

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES

DISCURSO INAUGURAL

DEL AÑO ACADÉMICO 1973-1974

LEIDO EN LA SESION CELEBRADA EL DIA 21 DE NOVIEMBRE DE 1973

POR EL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. D. JOSE PASCUAL VILA



M A D R I D

DOMICILIO DE LA ACADEMIA:

VALVERDE, 22.—TELEFONO 221-25-29

1 9 7 3

ISBN: 84-600 5958-8

Depósito Legal M. 35. 642-1973

TALLERES GRAFICOS VDA. DE C. BERMEJO.—J. GARCIA MORATO, 122.—MADRID

EL ESPACIO EN LA QUIMICA ORGANICA

EL ESPACIO EN LA QUIMICA ORGANICA

No he venido a recordar, ni siquiera brevemente, los grandes pasos en la Química Orgánica hasta llegar a su complejidad actual, puesta bien de manifiesto en los miles de páginas que anualmente se publican sobre la materia y los éxitos que se logran en la síntesis. Tampoco a seguir rigurosamente, fecha a fecha, el desarrollo del capítulo a que deseo referirme, sino sólo a señalar algunos puntos culminantes de sus avances. Así, el paso de las fórmulas brutas, o con palabra más académica, empíricas, y aún de las de estructura o desarrolladas, a las cada día más necesarias de ubicación en el espacio.

Ciertamente he visto en los cincuenta años, más bien largos, de mi vida científica, mejorar los métodos de trabajo y aún los propios aparatos, adaptándolos a un quehacer más eficiente, a un posible empleo de cantidades más reducidas; mecanizar los análisis elementales e incluso sustituirlos por los datos proporcionados por los espectros de masas; diversificar la cromatología; y, sobre todo, acudir a las improntas registrables de las vibraciones nucleares y electrónicas en función de su ambiente molecular.

Y, no obstante, se ha visto frecuentemente reiterar al químico una recomendación tan elemental como que no se limite a las fórmulas escritas en el plano del papel, o del encerado, sino que trate de usar también la tercera dimensión. Esto es, que tenga presente la arquitectura molecular.

Sobre esta relación compuesto/espacio van a versar las siguientes consideraciones, anotando ya que sólo nos referimos a las distancias o posiciones atómicas relativas, prescindiendo de su medida en valores absolutos.

* * *

Cuando la Química Orgánica pasó de la composición centesimal y el peso molecular a la teoría de los «tipos», al objeto de explicar la isomería y la relación entre los compuestos, fue necesario, no sólo fraccionar las fórmulas, por ejemplo, en los «radicales» de Gerhardt, sino también asignar a los fragmentos una posición en el plano.

Más tarde al descubrimiento fundamental de la rotación óptica de los líquidos por Biot (1815), siguió el no menos importante de Pastuer, de los dos ácidos tartáricos de poder rotatorio igual y de signo opuesto (1848), que el autor tuvo que atribuir a una asimetría en el espacio, plasmada unos veinticinco años más tarde en el carbono tetrahédrico de Le Bel y van't Hoff (1874) (1).

Se acudía, pues, a la tercera dimensión. Del necesario uso de la misma voy a ocuparme, con algo más de extensión, en un caso concreto.

En 1885 (2) el químico, entonces de mayor prestigio, von Baeyer, formula, como apéndice de un trabajo sobre acetilenos, la que después se fue conociendo como teoría de las tensiones de su nombre. En su publicación figura el siguiente párrafo: «Si se concatenan átomos de carbono sin forzar los enlaces, o se obtiene una línea en zigzag, o un anillo de cinco átomos, lo que resulta de ser de 108° los ángulos del pentágono regular, valor próximo a los $109^\circ 28'$ de las valencias del carbono. Los anillos mayores o menores exigen una desviación de los enlaces determinando una tensión».

Es notable la expresión que supone coplanares los núcleos de los carbonos de los anillos, lo que se justifica en los comentarios de la época por la poca frecuencia de anillos de más de seis carbonos.

En una fecha tan posterior como la de 1923, en el tratado entonces mayor y mejor de Química Orgánica, el *Meyer-Jacobson*, al comentar la teoría de las tensiones de Baeyer (3), se exponen también las ideas de Sachse, de los años bajos de los 90, sobre la posibilidad de anillos hexagonales de carbono sin tensión a base de que los carbonos no estén todos en el mismo plano. Incluso Sachse da distribuciones que son las mismas de las actuales conformaciones de «nave» y «silla».

