <sup>-6</sup>	2.36 X 10 <sup>-5</sup>	8.35 X 10 <sup>-5</sup>	2.39 X 10 <sup>-4</sup>
Me <sub>3</sub> C	1.73 X 10 <sup>-6</sup>	2.11 X 10 <sup>-5</sup>	8.10 X 10 <sup>-5</sup>	2.22 X 10 <sup>-4</sup>
TsO	2.37 X 10 <sup>-7</sup>	3.23 X 10 <sup>-6</sup>	1.12 X 10 <sup>-5</sup>	5.13 X 10 <sup>-5</sup>
Cl	1.72 X 10 <sup>-7</sup>	2.23 X 10 <sup>-6</sup>	9.70 X 10 <sup>-6</sup>	2.76 X 10 <sup>-5</sup>
CH <sub>3</sub> °	1.00 X 10 <sup>-6</sup>	1.36 X 10 <sup>-5</sup>	5.69 X 10 <sup>-5</sup>	1.40 X 10 <sup>-4</sup>
COOH	2.84 X 10 <sup>-7</sup>	3.53 X 10 <sup>-6</sup>	9.52 X 10 <sup>-6</sup>	5.17 X 10 <sup>-5</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5.04 X 10 <sup>-7</sup>	6.73 X 10 <sup>-6</sup>	2.81 X 10 <sup>-5</sup>	7.90 X 10 <sup>-5</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1.27 X 10 <sup>-6</sup>	1.65 X 10 <sup>-5</sup>	7.10 X 10 <sup>-5</sup>	2.26 X 10 <sup>-4</sup>
CH <sub>3</sub> COO		5.92 X 10 <sup>-6</sup>		

Tabla de valores de k Serie Cis.

Tabla de valores de k

Sustituyente	50°C	70°C	80°C	90°C
CH <sub>3</sub> O	1.88 X 10 <sup>-7</sup>	4.29 X 10 <sup>-6</sup>	1.48 X 10 <sup>-5</sup>	4.30 X 10 <sup>-5</sup>
φ-COO	1.32 X 10 <sup>-7</sup>	1.52 X 10 <sup>-6</sup>	6.78 X 10 <sup>-6</sup>	2.71 X 10 <sup>-5</sup>
HO	1.59 X 10 <sup>-7</sup>	2.02 X 10 <sup>-6</sup>	8.60 X 10 <sup>-6</sup>	3.81 X 10 <sup>-5</sup>
H	1.91 X 10 <sup>-6</sup>	2.36 X 10 <sup>-5</sup>	8.35 X 10 <sup>-5</sup>	2.39 X 10 <sup>-4</sup>
Me <sub>3</sub> C	2.99 X 10 <sup>-6</sup>	4.61 X 10 <sup>-5</sup>	2.18 X 10 <sup>-4</sup>	4.71 X 10 <sup>-4</sup>
TsO	1.16 X 10 <sup>-7</sup>	1.20 X 10 <sup>-6</sup>	5.70 X 10 <sup>-6</sup>	2.93 X 10 <sup>-5</sup>
CH <sub>3</sub>	2.47 X 10 <sup>-6</sup>	3.01 X 10 <sup>-5</sup>	1.09 X 10 <sup>-4</sup>	2.77 X 10 <sup>-4</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.12 X 10 <sup>-6</sup>	1.50 X 10 <sup>-5</sup>	5.95 X 10 <sup>-5</sup>	1.45 X 10 <sup>-4</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3.00 X 10 <sup>-6</sup>	4.42 X 10 <sup>-5</sup>	1.53 X 10 <sup>-4</sup>	4.72 X 10 <sup>-4</sup>
Me <sub>3</sub> Si	5.20 X 10 <sup>-6</sup>	6.13 X 10 <sup>-5</sup>		6.79 X 10 <sup>-4</sup>
CN	4.14 X 10 <sup>-8</sup>	5.17 X 10 <sup>-7</sup>	2.37 X 10 <sup>-6</sup>	8.43 X 10 <sup>-6</sup>
CH <sub>3</sub> COO	2.78 X 10 <sup>-7</sup>	2.82 X 10 <sup>-6</sup>		4.06 X 10 <sup>-5</sup>



Parametros de Activacion de la Acetolisis de Tosilatos de Ciclohexilo 4-Sustituidos.

Sustituyente	Serie Trans		Serie Cis		$\sigma$
	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	
TsO-	28.414	-1.10	38.827	27.18	+ 0.59
-COOH	29.856	-7.90	34.956	16.43	+0.47
$\phi$ COO-	29.856	1.60	26.802	-1.31	+0.03
-CH <sub>3</sub>	28.150	0.96	28.124	1.13	+0.10
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	29.080	2.44	33.574	14.43	+0.25
-OCH <sub>3</sub>	29.360	2.06			+0.47
-Cl	29.227	0.73	28.819	5.18	+0.02
-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	29.673	6.03	32.321	9.97	+0.39
CH <sub>2</sub> COO			28.480	5.15	-0.12
MeSi-			29.419	7.17	+0.016
Me <sub>2</sub> C-	27.760	0.77	27.480	0.16	0.00
H	27.480	0.16	30.216	1.00	0.58
-CN			35.638	18.93	+0.25
-OH	30.885	8.84			



Serie Cis en Cal/Mol.

Sustituyente	323.16°K	343.16°K	353.16°K	363.16°K
TsO	46.79750	43.25513	41.63532	40.10526
COO	46.17757	42.98826	41.52991	40.15096
CH <sub>3</sub>	42.40654	39.96187	38.83760	37.788116
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	43.23364	40.66862	39.49430	38.38504
CH <sub>3</sub> O	45.03271	42.02639	40.56695	39.24237
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	42.26791	39.63782	38.43447	37.29778
Me <sub>3</sub> Si	41.77258	39.16862	37.97863	36.85595
Me <sub>3</sub> C	42.21495	39.52932	38.30056	37.13988
H	42.72274	40.21260	39.06410	37.98060
CN	46.56230	43.80205	42.35988	41.34764
OH	45.98286	42.73020	41.24358	39.83795
CH <sub>3</sub> COO	45.32564	42.37536	41.02564	39.75069

$$\frac{\Delta F}{RT}$$

Serie Trans en Cal/mol.

Sustituyente	323.16°K	343.16°K	353.16°K	363.16°K
TsO	44.81526	42.21554	41.02849	39.90720
COOH	44.59813	42.21261	41.12393	40.09418
$\phi$ -COO	45.69938	42.97214	41.72507	40.54709
CH <sub>3</sub>	43.36449	40.82258	39.61681	38.50554
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44.13707	41.41202	40.18803	39.04986
CH <sub>3</sub> O	44.69470	42.01319	40.78632	39.62880
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	43.18380	40.47507	39.23504	38.06509
Me <sub>3</sub> C	42.85202	40.31671	39.15671	38.06094
HO	43.65732	40.83870	39.54843	38.33102
H	42.72274	40.21260	39.06410	37.98060
Cl	45.15732	42.48826	41.26780	40.11495

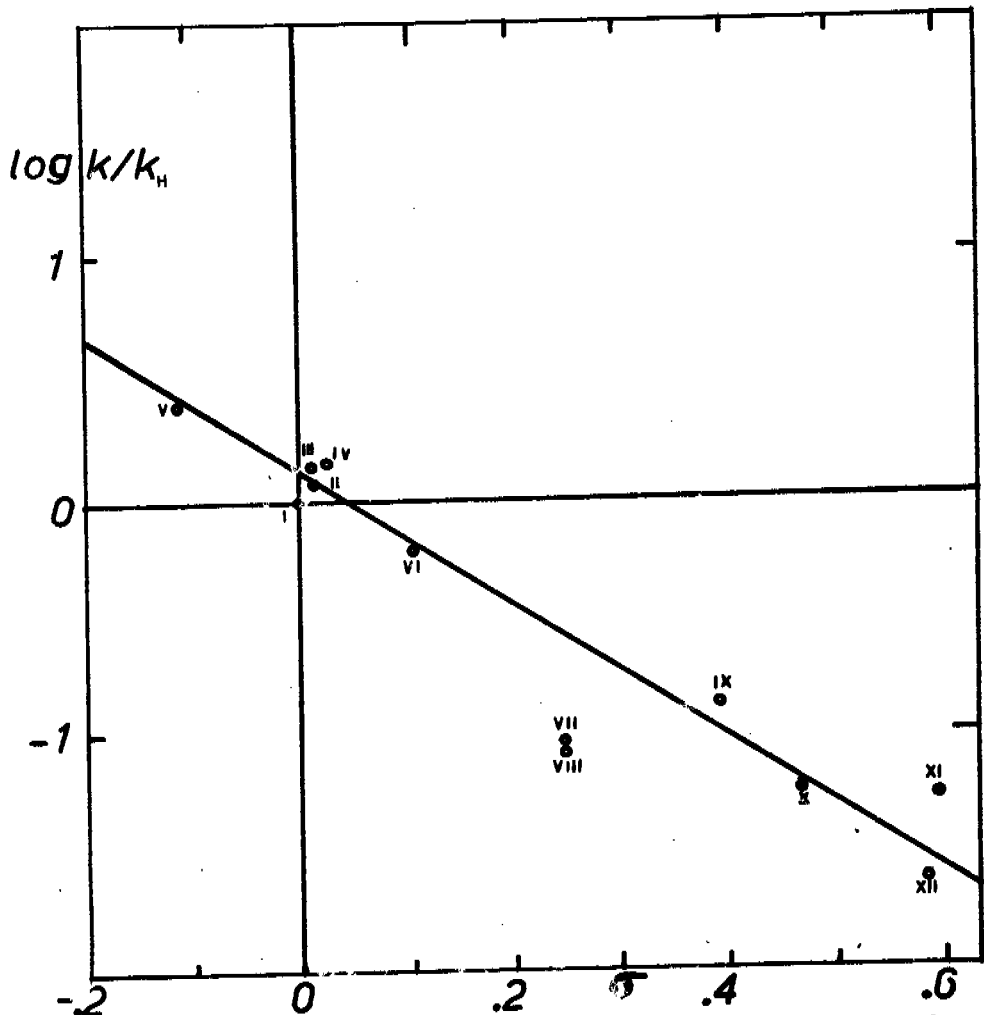
## Serie Trans.

 $\Delta H - T\Delta S$  en Kcal/mol

Sustituyente	323.16°K	343.16°K	353.16°K	363.16°K
TsO	28.769	28.791	28.802	28.813
COOH	28.632	28.789	28.869	28.948
$\phi$ -COO	29.339	29.307	29.291	29.275
CH <sub>3</sub>	27.840	27.821	27.811	27.801
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28.336	28.243	28.218	28.194
CH <sub>3</sub> O	28.694	28.653	28.632	28.612
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	27.724	27.604	27.543	27.483
Me <sub>3</sub> C	27.511	27.496	27.488	27.480
H	27.425	27.425	27.423	27.422
$\phi$ H	28.028	27.852	27.763	27.675
Cl	28.991	28.977	28.970	28.963

Serie Cis $\Delta H - T\Delta S$  en Kcal/mol.

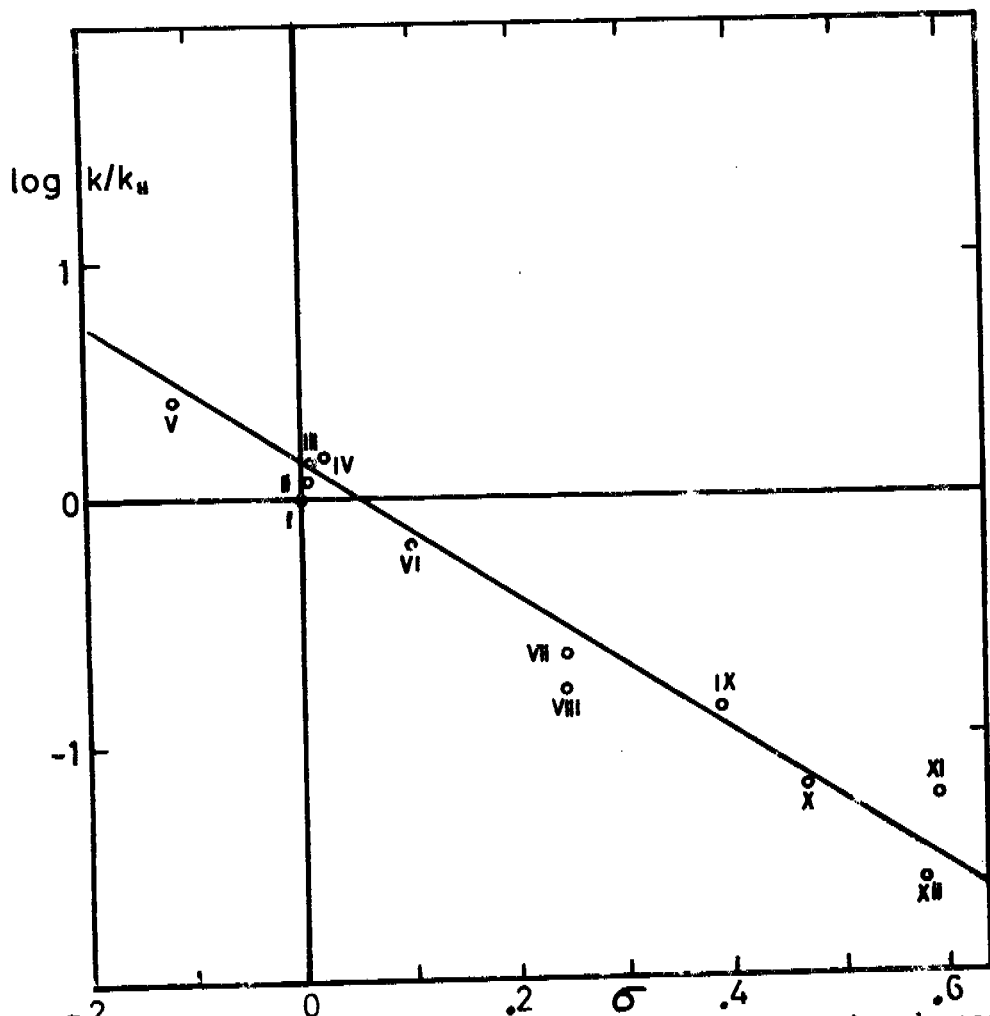
Sustituyente	323.16°K	343.16°K	353.16°K	363.16°K
TsO	30.044	29.500	29.228	28.956
$\phi$ -COO	29.646	29.318	29.154	28.989
CH <sub>3</sub>	27.225	27.252	27.264	27.278
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	27.756	27.736	27.725	27.714
OCH <sub>3</sub>	28.911	28.622	28.478	28.334
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	27.136	27.033	26.981	26.929
CH <sub>3</sub> COO	29.099	28.900	28.800	28.700
Me <sub>3</sub> Si	26.818	26.713	26.661	26.610
Me <sub>3</sub> C	27.102	26.959	26.887	26.815
H	27.428	27.425	27.423	27.422
CN	29.893	29.873	29.863	29.853
OH	29.521	29.142	28.953	28.763



Gráfica No. 1.-  $\log k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos ( a 50°C).

