

Los alcoxidos metálicos en el equilibrio carbonilo-alcohol

POR EL

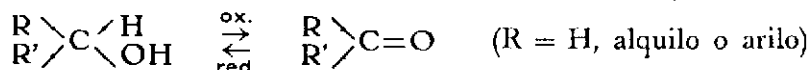
DR. J. CAMBRONERO y F. BOSCH.

Una aspiración notablemente sentida en el trabajo en Química Orgánica, es la de poder disponer de reacciones que por su especificidad y unilateralidad, permitan al investigador, tanto en el campo puramente sintético, como en el de determinaciones estructurales, sacar consecuencias ciertas o trazarse un camino seguro *a priori*.

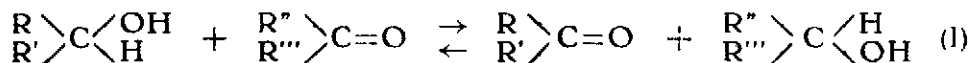
Desde el descubrimiento de los reactivos órgano-magnésicos (1900) los esfuerzos dirigidos en este sentido, se han visto compensados con el hallazgo de varios grupos de compuestos que gozan de estos privilegios: especificidad y unilateralidad.

Naturaleza de la reacción

Aunque las transformaciones



pueden efectuarse bajo condiciones claramente drásticas, el sistema de oxi-reducción



es sólo termodinámicamente reversible bajo dos circunstancias especiales totalmente diferentes: (a) bajo condiciones anhidras y en presencia de alcoholóxidos metálicos, y (b) en disolución aproximadamente neutra en presencia de un complejo bioquímico (enzima + coenzima) adecuado.

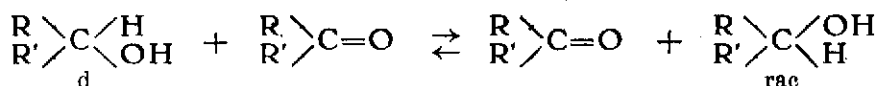


El objeto de este trabajo se limitará a considerar el equilibrio (I) bajo la condición (a). El proceso se conoce según su sentido, bajo las denominaciones de *reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley*, para la reducción, y de *Oppenauer* para la oxidación.

En el año 1925 Meerwein y Schmidt (1), por un lado, y Verley (2) por otro, consiguieron la reducción de aldehído al alcohol primario correspondiente, empleando etanol, en presencia de etóxido de aluminio. Ponndorf (3) en 1926, en trabajos independientes, demostró que la reacción era más general empleando alcoholes secundarios, más fácilmente oxidables. De esta forma la reacción se extendía a la reducción de cetonas. Oppenauer (4) desarrolló el proceso inverso empleando el butóxido terciario de aluminio.

Las condiciones suaves de la reacción, así como su especificidad, la han hecho aplicable a un sinnúmero de sustancias.

De los numerosos trabajos encaminados al esclarecimiento, tanto de la naturaleza electroquímica, como del mecanismo de reacción, se llega a concluir que el proceso consiste, en esencia, en un equilibrio Redox $\text{>C=O} \rightleftharpoons \text{>CHOH}$, al cual son aplicables todos los caracteres comunes a ellos. De su naturaleza de equilibrio se hacía ya uso en los primeros trabajos, pues la reacción se desplazaba por destilación del aldehído o cetona formados. H. Baker y H. Adkins (5) han demostrado que con algunas excepciones el equilibrio se aproximó de ambos lados, de modo que hay evidencia experimental de que el equilibrio es cierto. Con unas pocas excepciones no se observaron reacciones secundarias, de modo que la suma de los moles de una cetona y su alcohol es igual a la suma de los moles de la segunda cetona y de su alcohol. Especialmente se estudió la reacción de benzofenona, difenil-carbinol, fluorenol y fluorenona a fin de determinar si los valores de K para diversas concentraciones de los reactivos son en realidad constantes. La constante varió entre 2,81 y 2,77. Doering y Aschner (6) empleando un alcohol ópticamente activo dextrógiro o C u O isotópicos demuestran claramente la naturaleza reversible del proceso.



Tratándose por tanto de un equilibrio de oxidación reducción en el que hay una transferencia de dos electrones, el conocimiento de los potenciales normales de oxidación de los compuestos carbonílicos, nos permitirá una aplicación cuantitativa y exacta de la reacción. Sobre ello se han realizado trabajos empleando técnicas polarográficas, pero sus datos, se han de descartar, ya que en estos métodos se mide el potencial de despo-

larización de una cetona sobre el electrodo de gotas, que se realiza irreversiblemente. Baker y Adkins (5), sin llegar a la determinación absoluta del potencial normal de las cetonas obtienen valores que constituyen una serie relativa de gran utilidad. En un trabajo posterior Adkins y colaboradores (7) amplían notablemente esta serie. Calculan estos valores sobre la base de las reactividades relativas frente a una cetona patrón o las concentraciones en equilibrio frente a cetonas fácilmente reactivas, tales como la fluorenona y derivados, de las cuales se conocen sus potenciales normales equilibrándolas con una quinona, de la que, por ser soluble en el agua, se conoce su potencial normal frente al electrodo normal de hidrógeno. Por considerarlo de interés, reproducimos aquí, fundidas, tanto la tabla de valores del primer trabajo como la del segundo.

En la última columna se indica el número de orden en la tabla del compuesto frente al que se equilibró la sustancia correspondiente. Junto a él, la inicial del investigador que la obtuvo (C. Cox, B. Baker, Rs. Rossow, Rb. Robinson, E. Eloffson, y B. A. Baker y Adkins). Los valores dados por Baker y Adkins (5) difieren en 33 mv de los otros, obtenidos con posterioridad.

POTENCIALES DE OXIDACIÓN DE LOS COMPUESTOS CARBÓNICOS

	RR	Potencial (mv)	$-\Delta F$ (Kcal)	Equilibrado frente a
1 Δ^4 -colestenoa		63	2,9	20 E.
2 α -hidrindona		73	3,4	20 Rb.
3 α -tetralona		80	3,7	20 Rs.
4 Alcanfor		82	3,7	20 B.
	2,03	115	5,3	20 B. A.
5 Δ^2 -ciclohexenoa		85	3,9	20 E.
6 p-metoxi-acetofenona		99	4,6	20 Rb.
7 Diisopropilcetona		100	4,6	39 C.
	1	133	6,1	20 B. A.
8 Di, n-butilcetona		101	4,6	39 C.
	0,95	134	6,2	20 B. A.
9 Di, n-propilcetona		101	4,6	39 C.
	0,95	134	6,2	20 B. A.
10 Di-isobutilcetona		102	4,7	39 C.
	0,93	135	6,2	20 B. A.
11 Dietilcetona		110	5,1	39 C.
	0,68	143	6,6	20 B. A.
12 Acenaftenona		110	5,1	20 Rb.
13 n-propil-fenilcetona		113	5,2	39 C.
	0,62	146	6,9	20 B. A.
14 3,5-dimetoxi-fenil,n-butilcetona		114	5,3	20 Rb.
15 1,4-difenil-butanona,1		115	5,3	20 E.

	RR	Potencial (mV)	$-\Delta f(\text{Kcal})$	Equilibrado frente a
16 p-metil-acetofenona		115	5,3	20 Rb.
17 Metil-ciclohexilcetona		116	5,4	20 B.
	0,56	149	6,9	20 B. A.
18 n-butil-fenilcetona		116	5,4	39 C.
	0,55	149	6,9	20 B. A.
19 n-amil-fenilcetona		117	5,4	39 C.
	0,52	150	6,9	20 B. A.
20 Fluorenona		117	5,4	58 B.
	0,52	150	6,9	20 B. A.
		119	5,5	55 E.
21 Metil-fenilcetona		118	5,4	20 B.
	0,51	151	7,0	20 B. A.
22 Etil-fenilcetona		118	5,4	39 C.
	0,51	151	7,0	20 B. A.
23 2, fluorenil-metilcetona		119	5,5	20 Rb.
24 β -acetonaftona		120	5,5	20 E.
25 m-metoxi-acetofenona		120	5,5	20 Rb.
26 1,3-difenil-propanona,1		121	5,6	20 E.
27 9-isopropil, 4-carboxilato-fluorenona		121	5,6	58 Rb.
28 9-etil, 4-carboxilato-fluorenona		121	5,6	58 Rb.
29 Metil, tert.-butilcetona		121	5,6	20 B.
	0,45	154	7,1	20 B. A.
30 α -fural-metilcetona		122	5,6	20 Rs.
31 Etil-metilcetona		123	5,7	20 B.
	0,42	156	7,2	20 B. A.
32 Metil-isopropilcetona		123	5,7	20 B.
	0,42	156	7,2	20 B. A.
33 Ciclopentanona		123	5,7	20 B.
	0,41	156	7,2	20 B. A.
34 Xantona		124	5,7	20 B.
	0,40	157	7,2	20 B. A.
35 Isopropil-fenilcetona		125	5,8	39 C.
	0,39	148	7,3	20 B. A.
36 1-naftil-fenilcetona		128	5,9	20 Rb.
37 m-tolil-fenilcetona		128	5,9	20 Rb.
38 Dimetilcetona		129	6,0	20 B.
	0,35	162	7,5	20 B. A.
39 Difenilcetona		129	6,0	20 B.
	0,32	163	7,6	20 B. A.
		126	5,8	55 E.
40 p-bromo-acetofenona		129	6,0	20 Rb.
41 Fenil-bencilcetona		129	6,0	20 Rb.
42 p-acetil-benzoato de etilo		136	6,3	20 Rb.
43 β -hidrindona		139	6,4	20 Rb.
44 Bencil-metilcetona		140	6,5	20 Rs.
45 9-metil, 2-carboxilato-fluorenona		140	6,5	58 Rb.
46 2-cloro-fluorenona		141	6,5	58 Rs.
47 o-metoxi-acetofenona		141	6,5	20 Rb.

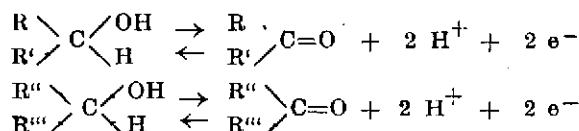
	RR	Potencial (mV)	-Δf(Kcal)	Equilibrado frente a
48 Benzoil-acetato de etilo		147	6,8	20 Rb.
49 m-benzoil-benzoato de isopropilo		149	6,9	58 Rb.
50 m-nitro-acetofenona		152	7,0	20 Rb.
51 p-benzoil-benzoato de etilo		152	7,0	58 E.
52 p-benzoil-benzoato de isopropilo		153	7,1	58 E.
53 p-benzoil-benzoato de tert.-butilo		152	7,0	58 E.
54 Δ ⁵ -colestonona, 3		153	7,1	20 E.
55 9,10-antraquinona	0,45	154	7,1	(11)
56 β-tetralona		155	7,2	20 Rs.
57 2,7-dicloro-fluorenona		157	7,2	55 E. 58 Rs.
58 Ciclohexanona		162	7,5	20 B.
	0,09	195	9,0	20 B. A.
59 Δ ³ -ciclohexenona		162	7,5	20 E.
60 3-metoxi-ciclohexanona		167	7,7	20 Rs.
61 4-metoxi-ciclohexanona		167	7,7	20 Rs.
62 β-piridil-fenilcetona		167	7,7	58 E.
63 Tert.-butilfenilcetona		169	7,8	20 B.
	0,07	202	9,3	20 B. A.
64 p-nitro-benzofenona		171	7,9	57 E.
65 1-cloro-antraquinona		175	8,1	57 E.
		174	8,0	(11)
66 Benzhidril-metilcetona		182	8,4	20 Rs.
67 Aldehido cinámico		186	8,6	74 E.
68 Metoxiacetona		189	8,8	57 Rs.
69 α-tetrahidrofuril-metilcetona		195	9,0	57 Rs.
70 Aldehido crotonico		194	9,0	74 E.
71 Aldehido benzoico	0,08	197	9,1	57 E. 20 B.A.
72 Metil-oxi-benzoina		199	9,2	58 Rs.
73 ω-piperidino-acetofenona		203	9,4	58 Rs.
74 Trimetil-acetaldehido		211	9,8	71 E.
75 Dimetil-acetal del fenil-glioxal		212	9,8	58 Rs.
76 ω-metoxi-acetofenona		213	9,8	58 Rs.
77 Furfural		214	9,9	74 E.
78 Dibencilcetona		216	10,0	57 Rs.
79 2-metoxi-ciclohexanona		218	10,1	57 Rs.
80 Aldehido iso-butírico		220	10,2	71 E.
81 Antraquinona, 2-carboxilato de isopropilo		219	10,2	57 E.
		222	10,2	(11)
82 Acetaldehido		226	10,4	71 E.
83 Tert-butyl-glioxal		245	11,3	71 E.
84 Formaldehido		270	12,5	71 E.
		257	11,9	(12)
85 Cloral		277	12,8	86 E.
86 Benzoil-formiato de isopropilo		282	13,0	81 E.
87 Piruvato de etilo		297	13,8	86 Rs.
88 Piruvato de isopropilo		299	13,8	86 E.
89 Oxo-malonato de etilo		298	13,8	86 E.



	RR	Potencial (mV)	$-\Delta f(\text{kcal})$	Equilibrado frente a
90	1,3-dimetoxi-acetona	350		57 Rs. 86 E.
91	9,10-fenantrenoquinona	460	21,2	20 B. A.
92	1,4-naftoquinona	481	22,3	20 B. A.
93	1,4-benzoquinona	715	33,0	20 B. A.
94	Difenoquinona	954	44,0	20 B. A.

En la primera columna, encabezada por RR, se dan los valores de las reactividades relativas expresadas respecto a la diisopropil-cetona como unidad. La segunda dá los valores del potencial normal obtenidos de los de la primera del siguiente modo. Por reactividad relativa se entiende la capacidad para ser oxidado el correspondiente alcohol por la diisopropil-cetona y en esencia corresponde a la concentración en equilibrio con la sustancia patrón.

Consideramos el equilibrio (I); que se puede suponer descompuesto en los siguientes



para cada uno de ellos el potencial de oxidación será:

$$E_i = E_o + \frac{0,058}{2} \log \frac{\left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{CO} \right] \left[\text{H}^+ \right]^2}{\left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right]}, \quad E_i = E'_o + \frac{0,058}{2} \log \frac{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{CO} \right] \left[\text{H}^+ \right]^2}{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right]}$$

en el equilibrio se igualarán, por tanto:

$$E_o + \frac{0,058}{2} \log \frac{\left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{CO} \right] \left[\text{H}^+ \right]^2}{\left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right]} = E'_o + \frac{0,058}{2} \log \frac{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{CO} \right] \left[\text{H}^+ \right]^2}{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right]}$$

en consecuencia

$$E_o = E'_o + \frac{0,058}{2} \log \frac{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{CO} \right] \left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right]}{\left[\begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \setminus \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{OH} \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \setminus \text{CO} \right]}$$

y considerando el significado de las RR, y sustituyendo finalmente en la fórmula, tendremos para el potencial normal de la cetona correspondiente

$$E_o = E'_o + 0,0296 \log \overline{\text{RR}}^2$$

Como las RR o las concentraciones en el equilibrio, se obtienen a partir de los datos analíticos experimentales, los potenciales deducidos vendrán afectados por un error que dependerá de la extensión con que se de



el equilibrio. Esto es: para un error α relativo en las determinaciones de la concentración, el error absoluto en las determinaciones del potencial será:

$$\epsilon = \log \frac{K + \alpha K}{K - \alpha K}$$

Para disminuir este error, Adkins equilibró con diferentes cetonas tipo, de forma que las diferencias entre sus potenciales de oxidación fueran menores de 50 mv.

Estructura y potencial de oxidación

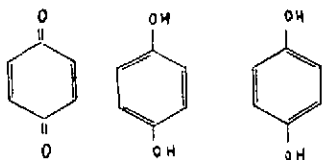
Existe una evidente relación entre el potencial de oxidación con la estructura, en aquellos casos en que hay posibilidad de la existencia de formas mesómeras, es el ejemplo más claro el del grupo de las quinonas. En ellas, puesto que la energía de resonancia es proporcional al número de formas límites, tendremos que el potencial de oxidación variará inversamente con la relación (8).

$$\frac{\text{formas límite sistema quinona}}{\text{formas límite sistema hidroquinona}}$$

Así, en el caso de las quinonas no sustituidas, en las que las formas límites a considerar son las de tipo kekuleriano, ya que la contribución de las iónicas es igual tanto en la forma quinona como en la forma reducida, tendremos que el potencial de oxidación disminuirá con la serie quinona, naftoquinona 1,4-antraquinona, 9,10-antraquinona, etc.

