



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Química**

**'SINTESIS Y CINETICA DE OXIDACION DE BAEYER  
Y VILLIGER DE DERIVADOS DE 3<sup>B</sup> COLEST-5-ENO-  
7-ONA CON ACIDO m-CORO PERBENZOICO'**



DEPTO. DE PASANTES Y  
EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

**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 :

**MARIA LUISA MARIN GUTIERREZ**

México, D. F.

1981



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE.

	pag.
I.- INTRODUCCION.	1
II.- ANTECEDENTES.	2
A).- MECANISMO DE LA REACCION.	
B).- PRODUCTOS DE LA REACCION.	
III.- PARTE EXPERIMENTAL.	16
A).- SINTESIS Y PURIFICACION DE REACTIVOS.	
B).- DESARROLLO DE LA CINETICA DE REACCION.	
C).- CALCULOS.	
IV.- RESULTADOS Y DISCUSION.	30
V.- CONCLUSIONES.	40
VI.- BIBLIOGRAFIA.	42

## 1.- INTRODUCCION.

Se ha definido el mecanismo de una reacción como la serie de cambios específicos e interacciones de las -- moléculas cuando se efectúa una reacción química. Sin embargo, para describir completamente éste, se requiere conocer como una función del tiempo la posición exacta de cada uno de los átomos (núcleos, distribución electrónica) y la manera en que -- las moléculas de los reactivos interactúan y se transforman en productos. No obstante, éste es un objetivo idealizado prácticamente irrealizable, ya que la mayoría de los cambios se efectúan tan rápidamente que no es posible ponerlos de manifiesto, uno por uno, en forma directa, por lo que toda información respecto al mecanismo de la reacción se basa en evidencias indirectas.

Una de las técnicas mas difundidas é importante para tal fin es la cinética química; el gran volumen de -- publicaciones en este campo reflejan su valía.

El objetivo primordial de este trabajo es -- determinar el efecto del sustituyente en la rapidez de la reacción de Baeyer y Villiger de colest-5 eno-7-ona sustituidas en 3 $\beta$ , utilizando para tal efecto ácido m-cloro perbenzoico, como una contribución a la elucidación de su mecanismo.

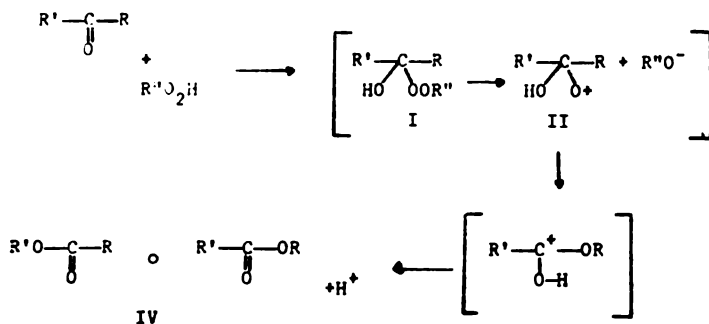
Algunas de las cetonas esteroidales usadas son de gran interés farmacológico<sup>1-4</sup>, de aquí que su obtención por sí sola reviste gran importancia.

## II.- ANTECEDENTES.

### A).- Mecanismo de la reacción.

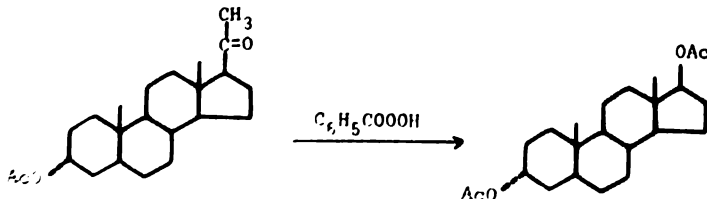
La oxidación de cetonas con perácidos para obtener ésteres ó lactonas, reacción descubierta por Baeyer y Villiger en 1899<sup>5</sup>, ha sido ampliamente usada en todos los campos de la química orgánica; siendo de fundamental importancia en la química de los esteroides<sup>6-13</sup>, en estudios de degradación, análisis, etc. Desde entonces se ha desarrollado una cantidad considerable de trabajo con el fin de elucidar el mecanismo de dicha reacción.

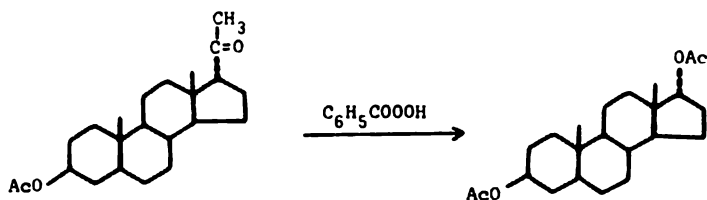
Así, Criegee<sup>14</sup> en 1948 corrige el mecanismo propuesto originalmente<sup>5</sup>. Este autor supone que al iniciarse la reacción, el perácido interactúa con el grupo carbonilo para generar un hidroxiperóxido (I), el cual se disocia para formar el ión electrodeficiente (II), en el que se efectúa la migración del grupo R ó R' produciéndose el carbocatión (III) y finalmente, el ión carbonilo postulado, se descompone para generar el éster (IV).



Los resultados de Doering y Dorfman<sup>15</sup> están de acuerdo con el mecanismo precitado. Estos autores demostraron que el oxígeno del carbonilo del éster final tiene su origen en el carbonilo de la cetona. Usaron para este fin benzofenona marcada en el carbonilo con el isótopo 18 del oxígeno.

Por otra parte, Gallagher y Kritchevsky<sup>16</sup> efectuaron la oxidación de la 3  $\alpha$  acetoxi-17  $\alpha$  y 17  $\beta$  pregnano-20-ona, observando que la migración ocurre con retención completa de la configuración.





Este resultado excluye la participación de un ión carbonio como intermediario y además, plantea la posibilidad de una transposición intramolecular.

Con respecto a la preferencia de migración de los grupos, diversos investigadores<sup>17-20</sup> han estudiado la oxidación de cetonas asimétricas, estableciendo el siguiente orden en la aptitud migratoria de los grupos alquilo:

terciario > secundario > primario > metilo.

mientras que para el grupo fenilo sustituido en "para"<sup>21</sup> el orden es:

$\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{Cl} > \text{NO}_2$ .

Este tipo de comportamiento es el que se espera para una transposición concertada y además coincide con el orden de migración de grupos electrodeficientes en otras -- reacciones<sup>22</sup>. De esta manera se puede pensar que de los dos -- posibles, el grupo que migra preferentemente es aquél capaz de estabilizar más fácilmente una carga positiva en el complejo -- activado, al iniciarse la migración concertada.

Sin embargo, existen trabajos<sup>23-28</sup> en los que se demuestra que además de la distribución electrónica pue-

den tener marcada influencia (y aún dominar) los factores estéricos en los productos de la reacción de Baeyer y Villiger; en los que cabe señalar el estudio de Winnik y Stoute<sup>29</sup> sobre el efecto estérico en la aptitud migratoria relativa de grupos alquilo. Estos investigadores efectuaron la oxidación de una serie de 2 y 3 alcanonas con ácido trifluoroperacético (ATFPA) y ácido permaleico (APM), observando que la migración de los grupos alquilo incrementa de manera regular en el mismo sentido que el tamaño de éstos (tabla I). Encontraron efectos similares en ambas series.

El APM es consistentemente más selectivo para la migración del grupo alquilo que el ATFPA en la oxidación de metil cetonas. Esta diferencia en el incremento de la selectividad (3 a 4 veces) probablemente refleja un aumento en su sensibilidad a efectos electrónicos. Además conforme crece el volumen del grupo alquilo, la selectividad disminuye sugiriendo que los requerimientos electrónicos y estéricos conducen a efectos opuestos.



