

NUEVOS METODOS DE TRABAJO EN QUIMICA ORGANICA

Lecciones del Curso explicado en la Universidad de Oviedo en el
Quinto Curso de Verano. — Año 1944

POR

MANUEL LORA TAMAYO

Catedrático de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Madrid
Secretario del Instituto «Alonso Barba» del Consejo Superior de
Investigaciones Científicas

Conviene a la naturaleza de estos cursos extraordinarios, si han de resultar eficaces, dedicar atención preferente a temas que puedan constituir ampliación de los que en un curso ordinario no pueden estudiarse con mayor detenimiento, porque escapan a la normal sistemática docente o la dificultan.

Con este criterio dictamos las lecciones presentes, que hemos de dedicar a «Nuevos métodos de trabajo en Química Orgánica». Tema genérico de interés actual, ha ocupado diversos artículos de «Angewandte Chemie» y «Die Chemie» de estos años últimos, que hemos estudiado en nuestros Coloquios de la Sección de Química Orgánica del Instituto «Alonso Barba», y seguimos ahora aquí en estas lecciones, refiriéndonos más especialmente a aquellos de los que tenemos alguna experiencia propia.

Han de ser objeto de nuestra atención los métodos de «Oxido-reducción

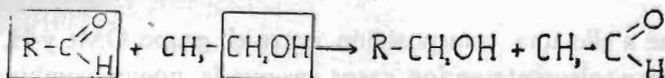
Meerwein-Pondorff» y «Oxidación de Criegge con acetato de plomo» y los de «Deshidrogenación aromatizante», especialmente importantes en la caracterización de estructuras policíclicas.

Inicialmente tratados en sus publicaciones originales, extendidas después en una variada casuística de aplicación, que ha permitido más tarde estudios completos y sistemáticos, han de ser abordados por nosotros, primeramente en sus fundamentos y después en las variedades de aplicación más destacadas que ofrecen, para que puedan ser considerados como instrumentos de trabajo útiles y eficaces.

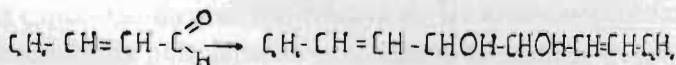
I

OXIDO-REDUCCIONES POR SISTEMAS OXO-OXI

Desde Titschenko (1906) era conocido el intercambio entre combinaciones oxo y oxi. Así lo puso de manifiesto el curso anormal observado en la generalización de la reacción de Claisen, entre benzaldehido y alcoholatos alcalinos, empleando el etilato de aluminio en un exceso de alcohol. Hubo abundante desprendimiento de acetaldehido, transcurriendo la reacción según un cambio de este tipo:



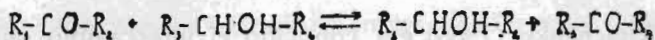
Con fines preparativos, hace ya uso de esta reacción Verley, (Bull. 37, 537, 1925) en la reducción del aldehido cinámico a alcohol, dificultada con los reductores usuales por la presencia del doble enlace y aún con el empleo de los más suaves por la producción de glicol:



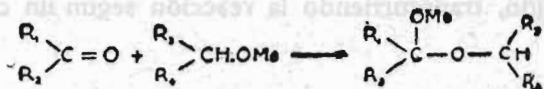
Se consigue, en cambio, el alcohol cinámico con la utilización de etilato en un exceso de alcohol.

El propio Verley generaliza el proceso a la reducción de otra cetona, (Bull. 37, 871, 1925), entre ellas, la metil-nonil-cetona, empleando el isopropilato de aluminio en su alcohol correspondiente y consiguiendo con el isopropilato sódico una superior velocidad de reacción.

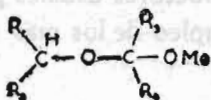
Meerwein y Schmidt (An. 444, 221, 1925), de una parte, y Oppenauer, (R. trav, Chim, P. Bas. 56, 137, 1937), de otra, sistematizan los resultados experimentales conseguidos, definiendo así un nuevo procedimiento para la transformación mutua de oxo y oxi-combinaciones, fundado en esta reacción general entre un compuesto carbonílico y uno alcohólico:



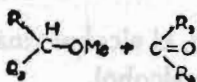
Verley (Bull 41, 788, 1927) explicó el proceso con intervención del alcoholato metálico por la formación previa de una combinación por adición:



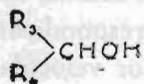
Sigue a ello una transposición entre el grupo OMe y H, que tiene lugar solamente en los casos en que la nueva combinación resulta, por sus agrupamientos, equivalente a la primera, (Aldehído-alcohol primario o cetona-alcohol secundario; pero no aldehído-alcohol secundario o cetona-alcohol primario):



y este nuevo semiacetal metálico, se disocia:



con lo que el alcoholato que resulta, en fuerte exceso del alcohol inicial cambia su metal con éste, reproduciendo el alcoholato primitivo y continuando la transformación:





La distinta facilidad de transposición entre los grupos OMe y H, dependiente del carácter de los radicales, condiciona la mayor o menor facilidad de transformación de la oxocombinación primitiva.

El conocimiento actual de los sistemas de óxido-reducción permite considerar los pares de sustancias aldehído-alcohol primario y cetona-alcohol secundario, que juegan en estos procesos, como sistemas redox de diferente potencial y diferente velocidad de reacción del mismo tipo que los sistemas quinona-hidroquinona y tiol-disulfuro, siendo así los alcoholatos metálicos catalizadores del sistema oxo-oxi, para aquellos casos en que la velocidad de reacción entre ambos sistemas es pequeña o nula. Así la transformación (1) depende del potencial redox de los dos pares:



La reversibilidad del proceso explica que pueda servir indistintamente para oxidaciones o reducciones, empleando exceso del compuesto oxo o del oxi y eliminando por destilación uno de los productos formados para favorecer el desplazamiento más conveniente del equilibrio.

La capacidad de reacción relativa de las distintas cetonas ha sido determinada polarográficamente por Cox y Adkins (Am. Soc. 60, 1151, 1938; 61, 3364, 1939): los potenciales de despolarización que se obtienen son inversos a los potenciales redox. Establecen así una serie que empieza en la ciclohexanona (0,19) y termina en la diisopropilcetona (1); de aquí, el empleo de aquélla fundamentalmente en las reacciones de oxidación, y del alcohol isopropílico en los procesos de reducción. También en las primeras la acetona y en las segundas el alcohol butílico terciario. Como catalizadores,

ordinariamente el isopropilato de aluminio, y, en ocasiones, el etilato y butilato terciario.

En general, los alcoholes secundarios son más adecuados para la reducción de cetonas, porque los potenciales de los sistemas cetona-alcohol secundario son del mismo orden de magnitud y, por ello, las concentraciones en equilibrio no varían mucho de la relación 1: 1.

PARTE EXPERIMENTAL

Tres cuestiones deben quedar detalladas: (a). Preparación del alcoholato; (b). Técnica de una reducción; (c). Técnica de una oxidación.

(a).—*Preparación del alcoholato de aluminio.*—Lo concretamos en el caso del isopropilato de aluminio, de más extenso uso:

Se calientan en baño de vapor 100 g. de aluminio con 1.200 c. c. de isopropanol anhidro y 5 g. de Cl_2Hg en una matraz de 2 l, con buen refrigerante de reflujo; a los 10-20 minutos, se forma un precipitado gris en una reacción enérgica, que exige enfriamiento del matraz. Se hierve, por último, 6 a 7 horas, hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno; se separa por destilación el exceso de isopropanol y el alcoholato se destila al vacío.

En muchos casos no precisa la destilación del alcoholato, empleándolo ya en disolución.

El alcohol ha de ser rigurosamente anhidro. Gillespie y Macbeth conservan el isopropanol del comercio sobre OCa y cuando ha de usarse, se calientan 2 l, con 5 a 10 gramos de calcio durante dos horas, en aparato de reflujo con cierre de cloruro cálcico, del que se pasa después a un matraz con algo de isopropilato y se destila finalmente en aparato rigurosamente seco.

