

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO DE QUIMICA

"POTENCIALES DE REDUCCION POLAROGRAFICA DE ACIDOS
CICLICOS α - β NO SATURADOS Y DE Δ^4 3 CETO ESTEROIDES.

CONSTANTES DE DISOCIACION DE CIANHIDRINAS DE ALGUNAS
CETONAS BICICLICAS.

INTENSIDAD EN EL INFRARROJO DE LA BANDA DEL CARBONIL
DE CICLOALCANONAS SUSTITUIDAS".

*Química
Física*

TESIS que para obtener el
grado académico de DOCTOR EN CIENCIAS
QUIMICAS presenta el Q.F.
RAUL CETINA ROSADO.

CIUDAD UNIVERSITARIA, D.F., 1959.



INSTITUTO DE QUIMICA
TORRE DE CIENCIAS, PISO 11
CIUDAD UNIVERSITARIA

*J. Luis Mateos Gómez y
OWEN Wheeler*



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



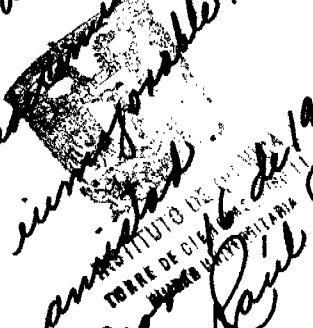
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

al Dr.
José Luis Matos S.
con agrado y sincera
por su interés
y gran amistad
nos presta su amable ayuda
Rafael Ceballos



ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL

INSTITUTO DE QUIMICA

DE LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.



INSTITUTO DE QUIMICA
TORRE DE CIENCIAS, PISO 51
CIUDAD UNIVERSITARIA

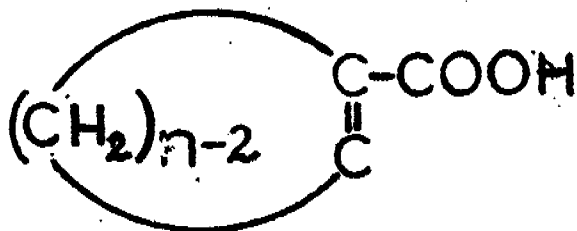
POTENCIALES DE REDUCCION POLAROGRAFICA DE ACIDOS
CICLICOS α - β NO SATURADOS.

Los potenciales de reducción polarográfica de los derivados de Girard T¹ de algunas cetonas cíclicas,² muestran que existe una tensión interna producida por el doble enlace exocíclico, (tabla I) lo cual está de acuerdo con el concepto de tensión I.

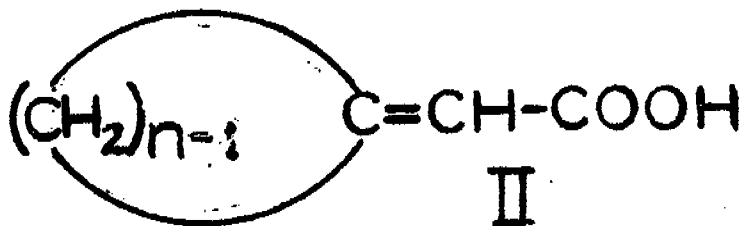
Brown y colaboradores han explicado las diferencias de reactividad de derivados de cicloalcanos y cicloalcanonas, atribuyéndolas a las diferencias de tensión I. Encontraron consistentes sus datos de velocidad de reacción y de constante de equilibrio con estas tensiones presentes en la molécula.³ Deducen también que las reacciones que tiendan a disminuir la tensión I, han de proceder más fácilmente, en tanto que las que aumentan ese efecto serán reacciones más lentas. Así, se favorecerá una reacción que, en un anillo de ciclopentano, haga cambiar a cualquiera de los átomos de carbono de una estructura tetraédrica a una trigonal.^{4,5} En cambio, un proceso semejante en un anillo de seis miembros, encontrará el obstáculo de la tensión I.

Sin embargo, estudiando Turner y colaboradores los calores de hidrogenación de dobles enlaces endo y exocíclicos, encuentra estabilidades relativas en sentido inverso⁶ a lo supuesto por Brown, haciendo evidente que no es posible hacer una generalización para la interpretación de los resultados.

Los ácidos cíclicos α - β no saturados como (I) y (II) sufren reducciones polarográficas⁷ y sus potenciales de reducción, tomados a media onda, están de acuerdo con estas generalizaciones.



I



II

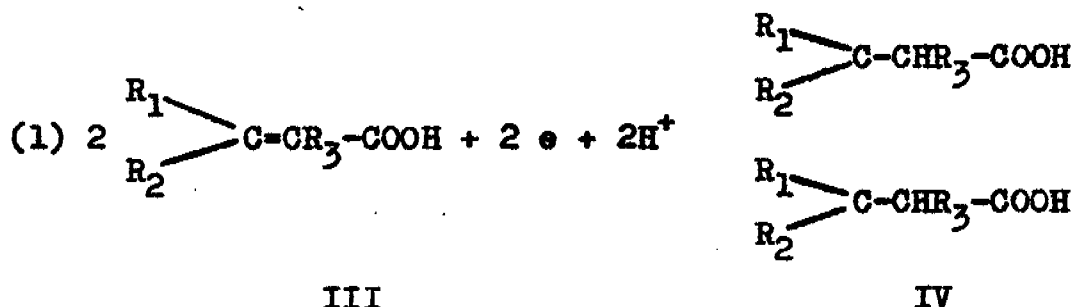
T A B L A I.
 POTENCIALES DE REDUCCION POLAROGRAFICA DE LOS DERIVADOS
 DE GIRARD T DE CETONAS.

	E 1/2 v*
Acetona	-1.56 v
Ciclopentanona	-1.58 v
Ciclohexanona	-1.51 v
Cicloheptanona	-1.61 v

* A pH = 8.2

Los potenciales de reducción a media onda fueron determinados a 25° C. en solución acuosa, usando bromuro de tetrametil amonio como electrolito soporte. Los resultados se encuentran en la tabla II.

No se trató de aislar los productos de reducción; pero lo más probable es que sean ácidos adípicos sustituidos (IV) formados por reducción bimolecular del ácido acíclico sustituido III.



Para calcular el valor de S (número de electrones utilizados en la reducción de una molécula) se utilizó la ecuación de Ilcovich⁸ $i = 607 S D^{1/2} c m^{2/3} t^{1/2}$ en la que

i = Corriente de difusión

c = Concentración mol/litro

m = Masa de una gota de mercurio

t = Lapso entre dos gotas de mercurio

D se calculó con la fórmula

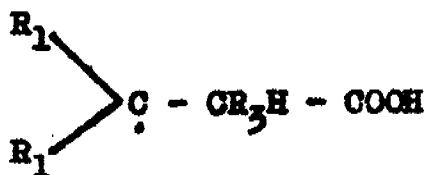
$$D = 2.67 \times 10^{-7} \frac{\lambda_0}{2} \text{ cm}^2 \text{ seg}^{-1} \text{ a } 25^\circ \text{ C.}$$

$$\lambda^- = \lambda_0 - \lambda^+$$

y $\Lambda_0 = 380^3$ tomado como la conductancia a dilución infinita - del ciclohexen carboxílico (I; n = 6).

Los valores de S así obtenidos para dos soluciones de - concentración distinta, fueron 0.8 y 0.6, que son aceptables para asignar el valor S=1 en la reacción III IV.

Es de esperarse que la reducción tenga lugar en dos pa-- sos: uno inicial que da origen al radical (V), que se dimeri-- za al ácido adípico sustituido IV.



V

La primera etapa, o sea la adición de un electrón y un - protón al doble enlace, controlará el potencial de reducción. Recientemente se ha demostrado que la reducción electroquímica de ácidos acíclicos, como el ácido crotónico y el ácido di- metil acrílico en medio ácido, dan los correspondientes áci-- dos adípicos¹⁰

El efecto de hiperconjugación del grupo metilo adicional en el ácido dimetil β - β acrílico, comparado con el ácido cro- tónico, incrementará la densidad electrónica sobre el doble - enlace del primer compuesto y hará que la reducción se produz- ca a un potencial más negativo. En el ácido tíglico (dimetil cis- α - β -acrílico) el grupo metilo α , no ejerce un efecto de - hiperconjugación a través de la molécula y, como consecuencia, la densidad electrónica sobre el doble enlace es menor que en el ácido dimetil- β - β -acrílico. Por lo tanto, tendrá un poten- cial de reducción menos negativo.

En el caso de los ácidos con doble ligadura endocíclica, ciclopentenil, ciclohexenil y cicloheptenil carboxílicos, (I; n=5, 6 y 7, respectivamente) el orden de facilidad de reduc- ción es 5 7 6 y este es también el orden de tensión que - existe en los anillos de hidrocarburos no saturados, con res- pecto a los correspondientes saturados.^{4,11}

T A B L A II
 POTENCIALES DE REDUCCION POLAROGRAFICA DE ACIDOS
 α - β NO SATURADOS

	$E_{1/2}^+$
Acido crotónico	-1.97 v*
Acido tíglico	-1.99
Acido ciclopentenil carboxílico (I;n=5)	-1.955
Acido ciclohexenil carboxílico (I;n=6)	-1.99
Acido cicloheptenil carboxílico (I;n=7)	-1.97
Acido dimetil $\beta\beta$ acrílico	-2.01
Acido ciclopentiliden carboxílico (II;n=5)	-1.955
Acido ciclohexiliden carboxílico (II;n=6)	-1.92
Acido cicloheptiliden carboxílico (II;n=7)	-1.99

+ Los valores de $E_{1/2}$ para soluciones acuosas con bromuro de tetrametil amonio 0.05 M a 25°, se midieron usando como referencia el electrodo saturado de calomel.

* En la literatura se encuentra un valor de -1.94 v en solución de yoduro de tetrametil amonio 0.05 M en dioxano acuoso al 75%.¹²

En los ácidos no saturados, la liberación de la tensión al formarse el ácido cíclico saturado favorece la reducción. El orden observado para los potenciales de reducción polarográfica es el mencionado anteriormente. El potencial de reducción del ácido ciclohexenil carboxílico (I;n=6), es el mismo que el del ácido tíglico y esto sugiere que la tensión en el ciclohexeno es semejante a la tensión en un hexeno acíclico análogo.

El orden creciente de los potenciales negativos de reducción de los ácidos ciclopentiliden, ciclohexiliden y cicloheptiliden acéticos (II; n=5, 6 y 7), es $6 < 5 < 7$ y este es el mismo orden observado en la reducción de los derivados de Girard T de las cetonas cíclicas² (tabla I). La mayor facilidad de reducción del ácido ciclohexiliden acético en comparación con el ácido ciclopentiliden acético, está de acuerdo -

con la generalización de que "la pérdida de un doble enlace - exocíclico está más favorecida en el anillo de seis que en el derivado correspondiente del anillo de cinco⁵. "Esto es debido a la eliminación de las interacciones entre los átomos de hidrógeno α del anillo con el grupo exocíclico en un compuesto ciclohexilidénico, además de que, al reducirse el ciclopen- tilideno, se crean nuevas interacciones". El caso del anillo de siete miembros es menos claro, pero quizás se pueda explicar en la siguiente forma: La configuración preferida del - anillo del cicloheptano, es una silla deformada¹³ en la cual se acentúan las interacciones en las posiciones α , similares a las que existen en el ciclopentano. Un doble enlace exocí- clico probablemente reduce estas interacciones, por lo cual - no se favorece el proceso de reducción. El orden de facili- dad de reducción de las correspondientes cicloalcanonas con - borohidruro de sodio¹⁴, es consistente con estas deducciones y también consistente con el orden encontrado para la oxida- ción de cicloalcanoles con trióxido de cromo.¹⁵ El potencial de reducción del ácido β - β dimetil acrílico, es más negativo que el de cualquiera de los ácidos ciclo alquiliden acéticos (II), sugiriendo que un doble enlace exocíclico produce ten- sión en todos estos anillos.

Puesto que los potenciales de reducción a media onda están íntimamente relacionados con la tensión existente en la molé- cula, más que con los efectos electrónicos, no se encuentra - relación directa entre los valores de $E_{1/2}$ y los pKa de estos ácidos.¹⁶

PARTE EXPERIMENTAL.

ACIDOS.- El ácido tíglico fue preparado por el método de Buckles y Mock¹⁷, p.f. 64°; el ácido β - β dimetil acrílico por el de Smith¹⁸, p.f. 67°; los ácidos ciclo pentiliden, ciclohe- xiliden y ciclo pentiliden acéticos, se prepararon a partir de las cicloalcanonas correspondientes sometiénolas a una reduc- ción de Reformatsky con bromoacetato de etilo, seguida de sa- ponificación del éster alcohol resultante.¹⁹ Los puntos de - fusión fueron, respectivamente, 63° (reportado 64°²⁰), 91° -

(reportado $91^{\circ 21}$) y 55° (reportado $54^{\circ 22}$).