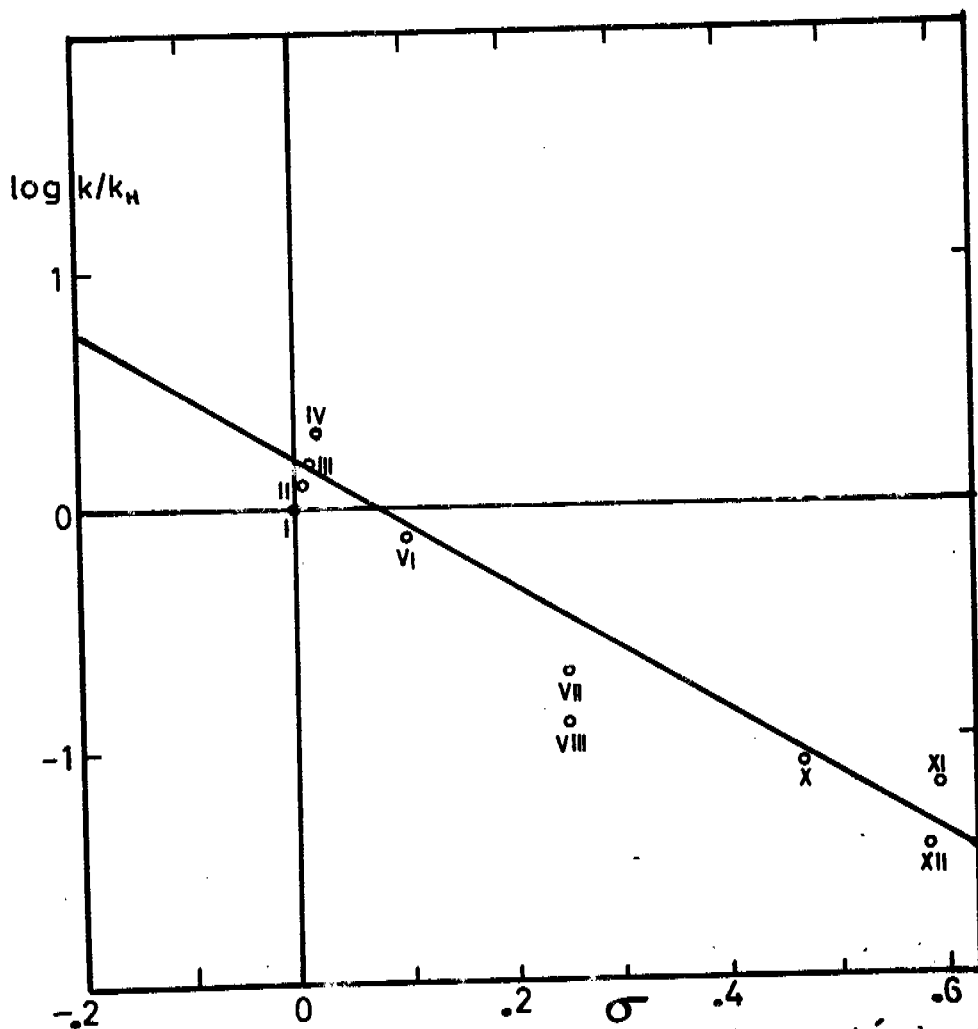
Serie Cis.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trime  
tilsilil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-Metoxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi;  
XI-Ciano; XII-Tosiloxi.



Gráfica No. 2. -Log  $k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanonas C-4 sustituidos (a 70°C). Serie cis.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-Metoxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Ciano; XII-Tosiloxi.

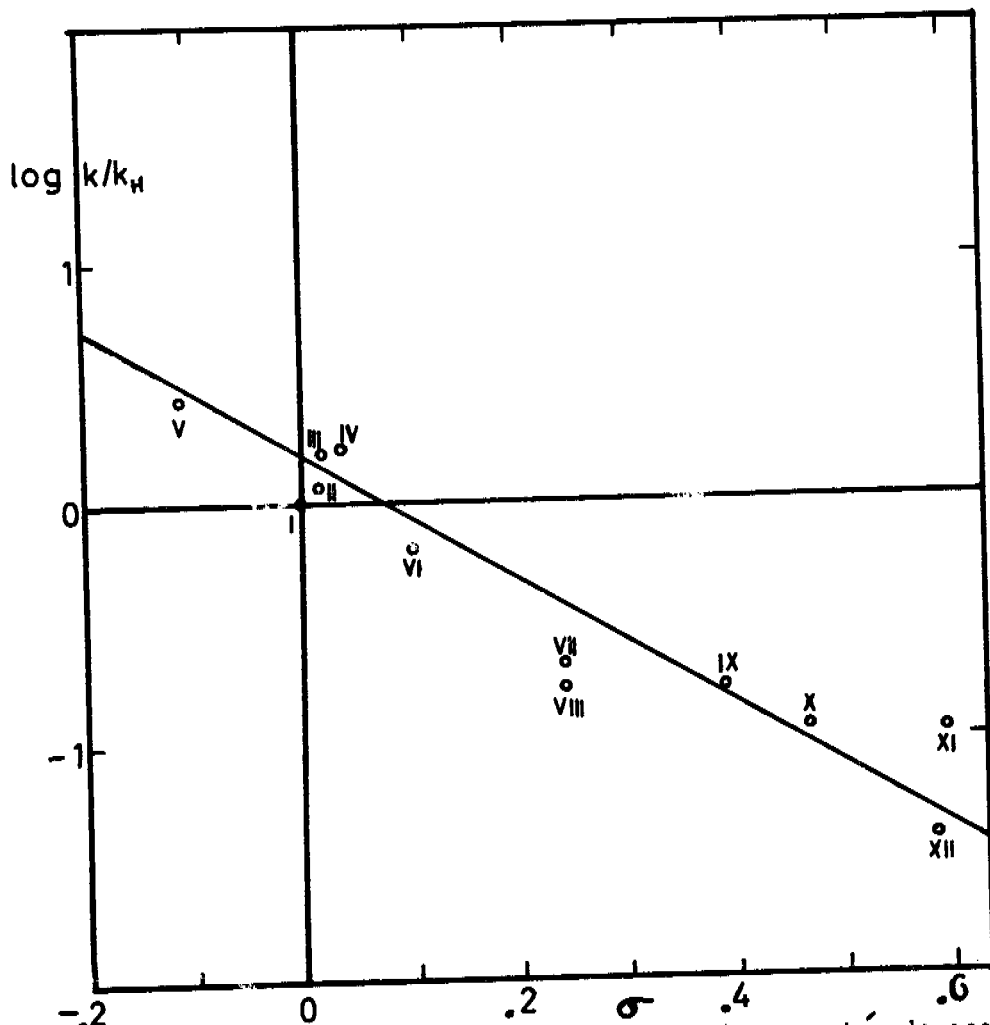


Gráfica No. 3.-Log  $k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 80°C).

Serie cis.

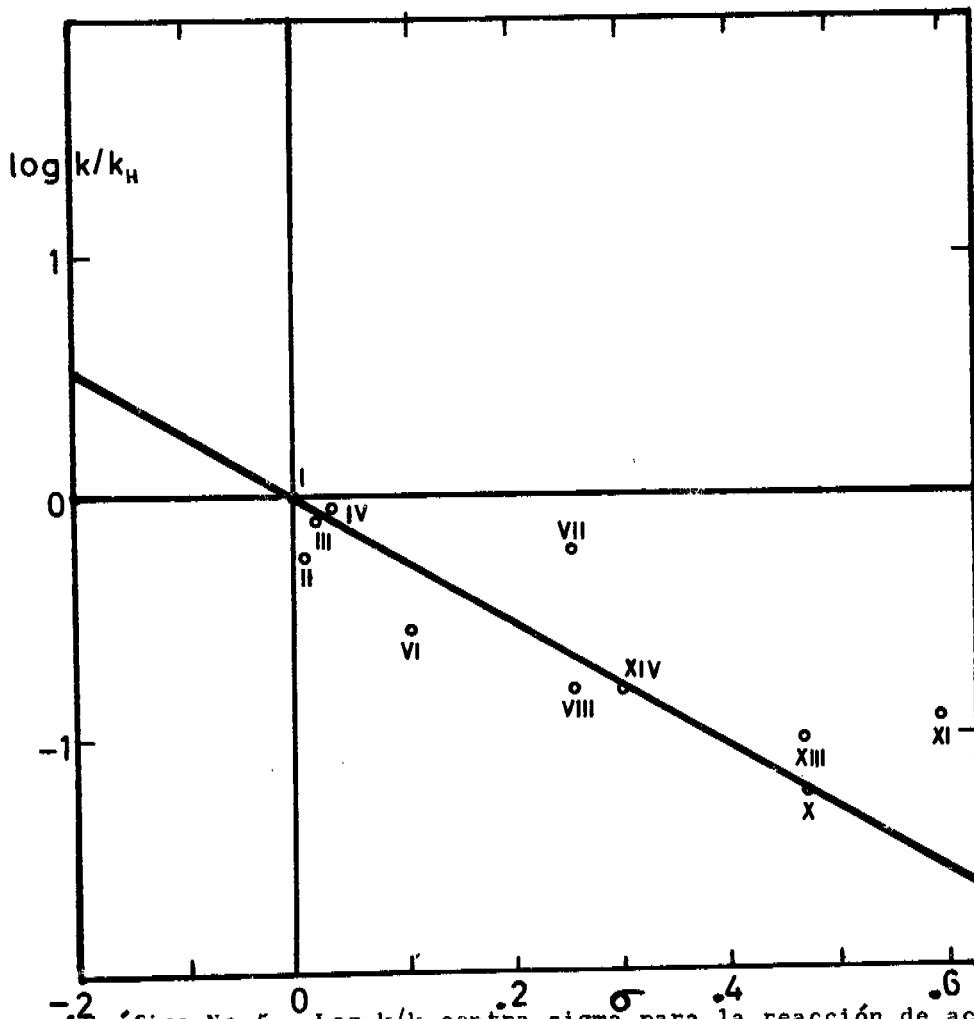
Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-Metoxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI -Ciano; XII-Tosiloxi.





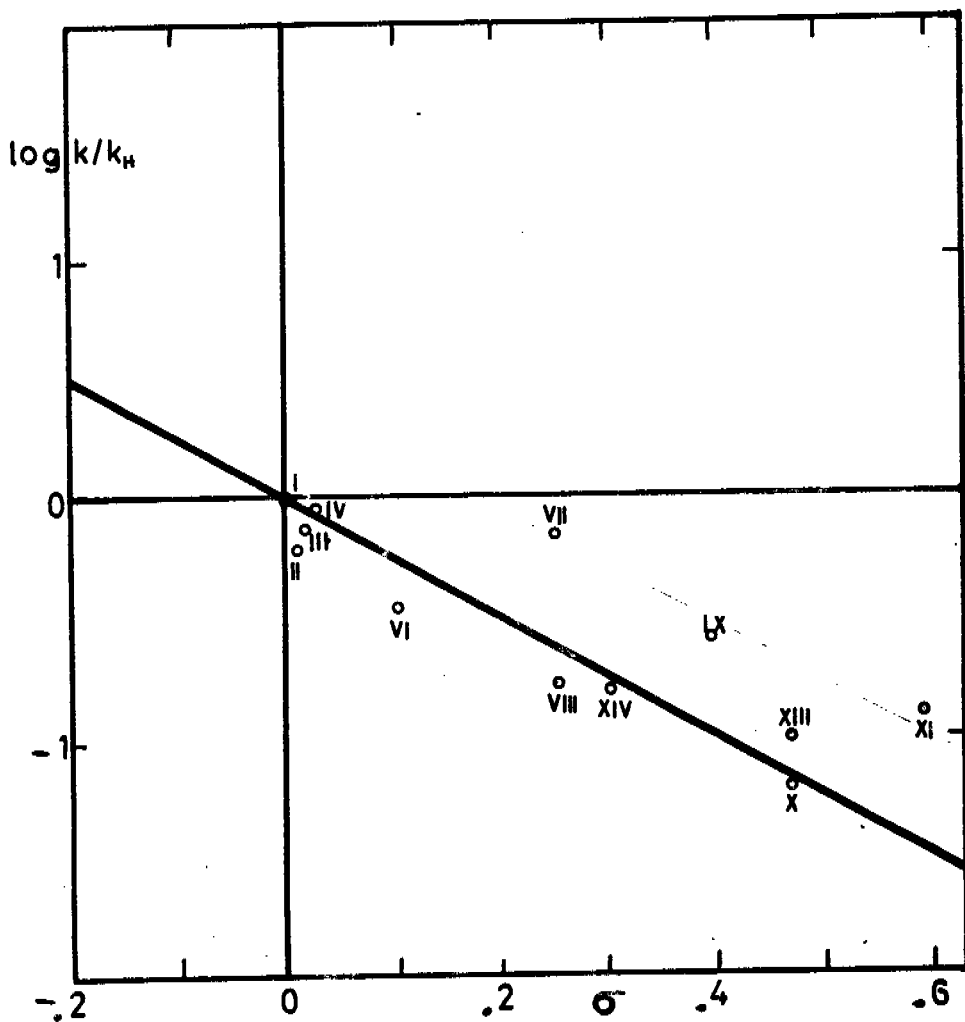
Gráfica No 4.  $\log k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 90°C). Serie cis.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Tri metilsilil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-Metoxi; IX-Acetoxi; X-Benzo xi; XI-Ciano; XII-Tosiloxi.



