

## Tesis de Posgrado

# Síntesis y apertura hidrolítica del ciclo de N-Alquil-epsilon-Caprolactamas

Farber, Sergio Julio

1964

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Farber, Sergio Julio. (1964). Síntesis y apertura hidrolítica del ciclo de N-Alquil-epsilon-Caprolactamas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1232\\_Farber.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1232_Farber.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Farber, Sergio Julio. "Síntesis y apertura hidrolítica del ciclo de N-Alquil-epsilon-Caprolactamas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1964. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1232\\_Farber.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1232_Farber.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS Y APERTURA HIDROLITICA DEL  
CICLO DE N-ALQUIL- $\epsilon$ -CAPROLACTAMAS

Sergio Julio Farber

Tesis presentada para optar  
al título de Doctor de la  
Universidad de Buenos Aires

1964

1232

Deseo expresar mi agradecimiento al Doctor Jorge A. Brioux por la dirección de la Tesis y su dedicación durante el desarrollo de la misma.

Agradezco al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas el haberme otorgado una Beca de Iniciación durante cuya vigencia comencé el presente estudio y a Ducilo S.A. su interés por el tema así como los fondos y la donación de  $\epsilon$ -caprolactama con que lo ha apoyado.

Quiero expresar mi reconocimiento a la Dra. Norma Sbarbati por útiles discusiones de los resultados obtenidos; a mis compañeros por el apoyo prestado en todo momento y a los restantes miembros del Departamento de Química Orgánica la colaboración y hospitalidad brindada.

1000

1000

OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO.

Aunque la química de las lactamas o amidas cíclicas de ácidos aminocarboxílicos ha despertado gran interés, sobre todo en relación con la obtención de polímeros de uso textil, los estudios de tipo físico-químico sobre las mismas son poco numerosos.

En el caso particular del término más interesante de la serie, la  $\xi$ -caprolactama, el estudio cuantitativo de la apertura de su ciclo por agentes hidrolíticos está casi exclusivamente limitado a los trabajos de Ogata (51a) y de Vinnik y Moiseyev (73).

Dada la sorprendente escasez de datos cuantitativos sobre la reactividad de un compuesto que por otros conceptos tiene gran importancia, se consideró conveniente efectuar como parte del presente trabajo un estudio de la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama en medio ácido con vistas a esclarecer su mecanismo y determinar si los resultados eran interpretables en base al parámetro  $\omega$  de Bunnett.

Si la información sobre hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama es escasa, la referente a sus derivados de N-sustitución lo es aún más, pues se reduce a unas pocas experiencias efectuadas por Ogata con la N-metil- $\xi$ -caprolactama.

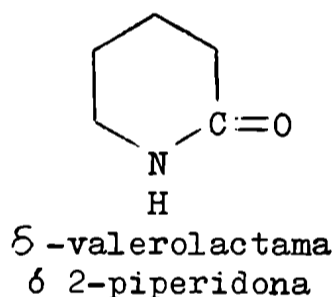
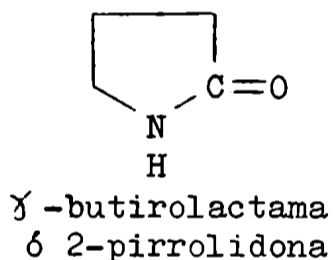
Con el objeto de determinar las influencias polares y estéricas de N-alquil sustituyentes, en otro aspecto del

trabajo, se sintetizaron los términos con R = metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y sec-butilo, y se midieron las velocidades de hidrólisis de los N-n-alkil derivados en condiciones comparables.

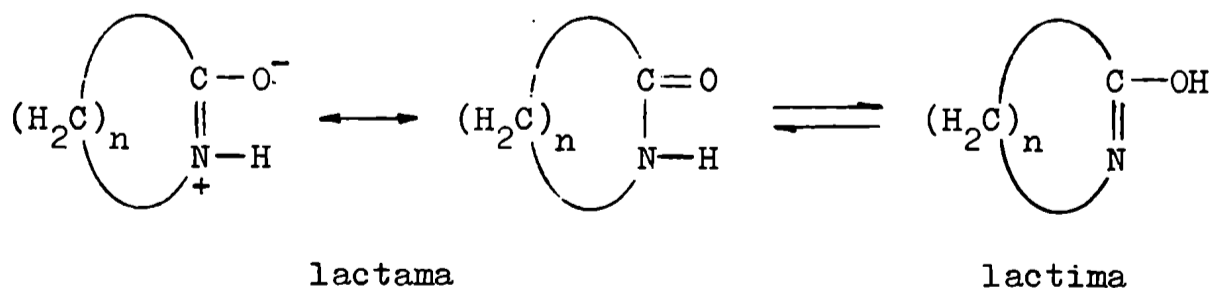
INTRODUCCION.

Bajo el nombre de lactamas (76) se agrupan las amidas cíclicas de ácidos amino-carboxílicos. Este grupo general podría tratarse conjuntamente con las amidas o con los ácidos amino-carboxílicos, sino fuera porque algunas propiedades específicas de las lactamas, y algunos métodos de síntesis especiales, justifican un capítulo exclusivo.

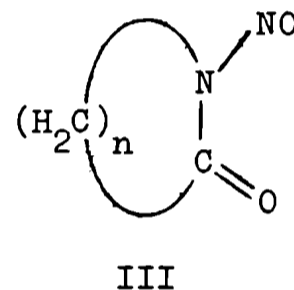
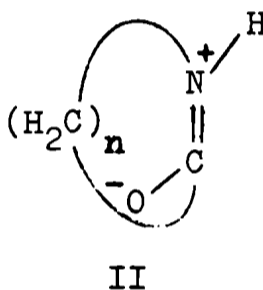
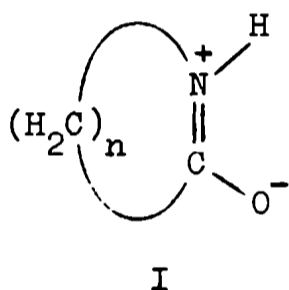
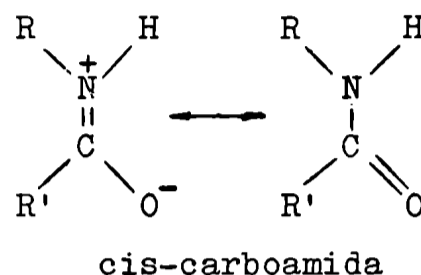
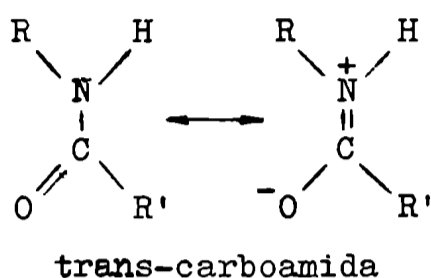
Las lactamas presentan estructura similar a las polimetiléniminas. Pueden por consiguiente considerarse por un lado como amidas cíclicas y, por el otro, como derivados 2-oxygenados de polimetiléniminas.



El comportamiento de las lactamas corresponde en muchos casos con el de las amidas; así por ejemplo se encuentran posibilidades correspondientes de mesomería y tautomería:



Debido a la mesomería carboamídica, la unión C-N tiene un apreciable carácter de doble ligadura parcial y para las lactamas, al igual que en las amidas N-sustituídas, puede suponerse isomería cis-trans:



Cuando el grupo funcional amidógeno se introduce en un anillo de aproximadamente seis átomos de carbono, la lactama resultante es necesariamente una cis-amida (I;n=6) (32). Recién en anillos lactámicos mayores es posible la formación de un puente polimetilénico por sobre la configuración trans del grupo carbonilo. En la serie de lactamas homólogas, debe pasarse un punto con el aumento en el tamaño del anillo, en el cual la forma trans, favorecida, es preferida a la forma cis, forzada.

La asociación molecular, deducida de los momentos dipolares, permitió a R. Huisguen y colaboradores (32) calcular

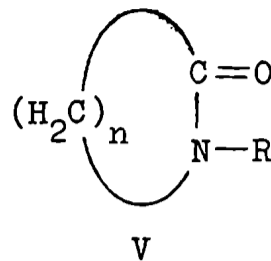
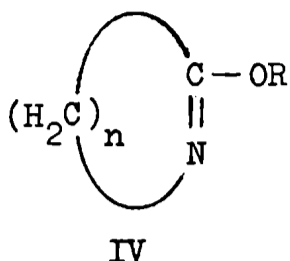


los anillos críticos del cambio de configuración. Las mediciones efectuadas, dieron un tamaño crítico de nueve átomos ( $n = 7$ ), por encima del cual las lactamas tienen configuración trans. (II).

A diferencia de las amidas monosustituídas del tipo R-NH-COR', que tienen configuración trans (49), las lactamas con  $n < 7$ , poseen configuración cis. (32) (71).

También en la serie homóloga de las N-nitroso-lactamas (III), las propiedades físicas, y en especial la cinética de la isomerización térmica a diazo-ésteres cíclicos, dieron como resultado que el cambio, de configuración cis a trans, se verifica entre los anillos de nueve y diez átomos ( $n = 7$  y 8 respectivamente) (31).

Las lactamas se enolizan con mayor facilidad que las amidas; se explicaría en base a esta propiedad que tanto el hidrógeno como el oxígeno del grupo amídico sean en estos compuestos más reactivos que en las amidas de cadena abierta. Así, la sustitución del hidrógeno unido al oxígeno, en la forma " lactima ", (7) por un resto alquilo o acilo, da lugar a la formación de los éteres lactímicos (IV) y la sustitución de hidrógeno unido al nitrógeno, conduce a las lactamas N-sustituídas (V). Además pueden obtenerse con relativa facilidad y en forma pura, sales metálicas de las lactamas.



### Protonación de amidas.

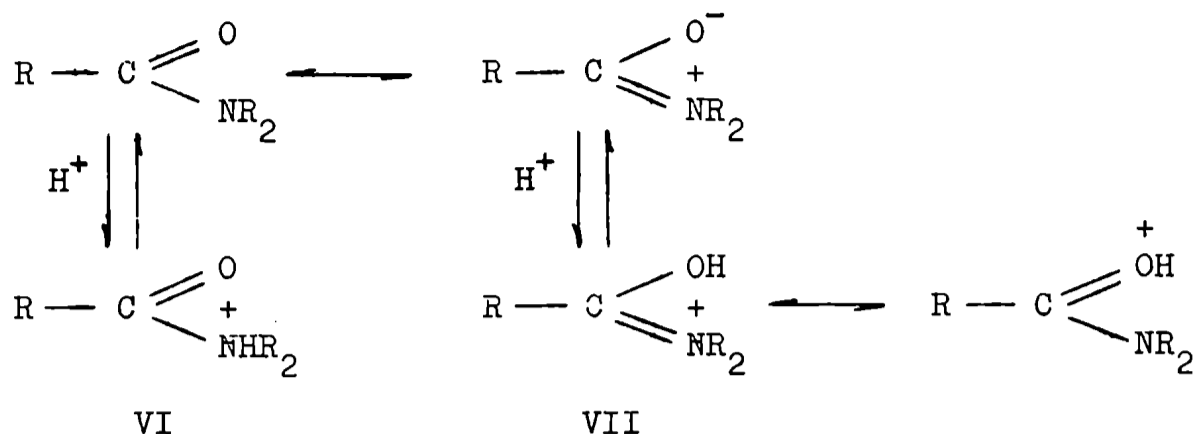
Las amidas pueden ser consideradas como aminas cuya basicidad ha sido reducida drásticamente por la proximidad de un grupo carbonilo (1). Sin embargo, aún así, la acetamida debería ser unas mil veces más básica de lo que es (38), porque no ha sido considerado el importante factor de la resonancia en la molécula y en su ácido conjugado.

El papel de la resonancia está directamente relacionado con el problema de cuál de los dos átomos, el de oxígeno o el de nitrógeno, es el punto "básico" de las amidas.

En los últimos años se ha prestado considerable atención en la literatura al problema de la O-protonación o N-protonación de las amidas, sin que hasta el presente se haya llegado a una conclusión definitiva.

Los principales argumentos a favor y en contra de cada una de las posibilidades fueron presentados y discutidos por Katritzky y Jones (34) y por Edward y colaboradores(16)

La justificación usual para considerar la O-protonación es que las amidas tienen fórmulas mesoméricas del tipo:



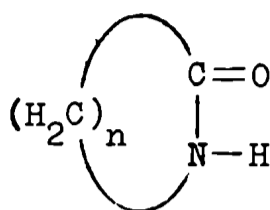
y de que la coordinación del protón puede ocurrir sobre el átomo que lleva la carga negativa parcial.

Su adición sobre el átomo de nitrógeno trae como consecuencia la pérdida de la mesomería amídica (VI) mientras que la fijación sobre el oxígeno da la estructura (VII) capaz a su vez de interacciones mesoméricas.

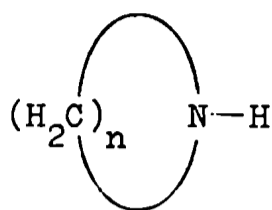
Los investigadores que apoyan la N-protonación han negado la existencia de mesomería en las amidas (64) o han argumentado que la estabilización mesomérica no sería lo suficientemente importante como para contrarrestar la mayor basicidad inherente del nitrógeno sobre el oxígeno.

Huisgen y colaboradores (29), presentaron evidencias que indicarían el predominio de la O-protonación en las amidas. En estos compuestos los N-sustituyentes tienen un efecto menor sobre la basicidad que en el caso de las correspondientes aminas, lo cual implica que en las amidas el centro básico está más alejado del N-sustituyente que en las aminas. Además, la acidez de las lactamas, medida por los valores de  $pK_a$ , demuestra una variación con el tamaño del

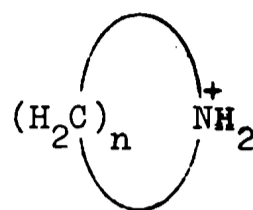
anillo, completamente diferente de la observada para las correspondientes iminas.



lactama

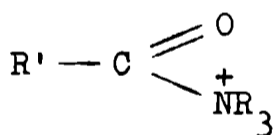


imina

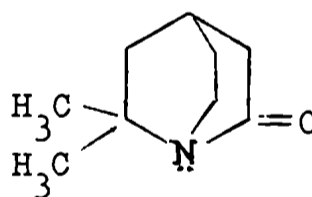


La variación en las iminas se explica postulando simplemente la acumulación adicional de un hidrógeno en el anillo del catión correspondiente. Esta tensión extra no se introduce en las lactamas, lo cual indica que ellas sufren O-protonación (30).

Klages y Zange (36) prepararon sales del tipo (VIII) y mostraron que eran inestables, rápidamente hidrolizables y agentes fuertemente acilantes.



