ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA

AÑO X | MADRID-ENERO-FEBRERO 1944 | Número 1

Aplicaciones analíticas de la Condensación de Diels: Examen crítico

DISCURSO

leido en el solemne acto de la recepción del Académico electo

Dr. D. Manuel Lora Tamayo, y

CONTESTACIÓN DEL

Dr. D. José María Albareda Herrera

el día 28 de enero de 1944

EXCMO. SR.:

SEÑORES ACADÉMICOS:

Mi traslado a la Universidad de Madrid rompió una continuidad de ejercicio profesional farmacéutico, que se inició como primera actividad pos.escolar en el glorioso Cuerpo de Farmacia Militar y prosiguió sin interrupción al frente de un servicio hospitalario civil. Diecisiete años de actuación en un clima siempre propicio a cualquier trabajo superior y favorecedor en todo momento de mi formación académica y científica. Guardo de él recuerdo imperecedero y le debo gratitud rendida. Por ello, al salir de aquel medio, todo lo que me ate a la profesión farmacéutica lo acojo con viva complacencia y agradecimiento cordial. Casi simultáneamente me despedía el Real Colegio de Farmacéuticos de Sevilla, designándome Colegiado de Honor, y me acogía esta Real Academia de Farmacia honrándome con su elección para un sillón vacante. Ambas circunstancias felices quedan bien impresas en mí, como atadu-

ras que me ligan a una profesión de la que si hube de desviarme en la dirección de mis actividades, no lo he hecho ciertamente en la inclinación, jamás quebrada, de mis afectos.

* * *

Sustituyo aquí, entre vosotros, a un farmacéutico de brillante historia, el doctor don Alvaro del Busto y Marcos, que conquistó los primeros puestos de la profesión en un ejercicio diario lleno de inteligencia y dignidad. Mi excelente amigo el doctor Roldán Guerrero ha tenido la gentileza de anticiparme de su obra en preparación datos biográficos y bibliográficos por él recogidos sobre la personalidad del doctor Del Busto. Reciente estará en vuestro recuerdo, como que precedió en poco tiempo a su muerte, su discurso inaugural del último curso en esta Academia. Junto a él, otros trabajos y artículos reveladores de una superior cultura, destacan acusadamente una personalidad, y los cargos, siempre de carácter profesional, que hubo de desempeñar, y muy en especial su labor en la presidencia del Consejo de Administración de la Caja de Socorros del Cuerpo de Farmacéuticos titulares, y su interés y preocupación por el Colegio de Huérfanos acusan la bondad del hombre, como rasgo mejor de una figura.

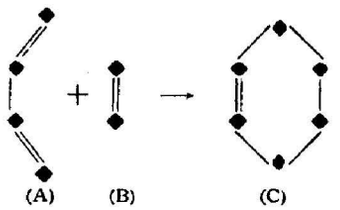
* * *

Al honor que me hacéis trayéndome a la intimidad de vuestra labor, yo quería corresponder ofreciéndoos algo extraido de mis temas de trabajo diario. Por esto, tomo de ellos lo que puede tener algún sentido de aplicación y esté más en armonía con la índole de nuestros estudios. Voy, pues, a hacer del modo más concreto posible, para molestar vuestra atención por el menor tiempo, un *Estudio crítico de las aplicaciones analíticas de la llamada síntesis diénica o condensación de Diels.*

CONCEPTO GENERAL DE LA CONDENSACION DE DIELS

Es ya del dominio de los Tratados de Química Orgánica la condensación estudiada por Diels entre compuestos con dos enlaces dobles conjugados y otras combinaciones no saturadas, con doble o triple unión, que conduce, por adición en 1-4, a la formación de hexaciclos (1).

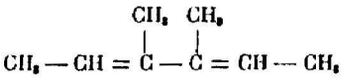
El esquema de la condensación, formulado en términos generales, según Alder, es el siguiente (2):



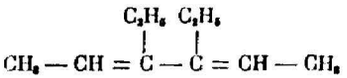
Los puntos representan átomos polivalentes, especialmente C, O y N, significando (A) el compuesto conjugado (*dieno*), y (B) la combinaciós de unión múltiple (*filodieno*), siendo (C) el producto hexacíclico de condensación, que será homocíclico o heterocíclico, según los puntos del esquema representen todos átomos de C, o alguno de ellos sea O o N.

La condensación se realiza con gran facilidad, sin la intervención de ácidos, álcalis ni otro agente intermedio; muchas veces, a la temperatura ordinaria y aun en ausencia de disolventes. Tiene, cuando *el dieno es propiamente alifático*, una gran amplitud de generalización, sin otras restricciones que las derivadas de razones estéricas. Los sustituyentes en los carbonos que mantienen los dobles enlaces pueden limitar o aun impedir la condensación, sobre todo tratándose de grupos sustituyentes de gran volumen en los átomos 2 y 3.

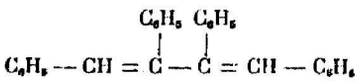
Así, p. ej., el 1, 2, 3, 4-tetrametilbutadieno



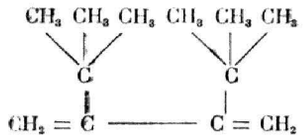
y aun el 1, 4-dimetil-2, 3-dietilbutadieno



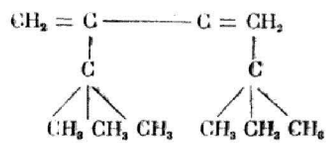
adicionan brillantemente; pero ya no lo hace de igual forma el 1, 2, 3, 4-tetrafenilbutadieno



La capacidad de adición del dieno está totalmente anulada en el 2. 3-dibutilbutadieno terciario



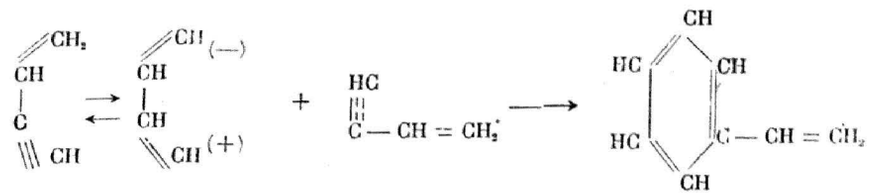
El libre giro de los átomos de C 2 y 3 se halla estéricamente impedido por el volumen de los sustituyentes en estos carbonos. Ello se confirma en el caso de su isómero, el 1-3-dibutilbutadieno terciario, en el que, más alejados los mismos sustituyentes, la adición tiene ya lugar.



El caso de *conjugación de un enlace etilénico y un sistema aromático*, en cuanto a su capacidad para la condensación de Diels, ha sido considerado por Cohen y Warren en 1937 (3), en los vinilnaftaleno y sus derivados; por Bergmann, en el mismo año (4), en derivados del fenantreno; por nosotros, en 1938 (5), en el anetol, y más tarde en otros derivados del estirol; por Hudson y Robinson en 1941 (6), aplicándolo a diversos estiroles sustituídos; por Bruckner, en 1942 (1), precisamente también en los metoxi-propenilbenceno; en esta misma fecha, por Alder y Pascher (8), en el indeno; y, últimamente, en 1943, por Paúl (9), en la serie furánica.

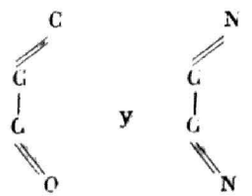
Todos estos trabajos tienen antecedentes en reacciones de adición estudiadas por Waggner-Jauregg en 1931 (10); encuentran dificultades en la fácil producción de heteropolímeros, y tienden, como objetivo de interés, aparte de su indudable valor teórico, a la fácil obtención de sistemas policíclicos condensados, algunos de los cuales alcanzan hoy gran importancia biológica.

En la conjugación no sólo pueden intervenir dos enlaces dobles, sino que la adición transcurre también en combinaciones *en-ínicas* y *dien-ínicas*, suponiéndose entonces que tiene lugar la previa tautemerización a un *zwitter-ion*, que origina así el dieno típico. De esta forma se explica, p. ej., la formación de estirol a partir del vinilacetileno:



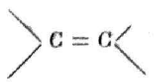
Dos moléculas de vinilacetileno se condensan, según una reacción de Diels, actuando una como dieno, en forma de *zwitter-ion*, y la otra como filodieno, por su triple enlace.

La conjugación, como preveíamos al principio, puede establecerse con algún otro átomo distinto del C; p. ej., en compuestos con agrupamientos

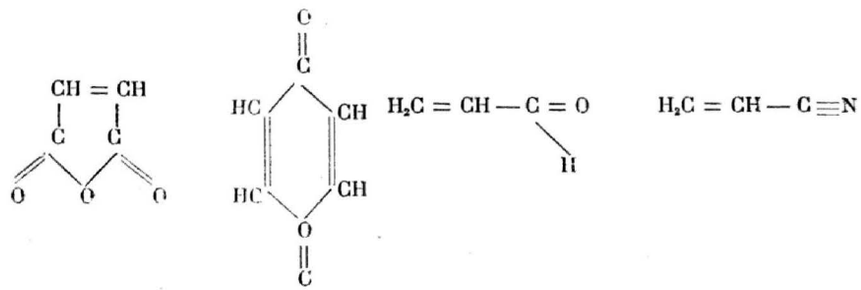


pero los casos de condensación son aquí menos conocidos, aunque en los que se citan transcurre también la adición en 1,4 de igual forma.

