

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE COMPUESTOS CICLICOS
X*. CONSTANTES DE DISOCIACION DE LAS CIANHIDRINAS
DE ALGUNAS CETONAS BICICLICAS**

O. H. Wheeler***, R. Cetina **** y J. Z. Zabicky*****

Contribución N° 108 del Instituto de Química de la Universidad Nacional
Autónoma de México.

El sistema biciclo [2.2.1] heptano del norcanfano (I) contiene un anillo de 6 miembros (III) sujeto rígidamente en forma de bote (1). El puente de un átomo de carbono distorsiona el anillo y produce tensiones considerables, calculadas en cerca de 6 Kcal. (2). Al formar este anillo partiendo de la forma de bote del ciclohexano y uniendo los átomos de carbono 1,4 (I) por medio de un único grupo metileno, estos átomos de carbono deben acercarse entre sí y todos los ángulos internos del puente se abrirán considerablemente. El biciclo [2.2.2]-octano (II) con puente de dos metilenos es perfectamente simétrico y sin tensiones (3).

Colocando una doble ligadura en un anillo de bicicloheptano se aumenta considerablemente la tensión, puesto que el ángulo preferido (124°) entre ligaduras dobles y sencillas de carbono-carbono debe de ser reducido para entrar en el anillo y la ligadura sencilla original (1.54 Å), se acorta a una doble ligadura (1.35 Å). La prueba química

* Parte IX. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4191 (1957); este Boletín.

** Traducido del *J. Org. Chem.* 22, 1153 (1957), con permiso de los editores.

*** Dirección actual: Departamento de Química, Universidad de Puerto Rico, Mayaguez, P. R.

**** Con una beca del Instituto Nacional de la Investigación Científica.

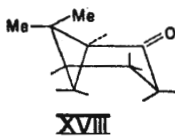
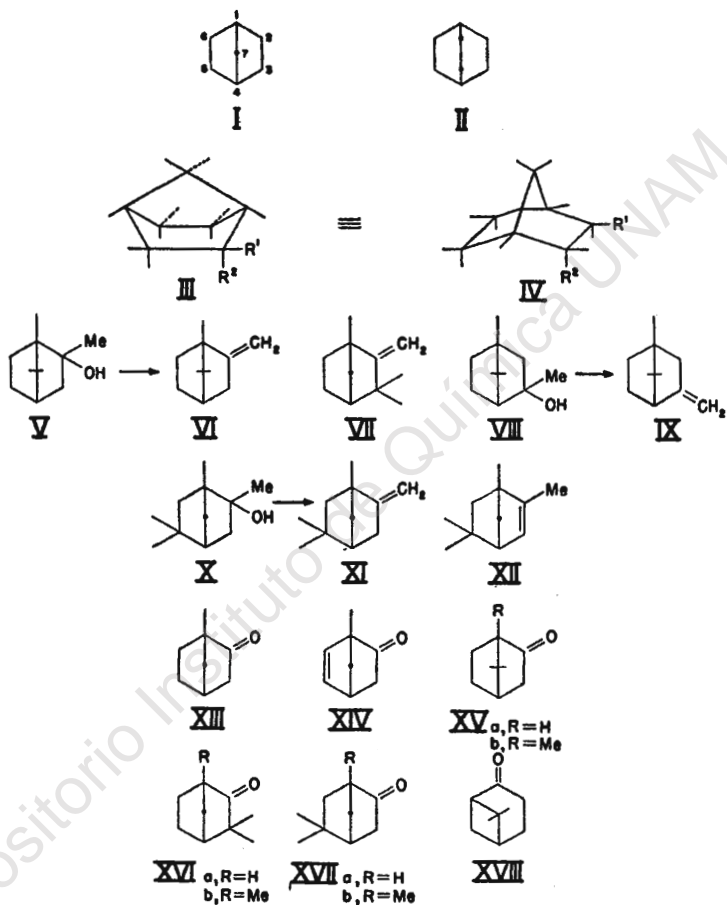
***** Dirección actual: Departamento de Química Orgánica. Universidad Hebrea, Jerusalem, Israel.

de esta generalización es que la deshidratación de los metilcarbinoles terciarios tiende a efectuarse exocíclicamente por la pérdida de un átomo de hidrógeno de un metilo, en lugar de la pérdida de un átomo de hidrógeno de un carbono secundario. En esta forma el *ter*-metil borneol (V), produce β -metilcanfeno (VI) (4), así como α -metilcanfeno (VII), formado por rearrreglo; el 3-metil *epi* borneol (VIII), produce 4-metil- α -fencheno (IX) (5); el 2-metil β -isofencho (X) produce 1-metil- β -fencheno (XI) y una pequeña cantidad de 1-metil- γ -fencheno (XII) (6). Además, el éter de enol del alcanfor es muy inestable, ya que se hidroliza con agua (7a) y tanto el 2-carboetoxi-alcanfor (7b) como el alcanfor (7c) están muy poco enolizados. En este sentido, el anillo bicicloheptano es más parecido al anillo de un ciclohexano que al de un ciclohexano.

