

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Estudio estereoquímico de la reducción con
tetrahidruroaluminato de litio de 1-tolil-metil-
3finilpropanonas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Luz Quiroga Feijoo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

SECCION DE QUIMICAS



T1547
QUI

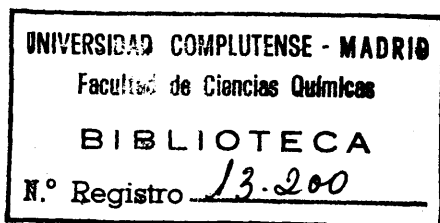
ESTUDIO ESTEREOQUIMICO DE LA REDUCCION
CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO
DE 1-TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANONAS

MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

MARIA LUZ QUIROGA FEJOO



Madrid, Septiembre de 1973

A Carlos Alvarez Ibarra, compa \tilde{n} ero.

El presente trabajo ha sido desarrollado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio, a quien deseo expresar mi más profundo agradecimiento.

También quiero agradecer a los Profs. Dr. D. Víctor Sánchez del Olmo Dr. D. Antonio García Martínez y Dr. D. Franco Fernández González, sus valiosos consejos en el desarrollo de este trabajo y, finalmente, mi sincero agradecimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por la Ayuda económica prestada para su realización.

I N D I C E

I. INTRODUCCION	17
PARTE I ESTUDIO ESTEREOQUIMICO DE LA REDUCCION CON TETRAHIDRURO ALUMINATO DE LITIO DE 1-TOLIL -2-METIL-3-FENILPROPANONAS.....	21
1. INTRODUCCION	23
2. SOBRE EL MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS <u>CI</u> CLICAS CON HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS.....	24
2.1. ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION.....	24
2.2. CINETICA DE LA REDUCCION CON HIDRUROS META- LICOS COMPLEJOS.....	27
2.3. INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DEL REACTIVO Y DEL DISOLVENTE.....	31
2.4. INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DEL SUSTRATO...	34
3. APROXIMACION CUANTITATIVA PARA UNA GEOMETRIA TE- TRAEDRICA TORSIONADA.....	37
3.1. APROXIMACION MECANISTICA POSTULADA.....	37
3.2. REACCIONES COMPETITIVAS BAJO CONTROL CINETI CO.....	37
3.3. DISCUSION DE RESULTADOS	39
3.3.1. Separación de las contribuciones ener géticas que afectan los estados de transición.....	39
3.3.2. Evaluación de las interacciones esté ricas y torsionales.....	40
3.3.3. Proceso de datos.....	41
3.4. EVIDENCIA SOBRE UNA GEOMETRIA TETRAEDRICA TORSIONADA.....	45
4. LA INDUCCION ASIMETRICA EN REACCIONES DE ADICION A COMPUESTOS CARBONILICOS ACICLICOS.....	46

4.1. GENERALIDADES	46
4.2. MODELOS Y TRATAMIENTOS PROPUESTOS	47
4.2.1. Regla de Cram y modelo de Conforth.	47
4.2.2. El modelo de Karabatsos.....	50
4.2.3. El modelo de García Martínez y Pérez-Ossorio	54
4.2.4. Modelo de Felkin.....	56
4.2.5. El modelo de Fernández-González y Pérez-Ossorio.....	59
4.2.6. Comentarios que se ofrecen a la <u>con</u> sideración de los modelos anterio- res.....	61
4.2.7. Mecanismo aceptado por nosotros....	63
4.3. TRATAMIENTOS CUANTITATIVOS DEL PROBLEMA...	65
4.3.1. Modelo estructural estereoquímico de Ugi.....	65
4.3.2. El principio de Curtin-Hammett.....	68
4.3.3. Generalización del principio de Cur- tin-Hammett.....	69
5. TRATAMIENTO MATEMATICO GENERALIZADO PARA EL ANA- LISIS DEL ESTADO DE TRANSICIÓN EN LA REDUCCION CON LiAlH_4 DE ALQUIL-ARILCETONAS.....	72
5.1. EL METODO.....	72
5.2. ANTECEDENTES DEL METODO EN LA PREDICCIÓN DE RESULTADOS.....	72
6. ANALISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSICION TIPO TE- TRAEDRICO Y TRIGONAL EN LA REDUCCION DE ALQUIL ARILCETONAS CON LiAlH_4	74
6.1. EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS ESTADOS DE TRANSICION CONSIDERADOS.....	74

6.1.1. Interacciones preexistentes en los con- fórmers del compuesto carbonílico ini- cial que se conservan total o parcial- mente en el estado de transición	74
6.1.1.1. Interacciones debidas al eclipsamien- to del oxígeno carbonílico.....	74
6.1.1.2. Interacciones del tipo "1,3 paralelas" del grupo A_r-R^2 y el resto alifático.	76
6.1.1.3. Interacciones del tipo "1,2 sesgadas" entre el grupo A_r-R^2 y los sustituyen- tes del grupo "alfa", y aquellas del mismo tipo existentes en el resto ali- fático	77
6.1.2. Interacciones de nueva formación.....	78
6.1.2.1. Interacciones debidas a la aproxima- ción del hidruro.....	78
6.1.2.2. Interacciones debidas a la modifica- ción del oxígeno coordinado con los grupos flanqueantes.....	80
6.2. DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION TIPO TETRAEDRICO EN LA REDUCCION DE 1-TOLIL-2-ME- TIL-3-FENILPROPANONAS CON $LiAlH_4(Et_2O)$	83
6.3. COMPUTO DE LAS ENERGIAS DE INTERACCION (Kcal/ mol) QUE INESTABILIZAN DIFERENCIALMENTE LOS ESTADOS DE TRANSICION "TIPO TETRAEDRICO" EN LA REACCION $Ph-CH_2-CHMe-CO-Ar(p-Me)$	85
6.4. APLICACION DEL PRINCIPIO DE CURTIN-HAMMETT GENERALIZADO PARA EVALUAR LA ESTEREOSELECTI- VIDAD EN LA REDUCCION DE 1-p-TOLIL-2-METIL-3 -FENILPROPANONA CON $LiAlH_4(Et_2O)$ A 35°C.....	85
6.5. COMPARACION GLOBAL DE LOS RESULTADOS CALCULA- DOS Y EXPERIMENTALES EN LA REDUCCION A 35°C. DE ALQUIL-ARILCETONAS CON $LiAlH_4$	88
7. COMENTARIO FINAL ACERCA DE LA UTILIDAD DEL PRINCI- PIO DE CURTIN-HAMMETT GENERALIZADO.....	89

BIBLIOGRAFIA.....	91
PARTE II. ANALISIS CONFORMACIONAL Y ASIGNACION DE CONFIGURACIONES A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1-ORTO-, 1-META- Y 1-PARATOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANOL-1.....	97
1. INTRODUCCION.....	99
2. ANALISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO DE ERITRO Y TREQ-1-ORTO-, 1-META- y 1-PARA_TOLIL-2-METIL-3-FENIL-PROPANOL-1.....	101
2.1. FORMULACION DE LOS CONFORMEROS DE PARTIDA..	101
2.2. ASPECTOS PREVIOS AL CALCULO DE LAS POBLACIONES CONFORMACIONALES.....	105
2.3. ESTIMACION DE LAS ENERGIAS DE INTERACCION ENTRE ATOMOS O GRUPOS NO ENLAZADOS.....	106
2.3.1. Valor de las interacciones "1,3 para lelas" presentes en los conformeros de partida.....	106
2.3.2. Estimación de la energía conformacional del grupo "tolilo".....	108
2.4. COMPUTO DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS CONFORMEROS DEL ERITRO Y TREQ -1-PARATOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANOL-1	122
2.5. COMPUTO DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS CONFORMEROS ERITRO Y TREQ -1-METATOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANOL-1.....	123
2.6. COMPUTO DE LAS INTERACCIONES ESTERICAS QUE INESTABILIZAN LOS CONFORMEROS DEL ERITRO Y TREQ-1-ORTO-TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANOL-1	124
2.7. CALCULO DE LAS POBLACIONES CONFORMACIONALES	125
2.8. CONCLUSIONES.....	128

3. RELACIONES ENTRE POBLACIONES CONFORMACIONALES Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN.....	129
3.1. MAGNITUDES ESPECTROSCOPICAS DIFERENCIALES OBSERVADAS	130
3.2. ESTUDIO DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES	131
3.3. ESTUDIO DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ..	139
BIBLIOGRAFIA.....	145

PARTE III. SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREQ DE 1-ORTO-, 1-META- y 1-PARA-TOLIL-2-METIL-3-FENIL-PROPANOL-1.....	147
---	-----

1. SINTESIS.....	149
1.1. METODOS DE SINTESIS.....	149
1.1.1. Condensación de cloruros de ácido con reactivos de Grignard.....	149
1.1.2. α -alquilación de cetonas.....	151
1.1.3. α -alquilación de compuestos carbonílicos "vía enaminas".....	152
1.1.4. Reacción de Grignard con nitrilos..	155
1.2. ELECCION DEL METODO DE SINTESIS.....	157
1.3. PREPARACION DE ORTO-, META- y PARA-TOLUNITRILLO.....	158
1.3.1. Preparación de o-tolunitrilo.....	158
1.3.2. Preparación de m-tolunitrilo.....	160
1.3.3. Preparación de p-tolunitrilo.....	160
1.4. PREPARACION DE ORTO-, META- y PARA-METIL-PROPIOFENONA.....	161
1.4.1. Preparación de o-metilpropiofenona.	161
1.4.2. Preparación de m-metilpropiofenona.	163

1.4.3.	Preparación de p-metilpropiofenona	164
1.4.4.	Preparación de p-metilpropiofenona por reacción de Friedel y Crafts..	164
1.5.	PREPARACION DE 1-ORTO-, 1-META- Y 1-PARA- TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANONA.....	166
1.5.1.	Preparación de 1-o-tolil-2-metil-3 -fenilpropanona.....	166
1.5.2.	Preparación de 1-m-tolil-2-metil-3 -fenilpropanona.....	171
1.5.3.	Preparación de 1-p-tolil-2-metil-3 -fenilpropanona.....	175
1.6.	LA REDUCCION CON TETRAHIDRURO ALUMINATO DE LITIO DE 1-ORTO-, 1-META- Y 1-PARA-TOLIL- 2-METIL-3-FENILPROPANONA.....	179
1.6.1.	Preparación de los diastereómeros <i>eritro</i> y <i>treo</i> -1-o-tolil-2-metil-3- fenilpropanol-1.....	179
1.6.2.	Preparación de los diastereómeros <i>eritro</i> y <i>treo</i> -1-m-tolil-2-metil-3- fenilpropanol-1.....	180
1.6.3.	Preparación de los diastereómeros <i>eritro</i> y <i>treo</i> -1-p-tolil-2-metil-3- fenilpropanol-1.....	180
2.	SEPARACION.....	181
2.1.	CRISTALIZACION FRACCIONADA.....	184
2.1.1.	Aislamiento del carbinol "alfa" de 1-orto- y 1-meta-tolil-2-metil-3- fenilpropanol-1.....	184
2.1.2.	Resolución parcial de mezclas de ftalatos ácidos de carbinoles dias- tereómeros.....	187
2.2.	RESOLUCION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASSTEREOMEROS POR CROMATOGRAFIA EN COLUM- NA SECA.....	190

2.2.1. Separación de la mezcla ("alfa" + "beta")-1-orto-tolil-2-metil-3-fenil-propanol-1.....	191
2.2.2. Ensayos de resolución de la mezcla ("alfa" + "beta")-1-para-tolil-2-metil-3-fenil-propanol-1.....	195
2.3. ENSAYOS DE RESOLUCION.DE LAS MEZCLAS DE CARBINOS DIASTEREOMEROS POR CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO.....	198
3. VALORACION.....	199
3.1. ELECCION DEL PROCEDIMIENTO.....	199
3.2. DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS..	200
BIBLIOGRAFIA.....	202
RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	205
COLECCION DE ESPECTROS.....	209

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

El fenómeno de la inducción asimétrica ocupa desde hace varias décadas una gran extensión de trabajos. El capítulo más importante corresponde a la reducción con hidruros metálicos complejos de compuestos carbonílicos y a las reacciones de adición de estos sustratos con organometálicos.

La abundancia de resultados y su incidencia en correlaciones empíricas no suficientemente generalizables, decidieron abordar una serie de investigaciones sistemáticas con objeto de profundizar en las causas lógicas del fenómeno y su resultado.

Así, y de forma paralela, se inicia en nuestro Departamento el estudio de las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio de alquil-arilcetonas, tipo $R^1CHMe-CO-Ar-R^2$ y de la adición de reactivos de Grignard a aldehidos alifáticos quirales, conducentes a las mismas parejas de carbinoles diastereómeros *eritro* y *treo* que el proceso anterior.

Nuestro trabajo forma parte de este plan general y está centrado en el estudio mecanístico del proceso de reducción de 1-tolil-2-Me-3-Ph-propanonas.

La primera parte de la memoria ocupa una revisión bibliográfica crítica de la reducción con hidruros metálicos complejos de cetonas cíclicas, que nos introduce al tema de la inducción asimétrica con unas premisas geométricas perfectamente generalizables a los sustratos de reacción objeto de este trabajo.

En este lugar hemos descrito el tratamiento matemático y desarrollado el método que permite calcular la estereose-

lectividad de las reacciones referidas. La validez del modo físico de partida queda así remitido a la concurrencia de los cálculos.

Por su contenido, el título de esta primera parte es el mismo que el de la memoria, pues hemos pensado que tal denominación es la que mejor conviene al conjunto.

En la *segunda parte* se desarrollan las correlaciones estructurales y espectroscópicas de RMN, de los carbinos diastereómeros *eritro* y *treo*-1-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1, con objeto de deducir su correcta asignación.

La *tercera parte* contiene el trabajo experimental que se complementa con la descripción espectroscópica de los productos obtenidos. Ha sido dividida en tres apartados que corresponden a la *síntesis* de los carbinos, su *separación* y *valoración* de las mezclas.

P A R T E I

ESTUDIO ESTEREOQUIMICO DE LA REDUCCION CON
TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE 1-TOLIL-
2-METIL-3-FENILPROPANONAS

1. INTRODUCCION

Dentro de las reacciones calificadas de "adición nucleófila al grupo carbonilo", tienen especial importancia las reducciones con hidruros metálicos complejos como tetrahidruro aluminato de litio y tetrahidruro borato de sodio.

En el caso de que el sustrato carbonílico presente un centro quiral, hay pruebas que demuestran la preferencia para el ataque del reactivo por una de las "caras" del grupo funcional. Ello determina la aparición de compuestos carbonílicos diastereómeros, en una proporción que viene condicionada por el curso estereoquímico del proceso.

A este tipo de reacciones se las denomina de "inducción asimétrica" y han sido ampliamente estudiadas dentro del contexto general de las "síntesis asimétricas".

Nuestro interés teórico se ha centrado en el análisis de los factores que determinan la cinética y estereoquímica de estas reacciones.

A lo largo de la extensa bibliografía existente ha sido estudiada sistemáticamente la influencia de la naturaleza del sustrato, naturaleza del reactivo y disolvente, sobre la cinética y estereoquímica de estos procesos.

En primer lugar y en consecuencia con este análisis, hemos interpretado una aproximación mecanística para la serie de ciclohexanonas diferentemente impedidas y referido la validez de este modelo físico, al tratamiento cuantitativo de datos bibliográficos existentes para esos sustratos.

Una vez postulado "nuestro mecanismo" para la reducción de ciclohexanonas con hidruros metálicos complejos, hemos generalizado su aplicación a las 1-TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANONAS, serie de cetonas alifáticas α -asimétricas sintetizada por nosotros.

Con objeto de comprobar, tanto la flexibilidad del modelo, como su seguridad en la predicción de resultados, hemos ampliado su aplicación a otros casos que, junto con aquellos resueltos experimentalmente por nosotros, completan la serie RMeHC-CO-Ar.

Al lado de este objetivo, se ha expuesto una amplia documentación bibliográfica, por orden cronológico de aparición, de los ensayos publicados sobre el tema de "inducción asimétrica" en compuestos acíclicos, expresando las consideraciones que cada modelo ofrece para la interpretación de los resultados estereoquímicos.

2. SOBRE EL MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS CICLICAS CON HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS

2.1. Estereoquímica de la reducción

La primera generalización acerca de los resultados observados en la reducción de compuestos carbonílicos por hidruros metálicos complejos, aparece en 1953 y es debida a Barton (1):

"La reducción con NaBH_4 y LiAlH_4 de diferentes derivados de la ciclohexanona proporciona, en general, el epímero ecuatorial si el grupo carbonilo no está impedido y el epímero axial si se trata de ciclohexanonas con algún grado de

impedimento estérico".

Dentro de los límites de que es difícil saber cuando se considera impedida o no impedida una cetona, esta correlación empírica es generalmente válida y ya en 1956 aparecen los primeros intentos para su racionalización.

Dauben y col. (2) introducen dos conceptos denominados "control de aproximación estérica" y "control de desarrollo de productos", cuya aplicación a cetonas impedidas y no impedidas respectivamente, supone una explicación de la correlación empírica de Barton.

El "control de aproximación estérica" infiere estados de transición similares al sustrato -geometría trigonal- siendo las diferencias energéticas debidas a la aproximación del reactivo por uno y otro costado de ataque, el factor que determina el resultado estereoquímico en la reducción de cetonas impedidas.

Frente al "control de aproximación estérica", las cetonas no impedidas pueden observar la máxima diferenciación energética en la evolución del complejo de transición hasta la formación de productos. Esto sugiere un estado de transición tetraédrico, mayormente parecido a los productos, lo que constituye la idea central del concepto "control de formación de productos".

Dado que es poco probable, en principio, que reducciones de compuestos carbonílicos cíclicos, con diferente grado de impedimento estérico, puedan llevarse a cabo por mecanismos diferentes, ambos conceptos han sufrido en su utilización abundantes críticas.

Posteriormente al desarrollo de estas ideas y fruto de su revisión, Wheeler y col. (3) (4) proponen una nueva explicación para la correlación de Barton, basada en la naturaleza del reactivo.

La utilización de LiBH_4 frente a LiAlH_4 proporciona un mayor rendimiento de epímero axial. Los autores fundamentan este resultado en las diferencias de carácter covalente de los enlaces $\text{B} \leftarrow \text{O}$ y $\text{Al} \leftarrow \text{O}$; por ser mayor la constante de fuerza del primero, la transferencia del hidruro desde el alcóxido inicialmente formado -back coordination (5)- conduce a ese estado de transición un mayor requerimiento estérico que al de su homólogo.

Más recientemente, Chérest y Felkin (6) (7) han postulado que el estado de transición para este tipo de reacciones es inequívocamente similar al estado inicial -"reactant like"- y que la base energética que diferencia los estados de transición conducentes a los epímeros axial y ecuatorial es debida a la torsión creada en enlaces incipientes (fig. 1).

Estos autores interpretan la estereoselectividad observada, como resultado de la competencia entre dos magnitudes: la torsión (γ), asociada al estado de transición A^\ddagger , que da lugar al epímero axial y a la tensión estérica (ρ), implicada en el estado de transición E^\ddagger que proporciona el carbinol ecuatorial.

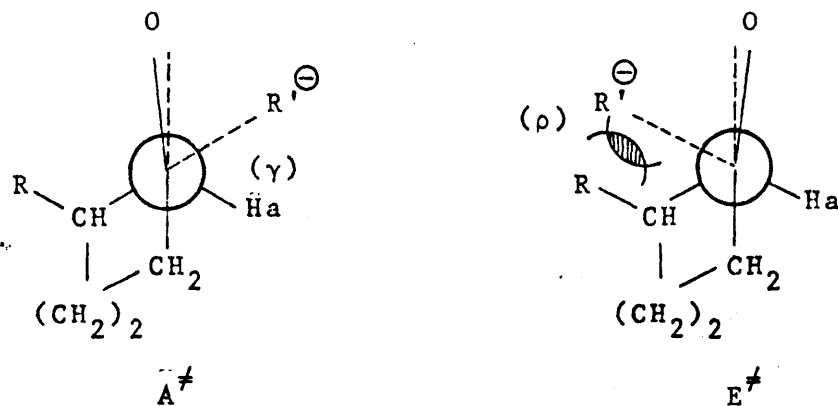


Figura 1

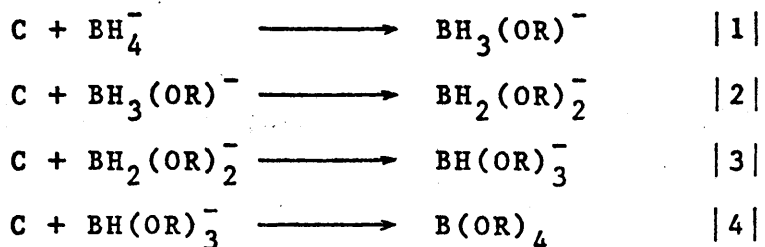
Esta última explicación parece ser el argumento más elaborado en el camino de la elucidación mecanística de estas reacciones.

2.2. Cinética de la reducción con hidruros metálicos complejos

Desde los trabajos de Garrett y Lyttle (8) sobre la cinética de la reducción de 20-ceto-11- α -3,20-diona con NaBH_4 se han llevado a cabo numerosos estudios cinéticos.

Los trabajos más extensos en este área corresponden a Brown y col. (9 - 14) aunque son muchos los autores que han aportado resultados cinéticos en los campos específicos de cetonas esteroídicas (15), arilcetonas (16) (17) (18) y cetonas alifáticas (19).

Los datos que se refieren a ciclohexanonas alquil-sustituidas que nos parecen más fiables, son los recogidos de Bruce Rickborn y col. (20). Los autores hacen un extenso estudio cinético relativo a esos sustratos y contrastan los resultados obtenidos por el método potenciométrico de valoración (Nitrato de plata-Etilendiamina), con aquellos deducidos del análisis cromatográfico en fase gaseosa sobre desaparición de cetona. La concordancia de datos es manifiesta y ello sirve para avalar en términos cuantitativos el siguiente mecanismo:



A través de esta secuencia de reacciones explican:

- a) El orden experimental de reacción que es unidad en sustrato y reactivo, de acuerdo

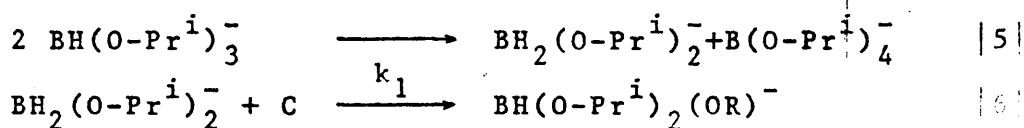
con los datos.

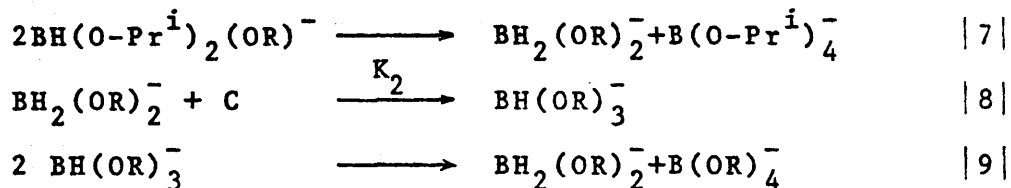
- b) La existencia de especies reactivas con diferente grado de estereoselectividad, que ha sido puesta de manifiesto al observar la variación de la relación de diastereómeros frente al porcentaje de conversión de cetona. El aumento progresivo de carbinol axial (más inestable) a lo largo de la reacción, para cetonas diferentemente impedidas, fundamenta la hipótesis de que las especies reactivas que van apareciendo con el tiempo presentan mayor requerimiento estérico que el borohidruro inicial.

El descubrimiento de estos hechos motivó serios intentos de determinaciones cinéticas, utilizando alcoxiborohidruros. La preparación de estas especies sólo tuvo éxito en el caso del triisopropoxiborohidruro. Con este reactivo, a 0°C y utilizando como disolvente alcohol isopropílico, se siguió la cinética de reducción de 3,3,5-trimetilciclohexanona.

También aquí se analizaron las relaciones de productos a distintas conversiones, observándose una mayor estereoselectividad de las especies reactivas intermedias frente al triisopropóxido original.

En consecuencia se propuso el siguiente esquema cinético, en el que las etapas |5|, |7| y |9| de desproporción de trialcoxiborohidruros, ensamblan el proceso mismo de reducción que consta de dos etapas de diferente velocidad, |6| y |8|. La primera de ellas es rápida y la segunda, más lenta, involucra una mayor estereoselectividad.





Muy recientemente Wigfield y Phelps (21) han aportado datos cinéticos en la reducción de cetonas diferentemente sustituidas con NaBH_4 y NaBD_4 (Tabla I).

TABLA I

Constantes específicas de velocidad para la reducción de cetonas con NaBH_4 y NaBD_4 en propanol-2 a 25°C

C E T O N A	Ctes.de velocidad ($\times 10^4$) ($1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{seg}^{-1}$)		
	k_H	k_D	k_H/k_D
Ciclohexanona	765±31	1290±41	0.59
Colestan-3-ona	456±4	590±10	0,77
3-Metilciclohexanona	605±12	939±34	0,64
2-Metilciclohexanona	149±3	198±7	0,75
3,3,5-Trimetilciclohexanona	21,8±0,4	31,5±1,6	0,69
3,3,5,5-Tetrametilciclohexanona	1,92±0,21	2,72±0,15	0,71

El efecto isotópico cinético es de débil aceleración y se acusa mayormente en cetonas menos impedidas.

Nosotros pensamos que el grado de labilidad del enlace $(\text{D})\text{H}-\text{AlH}_3(\text{D}_3)$ en los estados de transición correspondientes es pequeño, bien porque el $\text{H}^- (\text{D}^-)$ se encuentre muy coordinado al resto reactivo -entidad reductora $(\text{D})\text{H}-\text{AlH}_3(\text{D}_3)$ - o bien porque su ruptura se haya dado casi por completo. Ambas situaciones justificarían el débil efecto isotópico que

se observa.

Comparativamente, los datos cinéticos con tetrahidru-roaluminato de litio son escasos. La razón hay que buscarla en la gran labilidad del enlace H-AlH_3^- . Esta especie reactiva es más nucleófila que su homóloga H-BH_3^- y la elevada velocidad de las reacciones en que interviene, confiere un elevado límite de imprecisión a las mediciones cinéticas.

Recientemente, Eliel y col. (22) han puesto de manifiesto que, en reacciones competitivas de varias cetonas alquil sustituidas con LiAlH_4 , el grupo activo es el AlH_4^- pues existe una más rápida desproporción de los alcóxidos intermedios para regenerar la especie original, que en el caso de los alcóxidos de borohidru-ro.

En definitiva, los datos cinéticos nos dicen que la reacción es de orden uno en sustrato y reactivo y, si remitimos la posibilidad de coordinación del oxígeno con el metal, a interpretaciones posteriores y de otra índole (ver 4.2.6), podemos avanzar el siguiente estado de transición de cuatro centros (fig. 2)



Figura 2

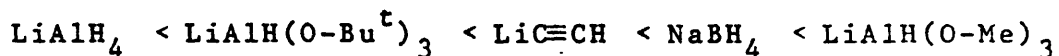
donde el grado de ruptura del enlace H-M queda alternativa-mente clasificado entre "muy labilizado" (I) o muy "poco labilizado" (II) de acuerdo con la interpretación que hemos elaborado a partir de los datos isotópicos.

2.3. Influencia de la naturaleza del reactivo y del disolvente

La influencia del disolvente está íntimamente relacionada con el tamaño efectivo de la especie atacante y con la distribución conformacional del sustrato.

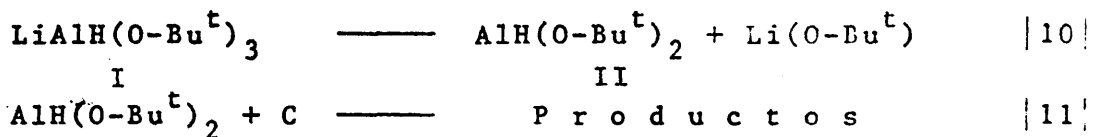
Es sabido que la selectividad de un hidruro metálico complejo depende grandemente de su volumen estérico (23) y, en este sentido, se observa un mayor porcentaje del isómero procedente del ataque ecuatorial -isómero axial- cuanto mayor es el tamaño del reactivo atacante.

A la vista de los resultados estereoquímicos observados con diferentes reactivos en condiciones de reacción comparables, se ha establecido el siguiente orden de tamaño efectivo (24):



En una primera aproximación, extraña observar que el orden no se corresponde con el tamaño aparente de las especies. Es significativo, sobre todo, que al $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Me})_3$ le corresponda una mayor estereoselectividad que a su homólogo $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Bu}^t)_3$, en todos los sustratos reducidos (25) (26).

En principio este hecho fue atribuido a un cambio mecanístico (27), admitiendo que ocurre una disociación de la especie inicial con la participación de una nueva especie reactiva:



Pero esta hipótesis es incompatible con los estudios verificados por IR del equilibrio |10| que demuestran que

|II| solo está presente en un 1%.

Una explicación debidamente confirmada por la experiencia fue verificada por Ashby y Col. (28), evaluando la diferente estereoselectividad de $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Bu}^t)_3$ y $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Me})_3$ en función de su concentración en tetrahidrofurano (THF), para la reducción de 2-Me-ciclohexanona. Los resultados tabulados en |II| muestran una sensible variación de la estereoselectividad con la concentración, cuando se utiliza $\text{LiAl}(\text{O}-\text{Me})_3$ y una inapreciable variación para la especie $\text{LiAl}(\text{O}-\text{Bu}^t)_3$:

TABLA II
Estereoselectividad observada en la reducción
de 2-Me-ciclohexanona en THF.

Concentración Molar	% Isómero más estable	
	$\text{LiAl}(\text{O}-\text{Bu}^t)_3\text{H}$	$\text{LiAl}(\text{O}-\text{Me})_3\text{H}$
0,01	23	28
0,10	25	61
0,30	25	62
0,50	26	63

Esto está de acuerdo con los datos presentados por los autores sobre el grado de asociación de ambos reactivos en función de su concentración en THF, que resulta ser creciente para el $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Me})_3$ mientras el $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{Bu}^t)_3$ viene a ser monomérico en el mismo intervalo de concentraciones.

Estos efectos de asociación del reactivo en función del disolvente y de su concentración, ponen de manifiesto

la importancia del medio en el estudio mecanístico de estas reacciones.

Así, se ha observado (29) que en la reducción de tropinona con LiAlH_4 en éter etílico y THF, apenas hay cambios de la relación estereoquímica; no obstante, sí se observa variación en la estereoselectividad cuando se utiliza NaBH_4 .

Según los resultados obtenidos por los autores, el tamaño del BH_4^- en agua, THF e isopropanol es similar, pero si el medio es metanol-agua, se observa un gran incremento en la estereoselectividad de la reacción a medida que se aumenta el porcentaje de metanol. Esto fue interpretado por los autores admitiendo la formación intermedia de metoxihidruros, cuyo tamaño efectivo es superior al del anión BH_4^- .

Nosotros interpretamos la influencia del disolvente en la estereoselectividad de un determinado proceso de reducción, como sigue:

Una variación de la estereoselectividad hacia el "producto de control estérico", sugeriría un aumento en el volumen efectivo de la especie atacante, pero tal causa sólo puede ser promovida por coordinación del metal con moléculas de disolvente. Esto es posible siempre que en el estado de transición el átomo metálico se encuentre con algún orbital "disponible", es decir, si la transferencia de un hidruro ha tenido lugar en extensión considerable.

Al ser insensible la estereoselectividad de estas reacciones a la variación del disolvente, sobre todo en lo que respecta al LiAlH_4 , puede pensarse que aquella situación no llega a producirse, bien porque el hidruro esté muy coordinado al resto reactivo, o bien, si no es así, porque compita ventajosamente la propia coordinación del oxígeno carbonílico por el átomo metálico.

Estas conclusiones son coincidentes con las extraídas en 2,2 y nos confirman en el estado de transición que detallamos allí (Fig. 2).

2.4. Influencia de la naturaleza del sustrato

Quizás uno de los factores mejor estudiados, desde el punto de vista de su influencia en la estereoselectividad de las reducciones, sea la naturaleza del sustrato.

En 2.1 nos hemos referido a la regla de Barton (1) y a los conceptos de "control de aproximación estérica" y "control de desarrollo de productos", enunciados por Dauben y col. (2).

Uno y otro han sido utilizados profusamente para explicar los resultados estereoquímicos observados en la reducción de cetonas cíclicas con diferente grado de impedimento estérico.

Combe y Hembest (30) interpretan la estereoselectividad de la reducción con NaBH_4 de 4-clorociclohexanona, a través de un estado de transición parecido a productos, es decir, con un grado de hibridación tetraédrica avanzado que es la geometría inherente al concepto "desarrollo de productos".

Otros autores, sin embargo, basan la interpretación de sus resultados postulando estados de transición parecidos a reactivos, es decir, aproximaciones geométricas de hibridación trigonal (31) (32) (33).

Nosotros pensamos que la aceptación de una u otra aproximación es enteramente válida, ya que son muchos los factores que pueden modificar, por idéntico mecanismo, la geometría del estado de transición (Obsérvese, por ejem-

plo, que la variación de la estereoselectividad depende, además de los factores disolvente y reactivo, de la naturaleza del sustrato -Tabla III-).

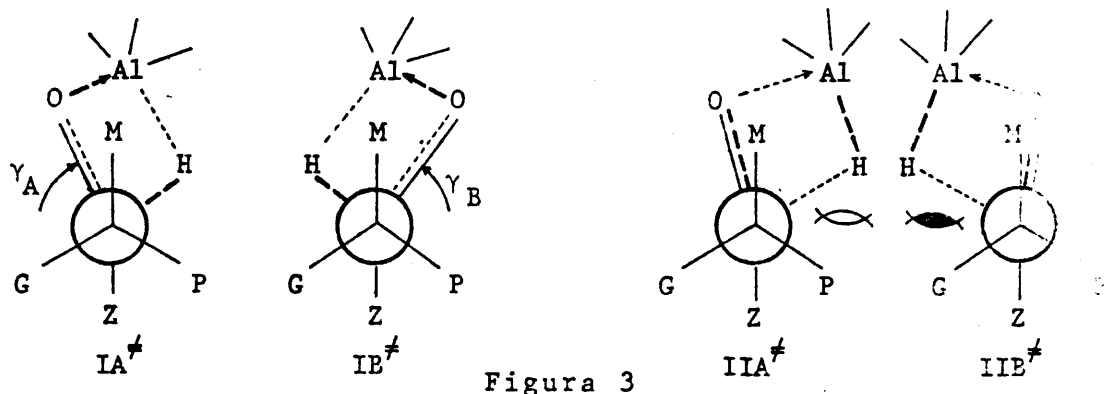
TABLA III

Influencias que condicionan la estereoselectividad en la reducción de alquil-ciclohexanonas

Nº	C e t o n a	Reac tivo	Disol- vente	% trans (ecuatorial)	% cis (axial)	Ref.
1	4-Bu ^t -ciclohexanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	92	8	(34)
2	4-Bu ^t -ciclohexanona	LiAlH ₄	THF	92	8	(35)
3	4-Bu ^t -ciclohexanona	NaBH ₄	MeOH	80	20	(35)
4	2-Me-ciclohexanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	69-82	31-18	(36)
5	2-Me-ciclohexanona	LiAlH ₄	THF	76	24	(36)
6	2-Me-ciclohexanona	NaBH ₄	MeOH-H ₂ O	69	31	(36)
7	2-Pr ⁱ -ciclohexanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	62	38	(37)
8	2-Bu ^t -ciclohexanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	50	50	(37)
9	3,3,5-tri-Me-ciclohexanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	49	51	(38)

Las conclusiones extraídas por nosotros de los datos cinéticos y de la influencia del disolvente y naturaleza del reactivo sobre la estereoselectividad, nos han conducido a aproximaciones mecanísticas que son las representa

das en la fig. 3*:



No existen datos que permitan excluir uno de ellos y, sin embargo, si existen motivos para interpretar los resultados estereoquímicos de diferentes sustratos, utilizando uno y otro.

Así, un aumento de la estereoselectividad a favor del carbinol más inestable (A) -cetonas muy impedidas (ver Tabla III)- debe decidirse por un estado de transición próximo al II (fig. 3) ya que en él, la interacción diferencial más importante es la de la entidad reactiva H-AlH₃ con los sustituyentes P y G y ésta es mínima en IIA*.

Por el contrario, una estereoselectividad grande, a favor del carbinol más estable (B) -cetonas poco impedidas (ver Tabla III)- nos permite aproximarnos mayormente al estado de transición representado por I (fig. 3) en el cual la interacción más importante es la de torsión del enlace "C-O" coordinado ($\gamma_B < \gamma_A$).

Por todo ello, nosotros aceptamos las dos soluciones alternativas presentadas por Dauben y col (2); no obstante, cabe pensar de la movilidad conformacional de las ceto

* El simbolismo empleado en la notación de los sustituyentes, hace referencia al tamaño gradual de los mismos (Grande, Mediano y Pequeño) y es un avance del que utilizaremos en la formulación de sustratos acíclicos (ver 4.1). Para el caso de las cetonas cíclicas, el costado (M;P) representa el del ataque ecuatorial, significando el (M;G) el costado para el ataque axial.

nas que puedan ser objeto de discusión -cíclicas y acíclicas- que sus correspondientes estados de transición cubran sin solución de continuidad, el amplio espectro de aproximación que ofrecen las dos soluciones extremas planteadas.

3. APROXIMACION CUANTITATIVA PARA UNA GEOMETRIA TETRAEDRICA TORSIONADA.

3.1. Aproximación mecanística postulada

Dado que la estereoselectividad de la reducción con LiAlH_4 (Et_2O) de ciclohexanonas α -sustituidas, se inclina a favor del carbinol más estable -"control de desarrollo de productos" (ver Tabla III)- y, entendiendo que I y II (fig. 3) son situaciones extremas de una serie de geometrías intermedias, como hemos previsto en 2.4, un tratamiento semicuantitativo de estos datos a partir de una "aproximación tetraédrica", nos permitiría situar los estados de transición correspondientes según su torsión relativa, en el entorno I del espectro (fig. 4):

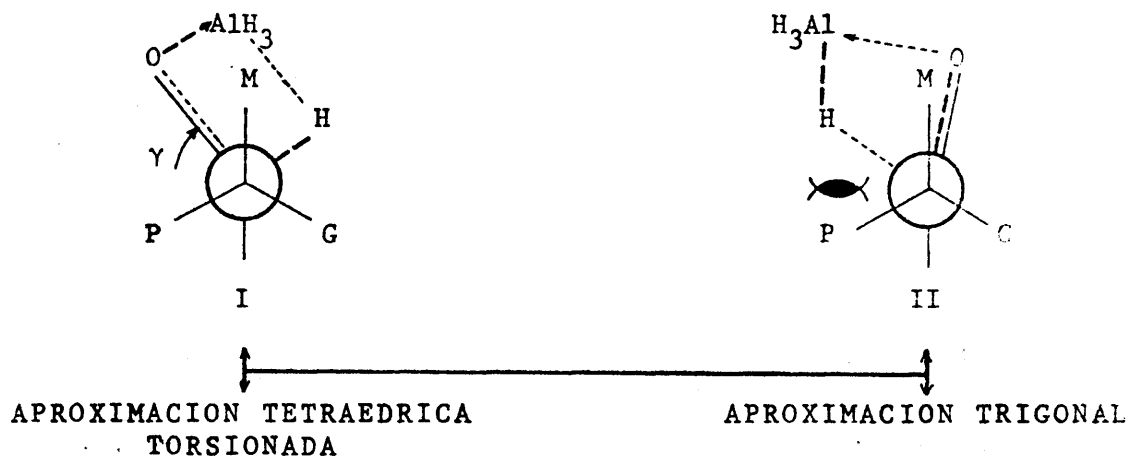


Figura 4

3.2. Reacciones competitivas bajo control cinético

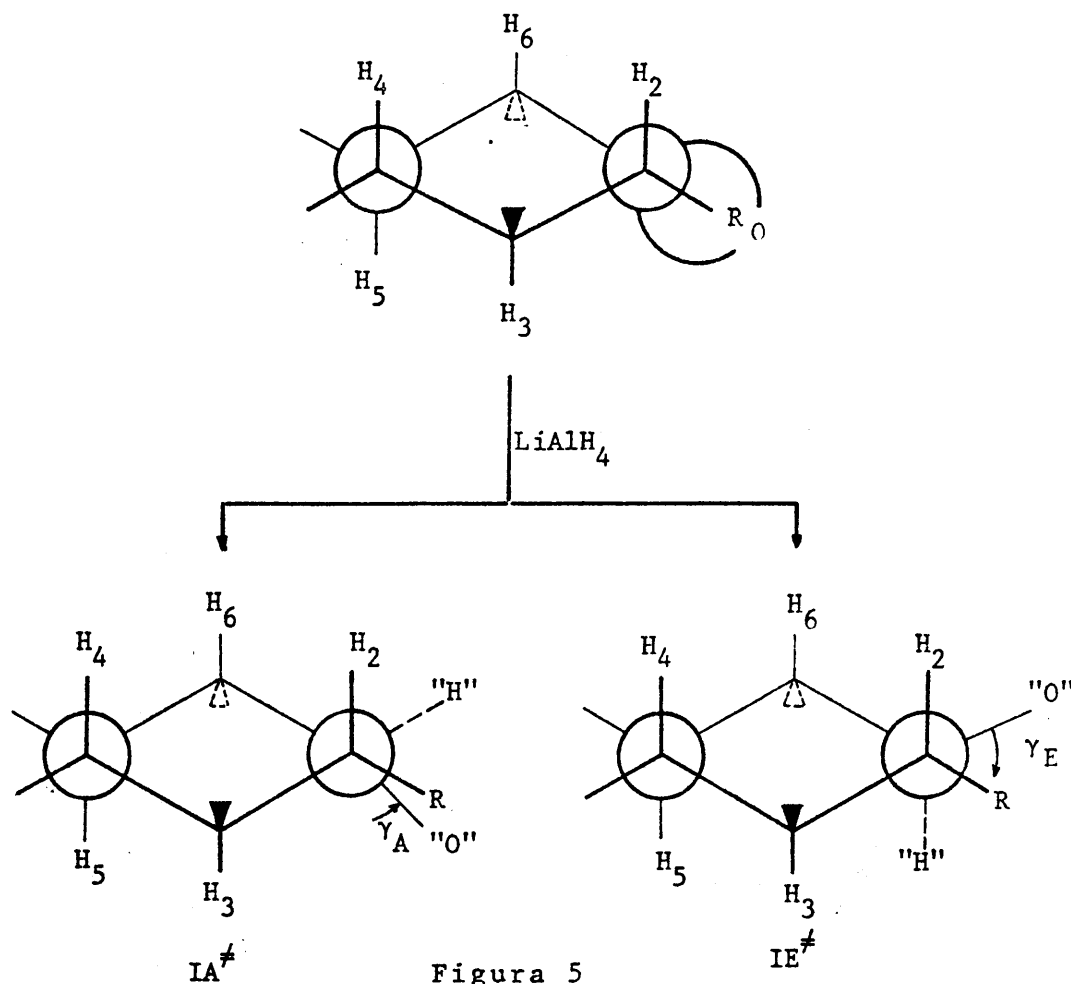
Las reacciones que nos ocupan pueden calificarse, des

de un punto de vista teórico-práctico, en reacciones controladas cinéticamente.

Esto resulta claro dada la alta exotermicidad de las reacciones, su elevado grado de conversión y la influencia selectiva que los requerimientos estéricos del sustrato y reactivo ejercen sobre su estereoquímica.

Siendo así y para procesos competitivos de este tipo, la relación de productos es proporcional a las velocidades de formación de ambos diastereómeros, como expresa la ecuación [12] referible a la fig. 5, en la que una 2-alkilciclohexanona ha servido para ejemplificar el proceso:

$$N_E/N_A = v_E/v_A = \exp.(-G_E^\ddagger/RT)/\exp.(-G_A^\ddagger/RT) \quad |12|$$



En la fig. 5, IA^\ddagger y IB^\ddagger son, respectivamente, los estados de transición que conducen a los alcoholes diastereómeros axial y ecuatorial por ataque del reactivo por uno y otro costado. "H" y "O" es el simbolismo utilizado para representar la especie reactiva diferentemente coordinada en esos estados de transición. γ_A y γ_E corresponden a la torsión implicada en los enlaces C-"O" en desarrollo.

3.3. Discusión de resultados

Desde el mecanismo propuesto podemos hacer una discusión de los resultados reseñados en la bibliografía, para la reducción de 2-alkil y 4-terciobutil-ciclohexanonas con $LiAlH_4$ (Et_2O , $35^\circ C$).

La exclusión de los datos referentes a $NaBH_4$, no tiene otra razón que las dificultades que ofrece su selección ya que son muchas y diferentes las condiciones en que se verificaron estos experimentos.

3.3.1. *Separación de las contribuciones energéticas que afectan los estados de transición*

Los resultados estereoquímicos expresados como "trans (ecuatorial)/cis(axial)" isómeros, para 4-Bu^t, 2-Me, 2-Prⁱ y 2-Bu^t-ciclohexanona son, respectivamente, 9:1, 3:1, 2:1, 1:1 (37).

La variación de la estereoselectividad a favor del carbinol cis-axial es manifiesta, cuando se pasa de una cetona no impedida (4-Bu^t-ciclohexanona) a 2-alkil-ciclohexanonas, gradualmente más impedidas (2-Me < 2-Prⁱ < 2-Bu^t).

Pues bien, estos resultados pueden analizarse a la luz de nuestro modelo de estado de transición I (fig. 4), utilizando la ecuación |12|:

$$N_E/N_A = \frac{\exp.(-G_{E1}^\ddagger/RT)}{\exp.(-G_{A1}^\ddagger/RT)} \cdot \frac{\exp.(-G_{E2}^\ddagger/RT)}{\exp.(-G_{A2}^\ddagger/RT)}$$

$$N_E/N_A = \exp.(G_{A1}^\ddagger - G_{E1}^\ddagger)/RT \cdot \exp.(G_{A2}^\ddagger - G_{E2}^\ddagger)/RT \quad |13|$$

donde G_{E1}^\ddagger y G_{A1}^\ddagger son las contribuciones energéticas debidas a la aproximación estérica de hidruro y G_{E2}^\ddagger y G_{A2}^\ddagger son las interacciones de tipo torsional que inestabilizan diferencialmente los estados de transición diastereómeros IE^\ddagger y IA^\ddagger (fig. 5).

3.3.2. Evaluación de las interacciones estéricas y torsionales

La evaluación de los términos que figuran en la ec. |13| se ha incluido en la Tabla IV junto con el resultado experimental referido.

Los términos $G_{A1}^\ddagger - G_{E2}^\ddagger$ que en ella aparecen, se han calculado según se expresa en la Tabla V.

TABLA IV

Contribuciones energéticas que inestabilizan diferencialmente los estados de transición de la reducción con LiH_4Al de alquilciclohexanonas

C e t o n a	N_E/N_A exp	$G_{A1}^\ddagger - G_{E1}^\ddagger$ (Kcal./mol)	$G_{A2}^\ddagger - G_{E2}^\ddagger$ (Kcal./mol)
4-Bu ^t -ciclohexanona	9/1	- 1,2	2,54
2-Me-ciclohexanona	3/1	- 1,2	1,87
2-Pr ⁱ -ciclohexanona	2/1	± 1,2	1,62
2-Bu ^t -ciclohexanona	1/1	- 1,2	1,20

TABLA V

Interacciones debidas a la aproximación del reactivo.*

Ataque axial (E_1^\ddagger) ^a	Ataque ecuatorial (A_1^\ddagger) ^a
$(\text{"H"}-\text{H}_3)_{1-3e} + (\text{"H"}-\text{H}_5)_{1-3e}$	—————

Las interacciones ($\text{"H"} - \text{H}$)_{1-2s}, presentes en ambos estados de transición A_1 y E_1 , pueden estimarse como nulas (39).