VIII



IX

La hidrólisis ácida de amidas, según estos autores procede a través de iones del tipo (VI), y el hecho de que esta hidrólisis es relativamente lenta, fue tomada como indicio de que el mayor componente de la amida protonada era la forma O-protonada.

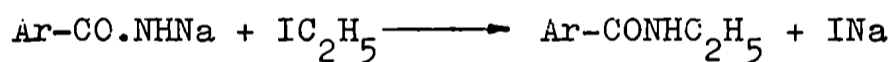
Existe un ejemplo interesante de una amida que sufre protonación sobre el átomo de nitrógeno y los resultados son tan diferentes de aquellos obtenidos para otras amidas, que proporcionan una fuerte evidencia en favor de la O-protonación. El par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno puente en la lactama bicíclica (IX), preparada por Pracejus (53), está en un orbital casi perpendicular a los orbitales p del grupo carbonilo, de modo que está así elimiminada la posibilidad de estabilización por resonancia.

La elevada basicidad de este compuesto (  $pK_a = 5.3$  ) comparada con la de las amidas normales (  $pK_a = 0$  ), indica que la mesomería es realmente un factor importante. La amida (IX), que forma un catión por N-protonación, se hidroliza muy rápidamente, y esto nuevamente indicaría que las amidas normales están predominantemente O-protonadas.

Síntesis de lactamas N-sustituídas.

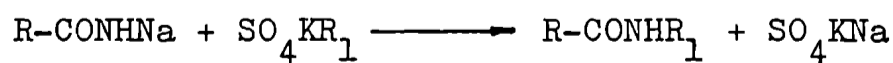
Existen en la literatura numerosos ejemplos para la preparación de amidas N,N-disustituídas, por alquilación de la sal alcalina de la amida, o sulfonamida, N-sustituída apropiada (26) (68). La sal generalmente se prepara por reacción de la amida N-sustituída con sodio metálico (26)(68) (33) o con soluciones alcohólicas o acuosas alcalinas, como en el caso de las sulfonamidas (28) (55) (50) y algunas formanilidas (52).

Titherley (70), en un trabajo publicado en 1897, llamó la atención sobre el comportamiento de la N-sodio acetamida y otras sodamidas, con haluros de alquilo, mostrando que la reacción se producía a veces en forma anómala. En general, los sodio derivados de amidas aromáticas, bajo condiciones apropiadas, presentan condensaciones simples del tipo:



En cambio las sodamidas alifáticas dan muy malos rendimientos ( o ninguno) de productos de condensación simple.

Titherley señaló un método muy conveniente para reemplazar el átomo de sodio por grupos alquilo, en el calentamiento de la sodamida con el sulfato de alquil-potasio correspondiente.

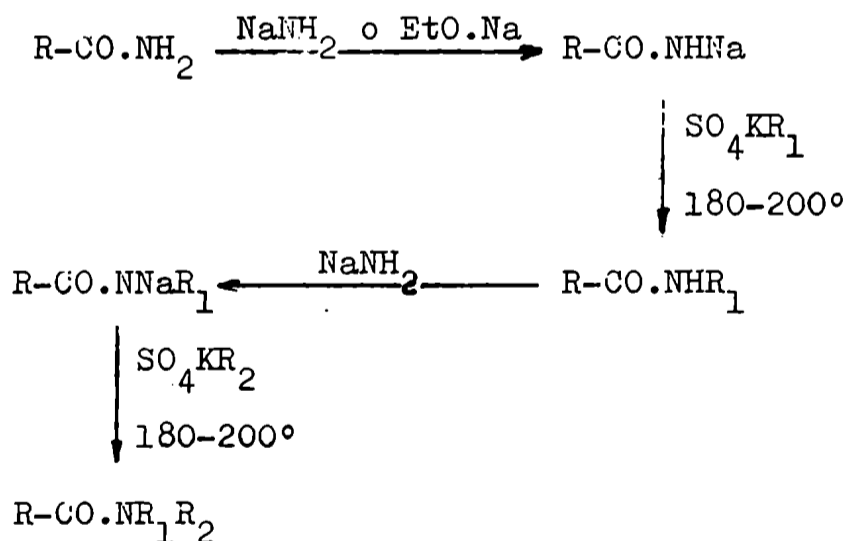


El método fue usado por este autor para la preparación de mono y dialquil acetamidas y benzamidas. Los sodio derivados de monoalquil amidas  $R\text{-CONNaR}_1$ , fueron obtenidos por acción del amiduro de sodio.



Los resultados fueron satisfactorios, y la reacción constituye la base de un método general de síntesis que presenta la ventaja de ser un medio directo de introducción de cualquier grupo alquilo en el amidógeno, dando primero el derivado de monosustitución y luego, en un segundo paso, derivados disustituídos.

Esquemáticamente el método propuesto por Titherley sería así:

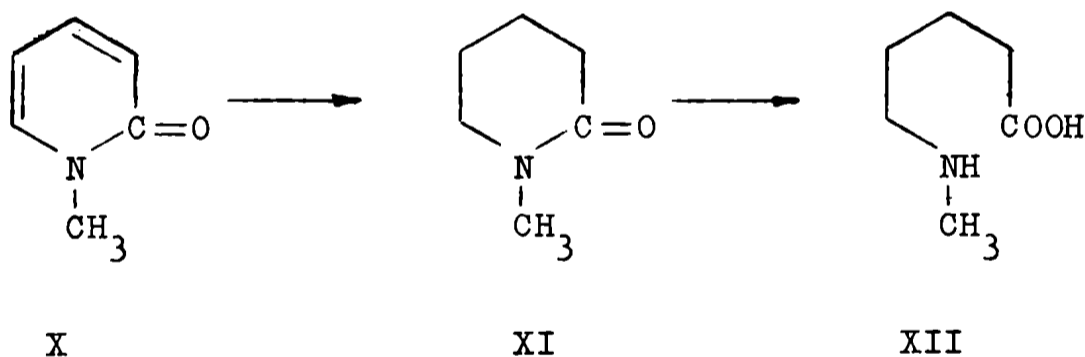


El sulfato de alquil potasio fue preparado a partir del respectivo alcohol por los métodos usuales; es importan

te cuidar al emplearlo, de que se encuentre perfectamente anhidro.

En 1921, Ruzicka (59) describió las reacciones para la preparación de compuestos similares a la quinina, en las cuales las materias primas empleadas fueron monoalquil derivados de ácidos  $\delta$ - y  $\xi$ -amino-carboxílicos.

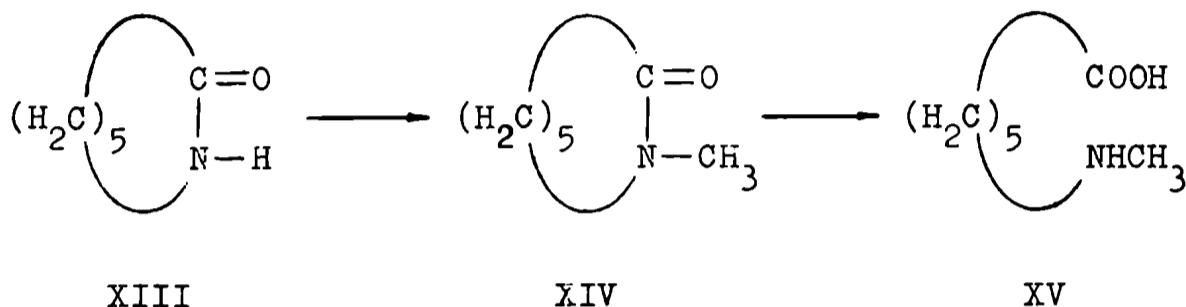
El ácido  $\delta$ -metilamino valeriánico (XII) fue obtenido por Fischer y Bergmann (19) por metilación del ácido p-toluensulfo- $\delta$ -amino valeriánico con yoduro de metilo en solución alcalina. Tratando de encontrar un método más simple, Ruzicka señaló que se puede obtener la lactama del ácido  $\delta$ -metilamino valeriánico; es decir la N-metil- $\alpha$ -piperidona (XI), por reducción catalítica de la N-metil- $\alpha$ -piridona (X).



Para la obtención del ácido  $\xi$ -metilamino caproico (XV) no se puede aplicar el método anterior (59). El compuesto, fue preparado por Thomas y Goerne (71) por metilación del ácido p-toluensulfo- $\xi$ -amino caproico con sulfato de dimetilo, obteniendo un producto de punto de fusión 132°. Ruzicka



propuso una síntesis más simple a partir de la  $\epsilon$ -caprolactama (XIII) por tratamiento con sodio y sulfato de dimetilo y una posterior hidrólisis con ácido clorhídrico de la N-metil- $\epsilon$ -caprolactama (XIV) formada. Obtuvo el ácido de punto de fusión 130-131°.



Sin embargo, Lukes y Smoleck (45) señalaron que la hidrólisis por ellos efectuada con ácido sulfúrico 10 % conducía al ácido N-metil- $\epsilon$ -amino caproico, de punto de fusión 66°.

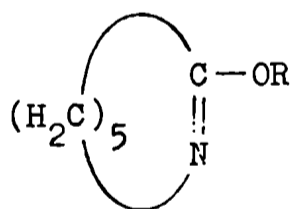
Estas discrepancias fueron definitivamente aclaradas por los trabajos de Benson y Cairns (7), quienes demostraron, repitiendo el trabajo de Lukes y Smoleck, que el producto de la hidrólisis ácida de la N-metil- $\epsilon$ -caprolactama, es el dihidrato del ácido N-metil- $\epsilon$ -aminocaproico de punto de fusión 66-67° ( comprobado por análisis, deshidratación, y recondensación para dar N-metil- $\epsilon$ - caprolactama ). El producto resultante de la deshidratación del dihidrato era un polvo amorfo y fundía a 129-131°.

El hecho de que los datos analíticos dados por Lukes y Smoleck fueran correctos para el aminoácido libre, y no pa

ra el dihidrato, indicaría que probablemente en la muestra de ellos el agua de hidratación se perdió durante el secado para análisis no observándose, de esta forma, el cambio en el punto de fusión que acompaña a la deshidratación.

Como se ha mencionado, Ruzicka preparó la N-metil- $\xi$ -caprolactama ( punto de ebullición 104-106° / 11 mm; 120° / 25 mm ) por reacción de la N-sodio-caprolactama con sulfato de dimetilo. Por otra parte, Procháska (54) sostiene que la N-metil- $\xi$ -caprolactama puede prepararse por acción directa del sulfato de dimetilo sobre la  $\xi$ -caprolactama, obteniéndose como único producto.

Benson y Cairns aislaron dos productos resultantes de la acción del sulfato de dimetilo sobre la  $\xi$ -caprolactama. Trabajando con iguales concentraciones molares, en solución bencénica, se obtiene el O-alkiliminoéter (XVI, XVII):

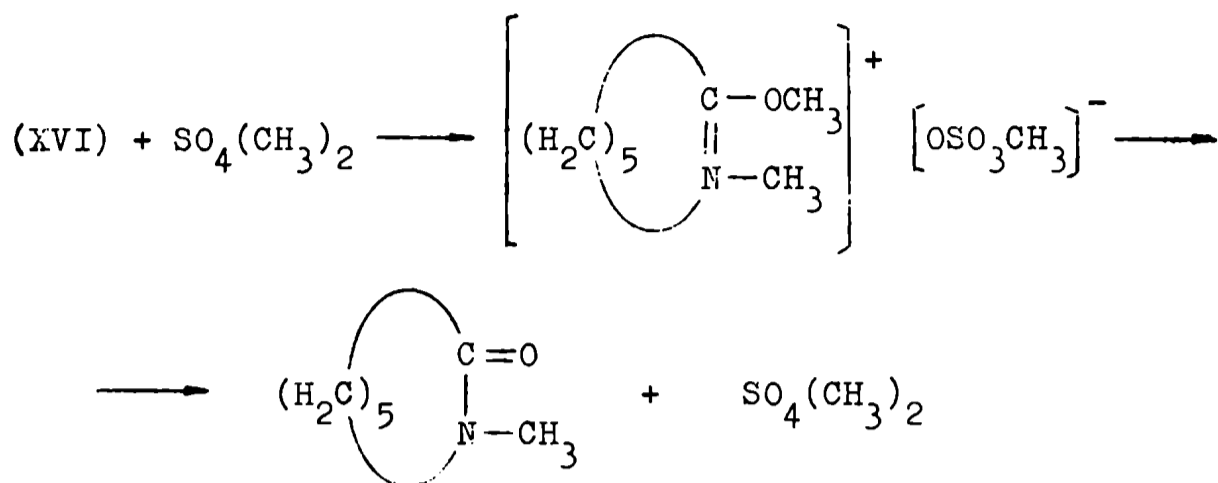


XVI ; R = CH<sub>3</sub> : O-metilcaprolactima

XVII; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>: O- etilcaprolactima

Tratando la O-metilcaprolactima en solución bencénica con 0,1 mol equivalente de sulfato de dimetilo se produce la conversión a N-metil- $\xi$ -caprolactama con 80 % de rendimiento. Por otra parte, la acción directa de un exceso de sulfato de dimetilo ( 0,32 mol de exceso ) conduce al N-me-

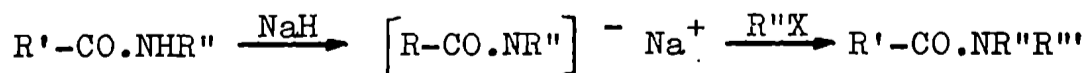
til derivado con un 70 % de rendimiento.



Análogo resultado obtuvieron para el caso de la O-etil- $\epsilon$ -caprolactima (XVII). Finalmente, observaron que por calentamiento tanto (XVI) como (XVII) se trasponen al correspondiente N-alkil derivado de una manera similar a la observada para los imino-éteres de cadena abierta (13).

Fones (20) desarrolló un método para la preparación de amidas N,N-disustituídas por alquilación de la sal de sodio de la amida N-sustituída. El uso de sodio para la preparación de la sal de la amida, ofrece como ventaja que la reacción pueda llevarse a cabo en solventes no acuosos. Fones empleó el hidruro de sodio, que presenta la ventaja del sodio y al mismo tiempo es más fácil y sencillo de manejar.

Para R' y R'' metilos y R''' arilos, en la ecuación general:



Fones obtuvo rendimientos del 70 - 89%. Estudió además el efecto del cambio en R'' sobre el rendimiento de la reacción, tomando la acetanilida como material de partida. Para R''', grupo alquilo primario o secundario, o grupo allo, los rendimientos eran 79 %, 73 % y 53 % respectivamente. Con el bromuro de ter-butilo, no obtuvo la amida esperada. Esta disminución de los rendimientos al usar un alquil derivado secundario y terciario en lugar de primario, es de esperar pues está de acuerdo con un efecto similar, bien conocido, en la síntesis de Gabriel (21) (63).