T A B L A I.

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

R	CF <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H		APM		CF <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H		APM	
	CF <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H	R/CH <sub>3</sub>	APM	R/CH <sub>3</sub>	R/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
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		2.13	
					1.6 <sup>e</sup>		1.7 <sup>e</sup>	
pentilo	0.51	200	0.15	670	1.85		2.08	
					1.7 <sup>e</sup>		2.0 <sup>e</sup>	
nonilo	0.65	150	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	2.04		2.38	
i-butilo	0.32	310	0.13	770	4.76 <sup>f</sup>		4.54 <sup>f</sup>	
neopen-tilo	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 <sup>g</sup>	

a.- porcentaje de migración de metilo.

b.- relación de aptitud migratoria alquilo/metilo.

c.- no pudo medirse debido a un intercambio parcial del éster.

d.- espectrometría de masas.

e.- R.M.N., 220 MHz.

f.- R.M.N., 100 MHz.

g.- R.M.N., 60 MHz.

Por otra parte, es interesante notar de los resultados de la tabla anterior que a diferencia de las metil cetonas, las etil cetonas muestran poco cambio en la selectividad al cambiar el perácido.

Otros autores<sup>17,30,31</sup>, estudiaron la cinética de la reacción y encontraron que para la mayoría de las cetonas se observa una cinética de segundo orden: de primer orden respecto al perácido y de primer orden respecto a la cetona. Sin embargo, cabe mencionar el trabajo de Friess y Soloway<sup>32</sup> quienes estudian la reacción de ácido perbenzoico con acetofenonas sustituidas, a diferentes temperaturas e informan cambios de orden de reacción al cambiar el sustituyente.

No obstante, cualquiera que sea el orden de reacción la entropía de activación es negativa y muy alta, lo cual hace necesaria una orientación precisa de átomos y un alto grado de rigidez en el estado de transición.

Por otra parte, existe numerosas evidencias experimentales que demuestran que el paso determinante de la rapidez de reacción es la migración. Así se puede mencionar el trabajo de Palmer y Fry<sup>33</sup> quienes discuten el efecto isotópico en la cinética de compuestos marcados, cuyo carbono 14 del anillo bencénico es el que participa en la migración.

Estos autores, con base en los resultados obtenidos (tabla II) proponen el complejo activado de Criegee, una migración concertada del grupo fenilo y un efecto isotópico pronunciado y bien definido.

T A B L A II

Constante de rapidez y efecto isotópico de  $^{14}\text{C}$  de la oxidación de acetofenonas sustituidas en "para" con ácido m-cloro perbenzoico en cloroformo a 32 °C.

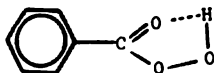
sustituyente	$k \times 10^3$ ( l mol $^{-1}$ seg $^{-1}$ )	$k^{12}/k^{14}$ éster	$k^{12}/k^{14}$ cetona
CH <sub>3</sub> O	40.3	0.998	0.998
CH <sub>3</sub>	19.1	1.032	1.033
H	4.53	1.048	1.048
Cl	3.59	1.047	1.052
CN	0.50	1.084	1.085

Sin embargo, el efecto isotópico observado es pequeño y según algunos autores<sup>34</sup>, no es conveniente sacar conclusiones a partir de éstos datos cuyas diferencias pueden caer dentro del error experimental.

En este mismo trabajo Palmer y Fry encuentran una buena linealidad cuando trazan la ecuación de Hammett utilizando  $\sigma^+$  ( $\rho = -1.36$ ) lo que indica que la reacción se acelera con grupos donadores de electrones y la correlación indica que no hay cambio de mecanismo de reacción con un cambio de sustituyente.

Cetina de acuerdo con los resultados obtenidos por él<sup>35-38</sup>, postula como intermediario la siguiente es-





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

#### B).- Productos de la reacción.

La reactividad del doble enlace C5-C6 en esteroides sustituidos en C3 ante los perácidos da origen a la fácil obtención del epóxido correspondiente. Las proporciones relativas de los epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  dependen del reactivo utilizado (ácidos peracético, perbenzoico, perftálico, etc.) y de la naturaleza de la sustitución en C3.

Sin embargo, la presencia de un grupo carbonilo en C7 en el sistema mencionado, disminuye considerablemente la reactividad de la doble unión<sup>40</sup>.

Con respecto a los productos de la reacción de los derivados 3 $\beta$  de la colestán-7-ona y colest-5-eno-7-ona con perácidos, podemos citar los siguientes trabajos:

En 1948 Heusser et al<sup>12</sup> realizaron la reacción de oxidación de derivados 3 $\beta$  de la colestán-7-ona con ácido perbenzoico. (fig.1.)

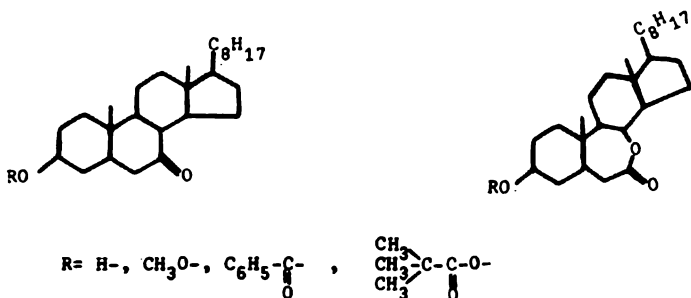


fig.1.

Según los autores el producto principal de la reacción fué la lactona correspondiente a la transposición del C8; esto es congruente con el orden de migración preestablecido.

Por otra parte, Ahmad et al<sup>41</sup> efectuaron - la reacción de oxidación de la 3 $\beta$  acetoxi-colest-5-eno-7-ona (2.a) con ácido perbenzoico (48 h) utilizando como catalizador ácido paratoluensulfónico, obteniendo la  $\alpha, \beta$  insaturada (2.b), el compuesto 5 $\beta$  formilo (2.c) y una mezcla de - secoácidos (2.d) y (2.e).

Un período de reacción mas prolongado (70-90 horas) dió solamente el derivado formilo (2.c) y la mezcla de secoácidos (2.d) y (2.e).

La oxidación de (2.a) con ácido perclórico como catalizador (48 h) dá la lactona (2.b) y la mezcla de (2.d) y (2.e).

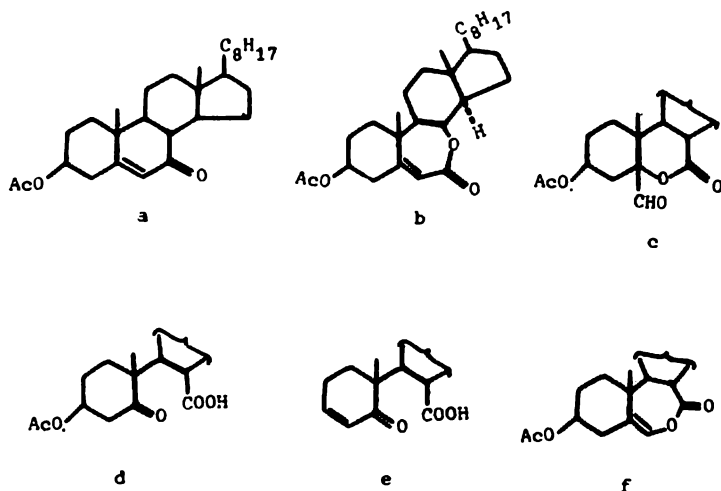


fig. 2.

No obstante que debido a la aptitud migratoria superior de un grupo vinilo<sup>42</sup>, ante un átomo de carbono terciario, se esperaría la inserción del oxígeno en el enlace C6-C7 produciéndose la enol lactona (2.f) los autores explican la formación de la ε lactona (2.b) suponiendo que un carbono - mas sustituido como el C8 tiene una aptitud migratoria comparable a la del grupo vinilo.