(b).—*Técnica de una reducción.*—Supongamos que se trata de una cetona.

En un matraz de fondo redondo, provisto de un refrigerante Allihn, cuyas bolas se llenan con anillos Raschig, se coloca la solu-

ción de la cetona (O, 1 mol.) con 600 c. c. de solución molar de isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico. La camisa del refrigerante se llena en sus dos terceras partes con metanol. Por el tubo lateral inferior, se adapta un pequeño capilar mediante un record de goma, y por él se pasa una lenta corriente de aire, con el fin de regularizar la ebullición del metanol. La tubuladura lateral superior se une a un refrigerante ordinario. Al extremo abierto del refrigerante, se adapta un termómetro y otro refrigerante para destilación.

El dispositivo adoptado permite condensar la mayor parte de los vapores de alcohol, mientras se separa por destilación una mezcla de acetona y alcohol isopropílico. Conduciendo adecuadamente la destilación, se va eliminando la acetona continuamente sin arrastrar grandes cantidades de alcohol. El curso de la reacción y el final se comprueban con ayuda de una disolución de 1 g. de 2, 4-dinitrofenilhidrazina en 1 l. de CIH 2N. Cuando 5 c. c. de esta disolución no dan precipitado con una gota del destilado, se puede dar la reacción por terminada. Aún se puede, para mayor seguridad, calentar 5 a 10 minutos a ebullición suave y repetir la prueba. Finalmente, se elimina, por destilación al vacío, el exceso de alcohol isopropílico, y se descompone la combinación aluminica con ácido sulfúrico diluído o lejía de sosa. El tratamiento posterior depende ya de las propiedades del alcohol formado.

La duración de la reacción es muy diferente para las distintas combinaciones carbonílicas. Hay casos, los menos frecuentes, (ej. furfurool), en los que la reducción puede efectuarse en frío.

(c).—*Técnica de una oxidación.*—Supóngase el caso de oxidar un alcohol secundario a cetona; p. e. paso de colessterina a colesteno-na. Se utiliza aquí como oxidante la acetona.

Se mezcla una solución de 10 g. de colessterina en 120 g. de acetona caliente con una solución de 12 g. de butilato de aluminio terciario en 300 c. c. de benzol y se hierve 10 horas a reflujo. Se agita la solución varias veces con ácido sulfúrico diluído para la

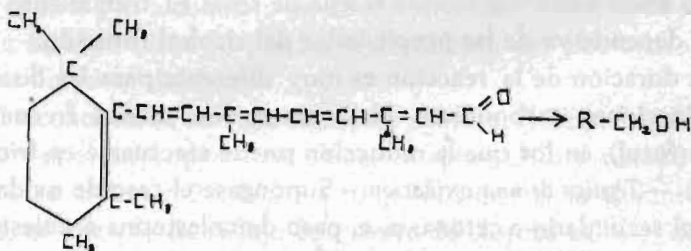
eliminación del aluminio. La capa bencénica se lava seca y destila.
R. 8, 9 g. de p. f. 79°-80°

DOMINIO DE EMPLEO DEL METODO

La utilización de estos sistemas redox oxo-oxi como método preparativo en Química Orgánica encuentra su más útil y específica aplicación en la transformación con buen rendimiento de aldehidos o cetonas no saturados o halogenados en los alcoholes correspondientes, así como en la oxidación de alcoholes superiores de elevado costo de la serie de las esterinas en las cetonas correspondientes.

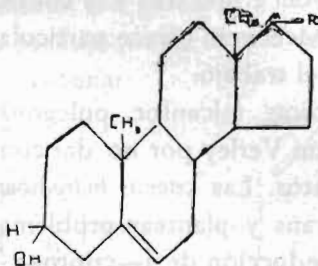
Son numerosos los casos preparativos satisfactoriamente resueltos por este orden de método: reducción de aldehido cinámico a alcohol, de benzaldehido a alcohol bencílico, obtención de androstendiol, xanthidrol, zeaxantina, etc. El valor del método se aprecia bien en casos como el de la vitamina A₂.

En la síntesis de la vitamina A₂, en efecto, debida a Kuhn y Morris (Ber. 70, 853, 1937) se parte del β-ionilidenetilester que, transformado en aldehido, da, por condensación con el aldehido metilcrotónico, la oxocombinación poliénica que, por reducción, ha de dar la vitamina A₂:



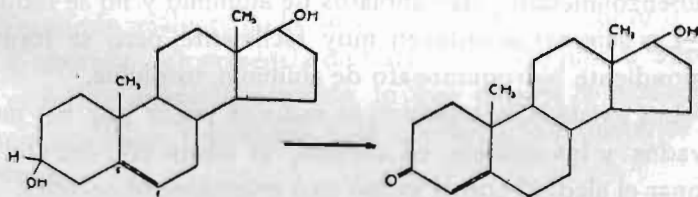
La reducción de este aldehido por los métodos usuales no es fácil de realizar sin que sean afectados los enlaces etilénicos. En cambio, se consigue con buen rendimiento utilizando isopropanol y como catalizador el isopropilato de aluminio.

La oxidación de Oppenauer se ha aplicado, sobre todo, a la transformación en cetonas de compuestos de fórmula general:



en los que la presencia de dobles uniones etilénicas y el costo del material de partida exigen métodos de oxidación selectiva. Así, el resto R puede llevar un grupo éster, o acetal, o halógeno, o doble o triple enlace.

Se ha utilizado extensamente en el campo de las hormonas sexuales. En casos, p. e., como paso del androstendiol 3-17 a la testosterona, en los que interesa una oxidación parcial, (de un solo OH), se ha empleado la acetona y como catalizador el fenato de aluminio:



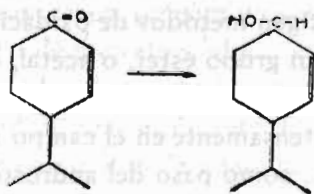
Es muy interesante que en todos los casos, *emigra el doble enlace etilénico de la posición 5-6 a una situación conjugada con el nuevo grupo C = O*. Este cambio de lugar ha determinado como regla general la que establece que «en la deshidrogenación de alcoholes α , β y β , γ no saturados por el método de Oppenauer se forman siempre cetonas α , β no saturadas». (Windaus y Roosen-Runge. Hopp. Sey. Z. physiol. Ch.-260, 181, 1939).



LIMITACIONES Y PARTICULARIDADES DEL METODO

Según el carácter del grupo oxo y la coexistencia de otras funciones, la reducción Meerwein ofrece particularidades que conviene tener presente en el trabajo:

1.—Las *cetonas cíclicas*, (alcanfor, pulegona, etc.), se reducen muy lentamente, según Verley por no dar combinaciones moleculares con los alcoholatos. Las *cetonas hidroaromáticas*, al reducirse, dan alcoholes cis y trans y plantean problemas estéricos y de separación. Así en la reducción de 1—criptona se obtiene trans—1—criptol:



de la estrona, mezcla de α -y β -estradiol.

2.—Las *cetonas con fuerte tendencia a la enolización* (éster acetilacético, dibenzoilmetano), dan enolatos de aluminio y no se reducen.

3.—Las *quinonas* se reducen muy fácilmente, pero se forma el correspondiente hidroquinonato de aluminio, insoluble.

4.—Los *oxialdehídos aromáticos* se reducen mejor que sus metoderivados y los *alifáticos*, en cambio, lo hacen difícilmente, por reaccionar el alcohol con el grupo oxo originándose acetales.

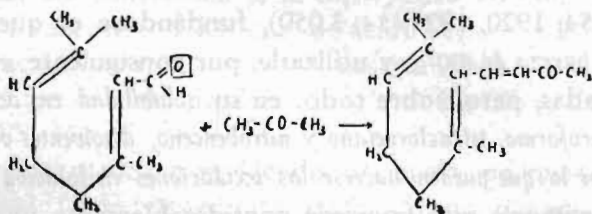
5.—Las *cetonas-fenoles* y los *ácidos cetónicos* dan sales de aluminio, insolubles en el alcohol y no son adecuadas para la reducción.

