
Estado actual del problema de la síntesis de sistemas macrocíclicos

Por el

DR. A. SOLER Y V. PLA

Catedrático y Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias

Habiendo iniciado un trabajo de investigación sobre compuestos cíclicos que contienen un anillo de 10 átomos de carbono (serie ciclodecánica), hemos tenido que revisar los métodos de preparación de los llamados sistemas macrocíclicos, habiendo encontrado un buen número de trabajos en los que se utilizan nuevos métodos o se ponen en marcha otros que sólo se habían empleado para la obtención de ciclos inferiores (de 6 a 8 eslabones carbonados), de tal forma que la química preparativa de aquellos sistemas se puede considerar profundamente alterada durante los últimos tres lustros. Por ello, nos ha parecido conveniente hacer una sistematización en dicho campo.

RUZISKA (1), en 1932, asegura que de los numerosos métodos de producción de ciclos en C_5 y C_6 , muy pocos son aprovechables para el ciclo en C_7 , y que el sistema ciclooctánico y superiores a él no pueden obtenerse más que por un sólo método a partir de compuestos alifáticos; se refiere a la descomposición de las sales metálicas de ácidos dicarboxílicos por el calor, método al que nos referiremos más adelante con mayor extensión.

Este punto de vista ha sido desbordado, en primer lugar, por los trabajos de ZIEGLER y colaboradores en el período de 1933-1937, y sobre todo, por el conjunto de trabajos desarrollados, independientemente y en competencia, por las escuelas suizas de RUZISKA, en Zürich, y de



STOLL, en Ginebra, con vistas a la preparación de sustancias de olor agradable utilizables en perfumería.

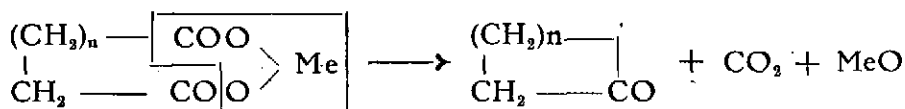
Aunque no existe un criterio único sobre qué anillo inicia la serie de los sistemas macrocíclicos, ya que algunos autores la consideran empezada con el término C_7 y otros, los más, a partir del C_{10} , nosotros seguiremos un criterio intermedio, partiendo del sistema ciclononánico, porque, como se observará en seguida, se presenta una clara discontinuidad, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo, entre los sistemas C_8 y C_9 .

Los métodos conocidos pueden agruparse en cuatro tipos:

- 1.º Formación a partir de compuestos alifáticos con dos grupos funcionales en posición α , ω .
- 2.º Expansión de ciclos por adición de nuevos eslabones.
- 3.º Simplificación de sistemas policíclicos condensados.
- 4.º Condensación de moléculas alifáticas no saturadas.

TIPO I

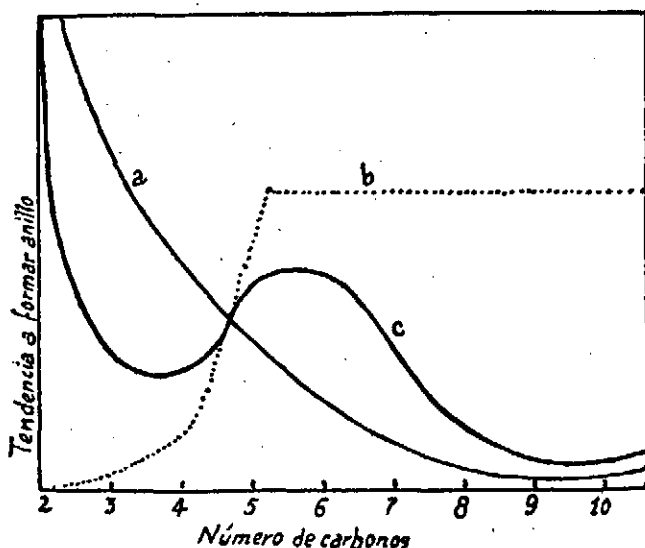
Reacción de Ruziska (2).—Ya mencionada anteriormente, que consiste en la descomposición térmica de las sales metálicas de ácidos alifáticos dicarboxílicos:



El rendimiento en ciclanona depende de la naturaleza del metal y del número de carbonos del ácido.

Para los sistemas de 9 carbonos en adelante, objeto de nuestro estudio, resultan más convenientes las sales de los metales del grupo 3 del sistema periódico de WERNER, es decir: Al, Sc, Y, lantánidos y actínidos. Como ejemplo, damos los rendimientos en ciclopentadecanona, obtenidos por STOLL y ROUVE (3) a partir de sales del ácido tápsico (los números representan %):

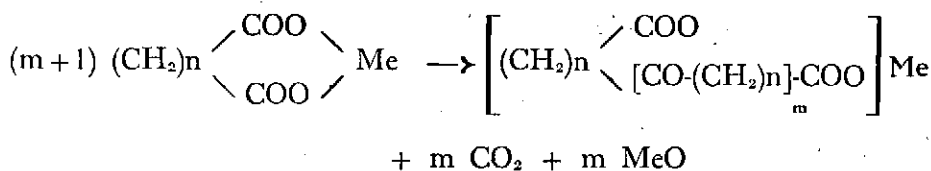
sión (teoría de SACHSE-MOHR). La influencia conjunta de ambos factores frente al rendimiento, es aclarada por la gráfica I.



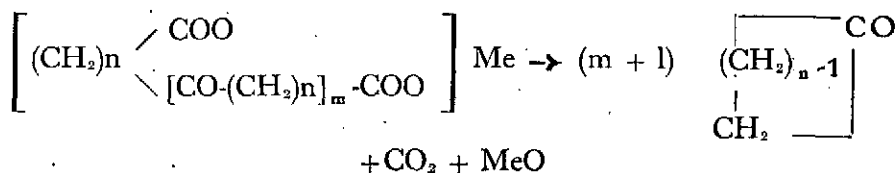
Gráfica I

curva a: factor de distancia.
curva b: factor de tensión.
curva c: rendimiento actual.