El valor de las interacciones ($\text{"H"} - \text{H}$)_{1-3e} se ha estimado igual a 0,6 Kcal/mol. La discusión de este valor, en este lugar, no es tan importante como el observar que para la serie tabulada, los términos relativos de la aproximación estérica son iguales entre sí.

La contribución torsional relativa, en ambos estados de transición, ($G_{A_2}^\ddagger - G_{E_2}^\ddagger$) se ha deducido de la ecuación |13| por sustitución en ella del resultado experimental y del término de aproximación estérica calculado.

3.3.3. Proceso de datos

Teniendo en cuenta los valores obtenidos en 3.3.2. para $G_{A_2}^\ddagger - G_{E_2}^\ddagger$, puede hacerse una estimación de las geometrías relativas a E^\ddagger y A^\ddagger en cada uno de los sustratos (fig. 6).

* Hemos considerado las interacciones estéricas entre átomos o grupos no enlazados y de éstas, aquellas que situarían el H entrante en posición sin-axial, que también se denominan interacciones "1-3 eclipsadas o paralelas" (ver Parte II, 2.3).



Figura 6

La magnitud de la energía torsional se deduce utilizando una expresión potencial, función del ángulo de torsión (40) -ec. |14| -.

$$E_T = V_{\text{O}''\text{-R}}^{\circ} / 2 \cdot (1 + \cos \gamma) \quad |14|$$

En ella, $V_{\text{O}''\text{-R}}^{\circ}$ es la energía torsional correspondiente al máximo eclipsamiento -ángulo diedro igual a 0-.

Desconocemos su valor absoluto y, en principio, las bases para una buena estimación. No obstante, nuestro objetivo es llegar a una relación de desigualdad que nos confirme en la geometría propuesta. El camino para ello consiste en desarrollar los términos $G_{A_2}^{\dagger} - G_{E_2}^{\dagger}$ incluidos en la Tabla IV, sobre la base de la expresión |14|; así:

Para 4-Bu^t-ciclohexanona (R = H),

$$2 \cdot \frac{V^{\circ} \text{O}''\text{-H}}{2} \cdot (\cos \gamma_A - \cos \gamma_E)_1 = 2,54 \quad |15|$$

Para 2-Me-ciclohexanona (R = Me).

$$\left(\frac{V^{\circ} \text{O}''\text{-H}}{2} + \frac{V^{\circ} \text{O}''\text{-Me}}{2} \right) \cdot (\cos \gamma_A - \cos \gamma_E)_2 = 1,87 \quad |16|$$

Para 2-Prⁱ-ciclohexanona (R = Prⁱ),

$$\left(\frac{V^{\circ} \text{"O"}-\text{H}}{2} + \frac{V^{\circ} \text{"O"}-\text{Pr}^i}{2} \right) \cdot (\cos \gamma_A - \cos \gamma_E)_3 = 1,62 \quad |17|$$

Para 2-Bu^t-ciclohexanona (R = Bu^t),

$$\left(\frac{V^{\circ} \text{"O"}-\text{H}}{2} + \frac{V^{\circ} \text{"O"}-\text{Bu}^t}{2} \right) \cdot (\cos \gamma_A - \cos \gamma_E)_4 = 1,20 \quad |18|$$

y, haciendo $(\cos \gamma_A - \cos \gamma_E)_i = \Delta \cos \gamma_i$, en las expresiones anteriores, resulta:

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} \cdot \Delta \cos \gamma_1 = 2,54 \quad |19|$$

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} \cdot \Delta \cos \gamma_2 + V^{\circ} \text{"O"}-\text{Me} \cdot \Delta \cos \gamma_2 = 3,74 \quad |20|$$

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} \cdot \Delta \cos \gamma_3 + V^{\circ} \text{"O"}-\text{Pr}^i \cdot \Delta \cos \gamma_3 = 3,24 \quad |21|$$

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} \cdot \Delta \cos \gamma_4 + V^{\circ} \text{"O"}-\text{Bu}^t \cdot \Delta \cos \gamma_4 = 2,40 \quad |22|$$

Introduciendo en |20|, |21| y |22| el valor $V^{\circ} \text{"O"}-\text{H}$, deducido de |19| y, relacionado con esta expresión, válida para 4-Bu^t-ciclohexanona, los términos correspondientes a las 2-alcilciclohexanonas, tenemos:

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{Me} - V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} = \frac{3,74}{\Delta \cos \gamma_2} - \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |23|$$

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{Pr}^i - V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} = \frac{3,24}{\Delta \cos \gamma_3} - \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |24|$$

$$V^{\circ} \text{"O"}-\text{Bu}^t - V^{\circ} \text{"O"}-\text{H} = \frac{2,40}{\Delta \cos \gamma_4} - \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |25|$$

Si por hipótesis admitimos que:

$$V^{\circ} \text{"O"-Bu}^t > V^{\circ} \text{"O"-Pr}^i > V^{\circ} \text{"O"-Me} > V^{\circ} \text{"O"-H}$$

lo que parece lógico si tenemos en cuenta la graduación de tamaño de los distintos sustituyentes como característica diferencial más relevante, podemos establecer las siguientes relaciones de desigualdad deducidas de |23|, |24| y |25|

$$\frac{3.74}{\Delta \cos \gamma_2} > \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |26|$$

$$\frac{3.24}{\Delta \cos \gamma_3} > \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |27|$$

$$\frac{2.40}{\Delta \cos \gamma_4} > \frac{5,08}{\Delta \cos \gamma_1} \quad |28|$$

y, del mismo modo, por combinación lineal de |23|, |24| y |25|, tenemos:

$$\frac{3,24}{\Delta \cos \gamma_3} > \frac{3,74}{\Delta \cos \gamma_2} \quad |29|$$

$$\frac{2,40}{\Delta \cos \gamma_4} > \frac{3,24}{\Delta \cos \gamma_3} \quad |30|$$

con lo que, finalmente podemos escribir:

$$\Delta \cos \gamma_4 < \Delta \cos \gamma_3 < \Delta \cos \gamma_2 < \Delta \cos \gamma_1 \quad |31|$$

3.4. Evidencia sobre una geometría tetraédrica torsionada

La expresión |31| es una relación de desigualdad que contiene la aproximación geométrica postulada en 3.1. Según ésta, cualquiera que sea el valor de los parámetros geométricos en los estados de transición E^\ddagger y A^\ddagger de la reducción de 4-Bu^t-ciclohexanona, los estados de transición homólogos de 2-Me, 2-Prⁱ y 2-Bu^t-ciclohexanonas, mantendrá una diferencia entre los cosenos de los ángulos de torsión γ_A y γ_E , cada vez menores, consiguiente al aumento estérico del grupo alquilo. Esto se corresponde con una *torsión menos diferenciada* en los estados de transición E^\ddagger y A^\ddagger , cuanto más impedida es la cetona.

Nosotros vemos en esta generalización, que cuando la diferencia torsional $(\gamma_E - \gamma_A)_i \propto \Delta \cos \gamma_i$ es muy grande, tal es el caso de la 4-Bu^t-ciclohexanona, la causa debe radicar en un ángulo medio de desviación del enlace. C-"O", hasta un valor que compromete sustancialmente la diferencia de interacción con los grupos flanqueantes (P ó G)-fig. 7- única variable que sobre los supuestos establecidos para el cálculo, puede dar significación al resultado y, por ende, condicionar una secuencia de aproximación tetraédrica torsionada:



es decir, una situación a lo largo de la coordenada de reacción que es la representada en la fig.7:

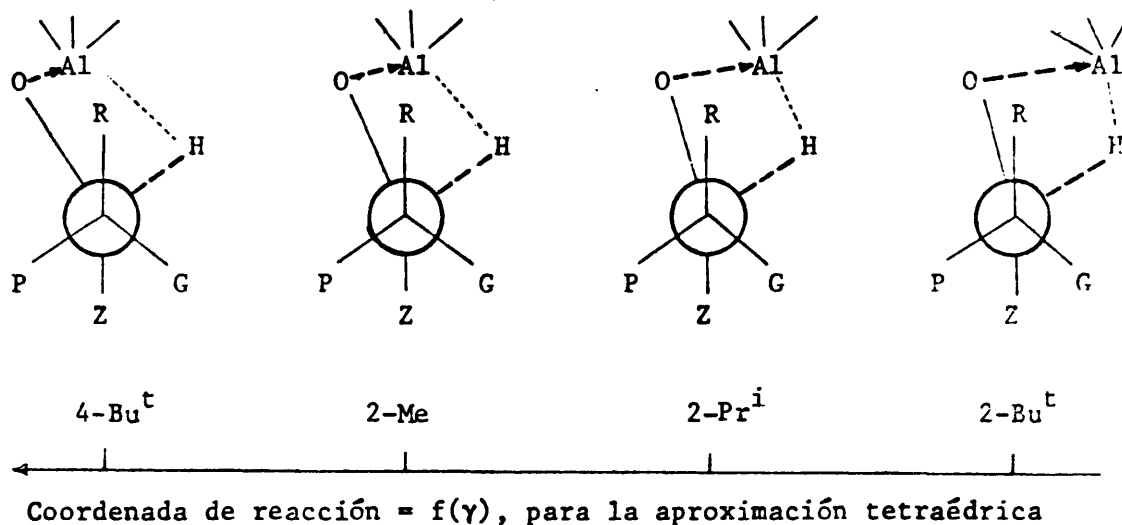


Figura 7

4. LA INDUCCION ASIMETRICA EN REACCIONES DE ADICION A COMPUUESTOS CARBONILICOS ACICLICOS.

4.1. Generalidades

Las dificultades que ofrece el análisis conformacional de compuestos carbonílicos acíclicos, hace más compleja la discusión de los resultados y han sido muchas y diversas las bases aparecidas para su racionalización.

Las reacciones mejor estudiadas son las de adición de reactivos de Grignard y las reducciones con hidruros metálicos complejos, reacciones ambas catalogadas de control cinético por las razones apuntadas en 3.2.

Para el estudio sistemático de estas reacciones, se acostumbra a representar el sustrato quiral utilizando un simbolismo que tiene en cuenta la gradación de tamaño de los grupos que conforman ese centro de asimetría, Pequeño (P), Mediano (M) y Grande (G). El ataque del reactivo por uno u otro costado del centro proquiral ($>C=O$) proporciona dos compuestos diastereómeros A y B (fig. 8).

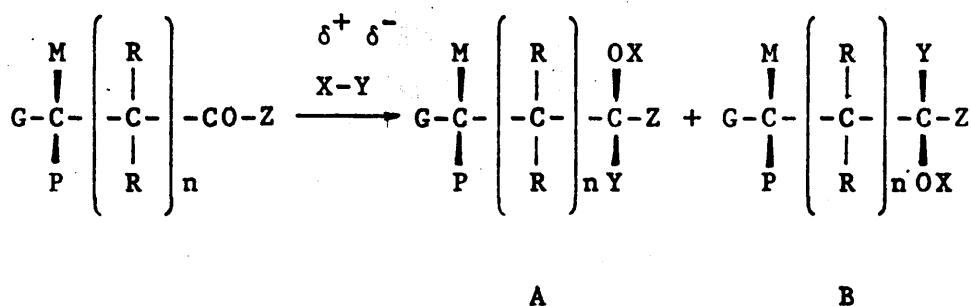


Figura 8

La mayor abundancia de datos corresponde a aquellos casos en que $n=0$ y, dado que el centro inductor se sitúa contiguo al grupo CO, se consideran como de "inducción asimétrica 1-2". Este es nuestro caso y a él dedicaremos la revisión bibliográfica más amplia, aunque los métodos predictivos sean extensibles a todas y cada una de las posibilidades que se infieren del valor de "n". De hecho, es abundante la literatura acerca de la inducción 1-3 ($n=1$), para el caso de G conteniendo algún heteroátomo (41) y también se han estudiado algunas series de cadena hidrocarbonada (42).

4.2. Modelos y tratamientos propuestos

4.2.1. Regla de Cram y modelo de Conforth

El modelo de cadena abierta de Cram (43), aparecido en 1953, casi simultáneamente con la generalización de Prelog (44), es la primera racionalización acerca de la inducción asimétrica 1,2; más adelante el propio autor amplía su tratamiento a la inducción asimétrica 1,3 (45).

Cram postula la existencia de dos únicos estados de transición en los que el reactivo, coordinado al oxígeno, ataca ambos costados del grupo carbonilo flanqueado por los

grupos menos voluminosos del centro quiral. Esta situación se representa en la Fig. 9 para el caso de la inducción asimétrica 1-2.

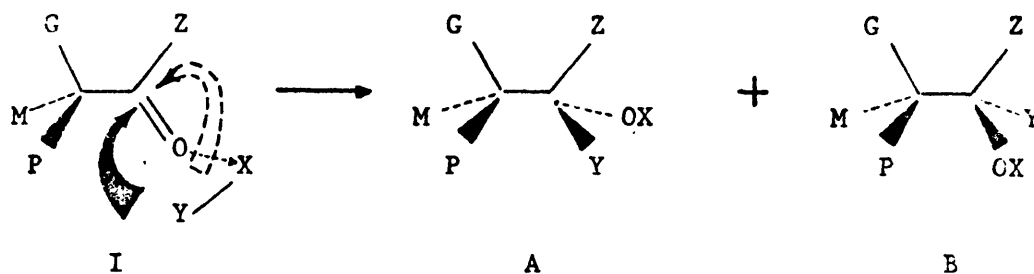


Figura 9

Por lo que respecta al resultado estereoquímico, el modelo predice que la mayor velocidad de formación corresponde al diastereómero que resulta del ataque del reactivo por el costado menos impedido, aquél que contiene el grupo menos voluminoso, y este diastereómero (A en la figura) es el que predomina en la relación de productos A/E.

El modelo de Cram ha tenido abundante éxito predictivo; no obstante, las excepciones encontradas decidieron ahondar en su análisis y fueron Pérez-Ossorio y Gossauer, primero (46) y García Martínez (47) después, quienes han aportado mejor evidencia teórico-práctica sobre su incumplimiento.

Nosotros estamos de acuerdo con la crítica que hacen estos autores al modelo y a ella nos remitimos abundando en las bases teóricas que apuntan.

Los datos proporcionados por Karabatsos (48) sobre el análisis conformacional de compuestos carbonílicos, pusieron de manifiesto que la conformación más poblada para el sustrato, es la que sitúa el grupo CO eclipsado con alguno de los grupos alquilo del centro quiral. Siendo así, y teniendo presente que en el estado de transición propuesto por Cram (fig. 9), se desarrollan interacciones 1,2 eclipsadas entre el reactivo y los sustituyentes del sustrato,

este estado de transición no debe corresponder con una situación de mínimo energético, pero sí debe ocurrir esto en el supuesto de Karabatsos (Fig. 10) ya que entonces, el reactivo accede por cualquiera de los dos costados de ataque sin posibilidad de eclipsamiento 1,2 con los grupos que conforman el centro quiral.

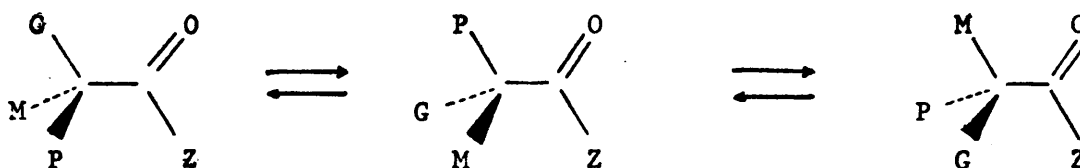
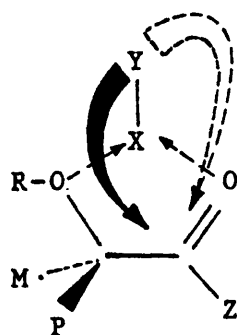


Figura 10

Ello parece ser una base definitiva para objetar el modelo de cadena abierta de Cram.

Este mismo autor, entendiendo que la situación representada en la fig. 9, no puede generalizarse al caso en que alguno de los sustituyentes P, M ó G pueda coordinarse con



II

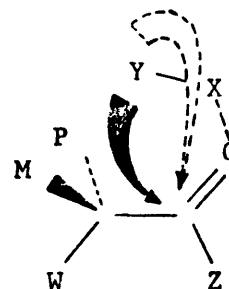
Figura 11

el reactivo (grupos alcoxilo, hidroxilo, amino y N-alquil-amino), establece la necesidad de referir los resultados de inducción asimétrica en estos sustratos al modelo de cadena rígida o cíclico, como mejor se le denomina(49).

El estado de transición que propugna ese modelo es el representado en la fig. 11 y con él se interpretan los re-

sultados logrados en esas series, que se corresponden con un alto valor de la estereoselectividad, tanto mayor cuanto más diferente es el tamaño de P y M.

La extensión de las predicciones a estas series no deja de ser conflictivo ya que los requerimientos entrópicos de los estados de transición II son elevados y se han observado inversiones en la estereoselectividad prevista para algunos casos(50).



III

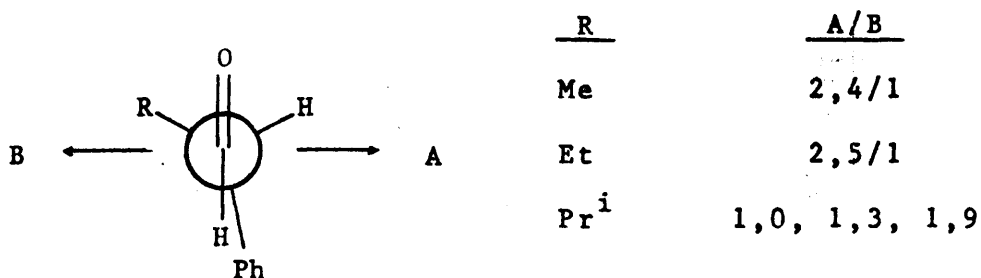
Figura 12

Esto motivó la aparición del modelo dipolar de Conforth (51); en efecto, la existencia de un heteroátomo W (fig. 12), además de su posibilidad de coordinación con el reactivo, puede conformar un estado de transición en el que el enlace C-W se sitúe antiperiplano al grupo CO por la fuerte repulsión entre dipolos. La competencia de estos tres modelos constituye la base de razonamiento a la que han sido referidos los resultados experimentales durante mucho tiempo.

4.2.2. El modelo de Karabatsos

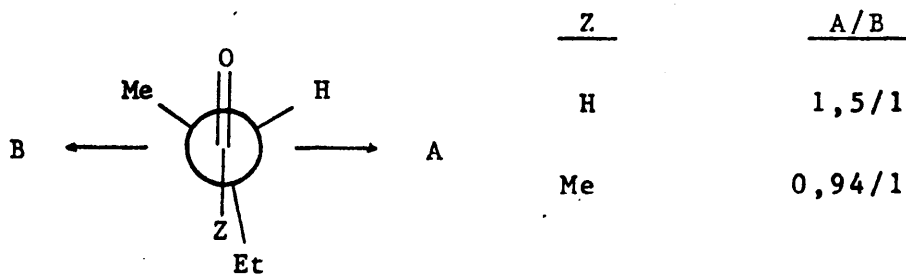
Hasta 1967 no se perfilan mejores soluciones en el estudio de la inducción asimétrica. Mientras, se sistematizan las experiencias y aparecen resultados anómalos e incluso excepciones que no pueden explicarse por el modelo de cadena abierta de Cram.

Por ejemplo, el hecho de que a partir de IV (fig.13) se obtenga una relación A/B, para el caso del isopropilo, menor que cuando P es Metilo o Etilo, parece indicar que aquél es más pequeño que cualquiera de estos dos. (52)



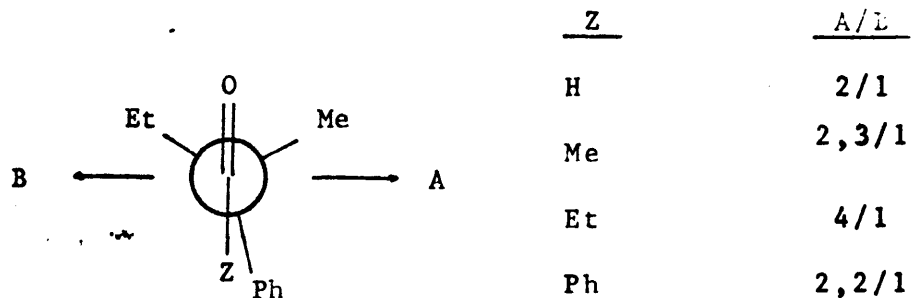
IV Figura 13

Cuesta pensar que esto sea verdad. Además, cuando la serie estudiada es la representada por V (fig. 14) la relación de diastereómeros decrece hasta el punto que la inducción tiene sentido opuesto al que predice el modelo.(52)



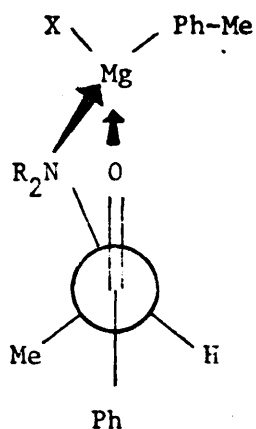
V Figura 14

Por otra parte, mientras Me y Et presentan el mismo tamaño efectivo en relación con los resultados experimentales derivados de IV, los datos obtenidos de VI (fig. 15) parecen indicar una analogía entre Me e H que está en desacuerdo con lo anterior y con la evidente diferencia de tamaño de ambos sustituyentes.(52)



VI Figura 15

Asimismo, si el resultado estereoquímico es del orden de $A/B = 50$, en el ejemplo ilustrado en la fig. 16, y esto



VII

Figura 16

podiera significar una evidente diferencia de tamaño efectivo entre Me y H, por aplicarse a este caso el modelo de cadena rígida, deberían haberse encontrado valores más altos para la inducción asimétrica cuando compiten ambos sustituyentes en los casos en que se aplique el modelo de cadena abierta.

Todo ello, unido a la evidencia de que las conformaciones

más estables alrededor de un enlace $C_{sp^3} - C_{sp^2}$ presentan el doble enlace eclipsado con un grupo alquilo (48), ponen de relieve, al menos formalmente, que la aceptación de las anteriores racionalizaciones deben hacerse con reservas.

Karabatsos (52) sale al paso de esta situación, enunciando un estado de transición muy próximo al estado inicial y ello le lleva a considerar aquellos formulados en la fig. 17, lo que supone un cambio sustancial respecto a los anteriores modelos, por dos razones:

- a) El grado de coordinación del oxígeno carbonílico no debe afectar las poblaciones conformacionales del sustrato, de modo que el grupo carbonilo se mantendrá eclipsado con alguno de los sustituyentes en α como lo estaba en el estado inicial.
- b) En principio, no hay un único estado de transición para cada diastereómero; la ambigüedad conformacional de estos sustratos posibilita que sean 3 los estados de transición conducentes a cada uno de ellos y, el principio de Curtin-Hammett (53), aplicable a los casos en que la energía libre de la intercon

versión para dos conformeros es de un orden inferior a la que se pone en juego en el proceso (ver 4.3.2), es útil para predecir cuantitativamente la estereoselectividad si se eligen, de entre los seis estados de transición posibles, aquellos energéticamente favorecidos.

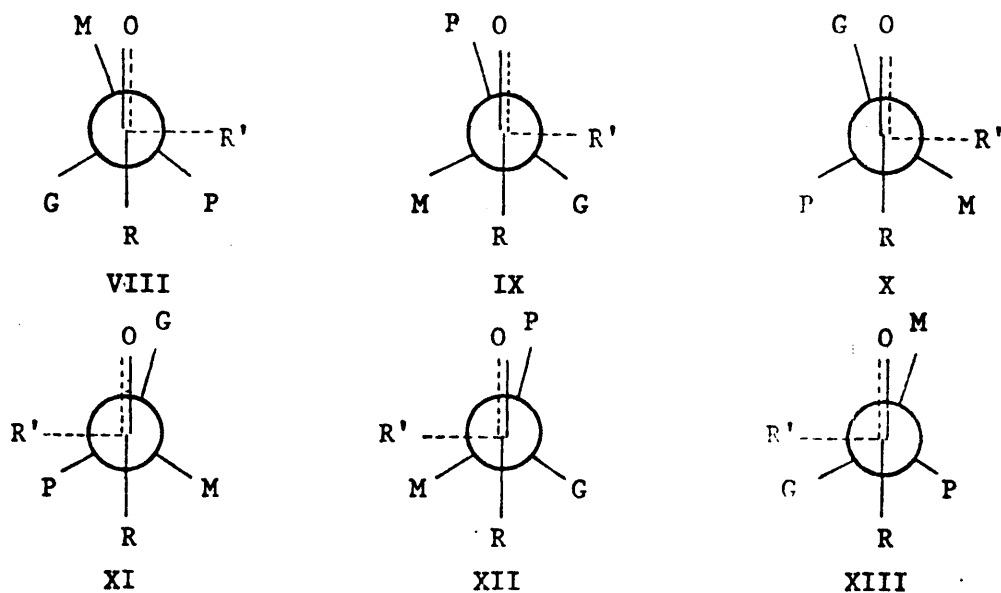


Figura 17

De los tres estados de transición conducentes al diastereómero que denominaremos A (VIII, IX y X), VIII es el que ofrece para los autores una mínima repulsión estérica entre sus grupos, aunque su selección deba remitirse a casos específicos.

Del mismo modo y con carácter provisional, puede decirse que XI es el estado de transición de mínimo contenido energético que conduce al diastereómero B.

Esta simplificación, basada en que el "grupo reactivo entra por el costado menos impedido", es un postulado del modelo propuesto.

Una predicción cuantitativa de la estereoselectividad A/B, requiere la evaluación de las inestabilidades re-

lativas de VIII y XI. Cuando los grupos P, M y G son alquilo o arilo, esta evaluación deberá basarse en la magnitud de las interacciones correspondientes:

$(R' - M)$, $(R - G)$ y $(M - O)$ en VIII

$(R' - G)$, $(R - M)$ y $(G - O)$ en XI

Mientras que la magnitud de las dos primeras en VIII y en XI es imprevisible, las últimas sí pueden conocerse porque se dispone de datos de RMN para el equilibrio conformacional de estos sustratos y, teniendo en cuenta que $(R' - M) < (R' - G)$ y $(R - G) > (R - M)$, una cancelación práctica de los dos primeros términos energéticos llevaría a estimar la estereoselectividad de un balance $(M - O)$ frente a $(G - O)$ que, en principio se inclina a favor de VIII. Con ello, la relación A/B resultará mayor que uno.

Sobre la base de estos argumentos y la evaluación de esas interacciones, Karabatsos ha contrastado más de treinta casos en los que resultaba aplicable el modelo de cadena abierta de Cram (54), (55). La concordancia, si no cuantitativa, es precisa en cuanto al sentido de la estereoselectividad y aproximadamente válida en cuanto a su magnitud.

Aunque las simplificaciones de Karabatsos son drásticas y comportan un resultado idéntico de la estereoselectividad, cualquiera que sea la naturaleza del grupo R y R', conviene insistir en que la aparición de este modelo supone un cambio notable en la mentalidad y tratamiento del fenómeno de la inducción asimétrica, que abre el camino a procedimientos más precisos.

4.2.3. El modelo de García-Martínez y Pérez-Ossorio

García Martínez y Pérez-Ossorio (47) han desarrollado en términos matemáticos un nuevo modelo que representa,

a fines predictivos, la mejor racionalización del fenómeno.

Estos autores, siguiendo a Karabatsos, postulan la existencia de tres estados de transición parecidos al estado inicial, en los que la entrada del reactivo ocurre por el costado menos impedido de ataque (fig. 18)

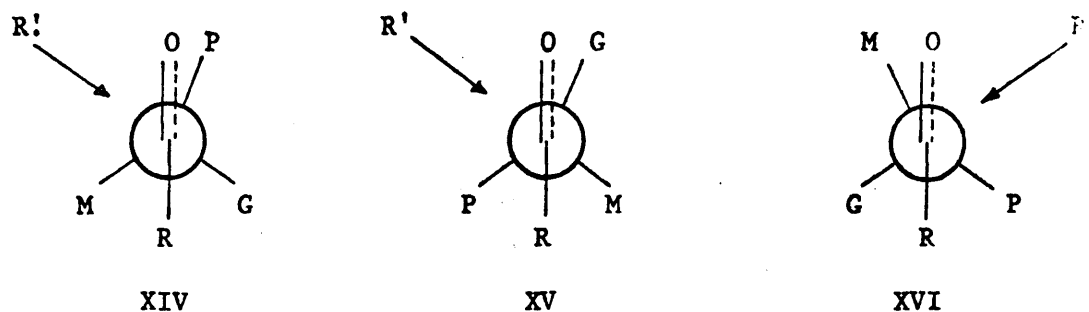


Figura 18

De este modo, XIV y XV son los estados de transición que originan el diastereómero A, mientras que la formación de B ocurre desde XVI. Tal simplificación está basada en el hecho de que en aquellos sustratos para los que es aplicable el modelo de cadena rígida de Cram, se dan estereoselectividades muy altas, consiguientes con la elevada velocidad del ataque por el costado menos impedido frente al ataque por el otro costado.

El desarrollo matemático de este modelo conduce a la expresión |32|:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{k_{XIV}^A}{k_{XVI}^B} \cdot \exp\left(\frac{G_{XVI} - G_{XIV}}{RT}\right) + \frac{k_{XV}^A}{k_{XVI}^B} \cdot \exp\left(\frac{G_{XVI} - G_{XV}}{RT}\right) \quad |32|$$

donde: N_A/N_B es la relación molar en que se forman los diastereómeros A y B.

k^A/k^B son los cocientes entre las correspondientes velocidades específicas de los conformeros XIV, XV y XVI.

G_i representa el contenido energético libre de los conformeros considerados.

Los autores estiman que los cocientes de velocidades específicas son independientes de la naturaleza de R -para R simétrico- y, siendo así, si se dispone de datos sobre el equilibrio conformacional a la temperatura de reacción y en el mismo disolvente utilizado para ella, los resultados estereoquímicos encontrados para dos sustratos con diferencias en la naturaleza de R, permitirán plantear un sistema de dos ecuaciones |32| con dos incógnitas, k_{XIV}^A/k_{XVI}^B y k_{XV}^A/k_{XVI}^B que, una vez deducidas, podrán ser utilizadas para predecir la estereoselectividad de cualquier sustrato de esa serie.

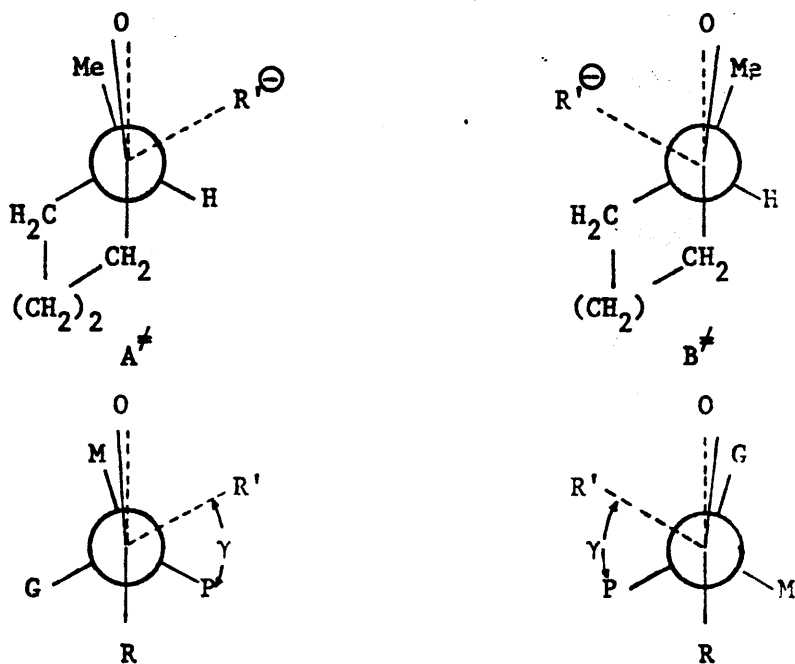
En el momento de su publicación, el alcance de esta expresión fue puesto de manifiesto al justificar, tanto el éxito predictivo del modelo de Cram, como las anomalías que presenta su aplicación.

Su utilidad práctica está, no obstante, condicionada al conocimiento del equilibrio conformacional del sustrato.

4.2.4. Modelo de Felkin

También, de forma independiente, Felkin y col (56) han enunciado un nuevo modelo para la inducción asimétrica sobre la crítica de los modelos de Cram y Karabatsos.

Analizadas las características diferenciales de estos, observan los autores que los resultados de la inducción para las cetonas cíclicas son contrarios a las predicciones verificadas por aquellos:



Cram $(CA^\ddagger): (\gamma=0^\circ)$

$(CB^\ddagger): (\gamma=0^\circ)$

Karabatsos $(KA^\ddagger): (\gamma=30^\circ)$

$(KB^\ddagger): (\gamma=30^\circ)$

Figura 19

Es sabido que el resultado experimental proporciona mayor porcentaje de isómero trans, pero este resultado no puede racionalizarse por ninguno de los modelos anteriores, que proponen los estados de transición representados en la fig. 19.

En ella A^\ddagger y B^\ddagger se corresponden con CA^\ddagger , KA^\ddagger y CB^\ddagger , KB^\ddagger que representan los estados de transición conducentes a A y B cuando el sustrato es acíclico.

A través de ambos estados de transición, tanto Cram como Karabatsos predicen la prioridad del diastereómero que se forma a partir de CA^\ddagger y KA^\ddagger , aunque difieran en las bases energéticas que los conduce a tal coincidencia.

Para Cram, la estabilidad de CA^\ddagger frente a CB^\ddagger está fundamentada en que el grupo carbonilo, con el oxígeno coordinado, se encuentra más aliviado de tensión estérica en el primer caso que en el segundo, dada su posición en uno y otro estado de transición, respecto al grupo G.

Según Karabatsos, la magnitud de la interacción $(O - M)_{1,2e}$ es menor que la $(O - G)_{1,2e}$ y esta contribución energética es la responsable de su conclusión.

Pues bien, Felkin, recogiendo los detalles estructurales de ambos modelos, analiza la situación para dos series con diferente naturaleza de G (ciclohexilo y fenilo) variando el tamaño de R y observa que, para un aumento de R, la estereoselectividad debe disminuir por desestabilizarse CA^\ddagger y KA^\ddagger frente a CB^\ddagger y KB^\ddagger .

TABLA VI

Relación de diastereómeros (A/B, M=Me, P=R'-H) en la reducción de las cetonas correspondientes en Et_2O a $35^\circ C$

G	R = Me	R = Et	R = Pr ⁱ	R = Bu ^t
Ciclohexilo	1,6	2,0	4,1	1,6
Fenilo	2,8	3,2	5,0	49

Como esto es contrario a la realidad -ver Tabla VI- y, según hemos visto, los anteriores modelos ponen en duda que reacciones de adición a grupo carbonilo en ciclohexanonas, sucedan por idéntico mecanismo que en la serie acíclica, Felkin y col. proponen tres nuevos estados de transición A_1^\ddagger , B_1^\ddagger y B_2^\ddagger (fig. 20) donde los requerimientos estéricos.

de R' (grupo entrante) son los más importantes y por ello conforman sesgadamente el carbono contiguo.

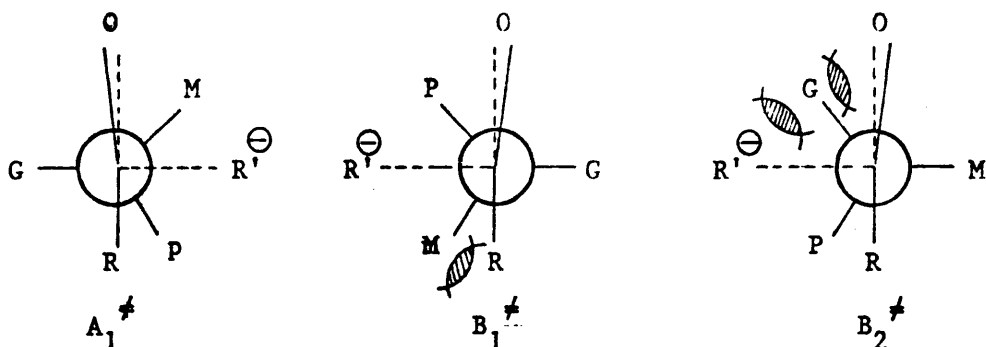


Figura 20

Con este planteamiento, los autores justifican los resultados resumidos en la Tabla VI, habida cuenta que el aumento de tamaño de G inestabiliza mayormente B_2^\ddagger y el incremento de R repercute con mayor intensidad en B_1^\ddagger , ambos estados de transición, conducentes al diastereómero B.

Asimismo, el balance energético (de la tensión) de la tensión estérica y de la torsión implicadas en estos enlaces incipientes, permite a los autores (7) justificar los resultados encontrados en la serie cíclica como ya discutimos en 2.1.

4.2.5. El modelo de Fernández-González y Pérez-Ossorio.

Sobre las bases asentadas con anterioridad por García-Martínez y Pérez-Ossorio (47), Fernández González ha publicado un modelo recientemente (57), que, más que novedad, supone un refinamiento geométrico del anterior, para lo cual se hacen consideraciones muy precisas basadas en las interacciones que contribuyen a inestabilizar diferencialmente los estados de transición diastereómeros.

Siguiendo a Karabatsos (52) y, teniendo en cuenta que los valores de energías de activación para este tipo de reacciones, se encuentran comprendidos entre 8 y 15 Kcal/mol Fernández-González postula una geometría para el estado de transición similar a los reactivos y, en principio, no desestima la posibilidad de que a partir de cada conformero inicial puedan producirse los dos diastereómeros.

Este autor introduce un tratamiento cuantitativo generalizado para la inducción asimétrica -ver 4.3.3- y por este motivo no precisa de simplificaciones "a priori" como las que postulan Karabatsos y García-Martínez.

Su modelo no compromete el de los anteriores autores, aunque la posibilidad de tratamiento matemático le lleva a postular una geometría más definida que es la esquematizada en la fig. 21

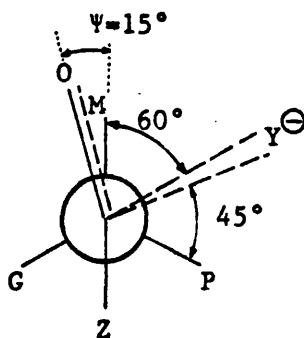


Figura 21

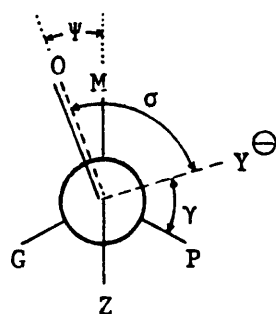
La aproximación del reactivo se hace siguiendo una trayectoria contenida en el plano bisectriz del agrupamiento CO y según un ángulo que se estima del compromiso entre la interacción estérica con los sustituyentes en α y la interacción polar de la nube electrónica del grupo carbonilo.

La evaluación energética de todas y cada una de las interacciones estéricas presentes en los estados de transición considerados, según procedimiento que utilizaremos más adelante -ver 5- confiere gran validez al modelo, a tenor de los resultados que allí se contrastan.

4.2.6. Comentarios que se ofrecen a la consideración de los modelos anteriores

Queremos hacer una salvedad a las características diferenciales de estos últimos modelos en relación al de Cram (43).

Aparte de las diferencias geométricas que se ofrecen en la fig. 22 que, en definitiva, serán derivadas del cómputo energético de las interacciones presentes en los estados de transición y, por tanto, no marcadamente diferentes



Modelo de Karabatsos	Modelo de Felkin	Modelo de P-Ossorio y G ^a -Martínez	Modelo de Fdez-González
$\psi = 0^\circ$	$\psi = 30^\circ$	$\psi = 0^\circ$	$0^\circ < \psi < 15^\circ$
$\sigma = 90^\circ$	$\sigma = 90^\circ$	$\sigma = 75^\circ$	$60^\circ + \psi < \sigma < 75^\circ + \psi$
$\gamma = 30^\circ$	$\gamma = 60^\circ$	$\gamma = 45^\circ$	$45^\circ < \gamma < 60^\circ$

Figura 22

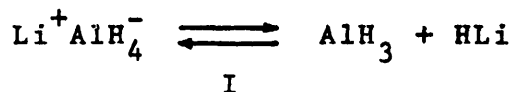
"a priori", existe una concepción energética distinta desde el enunciado de la regla de Cram a estos últimos autores.

Aquél suponía un alto grado de coordinación del oxígeno carbonílico con el metal-reactivo que delimitaba las posibilidades conformacionales del sustrato. Los modelos aparecidos desde su crítica no consideran su posible existencia. Es esta una diferencia extrema de uno y otros estados de transición que conviene reflexionar.

Sólo existe evidencia de que a lo largo de la coordenada de reacción se ha formado un alcóxido, pues es éste el producto de reacción pero, ¿en qué momento tiene lugar la coordinación?

Parece improbable que ésta anteceda a la transferencia del hidruro, a no ser que se de esta transferencia des

de el hidruro del metal alcalino por una coexistencia del reactivo en la forma:

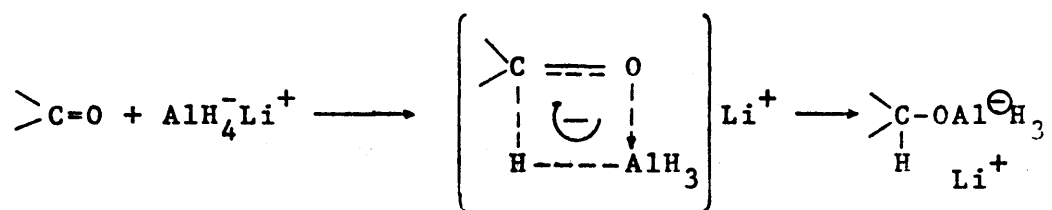


En este caso sería notable la coordinación previa del oxígeno pues el metal, en nuestro ejemplo el aluminio, dispone de orbitales "huecos"; tal es la explicación comúnmente aceptada para explicar la capacidad "acceptora" de los homólogos de aluminio trivalente.

El hidruro se transferiría desde la especie HLi y cabría esperar diferencias en la estereoselectividad y en la cinética de la reacción variando la naturaleza del metal alcalino. Pero la veracidad de esta reflexión está condicionada a la realización sistemática de los correspondientes experimentos.

De no darse I, la especie reactiva tal cual la formulamos, el par iónico $\text{Li}^+\text{AlH}_4^-$, "funcionará" como entidad nucleófila por la polaridad intrínseca del grupo CO y transferirá un hidruro, iniciándose en esa transferencia o al término de la misma, la coordinación del oxígeno con el metal-reactivo. El papel del catión alcalino resultaría menos significativo desde el punto de vista estereoquímico que en el caso anterior; no podemos prever "a priori" su influencia cinética.

Es bastante claro que, sabida la independencia de la estereoselectividad con la naturaleza del disolvente -ver 2.3- y el orden cinético de estas reacciones -sección 2.2- uno en sustrato y uno en reactivo, puede inferirse un mecanismo concertado para la adición que es el esquematizado en la fig. 22:



La geometría de aproximación para estas reacciones concertadas, supuestas pericíclicas, en las que, a más de los electrones libres del oxígeno, están implicados los orbitales híbridos de un metal, nos es todavía desconocida, no obstante la aportación teórica del Principio de Conservación de la Simetría Orbital (58).

Clásicamente, los requerimientos entrópicos de este tipo de reacciones, a menudo han excluido "a priori" su consideración, sin embargo hay bases teóricas que apoyan su existencia. Si bien es verdad que entrópicamente parecen prohibidos tales procesos, entálpicamente están favorecidos porque suponen una deslocalización de la carga. Debido a la ambigüedad del problema y a la carencia de pruebas experimentales, se llega a un punto donde es necesario postular sobre estas posibilidades razonables que hemos meditado.

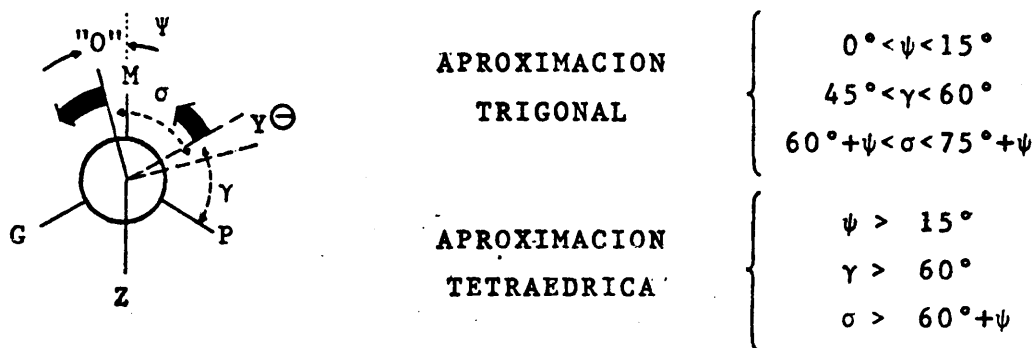
4.2.7. Mecanismo aceptado por nosotros

Desde la crítica y reflexión de los modelos propuestos y volviendo al análisis de los resultados estereoquímicos que se observan en la serie cíclica -ver sección 3.1- nosotros aceptamos que la coordinación existe y puede ocurrir sincrónicamente con la transferencia del agente nucleófilo.

El grado de sincronismo será variable con la naturaleza del sustrato y del reactivo además de otras variables de operación.

Siendo así, nosotros pensamos que la diferenciación trigonal y tetraédrica puede estar motivada precisamente por diferencias en el grado de coordinación del oxígeno y de transferencia del hidruro. Según esto, precisamos que un grado de coordinación mayor, se corresponde con una transferencia del hidruro muy avanzada que es lo característico de una aproximación tetraédrica, mientras que en la aproximación trigonal, la coordinación es menor y la entidad hidruro está más coordinada a la especie original que en el otro extremo mecanístico planteado.

La parametrización de lo que antecede se ha visualizado en la fig. 23:



Hemos evitado precisar el grado de formación y de ruptura de enlaces, así como los límites máximos de variación de los parámetros geométricos que definen la aproximación tetraédrica, para dar desarrollo explícito a toda la gama de similitudes delimitadas por los dos tipos de estados de transición que, no se excluyen en su aplicación al problema, sino que comprenden el campo de variabilidad a ensayar críticamente mediante un tratamiento matemático válido.

4.3. Tratamientos cuantitativos del problema

4.3.1. Modelo estructural estereoquímico de Ugi

Ugi y col. (59) publicaron en 1967, por primera vez, un tratamiento cuantitativo, válido para los más diversos procesos estereoquímicos que se fundamenta en la teoría de grupos.

La creación de un centro asimétrico C' en una molécula, bajo la influencia de otro centro asimétrico C, presente en la misma, tiene lugar por dos caminos químicos diferentes (I)[‡] y (II)[‡] que pretenden representar dos estados de transición diastereómeros conducentes a I y II (fig. 24).

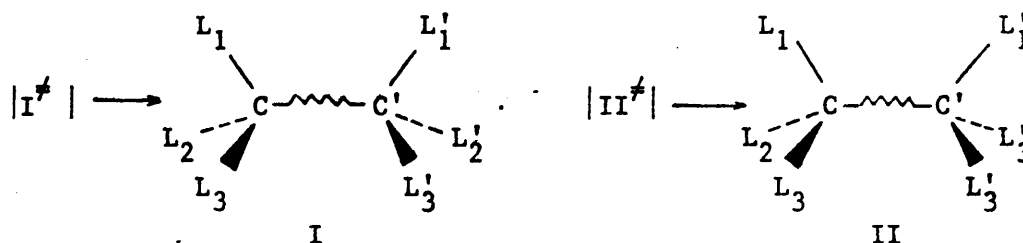


Figura 24

Según Ugi, puede describirse la influencia del centro inductor C, sobre la diferencia $\Delta G_I^\ddagger - \Delta G_{II}^\ddagger$, introduciendo un parámetro de quiralidad χ , el cual tiene en cuenta la gradación de tamaños de los ligandos L₁, L₂ y L₃:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1) \quad |33$$

donde λ_i son constantes empíricas que reflejan los requerimientos estéricos efectivos de L₁, L₂ y L₃.

