

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx. 21, 206-214 (1969).

PARAMETROS TERMODINAMICOS DE LA OXIDACION DE OLEFINAS ESTEROIDALES CON ACIDO META CLORO PERBENZOICO

R. Cetina y R. Zawadzki*

Contribución No. 294 del Instituto de Química.
Recibido: 30 de abril de 1969.

Se presenta en este trabajo el estudio de la cinética de reacción, a varias temperaturas, entre el ácido meta cloro perbenzoico y varias olefinas esteroidales. El objeto es determinar los parámetros termodinámicos aplicando la ecuación de Eyring:¹

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

Por la forma de ataque habitual de los perácidos y las cinéticas de reacción ya conocidas, se consideró que la reacción de las olefinas esteroidales con ácido *meta*-cloro perbenzoico seguiría una reacción de primer orden con respecto a cada uno de los reactivos.

PARTE EXPERIMENTAL

Los compuestos empleados, los valores de las constantes de velocidad de reacción a cuatro temperaturas y los parámetros termodinámicos de activación ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger se encuentran en la Tabla I.

Los procedimientos de preparación utilizados en la obtención de los compuestos y purificación del disolvente, son técnicas ya conocidas y la pureza se comprobó por la coincidencia de las constantes

* Tomado en parte de una tesis que presentó Rainer Zawadzki a la Facultad de Química de la UNAM para obtener el título de Ingeniero Químico.

T A B L A I

COMPUESTO	$k \times 10^2 \text{ l mol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$				ΔG^\ddagger a 30°	ΔH^\ddagger	$-\Delta S^\ddagger$
	30°	20°	10°	0°			
1.-Ciclopenteno	30.85	15.06	7.43	5.41	18.52	9.19	30.76
2.-Ciclohexeno	21.78	10.54	6.04	3.56	18.72	9.26	31.20
3.-Cicloocteno	46.18	24.24	13.14	10.64	18.28	7.68	34.99
4.-Ciclododeceno	20.53	10.81	5.77	3.62	18.83	8.46	34.20
5.-Androst-2-en-17-ona	8.14	4.19	2.49	1.33	19.30	9.12	33.57
6.-Acetato de colest-2-en-3 β -ol	1.21	0.55	0.28	0.12	20.42	12.04	27.65
7.-Acetato de ergost-4-en-3 β -ol	12.87	8.12	4.91	2.87	18.99	7.66	37.36
8.-Acetato de colest-5-en-3 β -ol	18.72	11.38	5.91	3.56	18.76	8.69	33.22
9.-Acetato de deshidropregnenolona	11.72	6.26	3.63	1.80	19.05	9.57	31.28
10.-Acetato de ergost-7-en-3 β -ol	151.41	66.95	47.04	14.37	17.50	11.67	19.24
11.-Acetato de ergost-8(14)-en-3 β -ol	132.64	72.75	32.97	12.42	17.55	12.46	16.78
12.-Acetato de ergost-14-en-3 β -ol	319.13	131.52	53.30	20.68	17.07	14.30	9.15
13.-17 α -Acetoxi-6-deshidroprogesterona	0.556	0.365	0.169	0.089	10.84	9.77	36.51

físicas y similitud con los espectros reportados. Algunos esteroides fueron suministrados por los Laboratorios Syntex, por lo cual expresamos nuestro más cálido agradecimiento.

Las cinéticas se determinaron a 0°, 10°, 20° y 30° \pm 0.02° usando un baño de temperatura constante con un termorregulador Sargent.

Las concentraciones de olefina y de perácido se fijaron de acuerdo con la velocidad de reacción. Estas concentraciones fluctuaron entre 1×10^{-3} y 3×10^{-2} molar, pero las concentraciones de olefina y de perácido nunca coincidieron. En repetidas ocasiones y cuando menos en una para cada compuesto, se puso el ácido en exceso (sin llegar a hacer la reacción de pseudo primer orden), con el fin de abatir el error de titulación del perácido por yodometría al final de la reacción.

La figura 1 presenta una recta típica obtenida trazando en el eje de las ordenadas $\log \frac{a(b-x)}{b(a-x)}$ y en el de las abscisas el tiempo en segundos. La recta es la resultante del tratamiento de los datos por el método de los mínimos cuadrados.* La Tabla II da un

* Se utilizó para los cálculos una computadora Olivetti Programa 101.