Una doble ligadura exocíclica al anillo produce un pequeño aumento de la tensión, puesto que el ángulo interno más común de la doble ligadura es cerca de 116° y tendrá que disminuir para entrar a un anillo, que tiene un ángulo un poco menor que el ángulo tetrahédrico del carbono. Por lo tanto, la adición a un grupo cetónico está favorecida, puesto que da como resultado una pequeña disminución de la tensión I (8b).

Sin embargo, en la forma de bote del ciclohexano, los dos pares de ligaduras a ambos lados del anillo están eclipsados y la adición al grupo ceto en XIII produce interacciones eclipsantes desfavorables (IV). También en este aspecto, el anillo bicicloheptano es similar al ciclohexano (8). Para poner a prueba esta hipótesis, se midieron las constantes de disociación de la cianhidrina de *nor*alcanfor (XIII) (Tabla I) y se encontró que hay poca diferencia con respecto a las de la ciclohexanona, pero ambas son en cambio muy diferentes a la constante de disociación de la cianhidrina de la ciclohexanona en su forma de silla libre que es de alta reactividad. En el caso del dehidro *nor*alcanfor (XIV), la doble ligadura produce tensiones adicionales en el grupo ceto y facilita una reacción aditiva. Sin embargo, la doble ligadura produce un efecto electrónico a través del anillo que se advierte en la absorción del grupo cetónico en los espectros en el ultravioleta y en el infrarrojo* y el efecto inductivo hace disminuir la reactividad

* R. C. Cookson y N. S. Wariyar, *J. Chem. Soc.*, 2302 (1956); P. D. Bartlett y B. E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2473 (1956). Estos efectos pueden deberse en



de la cetona (9). El resultado de los efectos opuestos se observa en un incremento de la reactividad de cerca de tres veces.

Los grupos metilos tienen un efecto considerable en la reactividad de la ciclohexanona (10) y para investigar su efecto en este sistema se preparó cierto número de cetonas metiladas (XV-XVII) y se midieron las constantes de disociación de sus cianhidrinas (Tabla I). La α -fenchoalcanforona (XVa), que tiene dos grupos metilos en el puente de metileno es trece veces menos reactiva que el *nor*alcanfor (XIII), y el alcanfor (XVb) que tiene un grupo metilo extra en la cabeza de puente cercana al grupo ceto, es dieciocho veces menos reactivo. Este notable efecto de los grupos metilos proviene del hecho de que uno de ellos está colocado sobre el grupo ceto (1a) e interfiere considerablemente con el grupo ciano (u oxhidrilo) de la cianhidrina. Este efecto es análogo al efecto de aglomeración axial observado en las ciclohexanonas substituidas en 3 (10a). Cuando los dos grupos metilos quedan colocados cerca del grupo carbonilo, como por ejemplo, en la canfenilona (XVIa) y la fenchona (XVIb), el efecto es mucho mayor, puesto que estos compuestos son de 90 a 130 veces menos reactivos que el *nor*alcanfor. En estos casos, ambos grupos metilos están eclipsados con los grupos ciano y oxhidrilo de la cianhidrina. Sin embargo, cuando este par de grupos metilos está colocado a través del anillo, como en la *isofen*chona (XVIIb), no ejercen absolutamente ningún efecto estérico. Es notable la diferencia de 226 a 1 en la reactividad entre la fenchona (XVIb) y la *isofen*chona (XVIIb).

El gran efecto de interferencia de los grupos metilos sobre la cabeza de puente, es la causa de la estabilidad invertida de los alcoholes isoméricos formados por la reducción del *nor*alcanfor (XIII) y del alcanfor (XVb) (1a). En esta forma, el *norisoborneol* (III, IV; $R^1 = OH$, $R^2 = H$) que tiene los grupos oxhidrilos en la posición exo o ecuatorial más estable, es igualmente más estable que el *norborneol* (III, IV; $R^1 =$, $R^2 = OH$) en el cual el grupo oxhidrilo está en la posición endo o axial (11). Sin embargo, en las series del alcanfor, el *borneol* (oxhidrilo endo) es más estable que el *isoborneol* (oxhidrilo exo) (12), a causa del grupo *gem* dimetilo en este último isómero.

parte a la tensión de la doble ligadura, Cf. E. R. H. Jones, S. H. Manfield y M. C. Whiting, J. Chem. Soc., 4073 (1956).

