

Bol. inst. quim. univ. nal. auton. Méx. X, pags. 6-12. (1958).

CONSTANTES DE DISOCIACION DE LAS CIANHIDRINAS DE ALGUNAS METILCICLOHEXANONAS.*,**

O. H. Wheeler*** y J. Z. Zabicky****

Contribución Nº 98 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se ha empleado frecuentemente la determinación de la constante de disociación de las cianhidrinas, como un método útil para estudiar la reactividad de los aldehidos y de las cetonas. (1, 2, 3, 4, 5).

Como parte de un estudio general del efecto de los sustituyentes sobre la reactividad de los compuestos cíclicos, hemos investigado la influencia sobre la reactividad de la ciclohexanona cuando existen metilos en varias posiciones del anillo. Por lo tanto, se preparó una serie de metilciclohexanonas y se midieron las constantes de disociación de sus cianhidrinas (Tabla I).

Se ha demostrado que la reacción de la cianhidrina es reversible y que implica un ataque nucleofílico, catalizado por bases, del ion cianuro en el átomo de carbono del grupo carbonilo (6). La reacción implica un cambio en el número de coordinación de 3 a 4 y Brown (7) ha tratado acerca de estas reacciones en relación con la reactividad de las cicloalcanonas simples demostrando, por ejemplo, que la

* Traducido del *Can. J. Chem.* 36, 656 (1958), con permiso de los editores.

** Una comunicación preliminar apareció en *Chemistry and Industry*, 1388 (1956).

*** Dirección actual: Departamento de Química, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia, Canadá.

**** Dirección actual: Departamento de Química, Universidad Hebrea, Jerusalen, Israel.

TABLA I

Constantes de disociación de las Cianhidrinas de:

Ciclopentanona	149 ^a	210 ^b	205 ±6 ^c	34.8 ^d
Ciclohexanona	9.2	10	5.91±0.11	1.0
2-Metilciclohexanona	5.9	—	10.7 ±0.3	1.8
3-Metilciclohexanona	30	—	5.5 ±0.1	0.93
4-Metilciclohexanona	12.7	—	3.15±0.05	0.53
2,2-Dimetilciclohexanona	—	—	9.2 ±0.3	1.6
Cis-3,5-Dimetilciclohexanona	—	—	25.7 ±0.7	4.4
3,3-Dimetilciclohexanona	—	—	176 ±4	30
3,3,5-Trimetilciclohexanona	—	—	224 ±6	38
3,3,5,5-Tetrametilciclohexanona	—	—	4690 ±120	800
Mentona	796	1300	313 ±11	53

^a En etanol de 96% a 20°±0.5° (1).

^b En etanol de 96% a 22-23° (4).

^c Determinaciones de este trabajo. Véase parte experimental.

^d Relación de constantes de disociación con la cianhidrina de ciclohexanona = 1.0.

ciclopentanona es relativamente poco reactiva en la formación de cianhidrina (Tabla 1), puesto que la adición al grupo ceto produce una estructura estéricamente aglomerada. Sin embargo, la ciclohexanona es mucho más reactiva, puesto que el cambio al número de coordinación 4 disminuye la tensión angular de la cetona y también la ligera interferencia estérica entre el grupo cetónico y los átomos de hidrógeno adyacentes (8). De los resultados de la Tabla 1 se puede ver que el efecto de colocar metilos en el anillo de la ciclohexanona, consiste en reducir grandemente la estabilidad de las cianhidrinas, excepto en los casos de las 3 y 4 metilciclohexanonas, en las cuales hay un pequeño pero apreciable aumento de estabilidad.

