

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Estereoquímica de la formación de 1-aril-2-alkil-1-butanoles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Ana Isabel Blanch Cortés**

DIRECTORES:

**Francisco Fernández González**  
**Rafael Pérez Á. Ossorio**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



532670008X

T1  
S47  
BLA

ESTEREOQUIMICA DE LA FORMACION DE  
1-ARIL-2-ALQUIL-1-BUTANOLES

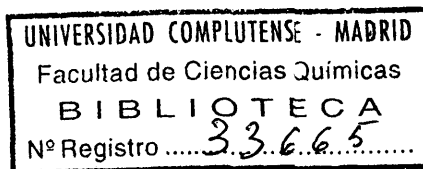
MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

ANA ISABEL BLANCH CORTES

b16320008  
i37651122



Madrid, Septiembre de 1976

ESTERECQUIMICA DE LA FORMACION DE  
1-ARIL-2-METIL-1-BUTANOLES.

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense, bajo la dirección de los Profesores Dr. D. Rafael Pérez Alvañez-Ossorio, Catedrático de "Teoría de las reacciones orgánicas" y Dr. D. Franco Fernández González, actual Catedrático de "Química Orgánica Aplicada" de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. A ambos expreso mi más profundo y sincero agradecimiento.

Así mismo deseo agradecer al Profesor Dr. D. José Luis Soto Cámara, Director del Departamento de Química Orgánica, su acogida y atención, así como a todos aquellos que, de alguna manera, han hecho posible la realización de este trabajo.

## INTRODUCCION

El objetivo de este trabajo es el estudio de la inducción asi métrica en los procesos de adición nucleófila a compuestos carbonílicos asimétricos. Se continua así una serie de trabajos que, sobre procesos análogos, se viene realizando en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

En la primera parte del trabajo, se realiza una revisión bibliográfica de los distintos modelos propuestos para la predicción del resultado estereoquímico de este tipo de procesos.

En la segunda parte de esta memoria, se estudian el mecanismo y la naturaleza del estado de transición de la reducción de cetonas con hidruros metálicos complejos y con el tetrahidruroaluminato de litio en particular, prediciéndose los resultados en el caso de las reducción de 1-o-totil-2-metil-1-butanona y 1-mesitil-2-metil-1-butanona. En la tercera parte, se estudian el mecanismo y la naturaleza del estado de transición en la condensación de aldehidos  $\alpha$ -asimétricos con reactivos de Grignard prediciéndose los resultados en el caso de la condensación de 2-metilbutanal con bromuro de o-totilmagnesio y con bromuro de mesitilmagnesio.

La cuarta parte de este trabajo se ocupa de la asignación de configuraciones a los diasterómeros del 1-o-totil-2-metil-1-butanol y del 1-mesitil-2-metil-1-butanol, para lo cual se hace un estudio detallado de los espectros de RMN de ambas parejas de diasterómeros.

La quinta parte, contiene el trabajo experimental, que consiste en la síntesis, separación y valoración de las mezclas de diastereómeros.

PARTE I

MODELOS Y TRATAMIENTOS DE LA INDUCCION ASIMETRICA

## 1.- INTRODUCCION

La bibliografía inicial sobre el tema de la síntesis asimétrica está dominada por la suposición de que solamente en el organismo se podía dar este tipo de reacciones (1). En el año 1.894 Emil Fischer (2) realizó la primera síntesis asimétrica con la reacción de conversión de un azúcar en su homólogo superior a través de la cianhidrina. A partir de entonces se estudiaron muchas reacciones similares.

En 1.949, Baker y Linn (3) realizaron la reducción de una cetona mediante una reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley con un alcohol ópticamente activo, obteniendo un segundo alcohol ópticamente activo. A partir de esta fecha, empezaron a interpretarse las síntesis asimétricas, basándose en conceptos estéricos y electrónicos convencionales. Vavon y colaboradores (4) realizaron la primera síntesis asimétrica en la que se usaba un reactivo de Grignard. Los resultados de estas reacciones fueron ya interpretados, basándose en las interacciones estéricas presentes en el estado de transición.

Hoy en día se entiende por síntesis asimétrica aquella que convierte un centro proquiral en uno quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos formados se obtienen en distinta proporción. Los agentes que provocan estas transformaciones, incluyen no solamente los reactivos químicos usuales, sino también, a disolventes, catalizadores, y luz polarizada circularmente.

Entre los muchos casos de inducción asimétrica nuestro interés se centra en los que implican la creación del centro quiral en moléculas que ya tienen otro, en particular, en la reducción con hidruro de litio y aluminio y en la adición de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos quirales.

Estas reacciones corresponden al esquema general indicado a continuación:

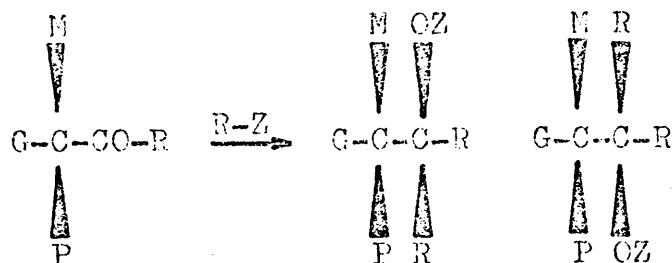


Fig. 1.-

donde G, M, P representan tres grupos de tamaños diferentes (grande, mediano y pequeño).

En este tipo de reacciones el diastereómero predominante será aquél al que corresponda una mayor velocidad de formación. La proporción relativa de diastereómeros vendrá dada por la ecuación:

$$N_A/N_B = \frac{v^A}{v^B}$$

donde  $v^A$  y  $v^B$  indican las velocidades de formación de cada uno de los diastereómeros y  $N_A$  y  $N_B$  las fracciones molares correspondientes. Es decir, el resultado estereoquímico está determinado por un control cinético.

Existe otro tipo de reacciones de adición como la reducción de Meerwein-Ponndorf, y la hidrogenación catalítica. Se trata de procesos reversibles, por lo que se puede establecer un equilibrio entre ambos diastereómeros a través del producto carbonílico inicial. En estos casos, la proporción relativa en que se forman ambos diastereómeros vendrá dada por la ecuación general del equilibrio químico:

$$\frac{N_A}{N_B} = e^{-\frac{(G_A^{\circ} - G_B^{\circ})}{RT}}$$

siendo  $G_A^{\circ}$  y  $G_B^{\circ}$  las energías libres de los productos isómeros, y  $N_A$  y  $N_B$  las fracciones molares respectivas. En tales reacciones el diastereómero predominante será el más estable, es decir el resultado estereoquímico está determinado por un control termodinámico.

## 2.- RECCIONES DE INDUCCION ASIMETRICA Y CONTROL CINETICO.

### Discusión de los modelos y tratamientos teóricos propuestos para la predicción de los resultados estereoquímicos.

Desde el año 1953 hasta la fecha han sido numerosos los modelos propuestos con objeto de predecir los resultados estereoquímicos de las reacciones en consideración.

Estos modelos, bajo un criterio muy amplio, se pueden dividir en "tratamientos cualitativos" y "tratamientos semicuantitativos". En los primeros se trata de predecir cualitativamente cual será el diastereómero predominante en el proceso en cuestión. Este se produciría por ataque del reactivo de forma que condujese a un estado de transición de mínima energía, lo que debe ocurrir cuando el reactivo ataque por el costado menos impedido del sustrato. Las diferencias entre los distintos modelos se refieren a las distintas geometrías admitidas para el estado de transición y la importancia relativa de las interacciones debidas al grupo entrante.

A este tipo de tratamiento corresponden los modelos de Cram, Karabatsos, y Felkin que luego comentaremos.

En el año 1969 comenzaron a esbozarse tratamientos semicuantitativos del problema. El primer intento de este tipo de tratamiento fué realizado por García Martínez y Pérez Ossorio; en él se sientan las bases en las que se apoyan los tratamientos posteriores. La idea cuantitativa va implícita en el modelo, si bien su desarrollo, como luego se verá, no fué posible por la carencia de datos experimentales aplicables al tratamiento. La idea central de los autores es que, para predecir cual de los diastereómeros será el predominante, hay que tener en cuenta todos los posibles estados de transición, considerando los requerimientos estéricos, no sólo del grupo entrante sino también, de los grupos G, M y P del sustrato.

En 1972, sobre las bases del tratamiento mencionado anteriormente, Fernández González, y Pérez Ossorio, propusieron un modelo y un método de trabajo, de aplicabilidad general, a las reacciones en consideración. Dicho modelo presenta dos innovaciones fundamentales. En primer lugar constituye un análisis más profundo del problema "naturaleza del estado de transición" postulando una geometría más definida de dicho estado que la admitida por los autores anteriores. En segundo lugar establece el nexo de unión entre "modelo físico del estado de transición" y "cuantificación de dicho modelo" mediante la llamada generalización del principio de Curtin-Hammett. Para llegar a dicha cuantificación, parte de la base de que a partir de cada conformero inicial pueden producirse ambos diastereómeros y se tienen en cuenta los requerimientos estéricos de todos y cada uno de los grupos presentes en el estado de transición. Ambas ideas básicas han sido mantenidas en trabajos posteriores en los que se consideran ampliamente las posibles variaciones geométricas del estado de transición.

Tras este resumen histórico de las vicisitudes por las que ha pasado el estudio de la inducción asimétrica, pasamos a comentar con cierto detalle los modelos y tratamientos antes citados.

### 2.1.- MODELO DE CRAM (5)

La regla de Cram establece que "en reacciones no catalíticas, cinéticamente controladas, el diastereómero predominante será el obtenido al atacar el grupo entrante por el lado menos impedido del doble enlace carbonílico, considerando que la conformación del enlace  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  es tal que el doble enlace  $C=O$  está flanqueado por los dos grupos menos voluminosos del átomo de carbono  $\alpha$  -asimétrico.

Un esquema del modelo sería el siguiente:

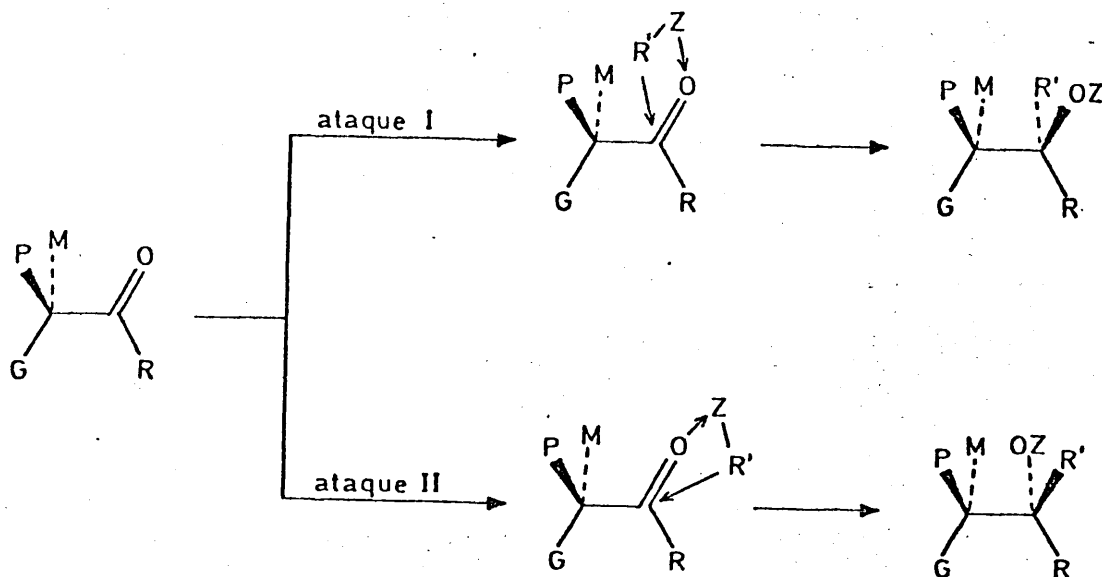


Figura 2.-

De acuerdo con Cram, se obtendría preferentemente el carbinol correspondiente al ataque II.

El modelo de Cram ha sido ya criticado de forma exhaustiva en una tesis anterior del equipo de trabajo a que pertenecemos (6) y a ella nos remitimos en lo que respecta a la explicación de sus éxitos predictivos, juntamente con sus excepciones y limitaciones.

## 2.2.- MODELO DE KARABATSOS (7)

El modelo de Karabatsos está basado en los dos supuestos siguientes:

1) Dada la gran velocidad y exotermicidad en las reacciones de adición consideradas, en el estado de transición se habrá alcanzado sólo una pequeña ruptura y formación de enlaces. Por consiguiente, la distribución de los grupos del átomo de carbono asimétrico con respecto al grupo carbonilo es similar a la del compuesto inicial.

2) El estado de transición más estable, y el único que se debe tener en cuenta para la formación de cada diastereómero, es aquél en el que el grupo entrante se acerca por el costado menos impedido, es decir, por el costado en que se encuentra el grupo pequeño.

De acuerdo con todo ésto, los estados de transición que se deben tener en cuenta para la predicción de la proporción de diastereómeros serán los que resultan de las aproximaciones indicadas en la figura 3.

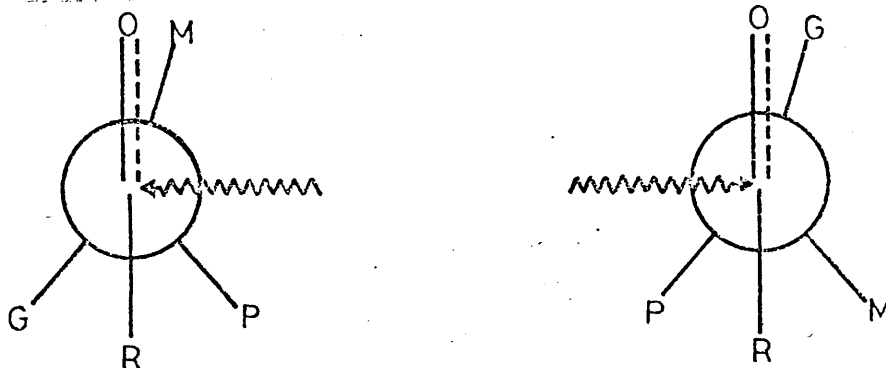
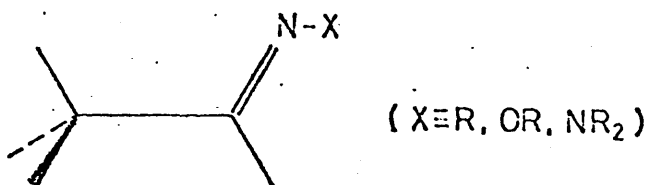


Figura 3.-

Como se ve hay una diferencia fundamental con respecto al modelo propuesto por Cram, ya que en este caso la conformación del compuesto carbonílico en el estado de transición presenta el grupo carbonilo eclipsado por algunos de los enlaces del carbono adyacente. Karabatsos admite esta conformación basándose en los datos obtenidos en estudios espectroscópicos realizados por él mismo sobre iminas N-sustituidas del tipo:



en las que el doble enlace C=N se encuentra eclipsado con uno de los enlaces del carbono contiguo.

En una publicación bastante más reciente (8) Karabatsos puntualiza su modelo afirmando que tendrá aplicación solamente cuando el compuesto carbonílico acomplejado con el reactivo tenga la estructura (a) (Fig. 4) ya que en dicha estructura los estados de transición por él propuestos son más estables, fallando en sistemas de tipo (b) en las que la disposición del grupo acomplejado con el oxígeno carbonílico es anti con respecto al grupo R, a los que será aplicable la regla de Cram.

Indiscutiblemente esta limitación quita generalidad al tratamiento aunque, cabe pensar que, salvo si R es muy voluminoso el compuesto carbonílico acomplejado tenga la estructura (a).

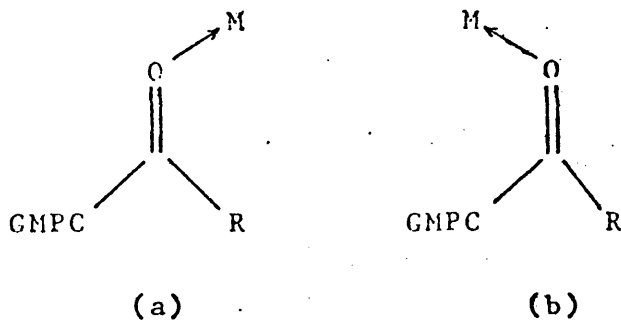


Figura 4.

Comentamos algo también sobre el ensayo de cuantificación del modelo: la diferencia de energía libre,  $\Delta G^*$ , la expresa Karabatsos en función de la energía de interacción, entre los grupos presentes en dicho estado de transición. Es decir, (fig. 3).

$$G_A^* = (O-M)_e + (R-G)_s + (R-P)_s + (R'-P)_s + (R'-M)_s$$

$$G_B^* = (O-G)_e + (R-M)_s + (R-P)_s + (R'-P)_s + (R'-G)_s$$

en donde  $(X-Y)_e$  representan interacciones 1,2 eclipsadas y  $(X-Y)_s$  representan interacciones del tipo 1,2 sesgadas. Por tanto agrupando términos análogos se tendrá:

$$\Delta G^* = [(O-G)_e - (O-M)_e] + [(R-M)_s - (R-G)_s] + [(R'-G)_s - (R'-M)_s]$$

Ante la imposibilidad del cálculo de las interacciones con  $R'$ , Karabatsos admite que el segundo término entre corchetes es aproximadamente igual y de signo opuesto al tercero, quedando por tanto la diferencia de energía libre entre los estados de transición como

$$\Delta G^* = [(O-G)_e - (O-M)_e]$$

que ya puede calcularse a partir de los datos deducidos por Karabatsos (9) del estudio de las preferencias conformacionales en acetaldehidos sustituidos.

Pensamos que la crítica del modelo de Karabatsos debe establecerse fundamentalmente en dos puntos. En primer lugar, el hecho de que el estado de transición de una reacción rápida debe parecerse necesariamente al estado inicial, no es hoy en día universalmente aceptado y han sido numerosos los autores que lo han puesto en duda (10). En segundo lugar y dadas las simplificaciones que introduce en el cálculo, para un mismo sustrato, la estereoselectividad de la reacción sería independiente de la naturaleza del grupo entrante, lo que no es cierto a la vista de los resultados experimentales de un buen número de estas reacciones.

### 2.3.- MODELO DE FELKIN (11)

Los postulados propuestos por Felkin para explicar el estado de transición en estos tipos de reacciones son los siguientes:

- a) Los estados de transición en estas reacciones son en todos los casos "parecidos a los reactivos".
- b) La tensión torsional ("Pitzer strain") implicada en enlaces parciales representa una fracción sustancial de la tensión existente en los enlaces completamente formados, aun en el caso de que el grado de formación de los enlaces sea pequeño.
- c) Las interacciones de R y R' son más importantes desde el punto de vista estérico que las del O carbonílico.

Sobre estas bases, el estado de transición propuesto por Felkin se visualiza en la fig. 5.

$$\begin{aligned} \psi &= 30^\circ \\ \theta &= 90^\circ \\ \gamma &= 60^\circ \end{aligned}$$

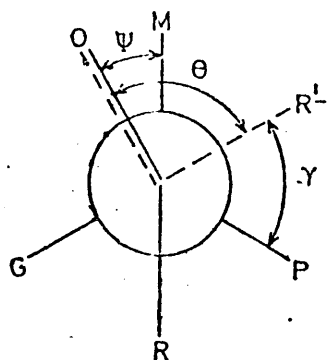
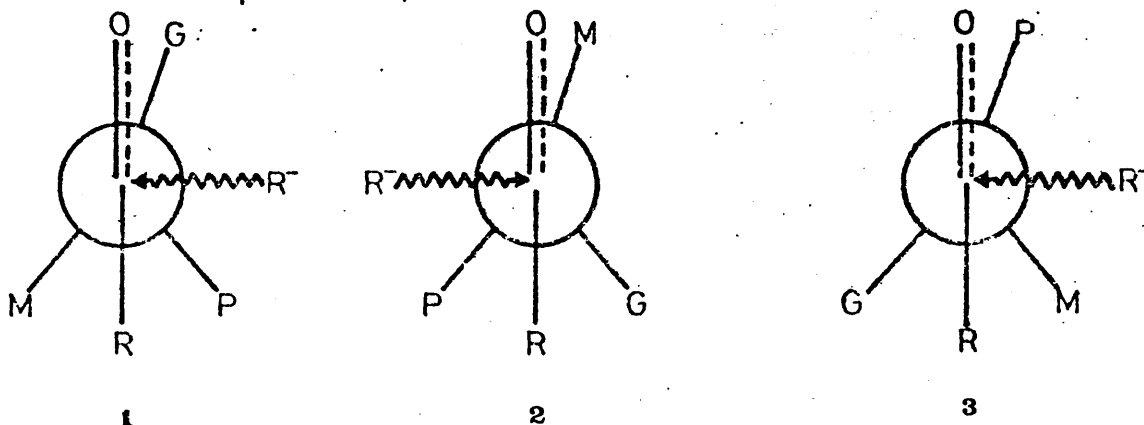


Figura 5.

Por nuestra parte queremos comentar que el apartado a) es sometible a la misma crítica antes expuesta para el modelo de Karabatsos. Por otra parte el apartado b) ha sido comentado en una tesis de nuestro mismo equipo de investigación y a ella nos remitimos (12).

#### 2.4.- MODELO DE GARCIA MARTINEZ Y PEREZ OSSORIO (13)

Para paliar las simplificaciones excesivas de Karabatsos, García Martínez y Pérez Ossorio, aunque admiten el modelo físico del citado autor en lo que tiene de estado de transición parecido al reactivo, amplían el tratamiento tomando en consideración los seis estados de transición posibles, si bien en las simplificaciones previas al tratamiento matemático, los reducen a tres que son los que resultan del ataque del reactivo, por el costado menos impedido de cada uno de los conformeros del compuesto carbonílico, (fig. 6).



Basándose en este postulado, y suponiendo que las conformaciones (1) y (3) dan lugar al diastereómero A y la (2) al B se llega a la siguiente ecuación predictiva:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{k_1^A}{k_2^B} e^{-(G_2-G_1)/RT} + \frac{k_3^A}{k_2^B} e^{-(G_2-G_3)/RT}$$

En donde  $k_i^x$  es la velocidad específica de reacción del conformero  $i$  para dar el diastereómero  $x$ .