Esta interferencia produce asimismo la baja reactividad del alcanfor en varias de las reacciones aditivas. La reducción catalítica tiene lugar muy lentamente (13), produciendo *isoborneol* (exo), formado por el ataque de la parte inferior de la molécula que está menos impedida y la reducción con isopropilato de aluminio también es lenta, produciendo 70% de *isoborneol* (14).

Generalizando las observaciones anteriores, podemos hacer posibles asignaciones estéricas a varios pares de alcoholes de configuración desconocida. Puesto que los grupos metilos de la *isofenchona* (XVIIb), no tienen efecto sobre el equilibrio entre cetona y cianhidrina, el más estable de los dos *isofencholes*, α y β , debe de tener un grupo oxhidrilo exo, como en las series del *nor*alcanfor. El α -*isofenchol*, no es afectado por el etóxido de sodio en xileno, mientras que el β -*isofenchol* se convierte parcialmente al isómero α (11, 15). Igualmente la reducción de la *isofenchona* con sodio en alcohol produce principalmente el isómero α (15). Estos procedimientos producen el isómero más estable (1b) y este isómero α debe de tener el grupo oxhidrilo exo.* La reducción catalítica se efectúa cuando el catalizador absorbe el grupo cetónico por el lado menos impedido (1b), que en este caso es desde la dirección exo, y se puede observar que el β -*isofenchol* (endo) se forma en más del 90% (15). En la misma forma, ya que la reducción con sodio y alcohol de la β -*fenchoalcanforona* (XVIIa) produce β -*fenchoalcanforol* con menos del 10% de β -*isofenchoalcanforol* (16a), estos deben de ser respectivamente, los exo- y endo- isómeros.

La reducción del *epi*alcanfor (β -ceto canfano) con sodio y alcohol produce *epi*borneol (13b, 16b) mientras que la hidrogenación catalítica produce *epi*isoborneol (15b) y estos productos deben tener, por analogía con el alcanfor, las configuraciones endo y exo respectivamente. En el caso de los fencholes (de XVIIb), uno de los grupos metilos en la posición 3 interfiere con el grupo oxhidrilo en cualquiera de las dos configuraciones y ya que en la posición 7 solamente hay un átomo de hidrógeno, probablemente habrá muy poca diferencia entre los isómeros y la isomerización catalizada con sodio de cualquiera de los alcoholes produce una mezcla de ambos (17a). Los datos del in-

* Esta asignación es confirmada por las medidas en el infrarrojo, P. Hirsjarvi, *Suomen Kemistilehti*, 29B, 138 (1956).

frarrojo (ver nota pág. 84) sugieren que el β -fenchol es el isómero exo.

Los canfeniloles I y II, derivados de la canfenilona (XVIa), son probablemente los isómeros exo y endo, puesto que se forman por reducción con sodio en etanol (18a) e hidrogenación catalítica respectivamente (18b).

Otra manera de hacer un puente sobre un anillo de ciclohexano consiste en usar un puente 1,3 como en los derivados del biciclo (3,1,1) heptano (XVIII) y en este caso el anillo de ciclohexano tiene la forma de una silla deformada (19). Sin embargo, en el caso de la nopinona (XVIII), a causa de la distorsión del anillo y el efecto de escudo de los grupos metilos sobre el agrupamiento cetónico, su reactividad es menor que en la ciclohexanona y tiene en realidad la misma reactividad hacia la formación de cianhidrina que el noralcanfor (XIII). Entre los nopilones correspondientes, el isómero α ha resultado ser ecuatorial y el isómero β , axial (20a). Como se esperaba, la reducción con sodio produce principalmente el isómero α (20b).

PARTE EXPERIMENTAL

Cetona. El noralcanfor fue preparado por oxidación del norborneol (22) con ácido crómico (21) y el dehidronoralcanfor, por oxidación del dehidronorborneol (22) usando un ligero exceso de oxidante (10%).

El alcanfor empleado fue de Eastman Kodak y la fenchona una muestra técnica Eastman Kodak fraccionada en una columna de 20 platos.

La canfenilona se preparó por ozonólisis en ácido acético del canfeno (23) y la nopinona por ozonólisis (24) de una muestra fraccionada de β -pineno (pureza 95%).