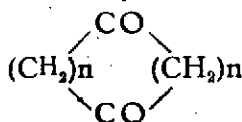
CAROTHERS (5) propone un mecanismo con formación intermedia de ácidos policetodicarboxílicos, producidos en una etapa inicial:



que posteriormente se descompondrían, originando la cetona cíclica:

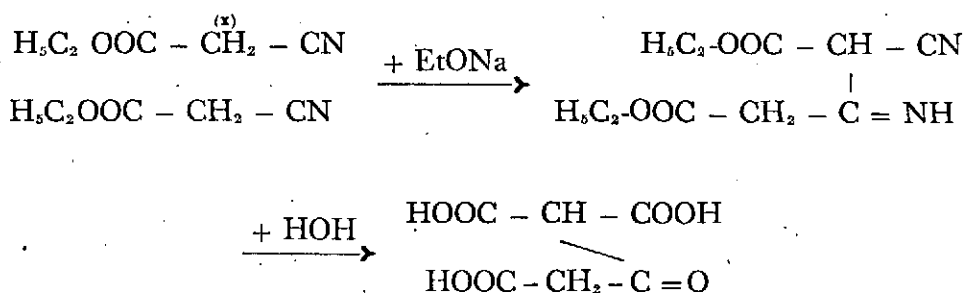


con formación simultánea de pequeñas cantidades de macrociclos con dos o más funciones cetona, por ejemplo,



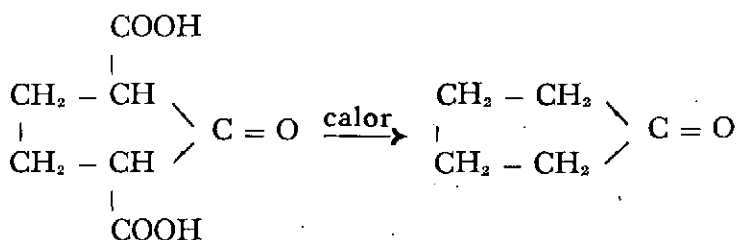
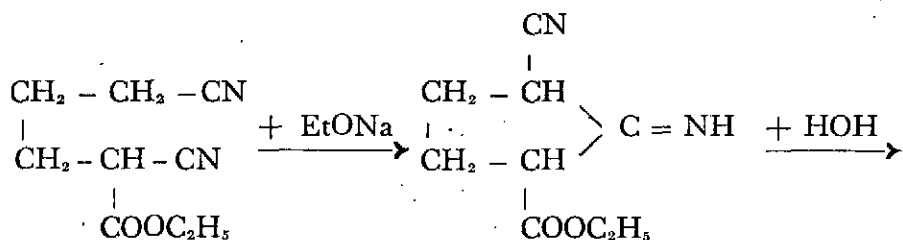
Esta teoría ha sido discutida por STOLL y ROUVE (3), los cuales deducen que las cetonas cíclicas se forman con independencia de los citados ácidos policetodicarboxílicos, y simultáneamente a ellos, a partir de las sales de los ácidos dicarboxílicos iniciales.

Reacción de Thorpe-Ziegler.—ZIEGLER y colaboradores (6) han utilizado con resultado brillante la reacción de THORPE de condensación de nitrilos con hidrógeno activo en presencia de etóxido de sodio; se forman β -iminonitrilos, cuya posterior hidrólisis conduce a β -ceto-ácidos:



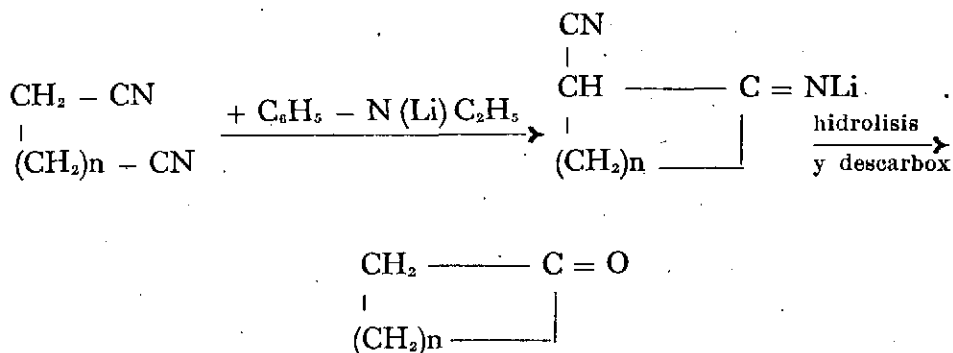
El hidrógeno activo ($\times$) es proporcionado por el grupo CH_2 activado por los grupos nitrilo y carboxilo esterificado, de intensa acción inductiva.

Ya THORPE aplicó esta reacción a los ditrinilos derivados de ácidos α , ω -dicarboxílicos que poseen además un carboxilo esterificado fijado en posición α a una de las funciones nitrilo, resultando, en último extremo, una cetona cíclica:



pero limitándola a ciclos de 5 y 6 eslabones.