Otro supuesto de los autores es que los cocientes de velocidades específicas son independientes del grupo R, siempre que no sea asimétrico. De esta forma estos cocientes se podrían hallar planteando un sistema de dos ecuaciones con dos incógnitas, hallando  $N_A/N_B$  para un compuesto GMPC-COR<sub>i</sub> y  $N'_A/N_B$ , para otro GMPC-COR<sub>j</sub>, en sus reacciones con un mismo reactivo. Una vez conocidos estos cocientes se podrían utilizar para predecir el resultado estereoquímico de cualquier otra reacción con sustrato GMPC-COR.

La dificultad primordial con que tropieza este tratamiento es el conocimiento del equilibrio conformacional del sustrato sin ambigüedad.

No obstante, la ecuación, ha sido utilizada con éxito para confirmar el resultado estereoquímico de reacciones realizadas con el mismo sustrato y reactivo pero a diferentes temperaturas (14).

Por otra parte, la dificultad antes reseñada sobre la ambigüedad conformacional del compuesto carbonílico inicial, es de prever que en un plazo no muy largo sea superada. Se han rea-

lizado cálculos "ab initio" sobre moléculas carbonílicas sencillas (acetona y acetaldehído fundamentalmente) y pensamos que es cuestión de poco tiempo la extensión de los mismos a moléculas más complejas como las de los compuestos estudiados en este trabajo. En este supuesto la ecuación antes comentada será aplicable en toda su extensión.

En todo caso, el modelo descrito tiene el mérito de ser el primer intento de cuantificación del problema de la inducción asimétrica y abrió las puertas a los otros métodos y modelos que exponemos a continuación.

#### 2.5.- TRATAMIENTO DE FERNANDEZ GONZALEZ Y PEREZ OSSORIO Y MODIFICACIONES POSTERIORES.

El tratamiento de Fernández Gonzalez y Pérez Ossorio (15) está dirigido a alcanzar resultados predictivos de tipo cuantitativo sin necesidad de ninguna simplificación previa de carácter general en cuanto a la importancia relativa de los distintos tipos de interacciones, y sobre la base de considerar, en principio, todas las posibilidades de ataque del reactivo nucleófilo al sustrato carbonílico inicial.

El tratamiento puede dividirse en dos partes bien delimitadas: el establecimiento del modelo físico del estado de transición y la deducción de la expresión matemática adecuada para, a partir de dicho modelo físico, deducir los resultados estereoquí<sup>u</sup>micos del proceso. Vamos a continuación a discutir cada uno de los apartados por separado teniendo en cuenta que en los tratamientos posteriores, solamente ha variado la concepción del modelo físico para el estado de transición, permaneciendo invariable el método matemático.

### 2.5.1.- Tratamiento matemático

El tratamiento matemático está basado en una generalización del principio de Curtin-Hammett sencillo. Partiendo de la base 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 el principio de Curtin-Hammett generalizado:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-G_i^* A / RT}}{\sum_i e^{-G_i^* B / RT}}$$

donde  $N_A$  y  $N_B$  representan las fracciones molares de ambos diastereómeros y  $G_i^*$  los niveles de energía libre de los estados de transición correspondientes.

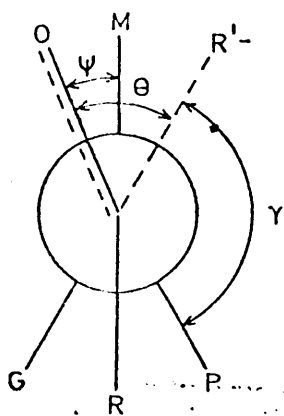
La condición previa para la aplicación del principio de Curtin-Hammett es la rápida interconversión entre los conformeros del producto de partida, lo que, dado el pequeño valor de las barreras de rotación para los conformeros de los sustratos empleados en este tipo de reacciones, da un margen holgado de aplicabilidad al principio.

El método propuesto por Fernández Gonzalez y Pérez Ossorio se basa en la aplicación de la ecuación anterior una vez deducidas las energías libres de activación de las distintas reacciones a considerar, niveles de energía libre que no es preciso que sean absolutos, sino calculados respecto a un mismo nivel de referencia. Este, se toma como el de un hipotético estado de transición con un grado de avance de la reacción idéntico al considerado para los estados de transición reales, pero libre de toda interacción estérica entre grupos. El cómputo de estas interacciones estéricas diferenciales permite calcular las estabildades relativas de los mismos (Véase parte II).

Naturalmente la evaluación de las interacciones estéricas entre grupos depende del modelo físico - grado de avance de la reacción y geometría de ataque - que se admita para el estado de transición.

### 2.5.2.- Modelo físico del estado de transición.

La geometría del estado de transición propuesta inicialmente por los citados autores está visualizada en la figura 7, que tomamos del trabajo original.



$$0^\circ < \psi < 15^\circ$$

$$60^\circ + \psi < \theta < 75^\circ + \psi$$

$$45^\circ < \gamma < 60^\circ$$

Figura 7

Como se ve el estado de transición propuesto es parecido a los reactivos. En el tratamiento expuesto no se considera explícitamente la importancia que puede tener la coordinación del oxígeno carbonílico con el reactivo a través del átomo metálico. Si se considera que dicha coordinación es poco intensa es lógico pensar que el estado de transición más estable será el del tipo representado en la figura 7, es decir, con el oxígeno carbonílico eclipsado o casi eclipsado con uno de los grupos unidos al C (normalmente el M o el P). Ahora bien, en los últimos años la idea de que estos tipos de reacción transcurren siguiendo un

---

Conjunto que representaremos en adelante por "O".

mecanismo concertado hizo reconsiderar la importancia de la coordinación oxígeno-metal y en consecuencia, la importancia de las interacciones estéricas del oxígeno coordinado con el reactivo, respecto a los demás grupos. Así, en una publicación de este - grupo de trabajo (16), y con especial referencia a las reacciones de reducción de cetonas quirales con hidruro de litio y aluminio, se considera la posibilidad de que el volumen del resto "O" pueda llegar a ser tal que el eclipsamiento "O"-X tienda a disminuir y el estado de transición se aleje en su geometría del inicial. Los detalles más relevantes que se consideran en la publicación citada, se refieren al postulado de que tal reacción es concertada, ésto es, que la coordinación del reactivo con el oxígeno carbonílico existe y que ésta puede producirse sin crónicamente con la transferencia del ión hidruro.

Bajo estas premisas, consideran las términos clásicos de estados de transición parecidos a los reactivos ("reactant like") y a los productos ("product like") como los extremos geométricos de una amplia gama de posibilidades. A ambos términos se les asigna las denominaciones "estado de transición tipo triangular" y "estado de transición tipo tetraédrico". Del trabajo citado tomamos la figura 8, en la cual se visualiza la geometría y el grado de formación y ruptura de enlaces para ambos tipos de estado de transición en una reacción de cuatro centros, y la figura 9 en la que se ensaya su delimitación geométrica.

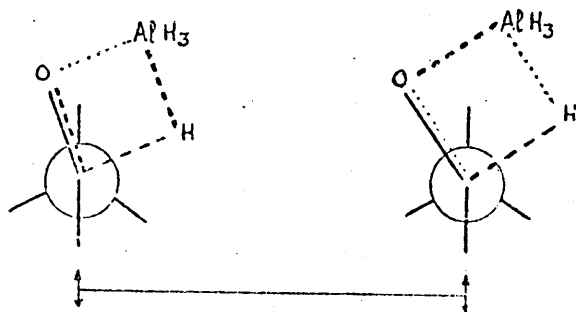
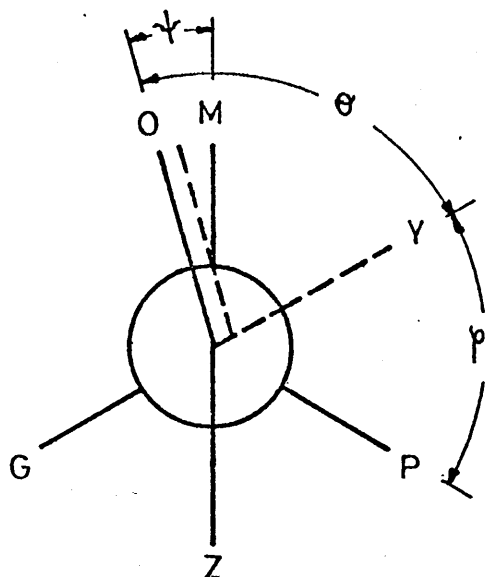


Figura 8.



Tipo Trigonal

$$0^\circ < \psi < 15^\circ$$

$$60^\circ + \psi < \theta < 75^\circ + \psi$$

$$45^\circ < \phi < 60^\circ$$

$$15^\circ < \psi < 60^\circ$$

Tipo tetraédrico

$$30^\circ + \psi < \theta < 60^\circ + \psi$$

$$60^\circ < \phi < 90^\circ$$

Figura 9.

En el estado de transición tipo trigonal, la coordinación O-AlH<sub>3</sub> no es muy grande, con lo que el resto hidruro permanece bastante unido al átomo metálico. Exactamente lo contrario se da en el estado de transición tetraédrico.

En una publicación posterior (17) el tratamiento citado se extiende a las reacciones de adición de reactivos de Grignard, considerando también las consecuencias derivadas de su tratamiento como reacciones concertadas, especialmente en función de la posible naturaleza del reactivo organometálico (veáanse parte III).

Las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición conducentes a cada diastereómero quedan divididas en los últimos tratamientos en los siguientes grupos:

- a) Interacciones presentes en el compuesto carbonílico inicial que se conservan total a parcialmente en el estado de transición. Este grupo a su vez se divide en 1) Interacciones debidas al oxígeno carbonílico; 2) Interacciones entre el grupo R y los restantes grupos de la molécula.
- b) Interacciones de nueva formación, que son las debidas al grupo entrante.
- c) Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico, desde el estado inicial hasta el estado final.

Como se puede apreciar, las interacciones provocadas por el grupo R son interacciones preexistentes que se mantienen aproximadamente invariables desde el estado inicial al de transición. Este hecho incide en la predicción de resultados en el sentido de que los conformeros iniciales que presenten una fuerte interacción estérica entre el grupo R y los grupos flanqueantes del carbono 2 del compuesto carbonílico inicial tienen una importancia muy pequeña en el resultado estereoquímico final.

BIBLIOGRAFIA

- (1) J.D. MORRISON and H.S. MOSHER, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey (1971) y citas allí indicadas.
- (2) E. FISCHER, Ber., 27, 3231 (1894)
- (3) R.H. BAKER and L.E. LINN, J.Am.Chem.Soc., 71, 1399 (1949)
- (4) G. VAVON and B. ANGELO, Compt. rend., 224, 1435 (1947)  
G. VAVON, C. RIVIERE and B. ANGELO, Compt. rend., 222, 959 (1946)
- (5) D.J. CRAM and F.A. ABD el HAFEZ, J.Am.Chem.Soc., 74, 5828 (1952)  
D.J. CRAM and D.R. WILSON, J.Am.Chem.Soc., 85, 1245 (1963)
- (6) GARCIA MARTINEZ, Tesis Doctoral. Madrid 1968.
- (7) G.J. KARABATSOS, J.Am.Chem.Soc., 89, 1367 (1967)
- (8) G.J. KARABATSOS, D. HERLEM, and R. NIPE, Tetrahedron Letters 5293 (1972)  
G.J. KARABATSOS, Tetrahedron Letters, 5289 (1972)
- (9) G.J. KARABATSOS and N. HSI, J.Am.Chem.Soc., 87, 2864 (1965)
- (10) E.L. ELIEL and SENDA, Tetrahedron, 26, 2411 (1970) y referencias allí citadas.
- (11) M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT, Tetrahedron Letters, 2199 (1968)
- (12) F. FERNANDEZ, Tesis Doctoral. Madrid 1971.
- (13) A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 65, 791 (1969)

- (14) A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 72, 575 (1976)
- (15) F. FERNANDEZ Y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química, 68, 1411 (1972)
- (16) F. FERNANDEZ, R. PEREZ OSSORIO y M.L. QUIROGA, Anales de Química, 70, 536 (1974)
- (17) C. ALVAREZ IBARRA, A.I. BLANCH, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO, J. PLUMET y M.L. QUIROGA. Homenaje al Prof. D.M. Lora Tamayo, Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, pag. 233, 1975.

PARTE II

PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA REDUCCIÓN DE  
1-O-TOLIL Y 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANONA CON TETRAHIDRURO  
ALUMINATO DE LITIO

1.- INTRODUCCION: GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

Desde hace algunos años se viene prestando atención en la bibliografía al estudio del curso estereoquímico de las reacciones de adición de hidruros metálicos complejos a cetonas tanto cíclicas como acíclicas. Con el fin de centrar la parte de nuestro trabajo correspondiente a este campo, conviene hacer una revisión cronológica de las distintas teorías propuestas, para llegar a la interpretación de los datos estereoquímicos experimentales.

Al estudiar la reducción de varias series de ciclohexanonas con hidruro de litio y aluminio (Tabla I) se encontró que, en la mayoría de los casos a pesar de que ambas caras del grupo carbonílico presentaban requerimientos estéricos muy parecidos, el resultado de la reacción era un gran predominio del isómero con el grupo hidróxilo en posición ecuatorial, es decir, del isómero más estable.

TABLA I

Resultado estereoquímico en la reducción de cetonas.

cetona	Reactivo	% ecuatorial	Referencia
4-Bu <sup>t</sup> -ciclohexanona	Li Al H <sub>4</sub>	92	(1)
2-Me-ciclohexanona	Li Al H <sub>4</sub>	69-82	(2)
2-Pr <sup>i</sup> -ciclohexanona	Li Al H <sub>4</sub>	62	(3)
4-Me-ciclohexanona	Li Al H <sub>4</sub>	81	(4)
Mentona	Li Al H <sub>4</sub>	71	(4)

La primera generalización de los resultados anteriormente expuestos, se deben a Barton (5) quien postuló que, en las reacciones de reducción de cetonas cíclicas con hidruros metálicos complejos, se obtiene el epímero ecuatorial cuando la cetona no está impedida y el epímero axial cuando está impedida. Con el fin de aclarar la ambigüedad de los términos "impedida" o "no impedida" el mismo autor admite que, un grupo cetónico está sujeto a impedimento estérico cuando no reacciona rápidamente con semicarbazida, fenilhidrazinas, etc.

En 1956 Dauben y col. (6) dieron una explicación mecanista a la generalización de Barton, introduciendo los términos ya clásicos de "control estérico de aproximación" ("steric approach control") y "control de desarrollo de productos" ("product development control").

Teniendo en cuenta que las reacciones en consideración están sometidas a control cinético, la proporción relativa en que se obtiene uno y otro diastereómero, debe de estar determinada por las energías libres relativas de los estados de transición que conducen a cada uno de ellos. Bajo este punto de vista el término "control estérico de aproximación" supone un estado de transición parecido a los reactivos, y la facilidad de ataque del reactivo por el costado menos impedido será el factor determinante de la estereoselectividad. El término "control de desarrollo de productos" implica una posición más avanzada del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción, es decir un estado de transición parecido a los productos, y en el que el factor determinante de la estereoquímica de la reacción es la evolución del complejo de transición hasta la formación de los productos.

Brown y Deck (7) han criticado estas denominaciones sugiriendo los términos de "control de estabilidad de los productos" ("product stability control") y "control de tensión estérica" ("steric strain control"). La crítica está basada, en que, de acuerdo con las denominaciones de Dauben cuando el resultado de la reacción, es el predominio del isómero más estable, la reacción se puede discutir a partir de la teoría del estado activo, mientras que cuando la reacción está gobernada por el control estérico de aproximación será aplicable la teoría de las colisiones.

En 1962 Wheeler y col. (8) proponen un nuevo esquema para explicar la correlación de Barton. Toda reducción involucra la formación de dos nuevos enlaces: uno entre el hidruro del reactivo y el átomo de carbono del compuesto carbonílico y otro entre el metal de hidruro y el oxígeno del grupo carbonilo. El esquema correspondiente se muestra en la (fig.1). Este esquema de reacción es también aceptado por Geneste y Lamaty (9); de acuerdo con él:

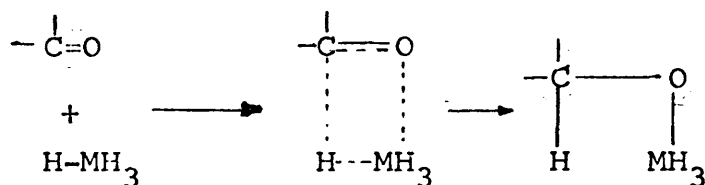


Fig. 1.

Si en el estado de transición, el enlace entre el carbono carbonílico y el hidruro es el más desarrollado, la reacción estará gobernada por el control estérico de aproximación. Por el contrario cuando el enlace entre el metal y el oxígeno sea el más importante, el control de desarrollo de productos será el factor determinante de la reacción.

Los citados autores realizan también un estudio sobre la influencia de la naturaleza del reactivo en los resultados estereoquímicos de las reacciones en consideración. En general, se admite que el aumento del tamaño del reactivo al incrementar los requerimientos estéricos, favorece el que la reacción sea regida por el control estérico de aproximación, y por tanto aumenta la proporción del alcohol axial.

Sin embargo Wheeler y col. (10) admiten, además, que el factor "tamaño" no es la única causa, ya que entonces en la reducción con borohidruro sódico se obtendrían resultados estereoquímicos muy similares a los de la reducción con borohidruro de litio, lo que se ha comprobado experimentalmente que no es cierto. Los autores atribuyen las diferencias entre estos dos reactivos al superior carácter iónico del borohidruro sódico que, puede provocar una mayor transferencia del ión hidruro en el estado de transición de la reacción y favorecer por tanto el control estérico de aproximación.

En 1968 Cherest y Felkin (11), postulan que en las reacciones de reducción de cetonas, ya sean cíclicas o acíclicas, con hidruros metálicos complejos el estado de transición es siempre parecido a los reactivos. Los citados autores explican las diferencias estereoquímicas encontradas, para este tipo de reacciones, basándose en las magnitudes relativas de la tensión torsional ( $\delta$ ) y la tensión estérica ( $\rho$ ). En el caso de un sustrato acíclico proponen el estado de transición A (fig. 2) donde ambas magnitudes se minimizan.

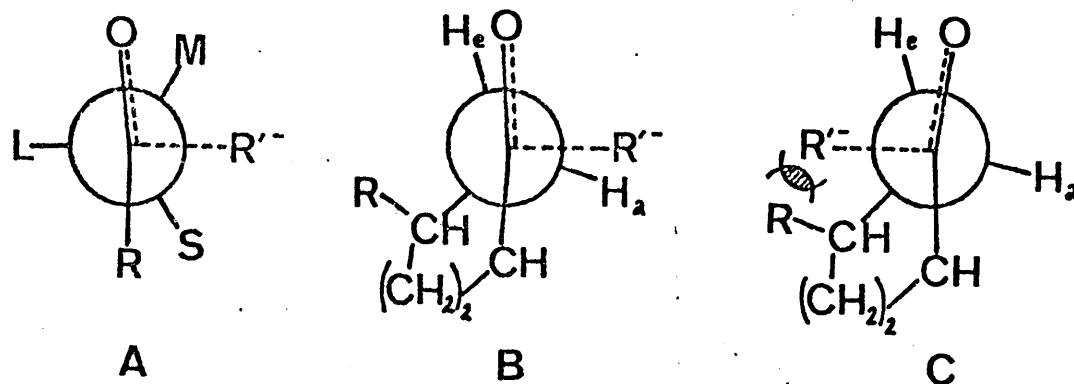


Fig. 2.

En el caso de cetonas cíclicas esta situación no es posible, ya que, la formación de un alcohol axial implica un estado de transición con un cierto grado de eclipsamiento entre el carbono carbonílico y el hidrógeno ecuatorial del carbono en  $\alpha$ . Un estado de transición de este tipo lleva consigo un cierto grado de tensión torsional (B fig. 2) debida al enlace incipiente. Por el contrario la formación de un alcohol ecuatorial implica un estado de transición de tipo alternado (C fig. 2) lo que lleva implícito cierto grado de tensión estérica debida a la aproximación del reactivo. Dado que la tensión estérica en el caso de la reducción de cetonas cíclicas poco impedidas, para un estado de transición del tipo C, es menor que la tensión torsional en un estado de transición tipo B, el alcohol predominante en estos casos es el ecuatorial.

De acuerdo con todo esto los autores concluyen diciendo que la formación predominante del alcohol ecuatorial, es debida a la tensión torsional implicada en un estado de transición tipo B y no a las interacciones estéricas implicadas en el término "control de desarrollo de productos".

En un trabajo reciente de Perez Ossorio y col. (12) proponen un modelo de estado de transición basado en la aceptación de un mecanismo concertado apoyado por datos experimentales de tipo cinético. Dicho mecanismo se esquematiza en la fig. 3 tomada del trabajo citado:

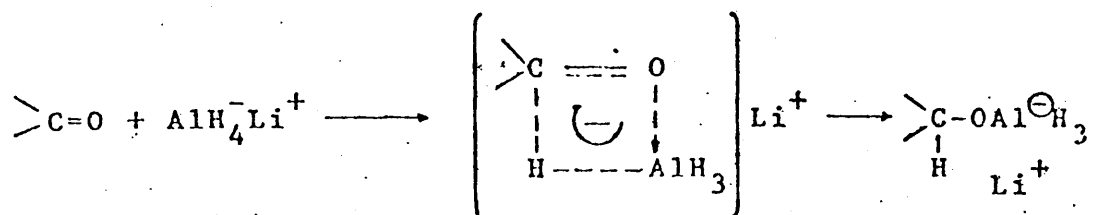


Fig. 3.

Basados en este mecanismo los autores proponen dos tipos de estados de transición ( a los que denominan estados de transición de "tipo tetraédrico" y de "tipo trigonal") que representan los extremos de una amplia gama de posibilidades intermedias , según la situación efectiva del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción. En la fig. 4, se indican ambas posibilidades.