Dado el escaso conocimiento que se tiene acerca de la geometría de los estados de transición, difícilmente puede darse en forma explícita un parámetro de quiralidad χ' , análogo al definido para C, que tenga en cuenta el vo

lumen efectivo de los pseudo-ligandos presentes en C'. No obstante, puede combinarse dicho parámetro con una constante de reacción ρ_{as} , característica del proceso de que se trate, de la naturaleza del medio y de la temperatura de reacción, obteniéndose así un parámetro empírico definido como,

$$\tau = \chi''\rho_{as} \quad |34|$$

Introduciendo además un factor de simetría que correlacione el signo configuracional de ambos centros y cuyo valor puede ser, δ_p (1 ó -1), puede escribirse:

$$\log. k_{RR'}/k_{RS'} = \log. k_{SS'}/k_{SR'} = \chi \cdot \tau \cdot \delta_p \quad |35*|$$

resultando así una expresión que ensaya la dependencia lineal de las energías libres relativas de ambos estados de transición diastereómeros con el parámetro de quiralidad χ , variable para cada término de la serie de que se trate.

El paralelismo de esta expresión, con la formulada por Hammett y Taft, en función de los efectos polares de los sustituyentes, para el estudio de la sustitución electrófila en la serie aromática (60) es grande.

Su margen de aplicación, como en aquel caso, está condicionado al conocimiento del valor de τ para un término de la serie, elegido arbitrariamente en función de la fiabilidad del resultado experimental. Para el cálculo de χ se dispone de datos sobre el tamaño efectivo de los ligandos, basados en suponer, también de forma arbitraria, $\lambda_H = 0$ y $\lambda_{Me} = 1$.

* La notación configuracional S y R es la introducida por Cahn, Ingold y Prelog (61).

Mediante una variación apropiada de los ligandos y del tipo de reacción, pueden determinarse los restantes parámetros experimentales y emplearlos para el cálculo de nuevos valores de $\log. k_{RR'}/k_{RS'}$.

La aplicación del procedimiento a las síntesis asimétricas del ácido atroláctico y del β -fenilbutírico estudiados por Prelog (44), demostró que se cumplía de modo satisfactorio. Este resultado es sorprendente ya que la consideración de parámetros estéricos constantes, independientes de los alrededores, es una base de partida excesivamente idealizada.

No obstante esta reflexión y la que deriva de considerar únicamente efectos estéricos o términos entálpicos, suponiendo "a priori" una variación entrópica relativa, aproximadamente nula, es lícito señalar que este tratamiento representó el primer esfuerzo para la matematización del problema de la estereoselectividad y su validez queda remitida al campo de su aplicación.

García-Martínez (62) ha efectuado cálculos con el modelo de Ugi en el campo de la inducción asimétrica 1-2 y para los tipos de reacción que viene ocupándonos.

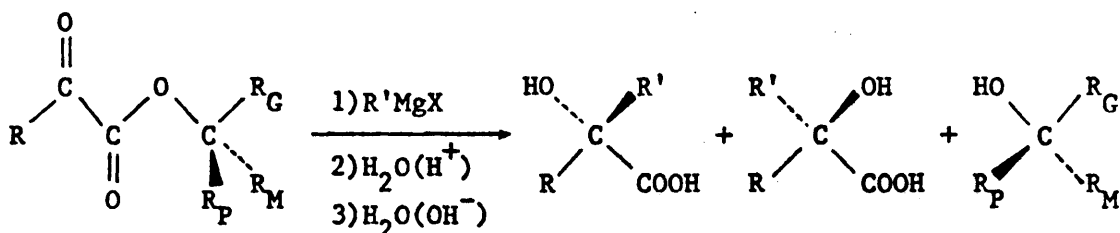
Los resultados no son ni mucho menos satisfactorios, a pesar del cuidado que ha tenido este autor en elegir los casos bibliográficos más fiables, en cuanto al método de valoración de los productos y las condiciones de operación.

Las desviaciones observadas que, en los casos que son excepciones a la regla de Cram, suponen un cambio en el signo de " δ_p ", al obtenerse relaciones inversas a las encontradas, ponen en duda la validez del procedimiento para este tipo de sustratos.

Cabe pensar que la fuerte idealización que supone el considerar efectos estéricos para los ligandos del centro

inductor con independencia de su proximidad al centro proquiral y la ausencia de consideraciones conformacionales en el sustrato de partida que permitan prever el signo de σ_p o, lo que es igual, el sentido de la inducción, son las causas que determinan sus fallos y limitan su validez.

El éxito del procedimiento en el campo de las síntesis de Prelog (44) hay que basarlo - fig. 25- en la separación de los centros quirales a través de una cadena de geometría definida, y posiblemente única, que permite prever



una variación relativa en la entropía de los estados de transición diastereómeros casi nula y, por ende, una aproximación más real a la definición del parámetro de quiralidad χ a través de las contribuciones de grupo individuales.

4.3.2. El principio de Curtin-Hammett

En reacciones competitivas, bajo control cinético, la relación de productos viene determinada por la diferencia de potenciales normales de los estados de transición correspondientes:

$$RT \ln N_A/N_B = -\Delta\Delta G_i^\ddagger \quad |36|$$

donde $\Delta\Delta G_i^\ddagger = \Delta G_A^\ddagger - \Delta G_B^\ddagger$, siendo ΔG_i^\ddagger el potencial de Gibbs o la variación energética libre que condiciona la extensión del proceso "i".

Esta expresión permite analizar las inestabilidades relativas de dos estados de transición competitivos.

La ecuación |36| tiene clara aplicación en las reacciones de eliminación conducentes a isómeros cis y trans, en las reacciones de adición que dan lugar a isómeros eritro y treo, y de forma implícita, se utiliza en la formulación de la regla de Cram y, explícitamente, en el tratamiento de Karabatsos.

El principio tiene validez siempre que la barrera de interconversión de los sustratos -rápida isomerización o equilibrio conformacional- en el caso en que esto ocurra, sea de un orden muy inferior a la barrera energética del proceso químico. Sin embargo, su aplicación al estudio de la inducción asimétrica está limitada a la consideración de dos únicos estados de transición. Siendo así, parecería inútil postular la existencia de más de dos estados de transición conducentes a ambos diastereómeros; no obstante, el análisis de los resultados encontrados para la inducción asimétrica 1-2 y 1-3, reclama considerar más de dos estados de transición y abordar la generalización del procedimiento matemático para verificar su tratamiento.

4.3.3. Generalización del Principio de Curtin-Hammett

Fernández-González y Pérez-Ossorio (57) han publicado muy recientemente la solución al problema de considerar varios estados de transición derivados de cualquier modelo de inducción asimétrica.

La generalización del principio de Curtin-Hammett, surge así del desarrollo matemático del siguiente esquema cinético:

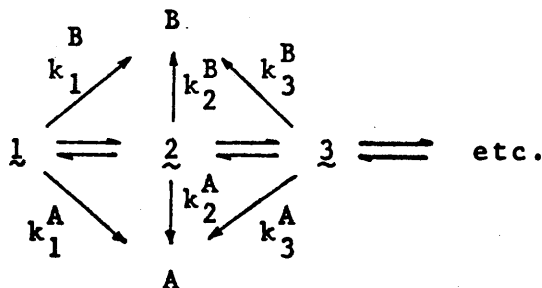


Figura 26

donde $1, 2$ y 3 son los conformeros de partida en que puede considerarse poblado el sustrato inicial. A y B son los productos que se forman competitivamente a partir de $1, 2, 3$, etc. siendo k_i las correspondientes constantes específicas de velocidad para su formación.

El diagrama energético de este sistema reaccionante se representa en la fig. 27:

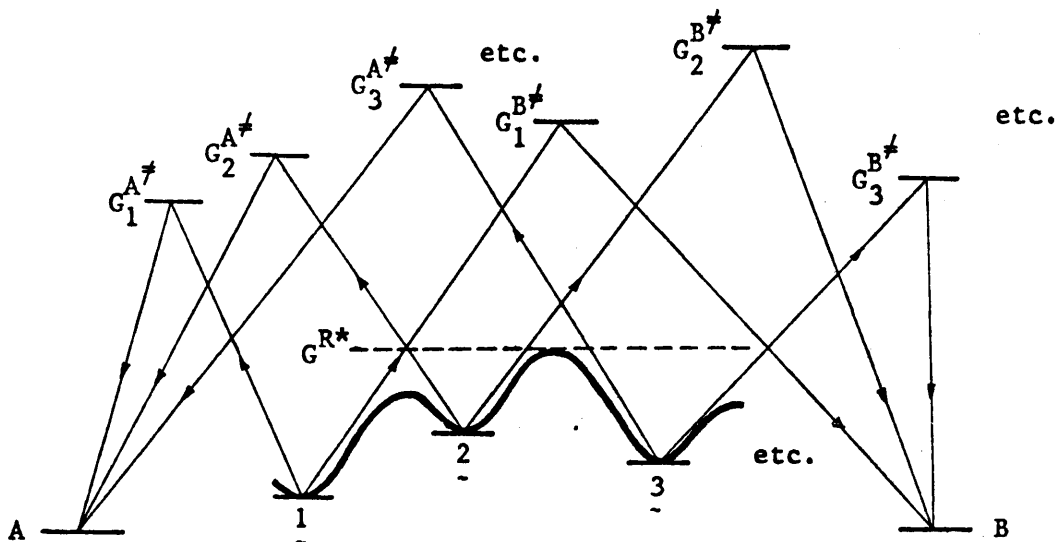


Figura 27

$$G^{R*} \ll G_i^{A*}$$

$$G^{R*} \ll G_i^{B*}$$

donde G^{R*} representa la barrera rotacional para la interconversión del sustrato y G_i^{A*} y G_i^{B*} son las correspondientes barreras energéticas de los procesos parciales considerados.

Partiendo de que la velocidad de formación de cada producto, es la suma de las velocidades de los procesos parciales que conducen al mismo, los autores llegan a una expresión que constituye la formulación del Principio de Curtin-Hammett generalizado:

$$N_A/N_B = \frac{\sum_i \exp.(-G_i^{A*}/RT)}{\sum_i \exp.(-G_i^{B*}/RT)} \quad |37|$$

La utilidad de la expresión |37| es manifiesta; bastaría conocer las *inestabilidades diferenciales de los estados de transición* conducentes a ambos diastereómeros, para poder predecir la estereoselectividad; es decir, G_i^A y G_i^B no representan necesariamente un nivel absoluto de contenido energético para cada uno de los estados de transición que se formulen, sino la contabilización de todas las interacciones de los mismos estados de transición, relativa a un nivel hipotético donde tales diferencias no se dieran.

La consideración en el cálculo de aquellas interacciones comunes a todos y cada uno de los estados de transición conducentes a los diastereómeros A y B, equivaldría a desplazar el nivel energético de referencia, pero ello no afectaría el resultado, ya que se cancelaría el término exponencial correspondiente en el cociente que define la estereoselectividad -ec. |37|-.

La condición previa para la aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado, sigue siendo la rápida interconversión entre los conformeros de partida. El no cumplimiento de esta premisa remite a expresiones más complejas que la expresada en la ec. |37| (63).

Ya que las barreras de rotación para los conformeros que constituyen la población conformacional de nuestros sustratos, son de un orden no superior a 3,5Kcal/mol y, siendo el valor medio de las energías de activación de los procesos que conducen a su transformación, de 8 a 15Kcal/mol, a temperaturas próximas a la ambiente, nos parece que existe un margen de aplicabilidad del Principio, suficientemente holgado.

5. TRATAMIENTO MATEMATICO GENERALIZADO PARA EL ANALISIS DEL ESTADO DE TRANSICION EN LA REDUCCION CON LiAlH_4 DE ALQUIL-ARILCETONAS.

5.1. El método

Fernández-González y Pérez-Ossorio (57) han propuesto un método de trabajo, acorde con las ideas expuestas por los mismos autores, para el estudio de la inducción asimétrica en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos.

El método, que ha sido aceptado por nosotros para el análisis del estado de transición en las reacciones objeto de esta Memoria y de otras referibles a la misma serie, requiere aplicarse en cuatro etapas:

- 1° Definición de los $2 \times 3^{(n+1)}$ estados de transición que pueden conducir a cualquiera de los productos diastereómeros.
- 2° Análisis de las interacciones de origen estérico presentes en cada uno de ellos.
- 3° Evaluación de la magnitud energética de tales interacciones y cálculo de los distintos niveles $G_i^{A^\ddagger}$ y $G_i^{B^\ddagger}$, respecto a un mismo nivel de referencia.
- 4° Aplicación de la ecuación |37|.

5.2. Antecedentes del método en la predicción de resultados

Este método sólo ha sido aplicado para la predicción de la estereoselectividad en la condensación de 3-fenilbutanal con bromuro de fenilmagnesio y en la reducción de 1,3-difenilbutanona-1 con LiAlH_4 (64), ambas reacciones con

ducentes a los dos carbinos diastereómeros, *eritro y treo* 1,3- difenil-3-metilpropanol-1.

Los autores postulan estados de transición tipo "reactant-like" y, de acuerdo con este modelo físico, introducen valores para las interacciones estéricas presentes en los mismos que son referibles a los estados inicial y final, siendo estos valores corregidos por factores de modificación que guardan relación con la geometría concebida.

La naturaleza de las interacciones consideradas son del tipo 1,3 paralelas y han sido tomadas de la literatura en los casos en que eran conocidas, o estimadas por contraste con interacciones modelo de sistemas ciclohexánicos, siendo por lo tanto introducidas a modo de ensayo y, en consecuencia, susceptibles de mayor refinamiento.

Las interacciones de "nueva formación" que para los citados autores son aquellas que derivan del ataque del reactivo, se han estimado convenientemente del análisis racional del tamaño de la especie reactiva.

El amplio intervalo de variación para los factores, así como para los "valores menos seguros" de las interacciones consideradas, que comportan buena concordancia de resultados, hablan a favor de la autocoherencia del método.

Por todo, nos parece de un valor inestimable la aportación que hacen Fernández-González y Pérez-Ossorio al estudio de la inducción asimétrica ya que, en este sentido, no conocemos mejor procedimiento para la matematización del problema.

6. ANALISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSICION TIPO TETRAEDRICO Y TRIGONAL EN LA REDUCCION DE ALQUIL-ARILCETONAS CON LiAlH_4

6.1. Evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición considerados

Dado que las dos primeras etapas que se precisan cubrir para desarrollar el método y evaluar la estereoselectividad, pueden inducirse desde cualquiera de los ejemplos concretos que describimos en esta memoria (ver 6.2 y 6.2), para obviar la reiteración que supondría el describir cada uno de los estados de transición homólogos de la serie analizada $\text{R}^1\text{CHMe-CO-ArR}^2$ pasaremos en primer lugar a considerar el valor de las magnitudes energéticas que ha sido necesario utilizar para ese propósito, en función del tipo de estado de transición que definamos.

6.1.1. *Interacciones preexistentes en los conformeros del compuesto carbonílico inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición*

6.1.1.1. Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Las interacciones denominadas 1,2-eclipsadas, tienen gran importancia en un estado de transición tipo trigonal, dada la situación de ese estado de transición sobre la coordenada de reacción, de ahí que los valores correspondientes a estas interacciones se modifiquen poco desde el estado inicial. Por eso, el factor corrector que utilizaremos para su cómputo, lo hemos considerado próximo a uno ($0,9 \leq w \leq 1$).

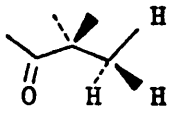
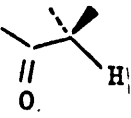
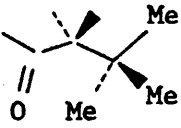
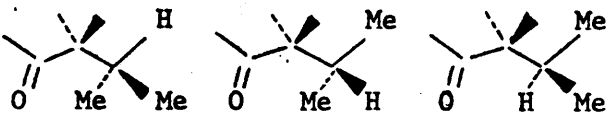
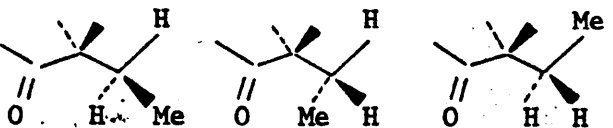
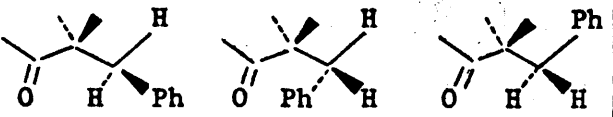
Sin embargo, para un estado de transición tipo tetraédrico, la modificación de este tipo de interacciones debe

ser sustancial; por ello, el correspondiente factor "w" de Berá ser más próximo a cero ($0,1 \leq w \leq 0,4$).

La evaluación diferencial de estas interacciones que aparecen referidas en la Tabla VII han sido deducidas por el método de Hill (65) a partir de modelos Dreiding.

TABLA VII

Valor de las interacciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico en el estado inicial, relativas al de $(=O-Me)_{1,2e}$.

Confórmers	Valor de la interacción (Kcal/mol)
	$(=O \leftrightarrow Me)_{1,2e}$ 0,00
	$(=O \leftrightarrow H)_{1,2e}$ 0,80
	$(=O \leftrightarrow Bu^t)_{1,2e}$ 1,05
	$(=O \leftrightarrow CHMe_2)_{1,2e}$ 1,05; 0,40; 0,40
	$(=O \leftrightarrow CH_2Me)_{1,2e}$ 0,40; 0,40; 0,00
	$(=O \leftrightarrow CH_2Ph)_{1,2e}$ 0,45; 0,45; 0,00

Algunos de estos valores son datos que figuran en la literatura (48) y el hecho de haber encontrado buena concordancia en su cálculo por el método de Hill avala la determinación, por ese mismo método, de los valores que no han podido ser contrastados bibliográficamente, tal es el caso de la $(=O \leftrightarrow CH_2-Ph)_{1,2e}$

6.1.1.2. Interacciones del tipo 1,3-paralelas del grupo Ar-R² y el resto alifático

Vamos a referirnos a un tipo de interacciones que se conservan idénticas desde el estado inicial al final y que por ello hemos supuesto inmodificadas en el estado de transición (factor correctivo igual a uno). Son aquellas interacciones que implican a los grupos alquilo y arilo de la serie de cetonas a la que venimos refiriéndonos (fig. 28)

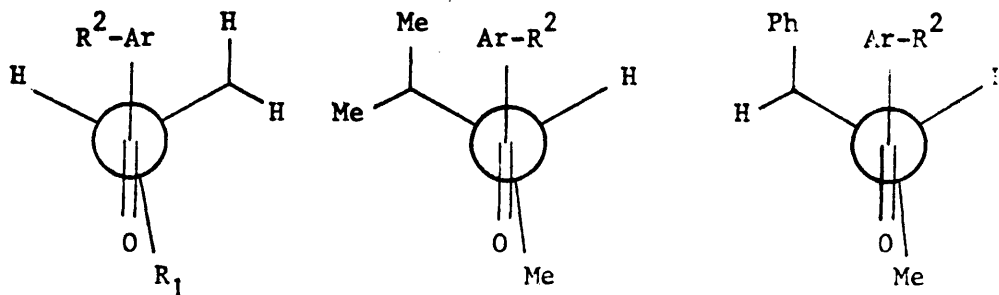


Figura 28

Su valor, que discutiremos más adelante -ver Parte II, 2.3.2- es el referido a continuación y sólo se dan, en los casos que hemos analizado, aquellas que se visualizan en la fig. 28:

$$(\text{Ar-H})_{1,3e} = 1,5 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Ar-Me})_{1,3e} = 4,1 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Ar-Ph})_{1,3e} = 5,2 \text{ Kcal/mol}$$

$$*(\text{o-Me-Ar-H})_{1,3e} = 1,8 \text{ Kcal/mol}$$

$$*(\text{o-Me-Ar-Me})_{1,3e} = 4,4 \text{ Kcal/mol}$$

$$*(\text{o-Me-Ar-Ph})_{1,3e} = 5,5 \text{ Kcal/mol}$$

6.1.1.3. Interacciones del tipo 1,2 sesgadas entre el grupo Ar-R² y los sustituyentes del grupo α , y aquellas del mismo tipo existentes en el resto alifático

Estas interacciones en las que está implicado el grupo metilo, pueden reducirse a las mismas interacciones 1,3 paralelas con el átomo de hidrógeno, como puede deducirse de la fig. 29:

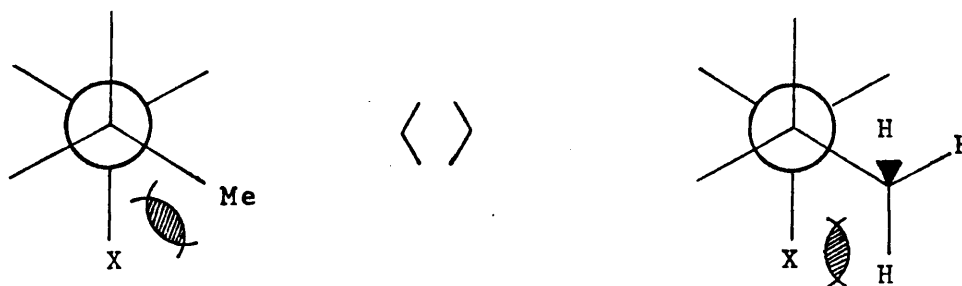
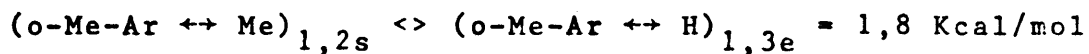


Figura 29

Su valor, que también referimos a (Parte II, 2.3.2) es el expresado a continuación:

* Cuando el metilo está en meta- y para-, el valor de la interacción estérica correspondiente se ha considerado el mismo que si se tratara de un Ph.



6.1.2. Interacciones de nueva formación

6.1.2.1. Interacciones debidas a la aproximación del hidruro

Desconocemos el volumen efectivo de la especie reactiva. Sólo sabemos que el grupo entrante es un hidrógeno, pero la estimación del valor de las interacciones que implican a este grupo en el estado de transición, debe verificarse sobre la base de los dos tipos considerados.

Por la especial concepción del estado de transición tipo trigonal que ya hemos descrito -ver 4.2.7-, la especie reactiva debe tener aquí un tamaño efectivo considerablemente mayor que el que corresponde al volumen del hidrógeno. En

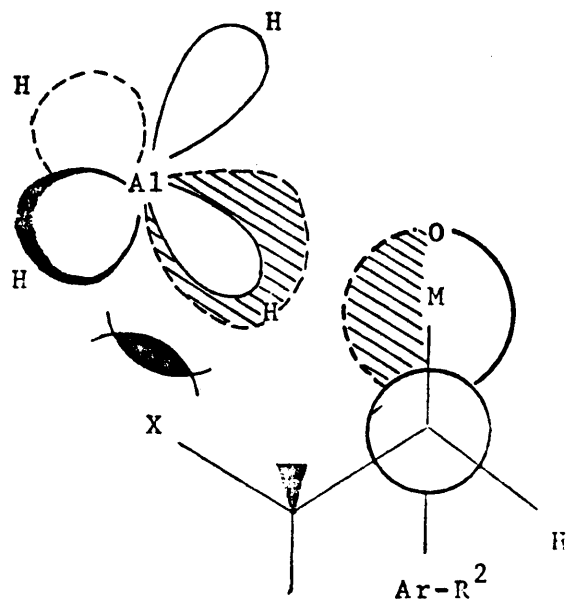


Figura 30

la fig. 30 hemos tratado de visualizar esta situación; las zonas rayadas del orbital π -carbonílico y de la nube electrónica del hidruro, significan el "compromiso" del átomo de aluminio por el oxígeno y del hidruro por el carbono funcional.

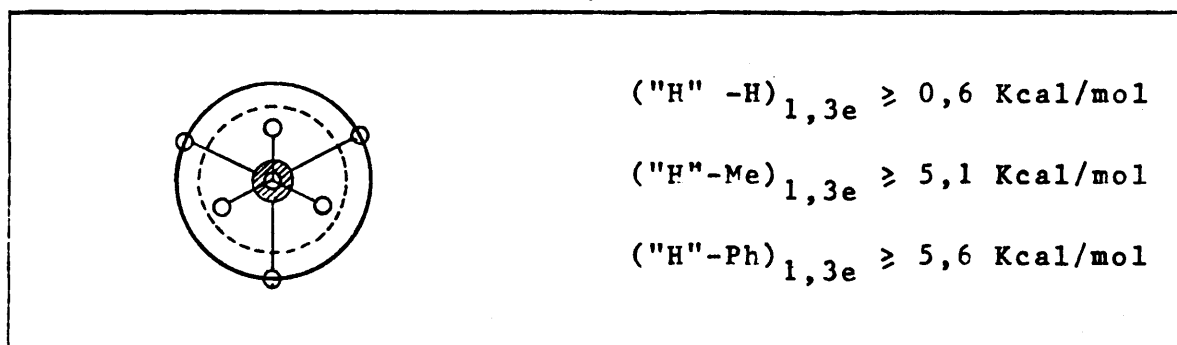
Concentrando nuestra atención en la interacción estérica ("H"-X)_{1,3e}, observamos que cuanto mayor sea el volumen de X, más diferentes

será esa interacción de la correspondiente $(H-X)_{1,3e}$ presente en el estado final. Esto es así porque, frente al volumen intrínseco del hidruro (hidrógeno y su "alrededor" electrónico), su volumen formal es mayor y ello debe comportar diferencias acusadas en aquel tipo de interacciones cuando X tiene un tamaño superior al del hidrógeno.

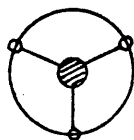
Así, tomando como base de estimación un valor $(H-H)_{1,3e} > 0,6$ Kcal/mol, hemos considerado para $(H-Me)_{1,3e}$ y $(H-Ph)_{1,3e}$ los valores tabulados en VIII; en este lugar hemos incluido un ábaco que da idea del tamaño relativo entre los grupos implicados en las interacciones, para justificar, al menos cualitativamente, esa secuencia de valores.

TABLA VIII

Abaco representativo de la correlación de interacciones estéricas estimadas para el hidruro y valor de las mismas en el estado de transición tipo trigonal



Tamaño intrínseco del hidruro



Tamaño formal del hidruro



Atomo de hidrógeno



Grupo metilo



Grupo fenilo

Para un estado de transición tipo tetraédrico la situación es muy distinta. Recordemos que en este caso, existe un alto grado de labilidad del enlace H-Al y una mayor coordinación del oxígeno carbonílico con el átomo de aluminio. Por esta razón, las interacciones ("H"-X)_{1,3e} deben guardar paralelismo con la secuencia de valores (H-X)_{1,3e} presentes en el compuesto final, de ahí que hayamos ensayado los siguientes márgenes de variación, consecuentes con ese razonamiento:

0,6Kcal/mol	≥	("H"↔H) _{1,3e}	≥	0,1Kcal/mol	(H↔H) _{1,3e}	=0	Kcal/mol
1,5	"	≥	("H"↔Me) _{1,3e}	≥	1,0	"	(H↔Me) _{1,3e} =0,85 "
2,0	"	≥	("H"↔Ph) _{1,3e}	≥	1,7	"	(H↔Ph) _{1,3e} =1,5 "

6.1.2.2. Interacciones debidas a la modificación del oxígeno coordinado con los grupos flaqueantes

Este tipo de interacciones se dará en mayor o menor grado para ambos tipos de estados de transición propuestos, trigonal y tetraédrico. Corresponde a un factor correctivo que denominaremos "z", distinguir la importancia que este tipo de interacción tiene en uno y otro estado de transición.

Lógicamente, para un modelo físico tetraédrico, el factor "z" debe ser próximo a uno, que sería el extremo de un estado de transición igual a productos, siendo el pro-

ducto de reacción el alcóxido representado en la fig. 31 y las interacciones a que nos referimos, aquellas significadas en la misma figura con los grupos flanqueantes P y M en este caso.

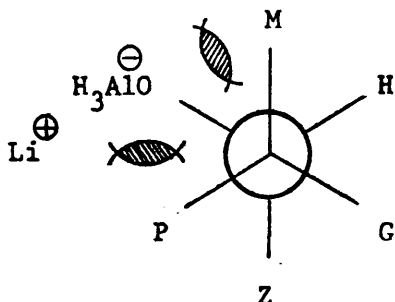


Figura 31

Sin embargo, una situación semejante en el modelo trigonal requiere afectarse de valores mínimos para "z", próximos a cero.

En definitiva, y en orden a la coherencia de la parametrización que hasta aquí hemos descrito, el factor "w" introducido para corregir la interacción del oxígeno desde el estado inicial, debe complementar el valor "z" que consideremos para corregir la interacción de este grupo en su disposición última.

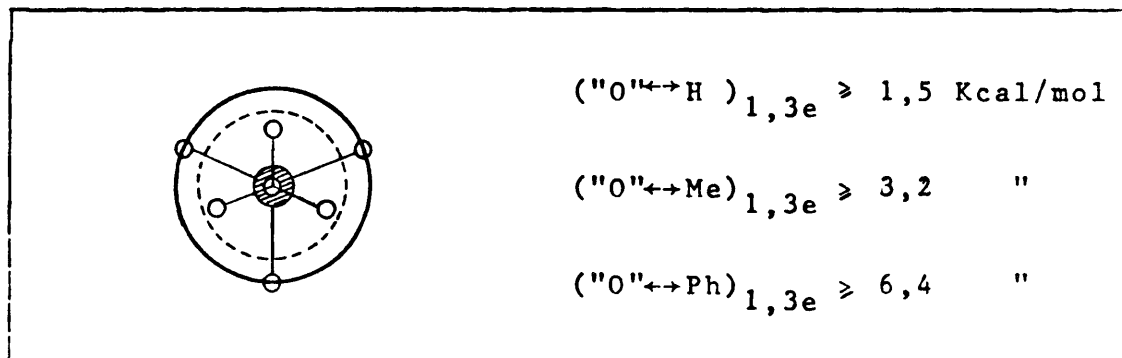
Para la estimación de los valores de estas interacciones hemos partido de un nivel mínimo igual a 1,5Kcal/mol para la interacción ($"O"-H$)_{1,3e}, que obtuvimos por iteración grosera desde un análisis paralelo al que aquí realizamos, en la serie de 4-Bu^t, 2-Me, 2-Prⁱ y 2-Bu^t-ciclohexanonas, utilizando una parametrización razonable de sus estados de transición tetraédricos.

Según esto, encontramos la razón de convergencia para el valor ($"H"↔H$)_{1,3e} = 0,6 Kcal/mol y ($"O"↔H$)_{1,3e} = 1,5 Kcal/mol.

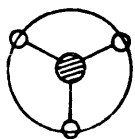
La secuencia de valores utilizados en la estimación del resto de las interacciones se ha seguido de un razonamiento semejante al ya verificado para la estimación de las del ($"H" - X$)_{1,3e} en la aproximación trigonal (ver 6.1.2.1, Tabla VIII).

TABLA IX

Abaco representativo de la correlación de interacciones estéricas estimadas para el oxígeno coordinado y valor de las mismas.



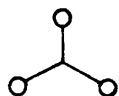
Tamaño intrínseco del oxígeno



Tamaño formal de oxígeno



Atomo de hidrógeno



Grupo metilo



Grupo fenilo

6.2. Definición de los estados de transición tipo tetraédrico en la reducción de 1-Tolil-2-metil-3-fenilpropanonas con LiAlH_4 (Et_2O)

Existen nueve conformémeros para el sustrato carbonílico de partida en su estado fundamental, lo cual condicionará nueve vías posibles de formación para cada uno de los carbinoles diastereómeros eritro y treo-1-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1. En consecuencia, son dieciocho ($2 \times 3^{n+1}$ con $n=1$) los estados de transición que vamos a definir.

Alrededor del enlace C^1-C^2 del compuesto carbonílico las conformaciones preferidas son las representadas en la fig. 32*

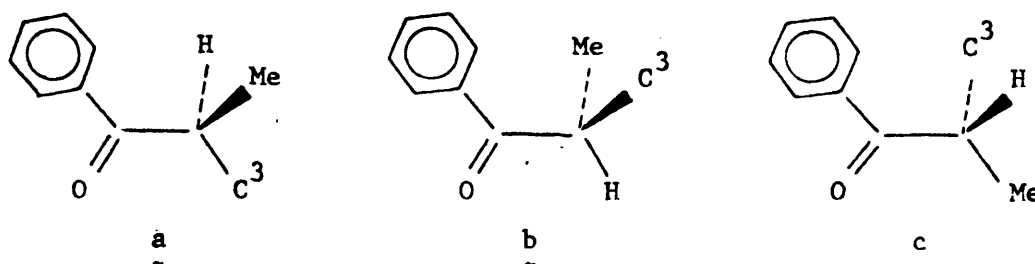


Figura 32

y las conformacionales preferidas alrededor del enlace C^2-C^3 se representan en la fig. 33.

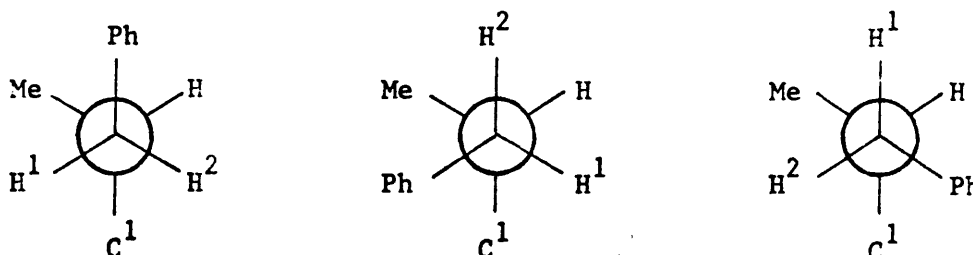
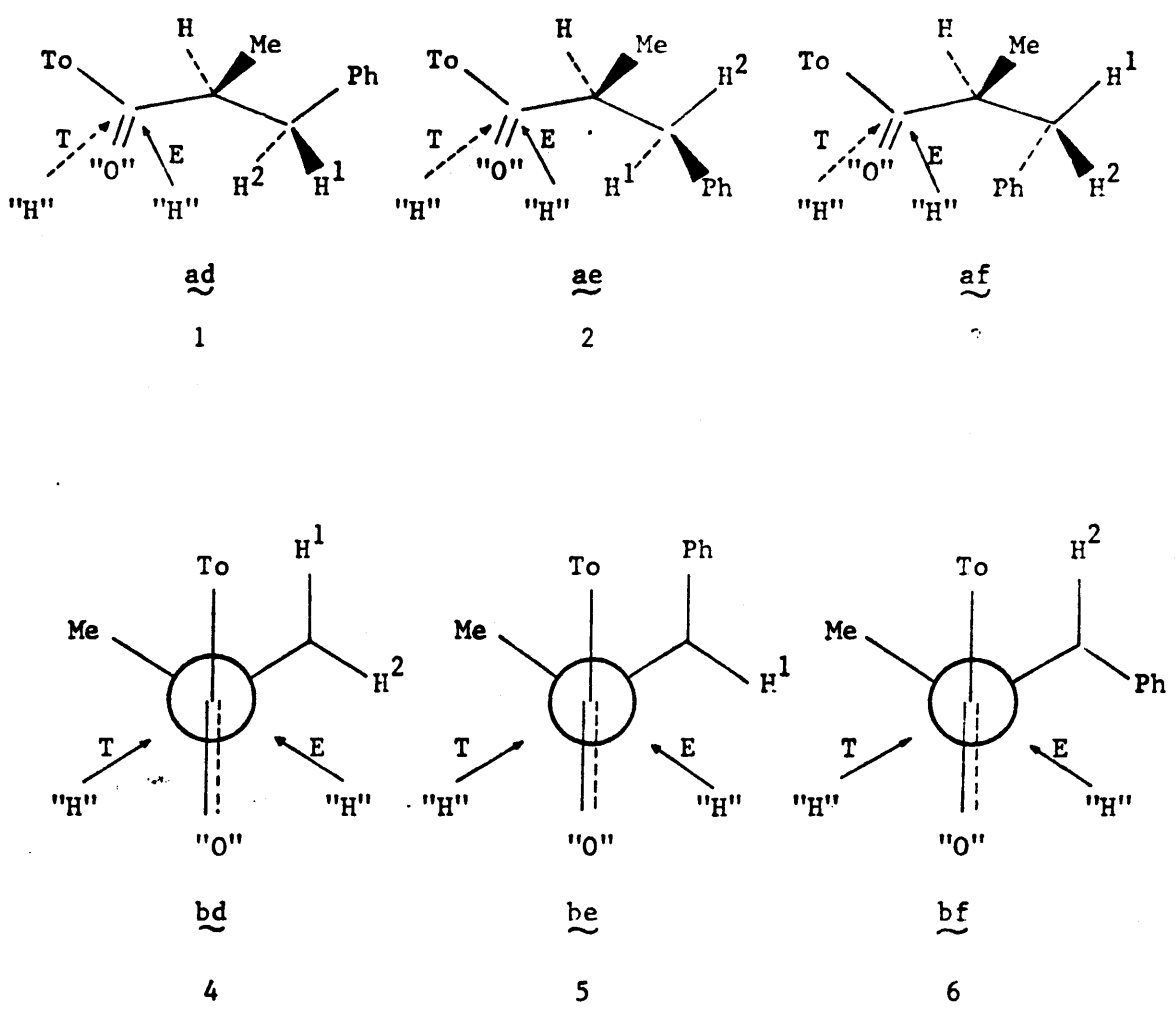


Figura 33

*La notación configuracional del C^2 es "S" según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog (61).

Combinando las conformaciones a, b y c con las d, e y f respectivamente, se obtienen los nueve conformeros posibles para el compuesto carbonílico que se representa en la fig. 34. Al mismo tiempo, se ha representado la entidad reductora que en su aproximación determina la configuración eritro o treo del carbinol. Los símbolos E y T significan este resultado



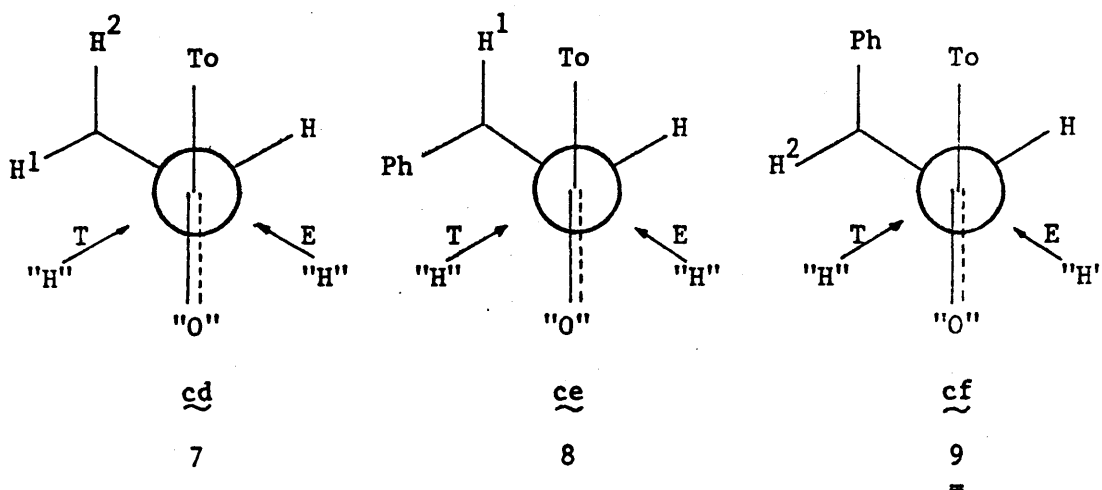


Figura 34

6.3. Cómputo de las energías de interacción (Kcal/mol) que inestabilizan diferencialmente los estados de transición "tipo tetraédrico" en la reacción $\text{PhCH}_2\text{CHMe-CO-Ar(p-Me)} + \text{LiAlH}_4(\text{Et}_2\text{O})$ a 35°C .

(Ver Tabla X)

6.4. Aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado para evaluar la estereoselectividad en la reducción de 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanona con $\text{LiAlH}_4(\text{Et}_2\text{O})$ a 35°C

En 6.3. hemos contabilizado las interacciones estéricas correspondientes a cada uno de los estados de transición, de acuerdo con las premisas físicas de partida.

La energía libre de cada estado de transición, relativa a un nivel hipotético donde esas interacciones fueran nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción.

Los resultados numéricos, así como las correspondientes funciones exponenciales a 35°C se han recogido en la

T A B L A X

Cálculo de las energías de interacción (Kcal/mol) que inestabilizan diferencialmente los estados de transición "tipo tetraédrico" en la reacción $\text{PhCH}_2\text{CIME-CO-Ar(p-Me)}$ a 35°C^*

P R O C E S O	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E.T. [‡]			INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION			
	De eclipsamiento del O carbonílico $w = 0,1$	1,3 paralelas del grupo p-Me-Ar		De aproximación del "H"		De modificación del Oxígeno	
		1,2 paralelas p-MeAr con C ₂	1,2 sesgadas de C ₂ con C ₃	1,3 paralelas	1,2 sesgadas	1,3 paralelas	1,2 sesgadas
1 → E	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,00	(To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
1 → I	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,00	(To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
2 → E	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,45	(To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-Ph) ≥ 1,7	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
2 → I	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,45	(To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-Ph) ≥ 6,4	(¹ O"-Ph) ≥ 6,4	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
3 → E	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,45	(To-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-Ph) ≥ 1,5	(¹ O"-Ph) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
3 → I	(O→C ₃) _{1,2e} = 0,45	(To-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-Ph) ≥ 1,5	(¹ O"-Ph) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
4 → E	(O→H) _{1,2e} = 0,80	(To-H) = 1,5 (To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
4 → I	(O→H) _{1,2e} = 0,80	(To-H) = 1,5 (To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
5 → E	(O→H) _{1,2e} = 0,80	(To-Ph) ≥ 5,2 (To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
5 → I	(O H) _{1,2e} = 0,80	(To-Ph) ≥ 5,2 (To-Me) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
6 → E	(O→H) _{1,2e} = 0,80	(To-H) = 1,5 (To-Me) = 1,5	(¹ H"-Ph) ≥ 1,7	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
6 → I	(O→H) _{1,2e} = 0,80	(To-H) = 1,5 (To-Me) = 1,5	(¹ H"-Ph) ≥ 1,7	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
7 → E	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-H) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
7 → I	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-H) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
8 → E	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-H) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-Ph) ≥ 1,7	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
8 → I	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-H) = 1,5 (Ph-Me) = 1,5	(¹ H"-Ph) ≥ 1,7	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
9 → E	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-Ph) ≥ 5,2	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5
9 → I	(O→Me) _{1,2e} = 0,00	(To-Ph) ≥ 5,2	(¹ H"-H) ≥ 0,1	(¹ H"-Me) ≥ 0,1	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-H) ≥ 1,5	(¹ O"-Me) ≥ 1,5

* El cálculo de interacciones para 1-orto y 1-meta-tolil-2-Me-3-Ph-propanona-1 es idéntico al planteado para su isómero para-, así bien, en el primer caso hay que tener en cuenta el valor diferencial de esta interacción (To-X) frente a sus homólogos meta- y para- (ver 6.1.1). Los resultados de estos cálculos se encuentran incluidos en la tabla XII.

Tabla XI.

TABLA XI

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción $\text{PhCH}_2\text{CHMe-CO-p-To+LiAlH}_4$ y sus funciones exponenciales calculadas a 35°C.

Confórmero de partida	Procesos conducentes a eritro			Procesos conducentes a treo		
	$G_i^{E^\ddagger}$	$G_i^{E^\ddagger}/RT$	$e^{-G_i^{E^\ddagger}/RT}$ ($\times 10^5$)	$G_i^{T^\ddagger}$	$G_i^{T^\ddagger}/RT$	$e^{-G_i^{T^\ddagger}/RT}$ ($\times 10^{-5}$)
1	4,55	7,5	60	5,80	9,5	7
2	6,20	10,2	4	10,26	16,8	< 1
3	7,51	12,3	1	5,95	9,8	6
4	6,03	9,9	5	6,03	9,9	5
5	9,73	16,0	< 1	9,73	16,0	< 1
6	6,13	10,1	4	8,94	14,7	< 1
7	5,80	9,5	7	4,55	7,5	60
8	10,21	16,7	< 1	6,15	10,1	4
9	8,0	13,1	< 1	6,75	11,1	2

Sustituyendo los correspondientes exponenciales en la ec. |37| tendremos:

$$N_T/N_E = \frac{\sum_i \exp(-G_i^{T^\ddagger}/RT)}{\sum_i \exp(-G_i^{E^\ddagger}/RT)} = 84/81 = 1,00$$

El método predice un ligero predominio del diastereómero treo sobre el eritro:

$$\% \text{ Treo} = \frac{84}{81 + 84} \cdot 100 = 51 \%$$

6.5. Comparación global de los resultados calculados y experimentales en la reducción a 35°C de alquilarilcetonas con LiAlH₄

Aplicando el método desarrollado en 6.2, 6.3 y 6.4 para 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanona (n°7 en la Tabla XII), hemos verificado los cálculos que corresponden a la serie referida de alquilarilcetonas, utilizando las variaciones energéticas que corresponden a cada caso particular y los factores que tienen en cuenta la aproximación geométrica del estado de transición considerado, llegándose a los resultados reunidos en la Tabla XII. En ella, 5, 6 y 7 son los procesos realizados por nosotros, correspondiendo el resto de las entradas a diversos trabajos verificados en nuestro Departamento como ahí se refieren.

De la comparación del valor calculado por este método y el valor experimental, pueden sacarse conclusiones acerca de la premisa física de partida, pues la buena concordancia de los datos y la generalidad del procedimiento y de las variables implícitas en él, hablan a favor de su propia coherencia.

El conjunto de variaciones observadas cuando se modifican los factores en los entornos apuntados, así como las variaciones simultáneas de las interacciones "H"-X en los márgenes señalados en 6.1.2.1, no afectan los resultados tabulados en ± 2 .

Esta observación, en lo que respecta a la aproximación tetraédrica, es concurrente con la mayor flexibilidad de esta geometría de partida, frente a la trigonal.

TABLA XII

Parámetros para el cálculo del % de ERITRO en la reducción con $\text{LiAlH}_4(\text{Et}_2\text{O})$ a 35°C de $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{C}(\text{Me})\text{CH}-\text{CO}-\text{Ar}-\text{R}_4$ y resultados obtenidos.

CETONA					MODELO FISICO	w	z	% ERITRO		REF.
N _o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄				cal.	exp.	
1	Me	Me	Me	H	trigonal	0,9-1,0	0,1-0,0	97	100 ± 3	(66)
2	Me	Me	H	H	"	0,9-1,0	0,1-0,0	77	86 ± 3	(47)
3	Me	H	H	H	tetraédrico	0,4-0,1	0,6-0,9	55	55 ± 3	(66)
4	Ph	H	H	H	"	0,4-0,1	0,6-0,9	49	47 ± 3	(67)
5	Ph	H	H	o-Me	"	0,4-0,1	0,6-0,9	47	45 ± 3	(68)
6	Ph	H	H	m-Me	"	0,4-0,1	0,6-0,9	49	47 ± 3	(68)
7	Ph	H	H	p-Me	"	0,4-0,1	0,6-0,9	49	47 ± 3	(68)

7. COMENTARIO FINAL ACERCA DE LA UTILIDAD DEL PRINCIPIO DE CURTIN-HAMMETT GENERALIZADO.

Por todo lo que antecede, queremos una vez más resaltar la importancia definitiva que la generalización del principio de Curtin-Hammett tiene en el estudio de la inducción asimétrica.

Nosotros lo hemos aplicado al análisis del estado de transición, de acuerdo con nuestro propósito inicial de buscar el grado de aproximación en el espectro mecanístico postulado, de las 1-tolil-2-metil-3-fenilpropanonas, sustratos de reacción objeto de esta Memoria.

El verificar este mismo análisis con otros miembros de la serie, no ha pretendido ampliar objetivos, sino más bien, avalar la fiabilidad de las variables introducidas.