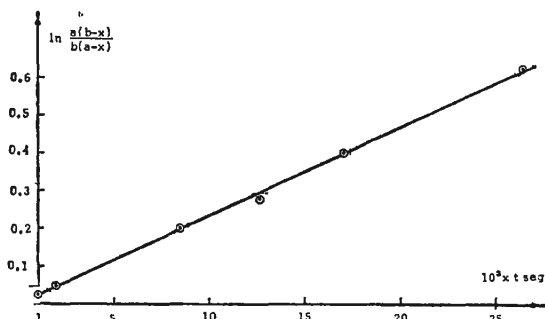


Fig. 1.—Puntos experimentales y recta obtenida por el método de mínimos cuadrados. Epoxidación del acetato de ergost-4-en-3 β -ol. Datos de la Tabla II.

T A B L A II

Cinética de epoxidación del acetato de ergost-4-en-3 β -ol a 0°

t - seg	ml Na ₂ S ₂ O ₃	(b-x)10 ³ mol/l	(a-x)10 ³ mol/l	$\frac{b-x}{a-x}$	$\frac{a(b-x)}{b(a-x)}$	$\ln \frac{a(b-x)}{b(a-x)}$	k x 10 ³
0	3.28	4.8325	3.9145	1.2345	1.00000000	0.0000000	
1052	2.97	4.3753	3.4578	1.2555	1.02509	0.0247603	2.5599
1897	2.75	4.0517	3.1337	1.2929	1.04733	0.0462455	2.6471
3608	2.425	3.5728	2.6548	1.3458	1.09014	0.0863037	2.6035
8660	1.85	2.7257	1.8077	1.5078	1.22139	0.1999934	2.5054
12606	1.63	2.4015	1.4835	1.6188	1.31129	0.2710127	2.3312
17040	1.36	2.0037	1.0857	1.8455	1.49495	0.4020938	2.5599
26401	1.1	1.6206	0.7026	2.3066	1.86841	0.6250874	2.5708

ejemplo típico de cinética. Para cada compuesto se hicieron cinco experimentos, en cada una de las cuatro temperaturas y, los promedios son los que aparecen en la Tabla I. La diferencia entre una determinación y otra fue siempre inferior al 1% para el mismo compuesto a la misma temperatura. Para calcular los valores de ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger se aplicó la ecuación de Eyring en la forma siguiente:

$$\log \frac{k}{T} = \log \left[\frac{k_B}{h} \cdot e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \right] - \frac{\Delta H^\ddagger}{2.303 R} \cdot \frac{1}{T}$$

Trazando en un sistema de coordenadas cartesianas ortogonal $\log \frac{k}{T}$ en las ordenadas y $\frac{1}{T}$ en las abscisas, se obtuvo una línea recta (Fig. 2). Esto implica y así se supuso que ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger son prácticamente constantes en el ámbito de temperatura estudiado.

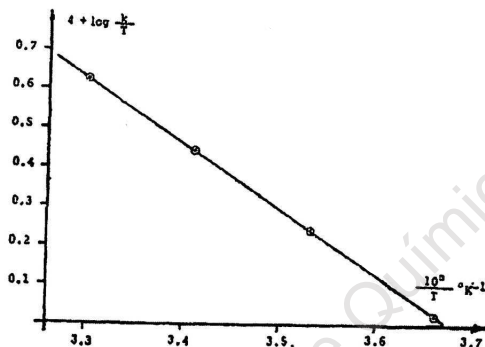


Fig. 2.—Trazo de la ecuación de Eyring. Puntos experimentales correspondientes al acetato de ergost-4-en-3 β -ol. Recta obtenida por el método de mínimos cuadrados. Datos de la Tabla I.

En todos los casos el coeficiente de correlación siempre fue mayor que 0.96 para las cinéticas y de 0.98 para los parámetros termodinámicos, en la aplicación del método de mínimos cuadrados a los datos experimentales.

Obtenidos los parámetros de las rectas, los datos termodinámicos se obtuvieron así:

$$\Delta H^\ddagger = 4.575242 \text{ (coeficiente angular).}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4.575242 \text{ (ordenada al origen } -10.318823).$$

Los valores de ΔG^\ddagger se calcularon con la fórmula

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

con $T = 303.16^\circ \text{ K.}$

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

El efecto del tamaño del anillo en la velocidad específica de reacción se manifiesta en los resultados obtenidos para el ciclopenteno ($k = 30.85 \times 10^{-2}$), el ciclohexeno ($k = 21.73 \times 10^{-2}$) el *cis* cicloocteno ($k = 46.18 \times 10^{-2}$) y el ciclododeceno ($k = 20.51 \times 10^{-2}$).