En dos casos estudiados en los que R'' fueron los grupos alquilos, metilo y n-butilo, en lugar de arilos, el rendimiento en N,N-dialquil amida fue muy poco menor, 69 % y 73 % respectivamente. Los agentes alquilantes usados en cada caso fueron el yoduro de metilo y el bromuro de n-butilo

Marvel y Moyer (48) desarrollaron un método general para la N-alquilación de  $\xi$ -caprolactama y lo emplearon para preparar los N-n-butil, N-n-hexil y N-n-undecenil derivados. Dos variantes que se diferencian en la forma de preparar la N-sodio- $\xi$ -caprolactama fueron descritas por estos autores. La primera, es una aplicación del método de Fones (20) consistente en la obtención de la sodio caprolactama por tratamiento en xileno seco de la  $\xi$ -caprolactama con hidruro de sodio; el otro método comprende el uso de sodio fínamente dividido en lugar del hidruro. En los dos casos el agente

alquilante es el bromuro de alquilo correspondiente.

En resumen, la sal de sodio de la  $\xi$ -caprolactama puede sintetizarse:

- a) Por fusión con sodio (60)
- b) Con sodio metálico, en un solvente inerte (59) (26)(68) (33).
- c) Con hidróxido de sodio sólido a 120°. (23)
- d) Con sodamida en amoníaco líquido. (60) (25)
- e) Con alcóxidos de sodio (metanolato, (75); etanolato, (61); propanolato, (60) e isopropanolato, (12).)

En el presente trabajo se preparó la sal de sodio de la  $\xi$ -caprolactama por tres métodos:

- i) con sodio metálico (suspensión en tolueno o en xileno)
- ii) sodamida en tolueno
- iii) sodio metálico disuelto en amoníaco líquido.

La alquilación de la N-sodio- $\xi$ -caprolactama se efectuó por medio del haluro de alquilo correspondiente (yoduro de metilo; bromuros de etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y sec-butilo). Así se sintetizaron los siguientes derivados: N-metil; N-etil; N-propil; N-n-butil y N-sec-butil- $\xi$ -caprolactama.

Se realizó también la síntesis de la N-metil- $\xi$ -caprolactama por el método indicado por Benson y Cairns (7) con un rendimiento similar al señalado por los autores (70 %).

El empleo del amiduro de sodio en amoníaco líquido an-

hidro, preparado disolviendo la cantidad correspondiente de sodio metálico, se reveló como el mejor método para la preparación de la N-sodio- $\xi$ -caprolactama. También fue adecuado el empleo de la suspensión de amiduro de sodio en tolueno.

Usando sodio finamente dividido y suspendido en tolueno o xileno, siempre quedó  $\xi$ -caprolactama sin reaccionar.

Los rendimientos obtenidos por nosotros, figuran en la Tabla No. 1 y están de acuerdo a lo mencionado anteriormente respecto a su disminución según la estructura de los restos alquilo.

En algunas experiencias se probó el efecto del agregado de dimetilformamida sobre el rendimiento de la reacción y sobre el tiempo de calentamiento. Estas experiencias fueron realizadas luego de consultar un resumen de Kittila(35) sobre aplicaciones catalíticas y sintéticas de la dimetilformamida y dimetilacetamida en reacciones que pueden considerarse similares a las estudiadas en el presente trabajo.

Sheehan y Bolhofer (62) comunicaron uno de los primeros ejemplos en los que se emplea la dimetilformamida en la síntesis de Gabriel.

La reacción comprende el calentamiento de la ftalimida potásica y un haluro orgánico en presencia de dimetilformamida.

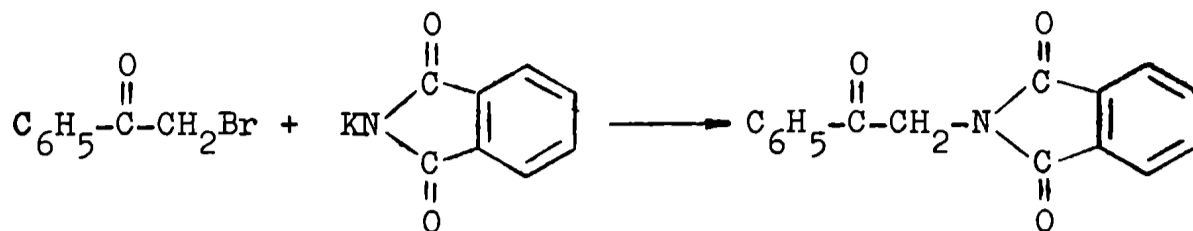
Dos ejemplos son ilustrativos de este método:

TABLA N° 1

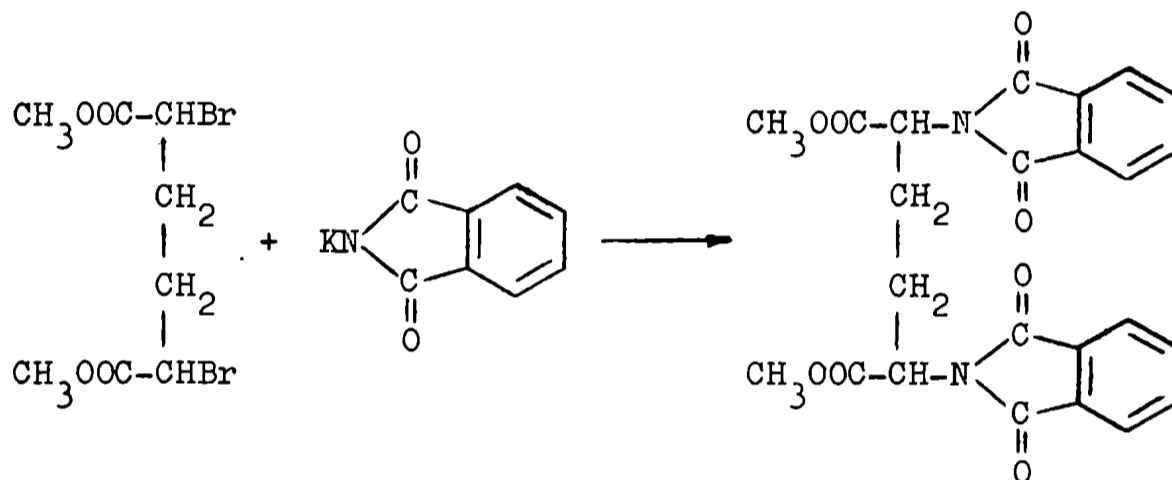
Síntesis de N-alkil-ε-caprolactamas.

R	P.ebullic. °C	Presión mm/Hg	Solvente empleado	Horas de reflujo.	Rend. %	A N A L I S I S.					
						Calculado			Encontrado		
						%C	%H	%N	%C	%H	%N
metilo	101-102	10	tolueno	20	69	66.10	10.30	11.01	66.06	10.46	10.72
etilo	96-97	6.5	tolueno	20	90	68.05	10.70	9.91	68.32	10.79	10.03
n-propilo	104-105	6	tolueno	20	73	69.63	11.04	9.02	69.51	10.97	9.03
n-butilo	139-140	15	tolueno	20	80	70.96	11.31	8.28	70.91	11.44	8.15
iso-propilo	112-112.5	11	tolueno	20	48	69.63	11.04	9.02	69.56	11.11	9.22
sec-butilo	105.5-106	6	xileno	20	48	70.96	11.31	8.28	70.97	11.48	8.29

a)

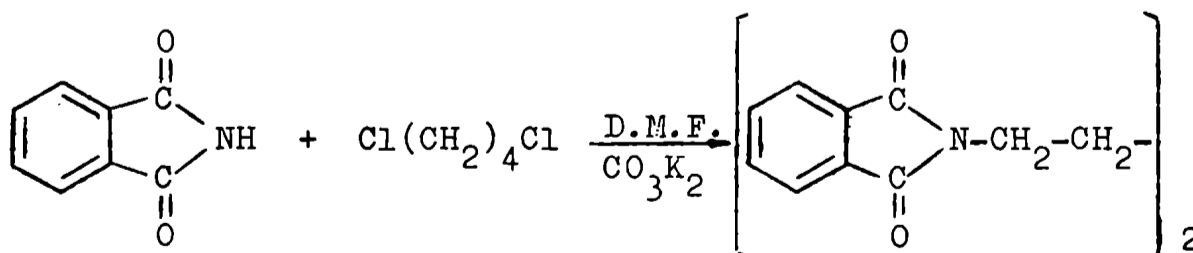


b)



En ambos casos mediante el uso de este solvente, se obtuvieron rendimientos del 90 %, en vez del 54 % y 31 % que son, respectivamente, los obtenidos sin su empleo.

También en la reacción de la ftalimida con el 1,4-diclorobutano (72) el uso de la dimetilformamida casi duplicó el rendimiento con respecto a los obtenidos en otros solventes.





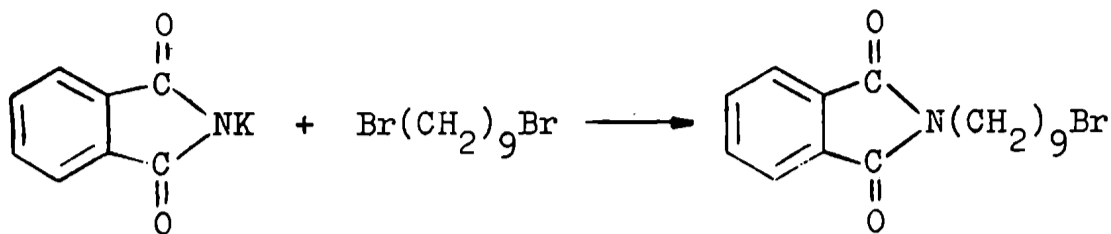
El diftaloimidobutano, empleado en la preparación de la putrescina, fue obtenido con un rendimiento del 88 %. Usando otros solventes, los rendimientos fueron: en alcohol bencílico, 47 %; en etilenglicol, 51 % y en xileno, 22%.

En estas reacciones de ftalimidas, el papel de la dimetilformamida no es fácilmente comprensible, ya que resulta difícil hacer comparaciones entre sistemas de solventes como, por ejemplo, el xileno y la dimetilformamida.

La ftalimida potásica es soluble en dimetilformamida, y su comportamiento en las nuevas reacciones desarrolladas, ha sido explicado sobre esa base. Cualquier efecto catalítico sería oscurecido por el hecho de que el solvente es también el catalizador.

Sin embargo Donahoe y colaboradores (14), ofrecen pruebas de que el efecto de la dimetilformamida es catalítico en reacciones del tipo anterior. El uso de pequeñas cantidades de dimetilformamida (5 %) en la preparación de la N-( $\omega$ -bromoalquil)-ftalimida, disminuye el tiempo y la temperatura normalmente empleados en la síntesis de Gabriel sin incrementar los rendimientos.

Por ejemplo, en presencia de dimetilformamida, la ftalimida potásica y el 1,9-dibromononano, calentados a 160° durante una hora y media, dan un rendimiento de 78% de la N-( $\omega$ -bromononil)-ftalimida.



Estos resultados corresponden a una reacción conexas a la por nosotros estudiada. En consecuencia se decidió probar el efecto del agregado al medio de reacción (N-sodio- $\epsilon$ -caprolactama en tolueno) de 15 % de dimetilformamida. Se disminuyó el tiempo de calentamiento a la mitad (10 horas), y se mantuvo igual temperatura en la preparación de la N-propil- $\epsilon$ -caprolactama (ebullición a reflujo). Se obtuvo el producto con un rendimiento de 50 %. Repetida la misma preparación pero trabajando en las condiciones generales descritas en la parte experimental, se obtuvo la N-propil- $\epsilon$ -caprolactama con un 70 % de rendimiento, similar al que resulta sin el agregado de la dimetilformamida (ver Tabla No. 1).

Por lo tanto, el agregado de dimetilformamida parece no ejercer efecto sobre la reacción, aunque sería necesario un estudio más completo para poder afirmarlo definitivamente.

PARTE EXPERIMENTAL.

Preparación de reactivos y solventes.

Benceno: Se usó benceno de síntesis, libre de tiofeno, secado y destilado sobre sodio; punto de ebullición: 80-81°.

Tolueno: Se empleó tolueno sintético, destilado sobre sodio; punto de ebullición: 110-111°.

Xileno: El producto de síntesis se purificó en análoga forma que el benceno y tolueno; punto de ebullición: 140-141°.

ε-caprolactama: Se usó el producto Theodor Schuchardt recristalizado de benceno; punto de fusión: 69-69.5°.

Metanol: Se preparó a partir del producto comercial destilado y tratado luego según el método de Lund y Bjerrum (44); punto de ebullición: 64-64.5°.

Etilendiamina: El producto Eastman Kodak etiqueta blanca, fue tratado por una técnica basada en la descrita por Bromley y Luder (8). La etiléndiamina se dejó varios días sobre hidróxido de sodio y óxido de bario; luego dos días sobre cintas de sodio y finalmente se fraccionó en columna, trabajando en corriente de nitrógeno libre de anhídrido carbónico. Se recogió la fracción de punto de ebullición 116-116.5°.

Dietilenglicoldimetileter ("diglima"): La droga Theodor Schuchardt se destiló sobre sodio; punto de ebullición: 160.5-161°.

Dimetilformamida: Se usó, sin ninguna purificación adicional, la droga Theodor Schuchardt para análisis, manteniéndose sobre óxido de bario y filtrando instantes antes de su empleo.

Acido sulfúrico: Se utilizó el producto Merck para análisis (96 - 98 %,  $d = 1.84$ ).

Sulfato de dimetilo: Se usó la droga Eastman Kodak, destilada a presión reducida recogiendo la fracción que pasó a 108-110° (a 40 mm / Hg aproximadamente). Se la mantuvo luego sobre carbonato de potasio anhidro.

Sodamida: Se empleó la droga Theodor Schuchardt (suspensión en tolueno o en xileno, al 50 %).

Solución de formaldehido (estabilizada con metanol) 36-38 %: Se usó el producto Atanor para análisis.

#### Síntesis de la N-sodio- $\epsilon$ -caprolactama.

Método I: En un balón de 500 ml provisto de agitador, ampolla de decantación y condensador a reflujo, se colocaron 150 ml de solvente anhidro (tolueno o xileno) agregándose 2.53 g de sodio metálico (0.11 at. g). Se agitó a ebullición hasta obtener una fina suspensión del metal y luego de enfriar a temperatura ambiente con agitación continuada se incorporaron desde la ampolla de decantación, 11.32 g (0.1 mol) de  $\epsilon$ -caprolactama disueltos en el volumen necesario del solvente anhidro (100 ml. aproximadamente). Se prosiguió la -

agitación calentando a reflujo hasta formación del sodio derivado (de 4 a 6 horas).