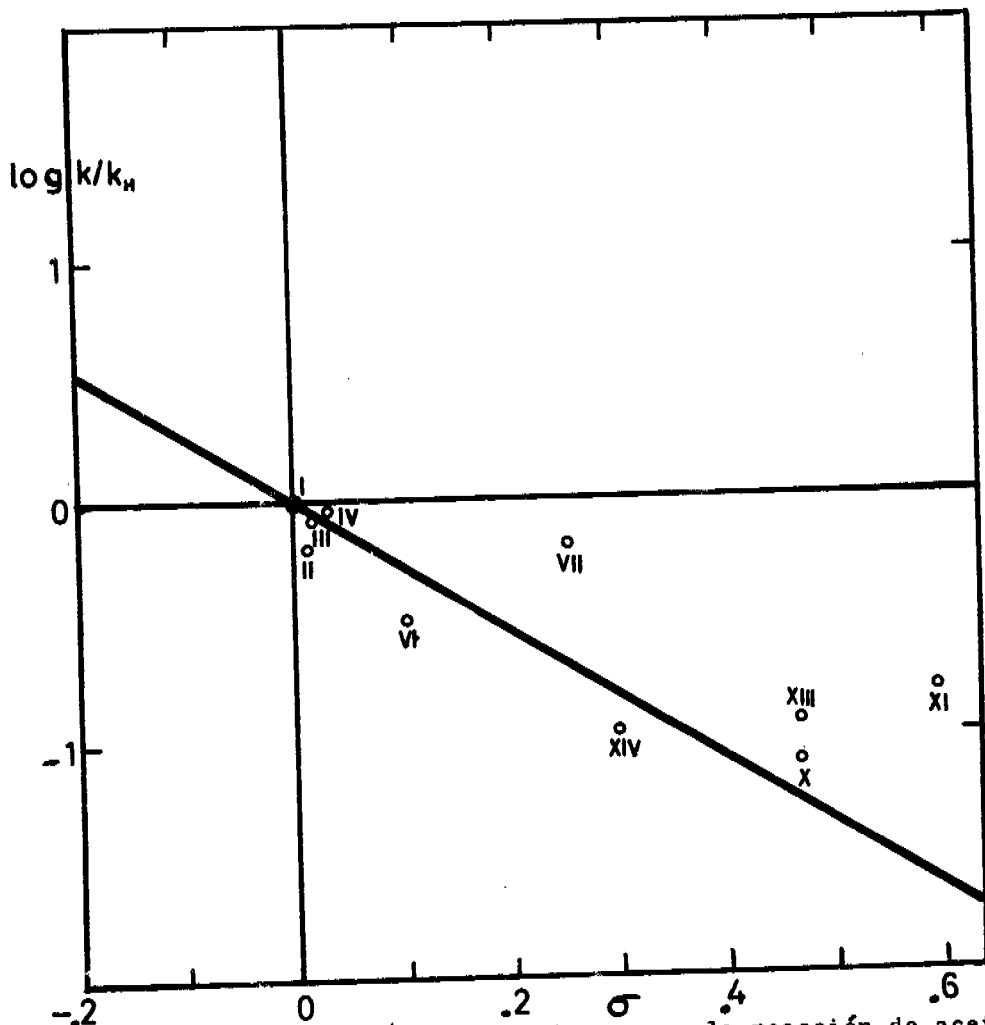
Gráfica No 5.- Log  $k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (50°C) Serie Trans.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-Metoxi; IX-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.



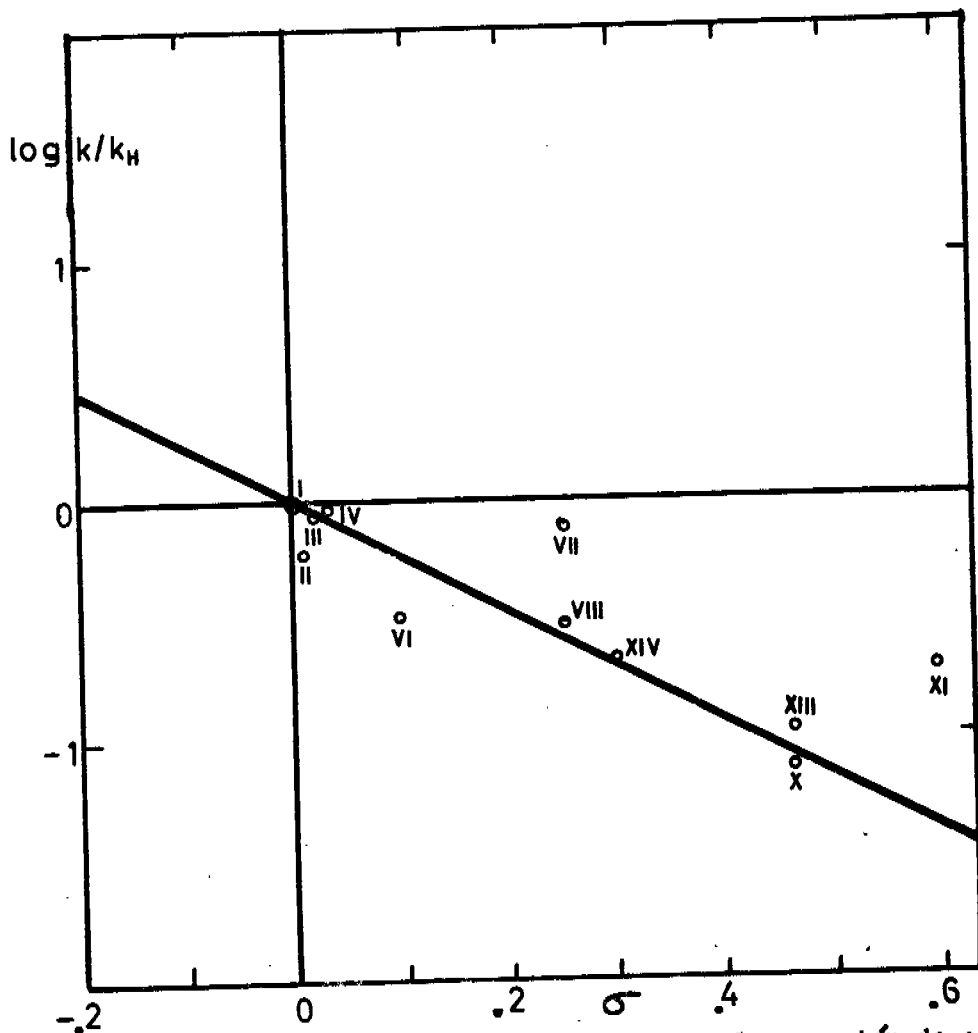
Gráfica No. 6.-  $\log k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (70 °C). Serie Trans.

Donde: I-Hidrógeno;II-Metilo;III-Ciclohexil;IV-Terbutil;VI-Fenil;VII-Hidroxi;VIII-Metoxi;IX-Benzoxi;X-Acetoxi;XI-Tosilo;XIII-Cloro;XIV-Carboxi.

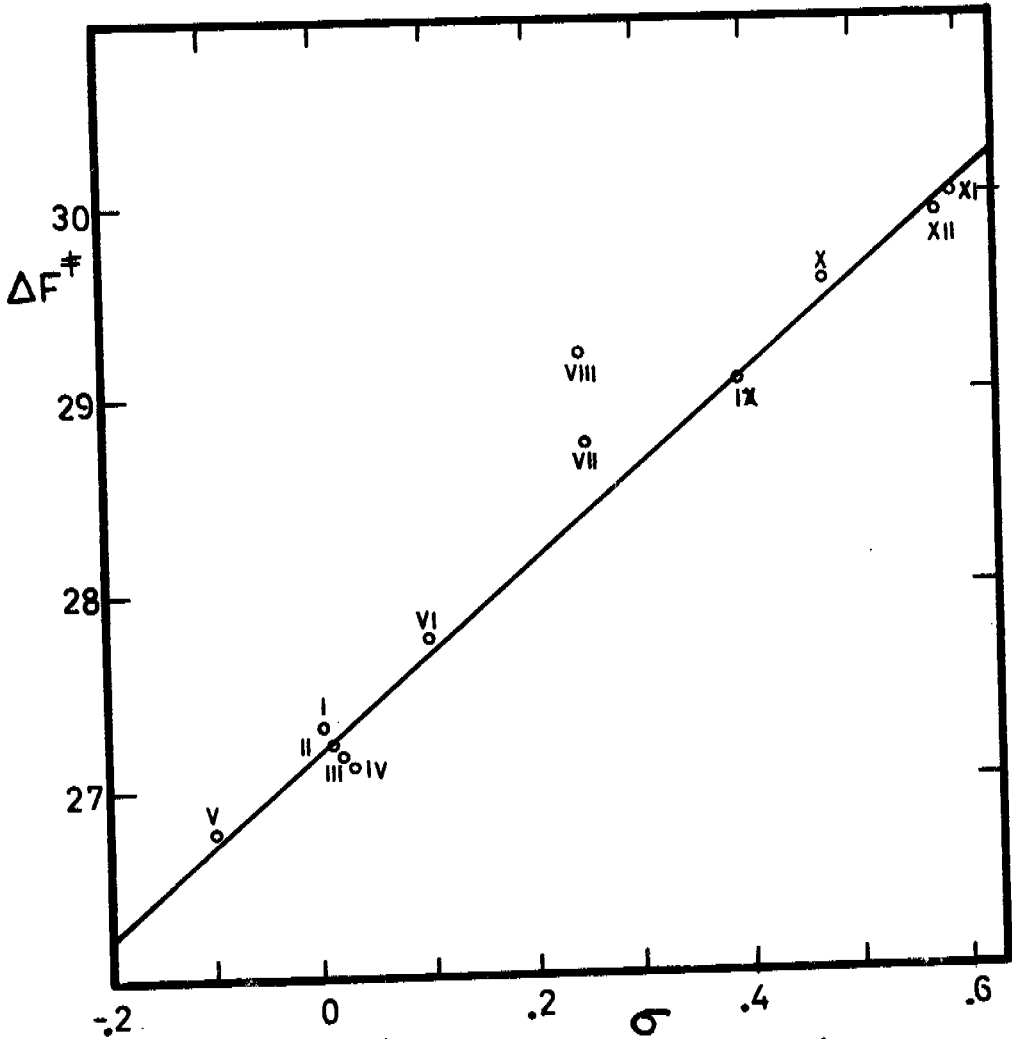


Gráfica No. 7.-Log  $k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 80°C) Serie Trans.

Donde: I-Hidrógeno;II-Metilo;III-Ciclohexil;IV-Terbutil;VI-Fenil;VII-I-Metoxi;IX-Benzoxi;XI-Tosiloxi;XIII-Cloro;XIV-Carboxi.



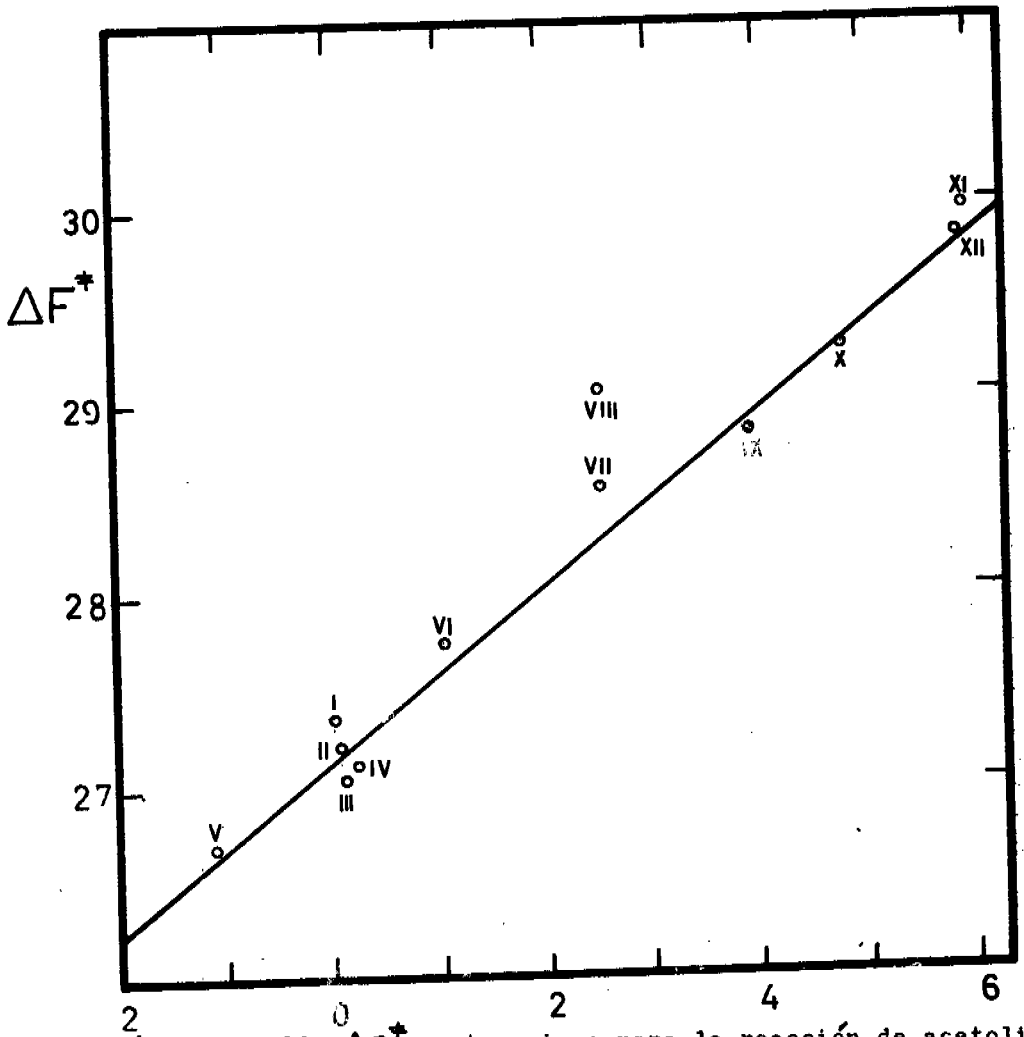
Gráfica No. 8.-Log  $k/k_H$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 90°C). Serie trans. Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Hidroxi; VIII-metoxi; IX-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.



Gráfica No. 9. -  $\Delta F^\ddagger$  contra signo para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 50°C).