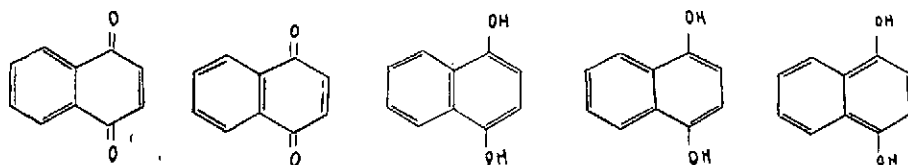
Benzoquinona: relación=1/2

$E_{o^{alc.}}=715$ mV; $E_{o^{aq.}}=699$ mV

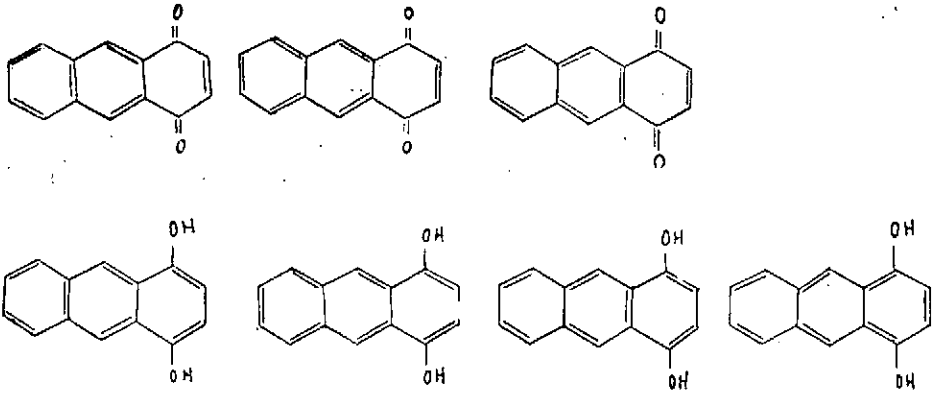


Naftoquinona: relación=2/3

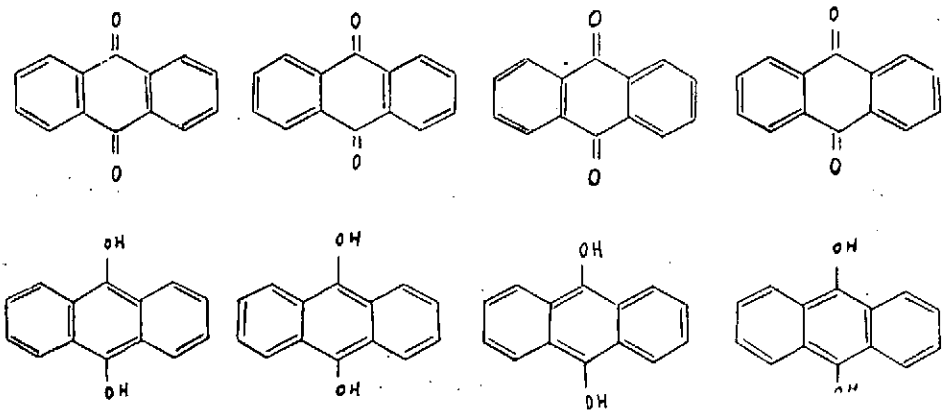
$E_{o^{alc.}}=484$ mV; $E_{o^{aq.}}=470$ mV



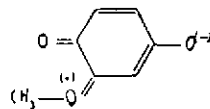
1,4-antraquinona: relación=3/4

 $E_{0,ste.} = 215 \text{ mV}$ 

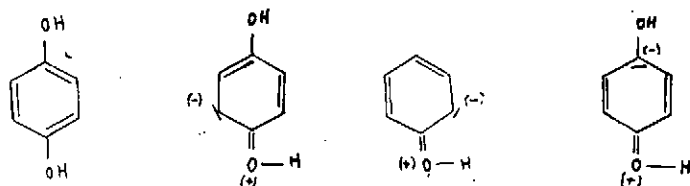
9,10-antraquinona: relación=4/4

 $E_{0,ste.} = 154 \text{ mV}$ 

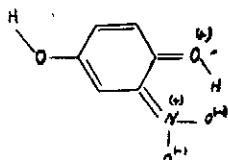
Para el caso de las quinonas sustituidas, la contribución de las formas iónicas es más importante. En las formas iónicas de una quinona la densidad electrónica del anillo disminuye, y estabilizarán la quinona aquellos grupos que tiendan a compensar este decrecimiento, esto es: los grupos sustituyentes de primera clase. Por ejemplo: Las formas iónicas serán más importantes por la contribución de formas tales como: -:



Igualmente las formas iónicas de una hidroquinona



incrementarán la densidad electrónica del núcleo y un grupo que tienda a disminuir este incremento (grupos que dirijan a meta) estabilizarán la hidroquinona. Esto es, habrá mayor resonancia entre formas iónicas tales como



Por lo tanto, grupos que dirijan a meta estabilizarán la hidroquinona con respecto a la quinona y en consecuencia el potencial de oxidación de estas quinonas sustituidas será mayor que el de la quinona no sustituida. Y los que orienten a las posiciones orto y para, tendrán el efecto opuesto.

Fieser y sus colaboradores (9) han estudiado los potenciales de oxidación de muchas quinonas, algunos de cuyos resultados apoyan las anteriores conclusiones y se dan en las tablas que siguen.

Efecto de la sustitución en **2** en las 1,4-naftoquinonas

Sustituyente	ΔE_0 (mv)	Sustituyente	ΔE_0 (mv)
H	$E_0 = 480$ mv	NHCOCH ₃	-67
NHCH ₃	-252	CH(C ₆ H ₅)	-51
OH	-217	C ₆ H ₅	-32
NH ₂	-210	OCOCH ₃	-9
NHC ₆ H ₅	-198	Cl	+24
n-C ₄ H ₉	-133	SO ₃ Na	+69

Efecto de sustituyentes en las posiciones **1** o **3** en la fenantraquinona

Sustituyente	ΔE_0 (mv)	Sustituyente	ΔE_0 (mv)
NH ₂	-98	Br	+28
CH ₃	-64	COOH	+49
OH	-50	CO ₂ CH ₃	+58
OCH ₃	-39	COC ₆ H ₅	+59
SO ₃ H	+23 +30	NO ₂	+91

En las alifáticas y alicíclicas no es posible sacar consecuencias generales respecto a la relación de su estructura con el potencial. Sin embargo, en general, el potencial de una cetona conjugada con doble enlace será menor que el de la correspondiente cetona saturada debido a que la energía de resonancia por la hiperconjugación existente estabilizará la forma cetona. La insaturación C=C en la posición β - γ respecto al carbonilo, tiene poco o ningún efecto sobre el potencial.

La sustitución del H sobre un carbonilo por un radical alquilo o arilo disminuye el potencial de oxidación de un compuesto carbonílico. Esto se ilustra por la serie $\text{H}_2\text{CO} = 260$ mv, $\text{CH}_3\text{-CHO} = 226$ mv y $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3 = 129$ mv. Muchos grupos alquilos y arilos manifiestan un efecto análogo al del metilo, sobre el potencial del carbonilo.

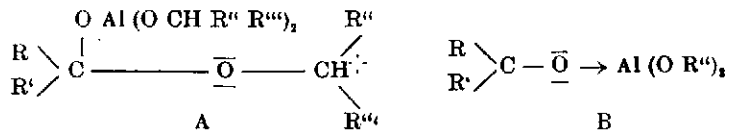
La longitud de cadena y la extensión de ramificación juegan un papel interesante en el potencial de oxidación de una cetona. La acetona, por ejemplo, es un agente oxidante más poderoso que cualquiera de sus homólogos. Hay diferencias muy pequeñas entre las metil-cetonas: el orden creciente de las cuales es: ciclohexil, fenil, tert.-butil, isopropil, y metil. Aunque la ramificación de la cadena determina un decrecimiento en el potencial de oxidación de las cetonas, la tert.-butil-fenil-cetona es un caso anómalo, ya que tiene un potencial extraordinariamente alto, casi semejante al de las quinonas.

La oxidación de un carbono en α al carbonilo, determina un incremento en su potencial de oxidación. El efecto es mayor en la primera y tercera etapa. El incremento de un carbonilo es del mismo orden que el de un oxihidrido, es decir, no hay aumento en el potencial entre la segunda y primera etapa de la oxidación del carbono vecinal al carbonilo. La oxidación de un carbono no vecinal tiene una influencia muy pequeña. Esta influencia se ha estudiado (7) sobre éteres, cetales o acetales y ésteres. Sobre los grupos libres no es posible determinarla, porque implicaría la introducción en la reacción de nuevos grupos activos. El N en la posición α al carbonilo ejerce, también, un incremento en el potencial. Este efecto, es menor en otras posiciones. También, la introducción de halógenos actúa en el mismo sentido.

Mecanismo de la reacción

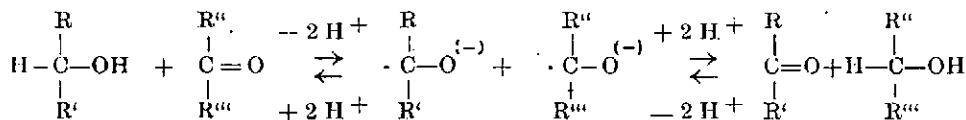
En los primeros trabajos (1, 2, 3) se postuló que el equilibrio se conseguía a través de un acetal del tipo A, sin dar una explicación satisfactoria para la transferencia de hidrógeno que debe ocurrir en el curso de la reacción. Ponndorf supuso una adición, no usual, en el compuesto carbonílico, y el mecanismo de Verley, exige una emigración sin pre-

cédentes de un radical de alcoholído de aluminio. La estructura hemiacetal de Meerwein (A) se revisó (10) en favor de un compuesto de adición (B).



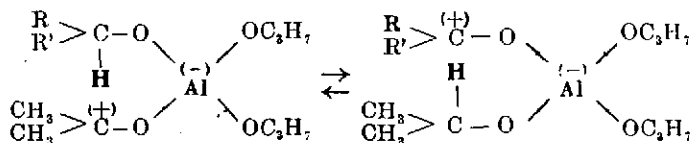
Woodward (13) y Oppenauer (14) propusieron un mecanismo que emplea un compuesto intermedio pseudocíclico. Aunque la tendencia a aceptar un par de electrones, facilitando así tanto la etapa 1.ª, como la transferencia del hidrógeno, es particularmente pronunciada en el aluminio con un sexteto de electrones, este mecanismo es igualmente aplicable a aquellos procesos de oxidación en los que se puedan emplear alcoholídos alcalinos en vez de los de aluminio.

Recientemente Michaelis (15) indicó un mecanismo por radicales libres, que puede representarse según el esquema



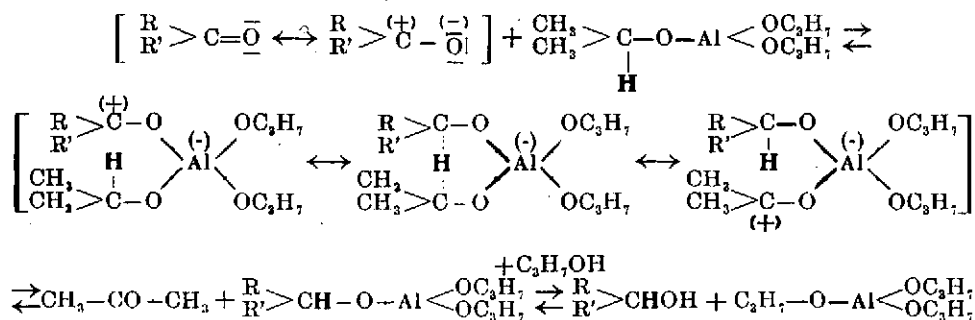
Estudios experimentales (16) con inhibidores de reacciones que transcurren a través de la formación de radicales libres concluyen que este mecanismo no es posible.

Empleando carbinol deuterado Rekasheva y Miklykhin (17) deducen que el hidrógeno que efectúa la reducción es precisamente el hidrógeno alcohólico. Sobre esta base y considerando que los alcoholatos metálicos utilizados son de metales coordinativamente no saturados, W. von E. Doering y T. C. Aschner (18), admiten un mecanismo con la formación intermedia de un complejo de aluminio



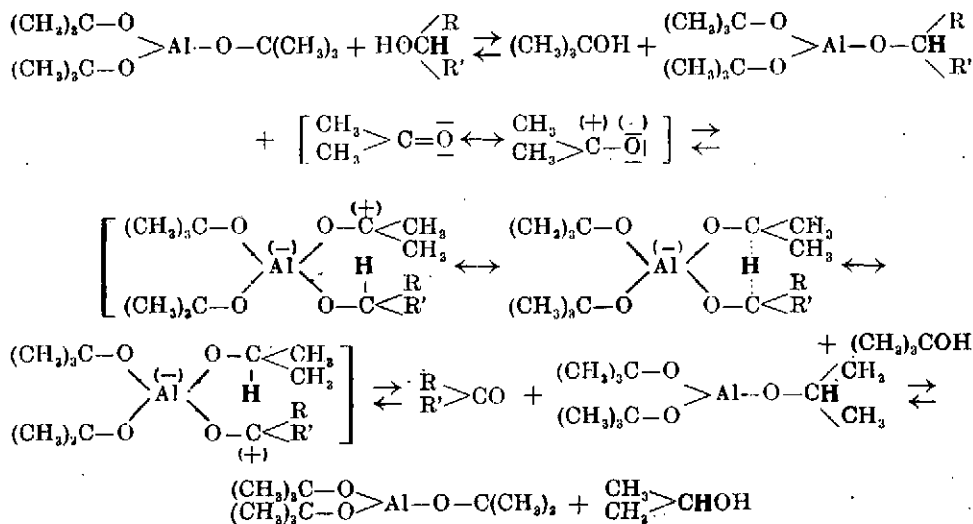
pero considerando que la energía necesaria para el paso del hidrógeno, en forma de ión hidruro, del carbono carbinólico al carbono carbonílico, sería notablemente alta; proponen que en el complejo de transición, este

hidrógeno emigre con la intervención de un puente de hidrógeno; existiendo, por tanto, varias formas mesómeras límites, que disminuyen la energía de activación necesaria. Para el caso de la reducción, el mecanismo sería:

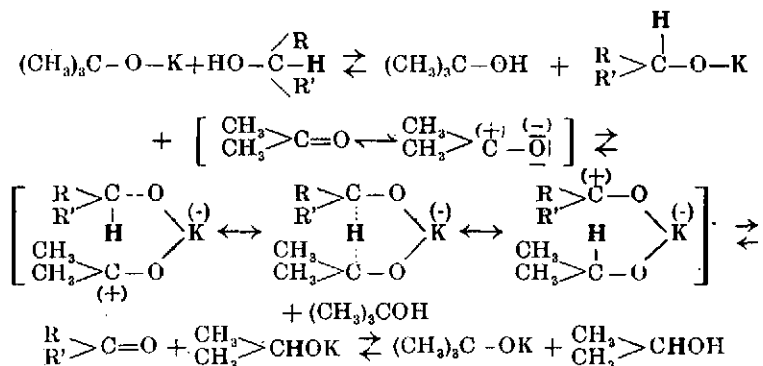


La forma birradical del carbonilo se une coordinativamente al aluminio, negativándolo, y el efecto inductivo de esta carga provoca la negativación del carbono secundario, facilitando, así, la emigración del hidrógeno hacia el carbono carbonílico. El nuevo complejo se equilibra con la acetona y un alcoholato mixto de aluminio y éste a su vez, en otra reacción de equilibrio, regenera el isopropóxido de aluminio, dejando en libertad el alcohol de la cetona reducida.

Para el caso de la oxidación empleando isopropilato de aluminio el proceso es justamente el inverso. En el caso de emplear tert.-butilato y acetona el mecanismo sería:



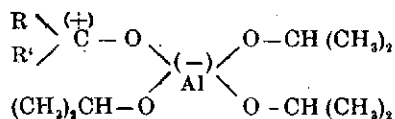
Si el alcoholato es el de potasio, la reacción transcurre por un mecanismo similar:



No debe parecer extraño la formulación del complejo de potasio, pues, si bien, hablando en un sentido estricto no existen complejos estables de los metales alcalinos en la solvatación de sus sales pueden considerarse como tales. Sin embargo, podemos predecir algunas ventajas e inconvenientes en el empleo de los alcóxidos alcalinos. El carácter fuertemente básico de ellos, determinará la aparición de reacciones secundarias del tipo aldolización, crotonización y polimerización en general, no obstante, su pequeño volumen atómico los harán insustituibles en las que el grupo reactante tenga fuerte impedimento estérico o se formen complejos estables.

Velocidad de reacción

En orden a la aplicabilidad del proceso no será sólo el potencial de oxidación el factor que habrá que considerar en la elección de las condiciones experimentales. La velocidad con que se dé la reacción no está ligada con aquel y puede interesar, en muchos casos, al elegir el reactivo. El rango de reacción de una cetona es también, por supuesto, función del alcohol particular que se ha de oxidar. La velocidad con que se dé la reacción dependerá, indudablemente, de la facilidad para formar el complejo intermedio



lo que estará ligado a la posición estérica del grupo reactante (alcohol o cetona). Así, cetonas tales como el alcanfor, diisopropilcetona, pinacolona y tert.-butil-fenilcetona reaccionan muy lentamente.

Un medio de obviar esta dificultad, consiste en emplear un catalizador que por su volumen forme con facilidad el complejo indicado.

Condiciones experimentales

El Catalizador

En la exposición general de la reacción, hemos dicho que ésta era catalizada por cualquier alcoholato metálico, en especial por aquellos de metales de índice de coordinación no saturado y entre estos nos hemos referido especialmente a los de aluminio. El hecho de que se usen éstos, por ser superiores a otros alcoholatos ensayados, tales como etanolato de magnesio (1), cloroetanolato de magnesio (1), bromuro de etoxi magnesio (19), ioduro de etoxi magnesio (19), alcoholato de sodio (1), alcoholatos estannicos (20) o alcoholatos de circonio (20) se debe a que:

1.—Los alcoholatos de aluminio son agentes de condensación más débiles que cualesquiera de los demás y por tanto disminuyen las reacciones secundarias.