En este sentido, pensamos que si la optimización de las mismas se reproduce para alguna otra serie objeto de estudio, habremos dado un paso más en el camino de posibilitar la predicción de la estereoselectividad de forma cuantitativa.

P A R T E I

1. D.H.R. BARTON.- J. Chem. Soc., 1027 (1953).
2. W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN and D.S. NOYCE.- J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).
3. D.M.S. WHEELER and J.W. HUFFMAN.- Experientia, 16, 516 (1960).
4. O.R. VAIL and D.M.S. WHEELER.- J. Org. Chem., 27, 3803 (1962).
5. R.S. MULLIKEN.- J. Am. Chem. Soc., 72, 4493 (1950).
6. M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT.- Tetrahedron Letters, 2199 (1968).
7. M. CHEREST and H. FELKIN.- Ibid, 2205 (1968).
8. E.R. GARRETT and D.A. LYTTLE.- J. Am. Chem. Soc., 75, 6051 (1953).
9. H.C. BROWN, E.T. MEAD and B.C. SUBBA RAO.- Ibid, 77, 6209 (1955).
10. H.C. BROWN, O.H. WHEELER and K. ICHIKAWA.- Tetrahedron 1, 214 (1957).
11. H.C. BROWN and K. ICHIKAWA.- Ibid., 1, 221 (1957).
12. H.C. BROWN, R. BERNHEIMER and K.J. MORGAN.- J. Am. Chem. Soc., 87, 1280 (1965).

13. H.C. BROWN and J. MUZZIO.- Ibid., 88, 2811 (1966).
14. H.C. BROWN, R. BERNHEIMER, C.J. KIM and S.E. SCHEPPELE
Ibid., 89, 370 (1967).
15. O.H. WHEELER and J.L. MATEOS.- Can. J. Chem., 36, 1049
(1958).
16. G.G. SMITH and R.P. BAYER.- Tetrahedron, 18, 323 (1962)
17. J.A. PERRY and K.D. WARREN.- J. Chem. Soc., 4049 (1965).
18. K. BOWDEN and M. HARDY.- Tetrahedron, 22, 1169 (1966).
19. P. GENESTE, G. LAMATY and B. VIDAL.- C.R. Acad. Sci.
Paris, 266, 1387 (1968).
20. B. RICKBORN and M.T. WUESTHOFF.- J. Am. Chem. Soc., 92,
(23), 6894 (1970).
21. D.C. WIGFIELD and D.I. PHELPS.- Can. J. Chem., 50, (3),
388 (1972).
22. E.L. ELIEL and Y. SENDA.- Tetrahedron, 26 (10), 2411-28
(1970).
23. a) H. FELKIN.- Compt. rend., 231, 1316 (1950)
b) J.D. MORRISON and H.S. MOSHER.- Asymmetric Organic
Reactions, Prentice Hall, Inc., Anglewood Cliffs
(1971), págs. 122-4.
24. a) Ibid., pág. 124
b) W.G. DAUBEN, BOZAK et ELLIS.- Rev. Chim. Acad. Rep.
Populaire Romaine, 7 (2), 803-8 (1962).

25. a) H. HAUBENSTOCK and E.L. ELIEL.- J. Am. Chem. Soc., 84, 2363 (1962)
b) Ibid., 2368 (1962).
26. D.C. AYRES and R. SAWDAYE.- Chem. Commun, 527 (1966).
27. H.C. BROWN and H.R. DECKS.- J. Am. Chem. Soc., 87, 5620 (1965).
28. E.C. ASHBY, J.P. SEVENAIR and F.R. DOBBS.- J. Org. Chem., 36, 197 (1971).
29. A.H. BECKETT, N.J. HARPER, A.D.J. BALON and T.H.E. WATTS.- Tetrahedron, 6, 319 (1959).
30. M.G. COMBE et H.B. HENBEST.- Tetrahedron Letters, 404 (1961).
31. J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES.- Bull. Soc. Chem. France, 1649 (1967).
32. O.H. WHEELER and WHEELER.- J. Org. Chem., 27, 3796 (1962).
33. a) D.N. KIRK.- Tetrahedron Letters, 22, 1727 (1969).
b) D.N. KIRK and A. MUDD.- J. Chem. Soc. C, 968 (1969)
34. E.L. ELIEL and R.S. RO.- J. Am. Chem. Soc. 79, 5992 (1957).
35. P.T. LANSBURY and R.E. MACLEAN.- J. Org. Chem., 28, 1940 (1963).
36. A.V. KAMERNITZKY and A.A. AKHREM.- Tetrahedron, 18, 705 (1962).

37. J.A. MARSHALL and R.D. CARROLL.- J. Org. Chem., 30, 2748 (1965).
38. H. HANBENSTOCK and E.L. ELIEL.- J. Am. Chem. Soc., 84, 2363 (1962).
39. E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL and G.A. MORRISON.- Conformational Analysis. Interscience Publishers, New York, 1965, pág. 13-26.
40. Ibid, pág. 447.
41. T.J. LEITEREG and D.J. CRAM.- J. Am. Chem. Soc., 90, 4011 (1968).
42. M. BRIENNE, C. QUANNIS and J. JACQUES.- Bull. Soc. Chim. France., 1036 (1968).
43. D.J. CRAM and F.A. ABD ELHAFEZ.- J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
44. V. PRELOG.- Helv. Chim. Acta, 36, 308 (1953).
45. T.J. LEITEREG and D.J. CRAM.- J. Am. Chem. Soc., 90, 4019 (1968).
46. A. GOSSAUER VALLES y R. PEREZ-OSSORIO.- An. Real Soc. Esp. Fis. y Quím., LIX (B), 184 (1963).
47. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO.- Anales de Química, 65, 791 (1969).
48. G.J. KARABATSOS and N. HSI.- J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).

49. D.J. CRAM and K.R. KOPECKY.- J. Am. Chem. Soc., 81, 2748 (1959).
50. J.H. STOCKER, P. SIDISUNTHORN, P.M. BENJAMIN and C.J. COLLINS.- J. Am. Chem. Soc., 82, 3913 (1960).
51. J.W. CONFORTH, R.M. CONFORTH and K.K. MATHEWS.- J. Chem. Soc., 112 (1959).
52. G.J. KARABATSOS.- J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
53. E.L. ELIEL.- Stereochemistry of Carbon Compounds Mc Graw Hill book Company, Inc., New York, 1962, pp. 149-52 y 237-8.
54. G.J. KARABATSOS, C. ZIOUDROU and I. MOUSTAKALI.- Tetrahedron Letters, 52, 5289 (1972).
55. C. ZIOUDROU, P. CHRYSOCHOU, G.J. KARABATSOS, D. HERLEM and R.N. NIPE.- Ibid., 52, 5293 (1972).
56. M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT.- Tetrahedron Letters, 2201 (1968).
57. F. FERNANDEZ-GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO.- Anales de Química, 68, 1411 (1972).
58. R.B. WOODWARD y R. HOFFMANN.- Conservación de la Simetría Orbital. Ed. Alhambra, S.A., Madrid 1972.
59. J.D. MORRISON and H.S. MOSHER.- Asymmetric Organic Reactions, pp. 42-46.
60. L.P. HAMMETT.- Physical Organic Chemistry. 2nd. Edition, Mc Graw Hill Book Co., New York, 1970 pp. 347-90.

61. R.S.CAHN, C.K. INGOLD and V. PRELOG.- *Experimentia*, 12
81 (1956).
62. A. GARCIA-MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO.- (por publicar).
63. L.P. HAMMETT.- *Physical Organic Chemistry*, 2nd edition,
Mc Graw Hill Co., New York, 1970, pp.101-44.
64. F. FERNANDEZ-GONZALEZ y R.PEREZ-OSSORIO.- *Anales de Quí-
mica*, 69, (1), 101 (1973).
65. T.L. HILL,- *J. Chem Phys.*, 16, 399 (1948).
66. R. PEREZ-OSSORIO y J. PLUMET (Tesis Doctoral, Universi-
dad Complutense, Julio 1973).
67. C. CUBILLO y J. PLUMER.- (por publicar).
68. Este trabajo.

P A R T E I I

ANALISIS CONFORMACIONAL Y ASIGNACION DE CON-
FIGURACIONES A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1-ORTO-
1-META- Y 1-PARA-TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPA-
NOL-1

1. INTRODUCCION

El problema de la asignación de configuraciones a los carbinoles diastereómeros objeto de nuestro estudio, está íntimamente relacionado con el análisis conformacional de los mismos, toda vez que las propiedades espectroscópicas diferenciales que permiten comprobar la asignación tienen su fundamento en las poblaciones conformacionales de estos carbinoles.

El recurrir a las técnicas espectroscópicas para ese propósito es ventajoso, frente a los clásicos procedimientos de correlación química, más laboriosos y no tan seguros.

La utilización de la espectroscopía de RMN para esclarecer el problema de las preferencias conformacionales de estructuras cíclicas ocupa una gran extensión de trabajos. El mayor número de posibilidades rotacionales de los compuestos acíclicos, hace más compleja la aplicación de la técnica a esos casos pero, desde tiempo reciente, son ya muchos los trabajos aparecidos con este propósito (1), (2) (3).

El tratamiento cuantitativo del problema requiere la elección de modelos rígidos para cada conformero poblado. Esto es así, porque la magnitud espectroscópica observada representa la media ponderada de esa misma magnitud en cada uno de los conformeros residentes en el tiempo que dura el fenómeno.

Así, las ecuaciones de definición estadísticas de las dos magnitudes espectroscópicas de RMN son:

$$J_{\text{obs.}} = \sum_i N_i \cdot J_i \quad |1|$$

$$K_{i \rightarrow j} = N_j / N_i = (\delta_i - \delta_{\text{obs.}}) / (\delta_{\text{obs.}} - \delta_j) \quad |2|$$

donde J_i es la constante de acoplamiento para la resonancia de un protón diferentemente acoplado en cada uno de los confórmeros i . N_i es la fracción molar para cada confórmero i poblado.

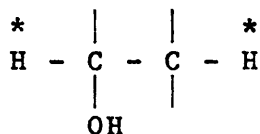
$K_{i \rightarrow j}$ es la constante del equilibrio móvil de transición entre un confórmero i y otro j diferentemente poblados, siendo N_i y N_j las poblaciones conformacionales de los mismos, medidas a través de sus fracciones molares. $\delta_{obs.}$ es la magnitud del desplazamiento químico de la señal observada y la misma magnitud δ_j y δ_i para la resonancia en compuestos modelos estereoanálogos a los confórmeros j e i .

Es decir, las magnitudes espectroscópicas J y δ representan la media ponderada de los valores individuales de esas mismas magnitudes para cada uno de los confórmeros, siempre que el fenómeno se verifique a una velocidad considerablemente inferior a la de interconversión de un rotámero en otro.

Esto ocurre en el fenómeno de la resonancia magnética de un protón en las condiciones habituales de operación (Temperatura ambiente) aunque, a temperaturas suficientemente bajas puede, por "congelación del equilibrio", llegarse a una situación en que los confórmeros sean directamente observables, por ser su tiempo de residencia mayor que el tiempo de transición a esa temperatura.

Nosotros hemos verificado la asignación de los tres sistemas correspondientes a parejas de diastereómeros *cis*-*trans* y *trans* del 1-orto, 1-meta y 1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1, estudiando las correlaciones existentes entre las magnitudes espectroscópicas diferenciales de RMN y las poblaciones conformacionales, estimadas a través de las energías de interacción presentes en cada confórmero considerado.

La búsqueda bibliográfica de compuestos modelo estereoanálogos a nuestros conformeros no ha dado resultados del todo satisfactorios. Hemos supuesto razonable comprobar el cálculo semicuantitativo de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema



eligiendo entornos de variación suficientemente amplios para valores "J" de modelos que presentan idéntica situación relativa de esos protones, aunque sus alrededores no sean del todo comparables.

Por otra parte se ha confirmado la asignación, utilizando los parámetros de desplazamiento químico de los protones metílicos de cada isómero ya que su magnitud relativa presenta diferencias muy útiles para este fin.

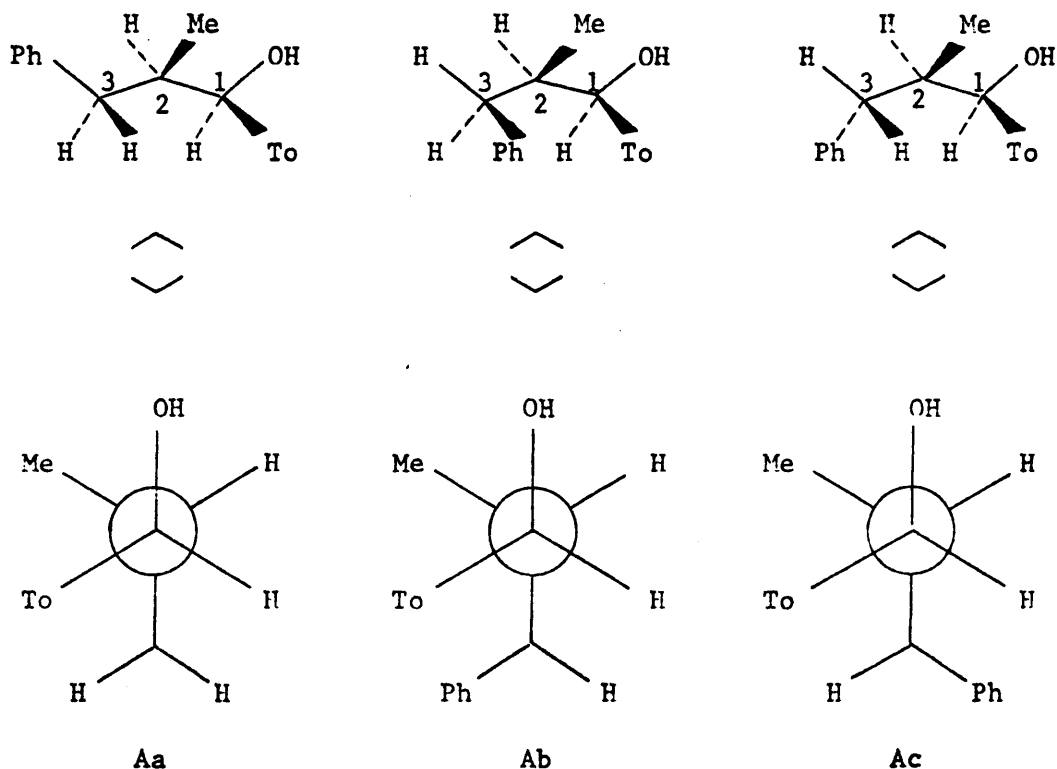
2. ANALISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO DE ERITRO Y TREQ 1-ORTO, 1-META Y 1-PARA-TOLIL-2-METIL-3-FENILPROPANOL-1.

Hemos supuesto una aproximación geométrica de partida en la que se considera una alternancia casi perfecta entre los átomos 1 y 2 (ángulos diedros entre tres enlaces consecutivos igual a $60^\circ \pm 10^\circ$) -fig. 1-. Ello equivale a considerar nueve conformeros para cada uno de los diastereómeros *eritro* y *treo*.

2.1. Formulación de los conformeros de partida

En la fig. 1 hemos representado los conformeros que describen el diastereómero.

describen el diastereómero *eritro** (1R, 2R). Cada "línea conformacional" surge de la rotación de 120° alrededor del enlace C^1-C^2 y, desde cada una de estas tres posibilidades conformacionales, se obtienen tres conformeros por rotación del enlace C^2-C^3 , lo que da un total de nueve conformeros, como puede seguirse de la fig. 1. Hemos evitado desarrollar los grupos simétricos tales como el metilo, para simplificar su formulación. Por la misma razón uno de los enlaces del C^3 queda siempre oculto, pero esto no supone mayor dificultad que la de familiarizarse con este tipo de proyección o recurrir a la ayuda de estereomodelos Dreiding.



* Denominamos *ERITRO* al diastereómero que presenta idéntica notación configuracional de sus centros asimétricos. La nomenclatura R y S se ha deducido por aplicación de las reglas de Cahn, Ingold y Prelog (4).

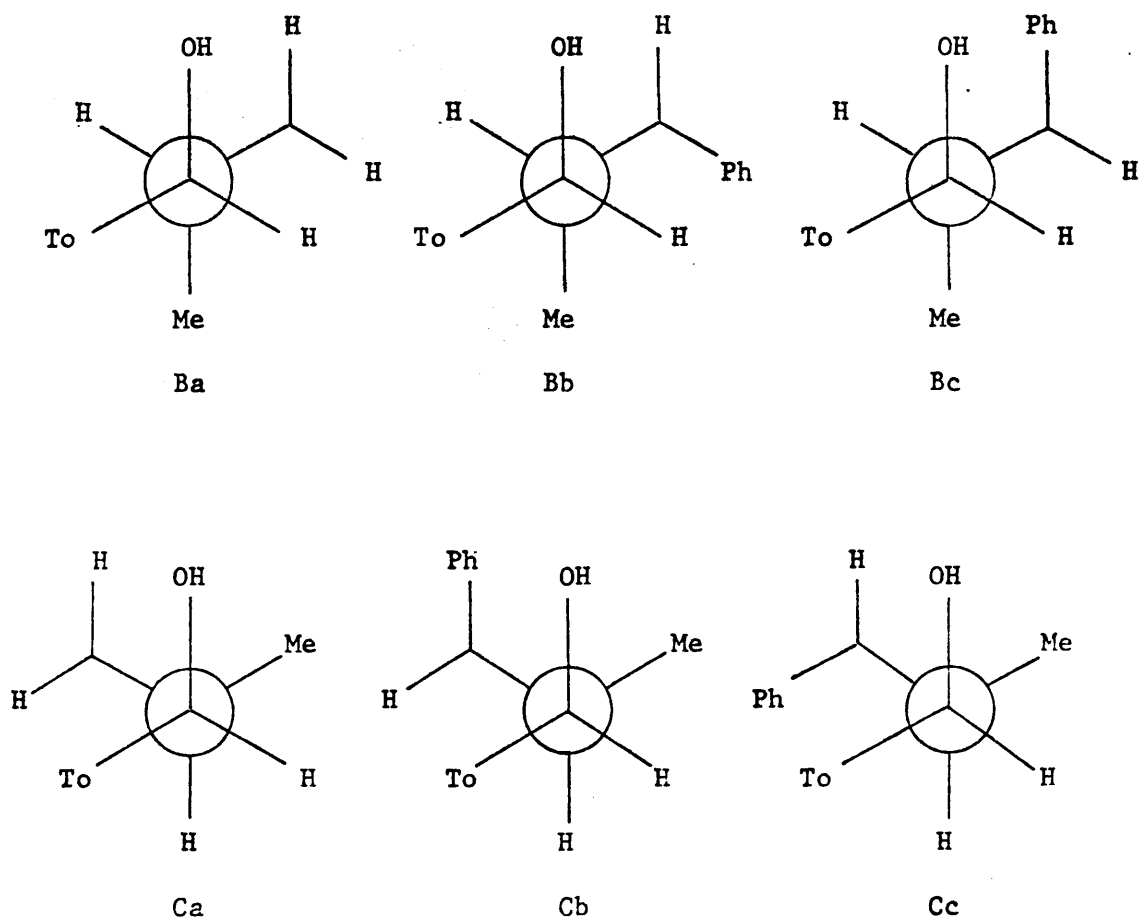


Figura 1

Asimismo, en la fig. 2 se han formulado los nueve conformeros del isómero *treo** (1R, 2S), siguiendo las mismas reglas que permiten pasar de uno a otro según el orden formal preestablecido:

*Denominamos *TREO* al diastereómero que presenta notación configuracional opuesta en cada uno de los centros asimétricos.

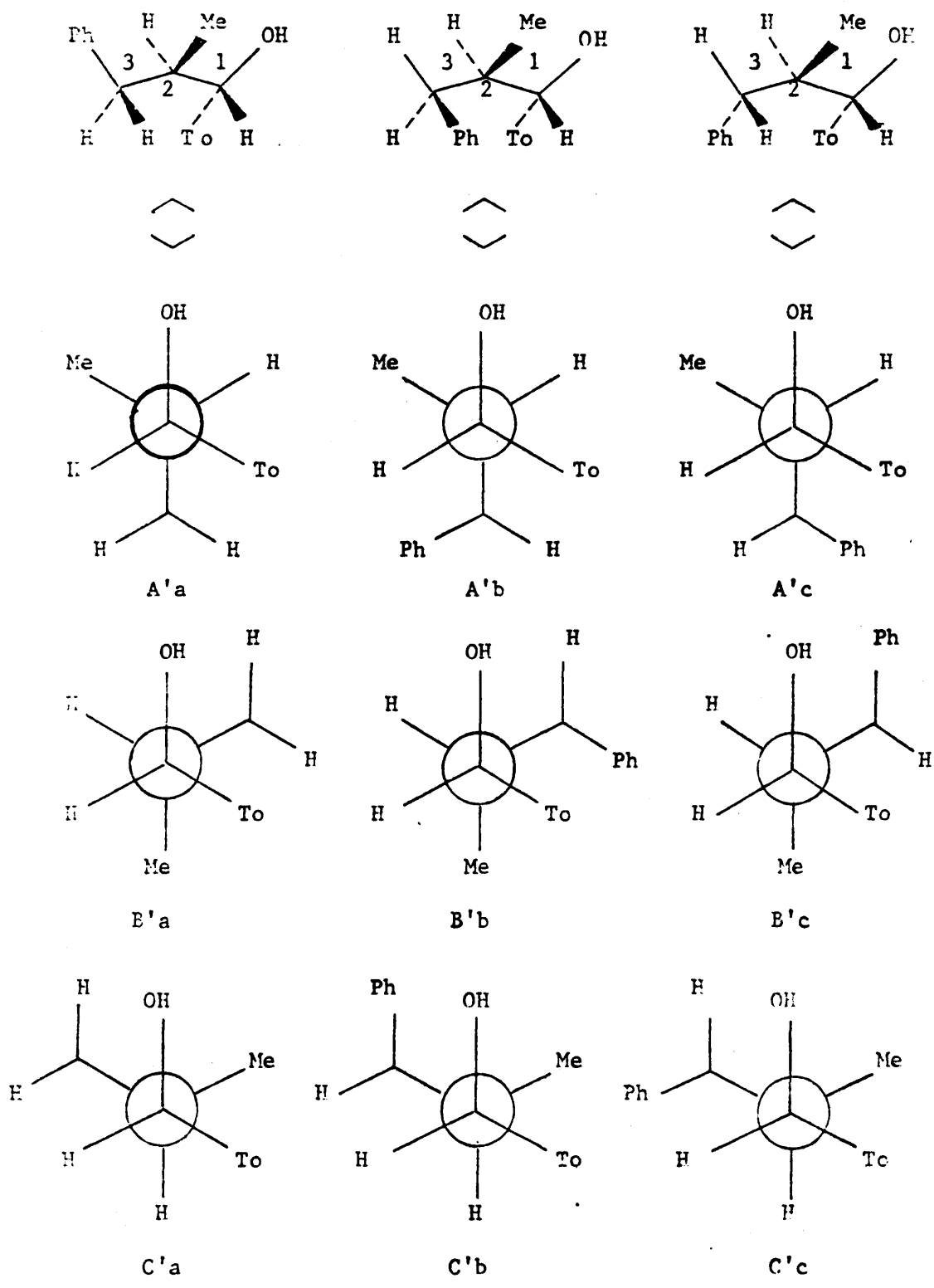


Figura 2

2.2. Aspectos previos al cálculo de las poblaciones conformacionales

De los nueve conformeros en que puede considerarse poblado un diastereómero, no todos participan apreciablemente, pues es evidente que aquellos que presentan una mayor acumulación de interacciones entre átomos o grupos no enlazados, que son las que computaremos en el análisis conformacional, pueden considerarse como no poblados para los fines semicuantitativos que pretendemos.

Así, para el diastereómero *eritro*, existe una "línea conformacional" preferida que es la denominada B que coloca los dos átomos de hidrógeno unidos a C¹ y C² antiperiplanos y da lugar, por lo tanto, a una mínima acumulación de interacciones 1,2-sesgadas o "gauche", frente a las conformaciones A y C que sitúan los mismos hidrógenos en posición sincinal.

En el diastereómero *treo*, es la línea conformacional A' la que presenta una mínima acumulación de interacciones "gauche" entre grupos voluminosos, frente a B' y C'.

En una primera consideración, B y A' serían respectivamente, los conformeros más poblados de los carbinos *eritro* y *treo*. No obstante, no debemos quedarnos en esta primera aproximación que supondría aplicar las reglas empíricas de Brewster (5); resulta más seguro evaluar las interacciones del tipo "1,3 paralelas" (ver 2.3) a que pueden reducirse las "1,2 sesgadas" presentes y pasar a establecer un límite máximo de energía desestimando aquellos conformeros cuya población resulte despreciable para ese límite energético, razonablemente impuesto.

2.3. Estimación de las energías de interacción entre átomos o grupos no enlazados

Las interacciones del tipo "1,2 sesgadas" presentes en los conformeros definidos, pueden reducirse a interacciones del tipo "1,3 paralelas" equivalentes.

Esta expresión fue introducida por Dempster, Price y Sheppard (6) y hace referencia a las interacciones estéricas entre átomos o grupos unidos a los carbonos 1 y 3 de un sistema de propano en conformación alternada, de forma que las direcciones de los enlaces C^1-X y C^3-Y están dispuestos paralelamente y al mismo lado del plano descrito por $C^1-C^2-C^3$.

Tales interacciones estéricas son análogas a las 1,3 sin-axiales en los sistemas ciclohexánicos.

2.3.1. *Valores de las interacciones "1,3 paralelas" presentes en los conformeros de partida.*

Con anterioridad a este trabajo Fernández-González y Pérez-Ossorio (3) establecieron en detalle que la asimilación de las interacciones 1,3 paralelas a las sin-axiales en sistemas ciclohexánicos, puede hacerse razonablemente, al menos para los fines semicuantitativos de este análisis.

Haciendo uso de las correlaciones geométricas existentes entre nuestros conformeros y los modelos ciclohexánicos estereoanálogos -aquellos que presentan interacciones 1,3 paralelas de idéntica naturaleza- y remitiéndonos a las consideraciones detalladas en (3), pueden tabularse los valores o límites mínimos de variación más seguros para las interacciones a considerar (Tabla I).

TABLA I

Valor de las interacciones 1,3 paralelas presentes en los conformeros de partida.

TIPO DE INTERACCION	VALOR (Kcal/mol)	CONFORMEROS EN QUE SE PRESENTA ^{b)}
(OH ↔ H)	≥ 0,3	Aa Ab Ac Ba Bb Ca (2) Cb Cc (2) A'a A'b A'c B'a B'b C'a (2) C'b C'c(2)
(OH ↔ Ph)	≥ 3,0	Bc Cb B'c C'b
(To ↔ H) ^{a)}	≥ 1,5	Aa (2) Ab Ac (2) Ba Bb Bc Ca Cb A'a A'b B'a (2) B'b B'c (2) C'a C'b C'c
(To ↔ Ph) ^{a)}	≥ 5,2	Ab Cc A'c B'b
(Ph ↔ H)	1,5	Aa Ab Ac Ba Bb(2) Ca Cb A'a A'b (2) B'a B'b C'a C'b C'c

a) Ver Apartado 2.3.2.

b) Al lado del simbolismo adoptado para representar cada conformero, hemos enumerado las veces que se repite la citada interacción. Para visualizar rápidamente éstas, conviene recordar la explicitación de interacciones $(Me-X)_{1,2g} <> (H-X)_{1,3e}$ a que aludimos en la secc. 6.1.1 Parte I. Por otra parte, es necesario tener en cuenta el enlace del C³ "oculto" en la representación, para comprender la contabilidad de la Tabla I y que puede verse más adelante.

2.3.2. Estimación de la energía conformacional* del grupo tolilo.

La energía conformacional del grupo tolilo será variable según que el isómero que se considere sea el orto-, meta- o para-.

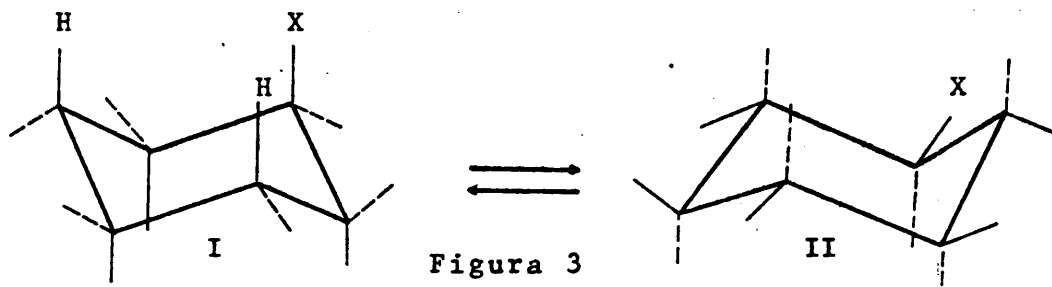
El valor de esa magnitud para los isómeros meta- y para- no debe ser muy diferente al del agrupamiento fenilo. Por esta razón, consideraremos el m-tolilo y p-tolilo equivalentes a fenilo sin gran error; sin embargo, las interacciones estéricas del grupo orto-tolilo deben ser bien diferentes.

Ya que en la bibliografía no se encuentra referido este tipo de interacción, hemos tenido que recurrir a un método estimatorio.

Para su desarrollo se precisa definir la magnitud que hemos denominado "Energía Libre conformacional del grupo orto-tolilo" ($\Delta G_i^{O-T^0}$) que se expresa como el exceso energético libre, relativo a un grupo fenilo.

Su evaluación requiere adoptar un criterio geométrico que permita contabilizar las interacciones estéricas del grupo *o*-metilo con el "resto" de la molécula. Dada

* Esta magnitud representa el contenido energético libre de un compuesto ciclohexánico que presente el grupo en cuestión en posición sin-axial de modo que, como el número de interacciones de este tipo $-(H-X)_{1,3e}$ sería de dos, la energía conformacional del grupo es la magnitud de la variación energética libre correspondiente al equilibrio $I \rightleftharpoons II$ (fig. 3):



la ambigüedad conformacional de ésta, el método que se adopte deberá aplicarse reiterativamente a cada uno de los conformeros i ,

Utilizando una función potencial o de cualquier otro tipo (7) que relacione la magnitud energética de esa interacción con la distancia entre los átomos o grupos atómicos próximos, puede evaluarse el contenido energético diferencial ΔG_i^{o-To} debido a la presencia del grupo *o*-metilo.

Ello equivale a obtener gráficamente la función $\Delta G_i^{o-To} = f(\alpha)$, donde α es el parámetro geométrico que se elige como base para el cálculo y cuyo significado se visualiza en la fig. 4.

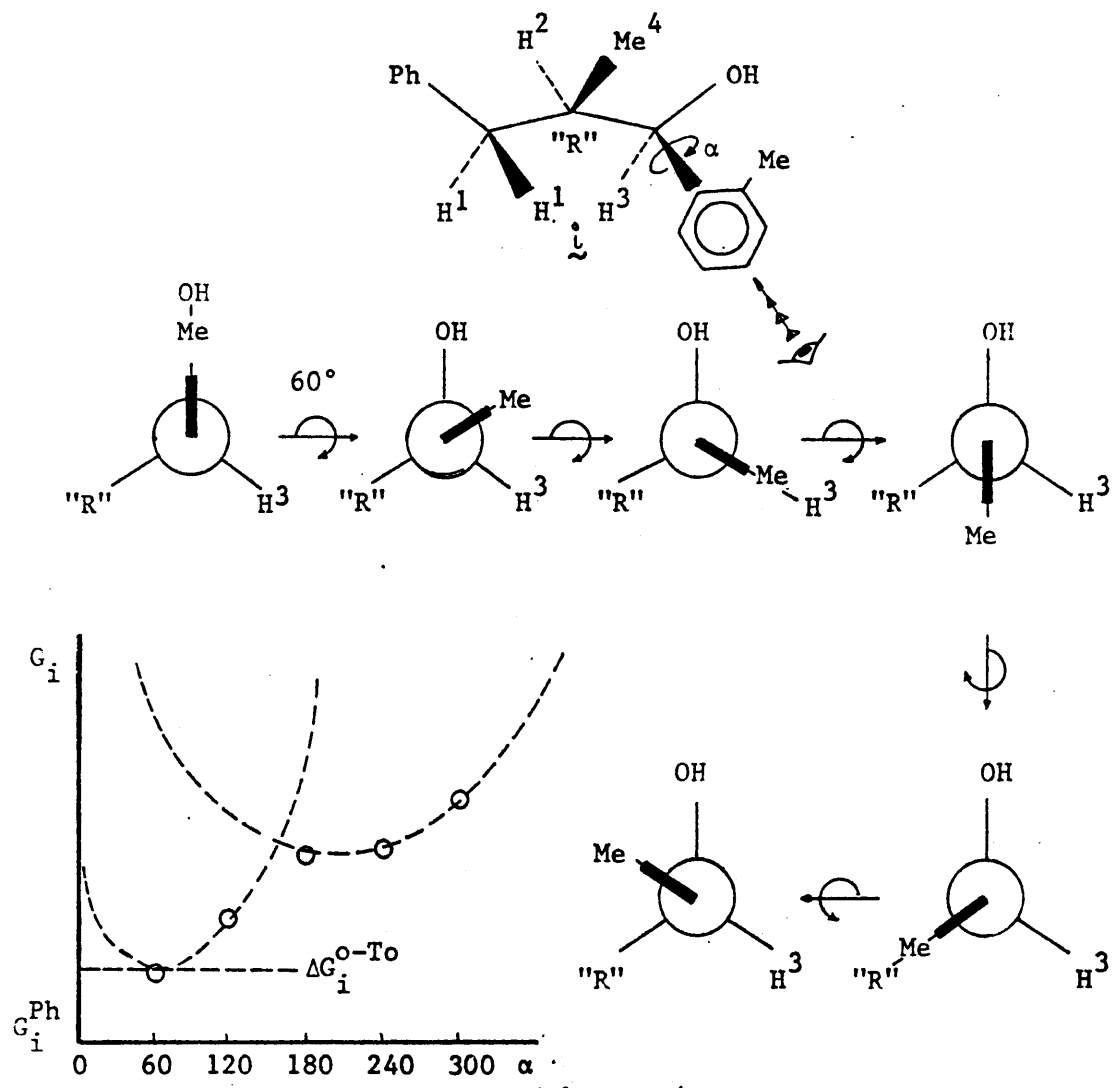


Figura 4

La validez del método está condicionado a un cómputo seguro de las interacciones y a la elección de una función potencial que permita evaluarlas con suficiente precisión.

En cuanto a la primera premisa, utilizamos modelos Dreiding, pero dada la dificultad de contabilizar las múltiples interacciones existentes entre átomos, hemos definido interacciones entre grupos atómicos. Por esta razón, la función energética hubo de ser estimada pues las que refiere la bibliografía (8) (9) sólo son válidas para evaluar interacciones atómicas.

La naturaleza de las interacciones consideradas no ha podido identificarse con tipos bien definidos (1,2 "gauche" o 1,3 paralelas) en la mayor parte de los casos; no obstante, y para una estimación de primer orden, es válido homologarlas a estos dos tipos. La base sobre la que hemos razonado tal semejanza, consiste en observar el valor de los ángulos que forman los enlaces de los grupos que interaccionan, proyectados sobre un plano perpendicular a la línea que une sus centros.

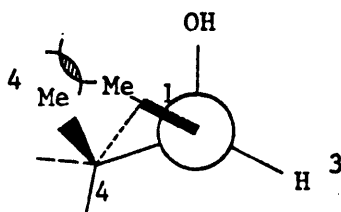


Figura 5

Así, en la fig. 5 y a título de ejemplo, hemos pretendido representar la interacción entre o-Me y Me 4 que podríamos denominar, de acuerdo con la nomenclatura comúnmente adoptada (1,4); sin embargo, su naturaleza no queda de esta forma enteramente definida. Nosotros hemos tipificado estas interacciones como "1,2 sesgadas" ya que la proyección

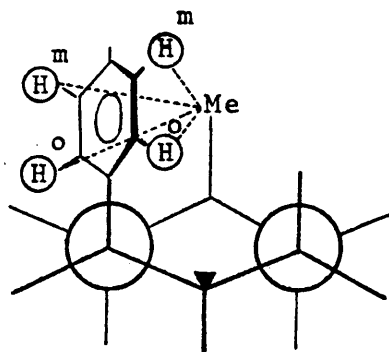
de los enlaces respectivos sobre un plano perpendicular a la línea 1 - 4 observa un ángulo que es aproximadamente el mismo que el que reproduce una interacción 1,2 "gauche" en fórmulas de Newman típicas.

Por todo lo que antecede, la denominación incluida en la Tabla III y siguientes para las interacciones que allí figuran es virtual, pero hemos aceptado este criterio para su utilización.

Asimismo, en algunas de estas tablas aparecen los símbolos " H^o " y " H^m "; significan hidrógenos orto- y meta- respectivamente del grupo fenilo unido al C_1 . Su participación en el cálculo viene condicionada por el amplio intervalo de variación que observaría el valor ($Ph \leftrightarrow o-Me$) si no se desglosara la energía conformacional del Ph en dos contribuciones (supuestas aditivas): dos debidas a los hidrógenos orto- y otras tantas debidas a los hidrógenos meta-.

Tales contribuciones se han calculado como sigue:

- a) Se construye el modelo Dreiding del 1,3 (sin-axial)-fenil-metilciclohexano y se miden en él las distancias (equidistancias) del centro de gravedad del Me a los hidrógenos *orto* y *meta* del fenilo, resultando los valores recogidos en la fig. 6.



$$(Me - H^m) = 4,1 \text{ \AA}$$

$$(Me - H^o) = 3,3 \text{ \AA}$$

Figura 6

b) Dado que el valor de la energía de interacción $(\text{Ph} \leftrightarrow \text{Me})_{1,3e}$ puede considerarse $\geq 4,1$ Kcal/mol (3), planteamos un sistema de dos ecuaciones |3| y |4| que nos permite deducir las contribuciones a la energía de interacción $(\text{Ph} \leftrightarrow \text{Me})_{1,3e}$ de los grupos "H^o" e "H^m":

$$\frac{3 \cdot 3}{7 \cdot 4} (\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{o}}) = \frac{4 \cdot 1}{7 \cdot 4} (\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{m}}) \quad |3|$$

$$2(\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{o}}) + 2(\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{m}}) = 4 \cdot 1 \quad |4|$$

$$(\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{o}}) = 1 \cdot 13 \text{ Kcal/mol}$$

$$(\text{Me} \leftrightarrow \text{H}^{\text{m}}) = 0,92 \quad "$$

Si dispusiéramos de interacciones modelo en sistemas ciclohexánicos estereoanálogos a las que presentan nuestros confórmers, sería posible verificar el cómputo energético de interacciones por simple adición de las contribuciones inestabilizadoras. Pero esta situación, evidentemente no se da.

Podemos "a fortiori" establecer una relación empírica entre interacciones modelo conocidas y distancia calculada sobre estereomodelos Dreiding, con el fin de ensayar la evaluación de $G_i^{\text{o-Me-X}}$ (valor de la energía de interacción (o-Me ↔ X) en el confórmero i):

$$\left| G^{\text{Me} \leftrightarrow \text{X}} \cdot d^{\text{Me-X}} \right|_{\text{modelo}} = \left| G^{\text{o-Me} \leftrightarrow \text{X}} \cdot d^{\text{o-Me-X}} \right|_i \quad |5|$$

La aplicación de |5| requiere tomar como base las energías ($G^{\text{Me} \leftrightarrow \text{X}}$) y distancias entre grupos ($d^{\text{Me-X}}$) en modelos ciclohexánicos, que se relacionan en la Tabla II.

TABLA II

Energías de interacción entre grupos y distancias que corresponden en modelos ciclohexánicos

INTERACCION	DISTANCIA (Å)	ENERGIA (Kcal/mol) ^{a)}
(Me-H) _{1,3e}	2,7	0,85
(Me-Me) _{1,3e}	2,6	3,7
(Me-Me) _{1,2s}	2,9	0,85
(Me-OH) _{1,3e}	2,5	2,0
(Me-OH) _{1,2s}	2,9	0,3
(Me-H ^o) ^{b)}	3,3	2,3 ^{b)}
(Me-H ^m) ^{b)}	4,1	1,8 ^{b)}

a) Se han tomado de la Memoria de Tesis Doctoral de Fernández-González, pág. 109-114 in.). Facultad de Ciencias. Universidad Complutense. Madrid, 1971.

b) Observar que estos valores se corresponden con las contribuciones de grupo ($2 \cdot |H^o|$ y $2 \cdot |H^m|$) asimilables al grupo fenilo.

Por aplicación de |5| y teniendo presentes las consideraciones que hemos razonado, se confeccionaron las tablas III y siguientes que permiten obtener la magnitud observada $\Delta G_i^{o-T^o}$ en función del ángulo de giro α definido en la figura 4.

En algunos casos el error que se comete en la medida de distancias pequeñas y el elevado valor energético que comportan estas interacciones, nos ha liberado de su cál-

culo y hemos considerado un valor mínimo para ΔG_i^{O-To} . Esto, dentro de la imprecisión del método, no afecta su buen resultado como puede observarse de las tablas III y siguientes, ya que el mínimo energético se reproduce en cada uno de los conformeros y tiene un valor que resulta ser el más seguro de la serie por dos razones:

- a) En la geometría de mínimo contenido energético (valor 0,3 Kcal/mol para $\alpha=60^\circ$), sólo se presenta una interacción (o-Me \leftrightarrow OH).
- b) Su naturaleza es claramente "sesgada" y el valor de la distancia en cada uno de los conformeros es virtualmente idéntico al de la interacción (Me-OH)_{1,2s} en modelos ciclohexánicos.

El cálculo, pues, es preciso en cuanto al valor del mínimo energético, ya que la geometría correspondiente presenta una única interacción que es la que mejor puede ser asimilada a una interacción modelo, resultando por tanto independiente de la validez de la expresión |5|.

El análisis de estos resultados, que puede hacerse por representación gráfica de ΔG_i^{O-To} frente al ángulo α (ver fig. 4), permite deducir que la geometría de mínimo energético sitúa el o-metilo, en todos los casos, a 60° del grupo OH, entre este grupo y el H₃.

La magnitud de la energía conformacional del grupo toloilo es de 0,3 Kcal/mol, representando este valor un límite mínimo, por haber basado su estimación en consideraciones estéricas. Suponemos que el término entrópico determinará un intervalo de variación cuyo límite máximo no podemos evaluar y cae fuera de los propósitos de este trabajo.

Según esto,

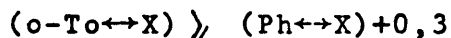


TABLA III

Evaluación de ΔG_{Aa}^{o-Me}

α°	Interacción (o-Me ↔ X)	tipo	n°	$d_{Aa}^{o-Me-X} (\pm 0,1A)$	$d_{mod.}^{Me-X} / d_{Aa}^{o-Me-X}$	$G_{mod.}^{Me-X}$	G_{Aa}^{o-Me-X}	Total ΔG_{Aa}^{o-Me}
0	(o-Me ↔ OH)	1,3e	1	2,3	2,5/2,3	2,0	2,2	
	(o-Me ↔ Me4)	1,2s	1	4,0	2,9/4,0	0,85	0,6	2,8
60	(o-Me ↔ OH)	1,2s	1	3,0	2,9/3,0	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me ↔ H3)	1,3e	1	2,3	2,7/2,3	0,85	1,0	1,0
180	(o-Me ↔ H1)	1,3e	2	1,3	2,7/1,3	0,85	1,8	3,6
240	(o-Me ↔ H1)	1,3e	1	2,3	2,7/2,3	0,85	1,0	
	(o-Me ↔ Me4)	1,2s	1	1,6	2,9/1,6	0,85	1,5	2,5
300	(o-Me ↔ Me4)	1,2s	1	1,9	2,9/1,9	0,85	1,3	
	(o-Me ↔ OH)	1,2s	1	3,0	2,9/3,0	0,3	0,3	1,6

TABLA IV

Evaluación de ΔG_{Ab}^{o-Me}

α°	Interacción (o-Me \leftrightarrow X)	Tipo	n $^\circ$	$\frac{o-Me-X}{Ab(\pm 0,1A)}$	$\frac{Me-X}{d_{mod}} / \frac{o-Me-X}{d_{Ab}}$	$G_{mod}^{Me \rightarrow X}$	$G_{Ab}^{o-Me \rightarrow X}$	Total ΔG_{Ab}^{o-Me}
0	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,3e	1	2,3	2,5/2,3	2,0	2,2	
	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s	1	4,0	2,9/4,0	0,85	0,6	2,8
60	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	2,9	2,9/2,9	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me \leftrightarrow H 3)	1,3e	1	2,4	2,7/2,4	0,85	1,0	1,0
180	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	1	2,2	2,7/2,2	0,85	1,1	
	(o-Me \leftrightarrow H o)	-	2	2,2 \pm 0,2	3,3/2,2	1,13	1,7	4,5
240	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s	1	2,0 \pm 0,2	2,9/2,0	0,85	1,2	
	(o-Me \leftrightarrow H o)	-	2	2,5 \pm 0,3	3,3/2,5	1,13	1,5	
	(o-Me \leftrightarrow H III)	-	2	3,5 \pm 0,3	4,1/3,5	0,92	1,1	6,4
300	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	3,1	2,9/3,1	0,3	0,3	
	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s	1	2,3	2,9/2,3	0,85	1,1	1,4

TABLA V

Evaluación de ΔG_{Ac}^{o-Me}

α°	Interacción (o-Me \leftrightarrow X)	Tipon°	$d_{Ac(\pm 0,1A)}^{o-Me-X}$	$d_{mod}^{Me-X} / d_{Ac}^{o-Me-X}$	$G_{mod}^{Me\leftrightarrow X}$	$G_{Ac}^{o-Me\leftrightarrow X}$	Total ΔG_{Ac}^{o-Me}
0	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,3e1	2,3	2,5/2,3	2,0	2,2	
	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s1	4,0	2,9/4,0	0,85	0,6	2,8
60	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s1	3,0	2,9/3,0	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me \leftrightarrow H 3)	1,3e1	2,3	2,7/2,3	0,85	1,0	
	(o-Me \leftrightarrow H ^o)	- 2	3,2	3,3/3,2	1,13	1,15	3,3
180	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e1	1,3	2,7/1,3	0,85	1,8	
	(o-Me \leftrightarrow H ^o)	- 2	2,6 \pm 0,2	3,3/2,6	1,13	1,45	4,7
240	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s1	2,1 \pm 0,2	2,9/2,1	0,85	1,2	
	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e2	1,9	2,7/1,9	0,85	1,2	3,6
300	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s1	2,2 \pm 0,2	2,9/2,2	0,85	1,12	
	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s1	2,9	2,9/2,9	0,3	0,3	1,4

TABLA VI

Evaluación de ΔG_{Ba}^{o-To} , ΔG_{Bb}^{o-To} e ΔG_{Bc}^{o-To}

α°	Interacción (o-Me \leftrightarrow X)	Tipo	n°	$d_{B(\pm 0,1A)}^{o-Me-X}$	$d_{mod}^{Me-X} / d_B^{o-Me-X}$	G_{mod}^{Me-X}	G_B^{o-Me-X}	Total ΔG_B^{o-Me}
0	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,3e	1	2,3	2,5/2,3	2,0	2,2	2,2
60	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	2,9	2,9/2,9	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me \leftrightarrow H 3)	1,3e	1	2,3	2,7/2,3	0,85	1,0	1,0
180	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s	1	2,0	2,9/2,0	0,85	1,2	1,2
240	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	2,1	-	-	-	
	(o-Me \leftrightarrow Me 4)	1,2s	1	2,0	2,9/2,0	0,85	1,2	> 1,2
300	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	2,9	2,9/2,9	0,3	0,3	
	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	2,1	-			> 0,3

TABLA VII

Evaluación de ΔG_{Ca}^{o-To}

α	Interacción (o-Me \leftrightarrow X)	Tipo	n°	$d_{Ca(\pm 0, 1A)}^{o-Me-X}$	$H_{mod}^{Me-X, o-Me-X} / d_{Ca}$	$G_{mod}^{Me\leftrightarrow X}$	$G_{Ca}^{o-Me\leftrightarrow X}$	Total ΔG_{Ca}^{o-Me}
0	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,3e	1	2,4	2,5/2,4	2,0	2,1	2,1
60	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	3,1	2,9/3,0	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me \leftrightarrow H 3)	1,3e	1	2,4	2,7/2,4	0,85	0,96	0,96
180	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	1	3,3	2,7/3,3	0,85	0,7	
	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	2,3	-	-	-	>0,7
240	(o-Me \leftrightarrow H ^o)	-	2	2,6 \pm 0,3	3,3/2,6	1,13	1,5	
	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	1	1,3	2,7/1,3	0,85	1,8	
	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	1,9	-	-		>4,8
300	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	3,0	2,9/3,0	0,3	0,3	
	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	2	1,5;1,9	2,7/ ^{1,5} / _{1,9}	0,85 0,85	1,5 1,2	3,0

TABLA VIII
Evaluación de ΔG_{Cb}^{o-To}

α°	Interacción (o-Me \leftrightarrow X)	Tip	n $^\circ$	d_{Cb}^{o-Me-X} ($\pm 0,1A$)	$d_{mod}^{Me-X} / d_{Cb}^{o-Me-X}$	$G_{Me\leftrightarrow X}$	$G_{Cb}^{o-Me\leftrightarrow X}$	Total ΔG_{Cb}^{o-Me}
0	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,3e	1	2,3	2,5/2,3	2,0	2,2	
	(o-Me \leftrightarrow H o)	-	1	2,6 \pm 0,2	3,3/2,6	1,13	1,4	
	(o-Me \leftrightarrow H m)	-	1	3,0 \pm 0,2	4,1/3,0	0,92	1,2	4,8
60	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	3,1	2,9/3,1	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me \leftrightarrow H 3)	1,3e	1	2,4	2,7/2,4	0,85	0,96	0,96
180	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	2,2	-	-	-	> 0,85
240	(o-Me \leftrightarrow H 2)	1,2s	1	2,1	-	-	-	
	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	1	1,2	2,7/1,2	0,85	1,92	
	(o-Me \leftrightarrow H o)	-	1	2,8 \pm 0,2	3,3/2,8	1,13	1,3	> 3,2
300	(o-Me \leftrightarrow OH)	1,2s	1	2,9	2,9/2,9	0,3	0,3	
	(o-Me \leftrightarrow H 1)	1,3e	1	1,7 \pm 0,2	2,7/1,7	0,85	1,4	
	(o-Me \leftrightarrow H o)	-	1	2,0 \pm 0,5	3,3/2,0	1,13	1,7	
	(o-Me \leftrightarrow H m)	-	2	3,5 \pm 0,3	4,1/3,5	0,92	1,1	> 7,3

TABLA IX

Evaluación de ΔG_{Cc}^{o-To}

α	Interacción (o-Me ↔ X)	Tipo	n°	$d_{Cc(\pm 0, 1A)}^{o-Me-X}$	$d_{mod}^{Me-X} / d_{Cb}^{o-Me-X}$	$G_{mod}^{Me \leftrightarrow X}$	$G_{Cc}^{o-Me \leftrightarrow X}$	Total ΔG_{Cc}^{o-Me}
0	(o-Me ↔ OH)	1,3e	1	2,4	2,5/2,4	2,0	2,1	
	(o-Me ↔ H ^m)		1	2,9±0,2	4,1/2,9	0,9	1,3	
	(o-Me ↔ H ^o)		1	3,2±0,2	3,3/3,2	1,13	1,2	
	(o-Me ↔ H 1)	1,3e	1	3,7	2,7/3,7	0,85	0,62	> 5,2
60	(o-Me ↔ OH)	1,2s	1	3,1	2,9/3,1	0,3	0,3	0,3
120	(o-Me ↔ H 3)	1,3e	1	2,4	2,7/2,4	0,85	0,96	0,96
180	(o-Me ↔ H 2)	1,2s	1	2,2	-	-	-	
	(o-Me ↔ H ^o)		1	3,0±0,2	3,3/3,0	1,13	1,24	
	(o-Me ↔ H ^m)		1	4,0±0,2	4,1/4,0	0,9	0,9	> 2,2
240	(o-Me ↔ H 2)	1,3e	1	1,9	2,7/1,9	0,85	1,2	
	(o-Me ↔ H ^o)		1	2,8±0,7	3,3/2,8	2,3	2,7	
	(o-Me ↔ H ^m)		1	3,7±0,2	4,1/3,7	1,85	2,1	> 6,0
300	(o-Me ↔ OH)	1,2s	1	3,0	2,9/3,0	0,3	0,3	
	(o-Me ↔ H 1)	1,3e	1	1,9	2,7/1,9	0,85	1,2	
	(o-Me ↔ H ^o)		1	2,0±0,2	3,3/2,0	1,13	1,9	
	(o-Me ↔ H ^m)		1	3,3±0,2	4,1/3,3	0,9	1,1	> 4,5

2.4. Cómputo de las interacciones estéricas que inestabilizan los conformeros del *eritro* y *treo* 1-paratolil-2-metil-3-fenilpropanol-1

Hemos supuesto aquí que las energías de interacción son aditivas. Esto se considera cierto (10) y se ha comprobado experimentalmente en sistema ciclohexánicos. La aditividad es tanto menos cierta cuanto más próximos estén los átomos que interaccionan, sin embargo, debemos adoptar este criterio "a fortiori", para poder evaluarlas.