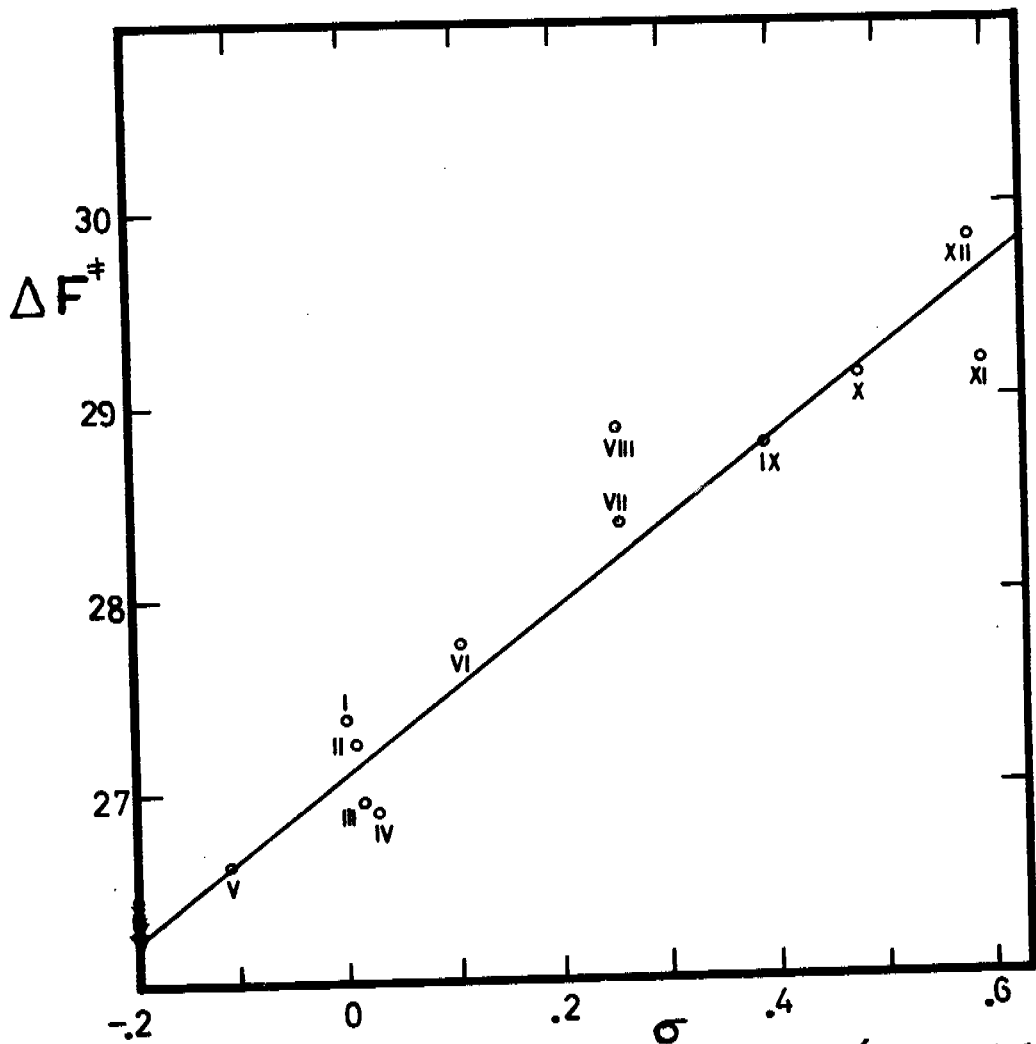
Serie Cis.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V -Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.



Gráfica No. 10. -  $\Delta F^*$  contra sigma para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 70°C). Serie Cis.

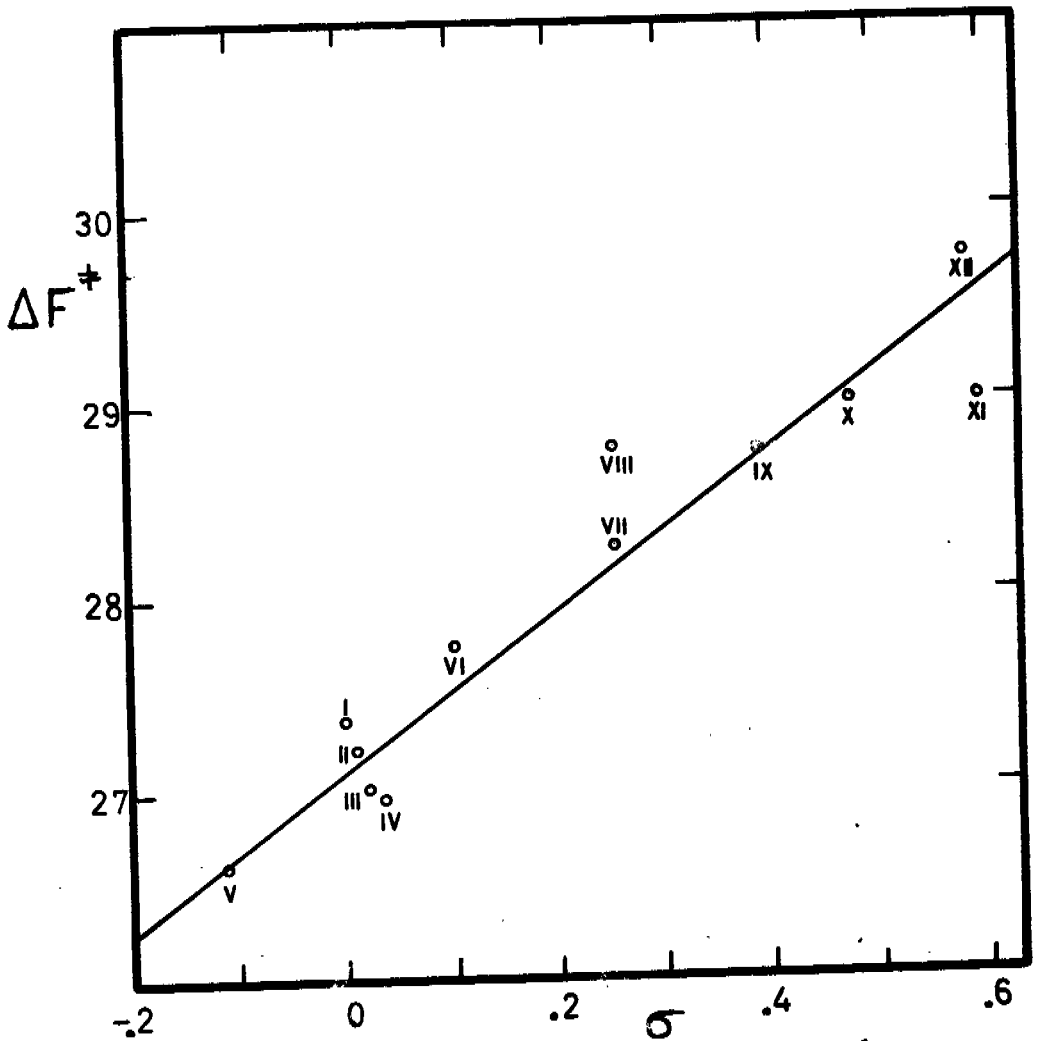
Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.



Gráfica No. 11.-  $\Delta F^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetolisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 80°C). Serie Cis.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.

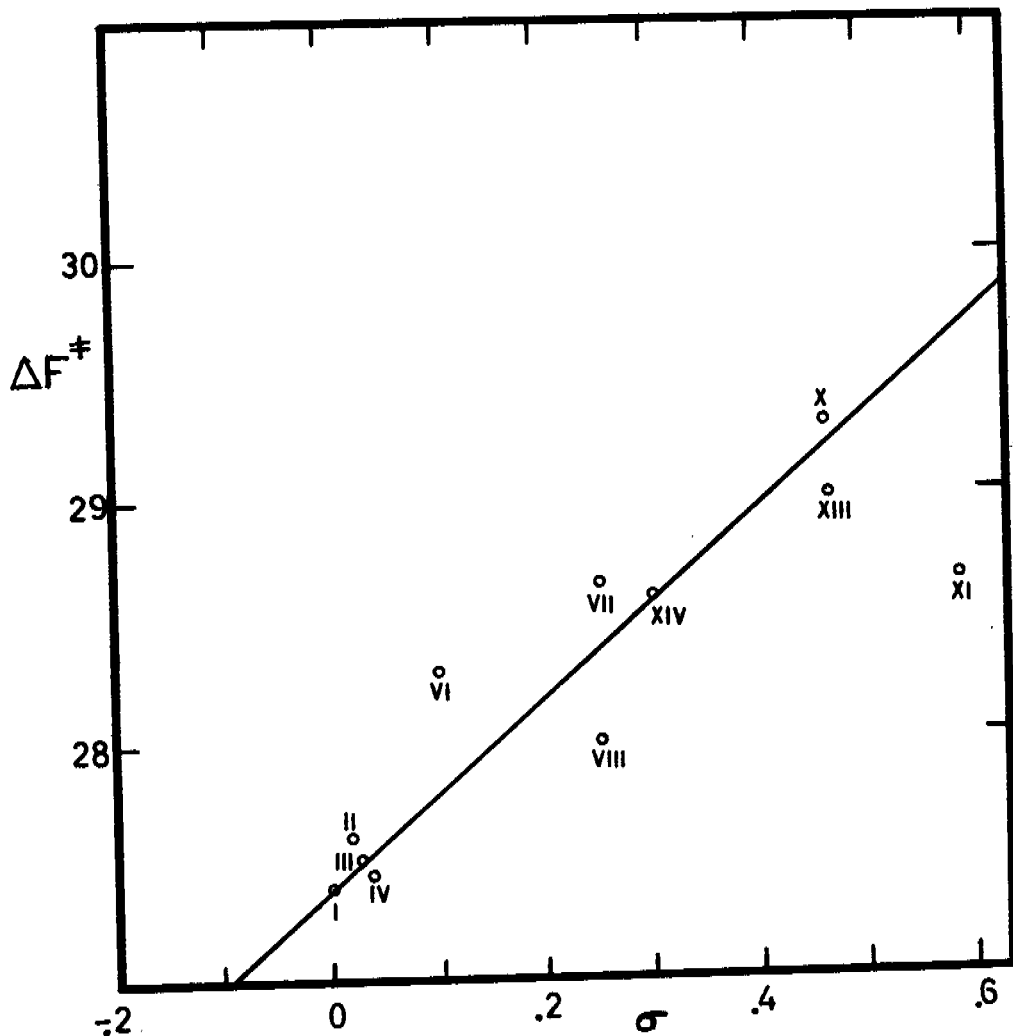




Gráfica No. 12. -  $\Delta F^\ddagger$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 90°C).

Serie Cis.

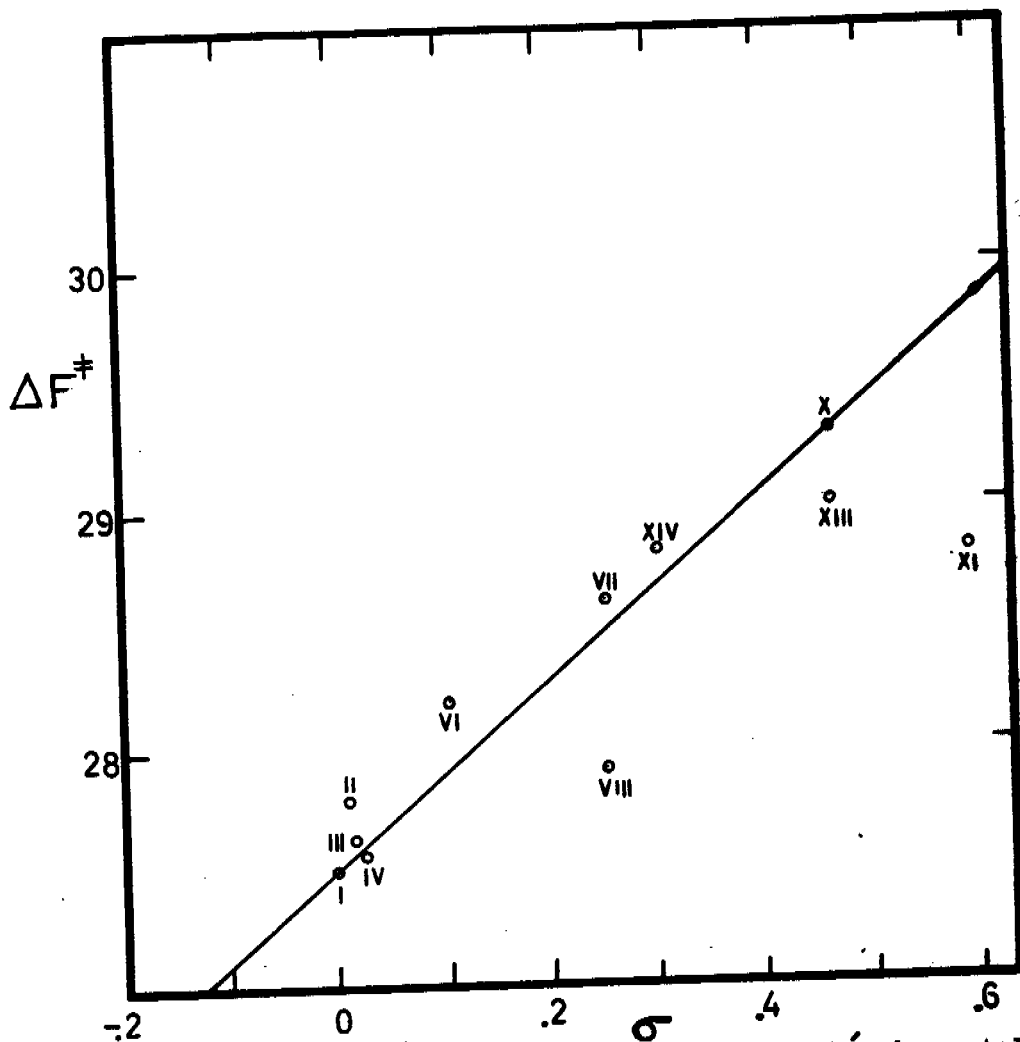
Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.



Gráfica No. 13. - $\Delta F^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 50°C).

Serie Trans.