Por medio de hidruro de litio y aluminio, se redujo la fenchona a α -fenchol que a su vez fue deshidratado con anhídrido ftálico (25) para producir α -fencheno. Parte de este producto fue ozonizado para producir α -fenchalcanforona (26) y parte rearrreglado con ácido acético-sulfúrico, produciendo acetato de isofenchilo (27), que fue hidrolizado y oxidado a isofenchona (27).

Varias cetonas fueron purificadas por medio de sus semicarbazos-

TABLA I

Constantes de disociación de las cianhidrinas^a

	$K_D \times 10^2$	Relación ^b
Ciclopentanona	2.05 ^c	0.67
Ciclohexanona	0.059 ^c	.019
<i>nor</i> Alcanfor (XIII)	3.07	1.0
Dehidronorcanfor (XIV)	1.11	.36
α -Fenchocanforona (XVa)	38.5	13
Alcanfor (XVb)	54.0	18
Canfelinona (XVIa)	285	90
Fenchona (XVIb)	397	130
Isofenchona (XVIIb)	1.76	.58
Nopinona (XVIII)	3.07	1.0

^a En 96% de etanol a $25.0 \pm 0.2^\circ$. ^b Relación de las constantes de disociación, con *nor*alcanfor = 1.0. ^c O. H. Wheeler y J. Z. Zabicky (10a), y resultados inéditos.

nas y regeneradas por arrastre con vapor en presencia de anhídrido ftálico (28). En la Tabla II se dan las constantes físicas de las cetonas.

Cianhidrinas. Se disolvieron las cetonas en etanol al 96% purificado y ácido cianhídrico en exceso en el mismo disolvente, agregándose a la mezcla 2% por volumen de una solución al 2% de tri-*n*-propilamina en etanol. Se dejó equilibrar las soluciones en un baño a temperatura constante, mantenido a $25.0 \pm 0.2^\circ$ durante 24-30 h. Se sacaron las muestras, se agregó nitrato de plata acuoso 0.1 N en exceso y conteniendo ácido nítrico al 0.5%. Se tituló el exceso con sulfocianuro de potasio valorado usando alumbre férrico como indicador.

En el caso de las cetonas más reactivas, se hicieron reaccionar muestras de 0.4-0.2 g. en 50 ml. de solución y se usaron muestras de 10 ml. para la titulación. Las cetonas substituidas fueron muy poco reactivas* y se determinaron sus constantes de disociación usando muestras de 0.4-0.5 g. en 10 ml. de solución, titulándose muestras de

* A. Lapworth y R. F. Manske, *J. Chem. Soc.*, 2533 (1928), reportan que la cianhidrina de alcanfor tiene una constante de disociación extraordinariamente grande.

TABLA II

Constantes físicas de las cetonas^a

	P.F.	P.E.	n ²⁵ _D
norAlcanfor (XIII) ^b	88-89° (92°) ^c	80°/25 mm.	
Dehidronorcanfor (XIV) ^d	—	72-76°/22 mm. (59-59.3°/18 mm.) ^e	1.4834 (1.4839) ^e
α-Fenchoalcanforona (XVa)	108° (110°) ^f	95-100°/27 mm.	
Alcanfor (XVb)	174-175°	—	—
Canfelinona (XVIa)		85-88°/18 mm. (78°/12 mm.) ^g	1.4669
Fenchona (XVIIb)		82-84°/25 mm.	1.4605 (1.4635) ^h
isoFenchona (XVIIb)		90-93°/21 mm.	1.4625 (1.4619) ⁱ
Nopinona (XVIII) ^j		98-99°/25 mm. (77-78.5°/8 mm.) ^k	1.4775 (1.4769) ^k

^a Valores de la literatura entre paréntesis. ^b De semicarbazona, p. f. 192.5-193°, Ref. 22 da p. f. 198°. ^c Ref. 22. ^d De semicarbazona, p. f. 207-208°. P. D. Bartlett y B. E. Tate (Ver nota pág. 81) dan p. f. 205-206.8°. ^e Bartlett y Tate (ver nota pág. 81). ^f De semicarbazona, p. f. 218°, Ref. 26 da 220°. ^g Ref. 18a. ^h A 18° O. Wallach, *Ann.* 263, 131 (1891); ⁱ A 20°, Ref. 27. ^j De semicarbazona, p. f. 174.5-176°. ^k Ref. 20a.