Los resultados obtenidos con el ciclopenteno y el ciclohexeno guardan la misma relación que la obtenida en un trabajo anterior² en el cual se le discute con detalle.

Al crecer el número de átomos de carbono que forman el anillo, la tensión que se origina por la formación de éste, se abate considerablemente sobre todo si se trata de *cis* cicloalquenos.

En este trabajo, de los dos ciclooctenos, sólo se estudió el *cis* que da una constante de velocidad de reacción parecida a la del ciclopenteno, aunque mayor. Esto puede atribuirse quizá a que en el primero se presentan interacciones entre los hidrógenos de carbonos no unidos que en la conformación de corona del cicloocteno no están ausentes.

El *cis* ciclododeceno es una molécula muy flexible sin tensión capaz de imponer estabilidad al doble enlace, por lo que su constante de velocidad de reacción es prácticamente igual a la del ciclohexeno.

En cuanto a las moléculas esteroideas estudiadas puede notarse el mismo orden que el encontrado anteriormente.²

Únicamente hay que añadir que el efecto del cloro en la posición meta del ácido perbenzoico acelera la reacción como se ve al comparar los valores experimentales.

En efecto, si se acepta como acertado el mecanismo de la formación del epóxido de una olefina con un perácido a través del complejo activado propuesto por Bartlett⁴ y confirmado y discutido en detalle por otros autores como Vilcas;⁵ Lynch y Pausacker;⁶ Schwartz y Blumberg⁷ o el propuesto y discutido por Kwart,⁸ puede sugerirse que la reacción se acelera por el efecto inductivo³ del cloro, puesto que al acentuarse la deficiencia electrónica en el centro electrofílico del perácido, se facilitará el ataque sobre los electrones π de la olefina.

En lo que a ésta respecta, los sustituyentes que puedan hacer crecer la densidad electrónica en la doble ligadura acelerarán la formación del complejo activado y los que la reduzcan tendrán el efecto contrario.

La magnitud de este efecto puede evidenciarse al comparar los valores de la constante de velocidad obtenida para la androst-2-en-17-ona ($k = 8.14 \times 10^{-2}$) y el del acetato de colest-2-en- 3β -ol ($k = 1.20 \times 10^{-2}$). Aunque puede aducirse para el primero de estos dos compuestos que la cetona en 17 debe sufrir la reacción de Baeyer y Villiger que incrementaría el valor de su k , tal reacción es tan lenta⁹ (del orden de 10^{-6}) que en nada se invalidan las conclusiones. En consecuencia, el efecto del grupo acetilo en la posición 3 en el acetato de colest-2-en- 3β -ol es bien definido.

La diferencia que se aprecia entre los compuestos 8 y 9 de la Tabla I sólo puede explicarse por transmisión conformacional.^{10, 11}

Es muy significativo el resultado obtenido para el compuesto 17 α -acetoxi-6-pregesterona ($k = 0.56 \times 10^{-2}$). En este compuesto se presenta la circunstancia de que las dobles ligaduras están conjugadas con la cetona y presenta una constante de velocidad muy reducida como consecuencia de la deslocalización de los electrones π de las uniones C = C hacia el grupo cetónico.

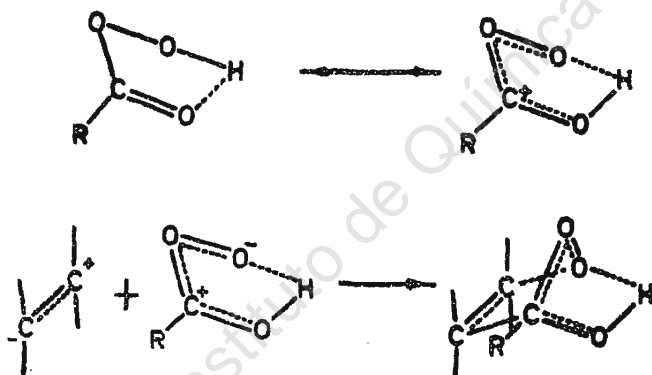
A medida que la doble unión se aleja del acetato en 3 o deja de estar conjugada se incrementa la velocidad como sucede con el ergost-4-en- 3β -ol ($k = 12.87 \times 10^{-2}$) y con el acetato de colesterilo ($k = 18.72 \times 10^{-2}$).