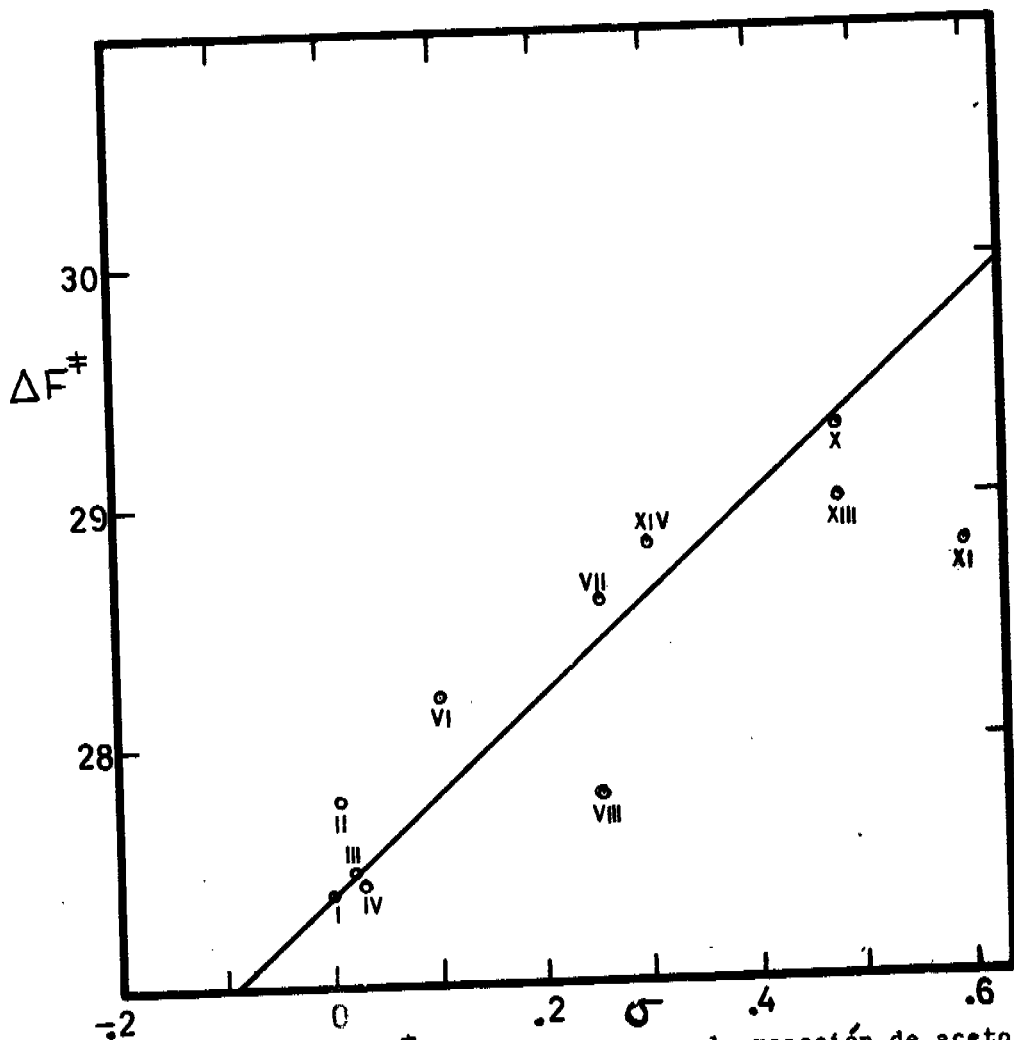
Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.



Gráfica No. 14.- $\Delta F^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetolisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 70°C).

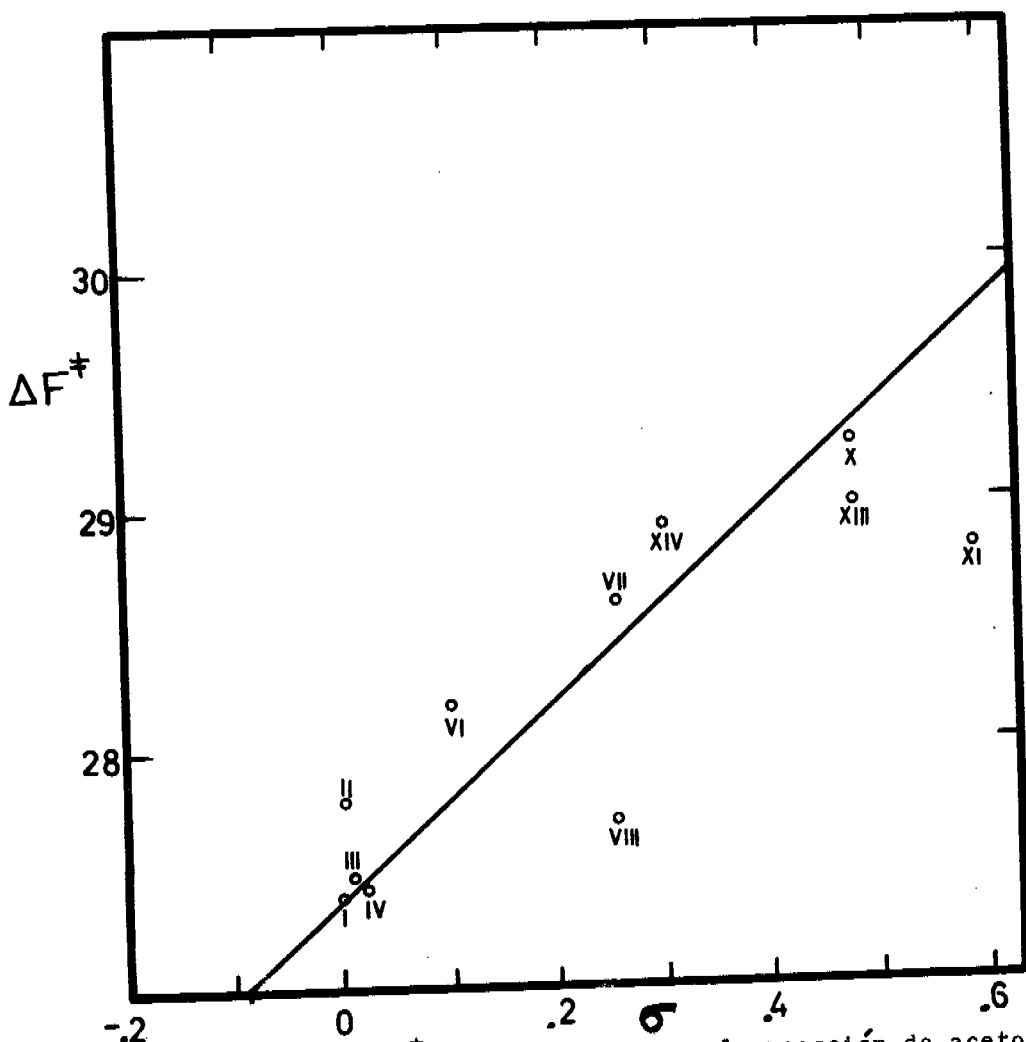
Serie Trans.

Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.



Gráfica No. 15.-  $\Delta F^\ddagger$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 80°C). Serie Trans.

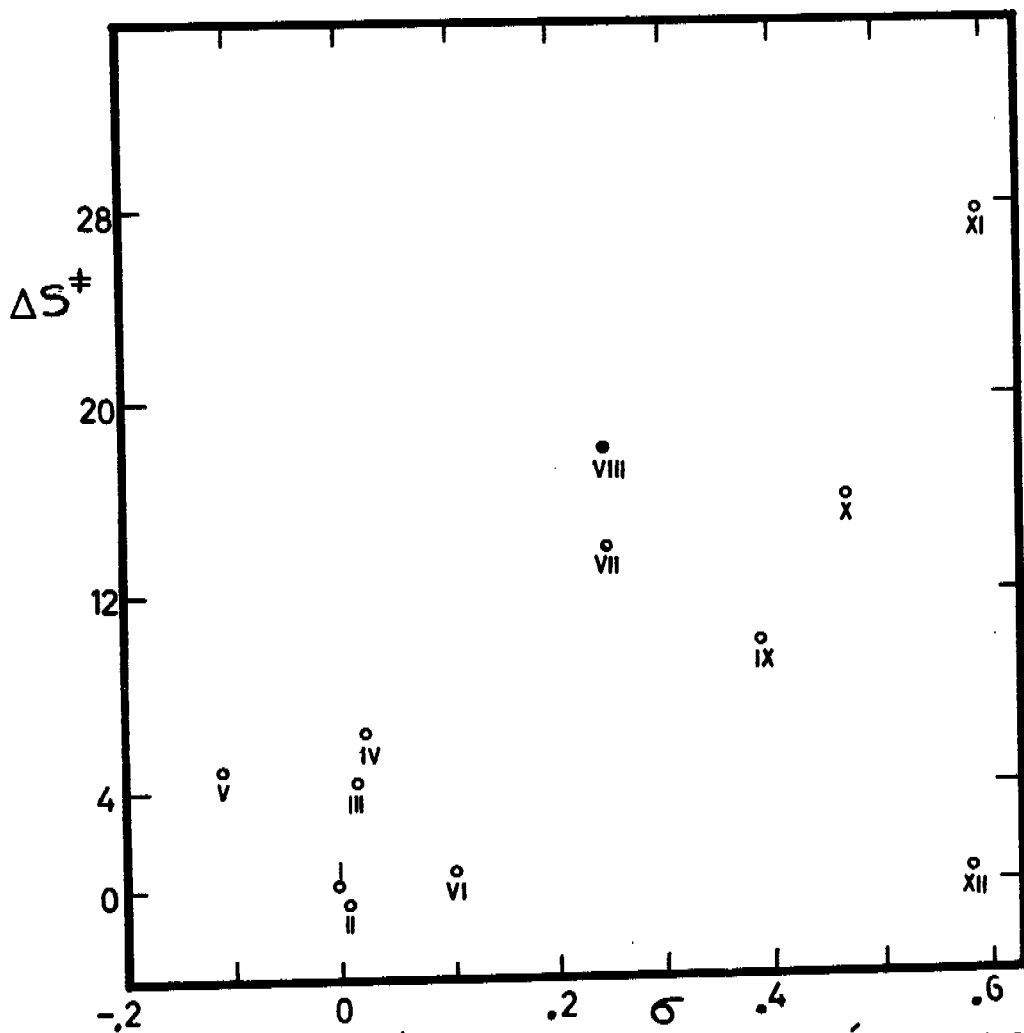
Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxil; X-Benzoxil; XI-Tosiloxil; XIII-Cloro; XIV-Carboxil.



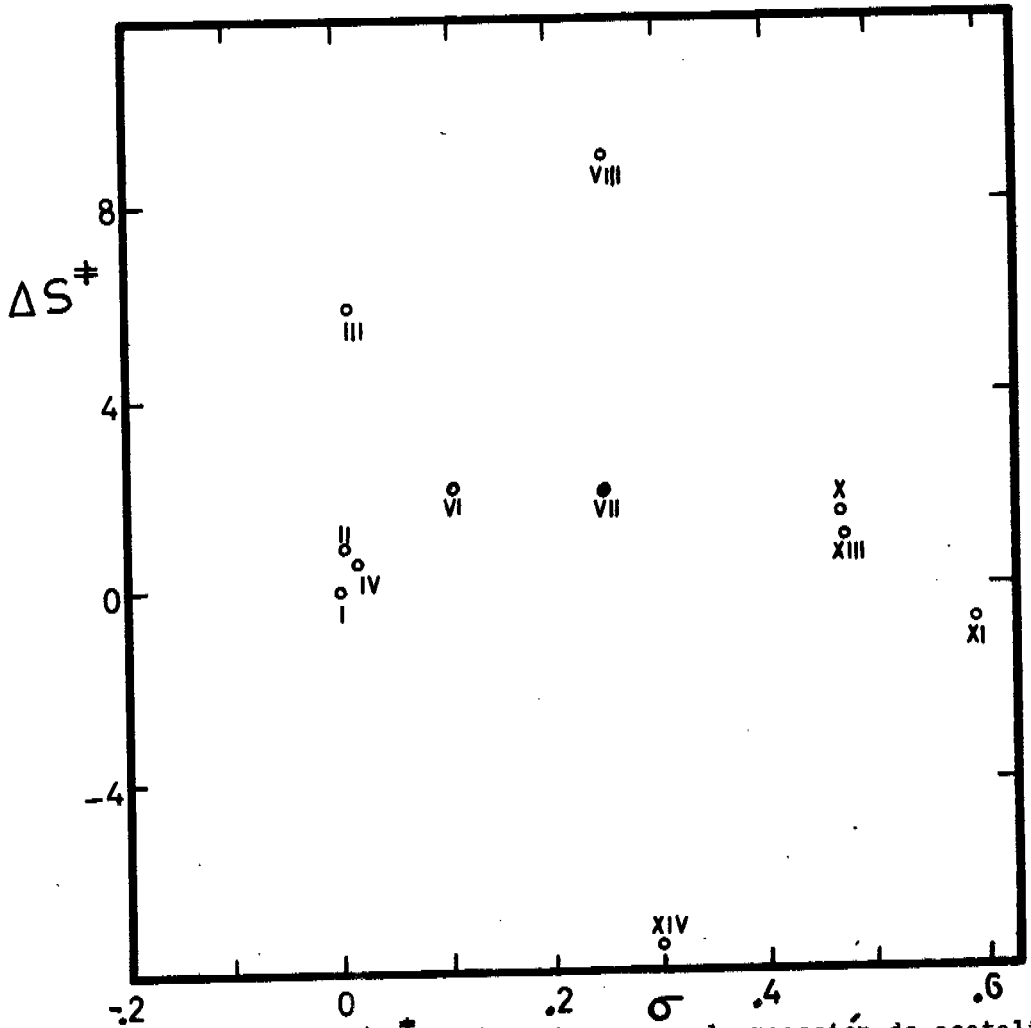
Gráfica No. 16.-  $\Delta F^\ddagger$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos (a 90°C).

Serie Trans.