6.—El *grupo nitro* no se afecta en la reducción, pero sí el *grupo nitroso*.

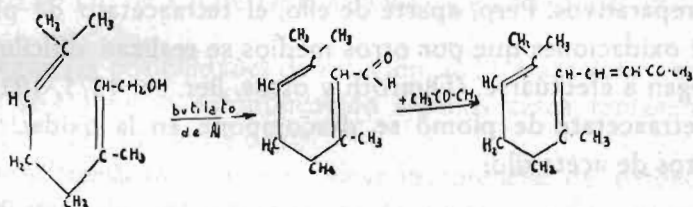
7.—Existen casos especiales de reducción de grupos oxo y oxia- CH_2 -. Así, p. e. la benzofenona, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-C}_6\text{H}_5$ pasa sucesivamente a $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHOH-C}_6\text{H}_5$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, con etilato de aluminio, separándose, en vez de acetaldehído, ácido acético.

En las reacciones de oxidación en exceso de acetona, hay que

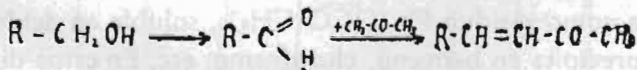
prevenirse de la fácil condensación de estos cuerpos y aun en ocasiones de la condensación entre el cuerpo resultante de la oxidación y el oxidante mismo. Del geraniol, con acetona y butilato de aluminio, se obtuvo pseudoionona, lo que conociendo la condensación del citral y la acetona:



indica que tuvo lugar el paso del alcohol al aldehido, pero que fué seguido de la condensación con la acetona:



De modo análogo, en la acción de la acetona sobre la vitamina A₁ (axeroftol), en presencia de butilato de aluminio o isopropilato, se forma axeroftiliden-acetona, lo que supone la oxidación del grupo alcohólico a aldehido y la condensación posterior con la acetona:



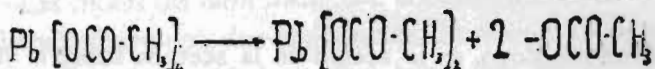
representando R lo mismo que en (2).

II

OXIDACIONES CON TETRAACETATO DE PLOMO

Por primera vez ha sido utilizado en Química Orgánica el tetraacetato de plomo, en sustitución del bióxido, por Dimroth, (Ber. 53, 454; 1920, 1921; 54, 3.050), fundándose en que *se le puede obtener con pureza de 100%*, y utilizarle, por consiguiente, en cantidades calculadas; pero, sobre todo, en su *solubilidad en ácido acético, benceno, cloroformo, tetracloroetano y nitrobenzeno, disolventes orgánicos todos ellos, por lo que pueden hacerse las oxidaciones en solución homogénea*. Esta circunstancia que favorece considerablemente una reacción, no se dá en los oxidantes ordinariamente empleados y hace destacar el valor de estas oxidaciones entre los nuevos métodos orgánicos preparativos. Pero, aparte de ello, el tetraacetato de plomo permite oxidaciones que por otros medios se realizan difícilmente o no llegan a efectuarse. (Dimroth y otros. Ber. 56, 1375, 1923).

El tetraacetato de plomo se descompone en la oxidación en dos restos de acetoxilo:



que pueden adicionarse a $\text{C} = \text{C}$, o sustituir átomos de H o separar dos átomos de H formándose ácido acético, y, en este caso, manteniéndose el esqueleto carbonado o rompiéndose una unión $\text{C} = \text{C}$.

Queda como residuo $\text{Pb} (\text{OCO}\cdot\text{CH}_3)_2$, soluble en ácido acético, pero precipita en benceno, cloroformo, etc. En estos disolventes es especialmente sencilla la separación de los productos de reacción. La solución acética se vierte en agua, con lo que se separan los productos de reacción insoluble; de los solubles se elimina el plomo por los métodos usuales. El exceso de tetraacetato de plomo puede destruirse con ácido oxálico o con glicol.

Preparación del tetraacetato de plomo.—Según Dimroth y Schweizer

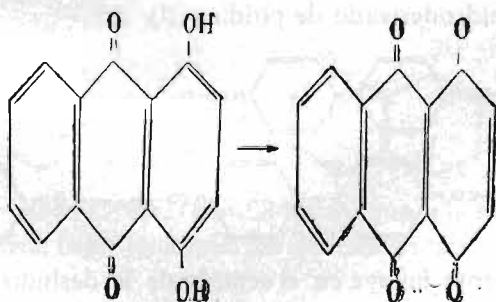
(Ber. 56, 1375, 1923) se prepara disponiendo en un matraz Erlenmeyer con dispositivo de agitación 1, 5 kgs. de ácido acético y agregando por pequeñas porciones, de 5-10 g., hasta 600-650 g. de minio, manteniendo la temperatura entre 55°-65° y no añadiendo nueva cantidad hasta que la anterior se transformó y quedó incolora. Después de enfriamiento, se filtra y lava con algo de ácido acético y se calienta con 200 c. c. de ácido acético a 50°. Los restos de minio aún no transformados, pasan en solución y, al enfriar, cristaliza el tetraacetato de plomo incoloro. De 600 g. de minio, se obtienen 300-350 g.

Del líquido madre, conteniendo biacetato, se puede obtener notable cantidad de tetraacetato, según Colson, por una corriente de cloro. El producto se recristaliza en ácido acético.

MODO DE ACCION DEL TETRAACETATO DE PLOMO

Según las posibilidades de reacción, del tetraacetato expuestas antes, se enumeran a continuación algunos casos representativos de su distinto modo de obrar.

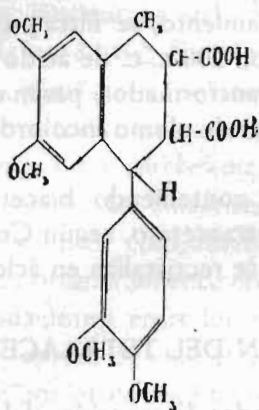
Deshidrogenaciones.—Por su elevado potencial de oxidación, el tetraacetato de plomo transforma totalmente los sistemas redox orgánicos en sus formas oxidadas: así, todas las hidroquinonas pasan a quinonas, permitiendo la obtención de di y triquinonas:



También las leucobases pasan a los colorantes respectivos.

Los sistemas hidroaromáticos se deshidrogenan menos brillantemente. La Δ^2 -dihidronaftalina da 70 % de naftalina, pero no así el

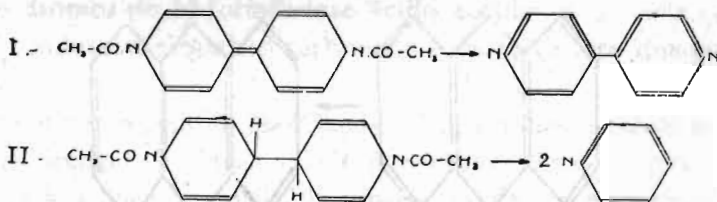
isomero Δ^1 , de forma que tetralina, cicloexeno y cicloexadieno dan solamente trazas de naftalina o benceno, respectivamente. En cambio, *derivados metoxilados o carboxilicos de tetralina* se deshidrogenan bien a los correspondientes de naftalina; así es el caso del



[Erdmann.-Ann. 513, 229, (1934)]

Esta fácil deshidrogenación en cuerpos de este tipo ha de ser de interés en la caracterización de aductos de metoxipropenilbenceno y anhídrido maleico.