2 ml. con una microbureta. Todas las determinaciones fueron repetidas tres veces o más y en la Tabla I se reportan los valores promedio. Dado que en los casos de las cetonas substituidas reaccionó solamente una pequeña cantidad de ácido cianhídrico, los resultados tienen un error de 5-8%.

Este trabajo fue hecho con ayuda económica de la Fundación Rockefeller.

RESUMEN

Se han medido las constantes de disociación de las cianhidridas del noralcanfor (XIII) y del dehidronorcanfor (XIV) y varios de

los derivados metilados (XV-XVII) del primero. En este sistema los grupos metilo tienen un efecto muy grande en la reactividad.

BIBLIOGRAFIA

1. (a) C. W. Shoppee, *Chemistry and Industry*, 86 (1952); (b) D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 1027 (1953).
2. R. P. Linstead, *Ann. Rep. Chem. Soc.*, 32, 315 (1935).
3. W. Hüchel, *Ann.*, 455, 123 (1927).
4. S. Nametkin y L. Brussoff. *Ibid.* 459, 144 (1927).
5. G. A. Nyman y A. Kuvaja, *Ibid.* 538, 68 (1939).
6. G. Komppa, *Ibid.* 472, 179 (1929); G. Komppa y G. A. Nyman, *Ibid.* 523, 87 (1936).
7. (a) M. Bredt-Savelsberg y C. Rumschide, *J. prakt. chem.*, 115, 235, (1927); W. Dieckmann, *Ber.*, 55, 2470 (1922); (c) A. Gero, *J. Org. Chem.*, 19, 1960 (1954).
8. (a) H. C. Brown, J. H. Brewster y H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 467 (1954); Cf. H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, 22, 429 (1957). (b) H. C. Brown, *Record of Chemical Progress*, 14, 83 (1953); *J. Chem. Soc.*, 1248 (1956).
9. O. H. Wheeler y J. L. Mateos, resultados no publicados.
10. (a) O. H. Wheeler y J. Z. Zabicky, *Chemistry and Industry*, 1388 (1956); (b) O. H. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4191 (1957).
11. K. Alder y G. Stein, *Ann.*, 525, 183 (1936).
12. Y. Asahina, M. Ishidate y T. Sano, *Ber.*, 69, 343 (1936).
13. (a) G. Vavon y P. Peignier, *Bull. Soc. Chim. France*, 39, 924 (1926). Cf. G. Vavon, *Ibid.*, 49, 337 (1941); (b) M. Lipp y E. Bund, *Ber.*, 68, 249 (1935).
14. L. M. Jackman, A. K. Macbeth y J. A. Mills, *J. Chem. Soc.*, 2641 (1949).
15. K. Alder y G. Stein, *Ann.* 525, 221 (1936); Cf. S. Komppa y S. Beckmann. *Ibid.*, 522, 137 (1936).
16. (a) G. Komppa y S. Beckmann. *Ibid.*, 537, 140 (1939); (b) M. Lipp. *Ber.*, 74, 6 (1941).
17. (a) W. von E. Doering y T. C. Aschner. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 838 (1949); (b) Cf. W. Hücker y H. Kindler, *Ber.*, 80, 202 (1947).
18. (a) W. Hüchel, *Ann.* 519, 186 (1941); (b) W. Hüchel y W. Tappe, *Ber.*, 69, 2769 (1936).
19. (a) O. H. Wheeler, *Chemistry and Industry*, 1020 (1954); (b) A. K. Bose, *J. Org. Chem.* 20, 1003 (1955).
20. (a) S. Winstein y N. J. Holness, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3054 (1955); (b) O. Wallach, *Ann.* 356, 227 (1907).
21. L. T. Sandborn, *Org. Syn.*, Coll. Vol. I. 340 (1941).
22. K. Alder y H. F. Rickert, *Ann.* 543, 1 (1939).
23. C. Harries y B. J. Palmen, *Ber.*, 43, 1432 (1910); G. Petri y V. Gulch, *Chem. Listy*, 46, 442 (1952).
24. H. Schmidt, *Angew. Chem.* 42, 126 (1929).
25. G. Komppa y G. A. Nyman, *Ann.* 535, 252 (1938).
26. G. Komppa y R. H. Raschier, *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, 10, 1 (1957); G. Komppa y S. V. Hintikka, *Ber.*, 47, 936 (1914).
27. O. Wallach y P. Vivck, *Ann.*, 362, 191 (1908).
28. E. A. Braudé, E. R. H. Jones, H. P. Koch, R. W. Richardson, F. Sondheimer y J. B. Toogood, *J. Chem. Soc.*, 1890 (1949).