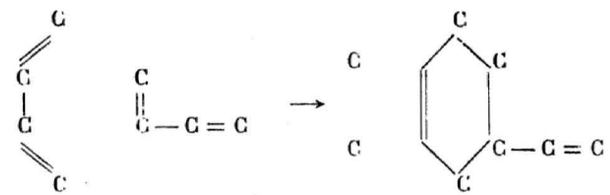
Como *filodienos* actúan, en general, combinaciones en las que la porción de molécula que se adiciona



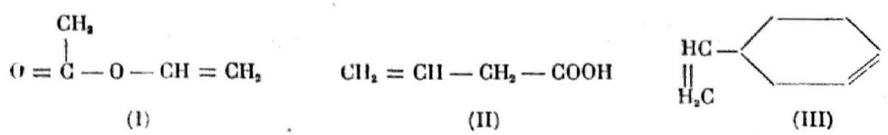
suele formar parte de un sistema conjugado con agrupación polar. Así, en



Esto, sin embargo, no es indispensable: de filodieno puede actuar a veces un dieno mismo, explicándose así muchos casos de polimerización:



En otros, el grupo polar estar inmediato a la doble unión, como el acetato (I) o formiato de vinilo, o alejado de él, como en el ácido vinilacético (II); y en ocasiones ni hay conjugación ni sustituyente polar, como en el vinilcicloexeno (III):



(I) (II) (III)

Una clasificación de filodienos, atendiendo a estas circunstancias de conjugación y polaridad, puede encontrarse en trabajos de Alder Rickert, muy interesantes de ser tenidos en cuenta (11).

Con estas breves y muy resumidas consideraciones generales puede apreciarse ya la extensión que abarca hoy esta reacción de condensación de Diels. Nosotros no hemos de ocuparnos en este trabajo de su significación y alcance como método preparativo, que lleva, por otra parte, a muy sugestivas consideraciones teóricas sobre la insaturación, sino que ha de ceñirse al estudio de sus *aplicaciones analíticas*, de las que algunas empiezan a circular entre los métodos de análisis, y sobre ellas conviene puntualizar algunos aspectos derivados de la bibliografía existente y de nuestra personal experiencia.

* * *

Entre las derivaciones analíticas de la condensación de Diels las hay de ambos órdenes, cualitativo y cuantitativo.

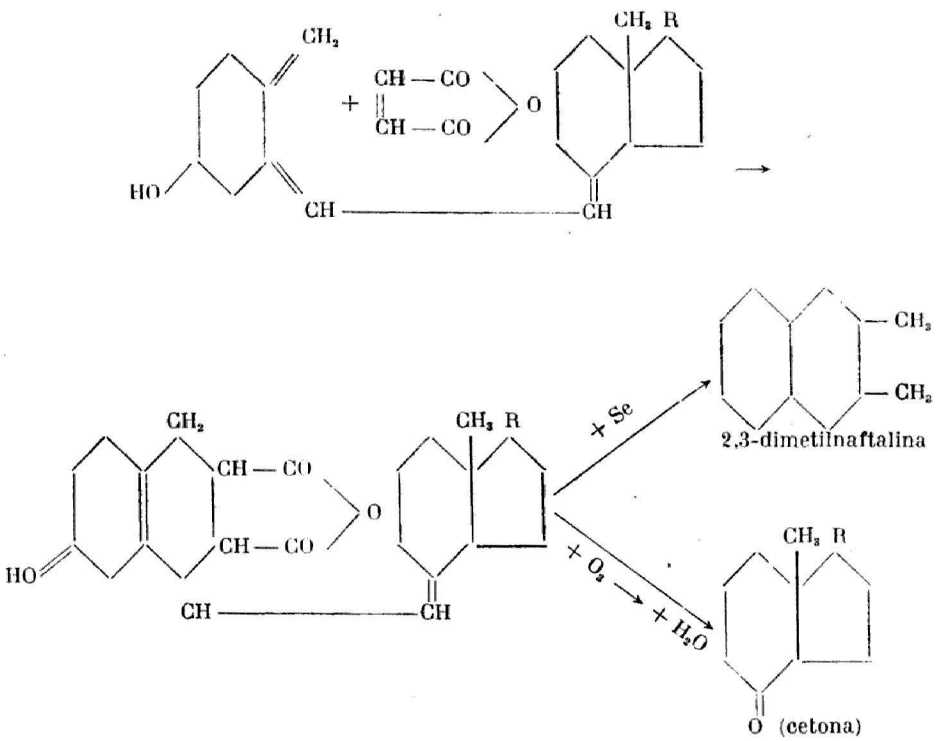
Las aplicaciones de tipo cualitativo responden a uno de estos dos fines: *Caracterización o separación de compuestos conjugados* y *Caracterización de estructuras policíclicas*. Las de tipo cuantitativo tienden a valorar la conjugación y se incluyen en la denominación común de *Dienometrías*.

CARACTERIZACION Y SEPARACION DE COMPUESTOS CONJUGADOS

Desde las primeras publicaciones de Diels se empezó a hacer aplicación de sus condensaciones al esclarecimiento de estructuras, en primer término a la caracterización de dobles enlaces conjugados y a fijar la posición relativa de dobles uniones en compuestos etilénicos con este carácter. Algunos casos destacados dan idea del orden de aplicación.

Al principio de los trabajos de Windaus sobre la estructura de la ergosterina (12), utiliza ya la condensación con anhídrido maleico. Así llega a una fórmula posible de dehidroergosterina, por ser de las combinaciones investigadas la única que da aducto y define por ello una conjugación. Más últimamente, cuando un mejor conocimiento de la vitamina D marca en su estructura la diferencia fundamental respecto de la ergosterina en la apertura del anillo (B), la producción de un aducto con anhídrido maleico procediendo sobre la dihidrovitamina D, y

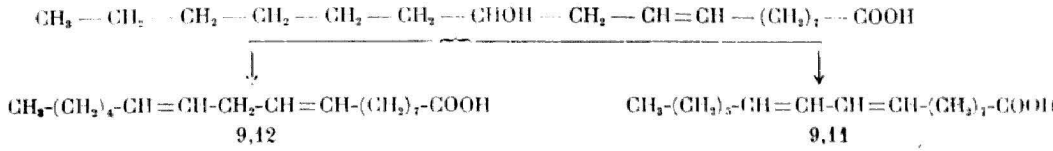
el estudio posterior de su deshidrogenación por selenio, de una parte, y de la descomposición de su ozónido, de otra, son prueba de la conjugación de enlaces que se establece en aquélla (13):



Casi por igual fecha, Kuhn y Wagner-Jauregg (14) emplean el anhídrido maleico también en el estudio de polienos, dirigiéndose preferentemente a los colorantes de la bixina y de la carotina. Por cierto que la aplicación a estos casos suscita algunos temas de interés respecto del lugar de adición de anhídrido maleico en el caso de conjugaciones múltiples.

Todos los polienos estudiados por ellos dan aductos, cuyas sales sódicas cristalizan muy bien; pero, ante una diversidad de conjugaciones, no se hace posible definir en qué átomos de C se fija el filodieno. En el caso de la adición de hidrógeno, y aparte de la fijación en 1-4, que establece el teorema de Thiele (15), según Kuhn y Winterstein (16), en los trienos se adiciona también en 1-6, en los tetraenos en 1-8 y en los pentaenos en 1-10. Pero en la condensación de Diels, aplicada a polienos, no se han observado anillos hidroaromáticos de más de seis miembros, lo que autoriza a confirmar la adición en 1-4, aunque abriendo la posibilidad a diversos aductos isómeros, cuyas estructuras sólo oxidaciones posteriores pueden llegar a esclarecer.

Muy interesante también, como ejemplo de aplicación, es la hecha por Böeseken y Hoevers (17) al estudio de los productos de deshidratación del ácido ricinoleico, entre los cuales sólo se encuentra una pequeña proporción del ácido 9-11 linoleico (octadecadien-carbónico, 1):



De los cuatro isómeros posibles del 9-11 linoleico y su éster (cis-1-cis-2-cis-3, cis-1-cis-2-trans-3, trans-1-cis-2-cis-3, trans-1-cis-2-trans-3), uno de ellos es el que en superior grado da con el anhídrido maleico aducto bien cristalizado, pues, lejos de obtener mezclas, se llega para el éster a un producto de punto de fusión 60°, y para el ácido a uno de punto de fusión 80°.

Ahora bien: cuando el producto de deshidratación del ácido ricinoleico se esterifica por alcohol y el éster se trata con solución de anhídrido maleico en cantidad conocida, valorando el exceso de éste con un álcali, se encuentra que 75 por 100 de los productos de la reacción son compuestos conjugados. Por destilación en vacío catódico de los ésteres se recoge 15 por 100 de los de ácidos linoleico 9-12, es decir, con dobles enlaces separados; pero en el residuo de la destilación sólo se encuentra una mínima cantidad del aducto, que funde a 60°.

De todo ello, en un manejo combinado del estudio preparativo y la determinación cuantitativa de la condensación de Diels, aplicada al ácido 9,11-linoleico, se deduce que en la deshidratación del ácido ricinoleico se forman fundamentalmente varios estereoisómeros del ácido 9,11-linoleico, ya que, de originarse solamente aquél, cuyo éster da un aducto de punto de fusión 60°, a él correspondería la totalidad del residuo de la destilación, por dar 75 por 100 la determinación volumétrica.

Con criterio análogo al de Böeseken, hacen uso de la condensación con anhídrido maleico Morel y Samuels (18), en la

diferenciación de los ácidos α y β-elaostearínico, con tres dobles enlaces conjugados.

Más recientemente, y en el capítulo de los ácidos grasos, se ha introducido la condensación de Diels en la sistemática del *análisis de grasas.*

Es sabido que la identificación de los ácidos grasos no saturados en los ácidos totales procedentes de la saponificación de una grasa se lleva a cabo separándolos en forma de derivados bromados del producto bruto de la bromación total, sometido a una acción escalonada y selectiva de disolventes. Antes de aquélla, se ha podido ya identificar la presencia del ácido oleico por elaidinización.

La existencia de ácidos etilénicos conjugados interfiere la separación normal de los derivados bromados; por ello, su previa eliminación, fundándose en la condensación de Diels, facilita el aislamiento posterior de los demás.