2.—Son solubles tanto en alcoholes como en hidrocarburos. De entre los de aluminio los que más se usan son: el isopropilato, tert.-butilato, fenolato y el etanolato. El tert.-butilato, fué usado inicialmente por Oppenauer (4) y su uso ha persistido, pero hay muy pocas reacciones en las que se ha probado que sea superior a los demás. El isopropilato de aluminio y en particular el fenolato son mucho más fáciles de preparar. No se ha hecho ninguna comparación para determinar cuál de los tres alcoholatos posee un mérito diferencial. Sin embargo el fenolato de aluminio es superior al tert.-butilato en la oxidación de ciertos hidroxí-esteroides saturados (2) en presencia de cetona y benceno, pero no se ha hecho ninguna comparación entre el fenolato y el isopropilato de aluminio en unión de ciclohexanona y tolueno (14). El fenolato de aluminio se ha declarado superior a los demás en la oxidación parcial del Δ^5 -androsteno, 3 β , 17 β , diol. (22), pero en otro laboratorio (23) el tert.-butóxido ha parecido igualmente satisfactorio. En el proceso de reducción el catalizador más aconsejable es el isopropilato de aluminio porque induce a una reacción más rápida, reduce reacciones laterales y aumenta el rendimiento del producto de la reacción. Sin embargo, se han obtenido en casos específicos rendimientos del 85-100 % empleando etóxido de aluminio, especialmente en la reducción de aldehídos aromáticos (1, 20,

24, 25 y 26). También el butóxido normal de aluminio ha dado excelentes rendimientos en la reducción de aldehidos aromáticos o con doble enlace en posición conjugada, si bien simultáneamente se realiza una condensación de Tishchenko, entre el butiraldehído y el butilato de aluminio (27, 28), es el caso de la obtención de alcohol cinámico, amilcinámico, citronelol, etc., en las que se obtiene como subproducto el butirato de butilo.

Aunque parezca que sólo se requieren pequeñas cantidades de catalizador, para lograr el equilibrio entre el alcohol y el compuesto carbonílico, en la práctica, en el proceso de reducción, la cantidad de alcoholato aconsejable, para reducir cetonas, es al menos, de un exceso del 100 al 200 %. Con pequeñas cantidades de cetona (0,1 mol) se pueden utilizar incluso tres moles de catalizador por cada mol de cetona, esto tiene la ventaja de acortar el tiempo de reducción (29). Por otra parte, con aldehidos aromáticos, es preferible no usar exceso de catalizador; rendimientos excelentes se obtuvieron en la reducción de piperonal y benciliso-vainillina 90-98 % (30 y 31) con menos de un equivalente de isopropilato de aluminio. Con benzaldehído (32 y 29), un exceso de catalizador dió sólo rendimiento del 65 al 55 % de alcohol bencílico, con cantidades considerables de benzoato de bencilo, resultante de la condensación de Tishchenko. Sin embargo, con sólo un medio del equivalente de alcoholato (29), se obtuvo un rendimiento del 89 % de alcohol bencílico.

En la oxidación se han de usar 0,25 moles de alcoholato por mol de alcohol. Puesto que un exceso de catalizador no tiene un efecto nocivo, es recomendable el uso de una a tres moles de alcoholato, ya que el agua, bien presente en los reactivos o formada en las reacciones de condensación, eliminará una cantidad equivalente de catalizador.

Preparación del catalizador. Direcciones experimentales para la preparación de catalizadores se encontrarán en las referencias bibliográficas que se citan: etilato de aluminio (33 y 36), isopropilato de aluminio (34), ter-butilato de aluminio (35), y fenolato de aluminio (37).

En el caso del isopropilato de aluminio es conveniente conservarlo en el seno de tolueno (50).

El Reactivo

Sobre la base de las consideraciones teóricas, ya discutidas, podemos establecer, en principio, tanto para el proceso de oxidación como para el de reducción, unas condiciones generales exigibles al reactivo a utilizar. Se referirán éstas a la capacidad oxidativa o reductora, a la facilidad o posibilidad de eliminación de los productos resultantes y a la ausencia de reacciones laterales.

1.—Capacidad oxidativa o reductora

En el caso de la oxidación de Oppenauer, lo más conveniente es utilizar una cetona de alto poder de oxidación, con lo que ampliaremos la gama de alcoholes a oxidar, aumentando el rendimiento. Un punto que no habrá que descuidar, también, es la velocidad de reacción, especialmente cuando quepan esperar reacciones secundarias, no olvidando que ella no está ligada al potencial de oxidación. Cuando se trate del proceso inverso (reducción de Meerwein) el reactivo más adecuado será el alcohol correspondiente a aquellas cetonas cuyos potenciales de oxidación sean bajos. Naturalmente, el pequeño poder oxidante o reductor puede compensarse utilizando una cantidad de reactivo mayor.

2.—Facilidad o posibilidad de eliminación de algún producto de la reacción

Esto se puede conseguir:

a) *Por destilación.* En la reacción de Meerwein el reactivo más utilizado es el alcohol isopropílico y la cetona que se produce se destila continuamente. La oxidación de Oppenauer puede ser utilizada en la obtención de aldehidos, cuando estos tengan una temperatura de ebullición más baja que la masa de reacción y destilen conforme se produzcan, consiguiéndose así dos efectos apetecibles: el desplazamiento de la reacción y la eliminación de reacciones de condensación.

b) *Por regeneración del reactivo utilizado,* oxidando o reduciendo su forma reducida u oxidada. Empleando quinona como aceptor de hidrógeno es posible oxidar alcoholes primarios no saturados a los correspondientes aldehidos (38). Se ha sugerido el uso de cantidades catalíticas de antraquinona en lugar del usual gran exceso de aceptor de hidrógeno, ya que la antrahidroquinona es oxidada fácilmente por el aire (39). Ensayos a la temperatura ambiente en unión con determinaciones polarográficas probaron la factibilidad de esta sugerencia en la oxidación del benzhidrol y fluorenol. Puesto que la reacción a la temperatura ambiente requiere de 50 á 400 horas, se intentó ensayar el uso de este método catalítico en escala preparativa por ebullición a reflujo del colesterol durante 16 horas (29). Solamente se obtuvieron rendimientos pobres de 7 % de Δ^4 -colestén, 3-ona. Estimamos que el rendimiento tan bajo obtenido en este caso se debe a que en la oxidación de la hidroquinona se produce agua y ésta destruye el catalizador empleado, con lo que la reacción no continúa. Nos encontramos desarrollando un nuevo método experimental de las reacciones que se estudian; de estas primeras expe-



riencias podemos adelantar aquí el fundamento general y la técnica de aplicación. El método se funda en la regeneración del reactivo, en presencia de amalgama de aluminio, por la oxidación o reducción de éste con un reactivo adecuado. De esta forma sólo son necesarias cantidades pequeñas. El caso más inmediato y sencillo es el de la regeneración de sustancias del tipo quinona con hidrógeno u oxígeno. El catalizador, la sustancia a transformar y la quinona, en presencia de amalgama de aluminio, se calientan a reflujo pasando a la vez por la masa de reacción una corriente de gas hidrógeno u oxígeno purificado previamente. El equipo usado en nuestras experiencias de laboratorio es el de la figura I.

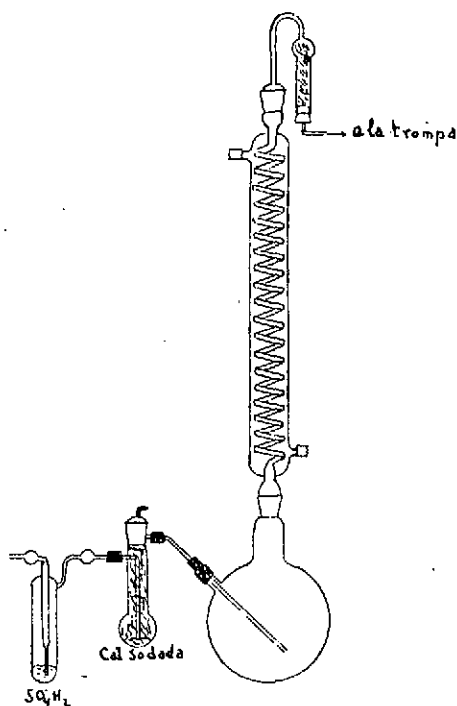


Figura I

El método se empleó en la oxidación de colesterol, empleando la antranquinona como aceptor de hidrógeno y como catalizador inicial isopropilato de aluminio, conservado en tolueno. Como disolvente se usó el benceno. Los detalles experimentales se dan al final.

Igualmente sería posible conseguir el proceso inverso con la hidroantraquinona pasando una corriente de hidrógeno. Actualmente desarrollamos trabajos experimentales en este sentido. El método tiene una

aplicación más general, ya que podríamos emplearlo en la obtención de aldehidos.

c) *Eliminación por condensación* del producto de transformación del reactivo. El método es aplicable aun en escala industrial. La obtención de alcohol cinámico a partir del correspondiente aldehido ha servido de ejemplo en otro lugar de este trabajo. La técnica es general para la obtención de alcoholes aromáticos o alfa-beta no saturados.

3.—*Ausencia de reacciones laterales*

Especialmente hay que considerar esta posibilidad, cuando de una manera directa o indirecta intervengan aldehidos en la reacción. Los reactivos cuyos carbonos vecinales a la función están totalmente sustituidos, pueden ser una valiosa ayuda en aquellos casos que se esperen reacciones de condensación y tendrán su más alto interés en la obtención de aldehidos. Las reacciones laterales, pueden a veces servir, gracias a la suavidad y facilidad de control de la reacción, para obtener sustancias de interés. El geraniol en presencia de acetona y alcoholato de aluminio da lugar a la pseudoyonona con buen rendimiento (40, 41 y 42). La reacción ha sido aplicada con manifiesta utilidad a los geraniolos metilados (43-46). Así, se obtuvo, a partir del 3, metil-geraniol la d-l, pseudoirona. Este último compuesto, por ciclación dá la d-l, α -irona, suministrando una síntesis total de este importante perfume. La reacción de condensación-oxidación en un paso ha sido estudiada con numerosos alcoholes primarios tales como fitol (47), alcoholes cinámico y furfurílico (40), usando como aceptores de hidrógeno acetona (40), dietilcetona (48) o metil-etilcetona (41). No parece necesaria la activación del grupo oxhidrílico por no saturación adyacente. Una variedad de productos intermedios para la síntesis poliénica e isoprénica se han preparado mediante tales procedimientos (163) y algunos se recogen por Djerasi (14). En la oxidación de Oppenauer de alcoholes primarios en donde se desea la subsiguiente condensación de los aldehidos, puede ser necesario usar cantidades más grandes de alcoholato de aluminio, ya que el agua formada durante la condensación eliminará una cantidad equivalente de catalizador.

El reactivo más usual en el proceso de reducción ha sido el alcohol isopropílico. En aquellas reducciones en las que se puede emplear etanolato de aluminio, es satisfactorio tanto el uso de alcohol isopropílico como etílico. Para la mayoría de los aldehidos, la temperatura de ebullición del alcohol isopropílico es satisfactoria para una reducción rápida y completa. Se pueden reducir determinados aldehidos o cetonas sensibles,

dejando estar la mezcla a la temperatura ambiente durante varios días. Cuando se reducen aldehidos se emplea frecuentemente una corriente lenta de hidrógeno o nitrógeno seco para reacciones que requieren largos períodos de tiempo (se incluyen la mayoría de las reducciones con etanolato de aluminio) o cuando los productos de reducción son sensibles al aire.

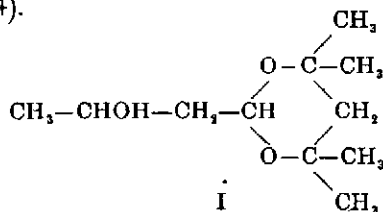
La acetona, con benceno como disolvente, fué usada exclusivamente por Oppenauer (4) en sus estudios originales, y ha quedado como uno de los aceptores de hidrógeno más ampliamente usados. Sin embargo, se obtuvieron temperaturas de reducción más altas y tiempos de reacción más cortos con la introducción de ciclohexanona (49) y el uso conjunto de tolueno o xileno como disolvente.

La ciclohexanona, no sólo tiene un potencial más alto que la acetona, sino que su punto de ebullición superior permite un tiempo de reacción más corto (alrededor de 1/10 del necesario con la acetona) y por consiguiente se disminuyen las reacciones laterales debidos a la condensación. La ciclohexanona es también muy fácilmente conseguible y es particularmente útil con esteroides, ya que puede separarse del producto de reacción por destilación en arrastre de vapor.

Adkins y Franklin (51) han estudiado la metil- y bencil-etilcetona; la dicetona, puede parecer útil en la preparación de compuestos carbonílicos de punto de ebullición comparativamente bajo, aunque para señalar ésto se ha empleado solamente en la oxidación del benzhidrol. Se ha examinado la metil-etilcetona (41) y dietilcetona (48) para usarlas en la oxidación de alcoholes primarios, pero se encontró que sufren condensación con el aldehido resultante, igual que ocurre con la acetona. Una reacción no usual, observada cuando se usó dietilcetona, como aceptor de hidrógeno en la oxidación de la vitamina A, fué la introducción de un doble enlace en el anillo ionona (52).

En la oxidación modificada de Oppenauer (53) de la quinina, en la que se usó tert.-butilato de potasio, se encontró que la benzofenona era un agente de oxidación satisfactorio, ya que no puede sufrir condensación en presencia del catalizador fuertemente básico.

Esta cetona fué también superior a los demás aceptores de hidrógeno en la oxidación modificada de Oppenauer (destilación continua) del acetal del aldol (I) (14).



Es interesante notar que la fluorenona, con un potencial de oxidación más bajo que el de la benzofenona, fué efectiva en la oxidación de la epiquinidina (54), la cual no se pudo oxidar con benzofenona. Se ha de recordar aquí, que la fluorenona y derivados, han servido de base de comparación en la obtención de los potenciales de oxidación de las cetonas por su facilidad de reacción.

Aunque la base de su uso es principalmente empírica, parece que la benzoquinona es el mejor aceptor de hidrógeno para la oxidación de alcoholes triterpenoides. El uso de antraquinona, como el de algunos otros compuestos carbonílicos, se ha considerado en la discusión general de la reacción.

Se ha empleado también, acetaldehído como aceptor de hidrógeno en la obtención del aldehído de la vitamina A (72). Con otros aceptores de hidrógeno se observaron sólo reacciones laterales.

Disolvente

Según Oppenauer (4) un disolvente tal como benceno, es necesario para la oxidación de alcoholes esteroides secundarios, cuando se usa cetona como aceptor de hidrógeno. Aunque se ha empleado más comúnmente benceno en unión con acetona, el tolueno lo ha sido ocasionalmente (55-59). Tolueno se usa casi invariablemente con ciclohexanona y la temperatura de reacción puede elevarse sustituyendo xileno (60) por tolueno. La elección de disolventes es normalmente crítica. Por ejemplo: diazocetonas esteroides son estables en solución de benceno hirviente, pero se descomponen lentamente refluendo en tolueno. Se ha sugerido el dioxano como disolvente (61). Aunque se reducen las reacciones laterales del tipo óxido de mesitilo trabajando en disolución diluída (62), algunas investigaciones han indicado que puede hacerse caso omiso de ello. Tavel (63) en un estudio de la oxidación del geraniol con acetona y fenolato de aluminio concluye que el benceno no tiene influencia benéfica sobre el rendimiento en pseudoyonona. La conversión de alcoholes primarios en aldehído, ha sido verificada sin diluyentes (64-65) empleando aldehídos de punto de ebullición más alto, como aceptores de hidrógeno y el producto eliminado por destilación continua. Los disolventes pueden no ser necesarios aun en el caso de alcoholes esteroides (61), como se indica en una patente, en la que se expone, que se obtienen rendimientos casi cuantitativos, calentando el esteroide en ciclohexanona en presencia de isopropilato de aluminio, durante un corto tiempo. Es necesaria una confirmación independiente para fundamentar esta afirmación.

En el caso de la reducción de Meerwein, el disolvente empleado es el mismo reactivo. Cuando la temperatura ha de ser superior para verificar la reducción, se puede emplear tolueno o xileno, pero esto no es frecuente y puede ocasionar una deshidratación del producto (29). En general, si se puede verificar la reducción completamente en 20-26 horas en alcohol isopropílico, no es deseable sustituirlo por un disolvente de punto de ebullición más alto, ya que la reacción es más limpia y es menos fácil que se verifiquen reacciones laterales a una temperatura más baja.

Temperatura y tiempo de reacción

La temperatura y el tiempo pueden variarse ampliamente, dependiendo del alcohol a oxidar, aunque la elección del disolvente y del aceptor de hidrógeno controla, naturalmente, la temperatura máxima que se puede alcanzar en las condiciones normales de reacción. Como fin general, pero no como regla universal, los experimentos en benceno y acetona a reflujo, se llevan a cabo durante 4 á 20 horas, mientras que con tolueno como diluyente y ciclohexanona, solamente se requieren de 50 minutos a 2 horas. Hay naturalmente excepciones a la generalización anterior, ya que hay muchos casos, descritos en la literatura en los que no se ha determinado el tiempo óptimo. En un estudio detallado de la oxidación del geraniol (63) por el método de Oppenauer, solamente se observó un ligero incremento en el rendimiento cuando el tiempo de reacción se aumentó de 24 á 68 horas. Una variación útil, aparentemente aplicable tanto a alcoholes saturados (66, 67), como no saturados (68-70), supuso la adición gota a gota de una disolución de isopropilato de aluminio en un período de 30 minutos a una solución que destila lentamente en tolueno y ciclohexanona. Se pueden oxidar compuestos sensibles, a la temperatura ambiente durante varios días con acetona en benceno o con ciclohexanona o quinona en tolueno. Debido al rápido rango de reacción las oxidaciones con quinona requieren a menudo temperaturas más bajas que las correspondientes oxidaciones con otros aceptores de hidrógeno (51). También se pueden verificar reacciones en tubo cerrado (71, 72). Para la oxidación y condensación simultánea de alcoholes primarios con la acetona parece necesario un tiempo de reacción de 24 á 48 horas.