Considerando primero las cuatro dimetilciclohexanonas, la constante de disociación de la cianhidrina de la 3,3-dimetilciclohexanona, es mucho mayor que la constante de la cianhidrina de la ciclohexanona, o que la constante de la cianhidrina de la *cis*-3,5-dimetilciclohexanona. En el primer caso uno de los metilos debe de estar en posición axial (9) y en la misma dirección axial del grupo ciano voluminoso o del grupo oxhidrilo, produciendo una aglomeración considerable y por lo tanto produciendo una fácil disociación a cetona. Este efecto de "aglomeración axial" de dos grupos voluminosos no se encuentra en la cianhidrina de la *cis*-3,5-dimetilciclohexanona, puesto que los dos grupos metilo están en el plano ecuatorial (10). En el caso de la cianhidrina de la 2,2-dimetilciclohexanona, un metilo estará en la posición axial, pero en dirección opuesta al grupo ciano y por lo tanto existirá poco efecto de "aglomeración axial". Sin embargo, el efecto inductivo de los metilos pondrá una carga negativa parcial en el átomo de carbono del grupo carbonilo, lo cual disminuirá la reactividad de la cetona (5) y aumentará la constante de disociación de la cianhidrina. En la mentona (2-isopropil-5-metilciclohexanona) los efectos estéricos y electrónicos combinados del isopropilo, hacen que su cianhidrina sea más inestable.

La cianhidrina de la 3,3,5-trimetilciclohexanona, es ligeramente menos estable que la de la 3,3-dimetilciclohexanona puesto que el metilo extra, estará en una posición ecuatorial y ejercerá un efecto adicional muy pequeño. Sin embargo, en el caso de la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, habrá dos metilos en la posición axial en la misma dirección que el grupo ciano (u oxhidrilo). Por lo tanto, hay un

vigoroso efecto de "aglomeración axial" en la cianhidrina, la cual es muy inestable. La relación entre las estabilidades de las cianhidrinas de la ciclohexanona y de la ciclopentanona es 35:1 y las estabilidades de la mayor parte de las cianhidrinas de metilciclohexanonas están dentro de esa zona. Sin embargo, en los casos de la 3,3,5-tri y 3,3,5,5-tetra-metilciclohexanonas, las diferencias producidas por los efectos estéricos son iguales o mayores que las que resultan de una diferencia en el tamaño del anillo.

Existen numerosos ejemplos en la literatura sobre la inestabilidad de grupos en una posición axial (9), pero en pocos casos se ha demostrado directamente la presencia de un efecto de "aglomeración axial". Corey y sus colaboradores (11) han demostrado recientemente, que mientras que la configuración preferida de las α -halógeno-ciclohexanonas tiene los átomos de halógeno en posición axial, en el caso de las α -halógeno-4,4-dimetilciclohexanonas, los átomos de halógeno son ecuatoriales debido a la aglomeración con el grupo metilo axial en el átomo de carbono 4.

En el caso de las monometilciclohexanonas el isómero 2 estará sujeto al efecto inductivo del metilo, lo cual desactivará al agrupamiento cetónico y disminuirá la formación de cianhidrina (5). La reactividad ligeramente aumentada de la 2,2-dimetilciclohexanona con respecto a la 2-metilciclohexanona puede deberse al hecho de que ésta última puede asumir la configuración axial y ecuatorial para el metilo (12) y esto tendrá poco efecto estérico en la cetona misma, mientras que en la 2,2-dimetilciclohexanona, uno de los metilos interferirá con el agrupamiento cetónico (13) y esto favorecerá la formación de la cianhidrina no eclipsada y menos impedida. Las cianhidrinas de las 3 y 4-metilciclohexanonas tienen constantes de disociación más pequeñas que la de la ciclohexanona. Las diferencias no son grandes pero sí significativas y sugieren la influencia de otro efecto.

El amplio ángulo interno del carbonilo en la ciclohexanona produce una torsión del anillo, los átomos 2 y 6 son empujados hacia fuera y el 4 hacia adentro, en dirección al plano ecuatorial del anillo (8, 13). Esto coloca a los átomos que están en las ligaduras ecuatoriales en las posiciones 3 y 5 más cerca de la ligadura ecuatorial del átomo 4 y de las ligaduras axiales de los átomos 2 y 6. Esto da