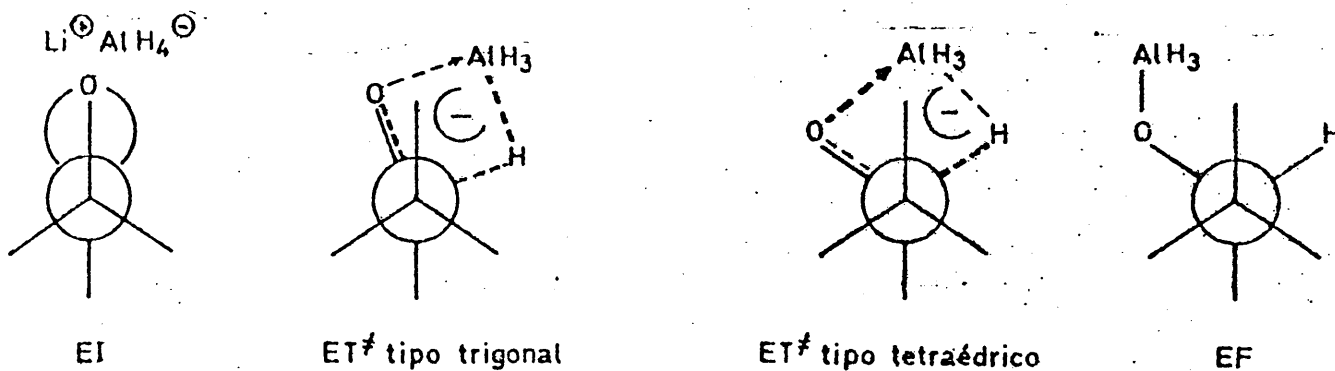


Fig. 4

Como se ve, el estado de transición de tipo trigonal representa un punto en el que la transferencia de hidruro al carbono es aún pequeña, al igual que el grado de coordinación del oxígeno carbonílico con el aluminio, siendo por tanto un estado de transición tipo reactivo. Por otra parte, el estado de transición de tipo tetraédrico representa el extremo opuesto, es decir, un grado de coordinación mayor entre el oxígeno carbonílico y el átomo de aluminio y una mayor transferencia del ión hidruro, por tanto un estado de transición parecido a los productos. La visualización de los detalles geométricos aceptables para ambos estados de transición se han indicado en la fig. 9 de la primera parte de esta memoria.

El tratamiento se ha puesto a punto y aplicado con éxito a un buen número de reacciones sobre sustratos acíclicos (13) y será el que esencialmente seguiremos en esta memoria, acompañado del correspondiente tratamiento matemático que se discute en el párrafo siguiente.

## 2.1.- TRATAMIENTO MATEMATICO Y ESTADO DE TRANSICION ACEPTADO.

Una de las mayores aportaciones al estudio de la inducción asimétrica es la llevada a cabo por F. Fernández González y R. Pérez-Ossorio (14) proponiendo un método general para la cuantificación de los resultados estereoquímicos de las reacciones del tipo de las aquí estudiadas.

Los autores, para desarrollar su tratamiento, han tomado como base el principio de Curtin-Hammett sencillo, según el cual si dos conformeros de un mismo compuesto reaccionan de forma que originan cada uno de ellos un producto diferente, siempre que la energía de activación de la reacción sea grande comparada con la barrera de rotación entre los conformeros del sus

trato, la proporción entre los dos productos finales posibles, depende sólo de la diferencia de energía libre de los dos estados de transición que conducen a ellos. La expresión matemática de este principio se indica en la ecuación (1)

$$\frac{N_A}{N_B} = \exp. \left[ \frac{G^{B*} - G^{A*}}{RT} \right] \quad (1)$$

donde  $N_A$  y  $N_B$  son las fracciones molares de los dos productos finales y  $G^{A*}$  y  $G^{B*}$  los niveles de energía de los estados de transición que conducen a ellos.

Como se ve, el principio es tan sólo aplicable cuando únicamente haya que considerar dos estados de transición. Ahora bien, como ya se ha indicado en la parte I de este trabajo, de acuerdo con los últimos modelos propuestos para explicar los resultados estereoquímicos de las reacciones de inducción asimétrica, es necesario la consideración de varios estados de transición. Por ello los mencionados autores llevan a cabo, tras un tratamiento matemático sencillo, la generalización del principio de Curtin-Hammett aplicable a cualquier reacción que origine dos isómeros, sea cual fuere el número de estados de transición que haya que considerar. La ecuación matemática que expresa el principio de Curtin-Hammett generalizado es:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i \exp(-G_i^{*A}/RT)}{\sum_i \exp(-G_i^{*B}/RT)} \quad (2)$$

en donde  $N_A$  y  $N_B$  representan las fracciones molares de los diastereómeros A y B obtenidos en el proceso y el numerador y denominador del segundo miembro representan la sumatoria, generalizada a los  $i$  estados de transición conducentes a A y B respectivamente, de las funciones exponenciales de las energías libres correspondientes.

Es de resaltar el gran valor práctico de la ecuación (2) ya que los valores de  $G_i$  no representan necesariamente niveles absolutos de energía libre para cada uno de los estados de transición formulados, sino que basta que los valores de  $G_i$  estén calculados respecto a un mismo nivel de referencia. Esto simplifica en gran manera la aplicación de la ecuación, ya que, si bien sería difícil calcular los niveles absolutos de energía, no lo es tanto el cálculo y contabilización de las interacciones diferenciales presentes en cada uno de los estados de transición considerados.

El cálculo de los niveles de energía libre requiere un esquema geométrico del estado de transición, para, a partir de él y de acuerdo con los requerimientos estéricos que presente, poder evaluar las energías de interacción que lo inestabilicen.

En esta memoria se ha tomado como modelo de estado de transición el propuesto por Fernández Gonzalez, Pérez Ossorio y Quiroga Feijoo (12) estudiado por nosotros en el apartado 1 de la segunda parte de esta memoria. Hemos tomado este modelo ya que ha sido el que mejor resultados ha dado en la interpretación de la estereoselectividad observada en el estudio de las reacciones de reducción de diversas cetonas con hidruro de litio y aluminio (13). Nosotros pretendemos aportar nuevos casos que confirmen la aplicabilidad de dicho modelo.

## 2.2.- APLICACION A LOS CASOS AQUI ESTUDIADOS.

De acuerdo con las ideas expuestas por Fernandez González y Pérez Ossorio (14) el método que seguiremos en este trabajo para la predicción de los resultados estereoquímicos, en las reacciones por nosotros estudiadas consta de las siguientes etapas:

- 1) Definición de los 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 estas interacciones y cálculo de los niveles  $G_1^{A*}$  y  $G_1^{B*}$  respecto a un mismo nivel de referencia.
- 4) Aplicación de la ecuación (2).

Vamos a analizar cada una de las etapas por separado. El primer paso, es decir, la definición de los estados de transición, se realizará conjuntamente para el caso de la reducción de la 1-o-tolil-2-metil-1-butanona y de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona, con el fin de evitar la reiteración que supondría, dada su similitud, la descripción por separado. Sin embargo, el resto del tratamiento, aunque análogo en su forma, creemos que requiere tener en cuenta los suficientes aspectos diferenciales como para realizar su estudio por separado.

### 2.3.- DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION.

Para representar los distintos estados de transición vamos a formular los conformeros del compuesto carbonílico inicial señalando sobre cada uno los dos posibles modos de ataque del reactivo, cada uno de ellos conducentes a un diastereómero.

Alrededor del enlace  $C_1-C_2$  del compuesto carbonílico inicial las conformaciones preferidas son las representadas en la fig. 5.

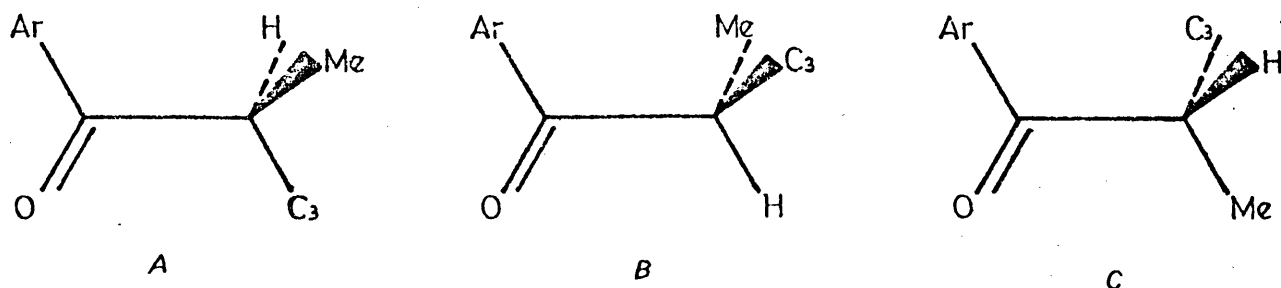


Fig. 5.

Ahora bien, puesto que las interacciones estéricas presentes en la molécula, dependerán a su vez de las conformaciones alrededor del enlace  $C_2-C_3$  debemos también considerar éstas (fig.6).

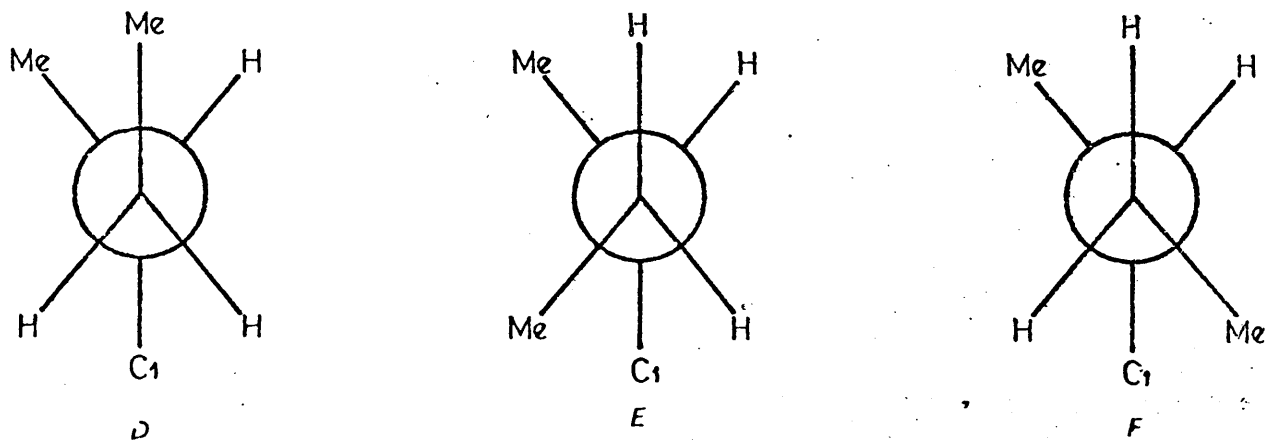


Fig. 6.

Combinando las conformaciones a, b y c con las d, e, y f respectivamente, se obtienen los nueve conformeros posibles para el compuesto carbonílico indicado. El ataque del reactivo nucleófilo por uno u otro costado, conducirá a los 18 caminos de reacción diferentes, la energía de cuyos estados de transición debemos de evaluar. En la fig. (7) se representan dichas 18 vías de ataque, indicándose por los símbolos E y T la configuración (erítro o treo) del carbinol que resulta del ataque correspondiente.

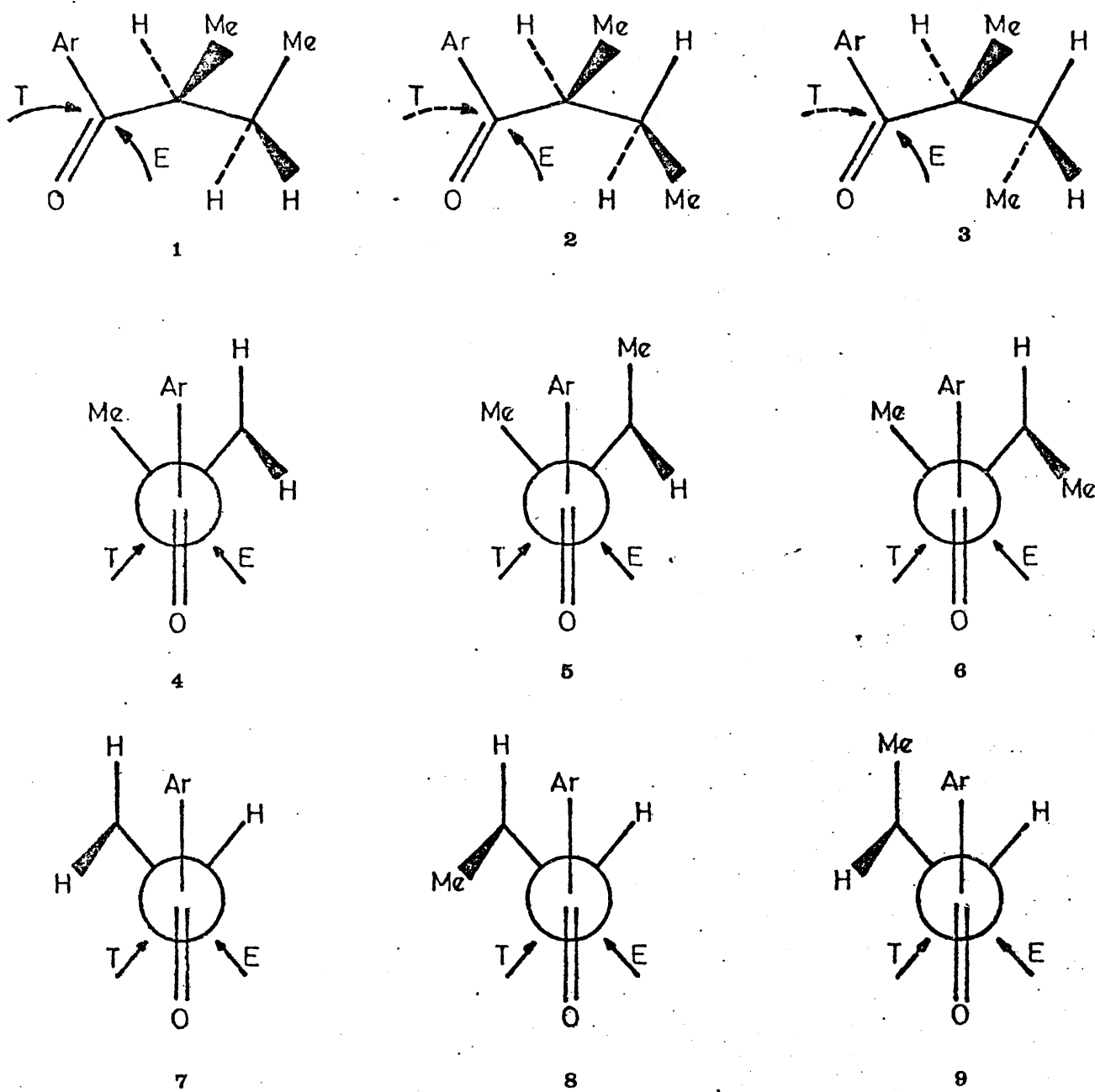


Fig. 7.

2.4.- ANALISIS Y EVALUACION DE LAS INTERACCIONES DE TIPO ESTERICO PRESENTES EN CADA ESTADO DE TRANSICION PARA EL CASO DE LA REDUCCION CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO DE LA 1-O-TOLIL-2-METIL-1-BUTANONA.

El método seguido exige el análisis y evaluación de las interacciones diferenciales presentes en cada estado de transición. Estas interacciones pueden estar ya presentes en el compuesto carbonílico inicial o ser de nueva formación.

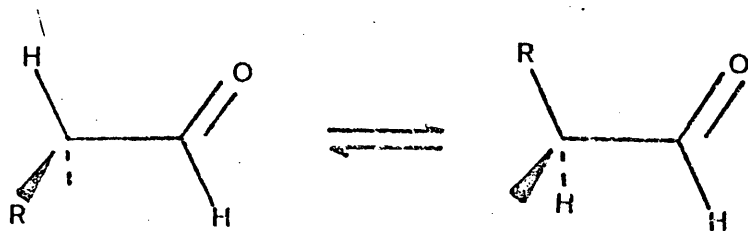
También se estudiarán las variaciones que en la evaluación de las interacciones estéricas, puedan surgir de la consideración de los dos tipos extremos de estados de transición que hemos denominado de tipo trigonal o de tipo tetraédrico.

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

2.4.1.1.- Interacciones debidas al eclipsamiento del grupo carbonilo.

En el cuadro adjunto (Tabla II) se indican los tipos de interacciones que presentan los distintos conformeros del compuesto carbonílico en su estado fundamental, así como los valores de dichas interacciones. Estos valores han sido tomados de los datos deducidos por Karabatsos (15) del estudio de las preferencias conformacionales en acetaldehidos sustituidos.

Karabatsos considera el siguiente equilibrio:



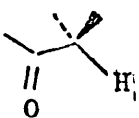
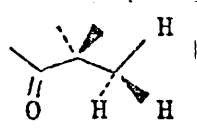
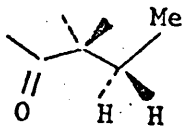
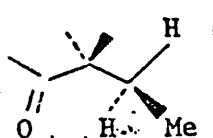
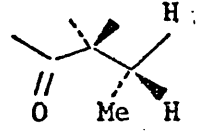
y calcula diferencias

$$\left[ (\text{CO-H})_{1,2}^e - (\text{CO-R})_{1,2}^e \right]$$

Si se toma como nivel de referencia la energía de interacción  $(\text{C=O-Me})_{1,2}^e$  tendremos los valores indicados en la tabla II para las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

TABLA II.

Valor de las interacciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico en el estado inicial.

Tipo de interacción	Conformero que la presenta	Valor de la interacción en Kcal/mol
	4, 5, 6	0,80
 	7, 8, 9, 1	0,00
 	2, 3	0,40

En el estado de transición se habrá modificado parcialmente este eclipsamiento por lo que, los valores anteriormente señalados habrán de ser multiplicados por un cierto factor que nos de cuenta de la modificación sufrida. Este factor será sustancialmente distinto según consideremos un estado de transición tipo trigonal o de tipo tetraédrico, ya que, la modificación sufrida en ambos casos también lo es.

En el primer caso, debido a que el estado de transición se encuentra muy poco avanzado sobre la coordenada de reacción, el valor de este tipo de interacciones será muy parecido a las del compuesto carbonílico inicial. El factor considerado al que hemos llamado  $w$ , deberá de tener un valor próximo a 1 ( $0,9 \leq w \leq 1$ ).

En el caso de un estado de transición de tipo tetraédrico, la modificación de las interacciones en consideración debe de ser grande, y su valor bastante más pequeño que en el estado inicial, por lo tanto el correspondiente factor  $w$  deberá de ser más próximo a cero ( $0,1 \leq w \leq 0,4$ ).

La distinta amplitud de los intervalos de variación atribuidos al factor  $w$  en los dos tipos extremos de estados de transición considerados es consecuencia directa de la mayor flexibilidad de la geometría tetraédrica frente a la trigonal como se justifica en (12).

#### 2.4.1.2.- Interacciones que se presentan tanto en el estado inicial como en el final.

En este apartado se estudian las interacciones debidas a grupos cuya posición permanece casi invariable al pasar del estado inicial al estado final, por lo que el factor de corrección - en este caso debe de ser igual a uno.

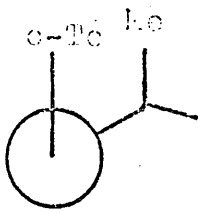
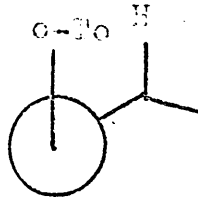
Estas interacciones pueden ser de dos tipos:

- a) Interacciones de tipo 1,3 paralelas entre el grupo o-Tolilo unido al  $C_1$  y alguno de los grupos del resto alifático.

En el caso aquí estudiado se presentan dos tipos distintos de interacciones 1,3 paralelas, dependiendo de que el grupo o-Tolilo interaccione con un hidrógeno o con un grupo metilo. En la tabla III se esquematizan este tipo de interacciones y se indican en cada caso el conformero que la presenta.

TABLA III

Tipo de interacciones 1,3 paralelas debidas al grupo o-tolilo

Tipo de interacción	Conformero que la presenta
	5,9
	4,6,7,8

Los valores de dichas interacciones se discuten en el apartado siguiente:

b) Interacciones de tipo 1,2 sesgadas.

Este tipo de interacciones se puede dar entre el grupo o-tolilo y los sustituyentes del carbono en  $\alpha$ , o bien entre los distintos grupos de resto alifático.

Los valores de estas interacciones se han estimado de acuerdo con el método anteriormente utilizado por Fernández González y Pérez Ossorio (16). El método seguido consiste en asimilar las interacciones estéricas 1,3 sin-axiales presentes en derivados de ciclohexano a las interacciones 1,3 paralelas en compuestos de cadena abierta en conformación alternada. Por otra parte las interacciones 1,3 paralelas constituyen la explicitación de las interacciones 1,2 sesgadas en las que intervienen grupos alquilo. Es decir, si para una determinada molécula se contabilizan todas las interacciones 1,3 paralelas significativas, automáticamente quedan contabilizadas todas las interacciones 1,2 sesgadas presentes en la misma.

Así la interacción 1,2 sesgada de cualquier grupo X con el grupo metilo en la molécula de butano no es ni más ni menos que, la interacción 1,3 paralela de dicho grupo X con el H como puede apreciarse en la fig. 8:

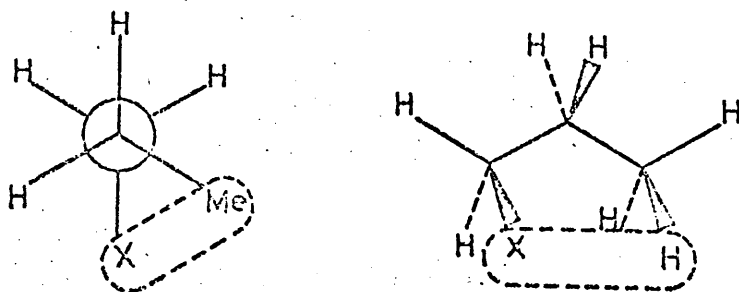


Fig. 8.

En la tabla IV se dan los valores de las interacciones que intervienen en los cálculos realizados en la presente memoria.

TABLA IV

Valor de las energías de interacción 1,3 paralelas

Tipo de interacción	Valor en Kcal/mol
$(\text{Me-H})_{1,3}^{\text{P}} \langle \rangle (\text{Me-Me})_{1,2}^{\text{S}}$	0,85
$(\text{o-To-H})_{1,3}^{\text{P}} \langle \rangle (\text{o-To-Me})_{1,2}^{\text{S}}$	1,5
$(\text{o-To-Me})_{1,3}^{\text{P}}$	4,1

No existen en la bibliografía consultada, datos referentes a las interacciones en las que interviene el grupo o-tolilo; no obstante nosotros pensamos que dicho grupo tenderá a colocarse espacialmente de forma que el metilo, en orto, interaccione lo menos posible con el resto de los grupos de la molécula,

por lo que en principio se pueden considerar las interacciones con el grupo o-tolilo análogas a las del grupo fenilo como se indica en la tabla IV. Simultáneamente a los cálculos realizados con los valores anteriormente señalados, se hicieron otros en los que el valor de las interacciones con el grupo o-tolilo se variaron dentro del intervalo  $\text{Ph-X} \leq \text{o-To-X} \leq \text{Ph-X} + 0,3$  no encontrándose variaciones apreciables en el resultado final.