El valor desmesuradamente grande de la constante de velocidad del ergost-14-en- 3β -ol (10 veces la del ciclopenteno) debe atribuirse a la tensión adicional que le confiere el hecho de que forma parte de una molécula rígida. Pueden presentarse argumentos semejantes para correlacionar los valores de los compuestos 10 y 11 de la Tabla I.

En lo que respecta a los parámetros termodinámicos, el alto valor absoluto de la entropía de activación, pero negativo, indica que hay una reducción muy notable en el número de partículas en la formación del complejo activado. Esto implica un complejo bimolecular, por una parte; por otra, que el complejo activado está más solvatado que los reactivos y, además, exige una disposición

estérica específica de los mismos. Ya que se presenta mayor solvatación, estos resultados compelen a pensar que el complejo activado tiene una deslocalización de la nube electrónica que participa en la reacción mayor que la de los reactivos.

La entropía de activación obtenida en este trabajo parece así favorecer la modificación propuesta por Kwart y colaboradores⁸ para la estructura del complejo activado. Estos autores diseñaron la formación concertada de los estados activados del perácido y de la olefina que originan el complejo activado bimolecular en la siguiente forma:



En resumen, puede decirse que los parámetros de velocidad de reacción y de activación para una serie de olefinas que forman epóxido con un perácido, se dividen en tres categorías distintas:

- 1) Cuando varía la relación lineal entre ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger para dar una ΔG^\ddagger casi constante, y que se presenta en las olefinas cíclicas no sustituidas, con anillos de 5 a 10 átomos de carbono.
- 2) En aquellos en que los parámetros de reacción y de activación se aumentan por "efecto del metilo" ya que el centro de insaturación está sustituido directamente en mayor o menor grado, mientras que por otro lado son retardados por el "efecto de campo" ejercido por sustituyentes polares remotos, como es el caso en una gran variedad de esteroides. Estas

dos influencias tienden a cancelarse mutuamente, lo cual da lugar a una variación en los valores ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger .

- 3) En aquellas en que la magnitud de los parámetros de activación son totalmente diferentes, porque el centro de insaturación está sustituido directamente por grupos polares, como es el caso de algunos esteroides.

En la reacción de las olefinas con el ácido *meta*-cloro perbenzoico, la reacción más importante es la epoxidación del cicloalqueno. Para comprobar este aserto se llevaron a efecto reacciones con ciclohexeno, ciclopenteno, cicloocteno y dodeceno a 30°. Se dejó reaccionar la mezcla de reactivos un mínimo de 3 horas. Después, por cromatografía en fase de vapor, utilizando una columna de tubo de cobre de 6 m de longitud, 9.5 mm de diámetro empacada con Chromosorb W, no se registró ningún otro pico fuera del del cloroformo, el del disolvente, el del exceso del cicloalqueno utilizado y el del epóxido correspondiente. El análisis se hizo en un cromatógrafo 820 Perkin-Elmer.

RESUMEN

Las velocidades de reacción y los parámetros de activación de las reacciones de una gran variedad de sustancias olefínicas cuando se les sujeta a epoxidación con perácido, pueden clasificarse en tres distintas categorías: (1) las olefinas cíclicas no sustituidas, de C_5 a C_{10} , muestran los mismos valores para ΔG^\ddagger , con valores para ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger que varían linealmente uno respecto al otro, para mantener constante el primer valor. (2) Un segundo grupo, relaciona el anillo del ciclohexeno de una gran variedad de esteroides en los que el centro de insaturación está directamente sustituido en distintos grados por radicales alquilo, mientras que en distintas posiciones de la molécula se encuentran sustituyentes polares, que ejercen un "efecto de campo" en las velocidades de reacción y parámetros de activación. Estas influencias tienden a cancelarse unas a otras, en el sentido de que el efecto del metilo en la sustitución produce un aumento mientras que el efecto de campo es retardatorio. La oposición mutua de estos efectos se manifiesta en la gran variedad de valores para ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger . (3) Los esteroides en los que el lugar de la olefina está directamente sustituida por un

sustituyente polar, forman una clase especial que se caracteriza por la diferencia de magnitudes en los parámetros de activación. Se discute en detalle el significado de estos datos en el mecanismo de epoxidación con perácidos.