En la reducción de Meerwein, la temperatura de reacción está condicionada al disolvente o reactivo que se emplee, que como hemos dicho, es, normalmente, el alcohol isopropílico. El tiempo de reacción lo da la práctica experimental, ya que la reducción se sigue con ensayos cualitativos, hechos sobre el destilado, como se describe a continuación en la

realización del método (29). El tipo más simple de aparato y uno de los que es casi satisfactorio, excepto en la reducción de cetonas volátiles y aldehidos, consiste en un matraz de fondo redondo con un refrigerante a reflujo corto (sin agua en la camisa de enfriamiento) unido en la cabeza a otro refrigerante colocado en posición de destilar. Cuando el destilado no da el ensayo de la acetona la reducción es completa. Si destila más de la mitad del disolvente durante la reacción es conveniente añadir más alcohol isopropílico para mantener el volumen. Si ha de evitarse una disolución concentrada, se debe emplear un matraz de dos bocas y añadir nuevo alcohol isopropílico en la proporción en que vaya destilando. Se han descrito más medios para eliminar la acetona por destilación con relativamente poco alcohol isopropílico. Estos incluyen varias columnas tales como la de Vigreux (32) o la columna modificada de Widmer (5). Estas se recomiendan cuando el aldehido o la cetona hierven con una diferencia de 50° del alcohol isopropílico, pero son innecesarias bajo otras circunstancias. Se ha sugerido un refrigerante a reflujo mantenido a temperatura constante con metanol hirviente (73). Más conveniente que éste es el simple, pero efectivo refrigerante parcial esquematizado por Hahn (74). Una modificación de más fácil construcción se describe en (75).

En lugar del baño de vapor o de agua es aconsejable uno de aceite calentado eléctricamente. Esto permite regular fácilmente la destilación. Sin embargo, la temperatura del baño no deberá exceder de 95 á 100° cuando el disolvente es isopropanol, si ha de evitarse la posible deshidratación de un alcohol sensible. Por esta misma razón, no son recomendables, para calentar, ni el baño de arena, ni un mechero, ni una placa caliente. Especialmente al final de la reducción el supercalentamiento de la disolución concentrada de alcoholato puede verificar una deshidratación u otra descomposición del producto. Se ha descrito un aparato aconsejable para micro cantidades (76).

Aislamiento del producto de reacción

El camino a seguir para la separación de los productos de la reacción, varía según la naturaleza de estos. En general el primer paso es una hidrólisis con ácido diluido en frío. Frecuentemente, es necesario sustituir este lavado ácido por uno débilmente alcalino, cuando se trate de compuestos con un grupo amino en su molécula. Con compuestos sensi-

bles, tales como acetales o compuestos diazo, es igualmente satisfactoria una solución de sal de Rochelle (tartrato sódico potásico). Simultáneamente puede hacerse la extracción del producto con benceno o éter, si éste no es líquido e inmiscible con el agua, y será normalmente conveniente extraer por segunda vez.

Es aconsejable una destilación previa por arrastre con vapor de agua cuando el producto de la reacción no es volátil, y se han empleado disolvente y reactivo de temperaturas de ebullición relativamente altas, caso de emplear tolueno, xileno, ciclohexanona, etc.; es conveniente también, cuando se encuentre presente la acetona, ya que los compuestos de condensación, tales como el óxido de mesitilo se separan con facilidad por este método. Con compuestos sensibles resulta necesario, añadir a la mezcla ácido acético para neutralizarla antes de la destilación.

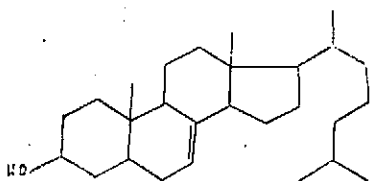
Se puede emplear la destilación a vacío para separar el disolvente y reactivo empleado.

Cuando se emplea quinona, hidroquinona o sus derivados, así como fenolatos de aluminio, se hace necesario un lavado con álcali para separar estos compuestos. Trazas de ciclohexanona pueden separarse lavando con solución de bisulfito sódico 30-40%. Los productos de condensación de bajo punto de ebullición si no han sido eliminados en la destilación por arrastre o al vacío se pueden separar dejando el residuo bajo un alto vacío o por una codestilación con xileno. Caso de existir un agrupamiento de carácter básico en el producto de la reacción puede éste separarse por extracción con ácidos diluídos, y como ni el carboxilo ni el grupo fenólico necesitan protegerse en la reacción, pueden separarse estos compuestos por extracción con álcalis diluídos. Por último, el producto de la reacción puede ser separado por cristalización directa o destilación, empleando reactivos de Girard, ésteres ácidos, cromatografía, formación de compuestos de adición, etc.

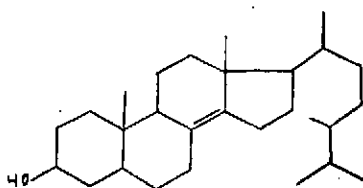
Empleo y ventajas del método

a) *Alcoholes saturados*.—No es cierto (4), como en un principio se creía, que la no saturación fuese condición *sine qua non* para que se dése la reacción de oxidación. Trabajos posteriores probaron que puede efectuarse, aunque necesite a veces condiciones modificadas. Una variedad de alcoholes esteroides, que tenían su doble enlace alejado 4 ó 5 car-

bonos del grupo oxhidrílico, se pudieron oxidar en condiciones relativamente suaves usando benceno y acetona. El γ -colestanol (II) (77) y una variedad de derivados similares del ergosterol, por ejemplo, el α -ergosterol (III) (78) dan del 40 al 60% de la correspondiente cetona. El

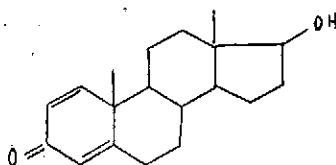


II

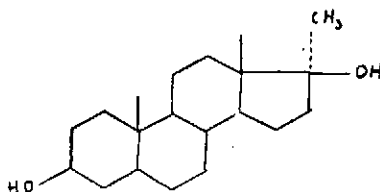


III

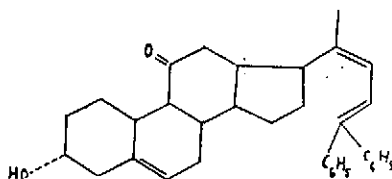
alcohol esteroide (IV) con el grupo dienona lábil a los ácidos en el anillo A, se convierte en la correspondiente cetona con un rendimiento del 55 % (79). Otros ejemplos en la serie esteroide, en donde se producen cetonas saturadas con excelente rendimiento 80-86 % son 17, metil-androstano, 3 β , 17 β -diol (V) y el dieno (VI) (66), los cuales representan un paso intermedio en una síntesis de la hormona cortical 11-hidro-corticosterona.



IV



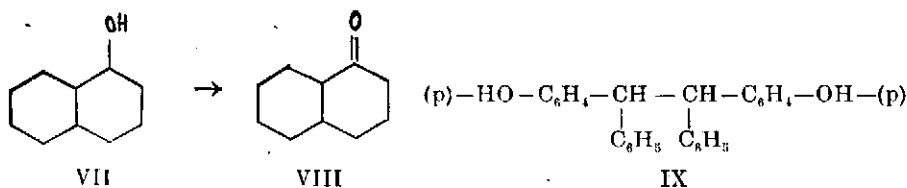
V



VI

Entre los alcoholes no esteroideos, tanto el *cis* como el *trans*- α -decalol (VII) dan excelente rendimiento de las correspondientes decalonas (VIII) (80), pero la oxidación con anhídrido crómico parece ser más económica en gran escala. Puesto que los grupos fenólicos no son atacados (81), la oxidación directa del octahidro-dietil-estilbestrol (IX) (82) con *tert*-butilato de aluminio y acetona es más satisfactoria que otros métodos en donde

debe protegerse el grupo fenólico por benzoilación. Robinson y colaboradores, emplearon la reacción de Oppenauer con numerosos derivados sintéticos del naftaleno y fenantreno (81, 83-86). Un ejemplo interesante es el del acetal sensible (I) que fué oxidado suavemente a la correspondiente cetona por una oxidación modificada de Oppenauer; en este caso fallan los métodos clásicos de oxidación.



Alcoholes saturados tales como el n-heptanol y γ -fenil-propanol dan rendimientos muy pobres de aldehído 5 % al 8 %.

Schinz y Lauchenauer (65, 152), han desarrollado un método preparativo general para la oxidación de alcoholes de bajo peso molecular a aldehídos. El procedimiento es esencialmente inverso al de la reducción de Meerwein, pero no requiere un exceso de alcohol: el alcohol a oxidar se convierte completamente en su aluminato, un aldehído (por ejemplo, cinámico o anísico) con una temperatura de ebullición unos 50° más alta que el producto esperado se le añade como aceptor de hidrógeno y se destila suavemente bajo presión reducida.

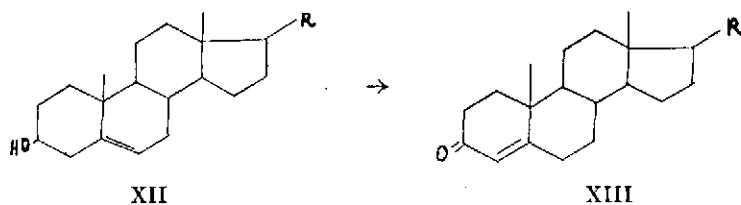
Algunas otras sugerencias sobre la oxidación de alcoholes primarios, se han hecho en la discusión de las condiciones experimentales.

La reducción de cetonas saturadas al correspondiente alcohol, transcurre fácil y con excelente rendimiento, por ejemplo: la síntesis (87) del β -fluorenil, β -metil-propil,metil-carbinol (XI), a partir de la β , 9-fluorenil, β -metil,n-propilcetona (X), empleando una disolución de isopropóxido de aluminio en alcohol isopropílico.

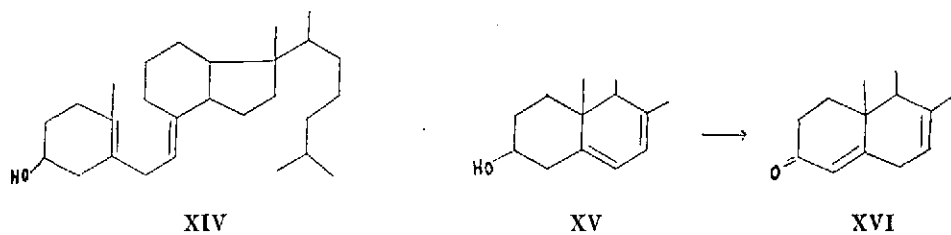


La reducción de aldehídos saturados al correspondiente alcohol, no ha sido posible hasta el presente. Esperamos, que empleando técnicas modificadas logre hacerse, con las características peculiares de este proceso.

b) *Alcoholes no saturados*.—Oppenauer, demostró primero la oxidación directa de Δ^5 , 3-hidroxi-esteroides (XII) a las Δ^4 , 3-cetonas (XIII) por medio del tert.-butilato de aluminio y acetona en solución bencénica. El aluminato esteroide, se formó por intercambio «in situ» del tert.-butóxido de aluminio. Este tipo de oxidación ha sido usado extensamente y se observa la invariable emigración del doble enlace desde la posición β - γ a la α - β ; la emigración también ocurre cuando el anillo B es pentagonal (88).

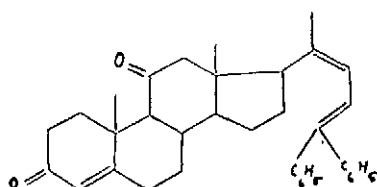


Esta emigración del doble enlace, de la que resulta una cetona α - β no saturada con absorción característica en el ultravioleta, se ha usado como ensayo para la homogeneidad de los fitoesteroides (48, 89 y 90), en la prueba de la estructura (91) de la dihidrovitamina D₃ (XIV) en donde se consideraron posiciones alternadas para el doble enlace en 5-10, por la determinación polarográfica de los Δ^5 , 3-hidroxi-esteroides (92) ya que la porción Δ^4 , 3-ceto resultante exhibe una onda característica, así como en determinación de estructura de nuevos esteroides (50 y 148). En la oxidación de alcoholes esteroides conteniendo dos dobles enlaces conjugados, por ejemplo XV (93) solamente emigra el doble enlace β - γ (4, 94) (XVI).



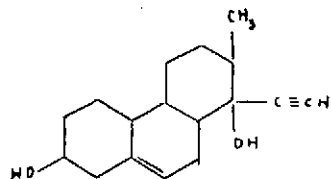
La oxidación de Oppenauer es superior respecto a rendimiento y conveniencia a los métodos usados con anterioridad para transformar alcoholes esteroides β - γ tales como (XII) en las correspondientes cetonas esteroides α - β no saturadas y ha encontrado empleo en la obtención industrial de

numerosas hormonas, tales como la testosterona (XIII, R=O), progesterona (XIII, R=CH₃-CO) y acetato de desoxi-corticosterona (XIII, R=CO-CH₂-O-CO-CH₃). La especificidad de la reacción se ilustra por la oxidación de muchos compuestos que contienen sustituyentes lábiles, tales como: alil (95), vinil (96, 97), etinil (97, 98), benzal (55, 99) u otras varias cadenas laterales no saturadas (68, 70, 100, 104). Un ejemplo instructivo es la oxidación del alcohol no saturado (VI), que contiene, tanto insaturación de anillo como de cadena lateral, a la cetona (XVII), con el 95 % de rendimiento en media hora, usando ciclohexanona e isopropóxido de aluminio en tolueno (68).

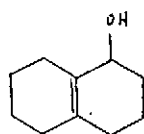


XVII

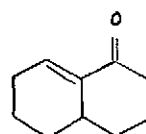
En común con los derivados del fenantreno (XVIII) (117), semejante a los esteroides discutidos anteriormente, la $\Delta^{8(9)}$ -1-decalona (XX) (118) se obtiene a partir del $\Delta^{9(10)}$ -1-decalol (XIX) con el 74 % de rendimiento. Este último ejemplo implica el reagrupamiento de un doble enlace desde una posición α - β a otra y este hecho pudiera explicarse en estudios estructurales, ya que se supone, generalmente, que el desplazamiento de un doble enlace en la oxidación de Oppenauer ocurre desde las posiciones β - γ a las α - β (19).



XVIII



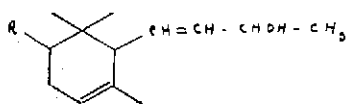
XIX



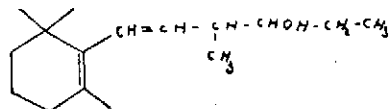
XX

Los polienos, α -ionol (XXI, R=H) y una mezcla de α y γ -irol (XXI, R=CH₃) (120) son oxidados a las correspondientes cetonas con buen rendimiento. Se ha hecho una obtención similar, con el dieno conjugado (XXII) (121), aunque con el β -ionol, indicado, se encontró una resinifica-

ción considerable (120). La oxidación, con alcoholatos, de alcoholes similares a XXI ha resultado ser de excepcional utilidad en la preparación de numerosos compuestos análogos a la vitamina A (122-125).

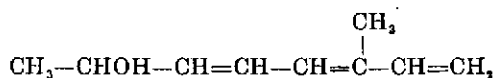


XXI



XXII

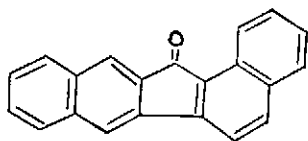
La reacción es igualmente aplicable a compuestos de cadena abierta, tales como el octatrienol (XXIII) (126) que dá 80 % de la correspondiente cetona.



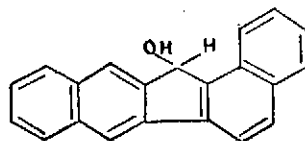
XXIII

La oxidación de alcoholes primarios no saturados a los correspondientes aldehidos, se ha conseguido empleando quinona, como aceptor de hidrógeno. Alcohol bencílico y anísico dan 50-60% del ald. aromático, alcohol furfurílico 20 % de furfural y el geraniol 38 % de citral (38).

La reducción tanto de cetonas como de aldehidos no saturados, como ya se ha indicado, transcurre con suavidad y excelente rendimiento. El 1,2,6,7-dibenzofluorenol (XXIV) se obtiene con 80% de rendimiento a partir de la 1,2,6,7-dibenzofluorenona (XXV) (105) con isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico.



XXV

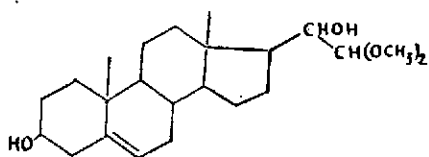


XXIV

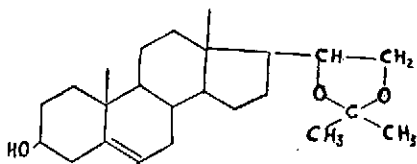
La reducción de aldehidos aromáticos proporciona el correspondiente alcohol con gran rendimiento. El m-nitro-benzaldehido (106), se reduce con isopropilato de aluminio, en alcohol isopropílico al alcohol m-nitrobencílico en 24 horas.

a) *Alcoholes con otras funciones oxigenadas.*—Acetales lábiles a los

ácidos, como XXVI (111), marcaptales o cetales XXVII (112) son fácilmente oxidables por el método de Oppenauer.