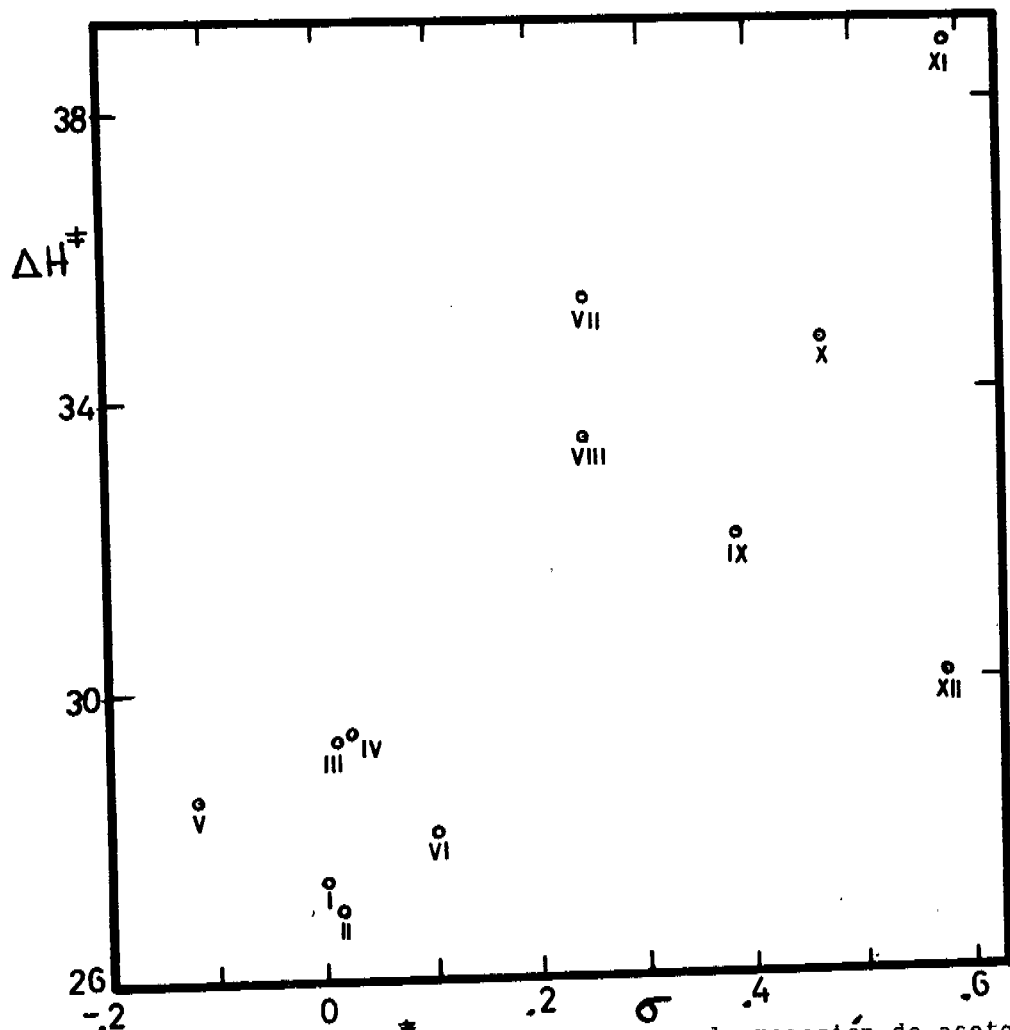
Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-C<sub>2</sub>rhoxi.



Gráfica No. 17.- $\Delta S^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Cis. Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.

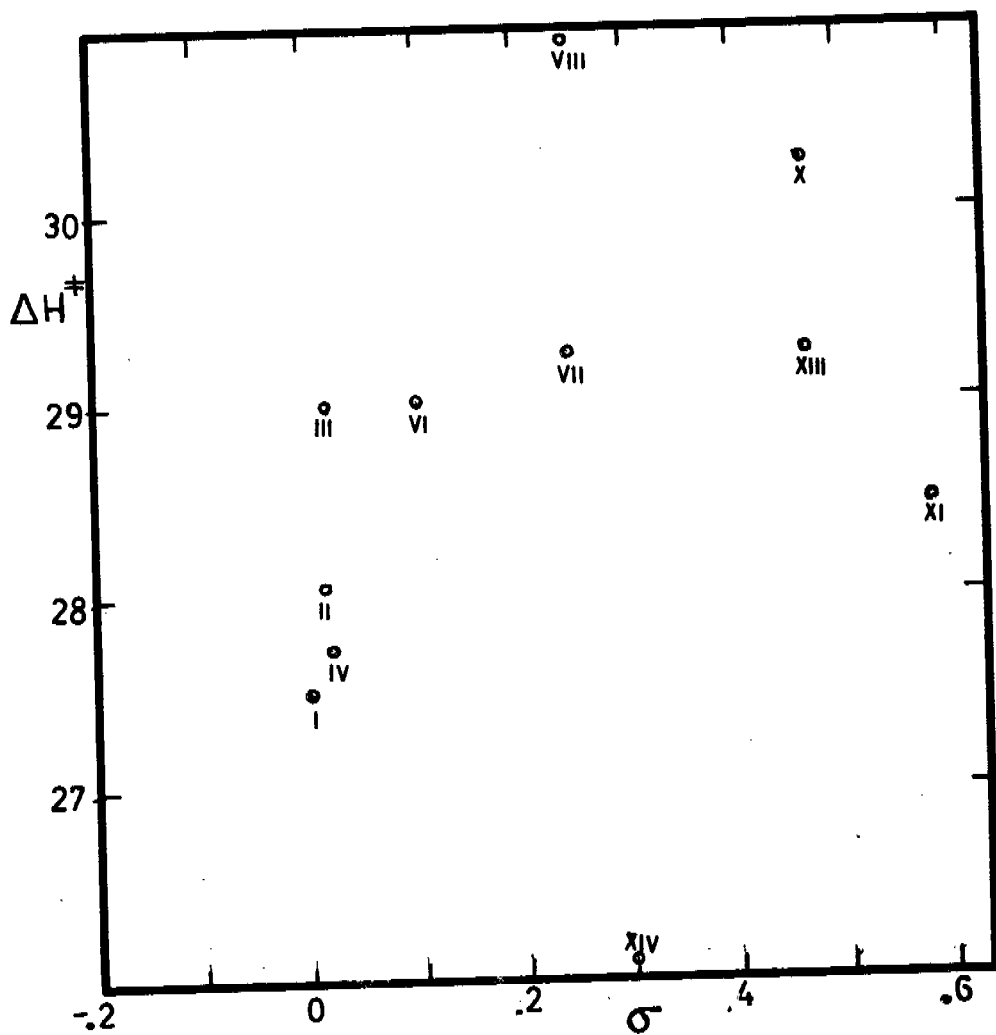


Gráfica No. 18.-  $\Delta S^\ddagger$  contra  $\sigma$  para la reacción de acetolisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Trans. Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.

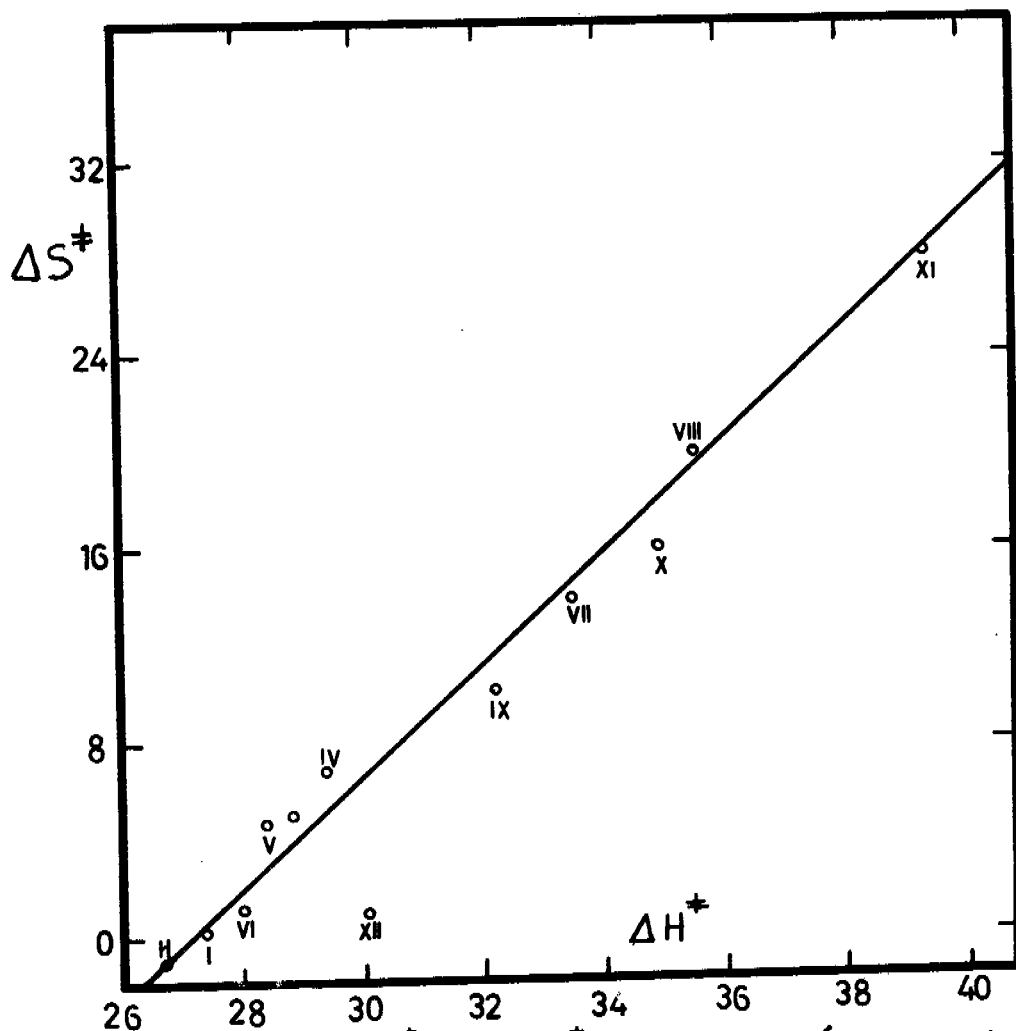


Gráfica No. 19.- $\Delta H^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Cis. Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.

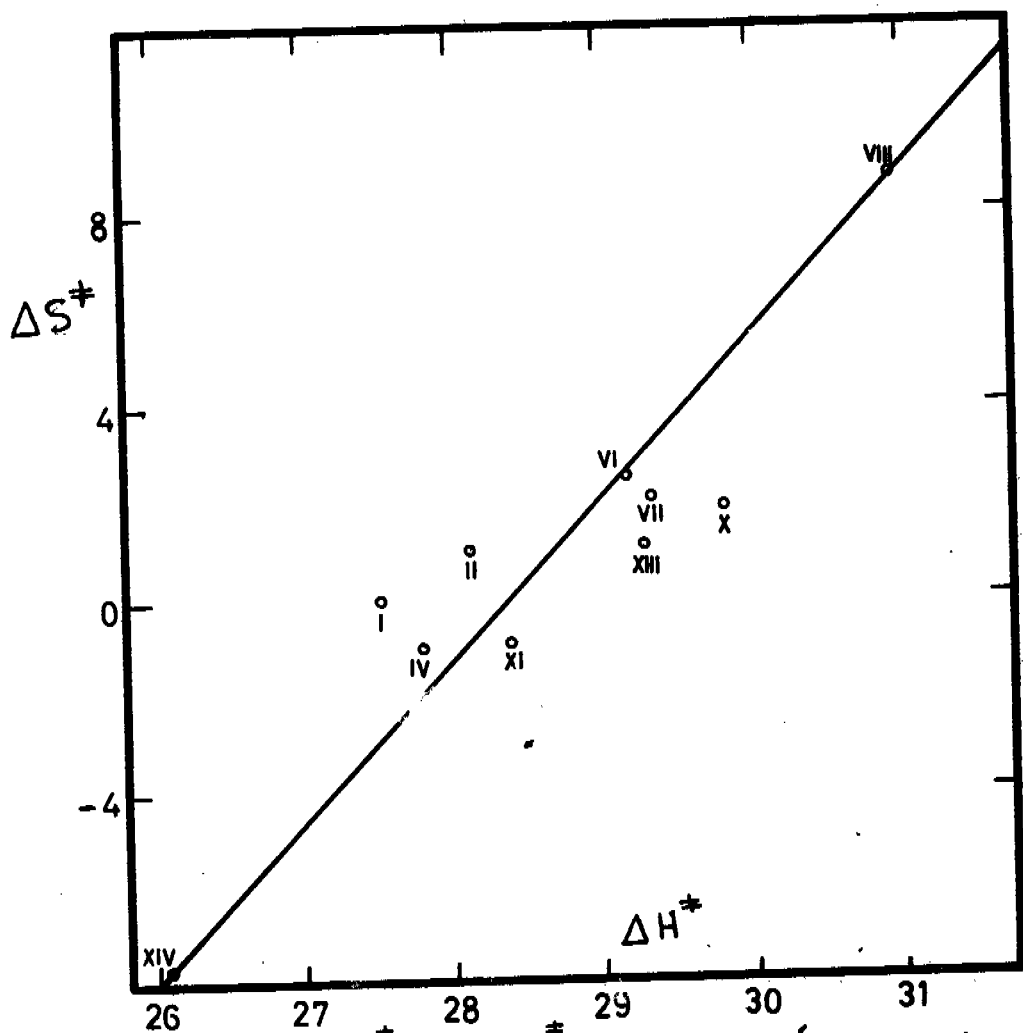




Gráfica No. 20.- $\Delta H^\ddagger$  contra sigma para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Trans. Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XIII-Cloro; XIV-Carboxi.



Gráfica No. 21.  $-\Delta H^\ddagger$  contra  $\Delta S^\ddagger$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Cis. Donde: I-Hidrógeno; II-Metil; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; V-Trimetilsilil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxi; IX-Acetoxi; X-Benzoxi; XI-Tosiloxi; XII-Ciano.



Gráfica No. 22.  $\Delta S^\ddagger$  contra  $\Delta H^\ddagger$  para la reacción de acetólisis de tosilatos de ciclohexanoles C-4 sustituidos. Serie Trans. Donde: I-Hidrógeno; II-Metilo; III-Ciclohexil; IV-Terbutil; VI-Fenil; VII-Metoxi; VIII-Hidroxil; X-Benzoxil; XI-Tosiloxil; XIII-Cloro; XIV-Carboxil.

El ciclohexano (19) es un compuesto cíclico para el cual se postulan los siguientes conforméromos:



Estos conforméromos se encuentran en equilibrio y la proporción de uno y de otro dependen de la estabilidad relativa de cada uno de ellos, ya que en ambos conforméromos se tiene un ángulo de  $109^{\circ}28'$ , la diferencia de estabilidad se debe exclusivamente a interacciones entre átomos no unidos.

El conforméromo de silla se considera como una conformación "rígida" en tanto que la conformación de bote es "móvil" ya que permite una serie de estructuras distorsionadas en las cuales disminuyen las interacciones entre átomos no unidos.

Se ha calculado que la  $\Delta F$  para el equilibrio entre dichos conforméromos es de alrededor de  $4K$  cal/mol lo que equivale a decir que a  $25^{\circ}C$  un  $99.9\%$  del ciclohexano esta en forma de silla.