Los ácidos ciclopentenil, ciclohexenil y cicloheptenil carboxílicos, se prepararon de acuerdo con la técnica seguida por Wheeler²³ y tuvieron los puntos de fusión que siguen: 121° , 38° y 51° , respectivamente y los correspondientes puntos de fusión reportados son $122^{\circ 24}$, $37^{\circ 25}$ y $49^{\circ 26}$.

El ácido ceotónico fue una muestra Eastman Kodak, recristalizada de agua.

POLAROGRAFIA.- Las reducciones polarográficas se hicieron en condiciones normales en un instrumento Sargent Heyrowsky, Modelo XII. El electrolito soporte fue una solución acuosa - 0.05 M de bromuro de tetrametil amonio. Las concentraciones de ácido fluctuaron entre 0.005 M y 0.010 M. Se añadió 0.2% de gelatina como supresor.

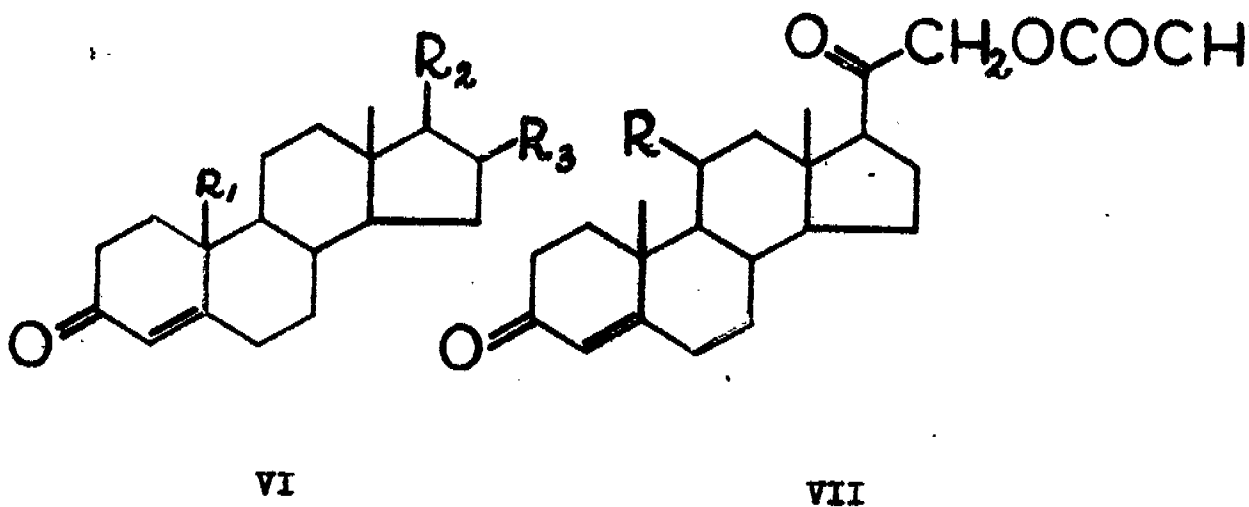
Las muestras se desoxigenaron como se explica en la página 4

En la tabla II se dan los valores de los potenciales de reducción polarográfica. Estos valores son un promedio de 6 determinaciones distintas, cuyos valores variaron menos del 1%.

POTENCIALES DE REDUCCION FOLAROGRAFICA DE
 Δ^4 -3-CETO ESTEROIDES.

Para investigar el efecto de los sustituyentes unidos a los anillos C y D de la molécula esteroidal, sobre un grupo reducible en el anillo A, se midieron los potenciales de reducción a media onda de algunos Δ^4 -3-ceto esteroides (tabla - III, pág. 8) usando el electrodo de goteo de mercurio.²⁷

Los compuestos estudiados incluyen cetonas con diferentes sustituyentes en las posiciones C-16, C-17 y C-11, así como dos 19-nor-esteroides (VI y VII).



Los valores obtenidos fluctúan entre -1.64 y -1.75 voltios. Se encuentran reportadas diferencias similares en los potenciales de reducción de otros Δ^4 -3-ceto esteroides, aunque no se han discutido estas diferencias. Así, el potencial de reducción de la cortisona en etanol al 50% entre pH 2.8 a pH 10.8, es 0.06 voltios menor que el de la hidrocortisona²⁸ y los potenciales de reducción de la testosterona en una solución etanólica al 90% de cloruro de litio 0.1 N, varía de -1.6 a -1.8 voltios.²⁹

T A B L A III

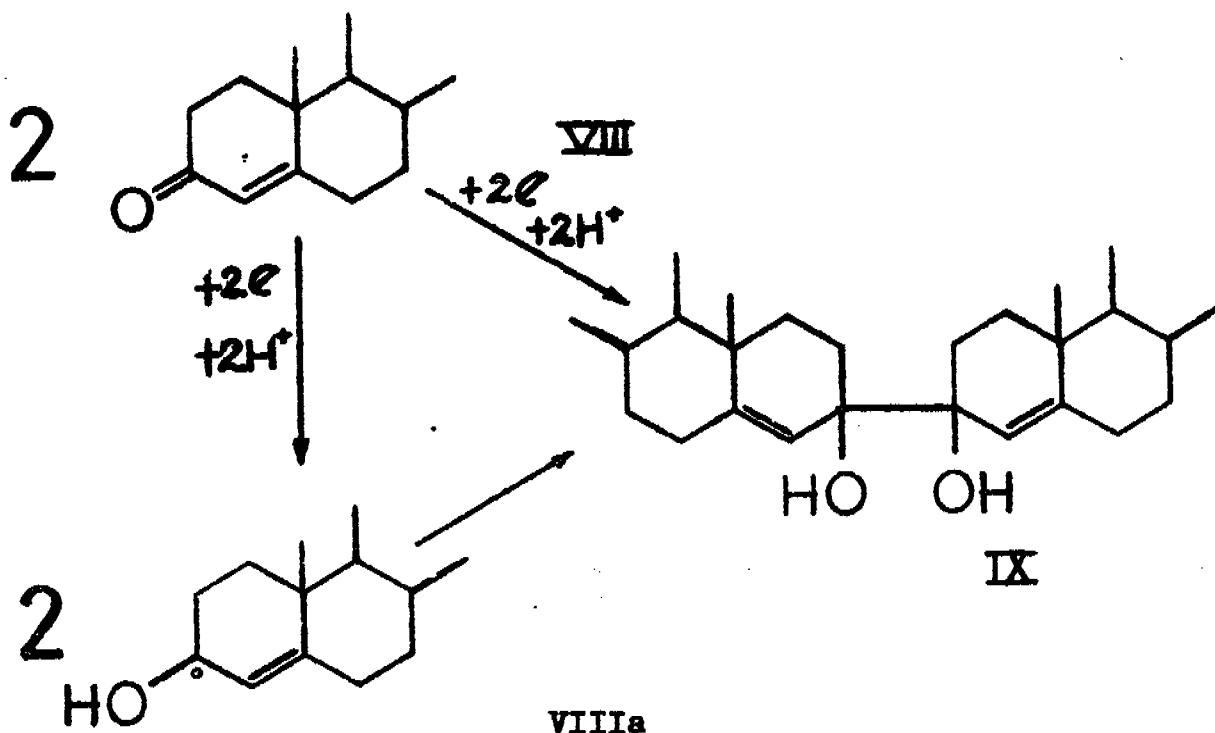
REDUCCION POLAROGRAFICA DE Δ^4 -3-CETO ESTEROIDES.

Compuesto	E _{1/2} *
A Δ^4 -Colesten-3-ona(VI; R ₁ =Me; R ₂ =isooctil; R ₃ =H)	-1.740 v
B Etiocolenato de etilo(VI; R ₁ =Me; R ₂ =COO Et; R ₃ =H)	-1.735 "
C Acetato de Desoxicorticosterona(VII; R ₁ =Me; R ₂ =CH ₂ COCH ₃ ; R ₃ =H)	-1.690 "
D Δ^4 -Pregnen-17 α -ol-21-acetoxi-3,20-diona(VII; R=H. Acetato de Comp. S.Reichstein)	-1.686 "
E Δ^4 -Androsten-17 β -ol-17 α -etinil-3-ona(VI; R ₁ =Me; R ₂ = $\overset{C=O}{OH}$; R ₃ =H)	-1.690 "
F Progesterona(VI; R ₁ =Me; R ₂ =COCH ₃ ; R ₃ =H)	-1.690 "
G Δ^4 -Pregnen-16 α -metil-3,20-diona (VI; R ₁ =R ₃ =Me; R=COCH ₃)	-1.695 "
H 19-Nor progesterona (VI; R ₁ =R ₃ =H; R ₂ =COCH ₃)	-1.710 "
I Δ^4 -Androsten-19-nor-17 β -hidroximetilen-3-ona (VI; R ₁ =R ₃ =H; R ₂ =CH ₂ OH)	-1.750 "
J Δ^4 -Pregnen-11 β ,17 α -diol-21-acetoxi-3,20-diona(VII; R=OH acetato del compuesto F)	-1.680 "
K Δ^4 ,9(11)-Pregnadien-17 α -ol-21-acetoxi-3,20-diona(VII; R=H Δ^4 ,9(11) Comp. S)	-1.660 "
L Acetato de cortisona (VII; R=O)	-1.640 "
M 16 β -Metil isoprogesterona (VI; R ₁ =R ₃ =Me; R ₂ =COCH ₃)	-1.670 "
N 16 β -Metil progesterona (I; R ₁ =R ₃ =Me; R ₂ =COCH ₃)	-1.650 "
O Δ^4 -Diosgenona	-1.680 "

*En dioxano-agua que contiene 0.05 M de (CN₃)₄N⁺Br⁻ contra electrodo saturado de calomel a 25°.

Wolfe, Hershberg y Fieser³⁰ notaron que los potenciales de reducción de Δ^4 -3-ceto esteroides en una solución 0.05 N de tetrametil amonio en isopropanol al 40%, varía entre -1.530 y -1.630 voltios.

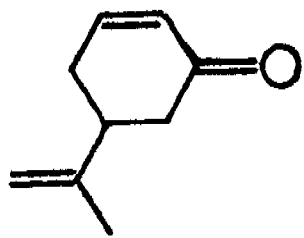
El producto de reducción de los Δ^4 -3-ceto esteroides es el pinacol (IX) correspondiente, formado por reducción con un electrón²⁸ y debe formarse a través de un radical libre intermedio (VIIIa), que se dimeriza al pinacol (IX).



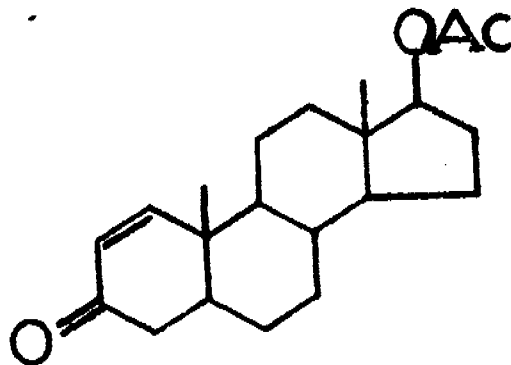
Lund³¹ ha encontrado sólo ligeros cambios en la altura de la onda de reducción polarográfica al cambiar el pH del medio, concluyendo que el mismo número de electrones participan en la reacción, tanto en medio ácido como en medio básico. - Pone también de manifiesto que la reducción debe forzosamente ocurrir en el carbonilo, ya que el comportamiento polarográfico de los Δ^4 -3-ceto esteroides, es semejante al de los $\Delta^{1,4}$ -3-ceto esteroides.

Las diferencias en los potenciales de reducción observadas en las cetonas no saturadas, deben ser atribuidas a la diferencia en la facilidad de reducción de los grupos cetónicos en el sistema α - β no saturado.

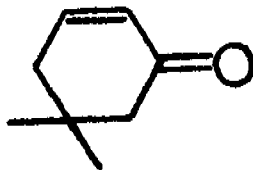
El efecto de los grupos alquilo sobre los potenciales de reducción de las cetonas α - β no saturadas (tabla IV), es cambiar el voltaje en cerca de 0.25 voltios [acetato de Δ^1 -androsten-3-ona-17 β -ol (XII), 1.590 V. y Δ^4 -colestén-3-ona (VI; R_1 -Me, R_2 -isooctil, R_3 -H), 1.740 V.]. La posición de un grupo alquilo también afecta el voltaje de reducción [$\Delta V = 0.07$ v entre la carvona (X) e isoforona (XI)], debido a la variación de los efectos inductivos de los sustituyentes (pág. 3). Las diferencias encontradas en la serie de las Δ^4 -3-ceto esteroides son de este orden. Sin embargo, esto no puede atribuirse únicamente al efecto electrónico, ya que los sustituyentes están bastante retirados del grupo carbonilo en C-3.



X



XII



XI

De los datos de la tabla III, es evidente que existen diferencias entre los potenciales de reducción polarográfica de los distintos esteroides.

Se podría intentar dar una explicación a estas diferencias atribuyéndolas a cualquiera de estas dos posibilidades:



a).- Al efecto eléctrico de los sustituyentes.

b).- A la inhibición estérica de la adsorción.