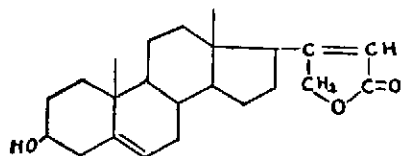


XXVI

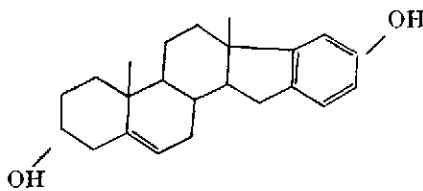


XXVII

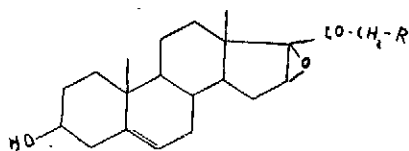
Entre los ejemplos que se encuentran descritos en la bibliografía, son notable la lactona no saturada XXVIII (113), el derivado fenólico (XXIX) (114) y el derivado sensible (XXX) 16,17-epoxi,20-ceto (XXX, R=H, ó CO-CH₃) (115 y 116) que son oxidados con excelente rendimiento a las correspondientes cetonas α - β no saturadas.



XXVIII

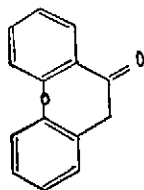


XXIX



XXX

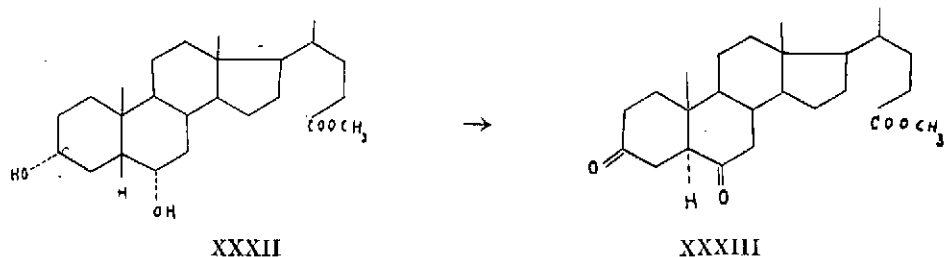
Igualmente, la reducción se dá con gran facilidad. La cetona XXXI (107), conteniendo un agrupamiento oxirano se reduce al correspondiente alcohol con un rendimiento del 100 % empleando isopropóxido de aluminio en alcohol isopropílico.



XXXI

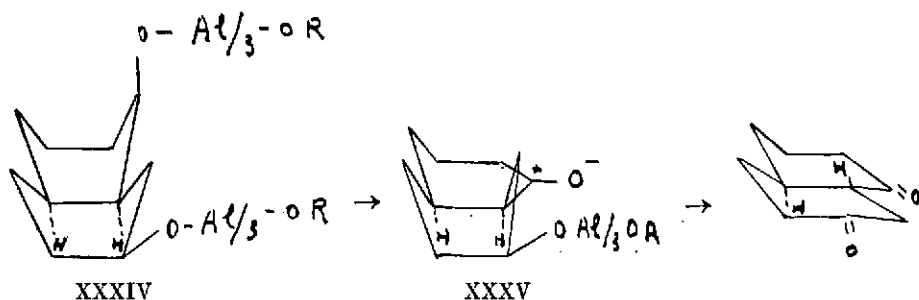
d) *Compuestos poliohidrónicos.*—La oxidación simultánea de dos grupos oxhidrilos puede verificarse, tanto en compuestos saturados como

en no saturados, menos cuando intervengan factores estéricos. Así, el hideoxicolato de metilo (XXXII) (127) se oxida a 3,6-diceto-alo-colanato de metilo (XXXIII), verificándose una inversión en C-5 durante el proceso.



Sobre la base del mecanismo de reacción discutido anteriormente, y a la luz de los conceptos modernos del enlace doble, es posible comprender esta isomerización. El complejo alcohoxi-alumínico formado, como primera fase (XXXIV) al sufrir el hidrógeno la emigración, en uno de los carbonos, originalmente alcohólico, pasa a ser carbono de *segundo* tipo, y a causa de la forma birradical del enlace carbonílico, estará sometido a una fuerza repulsiva por la presencia del anión alcohoxi-complejo del otro oxhidrilo (XXXV).

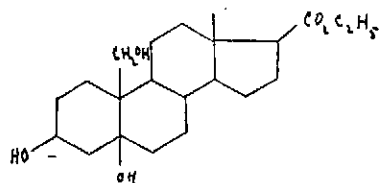
Recordando que el ángulo de valencia en el carbono de *segundo tipo* vale 120° (igual al del hexagono) y que éstas se encuentran en un plano, la fuerza repulsiva determinará una fuerza rotacional en el carbono vecino; el mismo mecanismo en el otro carbono oxhidrílico supondrá la inversión en C-5.



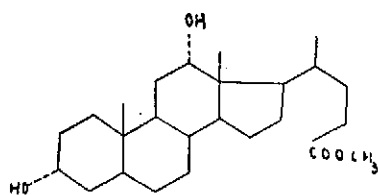
Los ejemplos que se encuentran en la bibliografía de oxidación de dioles a las correspondientes dionas, son muchos, especialmente en el campo de los esteroides.

Es interesante el hecho de que el 3,5,19-trihidroxi-esteroide XXXVI se recobró completamente inatacado bajo una variedad de condiciones (128). Puesto que los grupos oxhidrílicos en las posiciones 3 y 5 están en *cis*, uno de otro, el factor interferente puede ser un complejo de

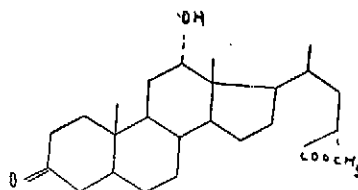
aluminio envolviéndolos; apoyando la evidencia de la formación de complejo, está el hecho de que fué posible oxidarlo utilizando níquel de Raney (129). Cuando los grupos oxhidrúlicos están en trans, uno de otro, el sustituyente en C-5 sufre deshidratación (130, 131). La reacción de Oppenauer ha sido útil particularmente en la oxidación selectiva de compuestos oxhidrúlicos de la serie esteroide. El orden de oxidación parece ser casi el inverso del encontrado con anhídrido crómico. En la serie del ácido cólico prevalece el orden siguiente, con el anhídrido crómico: C-7 > C-12 > C-3; en el ácido hiodesoxicólico, el grupo oxhidrúlico en C-6 se oxida con preferencia a uno en C-3 e igualmente el C-11 se oxida antes que C-3. Con los alcoholatos de aluminio, por el contrario, es atacado siempre, primero un grupo oxhidrúlico en C-3, mientras que uno en C-11 permanece inatacado. La superioridad del procedimiento de Oppenauer, se pone de manifiesto en la oxidación en una sola etapa (132, 133) del desoxicolato de metilo (XXXVII) a la correspondiente 3-cetona (XXXVIII) con el 57-63 % de rendimiento; el método sucesivo de saponificación parcial y oxidación con anhídrido crómico supone cinco pasos.



XXXVI



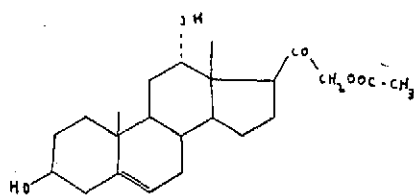
XXXVII



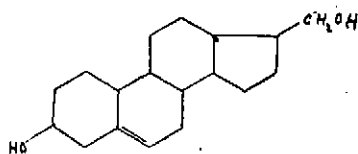
XXXVIII

Cuando un grupo oxhidrúlico se activa por doble enlace, la oxidación preferente aparece aún más fácil. El alcohol no saturado XXXIX (134) se oxida a la correspondiente $\Delta^4,3$ -cetona en 50 minutos; en el alcohol mixto, primario y secundario XL (135), el grupo oxhidrúlico primario permanece prácticamente inatacado. No obstante sería posible activar la oxidación del otro grupo oxhidrúlico en presencia de un agrupamiento $\Delta^5,3$ -hidroxi (136) sin afectar al último por protección temporal mediante

la conversión en la forma *i*-esteroide, que es resistente al isopropilato de aluminio.



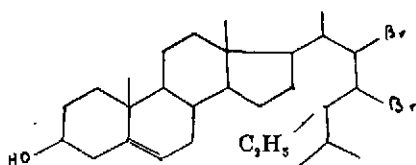
XXXIX



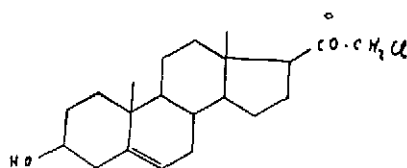
XL

Algunos de los ejemplos de especificidad de compuestos polioxidrilicos son debidos probablemente sólo a la presencia de factores estéricos. La razón por la cual el grupo oxhidrilo en C-11 permanece inatacado es indudablemente el impedimento estérico. Efectos configuracionales más sutiles pueden notarse en los dioles epimeros en el carbono 17 de los Δ^5 -androsteno, 3- β -17-dioles (XII, R=OH); el isómero 17- α , produce 65 % de cis-testosterona (XIII, R=OH) mientras que el epímero 17- β , produce solamente 40 % de testosterona (22, 23). La resistencia a la oxidación, es así, paralela a la facilidad de saponificación de los ésteres en el C-17. Frecuentemente una elección de condiciones determinará la extensión de la oxidación. Con hiodesoxicolato de metilo (XXXII) se obtiene una oxidación completa a la dicetona (XXXIII) por ebullición a reflujo y oxidación selectiva del grupo oxhidrílico en el C-3 verificando la reacción a 40° (127). Igualmente con el Δ^5 -androsteno, 17, β -diol el rendimiento del producto en la oxidación parcial (cis-testosterona) se reduce a la mitad doblando el tiempo de reacción.

e) *Alcoholes conteniendo halógeno* tales como 22,23-dibromo-estigmasterol (XLI) (78 y 108) ó 21-cloro-pregnenola (XLII) (109, 110) son oxidados con buenos rendimientos; el compuesto clorado no puede someterse a la oxidación con anhídrido crómico, ya que al eliminar los átomos de bromo añadidos para proteger el doble enlace nuclear, también se eliminan los átomos de halógeno en la cadena lateral.



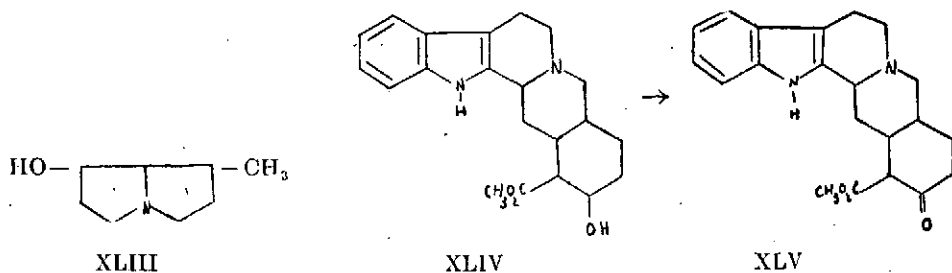
XLI



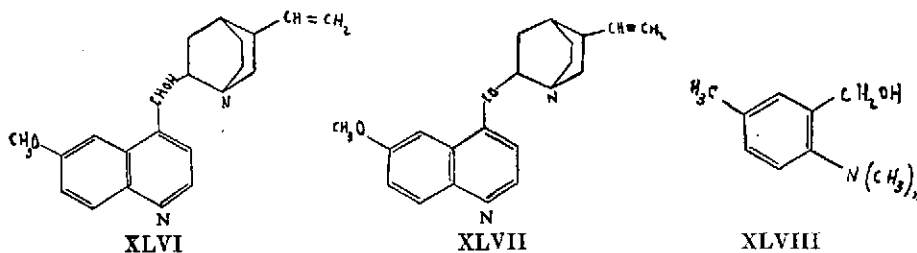
XLII

f) *Alcoholes conteniendo nitrógeno*.—Se ha usado la oxidación con alcoholatos metálicos, tanto con alcaloides esteroides como no esteroides.

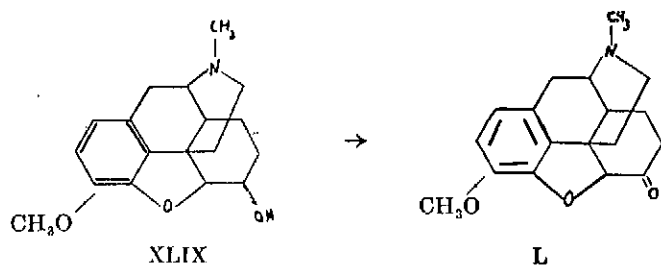
El retronecanol (XLIII) (137) puede oxidarse a retronecanona, aunque este compuesto es más bien inestable. En la serie de la yohimbina (XLIV) (138), la cetona yohimbona (XLV) se obtuvo con rendimiento casi cuantitativo (139). La síntesis previa de la yohimbona supone fusión alcalina bajo condiciones drásticas y dá solamente un 5 % de rendimiento. Con el yohimbeno estereoisómero la fusión alcalina produce una inversión dando yohimbona (XLV); bajo las condiciones relativamente suaves de Oppenauer, se obtuvo la yohimbenona isómera. Los correspondientes ácidos libres, pueden emplearse con igual resultado.



La quinina se ha recuperado intacta bajo las condiciones usuales de la reacción (140) y esto se ha supuesto que se debe a la formación de un complejo estable con el átomo de nitrógeno $R_3N-Al-R_3$. Esta explicación si es correcta, puede parecer que se aplica solamente a la quinina, ya que un número considerable de alcoholes conteniendo nitrógeno ha sido oxidado por el procedimiento de Oppenauer. Además ha sido posible la reducción de amino-cetonas, en general, y de quinonona (XLVII), en particular, empleando isopropilato de aluminio, y la formación de complejo podría haber interferido, también, en estos casos. Empleando tert-butóxido de potasio y benzofenona, en solución bencénica, es posible (13) conseguir una conversión casi cuantitativa de quinina (XLVI) a quinonona (XLVII) y el proceso es igualmente aplicable a otros nueve (13) rubanoles o aún al simple derivado del alcohol bencílico XLVIII (141). Esta oxidación modificada de Oppenauer puede ser útil en la oxidación de otros alcoholes, siempre que el compuesto carbonílico resultante no sufra condensación por el fuertemente básico tert-butóxido de potasio.

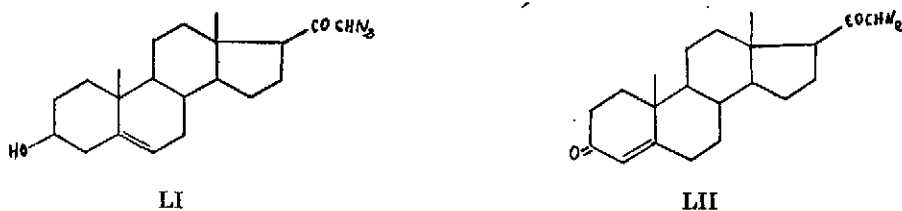


La dihidrocodeína (XLIX) se oxida, con 83 % de rendimiento, a la hididrocodeinona (L) (147) en solución bencénica y en atmósfera de nitrógeno por la benzofenona, bajo la influencia catalítica del tert.-butilato de potasio.



No se ha encontrado ninguna dificultad, tanto en la oxidación de 3-hidroxi-alcaloides de estructura ciclopentano-fenantrénica saturados (142, 143), como de Δ^5 no saturados (142-145). La oxidación de estos últimos es acompañada por la conocida emigración del doble enlace a la posición Δ^4 .

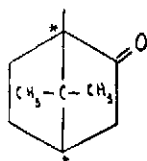
No parece que las diazocetonas, sean afectadas por el isopropóxido de aluminio (146), así, han sido oxidados por el método de Oppenauer alcoholes esteroideos conteniendo un grupo diazocetona en C-17 (110, 149 y 150). Las condiciones suaves (20 días a la temperatura ambiente) empleadas para la conversión de la 21-diazo-pregnennolana (LI) (110) a 21-diazo-progesterona (LII) con el 68 % de rendimiento, aunque no necesarias para este caso particular, debido a la estabilidad de la diazocetona (LI) en benceno hirviendo, pueden ser útiles para compuestos más sensibles.



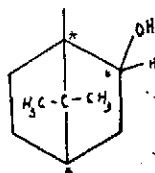
Configuración estereoquímica de los productos de reacción

En la reducción de cetonas ópticamente activas, se obtienen los productos de reacción con un nuevo centro de asimetría. Se ha encontrado, en muchos casos, que los dos isómeros posibles se forman, a menudo, en cantidades comparables. Por ejemplo, en la reducción del alcanfor

(LIII) se obtiene una mezcla de borneol e isoborneol (LIV) (73). Sin embargo en la reducción del bencilo o de la benzoina, el 90 % del producto de reducción consiste en meso-benzoina (73), lo que podía preverse, según el mecanismo de reacción expuesto.