No obstante, el texto continúa adicto a las tensiones clásicas, no cita las consideraciones que en el año 1918 hizo Mohr, favo-

rable a los puntos de vista de Sachse, y cierra el capítulo con estas palabras : «En general predomina», quiere decir en la fecha del tratado, «el punto de vista de von Baeyer, según el cual los seis centros carbonados del anillo hexagonal están en un mismo plano, lo que está de acuerdo con las isomerías hasta ahora encontradas».

Dos hechos notables acaban con la coplanaridad de los carbonos que forman los ciclos de seis o más carbonos.

Ello se declara de un modo expreso en el trabajo de Ruzicka (1926) (4), que cierra otros anteriores del mismo año sobre las cetonas macrocíclicas.

Quizás todavía más importante al objeto es la obtención por Hückel de las dos decalinas *cis* y *trans* (1925) (5), no sospechadas en los extensos trabajos de Willstätter de los años veinte sobre hidrogenación, entre otros productos, del naftaleno.

Así se cerraba el período 1885-1925, o sea, de unos cuarenta años, de estar en base falsa por atender menos a la tercera dimensión del espacio, a pesar de las consideraciones expresadas en el interregno por Sachse y Mohr, cuyos nombres hoy figuran en la base del análisis conformacional, cuya importancia es superfluo ponderar.

* * *

Cuando se considera el poder rotatorio y en especial el de aquellos compuestos que se dan en la Naturaleza sin que en ella se encuentren sus antípodas, aumenta la importancia de la asimetría molecular buscando la relación de cada par de antípodas y las dos fórmulas, especular una de otra, que les corresponden.

Es decir, se busca la *configuración absoluta* de los compuestos, importante de un modo general y especialmente para su bioquímica.

Si fuese posible deducir de una configuración determinada el poder rotatorio y viceversa, la configuración absoluta sería inmediata. Pero ello no es así, y dejando aparte la aplicación hasta ahora limitada de los rayos X, sólo en grupos determinados cabe la aplicación de reglas empíricas, como la de los carbinoles secundarios de Freudenberg, o la de los carbinoles alílicos de Hill, o las de Hudson en los azúcares, etc., caracterizadas todas por el corrimiento del poder rotatorio al transformarlos en algunos derivados determinados.

Vuestra ilustración me impide referirme al método general, casi siempre muy engorroso, de sintetizar compuestos ópticamente activos a partir de otros de configuración absoluta conocida y no alterable durante las transformaciones.

Y de esto, de caminos a veces menos trillados, voy a tratar en dos casos, trabajados en mi laboratorio, y acudiendo precisamente al análisis conformacional.

* * *

Uno de nuestros trabajos se refería a los ácidos 2-hidroxiciclohexanocarboxílicos y derivados inmediatos, que habíamos preparado en todas sus isomerías geométricas y ópticas. Y también, y por el método químico más solvente, habíamos podido establecer su configuración absoluta.

No hay que decir que ello requirió la ayuda de varios colaboradores, la mayor parte doctorandos, cuyos nombres cité con agradecimiento en una memoria del año 1969 en la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona (6).

Intenté aplicar a tales productos el método, precisamente conformacional, de Brewster, que permite calcular el signo óptico y estimar con cierta aproximación su valor, cuando se conoce la configuración absoluta.

Los resultados pueden resumirse :

1. Se confirma que el método de Brewster da en los compuestos citados signos ópticos que concuerdan con los hallados experimentalmente.

2. Igualmente los grupos carboxilo y derivados sencillos tienden a ocupar la valencia ecuatorial cuando entran en competencia con los hidroxilos y sus derivados inmediatos. Incluso el de predominio de los primeros sobre los segundos en números que son compatibles con los obtenidos por otros procedimientos.

3. Puede decirse «que el método de Brewster es potencialmente más adecuado para deducir configuraciones absolutas a partir de configuraciones conocidas, que útil para el proceso inverso» (7), o sea, que el referido método nos hubiera permitido, a partir del poder rotatorio, de determinación inmediata, llegar a la configuración absoluta de los ácidos 2-hidroxiciclohexanocarboxílicos con mucho menos trabajo que el método químico, que

requirió siete pasos a partir de la (+)-pulegona, de configuración absoluta conocida.