Transcurren bien las deshidrogenaciones en la *serie heterociclica*, pero suelen ir acompañadas de descomposiciones. Así, el diacetil-dihidro- γ,γ -dipiridilo se desacetila y pasa a γ,γ -dipiridilo (I), mientras el tetrahydroderivado de piridina (II):

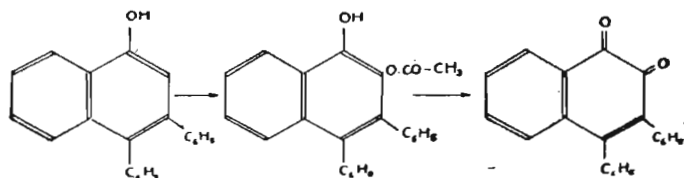


El disolvente influye en el sentido de la deshidrogenación: no es indiferente proceder en solución acética o bencénica. La *deshidrogenación de alcoholes a aldehidos o cetonas* no transcurre en ácido acético, sino solamente en solución bencénica. Así ha obtenido Criegee, entre otros, benzaldehido, aldehido cinámico, citral y fluorenona de los alcoholes correspondientes.

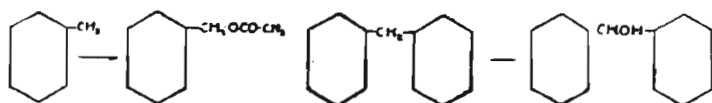
Sustitución de H por OCO-CH₃.—Puede tener lugar en el núcleo, pero más fácilmente en la cadena lateral.

El benceno mismo es bastante estable; la naftalina se ataca, aunque lentamente; pero el antraceno se transforma fácilmente en antranolacetato y oxantrona-acetato.

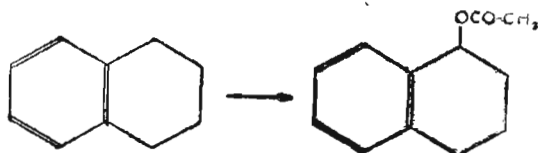
La presencia de sustituyentes en el núcleo facilita la sustitución de H. Falta una investigación sistemática, que sería de gran interés; pero hay casos muy demostrativos. El 3, 4-difenil-*x*-naftol dá el 2-acetoxiderivado correspondiente (1). Aun puede originarse por oxidación continuada del producto desacetilado, la 1, 2-naftoquinona:



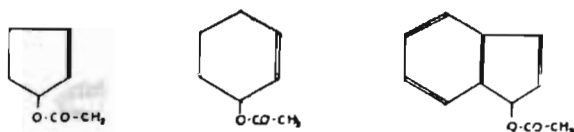
La sustitución en la cadena lateral saturada tiene lugar siempre en posición *x*:



y como caso particular, la sustitución en la tetralina:

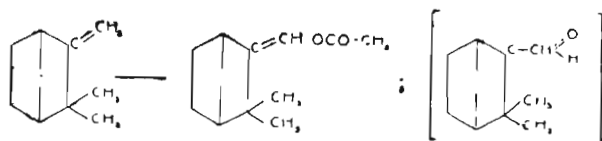


En combinaciones olefínicas con-CH₂-contiguo a la doble unión, la sustitución tiene lugar en aquél. Así del ciclopenteno, ciclohexeno e indeno:



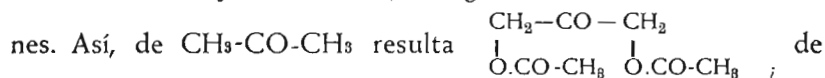
Como veremos más adelante, la doble unión, por otra parte, adiciona grupos acetoxilo; de modo que en la mayor parte de estos casos tienen lugar a la vez sustitución y adición.

Las investigaciones para introducir OH en terpenos no han sido satisfactorias. Hückel ha conseguido la sustitución de un H en carbono etilénico, obteniendo el acetato de la forma enólica del aldehído canfénico a partir del cánfeno:

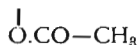


forma aldehídica

En las cetonas, α -cetoácidos y ésteres de ácidos α -dicarbónicos, donde los átomos de H del grupo-CH₂-contiguo a los grupos acidificantes, alcanzan una mayor movilidad, se logran con facilidad sustituciones. Así, de CH₃-CO-CH₃ resulta

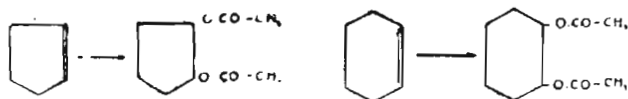


C₆H₅-CO-CH₃, C₆H₅-CO-CH₂O.CO-CH₃. En la serie de las hormonas sexuales, Erhard, de un lado, (Ber. 72, 2035, 1939), y Reichstein (Helv. Chim. A. 22, 1212, 1939), de otro, pasan de CO-CH₂ a CO-CHOH por este método; y a 30°, el ester acetilacético da con 40% de rendimiento, el α -acetoxietilester acético: CH₃-CO-CH-COOC₂H₅.



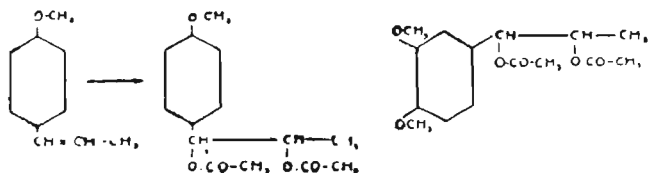
Adición al doble enlace de dos grupos-OCO-CH₃.—Existe escaso material de investigación acerca de las olefinas sencillas.


En las cicloolefinas, además de la sustitución en α , ya mencionada, ocurre adición en el doble enlace, obteniéndose, en general, mezclas de ésteres de dioles estereoisómeros:



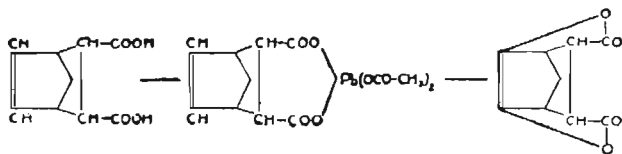
La oxidación tiene lugar a unos 50°, con rendimientos variables de 20 a 40%

La presencia de *sustituyentes positivos*, sobre todo, OCH_3 , facilita la adición: el anetol y el isoeugenol-metileter, a la temperatura ordinaria en solución acética, dan con un buen rendimiento, mezclas de acetoxi derivados estereoisómeros (Dimroth. loc. cit.—Criegee. Ann. 481, 263, 1930).



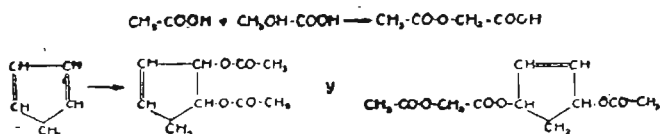
Los *sustituyentes negativos*, por el contrario, dificultan el ataque. El aldehído crotonico $\text{CH}_3\text{—CH=CH—}$  reacciona a 80° y da mezcla de productos varios.

Es muy interesante, desde el punto de vista de los aductos de Diels, el caso del aducto de ciclopentadieno y anhídrido maleico (Alder. Ann. 524, 189, 1936), (I), el que pasando por la sal de plomo intermedia (II), origina una dilactona (III) en un proceso de adición intramolecular:

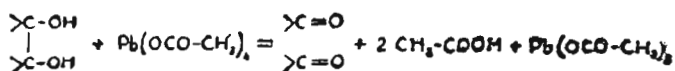


Los compuestos con *dobles uniones conjugadas* reaccionan más fácilmente que las olefinas sencillas. Se obtienen, en general, diacetoxilderivados 1, 2 y 1,4 y también de formas cis y trans.

En ocasiones, el disolvente mismo se afecta por la oxidación e influye en el curso de ella. Así se explica que el ciclopentadieno en solución acética dé esteres acetilglícólico, porque el ácido acético se oxida a glícólico y entre sí reaccionan ambos:



Descomposición oxidante glicólica.—Entre las aplicaciones más valiosas del tetraacetato de plomo, figura ésta que tiene por fundamento la ecuación



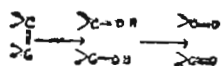
por la que una molécula con dos grupos OH en carbonos contiguos se escinde en dos combinaciones carbonílicas, (Criegee. Ber. 64, 260, 1931). La velocidad de transformación en disolventes indiferentes es mucho mayor que en ácido acético; se eleva también mucho por metanol y agua.