Por otra parte y utilizando este criterio, hemos limitado a un contenido energético menor de 4,0 Kcal/mol, algo superior a la barrera rotacional del propano, los conformeros de los isómeros *eritro* y *treo*, para los cuales se detalla en las tablas X y XI, el cómputo de interacciones que inestabilizan diferencialmente sus poblaciones conformacionales, respecto a un nivel hipotético donde tales diferencias fuesen nulas (energía libre conformacional G_i^0).

TABLA X
Cálculo de las energías libres conformacionales
para el isómero *eritro*

Conformero	Interacción (1,3) _p	Valores estimados (Kcal/mol)	Energía libre conformacional G_i (Kcal/mol)
Ba	(OH ↔ H)	0,3	3,3
	(To ↔ H)	1,5	
	(Ph ↔ H)	1,5	
Ca	2(OH ↔ H)	0,6	3,6
	(To ↔ H)	1,5	
	(Ph ↔ H)	1,5	

TABLA XI

Cálculo de las energías libres conformacionales para el isómero *treo*

Confórmero	Interacción (1,3) _p	Valores estimados (Kcal/mol)	Energía libre conformacional G_i^0 (Kcal/mol)
A'a	(OH ↔ H)	0,3	3,3
	(Ph ↔ H)	1,5	
	(To ↔ H)	1,5	
C'a	2(OH ↔ H)	0,6	3,6
	(To ↔ H)	1,5	
	(Ph ↔ H)	1,5	
C'c	2(OH ↔ H)	0,6	3,6
	(To ↔ H)	1,5	
	(Ph ↔ H)	1,5	

2.5. Cómputo de las interacciones estéricas que inestabilizan los confórmeros del eritro y treo-1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1

Las interacciones que inestabilizan diferencialmente los confórmeros del eritro y treo-1-meta-tolil-2-Metil-3-fenilpropanol-1 son las mismas que permitieron el cálculo en el caso anterior ya que a los efectos de este análisis semicuantitativo no tenemos elementos de juicio para distinguir la influencia diferencial de p-tolil frente a m-tolil.

El resultado será pues el referido en 2.4.

2.6. Cómputo de las interacciones estéricas que inestabilizan los conformeros del eritro y treo-1-ortotolil-2-metil-3-fenilpropanol-1

Para verificar este cálculo sólo tenemos que introducir el nuevo valor de la interacción (o-To \leftrightarrow H) que, según hemos estimado en 2.3.2. será mayor o igual a 1,8 Kcal/mol

Según esto, en las tablas XII y XIII se muestran los valores de energía libre conformacional calculados para el eritro y treo-1-orto-tolil-2-Me-3-fenilpropanol-1.

TABLA XII

Cálculo de las energías libres conformacionales para el isómero eritro

Confórmero	Interacciones (1,3) _p	Valores estimados (Kcal/mol)	Energía libre conformacional G _i ^o (Kcal/mol)
Ba	OH \leftrightarrow H To \leftrightarrow H Ph \leftrightarrow H	0,3 1,8 1,5	3,6
Ca	2(OH \leftrightarrow H) To \leftrightarrow H Ph \leftrightarrow H	0,6 1,8 1,5	3,9

TABLA XIII

Cálculo de las energías libres conformacionales para el isómero treó.

Confórmero	Interacciones (1,3) _p	Valores estimados (Kcal/mol)	Energía libre conformacional G _i ^o (Kcal/mol)
A'a	OH ↔ H Ph ↔ H To ↔ H	0,3 1,5 1,8	3,6
C'a	2(OH ↔ H) (To ↔ H) (Ph ↔ H)	0,6 1,8 1,5	3,9
C'c	2(OH ↔ H) To ↔ H Ph ↔ H	0,6 1,8 1,5	3,9

2.7. Cálculo de las poblaciones conformacionales

La variación de energía libre del equilibrio conformacional $i \rightleftharpoons j$, $\Delta G_{i \rightarrow j}^o$, donde j es el confórmero más estable, viene dado por las expresiones |6| y |7|

$$K_{j/i} = \frac{N_j}{N_i} = e^{-\Delta G_{i \rightarrow j}^o / RT} \quad |6|$$

$$\Delta G_{i \rightarrow j}^o = G_j^o - G_i^o \quad |7|$$

en las que $K_{j/i}$ es la constante del equilibrio entre los conformeros y N_i y N_j las poblaciones conformacionales expresadas en fracciones molares.

Para calcular las poblaciones conformacionales, basta resolver el sistema formado por las ecuaciones |8| y |9|:

$$N_{Ba} + N_{Ca} = 1 \quad |8|$$

$$N_{A'a} + N_{C'a} + N_{C'c} = 1 \quad |9|$$

y las ecuaciones de definición de las constantes de los equilibrios conformacionales. Resulta así, para el isómero *eritro*:

$$N_{Ba} = \frac{K_{Ba/Ca}}{K_{Ba/Ca} + 1} \quad |10|$$

$$N_{Ca} = \frac{N_{Ba}}{K_{Ba/Ca}} \quad |11|$$

y análogamente para el isómero *theo*:

$$N_{A'a} = \frac{K_{A'a/C'}}{K_{A'a/C'} + 2} \quad |12|$$

$$N_{C'a} = N_{C'c} = \frac{N_{A'a}}{K_{A'a/C'}} \quad |13|$$

Introduciendo ahora los datos de las tablas X, XI, XII y XIII se llega a los valores de las poblaciones conformacionales indicados en las tablas XIV y XV que son idénticos

para los tres isómeros ya que, en cada caso, la energía libre conformacional relativa al conformero más estable es la misma.

TABLA XIV

Poblaciones conformacionales calculadas para el isómero *eritro* del orto-, meta- y para-1-tolil-2-metil-3-fenil-propanol-1 a 25°C.

Entrada	$G_j^{\circ} - G_i^{\circ}$ Kcal/mol	$(G_j^{\circ} - G_i^{\circ})/RT$	$K_{j/i}$	Ni
Ba	0	0	1	0,63
Ca	0,3	0,51	1,67	0,37

TABLA XV

Poblaciones conformacionales calculadas para el isómero *treo* del orto-, meta- y para-1-tolil-2-metil-3-fenil-propanol-1 a 25°C.

Entrada	$G_j^{\circ} - G_i^{\circ}$ Kcal/mol	$(G_j^{\circ} - G_i^{\circ})/RT$	$K_{j/i}$	Ni
A'a	0	0	1	0,46
C'a	0,3	0,51	1,67	0,27
C'c	0,3	0,51	1,67	0,27

2.8. Conclusiones

De los resultados de estos cálculos semicuantitativos se deducen las siguientes conclusiones:

- a) Los efectos estéricos diferenciales de o-tolilo, m-tolilo y p-tolilo no afectan significativamente la población conformacional de sus diastereómeros eritro y treo.
- b) El diastereómero eritro es conformacionalmente más homogéneo que en treo. Para este último, las conformaciones C' que presentan más de dos interacciones 1,2 "gauche" distintas a las $(X\leftrightarrow H)_{1,2g}$ que pueden considerarse nulas (11), representan prácticamente el 50% de su población conformacional.
- c) El diastereómero treo, en todos los casos, es más estable que el "eritro". La diferencia entre las energías libres de uno y otro isómero puede deducirse de la ecuación |14|

$$G_E^{\circ} - G_T^{\circ} = (G_{C_E}^{\circ} - G_{C_T}^{\circ}) - T(S_{M_E}^{\circ} - S_{M_T}^{\circ}) \quad |14|$$

donde G_C° es la energía libre conformacional de cada isómero que puede ser calculada por la expresión |15|.

$$G_C^{\circ} = \sum_i N_i G_i^{\circ} \quad |15|$$

y S_M° es la correspondiente entropía de mezcla que, a su vez, puede ser calculada por la ecuación |16|.

$$S_M^{\circ} = -R \sum_i N_i \ln N_i \quad |16|$$

Sustituyendo en |15| y |16| los datos contenidos en las Tablas XIV y XV, referidas a 25°C, tenemos:

$$\begin{array}{l}
 \text{1-orto-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1} \\
 \text{1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1} \\
 \text{y} \\
 \text{1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1}
 \end{array}
 \left\{
 \begin{array}{l}
 G_{C_E}^{\circ} = 3,71 \text{ Kcal/mol}; S_{M_E}^{\circ} = 1,30 \text{ u.e} \\
 G_{C_T}^{\circ} = 3,76 \text{ Kcal/mol}; S_{M_T}^{\circ} = 2,08 \text{ u.e} \\
 G_{C_E}^{\circ} = 3,41 \text{ Kcal/mol}; S_{M_E}^{\circ} = 1,30 \text{ u.e} \\
 G_{C_T}^{\circ} = 3,46 \text{ Kcal/mol}; S_{M_T}^{\circ} = 2,08 \text{ u.e}
 \end{array}
 \right.$$

Sustituyendo a su vez estos valores en la ecuación |14| tendremos finalmente, a 25°C:

<u>ISOMERO</u>	<u>$G_E^{\circ} - G_T^{\circ}$ (Kcal/mol)</u>
1-orto-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1	0,18
1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1	0,18
1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1	0,18

3. RELACIONES ENTRE POBLACIONES CONFORMACIONALES Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN.

Para establecer las correlaciones existentes entre propiedades espectroscópicas de RMN y poblaciones conformacionales en sistemas móviles, se hacen dos suposiciones que debemos aplicar al caso de ambos diastereómeros de los carbinoles 1-tolil-2-Me-3-Ph-fenilpropanol-1:

- La interconversión conformacional es suficientemente rápida de manera que los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento aparecen promediadas.
- El tiempo de transición entre los conformeros es pequeño comparado con el tiempo de residencia en cada conformero.

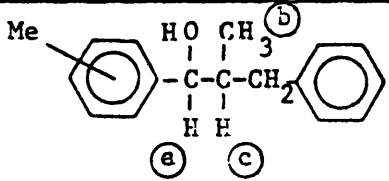
3.1. Magnitudes espectroscópicas diferenciales observadas

En la tabla XVI se han reunido las magnitudes espectroscópicas diferenciales más significativas para el establecimiento de las correlaciones espectroscópicas y conformacionales que pretendemos.

Los protones significados en las letras (a) , (b) y (c) , de la fórmula plana, válida para ambos diastereómeros "α" y "β" de cada carbinol, han sido los elegidos para verificar el estudio que luego se desarrolla.

TABLA XVI

Constantes de acoplamiento vecinales y desplazamientos químicos para la resonancia de los protones (a) y (b) de los diastereómeros α y β-1-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1^a)

		J_{ac} (cps)*	τ_a^{**} (ppm)	J_{bc} (cps)*	τ_b^{**} (ppm)
orto	α	6,90	5,31	6,57	9,35
	β	4,85	5,25	6,57	9,14
meta	α	6,90	5,61	6,57	9,38
	β	4,85	5,57	6,57	9,20
para	α	b)	b)	6,28	9,38
	β	b)	b)	6,28	9,18

* Constantes de acoplamiento vecinal para los dobletes que corresponden a las señales de resonancia de los protones (a) (J_{ac}) y (b) (J_{bc})

** Escala τ para medir los desplazamientos químicos de las señales significadas.

a) Los espectros se registraron en solución de deuterocloroformo a temperatura ambiente, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referencia interna.

b) No se ha podido deducir del espectro de la mezcla. Es el único caso no resuelto (ver sección 2).

3.2. Estudio de las constantes de acoplamiento vecinales

Entre todas las diferencias que se observan en los espectros de RMN de los carbinoles diastereómeros α y β que se han recopilado en la Tabla XVI, las que corresponden al valor de las constantes de acoplamiento vecinal J_{ac} son las más significativas y puede deducirse la asignación configuracional desde su interpretación.

La constante de acoplamiento vecinal se define como la interacción entre núcleos enlazados a carbonos contiguos, tales como la que tiene lugar entre los dos protones del sistema $H_a-C-C-H_c$ al que, concretamente, podemos referir nuestros casos.

El valor absoluto de estas constantes varía desde 0 a 16Hz (12), en dependencia con ciertos factores que pueden afectar significativamente su valor.

La mayor aplicación a la elucidación estructural deriva de la relación de Karplus que usualmente se expresa en la forma:

$$\begin{aligned} J &= J^0 \cos^2 \phi - C & |0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ| \\ J &= J^{180} \cos^2 \phi - C & |90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ| \end{aligned} \quad |17|$$

y tiene en cuenta la influencia del ángulo diedro de los protones que interaccionan -fig. 7- siendo J^0 y J^{180} y C , constantes específicas de cada sistema estructural que de

penden de:

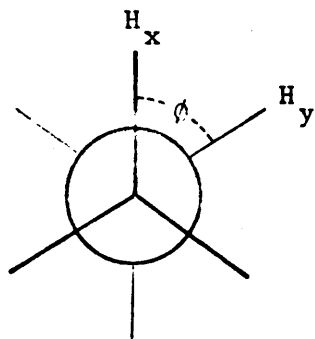


Figura 7

- a) La electronegatividad de los sustituyentes unidos al fragmento hidrocarbónico que se considera.
- b) La orientación de los sustituyentes.
- c) Angulos de los enlaces H_x-C-C' y $C-C'-H_y$
- d) Longitud de los enlaces implicados en el fragmento $H_x-C-C'-H_y$

Para un gran número de experiencias J^0 y J^{180} están de acuerdo con valores próximos a 8,5Hz y 9,5Hz respectivamente (13). El estudio de otros sistemas (14) ha permitido observar variaciones que oscilan entre 10 y 16Hz mientras C permanece invariablemente igual a -0,3Hz no afectándose por las causas que modifican tan sensiblemente los otros parámetros.

En la fig. 8 hemos representado las correspondientes proyecciones de Newman de los conformeros definidos para los carbinos eritro y treo que significan sus poblaciones preferidas. También hemos designado los protones que van a servir de referencia en el estudio que hacemos a continuación

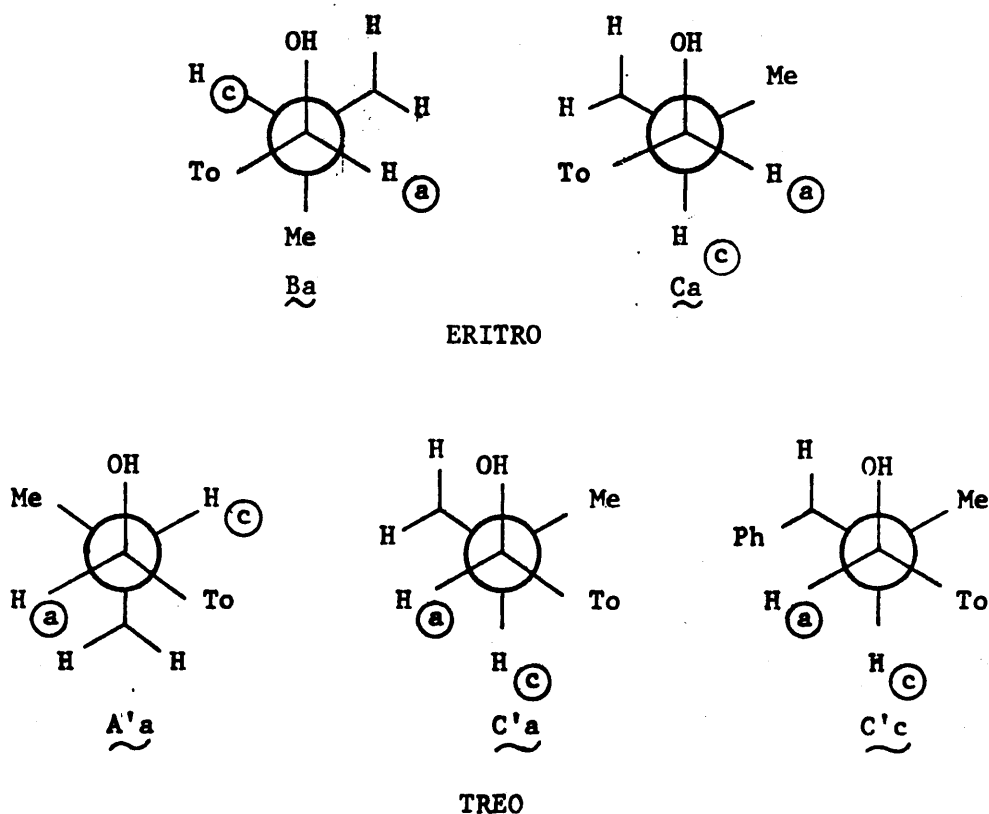
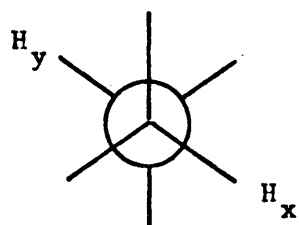


Figura 8

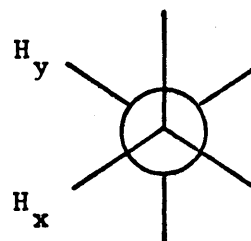
Una aproximación bastante razonable en el intento de verificar la asignación por el valor de las constantes de acoplamiento vecinal, consiste en utilizar los parámetros J^o , J^{180} y C deducidos para sistemas conformacionalmente fijos, de ángulo θ conocido, estereoanálogos con nuestros conformeros, es decir, con idéntica naturaleza y orientación de los sustituyentes.

El hallazgo bibliográfico de tales modelos, a veces no es fácil y hay que recurrir a nuevas aproximaciones que introducen mayor incertidumbre en el procedimiento y su resultado. No obstante, una conclusión nítida se desprende de la aplicación de la ecuación de Karplus [17] a los sistemas indicados en la fig.9: un valor considerablemente más alto



$$\phi_{xy} = 180^\circ$$

$$J_{xy} = \text{"trans"}$$



$$\phi_{xy} = 60^\circ$$

$$J_{xy} = \text{"gauche"}$$

Figura 9

en la constante de acoplamiento vecinal J_{xy} cuando $\phi_{xy} = 180^\circ$ (J_{xy} "trans") frente al que se obtiene de la disposición "gauche" para $\phi_{xy} = 60^\circ$, de manera que para cualquier sistema:

$$(J_{xy})_{\text{trans}} > (J_{xy})_{\text{gauche}}$$

Esta predicción teórica se ha visto plenamente confirmada por la experiencia, basada fundamentalmente en el estudio de sistemas cíclicos móviles o rígidos.

Un factor importante a considerar en la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales como ya hemos apuntado, es la electronegatividad de los constituyentes y su orientación.

La existencia de una relación aproximadamente lineal entre la electronegatividad del sustituyente y las constantes de acoplamiento vecinal en derivados etílicos ha sido puesta de manifiesto por gran número de datos (15) de tal manera que esta correlación puede expresarse por la ecuación |18|.

$$J = A - B.E$$

|18|

donde A y B son constantes (A del orden de 9,5Hz y B=0,8 Hz) y E es la electronegatividad de Huggiens.

De [18] se deduce claramente que el valor de J decrece con el aumento de la electronegatividad del sustituyente.

Por otra parte Williams y Bhacca (16) han llamado la atención sobre la influencia de la orientación del sustituyente electronegativo en el valor de la constante de acoplamiento vecinal, verificando su estudio sobre un número grande de esteroides en soluciones de benceno y deuterocloroformo.

Estos autores llegan a la generalización expresada en la fig. 10

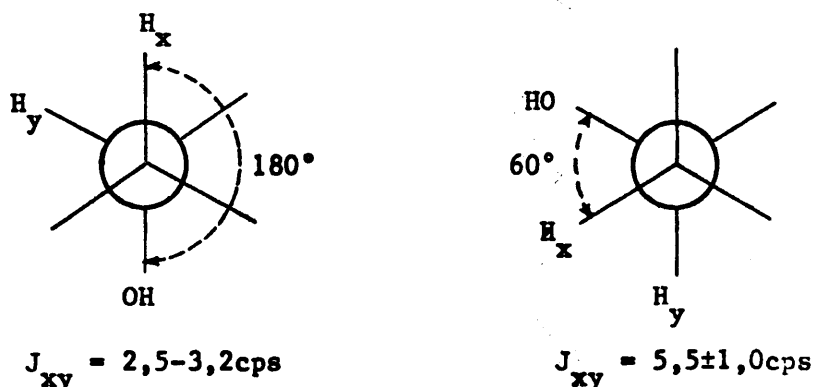


Figura 10

dando cuenta de la importancia que tiene la posición relativa del sustituyente respecto al H_x.

De igual forma, es preciso considerar la influencia en el valor de las constantes de acoplamiento, del ángulo de enlace H_x-C-C y H_y-C-C que se ha observado supone un incremento en esa magnitud cuanto menor se hace el ángulo desde su valor normal de 109°. Pero esta influencia es difícil de evaluar y sólo cabe remitirse a ella como una posible causa del error que acompaña al cálculo por este procedimiento.

Teniendo presentes las consideraciones anteriores hemos definido los modelos de constantes de acoplamiento y su entorno de variación que se expresan a continuación:

Conformeros Ca, C'a y C'c

Pueden considerarse formalmente estereoanálogos entre sí y, a los efectos de verificar su referencia a un modelo bibliográfico, esta situación conformacional puede quedar definida en la fig. 11

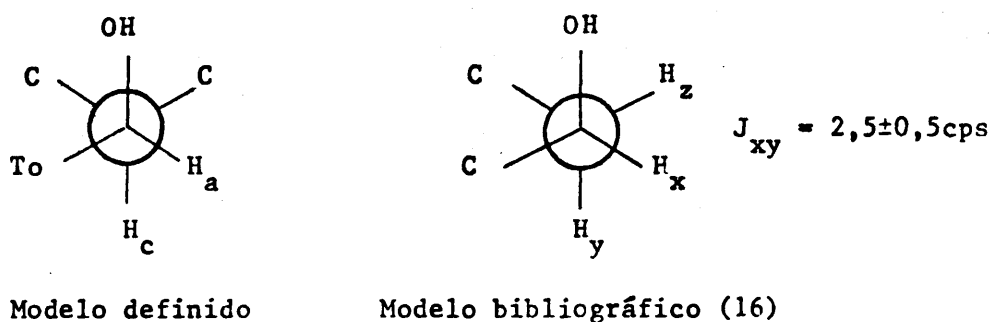


Figura 11

Conformero Ba y A'a

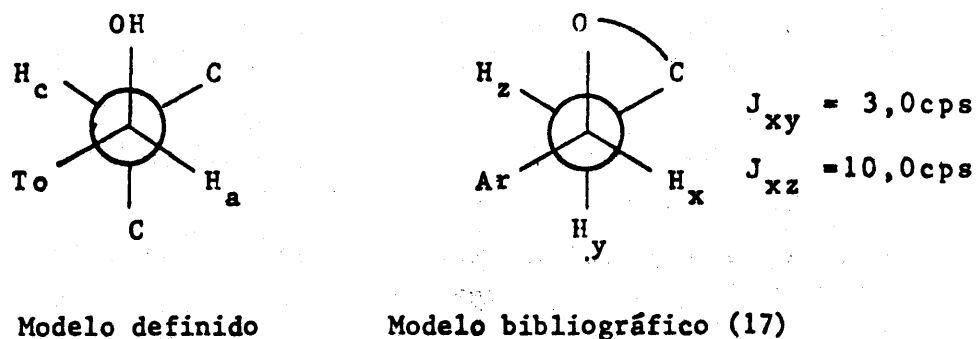


Figura 12

Ya que el toliolo puede considerarse como un grupo más electronegativo que un resto alifático, que es el sustituyente homólogo en el modelo bibliográfico de la fig. 11 podemos considerar un entorno de probabilidad de $\pm 0,5\text{Hz}$, para el valor referido de la constante de acoplamiento "gauche".

El valor de la J_{trans} definida en la fig. 12 es quizá menos referible que la anterior al modelo bibliográfico propuesto; por esta razón, vamos a considerar un entorno de variación de $\pm 2\text{Hz}$ para estar seguros de que con esta constante modelo los resultados calculados mantienen entre sí las diferencias que se observan en las correspondientes constantes experimentales, aunque los valores absolutos de aquellas puedan diferir considerablemente de su magnitud real. Esto, no es importante para verificar la asignación; si lo sería, sin embargo, que se invirtiera el sentido relativo de esas diferencias cuando se combinaran en el cálculo, de la manera más desfavorable posible, los valores límites de las constantes modelo.

En la tabla XVII se han recogido los resultados obtenidos para las constantes de acoplamiento vecinal promediadas obtenidas mediante combinación de las constantes modelo que también se indican.

De ella deducimos que cualquiera que sea la combinación estimada, la constante de acoplamiento menor corresponde al diastereómero *treo*, Es por esta razón que la asignación relativa conduce a identificar el carbinol "α" como el *eritro* y el "β" como el *treo* (ver tabla XVI).

Resulta obvio añadir que la no coincidencia en los valores absolutos de las magnitudes calculadas con las observadas, puede deberse a diferentes fuentes de error introducidas desde la definición de los conformeros hasta la elección de los entornos de variación de constantes de aco-

plamiento modelo. Pero ya dijimos que siempre que la estimación observe diferencias sensibles en el valor de las constantes, la asignación puede verificarse con seguridad.

TABLA XVII

Constantes de acoplamiento calculadas desde valores modelo

Combinación N°	Valores modelo (cps)		Valor calculado (cps)	
	J"trans"	J"gauche"	Eritro	Treo
1	8	2	5,8	4,7
2	8	2,5	6,0	5,0
3	8	3	6,1	5,3
4	9	2	6,4	5,2
5	9	2,5	6,6	5,5
6	9	3	6,7	5,7
7	10	2	7,0	5,7
8	10	2,5	7,2	6,0
9	10	3	7,4	6,2
10	11	2	7,7	6,1
11	11	2,5	7,9	6,4
12	11	3	8,0	6,7
13	12	2	8,3	6,6
14	12	2,5	8,5	6,9
15	12	3	8,6	7,1

3.3. Estudio de los desplazamientos químicos

Otro de los parámetros diferenciales que presentan los espectros de RMN de nuestros carbinoles es el desplazamiento químico de sus señales de resonancia α y β . La interpretación de estas diferencias puede confirmar la asignación verificada mediante las constantes de acoplamiento.

El desplazamiento químico es una medida de la frecuencia de resonancia de un determinado protón. Su magnitud permite observar la equivalencia o no equivalencia magnética de los núcleos, siendo muchos los factores que afectan este valor.

- a) diamagnetismo y peramagnetismo local
- b) diamagnetismo y peramagnetismo interatómico
- c) anisotropía magnética debida al disolvente

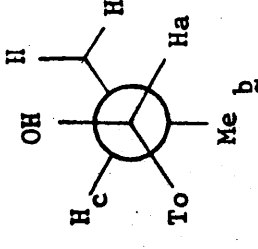
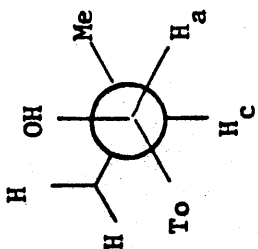
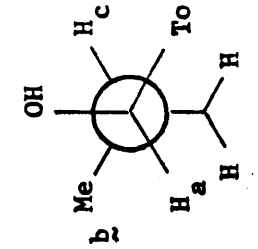
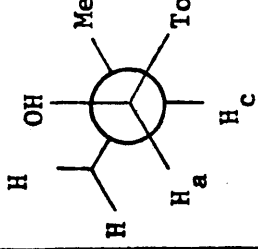
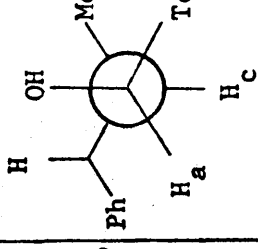
Las correlaciones empíricas acerca del desplazamiento químico están de acuerdo con la teoría deducida para esa magnitud y su conocimiento resulta de enorme interés en la elucidación estructural.

Así, en nuestros casos, el mayor desapantallamiento-desplazamientos a campos de frecuencia más alta (menor τ)- del protón β del isómero " β " respecto al mismo protón del α (9,14 y 9,35 τ , respectivamente) puede tener su explicación en una diferente orientación promediada, en relación a las corrientes de anillo inducidas en la molécula.

Los modelos Dreiding para los confórmeros poblados de α y β permiten observar esas diferencias que se han tipificado como "apantallamientos de largo alcance debidos al grupo fenilo y/o toliilo", en la tabla XVIII.

TABLA XVIII

Corrección del desplazamiento químico (unidades τ) del protón b debido a la influencia de las corrientes de anillo presentes en cada conformero poblado.

CONFORMERO					
Corrección debida al apantallamiento de "largo alcance" de Ph y/o To*	negativo vs. To positivo vs. Ph	positivo vs. Ph	positivo vs. Ph	negativo vs. To positivo vs. Ph	negativo vs. To
$H_b(z, \rho)$ A	(1.4, 3.0) vs. To (2.6, 1.8) vs. Ph	(2.6, 1.8) vs. Ph	(2.6, 1.8) vs. Ph	(1.4, 3.0) vs. To (2.6, 1.8) vs. Ph	(1.4, 3.0) vs. To
$\Delta\tau$ estimado	- 0.40 vs. To + 0.80 vs. Ph	+ 0.80 vs. Ph	+0.80 vs. Ph	- 0.40 vs. To + 0.80 vs. Ph	- 0.40 vs. To
$\Delta\tau$ neto	+0.40	+0.80	+0.80	+0.40	-0.40

*Una corrección de signo negativo significa que el protón se encuentra en la región afectada por la anisotropía diamagnética del anillo de referencia con lo que su frecuencia de resonancia aparecerá a campos más bajos. Por el contrario, una corrección de signo positivo se debe a que el protón se encuentra situado en la zona de influencia paramagnética de la corriente inducida del anillo (con lo que su frecuencia de resonancia aparecerá a campos más altos).

Su valor se ha estimado desde los ábacos de Johnson and Bovey (18) -fig.13- previa localización del protón b según las coordenadas x y p , en la misma figura y con el supuesto de considerar aditivos tales efectos.

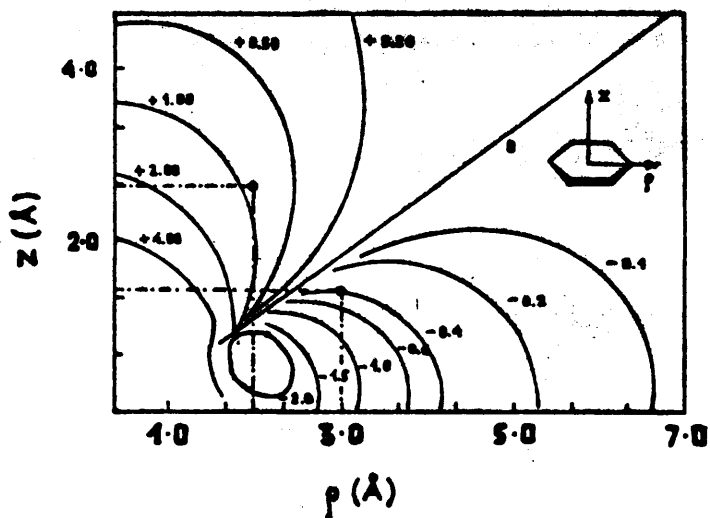
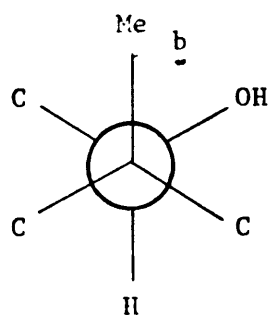


Figura 13

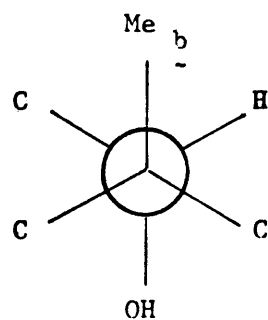
Siendo nuestros casos referibles a un sistema AX en lo que respecta a la resonancia del protón H_b ($\Delta\nu/J > 10$); la elección de modelos en los que se de una situación para ese protón, estereoanálógica con la de cada conformero, permitiría, promediando los valores de τ correspondientes obtenerlos desplazamientos químicos teóricos según los cuales podría verificarse la asignación de nuestros carbinoles.

De nuevo la situación resulta compleja, pues la bibliografía revisada no ofrece soluciones absolutas.

Del trabajo de R.F. Zudcher (19), hemos extraído dos modelos (fig. 14) que pueden tomarse como base de estimaciones válidas.



5α-14α-androstano-
(1β-hidroxi-17C₈H₁₇)
 $\tau_b = 9,17$



5α-14α-androstano-
(1α-hidroxi-17C₈H₁₇)
 $\tau_b = 9,21$

Figura 14

Del contraste de los τ correspondientes en estos dos modelos, se observa que el desplazamiento químico de los protones b no se afecta sensiblemente por la orientación de los grupos electronegativos. Esto permite plantear una relación de desigualdad para los τ de los protones b en nuestros conformeros, tomando como base las diferencias que se encuentran referidas en la Tabla XVIII:

$$\tau_{Ca} = \tau_{A'a} > \tau_{Ba} \approx \tau_{C'a} > \tau_{C'c} \quad |19|$$

La consideración de los modelos bibliográficos permite explicitar la anterior relación de modo que:

$$\begin{array}{ll} \tau_{Ca} = \tau_{A'a} = 9,17 + 0,8 & ; \quad 9,5 < \tau_{Ca} = \tau_{A'a} < 9,9 \\ \tau_{Ba} = 9,21 + 0,4 & ; \quad 9,1 < \tau_{Ba} < 9,5 \\ \tau_{C'a} = 9,17 + 0,4 & ; \quad 9,1 < \tau_{C'a} < 9,5 \\ \tau_{C'c} = 9,17 - 0,4 & ; \quad 8,3 < \tau_{C'c} < 8,7 \end{array}$$

El campo de variación elegido para estos valores responde a la no identidad absoluta entre nuestros conformeros y los modelos referidos. A partir de estos valores pueden calcularse los desplazamientos químicos teóricos para el protón b en los isómeros α y β y de su contraste con el valor real, verificar la asignación de los carbinoles.

Así, teniendo en cuenta que

$$\begin{aligned}\tau_{\alpha} &= \sum_i N_i \tau_i \\ \tau_{\beta} &= \sum_j N_j \tau_j\end{aligned}\quad |20|$$

podemos escribir:

$$0,63 \tau_{Ba} + 0,37 \tau_{Ca} = \tau_{\alpha} \quad |21|$$

$$0,46 \tau_{A'a} + 0,27 \tau_{C'a} + 0,27 \tau_{C'c} = \tau_{\beta} \quad |22|$$

y, sobre esta base, verificar los cálculos que permiten deducir los valores τ_{α} y τ_{β} que hemos tabulado en la Tabla XIX

TABLA XIX

Cálculo de los desplazamientos químicos (unidades τ) para los protones "b" de los carbinoles α y β .

No	$\tau_{Ca} = \tau_{A'a}$	$\tau_{Ba} = \tau_{C'a}$	$\tau_{C'c}$	$\tau_{\alpha} ; \tau_{\beta}$	$\Delta\tau_{calc.}$	$\Delta\tau_{observ.}$
1	9,5	9,1	8,3	9,25 ; 9,07	0,18	0,19 \pm 0,02
2	9,6	9,2	8,4	9,35 ; 9,17	0,18	
3	9,7	9,3	8,5	9,45 ; 9,27	0,18	
4	9,8	9,4	8,6	9,55 ; 9,37	0,18	
5	9,9	9,5	8,7	9,65 ; 9,47	0,18	

La coincidencia en los valores $\Delta\tau$ calculado y observado es manifiesta como también lo es la magnitud absoluta de τ_α y τ_β de la entrada 2; no obstante, esta última coincidencia es enteramente casual pues no podemos pretender este tipo de correlación por la inseguridad que comporta la elección de modelos, no enteramente referibles a nuestros conformeros. Sin embargo el cálculo de $\Delta\tau$ calculado frente al $\Delta\tau$ observado si es, repetimos, una base segura para confirmar la asignación que ya verificamos a través de las constantes de acoplamiento (secc. 3.2.).

P A R T E I I

1. G.P. NEWSOROFF and S. STERNHELL.- Tetrahedron Letters, 3499 (1964).
2. C.A. KINGSBURY and W.B. THORNTON.- J. Org. Chem.- 31, 1000 (1966).
3. F. FERNANDEZ GONZALEZ , R. PEREZ-OSSORIO y M. RICO.- (en preparación).
4. R.S. CAHN, C.K. INGOLD and V. PRELOG.- Experimentia, 12, 81 (1956).
5. D.J. PASTO and C.R. JOHNSON.- Organic Structure Determination", Prentice Hall Inc., Englewood Cliffs, N. J., 1969, pp. 239-40.
6. A.B. DEMPSTER, K. PRICE and N. SHEPRARD.- Chem Commun, 457 (1968).
7. E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL and G.A. MORRISON.- "Conformational Analysis". Interscience Publ., New York, 1965, pp. 446-60.
8. K.S. PITZER.- Advan. Chem. Phys., 2, 59 (1959).
9. T.L. HILL.- J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
10. E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL and G.A. MORRISON.- "Conformational Analysis". Interscience Publ. New York, 1965, pp. 53-54.
11. Ibid., pp. 13-26.

12. L.M. JACKMAN and S. STERNHELL.- "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry (2nd. Edition), Pergamon Press (1969), pp. 280.
13. M. KARPLUS.- J. Chem. Phys, 30, 11 (1959).
14. a) B. COXON and L.D. HALL.- Tetrahedron, 20, 1685 (1964).
b) K.L. WILLIAMSON and W.S. JOHNSON.- J. Am. Chem. Soc., 83, 4623 (1961).
c) R.V. LEMIEUX and J.W. LOWN.- Tetrahedron Letters 1229 (1963).
15. L.M. JACKMAN and S. STERNHELL.- "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry (2nd Edition) Pergamon Press (1969), pp 283.
16. D.H. WILLIAMS and N.S. BHACCA.- J. Am. Chem. Soc., , 86, 2742 (1964).
17. N.A.R. HATAM and D.A. WHITING.- J. Am. Chem. Soc., 1921 (1969).
18. C.E. JOHNSON and F.A. BOVEY.- J. Chem. Phys, 24, 1012 (1952), citado en: "Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemistry", Edited by D.W. MATHIESSEN, Academic Press Inc. (London) 1969, pp. 35.
19. R.F. ZURCHER.- Helv. Chim. Acta, 46, 2054 (1963).

P A R T E I I I

SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS
DIASTEREOMEROS ERITRO Y TPEO DE 1-ORTO-,
1-META- Y 1-PARA-TOLIL-2-METIL-3-FENIL-
PROPANOL-1

1. SINTESIS

En este trabajo se han estudiado las reducciones con tetrahidruroaluminato de litio a 35°C de 1-tolil-2-metil-3-fenilpropanonas, que conducen a mezclas de los carbinos diastereómeros *eritro* y *treo*-1-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 correspondientes a cada una de las cetonas de partida.

La preparación de éstas se llevó a cabo por líneas de síntesis paralelas que hemos esquematizado en la fig.1.

Con este mismo objeto fueron consultados otros métodos.