Así lo lleva a cabo Kaufmann, describiendo la técnica en su 44.ª comunicación de *Studien auf dem Fettgebiet* (19), aplicada al estudio del aceite de *Trichosantes cucumeroides,* una cucurbitácea del Japón, cuyos frutos son empleados como carminativos, y, ya maduros, como condimentos. Resulta aquél con 95 por 100 de ácidos grasos totales, de ellos 8,6 por 100 saturados, 42,1 por 100 de ácido linoleico, 20 por 100 de ácido oleico y 29,3 por 100 de *ácido tricosánico.*

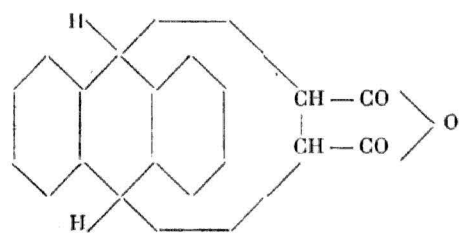
La separación de éste se funda en su condensación con anhídrido maleico, como filodieno, y la insolubilidad en éter de petróleo del aducto formado. Se procede del modo siguiente, que detallamos por ser extensivo a casos semejantes:

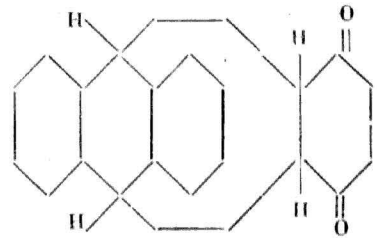
Unos 15 gramos de ácidos grasos totales se disuelven en benceno con 4 gramos de anhídrido maleico, calentando en tubo cerrado a 100° durante treinta horas. Después de enfriar y abrir el tubo, se elimina el exceso de anhídrido maleico lavando con agua, se seca la solución bencénica, se destila el disolvente, y el residuo, que contiene el aducto ácido conjugado-anhídrido maleico y los restantes ácidos de la mezcla, se hierve con éter de petróleo, y después se enfría con hielo y sal. En el caso considerado queda insoluble el aducto del ácido tricosánico, y sobre la porción disuelta, privada, por evaporación, del disolvente, se continúa la técnica usual de aislamiento de ácidos no saturados.

CARACTERIZACION DE ESTRUCTURAS POLICICLICAS

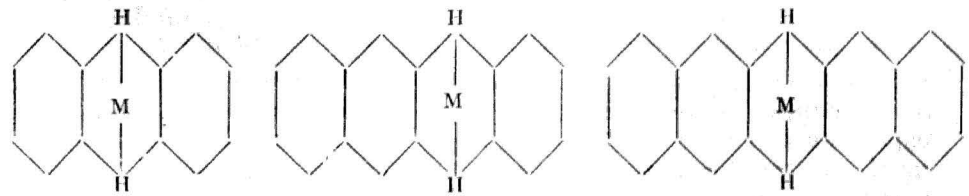
En otro orden químico diferente, son de especial importancia las aplicaciones de la condensación a sistemas policíclicos, de las que se derivan conclusiones de interés sobre la constitución de hidrocarburos aromáticos superiores, y aun la posibilidad de una separación analítica.

Casi simultáneamente, Diels y Alder, de una parte (20), y Clar (21), de otra, con una diferencia de días en la llegada de sus trabajos a las respectivas redacciones (22), estudiaron la adición de anhídrido maleico y de la benzoquinona al antraceno, observándose que aquélla no tiene lugar en la posición 1-4, sino que, por la especial reactividad de la posición "meso" del antraceno, ocurre en 9-10:



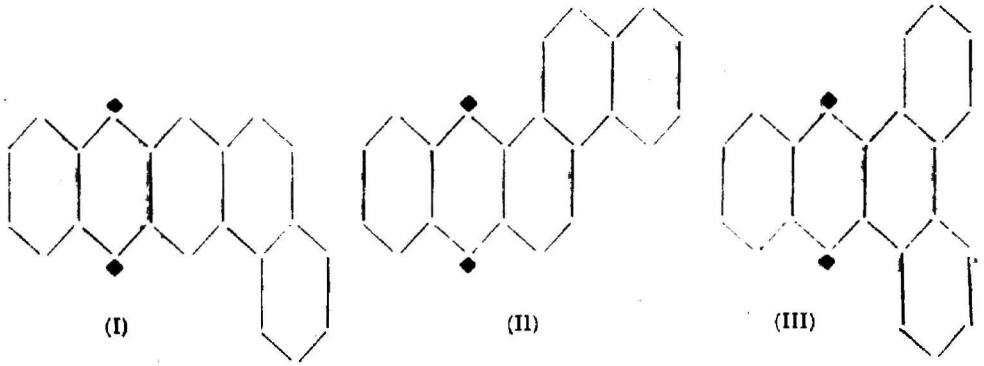


La reacción es después extendida a otros hidrocarburos aromáticos, llegándose a la conclusión de que *para la formación de estas combinaciones endocíclicas se precisan por lo menos tres núcleos de anillación lineal.* La condensación al sistema del antraceno de nuevos núcleos bencénicos, siempre linealmente, acelera considerablemente la reacción. Así, procediendo en xilol a ebullición, la condensación es completa a los siete u ocho minutos si se emplean anhídrido maleico y antraceno, se realiza en segundos con el tetraceno y es instantánea en el caso del pentaceno.



M... anhídrido maleico.

Cuando la anillación es angular, la velocidad de condensación decrece. Así, en tres pentafenos isómeros, disminuye ésta del nafto—2', 3—2, 3—fenantreno (I) al nafto—2', 3'—1, 2—fenantreno (II) y al nafto—2', 3'—9, 10—fenantreno (III), en los que van gradualmente creciendo los valores angulares:

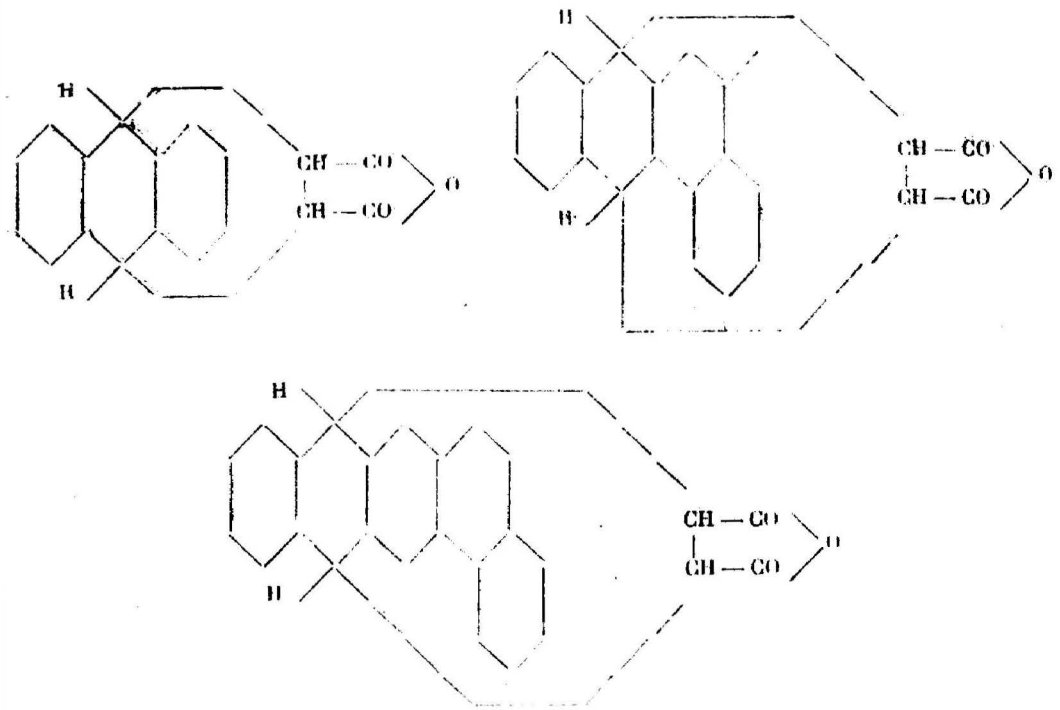


Al propio tiempo disminuyen los coeficientes de absorción de la banda A, así como los potenciales de reducción de las correspondientes o-fenantrenoquinonas (22 bis).

De todo ello se ha deducido la posibilidad de realizar una *separación de mezclas de hidrocarburos policíclicos por la distinta velocidad de adición de filodienos.* Los hidrocarburos se aíslan después de sus aductos por calefacción, que los descompone en aquéllos y anhídrido maleico.

Aparece así aplicada la condensación a un método de análisis de hidrocarburos que sus autores llegan a comparar con el análisis cromatográfico de adsorción, estableciendo paralelismo entre la facilidad de adsorción por óxido alumínico y la rrespondientes o-fenantrenoquinonas (22 bis).

Pero los estudios preparativos de Clar y Diels llevan igualmente a conclusiones utilizables en la *determinación de la estructura de hidrocarburos policíclicos.* El solo hecho de existir reacción es ya indicio de que hay, por lo menos, tres núcleos de anillación lineal; pero además el lugar de entrada del filodieno fija la posición del átomo de carbono reactivo y da el carácter de la condensación policiclica. Así se confirma en el estudio espectrográfico de sus sales sódicas. Los aductos de antraceno (I), naftoantraceno o tetrafeno (I, II) y pentafeno (I, III), dan, respectivamente, los espectros característicos de derivados bencénico, de naftalina y de fenantreno:



y ello asegura el lugar de las posiciones "meso" (24).