ABSTRACT

The rates and activation parameters for the reactions of a variety of olefinic substances undergoing epoxidation with peroxyacid can be classified in three distinct categories: (1) Unsubstituted cyclic olefins C_5-C_{10} exhibit very nearly the same ΔG^\ddagger with ΔH^\ddagger and ΔS^\ddagger varying linearly with each other to maintain this constancy. (2) A second grouping relates the cyclohexene ring in a large variety of steroids in which the unsaturated center is directly (alkyl) substituted to varying degrees and remote polar functional substituents are located in position to exert a "field effect" on the rates and activation parameters. These influences tend to cancel each other in that the alkyl substitution is rate enhancing in accord with the usual "methyl effect" and the field effect is rate retarding. The mutual opposition of these influences reflects itself in wider variation of ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger and ΔG^\ddagger values. (3) Steroids in which the olefinic site is directly substituted by a polar substituent comprise a distinctive class of reactants characterized by completely different magnitudes of the activation parameters. The significance these data hold for the mechanism of the peracid epoxidation reaction is also discussed in some detail.

BIBLIOGRAFIA

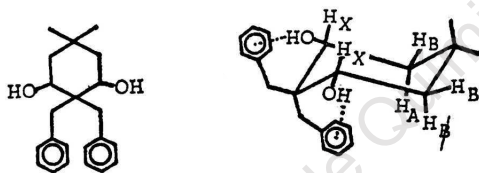
1. S. Glasstone, K. J. Laidler y H. Eyring. *The Theory of Rate Processes*. McGraw-Hill Book Co. New York (1941).
2. R. Cetina, J. L. Mateos y E. Trabulse. *Este Boletín XVII*, 56 (1965). *Méx. XVII*, 56 (1965).
3. E. S. Gould. *Mechanism and Structure in Organic Chemistry*. Holt, Rinehart and Winston. New York, Pág. 200 y siguientes.
4. P. D. Bartlet. *Rec. Chem. Progr.* 11, 47 (1950). P. D. Bartlet. *Rec. Chem. Progr.* 18, 111 (1957).
5. M. Vilcas. *Bull. Soc. Chim. France*, 1401 (1959).
6. B. M. Lynch y K. H. Pausacker. *J. Chem. Soc.* 1525 (1955).
7. N. S. Schwarz, J. H. Blumbergs. *J. Org. Chem.* 29, 1976 (1964).
8. H. Kwart y D. M. Hoffmann. *Ibid.* 31, 419 (1966).
9. H. Menchaca. Tesis Doctoral. Instituto de Química, 1963.
10. D. H. R. Barton y A. H. Head. *J. Chem. Soc.* 932 (1956).
11. *Ibid.* 935 (1957).

ERRATA, CORRIGENDA, ADENDA.

Página

- 102 7) Para que el H de la base del OH muestre constante/ de acoplamiento de uno de los anillos aromáticos;⁶ cuando se determina el IR en /s
/i
- 106 hexan/6. El espectro de masas (Fig. 29), muestra M^+ 306 (que corresponde a la /-5-ona /M
108 irradiar en 1.75 (H_d), cambia la señal de la base del alcohol a /A

111



7a

- 125 Se sintetizó el 3,3-dimetil-6,6-dibencil-biciclo-[3,3,0]-hexano 13. Su /1
- 128 dimetil-3-[1',1'-dibencilmetileno]-ciclopentan-3-ona 14, cuya rnm (Fig. /4
- 132 1,1-Dimetil-3-[1',1'-dibencilmetileno]-ciclopentan-3-ona 14. La parte /4
- 172 2. M. C. Rock, F. Walls y H. Kwart, *Ibid.* 21, / (1969). /102
- 175 C_4 y C_6 . Centrada en 1.96 está la señal múltiple de los hidrógenos de C_5 . /d
- 178 alílicos aparece como / dos señales dobles centradas a 2.4 y 2.1 y el resto de /d
- 179 y Kwart,⁴ han reportado una / diferencia de 0.58 ppm en la posición de las se- /d
- 181 Figura 12.—La señal doble de doble, centrada en 5.06 se debe al hidrógeno en la base del mesilato, con $J_{ax} = 10$ y $J_{bx} = 6$ Hz. Estas constantes de acoplamiento hacen suponer que el grupo mesilo está en posición ecuatorial. La señal en 3.0 se debe a los hidrógenos del mesilo y la múltiple cen-

{ $J_{ax} = J_{bx} = 4$ Hz. Ya que la molécula se mueve libremente podemos suponer que estas constantes son el promedio de las dos conformaciones.

- 213 dos influencias tienden a cancelarse mutuamente, lo cual /a