

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. IX, págs. 31-37 (1957).

LA FORMACION DE HEMICETALES COMO GUIA DE LA ESTEREO-QUIMICA DE UN GRUPO CETONICO EN PRODUCTOS NATURALES*, **

O. H. Wheeler y J. L. Mateos

Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se ha desarrollado un método para la determinación de la naturaleza estérica de un grupo cetónico en una molécula compleja, el cual consiste en medir la formación de hemicetal en metanol con cloruro de hidrógeno y el estudio de su absorción en el ultravioleta e infrarrojo.

Se ha observado (8) que las cetonas forman hemicetales en solución de metanol con cloruro de hidrógeno, y que la cantidad de hemicetal que se forma, medida por la disminución de la intensidad de la banda del grupo ceto, depende de la esteoquímica del grupo ceto. En esta forma, la ciclohexanona reacciona casi completamente, la ciclopentanona mucho menos y las cetonas de cadena abierta, cíclicas, impedidas o de anillos con puente sólo ligeramente. Estos resultados proporcionan un método para determinar la naturaleza estérica de un grupo ceto en una molécula y el estudio de su absorción ultravioleta e infrarroja ofrece más información para distinguir entre las cetonas que forman la misma cantidad de hemiacetal. Para desarrollar el método se ha medido la formación de hemiacetales en cetonas acíclicas, cíclicas, estereoidales y triterpenos.

* Traducido del *Anal Chem.* 29, 538 (1957) con permiso de los editores.

** Parte VII de una serie sobre estructura y propiedades de compuestos cíclicos. La parte VI fue publicada en *J. Org. Chem.*, 21, 1110 (1956). *Este Boletín* VIII, 101 (1956).

PROCEDIMIENTO

Cetonas. Las cetonas son muestras que han sido cuidadosamente fraccionadas y purificadas a través de sus semicarbazonas o recristalizadas.

Soluciones. Las cetonas (cerca de 20 mg.) fueron disueltas en 10 ml. de metanol anhidro [Mallinckrodt analítico, secado con metóxido de magnesio (3)], o en 10 ml. de metanol anhidro conteniendo 0.05 M de cloruro de hidrógeno (generado de ácido sulfúrico y ácido clorhídrico o tomado directamente de un cilindro) para dar soluciones aproximadamente 0.05 M. A esta concentración todas las cetonas usadas se disolvieron a temperatura ambiente o calentando suavemente.

Espectros. Los espectros fueron medidos usando celdillas de cuarzo de 1 cm. ya sea en un espectrofotómetro Beckman DK o en uno DU, bajo condiciones normales de operación. La temperatura del laboratorio fue de 23-26° y no se tomaron precauciones especiales para mantener la temperatura constante o evitar la humedad.

Las medidas se tomaron con soluciones acabadas de preparar y media hora después, pero no se notó cambio en ningún caso. Todas las determinaciones se hicieron por duplicado y los valores medios se dan en las tablas. No se observó ninguna desviación de la ley de Beer, excepto en el caso de cetonas altamente reactivas, cuando la intensidad de absorción de las soluciones aciduladas fue muy pequeña. Sin embargo, las diferencias no fueron suficientemente grandes para afectar los resultados dentro de los límites de error.

Cálculos. La diferencia entre las intensidades de absorción de las soluciones neutras y ácidas se debe a la formación de hemicetal y por lo tanto, si ϵ_0 y ϵ_a son los coeficientes de extinción de una cetona, en solución neutra y ácida respectivamente, el porcentaje de formación de hemicetal es $\epsilon_0 - \epsilon_a / \epsilon_0 \times 100\%$. Como el error en la medida de los espectros es probablemente de 2 a 3%, los errores correspondientes en la formación de hemicetal serán menores de 5%.

RESULTADOS

Efecto de la concentración de ácido. Puesto que el equilibrio está catalizado por el ácido, los resultados deben ser independientes

de su concentración; se encontró que la cantidad de hemicetal que se forma en la ciclohexanona y colestanona es constante a diferentes concentraciones de cloruro de hidrógeno (Tabla I). En el estudio sistemático, se eligió el cloruro de hidrógeno 0.05 M como la concentración más conveniente.

TABLA I

Efecto de la concentración de ácido en la formación de hemicetal.