#### 2.4.2.- Interacciones de nueva formación.

##### 2.4.2.1-Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

En el estado de transición la posición del oxígeno carbonílico se encontrará desplazada, con respecto a la posición en el estado inicial, hacia el lado opuesto a aquél por el que entra el reactivo atacante. Este desplazamiento trae como consecuencia la aparición de nuevas interacciones de tipo 1,3 paralelas ó 1,2 sesgadas, entre el oxígeno coordinado "O" y alguno de los sustituyentes del  $\text{C}_2$  ó  $\text{C}_3$ .

En la tabla V se recoge el valor de dichas interacciones, tomadas de acuerdo con la estimación hecha por aplicación reiterada del método a diferentes casos (13). También se indica el valor del correspondiente factor por el que ha de multiplicarse dichas interacciones, de acuerdo con el tipo de estado de transición en consideración.

TABLA V

Valor estimado de las interacciones estéricas del oxígeno coordinado

Tipo de estado de transición	Factor de corrección		Valores estimados en Kcal/mol
Trigonal	0,05	0,10	$(\text{"O"}-\text{H})_{1,3}^{\text{P}} \langle \rangle (\text{"O"}-\text{Me})_{1,2}^{\text{S}} \rangle 1,5$
Tetraédrico	0,60	0,90	$(\text{"O"}-\text{Me})_{1,3}^{\text{P}} \rangle 3,2$

En un estado de transición de tipo trigonal el desplazamiento del oxígeno carbonílico será pequeño y por tanto las nuevas interacciones serán de poca importancia, por lo que el factor de corrección por el que han de multiplicarse será pequeño.

Para un estado de transición tipo tetraédrico la modificación del oxígeno carbonílico será sustancial y por tanto las nuevas interacciones debidas a esta modificación será ya de cierta importancia, por lo que el valor de las interacciones modelo habrá de ser multiplicado por un factor más próximo a la unidad.

En ambos casos este factor  $z$  es complementario del factor  $w$  por el que se han multiplicado las interacciones debidas al eclipsamiento del grupo carbonílico, ya que cuando estas interacciones son grandes las debidas al oxígeno coordinado deben de ser pequeñas y viceversa.

#### 2.4.2.2.- Interacciones debidas a la aproximación del grupo atacante "H".

Este tipo de interacciones serán claramente diferentes según sea el estado de transición considerado.

En la tabla VI se recogen los valores estimados para ambos tipos de estado de transición.

TABLA VI

Valores estimados de las interacciones estéricas debidas a la aproximación del grupo entrante.

Tipo de estado de transición	Valores estimados en Kcal/mol
Trigonal	$(\text{"H"}-\text{H})_{1,3}^{\text{P}} \langle \rangle (\text{"H"}-\text{Me})_{1,2}^{\text{S}} \gg 0,6$
	$(\text{"H"}-\text{Me})_{1,3}^{\text{P}} \gg 5,1$
Tetraédrico	$(\text{"H"}-\text{H})_{1,3}^{\text{P}} \langle \rangle (\text{"H"}-\text{Me})_{1,2}^{\text{S}} \gg 0,1$
	$(\text{"H"}-\text{Me})_{1,3}^{\text{P}} \gg 1,0$

La diferencia de valores es debida a la concepción particular de cada tipo de estado de transición. En un estado de transición tipo trigonal el grado de coordinación del átomo metálico con el oxígeno carbonílico es escaso por lo que el reactivo atacante conserva todo el resto del complejo metálico y el volumen estérico efectivo del hidruro atacante será bastante grande.

Para un estado de transición tipo tetraédrico la situación es muy distinta, ya que en este caso al haber una mayor coordinación del oxígeno carbonílico con el átomo de aluminio, el enlace H-Al es mucho más lábil por lo que el volumen estérico efectivo del "H" atacante debe de ser muy parecido al del átomo de hidrógeno.

TABLA VII  
Interacciones estéricas que inestabilizan diferencialmente los estados de transición en la reacción o-To-CO-CH(CH<sub>3</sub>)-  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> con H<sub>4</sub>LiAl.

	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL ET		INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION			
	De eclipsamiento del O carbonílico	1, 3 paralelas	1, 2 sesgadas	De aproximación del "H" 1, 3 paralelas	De modificación del oxígeno 1, 2 sesgadas 1, 3 paralelas	De modificación del oxígeno 1, 2 sesgadas
1 E	(=O-C <sub>3</sub> )	(o-To-Me), (Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	"H <sup>1</sup> -Me	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
1 T	(=O-C <sub>3</sub> ) <sub>e</sub>	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
2 E	(=O-C <sub>3</sub> )	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
2-T	(=O-C <sub>3</sub> )	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
3 E	(=O-C <sub>3</sub> )	(o-To-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
3 T	(=O-C <sub>3</sub> ) <sub>e</sub>	(o-To-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
4 E	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
4 T	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
5 E	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-Me)	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
5 T	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-Me)	(o-To-Me)(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
6 E	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(o-To-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
6 T	(=O-H) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(o-To-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
7 E	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
7 T	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
8 E	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
8 T	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
9 E	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)
9 T	(=O-Me) <sub>e</sub>	(o-To-H)	(Me-Me)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H)	( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me)	( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me)

TABLA VIII

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción  $o\text{-To-CO-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3 + \text{H}_4\text{LiAl}$  y funciones exponenciales para un estado de transición tipo trigonal.

Conformero inicial	Procesos conducentes a Eritro ( $i \rightarrow E$ )			Procesos conducentes a Treo ( $i \rightarrow T$ )		
	$G_i^{E*}$	$G_i^{E*}/RT$	$10^3 e^{-G_i^{E*}/RT}$	$G_i^{T*}$	$G_i^{T*}/RT$	$10^3 e^{-G_i^{T*}/RT}$
1	3,70	6,06	235	3,25	5,32	489
2	8,56	14,03	1	3,78	6,19	202
3	3,38	5,54	388	7,26	11,90	1
4	5,32	8,72	15	5,32	8,72	15
5	7,92	12,98	1	7,92	12,98	1
6	8,97	14,70	1	4,64	7,60	50
7	3,25	5,32	489	3,70	6,06	235
8	3,42	5,60	369	8,20	13,44	1
9	5,00	8,19	27	5,45	8,93	12

TABLA IX

Energías libres de los estados de transición correspondientes a la reacción  $o\text{-To-CO-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3 + \text{H}_4\text{LiAl}$  y funciones exponenciales para un estado de transición tipo tetraédrico.

Confórmero inicial	Procesos conducentes a Eritro (i→E)			Procesos conducentes a Treo (i→T)		
	$G_i^{E*}$	$G_i^{E*}/RT$	$10^3 e^{-G_i^{E*}/RT}$	$G_i^{T*}$	$G_i^{T*}/RT$	$10^3 e^{-G_i^{T*}/RT}$
1	3,90	6,39	166	5,15	8,44	21
2	4,84	7,93	35	6,72	11,01	2
3	4,62	7,57	52	5,24	8,59	18
4	5,38	8,81	15	5,38	8,81	15
5	7,98	13,08	1	7,98	13,08	1
6	5,43	8,90	13	6,06	9,93	5
7	5,15	8,44	21	3,90	6,39	166
8	6,68	10,15	2	4,80	7,86	38
9	6,90	11,31	1	5,65	9,26	9

## 2-5.- EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS ESTADOS DE TRANSICION.

En la tabla VII se esquematizan, todas las interacciones que inestabilizan de manera diferencial los estados de transición de los distintos caminos de reacción considerados.

La energía libre de cada estado de transición, tomando como nivel de referencia un estado de transición hipotético para el que todas las interacciones definidas fuesen nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción.

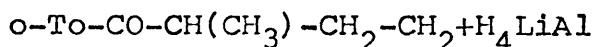
Los resultados numéricos así como las correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C se resumen en las tablas VIII y IX según se hayan considerado los estados de transición tipo trigonal o tipo tetraédrico.

## 2.6.- RESULTADOS PREDICTIVOS FINALES.

A la vista de los resultados obtenidos y que se indican en las tablas anteriores, la aplicación de la ecuación del principio de Curtin-Hammett generalizado (ecuación 2) conduce a los resultados que se indican a continuación junto con el valor experimental. (Tabla X).

TABLA X

Porcentaje de carbinol eritro en la reacción



Tipo de estado de transición	% Eritro (cal)	%Eritro(exp)
Trigonal	61	55±3
Tetraédrico	53	

Paralelamente a estos cálculos se hicieron otros variando los factores  $w$  y  $z$  en los entornos apuntados así como los valores de las interacciones  $(\text{"H"-X})_{1,3}^P$  y  $(\text{o-To-X})_{1,3}^P$  por encima de sus límites mínimos, no afectando estas variaciones el resultado final en  $\pm 3$ .

De la comparación de los resultados teóricos con el experimental se llega a la conclusión de que, dentro del error experimental inherente al método de valoración y de la indeterminación con que se realizan los cálculos predictivos, parece estar más de acuerdo con un mecanismo basado en un estado de transición de tipo tetraédrico, resultado que concuerda con otros casos similares investigados por nuestro grupo de trabajo.

## 2.7.- ANALISIS Y EVALUACION DE LAS INTERACCIONES DE TIPO ESTERICO PRESENTES EN LOS ESTADOS DE TRANSICION PARA EL CASO DE LA REDUCCION CON $\text{H}_4\text{LiAl}$ DE LA 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANONA.

El estudio que vamos a realizar es en todo análogo al hecho para el caso anterior, si bien, presenta ciertas particularidades debidas a la presencia del grupo mesitilo donde antes había un grupo o-tolilo.

Tanto en el estado inicial como en el estado de transición, cabe pensar que no exista coplanaridad entre el mesitilo y el grupo carbonílico pues las interacciones de un grupo metilo en orto con alguno de los sustituyentes alquilo del  $\text{C}_2$  deben de ser suficientemente fuertes como para impedirlo. Este hecho está comprobado experimentalmente, en casos más sencillos.

Así mediante el estudio de los espectros U.V. de la acetofenona y del acetilmesitileno, se ha calculado el ángulo de torsión del anillo de este último resultando ser de  $73^\circ$  (17). Esta falta de coplanaridad también se ha observado en el caso del ácido mesitoico (18).

El grupo mesitilo, se encontrará girado hacia el lado opuesto al sustituyente alquílico del  $C_2$  como se indica en la fig. 9.

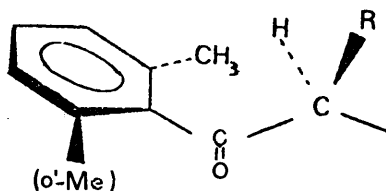


Fig. 9.

Este hecho trae tres consecuencias importantes, al hacer una evaluación comparativa de las energías de interacción que inestabilizan diferencialmente los diferentes estados de transición, cuando el grupo arilo es el mesitilo, respecto al caso anteriormente estudiado.

a) El metilo en orto que queda más cerca del hidrógeno unido al  $C_2$ , al que designaremos o-Me, establecerá una nueva interacción con éste. Ahora bien, esta interacción aparecerá en todos los estados de transición, tanto en los que conducen al diastereomero eritro como al treo, por lo cual en el cómputo final no debe de ser tenida en consideración.

b) El otro metilo en orto que denominaremos  $o'$ -Me (fig. 9) - creará nuevas y diferentes interacciones en los distintos estados de transición considerados.

Estas interacciones se producirán entre dicho metilo y el reactivo atacante en unos casos, o bien entre dicho metilo y el oxígeno coordinado en los restantes. Obsérvense, a modo de ejemplo, tales situaciones para los estados de transición que provienen del conformero carbonílico inicial 1, en la fig. 10.

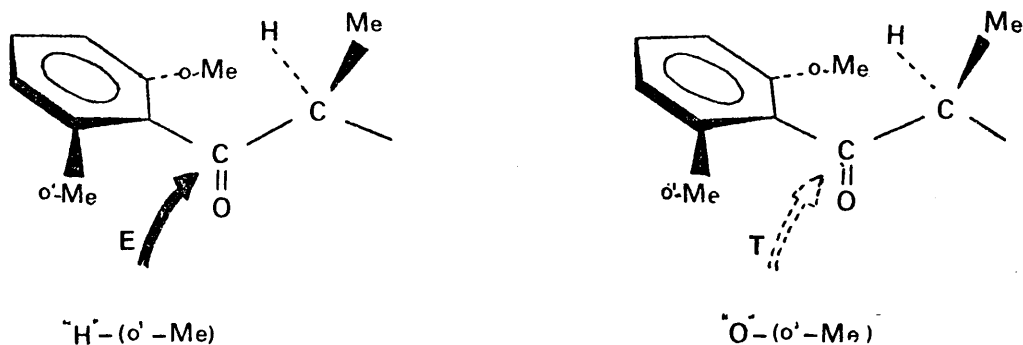


Fig. 10.

En la tabla XI se esquematiza para qué estados de transición se presenta cada una de dichas interacciones.

TABLA XI

Nuevas interacciones debidas al o'-Me del grupo Mesitylo.

Tipo de interacción	Estado de transición que la presenta	
	$i \rightarrow E$	$i \rightarrow T$
$[\text{"O"}-(\text{o}'-\text{Me})]$	7, 8, 9	1, 2, 3
$[\text{"H"}-(\text{o}'-\text{Me})]$	1, 2, 3	7, 8, 9

c) Los estados de transición que proceden de los conformeros 4,5,6, deben de ser altamente inestables, ya que en ellos no cabe ni siquiera pensar en la modificación del plano del fenilo, pues ambos lados hay grupos alquilo unidos al  $C_2$ . Por tanto, pensamos que su contribución al resultado estereoquímico final debe de ser prácticamente nula y no deben de tenerse en consideración.

Una vez analizadas las particularidades que presenta el estudio de la reducción de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona, vamos a ver que modificaciones presenta la aplicación del método matemático, en comparación con la realizada en el apartado anterior para el caso de la reducción de la 1-*o*-tolil-2-metil-1-butanona. En realidad el método a seguir es completamente análogo siendo la única innovación sumar, al realizar el cómputo total de las energías de interacción, en el caso de los estados de transición indicados en la tabla XI, las nuevas interacciones también allí señaladas.

El problema surge al intentar encontrar un valor para dichas energías de interacción. Del estudio detallado de los modelos moleculares se llega a la conclusión de que la nueva interacción ["H"-(*o'*-Me)] deberá tener un valor comprendido entre la ("H"-H) $_{1,3}^P$  y la ("H"-Me) $_{1,3}^P$ . El que el valor esté más cercano al de la interacción con un hidrógeno o con un metilo dependerá del grado de torsión del grupo mesitilo respecto a la ordenación coplanar, ya que cuanto menor sea el grado de torsión más se asimila la nueva interacción a las de tipo ("H"-Me) $_{1,2}^S$  y por tanto su valor estará más próximo al de las interacciones ("H"-H) $_{1,3}^P$ ; por el contrario, cuanto mayor sea el ángulo de torsión más parecidas son las nuevas interacciones a las -1,3 paralelas y por tanto su valor más próximo al de las ("H"-Me) $_{1,3}^P$ .

Consideraciones análogas se pueden hacer para las interacciones entre el o'-Me y el oxígeno coordinado; su valor estará por tanto comprendido entre los de las interacciones ("O"-H)<sub>1,3</sub><sup>P</sup> y ("O"-Me)<sub>1,3</sub><sup>P</sup>.

Ante la imposibilidad de conocer el grado de torsión del grupo mesitilo y ni siquiera de saber si el giro será igual en todos los estados de transición, o en caso de ser distinto, en cual de ellos será mayor, se han hecho numerosos tanteos con el fin de comparar los diferentes resultados así obtenidos con el resultado experimental.

Para la sistematización de los cálculos se ha partido de dos situaciones distintas que son las que resultan de la consideración de un ángulo de giro "relativamente grande" o "relativamente pequeño" del grupo mesitilo con respecto al grupo carbnilo.

En la tabla XII se esquematizan los valores atribuidos a las nuevas interacciones antes mencionadas, de acuerdo con estas situaciones y dentro de los límites anteriormente señalados.

TABLA XII

Valores atribuidos a las nuevas energías de interacción debidas al grupo o'-Me del resto mesitilo.

Grado de torsión	Valores de las interacciones en Kcal/mol.	Tipo de estado de transición
	${}^{\text{''}}\text{O}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me})$	
	${}^{\text{''}}\text{H}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me})$	
Pequeño	$1, 0 \leq ({}^{\text{''}}\text{O}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me}) \leq 2, 0$ $0, 1 \leq ({}^{\text{''}}\text{H}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me}) \leq 0, 3$	Tetraédrico
	$0, 5 \leq ({}^{\text{''}}\text{H}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me}) \leq 2, 5$	Trigonal
Grande	$2, 5 \leq ({}^{\text{''}}\text{O}^{\text{''}}-\text{o}'-\text{Me}) \leq 3, 5$ $0, 6 \leq ({}^{\text{''}}\text{H}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me}) \leq 1$	Tetraédrico
	$4, 5 \leq ({}^{\text{''}}\text{H}^{\text{''}}-(\text{o}'-\text{Me}) \leq 5, 5$	Trigonal

2.8.- Evaluación de la estabilidad relativa de los distintos estados de transición y resultados finales para el caso de la reducción con  $H_4LiAl$  de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona.

Como en el caso anterior la energía libre de cada estado de transición vendrá dada por la suma de las energías de interacción presentes en cada uno de ellos. En la tabla XIII se esquematizan las interacciones diferenciales presentes en cada estado de transición.

En la tabla XIV quedan esquematizados los resultados numéricos para los distintos valores considerados de las interacciones "O"-(o'-Me) y "H"-(o'-Me) así como el correspondiente valor del tanto por ciento de isómero eritro obtenido de la aplicación para cada caso de la ecuación 2. Para la realización de los cálculos se ha considerado que el grado de torsión del resto mesitilo en los conformeros 1,2,3 y 7,8,9 (únicos a considerar en este caso) son idénticos, o sea, ambos pequeños o ambos grandes pero siempre de la misma magnitud para cada modelo trigonal o tetraédrico considerado.

A la vista de los resultados obtenidos se saca como conclusión que si se considera un estado de transición tipo trigonal, para valores "pequeños" de la interacción ("O"-o'-Me), el tanto por ciento de isómero eritro disminuye al considerar valores "grandes" de la interacción "H"-(o'-Me). Para valores "grandes" de la interacción "O"-(o'-Me) el tanto por ciento de isómero eritro permanece indiferente.

En el caso de considerar un estado de transición de tipo tetraédrico el tanto por ciento de isómero eritro resulta poco sensible a la consideración de valores "pequeños" o "grandes" para cualquiera de estas interacciones, pero parece disminuir

ligeramente en cualquier caso al considerar valores "grandes" de la interacción  $["H"-(o'-Me)]$ , a igualdad de los restantes parámetros.

También puede apreciarse la no concordancia de los resultados teóricos obtenidos con los experimentales (ya que en el caso aquí estudiado la proporción de isómero eritro obtenida experimentalmente es de un 41±3.). Este hecho nos hizo pensar en la posibilidad de que el grado de torsión del resto mesitilo, no fuera igual para los estados de transición procedentes de los conformeros 1,2,3, que para los procedentes de los conformeros 7,8,9.

El hecho, de que en unos conformeros el grado de torsión del mesitilo sea mayor, implica que en estos casos los valores de las interacciones  $["O"-(o'-Me)]$  y  $["H"-(o'-Me)]$  han de ser ligeramente superiores.

Nosotros hemos realizado bajo estas premisas numerosos cálculos que esquematizamos en las tablas XV, XVI, XVII y XVIII.

En las tablas XV y XVI, se ha considerado que el giro era mayor para los conformeros 1,2,3, por lo que en la tabla XV el valor de las interacciones antes mencionadas han sido incrementadas para dichos conformeros en 0,1 Kcal/mol con respecto, a los valores de energía de interacción estimados en la tabla XIV.

En la tabla XVI, se han mantenido para los conformeros 1,2 y 3 las energías de interacción  $["O"-(o'-Me)]$  y  $["H"-(o'-Me)]$  como en la tabla XIV y se ha restado 0,1 Kcal/mol al valor de dichas interacciones en los conformeros 7,8,9, lo que también supone un mayor giro del mesitilo para los estados de transición correspondientes a los conformeros 1,2 y 3.

Interacciones estéricas que inestabilizan diferencialmente los distintos estados de transición en la reacción  $M_s\text{-CO-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  con  $\text{H}_2\text{LMAl}$ .

TABLA XIII

INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL ET $\ddagger$		INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION			
Proceso	De eclipsamiento del O carbonílico	1, 3 paralelas	1, 2 sesgadas	De aproximación del "H"	De modificación del oxígeno
1 E	(-O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me)	(M <sub>s</sub> -Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub>
1 T	(-O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me); (M <sub>e</sub> -Me)	(M <sub>s</sub> -Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
2 E	(-O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me); (Me-Me)	(M <sub>s</sub> -Me); (Me-Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
2 T	(-O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me); (Me-Me)	(M <sub>s</sub> -Me); (Me-Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
3 E	(=O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me)	(M <sub>s</sub> -Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
3 T	(=O-c <sub>3</sub> )	(M <sub>s</sub> -Me)	(M <sub>s</sub> -Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
7 E	(=O-Me) <sub>e</sub>	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
7 T	(=O-Me) <sub>e</sub>	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -(o'-Me))	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
8 E	(=O-Me)	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
8 T	(=O-Me)	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -(o'-Me))	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
9 E	(=O-Me)	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub>	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))
9 T	(=O-Me)	(M <sub>s</sub> -H)	(Me-Me)	<sup>P</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -H) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> H <sup>1</sup> -(o'-Me))	<sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,2</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,3</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -Me) <sub>1,3</sub> ; <sup>S</sup> <sub>1,2</sub> ( <sup>1</sup> O <sup>1</sup> -(o'-Me))

TABLA XIV

Porcentaje del carbinol eritro en la reacción  $M_S-CO-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$  con  $H_4LiAl$  cuando se supone igual ángulo de giro para el centro mesitilo en todos los estados de transición.