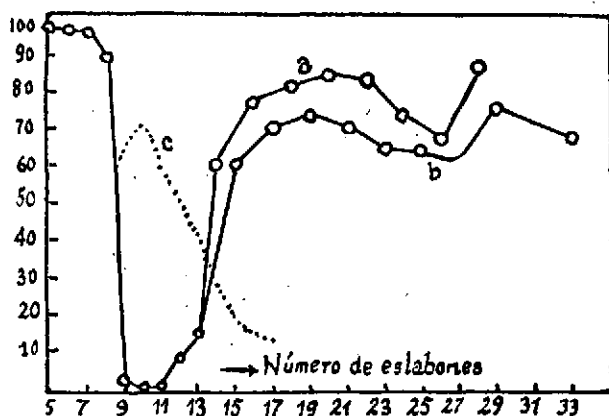
ZIEGLER la modifica, tanto simplificando el reactivo (por supresión del carboxilo esterificado que hay en α) como ampliándola con vistas a la obtención de ciclos más elevados; para ello, substituye el etóxido de sodio por derivados de Li en el nitrógeno de aminas secundarias, por ejemplo, de la etilanilina:



Se consigue así obtener macrociclanonas con rendimientos en general superiores a los del método primitivo:

C_5-C_7	C_8	C_9	$C_{10}-C_{11}$	C_{12}	C_{13}	C_{14}	C_{15}	C_{16}	C_{17}	C_{18}	C_{19}	C_{20}	C_{21}	C_{22}	C_{23}
100	90	1	05	8	15	60	77	70	83	73	85	70	85	65	
C_{24}	C_{25}	C_{26}	C_{28}	C_{29}	C_{33}										
73	65	67	88	77	68										

Se deduce de estos resultados un rendimiento, extraordinariamente bajo, inferior al de RUZISKA, en el ciclo de 9 eslabones, del mismo orden en los de 10 y 11, y claramente superior a partir del de 12 carbonos, aunque existe una clara discontinuidad en el paso del C_{13} al C_{14} (véase gráfica II).

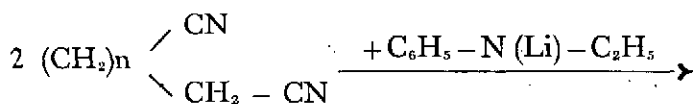


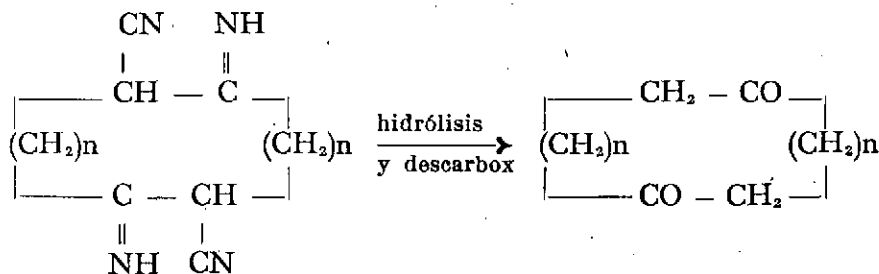
Gráfica II

rama a: serie par.
rama b: serie impar.
curva c: dicetona.

Por otra parte, se observa a partir del C_{14} una clara alternancia en los rendimientos, de tal forma, que pueden considerarse dos series independientes: Una de ciclanonas de número impar de átomos de carbono, y otra, de número par, de modo que los de la primera resultan con menor rendimiento que los inmediatos vecinos correspondientes a la serie par.

El bajo rendimiento en la formación de macroanillos inferiores está ligado a la aparición simultánea de dicetonas, constituidas a expensas de dos moléculas de dinitrilo:





junto con cantidades menos importantes de productos de policondensación lineal. La línea de puntos de la gráfica II indica el rendimiento en tales ciclodicetonas.

Las condiciones óptimas para la formación de la monocetona cíclica se deducen al estudiar cinéticamente el proceso, el cual corresponde a una reacción de primer orden, cuya velocidad es proporcional a la concentración actual de reactivo:

$$v_1 = k_1 c$$

mientras que la molécula dímera se originaría según un mecanismo dimolecular, siendo su velocidad en cada momento proporcional al cuadrado de la concentración.

$$v_2 = k_2 c^2$$

La relación de ambas velocidades

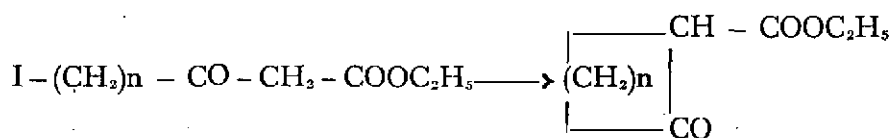
$$\frac{v_2}{v_1} = \frac{k_2}{k_1} C$$

disminuirá naturalmente, favoreciendo la reacción monomolecular, al decrecer la concentración; es decir, que será preciso operar a concentraciones extraordinariamente pequeñas, con lo que, si bien el rendimiento relativo en monocetona aumenta, la cantidad de producto obtenido será muy pequeña.

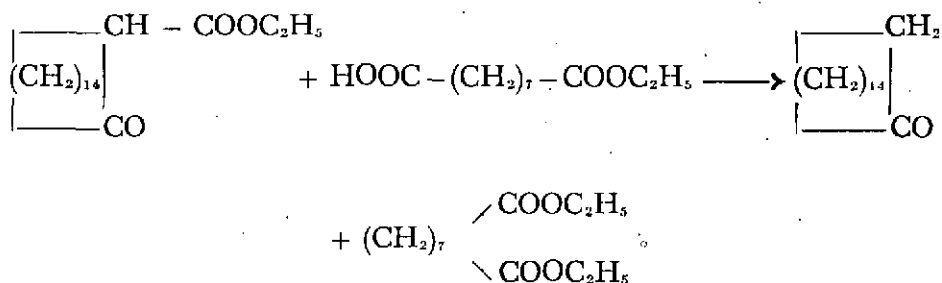
RUZISKA y STOLL (7) relacionan los dos hechos citados; bajo rendimiento en macrociclos inferiores y alternancia en los superiores, con los valores por ellos obtenidos para las densidades y refractividades moleculares de las cetonas formadas. Resultan ser de mayor densidad y menor refractividad precisamente aquellas ciclononas que se forman con

menor rendimiento, lo que indica una menor estabilidad, consecuencia de una «congestión» de átomos de hidrógeno en el interior del ciclo.