Cuando el ciclohexano se encuentra en la conformación de silla presenta dos tipos de enlace, las cuales se denominan axial y ecuatorial de acuerdo a la orientación que presentan respecto al plano principal de la molécula.

A raíz de los trabajos de Vavov en 1931 (20) se sabe que en cierta forma la capacidad de reacción de un sustituyente en el ciclohexano está relacionada con el tipo de enlace que lo une al ciclo. Posteriormente, Barton en 1950 (21) realizó los primeros estudios tendientes a establecer una diferencia cuantitativa en la reactividad relativa de los sustituyentes axia

los y ecuatoriales.

Winstein y Holness en 1955 (13) desarrollaron una hipótesis que permite aprovechar estas diferencias de reactividad del sustituyente según ocupe una posición axial o ecuatorial para hacer un análisis conformacional en el ciclohexano y sus derivados. Para ello era necesario tener derivados del ciclohexano en donde uno de los sustituyentes debido a su gran volumen fija la conformación de la molécula y por este motivo se seleccionaron el cis y el trans-4-terbutil ciclohexanol, sustancias que tienen en un caso el oxidrilo en posición axial exclusivamente y en el otro en la posición ecuatorial.

Para que esta hipótesis tenga validez es necesario establecer una serie de condiciones entre las cuales están:

a) El paso determinante de la velocidad de reacción es lento si se le compara con la velocidad de transformación entre conformeros (lo que asegura una homogeneidad en el proceso de reacción).

b) La conformación del estado de transición es muy parecida a la conformación del estado fundamental de tal manera que la conformación del estado de transición está estrechamente relacionado con la conformación del estado basal.

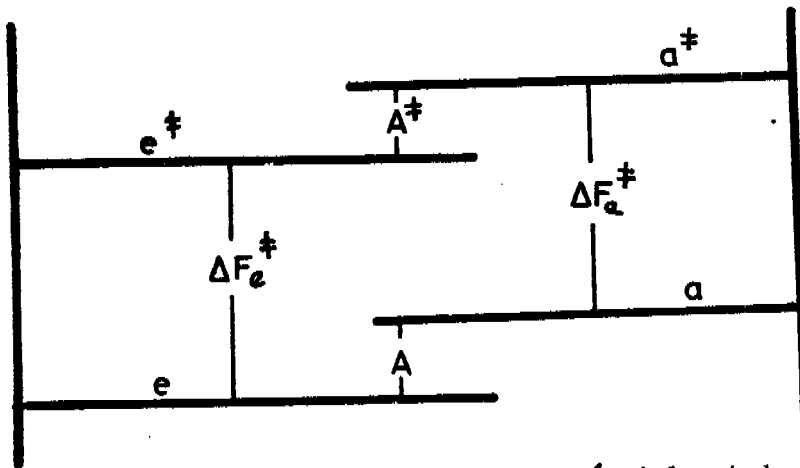
c) La magnitud de la transformación al través de un conformero es independiente de la energía involucrada en el equilibrio con el otro conformero.

d) El terbutilo en posición axial no presenta ninguna interacción con el centro de reacción y su papel se reduce a fijar la con-

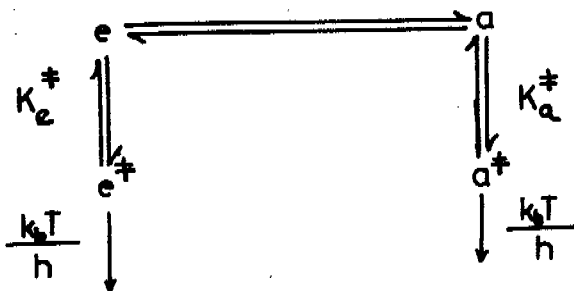
formación de la molécula.

e) No hay transformaciones cruzadas, es decir, un conformero ecuatorial da lugar a un estado de transición ecuatorial pero no a un estado de transición axial.

De acuerdo con las consideraciones efectuadas se puede trazar el siguiente diagrama para la energía libre en un sistema que tenga dos conformaciones en el estado basal  $e$  y  $a$  y dos conformaciones en el estado de transición  $e^\ddagger$  y  $a^\ddagger$ .



Para una reacción unimolecular la teoría del estado de transición propone el siguiente esquema:



Productos.

Sobre esta base Winstein y Holmes, dicen que la velocidad de formación de los productos estará dada por la ecuación (3). Las constantes de equilibrio  $K_e^\ddagger$  y  $K_a^\ddagger$  están relacionadas con las energías libres de activación  $\Delta F_e^\ddagger$  y  $\Delta F_a^\ddagger$  respectivamente, dividiendo entre la concentración total  $e+a$  se obtiene la ecuación (6), el lado izquierdo de esta ecuación corresponde a una constante de velocidad de primer orden, la cual ordinariamente se determina sin tener en cuenta problemas de índole conformacional.

$$A = F_a - F_e = 2303 RT \log \left( \frac{N_e}{N_a} \right) \quad (3)$$

$$A^\ddagger = F_a^\ddagger - F_e^\ddagger \quad (4)$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{k_b T K_e^\ddagger}{h} [e] + \frac{k_b T K_a^\ddagger}{h} [a] \quad (5)$$

$$\frac{dx}{dt} / [e+a] = \frac{[e]}{[e+a]} \frac{k_b T K_e^\ddagger}{h} + \frac{[a]}{[e+a]} \frac{k_b T K_a^\ddagger}{h} \quad (6)$$

$$k = N_e k_e + N_a k_a \quad (7)$$

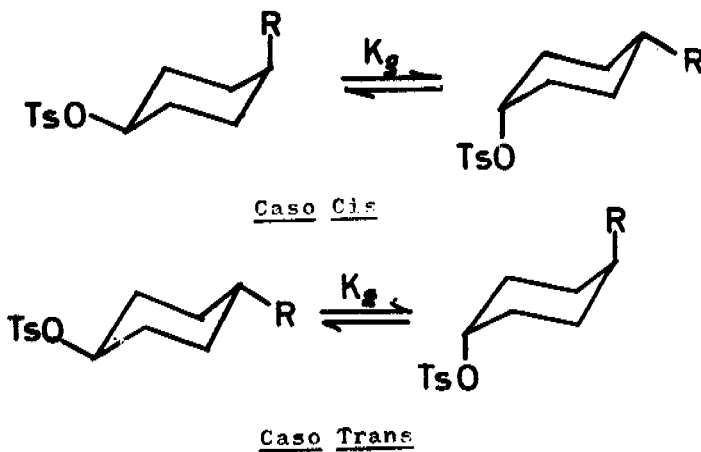
$[e]/[e+a]$  y  $[a]/[e+a]$  pueden sustituirse por  $N_e$  y  $N_a$  respectivamente ya que representan las fracciones molares de cada uno de los conformeros presentes en el estado basal.

$k_b T K_e^\ddagger / h$  y  $k_b T K_a^\ddagger / h$  se reemplazan por  $k_e$  y  $k_a$  respectivamente de acuerdo con la teoría del estado de transición y representan la constante de velocidad de reacción para el conformero e puro que reacciona al través del estado de transición tipo e<sup>‡</sup> y para el conformero a puro que reacciona al través del estado de

transición tipo  $a^*$ .

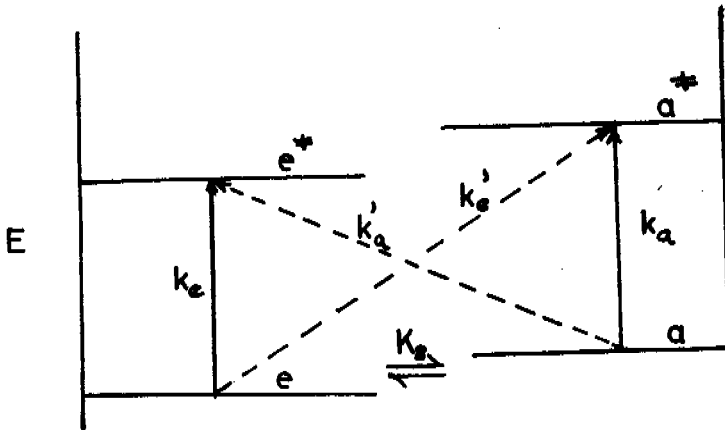
Para el caso particular del cis 4-terbutil ciclohexanol, la velocidad con que reacciona el grupo oxidrilo será una función de la posición axial que ocupa, en tanto que el correspondiente isómero trans será la correspondiente a un oxidrilo ecuatorial. De acuerdo a esto, para un ciclohexanol sin sustituyentes la velocidad de reacción debe caer entre estos dos extremos.

Kwart y Takeshita en 1964 (22) hacen una crítica muy severa de la hipótesis de Winstein y Holness y elaboran una nueva basándose en las siguientes consideraciones:

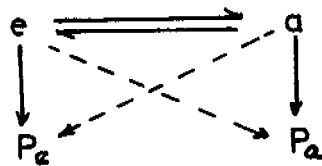


La primera modificación que hacen en la hipótesis de Winstein-Holness es suponer una transformación cruzada, en donde un compuesto  $a$  puede dar un producto  $e$  y un compuesto  $e$  dar un producto  $a$ , de ahí que al trazar un diagrama de energía para un sistema de esta naturaleza tendremos el siguiente esquema:





Que al pasarlo a un diagrama cinético sería el siguiente:



Haciendo suposiciones equivalentes a las de Winstein y Holness se obtiene:

$$k = (k_e + k_a) N_e + (k_a + k_e') N_a \dots\dots\dots (8)$$

De acuerdo con la ecuación de Winstein-Holness el cálculo de la diferencia de energía libre de conformación debe hacerse por medio de la siguiente expresión:

$$A = RT \ln \frac{N_e}{N_a} = RT \ln \frac{k_a k}{k - k_e} \dots\dots\dots (9)$$

En esta ecuación se ignoran las transformaciones cruzadas. Kwart y Takeshita proponen que esta transformación cruzada es importante por lo cual no debe eliminarse y que además el sustituyente en C-4 ejerce un efecto polar y estérico. Debido a lo anterior es de suponerse que el método cinético utilizado ampliamente en análisis conformacionales prácticamente no tenga validez.

Estas dos hipótesis pueden servir como base para discutir los resultados de la acetólisis del tosilato de ciclohexanol y de los tosilatos de cis y trans 4-terbutil ciclohexanol que se muestra en la tabla siguiente:

Valores de k de acetólisis de tosilatos a diferentes temperaturas. ( $\text{Seg}^{-1}$ ).

Sustituyente	116°C	120.5°C	122.8°C	124.8°C
H	$3.694 \times 10^{-3}$	$5.676 \times 10^{-3}$	$6.224 \times 10^{-3}$	$6.830 \times 10^{-3}$
cis 4 terbutil	$7.080 \times 10^{-3}$	$10.173 \times 10^{-3}$	$12.813 \times 10^{-3}$	$15.979 \times 10^{-3}$
trans 4 terbutil	$3.520 \times 10^{-3}$	$5.676 \times 10^{-3}$	$6.310 \times 10^{-3}$	$7.262 \times 10^{-3}$

Valores de A y por ciento de confórmeros según la hipótesis de Winstein-Holness en el tosilato de ciclohexanol:

Temperatura	A Kcal/mol	Axial	Ecuatorial
50	1.15	14.3	85.7
70	1.47	10.0	90.0
90	1.87	6.8	93.2
116	2.07	5.5	94.5
120.5	$\infty$	—	—

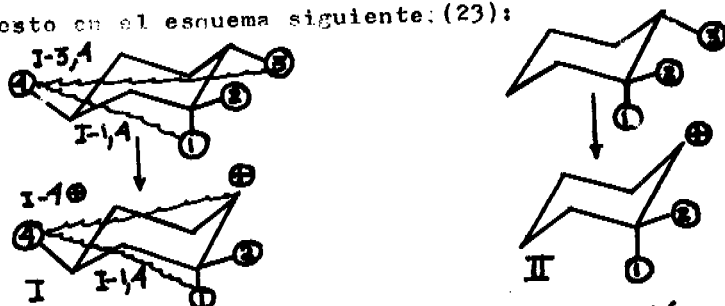
Al examinarlos datos anteriores se llega a la conclusión inequívoca de que la hipótesis de Winstein y Holness solo puede tener validez en márgenes muy estrechos de temperatura.

Para explicar este fenómeno es necesario tomar en cuenta varios factores:

a) Los parámetros de activación en la acetólisis de tosilato de ciclohexanol son  $\Delta H^\ddagger = 27.48$  Kcal/mol,  $\Delta S^\ddagger = 0.166$  u.e; para el tosilato de trans 4-terbutil ciclohexanol,  $\Delta H^\ddagger = 27.76$  Kcal/

mol,  $\Delta S^* = 0.77$  u.e.; para el tosilato de cis 4-terbutil ciclohexanol,  $\Delta H^* = 29.419$  Kcal/mol,  $\Delta S^* = 7.17$  u.e.

La diferencia tan notable que se encuentra en los parámetros de activación implica que las interacciones en el estado basal y en el estado activado para el tosilato no sustituido y los tosilatos C-4 sustituidos no son equivalentes, como se pone de manifiesto en el esquema siguiente: (23):



Es indudable que puede atribuirse una interacción entre el grupo terbutilo y el grupo tosiloxi, así como con los hidrógenos 1 en el tipo I. Se puede considerar que ambas interacciones son de naturaleza estérica y relacionadas con la energía potencial que regula los movimientos de un grupo con respecto a otro, en cierta forma esta interacción puede considerarse como un modelo en que los grupos importantes están relacionados por un resorte que tiene una constante de fuerza determinada, en el tipo II estas interacciones en el estado basal no existen. Al pasar al estado de transición desaparece la interacción I-3,4 y se forma la interacción I-4,⊕, además debido al cambio en la geometría de la molécula se incrementa notablemente la interacción I-1,4.

Logicamente el valor  $\Delta S^*$  se debe en parte a la pérdida de

de I-3,4, la aparición de I-4,  $\odot$  y la modificación de I-1,4.

Esta serie de modificaciones no se encuentra en el tipo II y por este motivo es evidente que  $(\Delta S^*)_{\text{I}} - (\Delta S^*)_{\text{II}} \neq 0$ . Consecuentemente este hecho indica que hay una diferencia sustancial en las interacciones estéricas y polares en el tipo I y II.