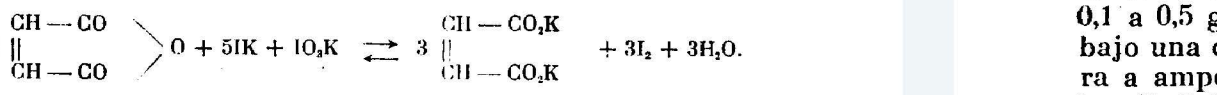
DIENOMETRIA

Las aplicaciones de orden cuantitativo de la condensación de Diels se fundan en el establecimiento de una técnica de valoración de compuestos con dobles enlaces conjugados por la determinación volumétrica del anhídrido maleico que reacciona (25). Este método de análisis, desarrollado por Kaufmann con el nombre de *dienometría*, se ha introducido especialmente en el análisis de grasas y en el de los aceites esenciales, definiéndose como una nueva constante el llamado *índice de dieno.* Representa éste *el peso en gramos de anhídrido maleico, calculado en su equivalente en yodo, que adicionan cien gramos de grasa.*

La base de toda dienometría está en mantener el producto que se valora con una solución de anhídrido maleico de molaridad conocida, en cantidad tal que haya siempre exceso de filodieno, a una temperatura y durante un tiempo que en cada

caso hayan aconsejado los ensayos previos sobre la especie química a que se refiere la determinación. En general, la solución de anhídrido maleico se hace en benceno, tolueno, xilol o acetona. Por ello, al término de la reacción, dejado enfriar el líquido, se trata con agua, que disuelve el exceso de anhídrido maleico, y se procede sobre esta disolución acuosa a la valoración de su exceso.

Kaufmann (26) propuso en un principio la determinación alcalimétrica, pero ella obliga a separar el anhídrido maleico excedente del producto de la reacción por lavados repetidos, con el riesgo consiguiente de oxidación por aire y con las molestias de operar después con grandes volúmenes de líquido, por lo que se aconseja más tarde la valoración yodométrica. Transcurre ésta según la ecuación siguiente, que en exceso de hiposulfito sódico llega a ser cuantitativa:



De ella se deduce que 1 mol. de yodo equivale a 1 mol. de anhídrido maleico.

La *determinación yodométrica del número de dieno* se lleva a cabo disponiendo de los reactivos que se indican y según la técnica que se detalla.

Reactivos necesarios

Anhídrido maleico, dos veces destilado al vacío.—Benceno, tolueno o xileno.—Yoduro potásico.—Yodato potásico.—Solución de almidón.—Solución $\frac{N}{10}$ de hiposulfito sódico.—Solución $\frac{N}{10}$ de yodo.

Preparación de la solución de anhídrido maleico

9,8016 gramos de anhídrido maleico se disuelven en un litro del disolvente elegido.—10 c. c. de esta disolución se trasladan a un matraz de tapón esmerilado de 250 c. c. y se añaden 15 c. c. de una solución al 4 por 100 de IO_3K, 15 c. c. de una solución 24 por 100 de IK y 25 c. c. de solución $\frac{N'}{10}$ de $S_2O_3Na_2$. Se agita durante dos horas en aparato mecánico y se añade 25 c. c. de solución $\frac{N}{10}$ de yodo, valorando después el exceso con solución $\frac{N}{10}$ de $S_2O_3Na_2$.

Designando por x c. c. de sol. N/10 $S_2O_3Na_2$ inicial
y " " N/10 I.
z " " N/10 $S_2O_3Na_2$ final.

Será: $y - z = W = I$ no utilizado.
$x - W = a = S_2O_3Na_2$ utilizado = *c. c. sol. I utilizada* = *c. c. sol.* N/10 *de anhídrido maleico.*

Técnica de una determinación dienométrica

a) *En ampolla.*—En un tubo de vidrio Jena, de unos 12 milímetros de longitud, y 6,5 mm. de diámetro exterior, se pesa 0,1 a 0,5 gr. de ácido graso—en sustancias de número de dieno bajo una cantidad proporcionalmente mayor—. Se traslada ahora a ampollas de vidrio Jena con un contenido de 20 c. c. La longitud del cuello de la ampolla es de unos 10 cm. y su diámetro interior de unos 8 mm. Se añade ahora con una pipeta 10 centímetros cúbicos de la solución valorada de anhídrido maleico y se cierra. Se lleva a un termóstato con glicerina, calentándose allí durante veinte horas a 100°.

Después de enfriar, se abre y se vierte el contenido con 20 c. c. de benceno y 20-30 c. c. de agua en un matraz de 250 c. c. con cierre esmerilado. Se valora en seguida yodométricamente. Al mismo tiempo se realiza un ensayo en blanco.

b) *Con refrigerante de reflujo.*—Iguales cantidades que en a) se llevan a un matraz de fondo redondo de 250 c. c. con 10 c. c. de solución m/10 de anhídrido maleico. Como refrigerante se emplea uno de Liebig de 40 a 50 cm. ajustado a esmeril y engrasado con aceite de parafina, indiferente al anhídrido maleico. Se calienta quince horas a suave ebullición.

Por el refrigerante se añade después 20 c. c. de tolueno y 20 c. c. de agua; se separa el refrigerante del matraz y se valora entonces. Simultáneamente se ha hecho un ensayo en blanco.

La valoración de esta forma conduce a resultados más bajos que en a), por la acción del oxígeno del aire.

El *número de dieno* se calcula por la fórmula:

$$\text{n.º dieno} = 1{,}269 \times \frac{\text{c. c. de anhídrido maleico fijado}}{\text{peso de sustancia.}}$$

• • •

Siguiendo esta técnica se han fijado ya los números de dieno de algunas grasas (27). Así se ofrecen en el cuadro siguiente:

Trioleína	0	Aceite de soja	8,8
Aceite de olivas	0	" de soja reciente	9,9-10,3
" de palma	0	" de linaza bruto	7,4-7,7
Manteca de cacao	0	" de linaza reciente	8,1-8,2
Aceite de algodón	4,7-5		

Es un hecho de interés observado por los experimentadores, al que hemos de volver a referirnos más adelante, que en ningún caso han dado números de dieno prácticamente distintos de cero los ácidos grasos libres de grasas que dan por sí mismas números de dieno determinados, ni aun realizando la saponificación en frío. Esto se atribuye o al insaponificable o al carácter muy lábil de estos compuestos no saturados, que les hace perder su condición de conjugados durante la saponificación.

Independientemente de Kaufmann, Ellis y Jones (28) han hecho análoga aplicación de la condensación de Diels al análisis de grasas, sin que difieran más que en detalles de concentración y técnica de la descrita por aquél. Su constante la designan, no como número de dieno, sino como *número de anhídrido maleico* (M-A. Z.).

De acuerdo con las razones de su autor (29), juzgamos más correcto el primero de los nombres. En el análisis de grasas no se acostumbra, en efecto, a designar los índices por el nombre del reactivo empleado, sino por la condición química que valora éste: se habla así de *número de ácido, número de saponificación, número de hidróxilo.* No prejuzga en contra de este criterio la designación de *número de yodo*, porque éste se determina con cloruro de yodo o bromuro de yodo o aun con bromo mismo. Y, por otra parte, la expresión *número de anhídrido maleico* reduciría la generalización del método, excluyendo la posibilidad indudable de valorar la conjugación con otro filodieno distinto de aquél.

* * *

El concepto y determinación de *número de dieno* se hace extensivo también a los aceites etéreos (30). Se conocen aceites conteniendo compuestos con dobles enlaces conjugados, como felandreno, mirceno, ocimeno y α-terpineno, entre otros. De algunos de ellos, felandreno (31) y mirceno (32), se conocen también sus aductos con anhídrido maleico; los otros se comportan de igual forma en la determinación yodométrica, aunque los productos de adición no han sido aislados.

Estudiadas en primer lugar las dienometrías sobre las especies mismas para deducir las condiciones experimentales óptimas, se aplican después a aceites esenciales en los que por el número de dieno se puede deducir el contenido en aquéllas. Así dan resultados analíticos del aceite de hinojo y del de elemí con felandreno; de los de gálbano y pimienta con felandreno y mirceno y del de sabina con α-terpineno.

De primera intención parece que el dominio de los aceites esenciales ofrece un amplio campo experimental a la dienometría.

EXAMEN CRITICO DE LAS APLICACIONES ANALITICAS DE LA CONDENSACION DE DIELS

Las aplicaciones analíticas de que se ha hecho un rápido estudio están desfavorablemente influenciadas por dos factores, no tenidos en cuenta o ignorados, que limitan considerablemente su valor, a saber: la *isomerización de olefinas por corrimiento del doble enlace* y la *posibilidad de reacción con anhídrido maleico de otros compuestos no conjugados y aún saturados.* A ambos hemos de referirnos.

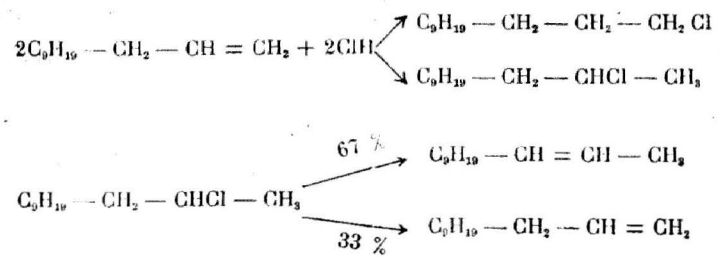
Isomerización de olefinas

Como es sabido, se registra este fenómeno siempre que se trata de la obtención de olefinas, fundamentalmente a partir de derivados halogenados o de alcoholes, tanto cuando se procede con catalizadores como por deshidratantes, descomposición térmica u otro medio cualquiera. Se está prevenido de ello, con más o menos rigor, en todos los métodos usuales de fijar la posición del doble enlace.

En primer término, porque la pérdida de hidrácido o de agua tiene lugar ya de las distintas formas posibles, y después porque el hidrácido o el agua formados se adicionan en seguida al compuesto etilénico que se origina, para eliminarse de nuevo durante el proceso de la reacción; es el caso que al final de ella se obtiene una mezcla de isómeros posibles, con el doble enlace en distintos lugares de la molécula.