En contra de la posibilidad a), se tienen los siguientes hechos:

I.- Al suprimir el metilo C-19 (19-nor progesterona, $E_{1/2} = -1.710$ voltios) se modifica el potencial de reducción en sentido contrario al que se espera con respecto a la progesterona ($E_{1/2} = -1.690$ voltios).

II.- La variación del valor de $E_{1/2}$ producida al cambiar un doble enlace 9,(11) por un oxhidrilo o por un grupo cetónico en C-11 es de la misma magnitud, aunque son diferentes los cambios de polaridad introducidos.

III.- Comparando los valores de los compuestos A y B y de D y E, se ve que pueden existir cambios de polaridad sin que se afecte notablemente el voltaje de reducción:

A. Δ^4 Colesten-3-ona(VI; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{isooctil}$; $R_3 = \text{H}$)	-1.740 v
B. Etiocolenato de etilo(VI; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{COO et}$; $R_3 = \text{H}$)	-1.735 v
D. Δ^4 Pregnen-17 α -ol-21-acetoxi-3,20-diona (VII; $R_1 = \text{H}$)	-1.686 v
E. Δ^4 Androsten-17 β -ol-17 α -etinil-3-ona (Etinil-17-testosterona; VI; $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \begin{matrix} \text{C=CH} \\ \text{OH} \end{matrix}$; $R_3 = \text{H}$)	-1.690 v

IV.- Encontramos también el efecto opuesto al comparar los valores de J y K. Sin haber cambio de polaridad del sustituyente hay cambio considerable en el voltaje de reducción.

J. Δ^4 Pregnen-11 β ,17 α -diol-21 acetoxi-3,20-diona (VII; R=OH)	-1.680
K. $\Delta^{4,9(11)}$ Pregnadien-17 α -ol-21-acetoxi-3-20-diona (VII; R=H. $\Delta^{4,9(11)}$)	-1.66

Respecto a la posibilidad b), se podrían explicar las diferencias en los voltajes de reducción, por inhibirse la adsorción por causas estéricas. Es bien sabido que la reducción del doble enlace C-O se efectúa mientras la molécula está adsorbida en la gota de mercurio. En el caso de los esteroides, esta adsorción se tiene que efectuar por la parte inferior, ya que la superior está impedida por los grupos metilo C-18 y C-19.

Por lo tanto, el voltaje de reducción debería permanecer mas o menos constante al modificar la molécula sin afectar la forma estérica de su parte inferior, y se debería afectar, si se introdujeran sustituyentes en la posición α . Sin embargo, se tienen los siguientes datos en contra de esta teoría.

I.- Modificacando ligeramente la distribución estérica - en el plano de la molécula, la variación en el voltaje es notable como vemos para:

B.- Etiocolenato de etilo

(VI; R = Me; R₂ = COO Et; R₃ = H) -1.735

C.- Δ^4 Pregnen-21-acetoxi-3-20-diona

(VII; R = H; R₂ = -C-CH₂OCO-CH₃) -1.690 v

H.- 19-Nor progesterona

(VI; R₁ = R₃ = H; R₂ = CO-CH₃) -1.700

I.- Δ^4 -androstén-19-nor-17 β -hidroximetilen-

3-ona (VI; R₁=R₃=H; R₂=CH₂OH) -1.75

II.- Al introducir un grupo metilo en la posición 16 α de la progesterona, que produce mayor impedimento a la adsorción que el átomo de hidrógeno correspondiente, se obtiene el siguiente resultado:

F.- Δ^4 -Pregnen-3,20-diona

(VI; R₁=Me; R₂=CO-CH₃; R₃=H) -1.695

Por lo tanto, las diferencias en los potenciales de reducción polarográfica que se encuentran en la tabla III no pueden deberse tampoco a la inhibición estérica de la adsorción.

Barton y colaboradores^{32,33,34} obtuvieron efectos semejantes en la mutarrotación de los 5,6 dibromo esteroides³³ y en la velocidad de formación de los derivados bencilidénicos de cetonas triterpénicas³⁴.

Wheeler y colaboradores encontraron resultados similares en la formación de cianhidrinas de esteroides³⁵ y de cianhidrinas triterpénicas³⁶.

Barton ha sugerido que el efecto se debe al cambio de los ángulos de valencia causado por los sustituyentes³³ y que este efecto se podría transmitir a través del sistema completo, afectando la reactividad de otro sustituyente, a pesar de que éste y el centro de reacción se encontraran bastante alejados.

A este efecto le dio el nombre de "transmisión conformacional". Si las diferencias encontradas en los potenciales de reducción de cetonas esteroidales α - β no saturadas, no son atribuibles al cambio de distribución de los átomos de los sustituyentes, ni al efecto del volumen de los mismos, quizá el efecto de transmisión conformacional señalado por Barton y encontrado luego por Wheeler y Mateos³⁵ y Wheeler y Gaid³⁶, explique los resultados que se encuentran en la tabla III.

Un decremento en el voltaje de reducción hacia valores menos negativos (es decir, hacia valores absolutos menores), indica que la reducción es más fácil. Esto es lo que ocurre cuando se reduce una cetona esteroideal α - β no saturada, que tiene en su molécula una tensión mucho mayor que la que tiene un anillo de ciclohexanona, que existe en una forma solamente y en la que la tensión del ángulo de valencia puede considerarse igual a cero³⁷. El producto pinacólico que se obtiene en la reducción de la cetona esteroideal, tiene solamente una doble ligadura, la Δ^4 , en cada sistema, con lo cual la tensión interna decrece y por lo tanto la reducción se efectúa más fácilmente.

Si se suprimen agrupamientos que están contribuyendo a la tensión interna de la molécula, como en el caso de H e I en los que se eliminó el metilo angular C-19, se dificulta la reducción.

Si se supone que las reducciones son termodinámicamente reversibles, las diferencias de energía libre para el efecto de transmisión conformacional de los sustituyentes entre dos compuestos, podrían obtenerse por medio de la ecuación $\Delta\Delta F = nF'\Delta E$ ($F' = 96500$ coulombs equiv.⁻¹; $n =$ número de electrones que intervienen en la reducción).

Las diferencias de voltaje y las diferencias de energía libre correspondientes, dependen del primer paso (VIII VIIIa). Aun cuando dos radicales libres VIIIa se dimerizen irreversiblemente a IX, el primer paso de VIII a VIIIa puede ser termodinámicamente reversible. Por ejemplo, el cambiar un grupo cetónico por un doble enlace en la molécula, como en el caso de J a L, $\Delta E_{1/2} = 0.04$ voltios de manera que

$$\Delta\Delta F = \frac{1 \times 965000 \times 0.04}{4.184 \times 1000} = -0.92 \text{ Kcal.}$$

De semejante manera se encuentra que:

Al sustituir	Por	Ejemplos	$\Delta\Delta F$	Kcal.
Oxhidrilo	doble enlace	J K	-	0.46
Oxhidrilo	cetona	J L	-	0.92
Isocitilo	acetilo	A F	-	1.15
Oxhidrilo	hidrógeno	J D	-	0.26
Etinilo	α acetoxiacetilo	E D		0.09
Hidroximetilen	acetilo	H I		0.92
Cetona	doble enlace	L K		0.46
Metilo	hidrógeno	H F	-	0.46
Metilo	hidrógeno	F G		0.18

Se han publicado datos en los que se demuestra que cambiando un grupo metilo por un carboxilo en cianhidrinas triterpénicas, el incremento de ΔF calculada con la fórmula, era igual a 0.18 y cambiando un doble enlace por un dieno, la variación de ΔF era igual a 0.17³⁶, etc. Estos valores son mas o menos del mismo orden que los que se encuentran en la tabla III, aun cuando los obtenidos de reducciones polarográficas son en general mayores, debido a que el efecto de la transmisión conformacional es mayor en las cetonas esteroidales α - β no saturadas que en las cetonas triterpénicas saturadas.

PARTE EXPERIMENTAL.

CETONAS.- Las cetonas esteroidales eran muestras analíticas. La carvona e isoforona muestras puras recientemente destiladas.

DISOLVENTE.- El dioxano se purificó reflujiéndolo sucesivamente con ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y sodio³⁸. El dioxano acuoso se preparó mezclando tres partes en volumen del dioxano purificado con una parte en volumen de agua. Tuvo una densidad de $D_4^{23} = 1.041$.

POLAROGRAFIA.- Las curvas polarográficas se determinaron como ya se explicó en la página 6 con excepción del electrolito soporte, que fue una solución 0.05 M de bromuro de tetrametilamonio en la mezcla dioxano agua y la concentración de las cetonas que fluctuó entre 3×10^{-3} y 5×10^{-3} M. utilizando muestras de 10 ml.

Para eliminar el O_2 de las muestras, se les pasó propano, que se purificó previamente haciéndolo pasar por sulfato de cobre acuoso para eliminar los mercaptanos, solución acuosa alcalina de pirogalol para eliminar el O_2 y solución acuosa de dioxano para saturarlo.

Los polarogramas se corrieron a $25^\circ \pm 0.2^\circ C.$ y se repitieron cuando menos tres veces en dos soluciones de distinta concentración. Los valores promedios de $E_{1/2}$ medidos en la placa y obtenidos trazando la ecuación de Nernst se dan en las tablas I y II.

T A B L A IV.

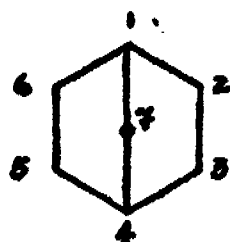
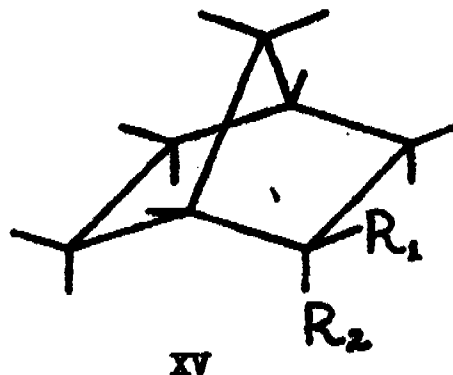
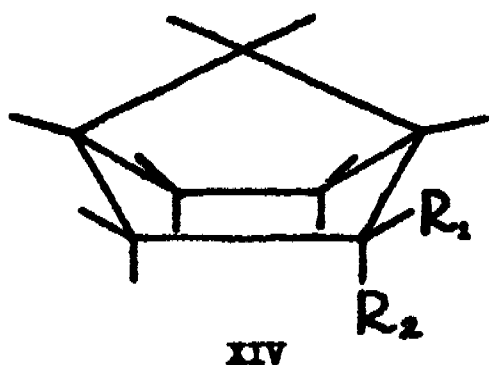
REDUCCION POLAROGRAFICA DE CETONAS α - β NO SATURADAS.

Compuestos	$E_{1/2}^*$
Carvona (X)	1.705
Isoforona (XI)	1.770
17-Acetato de Δ^1 -androsteno-3-ona (XII)	1.590
Δ^4 -Coleston-3-ona (VI; $R_1=Me$; $R_2=$ isooctil; $R_3=H$)	-1.740
$\Delta^{3,5}$ -Colestadien-7-ona (XIII)	1.880
$\Delta^{1,3,5}$ -Colestatrien-7-ona (XIII; $\Delta^{1,2}$)	1.890

* __ Contra electrodo saturado de calomel a $25^\circ C$ y en solución de dioxano-agua que contiene 0.05 M. de $(CH_3)_4N^+Br^-$

CONSTANTES DE DISOCIACION DE CIANHIDRINAS
DE ALGUNAS CETOAS BICICLICAS.