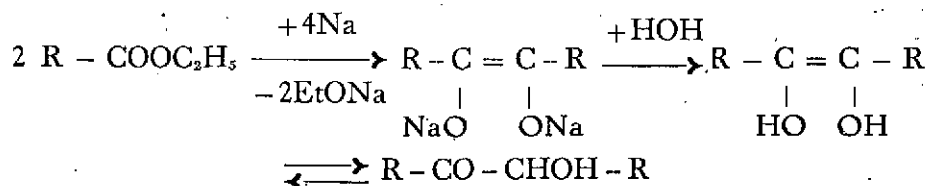
Reacción de Hunsdiecker-Stoll.—HUNSDIECKER (8) describe la ciclación de ω -yodo-polimetilen- β -cetoésteres con formación de ésteres de ácido β -cetónicos cíclicos:



Utiliza como agente condensante un gran exceso de carbonato potásico (de 50 a 500 moles por mol de reactivo) y como disolvente, butanona en gran exceso. STOLL (9) estudia esta reacción y llega a la conclusión de que el condensante no es realmente el carbonato potásico, sino las pequeñas porciones de KOH que pudiera contener. Por ello, mejora el rendimiento, empleando, en lugar de esta base, el metoxilato potásico, también disuelto en butanona, llegando, a partir del β -cetoácido de 17 carbonos, al β -ciclohexadecanon-carboxilato de etilo con rendimiento del 40 %. Para la descarboxilación del ácido β -cetónico utiliza con excelente resultado el método de FOURNEAU (10), que consiste en el calentamiento del éster con un ácido graso parcialmente esterificado (azolato ácido de etilo):



Reacción de Hansley.—Se funda en la reacción de BOUVEAULT Y LOCQUIN (11), en la que se forman aciloinas a partir de ésteres alifáticos en presencia de sodio y en el seno de benceno o éter secos:



Esta reacción ha sido mejorada por HANSLEY (12), que la realiza en xilol hirviendo y con sodio finamente disperso en gotitas pequeñísimas mediante un molino coloidal, con lo cual consigue aumentar el rendimiento hasta el 95 % del teórico, valor que no confirman posteriormente RUZISKA, PLATTNER y WIDMER (13) al transformar los ésteres undecilénico e iso-undecilénico en las correspondientes aciloínas, ya que no sobrepasan el 50 %.

HANSLEY (14), posteriormente, aplica su método a diésteres alifáticos, empleando grandes diluciones y consiguiendo rendimientos pequeños; así, a partir del sebacato de dimetilo se obtiene solamente un 6,4 % del teórico, en ciclodecanolona-2 o sebacoína.

Por último, PRELOC y colaboradores (15), por una parte y STOLL y HULSTKAMP (16), por otra, utilizan de nuevo el método de HANSLEY.

Los primeros observan que no es preciso una tan enérgica dispersión, ya que basta una buena agitación durante el proceso, y que tampoco hay que emplear grandes diluciones; únicamente conviene trabajar en atmósfera de nitrógeno perfectamente purificado de oxígeno para evitar la oxidación posterior de la aciloína formada a dicetona. Esta última condición también es exigida por STOLL y HULSTKAMP.

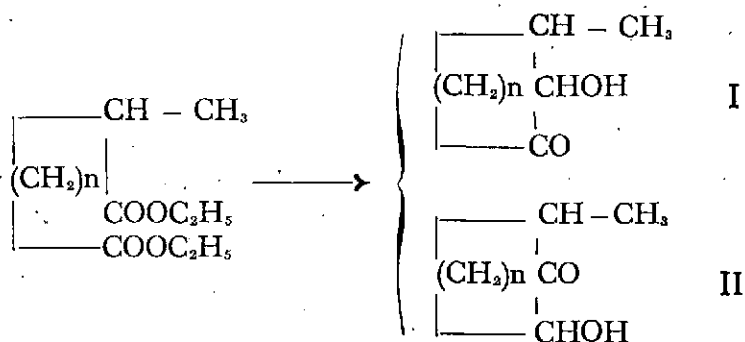
Los rendimientos son muy superiores a los obtenidos con los métodos anteriores, sobre todo en lo concerniente a los macrociclos inferiores. Así, PRELOC y colaboradores obtienen los valores siguientes en lo que llaman «fracción aciloína», es decir, aciloína bruta (ya que no la purifican, sino que la transforman únicamente en productos de oxidación y de reducción):

	C ₉	C ₁₀	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₂₀
%	30	40	65	47	81	96

STOLL y HULSTKAMP obtienen en producto puro valores más bajos, pero, de todas formas, muy interesantes desde el punto de vista preparativo de los ciclos de 9 y 10 eslabones.

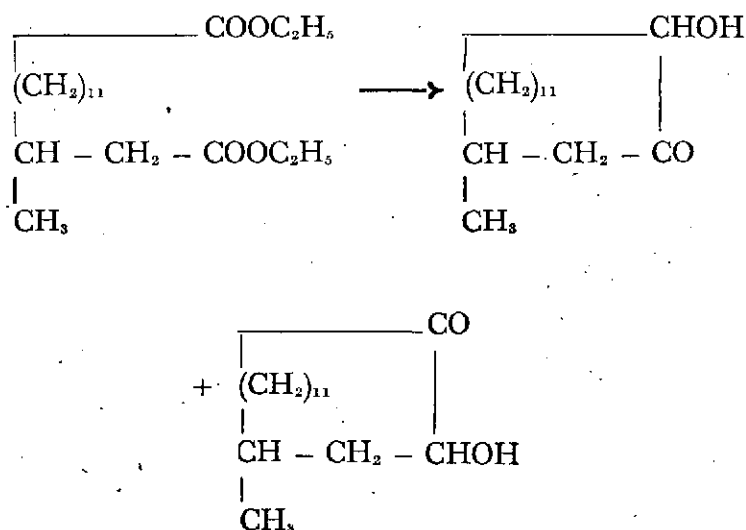
En el caso de ácidos monometilados en α , aunque el rendimiento es algo menor (por ejemplo, en el caso del ciclo de 15 eslabones es del

70 %) se produce también la aciloína. De las dos estructuras previsibles en el producto de la reacción:

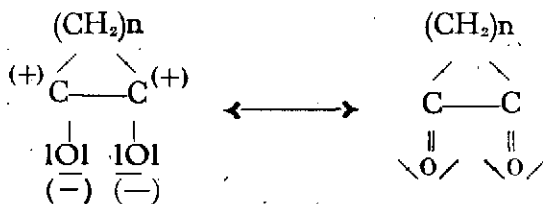


encuentra STOLL (17) que se forma solamente la II, lo que explica como consecuencia de un impedimento estérico entre OH y CH₃, a los que faltaría espacio para colocarse dentro del ciclo, lo que no sucede con el CO, menos voluminoso. Se completaría esta hipótesis a partir del derivado dimetilado en posición α a ambos carboxilos.