Grado de torsión	Valor de las interacciones en Kcal/mol		%E	Tipo de estado de transición
	["O"-(o'-Me)]	["H"-(o'-Me)]		
pequeño	1,0	0,5	60	TRIGONAL
	1,0	2,5	56	
	2,0	0,5	60	
	2,0	2,5	56	
grande	2,5	4,5	56	TRIGONAL
	2,5	5,5	56	
	3,5	4,5	56	
	3,5	5,5	54	
pequeño	1,0	0,1	54	TETRAEDRICO
	1,0	0,3	53	
	2,0	0,1	54	
	2,0	0,3	54	
grande	2,5	0,6	55	TETRAEDRICO
	2,5	1	54	
	3,5	0,6	55	
	3,5	1	54	

TABLA XV

Porcentaje del carbinol eritro en la reacción (M<sub>S</sub>-CO-CH(CH<sub>3</sub>)-  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> con H<sub>4</sub>LiAl cuando se supone mayor el grado de torsión  
para el resto mesitilo en los estados de transición correspon-  
dientes a los conformeros 1,2 y 3.

Grado de torsión	Valor de las energías de interacción en Kcal/mol en los conformeros 1,2,3.		%E	Tipo de estado de transición
	["O"-(o'-Me)]	["H"-(o'-Me)]		
pequeño	1,1	0,6	59	
	1,1	2,6	57	
	2,1	0,6	59	
	2,1	2,6	59	
grande	2,6	4,6	56	Trigonal
	2,6	5,6	56	
	3,6	4,6	56	
	3,6	5,6	56	
pequeño	1,1	0,2	51	
	1,1	0,4	51	
	2,1	0,2	51	
	2,1	0,4	50	
grande	2,6	0,7	51	Tetraédrico
	2,6	0,1	50	
	3,6	0,7	50	
	3,6	1,1	50	

TABLA XVI

Porcentaje del carbinol eritro en la reacción ( $M_S$ -CO-CH(CH<sub>3</sub>)-  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> con H<sub>4</sub>LiAl cuando se supone mayor el grado de torsión  
para el resto mesitilo en los estados de transición correspon-  
dientes a los conformeros 1,2 y 3.

Grado de torsión	Valor de las energías de interacción en Kcal/mol en los conformeros 7,8,9		%E	Tipo de estado de transición
	["O"-(o'-Me)]	["H"-(o'-Me)]		
pequeño	0,9	0,4	60	
	0,9	2,4	56	
	1,9	0,4	59	
	1,9	2,4	59	
grande	2,4	4,4	56	Trigonal
	2,4	5,4	56	
	3,4	4,4	56	
	3,4	5,4	56	
pequeño	0,9	0,	50	
	0,9	0,2	48	
	1,9	0,	50	
	1,9	0,2	48	
grande	2,4	0,5	49	Tetraédrico
	2,4	0,9	50	
	3,4	0,5	49	
	3,4	0,9	50	

TABLA XVII

Porcentaje del carbinol eritro en la reacción (M<sub>S</sub>-CO-CH(CH<sub>3</sub>)-  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> con H<sub>4</sub>LiAl cuando se supone mayor el grado de torsión  
para el resto mesitilo en los estados de transición correspon-  
dientes a los conformeros 7,8, y 9.

Grado de torsión	Valor de las energías de interacción en Kcal/mol para los conformeros 1,2, y 3		%E	Tipo de estado de transición
	["O"-(o'-Me)]	["H"-(o'Me)]		
pequeño	0,9	0,4	61	Trigonal
	0,9	2,4	56	
	1,9	0,4	61	
	1,9	2,4	56	
grande	2,4	4,4	56	Trigonal
	2,4	5,4	56	
	3,4	4,4	56	
	3,4	5,4	56	
pequeño	0,9	0	57	Tetraédrico
	0,9	0,2	58	
	1,9	0	57	
	1,9	0,2	58	
grande	2,4	0,5	61	Tetraédrico
	2,4	0,9	62	
	3,4	0,5	61	
	3,4	0,9	62	

TABLA XVIII

Porcentaje del carbinol eritro en la reacción (M<sub>S</sub>-CO-CH(CH<sub>3</sub>)-  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> con H<sub>4</sub>LiAl cuando se supone mayor el grado de torsión  
para el resto mesitilo en los estados de transición correspon-  
dientes a los conformeros 7,8 y 9.

Grado de torsión	Valor de las energías de interacción en Kcal/mol para los conformeros 7,8 y 9.		%E	Tipo de estado de transición	
	["O"-(o'-Me)]	["H"-(o'Me)]			
pequeño	1,1	0,6	63	Trigonal	
	1,1	2,6	63		
	2,1	0,6	60		
	2,1	2,6	60		
grande	2,6	4,6	56		
	2,6	5,6	56		
	3,6	4,6	56		
	3,6	5,6	56		
pequeño	1,1	0,2	57		Tetraédrico
	1,1	0,4	57		
	2,1	0,2	58		
	2,1	0,4	58		
grande	2,6	0,7	58		
	2,6	1,1	58		
	3,6	0,7	58		
	3,6	1,1	58		

El que la variación de los valores de las energías de interacción sea de 0,1 Kcal/mol es debido a que pensamos que, aunque pueda existir distinto grado de torsión para los conformeros, éste no debe cambiar mucho de unos a otros, por lo que la variación en los valores de las energías de interacción debe de ser pequeña. Las tablas XVII y XVIII son análogas a las XV y XVI pero suponiendo en este caso un mayor grado de torsión del mesitilo en los estados de transición proceden conformeros 7,8 y 9. De la observación de las tablas anteriores se puede ver que el porcentaje de isómero calculado teóricamente se aproxima al obtenido experimentalmente, cuando se considera que la reacción transcurre a través de un estado de transición tipo tetraédrico y para los valores de las interacciones ["O"-(o'-Me)] y ["H"-(o'-Me)] que se resumen en la tabla XIX.

TABLA XIX

Valores de las energías de interacción ["H"-(o'-Me)] y ["O"-(o'-Me)] que conducen a resultados teóricos concordantes con los experimentales.

Conformeros a los que afecta	Tipo de interacción	Valor en Kcal/mol	Grado de torsión
1, 2, 3	"O"-(o'-Me)	1,0- 2,0	pequeño
		2,5- 3,5	grande
7, 8, 9	"O"-(o'-Me)*	0,9- 1,9	pequeño
		2,4- 3,4	grande
1, 2, 3	"H"-(o'-Me)**	0,2- 0,4	pequeño
		0,7- 1,1	grande
7, 8, 9	"H"-(o'-Me)	0,1- 0,3	pequeño
		0,6- 1,0	grande

\* Supone un decremento de 0,1 Kcal/mol respecto a los valores de los conformeros 1,2,3.

\*\* Supone un incremento de 0,1 Kcal/mol respecto a los valores de los conformeros 7,8,9.

Dentro de las pequeñas diferencias observadas, parece que lo importante es, más que el valor absoluto de las distintas interacciones, (y por tanto el grado de torsión "medio" admitido para el anillo de mesitilo respecto al plano del grupo carbonílico) debidas al (o'-Me) el hecho de que sean mayores para los estados de transición que provienen de los conformeros 1,2,3 que los correspondientes a los estados de transición de 7,8,9, es decir, implicando un mayor grado de torsión del grupo mesitilo en los primeros.

Como confirmación de este hecho se hicieron los cálculos (para un estado de transición tipo tetraédrico) tomando dos valores tipo para las interacciones ["O"-(o'-Me)] y ["H"-(o'-Me)], que supusiesen un ángulo de giro del resto mesitilo intermedio es decir, ni grande ni pequeño, y se comparó el resultado así obtenido con el que resulta de suponer un giro mayor para los estados de transición, que provienen de los conformeros 1,2,3, y con el obtenido con la suposición contraria, es decir, un giro mayor del resto mesitilo para los estados de transición que provienen de los conformeros iniciales 7,8, y 9.

En la tabla XX se esquematizan estos resultados así como los valores atribuidos a las interacciones en consideración. Obsérvense que en este caso, en la entrada 2 de la tabla XX, simultáneamente al aumento de 0,1 Kcal/mol, de las interacciones ["O"-(o'-Me)] y ["H"-(o'-Me)] para los conformeros 1,2,3, se ha disminuido, también en 0,1 Kcal/mol, el valor de dichas interacciones para los conformeros 7,8, y 9, con lo que la diferencia en el grado de torsión del resto mesitilo entre los distintos estados de transición se ha aumentado ligeramente con respecto a los cálculos realizados anteriormente. En la entrada 3 de la tabla XX se ha procedido de manera análoga, pero sobre la premisa física opuesta.

TABLA XX

Comparación del porcentaje del carbinol eritro calculado en la reacción  $M_s - CO - CH - (CH_3) - CH_2 - CH_3$  con  $H_4LiAl$ , cuando se supone igual o distinto grado de torsión del resto mesitilo en los distintos estados de transición de tipo tetraédrico

Premisa física	Valor de las energías de interacción en Kcal/mol.		Conformeros a los que afecta	% E
	"O"-(o'-Me)	"H"-(o'-Me)		
(1) Resto mesitilo con igual grado de torsión en todos los estados de transición.	2, 2	3, 0	1, 2, 3, 7, 8 y 9	56
(2) Resto mesitilo con mayor grado de torsión en los estados de transición que provienen de los conformeros 1, 2, 3.	2, 3 2, 1	3, 1 2, 9	1, 2, 3 7, 8, 9	46
(3) Resto mesitilo con mayor grado de torsión en los estados de transición que provienen de los conformeros 7, 8, 9.	2, 1 2, 3	2, 9 3, 1	1, 2, 3 7, 8, 9	55

Los resultados obtenidos confirman nuestra conclusión anterior es decir, que los resultados teóricos se aproximan a los experimentales siempre que se suponga un grado de torsión mayor del resto mesitilo para los estados de transición que provienen de los conformeros iniciales 1,2,3.

Esta premisa no parece que sea fácilmente justificable a priori, pero es la única manera en que, aplicando el tratamiento propuesto, se obtienen resultados teóricos coherentes con los experimentales.

Con todo, la fiabilidad de esta conclusión descansa sobre la asignación de configuraciones eritro/treo realizada en la parte IV de esta Tesis. Como allí veremos, la similitud de los datos espectrocópicos de ambos carbinoles isómeros hace un tanto insegura tal asignación. No existe absoluta certeza de que la propuesta, aun siendo la más plausible, sea efectivamente la correcta.

Con la asignación propuesta, el resultado experimental de la reacción que analizamos es un  $41\pm 3$  de isómero eritro, que ya hemos visto se puede simular, por cálculo teórico, admitiendo un estado de transición de tipo tetraédrico, y un grado de torsión diferencial del grupo mesitilo en los distintos estados de transición.

Si la asignación de configuraciones, fuese la opuesta a la admitida, el resultado experimental de esta reacción será de un  $59\pm 3\%$  de eritro. En este caso el resultado se parecería más al calculado teóricamente cuando se admite un estado de transición tipo trigonal, no siendo preciso entonces considerar grados de torsión diferenciales del grupo mesitilo en los diferentes estados de transición.

Así pues, dada la imprecisión inherente al hecho de que los resultados calculados con uno y otro modelo de estado de transición no se diferencian demasiado y de la relativa al conocimiento del valor de determinadas energías de interacción, no se puede delimitar con precisión en este caso a través de que tipo de estado de transición transcurre la reacción.

BIBLIOGRAFIA

- (1) E.L. ELIEL and R.S. RO., J. Am. Chem. Soc., 79, 5992 (1957)
- (2) A.V. KAMERNITZKY and A.A. AKHAREM, Tetrahedron, 18, 705 (1962)
- (3) J.A. MARSHALL and R.D. CARROLL, J. Org. Chem., 30, 2784 (1965)
- (4) D.S. NOYCE and D.B. DENNEY, J. Am. Chem. Soc., 72, 5743 (1950)
- (5) D.H.R. BARTON, J. Chem. Soc., 1027 (1953)
- (6) W.F. DAUBEN, G.J. FOUKEN and D.S. NOYCE, J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956)
- (7) H.C. BROWN and H.R. DECK, J. Am. Chem. Soc., 87, 5620 (1965)
- (8) O.R. VAIL and D.M.S. WHEELER, J. Am. Chem. Soc., 87, 3803 (1962)
- (9) P. GENESTE, G. LAMATY and B. VIDAL, C.R. Acad. Sci. Paris, 266, 1387 (1968)
- (10) D.M. WHEELER and J.W. HOFFMAN, Experientia 10, 516 (1960)
- (11) M. CHEREST and H. FELKIN, Tetrahedron Letters, 18, 2205 (1960)
- (12) F. FERNANDEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M.L. QUIROGA, Anales de Química, 70, 536 (1974)
- (13) a) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ OSSORIO y M.L. QUIROGA, Tetrahedron Letters, 2715 (1973).  
b) F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ OSSORIO y J. PLUMET, Anales de Química, 71, 208 (1975)

- (14) F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, Anales de Química 68, 1411 (1972)
- (15) G.J. KARABATSOS, J.Am.Chem.Soc., 89, 1367 (1967)
- (16) F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ OSSORIO y M. RICO, Anales de Química, 70, 324 (1974)
- (17) E.A. BRANDE and F. SONDEHEIMER, J. Chem.Soc. 3724 (1955)
- (18) R. PEREZ OSSORIO, An. Real Soc.Esp. Fís. y Quím., 58B, 423, (1962).

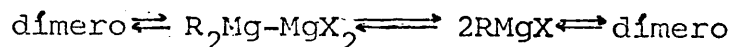
PARTE III

PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA CONDENSACIÓN DE  
2-METILBUTANAL CON EL BROMURO DE O-TOLIL- Y MESITILMAGNESIO.

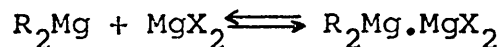
1.- INTRODUCCION GENERALIDADES Y ANTECEDENTES.

Desde el descubrimiento de los compuestos organomagnesianos por Grignard en 1901, han sido muy numerosos los estudios realizados con el fin de esclarecer el, todavía hoy oscuro, mecanismo de sus reacciones con compuestos carbonílicos (1). Para tratar de estudiar dicho mecanismo el primer paso es el conocimiento de la estructura de los reactivos de Grignard.

La primera representación de un reactivo de Grignard fué la formulada por su descubridor como RMgX. Más tarde, en 1912, Jolibois (2) sugirió que estos reactivos respondían mejor a una formulación de tipo dímero  $R_2Mg.MgX_2$ . En 1929 Schlenk (3) sugirió que los magnesianos en solución se encontraban en un equilibrio dinámico de varias especies, conocido desde entonces como "equilibrio de Schlenk", según se indica a continuación:



Dessy y col. (4) ponen en duda la validez de la anterior formulación al no admitir la existencia, en solución, de la especie RMgX, proponiendo un equilibrio del tipo siguiente:



En 1963 Ashby y col. (5) demuestran, que en tetrahydrofurano el cloruro de etilmagnesio es monómero; luego, al menos en este disolvente, la especie predominante debe de ser RMgX. Más recientemente se ha demostrado espectroscópicamente la existencia de las especies RMgX y  $R_2Mg$  en soluciones etéreas de reactivos de Grignard (6), con lo que la formulación de Schlenk es la que hoy se acepta como representativa de los compuestos organomagnesianos.

A partir de este momento son numerosos los trabajos realizados para conocer como varía el equilibrio de acuerdo con la naturaleza de R, de X y del disolvente, basados en la determinación del grado de asociación  $i^{(*)}$  para diferentes concentraciones y distintos disolventes. Ashby y Smith llegan a la conclusión de que en éter etílico como disolvente cuando X es F o Cl, los reactivos de Grignard son dímeros para una amplia gama de concentraciones. Sin embargo, cuando X es Br o I, los reactivos de Grignard se encuentran en forma monómera a baja concentración (0,1M) y en forma asociada para concentraciones mayores .

En tetrahidrofurano el magnesiano es monómero para cualquier concentración, excepto cuando el halógeno es fluor, en cuyo caso es dímero.

Por lo que respecta a la reacción objeto de nuestro estudio, dada la naturaleza del átomo de halógeno (Br) y las condiciones experimentales utilizadas (éter etílico como disolvente; concentración del magnesiano 0,35M) nos situamos en una zona de trabajo en la que, según Ashby, debe contarse con la existencia de la especie organometálica en forma dímera.

En cuanto a la posible estructura del dímero caben dos formas geométricas diferentes indicadas en la figura 1.



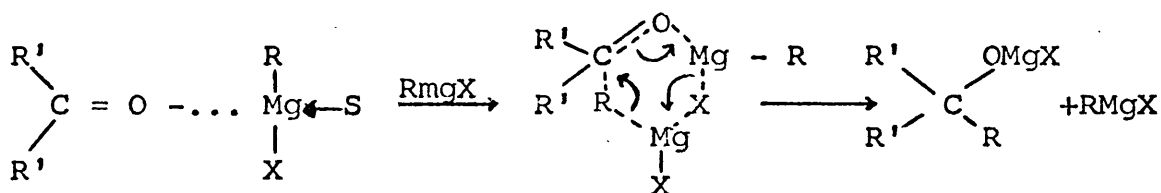
Fig. 1

(\*) Se define el grado de asociación como el cociente entre el peso molecular aparente del soluto, determinado experimentalmente, y el peso-fórmula de  $\text{RMgX}$ .

Las estructuras de este tipo han sido estudiadas por rayos X (7) estableciéndose que en los reactivos de Grignard las moléculas de disolvente (S) y los restos R y X están enlazados con el Mg de forma tetraédrica con algún grado de distorsión.

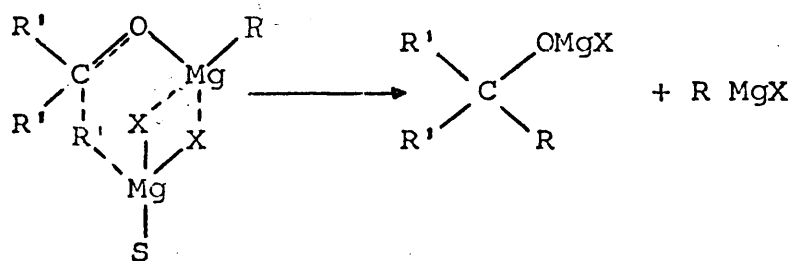
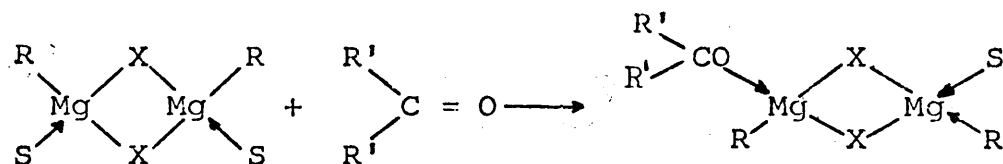
Una vez conocida la composición y estructura de los reactivos de Grignard vamos a pasar a comentar el mecanismo de la reacción de adición a compuestos carbonílicos. Son dos las teorías más generalizadas.

a) Ashby y col. (5) (6) proponen que la especie atacante es monómera, aunque dicha especie sea dímera en solución. Consideran que la reacción transcurre en dos etapas: en la primera, lenta, el compuesto carbonílico reemplaza a una molécula del disolvente formando un complejo, que es rápidamente atacado por una segunda molécula de reactivo de Grignard para dar el producto final. Un esquema de la reacción sería:

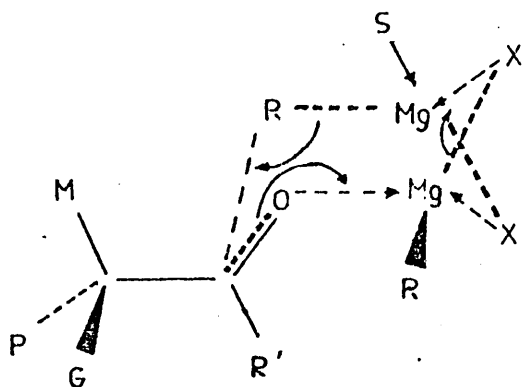


b) Hamelin y col. (8) postulan el ataque de una especie dímera ya sea del tipo I o II (figura 1). Con esta suposición, los autores justifican mecanísticamente, tanto el proceso principal de condensación, como las reacciones secundarias de reducción y enolización.

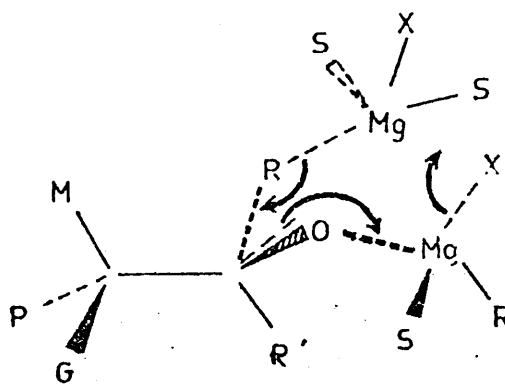
Por lo que respecta al mecanismo, Hamelin lo concibe en dos etapas: en la primera tiene lugar el desplazamiento de una molécula de disolvente por el compuesto carbonílico, mientras que en la segunda, el complejo así formado evoluciona al producto final. El esquema de la reacción sería:



Por otra parte, en nuestro equipo de trabajo, se ha admitido recientemente (9) la existencia de una dualidad mecanística, postulando la posibilidad de que el ataque por uno u otro tipo de especie reactiva esté ligado al mayor o menor grado de avance sobre la coordenada de reacción al alcanzarse el estado de transición. Se admiten así dos tipos extremos de estados de transición, los denominados "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico" por referencia al aspecto geométrico de los enlaces del carbono carbonílico que sufre el ataque del organometálico; dichos estados de transición corresponderían al ataque por parte de una entidad organometálica dímera o monómera, respectivamente, según se visualiza en la figura 2.



E.T. Trigonal



E.T. Tetraédrico

En el primer caso, la coordinación del oxígeno carbonílico con un átomo de magnesio, por desplazamiento de una molécula de disolvente, permite el ataque de la especie nucleófila R al carbono carbonílico. Admitiendo que el proceso de la reacción implica no sólo la formación del enlace C-R, la ruptura parcial del enlace C=O (pase a sencillo), y el afianzamiento del enlace O-Mg, sino además la ruptura del puente dihalogenado (procesos que ocurrirían simultáneamente, dada la rigidez del puente dihalogenado); el estado de transición habría de alcanzarse relativamente pronto a lo largo de la coordenada de reacción, lo que implica un grado pequeño de deformación de los ángulos de enlace, y una geometría del estado de transición relativamente próxima al estado inicial ("reactant-like"). De ahí la denominación de "tipo trigonal" (Figura 2A).