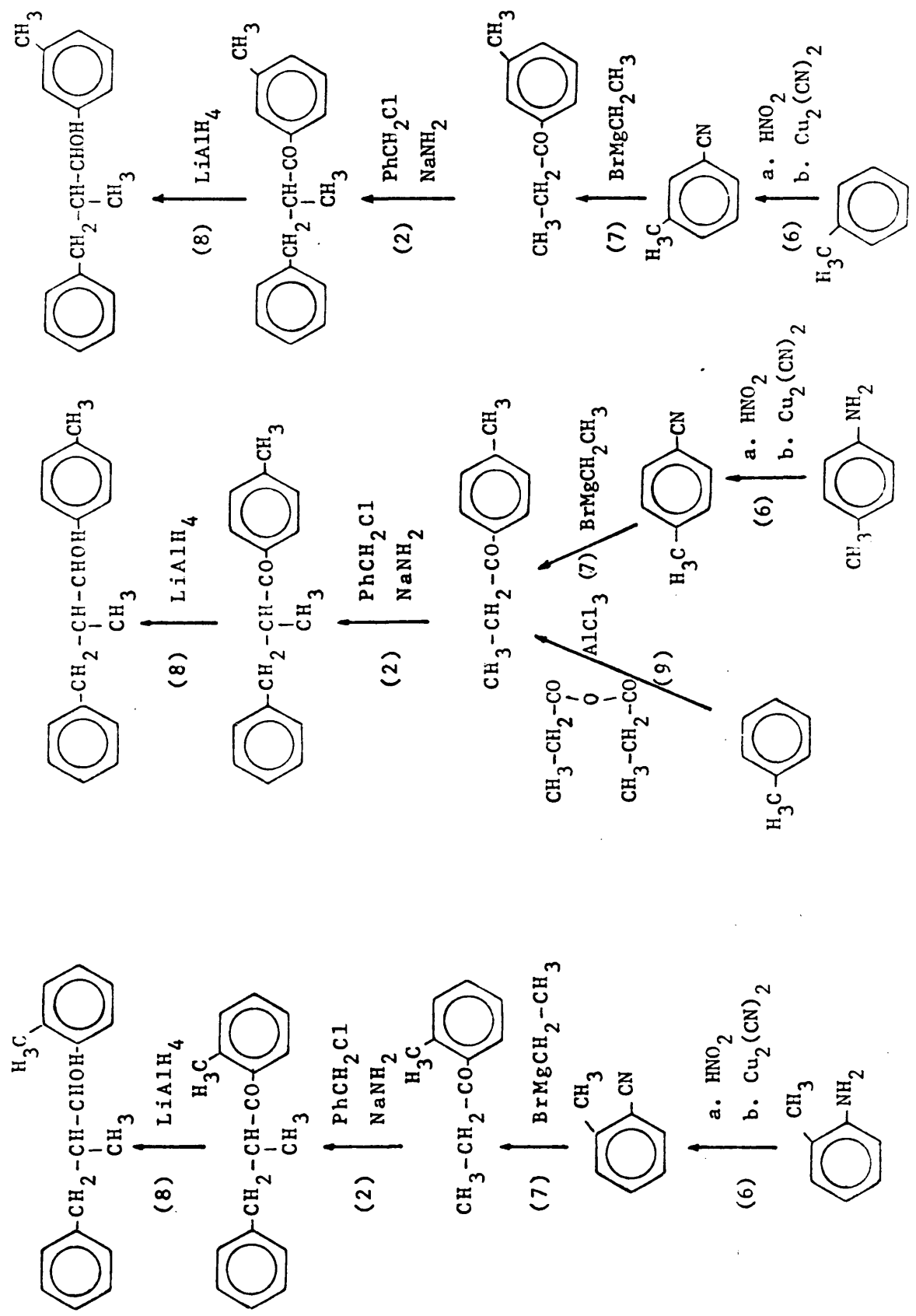
1.1. Métodos de síntesis

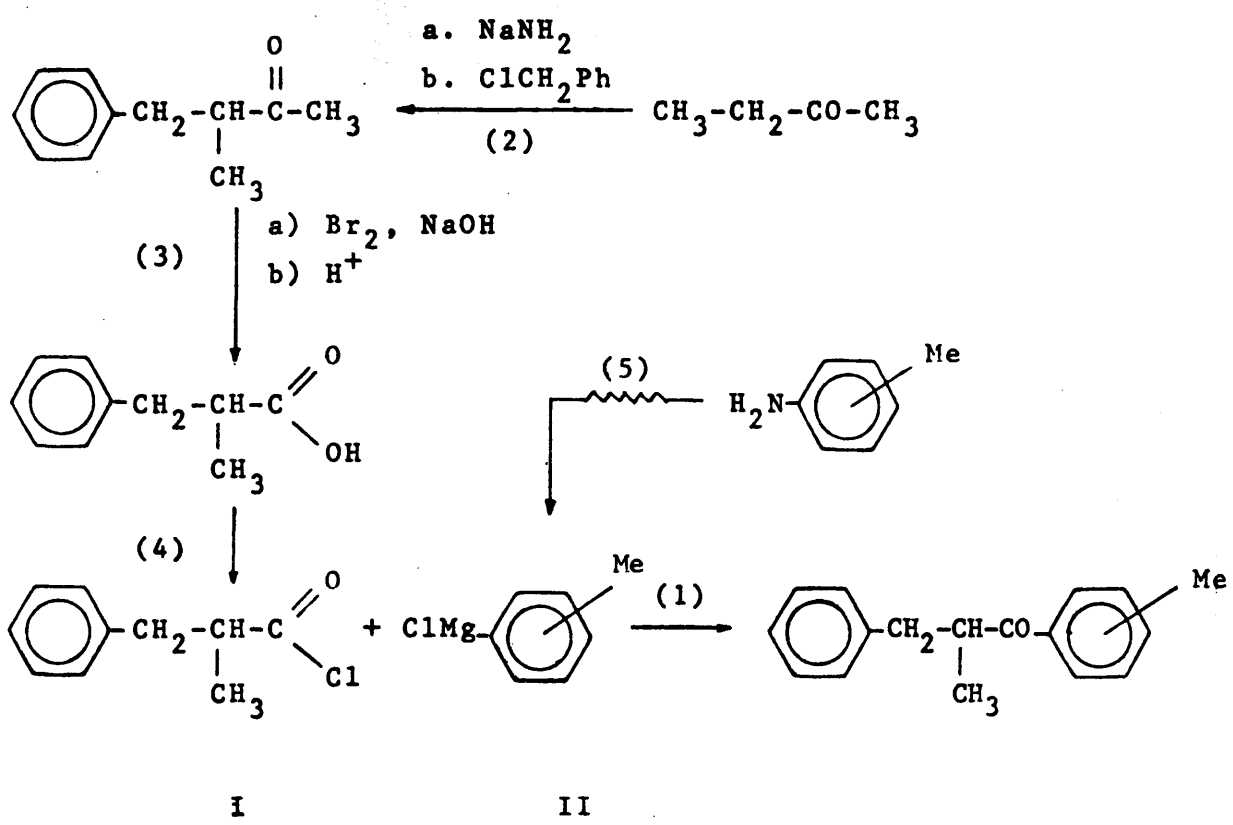
1.1.1. *Condensación de cloruros de ácido con reactivos de Grignard (1)*

Es éste un buen procedimiento para la obtención de cetonas, siempre y cuando los productos de partida sean asequibles, ya que los rendimientos fluctúan mucho según las características estructurales del sistema reactivo.

En nuestro caso, la consecución de los reactivos I y II requiere varias etapas:

FIGURE 1



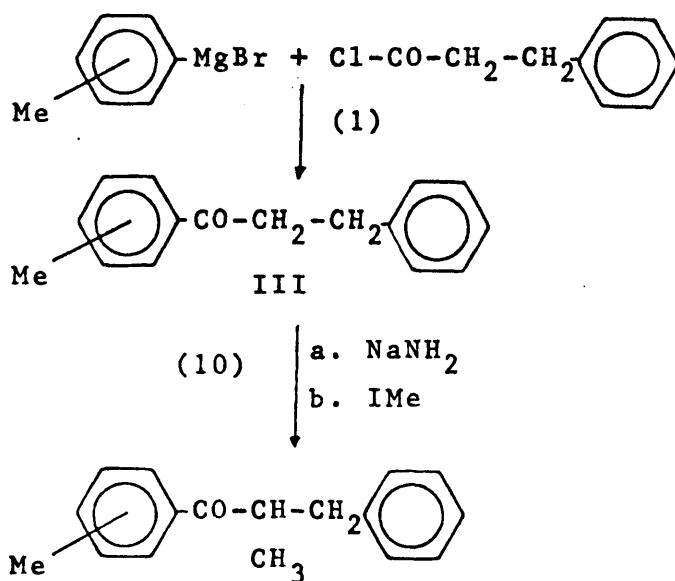


1.1.2. α -alquilación de cetonas (2) (10)

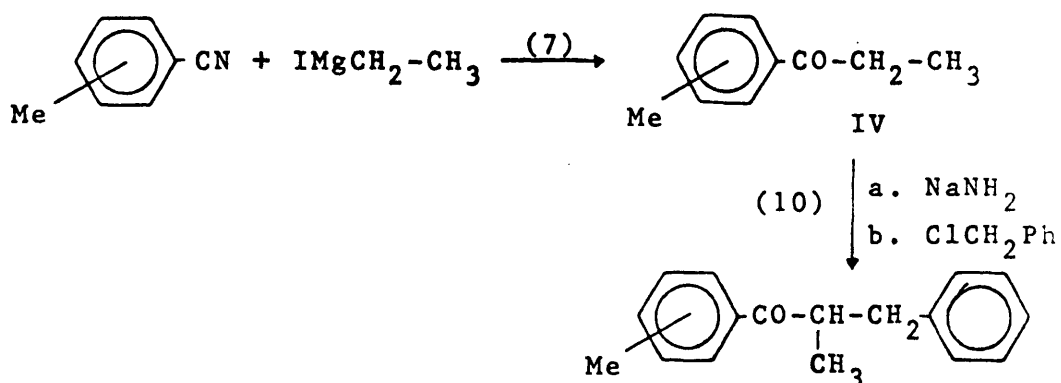
Las reacciones en las que se introduce un grupo alquilo en alfa- respecto a un grupo carbonilo, no ofrecen mayores dificultades que las de separación de los productos de reacción del de partida sin reaccionar, dificultades éstas tanto más graves cuanto menores son las diferencias entre las constantes físicas de esos compuestos.

Por esto, de la doble alternativa a) y b) que presentamos para la resolución de nuestro problema, la primera de ellas quedó excluida frente a la segunda posibilidad.

a)



b)

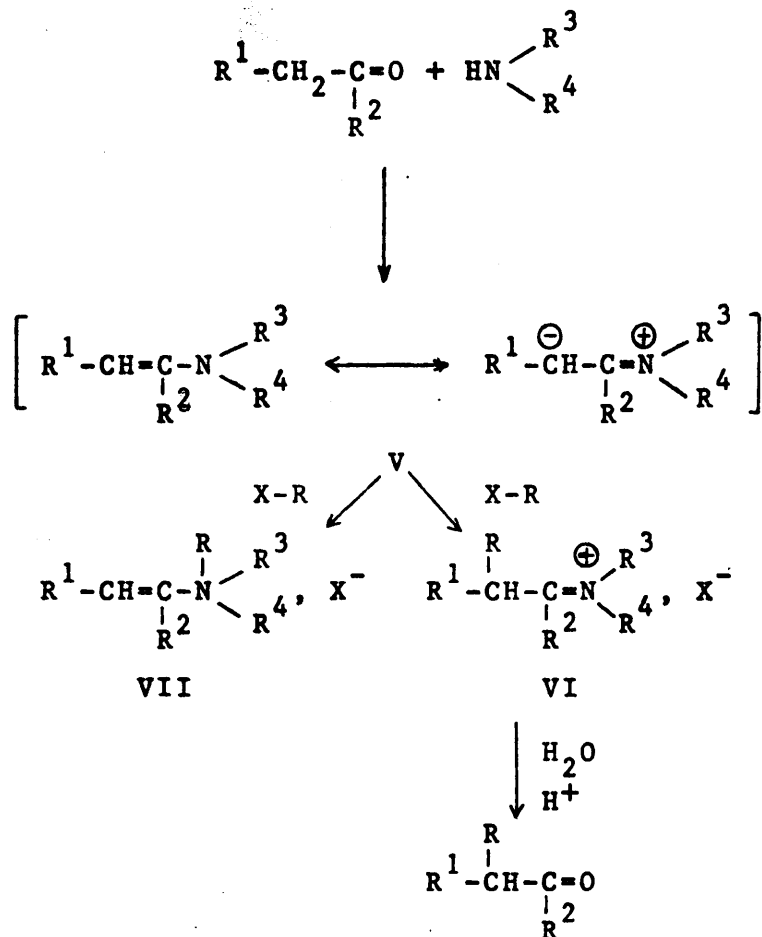


1.1.3. α -alquilación de compuestos carbonílicos "vía enaminas" (11) (12)

Este procedimiento ha hecho asequible la α -alquilación de aldehidos y cetonas que en las condiciones anteriores de principalmente condensaciones "tipo aldólico".

La primera descripción del procedimiento (11) utiliza la alquilación de enaminas del compuesto carbonílico. Las conversiones oscilan entre un 40-60% dependiendo de la estructura del compuesto carbonílico, del resto enamínico y del di

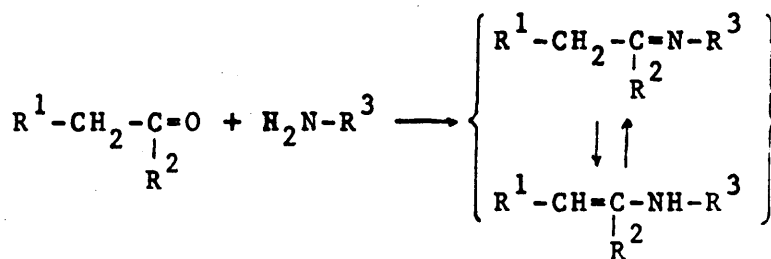
solvente. El esquema de reacciones es el siguiente:



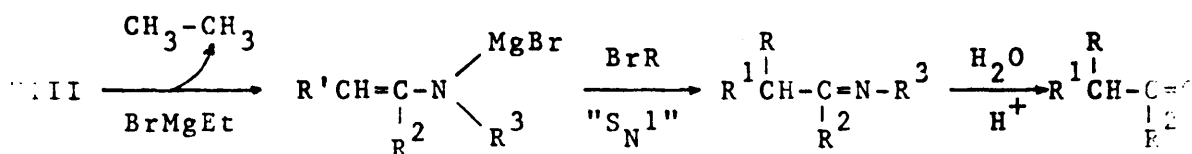
Los mejores rendimientos se obtienen con las enaminas derivadas de la piperidina, pirrolidina y morfolina, así como con los derivados alcohólicos primarios y secundarios. La alquilación con derivados terciarios no está conseguida.

Una variante introducida por los propios autores al proceso anterior (12), ha conseguido ampliar los márgenes de conversión hasta un 90%, por evitarse mayormente la reacción secundaria de N-alquilación conducente a VII.

La modificación consiste en desplazar el equilibrio "tautómero" VIII hacia la enamina por formación de su sal magnésica y posterior alquilación de la misma con un haluro de alcoholo:

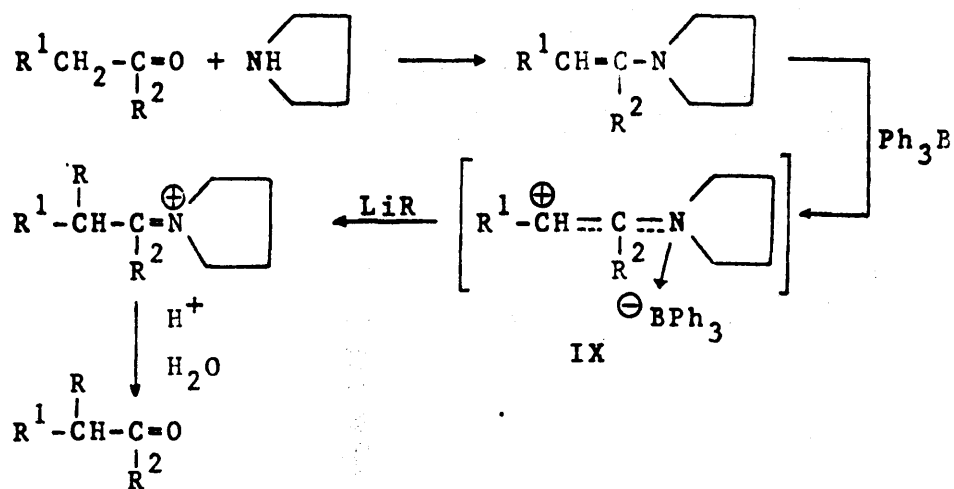


VIII



No obstante la mejora lograda en los rendimientos, estos se refieren siempre a halogenuros primarios y secundarios. La razón que excluye el uso de haluros de alcohol terciarios es obvia, ya que en las condiciones de reacción (S_N1) la evolución del catión carbonio terciario introduce reacciones competitivas importantes como la eliminación conducente a olefinas.

Tenemos en estudio una modificación sustancial para generalizar el proceso de alcoholilación a grupos terciarios:



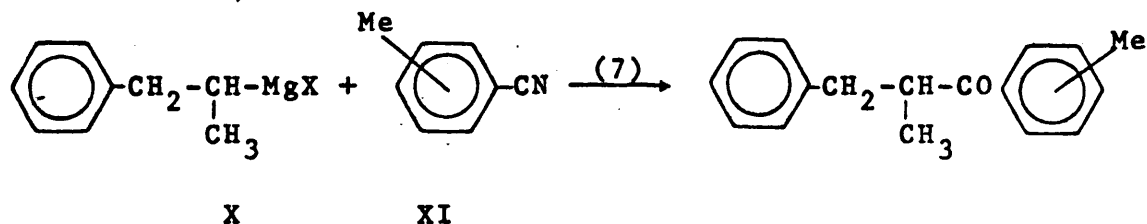
Según ésta, un cambio en la polaridad del doble enlace enamínico, inferido por el "at-complex" IX, permitiría a su vez

eliminar las dificultades debidas al reactivo, al ser éste un metal-alquilo en lugar del haluro correspondiente. Esta modificación ha sido reflexionada sobre la base del paralelismo que existe entre estas reacciones y las de adición 1-4 a compuestos carbonílicos α - β insaturados (13).

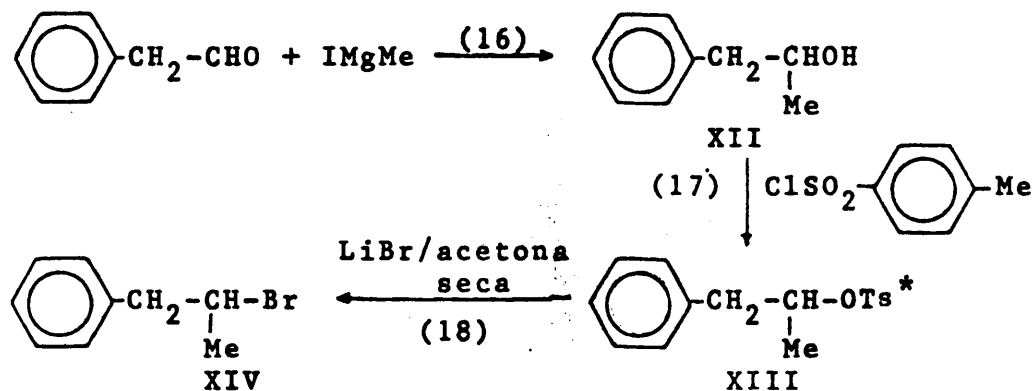
1.1.4. Reacción de Grignard con nitrilos

El procedimiento descrito por S.F. Birch (7) y Baddeley (14), da inmejorables resultados cuando la condensación corresponde al alcoholmagnesio y nitrilo aromático. El mismo proceso, para la obtención de cetonas dialquílicas y arilalquílicas desde un nitrilo alifático no ha dado buenos resultados, como han podido comprobar Garcia-Martínez y Pérez-Ossorio. (15).

En nuestro caso -obtención de aril-alquilcetonas- este procedimiento requiere la utilización del siguiente sistema reactivo:



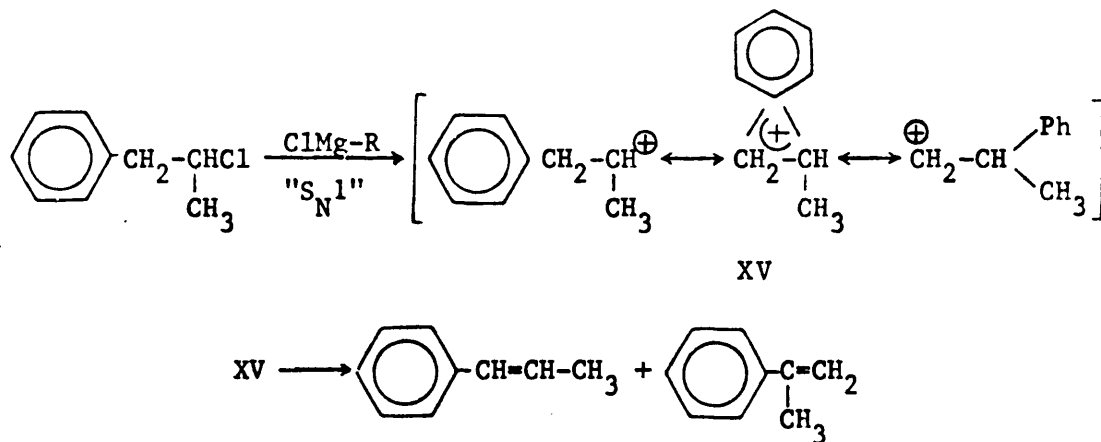
El haluro de 2-fenilisopropilmagnesio es asequible mediante la siguiente secuencia de síntesis:



La razón de llevar a cabo la síntesis del halogenuro XIV, a través del tosilato del carbinol XII con LiBr en acetona seca, es precisamente el asegurar las condiciones bimoleculares (S_N2) y evitar posibles transposiciones que sucederían en condiciones unimoleculares a partir de XII (19).

La presente síntesis es asequible a partir de fenilacetaldehído, producto comercializado; no obstante, su obtención es posible por homologación a partir del magnesiano de bromobenceno y óxido de etileno a presión, según procedimiento descrito por Aaron y col. (20) para reacciones de carbonatación de compuestos de Grignard, en todo comparables a la referida.

Sin embargo, el proceso último, la condensación entre el tolunitrilo correspondiente y el haluro de 2-fenilisopropilmagnesio, presenta mayores dificultades que las previsibles. Esto es así por la débil electrofilia de la función nitrilo y por las reacciones secundarias que compiten en la formación del magnesiano a partir de un haluro de alcohol secundario:



Para mejorar los rendimientos en la utilización del esquema reactivo X + XI, es preciso cambiar el disolvente (21); es decir, para favorecer la formación del magnesiano y la estabilidad del mismo, se lleva a

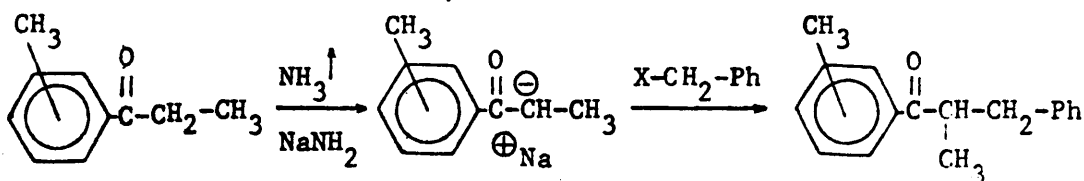
* OTs, es el símbolo que suele utilizarse para representar el grupo p-bencenosulfonato $-\text{O-SO}_2\text{Ar-Me}$.

cabo la reacción en éter etílico y la adición del nitrilo se verifica en benceno o tolueno al tiempo que se destila el éter, con lo que aumentamos la reactividad del magnesiano y, por elevación de la temperatura, conseguimos acelerar la cinética del proceso.

1.2. Elección del método de síntesis

De la consulta y reflexión de todos estos procedimientos, nosotros elegimos la α -bencilación de la 1-tolilpropionas con amiduro sódico en benceno, ya que es ésta una reacción descrita previamente por A. Gossauer y R. Perez-Ossorio (2) para la α -bencilación de propiofenona que no presenta ninguna dificultad.

La utilización de amiduro sódico en exceso asegura la conversión de la cetona en el anión correspondiente XVI; por otra parte, su uso, frente a cualquier otra base -etóxido en etanol, por ejemplo- evita la posibilidad de condensaciones intermoleculares de la cetona por eliminarse el ácido conjugado (NH_3) en fase gaseosa. De otra forma, el medio disolvente coadyuvaría a la catálisis básica del etóxido favoreciendo el proceso de condensación "tipo aldólico".

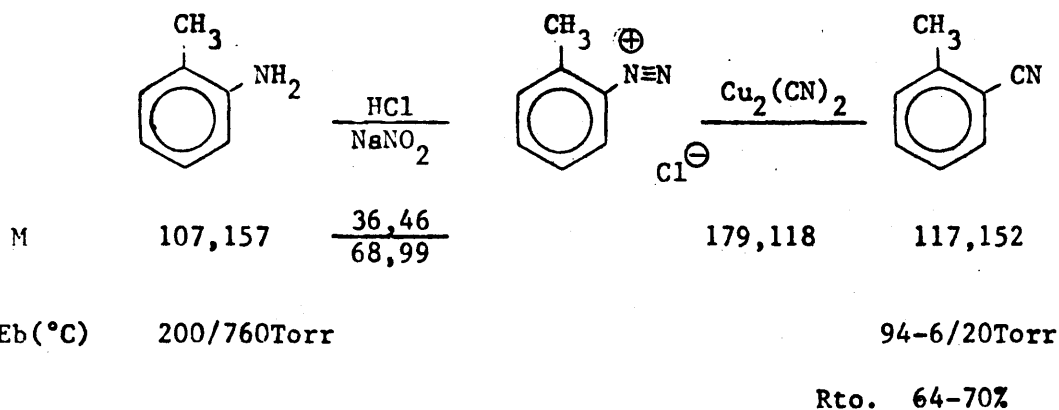


XVI

Por otra parte, en cuanto a la asequibilidad de las propiofenonas de partida, los métodos de síntesis seguidos son convencionales y ello decidió que fuese este método el elegido (fig. 1).

1.3. Preparación de orto-, meta- y para-tolunitrilo

1.3.1. Preparación de o-tolunitrilo (6)



A. Preparación de la disolución de $(\text{CN})_2\text{Cu}_2$ a partir de la de Cl_2Cu_2 :

En un matraz de tres bocas, de 6 l. de capacidad, se prepara una disolución de 312,5 g. (1,25 moles) de $\text{SO}_4\text{Cu} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ cristalizado y 81,25 g. (1,4 moles) de cloruro sódico en 1 l. de agua caliente. El matraz se provee de un agitador mecánico y en el transcurso de 5-10 min. se incorpora una disolución alcalina de SO_3Na_2 (66,25 g. de SO_3HNa + 43,75 g. de NaOH en 500 ml. de agua). La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava por decantación.

El Cl_2Cu_2 se obtiene en forma de polvo blanco, que sin embargo se oscurece por exposición al aire.

Este Cl_2Cu_2 se suspende en 500 ml de agua fría, se le añade una disolución de 162,5 g. (3,25 moles) de CNNa (96-98%) en 250 ml de agua y se agita la mezcla, con lo que el Cl_2Cu_2 se disuelve con considerable desprendimiento de calor. La mezcla se enfría entonces rodeando el matraz con agua fría.

B. Preparación de o-tolunitrilo:

Mientras se enfría la disolución de cianuro cuproso, se mezcla en un matraz de tres bocas, de 3 l. de capacidad, 107 gr (1 mol) de orto-toluidina* con 250ml

* Fluka A.G. Buchs SG.

de C_6H_5 comercial del 28% (p.e. 1,4) y el suficiente hielo machacado, aproximadamente 1 Kg, para dejar la temperatura de la mezcla en $0^{\circ}C$. Se añade con agitación, una disolución de 70 gr (1,015 moles) de NO_2Na en 200 ml de agua, sobre la suspensión resultante del clorhidrato de o-toluidina, manteniendo la temperatura entre $0-5^{\circ}C$, por la adición del hielo machacado. La adición del NO_2Na lleva unos 5 minutos; al final de la operación, la mezcla debe manifestar una reacción clara y permanente de NO_2H libre al papel de yoduro de almidón. El volumen final de la disolución es de 1-1,5 l. La mezcla se neutraliza ahora cuidadosamente incorporando CO_3Na_2 seco, con agitación constante, empleando papel de tornasol para precisar el punto final; se necesitan unos 50 g. de CO_3Na_2 anhidro.

La disolución fría de cianuro cuproso se refrigera hasta $0-5^{\circ}C$ por incorporación de hielo y se vierte sobre su superficie 1 l. de benceno. A esta mezcla se le añade lentamente la disolución, neutralizada y fría, del compuesto de diazonio. Durante la adición, que dura unos 30 minutos, se mantiene una agitación lo suficientemente vigorosa para que el benceno de la superficie sea arrastrado constantemente, y la temperatura se mantiene entre $0-5^{\circ}C$ añadiendo hielo de vez en cuando. En cuanto la disolución de diazonio se pone en contacto con el cianuro cuproso, se forma un precipitado oleoso, amarillo pardo, que inmediatamente empieza a desprender nitrógeno; el nitrilo resultante lo extrae el benceno en cuanto se forma. Cuando ha terminado la adición, la mezcla se mantiene a $0-5^{\circ}C$ durante 30 minutos más, pasados los cuales se permite que tome la temperatura ambiente ($20-25^{\circ}C$), lo que suele requerir unas 3 horas.

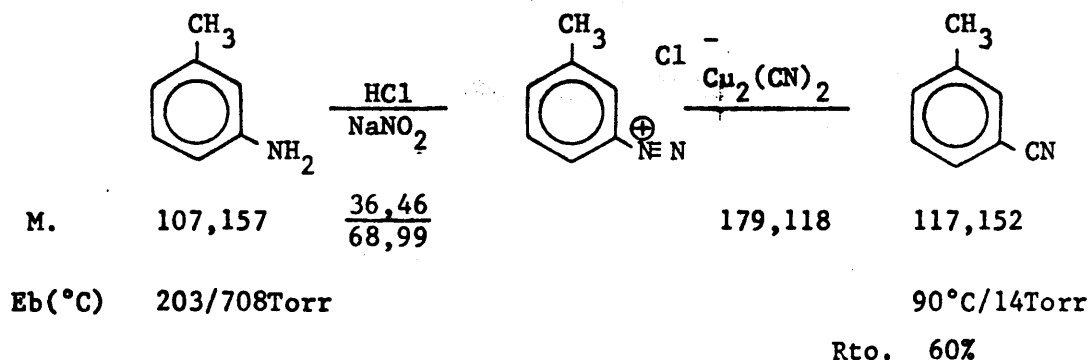
Después, se continúa la agitación durante 2 horas más y el matraz se rodea de agua caliente o vapor y se calienta a $50^{\circ}C$, sin agitación. La mezcla se deja en reposo hasta que se enfríe y entonces se decanta la capa orgánica, se extrae dos veces la acuosa con benceno y se destila en corriente de vapor los extractos reunidos en un matraz de 3 l. hasta que no pase aceite; se recogen unos 3 l de destilado. El agua se decanta y la capa orgánica se destila a presión normal hasta casi total eliminación del benceno, utilizando una columna de rectificación; en el mismo aparato, pero en matraz más pequeño, según el volumen del líquido de que dispongamos, se rectifica a presión reducida el nitrilo:

Eb. = $100^{\circ}C/25$ Torr. Obtenidos: 79 g. (0,64 mol.)
Eb. = $84-5^{\circ}C/14$ Torr.

Rendimiento máx.: 77%

El producto obtenido presenta banda característica de función nitrilo ($-C\equiv N$) a 2.225 cm^{-1} en su espectro IR y ausencia de otros grupos funcionales que pudieran impurificarle como ($-O-H$) y ($-N-H$) entre $3.600-3.200\text{ cm}^{-1}$.

1.3.2. Preparación de *m*-tolunitrilo (6)



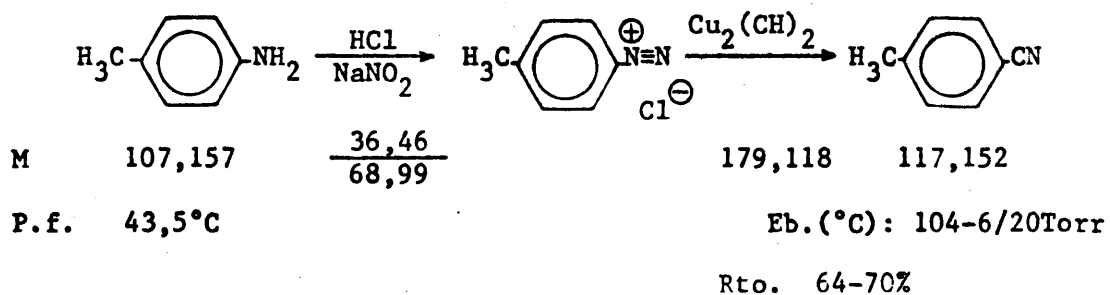
Se verificó según procedimiento descrito en 1.3.1. utilizando las mismas cantidades allí referidas.

El producto final, una vez eliminado el disolvente, se rectificó con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que pasó a $90^\circ\text{C}/14\text{ Torr.}$; temperatura del baño de silicona: $140-50^\circ\text{C.}$

Obtenidos: 55 g. (0,53 moles) Rendimiento máx. 53%

La pureza del producto y su identificación se llevó a cabo por IR.

1.3.3. Preparación de *p*-tolunitrilo (6)



Se verificó según procedimiento descrito en 1.3.1., utilizando las cantidades allí referidas.

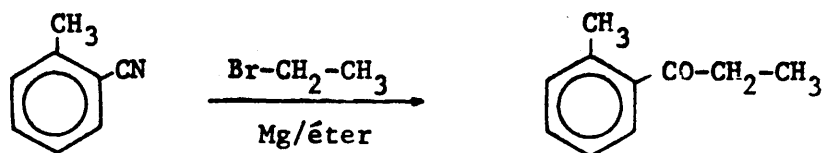
El producto final se destiló con una pequeña columna vigreux, recogiendo la fracción que pasó a 99-101°C/18 Torr. Temperatura del baño de silicona: 150-60°C.

Obtenidos: 75 gr (0,64 moles) Rendimiento máx. 64%

El producto solidificó en cristales blanco-amarillento de p.f. 27°C. El espectro IR permitió deducir su pureza, así como verificar su identificación.

1.4. Preparación de orto-, meta- y para-metilpropiofenona

1.4.1. Preparación de o-metilpropiofenona (7)



M.	117,152	108,978	148,20
Eb(°C)	94-6/20Torr	35-6/760	127,5/38Torr

Rto. 65%

A. Preparación de Br-Mg-C₂H₅:

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo protegido con un tubo de Cl₂Ca, se ponen 23,35 g. (0,96 moles), de virutas de Mg* se cubre con éter anhidro** y se añaden unas gotas de BrC₂H₅ puro*** para iniciar la reacción, calentando un poco con la mano; el resto

* E. Merck A.G. Darmstad. Mg según Grignard (99,5%)

** Purificado según (33) pág. 163.

*** Bidestilado recientemente sobre P₂O₅.

de BrC_2H_5 , en total 104,64 g. (0,96 moles) se diluyen a doble volumen con éter y así son añadidos gota a gota a la masa de reacción, teniendo cuidado de que ésta no se "embale"; cuando lo hace (reflujo rápido) se corta la adición hasta alcanzar de nuevo la velocidad óptima de reflujo que ha de ser la misma de adición.

B. Preparación de o-metilpropiofenona:

La mezcla de reacción se mantiene agitándose, aproximadamente dos horas más, hasta observar que todo el magnesio ha reaccionado. Pasado este tiempo, se añaden 79 g. (0,64 moles) de o-tolunitrilo (1 mol por cada 1,5 moles de compuesto de Grignard) observándose que el producto de reacción se vuelve pardo amarillento, sin que se aprecie elevación de temperatura.

Completada la adición se agita durante 17 a 20 horas y el complejo de magnesio se descompone a la cetimina vertiéndolo sobre hielo triturado; precipitan las sales magnésicas que son disueltas por la subsiguiente adición de SO_4H_2 15%. Durante el proceso, la capa etérea cambia de color dando una solución naranja.

Las capas combinadas acuosas y etérea, se calientan en baño de vapor durante dos horas; pasado este tiempo el éter destila enteramente. Un olor a amoníaco en este lugar indica que la cetimina no ha sido hidrolizada por completo y, en este caso, es necesario adicionar mayor cantidad de SO_4H_2 .

La cetona fue separada y la capa acuosa se extrajo con éter varias veces. Una vez lavados los extractos etéreos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se eliminó el disolvente y el residuo fue destilado a presión reducida con una pequeña columna vigreux.

Se recogió la fracción que pasó a $101^\circ\text{C}/12$ Torr.; temperatura del baño de silicona: $150-5^\circ\text{C}$.

Obtenidos: 76,5 g (0,51 moles) Rendimiento máx. 74%

El producto se caracterizó por su espectro IR en sus frecuencias fundamentales y su pureza por CGL:

Columna: polifeniléter

Longitud: 2 m.

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 160°C

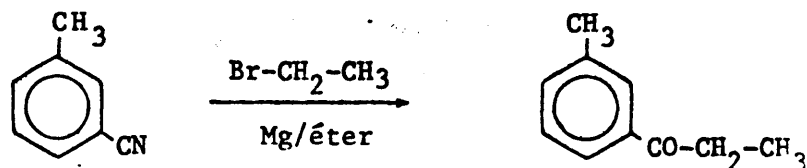
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.* : 270°C

Presión gas portador(N₂): 1,8 Kg/cm²

Tiempo de retención: 11 minutos

1.4.2. Preparación de *m*-metilpropiofenona (7)



M.	117,152	108,978	148,20
Eb(°C)	90/14Torr	35-6(760Torr	134/32Torr
			Rto. 82%

Se siguió el procedimiento descrito en 1.4.1., reco^ggiéndose la fracción que pasó a 120°C/20 Torr.; temperatura del baño de silicona 160-5°C.

Obtenidos: 49 g. (0,33 moles) Rendimiento máx. 62%

El producto se identificó por IR y su pureza de si^gguió por CGL:

Columna: goma de silicona al 1% sobre Chromosorb W.

Longitud: 2 m.

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 180°C

Temperatura inyección: 250°C

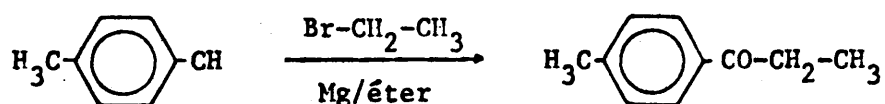
F.I.D.: 270°C

Presión gas portador (N₂): 1,8 Kg/cm²

Tiempo de retención: 5 minutos

* Detector de ionización de llama.

1.4.3. Preparación del p-metilpropiofenona (7)



M	117,152	108,978	148,20
Eb(°C)	104-6/20Torr	35-6/760Torr	135/30Torr

RTO. 97%

Seguimos el procedimiento general descrito en 1.4.1. recogiendo la fracción que pasó a 105-6°C/10 Torr.; temperatura del baño de silicona: 144-55°C.

Obtenidos 70,5 g. (0,48 moles) Rendimiento máx. 75%

El producto se caracterizó por su espectro IR y su pureza se siguió por CGL:

Columna: Apiezoñ

Longitud: 2 m.

Diámetro: 1/8"

Temperatura columna: 180°C

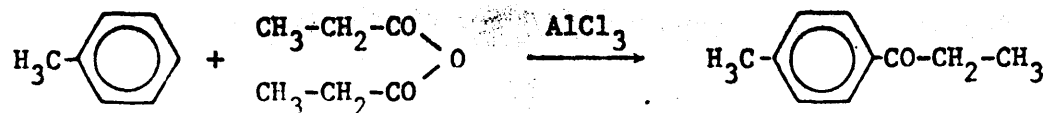
Temperatura inyección: 250°C

F.I.D.: 270

Presión gas portador (N₂): 1,8 Kg/cm²

Tiempo de retención: 4,4 minutos

1.4.4. Preparación de p-metilpropiofenona por reacción de Friedel y Crafts (9)



M.	92,13	130,14	133,34	148,20
Eb(°C)	$\frac{110}{760\text{Torr}}$	169,3/166Torr		106/8Torr

Rto. 86%

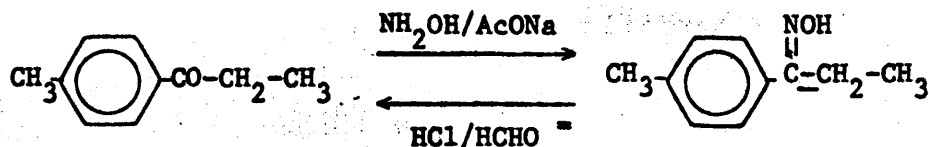
A. Procedimiento

En un matraz de tres litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo protegido con un tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se introducen 600 ml de tolueno anhidro* y 438 g. (3,3 moles) de $\text{Cl}_3\text{Al}^{**}$ anhidro. Mientras se agita la mezcla, se añade lentamente 195 g. (1,5 moles) de anhídrido propiónico*** (la temperatura de la mezcla se eleva hasta 90°C durante la adición). El contenido del matraz se agita y calienta en baño maría durante 30 minutos. Cuando se ha dejado enfriar, se vierte en agua fría el producto de reacción, se extrae con éter y los extractos etéreos se secan con Cl_2Ca anhidro después de lavados sucesivamente con agua, NaOH al 10% y finalmente con agua. El disolvente se elimina y el producto resultante se destila a presión reducida, recogiendo la fracción que pasa entre $117-27^\circ\text{C}/18$ Torr.

Obtenidos: 217 g. (1,47 moles) Rendimiento máx. 98%

El producto obtenido se purificó a través de su oxima por recristalización fraccionada de ésta.

B. Purificación de la p-metilpropiofenona (22):



M. 148,20

163,22

A la solución caliente de 217 g. (1,47 moles) de p-metilpropiofenona en 1.650 ml de etanol, se añaden 153,5 g. (2,2 moles) de clorhidrato de hidroxilamina y 268,1 g. (3,25 moles) de acetato sódico anh. (fundido recientemente). La mezcla, en la que se ha separado abundante cantidad de ClNa , se calienta suavemente a reflujo durante 5 horas.

* Purificado según (33) pág. 172

** Carlo Erba (98%)

*** Carlo Erba (98%)

El refrigerante de reflujo se sustituye por uno descendente y se destila la mayor parte del alcohol (75-80%), se añade agua y éter y se decanta la capa orgánica, que por evaporación del disolvente permite aislar la p-metilpropiofenonoxima bruta.

Obtenidos: 223 g. (1,36 moles) Rendimiento: 92%

El producto obtenido se recristalizó fraccionadamente de metanol agua (23), obteniéndose así la oxima cristalizada (195g., 0,97 moles) (ver Tabla I); p.f. = 90-1°C.

Rendimiento: 79,3%

C. Hidrólisis de la p-metilpropiofenonoxima:

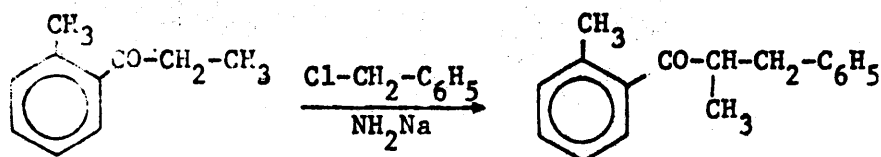
La cetona se regenera a partir de su oxima calentando ésta en baño maría durante 5 horas con 111,3 g. de formaldehído (40%) y 635 g. de ClH al 15%.

El rendimiento después de la hidrólisis fue del 47%, en este paso, por lo que no se recomienda seguir este camino, sino el propuesto por Longmans Green y col. (24) que da mejores resultados.

Obtenidos: 68,4 g. (0,46 moles) Rendimiento: 30,5%

1.5. Preparación de 1-orto- 1-meta- y 1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanona (2)

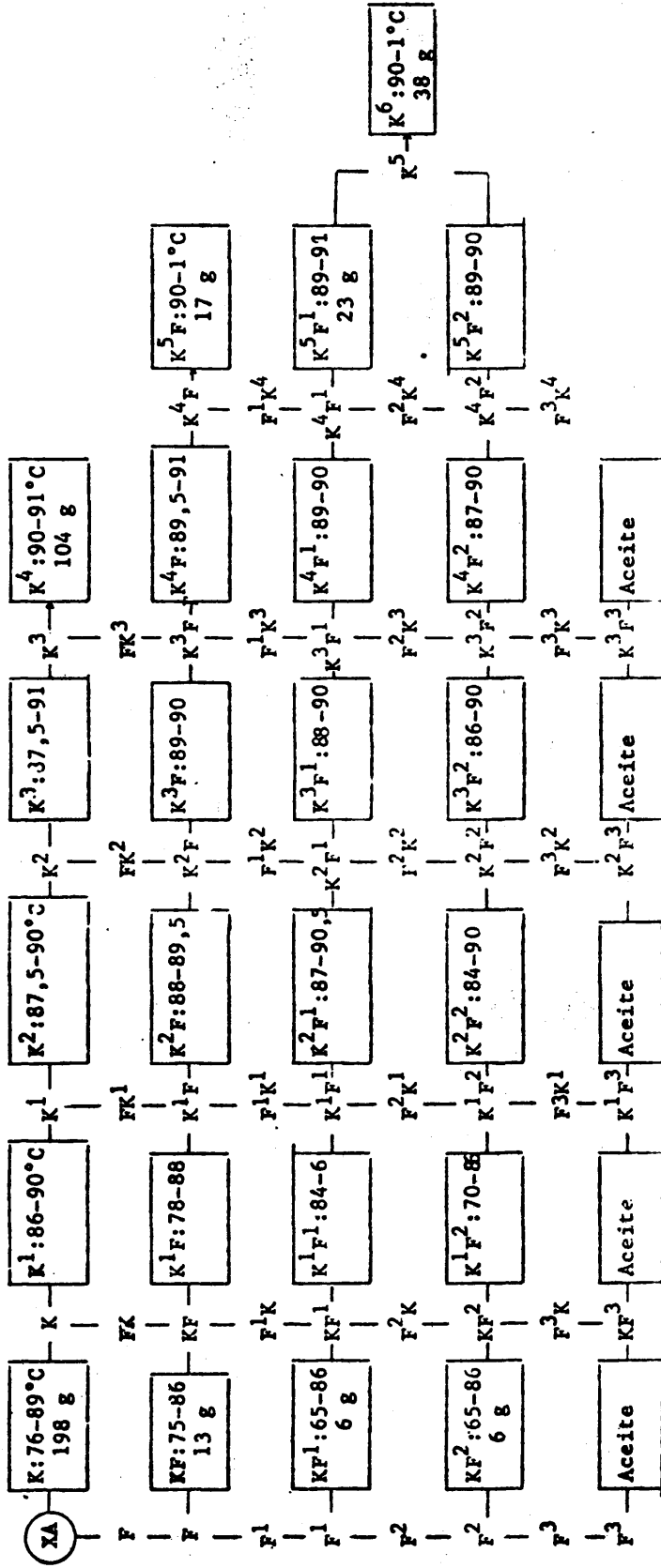
1.5.1. Preparación de 1-orto-2-Me-3-Ph-propanona



M	148,20	126,58. 39,02	238,30
Eb(°C)	101/12Torr	76-77/22Torr	?

T A B L A I

Esquema de recristalización fraccionada de la p-metilpropiofenonoxima



En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad provisto de agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante de reflujo protegido con tubo de KOH, se introducen 12,85 g. (0,33 mol) de amiduro sódico* muy finamente pulverizado bajo 180 ml de benceno anhidro**. Desde el embudo de llave se añaden de una sola vez 36,94 g. (0,250 mol) de o-metilpropiofenona. La mezcla se calienta a reflujo, en baño de silicona a 100°C, durante diez horas. Al cabo de este tiempo el desprendimiento de amoniaco es despreciable. A continuación se añaden gota a gota -en el transcurso de 15 minutos- 35,52 g. (0,250 mol) de cloruro de bencilo recientemente destilado y la mezcla se calienta durante 6 horas a reflujo.

Finalmente, el contenido del matraz se vierte despacio sobre 200 ml de agua y hielo. Se decanta la capa bencénica, y se extrae con benceno la acuosa un par de veces y los extractos reunidos se secan con SO₄Mg anhidro. Se evapora y el residuo se rectifica a presión reducida en un matraz de destilación provisto de una pequeña columna vigreux.

Se separan dos fracciones:

Fracción 1	o-Me-propiofenona	7,40g (0,05mol);	Eb °C:40-60/0,5Torr
Fracción 2	1-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	35,74g (0,15mol);	Eb °C:120-1/0,5Torr

Rendimiento máx. (Fracción 2): 60%

El residuo de la destilación fue cristalizado de etanol-agua y se aisló un sólido blanco de p.f. = 71°C que fue caracterizado por su espectro IR y de RMN (n° 1 y 2 de la colección) como α' -dibencil-o-Me-propiofenona.

La caracterización de la fracción 1 se verificó por CGL observándose impurezas de cloruro de bencilo.

La pureza de la fracción 2 se siguió por CGL:

Columna: Goma de silicona al 1% / Chromosorb W.

Longitud: 2 m.

Diámetro: 1/8"

* FLUKA AG Buchs SG.- Suiza, Práct. 95-8%

** Según (33), pág. 172

Temperatura columna: 180°C

Temperatura inyección: 300°C

F.I.D.: 270°C

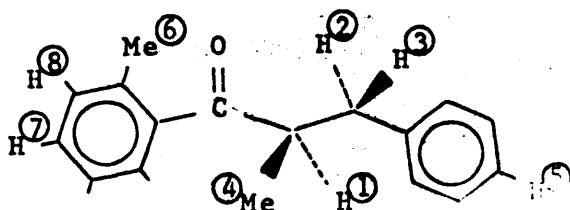
Gas portador (N₂): 2 Kg/cm²

Tiempo de retención: 7 minutos

Su identificación se dedujo de los espectros IR y de RMN (N° 3 y 4 de la colección). A continuación se han tabulado las propiedades espectroscópicas de RMN de 1-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona.

TABLA II

1-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona (Estudio de su espectro de RMN)*.



Señal n°	Frecuencia exp. (cps)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (cps)	Intensidad mm/protones	Asignación
1	68,6	doblete	68	25/3	Me ④
2	143,3	Singlete	—	25/3	Me ⑥
3	146,6-200,9	multiplete	a)	25/3	H ② H ③
4	198,2-231,9	multiplete	b)		H ①
5	420,0-453,3	multiplete	—	76/9	H ⑧ H ⑦ H ⑤

* Fue registrado en solución de deuterocloroformo utilizando TMS (tetrametilsilano), como referencia interna a temperatura ambiente.

a) La ampliación de la zona permitió el análisis gráfico de este grupo de señales (ver Tabla III) que nos llevó a calcular las frecuencias de resonancia de ambos protones y sus constantes de acoplamiento vecinales con H ①.

b) Por ampliación de esta zona observamos un grupo de seis señales cuya multiplicidad y secuencia de intensidades condicionan el análisis de primer orden que hemos tabulado en IV.

El análisis gráfico de la señal n°3 (Tabla II) asignada a la resonancia de los protones ② y ③, está justificado por las condiciones de primer orden que se observan en la resonancia del protón ① (ver nota b), Tabla II) con el que se encuentran acoplados.