STOLL y COMMARMONT (18), en apoyo de lo anterior, obtienen, a partir de los ésteres de ácidos dicarboxílicos monometilados en β, una mezcla de las dos aciloínas posibles:

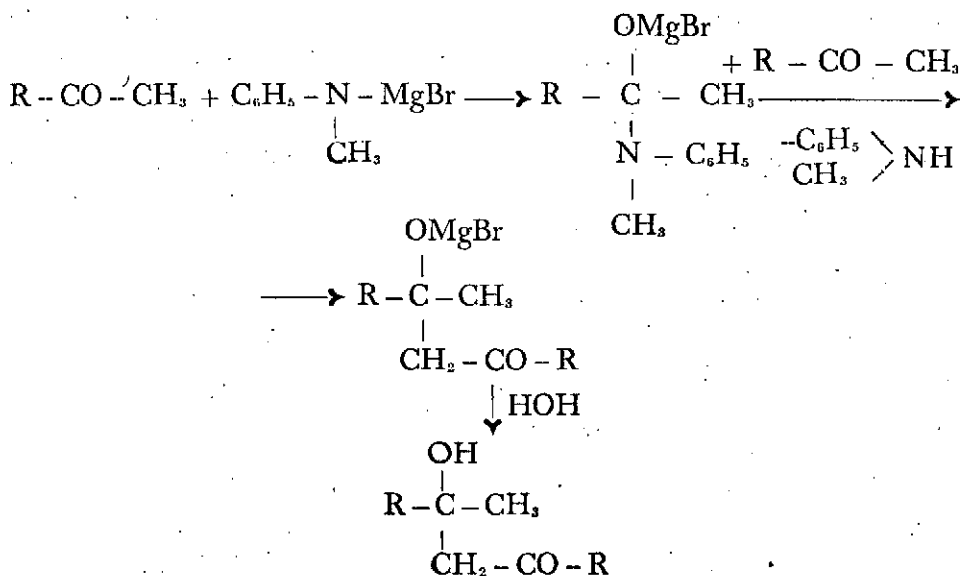


Como producto secundario de la reacción resulta la dicetona, cuya formación consideran PRELOG y STOLL, independientemente, consecuencia de la oxidación de la función alcohólica de la aciloína; pero el hecho de que, aun en atmósfera de nitrógeno exento de oxígeno se origine algo de dicetona, hace pensar en que, si bien puede ser la oxidación responsable de su formación, ello no lo será exclusivamente, porque también la sustancia IV no es más que la forma límite doble bi-ion de dicha dicetona:

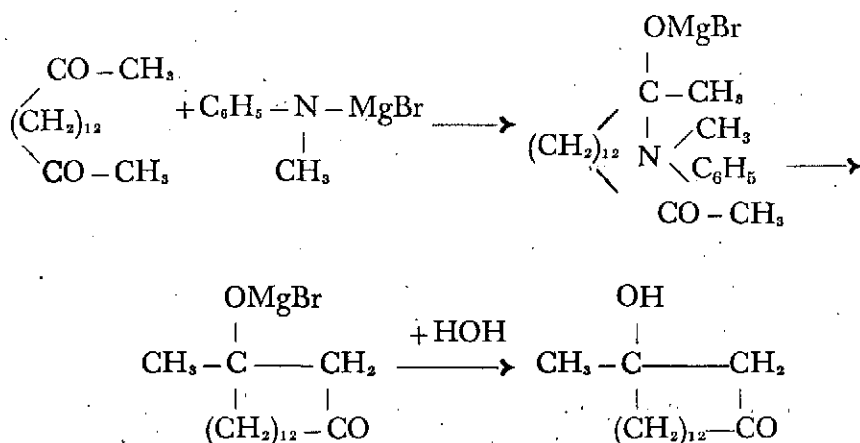


Claro es que en presencia de un exceso de sodio se fijarían dos átomos sobre los enlaces semipolares, originando el compuesto III, derivado disodado de la aciloína. Esta hipótesis está por comprobar en el laboratorio.

Reacción de Grignard-Colonge-Stoll.—La condensación de dos moléculas de metilcetona por medio del bromomagnesiano en N de la metilanilina, con formación de una β -oxiketona, es debida a GRIGNARD y COLONGE (19), que suponen el mecanismo:

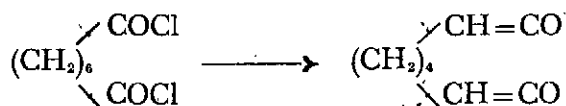


STOLL y ROUVE (20) la utilizan para la preparación de macrociclos en el caso particular de la muscona, partiendo de la hexadecanodiona-2,15, preparada a su vez del éster acetilacético y el bromuro de decametileno:

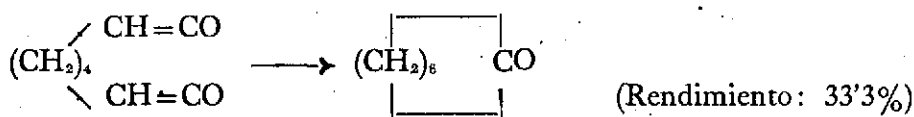


Obtienen un rendimiento en producto bruto del 17 %, y en dicetona pura, próximo al 12 %, valores inferiores a los obtenidos en algunos de los métodos anteriores.