Se probó también la agitación en frío durante 10 - 12 horas. Como los rendimientos en N-alkil derivado fueron prácticamente los mismos, se prefirió el primer procedimiento dejando luego enfriar lentamente y con agitación continuada.

Método II: El método es similar al anterior empleándose, según el caso, amiduro de sodio en una suspensión al 50 % en tolueno o xileno.

A 4.7 g de la suspensión de sodamida (equivalentes a 0.06 at. g de sodio) en 150 ml del solvente seco, se agregaron lentamente y con agitación 5.66 g (0.05 mol) de  $\xi$ -caprolactama disueltos en el solvente empleado (tolueno o xileno). Al poco tiempo de completar el agregado de la  $\xi$ -caprolactama, se observó la formación de la masa gelatinosa del N-sodio derivado.

Se prosiguió la agitación y el calentamiento a reflujo por unas tres horas más, haciéndose circular ocasionalmente una corriente de nitrógeno para eliminar el resto del amoníaco producido en la reacción. Se dejó enfriar lentamente con continua agitación.

Método III: Se empleó amoníaco líquido como solvente para la preparación del sodio derivado de la  $\xi$ -caprolactama.

El equipo, convenientemente adaptado, fue el ya descrito en el método I. Se lo mantuvo en un baño de anhídrido carbónico sólido y metanol haciéndole llegar amoníaco gaseoso previamente pasado por dos torres de secado que contenían hidróxido de potasio en perlas.

Cuando se condensaron aproximadamente 150 ml de amoníaco, se agregó con agitación continua, 1.3 g de sodio metálico, lo cual representó un pequeño exceso incorporado con el fin de asegurar la reacción de toda la  $\epsilon$ -caprolactama. Se continuó la agitación durante una hora, hasta disolución completa del sodio, observándose un color azul intenso característico. A continuación, siempre agitando, se agregaron 5.66 g. de  $\epsilon$ -caprolactama (0.05 mol), continuándose la agitación hasta que se obtuvo una masa blanca. Se retiró el baño frigorífico y desde la ampolla lateral se añadieron lentamente 100 ml de solvente seco (tolueno o xileno). Luego de suspender la agitación y dejar hasta el día siguiente, se agregaron 100 ml más del solvente y calentó a reflujo para eliminar el resto de amoníaco (se hizo circular nitrógeno para facilitar la operación). Se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación continuada.

#### Preparación de las N-alkil- $\epsilon$ -caprolactamas.

Una vez obtenido el N-sodio derivado, se añadió lentamente, en frío y con agitación el haluro de alquilo (disuel

to en 50 ml del solvente seco) en ligero exceso (10 %) al correspondiente estequiométricamente. Una vez que se completó este agregado, se calentó a reflujo hasta formación de una fina suspensión blanca del haluro de sodio correspondiente (los tiempos de calentamiento y solvente empleado han sido indicados para cada caso en la Tabla No. 1). Se dejó enfriar, filtró (o centrifugó) el halogenuro de sodio formado, lavó tres veces con pequeñas porciones del solvente que se unieron al líquido separado y se evaporó el solvente a presión reducida.

El residuo se destiló al vacío por columna Vigreux. Todos los productos fueron destilados dos veces más antes de su uso. Los resultados obtenidos están reunidos en la Tabla No. 1.

Los haluros de alquilo empleados en estas síntesis (yoduro de metilo; bromuros de etilo, propilo, n-butilo, isopropilo y sec-butilo), se prepararon siguiendo las técnicas comunes (74).

La N-metil- $\epsilon$ -caprolactama se preparó también por el método empleado por Benson y Cairns (7), pero partiendo de 0.1 mol de  $\epsilon$ -caprolactama. Se obtuvieron 8.61 g. de N-metil- $\epsilon$ -caprolactama que destilaron entre 100-103° / 10 mm., y que corresponden a 68 % de rendimiento.

Preparación del ácido  $\epsilon$ -aminocaproico.

Su síntesis se efectuó por hidrólisis de la  $\xi$ -capro - lactama con solución de ácido clorhídrico, trabajando com una quinta parte de las cantidades indicadas por Eck (15). Se obtuvo un producto que recristalizado de alcohol absoluto - éter, fundió a 200-201°.

#### Mediciones cinéticas.

Se empleó la técnica de "tubos cerrados", complementada con la titulación del aminoácido formado por el método de Sørensen y en medio no acuoso.

Las técnicas potenciométricas y espectrofotométricas no resultaron adecuadas. Las primeras no permitieron observar saltos netos en el punto de neutralización, mientras que en las mediciones espectrofotométricas realizadas en la zona de los 215-224  $m\mu$  se obtenían con el espectrofotómetro disponible, valores erráticos en la determinación de la absorbancia a "tiempo infinito",  $A_{\infty}$ , luego de diez o más vidas medias de la reacción.

Técnica de tubos cerrados: En tubos pyrex se colocó un volumen determinado (3.5 o 4 ml. según los casos) de la solución de lactama, preparada disolviendo un peso determinado de la misma (alrededor de un gramo) y llevando a volumen en un matraz aforado de 25 ml, usando como solvente agua-ácido sulfúrico-diglima. De los solventes ensayados la diglima resultó ser el más adecuado para lograr un sistema homogé-



neo en las mediciones cinéticas de las N-etil-; N-propil- y N-n-butil- $\xi$ -caprolactama.

El estudio de la hidrólisis ácida de la  $\xi$ -caprolactama y de sus N-n-alquil derivados se efectuó empleando una solución de ácido sulfúrico 2N - diglima 20 % (en volumen). Además, como puede observarse en la Tabla No. 2, se hicieron mediciones variando la proporción de diglima ( 1%, 5 %, 30 %, 40 % y 70 %), para la misma concentración del ácido

TABLA N° 2.

Hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama con ácido sulfúrico 2N a diferentes concentraciones de diglima (en volumen).

Temperatura (° C)	% diglima (V/V)	$10^3 k$ (min. <sup>-1</sup> )
80	0	6.3
90	0	13.1
100	0	29.7
100	1	29.9
100	5	29.6
100	20	29.1
100	30	29.5
100	40	29.7
100	70	23.6

(2N). El agregado de diglima prácticamente no influye sobre el valor de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden, hasta una concentración de por lo menos 40 % (en volumen).

Los tubos cerrados a la llama fueron colocados en termostatos regulados a  $\pm 0.1^\circ$  de la temperatura deseada, retirándoselos a diferentes intervalos. Se enfriaron exteriormente para congelar el equilibrio; se trasvasó cuantitativamente su contenido a un recipiente adecuado y neutralizó cuidadosamente con solución de hidróxido de sodio de normalidad adecuada hasta viraje de la fenolftaleína a un rosado débil. El ajuste final fue hecho con una solución de hidróxido de sodio aproximadamente 0.1 N.

Titulación en medio no acuoso: El producto de la neutralización con hidróxido de sodio, colocado en un vaso de borde superior esmerilado, se llevó a sequedad en baño de agua. Al residuo resultante se agregaron 50 ml de etilendiamina (evitando el contacto con el aire, ya que la etilendiamina se carbonata rápidamente). Este solvente se neutralizó previamente con solución de metilato de sodio en benceno-metanol, usando azo-violeta ( 4-[p-nitrofenil-azo]-resorcinol) como indicador, y hasta viraje del mismo a un color azul. Se adaptó al vaso una tapa con un orificio central que da paso a la bureta y se agitó con agitador magnético hasta lograr la disolución del aminoácido formado en la hidrólisis (queda

sin disolver el sulfato de sodio en forma de fina suspensión que no interfiere en la titulación). La solución toma un color rosado y con el agregado del metilato de sodio en benceno-metanol, el indicador pasando por un color violáceo, vira a un azul claro bien neto .

El control de este método se efectuó titulando en las condiciones descriptas, una cantidad conocida de ácido  $\xi$ -aminocaproico (punto de fusión 200-201°), obteniéndose resultados satisfactorios.

La preparación y contraste de la solución 0.1 N de metilato de sodio en benceno-metanol, usada para la determinación del aminoácido formado, se efectuó siguiendo las indicaciones dadas por Beckett y Tinley (2). La solución del indicador (azo-violeta) se preparó también de acuerdo a lo señalado por dichos autores.

Titulación por el método de Sörensen: Este método se aplicó para verificar los valores obtenidos por el método anterior para la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama con ácido sulfúrico 2N a 80° y 100°, y para verificar algunos datos publicados por Ogata (51a).

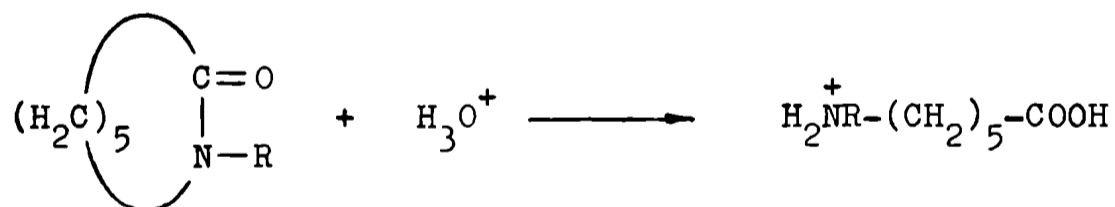
La técnica seguida fue la siguiente (65):

Ensayo en blanco: 10 ml de solución de formaldehído (36 - 38 % P/P) se diluyen con agua hasta que el volumen sea aproximadamente igual al de la solución a titular. Se agregan quince gotas de solución de fenolftaleína al 0.1 %, 5 ml

de solución de hidróxido de sodio 0.1N y se titula con solución de ácido clorhídrico de igual normalidad hasta viraje del indicador al rojo débil. Se añaden cuatro gotas más de la solución de hidróxido de sodio 0.1N.

Titulación: Luego de trasvasar cuantitativamente el contenido de cada tubo de cinética a un Erlenmeyer de 150 ml, se agregan tres gotas de fenolftaleína y se neutraliza exactamente con solución de hidróxido de sodio de concentración adecuada. Se añaden a continuación 10 ml de la solución de formaldehído, doce gotas más de fenolftaleína y luego un exceso de hidróxido de sodio 0.1N. Se titula por retorno con solución de ácido clorhídrico 0.1N hasta color rosado débil, y luego se añade hidróxido de sodio 0.1N hasta que el color sea igual al del ensayo en blanco.

Para la reacción:



se calculó la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden, teniendo como base la ecuación:

$$\frac{dx}{dt} = k (a-x)$$

que integrada resulta:

$$k_{\Psi} = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{(a-x)}$$

donde "a" es la concentración molar inicial de lactama y "x" la concentración de aminoácido formado al tiempo "t".

Como ejemplo de las experiencias realizadas, se transcriben las siguientes:

Experiencia N° 40. Técnica de Tubos cerrados. Titulación por el método de Sørensen. Hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama con ácido sulfúrico 2N a 100°.

$$a = 0.3877 \text{ moles/l}$$

tiempo (min.)	x (moles/l)
0	0.0000
15	0.1375
30	0.2275
45	0.2825
60	0.3225
75	0.3438

$$k_{\Psi} = 29.3 \times 10^{-3} \text{ min.}^{-1}$$

Experiencia N° 35. Técnica de tubos. Titulación en medio no acuoso.

Hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama con ácido sulfúrico 2N a 100°.

$$a = 0.3806 \text{ moles/l}$$

---

tiempo (min.)	x (moles/l)
0	0.0000
15	0.1365
30	0.2253
45	0.2807
60	0.3167
75	0.3368

---

$$k_{\gamma} = 29.7 \times 10^{-3} \text{ min.}^{-1}$$

Experiencia N° 1. Técnica de tubos. Titulación en medio no acuoso. Hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama con ácido sulfúrico 2N - diglima 20 % a 100°.

$$a = 0.4440 \text{ moles/l}$$

---

tiempo (min.)	x (moles/l)
0	0.0000
10	0.113
25	0.231
40	0.304
55	0.353
70	0.386
85	0.407

---

$$k_{\gamma} = 29.1 \times 10^{-3} \text{ min.}^{-1}$$

Los resultados obtenidos en las experiencias figuran en el libro foliado de cinética N° 10, depositado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, registrados bajo los números: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 44; 45; 46.

CALCULO DE LOS PARAMETROS TERMODINAMICOS.

Cálculo de la energía de activación. La ecuación de Arrhenius presenta las formas (9):

$$k = A e^{-E/RT} \quad (i)$$

$$\log k = \log A - E / 2.303 RT$$

Para numerosas reacciones, la representación del log k en función de 1 / T es una recta. La pendiente de esta recta, E / 2.303R, se calcula por el método de los cuadrados mínimos. El valor obtenido, multiplicado 2.303R ( R = 1.987 cal/grado) da la energía de activación de Arrhenius (E).

Cálculo de la entalpía, entropía y energía libre de activación: Estudios cuidadosos han demostrado que la energía de activación de Arrhenius, no es completamente independiente de la temperatura como lo indica la ecuación (i). A fin de tener en cuenta este factor se han propuesto ecuaciones de Arrhenius modificadas. De la teoría absoluta de la velocidad de reacción, se deduce la expresión siguiente:

$$k = K T/h e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \cdot e^{\Delta S^\ddagger/R} \quad (ii)$$

que puede expresarse así:

$$\ln k = \ln (K/h) + \ln T - \Delta H^\ddagger/RT + \Delta S^\ddagger/R$$



$$d(\ln k)/dT = 1/T + \Delta H^*/RT^2 = (RT + \Delta H^*)/RT^2$$

Comparando con la forma diferencial de la ecuación de Arrhenius

$$d(\ln k)/dT = E/RT^2$$

resulta.

$$\Delta H^* = E - RT$$

De acuerdo a esta última ecuación, la (ii) puede escribirse así:

$$2.303 \log k = 2.303 \log(eK/h) + 2.303 \lg T - E/RT + \Delta S^*/R \quad (iii)$$

donde  $\underline{K}$  es la constante de Boltzman cuyo valor es de  $1.3803 \cdot 10^{-6}$  erg. grado<sup>-1</sup> . molécula<sup>-1</sup> y  $\underline{h}$  es la constante de Plank y su valor es  $6.6238 \cdot 10^{-27}$  erg. seg<sup>-1</sup> . molécula<sup>-1</sup>.

En consecuencia:

$$eK / h = 5.6645 \cdot 10^{10} \text{ grado}^{-1} \cdot \text{seg}^{-1}$$

y ordenando (iii) se tiene:

$$\Delta S^*/4.576 = \log k - 10753 - \log T + E/4.576 T$$

$\Delta S^*$  tiene unidades de: cal.grado<sup>-1</sup> . mol<sup>-1</sup>, llamadas también unidades entrópicas (u.e.). La última ecuación es válida solamente si la constante de velocidad está expresada en segun

dos, como unidad de tiempo.