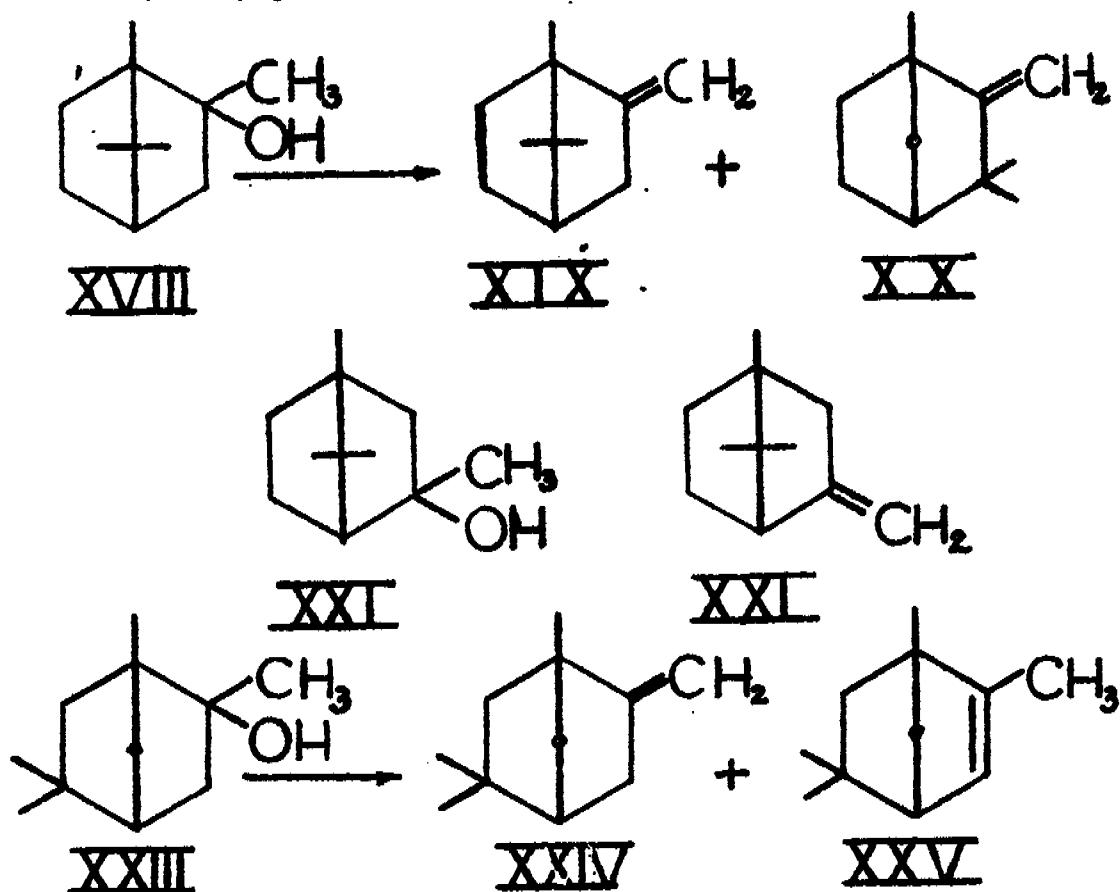
El sistema de biciclo [2.2.1] heptano del nor canfano - (I), contiene un anillo de ciclohexano (III), en forma rígida



de bote^{39,40}. El puente de un átomo de carbono distorciona - el anillo e introduce una tensión considerable, que ha sido - estimada en 6 Kcal⁴¹. Al formar este anillo del ciclohexano en forma de bote, uniendo los carbonos 1-4 (XIV) por un solo grupo metileno, estos átomos deben aproximarse y abrirse considerablemente todos los ángulos internos del puente. El biciclo octano [2.2.2] (XV), con puente de dos metilenos, es - perfectamente simétrico y libre de tensión⁴². -

Al introducir un doble enlace endocíclico, se incrementa la tensión del anillo del bicicloheptano, puesto que el ángulo preferido entre la unión sencilla y el doble enlace carbono carbono de 124° debe forzarse para formar parte del anillo y la unión sencilla original (1.54 Å) se acorta al constituirse la doble ligadura (1.35 Å). La evidencia química en favor

de esta suposición es el comportamiento de los metil carbinoles terciarios, que tienden a deshidratarse exocíclicamente - con un hidrógeno primario del metilo, y no con uno secundario del anillo. Por ejemplo, el 2 metil borneol terciario XVIII da el metil β canfeno (XIX)⁴³ así como el metil α canfeno (XX) formado por rearreglo; el metil 3 epiborneol (XXI) da metil α fencheno (XXII)⁴⁴ y el metil 2 isofencol (XXIII) da metil 1 β fencheno (XXIV) y sólo un poco de metil 1 γ fencheno (XXV)⁴⁵.

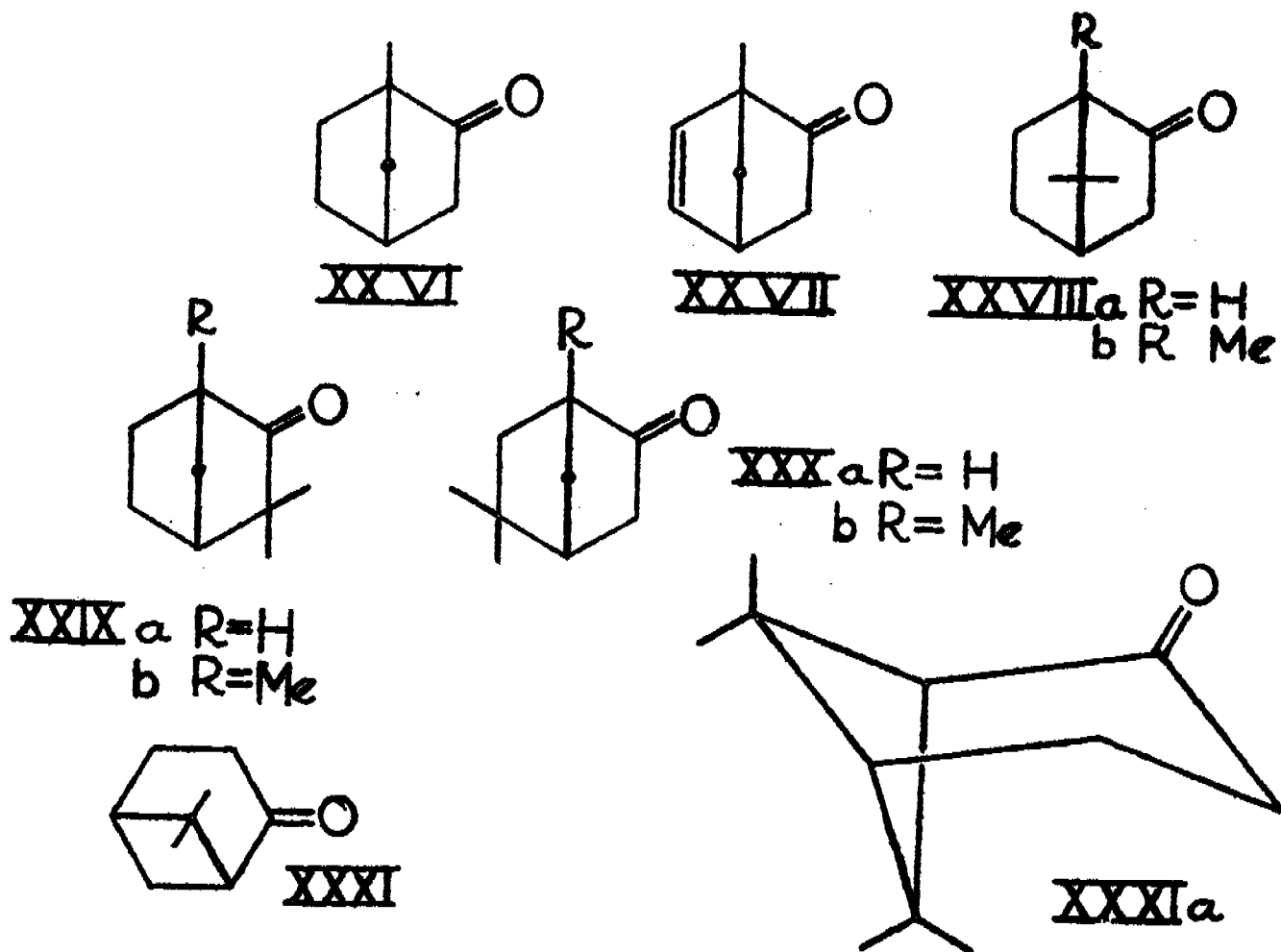


Aún más, el éter del enol del alcanfor es tan inestable, que se hidroliza con agua⁴⁶ y tanto el canforato de etilo⁴⁷ como el alcanfor⁴⁸, se encuentran poco enolizados (0.4% y 0.5%, respectivamente) y por lo tanto, el anillo del bicicloheptano es más parecido al anillo del ciclopentano que al del ciclohexano⁴⁹.

El ángulo interno de un ciclopentano es de 120°, ligeramente distinto al de las valencias del carbono tetraédrico. Una doble ligadura exocíclica tendería a disminuirlo hasta 116°, que es el ángulo preferido en estos casos. Esto hace que un sistema de ese tipo tenga una tensión adicional a la -

que normalmente tiene. Por lo tanto, una adición al grupo cetónico podría favorecerse puesto que produciría pequeño decrecimiento de la tensión γ^{50} .

Sin embargo, en la forma de bote del ciclohexano, que se encuentra rígida en el biciclo [2.2.1] heptano, los dos pares de uniones a uno y otro lado del anillo [como 2-3 y 5-6 de (XIV)], están eclipsados y la adición a un grupo ceto en (XXVI) introduciría interacciones de forma eclipsada desfavorables. En este respecto, el anillo del bicicloheptano sería similar, también, al del ciclopentano^{48,49}. Para probar esta hipótesis se midió la constante de disociación de la cinahidrina del noralcanfor (XXVI) (tabla V) y se encontró un poco diferente del de la diclopentanona, pero bastante diferente de la alta reactividad de la ciclohexanona en su forma libre de silla. En el caso del dehidro noralcanfor (XXVII), la doble ligadura inroduce una tensión adicional en el grupo ceto y por lo tanto facilitará la reacción de adición. Sin embargo, hay un efec-



to electrónico del doble enlace a través del anillo, debido - probablemente a resonancia homoalílica³⁵ que se manifiesta en los espectros de la cetona en el ultravioleta⁵¹ y el infrarrojo⁵², que hace decrecer la reactividad de la cetona^{35,53}. El resultado neto de los efectos opuestos, es un incremento en la reactividad, que se triplica.

Los grupos metilo tienen un efecto considerable en la reactividad de la ciclohexanona^{54,55} y, para investigar su efecto en este sistema, se prepararon algunas cetonas metiladas (XXVIII-XXX) y se midieron las constantes de disociación de sus cianhidrinas (tabla V). La α fenhocanforona (XXVIIIa), que tiene dos grupos metilo en el metileno del puente, es 13 veces menos reactiva que el alcanfor (XXVIIIb) y el noralcanfor (XXVI), con un grupo metilo extra en la cabeza de puente adyacente a la cetona, es 18 veces menos reactivo. Este efecto notable de los grupos metilo se debe a que uno de ellos está colocado encima del carbonilo³⁹ e interfiere considerablemente con el grupo nitrilo o con el oxhidrilo de la cianhidrina que se forma.

Este efecto es el conocido como interacción 1-3 diaxial de las ciclohexanonas sustituidas^{54,55}. Cuando el agrupamiento gen metilo se encuentra adyacente al grupo carbonilo, como en la canfenchona (XXIXa) y la fenchona (XXIXb), el efecto es mucho mayor y la reactividad disminuye 90 y 130 veces respectivamente. En este caso, ambos metilos quedan eclipsados con los grupos ciano y oxhidrilo de la cianhidrina. Sin embargo, cuando este par de metilos está diametralmente opuesto al grupo ceto, como en la isofenchona (XXXb), no ejerce efecto estérico. La gran diferencia en reactividad de la fenchona (XXIXb) e isofenchona (XXXb), es de 256/1.

El efecto estérico del grupo metilo insertado en C₁, explica la inversión de la estabilidad de los alcoholes isómeros formados en la reducción del noralcanfor (XXVI), o del alcanfor (XXVIIIb)³⁹. Así, el nor isoborneol (XVI, XVII; R₁ = OH, R₂ = H), con el grupo oxhidrilo en posición exo o ecuatorial, es más estable que el nor borneol (XVI, XVII; R₁ = H, R₂ = OH), en el cual el grupo oxhidrilo está en una posición endo o axial⁵⁶. Sin embargo, en la serie del alcanfor, el bor-

neol (oxhidrilo endo) es más estable que el isoborneol (oxhidrilo exo)⁵⁷ debido al grupo gem metilo. Tal interferencia - también explica la menor reactividad del alcanfor en algunas reacciones de adición. Así la hidrogenación catalítica procede muy lentamente^{58,59}, dando isoborneol (OH exo) formado por el ataque por el lado inferior opuesto al puente de la molécula y la reducción con isopropilato de aluminio procede también lentamente, dando 70% de isoborneol⁶⁰.

Utilizando estos resultados, es posible proponer la configuración estérica probable de algunos pares de alcoholes de configuración desconocida.

Puesto que el grupo metilo en la isofenchona (XXXb), no tiene efecto sobre el equilibrio cetona-cianhidrina, el más estable de los dos isofencholes α y β debe tener un grupo oxhidrilo exo como en la serie del noralcanfor. El α isofenchol no es afectado por el etóxido de sodio en xileno, en tanto que el β isofenchol es parcialmente convertido al isómero α ^{56,61}. También la reducción de la isofenchona con sodio en alcohol, da principalmente el isómero α ⁶¹. Ya que estas reacciones producen el isómero más estable⁴⁰, el isómero α debe tener el grupo oxhidrilo exo. Esta suposición se confirma por el espectro en el infrarrojo⁶².

La reducción catalítica se efectúa al adsorberse la cetona por su lado menos impedido, que es el de la dirección exo, sobre el catalizador⁴⁰, favoreciéndose la formación del isómero β endo. Efectivamente, se observa que al hidrogenar fenchona se obtiene 90% de β isofenchol (endo)⁶¹.

Similarmente, puesto que la reducción con sodio y alcohol de la β fenchocanforona (XXXa), da β fenchocanforol con menos del 10% de iso β fenchocanforol⁶³, y estos deben ser los isómeros exo y endo respectivamente.