Algunos ejemplos muestran el valor preparativo del método en la obtención de combinaciones carbonílicas:

1.º A partir del ester etílico del ácido tartárico, se obtiene el ester glioxílico.



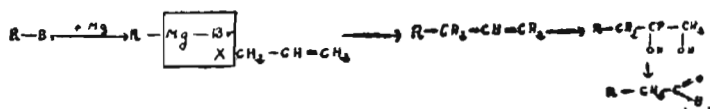
2.º Partiendo de olefinas, por oxidación permangánica, puede crearse la función glicol y la nueva combinación se desdobla después por tetraacetato de plomo en dos compuestos carbonílicos:



Se logra así una descomposición de la molécula olefínica del mismo tipo que la lograda con los ozónidos, pero con superior rendimiento.

3.º Este orden de descomposición ha permitido a Hershberg (Helv. Chim. A. 17, 351, 1934), establecer un *método general de síntesis de aldehidos*. En efecto, la reacción de un magnesiano con halogenuros de alilo crea en la molécula la porción olefínica, que, se-

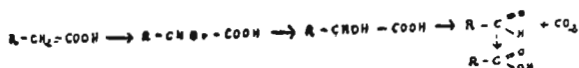
gún el caso anterior, ha de dar, por descomposición, el compuesto carbonílico:



4.º No se limita su acción a α -glicoles, sino también a α -oxi-ácidos, que se descomponen según la reacción general:

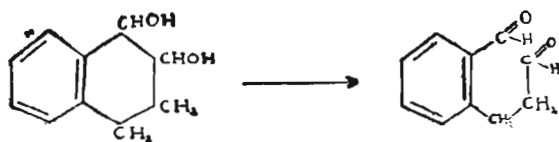
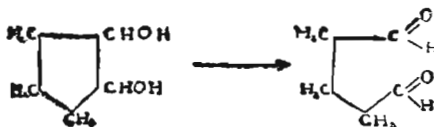


lo que permite la degradación de ácidos a aldehidos o ácidos de menor número de átomos de carbono:



Las α -oxicetonas y los α -oxialdehidos se descomponen también, aunque menos brillantemente. Reichstein (Rec. Trav. P. Bas. 58, 1133, 1939), lo aplica a la degradación de derivados de esterinas de fórmula $R-CO-CHOH-CH_2OH$ ó $R-CHOH-CO-CH_2OH$, que pasan respectivamente a $R-COOH$ y $R-\overset{O}{\parallel}C-H$

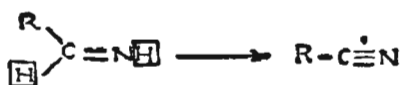
6.º Los glicoles cíclicos, en vez de descomponerse, se transforman por apertura del ciclo en dialdehidos o dicetonas o cetoaldehidos.



Descomposición de substancias nitrogenadas.—La equivalencia entre un grupo NH_2 o NH y un OH permite aplicar esta descomposición oxidante a α -diaminas, α -aminoalcoholes y α -aminoácidos:



Pero aquí la imina formada es la mayoría de las veces deshidrogenada a nitrilo:



La protección del grupo NH por radicales ácidos puede estabilizar la fase de imina.

III

DESHIDROGENACIONES AROMATIZANTES

A diferencia de los métodos estudiados en la lección anterior que en su mayor campo de aplicación, conducían a oxidaciones propiamente dichas o transformaciones con ellas relacionadas, aquí han de ser considerados métodos que realizan fundamentalmente *deshidrogenaciones con transformación de combinaciones alicíclicas en aromáticas*.

Se estudiarán tres tipos de métodos, según el deshidrogenante:

- I. Empleo de S, Se y Pt.
- II. Empleo de Cloranil.
- III. Empleo de nitrobenzeno.

DESHIDROGENACIÓN POR S, Se Y Pt.

Son ya del dominio de los Tratados generales de métodos orgánicos; pero las modalidades que ofrecen, según el carácter de los

sustituyentes, aconsejan que los consideremos aquí, con el fin de puntualizar observaciones experimentales útiles para la interpretación de sus resultados.

Este orden de deshidrogenación constituye un procedimiento de aromatización de combinaciones alicíclicas, aplicable, sobre todo, a las de magnitud molecular crecida. Deducir en éstas la constitución por métodos de descomposición es tarea difícil y larga; en cambio transformarlas en cuerpos aromáticos, cuya estructura fundamental puede comprobarse, unas veces por espectros de absorción, y otras, por métodos químicos, así como fijar en ellos la posición de los sustituyentes, ofrece en gran número de casos indudables ventajas.

Este tipo de transformación pudo ser ejecutado inicialmente con níquel como catalizador, (Sabatier y Senderens, 1914), y con platino o paladio (Zelinsky, 1911); pero su amplitud de aplicación se desarrolla desde 1921 con Ruzicka en el estudio de politérpenos, (Hel. Chim. Acta. 4, 505, 1921), empleando azufre, y después con Diels, sustituyendo éste por selenio, (Ber. 60, 2.323, 1926 y Ber. 70 (A) 195, 1936), con la ventaja de evitar la obtención de tiocombinaciones, por la fácil interposición de S. El uso del platino sólo o sobre carbón activo, (Bahr, 1931.—Asahnia y Nakanishi, 1928) se ha extendido también; y, más recientemente, en vez de azufre, Ritter y Sharpe han empleado dialcohidisulfuros, (Am. Soc. 59, 2.351, 1937). De todos modos el selenio («seleniodeshidrogenación de Diels») y el platino son los utilizados en mayor grado de generalización, especialmente el primero.

PARTE EXPERIMENTAL

Nos referimos a la técnica de una deshidrogenación con selenio.

El material a deshidrogenar se dispone con la cantidad calculada de selenio amorfo o cristalizado, pero finamente pulverizado, (Ber. 60, 2.323, 1937) en un matraz Erlenmeyer que se calienta en

un baño salino, p. e. de nitrato potásico-nitrato sódico fundido. El desprendimiento de SeH_2 empieza entre 250° - 280° . La temperatura puede elevarse hasta 350° y aun más, y, según la substancia a deshidrogenar, se mantiene de 20 a 100 horas.

Si se trata de productos que a estas temperaturas puedan ser volátiles, se practica la calefacción en tubo cerrado.

Terminado el proceso, se extrae con éter o benceno, y los líquidos extractivos, destilado el disolvente, dejan un residuo, en el que se procede a caracterizar los productos de la deshidrogenación.

Esta caracterización ofrece dificultades, porque ordinariamente se obtiene una mezcla de distintos productos de deshidrogenación, que deben someterse en primer término a destilación fraccionada, si ello es posible. Las distintas fracciones pueden en principio purificarse por cristalización del picrato o trinitrobenzolato. Estos ofrecen la ventaja de ser más estables y permiten en ocasiones una separación cromatográfica a través de Al_2O_3 . Para orientarse en el grado de condensación del sistema cíclico es de singular valor el estudio del espectro de absorción de las fracciones puras.

Circunstancialmente, sobre todo con fines preparativos, se realiza la seleniodeshidrogenación en presencia de disolventes, como naftalina, quinoleina (Am. Soc. 55, 4.977, 1933) y acetanilida (Ann. 527, 279, 1937). En todo caso, hay que tener muy en cuenta la posible influencia del disolvente en la deshidrogenación.