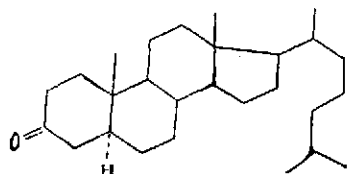
LIII



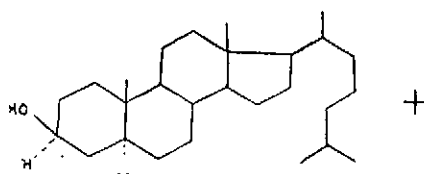
LIV

La reacción con alcóxidos de aluminio, se ha empleado para racemizar alcoholes ópticamente activos (193), a ello se hizo referencia como prueba de la naturaleza de equilibrio de la reacción.

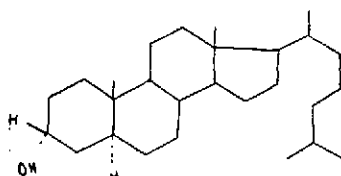
En la reducción de colestanona (LV), se obtiene una mezcla de α (LVI) y β -colestanol (LVII). La relación de α a β es función del agente reductor y de la temperatura de la reacción. Con alcoholatos de aluminio muy voluminosos se favorece la formación de α , obteniéndose 16 % de α y 84 de β (151).



LV



LVI



LVII

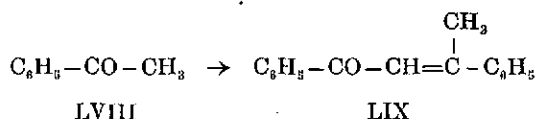
Reacciones laterales

En general, los limitados casos en los que se presentan otros productos que los carbonilos o alcoholes, propios del proceso normal, se deben a la presencia de algún otro-agrupamiento reactivo tanto en las sustan-

cias iniciales, como en los productos de la reacción; de forma, que pueden predecirse los últimos productos del proceso. Las reacciones laterales observadas se encuadrarán en los epígrafes que siguen:

Condensación

Aunque los alcoholatos de aluminio son efectivos para producir la condensación de cetonas del tipo «óxido de mesitilo», tales como la formación de dipnona (LIX) a partir de acetofenona (LVIII), el isopropilato de aluminio provoca raramente, en un grado significativo, esta reacción, en la reducción de cetonas u oxidación de alcoholes secundarios.

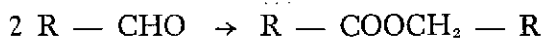


Sin embargo, con ciclopentanona se obtuvo, solamente un rendimiento del 33 % de ciclopentanol; el resto de ella sufrió probablemente la condensación antes mencionada. Como no ocurre una condensación apreciable de este tipo, usando disolución diluída (aprox. 0,05 molar) parece posible que la dilución pueda aumentar el rendimiento con cetonas particularmente sensibles, tales como la ciclopentanona.

Con aldehidos las reacciones laterales tienen más importancia. Es posible, a menudo, la condensación aldólica, no sólo entre dos moléculas de aldehido, sino también entre aldehido y cetona. Los rendimientos son, frecuentemente, más bajos en la reducción de aldehidos, si no se elimina la cetona conforme se forma.

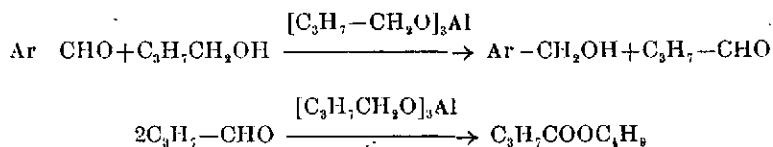
En la oxidación de alcoholes primarios, existe, igualmente, esta limitación, si no se emplean técnicas modificadas.

Temperaturas más altas, por ejemplo, que la de ebullición de xileno, como disolvente, incrementan la proporción de productos de polimerización y condensación. Además, la reacción de Tishchenko, puede producir un éster (154).



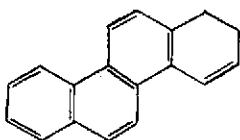
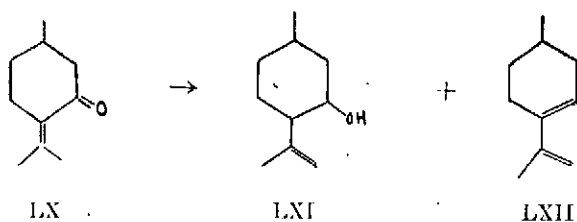
Esta reacción ocurre en mayor proporción en benceno que en alcohol isopropílico (32 y 153). Parece que un exceso de isopropilato de aluminio tiene el efecto deseado de favorecer la reacción de reducción y así disminuir las reacciones laterales en el caso de aldehidos alifáticos. En exceso, sin embargo, no es ventajoso con aldehidos aromáticos. Con etilato de

aluminio (156), el butiraldehído sufre la condensación de Tishchenko, dando un 81,6 % de butirato de butilo, ya se indicó, además, que este producto se obtiene en la reducción de aldehídos aromáticos o α - β no saturados empleando butóxido de aluminio y butanol.

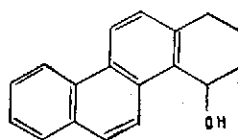


Deshidratación

Algunos investigadores han señalado que la deshidratación acompaña, a veces, a la reducción de una cetona y que se obtiene una olefina como el producto más importante. En la oxidación de alcoholes, ocurre también, especialmente en los alcoholes secundarios. Usualmente, pero no siempre, se usó una temperatura anormalmente alta, para realizar la reacción. Por ejemplo: la d-pulegona (LX) (158-160), por reducción a 120-170°, durante 24 horas dió más del 40 % de una mezcla de mentadienos (LXII) y solamente del 5 al 10 % de carbinoles (LXI). Aún, bajo estas condiciones drásticas existía cetona no reducida. En la reducción del 4,ceto-tetrahidrocriseno (161) usando, xileno en lugar de tolueno, como disolvente, se obtuvo el hidrocarburo LXIII en lugar del carbinol LXIV.



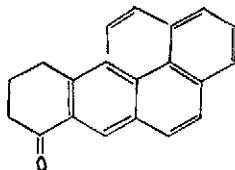
LXIII



LXIV

En ambos casos, el isopropilato de aluminio se preparó, a partir de amalgama de aluminio con pequeñas cantidades de cloruro mercúrico y se empleó sin purificar. Se ha usado sucesivamente tal solución impurifi-

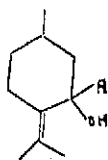
cada en muchos casos y se han obtenido excelentes rendimientos de alcohol. Sin embargo, en estos casos especiales en los que los alcoholes son sensibles a la deshidratación es preferible usar isopropilato de aluminio destilado; se obtuvieron rendimientos despreciables de un producto impuro, cuando se redujo 4',ceto-tetrahidro, 3,4-benzo-pireno (LXV) con reactivo impurificado, pero con reactivo destilado el rendimiento de alcohol era siempre del orden de 79-90 % (162).



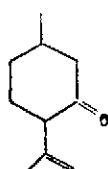
LXV

Emigración de dobles enlaces

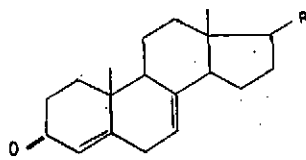
Muchos investigadores, han supuesto, que los enlaces dobles $C=C$ son inatacados por el isopropilato de aluminio. Aunque es cierto, que estos dobles enlaces no son reducidos, en varios casos de reducción de cetonas no-saturadas, se produce la emigración de un doble enlace al mismo tiempo que la reducción del grupo carbonilo. En el caso de la d-pulegona (161) la pequeña cantidad de material alcohólico que se obtuvo, no era d-pulegol (LXVI), sino d-neo-isopulegol (LXI). Además, el material cetónico no reducido, contenía, no sólo pulegona, sino también iso-pulegona (LXVII). Esto supone la emigración del doble enlace en la cadena lateral, desde la posición α - β a la β - γ , con respecto al grupo carbonilo. Se han observado otros varios ejemplos de este tipo de emigración del doble enlace en los esteroides. En la reducción de ergosta-trienona (LXVIII, $R=C_6H_{17}$) (164 y 165), el 80 % del producto fué derivado alo-ergosterol (LXIX; $R=C_6H_{17}$) y 20% fué de ergosterol (LXX; $R=C_6H_{17}$) formados por emigración de uno de los dobles enlaces nucleares. Resultados similares, se obtuvieron con $\Delta^{4,7}$ -dehidro-colestenona (LXVIII; $R=C_8H_{17}$) (166). Sin embargo, con colesteno no ocurrió emigración del doble enlace (167).



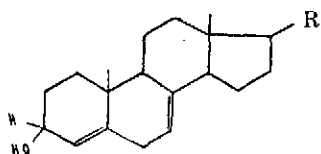
LXVI



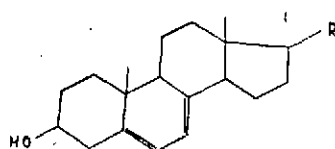
LXVII



LXVIII



LXIX



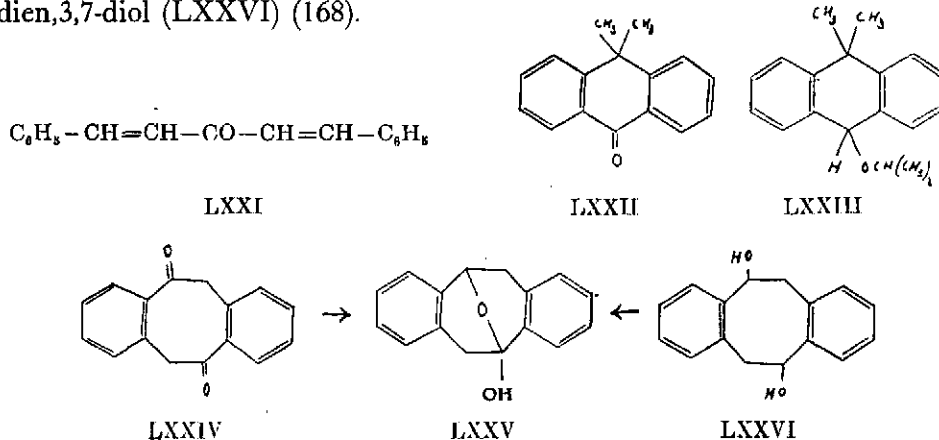
LXX

De la emigración del doble enlace, que invariablemente ocurre en el proceso de oxidación, se han dado ya, numerosos ejemplos en otros lugares de este trabajo.

Formación de éter

Entre los productos de reducción de ciertas cetonas α - β no saturadas, como la dibenzal-acetona (LXXI) se encontró algo de éteres isopropílicos de los alcoholes. Alcoholes de este tipo, son susceptibles, especialmente, a la formación de éteres; a menudo, la recristalización del alcohol es suficiente para aislar el éter. Sin embargo, la formación de éter no es, en modo alguno, la reacción usual con cetonas no saturadas. Aun en el caso de la dibenzal-acetona el producto normal, el alcohol, se ha obtenido con el 58 % de rendimiento (29), 9,9-dimetil-antrona, 10, (LXXII) dió 64 % de un producto que analizado correspondió al éter isopropílico (LXXIII). Observaciones similares, de formación de éteres con α -halógeno-cetonas se discutirán después.

Un curioso ejemplo de formación de hemiacetal intramolecular, es el caso de la reducción de la 1,2,5,6-dibenzo,1,5-ciclooctadien,3,7-diona (LXXIV) que con un rendimiento de 87 %, en las condiciones usuales de reacción, se obtiene el hemiacetal interno de la 1,2,5,6-dibenzo,1,5-ciclooctadien,3,01,7-ona (LXXV); el mismo producto, se obtiene, con el 91 % de rendimiento en la oxidación del 1,2,5,6-dibenzo,1,5-ciclooctadien,3,7-diol (LXXVI) (168).

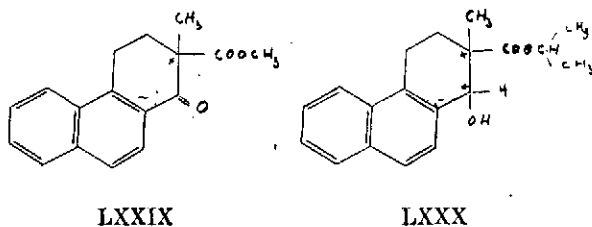
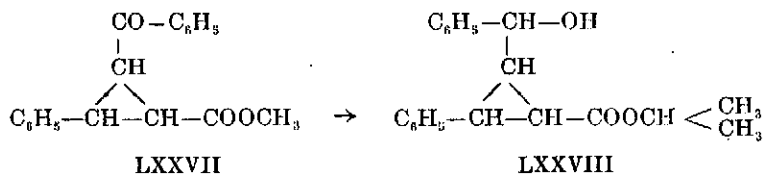


Reducción posterior a hidrocarburo

En la reducción de benzofenona con etanolato de aluminio, se observó la formación del 7 % de difenil-metano. Cuando se trató benzhidrol con etanolato de aluminio, bajo las mismas condiciones se formó el 28 % de difenil-metano (169). En estas reacciones se formó ácido acético más bien que acetaldehído a partir de etanolato. El isopropilato de aluminio, como cabía esperar, nos dá este tipo de reacción lateral; con este reactivo se obtiene, fácilmente, benzhidrol puro con el 100 % de rendimiento a partir de benzofenona (73). Sin embargo, se ha observado un caso de reducción de cetona a hidrocarburo con isopropóxido de aluminio. Cuando se redujo la 9,9-dimetil-antrona,¹⁰ (LXXII) en solución de xileno, más bien que en alcohol isopropílico, para evitar la formación de éter, se formó el hidrocarburo con el 65 % de rendimiento. La reducción, tanto en alcohol isopropílico como en xileno, fué muy lento, requiriendo dos días para conseguir la reacción completa.

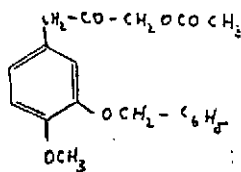
Reducción de ceto-ésteres

Puesto que los alcoholatos de aluminio, actúan eficazmente como catalizadores en la transesterificación (70 y 171), la reducción de ceto-ésteres por el isopropilato de aluminio, dá frecuentemente el éster isopropílico del hidroxí-ácido. Así, la reducción del derivado del ciclopropano LXXVII dá el éster isopropílico del ácido reducido LXXVIII (172). Igualmente, el metil, β -ceto-éster sustituido LXXIX dá por reducción los ésteres isopropílicos de los ácidos reducidos esteroisómeros LXXX.

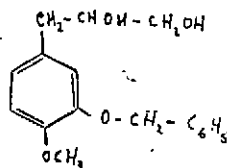


Reducción de ésteres de hidroxí-cetonas

Debido al efecto catalítico de los alcoholatos de aluminio, sobre la transesterificación, la reducción de ésteres de hidroxí-cetonas, va acompañada por ruptura del grupo éster y el producto es un glicol. No son afectados enlaces éter y acetal. Así, la reducción del acetato XXXIX (173) dá un 94 % del glicol XC.



LXXXIX

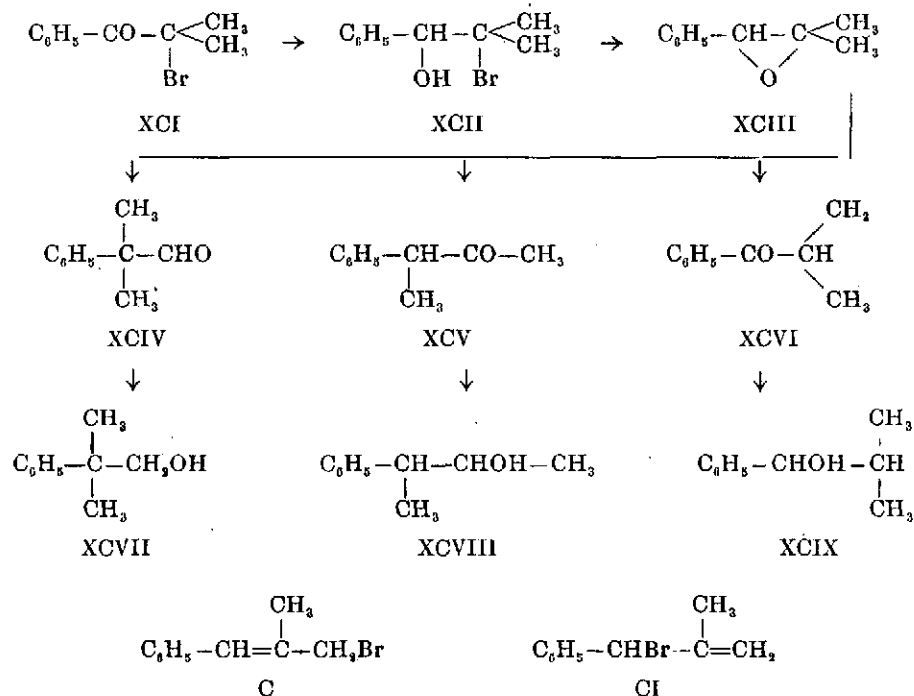


XC

Reducción de α -bromo-cetonas

La reducción de α -bromo-aceto-fenona, dió la correspondiente bromhidrina con el 85 % de rendimiento (73). También ocurre una reducción suave con cloral y bromal. Sin embargo, α -bromo-propiofenona (171 y 178), dió solamente de 35 á 42 % de la bromhidrina; el producto restante, no contenía halógeno y consistía en una mezcla de benzil-metil-carbinol y algunos éteres. A partir de la α -bromo-isobutiropfenona (XCI) (178 y 179) se obtuvo muy poca bromhidrina XCII con isopropilato de aluminio en alcohol isopropílico hirviente. El material principal, era una mezcla de los alcoholes CXVII, CXVIII y CXIX y éteres derivados de ellos. La formación de estos productos, se explica por la formación del óxido de la bromhidrina intermedia XCIII. El óxido es capaz de reagrupamiento con o sin la emigración de un grupo metilo o fenilo, para dar los compuestos carbonílicos XCIV, XCV y XCVI, que podrían dar lugar a los alcoholes mediante una reducción posterior. De estos productos, el principal fué el alcohol CXIX. Un óxido intermedio similar, explica la formación de bencil-metil-carbinol a partir de α -bromo-propiofenona. Además de los correspondientes éteres de estos carbinoles se obtuvo también el monoéter de un glicol. Esto, puede haber sido formado a partir del óxido intermedio XCIII por adición de alcohol isopropílico al anillo epoxi u oxirano o por reacción directa de la bromhidrina XCII con isopropóxido de aluminio, si bien, curiosamente, cuando la reducción se verificó por encima de 33° C la α -bromo-butirofenona dió un di-

bromohidrocarburo, como producto principal (178), este fué el C, acompañado de su isómero alílico CI. A partir de la 2-bromo-ciclohexanona se obtuvo un 33 % de rendimiento de ciclohexanol, además del 30 % de rendimiento de bromhidrina (189). Esta reacción puede suponer intermedios similares a los de la α -bromo-isobutiro-fenona.