Concentración de cloruro de hidrógeno, M	0.05	0.01	0.002
Ciclohexanona ^a , %	93.5	94.0	93.5
Colestanona ^b , %	90.5	92.0	—

a (8).

b Este trabajo.

Efecto del agua. Agregando pequeñas cantidades de agua, se disminuye la formación de hemicetal (Tabla II), pero las diferencias son pequeñas y trazas de humedad no afectan los resultados dentro de los límites de error del método.

TABLA II

Efecto del agua en la formación de hemicetal.

Agua ^a , vol. %	0	1	2
Ciclohexanona ^b , %	93.5	76.5	70.0
Colestanona ^b , %	90.5	76.0	—

a Todas las soluciones son 0.05 M en cloruro de hidrógeno.

b Resultados de este trabajo.

Efecto de la temperatura. No se investigó este aspecto, pero resultados anteriores (8) muestran que los cambios de energía libre en la formación de hemicetal no son muy grandes y las diferencias de temperatura dentro de un límite de 5° no afectan los resultados.

DISCUSION

La Tabla III muestra que el orden de porcentaje en la formación de hemiacetal es: cetona no impedida con anillo de seis miembros

TABLA III

Formación de hemiacetal de las cetonas

Cetona	λ max.	ϵ	ϵ en 0.05 M HCl	% Dismi- nución en ϵ
Di- <i>n</i> -propil	282	24.6	18.1	26.5
Diisopropil	284	19.5	19.3	1.5
20-Ceto- Δ^5 -pregnen-3 β -ol	284	50.7	50.3	1.0
Ciclohexanona	282	14.9	0.98	93.5
Colestanona	280	36.2	3.4	90.5
Coprostanona	280	39.0	4.1	89.5
6-Cetocolestanona	290	46.2	35.0	24.5
7-Cetocolestanona	290	36.8	27.3	26.0
Diacetato de hecogenina	288	67.4	57.0	15.5
11-Cetotigogenina	300	29.5	29.4	0.5
3,3,5,5-Tetrametilciclohexanona	282	50.2	39.5	21.5
Lanostenona	290	68.5	64.7	1.5
Germaniconona	290	69.7	68.6	1.5
Ciclopentanona	288	17.3	5.55	68.0
3-Metilciclopentanona	288	17.45	5.95	66.5
17-Ceto- Δ^5 -androsteno	292	62.8	41.2	34.5
Alcanfor	290	30.8	29.9	3.0
Fenchona	288	22.0	21.6	2.0
20-Ceto- Δ^5 -pregnen-3,17,21-triol	290	90.7	83.0	8.5
20-Ceto- Δ^5 -pregnen-16-ol	292	57.4	54.1	6.0
6-Cetocolestan-5-ol	302	42.6	63.3	—

bro $>$ cetona no impedida con anillo de cinco miembros $>$ cetona acíclica $>$ cetona con anillo de cinco miembros moderadamente im-

pedida > anillo de cinco miembros impedido y α -hidroxicetona > cetonas acíclicas impedidas, con anillo de seis miembros altamente impedida y con anillo en puente. Las diferencias en reactividad entre la mayor parte de las cetonas es grande, clara y fuera de los límites de error, pero con este método no se puede distinguir claramente entre los grupos de cetonas acíclicas y cetonas con anillo de seis miembros moderadamente impedidas, cetonas con puente en el anillo y acíclicas impedidas y cetonas con anillo de seis miembros altamente impedidas, cetonas impedidas con anillo de cinco miembros y α -hidroxicetonas. Sin embargo, hay suficiente diferencia en la absorción de luz ultravioleta e infrarroja de estas cetonas. Así, la frecuencia a la cual absorben las cetonas con anillo de cinco miembros y anillo en puente es mayor que la de las cetonas con anillo de seis miembros (2) y la frecuencia no depende de la naturaleza estérica del grupo. En la misma forma, las cetonas acíclicas y las de seis miembros moderadamente impedidas pueden distinguirse por su absorción de luz ultravioleta puesto que estas últimas absorben a mayor longitud de onda (5) y las α -hidroxicetonas pueden distinguirse de las cetonas con anillo de seis miembros, porque las primeras absorben a una mayor longitud de onda y con mayor intensidad (4) (Tabla IV).