El estudio conformacional del estado basal en ciclohexanoles con sustituyentes alquilo basados en datos del infrarrojo y de resonancia nuclear magnética (24) sugiere que la flexibilidad del ciclo disminuye considerablemente al aumentar el volumen - del sustituyente alquilo, de ahí que pueda haber una distorsión en el ángulo de valencia, acompañada de una disminución en la flexibilidad del ciclo en el estado basal, debido a un incremento en la interacción estérica. Lógicamente no puede compararse un ciclohexano sustituido con un no sustituido, además se puede pensar que si cambia la conformación del estado basal por la - sustitución, no hay ninguna razón importante que permita suponer que la conformación del estado de transición en un ciclohexano sustituido deba ser equivalente a la conformación del estado de transición de un ciclohexano no sustituido.

b) En la hipótesis de Winstein y Tolness se supone que el sustituyente en 4 no ejerce ninguna influencia polar sobre el centro de reacción, sin embargo al observar las modificaciones - tan grandes que se tienen en el valor de la constante de la velocidad de reacción cuando el sustituyente en C-4 es un grupo muy polar, debe considerarse que esta modificación es causada cuando menos en parte por el efecto polar del sustituyente.

El razonamiento de Kwart-Takeshita se puede tomar como punto de partida para explicar la diferencia de velocidades de reacción observadas en la solvólisis de los tosilatos de cis y trans 4-terbutil ciclohexanol, en donde el grupo 4-terbutilo regula tanto en el estado basal, como en el estado de transición la orientación del grupo tosiloxi en el isómero cis y en el isómero trans. En general si se cambia la naturaleza y tamaño del sustituyente en C-4 debe esperarse una modificación en la conformación del compuesto en el estado basal y además como el paso al estado de transición involucra un alargamiento del enlace C-OTs que tiene como consecuencia que el sustituyente en C-4 tenga un control más efectivo en la conformación del estado de transición. Simultáneamente a este fenómeno se produce un incremento en la interacción polar del sustituyente en C-4 con la carga que se desarrolla en C-1 a medida que se ioniza la unión C-OTs.

La magnitud de la influencia polar del sustituyente en C-4 puede relacionarse con la intensidad de la deficiencia en densidad electrónica producida en el sitio de ionización en el estado de transición y su interacción con el dipolo del sustituyente en C-4. La energía de interacción polar varía inversamente a la distancia (elevada a cierta potencia) que separa la carga del dipolo y también intervienen para fijar el valor de esa energía la orientación del dipolo y la constante dieléctrica del medio en que se desarrolla el proceso. Ha de suponerse que si la interacción polar es lo suficientemente grande podrá

contribuir a determinar la conformación del estado de transición, fenómeno que se encuentra ligado con la disminución del efecto estérico en el estado de transición, de tal manera que si seguimos este razonamiento llegaremos fácilmente a la conclusión de que la interacción carga-dipolo tenderá a aumentar, aun a expensas de un incremento en la tensión estérica en la estructura cíclica debido a la distorsión de la molécula en estado de transición.

Sobre esta base puede anticiparse que la serie de tosilatos cis de ciclohexanoles sustituidos en C-4 en donde la magnitud del dipolo del sustituyente en C-4 sobrepase en cierta cantidad a un valor límite dado, deberán poseer un estado de transición conformacionalmente parecido. Para la serie trans sustituida en C-4 puede hacerse sin lugar a dudas una suposición similar.

Si la conformación del estado de transición depende de la suma de dos efectos (polar y estérico) y consecuentemente como resultado de la influencia que puedan ejercer cada uno de ellos en la determinación de la conformación en el estado basal y en el estado de transición, podrá tenerse una buena linealidad en la relación  $\log k$  contra  $\sigma$  (constante polar del sustituyente) y lógicamente mientras mayor sea la influencia polar en relación con la influencia estérica, mayor será la linealidad de estas dos funciones.

Para cuantificar la magnitud del efecto polar y el efecto estérico del sustituyente en C-4 podemos recurrir al siguiente conjunto de ecuaciones:

$$\log k_c = \rho_c \sigma + \frac{\Delta F_c}{RT} + C \quad (10)$$

$$\log k = \rho_t \sigma + \frac{\Delta F_t}{RT} + C \quad (11)$$

$$\log k_H = \rho_t \sigma + \frac{\Delta F_t}{RT} + C \quad (12)$$

En donde los sufijos c y t indican los parámetros correspondientes a las series cis y trans respectivamente. El término  $\rho\sigma$  es una medida de la energía libre de la interacción polar (inductiva y de campo). El término  $\Delta F/RT$  es una estimación de la tensión estérica y de las interacciones de repulsión involucradas en el proceso de formación del estado de transición.

La constante C se supone igual para las tres relaciones y pueden eliminarse del siguiente modo:

$$C = \log k_H - \left( \frac{\Delta F_t}{RT} \right) \quad (13)$$

sustituyendo este valor en la ecuación 10 y 11 obtenemos:

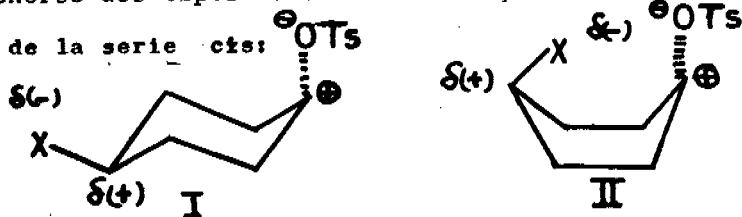
$$\log \frac{k_c}{k_H} = \rho_c \sigma + \frac{\Delta F_c - \Delta F_t}{RT} \quad (14)$$

$$\log \frac{k_t}{k_H} = \rho_t \sigma \quad (15)$$

Estas ecuaciones predicen que las velocidades en la serie cis con sustituyente en C-4 implican una línea en donde la pendiente es una medida directa de la magnitud de la interacción polar, en el estado de transición cis y la ordenada al origen proporcional a una diferencia de la tensión estérica con relación con el estado de transición de la serie trans.

La ecuación (15) indica una recta que pasa por el origen. El grado con el cual los resultados experimentales produzcan una relación lineal implica el grado de similitud de la estructura del estado de transición que se presenta en cada serie y para cada sustituyente.

Al examinar los resultados de la gráfica de  $\log k/k_H$  a  $70^\circ\text{C}$  para la serie cis observamos una buena linealidad lo cual significa que para esta serie el estado de transición tiene una conformación similar en todos los casos. Puede en principio proponerse dos tipos de conformación para el estado de transición de la serie cis:



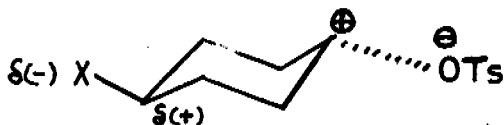
En la conformación I del estado de transición se observa que existen únicamente fuerzas de repulsión  $\delta(+)-\ominus$ , sin embargo, en la conformación II hay un notable incremento en la interacción del grupo tosiloxi, que en algunas ocasiones puede separarse hasta nueve veces la distancia normal del enlace C-OTs con respecto al estado basal.



Esta linealidad tambien indica que el efecto polar es mas importante que el efecto estérico en la serie cis, lo cual implica que el estado de transición debe tener una conformación de tal naturaleza que le permita un incremento máximo de la interacción polar por lo cual se supone que el esquema II bien pudiera representar dicho estado.

Hendrickson (25) propone un estado de transición con una conformación de bote distorsionado, en el cual las interacciones estéricas entre átomos no unidos se disminuyen notablemente y además permite practicamente la misma intensidad de la interacción de carga-dipolo que el conformero de bote (26).

Probablemente la serie trans reaccione a través de un estado de transición cuya conformación corresponde a una silla (23):



En la gráfica  $\log k/k$  contra  $\sigma$  se encuentra en general una buena relación lineal, sin embargo se separa completamente cuando el sustituyente en C-4 es  $\text{CH}_3\text{COO}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$  y  $\text{TsO}$ , esto implica que estos casos en particular deben tener una conformación diferente en el estado de transición, lo cual se discute mas adelante.

Estas suposiciones tambien encuentran apoyo notable en el valor mas negativo de  $\rho_c$  que de  $\rho_t$  lo cual implica que la serie cis es mas susceptible al efecto polar del sustituyente en C-4 que la serie trans, de ahí que la estructura propuesta para el estado de transición sea mas probable aún.

Tabla de Valores de  $\rho$

Serie	Temperatura en °C			
	50	70	80	90
Cis	-2.76	-2.89	-2.83	-2.42
Trans	-2.67	-2.58	-2.44	-2.13

Tabla de Valores de  $\frac{\Delta F_c - \Delta F_t}{RT}$

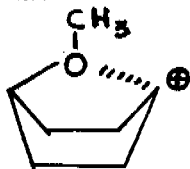
Temperatura	50°C	70°C	80°C	90°C
	0.0785	0.1332	0.1820	0.1367

En general se encuentra tanto para la serie cis como para la serie trans una disminución del valor (negativo) de  $\rho$  por lo cual puede pensarse que estas modificaciones no necesariamente se puedan deber a una modificación del efecto polar sino mas bien a un incremento del efecto estérico puesto que al aumentar la temperatura del sistema la barrera rotacional se puede sobrepasar con mas facilidad, de ahí que el sistema pueda ser mucho mas móvil y con ello modificarse notablemente la constante de velocidad de reacción.

Sin embargo los cambios no son de una magnitud tal que permita establecer una conclusión definitiva sobre este punto en particular.

c) Como ya se mencionó en la serie trans se separan de la linealidad general los grupos  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{AcO}$  (27) y  $\text{TsO}$ , observandose que entre ellos presentan una linealidad aceptable, en la gráfica de  $\log k_1/k_2$  contra  $\sigma$ . Este fenómeno en principio puede interpretarse como si estos fosilatos de ciclohexanol sustituidos en C-4 presentasen un estado de transición con una conformación diferente a los demas casos de la serie trans.

Esta confoemación implicaría la ayuda anquimérica del sustituyente en C-4 para lo cual se requiere que el estado de transición adquiriera una conformación de bote:



Esta conformación para el estado de transición en el tosilato de trans 4-metoxi ciclohexanol fué propuesta por Noyce (28) y en forma similar puede explicarse el comportamiento del trans 4-tosiloxi y trans 4-acetoxi, sin embargo queda por explicar porqué el trans 4-benzoxi no presenta un fenómeno similar,

Como puede apreciarse en estos casos, el sustituyente en C-4 puede tener también una participación directa en el proceso de reacción, estableciéndose una interacción electrostática con el centro de reacción que ayuda a eliminar el grupo tosiloxi, esta intervención es otro argumento a favor de que en análisis conformacional el método cinético tiene una aplicación reducida; no solo entre ciertos límites de temperatura sino también en cuanto a la naturaleza del sustituyente, aunque este se encuentre en una posición relativamente alejada del centro de reacción.

RESUMEN

Se hizo la síntesis de tosilatos de ciclohexanol sustituidos en C-4 y el estudio de la acetólisis a cuatro temperaturas para determinar los parámetros de activación.

Con los resultados obtenidos se hace una crítica de la hipótesis de Winstein-Molness y de la hipótesis de Kwart-Takeshita, encontrándose que esta última es consistente con los datos experimentales observados.

Se demuestra que el método cinético aplicado al análisis conformacional está sujeto a dos factores limitantes que son: la temperatura y la naturaleza del sustituyente en cuestión.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) H.S.Newman. Steric Effects in Organic Chemistry. John Wiley and Sons Inc. New York. (1936).
- (2) S. Glasstone, K.J.Laidler, H. Eyring. The Theory of Rate Processes. Mc Gray-Hill Book Co. Inc. New York. (1941).
- (3) L.P.Hammett . Physical Organic Chemistry. Mc Gray-Hill Book Co. New York. (1940).
- (4) F.P.Price, L.P.Hammett. J.Am.Chem.Soc. 63, 2387. (1941).
- (5) J.E.Leffler, E.Grunwald. Rates and Equilibria of Organic Reactions. John Wiley and Sons Inc. New York. (1963).
- (6) R.W.Taft. J.Am.Chem. Soc. 74, 3120. (1952).  
R.W.Taft. J.Am.Chem.Soc. 75, 4231. (1953).
- (7) J.D.Roberts, W.T.Moreland. J.Am. Chem. Soc. 75, 2167. (1953):
- (8) L.N. Owens, P.A.Robins. J. Am. Chem. Soc. 320. (1949).
- (9) D.S.Noyce, G. L. Woo, B. R. Thomas. J. Org. Chem. 25, 260. (1960).
- (10) R.C.Olberg, H. Pines, V.N. Ipatieff. J. Am. Chem. Soc. 66, 1096. (1944).
- (11) E.L. Bennett, C. Niemann. J. Am. Chem. Soc. 74, 5076. (1952).
- (12) N.W.Cambell, J.H.Hunt. J. Chem. Soc. 1379. (1950).
- (13) S. Winstein, N. J. Wolness. J. Am. Chem. Soc. 77, 5562, (1955).
- (14) E.L.Elhel. J. Am. Chem. Soc. 87, 5031. (1965).
- (15) H.E. Ungnade. J. Org. Chem. 13, 361. (1948).
- (16) H.F. Ungnade, A.D.McLaren. J. Am. Chem. Soc. 66, 118. (1944).
- (17) A. Skita, W. Faust. Ber. 64, 2878. (1931).
- (18) S. Winstein, E. Grunwald, L.I. Ingraham. J. Am. Chem. Soc.

70,821. (1948).

(19) E. Eliel. Stereochemistry of Carbon Compounds. Mc Graw-Hill Book Co. New York. (1962).

(20) G. Vayon. Bull. Soc. Chem. Fran. 49, 937. (1931).

(21) D. H. R. Barton. Experientia. 6, 316. (1950).

(22) H. Kwart, S. Takeshita. J. Am. Chem. Soc. 86, 1161. (1964).

(23) E. I. Eliel, C. Lukach. J. Am. Chem. Soc. 79, 361. (1948).

(24) H. Fingold, H. Kwart. J. Org. Chem. 27, 2361. (1962).

(25) J. B. Hendrickson. J. Am. Chem. Soc. 83, 4537. (1961).

J. B. Hendrickson. J. Am. Chem. Soc. 84, 3355. (1962).

(26) W. H. Saunders, K. T. Finley. J. Am. Chem. Soc. 87, 1384. (1965).

(27) V. Mori. Bull. Chem. Soc. Japan. 33, 1332. (1960).

(28) D. S. Noyce, B. R. Thomas. J. Am. Chem. Soc. 79, 755. (1957).