La formación del derivado formilo (2.c) y los secoácidos (2.d) y (2.e) la explican en función del rearrreglo catalizado por ácido del intermediario (fig.3).

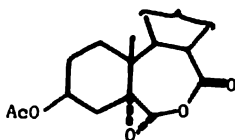


fig. 3.

mediante un mecanismo similar al propuesto por Pinhey y Schaffner<sup>42</sup> quienes demostraron que la oxidación de Baeyer y Villiger de  $\Delta^4$ -3-oxo-esteroides (4.a) genera las enol  $\epsilon$ -lactonas (4.b) las cuales posteriormente son oxidadas a las respectivas  $\beta$  epoxi  $\epsilon$ -lactonas (4.c). Estas últimas son susceptibles al ataque de ácidos rearrreglándose a 5  $\alpha$ -acil  $\beta$ -lactonas (4.d).

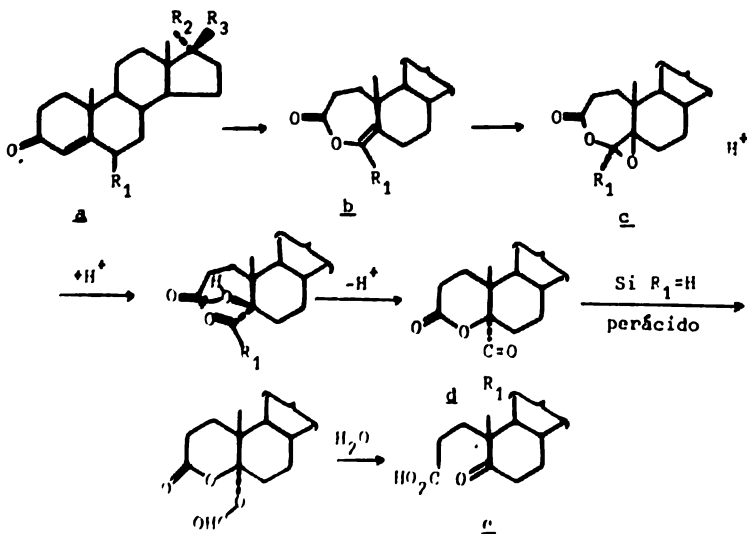
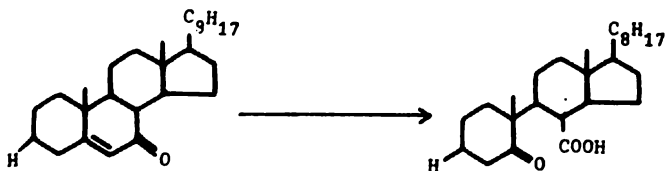


fig. 4.

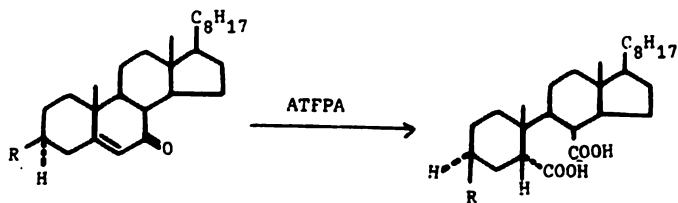


El secoácido (4.e) se forma por la oxidación de Baeyer y Villiger de la 5  $\alpha$ -formil  $\beta$ -lactona (4.d) seguida por su hidrólisis como se muestra en la figura anterior. Finalmente los autores llegan a la conclusión de que ésta secuencia es esteoespecífica.

En lo que se refiere a la oxidación de colest-5-eno-7-ona con ácido perbenzoico, usando ácido paratoluen sulfónico ó perclórico como catalizador se sabe que solamente se obtiene el ácido correspondiente.



Por su parte Nicaise y Bourdon<sup>40</sup> analizan la fracción insoluble de los productos de la reacción de derivados  $\beta$  de colest-5-eno-7-ona con ácido trifluoroperacético. Separando los secoácidos correspondientes.



R= Cl-, AcO-, BzO- .

fig. 5.

Los autores sugieren que los productos de reacción se originan por la ruptura del enlace C6-C7, haciendo notar que cuando la sustitución en C3 es axial se obtiene por lo general el secodiácido en el que el hidrógeno en C5 presenta la configuración beta.

No obstante, en ninguno de los trabajos -  
precitados se realizaron estudios cinéticos.

## III.- PARTE EXPERIMENTAL.

## A).- Síntesis y purificación de reactivos.

Acido m-cloro perbenzoico.- El perácido usado en la cinética de la reacción fué de origen comercial de pureza 78.3% (Aldrich Chemical Corp.) usándose sin purificación posterior.

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

Tiosulfato de sodio.- Se preparó a diferentes concentraciones, mediante la técnica descrita previamente<sup>43</sup>.

Cloroformo.- Fué purificado de acuerdo con el siguiente procedimiento: se mantuvo a reflujo durante 4 horas con cloruro de calcio anhidro y trampa de Stark invertida, después de las cuales fué destilado al través de una columna de tres pasos y finalmente se le agregó 0.3-0.4% de etanol como conservador. El cloroformo obtenido da prueba negativa para peróxidos, pH neutro y 99.6-99.7% de pureza mas 0.3-0.4% de etanol, comprobado por cromatografía en fase vapor utilizando una columna 15% Apiezon-L de 12 pies de largo por 1/8 de pulgada de diámetro.

Cromato de terbutilo<sup>44</sup>.- A 468 ml de terbutanol puro, con agitación y enfriamiento con hielo se le adicionó 195 g de trióxido de cromo en pequeñas porciones, -- manteniendo la temperatura entre 25 y 30°C. Una vez hecho és-

to se conservó la agitación durante 5 minutos, después de los cuales la solución fue transferida a un embudo de separación, donde se diluyó con 1.3 l de tetracloruro de carbono seco. La capa orgánica fue separada y secada con sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, se lavó el sulfato contenido en el filtro con varias porciones de tetracloruro de carbono. Finalmente el filtrado fue concentrado al vacío con una temperatura del baño entre 40 y 45 °C hasta 1 litro aproximadamente.

3β cloro colest-5-eno-7-ona<sup>45</sup>. - A 28.22 g de colesterol (0.0731 moles, p.f.=147.5-8.5°C) y 5.64 g de piridina se le agregó rápidamente 56.44 ml de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción inicialmente se mantuvo fría y luego a -reflujo durante 1 hora. Posteriormente fue vaciada en agua y -se extrajo con éter. Después de secar sobre carbonato de sodio anhidro se evaporó el éter y el residuo fue recrystalizado de acetona, formando agujas blancas de p.f.= 92.5-3.5°C (Rend., 58.4%).

La técnica de oxidación<sup>44</sup> aplicada al producto obtenido en la reacción precitada, fue la misma que se utilizó para oxidar la posición 7 de los sistemas esteroidales estudiados, por lo que solo será descrita una vez en forma detallada.