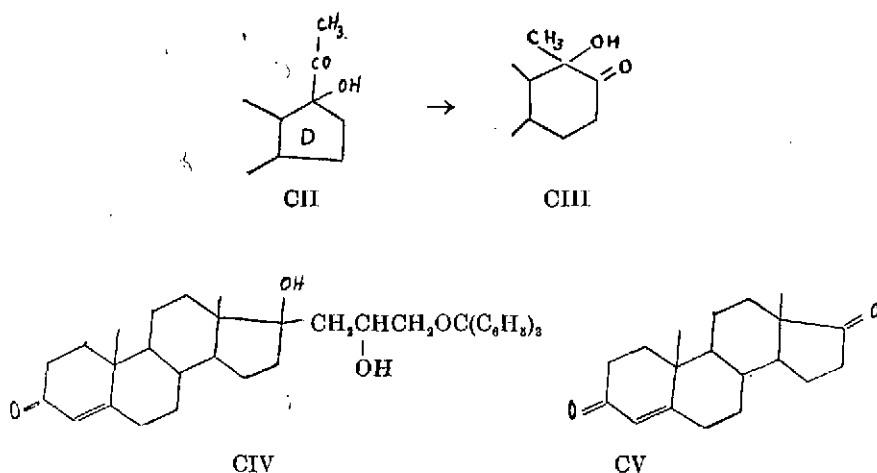
Otras reacciones laterales

La pérdida de un grupo 7-alcoxi en los derivados del colesterol (181-183) no se encuentra en otros casos y está asociada, probablemente, con la reactividad no usual de la posición del C-7 de los Δ^5 -esteroides, como se ilustra por la oxidación con quinona de los $\Delta^5,3$ -hidroxi-esteroides a las $\Delta^{4,6}$ -dienonas (184).

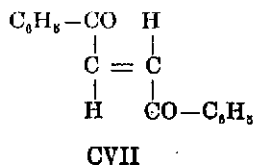
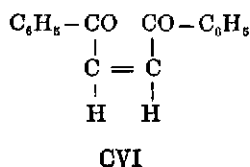
La hidrólisis parcial de ésteres (61 y 133) puede ocurrir, pero se puede evitar con una elección de condiciones. El acetato de colesterol se hidroliza en una cierta proporción con el isopropilato de aluminio (185), pero no con el tert-butóxido (4). La pérdida de un grupo acetoxi, a partir de un 3-acetoxi, 4-hidroxi-esteroide, es manifiesta (185). Se ha observado inversión de configuración de un átomo de carbono asimétrico ad-



yacente al grupo oxhidrilo a oxidar, en las oxidaciones de Oppenauer catalizadas tanto por alcoholato de aluminio (187) como de potasio. También se pueden perder, grupos formilo con ambos reactivos (141 y 188). Parece que ocurre alargamiento de anillo durante la oxidación de Oppenauer de esteroides conteniendo el grupo 17-acetil, 17-hidroxi (CII) con la formación de los compuestos D-homo (CIII) (189-191); pero, puesto que, la alúmina provoca también tales reagrupamientos y todas las mezclas de reacción se cromatografiaron sobre alúmina, los resultados no pueden tomarse como definitivos. Los correspondientes derivados 16,17-óxido no sufren alargamiento de anillo (103 y 116). Una reacción no corriente es la oxidación de Oppenauer del éter trifenil-metilico (CIV) a Δ^4 -androsteno,3,17-diona (CV) (95) con el 42% de rendimiento y pérdida de toda la cadena lateral.



Un caso curiosísimo es el del *cis*-dibenzoil-etileno (CVI), que refluja-do, por $\frac{1}{2}$ horas con un poco de isopropilato de aluminio en isopropanol dió el *trans*-dibenzoil-etileno (CVII) con el 92 % de rendimiento. La reducción se efectúa si el isopropóxido de aluminio está presente en concentraciones más altas (192).



Trabajos recopilativos sobre las reacciones aquí estudiadas, pueden ser encontrados en la obra *Organic Reaction*, vol. II (29), para la de Meerwein y vol. VI (14) de la de Oppenauer, dos *symposium* hasta 1944 y 1951 respectivamente. Al final de ellos, se incluyen en unas interesantes tablas los compuestos obtenidos o sometidos a estos procesos hasta el momento de su publicación. También, pueden encontrarse, direcciones experimentales concretas para la obtención de diferentes compuestos. Este tipo de orientación, puede el lector encontrarla también en *Organic Synthese*, coll. II y 21, igualmente, en la obra *Substances Naturelles de Synthese* (194).

Este trabajo ha sido realizado en el Seminario de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de Murcia. Curso 1954-55.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) MEERWEIN y SCHMIDT, *Ann.*, **444**, 221 (1925).
- (2) VERLEY, *Bull. Soc. Chim.*, **4**, **37**, 537, 871 (1925); **41**, 788 (1927).
- (3) PONNDORF, *Angew. Chem.*, **39**, 138 (1926).
- (4) OPPENAUER, *Rev. trav. chim.*, **56**, 137 (1937).
- (5) R. H. BAKER y H. ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 3305 (1940).
- (6) DOERING y ASCHNER, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 838 (1949).
- (7) H. ADKIN, B. M. ELOFSON, A. G. ROSSOW y C. C. ROBINSON, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3623 (1949).
- (8) L. N. FERGUSON, *Electron Structures of Organic Molecules*, 220-223, 2.ª ed. Prentice-Hall, Inc., New York (1953).
- (9) L. F. FIESER y M. FIESER, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 491 (1935); **51**, 3101 (1929), Q. org., pág. 732, trad. F. Giral. Atlante, México (1949).
- (10) MEERWEIN, v. KIRSCHNICK, LENZ y MIGGE, *J. prakt. Chem.*, **2**, **147**, 211 (1936).
- (11) CONANT y FESER, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1858 (1924).
- (12) THOMPSON, *Trans. Faraday Soc.*, **37**, 240 (1941).
- (13) WOODWARD, WENDLER y BRUTSCHLY, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1425 (1945).
- (14) C. DJERASSI, *Organic Reactions*, VI, 207, 1.ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1951).
- (15) MICHAELIS y D. GREEN, Ed. *Currents in Biochemical Research*. Interscience Publishers Inc., N. Y., 1946.
- (16) MICHAELIS y SCHWARZENBACH, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1667 (1938).
- (17) REKASHEVA y MIKLYKHIM, *Doklady Akad. Nauk U. S. S. R.* **78**, 282 (1951).
- (18) DOERING y ASCHNER, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 393 (1953).
- (19) GOMBERG y BACHMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 4967 (1930); SHANKLAND y GOMBERG, *ibid.*, **52**, 4973 (1930).
- (20) MEERWEIN, BACHMANN y KLOETAEI, *ibid.*, **59**, 2210 (1933).
- (21) REICH y REICHSTEIN, *Arch. inters. pharmacodynamic*, **65**, 415 (1941) [C. A., **35**, 5526 (1941)].
- (22) KUWADA y JOYAMA, *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 914 (1937).
- (23) USHAKOV y CHINAIEVA, *J. Gen. Chem. U. R. S. S.*, **15**, 661 (1945) [C. A. **40**, 5789 (1946)].
- (24) SLOTTA y LAUERSEN, *J. prakt. Chem.*, **2**, **139**, 220 (1934).
- (25) *Org. Syntheses, Coll.*, **2**, 598 (1943).
- (26) GÄBNER y Mc.DONNELL, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2279 (1941).
- (27) LOMME, Carbide and Carbon Chemical Corp. U. S. pat. 1.688.081, oct., 16, 1928.
- (28) PAUL D. BEDOUKIAN, *Perfunery Synthetics and Isolates*, 119, 2.ª ed., D. Van Nostrand Company, Inc., (1951).
- (29) A. L. WILDS, *Organic Reactions*, II, 178, 4.ª ed., John Wiley & Sons Inc., New York (1947).
- (30) SCHÖPF y SALZER, *Ann.*, **544**, 14 (1940).
- (31) SCHÖPF y WINTERHALDER, *Ann.*, **544**, 71 (1940).
- (32) YOUNG, HARTUNG y CROSSLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 100 (1936).



- (33) CHALMER, FUSON y HULLY, *Organic Syntheses*, Coll. vol. I, 599 (1946).
- (34) WILDS, *Organic Reactions*, 4.ª ed., vol. 2, 198, John Wiley and Sons, N. Y. (1947).
- (35) WINSTON y ADKINS, *Organic Syntheses*, vol. 21, 8 (1941).
- (36) GIRAL-ROJAS, *Productos Químicos y Farmacéuticos*, vol. I, 300, Atlante, México (1946).
- (37) FUCHS y REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 26, 523 (1943).
- (38) YAMASHITA y MATSUMURA, *J. Chem. Soc. Japan*, 64, 506 (1943).
- (39) BAKER y STANONIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2594 (1948).
- (40) BATTY, BURANOV, HARPE, HEILBRON y JONES, *J. Chem. Soc.*, 175 (1938).
- (41) YAMASHITA y HONJO, *J. Chem. Soc. Japan*, 63, 1335 (1942) [C. A. 41, 3041 (1947)].
- (42) TAVEL, Tesis doctoral, Eidgenöss. Tech. Hochschule, Zürich, 1946, pp. 54, 59.
- (43) NAVES, GRAMPOLOFF y BACHMANN, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1607 (1947).
- (44) SCHINZ, RUZICKA, SEIDEL y TAVEL, *ibid.*, 30, 1813 (1947).
- (45) WINTER, SCHINZ y STOLL, *ibid.*, 30, 2215 (1947).
- (46) ROUVE y STOLL, *ibid.*, 30, 2220 (1947).
- (47) KARREN y EPPRECHT, *ibid.*, 24, 1043 (1941).
- (48) HEILBRON, JOHNSON y JONES, *J. Chem. Soc.*, 1560 (1939).
- (49) SERINI, KÖSTER y STRASSBERGER, pat. U. S. 2.379.832 [C. A. 39, 5053 (1945)].
- (50) J. CAMBRONERO, Tesis doctoral, Universidad de Madrid, 1953. *An. Univ. Murcia*, 12, 685 (1953-54).
- (51) ADKINS y FRANKLIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2381 (1941).
- (52) HAWORTH, HEILBRON, MORRISON y POLYA, *J. Chem. Soc.*, 1939, 128.
- (53) WOODWARD, WENDLER y BRUTSCHY, *J. A. Chem. Soc.*, 67, 1425, (1945); JACKMAN y MILLS, *Nature*, 164, 789 (1949); LUTZ y GILLESPIE, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 345 (1950); DOHRING y YOUNG, *ibid.*, 72, 631 (1950).
- (54) DOHRING, CORTÉS y KNOX, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1700 (1947).
- (55) MARKER, WITTE, JONES y CROOKS, *ibid.*, 64, 1283 (1942).
- (56) MARKER y CROOKS, *ibid.*, 64, 1281 (1942).
- (57) MARKER, CROOKS, WAGNER y WITTBECKER, *ibid.*, 64, 2092 (1942).
- (58) MARKER, WAGNER y WITTBECKER, 64, 2096 (1942).
- (59) MARKER, WAGNER, ULSHAFFER, WITTBECKER, GOLDSMITH y ROUF, *J. A. Chem. Soc.*, 69, 2185, 2209 (1947).
- (60) WITKOP, *Ann.*, 554, 83 (1943).
- (61) REICHSTEIN, MEYSTRE y V. EUW, *Helv. Chim. Acta*, 22, 1107 (1939).
- (62) ARINS y FRANKLIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2381 (1941).
- (63) TAVEL, Tesis doctoral, Eidgenöss. Technhochschule, Zürich, 1946, pp. 51-54.
- (64) DAVIES y HODGSON, *J. Soc. Chem. Ind.*, 62, 109 (1943).
- (65) LAUCHINAUER y SCHINZ, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1265 (1949).
- (66) WETTSTEIN y MEYSTRE, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1267 (1947).
- (67) WETTSTEIN y MEYSTRE, *ibid.*, 30, 1044 (1947) y 31, 1895 (1948).
- (68) MEYSTRE, FREY, NEHER, WETTSTEIN y MIESCHER, *ibid.*, 29, 632 (1946).
- (69) MEYSTRE, WETTSTEIN y MIESCHER, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1025 (1947).
- (70) MEYSTRE y WETTSTEIN, *ibid.*, 30, 1261 (1947).
- (71) V. EUW, LARDON y REICHSTEIN, *ibid.*, 27, 1293 (1944).
- (72) HAWKINS y HUNTER, *J. Chem. Soc.*, 411 (1944).
- (73) LUND, *Ber.*, 70, 1520 (1937) [Chem. Zentr. (1), 3480 (1937)].
- (74) HAHN, *Ber.*, 43, 420 (1910).
- (75) ARNDT, *Organic Syntheses*, 20, 27 (1940).
- (76) FIECHER, MITTENZWEI y HERVER, *Ann.*, 545, 154 (1940).
- (77) BUSER, *Helv. Chim. Acta*, 30, 1390 (1947).
- (78) BARTON y COX, *J. Chem. Soc.*, 783 (1948).
- (79) INROFFEN, ZÜHLSDORFF y HUANG-MINLON, *Ber.*, 73, 457 (1940).
- (80) ENGLICS y CAVAGLIERI, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1085 (1943).
- (81) CORNFORTH y ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 1855 (1949).
- (82) UNGNADE y LUDUTSKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2630 (1947).
- (83) ROBINSON y SLATER, *J. Chem. Soc.*, 381 (1941).
- (84) MC.GUINNIS y ROBINSON, *ibid.*, 404 (1941).
- (85) KING y ROBINSON, *J. Chem. Soc.*, 469 (1941).
- (86) CORNFORTH y ROBINSON, *ibid.*, 688 (1942).
- (87) FRANCE TUCKER y FORREST, *ibid.*, 7, (1945).
- (88) SORN y DYKOVA, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 13, 418 (1948) [C. A., 43, 1789 (1949)].
- (89) JONES, WILKINSON y KERLOGUE, *J. Chem. Soc.*, 391 (1942).