La reducción del epialcanfor (3 ceto canfano) con sodio en alcohol, da epiborneol^{59,64}, en tanto que la hidrogenación catalítica da epi isoborneol⁵⁹ y, por analogía con el alcanfor, estos deben tener las configuraciones endo y exo respectivamente. En el caso de los fencholes que se pueden obtener de (XXIXb), uno de los grupos metilo en la posición 3, interfiere con el grupo oxhidrilo en cualquiera de sus configura--

ciones y puesto que en la posición 7 hay sólo átomos de hidrógeno, probablemente sólo existirá una pequeña diferencia entre los dos isómeros, por lo que la isomerización de ambos alcoholes con sodio produce una mezcla de los dos^{65,66}. La evidencia del espectro en el infrarrojo⁶² sugiere que el β fenchol es el isómero exo.

Los canfeniloles (XIV y XV), derivados de la canfenilona (XXIXa), son probablemente los isómeros endo y exo, puesto que se forman por reducción con sodio y etanol⁶⁷, e hidrogenación catalítica, respectivamente⁶⁸.

Puede existir otro tipo de puente en la ciclohexanona entre las posiciones 1-3, como en los derivados del biciclo [3.1.1] heptano (XXXI) y en este caso el ciclohexano tiene la forma de silla distorsionada^{69,70}. Sin embargo, en el caso de la nopinona (XXXI), debido a la distorsión del anillo y al efecto de protección de uno de los grupos metilo sobre el grupo cetónico, la reactividad sería menor que la de la ciclohexanona y en efecto tiene la misma reactividad en la formación de cianhidrinas que la del noralcanfor (XXVI). De los nopinones correspondientes, se ha demostrado que el isómero α debe ser ecuatorial y el β , axial⁷¹ y como es de esperarse, en la reducción con sodio se obtiene principalmente el isómero α ⁷².

PARTE EXPERIMENTAL.

CETONAS.- Se preparó el noralcanfor por oxidación del norboreol⁷³ con ácido crómico⁷⁴ usando 10% de exceso de oxidante.

El alcanfor fue una muestra pura Eastman Kodak y la fenchona Eastman Kodak fue purificada por destilación en una columna de fraccionamiento de 20 platos.

La canfenilona se preparó por ozonólisis del canfeno en ácido acético⁷⁵ y la nopinona por ozonólisis⁷⁶ de una fracción de β pineno de 95% de pureza.

La fenchona se redujo con hidruro de litio y aluminio a α fenchol, que se deshidrató con anhídrido ftálico⁷⁷ a α fenchono. Parte de éste se ozonizó a α fenchocanforona^{78,79} y otra parte se rearregló con ácido acético y ácido sulfúrico a

acetato de isofenchilo⁸⁰, que se hidrolizó y oxidó a isofenchona⁸⁰.

Las demás cetonas se purificaron por medio de su semicarbazona y regeneraron agregando anhídrido ftálico y arrastrando con vapor⁸¹.

Las constantes físicas se dan en la tabla VI.

CIANHIDRINAS.- Las cetonas se disolvieron en alcohol de 96% libre de aldehidos, y luego se añadió HCN en exceso, disuelto en el mismo disolvente, junto con 2% en volumen de una solución al 2% de tri-n-propilamina en etanol. Se dejaron las soluciones durante 24-30 horas en un baño de temperatura constante a $25.0 \pm 0.2^\circ$ para que alcanzaran su equilibrio, el cual se determinó titulando el ácido cianhídrico presente. Esta titulación se efectuó agregando las muestras a un exceso de solución 0.1N de nitrato de plata que contenía 0.5% de ácido nítrico y valorando el exceso de nitrato de plata con solución 0.1N de sulfocianuro de potasio, usando sulfato de hierro y amonio como indicador.

Cuando se trataba de cetonas muy reactivas, se utilizaban soluciones diluidas [0.2-0.4 g. en 50 ml. de solución] y se titulaban alícuotas de 10 ml. En caso contrario como sucedió con las cetonas sustituidas⁸² se usaron soluciones concentradas [0.4-0.5 g. en 10 ml.] y las alícuotas de 2 ml., se valoraron usando una microbureta. Debido a la pequeña cantidad de ácido cianhídrico consumido, estos últimos resultados tienen un error de 5-8%.

Todas las determinaciones se repitieron 3 o más veces y los valores promedios se dan en la tabla V.

T A B L A V.
Constantes de ionización de cianhidrinas^a.

COMPUESTO	$K_D \times 10^2$	RAZON ^b
Ciclopentanona	2.05	0.67
Ciclohexanona	0.059	0.019
Noralcanfor (XXVI)	3.07	1.0
Dehidronoralcanfor (XXVII)	1.11	0.36
α -Fenchocanforona (XXVIIIa)	38.5	13.
Alcanfor (XXVIIIb)	54.0	18.
Caufenilona (XXIXa)	285.0	90.
Fenchona (XXIXb)	397.0	130.
Isofenchona (XXXb)	1.76	0.58
Nopinona (XXXI)	3.07	1.

^aEn etanol al 96% a $25.0 \pm 0.2^\circ$.

^bRelación de las constantes de disociación tomando la del noralcanfor igual a 1.0.

T A B L A VI.
Constantes físicas de las cetonas^a.

COMPUESTO	p.f.	p.e.	n_D^{25}
Noralcanfor (XXVI) ^b	88-89° (92°) ^c	80°/25 mm.	
Dehidronoralcanfor (XXVII) ^d		72-76/ 22 mm.	1.4834
α -Fenchocanforona (XXVIIa)		59-59.3°/18 mm. ^e	1.4839 ^e
Alcanfor (XXVIIb)	108-(110) ^f 174-175	95-100°/27 mm.	---
Canfenilona (XVIIa) (XXIXa)		85-88°/18 mm. (78°/12 mm.) ^g	1.4669
Fenchona (XVIIb) (XXIXb)		82-84°/25 mm.	1.4605 (1.4635) ^h
Isofenchona (XXI)		90-93°/21 mm.	1.4625 (1.4619) ⁱ
Nopinona (XXXI)		98-99°/25 mm. (77-78°/8 mm.) ^k	1.4775 (1.4769) ^k

^a Los valores de la literatura entre paréntesis. ^b Obtenido de la semicarbazona, p.f. 192.5-193°. Ref. 60 da p.f. 198°. ^c Ref. 64. ^d De su semicarbazona, p.f. 207-208°. P.D. Bartlett y B.E. Tate. Ref. 52 da p.f. 205-206.8°. ^e Bartlett y Tate⁵². ^f Obtenida de la semicarbazona, p.f. 218. La referencia 78 da p.f. 220°. ^g Ref. 67. ^h A 18° O. Wallach, Ann. 263, 131 (1891). ⁱ A 20°. Ref. 80. ^j De la semicarbazona, p.f. 174.5-176°. ^k Ref. 71.

INTENSIDAD EN EL INFRARROJO DE LA BANDA
DE CARBONILO DE CICLOALCANONAS SUSTITUIDAS.

La unión carbono oxígeno del carbonilo de las cetonas, - muestra una vibración de alargamiento y acortamiento en la dirección C-O (vibración lineal "stretching") que se manifiesta como una banda de absorción en la región de 1600 a 1900 cm^{-1} .

Esta vibración ha sido bastante estudiada⁸³ y recientemente se han hecho estudios cuantitativos de la banda y se ha tratado de correlacionar el área de absorción integrada, A, - con la estructura molecular^{84, 85}. En el campo de los esteroides, Jones y colaboradores encontraron que la intensidad de absorción integrada de la banda de carbonilo en un anillo de cinco miembros, como en el caso de los 17 ceto esteroides, - tienen un valor de 2.69 unidades^{84*}, mayor que el de una cetona en un anillo de seis, como en un 3-ceto esteroide, que tiene un valor para A de 2.2 a 2.5 unidades. Una cetona alifática como en los 20-ceto esteroides, muestra un valor para A de 1.79 unidades. Un bromo en la posición α de un 3-ceto esteroide, hace que el valor de A disminuya a 1.89 unidades.

Richards demostró que el área de la banda de absorción - está relacionada con la naturaleza del grupo carbonilo y sus valores aumentan en el orden aldehído, cetona, cloruro de acilo, ester, ácido y amida⁸⁵.

Al estudiar Brown el área de la banda del nitrilo de benzonitrilos sustituidos en varios disolventes, encontró que el valor de A dependía tanto del sustituyente como del vehículo de la solución⁸⁶. Así, el p. metil benzonitrilo tiene un valor de 0.21 unidades en hexano y 0.48 unidades en cloroformo. En solución clorofórmica el p. amino benzonitrilo da un valor de 1.08 unidades y el p. nitro benzonitrilo en el mismo disolvente, 0.11 unidades.

Estas correlaciones y la evidencia que se ha encontrado de que la intensidad de absorción integrada es una propiedad

* Una unidad es igual a $1 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-2}$

aditiva, pueden utilizarse para caracterizar el tipo y número de grupos carbonilo presentes en la molécula.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros en el infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro de doble haz Perkin Elmer Modelo 21, con prisma de cloruro de sodio. Para ampliar la escala de manera que una micra correspondiera a 40 cm. los engranes marcados con el número 45 fueron instalados en las posiciones A y C⁸⁷.

Los espectros se midieron empleando soluciones 0.020 a -- 0.035 M, de las cetonas en tetracloruro de carbono, concentraciones seleccionadas de acuerdo con la intensidad de la banda correspondiente. Para obtener mayor precisión se prepararon -- 10 ml. de solución para cada prueba. El espesor de la celda -- utilizada se obtuvo por el método de interferencias⁸⁸ y también midiendo la diferencia de posición del cañón del microscopio al enfocar sucesivamente la cara inferior y superior del interior de la celda. El valor obtenido fué de 0.049 cm. En una celda de este espesor el error por falta de uniformidad es menor del 1%.

Todas las medidas se hicieron en las mismas condiciones -- para reducir el mínimo al error experimental.

Las curvas se obtuvieron en una amplitud de 100 cm^{-1} a -- uno y otro lado del máximo de absorción con una abertura del -- diafragma de 49μ .

Las áreas de absorción integrada se calcularon por el método de integración directa, por medio de la ecuación⁸⁹

$$A = \int \alpha_{\nu} d\nu$$

y puesto que para un haz monocromático

$$I = I_0 e^{-\alpha_{\nu} cl}, \quad \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\nu} = \alpha_{\nu} cl \quad \text{y} \quad \alpha_{\nu} = \left(\frac{1}{cl}\right) \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\nu}$$

en consecuencia

$$A = \frac{1}{cl} \int \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\nu} d\nu \quad (1)$$

$$\bar{\nu} = 1750 \text{ cm}^{-1}$$

$$\rightarrow = 1750 \text{ e}$$

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad \bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} \quad 27.$$

$$\rightarrow = c \cdot \bar{\nu}$$

Ramsay ha demostrado que trazando $\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu$ contra ν en un sistema de coordenadas se obtiene una curva fácilmente adaptable a una Lorentz de la forma

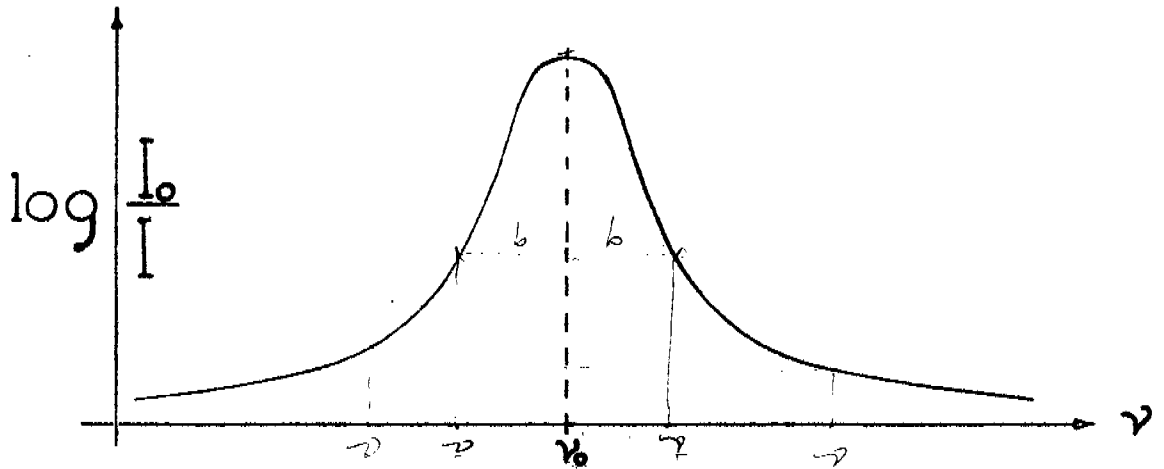


Fig. I.

que es simétrica a la línea $\nu = \nu_0$ y asintótica con el eje de las abscisas y cuya ecuación es $\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu = \frac{a}{(\nu - \nu_0)^2 + b^2}$ (2)

en la que "a" y "b" son constantes y ν_0 es la frecuencia en cm^{-1} del máximo de absorción.