Una suspensión de 14 g (0.03461 moles) del producto anterior en 75 ml de tetracloruro de carbono fue calentada a 80°C. Con agitación vigorosa se agregó gota a gota, una mezcla de 33.6 ml (0.5891 moles) de ácido acético glacial,

107.54 ml de cromato de terbutilo y 15 ml (0.1586 moles) de anhídrido acético en un intervalo de 30 minutos. La mezcla resultante se mantuvo 10 horas a 80°C. Transcurrido este lapso se dejó que adquiriese la temperatura ambiente. Posteriormente con enfriamiento con hielo se agregó gota a gota una solución de 22.4 g (0.1776 moles) de ácido oxálico disueltos en 224.0 ml de agua en un intervalo de 45 min. Durante los siguientes 15 min. se adicionó 15.68 g (0.1243 moles) de ácido oxálico con agitación, la cual se mantuvo por dos horas. Durante este tiempo se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La solución de tetracloruro de carbono amarilla se lavó con agua y la capa acuosa con tetracloruro de carbono. Las fracciones orgánicas se reunieron y lavaron con solución de bicarbonato de sodio y agua. Por último fueron secadas y concentradas. El producto crudo fue recristalizado de etanol obteniéndose agujas blancas muy finas de p.f. = 142.5-4°C (Rend., 61.5%).

Colest-5-eno-7-ona<sup>46</sup>. - A una solución en ebullición de 7.18 g de cloruro de colesterilo (0.01775 moles, p.f. = 92.5-3.5°C) disueltos en 157.80 ml de alcohol isoamílico se le añadió 12.42 g de sodio. Una vez que todo el metal hubo reaccionado, la solución se enfrió y diluyó con agua. La mezcla fue extraída con éter y lavada sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio, agua y finalmente solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro la solución atérea fue concentrada a presión reducida y el residuo recristalizado de metanol

(p.f.=89-90°C, Rend.,91%).

El colest-5-eno (5.98 g) se oxidó con cromato de terbutilo siguiendo el procedimiento de Heusler y -- Wettstein<sup>44</sup>, antes descrito. El producto de oxidación crudo se filtró al través de alúmina activada neutra, obteniéndose el - producto deseado, que fue recrystalizado de acetona. p.f.=132-133°C (Rend.,34.15%).

3β acetoxi-colest-5-eno-7-ona<sup>47</sup>. - En un matraz de 1000 ml con un condensador y con trampa de humedad se disolvieron 61.87 g de colesterol (0.1602 moles, p.f.=147.5-148.5°C) en 386.68 ml de piridina. A temperatura ambiente se - agregó 43.73 ml de anhídrido acético (0.4626 moles) formándose inmediatamente un precipitado blanco. Después que la agitación se mantuvo por 24 horas se precipitó y lavó con agua. El pro-- ducto obtenido fué recrystalizado de acetona separándose unos cristales blancos muy finos de p.f.= 111.5-2.5°C (Rend.,92.6%)

60 gramos del compuesto resultante fueron oxidados por el método ya mencionado. El producto crudo fue - recrystalizado de etanol obteniéndose agujas blancas de p.f.= 160.5-1.5°C (Rend.,64.3%).

3β hidroxí-colest-5-eno-7-ona<sup>48</sup>. - A una solución de 9.21 gramos de 3β acetoxi de colest-5-eno-7-ona (0.02361 moles, p.f.= 160.5-1.5°C) en 506.55 ml de metanol- dioxano 10:1 con atmósfera de nitrógeno, se le adicionó gota a gota 46.05 ml de hidróxido de sodio acuoso 2.2 N, la mezcla se

agitó por 3 horas. El producto precipitado fué filtrado y lavado con agua, después de secarlo se recrystalizó de acetona-agua dando agujas blancas muy finas. p.f.= 172-3°C (Rend., 98%).

Acetato de 7 ceto colestano<sup>49</sup>.- Una suspensión de 10 g de 3 $\beta$  acetoxi-colest-5-eno-7-ona (0.02262 moles, p.f.=160.5-1.5°C) en 120 ml de ácido acético glacial se agitó con paladio sobre carbono al 10% a una presión de una atmósfera y temperatura ambiente, hasta que no hubo mas absorción de hidrógeno. Después de esto, la solución fue filtrada y diluida con agua. El sólido que precipita se recrystaliza de metanol.p.f.=152-3°C (Rend.,95.8%).

3 $\beta$  metoxi-colest-5-eno-7-ona<sup>50</sup>.- Una mezcla de 28.39 g de colesterol (0.0735 moles), 1420 ml de benceno, 141.5 g de óxido de plata (I) húmedo y 424.4 ml (6.81 moles) de yoduro de metilo se conservó a reflujo 40 horas. A continuación el sólido remanente se eliminó por filtración y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue recrystalizado de etanol, obteniéndose escamas blancas .p.f.=81-2°C. 10 g del producto así obtenidos fueron oxidados con cromato de terbutilo dando un producto que se recrystalizó de metanol absoluto.p.f.= 128-30°C (Rend.,68.7%).

El 3 $\beta$  trimetil acetato de colesterilo fué preparado por una técnica similar a la descrita en la ref. 36, que consiste en agregar en frío 53.97 g de cloruro de pivaloilo (0.4478 moles) a 15 g de colesterol (0.03886 moles) disueltos en 50 ml de piridina anhidra, dejándose durante 18 horas a

-10°C. La mezcla así obtenida fue vertida en agua y extraída con cloroformo, la fase orgánica fue lavada sucesivamente con soluciones de ácido clorhídrico al 5%, bicarbonato de sodio al 5%, y por último con agua. Fue secada con sulfato de sodio anhidro y evaporado el cloroformo. El residuo recristalizado de acetona dió cristales blancos muy finos. p.f. = 160-2°C (Rend., 82.3%).

Análisis calculado para  $C_{32}H_{54}O_2$ : C, 81.64%; H, 11.56%; O, 6.79%. Encontrado: C, 81.63%; H, 11.57%; O, 6.90%.

3 $\beta$  trimetil acetato de colest-5-eno-7-ona.-  
Se preparó por oxidación del 3 $\beta$  trimetil acetato de colesterol. Se obtuvo en forma de agujas blancas muy finas, que fueron recristalizadas de acetona. p.f. = 172.5-3.5°C (Rend., 68%).

Análisis calculado para  $C_{32}H_{52}O_3$ : C, 79.58%; H, 10.81%; O, 9.90%. Encontrado: C, 79.52%; H, 10.92%; O, 9.63%.

La identificación y caracterización de los compuestos se efectuó por análisis de sus espectros de infrarrojo, masas y resonancia magnética nuclear. Su pureza fue comprobada (en los casos en que fue posible) tanto por la comparación de sus constantes físicas con las reportadas en la literatura como por cromatografía en capa fina usando gel de sílice como fase estacionaria. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se corrigieron. Por último se verificó por cromatografía en fase de vapor usando una columna 5% O-V 101 de 10 pies de largo por 1/8 de pulgada de diáme-



tro. Obteniéndose una pureza superior a 99.5% en todos los casos.

En la tabla III se presenta las constantes físicas de los compuestos obtenidos en este trabajo.

T A B L A III

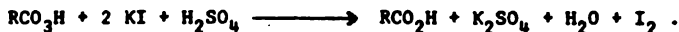
sustituyente $\beta$	p.f.(°C)	% de pureza	I.R.		
			Tipo de bandas.		
			C=O	C=C	grupo en $\beta$
H	132-3	99.3	1660	1624	_____
OH	172-3	_____ <sup>a</sup>	1669		3320
CH <sub>3</sub> COO	160.5-1.5	99.9	1670	1630	1035 1730
CH <sub>3</sub> O	128-30	99.9	1662	1630	1100
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	172.5-3.5	_____ <sup>a</sup>	1667	1630	1030 1285 1720
Cl	142.5-4	99.6	1663	1630	
Acetato de 7 ceto colestaniolo	152-3	99.9	1710	_____	1035 1730

a.- se descompone.

B).- Desarrollo de la cinética de reacción.

Para conocer la cantidad de perácido que se consume al transcurrir la reacción, se aprovechó la propiedad que muestra el ácido m-cloro perbenzoico como oxidante.