EFFECTOS DE LA DESHIDROGENACIÓN

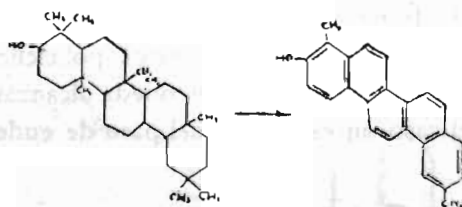
La deshidrogenación solamente en un número limitado de casos transcurre en aromatización neta. Los hidrocarburos se deshidrogenan fácil y sencillamente; pero la presencia de sustituyentes ofrece una casuística variada, a la que vamos a referirnos en las funciones más frecuentes, para formar criterio sobre la interpretación de un resultado.

Presencia de OH alcohólico.

1.º Si se trata de OH *terciario*, se elimina fácilmente, resultando la deshidrogenación como si procediera de un hidrocarburo. Ej. del eudesmol del aceite de eucalipto, se obtiene la eudalina, (1, metil-7, isopropil-naftalina):



2.º Los OH *primarios* y *secundarios*, en general, se eliminan como H₂O, antes de la deshidrogenación propiamente dicha. En la deshidrogenación del ácido cólico, aconseja Rizicka, para evitar espuma, la eliminación previa de esta agua. Así, pues, en general, se producen *casi exclusivamente hidrocarburos*, aunque, en ocasiones, la deshidratación no ocurre, y se comprueba la *producción de fenoles*. Ocurre esto, p. e. en los triterpenos y es ejemplo de ello la deshidrogenación de la amirina, que conduce al 1, 8-dimetil-2, oxipiceno:

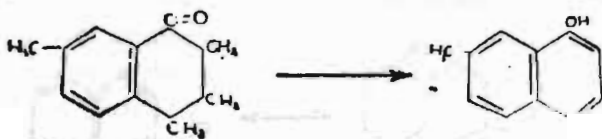


Presencia de OH fenólico libre o metilado.

En general permanecen, sobre todo cuando se opera con S. Operando con Se, junto a casos de mantenimiento, (Ber. 66, 1933, 601,; J. Chem. Soc. 319, 1936), se citan otros de eliminación, (Ber. 69, 1380, 1936; Ind. Chem. Soc. 13, 659, 1936). Por encima de 300°, la eliminación de OH fenólicos es fuerte, y, en general, es tanto más fácil, cuanto más elevada es la temperatura.

Grupos cetónicos.

Las cetonas cíclicas dan con facilidad fenoles. Así la 7-metil-1-tetralona conduce al 1-oxi-7-metilnaftalina:



Si el grupo CO es *extracíclico*, se conserva como tal. La acetiltetralina da la metilnaftilcetona:

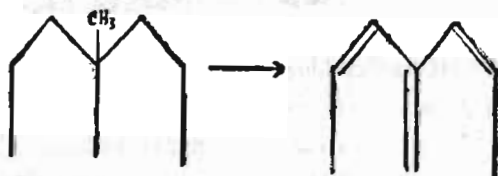


Cadenas laterales.

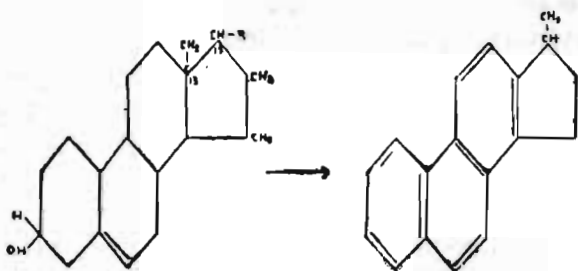
Sufren eliminaciones o emigraciones, según los casos siguientes:

1.º Los grupos cuaternarios son eliminados totalmente y solo en casos determinados emigran a un C próximo.

Se han estudiado mucho los grupos CH_3 cuaternarios que se presentan en gran número de compuestos policíclicos naturales. Su eliminación es necesaria para que pueda alcanzarse el estado aromático. Ej; el caso antes citado del paso de eudesmol a eudalina:

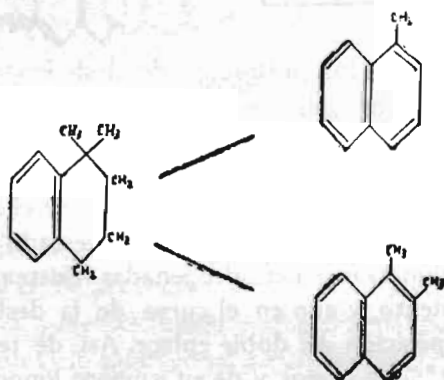


2.º En moléculas de estructura compleja, ocurre simultáneamente la eliminación de una cadena lateral larga y el cambio de CH_3 a un C próximo. Este es el caso interesante y conocido de las esterinas, que conduce al γ -metilciclopetenofenantreno:

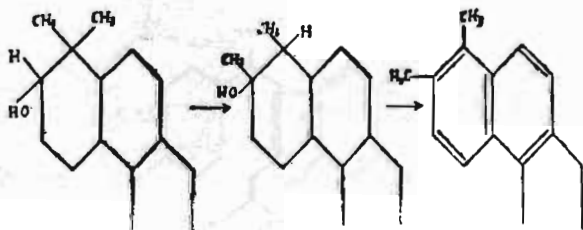


Desaparece toda la cadena lateral R. y el CH_3 del C (13) pasa al C (17). Por lo demás, ocurre también la deshidratación que afecta al grupo OH secundario, como ya se ha citado.

3.º La eliminación se acompaña otras veces de transposición con desproporción: 1, 1-dimetiltetralina da 1-metilnaftalina y 1, 2-dimetilnaftalina:

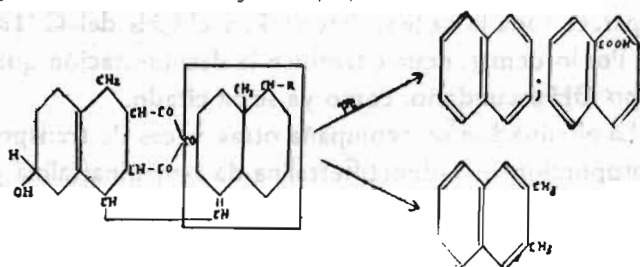


4.º Con frecuencia ocurre una transposición retro-pinacolínica. Así en compuestos del tipo:



Carboxilo libre o esterificado — Como regla general, se separa fácilmente cuando está en un C cuaternario.

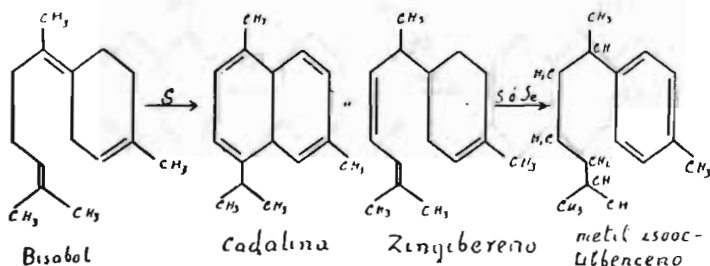
El curso normal en una deshidrogenación por Se determina, o desaparición total o formación de anhídrido o reducción a CH_3 . Un interesante ejemplo ofrece la deshidrogenación del aducto vitamina D₂-anhídrido maleico, utilizada por Windaus en la caracterización de aquélla: Se elimina toda la parte encuadrada, como «cadena lateral», y el resto se aromatiza, dando, si se emplea Pt, naftalina y ácido 2, naftoico y si Se, 2, 3-dimetilnaftalina:



Es decir, que entre los productos de deshidrogenación, se caracterizan todos los que pueden producirse como consecuencia de existir en el aducto dos grupos carboxilo.

Dobles enlaces. — La deshidrogenación transcurre tanto mejor cuanto mayor número de enlaces etilénicos tiene el compuesto alicíclico, es decir, cuanto más próximo está al estado aromático. En cambio, las combinaciones perhidrogenadas resisten hasta 350° .