Por el contrario, en el caso de ataque de especies organometálicas monómeras, la ausencia del puente dihalogenado permite un mayor grado de coordinación del oxígeno y el magnesio, y en consecuencia, un mayor grado de ruptura del enlace C=O, y, una transferencia electrónica de la entidad nucleófila al carbono carbonílico más avanzada, al alcanzarse el estado de transición. La geometría de este sería entonces más parecida

a la del estado final ("product like"). De ahí la denominación de "tipo tetraédrico" (Figura 2B).

En los apartados siguientes, se aplica el método predictivo ya comentado en la sección II anterior, a cada uno de los tipos de estado de transición, referidos a las reacciones de adición del bromuro de o-tolilmagnesio y bromuro de mesitilmagnesio al 2-metilbutanal, con el fin de contrastar los resultados este-  
reóquímicos calculados, con uno u otro modelo, con los experimen-  
tales, en un intento de aportar información sobre la naturale-  
za de estas reacciones de Grignard y la operatividad de los con-  
ceptos existentes sobre las mismas.

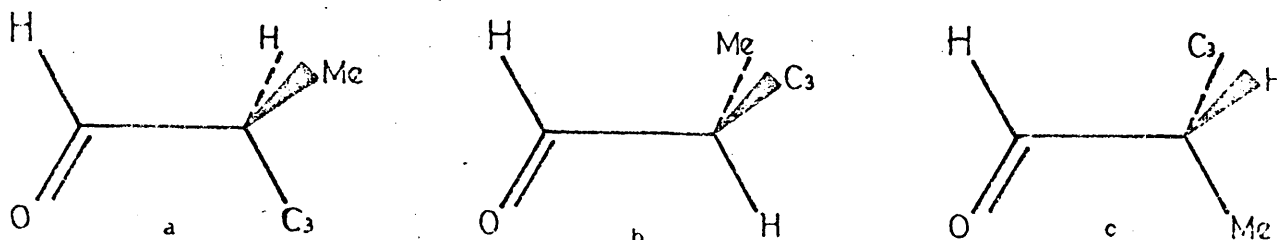
## 2.- PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LAS REACCIONES DE CONDENSACION DE 2-METILBUTANAL CON BROMURO DE o-TOLILMAGNESIO Y BROMURO DE MESITILMAGNESIO.

La sistemática que vamos a seguir es en todo análoga a la em-  
pleada para predecir la inducción asimétrica en las reacciones  
de reducción de cetonas estudiadas en la sección II de esta me-  
moria.

Con el fin de evitar repeticiones, estudiaremos conjuntamente  
las dos reacciones arriba señaladas.

### 2.1.- DEFINICION DE LOS ESTADOS DE TRANSICION

En la figura 3 hemos representado las conformaciones preferidas  
del compuesto carbonílico resultantes del giro alrededor del  
enlace  $C_1-C_2$



Las conformaciones preferidas por giro alrededor del enlace  $C_2-C_3$  se representan en la figura 4.

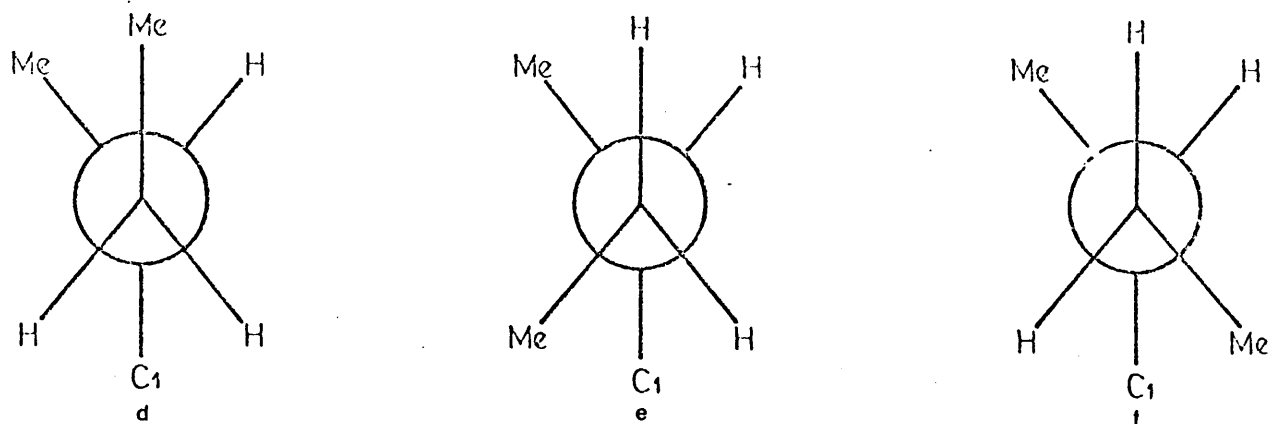


Fig. 4.

Combinando las conformaciones a, b, c con las d, e, f, se obtienen los nueve conformeros posibles que se representan en la figura 5. Simultáneamente se han representado los dos modos de ataque, que sobre cada uno de ellos puede efectuar el reactivo. Las letras E o T señalan la configuración (eritro o treo) del carbinol que resulta del ataque indicado.

## 2.2.- ANALISIS Y EVALUACION DE LAS INTERACCIONES DE TIPO ESTERICO PRESENTES EN CADA ESTADO DE TRANSICION.

De manera análoga al caso anteriormente estudiado de la reducción de cetonas con hidruro de litio y aluminio, estas interacciones pueden estar ya presentes en el estado inicial o ser de nueva formación.

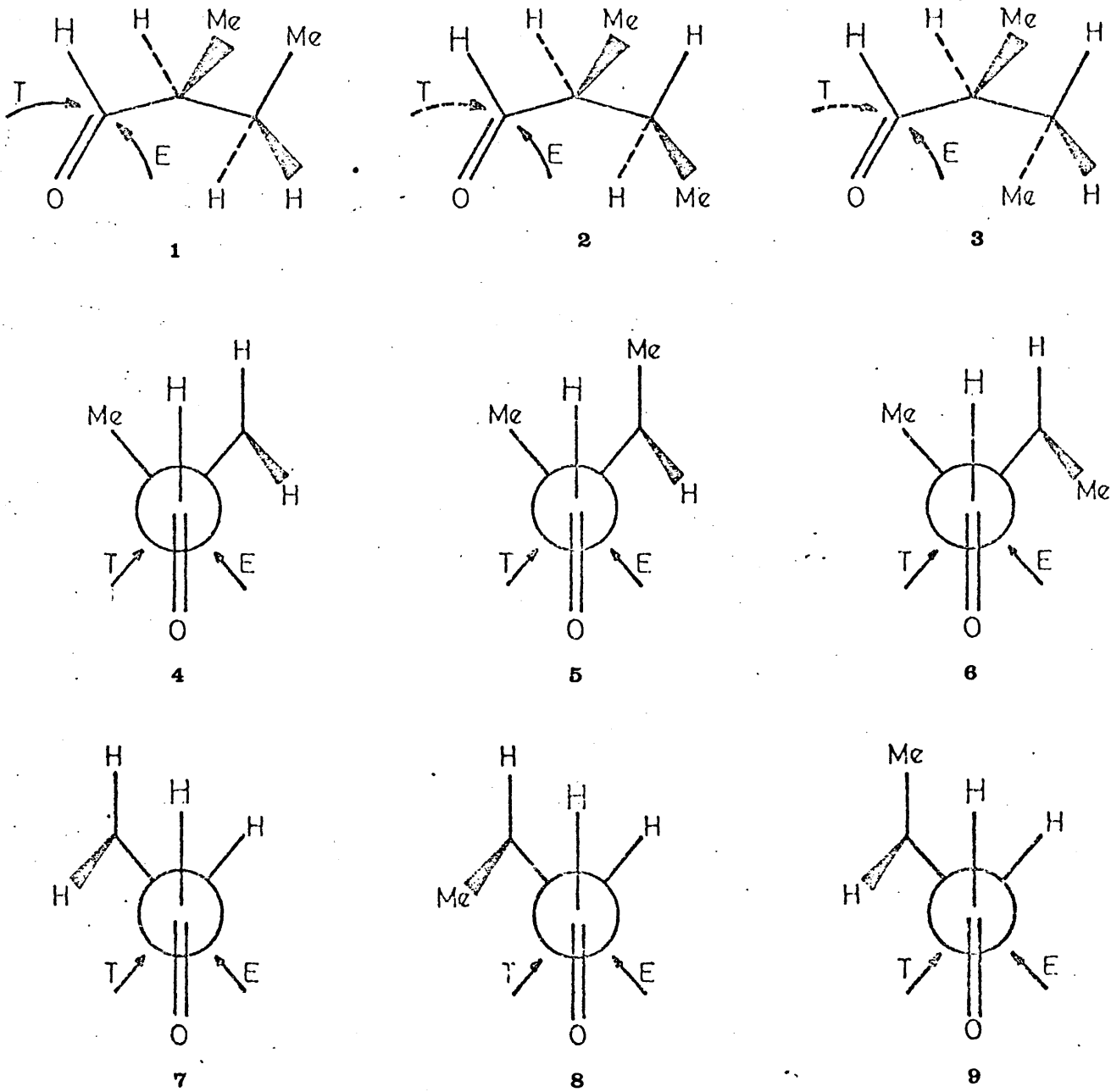


Fig. 5.

2.2.1.- Interacciones presentes en el compuesto carbonílico inicial que se conservan total o parcialmente en el estado de transición.

Estas interacciones pueden ser de dos tipos:

- a) Interacciones que se presentan tanto en el estado inicial como en el de estado final, y por tanto, también deben de estar presentes en el estado de transición.
- b) Interacciones debidas al eclipsamiento del grupo carbonílico.

Ambos tipos de interacciones son análogos a los que se presentan en los estados de transición de las reacciones de reducción de cetonas, estudiadas en la parte II de esta memoria y a ella nos remitimos para su definición y evaluación (sección 2 apartado 2-4-1). También es semejante el factor  $w$  por el que han de multiplicarse las interacciones comprendidas en el grupo  $b$ , que tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el estado inicial y el de transición.

2.2.2.- Interacciones de nueva formación.

2.2.2.1.- Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

Este tipo de interacciones tiene el mismo sentido físico que el estudiado en el apartado 2.4.2.1 de la segunda parte de esta memoria, para el caso de la reducción de cetonas con hidruro de litio y aluminio. Los valores estimados en este caso se han tomado análogos a los allí indicados (tabla V) así como el correspondiente factor  $z$ , que nos da cuenta del diferente grado de modificación del oxígeno carbonílico al pasar del estado inicial al de transición, según el tipo de estado de transición trigonal o tetraédrico que se considere.

2.2.2.2.- Interacciones debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante "Ar".

De acuerdo con los mecanismos formulados para este tipo de reacciones los requerimientos estéricos de la especie nucleófila atacante serán mayores en un estado de transición tipo tetraédrico que en uno de tipo trigonal en función del grado de aproximación de la entidad nucleófila en tránsito del metal al carbonilo implicado en cada modelo físico.

En el primero de los casos aquí estudiados, es decir cuando la entidad nucleófila es el grupo o-tolilo, hemos considerado, al igual que ya hicimos al tratar la reducción de la cetona, que dicho grupo o-tolilo puede adoptar una disposición tal, - que el grupo o-metilo quede "hacia afuera", es decir, lo más alejado posible de todo el resto alquilo unido al carbono carbonílico, con lo cual ese metilo no tendrá influencia sobre el resultado estereoquímico de la reacción. Las interacciones del grupo o-tolilo serán entonces análogas a las del fenilo. Los valores estimados para este tipo de interacciones, optimizados por nuestro equipo de trabajo por aplicación reiterada a diversos casos bibliográficos (9), junto con el valor de dichas interacciones en el estafo final se indican en la tabla I.

TABLA I

Valores estimados (Kcal/mol), para el contenido energético de las interacciones estéricas de la especie nucleófila atacante

Tipo de interacción	Estado de transición tipo trigonal	Estado de transición tipo tetraédrico	Estado final
"Ph"-H 1,3p	≥ 1,3	≥ 1,4	≥ 1,5
"Ph"-Me 1,3p	≥ 3,6	≥ 4,0	≥ 4,1

Como puede verse, para un estado de transición tipo tetraédrico, es decir, más parecido al producto final, los valores asignados a las interacciones ("Ph-H")<sub>1,3p</sub> están más próximos a los que tendrían en dicho producto, a diferencia de lo que sucede para un estado de transición tipo trigonal, cuyo grado de avance sobre la coordenada de reacción es menor, y por tanto se consideran valores más pequeños para dichas interacciones.

Cuando el radical arilo, es el grupo mesitilo, cabe esperar que el valor de las interacciones aumente mucho en comparación con el caso anterior, ya que ahora uno de los metilos en orto estará necesariamente próximo al resto alifático. En principio, parece lógico pensar que el valor de dichas interacciones, no sea uniforme sino que varíe de un estado de transición a otro, dependiendo estas variaciones de diversos factores, como la orientación del grupo mesitilo al atacar, el que exista sólo una interacción de tipo (Ar-X) o varias, etc. Ahora bien, al carecer de elementos de juicio para evaluar esta situación particular del grupo mesitilo en cada uno de los estados de transición, hemos optado por estimar un aumento global del valor de cada interacción (Ms-X) con respecto a los valores de las interacciones (Ph-X), y suponer ese aumento homogéneo para todos los estados de transición.

Este aumento global debe de ser de distinta cuantía según se considere un estado de transición tipo trigonal o tetraédrico, pues como ya hemos visto el valor de las interacciones en el primer caso es menor que en el segundo. De esta forma, si en un estado de transición tipo trigonal consideramos el valor de la interacción (Ms-H)<sub>1,3p</sub> como el valor de la (Ph-H)<sub>1,3p</sub> incrementado en una determinada cantidad a, en un estado de transición tipo tetraédrico, se considera como (Ph-H)<sub>1,3p</sub> + (a+b). Hay que llamar la atención sobre el hecho de que, para mantener aproximadamente la relación existente entre los valores de otras interacciones de este tipo para ambos estados de transición, se toma  $b \leq a$ .

Por otra parte también, debe ser distinto el aumento sobre los valores de las interacciones análogas del grupo fenilo, al pasar de una interacción de tipo  $(Ms-H)_{1,3p}$  a  $(Ms-Me)_{1,3p}$ , ya que el aumento de las interferencias estéricas será lógicamente mayor en este último caso. Para dar cuenta de esta observación, las interacciones  $(Ms-Me)_{1,3p}$  van aumentadas en una cantidad que es  $c$  veces la considerada en el caso de la interacción  $(Ms-H)_{1,3p}$  en los dos tipos de estado de transición. Para el factor  $c$  se ha considerado un amplio intervalo de valores, que por su extremo máximo se aproxima a la relación numérica existente entre los valores de las interacciones  $(Ph-Me)_{1,3p}$  y  $(Ph-H)_{1,3p}$ .

Todo lo anteriormente expuesto queda esquematizado en la tabla II, junto con los valores ensayados para los términos  $a$  y  $b$ , y el factor  $c$ .

TABLA II

Valores estimados para el contenido energético de las interacciones  $(Ms-X)_{1,3p}$

Tipo de interacción	Estado de transición tipo trigonal	Estado de transición tipo tetraédrico
$(Ms-H)_{1,3p}$	$(Ph-H)_{1,3p} + a$	$(Ph-H)_{1,3p} + a+b$
$(Ms-Me)_{1,3p}$	$(Ph-H)_{1,3p} + (c \cdot a)$	$(Ph-Me)_{1,3p} + c(a+b)$

Valores ensayados:  $0,2 \leq a \leq 0,6$  Kcal/mol;  $0,2 \leq b \leq 0,6$  Kcal/mol;  $1,5 \leq c \leq 2,5$ .

2.3.- EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS DISTINTOS ESTADOS DE TRANSICION EN LA REACCION DEL 2-METILBUTANAL CON BROMURO DE o-TOLILMAGNESIO,

En la tabla III se esquematizan todas las interacciones que

TABLA III

Condensación de aldehídos con reactivos de Grignard  
Interacciones globales para cada camino de reacción.

PROCESO	Interacciones preexistentes en el estado inicial				Interacciones de nueva formación			
	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	1,3 paralelas	De aproximación del reactivo	1,3 paralelas	respecto a susti- tuyentes del me- tilo unido a C-2	1,3 paralelas	respecto a susti- tuyentes del me- tilo unido a C-2	X 2 1,3 paralelas	respecto a susti- tuyentes del me- tilo unido a C-2
1 E (O-C3)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	0,85 ("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	0,85 ("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("H <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
1 T (O-C3)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	0,85 ("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	0,85 ("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("H <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
2 E (O-C3)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
2 T (O-C3)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
3 E (O-C3)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
3 T (O-C3)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
4 E (O-H)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
4 T (O-H)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
5 E (O-H)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
5 T (O-H)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
6 E (O-H)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
6 T (O-H)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
7 E (O-Me)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
7 T (O-Me)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
8 E (O-Me)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
8 T (O-Me)	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(Me <sup>1</sup> -H) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
9 E (O-Me)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3
9 T (O-Me)	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -Me) 1,3	(H-Me <sup>1</sup> ) 1,3	("Ar <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3	("O <sup>1</sup> -Me) 1,3	("O <sup>1</sup> -H) 1,3

inestabilizan de una manera diferencial los estados de transición de los distintos caminos de reacción considerados.

La energía libre de cada estado de transición tomando como nivel de referencia un estado de transición hipotético para el que todas las interacciones definidas fueran nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción.

Los resultados numéricos así como las correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C se resumen en la tabla IV, cuando se considera un estado de transición tipo trigonal, y en la tabla V cuando se considera un estado de transición tipo tetraédrico.

La aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado (ecuación 1, parte II) conduce a la predicción de un 47% de isómero eritro si se considera un estado de transición tipo trigonal y un 53% en el caso de un estado de un estado de transición tipo tetraédrico.

El valor obtenido experimentalmente (Parte V) es de un  $38 \pm 3\%$  de isómero eritro. Se aprecia, entonces, que los cálculos del resultado estereoquímico de la reacción se aproximan mejor al valor experimental cuando se realizan sobre un modelo de estado de transición tipo trigonal, de acuerdo con lo observado en otros casos análogos (9,10).

#### 2.4.- EVALUACION DE LA ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS DISTINTOS ESTADOS DE TRANSICION EN LA REACCION DEL 2-METILBUTANAL CON BROMURO DE MESITILMAGNESIO.

En la tabla III se esquematizan todas las interacciones que inestabilizan de manera diferencial los estados de transición de los distintos caminos de reacción considerados.

TABLA IV \*

Energías libres estimadas para los estados de transición correspondientes a la reacción de 2-metilbutanal con bromuro de o-tolilmagnesio y sus correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C para un estado de transición tipo trigonal.

Confórmero inicial	Procesos conducentes a eritro (i→E)			Procesos conducentes a treo (i→T)		
	$G_i^E^*$	$G_i^E^*/RT$	$10^3 \cdot e^{-G_i^E^*/RT}$	$G_i^T^*$	$G_i^T^*/RT$	$10^3 \cdot e^{-G_i^T^*/RT}$
1	2,3	3,77	2.305	3,53	5,78	318
2	2,76	4,53	1.078	6,20	10,17	3
3	4,13	6,77	117	3,12	5,11	603
4	2,98	4,89	752	2,98	4,89	752
5	3,80	6,28	183	3,80	6,28	183
6	2,21	3,62	2.678	4,43	7,27	71
7	3,53	5,78	318	2,30	3,77	2.305
8	5,83	9,55	7	2,39	3,91	2.004
9	3,53	5,78	318	2,30	3,77	2.305

TABLA V

Energías libres estimadas para los estados de transición correspondientes a la reacción de 2-metilbutanal con bromuro de o-tolil magnesio y sus correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C para un estado de transición tipo tetraédrico.

Confórmero inicial	Procesos conducentes a eritro (i→E)			Procesos conducentes a treo (i→T)		
	$G_i^E^*$	$G_i^E^*/RT$	$10^5 e^{-G_i^E^*/RT}$	$G_i^T^*$	$G_i^T^*/RT$	$10^5 e^{-G_i^T^*/RT}$
1	4,95	8,11	30	5,00	8,20	27
2	6,48	10,69	2	7,63	12,52	1
3	6,74	11,05	1	5,72	9,38	8
4	3,68	6,03	235	3,68	6,03	235
5	4,53	7,43	58	4,53	7,43	58
6	4,36	7,15	78	5,43	8,90	13
7	5,00	8,20	27	4,95	8,11	30
8	7,60	12,46	1	6,48	10,62	2
9	5,00	8,20	27	4,95	8,11	30

TABLA VI

Energías libres estimadas para los estados de transición correspondientes a la reacción del 2-metilbutanal con bromuro de mesitilmagnesio y sus correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C, para un estado de transición tipo trigonal.

Confórmero de partida	Procesos conducentes a eritro i → E			Procesos conducentes a treo i → T			
	a = 0,2	c = 1,5	a = 0,6	a = 0,2	c = 1,5	a = 0,6	c = 2,5
1	$G_1^E / RT$	$10^5 \cdot e^{-G_1^E / RT}$	$G_1^E / RT$	$G_1^T / RT$	$10^5 \cdot e^{-G_1^T / RT}$	$G_1^T / RT$	$10^5 \cdot e^{-G_1^T / RT}$
1	4,10	1627	4,75	6,44	158	7,75	43
2	4,65	782	5,51	10,98	2	12,62	1
3	7,26	71	9,23	5,77	318	7,08	86
4	5,21	546	5,87	5,21	546	5,87	287
5	6,56	143	7,21	6,56	143	7,21	74
6	3,95	1925	4,61	7,75	43	9,72	6
7	6,44	158	7,75	4,10	1.657	4,75	861
8	10,38	3	12,02	4,25	1.426	4,90	744
9	6,44	158	7,75	4,10	1.657	4,75	861

TABLA VII

Energías libres estimadas para los estados de transición correspondientes a la reacción de 2-metilbutanal con bromuro de mesitil magnesio y sus correspondientes funciones exponenciales calculadas a 35°C, para un estado de transición tipo tetraédrico

Conformero de partida	Procesos conducentes a eritro (i→E)			Procesos conducentes a treo (i→T)		
	$G_i^E / RT$	$10^5 - G_i^E / RT$	$G_i^E / RT$	$G_i^T / RT$	$10^5 - G_i^T / RT$	$G_i^T / RT$
	a=0,2; b=0,2; c=1,5      a=0,6; b=0,4; c=2,5      a=0,2; b=0,2; c=1,5      a=0,6; b=0,4; c=2,5					
i	$G_i^E / RT$	$10^5 - G_i^E / RT$	$G_i^E / RT$	$G_i^T / RT$	$10^5 - G_i^T / RT$	$G_i^T / RT$
1	8,77	15	9,75	9,51	7	11,48
2	11,28	1	12,26	14,15	0,1	18,25
3	12,03	0,6	15,15	10,69	3	12,66
4	6,69	123	7,67	6,69	123	7,67
5	8,08	30	9,07	8,08	30	9,07
6	7,80	41	8,79	9,89	5	13,00
7	9,51	7	11,48	8,77	16	9,75
8	14,1	0,1	18,20	11,93	0,7	12,26
9	9,51	7	11,48	8,77	16	9,75

Como en el caso anterior, la energía libre de cada estado de transición tomando como nivel de referencia un estado de transición hipotético para el que todas las interacciones definidas fueran nulas, vendrá dada por la suma de las correspondientes energías de interacción.