De esta manera se hicieron titulaciones de óxido reducción con tiosulfato de sodio y yoduro de potasio. El perácido libera yodo en una solución ácida de yoduro de potasio según la reacción siguiente:



El yodo liberado se tituló con tiosulfato de sodio; lográndose el punto final adicionando 5 ml de solución de almidón cuando la solución estuvo casi libre de yodo. Esta determinación se efectuó con agitación magnética vigorosa.

El procedimiento seguido para la realización de la cinética de reacción consistió en pesar en un matraz aforado de 50 ml seco y previamente tarado, una cantidad tal de cetona, que su concentración final en la solución sea aproximadamente 0.015 M, disolver esta en poco menos de 20 ml de cloroformo y colocar en el baño a la temperatura deseada y regulada con un error de  $\pm 0.02^\circ\text{C}$ .

En otro matraz de 50 ml igualmente seco y tarado se pesó una cantidad aproximada de ácido m-cloro perbenzoico tal que la relación de concentraciones perácido a cetona en el matraz de reacción fuese de 1.5 aproximadamente. Se agre

gó cloroformo a la misma temperatura hasta un poco antes de la marca del aforo del matraz 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 de matraz que contenía el ácido. Se tomaron 20 ml de solución, recogiendo en un matraz aforado de 50 ml, completando el volumen hasta el aforo. De este matraz se extrajeron 4 - alícuotas de 5 ml para determinar la concentración del perácido antes de empezar la reacción. Cada alícuota fué transferida a un matraz erlenmeyer de 250 ml de los previamente preparados con agua y ácido sulfúrico adicionándose de 1 a 2 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 al perácido dentro del baño se adicionó al matraz conteniendo la cetona y se aforó rápidamente con cloroformo a la temperatura del baño, agitándolo y tomando una alícuota de 5 ml para titular el perácido (título a tiempo cero). De éste último matraz se tomaron muestras cada cierto período de tiempo adecuado a la velocidad de reacción.

## C).- Cálculos.

Como ha quedado establecido 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 la velocidad de reacción.

a= concentración de la cetona a tiempo cero.

b= concentración del perácido a tiempo cero.

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

b-x= concentración del perácido a tiempo t.

Al trazar  $\ln \frac{(b-x)}{(a-x)}$  ante el tiempo se obtiene una línea recta cuya pendiente es  $(b-a) k$ , de donde se puede calcular el valor de k.

Todos los cálculos se realizaron en una computadora B-6700 del centro de servicios de cómputo de la U.N.A.M.

A continuación se ejemplifica los cálculos para la reacción del 3β cloro-colest-5-eno-7-ona - ácido m-cloro perbenzoico a 20°C.

Fecha: 13 de octubre de 1980. No. de reacción: 1.

	sustancia	perácido
peso	37.04638	37.76288
tara	36.73182	37.34642
neto	0.31456	0.41646

Peso molecular de la cetona: 419.09

Normalidad del tiosulfato: 0.0051

Título del perácido: 30.15, 30.20, 30.20, 30.20 ml.

Título promedio: 30.20 ml.

Título a tiempo cero: 45.10 ml.

Título de las muestras a diferentes tiempos:

No.	1	2	3	4	5	6	7	8
t(min.)	455	1516	2948	4387	5818	7373	8766	10165
Título	44.30	40.70	36.95	33.85	31.30	29.10	27.40	26.30

Cálculos:

$a'$  = concentración inicial de la cetona.

$$a' = \frac{\text{peso (g)}}{\text{P.M.}} \times \frac{1000}{50} = \frac{(0.31456)(20)}{419.09} = 0.0150 \text{ mol l}^{-1}$$

$b'$  = concentración inicial de perácido.

$$b' = (1.5)(\text{tit. prom.}) \frac{N}{10} = 0.0231 \text{ mol l}^{-1}$$

$b$  = concentración del perácido al tiempo cero de la reacción.

$$b = (\text{tit. a tiempo cero}) \frac{N}{10} = 0.0230 \text{ mol l}^{-1}$$

$b' - b$  = moles de perácido consumidos al preparar la reacción =  
0.0001

$a$  = concentración de la cetona en el tiempo cero.

$$a = a' - (b' - b) = 0.0149 \text{ mol l}^{-1}$$

$$b - a = 0.0081 \text{ mol l}^{-1}$$

$$a/b = 0.6478$$

$$\frac{1}{(b-a)} = 123.4567 \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

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

$$a - x = \text{concentración de la cetona en el tiempo } t = (b - x) - (a - x)$$

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

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

donde la pendiente es  $k(b-a)$ . Ver tabla IV y figura VI.

TABLA IV. Tabla de datos obtenidos en la determinación de la constante de rapidez de reacción de 3 cloro colest-5-eno-7-ona a 20 °C.

No.	t (min.)	ml.	(b-x) X 10 <sup>-1</sup>	(a-x) X 10 <sup>-1</sup>	$\frac{(b-x)}{(a-x)}$ X 10	$\frac{a(b-x)}{b(a-x)}$ X 10	ln $\frac{(b-x)}{(a-x)}$	k X 10 <sup>3</sup>	§
1	455	44.30	0.2266	0.1449	0.1563	0.1026	0.4467	0.1179	7.20
2	1516	40.70	0.2082	0.1265	0.1645	0.1080	0.4977	0.1041	18.99
3	2948	36.95	0.1890	0.1073	0.1760	0.1156	0.5655	0.1004	31.27
4	4387	33.85	0.1731	0.0915	0.1892	0.1242	0.6376	0.1010	41.42
5	5818	31.30	0.1601	0.0784	0.2040	0.1340	0.7131	0.1026	49.77
6	7273	29.10	0.1488	0.0672	0.2214	0.1454	0.7950	0.1051	56.97
7	8766	27.40	0.1401	0.0585	0.2395	0.1573	0.8734	0.1054	62.54
8	10165	26.30	0.1345	0.0529	0.2543	0.1670	0.9335	0.1030	66.14

mínimos cuadrados:

$$\text{pendiente}_{m.cuad.} = 0.8503 \times 10^{-6}$$

$$\text{ordenada al origen} = 0.4192$$

$$\text{coeficiente de correlación} = 0.9996$$

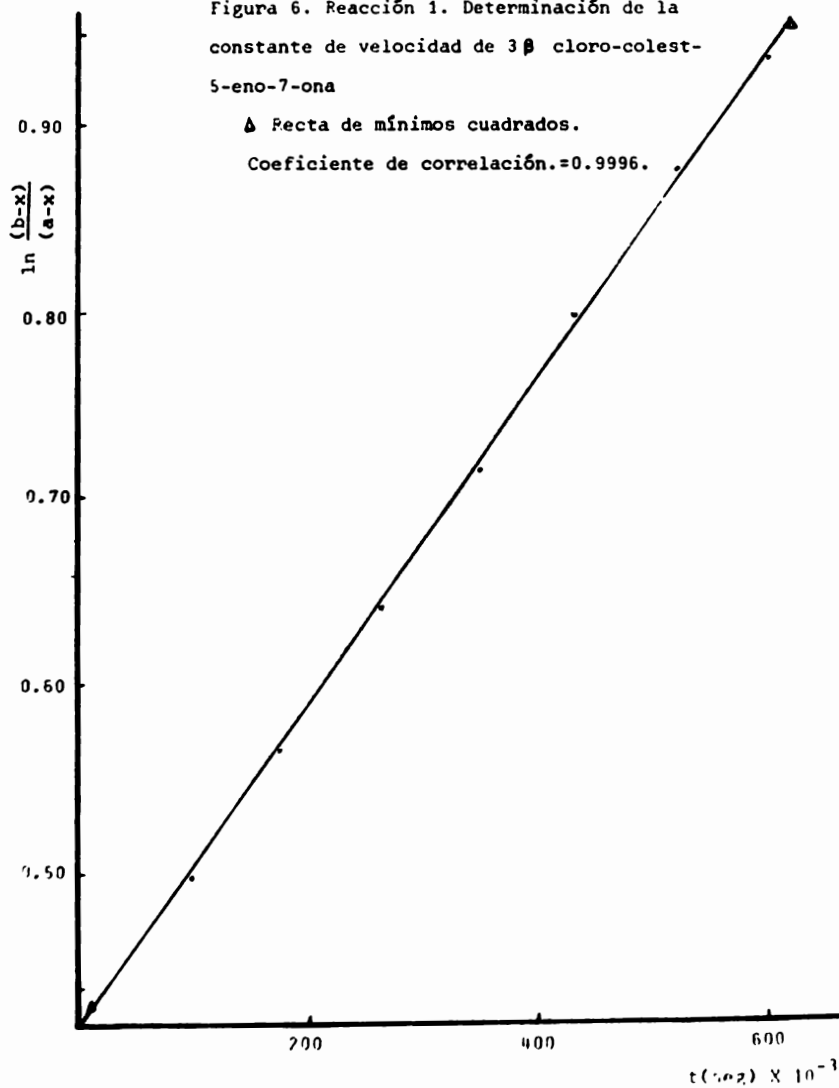
$$k_{\text{mín.cuad.}} = 0.1050 \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$$