El segundo caso es todavía inédito, por formar parte de una tesis doctoral, recién aprobada en el mes de octubre de este año (8).

Al dimerizar la referida (+)-pulegona en medio reductor se forman cetoles de los tipos 1 y 2; de los ocho posibles, debido a la quiralidad de los átomos 1, 6 y 7, hemos caracterizado cinco. (Los átomos 4 y 4' no computan isómeros por ser siempre R, dada su procedencia.)

Los cinco cetoles se dividen en dos grupos; unos dan, cuando se aromatiza el anillo A, el compuesto 3; otros dan en la misma transformación el compuesto 4. Tanto en 3 como en 4 se han eliminado las quiralidades en 1 y 6, y ha quedado el centro quiral 7, opuesto en las dos fórmulas 3 y 4. (No obstante 3 y 4 no son antípodas, por la común configuración del carbono 4'.) Los cetoles que derivan a 3, con el carbonilo detrás del plano del papel, los llamaremos α , y a los que derivan a 4, con dicho carbonilo hacia delante, β .

Lo que queda por saber es a qué grupo y a qué fórmulas pertenecen los cetoles reales.

Ello se ha averiguado del siguiente modo. Se han pasado los carbonilos de 3 y 4 a metilenos por el método de Wolff-Kishner; a continuación se ha ozonizado el anillo A, y se han aislado dos ácidos, que, esterificados con diazometano, han dado 5 y 6.

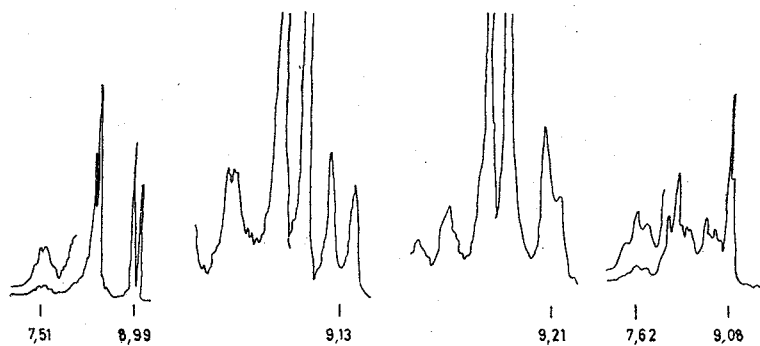
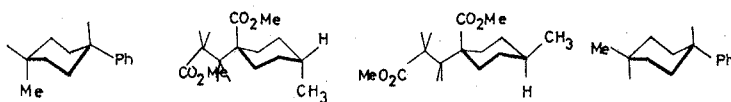
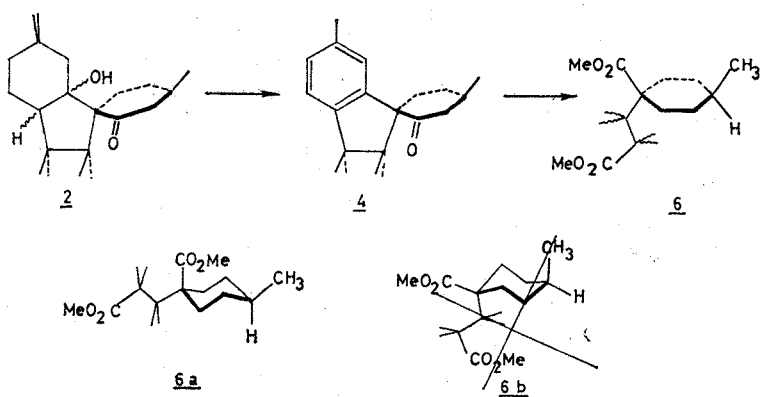
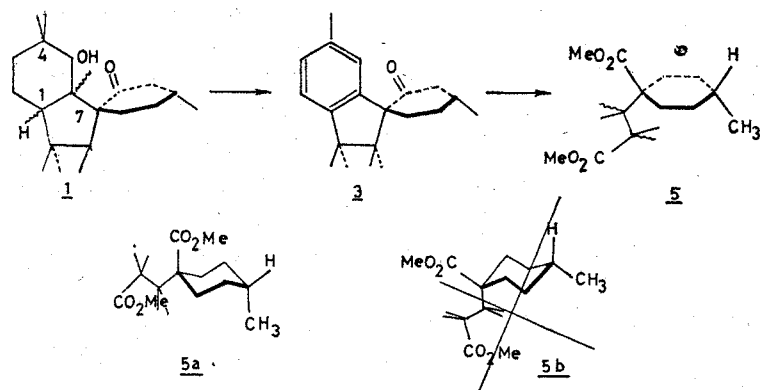
Y entonces hemos acudido al análisis conformacional.