Asinger (33) resume una copiosa bibliografía en la parte teórica de un trabajo reciente sobre este tema. La diversidad de isómeros formados se comprueba en numerosos casos experimentales. El 1-clorododecano normal, por alúmina a 250°, produce los seis dodecilenos posibles, dando precisamente el dode-

ceno 1 en la menor concentración. El mecanismo se desenvuelve así:



y sucesivamente continúa en la forma prevista. Análogamente, del alcohol dodecílico normal se originan por deshidratación mucho dodeceno—1 y —2, menos dodeceno—3 y rendimientos aún menores en los demás. En la deshidratación de α—octanol (34) se forman α, β y γ—octilenos, etc. Los ejemplos podrían multiplicarse. Lo interesante es que, originando un enlace etilénico, las condiciones del medio son capaces de determinar alteraciones que conduzcan a isómeros con el enlace etilénico en posiciones distintas. Un caso típico y sencillo es la transformación del eugenol en isoeugenol por simple ebullición con lejía de potasa alcohólica (35).

Por consiguiente, ante la aplicación de la condensación de Diels a la caracterización de conjugaciones, primero, y a su valoración, después, hay que contar en primer lugar con la causa de error, que, sobre todo, en el análisis cuantitativo puede tener valor de nulidad, deducida de este desplazamiento del doble enlace. Y ello desde dos puntos de vista: puede existir conjugación y disminuir notablemente durante el proceso de su valoración, o puede no existir y aparecer, sin embargo, por isomerización de dobles uniones primitivamente aisladas.

Las propias irregularidades en la aplicación del método, que en algún caso fueron ya registradas, crean un razonable prejuicio.

En la determinación del número de dieno de las grasas, hacen los autores de la dienometría la observación, que nos cuidamos de señalar, de encontrarse números de dieno prácticamente nulos en los ácidos grasos procedentes de grasas que dan un valor determinado de conjugación. Se pudo quedar ésta en el insaponificable, pero también las condiciones de la saponificación, sobre todo la fuerte alcalinidad, pueden desplazar la doble unión conjugada y, en los casos de débiles concentraciones, hacerla prácticamente indosificable.

Priest y Mikusch (36), diez años más tarde del trabajo de Böeseken y Hoevers (17) acerca de la deshidratación del aceite de ricino, han vuelto sobre el tema y, en contra de los resultados de aquéllos, que por medidas dienométricas daban 75 por 100 de ácido 9-11-linoleico, hallan como números de dieno del producto comercial y del obtenido por ellos 15 a 22, lo que supone un contenido de 17,3 a 25,4 por 100 de los isómeros 9-11 en los glicéridos totales. La notable discordancia entre ambos resultados pone en guardia sobre el valor del método de trabajo.

Es indudable que una valoración física de la conjugación aclararía bastante el alcance del método dienométrico. En este aspecto es de interés el estudio sobre isomerizaciones inducidas de aceites secantes y ácidos grasos recientemente publicado por Bradley y Richardson (37), con motivo del cual se han seguido valoraciones de la conjugación por absorción en el ultravioleta. El aceite o los ácidos grasos se examinan en solución de ciclohexano, y la interpretación de las curvas se funda en el hecho de que una insaturación no conjugada muestra muy poca absorción en las proximidades del ultravioleta, mientras que con dos, tres o más dobles uniones conjugadas absorben en regiones determinadas del espectro. La posición de la banda indica el número de conjugaciones en el ácido, y la intensidad da su proporción en la muestra.

Dicen los autores americanos que alcanzan así seguridad y precisión no logradas con los métodos ampliamente usados a base de anhídrido maleico. *No consignamos los valores de dieno por comparación—añaden—; nuestra experiencia prueba que tales valores son anormalmente bajos y demasiado inseguros para justificar su inclusión. Opiniones de otros muchos laboratorios confirman esto.*

Para nosotros, la *isomerización en las condiciones de la condensación de Diels ha quedado claramente probada en el caso del anetol* (38). El líquido tolúenico, separado por filtración del aducto obtenido con anetol y anhídrido maleico, fué privado del disolvente por destilación, y en el residuo se identificó anetol inalterado, un polímero de éste, de punto de fusión 200-210°, y el *estragol*, isómero alílico del anetol, con el doble enlace en posición no conjugada respecto del núcleo. La isomerización está determinada, efectivamente, por la presencia del anhídrido maleico; pues calentados en las mismas condiciones anetol y tolueno, la investigación del estragol resultó al final negativa.

Seguramente a una isomerización de este origen hay que

atribuir los resultados que da Kaufmann en la determinación dienométrica del felandreno.

Diels y Alder (39) estudiaron la condensación del felandreno con anhídrido maleico, pero no dicen de ella que sea cuantitativa, a pesar de que en el mismo trabajo atribuyen esta condición a la formación del aducto del ciclopentadieno. Fundada, sin embargo, en esta condensación está la aplicación dienométrica de Kaufmann.

Corresponde al felandreno un número de dieno teórico 186,5, pero procediendo sobre un producto de Schuchardt obtiene en sus determinaciones un valor medio de 99 y deduce por ello que el felandreno ensayado sólo debe tener 53 por 100 de la especie química pura.

Caso análogo se le presenta en el mirceno, procediendo sobre un producto de Heine. El número de dieno teórico es el mismo que en el caso anterior. Experimentalmente encuentra, sin embargo, un valor medio de 145, y como conclusión que sólo encierra 77,4 por 100 de la especie pura.

Ni en un caso ni en otro se dan las constantes físicas de los productos empleados (densidad, índice de refracción o poder rotatorio). Hemos repetido las experiencias, empleando un felandreno suministrado por Fränkel y Laudau [$n_{\alpha}^{28} = 1{,}48175$; $d^{27°} = 0{,}9588$; $[\alpha] = 43{,}51$. (4,9992 g. en 25 c. c. de alcohol, con tubo de 1 dm.)], sin obtener valores de dieno conformes. Tampoco en los felandrenos separados por nosotros de esencia de hinojo y de aceite de pimienta.

No es posible, pues, basarse en los valores de dieno obtenidos en estos casos para juzgar de la exactitud y corrección del método, ya que no puede aceptarse la conclusión de que los números sean bajos porque el producto sólo tenga la proporción que el propio método a comprobar da de compuesto conjugado.

Confirmadas, como en el caso del anetol, las isomerizaciones a que las condiciones mismas de la condensación dan lugar, bien cabe atribuir a este fenómeno las anomalías encontradas, mejor que interpretarlas como impurezas del producto, algo considerables por cierto. En estudios sobre aductos de terpenos, Goodway y West (40) sostienen que el aducto α-terpineno-maleico es derivado de una mezcla de terpenos originados por isomerización, y este punto de vista encuentra apoyo en observaciones de West (41) sobre los ésteres de aductos de eucarvona, mirceno, felandreno y otros compuestos terpenoides.

Reaccionabilidad de otros compuestos no diénicos con anhídrido maleico

Es ésta una segunda causa de error que hay que tener presente en las dienometrías. Generalizada, como se dijo al principio, la condensación de Diels a compuestos en los que la condición de dieno se alcanza entre un enlace genuinamente etilénico y la doble unión de un núcleo aromático, no es ya en casos de este tipo a los que de un modo especial hemos de referirnos en este apartado.

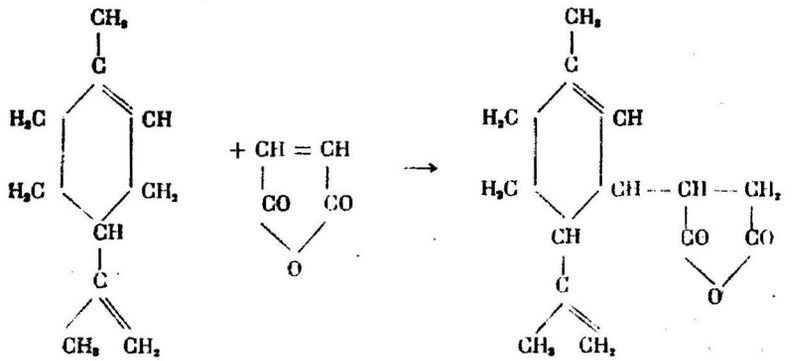
No obstante ello, sí es oportuno advertir que esta generalización impone ya correcciones a resultados anteriores. Así, por ejemplo, en los trabajos sobre número de dieno de los aceites etéreos a que nos hemos referido antes, se hace aplicación del método a la valoración de felandreno en la esencia de hinojo. No se tiene en cuenta para ello que esta esencia contiene anetol en proporciones medias de 29 a 35 por 100 (5), y que, como hemos probado en nuestras publicaciones, éste se condensa también con anhídrido maleico por la conjugación de su doble unión propenílica con el núcleo bencénico (42). Los resultados numéricos que se citan carecen, pues, de todo valor.

Si se quisiera aplicar la dienometría a la valoración del felandreno sería preciso o proceder sobre la fracción correspondiente de una destilación a presión reducida—a presión normal el felandreno pasa en las proximidades de 173°, la fenchona de 191° a 200° y el anetol de 230° a 232°—o determinar un número de dieno total de la esencia y deducir de él el correspondiente a la cantidad de anetol que hubiere dado una determinación cuantitativa del metóxilo. Y aun aquí arrastraríamos el error debido a la presencia del estragol, cuyo metóxilo se valora junto con el de aquél, y, sin embargo, no adiciona anhídrido maleico.

Esto aparte ya, fijamos nuestra atención fundamentalmente sobre el caso de combinaciones no saturadas y no conjugadas y aun propiamente saturadas en su comportamiento frente al anhídrido maleico. Las observaciones que ello nos sugiere se deducen de hechos experimentales recientemente conocidos y estudiados.