$$k_{\text{prom.}} = 0.1041 \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$$

Figura 6. Reacción 1. Determinación de la constante de velocidad de 3  $\beta$  cloro-colest-5-eno-7-ona

$\Delta$  Recta de mínimos cuadrados.

Coefficiente de correlación.=0.9996.





#### IV).- Resultados y discusión.

Se determinó a 20 °C la constante de rapidez de la reacción de Baeyer y Villiger de 7-ceto esteroides (fig.7) con ácido m-cloro perbenzoico usando cloroformo como disolvente.

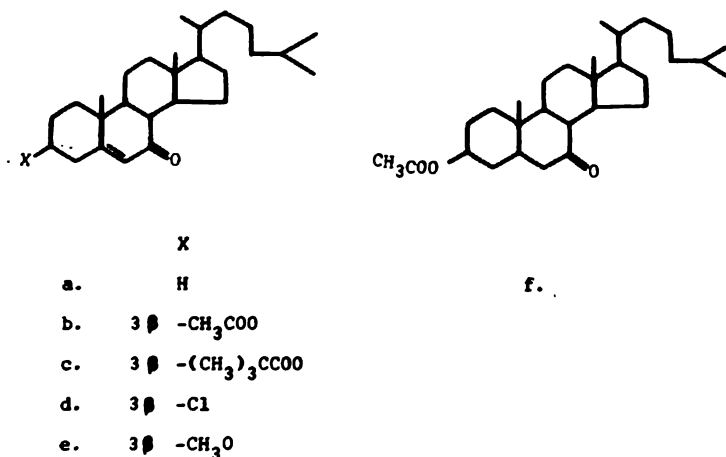


fig. 7.

Se encontró que la reacción obedece una cinética de segundo orden hasta un 30% para el caso de los compuestos 7b., 7c., y 7f. y hasta un 60 a 70% para los restantes.

En la tabla V se presenta las constantes de rapidez en los intervalos precitados. En ella se observa que el valor de k para la molécula sustituida con el grupo trimetil acetato es mayor que la correspondiente cuando el sustituyente

T A B L A V

No.	sustituyente	k prom. $\times 10^4$ ( $l \text{ mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ )	k de min. cuad. $\times 10^4$ ( $l \text{ mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ )
1	H	2.56	2.52
2	$\text{CH}_3\text{COO}$	0.77	0.80
3	$\text{CH}_3\text{O}$	1.35	1.36
4	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}$	0.97	0.93
5	Cl	1.04	1.04
6	acetato de 7-este co- lestanoilo	12.02	12.48

yente es acetato, en consecuencia se puede pensar que el efecto estérico es poco importante y no influye en el valor de la constante de rapidez de la reacción de este tipo de compuestos.

Lo anterior se puede explicar en función de la distancia interatómica que existe entre el sustituyente en C3 y el centro de reacción. Al construir la molécula con modelos Dreiding se observa que dicha distancia es bastante apreciable ( $2/3$  de la longitud total de la molécula), descartándose de esta manera todo efecto de tipo estérico en la reacción.

Por otra parte, se observa en la tabla V que el valor de k para el acetato de 7-este colestanoilo (7.f) es 10 veces mayor que la de su homólogo 3 g acetato de colest-

5-eno-7-ona (7.b). Esta diferencia de reactividad entre cetonas esteroideas y  $\alpha, \beta$  insaturadas ha sido estudiada por diversos autores, por ejemplo en la formación de dioxalanos<sup>51</sup>, acetales<sup>52</sup>, cianhidrinas<sup>53</sup> y en la reacción de reducción con boro-hidruro de sodio<sup>54</sup>.

Así Wheeler y Mateos<sup>53</sup> determinaron la constante de equilibrio de la reacción de formación de las respectivas cianhidrinas de la 3-colestanona y de la  $\Delta^4$ -colesten-3-ona, siendo esta última aproximadamente 6 veces menos reactiva (tabla VI).

T A B L A VI.

Constantes de disociación de cianhidrinas en dioxano a 25°C.

	$k \times 10^2$
colestan-3-ona	5.97 ± 0.09
$\Delta^4$ -colesten-3-ona	34.8 ± 0.60

Según los autores la diferente reactividad se debe a que en el caso de la cetona  $\alpha, \beta$  insaturada, la adición del grupo ciano al carbonilo destruye la resonancia en el sistema, dificultándose la formación de la correspondiente cianhidrina.

Un efecto similar se observa en la cinética de la reacción de reducción de las cetonas esteroideas mencionadas (tabla VII)<sup>55</sup>.

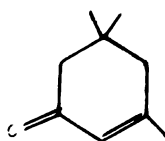
T A B L A VII

Constantes de rapidez a 25°C de la reacción de reducción con borohidruro de sodio en isopropanol.

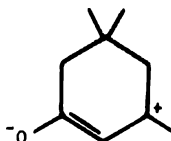
	$k \times 10^4 \text{ (l mol}^{-1}\text{seg}^{-1}\text{)}$
colestán-3-ona	$397 \pm 7$
$\Delta^4$ -colestén-3-ona	$54.8 \pm 1.2$

No obstante que las cetonas estudiadas en este trabajo presentan su centro de reacción en C7, evidentemente una posición mas impedida que la C3, muestran una diferencia de reactividad análoga a los casos citados.

Por otra parte, Kumler y Fohlen<sup>56</sup> estudiaron los momentos dipolares de cetonas  $\alpha, \beta$  insaturadas. Estos autores señalan que el hecho de que el momento dipolar de la isofoforona (3.96 D, fig.8.a) sea mayor que el de la ciclohexanona (2.90 D) por un Debye, se debe probablemente a la resonancia entre la forma ceto y aquella en la que existe una separación de carga (fig. 8.b)



a



b

fig. 8.

Además, postulan que el valor del momento dipolar indica que la molécula en las condiciones que realizan la medición, debe estar principalmente en su forma ceto conjugada, ya que cualquier otra estructura tautómera tendría un momento dipolar menor que el observado.

Los esteroides que poseen un grupo ceto - conjugado con dobles enlaces C-C presentan un momento dipolar mayor que aquéllos en los cuales no existe conjugación, como es el caso del 3 $\beta$  hidroxicolest-5-eno-7-ona (3.79 D), cuyo momento dipolar es mayor en 0.81 D que el del 3 $\beta$  hidroxicolestan-7-ona (2.98 D). Esta diferencia no es tan grande como en el caso de la isoforona y ciclohexanona, debido probablemente a que la disposición espacial de los átomos y la rigidez del esqueleto esteroideal cohiben la resonancia y por ende se reduce el producto carga por distancia.