Teniendo en cuenta que:

$$\Delta H^{\ddagger} = E = RT$$

se calcula la energía libre de activación, por la relación:

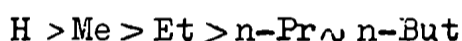
$$\Delta F^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$

ANALISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

Parámetros termodinámicos.

La Tabla N° 3, reúne los valores de la constante de velocidad de pseudo primer orden a tres temperaturas y de los respectivos parámetros termodinámicos obtenidos en la hidrólisis ácida de la  $\xi$ -caprolactama y sus N-alquil derivados de cadena normal.

Como puede observarse, los valores de la constante de velocidad de reacción ( $k_{\psi}$ ), decrecen en el orden inductivo:



Ogata (51b) señala que debido a la influencia del metilo y teniendo en cuenta que el momento dipolar de la N-metil- $\xi$ -caprolactama (4.23 D) es algo mayor que el de la  $\xi$ -caprolactama (3.88 D), la unión amida en el N-metil derivado tiene un considerable carácter iónico por la resonancia de formas como las (XVIII) y (XIX). Aumenta así la estabilidad del anillo lactámico y por lo tanto disminuye el valor de  $k_{\psi}$ :

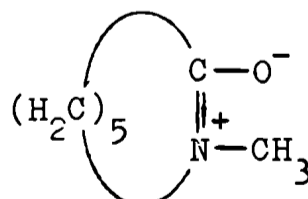
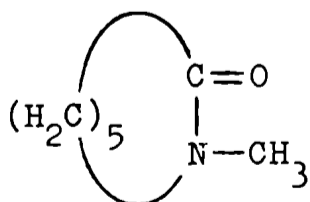


TABLA No 3

Velocidades de reacción y parámetros termodinámicos de la apertura hidrolítica del ciclo en la  $\epsilon$ -caprolactama y sus N-alquil derivados de cadena normal.

Productos.	$10^4$ k min. <sup>-1</sup> (x)		$10^7$ k <sup>-1</sup> min. (xx)	$10^6$ k <sup>-1</sup> seg. (xxx)	E	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$	$\Delta F^\ddagger$
	75°	90°	60°	corr. 90°	$\frac{\text{Kcal.}}{\text{mol}}$	$\frac{\text{Kcal.}}{\text{mol}}$	u.e	$\frac{\text{Kcal.}}{\text{mol}}$
$\epsilon$ -caprolactama	40.4	129.9	---	222.0	19.2	18.5	-24.7	27.5
N-metil- $\epsilon$ -caprolactama	1.68	6.86	5.8	11.2	22.1	21.3	-22.8	29.6
N-etil- $\epsilon$ -caprolactama	1.29	4.32	5.9	7.47	20.1	19.4	-29.0	29.9
N-n-propil- $\epsilon$ -caprolactama	1.21	3.61	5.8	6.18	18.0	17.3	-35.1	30.0
N-n-butil- $\epsilon$ -caprolactama	1.12	3.46	5.7	5.81	18.1	17.4	-35.0	30.1

(x) Valores determinados experimentalmente.

(xx) Valores calculados gráficamente a 60°.

(xxx) Valores calculados por cuadrados mínimos y expresados en seg.<sup>-1</sup> para su aplicación en el cálculo de los parámetros termodinámicos.

La disminución de la velocidad de reacción está determinada principalmente por un aumento paralelo de la entalpía y energía libre de activación del orden de las 2.5 Kcal./mol.

Esta observación está de acuerdo con el hecho de que efectos "polares" puros (39), provenientes de influencias inductivas o de resonancia de los sustituyentes afectan a la entalpía y energía libre de activación de una manera semejante, pero prácticamente no alteran la entropía de activación ( $\Delta S^\ddagger$ ).

En el caso particular del metilo, el factor más importante es su efecto inductivo positivo +I, lo que se refleja casi únicamente sobre la entalpía de activación (la variación de aproximadamente 2 u.e. frente a una diferencia de 2.5 Kcal./mol en  $\Delta H^\ddagger$ , no tiene mayor significado).

Los efectos estéricos de sustituyentes vecinos al centro de reacción, lo mismo que los efectos de "solvente", provenientes de la interacción soluto-solvente, afectan de manera compleja tanto a la entalpía como a la entropía de activación y por ende a la energía libre de activación. Sin embargo, en ciertas circunstancias se observa una compensación aproximada entre los cambios en la entalpía y entropía de activación, de modo que la influencia sobre la energía libre de activación es muy pequeña. En estos casos es aplicable el planteo de Leffler (40):

Si

$$\Delta \Delta F^\ddagger = 0$$

y 
$$\Delta \Delta F^\ddagger = \Delta \Delta H^\ddagger - T \Delta \Delta S^\ddagger$$

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

Por lo tanto, una representación lineal de la entalpía de activación en función de la entropía de activación, implica la siguiente relación:

$$\Delta H^\ddagger = \beta \Delta S^\ddagger + \text{constante}$$

Eligiendo dos puntos sobre la línea, tales como 1 y 2, se tiene:

$$\Delta H_2^\ddagger - \Delta H_1^\ddagger = \beta (\Delta S_2^\ddagger - \Delta S_1^\ddagger)$$

y de la relación:  $\Delta H^\ddagger = \Delta F^\ddagger + T \Delta S^\ddagger$ , resulta

$$\Delta H_2^\ddagger - \Delta H_1^\ddagger = T(\Delta S_2^\ddagger - \Delta S_1^\ddagger) + (\Delta F_2^\ddagger - \Delta F_1^\ddagger)$$

Por lo tanto:

$$(\Delta S_2^\ddagger - \Delta S_1^\ddagger) = T (\Delta S_2^\ddagger - \Delta S_1^\ddagger) + (\Delta F_2^\ddagger - \Delta F_1^\ddagger)$$

Es decir que si  $\Delta \Delta F^\ddagger = 0$ ,  $\beta = T$

La pendiente ( $\beta$ ) de la representación gráfica de la en talpía de activación en función de la entropía de activación, es la temperatura absoluta a la cual todas las reacciones consideradas ocurren con la misma velocidad. Esta temperatura es la llamada "temperatura isocinética".

En la hidrólisis ácida estudiada se observó una compen sación del tipo antes mencionado, para todos los sustituyen tes alquilo.

Efectivamente como puede observarse en la Tabla N° 3,

los valores de la energía libre de activación permanecen aproximadamente constantes dentro del error experimental. Esto conduce a una correlación lineal entre la entalpía y la entropía de activación, que puede interpretarse como una variación compensada de efectos inductivos y estéricos de los cuatro grupos alquilo estudiados.

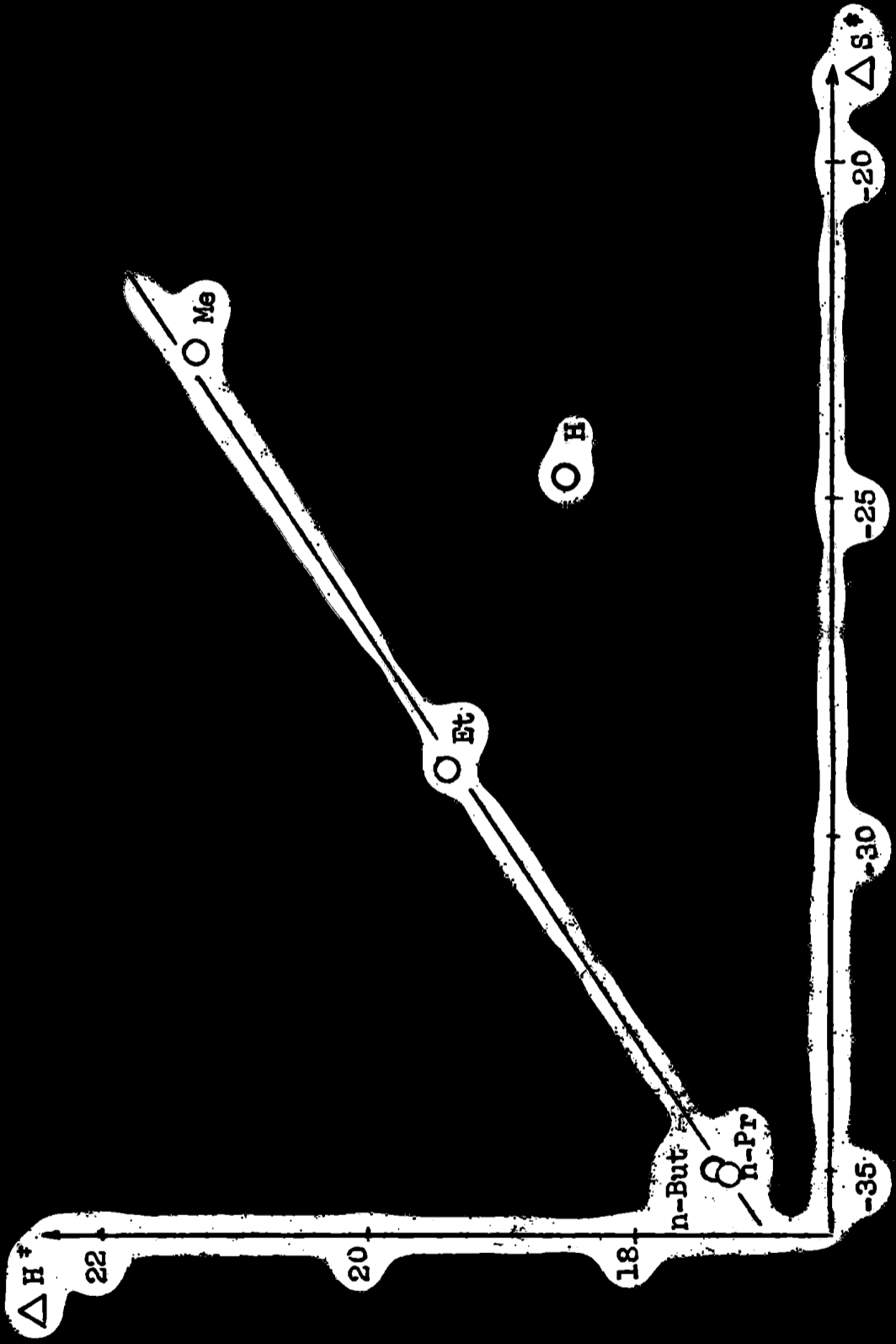
Esta variación se hace menos marcada a medida que aumenta el número de grupos metilénicos del sustituyente pudiendo observarse que entre el N-propil y el N-n-butil derivado ya no hay diferencia apreciable en los parámetros termodinámicos. Un mayor alargamiento de la cadena del sustituyente, a menos de efectos estéricos, muy probablemente no será detectado por la velocidad de reacción, por cuanto el cambio estructural introducido está ya muy alejado del centro de reacción.

La representación gráfica de la entalpía de activación en función de la entropía de activación, da en nuestro caso un valor de  $\beta$  (pendiente del Gráfico N° 1) de aproximadamente  $333^\circ\text{K} = 60^\circ\text{C}$ .

Las temperaturas de las experiencias de apertura hidrolítica del anillo lactámico ( $75^\circ$ ,  $90^\circ$  y  $100^\circ$ ), están por encima de la temperatura isocinética, lo cual ubica a las reacciones realizadas en la "región de control por la entropía de activación".

En efecto, como puede observarse en la Tabla N° 3, en

GRAFICO N° 1.





tropías cada vez más negativas determinan la disminución progresiva de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden al pasar del grupo N-metilo a N-etilo, N-n-propilo y N-n-butilo, a pesar de la pequeña disminución de la entalpía de activación. Esta importancia de la entropía de activación conduce a considerar como predominantes los factores estéricos de los grupos alquilo dentro de esta serie, siendo menos importante la variación de sus efectos polares.

En todas estas consideraciones se ha dejado de lado la  $\epsilon$ -caprolactama (R = H), por cuanto la energía libre de activación de su hidrólisis difiere considerablemente de las anteriores. El cambio en la energía libre de activación al pasar de N-H a N-CH<sub>3</sub> está determinado principalmente por una variación de la entalpía de activación, lo que refleja la ya comentada influencia polar que de acuerdo a las consideraciones de Ogata, estabilizaría el anillo lactámico.

A fin de determinar el significado físico de  $\beta$  (temperatura isocinética) se calcularon por extrapolación, aplicando la ecuación de Arrhenius  $k = A \cdot e^{-E/RT}$ , los valores de  $k_V$  a 60° para las N-n-alquilcaprolactamas estudiadas. Como puede observarse en la respectiva columna de la Tabla N° 3, la concordancia es satisfactoria pues la velocidad de reacción a esa temperatura para cualquiera de las N-n-alquilcaprolactamas es  $5.8 \pm 0.1 \cdot 10^{-7} \text{ min.}^{-1}$ .

Parámetro  $\omega$  de Bunnett.

Los valores dados por Ogata (51b) para la hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama y N-metil- $\epsilon$ -caprolactama difieren de los obtenidos en este trabajo, como puede apreciarse en la Tabla N° 4 y en el Gráfico N° 2. No se ha podido encontrar una explicación satisfactoria a esas diferencias que son fundamentalmente numéricas pues cualitativamente ambos resultados conducen a conclusiones semejantes.

TABLA N° 4.

Comparación con valores obtenidos por Ogata para la hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama con soluciones de ácido sulfúrico (Titulación por el método de Sørensen).

Temperatura (° C)	Concent. de $\text{SO}_4\text{H}_2$ (N)	$10^3 \cdot k_v$ (min. <sup>-1</sup> ) (Ogata)	$10^3 \cdot k_v$ (min. <sup>-1</sup> ) (este trabajo)
80	2.0	8.0	6.6
100	2.0	39.4	29.3
100	1.5	33.2	23.2
100	1.0	18.1	16.7

Ogata estudió la hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama hasta una concentración 2N de ácido sulfúrico, obteniendo una recta al representar las constantes de velocidad a 100° en función de las concentraciones del ácido. (Las representa-

GRAFICO N° 2.