Puesto que el denominador de la ecuación (2) es siempre positivo, lo mismo que $(\nu - \nu_0)^2$, se ve que el denominador tendrá un valor mínimo y $\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu$ un máximo cuando

$\nu - \nu_0 = 0$ y $\nu = \nu_0$. También se hace evidente este máximo con la ecuación $d \left[\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu \right] = 0$ (3)

el valor máximo que adquiere $\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu$, es $\frac{a}{b^2}$.

El ancho de la curva a una altura igual a

$$\frac{1}{2} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\text{max}} = \frac{a}{2b^2}$$

se obtiene de la ecuación (2)

$$\frac{a}{2b^2} = \frac{a}{(\nu - \nu_0)^2 + b^2}; \quad 2b^2 = (\nu_{1/2} - \nu_0)^2 + b^2$$

de donde $b = \pm (\nu_{1/2} - \nu_0)$ o sea que $\nu = \nu_0 \pm b$. La diferencia de los valores de $\nu_{1/2}$ es $2b$ en cm^{-1} y es el valor deseado.

Si en las ordenadas se ~~trazara~~ $\log\left(\frac{I_0}{I}\right)_\nu$, la altura de la curva será 2.303 veces menor.

El área bajo la curva multiplicada por $\frac{1}{cI}$ da el valor A.

Sustituyendo en (1) el valor de $\ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_v$ dado por (2), se obtiene

$$A = \frac{1}{cI} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{a}{(v - v_0)^2 + b^2} dv = \frac{a}{cI} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dv}{(v - v_0)^2 + b^2}$$

haciendo $v - v_0 = b \operatorname{tg} t$; $dv = b \sec^2 t dt = b(\operatorname{tg}^2 t + 1)dt$ se obtiene

$$A = \frac{a}{cI} \int_{\frac{3\pi}{2}}^{\frac{5\pi}{2}} \frac{b(\operatorname{tg}^2 t + 1)}{b^2(\operatorname{tg}^2 t + 1)} dt = \frac{a}{cI} \int_{\frac{3\pi}{2}}^{\frac{5\pi}{2}} \frac{1}{b} dt = \frac{a}{bcI} [t]_{\frac{3\pi}{2}}^{\frac{5\pi}{2}} = \frac{a\pi}{bcI} = \frac{a \times 2b\pi}{2b^2 cI} = \frac{a}{b^2} \times \frac{\pi}{2cI} \times 2b$$

Se tenía que $\frac{a}{b^2} = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\max}$ y $2b$ el ancho de la banda a la mitad del máximo que llamaremos $\Delta v_{1/2}$; por tanto

$$A = \frac{\pi}{2} \times \frac{1}{cI} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\max} \Delta v_{1/2} \quad (4)$$

Esta ecuación (4) se usó para calcular A de la siguiente manera:

Se trazó una recta por los puntos extremos de mínima absorción a uno y otro lado del máximo, recta que se consideró como base y a cuya altura, en la posición del máximo, se le llamó I_0 . Se llamó I a la altura máxima de la curva.

El coeficiente de extinción molar se calculó con la fórmula

$$\epsilon = \frac{1}{cI} \log\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\max} \quad (5)$$

$\Delta v_{1/2}$ es el ancho de la banda de absorción en la ~~que~~ ^{que} ~~se~~ ~~traza~~ ~~una~~ ~~recta~~ ~~por~~ ~~los~~ ~~puntos~~ ~~extremos~~ ~~de~~ ~~mínima~~ ~~absorción~~ ~~a~~ ~~uno~~ ~~y~~ ~~otro~~ ~~lado~~ ~~del~~ ~~máximo~~, ~~recta~~ ~~que~~ ~~se~~ ~~consideró~~ ~~como~~ ~~base~~ ~~y~~ ~~a~~ ~~cuya~~ ~~altura~~, ~~en~~ ~~la~~ ~~posición~~ ~~del~~ ~~máximo~~, ~~se~~ ~~le~~ ~~llamó~~ ~~I_0~~ . ~~Se~~ ~~llamó~~ ~~I~~ ~~a~~ ~~la~~ ~~altura~~ ~~máxima~~ ~~de~~ ~~la~~ ~~curva~~.

~~El~~ ~~coeficiente~~ ~~de~~ ~~extinción~~ ~~molar~~ ~~se~~ ~~calculó~~ ~~con~~ ~~la~~ ~~fórmula~~

~~$\epsilon = \frac{1}{cI} \log\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\max}$~~ $I_{1/2}$ cumple la relación.

$$\frac{1}{cI} \log\left(\frac{I_0}{I_{1/2}}\right) = \frac{1}{2} \epsilon \quad (6)$$

En la figura 2 aparece una curva de absorción que comenzó a tomarse en 5μ y terminó en 6.3μ . Como se tienen las siguientes relaciones de (6)

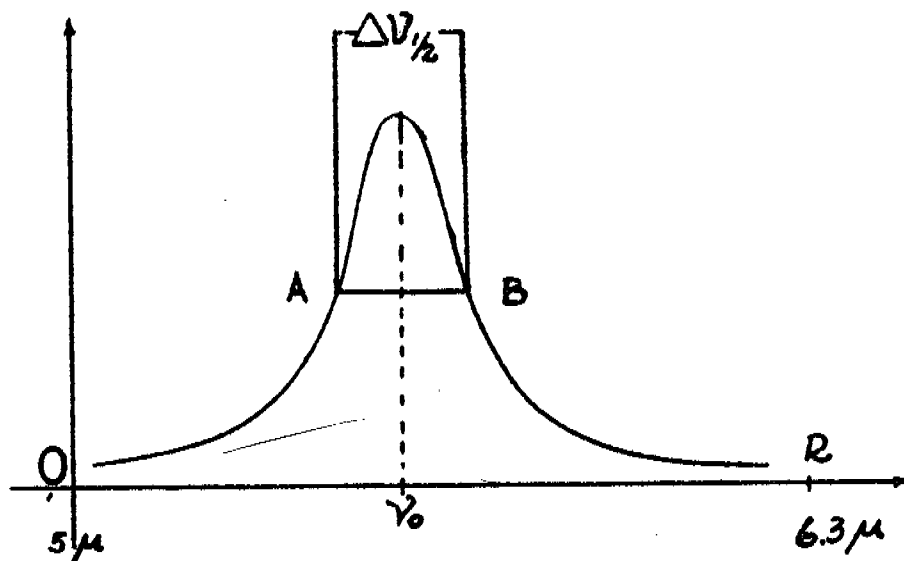


Fig. 2.

$$\frac{1}{cl} \log \frac{I}{I_{1/2}} = \frac{1}{2} \times \frac{1}{cl} \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_{\max}$$

$$\log \frac{I_0}{I_{1/2}} = \frac{1}{2} \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_{\max}$$

$$\frac{I_0}{I_{1/2}} = \text{antilog} \left(\frac{1}{2} \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_{\max} \right)$$

$$I_{1/2} = \frac{I_0 \max}{\text{antilog} \left(\frac{1}{2} \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_{\max} \right)}$$

se puede trazar la recta AB. Ya que el aparato da λ en μ linealmente, para obtener el valor de $\Delta \nu_{1/2}$ en cm^{-1} se calculó el número de micras correspondientes a un milímetro, dividiendo la distancia OR en micras entre la misma distancia en milímetros. Para conocer la posición del punto A en μ , se multiplicó la distancia OA' en milímetros por el cociente anterior; el producto sumado a 5.0μ (la posición de O) dio la posición deseada. De igual manera se procedió con B. Los recíprocos multiplicados por 10^4 de las posiciones de A y B, expresados en μ , dan las posiciones de A y B en cm^{-1} . La diferencia entre estos valores es $\Delta \nu_{1/2}$ en cm^{-1} .

Los valores de ϵ , $\Delta \nu_{1/2}$, la concentración molar, etc., sustituidos en (1) dieron los valores numéricos, que, divididos entre 10^4 , dieron los de A en unidades de intensidad.

La discusión y reproducibilidad de los resultados pueden encontrarse en las referencias 84 y 88.

Un experimento típico se ilustra en el cálculo de la Δ^5 -colestén-3-ona (tabla VIII). Los resultados concuerdan satisfactoriamente con los publicados por Jones para estos compuestos esteroidales⁸⁴, lo cual demuestra la validez de nuestro procedimiento.

Todas las muestras son especímenes purificados; ya que se trata de compuestos bien conocidos sólo se mencionan las constantes físicas.

Acetona $n_D^{20} = 1.3590$; metil etil cetona $n_D^{20} = 1.3790$; metil isopropil cetona $n_D^{20} = 1.3882$; metil terbutil cetona $n_D^{28} = 1.3995$ $\rho = 106^\circ$. Ciclohexanona $n_D^{20} = 1.4368$. 2 Metil ciclohexanona $n_D^{20} = 1.4364$. 3 Metil ciclohexanona $n_D^{25} = 1.4320$. Trimetil 2,4,4 ciclohexanona $n_D^{14} = 1.4365$. Bromo α ciclohexanona $\rho = 58-59$ (2 mm.). Ciclohexanona $n_D^{19} = 1.4495$. 2 Metil ciclohexanona $n_D^{26} = 1.4442$. 2,2 Dimetil ciclohexanona $n_D^{24} = 1.4459$. 3 metil ciclohexanona $\rho = 169^\circ$. 4 Metil ciclohexanona $\rho = 171$. 4 Terbutil ciclohexanona p.f. 49° . 2 Bromo ciclohexanona $\rho = 59-60$ (2 mm.) $n_D^{27} = 1.5143$; 2 Bromo 4 Terbutil ciclohexanona cis p.f. = 66.5. 2 Bromo 4 Terbutil ciclohexanona trans $n_D^{20} = 1.4984$. Alcanfor p.f. = 179.5. Cicloheptanona $n_D^{15} = 1.4365$. Eter metil estrona p.f. = 168-169°. Lanosteona p.f. = 115-116°. 3 Colestanona p.f. = 130-131. Δ^4 -3 Colestanona p.f. = 78-79°. Δ^5 -3 Colestanona p.f. = 124-126°.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se dan en la tabla VII. Los valores de las áreas de absorción integrada, ponen de manifiesto que en las ciclohexanonas baja el valor de A por la presencia de un grupo metilo, tanto en la posición α como en la β .

Los valores del coeficiente de extinción molar no son suficientemente precisos para establecer estas correlaciones, debido a que está sujeto a factores como el ancho y la altura

de la banda. Los valores de A involucran $\Delta \nu_{1/2}$ y parecen más útiles para este tipo de relaciones.

Un fenómeno semejante se observa en las ciclohexanonas; los grupos metilo hacen bajar el valor de A en relación con las cetonas no sustituidas correspondientes. Además puede notarse que la 2,2-dimetilciclohexanona tiene un valor más bajo que la 2 metilciclohexanona; sin embargo, la 3 metilciclohexanona tiene un valor de A mayor que el de la ciclohexanona. Siempre que un sustituyente está situado en la posición α al grupo carbonilo se observa que baja la intensidad de la banda de absorción integrada. Estos resultados sugieren que probablemente hay dos factores que pueden operar al mismo tiempo. El primero, el efecto inductivo del grupo alquilo, que tiende a aumentar el valor de A y, el segundo, en este caso parece más importante, es de naturaleza estérica e influye abatiendo ese valor.

Se sabe que hay muchos factores que afectan la forma y la intensidad de la banda de absorción en el infrarrojo, relacionados principalmente con las interacciones de los momentos eléctricos y magnéticos presentes en la molécula y que se manifiestan en la vibración. Hemos encontrado que los valores obtenidos, pueden explicarse en forma empírica en función de los factores estéricos e inductivos.

CETONAS ALIFATICAS.

Un ejemplo interesante, en el que ambos efectos pueden hacerse palpables, es el de las cetonas alifáticas, como acetona, metil etil cetona, metil isopropil cetona y metil terbutil cetona, cuyos valores para A son 1.71, 1.85, 2.20 y 1.40 unidades, respectivamente. (En estas cetonas acíclicas se obtiene el mismo orden en los valores de $\Delta \nu_{1/2}$ (15.5, 16.4, 20.1 y 8.5), pero no es un comportamiento general). En las tres primeras cetonas, el incremento puede atribuirse al efecto inductivo que crece en el mismo orden; pero en la pinacolona, el valor de A es de sólo 1.40 unidades y esto es probablemente debido al efecto estérico del grupo terbutilo sobre el carbonilo. Es indudable que ha de haber un efecto semejante en la metil isopropil cetona, sólo que el inductivo es predominante.

CICLOPENTANONAS.

El valor de A para la ciclopentanona es 2.66 unidades y para la 3 metil diclopentanona es 2.50. Esta diferencia puede deberse al efecto inductivo del grupo metilo. En la 2,4,4, trimetil ciclopentanona, la intensidad decrece hasta 1.97 unidades haciéndose más significativo este descenso por la conjugación de los dos efectos, el inductivo y el estérico, pudiéndose prever que el último es el de mayor influencia, especialmente por el grupo metilo de la posición α al grupo cetónico. Las ciclopentanonas dan usualmente dos máximos de absorción debidos a la vibración lineal del carbonilo⁹⁰, pero en las condiciones de este trabajo (baja resolución de longitudes de onda), sólo aparece una banda que fue la usada para los cálculos. El valor de A para la α bromo ciclopentanona con respecto a la ciclopentanona sigue la misma tendencia que las otras α halo cicloalcanonas.