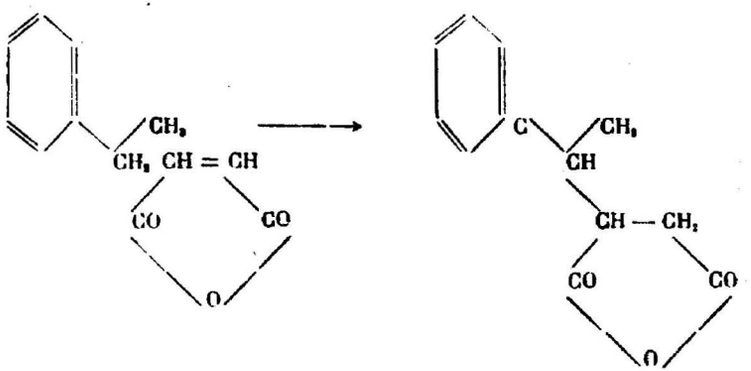
En 1939, Hultzsch (43) encuentra que *terpenos con dobles uniones no conjugadas se combinan, aunque lentamente, con anhídrido maleico*. Unas veces basta débil calor para desarrollar una reacción fuertemente exotérmica; en otras, hay que calentar a ebullición durante un tiempo más o menos largo. Se forman productos resinosos solubles en álcali; pero, acidulando, se obtienen aceites de los que se separan cristales por agitación con una mezcla de éter de petróleo-éster acético. Se razonaba

esta reacción de una de estas dos formas: o se produce corrimiento de dobles enlaces que crean situaciones conjugadas, como ya hemos visto antes, o hay un desplazamiento de hidrógeno para dar un derivado sustituído del ácido succínico, según este esquema:



Anteriormente se encuentra en la bibliografía de patentes reseña de diversas adiciones de este orden. Así se describe la adición de anhídrido maleico a alkenos técnicos (44), la de ácidos bibásicos α-β, no saturados a polimeros sencillos de olefinas (diamileno, triisobutileno, etc.) (45), e incluso el mismo caso de terpenos con dobles uniones aisladas y anhídrido maleico (46).

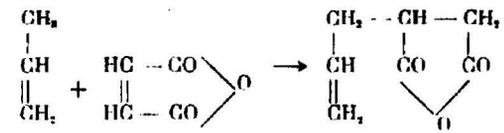
Este tipo de condensaciones puede realmente interpretarse en la forma expresada, que conduce a derivados del ácido succínico, y esto, sobre todo, por analogía con lo que ocurre en la también comprobada fijación del anhídrido maleico en los homólogos saturados del benceno, como tolueno, etilbenceno, isopropilbenceno, etc. Ha sido estudiada por Binapfl (47), aun sin pasar también de breve información de patentes, pero explicándose según un mecanismo de unión, que, referido al caso del tolueno, se formula así:



Para este tipo de condensaciones que tiene lugar bajo fijación de hidrógeno al anhídrido maleico o combinaciones carbonílicas α, β-no saturadas, se ha propuesto la designación de *adición sustituyente*, diferenciándola así de la clásica *síntesis diénica*, considerada hasta aquí.

Obsérvese la importancia extraordinaria que estos resultados tienen en contra de la especificidad de reacción del anhídrido maleico como prueba de conjugaciones, y, por consiguiente, en contra del valor analítico de la síntesis de Diels. Alder, muy interesado en estos trabajos, por haber colaborado intensamente en los de Diels, ha emprendido con otros colaboradores (48) una investigación sistemática de estas reacciones de *adición sustituyente*, iniciándola en el etileno y continuando con otros términos de la misma serie (propileno, butileno e isobutileno, etc.), y aun de series distintas (ciclopenteno, alilbenceno, etc.).

El etileno es el único que no reacciona con anhídrido maleico; todos los demás, mezclados con homopolímeros o heteropolímeros, dan aductos en la relación 1 : 1, procediendo entre 180° y 250° y con frecuencia en autoclave. La oxidación del producto formado demuestra su estructura de *derivado del ácido succínico* y prueba en todos los casos que la adición tiene lugar en el carbono contiguo al doble enlace, del que un átomo de hidrógeno se separa para adicionarse al anhídrido maleico. Así en el caso del propileno:



Es curiosa esta reacción sustituyente en un compuesto que, por su carácter no saturado, es especialmente apto para la adición, pero puede referirse a un caso típico de *sustitución alílica* estudiada por Ziegler (49), que tiene su correspondencia en la halogenación a alta temperatura productora del cloruro de alilo, en vez de dicloropropano, de la que se hace ya uso en la industria.

De una manera general, esta *adición sustituyente* supone la disociación de la molécula del donador en hidrógeno que pasa al aceptor (en estos casos el anhídrido maleico), y un resto de la molécula de aquél. *No es, pues, una sustitución genuina, sino que el hidrógeno y el resto del donador se agregan en adición primaria al aceptor.*

A nuestro examen crítico interesa destacar, como enjuicia Alder, que el *anhídrido maleico, como reactivo de dobles uniones conjugadas, se empleará con precauciones allí donde la adición a la combinación a investigar haya de tener lugar a temperatura elevada.* En caso de duda, la naturaleza del aducto obtenido nos diferenciará si hubo *síntesis diénica* o *adición sustituyente.* En el primer caso, se obtendrá un derivado del ácido ftálico hidrogenado; en el segundo, un ácido succínico sustituido.

Resumiendo, para terminar, las consideraciones expuestas pueden concretarse en las conclusiones siguientes:

1.ª La condensación de dienos con anhídrido maleico estudiada por Diels, de extraordinario interés preparativo, es utilizable, aunque con limitaciones, como reactivo de enlaces conjugados y de estructuras policíclicas.

2.ª Estas limitaciones del valor analítico de la reacción proceden de la *isomerización del compuesto,* que, en las condiciones experimentales, determina corrimientos de dobles enlaces, y de la reactividad del anhídrido maleico con otros compuestos no conjugados y aun saturados, en un proceso de *adición sustituyente.*

3.ª Estas dos causas de limitación restringen considerablemente y aun anulan las aplicaciones analíticas de orden cuantitativo que se hacen de la condensación de Diels, exigiendo en todo caso un previo y detenido estudio experimental del mecanismo de reacción de la especie pura, y, en su caso, de las que puedan acompañarle en el producto natural a que se pretenda aplicar la reacción.

* * *

Perdonen, señores Académicos, si la aridez de una lectura de este tipo no he sabido compensarla con una mayor brevedad. Como os decía al principio, he querido traer aquí aquella parte del tema de investigación que me ocupa fundamentalmente, más posiblemente relacionada con las aplicaciones analíticas que de sus estudios hace el farmacéutico. De esta forma, aspiraba a responder a vuestra benevolencia con el fruto de mi estudio propio. Sepan disculparme si no logré hacerlo sin fatiga para vuestra atención.

BIBLIOGRAFIA

(1) Véanse como revistas de conjunto, *Ber.* 1936, 69, 195, A. y *Die Chemie* 1942, 53, 55.

(2) *Die Chemie.*—1942, 53, 55.

(3) J. Chem. Soc.—1937, 1315.

(4) Am. Soc.—1937, 1443.

(5) M. Lora.—«El anetol, en las esencias españolas». 1938. Publicaciones de la Junta Reguladora de Importación y Exportación del Ejército del Sur.—Después, con varios colaboradores, Anal. F. y Q.—1940, 1941, 1942, 1943.

(6) J. Chem. Soc.—1941, 715.

(7) Ber.—1942, 75, 2034.

(8) Ber.—1942, 75, 1501.

(9) Bull.—1943, (5.º), 10, 163.

(10) Ber.—1930, 63, 3213.

(11) Ann.—1940, 543, 1.

(12) Ch. Z.—1930, I, 3194.

(13) Windam y col.—Annal.—1935, 1936, 1938.

(14) Ber.—1930, 63, 2662.

(15) Ann.—1899, 306, 198.

(16) Helv. Chim. A.—1928, 11, 123, 144.

(17) Rec. trav.—1930, 49, 1165-8.

(18) J. Chem. Soc.—1932, 2251.

(19) Ber.—1937, 70, 2535.

(20) Ann.—1931, 486, 191.

(21) Ber.—1931, 64, 1676.

(22) Diels y Alder el 9-3-31 y Clar el 27-2-31.

(22 bis) Ber.—1931, 65, 1411.

(23) Hel. Chim. A.—1934, 230, 146, 158.

(24) «Aromatische Kohlenwasserstoffe». «Polycyclische Systeme». Clar, 1941.

(25) Fette u Seif.—1936, 43, 93.

(26) Ber.—1937, 70, 905.

(27) Ber.—1937, 70, 903.

(28) Analyst.—1936, 61, 812-6.

(29) Ber.—1937, 70, 900.

(30) Ber.—1937, 70, 908.

(31) Ann.—1928, 460, 98-122.

(32) Ann.—1929, 470, 62-103.

(33) Ber.—1942, 75, 1247.

(34) Ann. Chim. (10). 1925, 3, 325.

(35) Ber.—1891, 24, 2870.

(36) Ind. Eng. Chem.—1940, 1314.

(37) Ind. Eng. Chem.—1942, 237.

(38) D. Ayesterán.—«La condensación del anetol con anhídrido maleico». Tesis doctoral. Sevilla, 1941. Facultad de Ciencias.

(39) Ann.—1928, 460, 98.
(40) C. A.—34, 5418.
(41) J. Chem. Soc.—1941.
(42) Anal.—1940, 36, 44.
(43) Ber.—1939, 72, 1173.
(44) Ch. Z.—1933, II, 1437.
(45) Ch. Z.—1937, I, 2456.
(46) Ch. Z.—1935, II, 446.
(47) Ch. Z.—1935, I, 2087.—1936, I, 5551.
(48) Ber.—1943, 76, 27.
(49) Ann.—1942, 551, 80.