Desafortunadamente no se encontró valores de momento dipolar para los compuestos que nos interesan, sin embargo al tratar de relacionar el momento dipolar del grupo sustituyente en C3 con la constante de rapidez (tabla VIII) se observó que conforme crece el momento dipolar del grupo disminuye la constante de rapidez.

T A B L A VIII

sustituyente	momento dipolar (D) <sup>54</sup>	k X 10 <sup>4</sup> (l mol <sup>-1</sup> seg <sup>-1</sup> )
H-	0.4	2.56
CH <sub>3</sub> O-	1.22	1.35
Cl-	2.05	1.04

Resultado que hace ostensible el efecto polar del sustituyente sobre el centro de la reacción, a pesar - de la distancia entre éstos. Los sustituyentes metoxi y cloro, por las electronegatividades del oxígeno y cloro, provocan en ese orden menor deslocalización de los electrones hacia el oxígeno de la cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, que origina la disminución del dipolo 1,2 en el carbonilo y en consecuencia se reduce su capacidad para interactuar con el perácido, dificultándose la formación del complejo activado.

Con respecto a los grupos acetato y trimetil acetato no se encontró datos de momento dipolar en la literatura. Algunos autores arguyen que es difícil localizar con confianza el dipolo del acetato<sup>57</sup>, sin embargo de los datos cinéticos obtenidos en este trabajo se espera que su momento sea mayor que el del metoxi y cloro. Por otra parte el análisis de grupos análogos<sup>58</sup> muestra que la sustitución de los hidrógenos de un grupo metilo por tres de éstos, aminora el momento dipolar total, en consecuencia el momento del grupo trimetil acetato debe ser muy semejante aunque menor que el del

acetato, lo cual es congruente con el orden establecido de - sus constantes de rapidez. (tabla V).

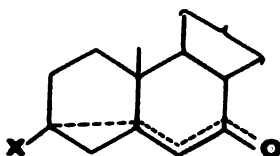
Indiscutiblemente, este efecto del sustituyente también debe manifestarse en el espectro de infrarrojo de estos derivados, es decir, en la banda de absorción C=O. En la tabla X se presenta la posición de esta banda y su correspondiente constante de rapidez de los compuestos estudiados.

T A B L A X

sustituyente	banda de C=O en I.R. ( $\text{cm}^{-1}$ )	$k \times 10^4$ ( $1 \text{ mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ )
H	1660	2.56
CH <sub>3</sub> O	1662	1.35
Cl	1663	1.04
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCOO	1667	0.97
CH <sub>3</sub> COO	1670	0.77

De estos resultados se puede pensar que los efectos electrónicos predominan determinando la constante de fuerza para la vibración longitudinal del carbonilo. Se observa que a medida que se desplaza la señal de éste a mayor frecuencia, disminuye la constante de rapidez. Esto probablemente se debe a que al aumentar la frecuencia del grupo carbonilo aumenta la conjugación del sistema<sup>17</sup>, provocando la disminución del carácter de doble enlace carbono-oxígeno, haciendo mas lenta la adición del grupo carbonilo que da una constante de ra-

pidez menor. Es posible que este efecto se trasmita al través de dos uniones y/o del campo<sup>36</sup> hacia el C5 y se propaga por el sistema conjugado al grupo carbonilo.



En cuanto al mecanismo de la reacción, se ha discutido ya la formación del complejo activado cíclico, el de Bartlet, el de Kwart modificado en este laboratorio<sup>35</sup> postulando un biciclo y el obtenido por cálculo de siete miembros<sup>38</sup>,

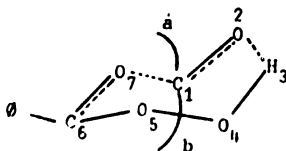


fig. 9.

En la figura anterior, el C1 y el O2 constituyen el carbonilo de la cetona el H3 el O4 y O5 pertenecen



al peroxiácido. El C6 y O7 forman la porción carbonilo del perácido.

El ciclo puede tener origen con la formación de:

I).- El puente de hidrógeno H3-O2.

II).- El puente de oxígeno O7-C1 sucesiva ó simultáneamente.

Estas dos etapas, cualquiera que sea la primera ó la simultaneidad serán reguladas por la definición del dipolo del carbonilo cetónico. Formado el complejo activado, la migración de alguno de los enlaces a ó b hacia el O7 puede influir también en la rapidez de la reacción.

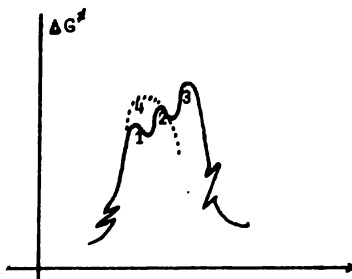


fig. 10.

En la figura 10 las curvas 1 y 2 mostrarían la ruta de formación I o II; la 4, la ruta para el origen del ciclo con I y II simultáneamente. Si la etapa determinante de la rapidez fuese la migración la curva 3 estaría mas alta e in-

versamente, si 1,2 o 4 fuesen las decisivas.

La relación, hecha notar, entre el momento dipolar del sustituyente en 3 y la rapidez, señala que una mayor deficiencia electrónica en el C1 incrementa la rapidez de reacción e inversamente. Por lo tanto, en el diagrama de energías la curva 2 representaría la de la interacción O7-C1 y la 3 sería menos enhiesta. Se postularía así que la etapa determinante de la rapidez de la reacción sería la formación del puente de oxígeno.

Los resultados experimentales apuntan:

a).- La formación del ciclo no tiene origen en la interacción simultánea. (curva 4).

b).- La etapa determinante de la rapidez, por la discusión, sería la formación del enlace O7-C1.

c).- La migración que da origen al éster ó lactona requiere menor energía libre de activación.

## V).- CONCLUSIONES.

1.- Se sintetizó 6 diferentes derivados 3 $\beta$  de colest-5-eno-7-ona. Dos de estos no han sido informados en la literatura. El análisis elemental encontrado fué congruente con el calculado.

Uno de los derivados obtenidos (el 3 $\beta$  hidroxí) muestra propiedades farmacológicas<sup>1-4</sup>, entre otras, como inhibidor de síntesis de colesterol<sup>1</sup>, lo que lo hace un compuesto de gran importancia.

El estudio de las propiedades de los compuestos restantes será motivo de otro trabajo.

2.- Se observa que en los casos en los cuales el sustituyente en C3 es algún tipo de acetato (7.b,7.c,7.f), la reacción de oxidación obedece una cinética de segundo orden hasta un 30%, después de dicho valor la constante de rapidez empieza a aumentar resultado que puede atribuirse a 2 causas:

a).- Autocatálisis. Este factor puede ser deshechado ya que si estuviese presente debería manifestarse en todas las cetonas estudiadas.

b).- Aparición de subproductos. Razon por la cual después de un cierto porcentaje de reacción la constante de rapidez aumenta, ya que hay reacciones colaterales que hacen que el perácido se consuma mas rápidamente.

Los compuestos sustituidos con los grupos acetato y trimetil acetato tienen un comportamiento físico y -

químico muy diferente a los restantes. Por ejemplo, en espectrometría de masas no se observa su ión molecular, su pico base es precisamente el fragmento  $M^+$ -sustituyente. Aparentemente estos grupos tienen una gran capacidad electroatrayente que debilita el enlace C3-sustituyente haciendo fácil su salida en el impacto electrónico e influyen en la población electrónica del centro de la reacción (ostensible en I.R.), modificando su interacción con el perácido y probablemente los productos de la reacción.