El alcanfor tiene A = 2.75 unidades que es mayor que cualquiera de las ciclohexanonas estudiadas. En consecuencia, de acuerdo con su λ_{max} y el valor de A, este compuesto tiene un comportamiento más semejante a las ciclopentanonas que a las ciclohexanonas. El valor de A mayor que el de la ciclopentanona, no tiene una explicación aparente y quizá sea influido por las interacciones, como consecuencia de los tres ciclos que están presentes en la molécula.

CICLOHEXANONAS.

Los valores de A para la ciclohexanona, la 2 metil ciclohexanona y 2,2 dimetil ciclohexanona son 1.49, 2.14 y 1.62 unidades, que muestran claramente la importancia del efecto estérico. El efecto que puede atribuirse a la interacción dipolo-dipolo no es importante, porque se cree que el grupo metilo no contribuye en forma significativa sobre el dipolo de la cetona.

De una manera general, la frecuencia de vibración lineal de la unión carbono oxígeno, se incrementa en aquellas cetonas cíclicas en las que el ángulo C-C-C es menor de 120°, debido a que se dificulta la hibridación sp^2 y decrece en las cetonas acíclicas ramificadas, en las que las repulsiones entre los sustituyentes no unidos entre sí abren el ángulo C-C-

C. La variación de la frecuencia de vibración lineal puede deberse al cambio de la constante de fuerza de la unión carbono oxígeno⁹¹, como consecuencia del cambio de hibridación.

Es posible que un factor de esta clase sea el responsable de las variaciones de los valores de A. La 3 metil ciclohexanona, tiene un valor más alto que el de la ciclohexanona. Puesto que en este caso no existe efecto estérico en la posición β al grupo carbonilo, este incremento puede atribuirse a un pequeño efecto inductivo del grupo metilo⁸⁸. Jones et al encontraron⁸⁴ que un halógeno en la posición α a un carbonilo baja el valor de la intensidad de absorción integrada y que si un grupo electronegativo baja el valor de A, un grupo como un alquilo manifestaría un efecto contrario. Los valores de la 4 metil y 4 terbutil ciclohexanonas (1.91 y 2.06), no pueden deberse al efecto estérico que es prácticamente nulo, ni al efecto inductivo del grupo alquilo que está separado por dos grupos metilenos, por lo que debe haber otra causa que produce el abatimiento de los valores de A.

BROMO CICLOHEXANONAS.

La introducción de un átomo de bromo en la posición α al grupo carbonilo afecta considerablemente la frecuencia de la banda de absorción. Un átomo de bromo en la posición α en la ciclohexanona desplaza la frecuencia de la banda aproximadamente 16 cm^{-1} cuando está en posición ecuatorial y 2 a 4 cm^{-1} cuando es axial¹³.

La intensidad de la banda del carbonilo se reduce por la presencia del halógeno en una forma similar. Se obtiene un valor de 1.34 unidades (46% de reducción), en la bromo α ciclohexanona cuando el bromo está en la posición ecuatorial y 2.09 unidades (17% de reducción), cuando es axial. Estas reducciones de la intensidad, junto con el desplazamiento ya señalado en la frecuencia de absorción del grupo carbonilo, pueden ser útiles para caracterizar la configuración del halógeno en las cetonas halógenas en la posición α .

Comparando los valores de la ciclopentanona (2.66), con el valor de la bromo α ciclopentanona (2.21), encontramos la misma reducción (17%) en la intensidad de la banda. En conse

cuencia, la configuración axial de los sustituyentes en el ciclohexano y la configuración de éstos en el anillo del ciclo-pentano, pueden considerarse similares, lo cual se corrobora por el hecho de que en ambos casos están casi perpendiculares al mismo plano horizontal del anillo.

Es por lo tanto interesante hacer notar que en estos dos casos, en los que el halógeno tiene una geometría similar con respecto al grupo carbonilo y al plano de la molécula, la intensidad desciende en la misma proporción.

En la 4-terbutil ciclohexanona, A, es 2.06 unidades y este valor disminuye a 1.89 (8.5%), cuando se introduce un átomo de bromo en la posición axial. Este descenso es todavía mayor cuando el bromo está en posición ecuatorial (1.54 unidades, 25% de disminución).

En ambos casos, la intensidad más baja se encuentra en el compuesto que tiene el halógeno en configuración ecuatorial.

CICLOHEPTANONA.

El valor de A (2.35 unidades) para esta cetona, es menor que el de la ciclo-pentanona y el de la ciclohexanona y está en concordancia razonable con el valor de 2.21 recientemente publicado por Bürer y Gunthard⁹².

CETONAS ESTEROIDALES.

Se estudió también el comportamiento de algunas cetonas esteroideas, para comparar nuestros valores con los publicados por otros investigadores y los resultados se dan en la tabla VIII. Hay algunos hechos que deben mencionarse: La lanostenona (2.52 unidades), que puede considerarse como un derivado α dimetil de un 3-ceto esteroide, tiene un valor más bajo que la colestanona (2.72 unidades); el éter metílico de la estrona, una cetona cíclica de 5 miembros, tiene un valor mayor (2.80 unidades) que una cetona de un anillo de seis, como la colestanona.

La intensidad de una cetona α - β no saturada, como la Δ^4 -colestén-3-ona (3.32 unidades), es mucho más alto que el de la colestanona. La intensidad de una cetona β - γ no saturada, como la Δ^5 -colestén-3-ona (2.82 unidades), está entre los valores de la saturada y la α - β no saturada, poniendo de mani-

fiesto que el efecto del doble enlace en esa posición (resonancia homoalílica⁸¹), puede también notarse por su espectro en el infrarrojo.

Otra evidencia en el campo de los esteroides es que un grupo 3-ceto en la molécula, presenta un valor de 2.55 unidades⁸⁴ y otras cetonas que están más impedidas dan valores más bajos; así, la 7 ceto, da 2.16 unidades; la 11 ceto, 2.21 unidades y la 12 ceto 2.27 unidades. Las cetonas en un anillo de cinco, como en el D del núcleo esteroidal, muestran el mismo efecto, es decir, la cetona en 16 tiene un valor de 2.74 y la 17 ceto, que es adyacente al anillo C y el grupo metilo, tiene un valor de 2.69 unidades para A.

En todas las cetonas sometidas a un efecto estérico, se encuentra un descenso en el valor de intensidad de manera que hay una justificación razonable para las deducciones antes hechas.

ANÁLISIS DE ÁREAS SOBREPUESTAS.

Aceptando el valor cuantitativo del área de absorción integrada, es posible encontrar la relación entre la concentración de los dos isómeros obtenidos (por ejemplo, en la monobromación de la ciclohexanona), que dan espectros parcialmente sobrepuestos. El uso de este método empírico para calcular la proporción de isómeros, está restringido a mezclas que en su espectro en el infrarrojo, den una inflexión bien definida y puedan resolverse bien los máximos de absorción, tal como aparece en la figura 3. Esta curva se obtuvo como se ve, trazando $\log \frac{I}{I_0}$ contra ν en cm^{-1} . Se determinó por medio de la regla de Simpson* el área bajo la curva tomando $d\nu = 1 \text{ cm}^{-1}$ desde un valor de ν considerado como menos infinito hasta $\nu = \nu_0$ para uno de los máximos, asignado a uno de los isómeros¹³ y para el otro máximo, se tomó la superficie desde $\nu = \nu_0$ hasta ν igual a un valor considerado como infinito. Llamándole A_1 y A_2 a las áreas así obtenidas para los componentes 1 y 2 de la mezcla de los isómeros y A_1 y A_2 a las intensidades de absorción integrada se tiene:

*Calculada en una I.B.M. 650 del Centro Electrónico de Cálculo de la U. N. A. M.

$$A_1 = 2 \frac{1}{c_1 l} 2.3003 A_1^0 ; \quad A_1 c_1 = \frac{2 \times 2.303}{l} A_1^0$$

$$A_2 = 2 \frac{1}{c_2 l} 2.303 A_2^0 ; \quad A_2 c_2 = \frac{2 \times 2.303}{l} A_2^0$$

$$\frac{A_1 c_1}{A_2 c_2} = \frac{A_1^0}{A_2^0}$$

Si se supone que la relación $\frac{A_1}{A_2}$ es poco distinta de la unidad, entonces:

$$\frac{c_1}{c_2} = \frac{A_1^0}{A_2^0}$$

Por lo tanto, el valor de la relación de las áreas obtenidas con la regla de Simpson, como se explicó antes, es un reflejo de la relación de las concentraciones de los dos isómeros presentes en la mezcla. Para el caso de la 2 bromo ciclohexanona, los resultados obtenidos fueron $A_a^0 = 5.740$ que corresponde al isómero con el bromo en la conformación axial y $A_e^0 = 4.148$ correspondiente al isómero con el bromo en la conformación ecuatorial^{13,93}. La relación $\frac{A_a^0}{A_a^0 + A_e^0}$ da 58% de isómero axial en la mezcla.

Otra manera empírica de determinar la composición de una mezcla de dos isómeros, que absorben casi en la misma posición en el infrarrojo, dando bandas parcialmente sobrepuestas, es el que se aplicó para el caso de la 4 terbutil 2 bromo ciclohexanona, cis y trans, obtenidos por monobromación. Allinger separó los dos isómeros y encontró que el cis absorbe en 1737 cm^{-1} y el trans (con el bromo axial), en 1724 cm^{-1} .⁹³

Al examinar la curva del espectro de absorción producida por la mezcla, puede verse una inflexión que se hace más notable ampliando la escala de λ . Si se completa de uno de los máximos, la parte simétrica de la curva como se ve en la figura 4, puede obtenerse el valor de $\Delta\nu$ $1/2^\circ$

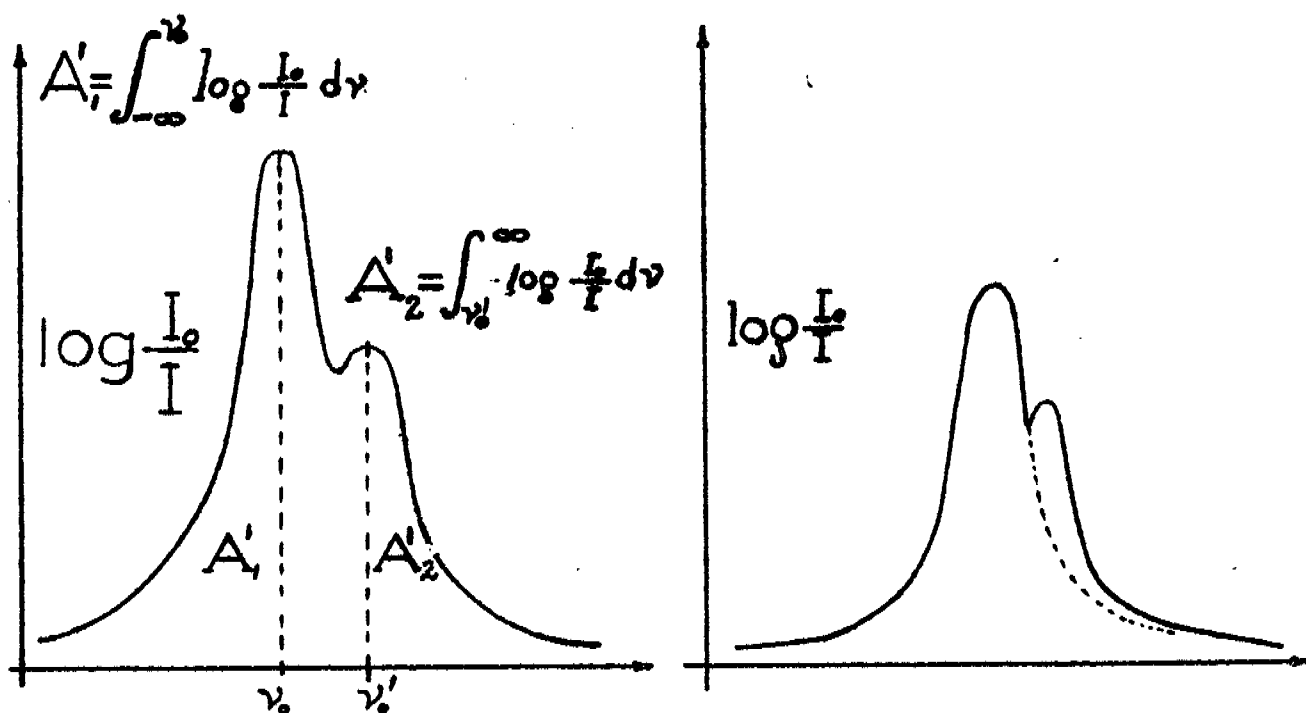


Figura 3.

Figura 4.