En el rendimiento, y aun en el curso de la deshidrogenación, puede influir la posición del doble enlace. Así, de terpineno y con S, se obtiene 50 % de cineol, y de su isómero limoneno, 15 %. El bisabol y el zingibereno, que difieren en la posición del doble enlace se conducen de manera distinta, según su diferente tendencia a la ciclación:

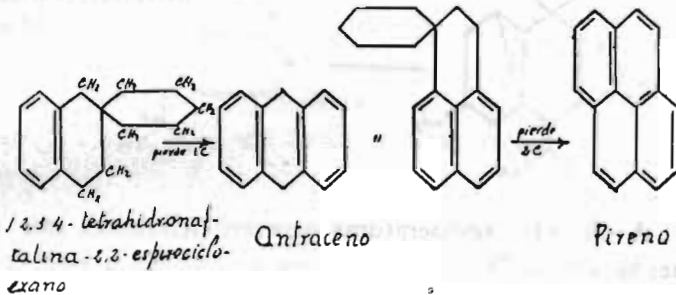


A menudo ocurren secundariamente hidrogenaciones en las cadenas laterales o en anillos de cinco o seis átomos. Así, de naftilciclohexeno se obtiene naftilciclohexano; de indeno, indano; de co-lesterileno, colestano, etc.

Alteraciones en el sistema cíclico.

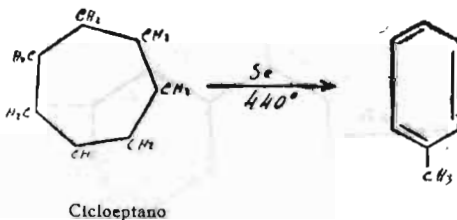
Son de diversos tipos y a ellos nos referimos en algunos ejemplos:

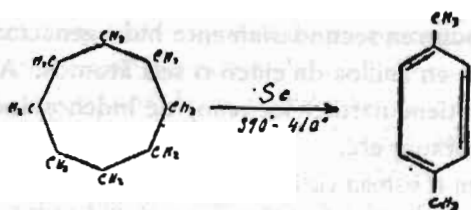
1.º De igual forma que ocurren emigraciones y eliminaciones de alcoholos, tienen lugar transposiciones con alteración del grado de condensación: Así pasa en las espirocombinaciones:



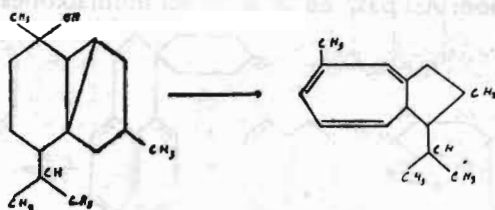
Durante mucho tiempo se consideró como sistema cíclico de las esterinas, el correspondiente a la agrupación del criseno, porque la colesteroína deshidrogenada por Pd-C y el ácido cólico por Se conducían a él. Se procedía a más de 400° y en tales condiciones, sin duda, el γ -metilciclopentenofenantreno pasa a aquél con exaltación de un ciclo pentagonal a exagonal.

2.º Degradación de anillo, con tendencia a la formación de exaciclos más estables:

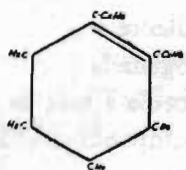




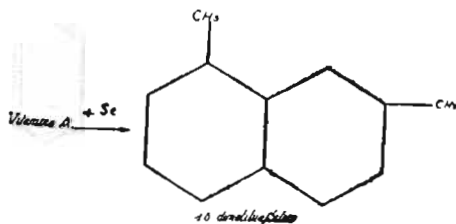
3.º Desdoblamiento de anillos. Ofrece interés a este respecto el paso de sexquiterpenos tricíclicos a azulenos: p. e. el ledeno, pasando por cadalina, a azuleno (Komppa y Nyman):



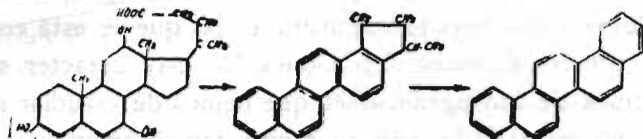
4.º A elevadas temperaturas ocurren ciclaciones, que originan nuevos anillos. El 1, 2-dietilciclohexeno con Se a 410º da naftalina:



La vitamina A por Se, se cicla a derivados de naftalina, con eliminación de la cadena lateral, (Heilbrom, Morton. Biochem. J. 26, 1494, 1932).

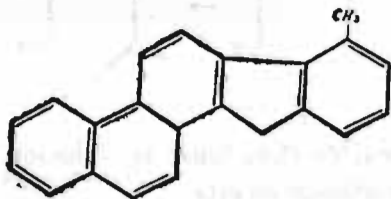


Entre los productos de deshidrogenación del ácido cólico con Se a 360°, ha caracterizado Ruzicka el piceno:

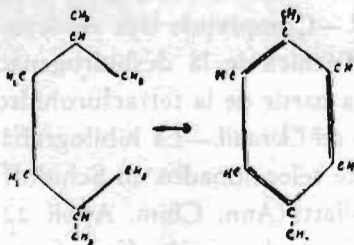


Ocurre sucesivamente una exaltación del ciclo pentagonal, ciclación posterior de la cadena lateral y exaltación final del ciclo formado.

Todavía en el ácido cólico, como en las diferentes esterinas, se produce un tipo de deshidrogenación con aparición de un nuevo anillo. Del ácido cólico, se ha caracterizado por Bachman, Cook y otros (J. Chem. Soc, 54: 1936), el 5-metil-2', 1',-nafto-1, 2-fluoreno:



Incluso a partir de combinaciones alifáticas, se logran, a veces, ciclaciones. Así, de diisobutilo, se obtiene p-xilol:

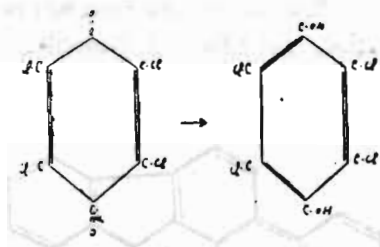


Las deshidrogenaciones por S. Se o Pt transcurren siempre a elevada temperatura, muy rara vez por debajo de 300°. En estas condiciones, ya hemos visto que ocurren frecuentemente transfor-

maciones en la molécula y en muchos casos formaciones de nuevos anillos que pueden conducir a erróneas interpretaciones de estructura. Interesa, por ello, disponer de métodos que realicen aromatizaciones a más baja temperatura, en las que se está en lo posible, a cubierto de estas alteraciones. De este carácter son los nuevos tipos de hidrogenaciones que hemos de estudiar a continuación, no investigadas aún en forma tan sistemática como las anteriores.

DESHIDROGENACIÓN POR CLORANIL

El Cloranil, tetracloroquinona, actúa como deshidrogenante pasando a tetraclorohidroquinona:



La deshidrogenación tiene lugar en solución de xileno y a la temperatura de ebullición de éste.

Clar y John (Ber. 63, 2.975, 1930) iniciaron el empleo de Cloranil con este fin; pero un estudio completo de aplicación se debe a Arnold y Collins, (Am. Soc. 61, 1407, 1939; 62, 983, 1940).

Parte experimental.—Comprende tres aspectos: (a).—Preparación del Cloranil; (b).—Técnica de la deshidrogenación; (c).—Regeneración del Cloranil a partir de la tetraclorohidroquinona.

(a).—*Preparación del Cloranil.*—La bibliografía cita diversos métodos. Especialmente seleccionados en Schuloff y Pollak (Ch. Ztg. 56, 569, 1932) y Gallatti (Ann. Chim. Appli 22, 602, 1932). Nosotros lo hemos preparado, según Kempf y Mcehrke (Ber. 47, 2.621, 1914).