3.- No se encontró influencia del efecto estérico en la rapidez de la reacción.

4.- Se estableció una relación entre el momento dipolar del sustituyente, la frecuencia de absorción del grupo carbonilo en el infrarrojo con la constante de rapidez.

5.- Se observó el efecto electrónico del sustituyente en I.R., E.M., R.M.N. y en el valor de la constante de rapidez. Es probable que este efecto se transmita a través de dos enlaces y del campo, propagándose por el sistema conjugado hacia el grupo carbonilo.

La segunda parte de este trabajo consistirá en el análisis detallado de los productos de la reacción.

## VI).- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- C.A., 90: 16991 t.
- 2.- C.A., 90: 127552 v.
- 3.- C.A., 90: 118689 t.
- 4.- C.A., 89: P 186088 a.
- 5.- Baeyer, A.V. y Villiger, V., Ber. 32, 3625 (1899).
- 6.- Young, W.G. y Andrews, L.J., J.Amer. Chem. Soc.. 66, 421 (1944).
- 7.- Kart, B.V. y Reichstein, T., Helv. Chim. Acta 25, 821,1435 (1942).
- 8.- Prelog, V., Ruzicha, L. y Maiter, P., Helv. Chim. Acta 28, 618, 1651 (1945).
- 9.- Westerfeld, W.W., J. Biol. Chem. 143, 177 (1942).
- 10.- Marker, R.E., J.Amer. Chem. Soc. 62, 650 (1940).
- 11.- George, H., J.Amer.Chem. Soc.. 69, 2899 (1947).
- 12.- Heusser, H., Segre, S. y Plattner, A., Helv. Chim. Acta 31, 1183 (1948).
- 13.- Wintersteiner, O. y Moore, M., J.Amer.Chem.Soc. 64, 1177, 2453 (1942).
- 14.- Criegee, R. y Kaspar, R., Ann. 560, 127 (1948).
- 15.- Doering W.D. y Dorfman, E., J.Amer.Chem.Soc. 75, 5595 (1953).
- 16.- Gallagher, T.F. y Kristschevsky, T.H., J.Amer.Chem.Soc. 72, 882 (1950).
- 17.- Friess, S.L. y Pinson, R. Jr., J.Amer.Chem.Soc. 74, 1302 (1952).

- 18.- Hawthorne, M.F., Emmons, W.D. y Mc Callum, K.S., J.Amer.Chem.Soc. 80, 6393 (1958).
- 19.- Yukawa, Y. y Yokoyama, T., Mem.Inst.Sci. Ind.Research, Osaka Univ. 13, 171 (1956); C.A., 51, 2633 h.
- 20.- Doering, W.D. y Speers, L., J.Amer.Chem.Soc. 77, 2287 (1955).
- 21.- Doering, W.E. y Speers, L., J.Amer.Chem.Soc. 72, 5515 (1950).
- 22.- De Mayo, P., Molecular Rearrangements, Vol. I, pag. 462, Interscience Publishers, New York (1963).
- 23.- Meinwald, J. y Frauenglass, E., J.Amer.Chem.Soc. 82, 5235 (1960).
- 24.- Sauers, R.R. y Ahearn, G.P., J.Amer.Chem.Soc. 83, 2759 (1961).
- 25.- Sauers, R.R. y Beisler, J.A., J.Org.Chem. 29, 210 (1964).
- 26.- Saunders, W.H. Jr., J.Amer.Chem.Soc. 77, 4679 (1955).
- 27.- Smisman, E.E., Pengman Li, J. y Israili, Z., J.Org.Chem. 33, 4231 (1968).
- 28.- Ogata, Y. y Sawaki, Y., J.Amer.Chem.Soc. 92, 4189 (1972).
- 29.- Winnik, M.A. y Stoute, V., Can.J.Chem. 51, 2788 (1973).
- 30.- Friess, S.L. y Frankenburg, P.E., J.Amer.Chem.Soc. 74, 2679 (1952).
- 31.- Hawthorne, M.F. y Emmons, W.D., J.Amer.Chem.Soc. 80, 6398 (1959).
- 32.- Friess, S.L. y Soloway, H., J.Amer.Chem.Soc. 73, 3968 (1951).
- 33.- Palmer, B.W. y Fry, A., J.Amer.Chem.Soc. 92, 2580 (1970).
- 34.- Cetina, R., Comunicación personal.
- 35.- Cetina, R. y Zawadzki, R., Bol.Inst.Quim., Univ.Nal.Autón. Méx. 21, 206 (1969), y referencias ahí citadas.

- 36.- Reyes, L.J., "Cinética de la reacción de Baeyer y Villiger en derivados de 3 $\alpha$  y 3 $\beta$  colestano-6-ona con ácido m-cloroparbenzoico". Tesis profesional. U.N.A.M. (1978).
- 37.- Rodríguez, J.E., "Cinética de oxidación de Baeyer y Villiger de acetofenonas con ácido m-cloroparbenzoico". Tesis profesional. U.N.A.M. (1979).
- 38.- Bejarano, A., "Estudio teórico del mecanismo de la reacción de Baeyer y Villiger". Tesis profesional. U.A.B.C. (1980).
- 39.- Giguere, P. y Olmos, A., Can.J.Chem. 30, 821 (1951).
- 40.- Nicaise, A.M. y Bourdon, R., Bull.Soc.Chim.Fr., 1552 (1970).
- 41.- Ahmad, M.S., Siddiqui, A.H. y Shafiullah, Ind.J. of Chem. 8, 786 (1970).
- 42.- Pinhey, J.T. y Schaffner, K., Aust.J.Chem. 21, 1873 (1968).
- 43.- Flaschka, A., Barnard, Jr. A.J. y Sturrock, P.E., Química Analítica Cuantitativa, Vol.II, pag. 202, México (1973).
- 44.- Heusler, K. y Wettstein, H., Helv.Chim.Acta 35, 284 (1952).
- 45.- Daughenbaugh, P.J. y Allison, J.B., J.Amer.Chem.Soc. 51, 3665 (1929).
- 46.- Dauben, W.G. y Takemura, K.H., J.Chem.Soc. 75, 6302 (1953).
- 47.- Staunton, J. y Eisenbraun, E.J., Organic Synthesis, V, 8 (1973).
- 48.- Marshall, C.W., Ray, R.E., Laos, I. y Riegel, B., J.Amer.Chem.Soc. 79, 6308 (1957).
- 49.- Windaus, A. y Kirchner, E., Ber. 53, 614 (1920).
- 50.- Beynon, J.H., Heilbron, I.M. y Spring, F.S., J.Chem.Soc. 139 406 (1937).

- 51.- Dauben,H.J., Loken,B. y Ringold,H.J., J.Amer.Chem.Soc. 76,  
1359 (1954).
- 52.- Olivetti,E.P., Gerold,C. y Hershberg,E.B.,J.Amer.Chem.Soc.  
76, 6113 (1954).
- 53.- Wheeler, O.H., Mateos,J.L., Can.J.Chem. 36, 712 (1958).
- 54.- Norymbersky,J.K. y Woods,G.F., J.Chem.Soc. 3426 (1955).
- 55.- Wheeler,O.H., Mateos,J.L., Can.J.Chem. 36, 1049 (1958).
- 56.- Kumler, W.D. y Fohlen,G.M., J.Amer.Chem.Soc. 67, 437 (1945).
- 57.- Neville, J.D., Grayshan,R., Hinchcliffe,A. y Kime,D.E.,  
J.Chem.Soc. (C), 1208 (1969).
- 58.- Mc Clellan,A.L., Tables of experimental dipole moments,  
W.H. Freeman and Company, U.S.A. (1963).