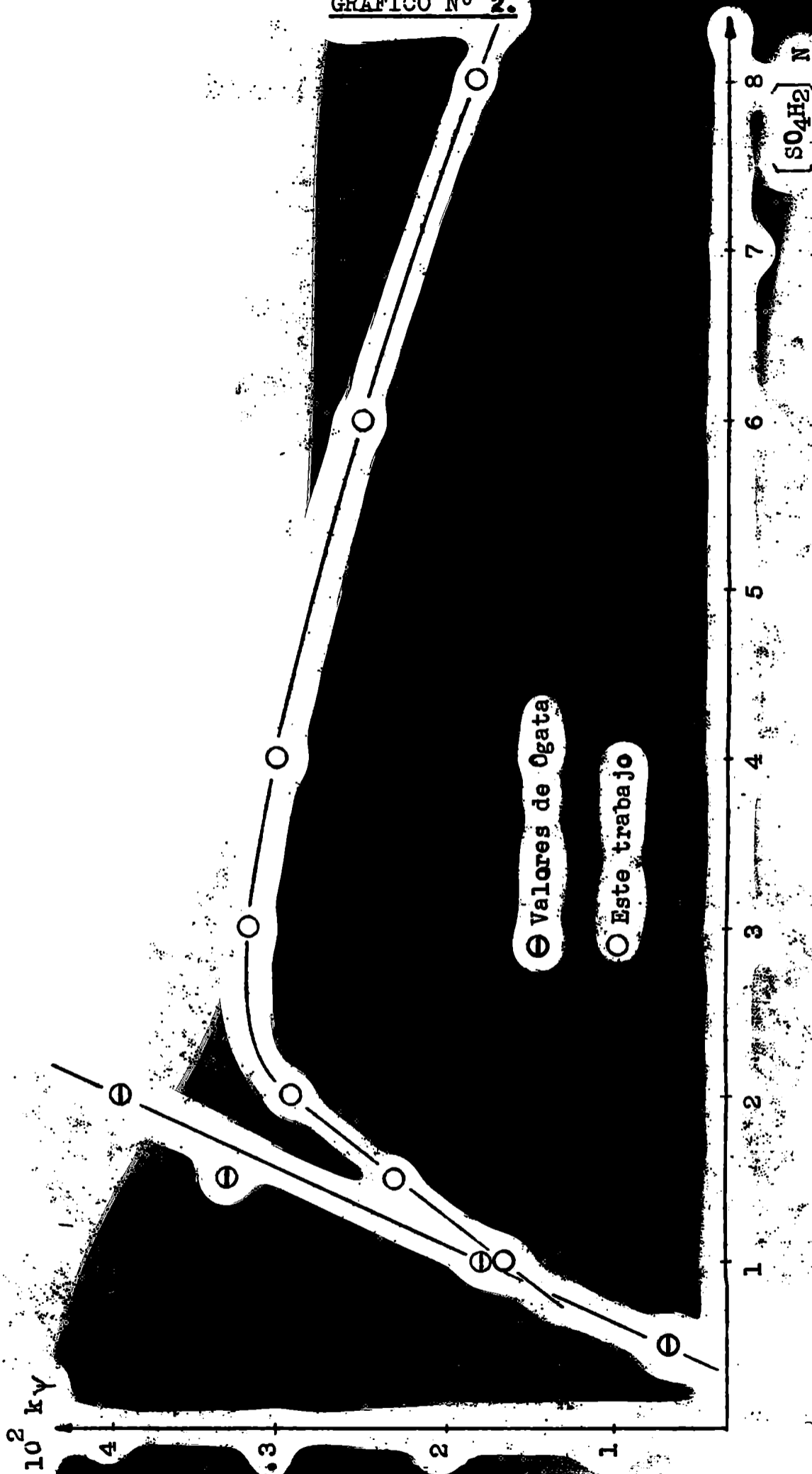
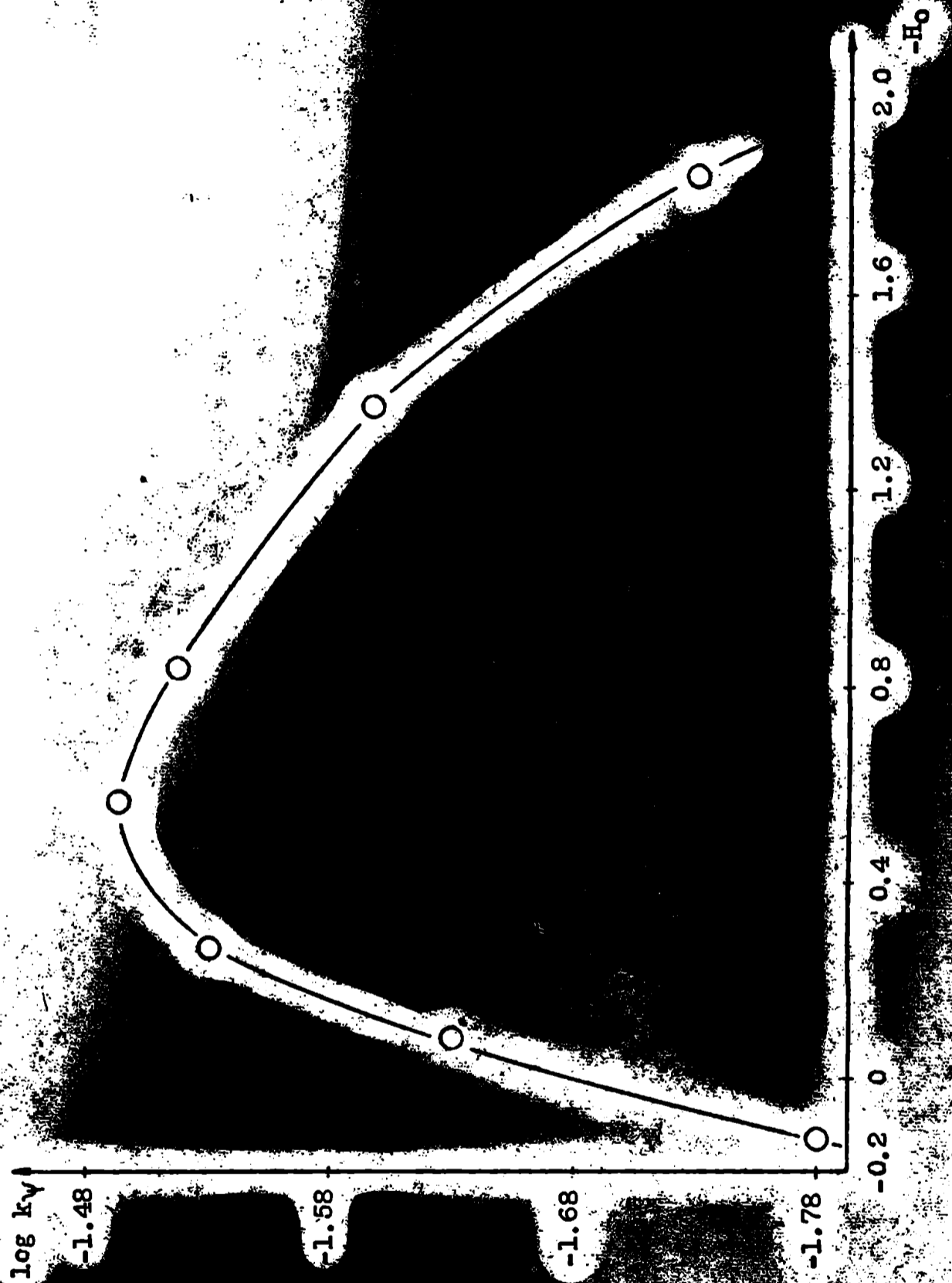


GRAFICO N° 3.

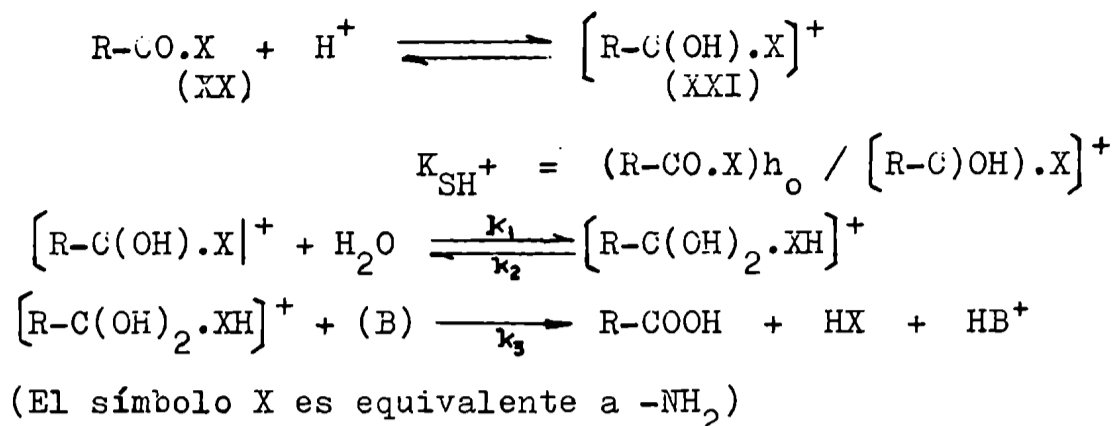


ciones a 60° y 80° no se pueden considerar por falta de datos suficientes, pues a cada una de estas temperaturas Ogata determinó solamente las constantes de velocidad para dos concentraciones de ácido sulfúrico).

Al repetir las experiencias de Ogata, para un rango más amplio de concentraciones de ácido sulfúrico (0.5M, 0.75M, 1M, 1.5M, 2M, 3M y 4M), se pudo observar que si bien se obtiene una recta hasta una concentración de ácido 1M, por encima de ella la representación se continúa en una curva con un máximo, aparentemente comprendido entre las concentraciones 1M y 1.5M del ácido (Gráfico N° 2). Un máximo similar se obtiene al representar el logaritmo de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden en función del valor, cambiado de signo, de la función de acidez de Hammett ( $-H_o$ ) (47) (Gráfico N° 3).

Este resultado es similar al observado en la hidrólisis ácida de numerosas amidas (3) (4) (5) (6) (17) (18) (24a) (41) (42) (47) (56) (57) (58) (67), con la diferencia de que el máximo se produce generalmente a concentraciones más elevadas de ácido, dependiendo tanto de éste como de la amida.

Este hecho puede ser explicado (17) teniendo en cuenta el mecanismo generalmente aceptado de la hidrólisis de amidas, en el cual el paso determinante es el ataque de una molécula de agua sobre el ácido conjugado (XXI) de la amida (XX)



En el último paso el catalizador (B) puede ser necesario o no, pero esta reacción no es cinéticamente significativa.

Aplicando (46) la aproximación del "intermediario reactivo" (27) a  $\left[ \text{R-C(OH).X} \right]^+$ , se obtiene:

$$- \frac{dS}{dt} = \frac{k_1 k_3 \left[ \text{SH}^+ \right] \cdot \left[ \text{H}_2\text{O} \right] \cdot \left[ \text{B} \right]}{k_2 + k_3 \cdot \left[ \text{B} \right]} \quad (\text{i})$$

(S es la amida y  $\text{SH}^+$  su ácido conjugado)

En todas las amidas que han sido estudiadas, la evolución del intermediario está fuertemente dirigida hacia la formación de los productos (3) (42), de modo tal que  $k_3[\text{B}] > 100 k_2$ .

La ecuación (i) toma por consiguiente la forma:

$$- \frac{dS}{dt} = k_1 \cdot \left[ \text{SH}^+ \right] \cdot \left[ \text{H}_2\text{O} \right] \quad (\text{ii})$$

Las constantes experimentales de primer orden que dan la velocidad de reacción a diferentes concentraciones de ácidos, están basadas en el cambio de la concentración estequiométrica de amida protonada y sin protonar (17).

$$v = k_v [S]_{st} = k_v ([S] + [SH^+]) = k_v [SH^+] \cdot (h_o + K_{SH^+}/h_o) \text{ (iii)}$$

( $[S]_{st}$  = concentración estequiométrica de la amida =  $[S] + [SH^+]$ )

Por lo tanto la constante de velocidad de primer orden observada, de acuerdo a las ecuaciones (ii) y (iii), será:

$$k_v = k_1 \cdot a_{H_2O} \cdot h_o / (h_o + K_{SH^+}) \text{ (iv)}$$

El término  $h_o / (h_o + K_{SH^+})$  (11) es aproximadamente igual a  $[SH^+] / [S]_{st}$ , es decir a la fracción del sustrato que está protonada.

Considerando que el paso más lento del mecanismo de hidrólisis de amidas, comprende la reacción del ácido conjugado,  $[R-C(OH).X]^+$ , con el agua, la ecuación (iv) puede explicar la observación de una velocidad máxima.

Para una acidez baja, el aumento de la concentración de ácido produce un aumento de la velocidad de hidrólisis por un incremento de la concentración del sustrato protonado (aumenta  $[SH^+] / [S]_{st}$ ). Pero cuando la acidez es suficiente como para convertir una gran fracción de sustrato en su forma protonada, una elevación de la concentración de ácido produce un muy pequeño aumento en la concentración de sustrato protonado. Se considera que a la concentración de ácido correspondiente al máximo, la protonación de la amida es completa (24a) (22) (58). En esta etapa cobra importancia un nuevo factor: la disminución de la actividad del agua por aumento de la concentración de ácido (37).

La progresiva disminución de la disponibilidad de agua, a medida que aumenta la acidez, produce una constante disminución de la velocidad de hidrólisis.

Todo lo dicho, es aplicable al caso particular de la  $\xi$ -caprolactama.

Finalmente, de la ecuación (iv), puede deducirse que para  $h_o \gg K_{SH^+}$  (concentraciones de ácido mayores que la correspondiente al máximo observado), se tiene:

$$k_V = k_1 \cdot a_{H_2O}$$

Esta expresión explicaría también la disminución de  $k_V$  con la disminución de la actividad del agua.

La representación de:  $\log k_V - \log [h_o / (h_o + K_{SH^+})]$  en función del logaritmo de la actividad del agua, para un gran número de reacciones, es lineal o aproximadamente lineal (10a).

La pendiente de esta representación define al parámetro  $\omega$ , el cual describe la manera en que una reacción particular responde a la catálisis ácida. Esta representación se efectúa para el caso de sustratos moderadamente básicos, que son los que generalmente presentan el interesante fenómeno de una velocidad máxima al representar  $k_V$  en función de la concentración de ácido.

Para sustratos débilmente básicos ( $K_{SH^+} \gg h_o$ ) o fuertemente básicos ( $h_o \gg K_{SH^+}$ ), estos últimos totalmente protonados en todo el rango de concentraciones de ácido mine -



ral empleado, se representa respectivamente  $\log k_{\psi} + H_0$  en función del  $\log a_{H_2O}$ , o  $\log k_{\psi}$  en función del  $\log a_{H_2O}$ , que son casos particulares de la primera.

Bunnett (10b), en base al análisis de un gran número de reacciones ha establecido una clasificación empírica de los mecanismos de las reacciones en medio ácido-minerales moderadamente concentrados, que es la siguiente:

Valor del parámetro $\omega$	Función del agua en el paso determinante de la reacción
$< 0.0$	No interviene
+1.2 a +3.3	Actúa como nucleófilo
$> +3.3$	Actúa como agente para la transferencia de protones

Las relaciones lineales antes mencionadas, sugieren que la actividad del agua puede ser una variable fundamental en esos sistemas (10c).