METODO SUGERIDO

Para encontrar la naturaleza del grupo ceto en una cetona de estructura desconocida solamente es necesario medir su absorción ultravioleta en metanol anhidro neutro y acidulado y conocer su absorción en el infrarrojo. Comparando entonces con los resultados dados en la Tabla IV se obtendrá la información requerida. El método es rápido y sólo requiere una pequeña cantidad de sustancia (5 a 10 mg.).

LIMITACIONES

El método no es aplicable a compuestos que contienen sistemas que absorben fuertemente (ej. α,β -cetonas no saturadas o anillos aromáticos) o a compuestos que pueden sufrir fácilmente una deshidratación o un rearrreglo para producir esos sistemas. En este trabajo

TABLA IV

Diferenciación de cetonas.

Cetona	% Formación de hemicetal	Absorción ultravioleta ^a	Absorción infrarrojo ^b
Acíclica	25-50	282-284 (20-50)	1712-1721 ^c
Acíclica impedida	ca. 0	282-284 (20-50)	1686-1706 ^c
Anillo de 6 miembros	90	280-282 (15-45)	1712-1719 ^c
Moderadamente impedida	15-25	288-292 (40-60)	1706-1714 ^d
Altamente impedida	5	288-292 (40-60)	1704-1712 ^d
Anillo de 5 miembros	ca. 75	288-292 (20-60)	1742 ^c
Impedida	10	288-292 (20-60)	1741-1745 ^d
Anillo con puente	ca. 0	288-290 (20-30)	1730 ^c
α -Hidroxi	10	290-300 (60-90)	1704-1706 ^d

- a) De este trabajo en solución de metanol.
 b) Determinaciones en solución de tetracloruro de carbono.
 c) Tomado de (1).
 d) Tomado de (7).

el 6-cetocolestan-5-ol debe haberse deshidratado parcialmente en el medio ácido, puesto que la intensidad de la absorción aumentó. Puede haber un rearrreglo de dobles ligaduras aisladas en el esqueleto de carbono, como por ejemplo, el rearrreglo esteroideal Δ^{7-8} al Δ^{8-14} (6), pero si la doble ligadura está lejos del grupo ceto esto no afectará los resultados.

AGRADECIMIENTO

Los autores están agradecidos a D. H. R. Barton por proporcionar una muestra de acetato de lanosterol y a otros compañeros del Instituto de Química por muchos de los otros compuestos. Este trabajo se hizo con un subsidio de la Fundación Rockefeller de Nueva York.

RESUMEN

Este trabajo, parte de un programa general de investigación sobre la reactividad de productos naturales, tiene como objeto desarrollar un método sencillo para predecir la estereoquímica de un grupo cetónico en una molécula compleja. Las cetonas forman hemiacetales en solución de metanol con cloruro de hidrógeno. La intensidad de la reacción depende del tamaño estérico y de la proximidad de los grupos vecinos. El orden en cuanto a facilidad de formación (porcentaje de cetona que reacciona) es: cetona con anillo de seis miembros no impedida > cetona de cinco miembros no impedida (75) > fenil cetona acíclica (25 a 50) > cetona con anillo de cinco miembros moderadamente impedida (15 a 25) > cetona con anillo de cinco miembros impedida y α -hidroxicetona (10) > cetonas muy impedidas (0). El método no es sensible a los cambios en concentración de ácido, temperatura o a la presencia de humedad. La posibilidad de medir la cantidad de hemiacetal formado es útil para elucidar la estructura de una cetona en un compuesto desconocido.

BIBLIOGRAFIA

1. P. D. Bartlett, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2806 (1955).
2. L. F. Bellamy, "Infrared Spectra of Complex Molecules", p. 114, Wiley, New York, 1954.
3. N. Bjerram, L. Zechmeister, *Ber.*, 56, 894 (1923).
4. R. C. Cookson, S. H. Dandegaonker, *J. Chem. Soc.*, 352 (1955).
5. L. Dorfman, *Chem. Rev.* 53, 47 (1953).
6. L. F. Fieser, M. Fieser, "Natural Products Related to Phenanthrene", p. 240, Reinhold, New York, 1949.
7. R. H. Jones, F. Herling, *J. Org. Chem.*, 19, 1252 (1954).
8. O. H. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.*, en prensa.