Discurso de contestación del académico Prof. Dr. José María Albareda Herrera

EXCMO. SR.:
SEÑORES ACADÉMICOS:

Cuando Alemania, un poco avanzado nuestro siglo, juzgó que sus Universidades y Escuelas superiores, forjadoras del progreso científico del siglo anterior, no bastaban para contener el creciente caudal de la investigación científica, y planteó la creación de instituciones exclusivamente investigadoras, sin obligaciones docentes, consideró que acaso las Academias pudiesen articular la organización de esa tarea, pero pronto resolvió negativamente esta posibilidad, y no las estimó como instrumento adecuado, porque—son palabras del informe—"para atacar los variados problemas de la investigación y trasladarla además a la práctica, existía el impedimento de su limitación histórica a las ramas científicas clásicas y del exclusivismo de esta república de las letras frente a la vida".

Ese defecto que Alemania divisó en la vida de las Academias en 1911, no podía aplicarse al moderno y posterior desarrollo de esta Real Academia, que se vincula y funde con los problemas actuales de la nación, con las exigencias y realidades sociales de cada día. Y este vivir fuerte y erguido de la Real Academia de Farmacia no es ilusión de míticos influjos, es simplemente el resultado natural de una actividad orientada y perseverante. Valiosos trabajos personales—que puedo más libremente elogiar por mi escasa o nula participación en ellos—son los impulsores fecundos de este curso floreciente y fructificante de la Academia.

Y éste es su más alto título. Porque, como señala don Juan Moneva en su *Gramática castellana* al tratar del verbo: "No cabe nombrar un sér sin que el sér exista en la realidad o en la inteligencia humana, que todo es existir; pero un sér que existe y no tiene actividad no puede ser objeto del lenguaje, porque el lenguaje es solamente la historia de la actividad de los seres. Contiene esto una gran enseñanza moral, impropia, al parecer, de una gramática, pero más importante que todas las enseñanzas de la Gramática. Esta enseñanza es: los seres solamente va-

len por su aptitud para entrar en actividad, y valen lo que valga esa actividad. La actividad de los seres es, pues, valor y mérito de ellos; y su único mérito, y su único valor. Por eso la palabra de acción aparece la más importante del lenguaje; no porque lo sea; la acción es accesoria al sér, no es el sér accesorio a la acción; pero el sér vale por sus acciones".

La Real Academia de Farmacia promueve la vida científica, en la que integra el legado constante de permanentes valores nacionales con el estímulo de nuevas adquisiciones y avances. Y como nadie da lo que no tiene, y conviene tomar las cosas desde sus causas, hay que mostrar el acierto actual de la Academia al llamar a su seno a quien reúne las calidades y el empuje de don Manuel Lora Tamayo.

¡Qué tarea tan sencilla y tan grata es la mía en esta ocasión! ¡Qué grato es el elogio justo! No son mis palabras cumplimiento de tradicional protocolo, pero tampoco son amable y ponderativa derivación de una honda amistad. De la frialdad de los expedientes brota el hecho de Lora estudioso: premio extraordinario en el Bachillerato, terminado en el Instituto "Cardenal Cisneros", y en la Licenciatura de Ciencias Químicas y en la de Farmacia (ambas de esta Universidad) y en el doctorado de Ciencias Químicas.

¿Será la aplicación paciente del muchacho, cuidada, desarrollada en clima propicio, pero quizá quebrada en el trasplante a las nobles y fuertes luchas académicas de las oposiciones? Una serie de oposiciones confirma y revalida su potencia estudiosa: hoy Lora está excedente en cargos a que llegó por oposición: farmacéutico de la Beneficencia Provincial de Sevilla, profesor químico de Aduanas, farmacéutico militar con el número uno.

Son muchos los que han cavilado sobre lo que es la Universidad y sobre lo que ha sido o deba ser. Y la reflexión edifica, pero la cavilación deprime. La reflexión levanta con solidez; la hiperreflexión corroe y anula. Es muy cómodo endosar a causas externas la falta de actividad propia. Pocas veces es ésta justificable, y mucho menos cuando una superior preocupación constructiva, en el terreno ideal y en el material, multiplica continuadamente las posibilidades del profesor. A toda visión teórica de la Universidad parece preferible la que brota espontáneamente de esta realidad: un hombre de trabajo y estudio ha alcanzado diferentes cargos; prácticamente puede decirse que ha podido ser lo que ha querido; ha tenido que elegir y optar y ha querido ser profesor de la Universidad. Eso es la Universidad y eso importa que sea: una fuerza de atracción de hombres como Lora. Y fué, por oposición, catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Sevilla, primero

en la Facultad de Medicina de Cádiz, y luego en la de Ciencias de Sevilla.

Deseó ser catedrático porque le había ido muy bien como estudiante, y vió en la cátedra al "estudiante vitalicio". Porque en este montón de cosas complicadas, diversas, limitadas, que es el mundo, hay salidas para todos los gustos, para seguir *la letra*, que *mata*, y *el espíritu*, que *vivifica;* hay, quizá cada vez menos, estudiantes por pasiva inscripción en la matrícula más que por *participación activa* del verbo estudiar, y hay también lo opuesto: el puro *participio de presente* de estudiar. Y como deseó estudiar, formar estudiantes, trabajar científicamente, y esto se puede hacer ante todo donde hay un espíritu en primer término, y unos medios en segundo lugar—medios que son casi siempre fruto y éxito de ese espíritu—, como deseó fundamentalmente ser profesor, actuar y trabajar como profesor, y ni la ciencia ni la aptitud escolar son monopolio de ciudad alguna, Lora trabajó gustosa y fecundamente en Sevilla, y vino a la cátedra de Madrid impulsado por su responsabilidad de profesor, no por agrado ambicioso o afectivo; porque el profesor—con todo el contenido profesional y vocacional de la palabra—no debía rehusar este aumento de sus posibilidades de trabajo, aunque en otros aspectos humanos separarse de Sevilla ofreciese costosas resistencias de desgarramiento.

Formar ideas claras en la mente de sus discípulos, destacar conceptos básicos e hincarlos profundamente para exponer junto a ellos los demás, dando a cada cual la categoría que le corresponde; éstas son las características principales de Lora como profesor. Una disciplina que se enseña así no es aluvión de nociones que, aprobadas en examen más o menos fácilmente, se olvidan sin dejar rastro. Es ciencia que se asimila y puede ser utilizada como instrumento de trabajo, base amplia y sólida sobre la que seguir edificando.

Junto a estas notas de claridad y precisión, otras: amenidad, justicia, interés por el alumno. Lora sabe hacer de la asignatura algo que interesa, gusta e incluso apasiona. Es el investigador que despierta en sus discípulos interés por la investigación. Es el profesor que sabe valorar a cada cual como merece. Y, por último, es también el farmacéutico que no pierde ocasión de relacionar con esta materia lo que explica en cada momento. Y así, hace de la Química algo que tiene un vivo interés de aplicación.

El docente robusto y apasionado, impulsor y dinámico, exigente consigo mismo, es muy probable que arraigue en la investigación. La docencia tiene un límite de perfección mucho más próximo que la investigación. La madurez docente

puede alcanzarse relativamente pronto, pero la personalidad investigadora se fragua en la convergencia de muchas sendas monográficas, en el anudamiento de muchos hilos sutiles. Hace falta una tensión continuada para no perder el hilo, para reanudarlo una y otra vez en una y otra dirección, hasta tejer una red costosa y propia.

Lora fué pensionado en el Instituto de Química Biológica de la Universidad de Estrasburgo, con el profesor Maurice Nicloux, estudiando "Química de sangre", y asistió a los cursos de Química Biológica del profesor Terroine, y de Química Biológica del profesor Vlés. Publicó a su vuelta "El anhídrido carbónico en la sangre: Influencia de la saturación a tensiones distintas de CO_2 en la determinación de la reserva alcalina", y un folleto sobre "Las tomas de sangre para determinaciones químicas", y en seguida "Contribución al estudio del azúcar sanguíneo: Un nuevo método de valoración", que constituyó la tesis de doctor en Farmacia.

Los "Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química", los de la Universidad Hispalense, la "Revista de la Real Academia de Ciencias", las "Actas de Congresos de la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias", refieren la ya larga serie de trabajos investigadores de Lora, perfil preciso de investigador agudo y concienzudo, original y riguroso.

La primera etapa de la producción científica de Lora es de carácter analítico, con especial aplicación biológica.

Después, conservando en algún tema de trabajo esta orientación biológica, adquiere, sin embargo, un franco sentido orgánico. Así, aparte de algunas publicaciones sobre temas aislados que tienen ya este carácter, destacan tres temas generales de investigación, servidos en publicaciones varias:

I. Contribución al estudio del azúcar sanguíneo.

II. Investigaciones sobre la fosfatasa ósea.

III. Síntesis diénica en la conjugación de un enlace olefínico con un núcleo aromático.

En el primero, haciendo uso del método cianométrico de valoración del azúcar sanguíneo, propuesto por él mismo, discute la interpretación que ha de darse a las diferencias analíticas observadas por otros investigadores cuando se emplean desproteinizantes distintos para la determinación de la glucemia. Esto le ha llevado a conclusiones sobre las alteraciones de soluciones diluídas de glucosa por la influencia de distintos factores, entre ellos débiles variaciones de pH, y a sentar conclusiones en contra de la supuesta existencia de determinados componentes glucídicos como acompañantes de la glucosa de la sangre.

Las investigaciones sobre fosfatasa ósea se dirigían a obtener preparados suficientemente puros para iniciar sobre ellos un estudio analítico directo, o indirectamente por la acción de inhibidores. Los primeros trabajos condujeron ya a un preparado de fosfatasa de mayor grado de actividad que los obtenidos hasta aquí. La técnica seguida para ello es citada en "Handbuch der Enzymologie", de Nord-Weidenhagen, y reproducida íntegramente, a continuación de la más conocida de Robinson, en "Die Methoden der Fermentforschung", de Bamann y Myrbäck.