TABLA III

Análisis gráfico de la señal de resonancia de los protones ② y ③ (señal 3, Tabla II)

Señal	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Ctes. de acop. geminal (cps)	Frecuencia calculada. (cps)	Ctes. de acop. vecinal (cps)	Frecuencia calculada ν_i (cps)
1 ^{a)}		146,6				
2	0,60	153,9	$J_{2,3} = -13,1$	153,2	$J_{2,1} = 7,4$	156,9
3	0,92	159,7		160,6		
4	1,00	167,2	$J_{2,3} = -13,3$			

5	0,80	181,1	$J_{3,2} = -13,4$	187,8	$J_{3,1} = 6,5$	191,5
6	0,98	187,6		194,3		
7	0,23	194,5	$J_{3,2} = -13,3$			
8	0,58	200,9				

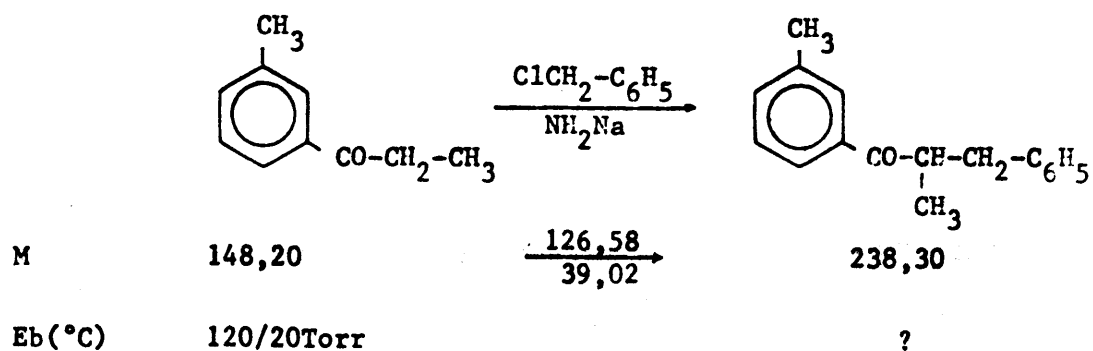
a) Corresponde a un "hombro" de la señal 2, Tabla II.

TABLA IV

Resonancia del protón ① (señal 4, Tabla II)

Señal	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Constante de acoplamiento (cps)
1	0,25	198,1	6,9
2	0,72	204,5	
3	1,00	211,1	
4	0,91	218,2	
5	0,47	225,3	
6	0,19	231,9	

1.5.2. Preparación de 1-m-tolil-2-metil-3-fenilpropanona



Se siguió el procedimiento descrito en 1.5.1., recogiendo la fracción que pasó a 134-5°C/0,7 Torr; temperatura del baño de silicona: 175-85°C.

Obtenidos: 45.5 g. (0,19 mol) Rendimiento máx.: 58%

La pureza del producto final se comprobó por CGL en las condiciones descritas en 1.5.1.

Tiempo de retención: 8,2 minutos

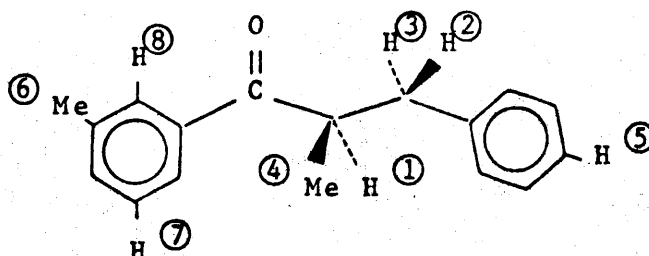
No pudo cristalizarse el residuo de la destilación, pero el espectro de R.M.N. de éste permite deducir la presencia de α' -dibencil-m-Me-propiofenona, caracterizada por analogía de esta estructura con la de su isómero descrito en 1.5.1.

La caracterización del producto principal de reacción (1-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanona) se siguió de su espectro IR y de RMN (n° 5 y 6 de la colección).

El análisis de este último se detalla en las tablas V, VI y VII.

TABLA V

1-m-Tolil-2-Me-3-Ph-propanona (Estudio de su espectro de RMN)*



* Fue registrado en solución de deuterocloroformo utilizando JMS (tetrametilsilano), como referencia interna a temperatura ambiente

Señal n°	Frecuencia Exp. (cps)	Multiplicidad	Constante de acoplamiento (cps)	Intensidad mm/protones	Asignación
1	70,3	doblete	6,9	21/3	Me ④
2	141,3	singlete	-	21/3	Me ⑥
3	148,2-201,6	multiplete	a)	22/3	H ② y H ③
4	208,2-242,9	multiplete	b)		H ①
5	424,0-474,6	multiplete	-	66/9	H ⑤ H ⑦ y H ⑧

a) La ampliación de la zona permitió el análisis gráfico de este grupo de señales (ver Tabla VI) que nos llevó a calcular las frecuencias de resonancia de ambos protones y sus constantes de acoplamiento respectivas con H ① .

b) Por ampliación de esta zona observamos un grupo de seis señales cuya multiplicidad y secuencia de intensidades condicionan el análisis de primer orden que hemos resumido en la Tabla VII.

El análisis gráfico de la señal n°3 (Tabla V) asignado a la resonancia de los protones ② y ③ , está justificado por las condiciones de primer orden que se observan en la resonancia del protón ① (ver nota b), Tabla V) con el que se encuentran acoplados.

TABLA VI

Análisis gráfico de la señal de resonancia de los protones ② y ③ (señal 3, Tabla V)

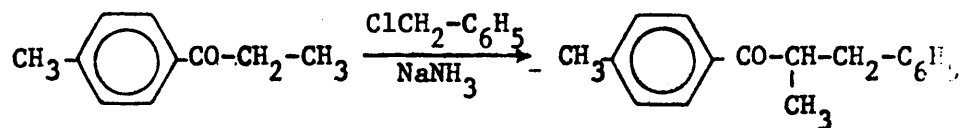
Señal	Intensidad relativa	Frecuencias exp. (cps)	Ctes. de acop. geminal. (cps)	Frecuencia calc. (cps)	Ctes. de acopl. vecinal (cps)	Frecuencia calculada ν_i (cps)
1	0,45	148,2				
2	0,52	155,9	$J_{2,3} = -13,6$	155,0	$J_{2,1} = 7,8$	158,9
3	0,78	161,8	$J_{3,3} = -13,7$	162,8		
4	1,00	169,6				
5	0,84	181,1				
6	0,88	187,4	$J_{3,2} = -14,2$	188,2	$J_{3,1} = 6,3$	191,4
7	0,31	195,3	$J_{3,2} = -14,2$	194,5		
8	0,51	201,6				

TABLA VII

Resonancia del protón ① (señal 4, Tabla V)

Señal	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Constante de acoplamiento (cps)
1	0,24	208,2	6,9
2	0,74	215,1	
3	1,00	221,7	
4	0,89	228,8	
5	0,45	235,9	
6	0,11	242,9	

1.5.3. Preparación de 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanona



M.	148,20	$\frac{126,58}{39,02}$	238,30
Eb(°C)	105/10Torr	77-8/22Torr	?

Se siguió el procedimiento descrito en 1.5.1. El producto de reacción se rectificó, recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción 1	p-Me-propiofenona	13,3g(0,09mol);Eb°C:	66/0,3Torr
Fracción 2	1-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	73,8g(0,33mol);Eb°C:	139-42/0,3Torr
Fracción 3	α' -dibencil-p-Me-propiofenona	9,8g(0,03mol);Eb°C:	196-8/0,3Torr

Rendimiento máx. (fracción 2): 65%

La pureza de las fracciones se comprobó por CGL en las mismas condiciones reproducidas en 1.5.1. y 1.5.2.

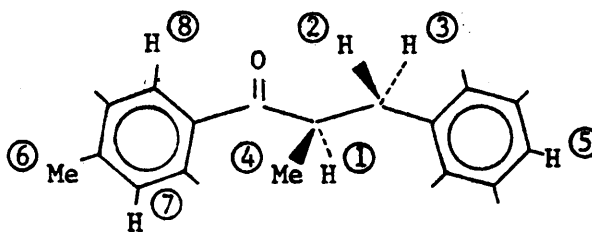
Tiempo de retención de 1-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanona = 8 minutos.

La fracción 3 fue caracterizada por su espectro IR y de RMN (n° 7 y 8 de la colección) como α' -dibencil-p-Me-propiofenona.

La identificación de la fracción 2 se dedujo de los espectros IR y de RMN (n° 9 y 10 de la colección). En las Tablas VIII, IX, X y XI hemos resumido el análisis de sus propiedades espectroscópicas de RMN.

TABLA VIII

1-p-Tolil-2-Me-3-Ph-propanona (estudio de su espectro de R M N)*



Señal n°	Frecuencia exp. (cps)	Multiplicidad	Cte. de acop. (cps)	Intensidad mm/protones	Asignación
1	69,1	doblete	6,9	22/3	Me ④
2	139,6	singlete	-	22/3	Me ⑥
3	147,3-201,4	multiplete ^{a)}	a)	23/3	H ② y H ③
4	207,3-242,2	multiplete ^{b)}	b)		H ①
5	428,4-476,3	c)	c)	76/9	H ⑦ y H ⑧
6	433,7	"singlete"	-		H ⑤

a) La ampliación de la zona permitió el análisis gráfico de este grupo de señales (ver Tabla IX) que nos llevó a calcular las frecuencias de resonancia de ambos protones y sus constantes de acoplamiento vecinales con H ①.

b) Por ampliación de esta zona observamos un grupo de seis señales cuya multiplicidad y secuencia de intensidades condicionan el análisis de primer orden que hemos tabulado en X.

c) En este intervalo se superponen, un singlete aparente que corresponde a los protones H ⑤ (5), con un sistema A_2B_2 del núcleo aromático p-sustituido. Su análisis nos permite asignar los protones

*Fue registrado en solución de deuterocloroformo utilizando TMS (tetrametilsilano), como referencia interna, a temperatura ambiente.

orto- y meta-, diferentemente apantallados por el grupo C=O (ver Tabla XI).

El análisis gráfico de la señal n°3 (Tabla VIII) asignada a la resonancia de los protones ② y ③ está justificado por las condiciones de primer orden que se observan en la resonancia del protón H ① (ver nota b), Tabla VIII) con el que se encuentran acoplados.

TABLA IX

Análisis gráfico de la resonancia de los protones ② y ③ (señal 3, Tabla VIII).

Señal n°	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Ctes. de acop. geminal (cps)	Frecuencia calc. (cps)	Ctes. de acop. vicinal (cps)	Frecuencia calculada ν_i (cps)
1	0,50	147,3				
2	0,58	155,6	$J_{2,3} = -13,9$	154,3	$J_{2,1} = 8,2$	158,4
3	0,93	161,2	$J_{2,3} = -13,8$	162,5		
4	1,00	169,4				
<hr/>						
5	0,88	181,4				
6	0,98	187,6	$J_{3,2} = -13,5$	188,2	$J_{3,1} = 6,3$	191,3
7	0,38	194,9	$J_{3,2} = -13,7$	194,5		
8	0,54	201,3				

TABLA X

Resonancia del protón ① (señal 4, Tabla VIII)

Señal	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Constante de acoplamiento (cps)
1	0,18	207,3	6,9
2	0,66	214,1	
3	1,00	220,7	
4	0,89	227,9	
5	0,47	234,9	
6	0,12	232,2	

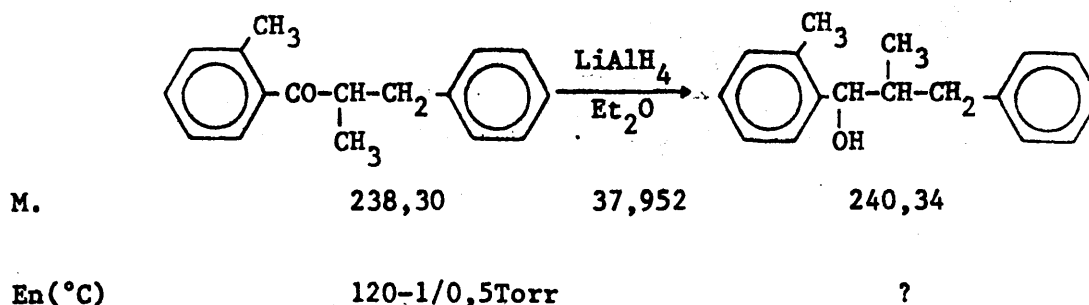
TABLA XI

Parámetros de RMN de los protones ⑦ y ⑧ (señal 5, Tabla VIII)

Señal	Intensidad relativa	Frecuencia exp. (cps)	Frecuencia calc. (cps)	Constante de acoplamiento (AB) (cps)
1	0,51	428,4	$\nu_7 = 432,4$	J = 6
2	0,10	436,4		
3	0,73	468,3	$\nu_8 = 471,5$	
4	0,52	476,3		

1.6. La reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 1-orto-, 1-meta y 1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanonas

1.6.1. *Preparación de los diastereómeros eritro y treo-1-o-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1*



En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo protegido con un tubo de Cl_2Ca y embudo de llave, se introducen 120 ml de éter anhidro* (destilado sobre LiAlH_4 ***) y 1,89 g (0,05 mol) de tetrahidruroaluminato de litio. Se agita la suspensión formada y se añaden a través del embudo de llave 35,74 g. (0,15 mol) de 1-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona disueltos en 30 ml de éter anhidro*. Terminada la adición se hierve a reflujo durante dos horas. Se enfría la mezcla exteriormente con hielo y se añaden cuidadosamente y agitando 4 ml de agua. Finalmente se lleva a cabo la hidrólisis del complejo intermedio de reacción con un exceso de solución saturada de hidróxido sódico hasta obtener una solución clara. Se deja en reposo durante doce horas, se decanta la capa etérea, se extrae la acuosa un par de veces con éter y los extractos reunidos, después de lavados con agua, se secan sobre SO_4Mg anhidro. El disolvente se elimina en baño maría y el producto resultante se somete a las pruebas de separación descritas en la sección 2.1.1.

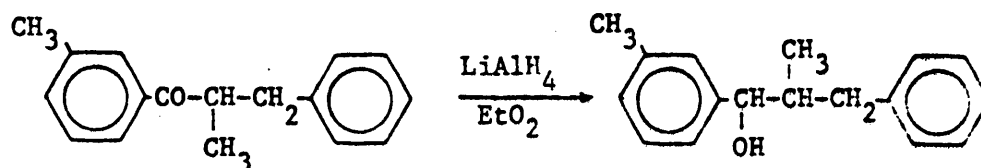
Obtenidos: 35,28 g. (0,147 moles) Rendimiento máx: 98%

El carbinol obtenido está totalmente desprovisto de cetona, como lo demuestran sus espectros de IR y de RMN (n° 11 y 12 de la colección)

* Según (33), pág. 163

** Carlo Erba 95%

1.6.2. Preparación de los diastereómeros eritro y treo-1-m-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1



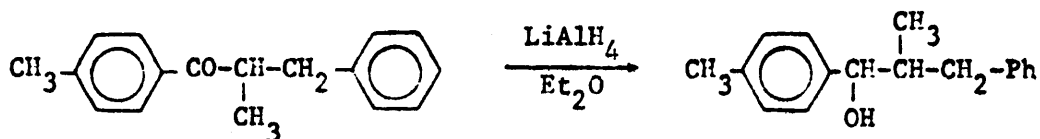
M.	238,30	37,952	240,34
Eb(°C)/Torr	134-5/0,7		?

Se redujeron 45,5 g. (0,19 mol) de 1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanona siguiendo el procedimiento descrito en 1.6.1.

Obtenidos: 43,26 g. (0,18 mol) Rendimiento máx.: 96%

El carbinol obtenido es sumamente viscoso y por eso se le somete a las pruebas de cristalización descritas en 2.1.1. Su análisis IR y de RMN (espectros n° 13 y 14 de la colección) demuestran la ausencia de cetona.

1.6.3. Preparación de los diastereómeros eritro y treo-1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1



M	238,30	37,952	240,34
Eb(°C)	139-42/0,3Torr		?

Se redujeron 65 g. (0,27 mol) de 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanona mediante el procedimiento descrito en 1.6.1.

Obtenidos: 56,8 g. (0,23 mol) Rendimiento máx.: 92%

El microanálisis cuantitativo del carbinol dio por resultado:

$C_{17}H_{20}O$	C		H	
	calc.	hallado	calc.	hallado
1-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	85%	85,7%	8,33%	8,32%

Sus espectros de IR y de RMN (n°15 y 16 de la colección) demostraron la ausencia de cetona y permitieron su identificación.

2. SEPARACION

El problema de la separación de carbinos diastereómeros como los que se producen en las reacciones de síntesis anteriormente descritas, no ofrece una normativa suficientemente general y válida.

Frecuentemente se encuentra descrita la cristalización fraccionada de derivados sólidos de alcoholes diastereómeros acíclicos, como el método más seguro para su resolución, aunque acompañan a su práctica todas las variables derivadas de las diferencias específicas del sistema soluto-disolvente.

El método es largo, laborioso y muchas veces no permite el aislamiento de más de un diastereómero.

La variante introducida por Cram (25), que consiste en esterificar la mezcla de carbinoles diastereómeros con anhídrido ftálico, para separar de acetato de etilo-éter de petróleo el ftalato más insoluble y, después de hidrolizar el residuo, volver a esterificar con anhídrido 3-nitroftálico éste para aislar del mismo sistema disolvente el correspondiente derivado, no tiene mayor fundamento que el buen resultado ofrecido en algunos casos.

Pero por nuestra experiencia personal, sabemos que es difícil reproducir este empirismo. No obstante y "a priori", no podemos poner limitaciones a su práctica, salvo las que deriven de su infructuosidad en un plazo razonable.

En nuestro caso conseguimos aislar directamente de las masas de reacción del 1-orto y 1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1, uno de los carbinoles diastereómeros, recristalizando sucesivamente la masa vítrea de n-pentano.

Para la resolución neta de estas mezclas y la correspondiente al 1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 que no conseguimos resolver, siquiera parcialmente, por cristalización directa de los carbinoles, intentamos la separación a través de los ftalatos ácidos según procedimiento que describimos en 2.2.

En este último caso, el mayor enriquecimiento se consiguió de una mezcla de disolventes benceno-ciclohexano pero, finalmente, tras varias modificaciones en su relación, se alcanzó un eutéctico (85-15%) que corresponde a un enriquecimiento en el derivado sólido del carbinol β^* (ver sec. 2.1.2.).

*La asignación de configuraciones relativas de los derivados sólidos de los carbinoles es absolutamente paralela a la que se verifica para estos y que se describe en la parte II de esta Memoria. No ofrecemos por lo tanto su detalle, ya que nos basamos en diferencias espectroscópicas sensibles de RMN, las mismas que se ofrecen a discusión en los carbinoles diastereómeros y a las que nos hemos referido. La valoración de sus mezclas exige el mismo procedimiento que se ha descrito en 3.2.

Otras variaciones introducidas en el sistema disolvente al objeto de "agotar" las posibilidades del derivado resultaron infructuosas, como luego se describe.

Asimismo se esterificó con anhídrido ftálico el residuo de 1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 después de separar el carbinol α por cristalización directa de la mezcla original. En este caso logramos el aislamiento del derivado correspondiente a este mismo carbinol de acetato de etilciclohexano y los filtrados, después de eliminar el disolvente, se recrystalizaron de metanol-agua, obteniéndose así el otro diastereómero derivado del carbinol que llamamos

Por considerar excesivamente laboriosa esta técnica, intentamos el análisis de las muestras de carbinoles por cromatografía gas-líquido con los resultados negativos que se muestran en el apartado 2.3.

Los ensayos cromatográficos en placa fina permitieron observar diferencias en sus R_f que pensamos podían ser aprovechados a escala preparativa. Con este objeto abordamos la técnica de "cromatografía en columna seca" (26), que permite mayor reproducibilidad que la cromatografía en columna "húmeda". Con esta técnica conseguimos nuestro objetivo en la resolución del 1-orto-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 y enriquecimiento de la mezcla 1-para-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1.

Para este último caso introdujimos una importante novedad en su desarrollo que creemos digna de tenerse en cuenta en sucesivos intentos ya que, aunque no conseguimos en las condiciones ensayadas nuestro objetivo final, por contraste con los resultados negativos obtenidos con esta misma muestra en las condiciones en que otros casos fueron resueltos (27) (28), pensamos que tal modificación puede resultar definitiva en su aplicación a casos "menos difíciles" que los ensayados por nosotros.

La variante supone realizar el desarrollo de la columna en sentido ascendente, reproduciendo así el ascenso capilar que tiene lugar en los ensayos en placa. Aunque existen antecedentes en la bibliografía (29), la técnica misma ha sido descrita por nosotros con mejoras notables en su desarrollo, como puede deducirse de la consulta de la sección 2.2. a la que nos remitimos en este lugar.

A continuación se describen los métodos a que hemos aludido por orden de denominación. La exclusión de algunas de estas técnicas en unos casos y su uso en otros, responde a problemas de índole práctico -tiempo razonable de los ensayos, resolución del problema por otros procedimientos, etc.- que decidieron sacrificar la sistematización en favor de un resultado positivo por cualquiera de los métodos.

No nos referiremos por tanto a una sistemática de la separación aplicada a cada una de las mezclas, sino que el orden se ha establecido de acuerdo con la propia denominación de la técnica, ejemplificada para aquellos casos en que fue aplicada.

2.1. Cristalización fraccionada

2.1.1. *Aislamiento del carbinol "alfa" de 1-orto y 1-meta-tolil-2metil-3-fenilpropanol-1;*

Las masas de reacción aisladas en la reducción de 1-orto-tolil y 1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanona (sección 1.6.1. y 1.6.2) presentaban aspecto cristalino. Se hicieron varios ensayos para su cristalización en diferentes sistemas disolventes, lográndose un comportamiento paralelo e idénticamente positivo con n-pentano:

Solubles en frío en: etanol absoluto, metanol absoluto,
etanol del 95%, cloroformo, tetraclo-

ruro de carbono, benceno y ciclohexano.

Insoluble en frío y soluble en caliente: n-hexano y n-pentano

Recristalizadas ambas mezclas de n-pentano, se obtuvieron los siguientes resultados:

A. 1-orto-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 (29,29 g.)

Obtenidos 9,05 g. de un carbinol que denominamos α , cristalizado en forma de agujas blancas de p.f.=88-9°C.

El espectro de RMN permitió verificar su identificación y detectar su pureza por ausencia de las bandas diferenciales que se aprecian en la mezcla original (n°12 de la colección de espectros).

Propiedades espectroscópicas de RMN del α -1-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1

Señal n°	Desplazamiento τ (ppm)	Multiplicidad	Cte. de acoplamiento J (cps)	Asignación a)
1	9,35	doblete	6,1	
2	7,93	señal ancha	-	
3	7,73	singlete	-	
4	7,9-7,4	multiplete	-	
5	7-6,6	multiplete	-	
6	5,3	doblete	6,9	
7	2,9-2,4	multiplete	-	

El residuo (17,11 g.), de aspecto sumamente viscoso, fue destilado a presión reducida con objeto de probar su posible enriquecimiento y cristalización.

Después de eliminar el disolvente se recogieron tres fracciones y no quedó residuo:

Fracción n°	Ebullición °C/Torr	Tª Baño °C	Asignación a)	Peso (g.)
1	110-5,5/0,05	155	β	6,12
2	114-5,5/0,03	155-60	β	7,35
3	117 /0,03	155-60	β	3.64

a) La valoración de 1,2 y 3, que se realizó por RMN según procedimiento descrito en el apartado 3, no advierte diferencias de composición; se trata de carbinol β al 70%

B. 1-meta-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 (36,72 g)

Obtenidos 9,52 g. de un sólido blanco, poco denso, cristalizado en finísimas agujas de p.f. = 77°C.

El carbinol que denominamos α fue caracterizado por su espectro de RMN:

Señal n°	Desplazamientos τ (ppm)	Multiplicidad	Cte. de acop. J (cps)	Asignación a)
1	9,35	doblete	6,57	
2	8,3	señal ancha	-	
3	7,78	singlete	-	
4	7,9-7,4	multiplete	-	
5	7,2-6,6	multiplete	-	
6	5,31	doblete	6,9	
7	3,0-2,8	multiplete	-	

a) Para completar la asignación se hizo uso de la intensidad relativa de las señales que se corresponde con el número de H significados.

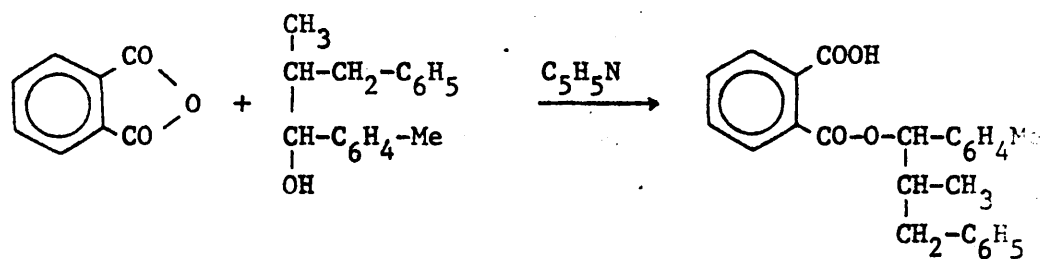
El residuo (24,32 g), de aspecto cristalino, se intentó cristalizar de éter de petróleo a -12°C, siguiendo la técnica de filtración a baja temperatura descrita en (30), pero siempre se indujo la cristalización del carbinol α.

Una muestra de este residuo fue valorada por RMN (ver procedimiento en la sección 3.), observándose una composición del 65% en carbinol β .

2.1.2. Resolución parcial de mezclas de ftalatos ácidos de carbinoles diastereómeros

Se prepararon los derivados sólidos del 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 y del residuo de la cristalización fraccionada del 1-m-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 (carbinol β al 65%).

Procedimiento (31)

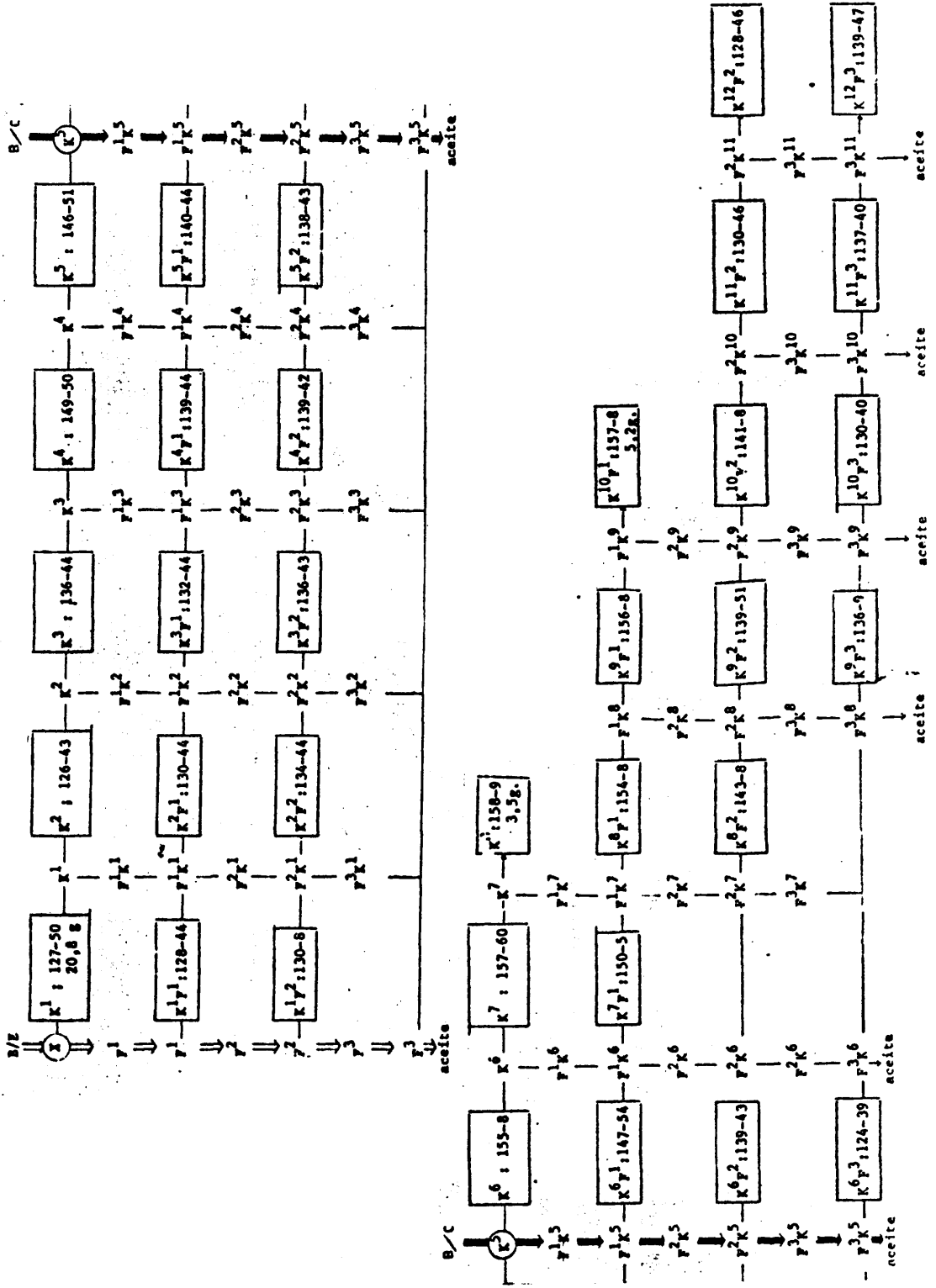


M	148,12	240,34	74,06	388,46
---	--------	--------	-------	--------

En un matraz provisto de refrigerante de reflujo, se introducen 15,5 g (0,105 mol) de anhídrido ftálico recristalizado de cloroformo (p.f.=132°C), 24 g (0,10 mol) de 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1 y se añaden 19,75 g (0,25 mol) de piridina anhidra*. En un baño de silicona a 120-30°C se calienta la mezcla durante tres horas y después se deja enfriar. El producto de reacción se agita con una mezcla *fría* de éter etílico y H₂SO₄ 2N *en exceso*. La capa etérea se lava con agua hasta que no tenga reacción ácida y se seca sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se elimina en baño maría y el residuo, de aspecto cristalino, se recristaliza fraccionadamente, primero de benceno-éter de petróleo (Eb. 40-60°C) en la relación (2:1) y luego de benceno-ciclohexano en la relación (3:1) -Tabla XII-.

* Según (33) pág. 175.

TABLA XII. Recristalización fraccionada de los freatatos ácidos de 1-p-tolil-2-metil-3-fenilpropanol-1



Se siguió la técnica convencional descrita en (23) cambiando de disolvente cuando consideramos que la mezcla benceno-éter de petróleo no conseguía nuestro propósito. Con la mezcla benceno-ciclohexano en la relación (3:1) se llegó a una muestra (8,7 g) enriquecida al 85%* en el derivado sólido del carbinol β (p.f.=158-9°C).

Las fracciones denominadas $K^{12}F^2$ y $K^{12}F^3$ (9,73 g) constituidas por mezclas de ftalatos ácidos diastereómeros ($\alpha/\beta=45/55$)* fueron saponificadas hirviendo a reflujo durante 15 horas, cantidades proporcionales a 1 mol de ftalato y 4 moles de HONa en 800 ml de agua destilada.

La mezcla de reacción se extrajo con éter y después de secada sobre $MgSO_4$ anhidro se eliminó el disolvente y destiló a presión reducida. No se recogieron "cabezas" ni quedó residuo. La fracción principal (6,0 g) (0,25 mol) destiló a 160-75°C/0,12Torr (temperatura del baño de silicona 260-70°C).

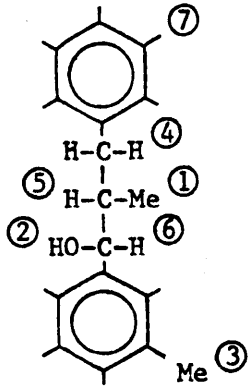
B. Recristalización fraccionada de los ftalatos ácidos de 1-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1

12 g. (0,05 mol) del residuo de β -1-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1, (65%) no cristalizabile, se esterificaron con anhídrido ftálico según procedimiento descrito anteriormente (este mismo apartado), obteniéndose 17 g. (0,044 mol) de un producto fácilmente cristalizabile de acetato de etilo-ciclohexano. Por recristalización fraccionada de este mismo sistema disolvente, se aislaron 0,900 g. de un producto de p.f.=145-6°C que fué asignado por RMN* (espectro n°18 de la colección) como el ftalato ácido del carbinol α .

El residuo se recristalizó de metanol-agua, logrando aislar una fracción (0,3 g.) de p.f. = 127-9°C identificada por RMN* (espectro n°19) como el ftalato ácido del carbinol β .

* La asignación de configuraciones relativas de los ftalatos ácidos diastereómeros, así como la valoración de sus mezclas, se dedujo de las propiedades espectroscópicas diferenciales de RMN -ver espectros correspondientes- siguiendo el procedimiento descrito en 3.2.

La cristalización de este último sistema disolvente es francamente difícil, por la tendencia a formarse aceites, pero otros intentos como otros disolventes no consiguieron el aislamiento del derivado β . La hidrólisis de esta muestra, según el procedimiento descrito en este mismo apartado (A), proporcionó 0,16 g de carbinol que fue identificado por su espectro de RMN:

Señal n°	Desplazamientos τ (ppm)	Multiplicidad	Cte. de acop. J (cps)	Asignación a)
1	9,14	doblete	6,57	
2	7,9	señal ancha	-	
3	7,71	singlete	-	
4	8,0-7,2	multiplete	-	
5	7,1-6,7	multiplete	-	
6	5,5	doblete	4,85	
7	3,0-2,7	multiplete	-	

a) Para completar la asignación se hizo uso de la intensidad relativa para las señales que se corresponde con el número de H significados.

2.2. Resolución de las mezclas de carbinoles diastereómeros por cromatografía en "columna seca".

La aplicación de esta técnica preparativa requiere el ensayo previo de resolución en placa fina.

Nosotros empleamos cromatoplasmas comerciales de gel de sílice* y observamos resultados paralelos en los tres casos objeto de estudio frente al mismo sistema disolvente, aunque el grado de resolución disminuye al pasar del 1-o-to

* Cromatoplasmas HF₂₅₄₊₃₆₆ Silicagel (Merck)

1-lil-2-Me-3-Ph-propanol-1 al isómero "para".

La separación neta sólo se consiguió después de eluir dos veces la placa con acetato de etilo/n-hexano (20/70). Estas mismas condiciones no encontraron reproducción cuando utilizamos placas preparadas por nosotros con la misma gel pero diferente espesor. En este caso el alargamiento de la muestra es grande, pero no se logra el estrangulamiento observado en las condiciones anteriores.

Cuando contrastamos el R_f de las muestras con el de los carbinos α separados por otro método (ver 2.1.1), encontramos que el mayor R_f es el que corresponde al carbinol β , en todos los casos.

Por parecernos interesante la aplicación de la técnica de cromatografía en "columna seca" a nuestro problema, abordamos su práctica siguiendo la normativa descrita en (26).

2.2.1. Separación de la mezcla $\alpha+\beta$ -1-orto-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1

Experimental



Figura 2

A. Preparación del adsorbente

250 g. de adsorbente*, gel de sílice de actividad unida, se desactivaron por adición de un 15% de su peso en agua.

Posteriormente fue añadido un 10% de su peso (base húmeda) de la mezcla de acetato de etilo/n-hexano (20/70) con objeto de "equilibrar" la fase estacionaria.

La homogenización de ésta se consigue en un matraz rotavapor, por aplicación de este medio de agitación durante ocho horas.

* Silicagel HF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck)

B. Llenado de la columna

El adsorbente, así tratado, se alimenta a una columna plástica* de 35 mm de diámetro, cerrada en su extremo con un "fondo" de lana de vidrio.

La máxima compacidad de ésta se consigue en el extremo inferior; entonces se purga el aire que se engloba en la operación de llenado haciendo varios agujeros en el "fondo" y se continúa con vibraciones suaves hasta conseguir la máxima compacidad a lo largo de la columna.

Concluida esta operación se adapta en la parte superior el "lecho de alimentación", que previamente se ha preparado homogeneizando 1.000 mg de muestra problema con una cantidad variable de adsorbente. Sobre la superficie libre de la columna se deposita polvo de vidrio y se la sitúa fija en un soporte (fig. 2) para ser desarrollada.

C. Desarrollo de la columna

El disolvente se alimenta desde un embudo de adición (fig. 2) y se eluye la muestra.

Durante esta práctica se observa abundante formación de burbujas de aire. Se desarrollaron 70 cm de longitud de columna.

D. Revelado de la columna

La sustancia fluorescente que lleva incorporada este adsorbente permite el revelado directo por iluminación con luz U.V.

Se señalizan las diferentes zonas de discontinuidad -no resultan claras las delimitaciones- y se segmenta la columna.

Las distintas fracciones se depositan en sendos cartuchos para su extracción. Los distintos extractos etéreos se cromatografían en placa fina para observar la resolución.

* Fabricado por Walter Coles and Co., Ltd. Back House Works. Surrey Square, Walworth. London, England.

Resultados observados en la resolución de la mezcla al 70% de carbinol β .

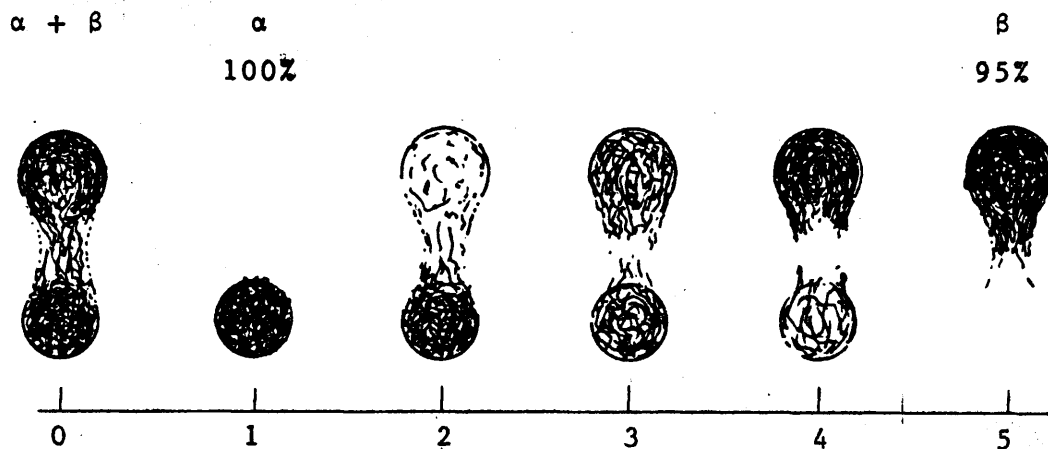


Figura 3. Cromatoplaqa de gel de sílice desarrollada con AcOEt/n-hexano (20/70) para las fracciones de la columna seca.

Correlación de resultados por RMN

Por RMN se verificaron las correlaciones que se indican en la Tabla XIII, siguiendo el procedimiento descrito en 3.

TABLA XIII

Resultados de la valoración por RMN de las fracciones obtenidas del carbinol β (70%) por cromatografía en columna seca

Fracción n°	Valoración % α	Peso mg
1	100	50
2	40	380
3	20	250
4	15	260
5 a)	5	60

a) Espectro n°20 de la colección

El cromatograma resultante de esta experiencia se esquemmatiza en la fig. 4.

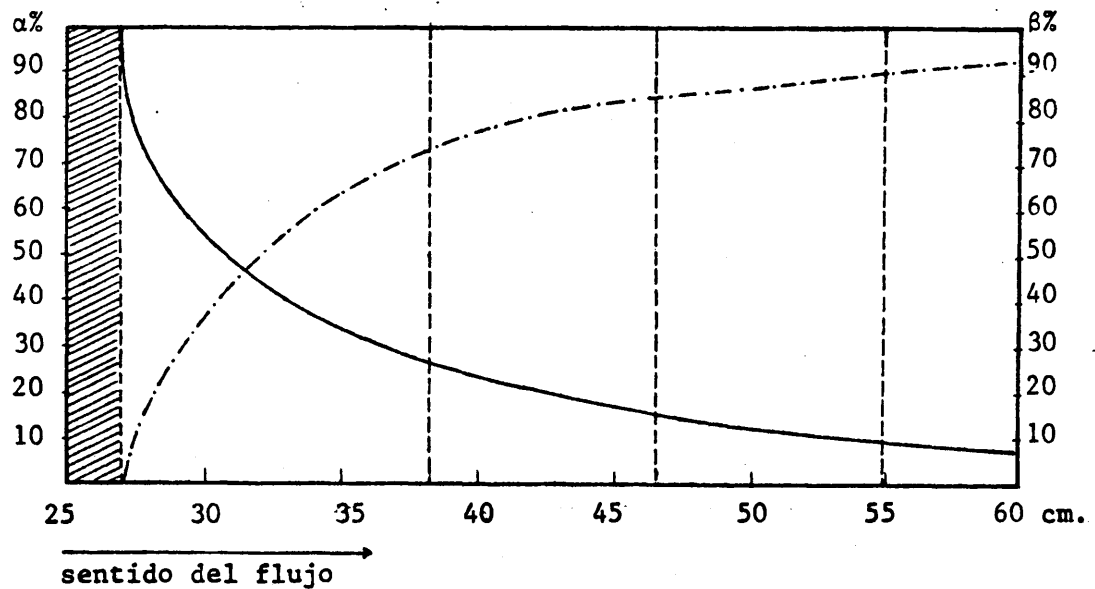


Figura 4

Se comprende que las zonas de coexistencia de las dos curvas corresponden a fracciones intermedias, diferentemente enriquecidas.

La resolución depende de muchas variables de operación además de las propias del sistema sólido-líquido. La reproducibilidad de la técnica es en sí, muy difícil, observándose los siguientes defectos:

- a) Compacidad irregular a lo largo de la columna
- b) Formación de burbujas en su desarrollo
- c) El efecto de la gravedad se superpone al de capilaridad.
- d) Fácil deformación del frente motivado por a) y b)
- e) No hay una respuesta cuantitativa de la resolución.
- f) Irregularidades en la segmentación debidas a e)
- g) Bajo rendimiento debido a las anteriores causas.

2.2.2. Ensayos de resolución de la mezcla $\alpha + \beta$ -1-para tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1

En placa fina se observa menor resolución que en el caso anterior. Esta se mejora bastante para el mismo sistema disolvente, acetato de etilo/n-hexano (20/70) en cromatoplasmas de alúmina**. Siendo así se abordó la formación de la columna de alúmina en las siguientes condiciones:

Muestra alimentada: 600 mg.

Peso de adsorbente*: 270 g.

Longitud desarrollada: 42 cm.

Diámetro: 25 mm.

Resultados obtenidos en la resolución de la mezcla al 53% de carbinol β

$\alpha + \beta$

$\alpha + \beta$

$\alpha + \beta$

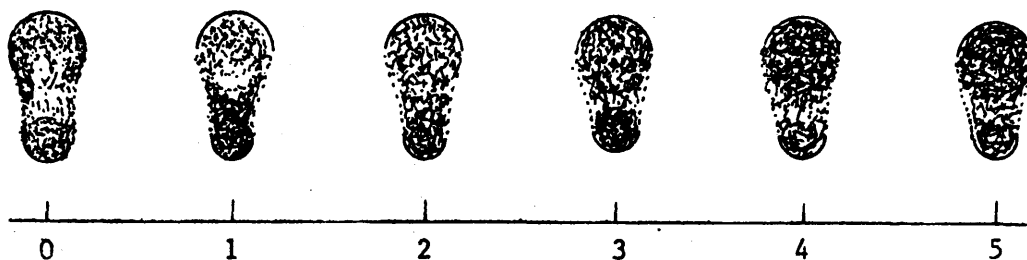


Figura 5. Cromatoplasma de alúmina desarrollada con AcOEt/n-hexano (20-70) para las fracciones obtenidas de la columna seca.

La asignación y valoración de las muestras obtenidas por cromatografía en columna seca dieron como resultado composiciones prácticamente idénticas a las de la mezcla

* Alúmina tipo E HF₂₅₄ (Merck) desactivada al 10% y "equilibrada" con un 10% de mezcla de disolventes.

** Cromatoplasmas: aluminio óxido F₂₅₄ (tipo E) (Merck).

cla original ($53 \pm 2\%$); no hubo resolución alguna y esto creemos que puede deberse a las propias dificultades de la muestra analizada y a todas las variables de operación adscritas a la técnica.

Para obviar estas dificultades se introdujeron importantes modificaciones basadas en el desarrollo de la columna con flujo ascendente. La operación se llevó a cabo con el dispositivo esquematizado en la fig. 6 que ofrece las ventajas que describimos a continuación:

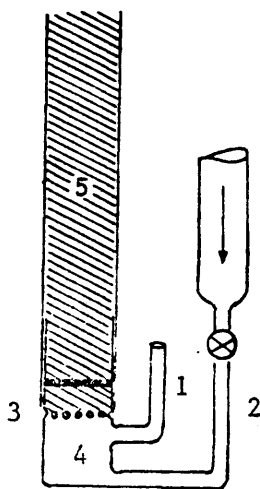


Figura 6.- 1. Tabuladura lateral. 2. Comunicación con el depósito de disolvente. 3. Placa filtrante que soporta la muestra a separar (300mg). 4. Cubeta de disolvente. 5. Columna "seca".

Revelado

A la luz U.V. se observaron dos zonas extremas de mayor intensidad de adsorción y una zona intermedia difusa.

- a) La mayor compacidad corresponde a la zona inicial de desarrollo, pudiendo eliminarse la zona superior, con lo que el gradiente a lo largo de la longitud utilizada es menor.
- b) La formación de burbujas es nula (no hay deformación del frente).
- c) El ascenso capilar se asegura por el sentido del flujo y por una presión hidrostática constante que corresponde al nivel de la tabuladura lateral 1 (fig. 6)
- d) El desarrollo es mucho más lento y permite una mejor resolución.
- e) El rendimiento es mayor.

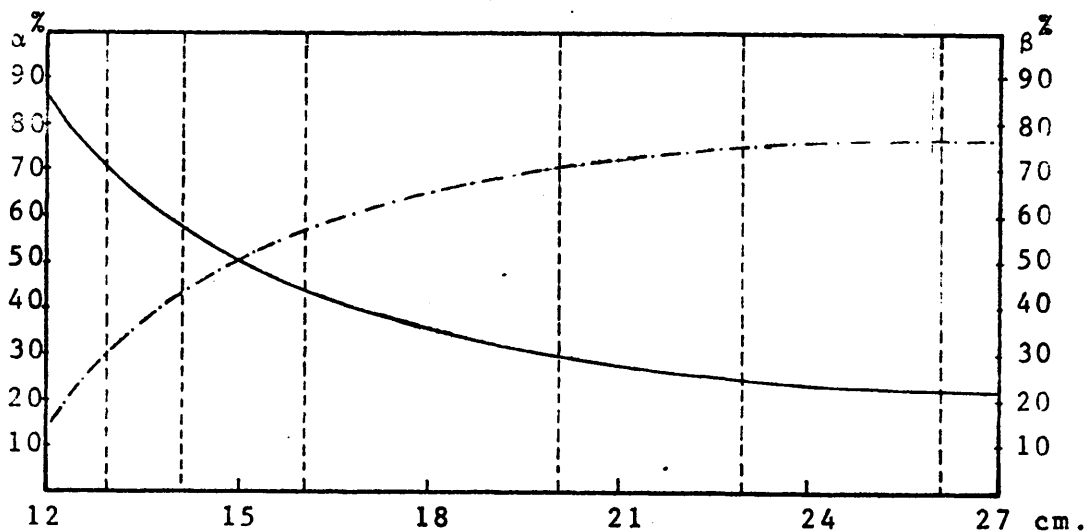
Se segmentaron 15 cm de zona adsorbida en siete fracciones que después de ser extraídas con éter fueron valoradas por RMN (Tabla XIV).