Se disuelven 10 g. de fenol en 225 c. c. de ácido clorhídrico

concentrado (d.=1, 18) y por la solución contenida en un matraz de fondo redondo, provisto de refrigerante de reflujo, se hace pasar una corriente de cloro a saturación, primero enfriando con agua, después calentando sobre el baño-maría. Se añaden gota a gota 75 c. c. de ácido nítrico concentrado, (d.=1, 38) y se calienta 20 horas más sobre baño-maría. El cloranil formado, que se deposita en el fondo del matraz por enfriamiento, como escamas de color rojo anaranjado, se separa por filtración, lavándose primero con agua y después con alcohol hasta que éste sale incoloro. Se obtienen así laminillas amarillas, que se secan en la estufa.—Con ácido clorhídrico fumante el rendimiento es de 33 %.

(b).—*Técnica de la deshidrogenación.*—Se emplea para 1 mol. de producto, 2 mol. de cloranil y algo más del doble de su peso total de xilol. Se mantiene un reflujo suave por tiempo variable, según la naturaleza del producto, (4 a 40 horas). Una vez frío, se separa por filtración la tetraclorohidroquinona formada, se diluye el filtrado con un volumen igual de éter, se lava con lejía de potasa al 4 %, se seca y se fracciona.

(c).—*Regeneración del cloranil.*—La tetraclorohidroquinona se calienta al baño-maría con ácido nítrico fumante durante una hora o más, si precisara. El producto de la reacción se diluye con agua y se separa por filtración el cloranil formado, que se lava primero con agua hasta reacción neutra y después con alcohol, para arrastrar la tetraclorohidroquinona que pudiera quedar. Se seca en estufa. Se recupera hasta 80 %.

Resultados experimentales.—Arnold y Collins enumeran deshidrogenaciones en los casos siguientes:

1-p-bifenilcicloexeno.....	Terpenilo
1-p-bifenil-2-metilcicloexeno....	2-metilterpenilo
1- α -naftilcicloexeno.....	α -fenilnaftaleno
1- β -naftilcicloexeno....	β -fenilnaftaleno
1-o-tolilcicloexeno.....	2-metilbifenilo



y Schirm («Die Chemie». 56, 151, 1943) fija tiempos de calefacción y rendimientos en los casos siguientes:

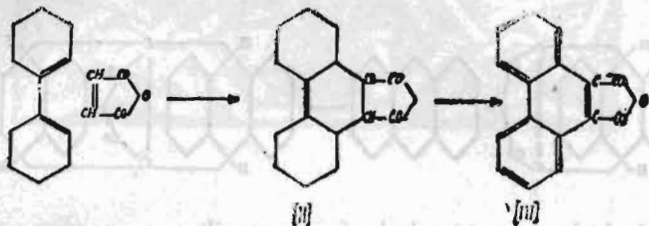
		Horas	%
1, 2, 3, 4 Tetrahidronaftalina.....	Naftalina	14	¿
Id. tetrahidrofenantreno.....	Fenantreno	22	56
9, 10-dihidroantraceno.....	Antraceno	33	63
Fenilcicloexeno.....	Bifenilo	4	52
6-metoxi-flavanona.....	6-metoxiflavona.	15	60-70

Nosotros hemos ensayado, por nuestra parte, tetralina, tetrahidrofenantreno, dihidroantraceno y cicloexeno. Sin duda una buena parte de la naftalina se pierde por sublimación y los rendimientos son imprecisos y aún dudosos, pero la deshidrogenación ocurre, porque la tetraclorohidroquinona se forma abundante en el caso de la tetralina. Los hidro-fenantreno y-antraceno dan fácilmente fenantreno y antraceno. El cicloexeno, prácticamente, no se deshidrogena. Se le recupera inalterado y también la tetracloroquinona. Pequeñas porciones de tetraclorohidroquinona que se comprueban, debe atribuirse a una oxidación del disolvente durante la calefacción prolongada, que ya habían observado Arnold y Collins.

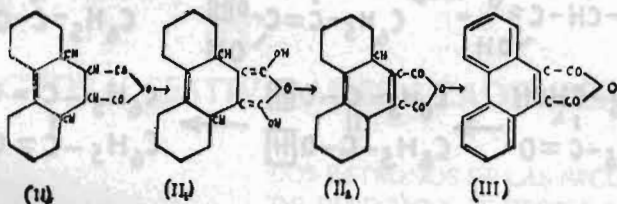
DESHIDROGENACIONES POR NITROBENCENO

Bergmann (Am. Soc. 64, 176, 1942) ha iniciado el estudio experimental de las aromatizaciones con nitrobenzono, disolviendo en él la substancia y manteniendo a ebullición tiempos variables según la índole del producto. Lo ha aplicado fundamentalmente a las condensaciones de Diels Alder con dienos, procediendo; (a), sobre el producto tetrahidrogenado, obtenido en los disolventes usuales; (b), practicando la condensación en nitrobenzono. En ambos casos, ocurre la aromatización. Ningún otro nitrocompuesto, p. e., p-cloro, p-bromo, m-dinitrobenzono, cuando se adiciona a la solución en xileno de los dos componentes, influyen los resultados.

En las investigaciones de Bergmann obtiene directamente aromatización en la condensación de dicroloexenilo con anhídrido maleico, hecha en nitrobenceno, según (b):



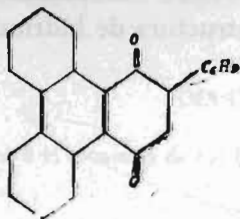
pero en otros casos, p. e., con ácidos crotonico o cinámico se obtiene el producto tetrahidrogenado y no hay aromatización. Parece poder establecerse que la aromatización ocurre allí donde existen sistemas capaces de doble orto-enolización: Así el paso de (II) a (III) transcurriría de esta forma:



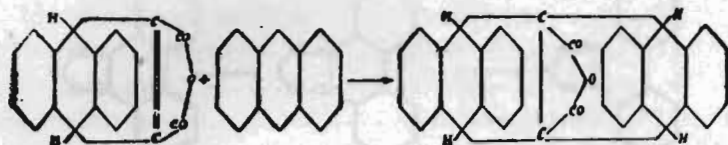
En los ácidos crotonico $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{C} \\ \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$ y cinámico $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{COOH} \end{array}$

no es posible la orto-enolización y no hay paso de II a II₁: la condensación debe transcurrir sin aromatización.

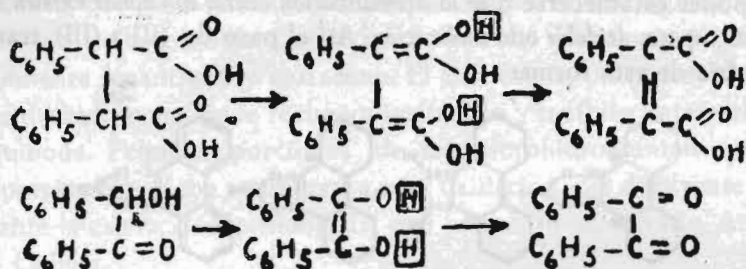
El paso de II₂ a III depende de la inestabilidad de aquél. En la condensación de di-ciclohexenilo y fenilbenzoquinona se aísla la forma II₂, estable:



No basta la doble enolización. En la condensación atraceno-anhídrido maleico, que conduce al aducto antraceno-endosuccínico, la forma II₂, inestable reacciona con un nuevo mol de antraceno:



La deshidrogenación de la forma enólica, que supone el paso de II₁, a II₂, se comprueba bien en ejemplos como el paso del ácido difenilmesosuccínico a difenilmaleico y de bezoina a dibencilo:



Nosotros hemos ensayado la acción deshidrogenante del nitrobenzono en 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalina, dihidroantraceno, tetrahidrofenantreno y cicloexeno. Los resultados fueron del mismo orden que con el cloranil. En el caso del cicloexeno, se percibe olor a ácido valeriánico, sin duda por rotura y oxidación del cicloexeno por su doble enlace.

Se ha ensayado la condensación del anetol con anhídrido maleico en nitrobenzono, obteniéndose, junto a heteropolímeros, el metanetol, de p, f, 131°-132°, circunstancia que ofrece interés en favor de su supuesta estructura de hidrindeno, (A. D'Ocon. Anal, 40, 709, 1944).