Es sabido que el grupo *t*-butilo conforma unívocamente la silla del ciclohexano para ocupar la posición ecuatorial, y claro está que con mayor razón exigirá lo mismo el grupo ester tetrametilpropiónico. O sea, que 5 y 6 tendrán las conformaciones 5a y 6a, con exclusión de 5b y 6b.

Pero los metilos secundarios axiales y ecuatoriales tienen MNR diferentes. Ello puede verse en el MNR de los *cis* y *trans*-4-metilfenilciclohexanos, en los cuales el grupo fenilo tiene análogas exigencias estéricas que el *t*-butilo (9).

Si bien en 5a y 6a hay grupos metilos diferentes de los de la posición 4', caen en una zona de la MNR diferente por el intenso blindamiento debido a la anisotropía del grupo carbonilo (10).

Comparando las bandas de los metilos en 4' vemos que tienen



en 7 un doblete a 8,99 τ , y en 8 una banda con espalda a 9,08 τ , en 5a un doblete a 9,13 τ , y en 6a una banda con espalda a 9,21 τ .

Las correlaciones no pueden ser más evidentes.

Quedan, pues, bien definidas las configuraciones C 7 de los cetoles, justificando las denominaciones α y β que hemos usado, recordando a los esteroides, y vemos que corresponden a las *normal* e *iso* de nuestras comunicaciones anteriores sobre los reductodímeros de la (+)-pulegona, notando que en tales comunicaciones se habían supuesto tentativa y arbitrariamente configuraciones inversas a las reales de dicho C.

Esta vez, a diferencia del aldehído glicérico de Fischer, la suerte no acertó.

* * *

No sé si el título que he dado a esta exposición era el más adecuado, pero sí responde a lo que quería subrayar: que el campo de la Química Orgánica se fue ampliando con la proyección de las fórmulas en el espacio, que el proceso tuvo a veces un ritmo lento, y que es siempre necesario tener en cuenta la tercera dimensión. Todos estaremos de acuerdo que a ello ayudan los modelos atómicos y que la diversidad de modelos ponen de relieve aquella necesidad.

Dudo si cumplí debidamente con el turno que me ha correspondido de hablaros en esta ocasión, pero puedo aseguraros que los dos trabajos de mi laboratorio con que he ilustrado mi tesis han requerido unos años de esfuerzo de unos cuantos colaboradores y propios. A ellos y a vosotros, que me habéis escuchado, muchas gracias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(1) Los cifras de este párrafo figuran en *Histoire Générale des Sciences*, 3, «La Science Contemporaine», I, LE XIX^e, Presses Universitaires de France, París, 1961.

(2), Ber. 18, 2277 (1885).

(3) V. MEYER y P. JACOBSON: *Lehrbuch der organischen Chemie*, «Walter de Gruyter & Co», Berlín y Leipzig, 1922. Los trabajos de Sachse se comentan en el t. 2.º, part. 1.ª, 1923, pp. 771 y ss.

(4) L. RUZICKA: «Helv. Chim. Acta», 9, 499 (1926).

(5) W. HÜCKEL, A.: 451, 109 (1927).

(6) J. PASCUAL VILA, *El método de Brewster en los ácidos 2-hidroxíciclohexano-carboxílicos*, «Memorias de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona», 3.ª ep., 39, 293 (1969).

(7) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL y G. A. MORRISON: *Conformational Analysis*, «Interscience Publishers», New York-London-Sydney, 1965, p. 162.

(8) E. FORNÉ, Tesis doctoral, 1973, Facultad de Ciencias, Universidad de Barcelona.

(9) E. W. GARBISH y D. B. PATTERSON: «J. Am. Chem. Soc.», 85, 3228 (1963).

(10) E. M. JACKMAN y S. STERNHELL: *Applications of MNR Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2.ª ed., Pergamon Press, 1969, p. 80 y ss.