TABLA XIV

Resultados observados por RMN de la cromatografía de 300mg de muestra del carbinol β al 53%

Fracción n°*	Valoración % β	Peso mg
1	25	20
2	30	25
3	50	40
4	57	75
5	70	60
6	72	60
7	75	20

El cromatograma resultante de esta experiencia se esquematiza en la fig. 7.



* El orden de las fracciones se corresponde con el sentido ascendente del flujo. El carbinol β es el menos retenido.

La coexistencia de ambas curvas a lo largo de toda la longitud segmentada, permite observar que no ha habido resolución, aunque sí enriquecimiento en los extremos.

Creemos que ya que esta muestra es la que presenta mayores dificultades en los ensayos analíticos, puede considerarse un éxito el resultado anterior e incluso, un segundo desarrollo de la columna permitiría, a fines preparativos, conseguir una resolución mejor.

Nosotros no lo hemos hecho por razones de tipo práctico, pensando que sería necesario una puesta a punto de la técnica con mezclas patrones de fácil resolución, para así llevar a cabo nuestros ensayos en condiciones óptimas pero para el objetivo del trabajo que aquí exponemos y dada la diferenciación de los carbinoles diastereómeros en RMN (ver parte II) que permite su valoración y asignación a partir de los espectros de las mezclas, remitimos este quehacer a un trabajo posterior.

2.3. Ensayos de resolución de las mezclas de carbinoles diastereómeros por cromatografía gas-líquido

La escasa volatilidad de nuestros productos de reacción y la literatura consultada al respecto para separación de carbinoles acíclicos diastereómeros por CGL (32) que frecuentemente se fundamenta en la asociación diferencial de los componentes con una fase estacionaria polar, tipo BBS*, hace que esta técnica ofrezca "a priori" dificultades, ya que los tiempos de retención resultan excesivamente elevados. Además, supuestos positivos los ensayos analíticos, su realización a escala preparativa comporta nuevas dificultades, como las propias de la piróli-

* Polisuccinato de butanodiol.

sis en las líneas de conducción al colector, etc., dificultades inherentes a las características de nuestros carbinoles diastereómeros a que hemos aludido.

No obstante estas reflexiones previas, verificamos en sayos en columna de BDS (10%)* (ϕ : 1/8 pulg.; Long.: 90cm) y de polifeniléter (ϕ : 1/8 pulg.; Long.: 2 m) -cámara de inyección a 300°C; FID** : 330°C- haciendo modificaciones sistemáticas de la temperatura de la columna y flujo del gas portador (N_2), pero en ningún caso se consiguió inducir la separación.

Los anteriores ensayos permiten ofrecer la siguiente secuencia de "tiempos de reacción" de los carbinoles isómeros:

1-p-tolil- > 1-m-tolil- > 1-orto-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1

3. VALORACION

3.1. Elección del procedimiento

El problema de determinar la composición de diastereómeros α y β en los productos carbinólicos de síntesis estudiados, se ha resuelto por espectroscopía de RMN, una vez observada la perfecta diferenciación de señales "clave" en estos espectros (Parte II).

La ventaja de este método en aquellos casos en que puede aplicarse, radica principalmente en que no ofrece los requisitos de pureza de otros métodos espectroscópicos de gráfica más complicada. De esta manera, las mezclas de reacción, eliminado el disolvente, se registran directamente sin que

* Polisuccinato de butanodiol al 10% en peso soporte de celita.

** Detector de ionización de llama.

ningún otro procedimiento físico afecte de error las valoraciones.

No obstante la bondad del procedimiento, tiene desde luego menor precisión que la técnica más idónea, la cromatografía en fase gaseosa, pero ya avanzamos en 2.3. que los ensayos analíticos a que procedimos no dieron en ningún caso la resolución apetecida.

Ahora bien, nuestros casos presentan una zona de netta resolución para la resonancia de tres protones correspondientes a un grupo metilo (ver Tabla XV). Además existe otra zona no totalmente resuelta, pero útil para verificar la valoración previo calibrado, que es la que corresponde a un único protón (Ⓐ, en la Tabla XV).

En estas dos zonas referidas hemos resuelto la valoración de las tres mezclas isómeras, según procedimiento que se describe a continuación y resultados que se ofrecen.

3.2. Descripción del procedimiento y resultados

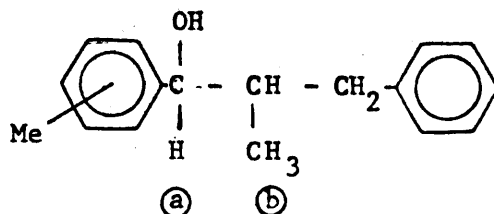
Los espectros de RMN de las mezclas de carbinoles, registrados en solución de deuterocloroformo, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referencia interna (ver espectros n° 12, 14 y 16 de la colec.), presentan dos señales clave para la valoración, correspondientes a la resonancia de los protones Ⓐ y Ⓑ cuyas magnitudes espectroscópicas hemos recogido en la Parte II de esta Memoria.

La ampliación de estas zonas del espectro y su repetida integración ha permitido deducir la composición de cada una de las mezclas. Por otra parte, hemos utilizado las señales de resonancia de los protones Ⓑ para testificar por pesada de sus áreas en papel milimetrado uniforme, la respuesta de integración del aparato, remitiéndonos a la

Tabla XV para ofrecer los resultados así elaborados.

TABLA XV

Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 1-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1 por RMN*



Tolil-	β/α i)	β/α ii)	$\% \beta (\pm 2\%)$	$\% \beta (\pm 2\%)$	Señales clave de los protones
orto-	1.2	1.2	55	45	(a) , (b)
meta-	1.1	1.1	53	47	(a) , (b)
para-	1.1	1.1	53	47	(b) j)

i) Integración de señales (a) y (b) .

ii) Pesada de las áreas correspondientes a (b) .

j) La resonancia del protón (a) para estas mezclas no es diferencial, al no haberse logrado su resolución neta.

*Realizados a temperatura de 25°C y a 60 MHz en deuterocloroformo.

P A R T E I I I

1. J.H. FORD, C.D. THOMPSON and C.S. MARVEL.- J. Am. Chem Soc., 57, 2619 (1935).
2. A. GOSSAUER y R. PEREZ-OSSORIO.- An. de la Real Soc. de Fís. y Quím., 59-B, 185 (1963).
3. E. GOYSZKIEWICZ et O. GOYSZKIEWICZ.- Bull. Soc. Chim. France, 269 (1951).
4. Procedimiento general descrito en (33), pág. 792.
5. a) Síntesis Orgánicas. Tomo 1° (Ed. Gustavo Gili, S.A.) Barcelona 1950, pág. 131-2.
b) Ibid., pág. 183.
6. R.R. READ, C.S. MARVEL and M.H. BRUBAKER.- Org. Sínt. Coll., I, 165, 500 (1943).
7. S.I. BIRCH, R.A. DEAN. F.A. FIDLER and R.A. LOWRY.- J. Am. Chem. Soc., 71, 1362 (1949).
8. A. GOSSAUER y R. PEREZ-OSSORIO.- An. de la Real Soc. de Fís. y Quím. 59-B, 185 (1963).
9. NOLLER and ADAMS.- J. Am. Chem. Soc., 46, 1892 (1924).
10. A. GARCIA-MARTINEZ y PEREZ-OSSORIO R.- An. Quím. LXV, (9-10), pág. 791 (1969).
11. C. STORCK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SMUSZKOVICZ and R. TERRELL.- J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).

12. G. STORK and S.R. DOWN.- J. Am. Chem. Soc., 85, 2178 (1963).
13. L. WITTIG,- Angew. Chem., 70, 65 (1958).
14. J. BADDELEY.-J. Chem. Soc., 147, 232 (1944).
15. A. GARCIA-MARTINEZ.- Tesis Doctoral, Universidad Com_{pl}utense. Madrid 1969.
16. F. FERNANDEZ-GONZALEZ.- Tesis Doctoral, Universidad Com_{pl}utense. Madrid 1971, pp. 227.
17. a) H. PHLLIPS.- J. Chem. Soc., 55 (1923)
b) C.L. ARCUS and P.A. HALLGARTEN.- J. Chem. Soc., 2990 (1956).
18. A.J.H. HOUSSA, J. KENYON and H. PHILLIPS.- J. Chem. Soc., 1711 (1929).
19. P.B.D. de la MARE.- J. Chem. Soc., 3169 (1955).
20. AARON, DULL, SCHMIEGEL, JAEGER. OHASHI and MOSHER.- J. Org. Chem., 32, 2797-802 (1967).
21. Q. TSATSAS.- Ann. Chim., I, 348 (1948).
22. LAPWORTH and STEEL.- J. Chem. Soc., 99, 1884 (1911).
23. A.A. MORTON.- "Laboratory Technique in Organic Chemistry". Mc Graw Hill Book Co. Inc., New York 1940, pp. 162.
24. A.J. VOGEL.- "Pract. Org. Chem.", pág. 131, London 1948.

25. D.J. CRAM and R. DAVIS.- J. Am. Chem. Soc., 71. 3863, 3871 (1949).
26. B. LOEV, and M.M. GOODMAN.- Prog. Sep. Purif., 3, 73 (1970).
27. Este trabajo.
28. C. ALVAREZ-IBARRA.- Tesis Doctoral en elaboración.
Se separaron los dos carbinóles diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-pentanol-1.
29. J.H. HERZ and L.A. MARQUEZ.- Acta Mex. Cienc. Technolog. 11 (3), 169 (1968).
30. A.A. MORTON.- "Laboratory Technique in Organic Chemistry". First Edition, Mc Graw Hill Book Co. Inc., New York 1938, pp. 176.
31. A. GOSSAUER y R. PEREZ-OSSORIO.- An. de la Real Soc. Esp. de Fís. y Quím., 59-B, 185 (1963).
32. J. GAULT et H. FELKIN.- Bull. Soc. Chim. France, 742 (1965).
33. VOGEL, A.I.- "Practical Organic Chemistry", 3rd Ed., Longmans, Green and Co. Ltd. (1956).

R E S U M E N Y C O N C L U S I O N E S

En relación con el estudio estereoquímico de la reducción con tetrahidruro aluminato de litio de 1-tolil-2-Me-3-Ph-propanonas se ha efectuado un análisis profundo del mecanismo por el que se rigen los procesos de reducción con hidruros metálicos complejos, lo que nos ha conducido a asentar las siguientes hipótesis:

- a) *La reducción con tetrahidruro aluminato de litio de compuestos carbonílicos es un proceso concertado, que transcurre a través de un estado de transición cíclico -de cuatro centros- con la participación de seis electrones.*
- b) *La geometría del estado de transición puede ser referida a dos aproximaciones extremas denominadas clásicamente "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico". Uno y otro extremo cubren, sin solución de continuidad, todas las posibilidades que derivan del grado de sincronismo con que el proceso puede ocurrir.*

El análisis de estos estados de transición se ha realizado tomando como base la ecuación matemática deducida por Fernández-González y Pérez-Ossorio, y denominada por ellos "Principio de Curtin-Hammett generalizado". Utilizando estimaciones energéticas razonables acordes con la geometría de partida que se postula, han sido analizados los estados de transición de la reducción con LiAlH_4 de alquil-arilcetonas sintetizadas por nosotros y de otros términos de la serie elaborados en nuestro Departamento. La buena concordancia entre los resultados teóricos y experimentales justifica tanto la flexibilidad geométrica postulada como la validez del método que se utiliza.

Esta aportación teórica supone el hallazgo de una conexión lógica entre el modelo de Cram (1953) y el propuesto por Pérez-Ossorio y colaboradores (1969-73), toda vez que las diferencias entre uno y otro son más de tipo

formal que mecanístico y tales diferencias geométricas son aceptadas como posibles a la luz de un grado de sincronismo distinto. Esta es nuestra Tesis.

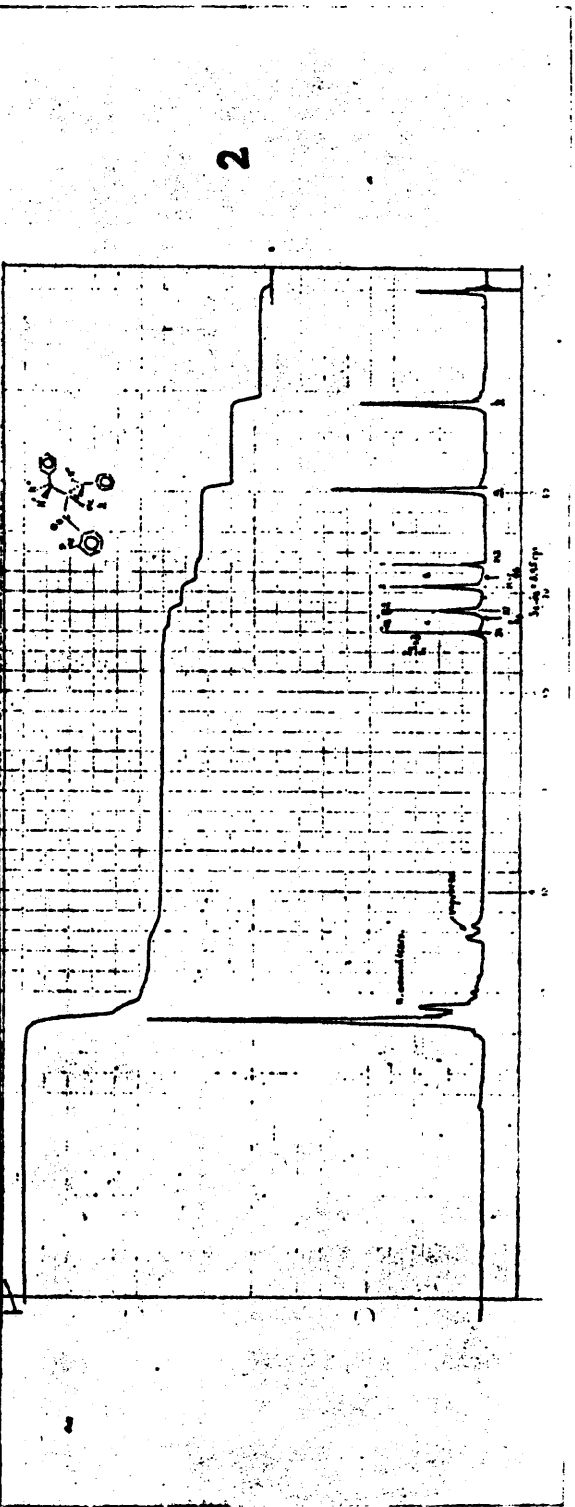
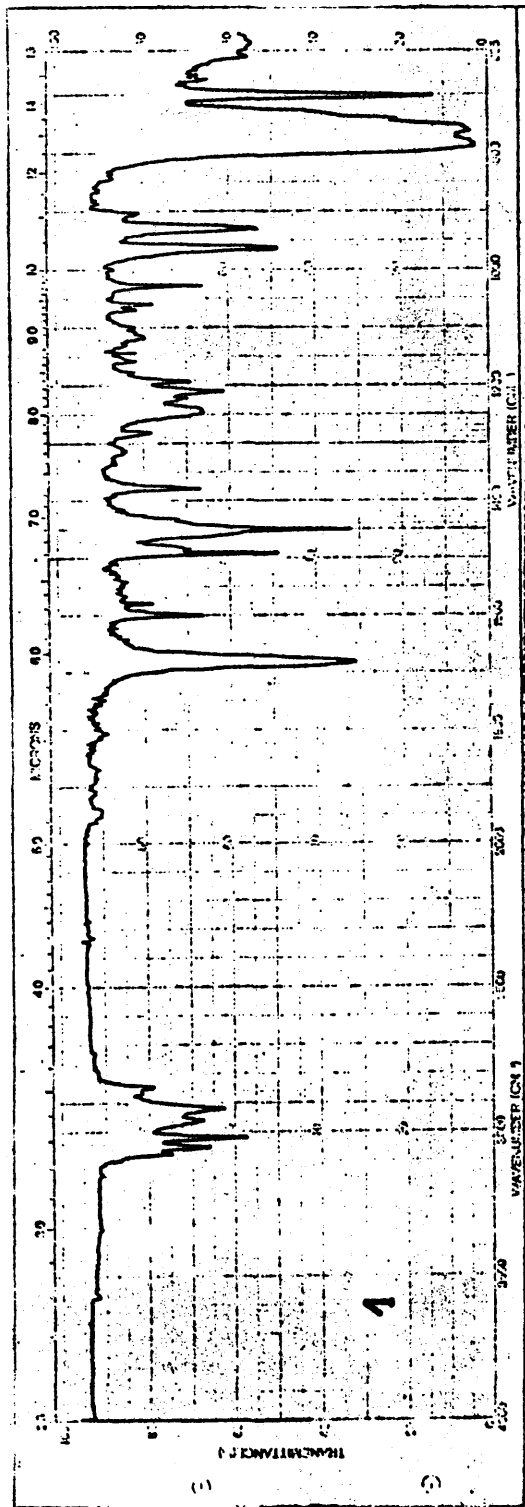
En cuanto a la aportación experimental, vamos a resumir en un serie de puntos lo más destacado de su elaboración:

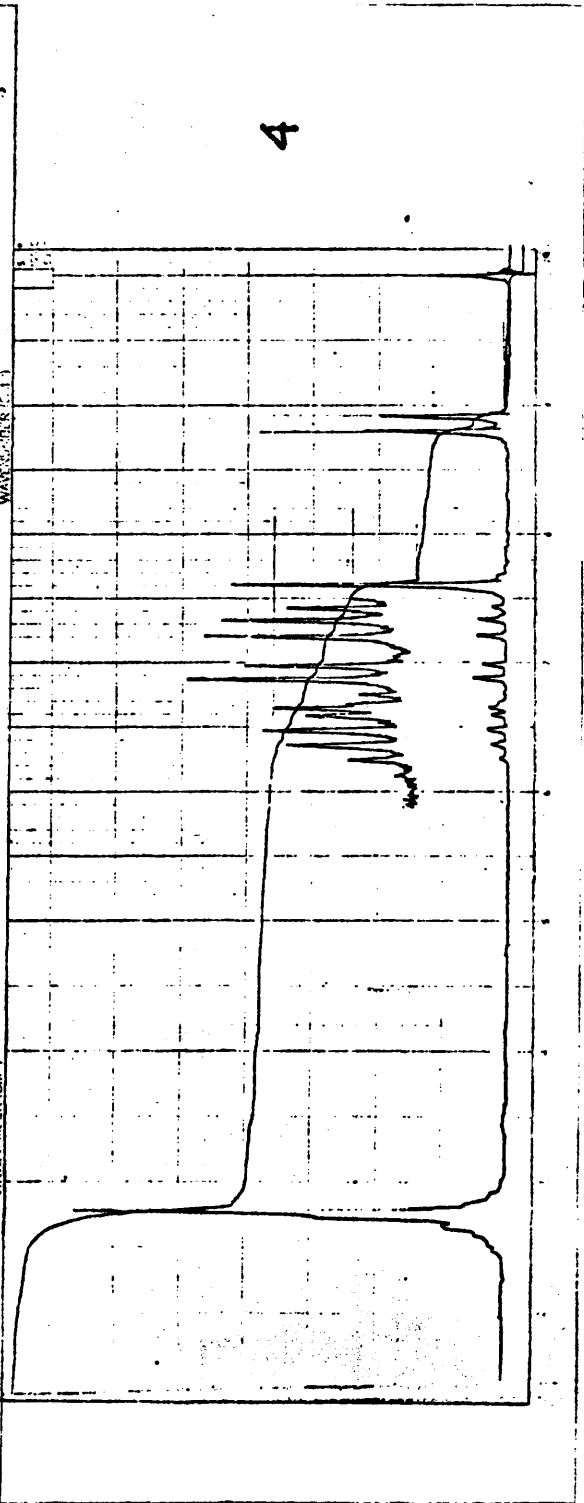
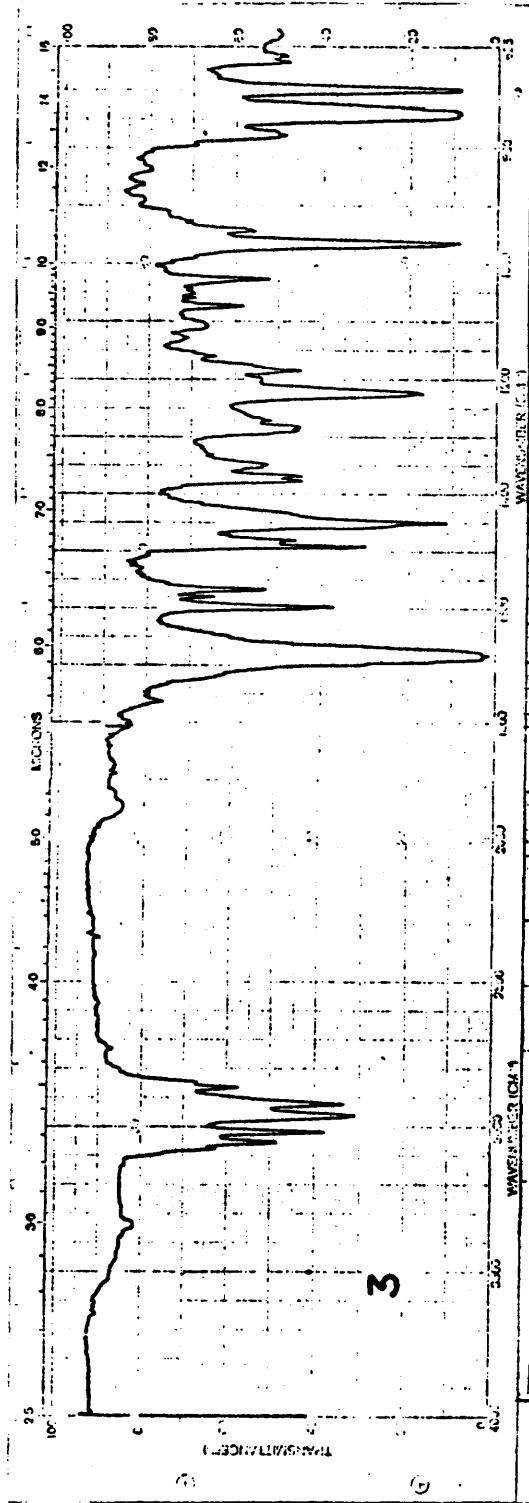
1. Se ha sintetizado por vez primera las 1-tolil-2-Me-3-Ph-propanonas y estudiado sus propiedades espectroscópicas.
2. Han sido resueltos en sus diastereómeros *eritro* y *treo* los carbinoles 1-orto-tolil y 1-meta-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1 y estudiado sus propiedades espectroscópicas de RMN. Asimismo fue considerablemente enriquecida la mezcla del isómero para-.
3. Se ha utilizado por vez primera la técnica cromatográfica en "columna seca" para la resolución de mezclas de carbinoles diastereómeros *eritro* y *treo*.
4. Ha sido introducida una importante novedad para el desarrollo de esta técnica que consiste en la elución ascendente de la columna, lo que comporta mejores resultados.
5. Se han establecido las correlaciones estructurales y espectroscópicas de RMN de carbinoles *eritro* y *treo* 1-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1 y sobre esta base se ha deducido la asignación configuracional de los mismos.
6. En conexión con el análisis conformacional de los carbinoles se ofrece por primera vez en la literatura el valor de la energía conformacional del grupo o-tolilo, calculado sobre bases válidas de estimación.

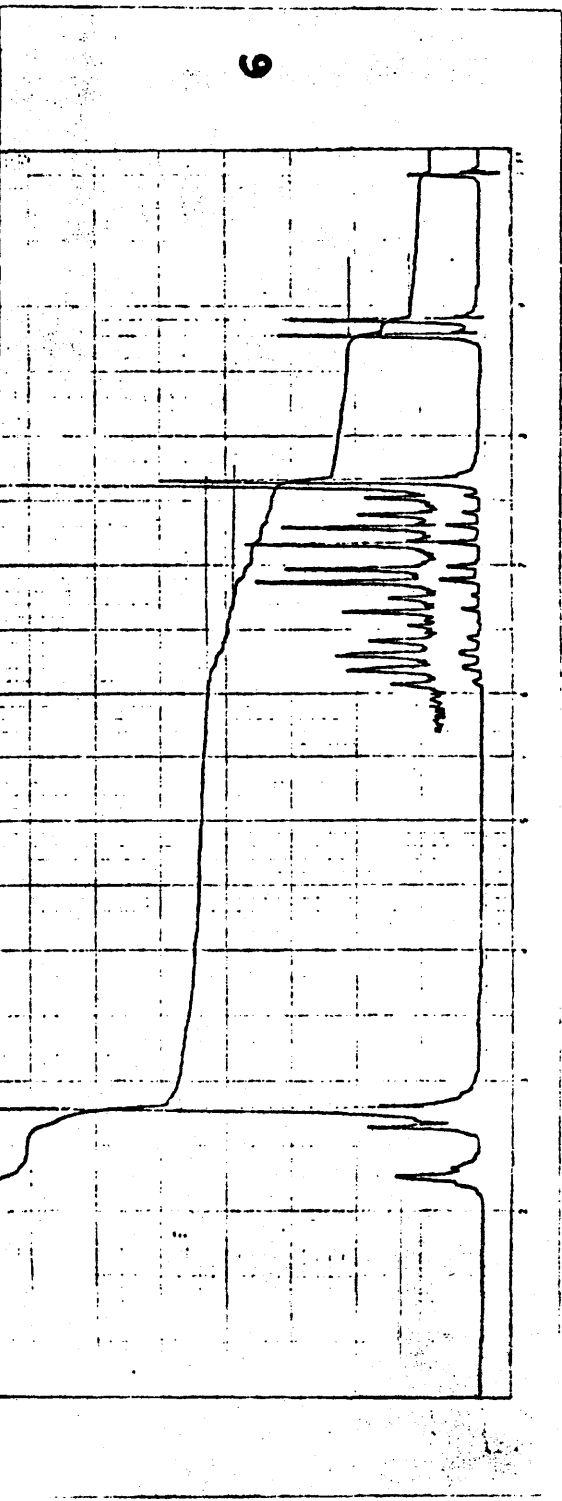
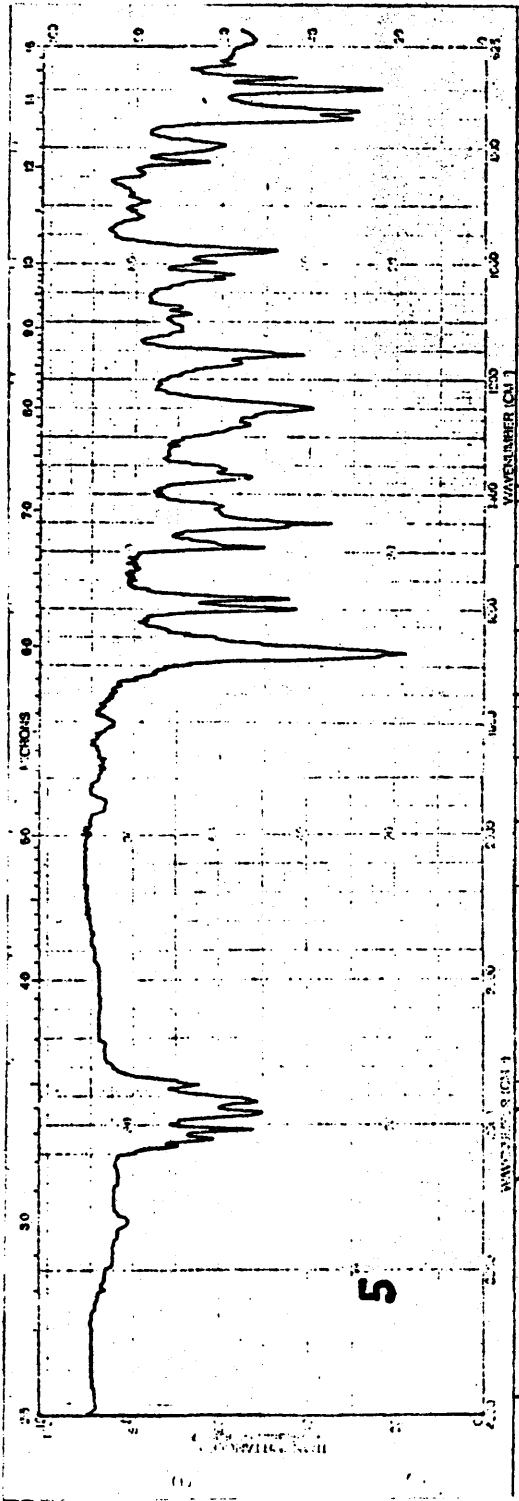
COLECCION DE ESPECTROS

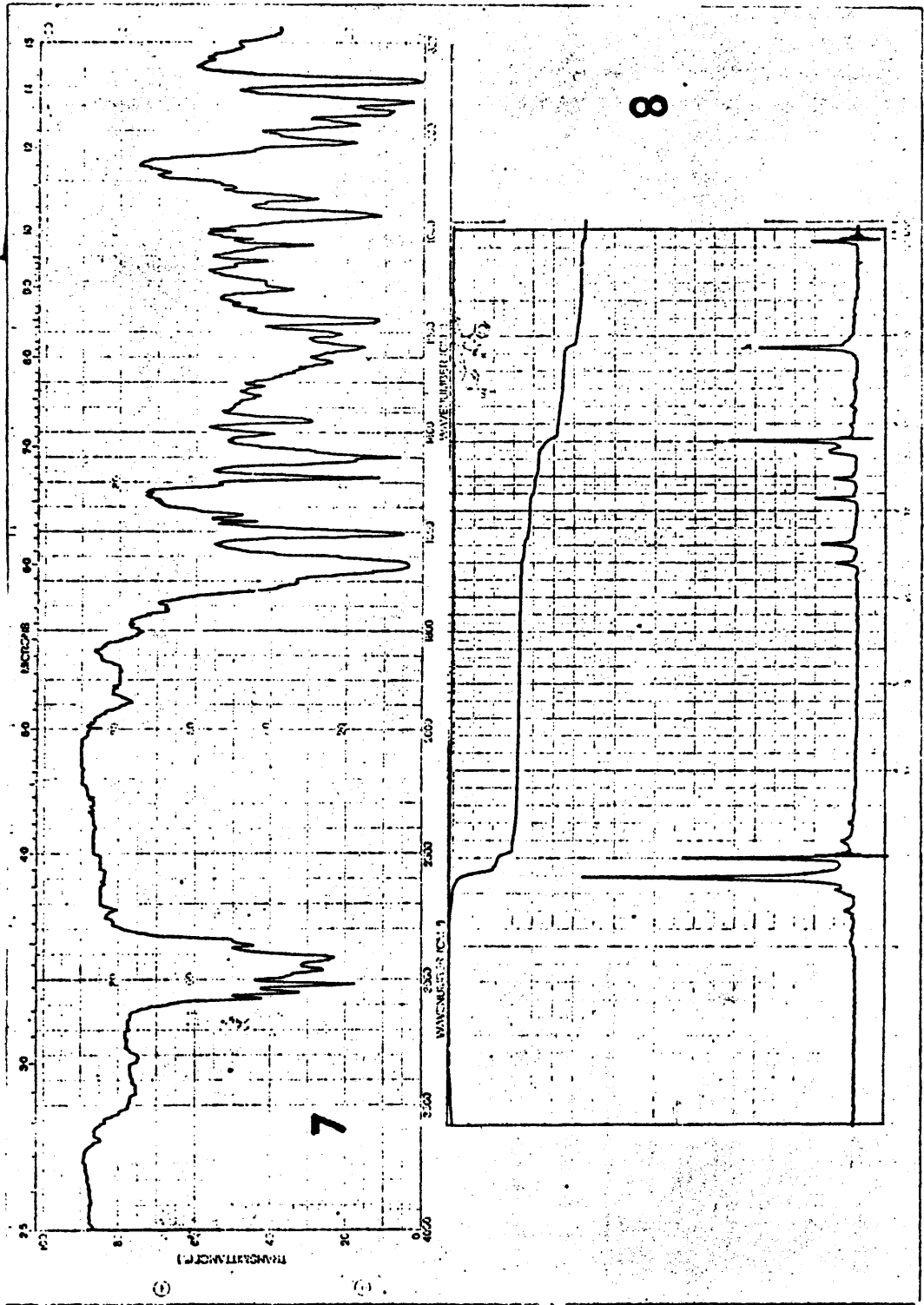
COLECCION DE ESPECTROS

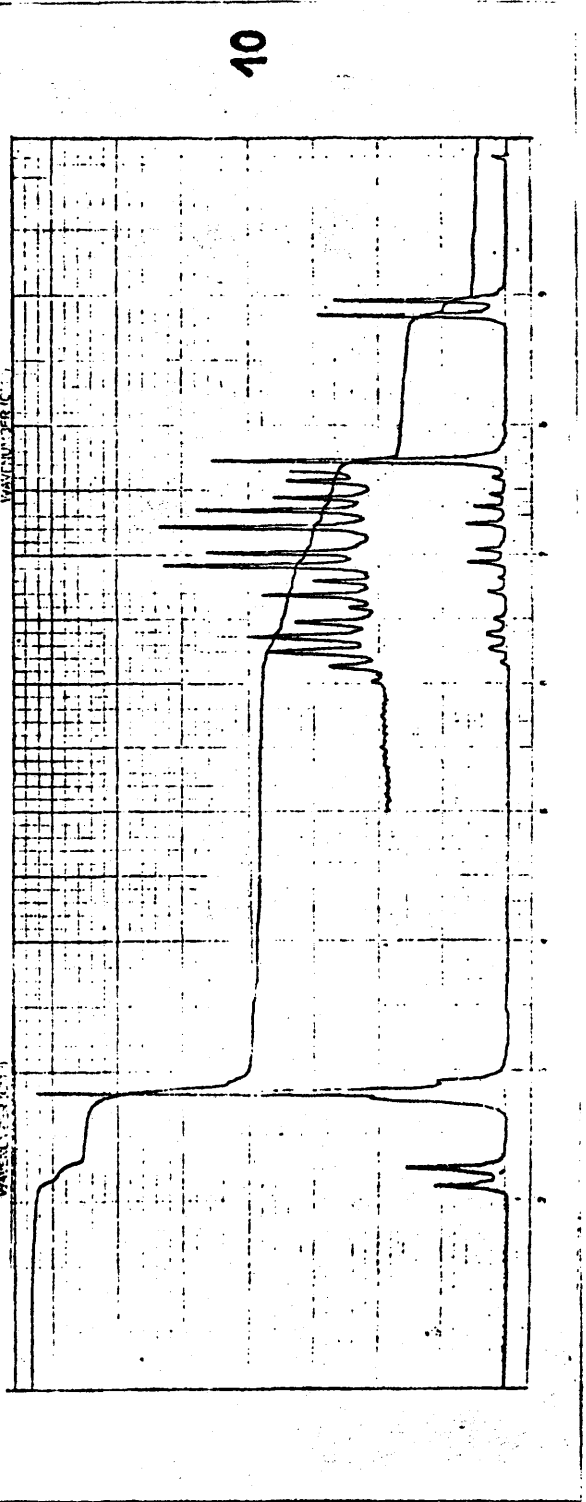
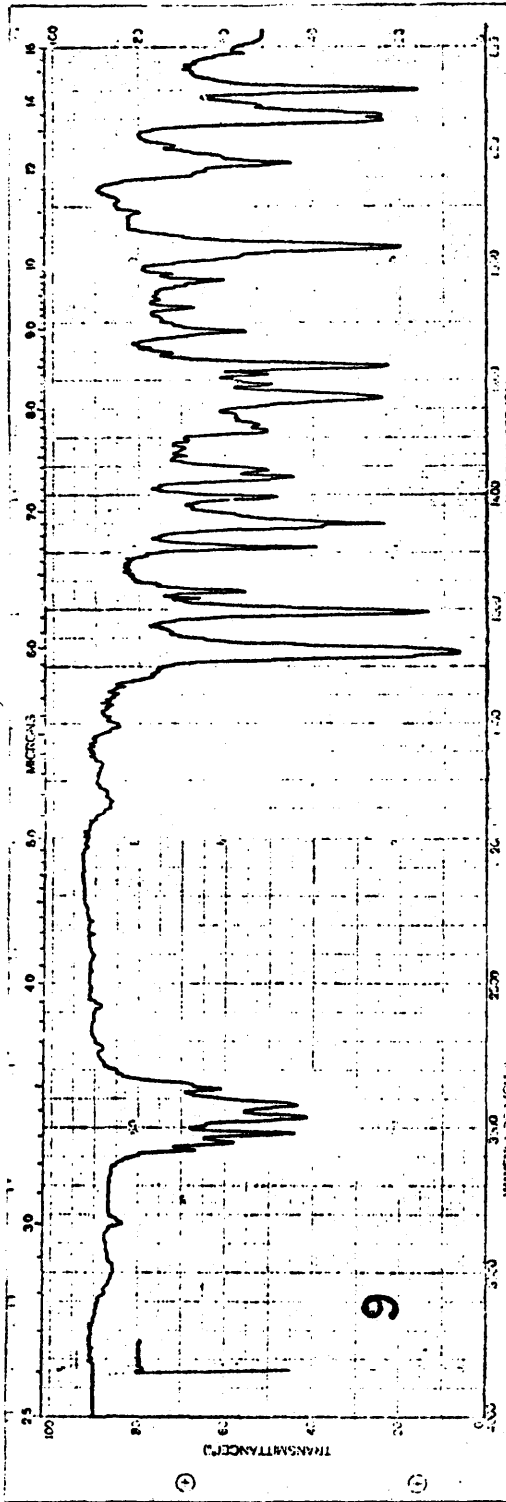
Espectro n°	Tipo	Aparato	Muestra	Condiciones
1	IR	Perkin Elmer 257	$\alpha\alpha'$ -dibencil-o-Me-propiofenona	CCl_4
2	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	$\alpha\alpha'$ -dibencil-o-Me-propiofenona	CCl_3D
3	IR	Perkin Elmer 257	l-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	Líquido entre cristales
4	RMN	Perkin Elmer R-12 (60 MHz)	l-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	CCl_3D
5	IR	Perkin Elmer 257	l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	Líquido entre cristales
6	RMN	Perkin Elmer R-12 (60 MHz)	l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	CCl_3D
7	IR	Perkin-Elmer 257	$\alpha\alpha'$ -dibencil-p-Me-propiofenona	CCl_4
8	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	$\alpha\alpha'$ -dibencil-p-Me-propiofenona	CCl_3D
9	IR	Perkin Elmer 257	l-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	Líquido entre cristales
10	RMN	Perkin Elmer R-12 (60 MHz)	l-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanona	CCl_3D
11	IR	Perkin Elmer 257	l-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_4
12	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	l-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_3D
13	IR	Perkin Elmer 257	l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_4
14	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_3D
15	IR	Perkin Elmer 257	l-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	Líquido entre cristales
16	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	l-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_3D
17	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	β -ftalato ácido de l-p-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1 (85%)	CCl_3D
18	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	α -ftalato ácido de l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_3D
19	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	β -ftalato ácido de l-m-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1	CCl_3D
20	RMN	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)	β -l-o-tolil-2-Me-3-Ph-propanol-1 (95%)	CCl_3D

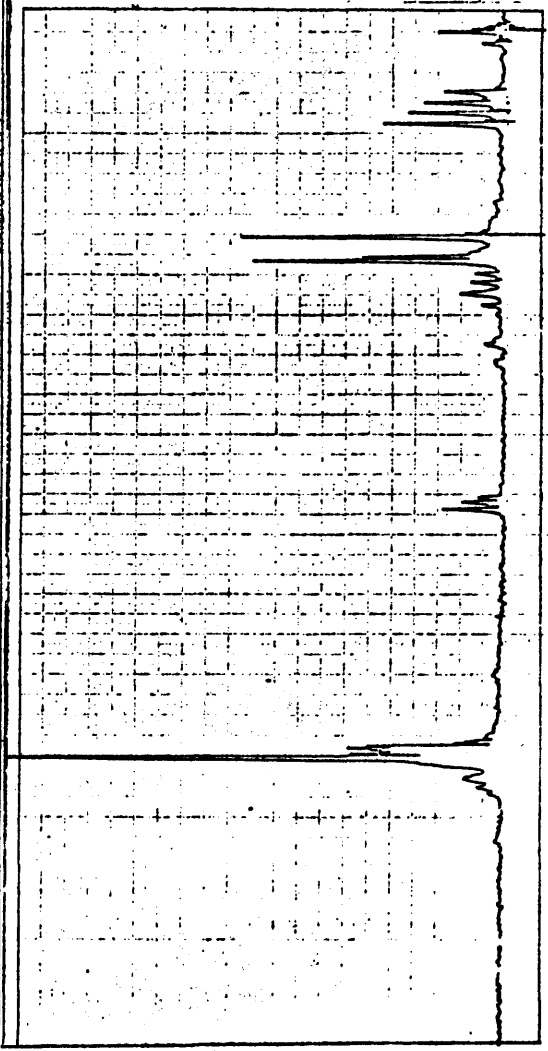
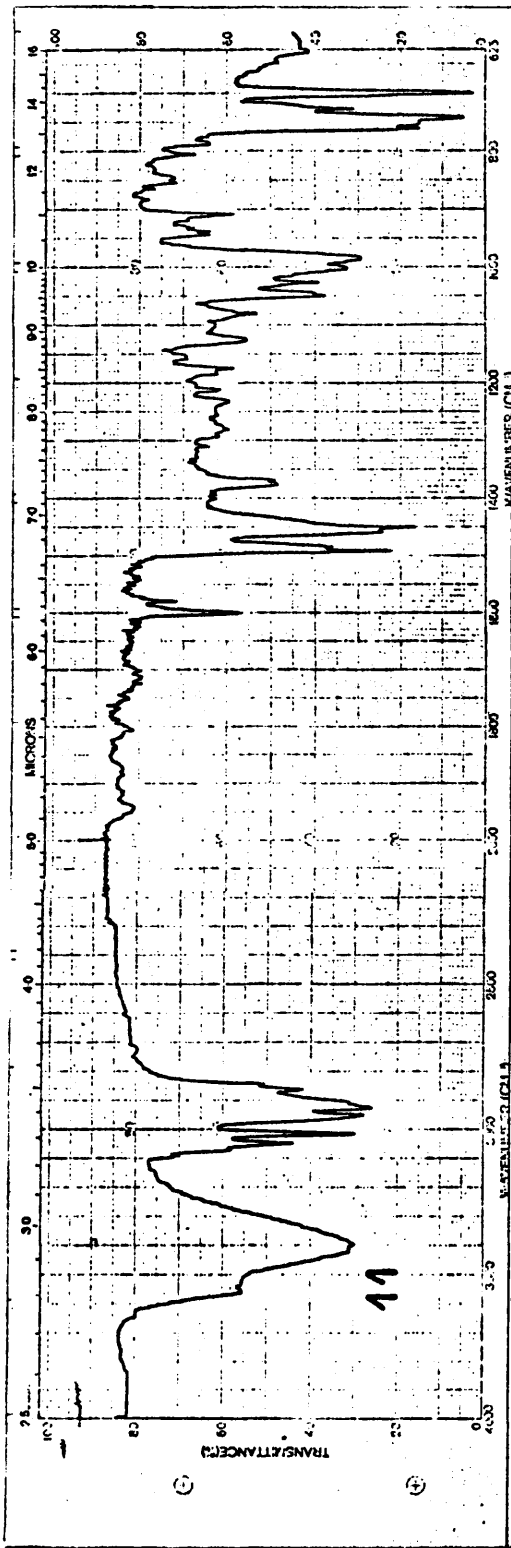




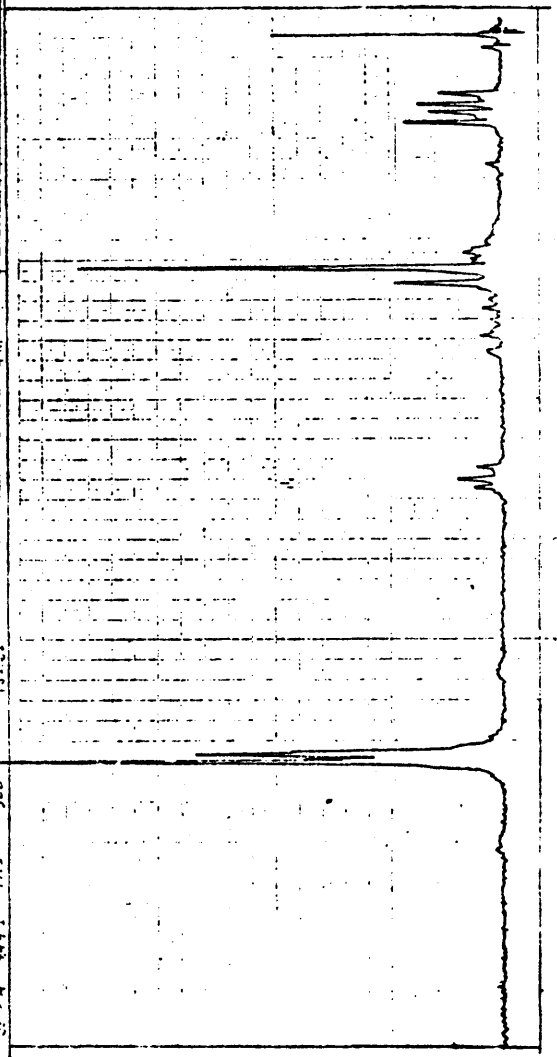
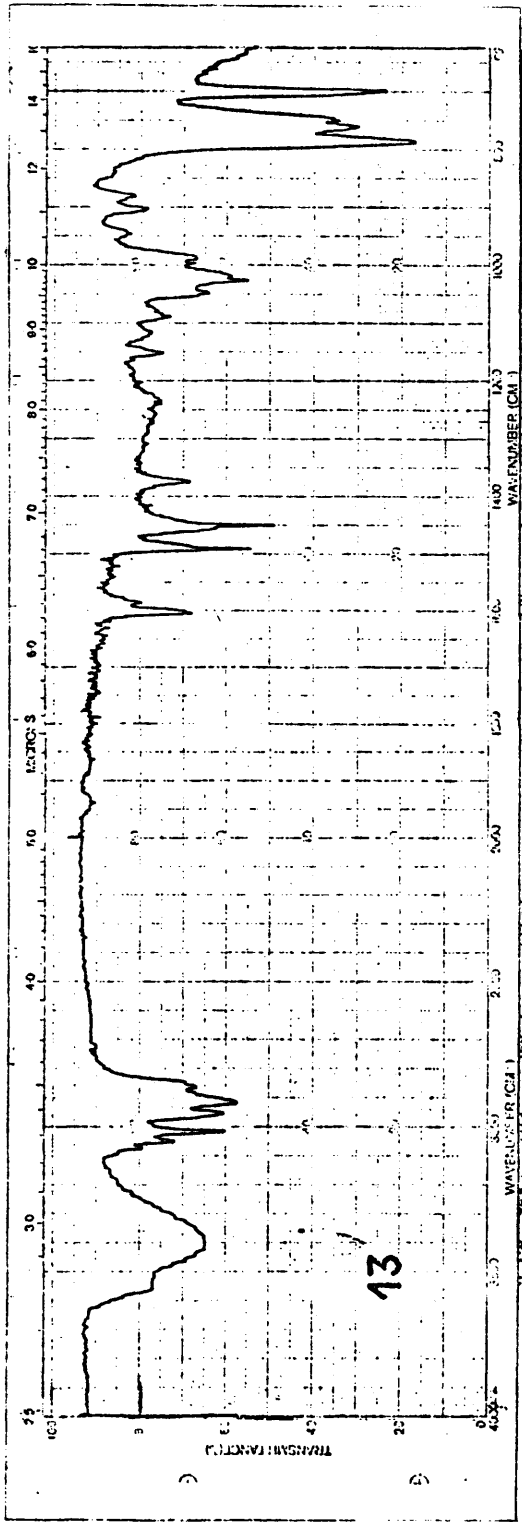








12



14