como resultado una tensión general en el anillo que disminuye cuando el número de coordinación del átomo de carbono del carbonilo cambia de 3 a 4 como en la formación de la cianhidrina (7, 14). Un sustituyente en el átomo de carbono 4 aumentará esta tensión con relación a la ciclohexanona misma y por lo tanto la 4-metilciclohexanona debe ser más reactiva, puesto que la tensión adicional disminuye cuando se forma la cianhidrina. En el caso de la 3-metilciclohexanona los átomos axiales de hidrógeno en las posiciones 2 y 6 tienen alguna libertad de movimiento hacia el carbonilo y el efecto será menor. Este efecto, para el cual sugerimos el término "interferencia ecuatorial", no ha sido observado anteriormente. Sin embargo, Brown, Fletcher y Johannsen (14) encontraron que en la hidrólisis de 1-metil-1-clorociclohexanos con un sustituyente metilo, el orden es 2-metil > 3-metil > 4-metil, que es lo inverso al orden que hemos encontrado en nuestra investigación, lo cual era de esperarse puesto que se está midiendo el proceso inverso de un cambio en el número de coordinación de 4 a 3. Sería de esperarse que este efecto de distorsión se transfiriera a un segundo anillo y se ha encontrado que la colestán-3-ona y la corpostán-3-ona son ligeramente más reactivas que la ciclohexanona (15).

Una comparación cuantitativa de las varias interacciones no ligadas, debe de tener en cuenta estos efectos tanto en la cetona como en la cianhidrina. Considerando la *cis*-3,5-dimetilciclohexanona y la 3,3,5-trimetilciclohexanona y sus cianhidrinas, las interacciones entre los metilos axiales y los átomos de hidrógeno axiales estarán presentes tanto en las cetonas como en las cianhidrinas. El principal factor que contribuye a la gran diferencia entre las constantes de disociación de estas cianhidrinas, será la interacción no ligada entre el grupo metilo axial y el grupo ciano (u oxhidrilo) axial en la trimetilcetona. La relación entre las dos constantes de disociación (8.7:1) da un valor de 1.3 k cal. [calculada de $\Delta F = -RT \ln (K_1/K_2)$ a 25.0°] para la energía libre de la interacción. Igualmente, el principal efecto inestabilizante que contribuye a la diferencia en estabilidad entre las cianhidrinas de las *cis*-3,5-dimetil- y 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexanonas son dos interacciones "no ligadas" entre los metilos y el ciano (u oxhidrilo) y la relación de sus constantes de disociación (182:1) da 1.55 k cal. como promedio de energía de interacción. El cambio

de energía ocurrido al moverse un metilo de una posición axial a una ecuatorial ha sido calculada en cerca de -1.8 k cal. (a 25°) (10) y se ha encontrado, por experimentos de equilibrio en *cis* y *trans*-dimetilciclohexanos, que es de -1.5 k cal. (16). Estas son medidas de la energía de repulsión entre un metilo en posición axial y dos átomos de hidrógeno en la misma dirección axial. Por lo tanto la energía de interacción individual del metilo con un hidrógeno, es de cerca de 0.8 k cal. Según un estudio de los complejos de ácido bórico de los ciclohexandioles (17) la energía de interacción axial-axial entre oxígeno-oxígeno es de 1.9 k cal. Por lo tanto los resultados obtenidos son razonables en comparación con estas medidas.

El efecto de "interferencia ecuatorial" es mucho menor que el de "aglomeración axial" y en el caso de la 4-metilciclohexanona aumenta la energía libre con respecto a la ciclohexanona en -0.4 k cal. (relación de las constantes de disociación $0.53:1$). En las polimetilciclohexanonas ocurren pequeñas distorsiones debidas a la "interferencia ecuatorial", pero el efecto queda borrado por el efecto mucho más vigoroso de "aglomeración axial". Sin embargo, las interacciones ecuatoriales no pueden ser ignoradas en un estudio completo de la influencia de los grupos en la reactividad del anillo y proseguiremos nuestras investigaciones para poner a prueba la hipótesis.

PARTE EXPERIMENTAL.

Cetonas.—Las cetonas se fraccionaron inicialmente y las semicarbazonas se prepararon de fracciones con índice de refracción constante. Las semicarbazonas se recristalizaron de etanol o etanol acuoso hasta punto de fusión constante y las cetonas se liberaron por arrastre con vapor en presencia de anhídrido ftálico (18). Se fraccionaron cuidadosamente las cetonas regeneradas y se usaron las fracciones medias para los estudios de equilibrio. Las constantes físicas se dan en la Tabla II.