- (90) BARTON y JONES, *J. Chem. Soc.*, 899 (1943).
 (91) WINDAUS y ROSEN-RUNGE, *Z. physiol. Chem.*, 260, 184 (1939).
 (92) HERSDBERG, WOLFE y FISER, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 3516 (1940).
 (93) CH. MEYSTER y MITARI, *Helv. Chim. Acta*, 29, 627 (1946).
 (94) WINDAUS y KAUFMANN, *Ann.*, 542, 220 (1939).
 (95) BUTENANDT y PETERS, *Ber.*, 71, 2688 (1938).
 (96) RUZICKA, HOFMANN y MELDAHL, *Helv. Chim. Acta*, 21, 597 (1938).
 (97) INROFFEN, LOGEMANN, HOHLAYEC y SERINI, *Ber.*, 71, 1024 (1938).
 (98) RUZICKA, HOFMANN y MELDAHL, *Helv. Chim. Acta*, 21, 373 (1938).
 (99) SCHMIDLIN y MIESCHER, *ibid.*, 32, 1797 (1949).
 (100) RUZICKA, GOLDBERG y HARDEGGER, *ibid.*, 22, 1297 (1939).
 (101) WIELAND y MIESCHER, *ibid.*, 32, 1769 (1949).
 (102) SPERO, McINTOSH y LEVIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 834 (1949).
 (103) JULIÁN, MEYER y PRINITY, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 1375 (1945).
 (104) JULIÁN, MEYER y PRINITY, *ibid.*, 70, 890 (1948).
 (105) COOK y PRESTON, *J. Chem. Soc.*, 553 (1944).
 (106) BADER, DOWNER y DRIVER, *J. Chem. Soc.*, 2775 (1950).
 (107) MANSKE y LEDINGHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4797 (1950).
 (108) FERNHOLZ y STAVELY, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2955 (1939).
 (109) RICH y REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 22, 1124 (1939).
 (110) REICHSTEIN y v. EUW, *ibid.*, 23, 136 (1940).
 (111) SCHINDLER, FREY y REICHSTEIN, *ibid.*, 24, 360 (1941).
 (112) STEIGER y REICHSTEIN, *ibid.*, 21, 117 (1938).
 (113) RUZICKA, PLATTNER, FÜRST y HEUSSER, *ibid.*, 30, 698 (1947).
 (114) RUZICKA, PROLOG y BATTIGAY; *ibid.*, 31, 1300 (1948).
 (115) JULIÁN, MEYER, KARPEL y RYEDEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 71 3574 (1949); JULIÁN, MEYER, KARPEL y WALLER, *ibid.*, 72, 514 (1950).
 (116) JULIÁN, MEYER y RYEDEN, *J. Am. Chem.*, 72, 369 (1950).
 (117) KÖSTER y LOGEMAN, *Ber.*, 73, 298 (1940).
 (118) CAMPBELL y HARRIS, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2721 (1941).
 (119) RUZICKA, REY, SPILMANN y BAUMGARTNER, *Helv. Chim. Acta*, 26, 1653 (1943).
 (120) RUZICKA, SEIBEL, SHINZ y TAVEL, *Helv. Chim. Acta*, 31, 277 (1948).
 (121) MILAS LEE, SAKAL, WOHLERS, MC. DONALD, CROSSI y WRIGHT, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1548 (1948).
 (122) CHANLEY y SOBOTKA, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 4141 (1949).
 (123) HEILBRON, JONES, LEWIS, RICHARDSON y WEDDON, *J. Chem. Soc.*, 742 (1949).
 (124) HEILBRON, JONES y RICHARDSON, *ibid.*, 292 (1949).
 (125) HEILBRON, JONES, LEWIS y WEDDON, *ibid.*, 2023 (1949).
 (126) CRESEMAN, HEILBRON, JONES, SONDEIMER y WEDDON, *ibid.*, 2031 (1949).
 (127) GALLAGHER y KENOX, *J. Biol. Chem.*, 165, 365 (1946).
 (128) EHRNSTEIN, JOHNSON, OLMSTED, VIVIAN y WAGNER, *J. Org. Chem.*, 15, 264 (1950).
 (129) KLEIBERER y KORNFIELD, *ibid.*, 13, 455 (1948).
 (130) RUZICKA y MUHR, *Helv. Chim. Acta*, 27, 509 (1944).
 (131) HEUBEST y JONES, *J. Chem. Soc.*, 1797 (1948).
 (132) RYKOL y MC. INTOSH, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1099 (1944).
 (133) JONES, WEBB y SMITH, *J. Chem. Soc.*, 2164 (1949).
 (134) JEANTOZ y v. EUW, *Helv. Chim. Acta*, 30, 803 (1947).
 (135) MIESCHER y WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 22, 1266 (1939).
 (136) RIEGEL y KAYE, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 724 (1944).
 (137) ADAMS y HAMLIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 2599 (1942); ADAMS y LEONARD, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 257 (1944).
 (138) WITKOP, *Ann.*, 554, 83 (1943).
 (139) JOST, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1301 (1949).
 (140) Mc KEE y HENZE, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 2021 (1949).
 (141) WOODWARD y KORNFIELD, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2513 (1948).
 (142) PROLOG y SZPILYOGEL, *Helv. Chim. Acta*, 27, 390 (1944).
 (143) ROCHELMEYER, *Arch. Pharm.*, 277, 340 (1939).
 (144) JACOBS y HUBNER, *J. Biol. Chem.*, 170, 643 (1947).
 (145) JACOBS y SATO, *ibid.*, 175, 57 (1948).
 (146) LUTZ y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1818 (1946).
 (147) RAPPORT y col., *J. Org. Chem.*, 15, 1103 (1950).
 (148) SOLER y CAMBRONERO, *Ann. Soc. Esp. F. y Q.*, B. 50, 748 (1954).



- (149) EHRENSTEINS, *J. Org. Chem.*, **9**, 435 (1944).
(150) REICHSTEIN, U. S. pat. 2.404.768 [C. A., **40**, 6222 (1946)].
(151) NACE y O'CONNOR, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5824 (1951).
(152) SCHINZ, LAUCHENAUER, JÖGER y RÜGG, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 2235 (1948); RÜGG y JÖGER, *ibid.*, **31**, 1758 (1948).
(153) WAYNE y ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 3104 (1940).
(154) TISHCHENKO, *J. Russ. Phys Chem. Soc.*, **38**, 355, 482 (1906). [*Chem. Zentr.*, **77** (II), 1309, 1552 (1906)].
(155) CHILD y ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 3013 (1923).
(156) VILLANI y NORD, *ibid.*, **69**, 2605 (1947).
(157) LIN y DAY, *ibid.*, **74**, 5133 (1952).
(158) DORVILLE y PERRIER, *Bull. Soc. Chim.*, [5], **2**, 298 (1935).
(159) GRUBB y READ, *J. Chem. Soc.*, 242 (1934).
(160) SHORT y READ, *J. Chem. Soc.*, 1306 (1939).
(161) BACHMANN y STROVE, *J. Org. Chem.*, **4**, 461 (1939).
(162) BACHMANN, CARMACK y SAFIR, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1682 (1941).
(163) AHMA y WEDDON, *J. Chem. Soc.*, 2286 (1953).
(164) HEILBRON, KENNEDY, SPRING y SWAIN, *ibid.*, 869 (1938).
(165) WINDAUS y RUCHHOLZ, *Ber.*, **71**, 576 (1938); **72**, 597 (1939).
(166) WINDAUS y KAUFMANN, *Ann.*, **542**, 218 (1939).
(167) SCHOENHEIMER y EVANS, *J. Biol. Chem.*, **114**, 567 (1936).
(168) COPE y FENTON, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1668 (1951).
(169) MERRWEIN, v. BOCK, KIRSCHNICK, LENZ y MICKE, *J. prakt. Chem.* [21], **147**, 211 (1936).
(170) FERLANDT y ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 193 (1935).
(171) BAKER, *ibid.*, **60**, 2673 (1938).
(172) SCHENK, *J. prakt. Chem.* [2], **134**, 215 (1932).
(173) SCHÖPP, BRASS, JACOBI, JORDE, MOCNIK, NEMOTH y SALZER, *Ann.*, **544**, 42 (1940).
(174) CHALMERS, *Org. Syntheses, Coll. vol. 2.598* (1943).
(175) MC. RAE, BANNARD y ROSS, *Can. J. Research*, **73**, 2813 (1950).
(176) BOWMAN y FORDHAM, *J. Chem. Soc.*, 2753 (1951).
(177) STEVENS, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 3089 (1938).
(178) STEVENS, ALLENBY y DU BOIS, *ibid.*, **62**, 1424 (1940).
(179) STEVENS y ALLENBY, *ibid.*, **62**, 3264 (1940).
(180) WINSTEIN, *ibid.*, **61**, 1610 (1939).
(181) HENBEST y JONES, *Nature*, **158**, 950 (1946); *J. Chem. Soc.*, 1798 (1948).
(182) BERGSTRÖM y WINTERSTEINER, *J. Biol. Chem.*, **143**, 506 (1942).
(183) PRELOG, RUZICKA y STEIN, *Helv. Chim. Acta*, **26**, 2239 (1943).
(184) WETTSTEIN, *ibid.*, **23**, 388 (1940).
(185) WINDAUS y SCHENCK, U. S. pat. 2.098.985. [C. A. **32**, 196 (1938)].
(186) LIEBERMAN y FUKUSHIMA, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5616 (1950).
(187) LINSTRAD, WHETSTONE y LEVINE, *ibid.*, **64**, 2021 (1942).
(188) WILDS y DIERASSI, *ibid.*, **68**, 1718 (1946).
(189) STAVELY, *ibid.*, **63**, 3127 (1941).
(190) HEGNER y REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, **24**, 842 (1941).
(191) V. EUV y REICHSTEIN, *ibid.*, **26**, 684 (1943).
(192) LUTZ y GILLESPIE, jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 344 (1950).
(193) F. VELLUZ, *Substances Naturelles de Synthèse*, vol. IX, **131**, Masson et C.º Eds. Paris (1954).
(194) *ibid.*, vol. II, 83-9ª (1951)

SUMARIO:

- I.—INTRODUCCIÓN
- II.—NATURALEZA DE LA REACCIÓN.
- III.—ESTRUCTURA Y POTENCIAL DE OXIDACIÓN.
- IV.—MECANISMO DE LA REACCIÓN.
- V.—VELOCIDAD DE LA REACCIÓN
- VI.—CONDICIONES EXPERIMENTALES
 - Catalizador
 - Reactivo
 - Disolvente
 - Temperatura y tiempo
 - Aislamiento de los productos de reacción
- VII.—EMPLEO Y VENTAJAS DE LA REACCIÓN
 - Alcoholes saturados
 - Alcoholes no saturados
 - Alcoholes con otras funciones oxigenadas
 - Compuestos polioxhidrúlicos
 - Alcoholes conteniendo halógeno
 - Alcoholes conteniendo nitrógeno
- VIII.—CONFIGURACIÓN ESTEREOQUÍMICA DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN
- IX.—REACCIONES LATERALES
 - Condensación
 - Deshidratación
 - Emigración de dobles enlaces
 - Formación de éter
 - Reducción posterior a hidrocarburo
 - Reducción de ceto-ésteres
 - Reducción de ésteres de hidroxi-cetonas
 - Otras reacciones laterales
- X.—OBSERVACIONES FINALES
- XI.—REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



SECCION BIBLIOGRAFICA

David Glick.—METHODS OF BIOCHEMICAL ANALYSIS.—Ed. Interscience Publishers, Inc. New York. Vol. 1, 1954, con 520 págs.; Vol. 2, 1955, con 470 págs.

Bajo el sugestivo título citado, desde el año 1954 se inicia esta revisión anual, sobre métodos de trabajo en el campo bioquímico, que llenará indudablemente las lagunas que otras publicaciones de recopilación, más generales, necesariamente han de presentar. El hecho de que cada cuestión o método sea tratado, por un especialista, bien por haber sido el creador del procedimiento, o por haber dedicado intensa labor al perfeccionamiento de tal técnica, no deja lugar a duda de la autoridad con que cada cuestión es tratada. Cada capítulo supone un conjunto independiente, desarrollado con entera libertad por su autor, sin más moldes que los referentes a la forma de dar las citas bibliográficas o a algún detalle de nomenclatura; esto da amenidad al libro y permite destacar la forma expresiva de cada redactor.

Las cuestiones revisadas en el vol. 1 son las siguientes: Determinación de grupos sulfhidrilo en ciertas substancias biológicas; análisis de compuestos fenólicos de interés en metabolismo; ensayo microbiológico de antibióticos; ensayo microbiológico de Vitamina B₁₂; determinación química de ácidos ascórbico, dehidroascórbico y dicetogulónico; electroforesis por zonas; separación cromatográfica de esteroides en las glándulas adrenalínicas; análisis de mezclas de azúcares por cromatografía en papel y en columnas de celulosa; análisis cromatográfico de compuestos de iodo radioactivo, en tiroides y en los flúidos del cuerpo; valoración química de colina; valoración de ácidos nucleicos; determinación de rafinosa y *kestosa*, en productos vegetales; determinación de trifosfato de adenosina; el ensayo de catalasas y peroxidases; la determinación «in vitro» de hialuronidasa; análisis ultracentrífugo de lipoproteínas en suero; ensayo de los 17 cetoesteroides neutros.

El contenido del vol. 2, abarca a los siguientes temas, todos de palpitante interés bioquímico: Análisis de esteroides por espectrometría en el infrarrojo; determinación de adrenalina y noradrenalina en los flúidos del cuerpo y en tejidos; análisis de lípidos; medida de actividad lipoxidasa; ensayos sobre compuestos con actividad de ácido fólico; determinación de vitamina E; mé-



todos para la determinación de coenzima A; ensayo de enzimas proteolíticas; determinación de glutatión; determinación de glucoproteínas del suero; nuevas reacciones de color para la determinación de azúcares en polisacáridos; recientes desarrollos en las técnicas de determinación de estructuras en péptidos y proteínas; y ensayo espectrofotométrico, de la oxidasa citocromo *c*.

De la inmediata lectura de los títulos correspondientes se desprende que en general se desarrollan puntos concretos, ahora bien, cada uno de ellos lo ha sido con tal abundancia de detalles que un lector interesado puede reproducir la mayor parte de los experimentos con facilidad, y el conjunto de ellos, constituye un verdadero tratado, de excepcional interés.

En estos primeros volúmenes, como es natural, se ha recogido el extraordinario avance que en estos últimos años han experimentado los métodos de fundamento físico, si bien tales avances se describen con el motivo particular, de uno u otro de los temas revisados. Se observa un predominio de las técnicas cromatográficas en el esclarecimiento de muchas de las cuestiones, siendo por ello la obra que nos ocupa un auténtico tratado de cromatografía. También se describen las grandes aplicaciones de la electroforesis en sus distintas variedades, y de otros muchos métodos físicos tales como: análisis ultracentrífugo, luminiscencia, colorimetría, espectroscopía..., si bien han pasado desapercibidos en estas primeras revisiones los avances en métodos tan importantes como el análisis potenciométrico o el polarográfico en el campo de la Bioquímica, mas no hay duda que éstos y otros métodos encontrarán adecuada revisión en los próximos números.

El hecho de que predominen las aplicaciones de métodos físicos es un reflejo de la mayor profusión con que estos son usados realmente por los investigadores, mas no se olvidan de recoger también los avances logrados en métodos químicos tales como el uso de agentes oxidantes o alquilantes, en la determinación de sulfhidrilos, o en métodos biológicos, como pasa con las referencias a la determinación microbiológica de antibióticos, vitaminas, etc.

En cuanto a presentación, huelga dar opiniones, pues la Editorial, se caracteriza porque pone siempre extraordinario cuidado en la elaboración de sus libros, perfecta tipografía, papel de calidad, y excelente encuadernación. Se trata de una revista anual, aconsejable para todo laboratorio bioquímico. Su lectura es sumamente provechosa y ha de servir como buena obra de consulta en la tarea diaria.

G. Guzmán

Hermann Lux.—MANUAL PRACTICO DE ANALISIS CUANTITATIVO. Editorial Alhambra, 1956, 218 págs., 47 figuras.

Indudable ha sido el acierto de la Editorial Alhambra al poner a disposición de los químicos de habla española el Manual de Stock y Stähler, renovado por Lux. Este manual contiene la teoría suficiente para la comprensión de los extensos procedimientos descritos (gravimetrías, volumetrías, colorimetrías, y electroanálisis), aunque sin alcanzar gran profundidad, de acuerdo con su finalidad eminentemente práctica.

Resulta muy interesante el capítulo primero, destinado a las instrucciones comunes y previas a cualquier análisis cuantitativo (desecación, pesada, disolución, etc.), que termina con una breve selección bibliográfica, y el quinto, dedicado a métodos volumétricos redox, en el que se citan, además de los clásicos, algunos cerimétricos y bromatómétricos. También merece destacarse el capítulo final de análisis completo de minerales y productos técnicos (dolomita, latón, etc.). Debemos señalar que la utilidad de esta obra mejoraría notablemente con la inclusión de un índice alfabético general, del que actualmente carece.

La tipografía resulta esmerada, aunque se observan erratas fácilmente subsanables, que llegan hasta la inversión de alguna figura.

La traducción de Bolívar Izquierdo cuidada y justa en general, si bien emplea en la denominación del material de laboratorio algunos términos no usados comúnmente.

En definitiva, el contenido de este libro, que responde plenamente a su denominación de *Manual Práctico*, lo convierte en un auxiliar valioso para todos los laboratorios de análisis, pudiendo utilizarse igualmente en un curso práctico, ya que contiene el material suficiente para realizar una selección adecuada de las determinaciones a efectuar.

M. G. Guillén

H. Lieb y F. Schöniger.—PREPARACIONES ORGANICAS EN MICRO-ESCALA.—Versión española de la doctora M.^a Teresa Toral. Ed. Aguilar, 1955.

No es, por desgracia, muy abundante en nuestro idioma la literatura sobre esta faceta tan atractiva del trabajo en Química Orgánica. Nosotros que hasta ahora hemos recurrido con bastante frecuencia a la versión francesa del original de esta obra, nos sentimos obligados a aplaudir su versión al castellano.

Pertencientes los autores a la más antigua y autorizada escuela, la austríaca de Pregl y Emich, ofrecen en este libro sencillo una cuidadosa selección de métodos, operaciones y aparatos, capaces de vencer la timidez propia del alumno al enfrentarse con reacciones, destilaciones, cristalizaciones, etc., con cantidades de sustancia que oscilan entre 0,5 y 2 gramos.

Además de la nota preliminar, el prólogo de la primera edición alemana y un primer capítulo de introducción y bibliografía consta el libro de otros trece capítulos y un apéndice. De ellos el capítulo segundo, dedicado a los métodos generales de trabajo, es quizás el más interesante por el ingenio y sencillez de los aparatos, la mayoría de los cuales son de fácil construcción, incluso para el estudiante, y en el que siguiendo la línea económica de este tipo de trabajo prescinde en lo posible del material esmerilado. En el capítulo tercero, sobre caracterización e identificación de compuestos orgánicos, se observa el interés de los autores por resaltar la técnica de análisis a la gota sobre placas no porosas y, sobre todo, sobre papel de filtro. El resto de los capítulos corresponde

a la preparación de compuestos, clasificados por grupos funcionales y un apéndice sobre caracterización de elementos y bases orgánicas.

Un libro, en suma, eficaz y exclusivamente práctico, cuyo único inconveniente es su reducida extensión impuesta por su finalidad, sin perjuicio de remitir al lector casi continuamente a obras más amplias.

F. Sabater