Sin abandonar este camino analítico, se ha seguido asimismo el establecido por Langenbeck con la introducción de los "Modelos de fermentos", y, dentro de él, ya demuestran las publicaciones hechas, con el benzoilcarbinol y la anilida del ácido glicólico, como ejemplos, el valor del oxhidrilo alcohólico como grupo activo capaz de catalizar reacciones de transesterificación de ésteres fosfóricos. En un sentido que conduzca, por nuevos sustituyentes, a un grado alto de activación, y en el de relacionar estos resultados con los que ofrezcan las técnicas de análisis, se orientan actualmente sus investigaciones hacia un fin último de inquirir en la estructura química de la fosfatasa.

La *síntesis diénica*, aplicada a la conjugación de un enlace olefínico con un núcleo bencénico, sobre cuyo tema ha dado ya siete publicaciones, ha iniciado con simultaneidad de fecha a otros investigadores americanos, y con anterioridad a otros, ingleses y alemanes, que se ocupan ya del tema, la extensión de la condensación de Diels con dienos conjugados grasos a la conjugación grasoaromática antes dicha.

Este orden de investigación está dificultado por la fácil formación de heteropolímeros—que ya en algunos casos ha logrado eliminar o reducir con interesantes resultados—, ofrece difíciles problemas de estructura y presenta el interés de permitir la obtención en forma fácil de sistemas policíclicos condensados, así como plantea interesantes cuestiones teóricas sobre la influencia de los sustituyentes en la conjugación neutra del benceno.

El discurso leído constituye, como consecuencia de la experiencia del autor en la síntesis diénica, un examen crítico de los factores que se oponen al valor cuantitativo que pretende darse a esta condensación de Diels, como método general de análisis. El corrimiento del doble enlace, isomerizando sistemas poliénicos, que prueba ocurrir en algunos casos en las condiciones a que se opera, y la generalización que el recientemente estudiado fenómeno de la "adición sustituyente" da

ya a la adición del anhídrido maleico, justifican que se acoja con todo género de prevenciones el valor analítico de la condensación.

Durante el período del Movimiento Nacional, al constituirse en la zona sur la Junta Reguladora de Importación y Exportación del Ejército del Sur, primer organismo de este tipo que funcionó en España, fué encargado de dirigir la Sección de Productos Químicos y Farmacéuticos, e incorporando a su labor las posibilidades de trabajo que ofrecía el Laboratorio de Química Orgánica, a su cargo, estudió y publicó con fines inmediatos de aplicación, sobre los temas siguientes: "Estudios de decoloración de aceites por tierras españolas", "Los materiales curtientes de la zona sur", "El anetol en las esencias españolas", "Acerca de efedras españolas" y "El residuo insaponificable del aceite de hígado de atún".

Al constituirse el Consejo Superior de Investigaciones Científicas fué creada, bajo su dirección, una sección de Química Orgánica en la Universidad de Sevilla, desde la que desplegó sus dotes de trabajador firme, de organizador fecundo y aquella suave y penetrante capacidad formativa, que infiltra y propaga en los discípulos y colaboradores las cualidades propias. Y al llegar a Madrid, ha pasado a regir la Sección de Química Orgánica del Instituto "Alonso Barba", de Química. Sólo un curso lleva al frente de ella; no está muy lejano el día en que se podrá juzgar el volumen y la calidad de la labor realizada por esta Sección investigadora.

El investigador monográfico sabe ser conferenciante pulcro, a quien conocen, además de Sevilla, las Universidades de Barcelona, Zaragoza, Oviedo. No es de extrañar que sea no sólo académico de Medicina de Sevilla y correspondiente de Ciencias y Artes de Barcelona, sino además miembro de la Academia de Buenas Letras de Sevilla.

En Lora no se da el sospechoso antagonismo entre el investigador científico y técnico. La ciencia no vive de continuo en vitrina confinadora y aislante, pródiga, por otra parte, en olímpicas exhibiciones: la ciencia se aparta y aun recluye en concentración penetrante, y sale a la calle a hablar con naturalidad entre las gentes, a oír y enfocar sus problemas, necesidades y conveniencias, a integrarse en el servicio del bien común, de la prosperidad nacional, del progreso económico.

Junto al docente, al investigador, al técnico, está el organizador. Su labor en Sevilla durante nuestra guerra de liberación, sus discursos sobre la investigación técnica, su actividad en el Consejo Nacional de Educación—para el que fué designado por el señor Ministro de Educación Nacional cuando era catedrático de Sevilla—, principalmente en la reforma de los estudios de Química en la Universidad, su juicio y su acción certeros en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, como miembro del Consejo Ejecutivo y de la Comisión Permanente, y como secretario del Instituto "Alonso Barba", de Química—extendido por Madrid, Barcelona, Zaragoza, Sevilla, Valladolid, Santiago—y como secretario del Patronato "Juan de la Cierva", revelan esa mezcla de clarividencia y capacidad ejecutiva que constituye al hombre de gobierno. Ve los problemas y maneja las cuestiones con soltura y brillantez, pero al mismo tiempo, con rigor preciso.

No os he descubierto nada nuevo al tratar de mostraros estos aspectos de la personalidad de nuestro nuevo compañero, que muestran su espléndida aptitud para las tareas de la Real Academia de Farmacia. Pasamos los días y los años escudriñando cosas y seres que nos son externos e inferiores. Y es aleccionador considerar también alguna vez las tareas y actividades humanas. De ello se deduce, en este caso, no ya sólo el elogio del mérito, el valor de ejemplaridad de una vida, sino también otras conclusiones más amplias. Mientras muchas pequeñas cosas son escrupulosamente analizadas, tendemos tópicos de deleznables generalizaciones sobre las cualidades humanas. Mientras la individualización de los casos y de los seres despliega en las ciencias de la naturaleza, desde la Física a la Geobotánica, el rigor de los métodos estadísticos, tratamos a los más altos y ricos individuos, a los hombres—únicos individuos eternos que habitan esta tierra—con chabacanos y toscos enrases colectivos. Y asignamos a la riquísima diversidad humana, que forma el conjunto de ciudades o naciones, moldes y maneras de pobres objetos fabricados en serie. Y así, no alcanzamos a ver el individuo. Hoy ingresa en nuestra Academia un sevillano verdadero, con todo el jugo móvil de la agudeza y de la gracia, y con toda la precisión y solidez que no está monopolizada por superiores latitudes. Bajo las flexibles guirnaldas en flor, corre el soporte férreo y resistente. En la actividad del sér vivo, músculo y esqueleto se complementan. Sólo en la limitadísima utilización alimenticia del sér muerto se oponen carne y hueso. Lora, sevillano, es un español auténtico, que sirve auténticamente a España, sin exhibición, sin ruido: que un país vive y se engrandece con la convergencia de aportaciones serias y diáfanas que fluyen del trabajo diario, no con prurito de individualizar, y destacar, y resaltar, sino de integrarse, en callada confluencia, en la unidad del caudal patrio.

Pero hay algo más. Bien está el docente, y el investigador,

y el técnico, y el organizador; la conjugación de la amenidad con el rigor lógico; la mezcla de las sales atlánticas y mediterráneas. Por encima de esto anda la solidez de una fe sobrenatural, que hace del trabajo, deber; de la valoración, justicia; del trato humano, caridad; de la profesión, ofrenda; de la enseñanza y de la investigación, deseo y aspiración de la Verdad absoluta y eterna.

Que a veces la suma de pretendidas excelencias humanas acaba por endiosar a los hombres y los priva, de un golpe, de todo estimable valor, al hacerlos inaguantables. Pero un rayo de luz divina sazona las mismas cualidades humanas y llena la vida de esa amable naturalidad que es antecedente de la compenetración amistosa y efusiva en la que se cimientan sólidas empresas colectivas. Este gran amigo de todos nosotros que es Lora, por serlo multiplica su potencia impulsora y sus aptitudes constructivas. Por eso la Real Academia de Farmacia lo recibe, no sólo con satisfacción respetuosa y justa, sino además con afecto esperanzador y optimista.

Valor sociotrofológico de los prados naturales

[Estudio de algunos prados natu ales en la provincia de Madrid]

Por *Salvador Rivas Goday* y *Miguel Comenge Gerpe*

Una de las mayores dificultades que se plantean para el mantenimiento de los ganados en general, es el establecimiento y conservación de los prados. España, con su variado clima, ofrece gran diversidad en la naturaleza y aprovechamiento de sus prados naturales, lo que ocasiona elevada proporción de rebaños trashumantes; en mayo-junio, de los llanos a las serranías; en octubre, el retorno a los llanos y penillanuras de regiones más cálidas, con otoñadas prolongadas. Los prados naturales pueden y deben ser mejorados con la eliminación de las plantas perjudiciales o de escaso valor nutritivo, e introduciendo, de modo natural o por siembra, aquellas especies adecuadas al clima y suelo de las comarcas. No debe olvidarse la cohabitación sociológica de las asociaciones naturales, las etapas de sucesión, pues el éxito o el fracaso dependen de saber coordinar perfectamente todos estos factores; no pretendiendo imponer fitocinosis artificiales que pugnen con las naturales comarcales, al resultar sus dominantes peniclimácicas antagónicas de los factores climáticos, climatoedáficos o topográficos, de los naturales de las especies que se quieran implantar.

El estudio sistemáticosociológico, unido a las condiciones de habitat naturales, precederá al químicobromatológico, y después de numerosas determinaciones, en diferentes facies de asociación de los pastizales naturales, a la vista de las cifras trofológicas, de las asociaciones en conjunto, en grupos botánicotrofológicos, y aun aisladas, será el momento de dictaminar sobre su valor alimenticio; las asociaciones, sociaciones o synusias