La ciclopentanona, la ciclohexanona y las 3- y 4-metilciclohexanonas fueron muestras comerciales (Eastman-Kodak, etiqueta blanca).

La 2-metilciclohexanona y la mentona se prepararon por oxida-

TABLA II

Propiedades físicas de las cetonas^a

	Semicarbazona	P.e ^b	n ²⁵ _D
Ciclopentanona	— —	118°/580mm. (129°/756mm.) ^c	1.4328 (1.4368) ^{c,d}
Ciclohexanona	166° (165°) ^c	145°/580mm. (155°/764mm.) ^c	1.4482 (1.4498) ^{c,d}
2-Metilciclohexanona	196.5° (196°) ^c	63° (165°/764mm.) ^c	1.4449 (1.4477) ^{c,d}
3-Metilciclohexanona	187.5° (191°) ^c	63° (169°/762mm.) ^c	
4-Metilciclohexanona	198° (197°) ^c	63° (170°/760mm.) ^c	1.4412 (1.4457) ^{c,d}
2,2-Dimetilciclohexanona	—	153°/580mm. (169°/748mm.) ^c	1.4453 (1.4490) ^{d,e}
Cis-3,5-Dimetilciclohexanona	—	151°/580mm. (178°/760mm.) ^f	1.4407 (1.4417) ^{d,f}
3,3-Dimetilciclohexanona	210° (203°) ^g	80° (173°/750mm.) ⁱ	1.4439
3,3,5-Trimetilciclohexanona	201.5° (202°) ^h	90° (54°/11mm.) ^h	1.4439 (1.4454) ^{h,i}
3,3,5,5-Tetrametilciclohexanona	214.5° (217°—218°) ⁱ	95° (59°—61°/5.5mm.) ^j	1.4509 (1.4520) ^{d,j}
Mentona	183° (183°) ^k	96° (98°—100°/18mm.) ^l	1.4474

^a Las cantidades entre paréntesis son los mejores valores citados en la literatura.

^b A una presión de 23 mm., a menos que se advierta lo contrario.

^c A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.*, 1323 (1938).

^d n²⁰_D

^e J. Cologne y E. Durox, *E.Bull. Soc. Chim. France*, 7,459 (1940).

^f H. E. Ungnade y A. D. McLaren, *J. Org. Chem.*, 10, 29 (1945); Cf. A. Skita y W. Faust, *Ber.*, 72 1127 (1939) dan n²⁰_D 1.4466 para el isómero trans.

^g H. G. Blanc, *Compt, red.*, 144, 1356 (1907).

^h H. Prizeheim y J. Bondi, *Ber.*, 58, 1409 (1925).

ⁱ n¹⁵_D

^j Ref. 24.

^k G. B. Neave, *J. Chem. Soc.*, 101, 513 (1912).

^l Ref. 20.

ción de los alcoholes correspondientes (19) y la 2,2-dimetilciclohexanona por metilación de la 2-metilciclohexanona (20).

La *cis*-3,5-dimetilciclohexanona se obtuvo por hidrogenación de la 3,5-dimetilciclohexanona (21, 22) en etanol sobre paladio-carbón al 5% y la 3,3,5-trimetilciclohexanona en la misma forma a partir de isoforona.

La 3,3-dimetilciclohexanona, se obtuvo por oxidación del 3,3-dimetilciclohexanol, (23) y la 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona, a partir de la isoforona por la adición en 1,4 de yoduro de metil magnesio (24).

Cianhidrinas.—El disolvente, etanol al 95%, se preparó mezclando 4 l. de etanol secado con cal con 160 ml. de agua destilada y mostró d_{25}^{25} 0.8020, d_{4}^{25} 0.7996.

El cianuro de hidrógeno anhidro se preparó de cianuro de sodio y 50% de ácido sulfúrico (25) y se disolvió en el etanol mencionado anteriormente para dar una solución de cerca de 0.1 N.