En la tabla VI quedan esquematizados los resultados obtenidos para un estado de transición tipo trigonal, cuando se consideran los distintos valores asignados a las energías de interacción ("Ms"-X)<sub>1,3p</sub> que resultan de la combinación extrema de los factores a y c cuyo significado se ha visto en el apartado anterior.

Por aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado (ecuación 1, parte II) se obtiene en ambos casos un porcentaje del 47% en isómero eritro.

La tabla VII es análoga a la anterior pero cuando se considera un estado de transición tipo tetraédrico. La aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado conduce, en este caso, a la predicción de un 53% de isómero eritro para los dos valores extremos de energías de interacción ("Ms"-X)<sub>1,3p</sub> ensayados.

El resultado experimental (Parte V) obtenido corresponde a la formación de un 49±3% de isómero eritro. Parece, en principio, que el cálculo teórico del resultado estereoquímico de la reacción se aproxima más al valor experimental cuando se utiliza como modelo físico un estado de transición tipo trigonal. Esto concuerda con el resultado obtenido en el análisis de la reacción del 2-metilbutanal con bromuro de o-tolílmagnesio y con otros casos análogos (9,10).

No se olvide, sin embargo, que los porcentajes teóricos de isó-  
mero eritro son muy parecidos para ambos modelos geométricos,  
lo que obliga a proceder con la máxima cautela a la hora de dedu-  
cir conclusiones.

BIBLIOGRAFIA

- (1) KHARASCH, M.S. and REINMUTH, O.- "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances". E. Prentice Hall. New York (1954).
- (2) JOLIBOIS, Compt. rend., 155, 213-5 (1912)
- (3) SCHLENK, W. and SCHLENK, W.Jr., Ber. 62B, 920 (1929)
- (4) a) DESSY, D.E. and WOTTIZ, H., J.Am.Chem.Soc. 79, 3476 (1957)  
b) DESSY, D.E. et al., J.Org.Chem. 24, 1685 (1959)  
c) DESSY, D.E., J. Org.Chem. 25, 2260 (1960)
- (5) a) ASHBY, E.C. and SMITYH, M.B., J.Am.Chem.Soc., 86, 4363 (1964)  
b) ASHBY, E.C. and BECKER, W.E., J.Am.Chem.Soc., 85, 118 (1963)
- (6) ASHBY, E.C., Bull. Soc. Chem. Fr., 2133 (1972)
- (7) a) STUCK, G. and RUNDLE, R.E., J.Am.Chem.Soc., 86, 4825 (1964)  
b) GUGGEMBERGER, L.J. and RUNDLE, R.E., J.Am.Chem.Soc., 86, 5344 (1964)
- (8) a) HAMELIN, R., Bull. Soc.Chem.France., 915 (1961)  
b) HAMELIN, R. and HAYES, S. C.R. Acad.Sci., 252, 1616 (1961)  
c) HAMELIN, R., Bull. Soc.Chem.Fr., 1411 (1963)
- (9) . ALVAREZ IBARRA, C. BLANCH, A.I. FERNANDEZ GONZALEZ, F. GARCIA MARTINEZ, A. PEREZ OSSORIO, R. PLUMET J. y QUIROGA, M.L. Real Academia de Ciencias, "Homenaje al Prof. D. Manuel Lora-Tamayo" Madrid, 1975, pag. 233.

(10) a) GARCIA MARTINEZ, A. PEREZ OSSORIO R. y PLUMET, J.

En prensa.

b) ALVAREZ IBARRA, C. FERNANDEZ GONZALEZ, F. y PEREZ  
OSSORIO, R. En prensa.

PARTE IV

ANALISIS CONFORMACIONAL Y ASIGNACION DE CONFIGURACIONES, A  
LAS PAREJAS DE DIASTEREOMEROS DE 1-ARIL-2-METIL-1-BUTANOL.

## 1.- INTRODUCCION

El problema de la asignación de configuraciones a compuestos acíclicos diastereómeros se ha abordado por varios métodos. En el caso de alcoholes acíclicos diastereómeros, que es el que aquí nos ocupa, uno de los métodos consiste en el estudio de las diferencias entre los espectros I.R. de los carbinoles, diferencias debidas a distintos grados de asociación intramolecular en los conformeros más significativos de los mismos. También se ha utilizado la deshidratación selectiva de estos carbinoles, mediante reacciones estereoespecíficas, seguida del análisis de las olefinas obtenidas en cada caso. (1).

Otro método, también clásico, en la asignación de configuraciones es el de cromatografía gas-líquido(2). Este método, que es excelente para la valoración de mezclas de productos, no siempre da buenos resultados para la asignación de configuraciones toda vez que, al basarse ésta en los diferentes tiempos de retención de los alcoholes en columnas de tipo polar, el decidir cual de los dos isómeros será el más retenido requiere un estudio conformacional de cada uno, y una comparación de los entornos del grupo hidróxilo para ver en qué conformeros dicho grupo está más bloqueado y por tanto, se asocia menos a la fase estacionaria y se eluye antes. En muy pocos casos (3) el problema se ha resuelto sin ambigüedades. En otros, de diferencia más sutiles entre los isómeros, la asignación no ha sido todo lo segura que debiera, e incluso, a posteriori, se ha demostrado la opuesta, caso de la asignación efectuada por Jacques y col. (4) a carbinoles acíclicos diastereómeros del tipo  $\text{Ph-CHOH-CR}_2\text{-CHMG}$  con  $\text{R} = \text{H}$  ó  $\text{Me}$ .

En los últimos años han sido los métodos basados en el estudio de los espectros de RMN los más ampliamente utilizados -

ya que en este tipo de espectros es donde se aprecian las máximas diferencias entre ambos diastereómeros.

Exponemos a continuación los fundamentos del método.

## 2.- PARAMETROS DE RMN EMPLEADOS EN LA ASIGNACION DE CONFIGURACIONES A CARBINOLES DIASTEREOMEROS.

Los dos parámetros básicos de los espectros de RMN, desplazamiento químico y constante de acoplamiento, suministran ayuda fundamental a la resolución de problemas de asignación configuracional. Ciñéndonos exclusivamente a la serie acíclica vamos a pasar revista al tipo de información que, en relación con el problema suministran ambos parámetros.

### 2.1.- DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS.

La diferencia de desplazamientos químicos provocada por apantallamiento de diferentes grupos sobre protones que en los conformeros significativos de cada isómero se encuentra en posición relativa diferente respecto del grupo apantallante, se ha empleado en ciertos casos. Para ello se ha recurrido a la aplicación de ábacos que dan los valores de desplazamiento químico en función de ciertas variables que dependen de la distancia entre el protón considerado y el grupo apantallante (5). Para que la asignación tenga un buen margen de seguridad es necesario, al menos, que los signos del apantallamiento provocado por el grupo en cuestión sean opuestos. Es decir, que en uno de los isómeros haya desplazamiento a altas frecuencias, y en el otro a bajas. Así, este método se ha podido utilizar para efectuar la asignación de configuraciones en el caso de los isómeros del 1-o-tolil-2-metil-3-fenil-1-propanol (6) y del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (7).

## 2.2.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO

Se ha aplicado al problema, el estudio de las constantes de acoplamiento tanto vecinales como geminales. Nosotros vamos a ceñirnos aquí al estudio de  $J_{vec}$ . al ser la única presente en nuestro caso.

Una de las mayores aportaciones para la elucidación estructural a partir de estudio de las  $J_{vec}$ . es la relación de Karplus. Este autor (8), basándose en cálculos de EV que estaban razonablemente de acuerdo con cálculos hechos por aproximaciones de OM, predijo una relación aproximada entre el ángulo diedro y la constante de acoplamiento vecinal  $J_{H-C-C-H}$  expresada generalmente de la forma siguiente:

$$J = J^0 \cos^2 \Phi - c \quad (0 \leq \Phi \leq 90^\circ) \quad (1)$$

$$J = J^{180} \cos^2 \Phi - c \quad (90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ) \quad (2)$$

Siendo  $J^0$ ,  $J^{180}$  y  $C$  constantes específicas para cada molécula, ya que otros factores distintos del ángulo diedro afectan al valor de  $J_{vec}$ . (9). Entre estos factores merece la pena considerar a) la electronegatividad de los sustituyentes unidos al fragmento CH-CH en estudio y b) la orientación de los sustituyentes.

La influencia de la electronegatividad de los sustituyentes sobre el valor de la constante de acoplamiento ha sido expresada mediante la ecuación

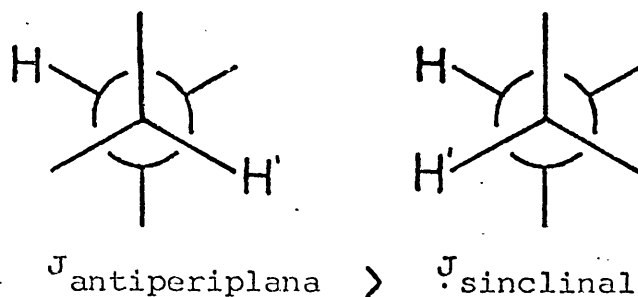
$$J = A - BE \quad (3)$$

donde A y B son constantes del orden de 9,5 y 0,8 Hz respectivamente y E es la electronegatividad de Huggins. Sin embargo A y B no se mantienen, de hecho, como constantes y lo único que experimentalmente (10) se demuestra con claridad es que el valor de J siempre decrece con la electronegatividad de -

los sustituyentes. Por otra parte, el hecho de que el efecto de la electronegatividad en etanos 1,2 disustituídos y otros compuestos no sea estrictamente aditivo lleva a la conclusión de que, no solamente influye la electronegatividad del sustituyente, sino también su orientación (11). En todos caso, la influencia de los sustituyentes es máxima (dando un valor mínimo de  $J_{vec}$ ) si el sustituyente está en posición antiperiplana respecto a uno de los hidrógenos acoplados (12).

Resumiendo todo lo dicho tenemos que para cualquier sistema del tipo H-C-C-H

a)



b) Si se tiene un sustituyente electronegativo las constantes de acoplamiento decrecen al aumentar la electronegatividad del sustituyente.

c) En los sistemas indicados en la figura:

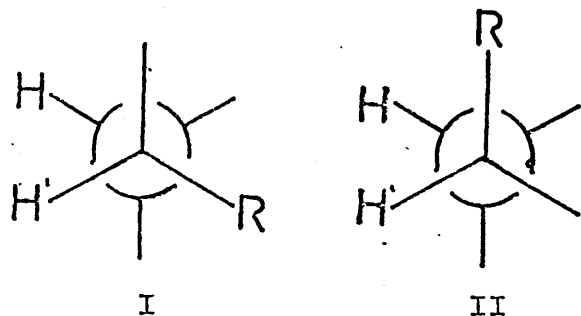


Fig. 1

ocurre siempre que si R es un sustituyente electronegativo  $J_{\text{sinclinal}_I} < J_{\text{sinclinal}_{II}}$ .

### 3.- ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS POR RMN

#### 3.1.- FUNDAMENTO.

La asignación de configuraciones relativas a carbinoles diastereómeros empleando la espectroscopía de RMN ha sido objeto de considerable atención en varios casos anteriores (13), habiendo quedado bien tipificado el método de trabajo.

El fundamento físico del método consiste en que, al ser el fenómeno de resonancia magnética nuclear suficientemente lento, en comparación con los movimientos de intercambio conformacional, en las condiciones ordinarias de registro del espectro, la constante de acoplamiento experimental que se observa,  $J^{\text{obs}}$ , resulta ser la media ponderada de las constantes de acoplamiento propias de cada conformero,  $J_i^0$  es decir:

$$J^{\text{obs}} = \sum N_i J_i \quad (4)$$

siendo  $N_i$  la fracción molar o población de cada conformero.

Cualitativamente, el método implica la realización previa del análisis conformacional de los carbinoles diastereómeros; a continuación la estimación de las poblaciones relativas de conformeros con hidrógenos en posiciones antiperiplanas y sinclinales. Por último, la aplicación de las premisas expuestas antes lleva a la conclusión de que el diastereómero con mayor proporción de formas conformacionales con hidrógenos antiperiplanos poseerá la mayor constante de acoplamiento.

El método de asignación semicuantitativa y los tanteos realizados en este sentido serán objeto de posterior comentario.

### 3.2.- ANALISIS CONFORMACIONAL DE 1-ARIL-2-METIL-1-BUTANOL.

La realización del análisis conformacional de este tipo de compuestos, requiere en primer lugar elegir las conformaciones significativas para cada diastereómero. A continuación se contabilizan las interacciones presentes en cada cónformero y finalmente, mediante el adecuado método de cálculo, se llega a la correspondiente distribución de poblaciones.

#### 3.2.1.- Elección de las conformaciones a considerar para cada diastereómero.

Como es habitual, entre todas las conformaciones posibles, se consideran tan sólo las alternadas o próximas a alternadas. Como se discute en otro lugar (13b) y a efecto de contabilización de energías de interacción, los grupos que no posean simetría esférica (que presentan los halógenos) o "cuasi" esférica (que tienen los grupos  $CR_3$ ) han de situarse en función de sus posibilidades de rotación interna (caso del grupo etilo), por lo que, en total, deben contabilizarse como significativos las conformaciones engendradas por giro en torno al enlace  $C_1-C_2$  (fig. 1) y  $C_2-C_3$ , estas últimas engendradas por

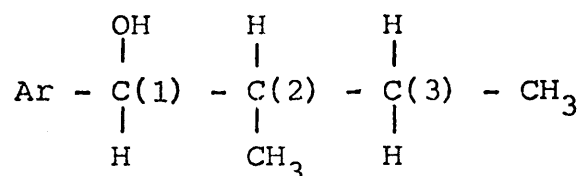


Fig. 1

las posibilidades de rotación interna del grupo etilo. Como por cada posibilidad de giro alrededor de  $C_1-C_2$  aparecen tres posibles conformaciones, por cada diastereómero será preciso la consideración de nueve conformeros. Estos quedan indicados, respectivamente para los carbinos eritro y treo, en la figuras 2 y 3.

### 3.2.2.- Contabilización de las interacciones presentes en cada conformero.

Se consideran tan sólo, como es habitual en casos similares a éste, interacciones de tipo estérico. Estas interacciones pueden ser de dos tipos: interacciones 1-2 sesgadas e interacciones 1-3 paralelas. Ahora bien según se indica en (13b), - las interacciones 1,2 sesgadas con grupos alquilo pueden ser reducidas a interacciones 1,3 paralelas, que en realidad constituyen la explicitación de las primeras, en función de la disposición conformacional de dicho grupo alquilo. Así, en el caso más sencillo, el de los isómeros del 1-fenil-2-metil-1-butanol, que tomaremos como base de referencia para el estudio de las otras dos parejas de carbinos objeto de nuestro trabajo, basta considerar el conjunto de todas las interacciones 1,3 paralelas que se aprecian en cada conformero.

La evaluación de las interacciones 1,3 paralelas fué realizada por Fernández González y Pérez Ossorio (13b) por identificación o comparación con datos existentes para un modelo razonablemente parecido. Este modelo es el de conformación silla en derivados ciclohexánicos, toda vez que las interacciones estéricas 1,3 sin-axiales en estos sistemas, son comparables a las interacciones estéricas 1,3 paralelas en compuestos de cadena abierta y conformación alternada. Las energías de interacción así evaluadas y que deben ser consideradas en

# ERITRO

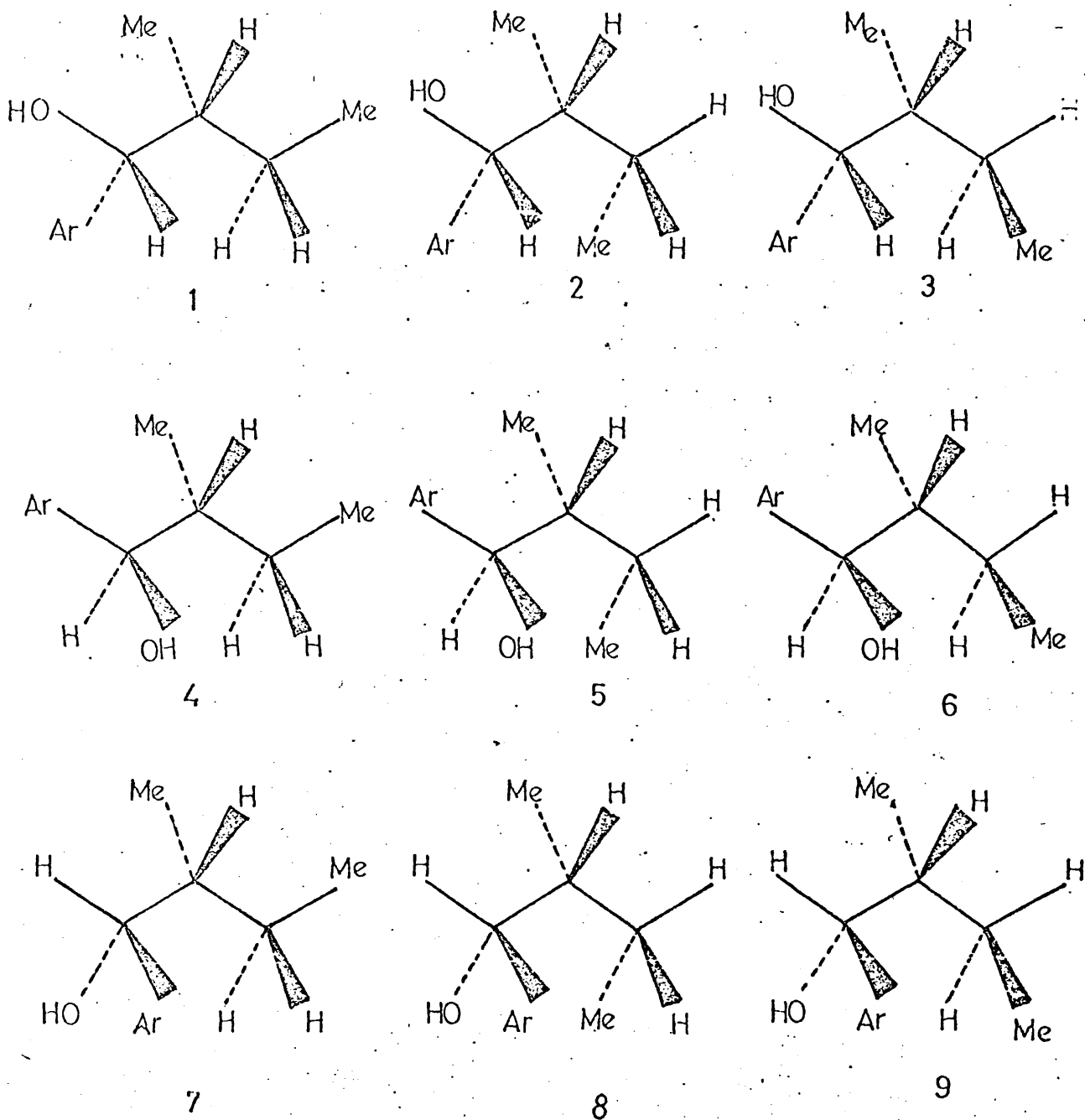


FIG.2.

TRE O

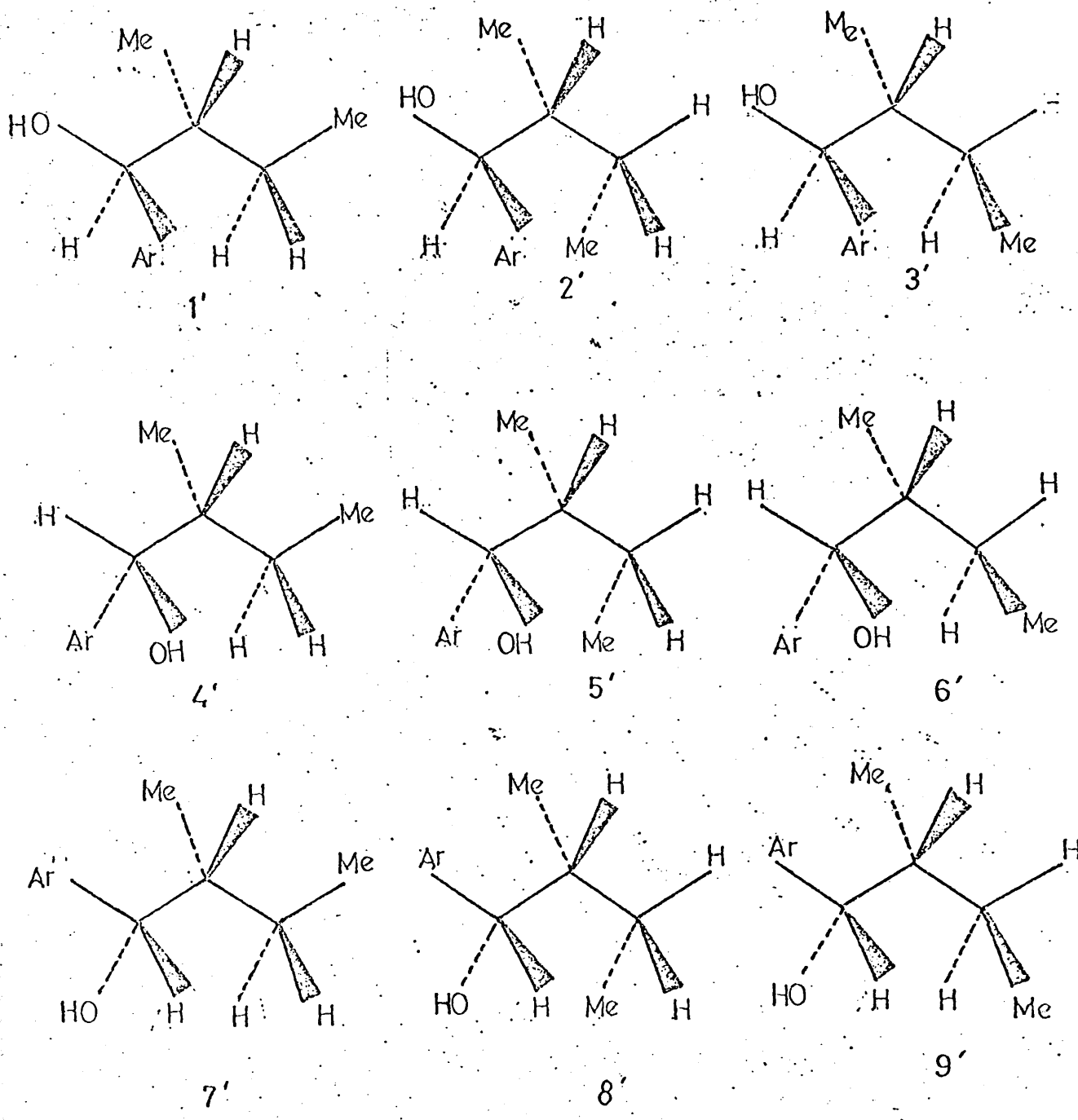


FIG.3

los carbinoles aquí estudiados se dan en la tabla I. Los valores numéricos se han tomado directamente de (13b). Como puede

TABLA I

Valores de energías de interacción 1,3-paralelas en Kcal/mol.