Cuando la actividad del agua se toma como variable fundamental, debe ser considerada en la expresión de la velocidad, elevada a una potencia mayor que el número mínimo de moléculas de agua necesarias para la eucación química ordinaria de la reacción.

Esta inserción en la expresión de la velocidad puede

ser parcial o total, y en este último caso extremo,  $\omega$  sería virtualmente el orden cinético con respecto al agua, de la transformación del sustrato protonado  $\text{SH}^+$  en el estado de transición.

El tratamiento convencional (10c) (24b) (43b) (66) para esta transformación no admite una mayor influencia de la actividad del agua. Así para una reacción que requiere una molécula de agua para la transformación del sustrato protonado  $\text{SH}^+$  en el estado de transición, la expresión que da la constante de velocidad de pseudo primer orden es (43b):

$$k_{\psi} = \frac{k}{K_{\text{SH}^+}} [\text{H}^+] \frac{f_{\text{S}} f_{\text{H}^+} a_{\text{H}_2\text{O}}}{f_{\ddagger}^+}$$

y recordando que (24b):  $h_0 = a_{\text{H}^+} f_{\text{B}} / f_{\text{BH}^+}$

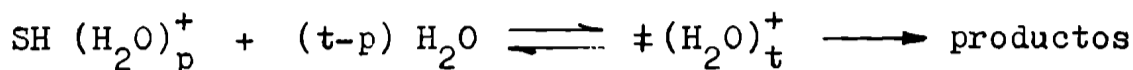
$$k_{\psi} = \frac{k}{K_{\text{SH}^+}} h_0 a_{\text{H}_2\text{O}} \frac{f_{\text{BH}^+} f_{\text{S}}}{f_{\text{B}} f_{\ddagger}^+} \quad (\text{v})$$

( $f_{\ddagger}^+$  representa el coeficiente de actividad del estado de transición).

La actividad del agua a la potencia 1, no cambia mucho dentro del rango de concentraciones de ácido de mayor interés (0.5M a 6M); pero por el hecho de que numerosas reacciones no muestran una relación lineal entre la velocidad y  $h_0$ , debe considerarse que la relación de los coeficientes de actividad de la ecuación (v) está fuertemente disminuída a concentraciones ácidas elevadas.

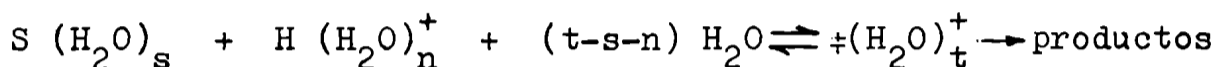
Las reacciones de hidrólisis ácido-catalizadas pueden

representarse según Bunnett (10c) por el siguiente mecanismo general:



estado de  
transición

Sumando, resulta:



Adaptando el razonamiento de Bunnett, la ecuación (v) toma la forma:

$$\text{velocidad} = k_{\psi} [S]_{st} = \frac{k}{K_{SH^+}} [S(H_2O)_s] [H(H_2O)_n^+] a_{H_2O}^{(t-s-n)} \cdot \frac{f_{S(H_2O)_s} f_{H(H_2O)_n^+}}{f_{\ddagger (H_2O)_t^+}} \quad (\text{vi})$$

por lo tanto:

$$k_{\psi} = \frac{k}{K_{SH^+}} \frac{[S]}{[S]_{st}} \cdot [H^+] a_{H_2O}^{(t-s-n)} \cdot \frac{f_S f_{H^+}}{f_{\ddagger}^+} \quad (\text{vii})$$

(para mayor claridad no se incluyen en esta fórmula las moléculas de agua de hidratación).

Y como:  $[S]_{st} = [S] + [SH^+]$ , se tiene:

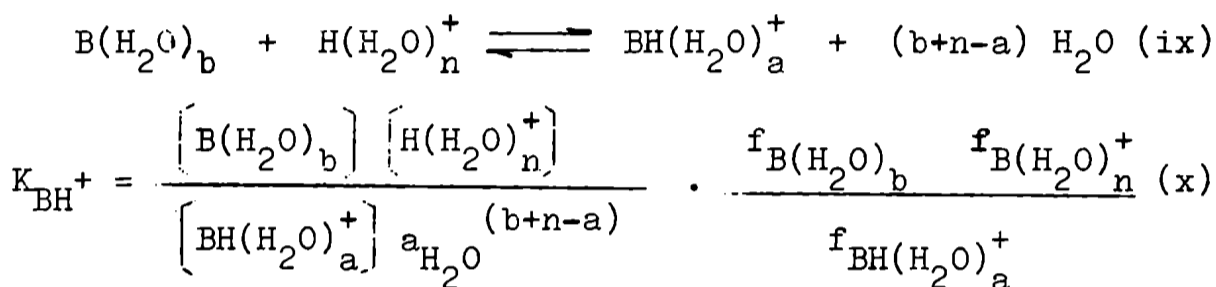
$$\begin{aligned} k_{\psi} &= \frac{k}{K_{SH^+}} \cdot \frac{[S]}{[S] + [SH^+]} \cdot [H^+] \cdot a_{H_2O}^{(t-s-n)} \cdot \frac{f_S \cdot f_{H^+}}{f_{\ddagger}^+} = \\ &= \frac{k}{K_{SH^+}} \cdot \frac{1}{1 + \frac{[SH^+]}{[S]}} \cdot [H^+] \cdot a_{H_2O}^{(t-s-n)} \cdot \frac{f_S f_{H^+}}{f_{\ddagger}^+} \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta que:

$$K_{SH^+} = \frac{[S]}{[SH^+]} \cdot h_o$$

$$k_{\psi} = \frac{k}{h_o + K_{SH^+}} \cdot [H^+] \cdot a_{H_2O}^{(t-s-n)} \cdot \frac{f_S f_{H^+}}{f_{\ddagger}^+} \quad (\text{viii})$$

y considerando la protonación de un indicador básico:



De acuerdo con la definición de Hammett (24b).

$$K_{BH^+} = \frac{[B]}{[BH^+]} \cdot h_o \quad (\text{xi})$$

y de (x) y (xi), resulta:

$$h_o = \frac{[H(H_2O)_n^+]}{a_{H_2O}^{(b+n-a)}} \cdot \frac{f_{B(H_2O)_b} f_{H(H_2O)_n^+}}{f_{BH(H_2O)_a^+}} \quad (\text{xii})$$

Reemplazando en la ecuación (viii) el valor de  $[H(H_2O)_n^+]$  obtenido de (xii):

$$k_{\psi} = k \cdot \frac{h_o}{h_o + K_{SH^+}} \cdot a_{H_2O}^{(t-s+b-a)} \cdot \frac{f_{S(H_2O)_s} f_{BH(H_2O)_a^+}}{f_{B(H_2O)_b} f_{\ddagger}^+(H_2O)_t} \quad (\text{xiii})$$

Tomando logaritmos y ordenando, queda:

$$\log k_{\psi} - \log \frac{h_o}{h_o + K_{SH^+}} = (t-s+b-a) \log a_{H_2O} + \log k + \log f \quad (\text{xiv})$$

(f es el cociente de los coeficientes de actividad).

Si se considera, como una suposición extrema, que la relación de los coeficientes de actividad f para especies como las vistas es prácticamente independiente del medio, se tiene:

$$\log k_{\psi} - \log \frac{h_o}{(h_o + K_{SH^+})} = \omega \log a_{H_2O} + \text{constante (xv)}$$

es decir que  $\omega = (t-s) - (a-b)$

En este caso extremo,  $\omega$  sería igual a la diferencia de hidratación entre el estado de transición y el sustrato, sobre una escala fijada por el "balance de agua" en la proto-nación de un indicador básico (10 c).

Si bien la suposición efectuada en este planteo no es del todo correcta ya que no es posible considerar que la relación de los coeficientes de actividad permanezca constan-te con los cambios en el medio de reacción, el valor del parámetro  $\omega$ , radica en que brinda un sistema para clasificar ciertas reacciones y un criterio empírico de mecanismos.

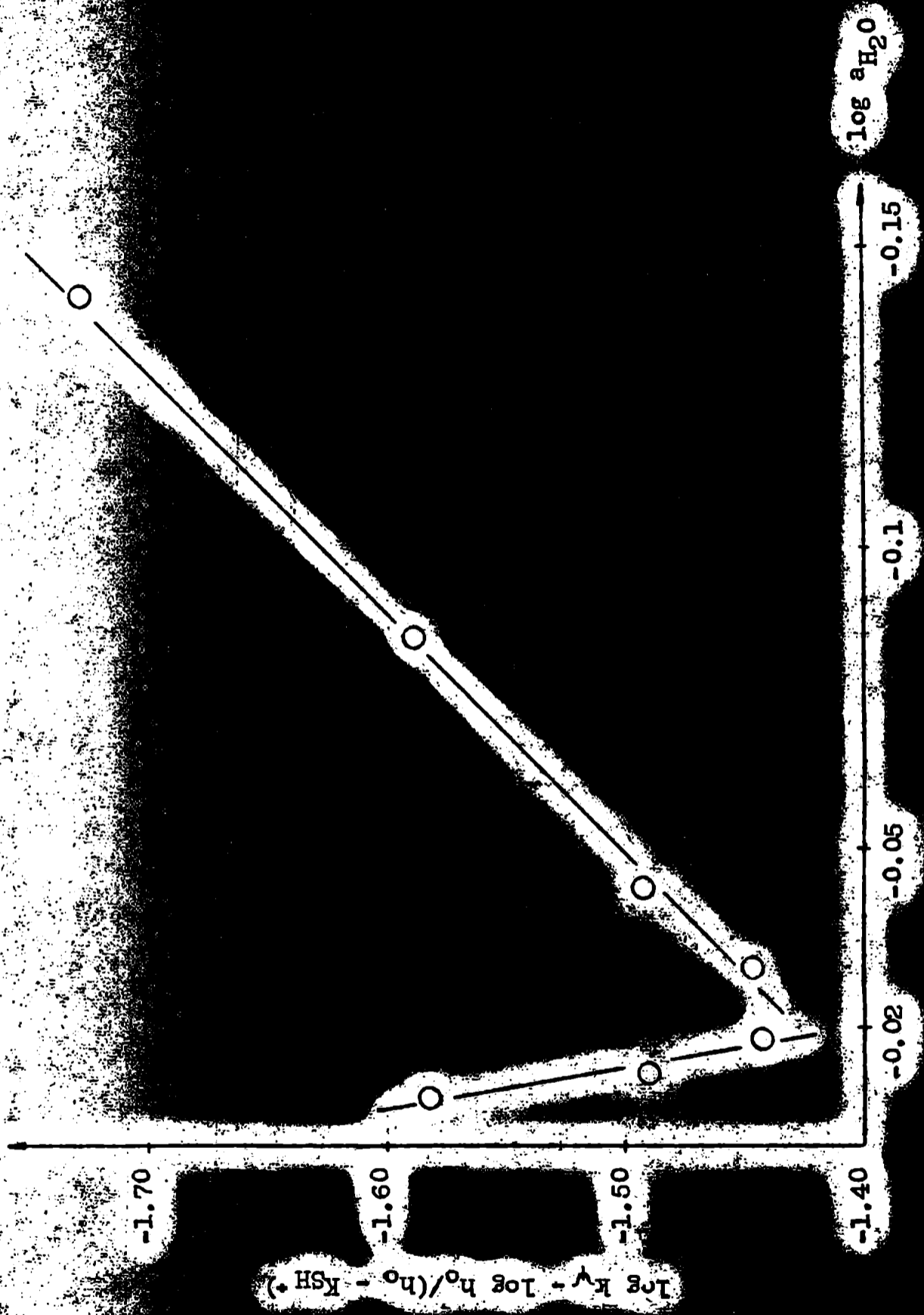
De la Tabla N° 5 y como puede observarse en el Gráfico N° 4, la representación de  $\left[ \log k_{\psi} - \log \frac{h_o}{h_o + K_{SH^+}} \right]$  en fun-ción del  $\log a_{H_2O}$  para la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama a 100° en el rango de concentraciones estudiado ( 0.5M a 4M) da dos rectas: una para valores por debajo del máximo obser-vado, y otra para valores por encima de ese máximo. De es-

TABLA No 5.

Valores empleados en la representación del  $\log k\psi - \log \frac{h_o}{h_o + K_{SH} +}$  en función de  $\log a_{H_2O}$ ,  
 para distintas concentraciones de  $SO_4^{2-}$ .

$SO_4^{2-}$ M	$10^3 k\psi$ (100°)	(a) $\log k\psi$	$-H_o$	$h_o$	$\log a_{H_2O}$	$\frac{h_o}{h_o + K_{SH} +}$	(b) $\log \frac{h_o}{h_o + K_{SH} +}$	(a) - (b)
0.5	16.7	-1.777	-0.13	0.741	-0.008	0.638	-0.195	-1.582
0.75	23.2	-1.634	+0.07	1.075	-0.012	0.719	-0.143	-1.491
1.0	29.3	-1.533	0.26	1.820	-0.018	0.813	-0.090	-1.443
1.5	32.0	-1.495	0.56	3.631	-0.030	0.896	-0.048	-1.447
2.0	30.3	-1.519	0.84	6.918	-0.043	0.943	-0.026	-1.493
3.0	25.3	-1.597	1.38	23.990	-0.085	0.983	-0.008	-1.589
4.0	18.6	-1.731	1.85	70.800	-0.142	0.994	-0.003	-1.728

GRAFICO N° 4.



ta última se obtiene gráficamente para  $\omega$  un valor 2.5, que de acuerdo con la clasificación de Bunnett estaría comprendido entre los correspondientes a la hidrólisis ácida de amidas. Esto permite asignar - por lo menos en el rango de concentraciones de ácido por encima de la correspondiente al máximo - para la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama un mecanismo como el ya indicado para las amidas. Esto es, el paso determinante de la reacción sería un ataque nucleofílico del agua sobre el ácido conjugado de la  $\xi$ -caprolactama.

Para concentraciones de ácido por debajo de la correspondiente al máximo, el valor de  $\omega$  obtenido gráficamente es -15. Este valor sugiere que opera un mecanismo distinto para la reacción en esa zona de relativamente bajas concentraciones de ácido, si bien los elementos de juicio para tal afirmación no son suficientes.

En la literatura no existen aparentemente ejemplos (46) de reacciones que presenten un valor de  $\omega$  tan negativo, o valores  $\omega$  que cambien tan drásticamente con la concentración de ácido (10a).

El valor de  $K_{SH^+}$  empleado en esta representación fue 0.37, obtenido por Huisgen y colaboradores (30).

Los valores de  $H_0$  y  $\log a_{H_2O}$  (Tabla N° 5) son los datos respectivamente por Paul y Long (43a) y Bunnett (10a) y corresponden a 25°.