Las alícuotas de las cetonas puras (0.015-0.15 g.) se disolvieron en 95% de etanol en un matraz aforado de 50 ml., se agregó la solución de cianuro de hidrógeno (10-20 ml.) y 1 ml. de una solución al 2% de tri-*n*-propilamina en etanol al 95%. Se dejó que las soluciones se equilibraran durante 20-24 horas en un baño de temperatura constante mantenido a $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$. Se retiraron las muestras (4 de 10 ml.) y se agregaron a un exceso de nitrato de plata acuoso 0.1 N conteniendo 0.5% de ácido nítrico. Se determinó el exceso de nitrato de plata con sulfocianuro de potasio 0.1 N usando alumbre férrico como indicador. Todas las determinaciones se hicieron de tres a cinco veces y los resultados, junto con los promedios de error, se dan en la Tabla I.

Los resultados que hemos obtenido con muestras altamente purificadas de cetonas, son diferentes de los resultados obtenidos anteriormente con cetonas que solamente habían sido destiladas.

Estamos agradecidos a la Fundación Rockefeller por su ayuda económica.

RESUMEN

Se han medido las constantes de disociación de las cianhidrinas de una serie de metilciclohexanonas. Las cianhidrinas de las polime-

tilciclohexanonas muestran un aumento de inestabilidad al ser substituidas, debido al efecto de la "aglomeración axial". Se encontró que las cianhidrinas de las 3- y 4-metilciclohexanonas son más estables que las de la ciclohexanona y se propone el nuevo concepto "interferencia ecuatorial" para explicar este efecto.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Lapworth y R. H. F. Manske, *J. Chem. Soc.*, 2535 (1928); 1976 (1930).
2. J. W. Baker *et al. Ibid.*, 191 (1942); 1089 (1949); 2831 (1952); 404 (1956).
3. L. Ruzicka, P. A. Plattner y H. Wild, *Helv. Chim. Acta*, 28, 613 (1945).
4. V. Prelog y M. Kobelt, *Ibid.*, 32, 1127 (1949).
5. D. P. Evans y J. R. Young, *J. Chem. Soc.*, 1310 (1954).
6. C. K. Ingold, *Structure and mechanism in organic chemistry*. Cornell Univ. Press, Ithaca N. Y., 1953, p. 676.
7. H. C. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1248 (1956).
8. H. C. Brown, J. H. Brewster y H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 467 (1954).
9. H. D. Orloff, *Chem. Revs.*, 54, 347 (1954).
10. J. E. Kilpatrick, D. S. Pitzer y D. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2483, 2491 (1947).
11. E. J. Corey *et al.*, *Ibid.*, 75, 2301 (1953); 77, 5415, 5418 (1955).
12. W. Klyne, *Experientia*, 12, 119 (1956).
13. E. J. Corey y R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2505 (1955).
14. H. C. Brown, R. S. Fletcher y R. B. Johannesen, *Ibid.*, 73, 212 (1951).
15. O. H. Wheeler y J. L. Mateos, *Can. J. Chem.*, 36 712 (1958).
16. D. Y. Curtin, *Record. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci., Lib.)* 15, 111 (1954).
17. S. J. Angyal y D. J. McHugh, *Chemistry and Industry*, 1147 (1956).
18. E. A. Braude, E. R. H. Jones, H. P. Koch, R. W. Richardson, F. Sondheimer y J. B. Toogood, *J. Chem. Soc.*, 1890 (1949).
19. L. T. Sanborn, *Organic Syntheses. Collective Vol. I*, p. 340.
20. W. J. Bailey y M. Madoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2708 (1954).
21. E. C. Horning, M. O. Denekas y R. E. Field, *Org. Syntheses*, 27, 24 (1947).
22. E. G. Peppiatt y R. J. Wicker, *Chemistry and Industry*, 747 (1955).
23. T. Henshall, *J. Soc. Chem. Ind.* 62, 127 (1943).
24. M. S. Karasch y P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2308 (1941).
25. K. Ziegler, *Organic Syntheses. Collective Vol. 1*, p. 314.