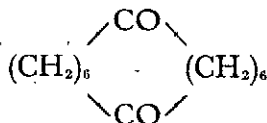
Reacción de Blomquist-Spencer.—Un nuevo método de ciclación, debido a estos autores (21), consiste en la condensación por dehidrohalogenación de los cloruros de ácidos dicarboxílicos alifáticos, pasando por una dicetena intermedia. Así, a partir del cloruro de suberilo disuelto en éter seco, tratado con una amina terciario (trietyl) o tributilamina, 1-etil-piperidina) disuelta en éter seco, se forma primeramente la dicetena:



la cual, espontáneamente, se transforma en la cetona cíclica, después de tratamiento con KOH en alcohol metílico acuoso:

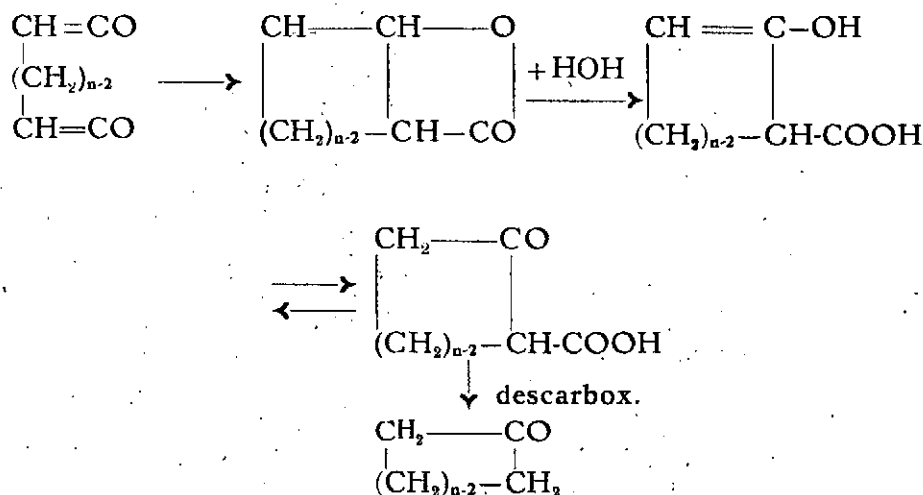


Pero junto a la monocetona resultan dicetonas cíclicas producidas por la condensación de dos moléculas de dicetona. Así, a la cicloheptanona acompaña una proporción apreciable (10 % del rendimiento teórico) de ciclotetradecano-1, 8-diona:



En otros casos (ácidos sebácico y tápsico), resultan exclusivamente y con mal rendimiento las dicetonas dímeras.

No se indica el mecanismo de reacción, aunque el que parece más lógico sería una dimerización análoga a la de la cetena en dicetena, con formación de una β -lactona de ácido-enol, que se descarboxilará después de la apertura del anillo lactónico:

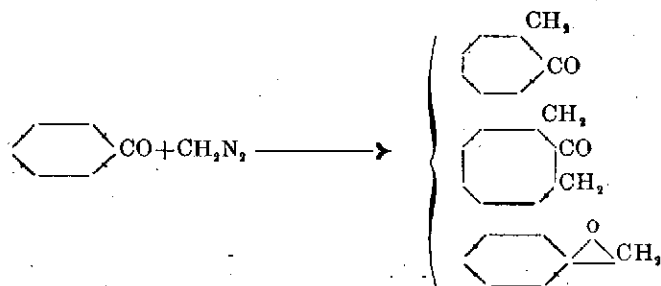


Ultimamente ha sido aplicada esta reacción por BLUMQUIST, HOLLEY y SPENCER (22) a la síntesis de la civetona y muscona, con rendimientos del 33 y 22 %, respectivamente, aunque presenta la limitación de que han de emplearse grandes diluciones para que predomine la reacción monomolecular.

TIPO II

Reacción de Mosettig-Burger.—Se funda en la interacción del diazometano con cetonas cíclicas, introduciéndose nuevos eslabones CH_2 en el anillo.

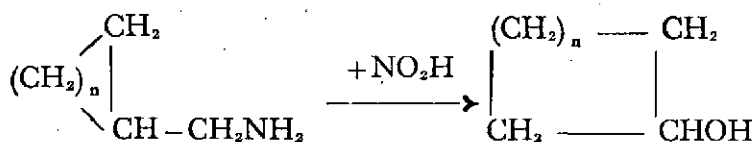
MOSETTIG y BURGER (23) la utilizaron primeramente sobre la ciclohexanona, obteniendo una mezcla de cicloheptanona y ciclooctanona, con predominio de la primera. Junto a estas cetonas, se forma también, aunque en proporción menor (alrededor de la cuarta parte), epóxido:



Con posterioridad ha sido empleada por otros investigadores, pero se debe a MEERWEIN (24) una avance y mejoramiento del método, por la substitución del diazometano, de manejo peligroso, por nitroso-metil-uretano, el cual se añade sobre la disolución alcohólica de la cetona cíclica en presencia de un catalizador alcalino. Realmente, en este proceso actuará diazometano en estado naciente, que reaccionará inmediatamente con la cetona, evitándose así la acumulación de producto en el matraz y, por lo tanto, el peligro de descomposición explosiva.