Si bien la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama se efectuó a 100°, aparentemente no hay una gran dependencia de  $\omega$  con



la temperatura.

Al no disponer de valores de  $H_0$  y de  $\log a_{H_2O}$  a temperaturas mayores de  $25^\circ$ , pues hasta el presente no han sido determinados, se aplicó el criterio indicado.

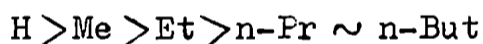
Bunnett (10a) señala que en los casos en que reacciones semejantes o una misma reacción fueron estudiadas a más de una temperatura ( $2^\circ$ ,  $13^\circ$ ,  $32-34^\circ$ ,  $90-93^\circ$ ), la variación de  $\omega$  estuvo generalmente dentro de la desviación standard de los valores obtenidos.

RESUMEN

En el presente trabajo se efectuó la síntesis de los siguientes compuestos: N-metil-; N-etil-; N-n-propil-; N-isopropil-; N-n-butil- y N-sec-butil- $\epsilon$ -caprolactama. La N-n-propil-, N-isopropil- y N-sec-butil- $\epsilon$ -caprolactama no se encuentran descritas en la literatura.

Con los N-n-alquil derivados se estudió la velocidad de apertura del anillo lactámico a tres temperaturas por hidrólisis con solución de ácido sulfúrico 2N en diglima 20 %. Con los datos obtenidos se calcularon los correspondientes parámetros termodinámicos.

Los valores de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden ( $k_p$ ), decrecen en el orden inductivo:



Para el análisis de estos resultados se consideraron los efectos polares y estéricos de los sustituyentes sobre el centro de reacción y su influencia sobre la entalpía, entropía, y energía libre de activación.

Se encontró que para las N-alquil-caprolactamas preparadas, se obtiene una relación lineal entre la entalpía y la entropía de activación, que puede interpretarse como una variación compensada de efectos inductivos y estéricos de los cuatro grupos alquilo estudiados.

La pendiente de la representación de la entalpía de ac

tivación en función de la entropía de activación, define el parámetro  $\beta$ , que es la temperatura absoluta a la cual todas las reacciones consideradas ocurren con la misma velocidad, y que se llama "temperatura isocinética".

Se obtuvo un valor para  $\beta$  de aproximadamente  $333^{\circ}\text{K} = 60^{\circ}\text{C}$ , y como las temperaturas de las experiencias realizadas de apertura del anillo lactámico ( $75^{\circ}$ ,  $90^{\circ}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ ) están por encima de la temperatura isocinética, las ubica en la región de "control por la entropía de activación".

Esto lleva a considerar como predominantes en la serie estudiada, a los factores estéricos de los grupos alquilo, siendo menos importante la influencia de los efectos polares.

Se calcularon gráficamente los datos de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden a  $60^{\circ}$ , para las N-alquil- $\xi$ -caprolactamas estudiadas, obteniéndose una buena concordancia entre los valores correspondientes a cada compuesto.

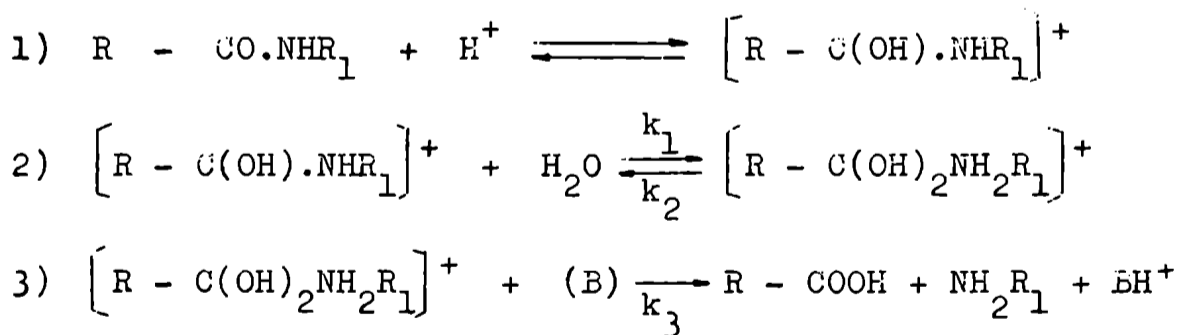
Además se realizó un estudio de la hidrólisis de la  $\xi$ -caprolactama con soluciones de ácido sulfúrico 1N, 1.5N, 2N, 3N, 4N y 6N, a  $100^{\circ}$ , observándose como en el caso de gran número de amidas, la aparición de un máximo, al representar el logaritmo de la constante de velocidad de reacción de pseudo primer orden en función de  $H_0$  (función de acidez de Hammett).

La representación del  $\left[ \log k_V - \log h_0 / (h_0 + K_{SH^+}) \right]$

en función del logaritmo de la actividad del agua, es lineal o aproximadamente lineal para numerosas reacciones. La pendiente de esta representación define al parámetro  $\omega$  de Bunnett, el cual describe la manera en que una reacción particular responde a la catálisis ácida.

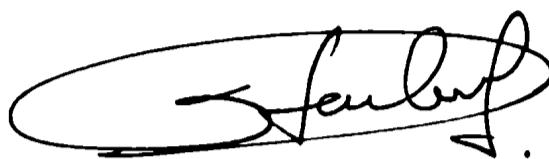
La representación antes mencionada, para la hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama a 100° en el rango de concentraciones estudiado, dió dos rectas: una para valores por debajo del máximo observado y otra para valores por encima de ese máximo. De esta última se obtuvo graficamente para  $\omega$  un valor de 2.5, que de acuerdo a la clasificación de Bunnett, indicaría que el mecanismo de la reacción estudiada es análogo al de la hidrólisis ácida de amidas.

Esto permitió asignar, por lo menos en el rango de concentraciones por encima de la correspondiente al máximo, para la hidrólisis de la  $\epsilon$ -caprolactama el siguiente mecanismo:



Por consiguiente, el paso 2) determinaría la velocidad de reacción (ataque nucleofílico del agua sobre el ácido conjugado de la  $\epsilon$ -caprolactama).

Para concentraciones de ácido sulfúrico por debajo de la correspondiente al máximo, el valor de  $\omega$  fue de -15. A parentemente opera un mecanismo distinto para la reacción en esa zona de relativamente bajas concentraciones de ácido.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. M. Arias". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the bottom.A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. M. Arias". The signature is written in a cursive style and is enclosed within a hand-drawn oval.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) E.M. Arnett, "Progress in Physical Organic Chemistry" Vol. I, pag. 270, (editores S. G. Cohen; A. Streitwieser, Jr.; R. W. Taft), Interscience Publishers Inc., New York, 1963.
- (2) A. H. Beckett y E.H.Tinley, "Titration in Non-Aqueous Solvents", 3a.edición, (The British Drug Houses Ltd.)
- (3) M. L. Bender y R. D. Ginger, J. Am. Chem. Soc., 77, 348 (1955).
- (4) M. L. Bender, R. D. Ginger y K. C. Kemp, J. Am. Chem. Soc., 76, 3350 (1954).
- (5) M. L. Bender, R. D. Ginger y J. P. Unik, J. Am. Chem. Soc., 80, 1044 (1958).
- (6) A. Benrath, Z. Anorg. Allgem. Chem., 151, 53 (1926).
- (7) R. E. Benson y T. L. Cairns, J. Am. Chem. Soc., 70, 2115 (1948).
- (8) W. H. Bromley y W. F. Luder, J. Am. Chem. Soc., 66, 107  
(1944)
- (9) J. F. Bunnett, "Technique of Organic Chemistry" (Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions), Vol. VIII, pag. 199, (editores S. L. Friess; E. S. Lewis; A. Weissberger), Interscience Publishers, Inc., New York, 1961.
- (10) J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 83, (a) 4956; (b)

- 4968; (c) 4973, (1961).
- (11) J. F. Bunnett y E. Bunce, J. Am. Chem. Soc., 83, 1117  
(1961)
- (12) P. Cefelín y J. Sebenda, Collection Czech. Chem. Commun., 26, 3028 (1961).
- (13) A. W. Chapman, J. Chem. Soc., 127, 1992 (1925).
- (14) H. B. Donahoe, E. J. Seiwald, M. M. C. Neuman y K. K. Kimura, J. Org. Chem., 22, 68 (1957).
- (15) J. C. Eck, "Organic Syntheses", Coll. Vol. II, pag. 28 (editor A.H. Blatt), John Wiley and Sons Inc., New York, 1943.
- (16) J. T. Edward, H. S. Chang, K. Yates y R. Steward, Can. J. Chem., 38, 1518 (1960).
- (17) J. T. Edward, J. Chem. Soc., 2000 (1957).
- (18) H. von Euler y A. Olander, Z. Physik, Chem., 131, 107  
(1928)
- (19) E. Fischer y M. Bergman, Ann. Chem., 398, 96 (1913).
- (20) W. S. Fones, J. Org. Chem., 14, 1099 (1949).
- (21) S. Gabriel, Ber., 24, 3104 (1891).
- (22) N. F. Hall, J. Am. Chem. Soc., 52, 5115 (1930).
- (23) A. Hamann, C. A., 53, 1827 (1959).
- (24) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry", (a) pag 365; (b) pag. 267-277, Mc Graw-Hill Book Co., New York N. Y., 1940.
- (25) W. E. Hanford y R. M. Joyce, C. A., 42, 4391 (1948).

- (26) P. Hepp, Ber. 10, 327 (1877).
- (27) J. Hine, "Physical Organic Chemistry", pag. 66, Mc Graw-Hill Co.; Kogakusha Co., Tokio, 1962.
- (28) O. Hinsberg y A. Strupler, Ann. Chem., 287, 220 (1895)
- (29) R. Huisguen y H. Brade, Ber., 90, 1432 (1957).
- (30) R. Huisguen, H. Brade, H. Walz y I. Glogger, Ber., 90 1437 (1957).
- (31) R. Huisguen y J. Reinertshofer, Ann. Chem., 575, 197, (1952).
- (32) R. Huisguen y H. Walz, Ber., 89, 2616 (1956).
- (33) R. F. Hunter y J. W. T. Jones, J. Chem. Soc., 941 (1930).
- (34) A. R. Katritzky y R. A. Y. Jones, Chem. and Ind. 722, (1961).
- (35) R. S. Kittila, "A Review of Catalytic and Synthetic A pplications for DMF and DMAc", (Research Div., Du Pont Industrial and Biochemicals Dept.).
- (36) F. Klages y E. Zange, Ann. Chem., 607, 35 (1957).
- (37) V. K. Kriehle y K. A. Holst, J. Am. Chem. Soc., 60, 2976 (1938).
- (38) W. D. Kumler, J. Am. Chem. Soc., 83, 4938 (1961).
- (39) K. J. Laidler, Trans. Faraday Soc., 55, 1725 (1959).
- (40) J. E. Leffler, J. Org. Chem., 20, 1202 (1955).
- (41) J. A. Leisten, J. Chem. Soc., 765 (1959).
- (42) T. A. Lewis y D. R. Lewellyn, Chem. and Ind., 1154, (1954).



- (43) F. A. Long y M. A. Paul, Chem. Rev., 57, (a) 1; (b) 935, (1957).
- (44) H. Lund y J. Bjerrum, Ber., 64, 210 (1931).
- (45) R. Lukes y K. Smolek, C. A., 34, 7868 (1940); Collection Czech. Chem. Commun., 11, 506 (1939).
- (46) R. B. Martin, J. Am. Chem. Soc., 84, 4130 (1962).
- (47) R. B. Martin, R. Hedrick y A. Parcell. J. Org. Chem., 29, 158 (1964).
- (48) C. S. Marvel y W. W. Moyer, J. Org. Chem., 22, 1065, (1957).
- (49) S. Mizushima, T. Simanouti, S. Nagakura, K. Kuratani, M. Tsuboi, H. Baba y O. Fujioka, J. Am. Chem. Soc. 72 3490 (1950)
- (50) G. T. Morgan y F. M. G. Micklethwait, J. Chem. Soc. , 101, 143 (1912).
- (51) N. Ogata, Bull. Chem. Soc. Japan, 32, (a) 813; (b)818 (1959)
- (52) A. Pictet y P. Crépieux, Ber., 21, 1106 (1888).
- (53) H. Pracejus, Ber., 92, 988 (1959).
- (54) J. Procháska, C. A., 40, 2113 (1946).
- (55) R. Pschorr y W. Karo, Ber., 39, 3140 (1906).
- (56) B. S. Rabinovitch y C. A. Winkler, C. A., 36, 4398 (1942); Can. J. Research, 20,B, 73 (1942).
- (57) O. Reitz, Z. Elektrochem., 44, 693 (1938).

- (58) D. Rosenthal y T. I. Taylor, J. Am. Chem. Soc., 79, 2684 (1957).
- (59) K. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 4, 472 (1921).
- (60) S. Schaaf, C. A., 53, 21653 (1959).
- (61) J. Sebenda y J. Králíček, C. A., 55, 17084 (1961).
- (62) J. C. Sheehan y W. A. Bolhofer, J. Am. Chem. Soc., 72 2786 (1950).
- (63) G. Spielberger, "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)", tomo XI/1, pag. 79, (editor E. Müller), Geor Thieme, Stuttgart, 1957.
- (64) E. Spinner, Spectrochim. Acta, 15, 95 (1959).
- (65) A. O. M. Stoppani y C. T. Rietti, "Guía de Trabajos Prácticos de Química Biológica", pag. 82, El Ateneo, Buenos Aires, 1952.
- (66) R. W. Taft, Jr.; N. C. Deno y P. S. Skell, Ann. Rev. Phys. Chem., 9, 303 (1958).
- (67) T. W. J. Taylor, J. Chem. Soc., 2741 (1930).
- (68) E. Thielepape, Ber., 68, 751 (1935).
- (69) K. Thomas y M. Goerne, Z. Physiol. Chem., 104, 73  
(1919)
- (70) A. W. Titherley, J. Chem. Soc., 79, 391 (1901)
- (71) M. Tsuboi, Bull. Chem. Soc. Japan, 22, 215 (1949).
- (72) B. Vassel, C. A., 51, 2024 (1957).
- (73) M. I. Vinnik y Y. V. Moiseyev, Tetrahedron, 19, 1441  
(1963)

- (74) A. I. Vogel, "Text-Book of Practical Organic Chemistry"  
3a. ed., Longmans, Green and Co., London, 1959.
- (75) O. Wichterle y V. Gregor, J. Polymer Sci., 34, 309  
(1959).
- (76) T. Wieland, H. Schnell y J. Nentwig, "Methoden der Or  
ganischen Chemie (Houben-Weyl)", tomo XI/2, pag. 515,  
1957.