Se calculó para la figura simétrica así obtenida, el valor de $\Delta_{1/2}$ y de $\log \frac{I_0}{I}$ que fueron 18.79 cm^{-1} y 0.3816 , respectivamente para una concentración 0.03488 molar de la mezcla. El valor para A del isómero puro que tiene el bromo axial es 1.89 . Aplicando ahora la ecuación (4) se obtuvo la concentración de isómero axial,

$$c = \frac{3.61755 \times 0.3816 \times 18.79}{0.049 \times 1.89 \times 10^4} = 0.02800 \text{ mol/litro}$$

que corresponde al 80.3%.

T A B L A VII
MEDIDAS DE LA INTENSIDAD DE LA BANDA DEL CARBONIO^a

COMPUESTO	ϵ	Δ	Δ 1/2
I.			
Acetona	303	1.71	15.5
Metil etil cetona	312	1.85	16.4
Metil isopropil cetona	302	2.20	20.1
Metil terbutil cetona	457	1.40	8.5
II.			
Ciclohexanona	391	2.66	18.66
3 Metil ciclohexanona	425	2.50	16.37
2,4,4, Trimetil ciclohexanona	300	1.97	18.17
α Bromo ciclohexanona	348	2.21	17.61
Alcanfor	543	2.75	13.54
III.			
Ciclohexanona	361	2.49	19.11
2 Metil ciclohexanona	387	2.14	15.32
2,2 Dimetil ciclohexanona	276	1.62	16.24
3 Metil ciclohexanona	381	2.76	20.02
4 Metil ciclohexanona	428	1.91	12.50
4 Termitil ciclohexanona	492	2.06	11.57
Cicloheptanona	329	2.35	19.77
IV.			
α Bromo ciclohexanona (Bromo axial)	402	2.09	14.30
α Bromo ciclohexanona (Bromo ecuatorial)	183	1.34	20.26
Cis-2-bromo-4-terbutil ciclohexanona.	275	1.54	15.51
Trans-2-bromo-4-terbutil ciclohexanona	283	1.89	18.40
V.			
3-Metoxi estrona	594	2.80	13.03
Lanosten-3-ona	433	2.52	16.1
Colesten-3-ona	438	2.72	17.14
Δ^4 -Colesten-3-ona	587	3.32	15.62
Δ^5 -Colesten-3-ona	458	2.82	17.17

^aValores promedio de cuando menos tres experimentos con concentraciones diferentes.

T A B L A VIII.

VALORES DE EXPERIMENTOS TIPICOS EN LOS CALCULOS
DE LA INTENSIDAD DE ABSORCION INTEGRADA.

	Conc. x 10 ² Mol. l ⁻¹	I ₀	I	ε	Δ 1/2	A
Colestan 3 ona						
a	1.7546	96.7	39.9	447.1	16.79	2.72
b	1.7546	97.0	40.0	447.4	16.79	2.72
c	2.115	91.05	32.3	434.3	17.32	2.72
d	2.115	91.95	32.8	432.	17.60	2.75
Reportado(Ref.84)	---	---	--	440	17.4	2.63
Δ ⁵ -Colesten-3-ona						
a	2.0989	90.5	29.6	472.	16.61	2.83
b	2.0989	91.0	32.3	437.4	17.74	2.81
Reportado(Ref.84)	---	--	--	490.	16.1	2.80

B I B L I O G R A F I A

1. A.Girard y G.Sandulesco. *Helv.Chim.Acta.* 19, 1094 (1936)..
2. V.Prelog y O.Häfliger. *Helv.Chim.Acta.* 32, 2088 (1949).
3. H.C.Brown, R.S.Fletcher y R.B.Johannesen. *J.Am.Chem.Soc.* 73, 212 (1951).
4. H.C.Brown, J.H.Brewster y H.Shechter. *J.Am.Chem.Soc.* 76, 467 (1954).
5. H.C.Brown. *J.Org.Chem.* 22, 439 (1957).
6. R.Turner. *J.Am.Chem.Soc.* 80, 1424 (1958).
7. I.M.Kolthoff y J.J.Lingane "Polarography", Interscience Publishers. New York, N.Y., 1952, vol. II, cap. 41.
8. I.M.Kolthoff y J.J.Lingane "Polarography", Interscience Publishers. New York, N.Y., 1952, vol. I, cap. 3.
9. O.Aschen. *Ann.* 298-147 (1897).
10. I.L.K.Knunyants y H.S.Vyasankin. *Proc.Acad.Science, U.S.S.R. Div.Chem. (Eng.Trausl)*, 113, 187 (1957).
11. J.G.Traynhan y M.F.Sehnert. *J.Am.Chem.Soc.* 78, 4024 (1956).
12. M.von Stackelberg y W.Stracke. *Z.Electrochemie* 53, 118 (1949).
13. E.J.Corey. *J.Am.Chem.Soc.* 75, 2301 (1953).
14. H.C.Brown y K.Ichikawa. *Tetrahedron*, I - 221 (1957).
15. H.G.Kuivila y W.J.Becker. *J.Am.Chem.Soc.* 74, 5329 (1952).
16. R.W.Taft Jr. Cap. 13 en "Steric Effect in Organic Chemistry", Editor M.S.Newman, John Wiley. New York, N.Y. (1956).
17. R.E.Bucches y G.V.Mock. *J.Org.Chem.* 15, 680 (1950).
18. L.I.Smith, W.W.Prichard y L.J.Spillane. *Org.Syntheses*, 23, 27 (1943).
19. Natielson y Gottfried. *J.Am.Chem.Soc.* 61, 970 (1939).
20. G.A.R.Kon y R.P.Linstead. *J.Chem.Soc.* 127, 616 (1925).
21. M.Schmid y P.Karrer. *Helv.Chim.Acta* 31, 1067 (1948).
22. G.A.R.Kon y C.J.May. *J.Chem.Soc.* 129, 1549 (1927).
23. O.H.Wheeler y I.Lerner. *J.Am.Chem.Soc.* 78, 63 (1956).
- O.H.Wheeler. *Ibid.*, 78, 3216 (1956).
24. E.A.Braude y W.F.Forbes. *J.Chem.Soc.* 1755 (1951).
25. E.A.Braude y W.F.Forbes. *Ibid.*, 2014 (1950).
26. E.A.Braude, W.F.Forbes y E.A.Evans. *Ibid.*, 2202 (1953).
27. I.M.Koltoff y J.J.Lingane. "Polarography", Interscience Publishers. New York, N.Y., vol. II, cap. 39 (1952).
28. P.Kabasakalian y J.McGlotten. *J.Am.Chem.Soc.* 78, 5032 (1956).
29. J.H.Eisenbrand y H.Picker. *Z.Physiol.Chem.* 260, 83 (1939).
30. J.K.Wolfe, T.B.Hershberg y L.F.Fieser. *J.Biol.Chem.* 136, 653 (1940).
31. H.Lund. *Acta Chim.Scand.* II, 283 (1958).

32. D.H.R. Barton. *Experientia*, Suppl. II, 121 (1955).
33. D.H.R. Barton y A.H. Head. *J. Chem. Soc.* 932 (1956).
34. D.H.R. Barton, A.H. Head y P.I. May. *Ibid.*, 935 (1957).
35. O.H. Wheeler y J.L. Mateos. *Can. J. Chem.* 36, 712 (1958).
36. O.H. Wheeler y V.S. Gaid. *Can. J. Chem.* 36, 1735 (1958).
37. D.H.R. Barton y R.C. Cookson. *Quart. Rev.* 10, 44 (1956).
38. J.A. Reddick y E.C. Toopes en Weissberger. *Technique of Organic Chemistry*. Segunda Edición, vol. VII, cap. V, pág. 371. Interscience Publishers Inc. New York (1955).
39. C.W. Shoppee. *Chemistry and Industry*. 86 (1952).
40. D.H.R. Barton. *J. Chem. Soc.* 1953, 1027.
41. R.P. Lindstead. *Ann. Rep. Chem. Soc.* 32, 315 (1935).
42. W. Mückel. *Ann.* 455, 123 (1927).
43. S. Nametkin y L. Brussoff. *Ibid.*, 459, 144 (1927).
44. G.A. Nyman y A. Kuvaja. *Ibid.*, 538, 68 (1939).
45. G. Komppa. *Ibid.*, 472, 179 (1929); G. Komppa y G.A. Nyman. *Ibid.*, 523, 87 (1936).
46. M. Bredt-Savelsberg y C. Rumschide. *J. prakt. Chem.* 115, 235 (1927).
47. W. Dieckmann. *Ber.* 55, 2470 (1922).
48. A. Gero. *J. Org. Chem.* 19, 1960 (1954).
49. H.C. Brown. *J. Org. Chem.* 22, 429 (1957).
50. H.C. Brown. *Record of Chemical Progress*. 14, 83 (1953). *J. Chem. Soc.* 1248 (1956).
51. R.C. Cookson y N.S. Wariyar. *J. Chem. Soc.* 2302 (1956).
52. P.D. Bartlett y B.E. Tate. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2473 (1956).
Estos efectos pueden deberse parcialmente a la tensión del doble enlace. E.R.H. Jones, G.H. Manfield y M.C. Whiting. *J. Chem. Soc.* 4073 (1956).
53. O.H. Wheeler y J.L. Mateos. *Ibid.*, 36, 1049 (1958).
54. O.H. Wheeler y J.Z. Zabicky. *Chemistry and Industry*, 1388 (1956).
55. O.H. Wheeler. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4191 (1957).
56. K. Alder y G. Steja. *Ann.* 525, 183 (1936).
57. Y. Asahina, M. Ishidate y T. Sano. *Ber.* 69, 343 (1936).
58. G. Vavon y P. Peizier. *Bull. Soc. Chim. France.* 39, 924 (1926); G. Vavon. *Ibid.*, 49, 337 (1941).
59. M. Lipp y E. Bund. *Ber.* 68, 249 (1935).
60. L.M. Jackman, A.K. Macbeth y J.A. Mills. *J. Chem. Soc.* 1949 2641.
61. K. Alder y G. Stein. *Ann.* 525, 221 (1936). G. Komppa y S. Beckmann. *Ibid.*, 522, 137 (1936).
62. P. Hirsjarvi. *Suomen Kemistilehti.* 29B, 138 (1956).
63. G. Komppa y S. Beckmann. *Ann.* 537, 140 (1939).
64. M. Lipp. *Ber.* 74, 6 (1941).
65. W. von E. Doering y T.C. Aschner. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 838 (1949).

66. W.Hückel y H.Kindler. Ber. 80, 202 (1947).
67. W.Hückel. Ann. 549, 186 (1941).
68. W.Hückel y W.Tappe. Ber. 69, 2769 (1936).
69. O.H.Wheeler. Chemistry and Industry. 1020 (1954).
70. A.K.Bose. J.Org.Chem. 20, 1003 (1955).
71. S.Winstein y N.J.Holness. J.Am.Chem.Soc. 77, 3054 (1955).
72. O.Wallach. Ann. 356, 227 (1907).
73. K.Alder y H.F.Rickert. Ann. 543, 1 (1939).
74. L.T.Sandborn. Org.Syn. Coll. Vol. I. 340 (1941).
75. C.Harries y B.J.Palmen. Ber. 43, 1432 (1910); G.Petri y V. Gulch. Chem.Listy. 46, 442 (1952).
76. H.Schmidt. Angew.Chem. 42, 126 (1929).
77. G.Komppa y G.A.Nyman. Ann. 535, 252 (1938).
78. G.Komppa y R.H.Raschier. Ann.Acad.Sci.Fennicae, 10, 1 (1917).
79. G.Komppa y S.V.Hintikka. Ber. 47, 936 (1914).
80. O.Wallach y P.Vivck. Ann. 362, 191 (1908).
81. E.A.Braddock, E.R.H.Jones, H.P.Koch, R.W.Richardson, F.Sondheimer y J.B.Toogood. J.Chem.Soc. 1949 1890.
82. A.Lapworth y R.H.F.Manske. Ibid., 1929, 2533. Publicó que la cinaidrina del alcanfor tiene una constante de desociación muy grande y difícil de medir.
83. R.N.Jones y C.Sandorfy, en Weisberger Technique of Organic Chemistry, Vol. IX, Cap. IV. Interscience Publishers, Inc. New York, N. Y., 1956.
84. R.N.Jones, D.A.Ramsay, D.S.Keir y K.Dobriner. J.Am.Chem.Soc. 74, 80 (1952).
85. R.E.Fichards y W.R.Burton. Trans.Faraday Soc. 45, 374 (1949).
86. T.L.Brown, J.Am.Chem.Soc. 80, 794 (1958).
87. Para una explicación más detallada ver el manual de Perkin Elmer.
88. D.C.Smith y E.C.Miller, J.Opt.Soc.Am. 34, 131 (1944).
89. J.A.Ramsay. J.Am.Chem.Soc. 74, 72 (1952).
90. N.R.Jones. Espect.Chim.Acta. (En prensa).
91. P.D.Bartlett y M.Stiles. J.Am.Chem.Soc. 77, 2805 (1955).
92. T.Bürer y H.H.Gunthard. Helv.Chim.Acta. 39, 356 (1956).
93. N.L.Allinger y J.Allinger. J.Am.Chem.Soc. 80, 5475 (1958).