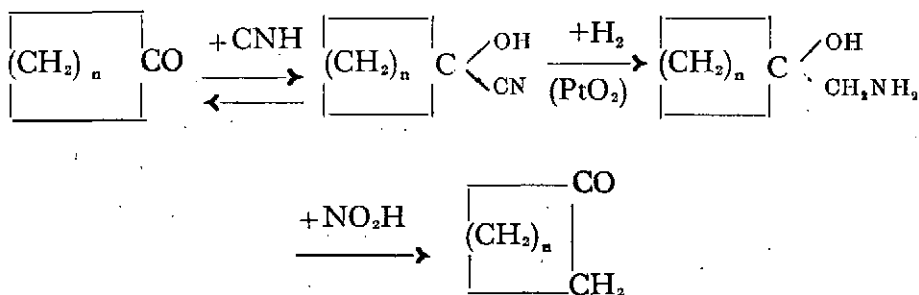
Los rendimientos disminuyen desde la cicloheptanona hasta la ciclo-decanona, pero vuelven a aumentar, como se ha visto en otros casos, en los ciclos de 15 y 16 eslabones. El principal inconveniente de la reacción es que resulta una mezcla de cetonas de ciclos homólogos.

Reacción de Demjanow.—La transposición de ciclometilaminas en ciclanoles, con el CH_2 exterior incorporado al núcleo, por medio del ácido nítrico:



descubierta por DEMJANOW (25), ha sido aplicada dentro del dominio de los macrociclos únicamente a la obtención del ciclononanol, en 1926, por RUZISKA y BRUGGER (26), sin que posteriormente haya vuelto a ser utilizada en ciclos de ese tipo ni en los superiores.

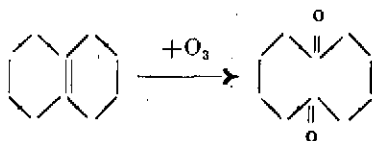
Reacción de Tiffeneau.—La acción del ácido nitroso sobre un grupo amina ligado a cadena lateral, ha sido aplicado con mejores rendimientos por TIFFENEAU y colaboradores (27) a la desaminación de aminometilciclanoles, resultando las ciclanonas superiores correspondientes; la substancia de partida se prepara a partir de la cetona inferior por adición de CNH y reducción del grupo CN en la cianhidrina a grupo amina:



Ha sido empleado por RUZISKA y PLATTNER (28) únicamente para la obtención de la ciclononona, con rendimientos muy limitados, no ya por la etapa de expansión del ciclo, sino por las previas para la preparación de la amina debido a la existencia de un equilibrio entre la cetona y su cianhidrina, en el que predomina la primera, y al hecho de que en la reducción de la mezcla en equilibrio, parte de la cianhidrina se transforma en ciclometilamina, con eliminación reductora de la función alcohólica.

TIPO III

Reacción de Hückel.—La ruptura de un enlace interior en un sistema bicíclico, con formación de un compuesto monocíclico, fué, conseguida primeramente por HÜCKEL (29) en el caso particular del Δ^{9-10} octalano. Para ello rompe el enlace doble por ozonólisis:



Esta reacción ha sido utilizada para otros sistemas, aunque en casos también muy limitados, pero abre extraordinarias posibilidades a la preparación de compuestos monocíclicos superiores, con la ventaja de que junto a los buenos rendimientos se crean dos funciones activas en el anillo, capaces de ser transformadas en otros grupos funcionales..

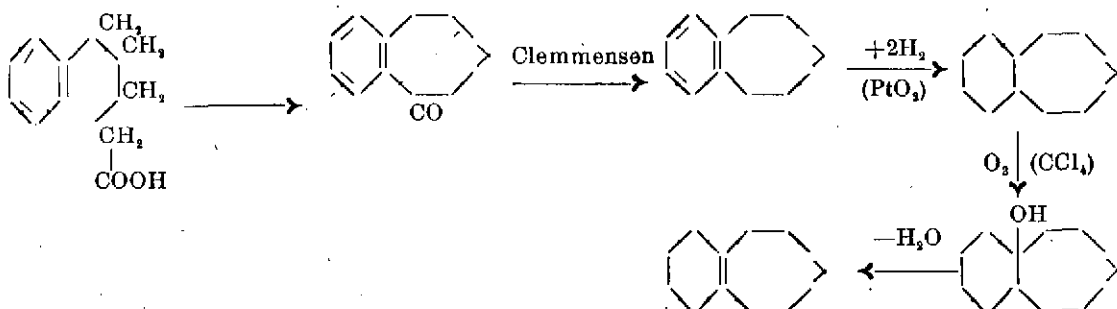
La única dificultad que presenta este método es la de la preparación de la substancia de partida. Por ello, se han ensayado varios caminos para conseguirla a partir del decalano o decaloles; entre ellos parecen haber dado mejor resultado los métodos de NAMETKIN (30) y PLATTNER-HULSTKAMP (31).

En el primero, se transforma el decalano en 9-nitrodecalano por reacción con NO_2H ($d=1,2$); se forma una mezcla de los derivados cis y trans, que por reducción nos conducen a las correspondientes aminas las cuales, reaccionando con ácido nitroso originan el octalano deseado.

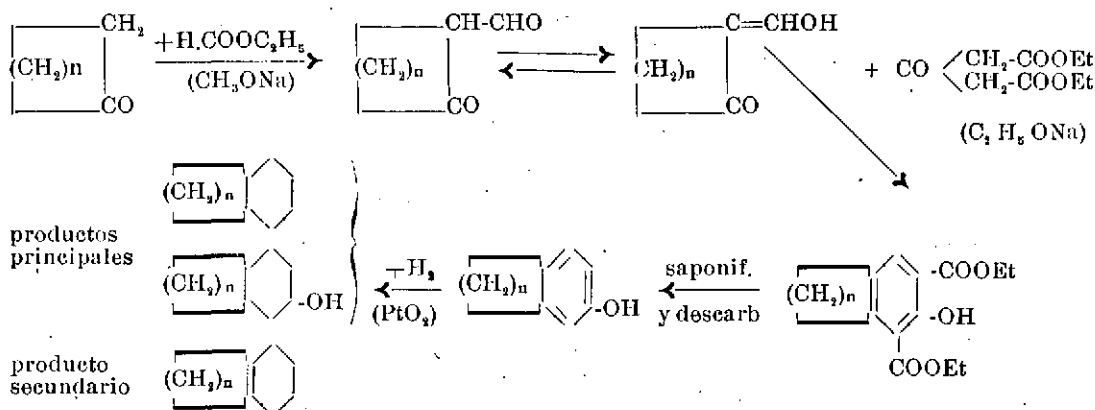
En el método de PLATTNER-HULSTKAMP, se obtiene una mezcla de cis y trans 9-decaloles por la acción del ozono sobre la disolución del decalano en tetracloruro de carbono. Estos decaloles se deshidratan con cloruro de zinc a octalano, con rendimiento desde luego bajo (4 % del decalano inicial).

PLATTNER (32) ha empleado este método para la preparación de la

cicoundecanodiona, llegando al sistema bicíclico preciso (benzosuberano) a partir del ácido 5-fenil-n-valeriánico, a lo largo de:

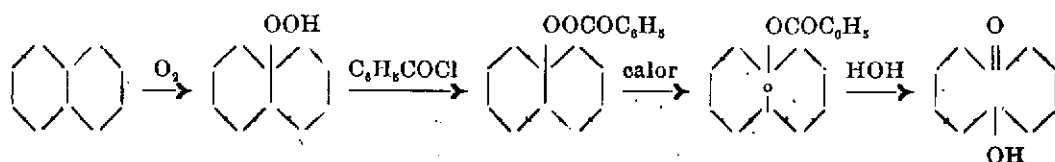


Por último, RUZISKA y PRELOG (33) llegan a un sistema análogo, como producto secundario de la preparación de sistemas benzomacrocíclicos condensados en orto:



Los autores encuentran que sólo en el caso de ser $n=8$ el producto principal de la reacción es I.

Reacción de Criegee.—Este autor (34) sigue otro camino para el paso del decalano a ciclodecandiona, sin pasar por el octalano. Consiste en el ataque del átomo de carbono 9 por el oxígeno a 110° , formándose el hidroperóxido de trans-9-decalilo, que es acetilado o benzoilado, para formar el correspondiente éster; éste se calienta solo o en disolvente apropiado (piridina) a 110° , y se isomeriza, emigrando uno de los oxígenos entre los carbonos 9 y 10, que quedan unidos únicamente por dicho átomo. El éster del semiacetal formado se saponifica con KOH en metanol acuoso, obteniéndose la ciclodecanolona-1,6:



A partir del peróxido, el rendimiento en ciclodecanolona es del 52%.

TIPO IV

La formación de sistemas macrocíclicos a partir de moléculas sencillas, por polimerización, ha sido investigada muy limitadamente, y la bibliografía sólo indica una comunicación de W. REPPE (35) en la que recoge este autor algunos de los trabajos realizados por la I. G. Farbenindustrie durante la segunda guerra mundial, según los cuales, parecen haberse obtenido ciclopolioléfinas en mezcla más o menos compleja por polimerización del acetileno sobre catalizadores a base de níquel. Cita los hidrocarburos ciclodecanopentaeno y ciclododecanohexaeno.

Este conjunto de trabajos indica un intenso avance en el campo de la síntesis de sistemas macrocíclicos, pero aun quedan muchos puntos por resolver, sobre todo en lo que respecta a los sistemas de 9, 10 y 11 eslabones, obtenidos en general con bajos rendimientos, susceptibles de mejora por un estudio a fondo de las condiciones de trabajo, sin contar con la posibilidad de la aplicación de nuevos caminos de síntesis.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Theorie des tensions et construction spatiale des groupements alicycliques, *Traité de Chimie Organique*, Tome III, Paris (1935). pág. 486.
- (2) *Helv. Chim. Acta*, **9**, 249, (1926).
- (3) *Ibid.*, **37**, 1.570, (1944).
- (4) *Ibid.*, **9**, 499, (1926).
- (5) *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 50-54, (1933).
- (6) *Ann.*, **504**, 94, (1933); *ibid.*, **513**, 43, (1934); *ibid.*, **528**, 114, (1937).
- (7) *Helv. Chim. Acta*, **13**, 1.152, (1930).
- (8) *Ber.*, **75**, 1.190, (1942).
- (9) *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1.401, (1947).
- (10) *Bull. Soc. Chim.*, (4), **43**, 859, (1928).
- (11) *Ibid.*, (3), **35**, 629, (1906).
- (12) *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2.303, (1935).
- (13) *Helv. Chim. Acta*, **25**, 604, 1.086, (1942).
- (14) *U. S. A. Pat.* 2.228.268, en *C. H.*, 1.449, (1941).
- (15) *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1.741, (1947).
- (16) *Ibid.*, **30**, 1.815, (1947).
- (17) *Ibid.*, **31**, 1.082, (1948).
- (18) *Ibid.*, **31**, 1.435, (1948).
- (19) *C. r.*, **194**, 929, (1932).
- (20) *Helv. Chim. Acta*, **30**, 2.019, (1947).
- (21) *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 472, (1947); *ibid.*, **70**, 30, (1948).
- (22) *Ibid.*, **70**, 34, (1948).
- (23) *Ibid.*, **52**, 3.456, (1930).
- (24) *Pat. alem.* 579.309, en *C. H.*, **104**, 1.758, (1933).
- (25) *Soc. Chem. Russ.*, **35**, 26, (1903).
- (26) *Helv. Chim. Acta*, **9**, 402, (1926).
- (27) *C. r.*, **205**, 54, (1937).
- (28) *Helv. Chim. Acta.*, **26**, 1.631, (1943).
- (29) *Ann.*, **474**, 121, (1929).
- (30) *Ber.*, **59**, 370, (1926).
- (31) *Helv. Chim. Acta*, **rs**, 211, (1944).
- (32) *Ibid.*, **27**, 801, (1944).
- (33) *Ibid.*, **30**, 1.883, (1947).
- (34) *Ber.*, **77B**, 722, (1944).
- (35) *Modern Plastics*, **23**, 220, (1946).