Tipo de interacción	Valores estimados (Kcal/mol)
(OH-H)	0,30 ± 0,05
(Me-H)	0,85 ± 0,05
(Ph-H)	1,50 ± 0,05
(Me-OH)	2,0 ± 0,1
(Me-Ph)	4,1

apreciarse, sólo se dispone de valores de interacción estéricas para aquellos casos en que el grupo arilo es un grupo fenilo. No se han encontrado en la bibliografía datos numéricos relativos a interacciones de los grupos o-tolilo ni mesitilo. El problema se ha abordado entonces sobre la base de calcular, las distribuciones conformacionales de ambos diastereómeros del 1-fenil-2-metil-1-butanol, y estimar, posteriormente, de un modo cualitativo, la influencia que sobre dicha distribución ejercería la sustitución del grupo fenilo por un grupo o-tolilo o mesitilo, en función de las nuevas interacciones estéricas ejercidas por los grupos o-metilo extra.

Método de cálculo.

Para un equilibrio entre dos conformeros cualesquiera  $i=j$ , las relaciones existentes entre  $K_{ij}$ , constante de equilibrio entre ambos conformeros,  $N_i$  y  $N_j$ , sus poblaciones expresada en

términos de fracciones molares y  $G_i$  y  $G_j$ , energías libres conformacionales de los conformeros correspondientes, vienen expresadas por la ecuación

$$K_{j/i} = \frac{N_j}{N_i} = e^{-\Delta G/RT} \quad (5)$$

Ahora bien, puesto que la suma de todas las fracciones molares es la unidad

$$\sum N_i = 1$$

la manera más sencilla de calcular cada población, supuesto la previa estimación de todas las energías libres conformacionales es haciendo uso de la ecuación (6)

$$N_i = \frac{e^{-G_i/RT}}{\sum_{i=1}^n e^{-G_i/RT}} \quad (6)$$

La energía libre conformacional de cada conformero se ha obtenido por suma de la energía de interacción presentes en ellos. Una discusión sobre la aditividad de las energías de interacción se realiza en (13b).

### 3.2.3.- Análisis conformacional de eritro y treo-1-fenil-2-metil-1-butanol.

En la tabla II y III se recogen las interacciones estéricas presentes en los conformeros de los isómeros eritro y treo de

TABLA II

Análisis conformacional de eritro-1-fenil-2-metil-1-butanol

Conformero	Interacciones	$G_1$ (Kcal/mol)	$10^3 \cdot e^{-G_i/RT}$	Ni
1	(OH-H) (Ph-H) (Ph-H) (Me-H)	4,15	0,88	0,03
2	(OH-H) (Ph-H) (Ph-Me) (Me-H)	$\geq 6,75$	$\leq 0,01$	--
3	(OH-H) (Ph-H) (Ph-H) (Me-H)	4,15	0,88	0,03
4	(OH-H) (Ph-H) (Me-H)	2,65	11,22	0,43
5	(OH-H) (Ph-H) (Me-H) (Me-H)	3,50	2,81	0,11
6	(OH-Me) (Ph-H)	3,50	2,81	0,11
7	(OH-H) (OH-H) (Ph-H) (Me-H)	2,95	6,74	0,26
8	(OH-H) (OH-Me) (Ph-H) (Me-H)	4,65	0,38	0,01
9	(OH-H) (OH-H) (Ph-Me)	$\geq 4,70$	$\leq 0,34$	$\leq 0,01$

TABLA III

Análisis conformacional de treo-1-fenil-2-metil-1-butanol.

Conformero	Interacciones 1, 3-paralelas	$G_i$ (Kcal/mol)	$10^3 \cdot e^{-G_i/RT}$	Ni
1'	(OH-H) (Ph-H) (Me-H)	2,65	11,22	0,38
2'	(OH-H) (Ph-H) (Me-H) (Me-H)	3,50	2,81	0,09
3'	(OH-H) (Ph-Me)	$\geq 4,40$	$\leq 0,58$	$\leq 0,02$
4'	(OH-H) (Ph-H) (Ph-H) (Me-H)	4,15	0,88	0,03
5'	(OH-H) (Ph-H) (Ph-Me) (Me-H)	$\geq 6,75$	$\leq 0,01$	--
6'	(OH-Me) (Ph-H) (Ph-H)	5,0	0,21	0,01
7'	(OH-H) (OH-H) (Ph-H) (Me-H)	2,95	6,74	0,23
8'	(OH-H) (OH-Me) (Ph-H) (Me-H)	4,65	0,38	0,01
9'	(OH-H) (OH-H) (Ph-H) (Me-H)	2,95	6,74	0,23

1-fenil-2-metil-1-butanol, así como, tras introducir los valores correspondientes de la Tabla I las energías libres conformacionales estimadas y, finalmente, los valores de las poblaciones conformacionales que se obtienen aplicando la ecuación (6).

El conjunto de los nueve conformeros puede agruparse, teniendo en cuenta los factores que principalmente influyen en el valor de la constante de acoplamiento geminal según se ha discutido, en tres tipos de conformaciones con relación al enlace C(1)-C(2), cuyas poblaciones respectivas se indican en la figura 4.

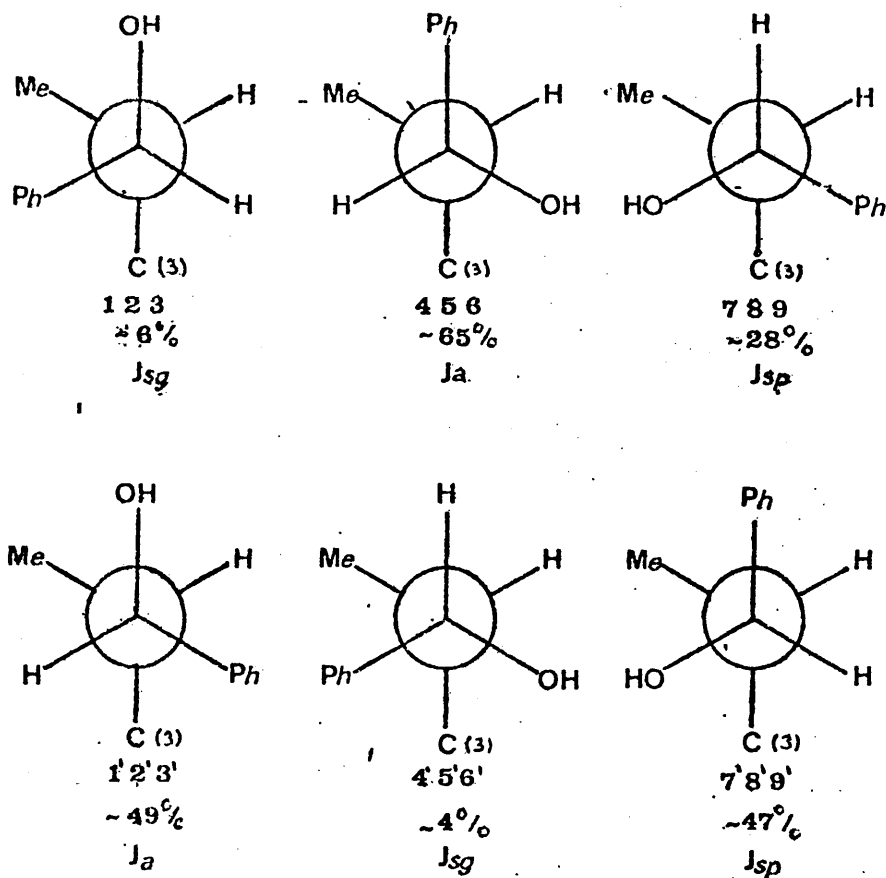


Fig. 4.

Los tipos de constantes de acoplamiento se han designado mediante los subíndices a (antiperiplana), sg (sinclinal grande) y sp (sinclinal pequeña).

3.2.4.- Análisis conformacional cualitativo de los 1-o-tolil y 1-mesitil-2-metil-1-butanoles.

Acabamos de calcular la distribución de poblaciones conformacionales en los 1-fenil-2-metil-1-butanoles. Al reemplazar el grupo fenilo por un o-tolilo o un mesitilo, aparecen nuevas interacciones estéricas debidas a los nuevos grupos metilo en posición orto, cuya consideración nos permitirá, siquie<sup>ra</sup> sea de una manera cualitativa, estimar la distribución de poblaciones conformacionales en los nuevos casos.

Para simplificar el problema, nos limitaremos a considerar aquellos tipos de conformeros que presentan una población significativa en los fenil-carbinoles correspondientes, es decir, los conformeros 4, 5, 6 y 7 en el isómero eritro y los 1', 2', 7' y 9' en el isómero treo. Esta simplificación es fácilmente justificable pues:

- a) Los conformeros "despreciados" representan una población que no llega al  $\sim 8\%$  del total en ningún isómero del fenil-carbinol.
- b) Debemos de tener en cuenta que en los o-tolilcarbinoles y mesitilcarbinoles, las interacciones debidas al grupo arilo aumentan, de una manera global, respecto a las interacciones del grupo fenilo. Ahora bien, los conformeros "seleccionados" se caracterizan porque solo presentan una interacción  $(Ar-H)_{1,3p}$  significativa, mientras que los despreciados presentan una o dos. Quiere ésto decir que, aunque varíe el contenido energético absoluto, la población relativa de los conformeros "poco poblados" respecto a los "altamente poblados" no variará e en todo caso disminuirá todavía más.

c) La única posibilidad de que ésto no sucediera así será en el caso de que apareciesen interacciones nuevas fuertes en todos los conformeros "seleccionados", debidas a los grupo metilo extra, (y que simultaneamente no apareciesen en algunos de los despreciados). Como la primera condición según luego veremos, no se da, el método queda así justificado.

Por tanto realizaremos el análisis conformacional cualitativo considerado, en principio, como significativamente poblados, aquellos conformeros que ya estaban cuando el grupo arilo era un fenilo.

El problema de considerar las nuevas interacciones debidas a los grupos orto-metilo extra se complica por la necesidad de considera la geometría óptima de orientación del grupo arilo, es decir, lo que atañe al análisis conformacional alrededor del enlace C(1)-Arilo. Afortunadamente, existe suficiente evidencia (14) de que en los 1-arilcarbinoles se da una asociación por enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidróxilo y el sextete aromático, lo que exige, para que dicha asociación alcance su valor máximo una geometría del tipo de la indicada en la Figura 5.

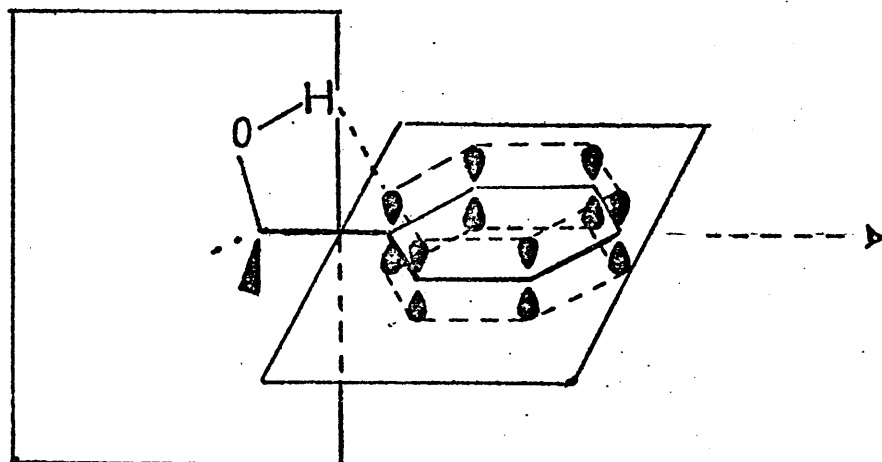


Fig. 5.

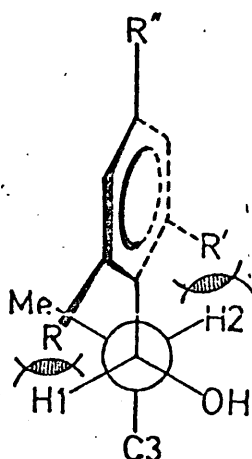
Hemos aceptado, en principio esta geometría para la orientación del grupo arilo, sobre la base de que aquellos conformeros que puedan mantenerla, ganarán de la estabilización producida por la asociación  $\text{OH}\cdots\text{R}$  mientras que aquellos en los que esta geometría originarse fuertes interacciones estéricas, perderían, si tratasen de aliviar éstas, la estabilización de la asociación intramolecular. El balance global sería, en cualquier caso, favorable a los primeros.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que en el caso de los o-tolilcarbinoles, aún admitiendo el tipo de geometría que se indica en la figura 5 para el anillo aromático, caben dos orientaciones distintas del mismo, según en qué costado situemos al grupo o-metilo. Esto nos ha llevado a considerar ambas posibilidades, para cada uno de los conformeros significativos antes admitidos, y que se indican con las notaciones [a] , [b] , [c] y [d] para el isómero eritro (Figura 5) y [a'] , [b'] , [c'] y [d'] (Figura 7), para el isómero treo.

En estas figuras se indican, además, las nuevas interacciones estéricas debidas a los grupos metilos "extra" en cada una de las posibilidades, así como la evaluación de su importancia energética relativa, en términos puramente cualitativos (p = pequeña, m = media; gg = muy grande). Esta evaluación se ha realizado tras un examen cuidadoso de un modelo Dreiding de cada conformero, tomando en consideración el tamaño de los átomos o grupos interaccionantes, la distancia a que quedarían admitiendo la geometría convencional al uso para el análisis conformacional, con las precisiones antes aludidas, y la posibilidad de que distorsiones pequeñas respecto a los ángulos diedro "ideales", por giro alrededor del enlace C(1)-C(2) y/o del enlace C(1)-Ar (que no afectarían sensiblemente a la estabilidad de la asociación  $\text{OH}\cdots\text{R}$ ), permitiesen considerablemente las interacciones estéricas nuevas.

DIASTEREOMERO ERITRO

Conformeros 4, 5, 6.

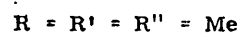
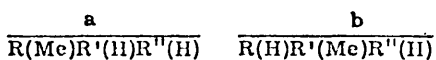


Compuesto

o-Tolil-sec-butil-carbinol

Mesitil-sec-butil-carbinol

Tipo de orientación del grupo arilo



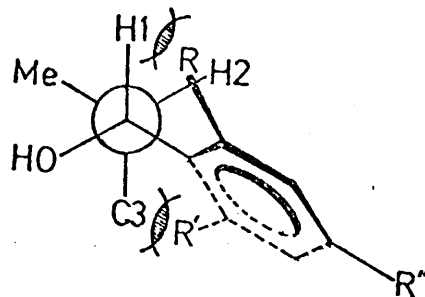
Interacciones "extra" (nuevas)



Evaluación selectiva.



Conformero 7.

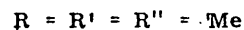
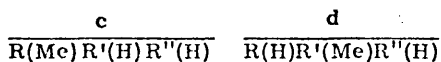


Compuesto

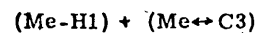
o-Tolil-sec-butilcarbinol

Mesitil-sec-butil-carbinol

Tipo de orientación del grupo arilo



Interacciones "extra" (nuevas)

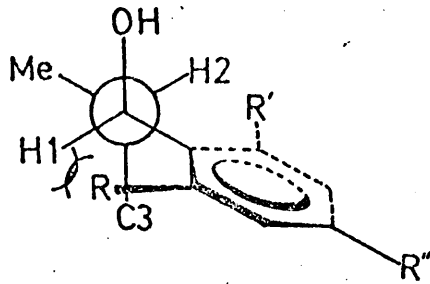


Evaluación selectiva



Figura 6.

DIASTEREOMERO TREO



Conformeros 1' y 2'

Compuesto

o-Tolil-sec-butil-carbinol

Mesitil-sec-butil-carbinol.

Grupo de orientación del grupo arilo

a'  $\frac{R(Me)R'(H) R''(H)}{R(H) R'(Me) R''(H)}$

R = R' = R'' = Me

Interacciones "extra" (nuevas)

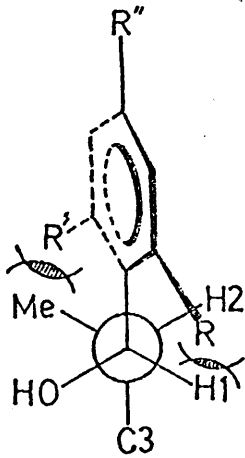
(o-Me ↔ H1) (o-Me ↔ H2)

(o-Me ↔ H1) + (o-Me ↔ H2)

Evaluación selectiva

p m ip + m

Conformeros 7' y 9'



Compuesto

o-Tolil-sec-butil-carbinol

Mesitil-sec-butil-carbinol

Tipo de orientación del grupo arilo

c'  $\frac{R(Me) R'(H) R''(H)}{R(H) R'(Me) R''(H)}$

R = R' = R'' = Me

Interacciones "extra" (nuevas)

(o-Me ↔ H1) (o-Me ↔ Me)

(o-Me ↔ H1) + (o-Me ↔ Me)

Evaluación selectiva.

p gg p + gg

Figura 7.

Esta evaluación, pese a la falta de precisión cuantitativa, marca unas diferencias lo suficientemente nítidas, como para poder sacar conclusiones de suficiente fiabilidad respecto a las distribuciones conformacionales de estos carbinoles, conclusiones que, como luego veremos, concuerdan razonablemente con los resultados experimentales.

Así, para el caso de ambos isómeros de 1-o-tolil-2-metil-1-butanol, para todos los conformeros significativos, hay al menos una orientación favorable del grupo o-tolilo ( $[a]$ ,  $[c]$ ,  $[a']$ ,  $[c']$  figuras 6 y 7), en las que la nueva interacción del grupo o-metilo "extra" es pequeña, casi despreciable, y, lo que es más importante, sensiblemente igual para todos. Al nivel cualitativo en que estamos moviendo nuestra predicciones, y siempre que la diferencia energética entre las interacciones que hemos calificado de "pequeñas" y "medias" sea suficientemente marcada, lo que el examen de los modelos Dreiding así parece indicar, lo anterior significa que la distribución conformacional en eritro y treo-1-o-tolil-2-metil-1-butanol sea sensiblemente paralela a la que se da en los isómeros análogos del 1-fenil-2-metil-1-butanol con una relación parecida de conformaciones antiperiplanares a sinclinales, y, en definitiva, con constantes de acoplamiento vecinal H(1)-H(2) también similares.

Por el contrario, en el caso de ambos isómeros del 1-mesitil-2-metil-1-butanol, se aprecia que la presencia de grupos o-metilo a ambos lados del anillo aromático, genera nuevas interacciones que son solo de pequeña y mediana magnitud, en el caso de aquellos conformeros con disposición antiperiplana de H(1)-H(2), o sea 4,5,6 y 1',2' (figuras 6 y 7), mientras que tales interacciones son de magnitud "pequeña" y "muy grande" en el caso de aquellos conformeros con disposición sinclinal de H(1)-H(2), o sea 7 y 7', 9' (figuras 6 y 7). En definitiva, la aparición de las interacciones "muy grandes", sensiblemente superiores a cualesquiera de los -

restantes tipos según se deduce del examen de los modelos Dreiding, hará que la población de los conformeros con disposición sinclinal, en uno y otro isómero, descienda bruscamente, apareciendo un claro predominio de conformeros con disposición antiperiplanar de H(1)-H(2), lo que debe traducirse, por lo discutido en páginas anteriores, en un aumento considerable de la constante de acoplamiento vecinal entre H(1)-H(2), para eritro y treo-1-mesitil-2-metil-1-butanol, - respecto a los carbinoles análogos con grupos fenilo u o-tolilo.

### 3.3.- ANALISIS CONFORMACIONAL Y ESPECTROS DE RMN DE 1-ARIL- -2-METIL-1-BUTANOLES.

#### 3.3.1.- Asignación de configuraciones relativas a los isómeros de fenil-sec-butilcarbinol y o-tolil-sec-butilcarbinol.

Teniendo en cuenta la ecuación (4), que relaciona la constante de acoplamiento observada experimentalmente con las poblaciones conformacionales y las constantes de acoplamiento propias de cada conformación, y la distribución conformacional calculada anteriormente en función de las energías de interacción estérica para los isómeros del 1-fenil-2-metil-1-butanol, la asignación configuracional resulta inmediata si se conocen los valores de las constantes de acoplamiento de cada conformación.

Ya se ha aludido antes a los factores que influyen en estas últimas de una manera más importante, lo que, en el caso que nos ocupa, nos permitió clasificarlas en tres tipos: antiperiplanar, sinclinal grande, y sinclinal pequeña, según se indicó en la figura 4. Los valores numéricos de estas constantes modelo pueden inferirse, de los utilizados o deducidos en otros trabajos de análisis conformacional de aril-alquil-carbinoles (13) por R.M.N., con evidente éxito, y son los siguientes:

$$J_a \quad 10,7 \pm 0,3\text{Hz}$$

$$J_{sg} \quad 3,9 \pm 0,3\text{Hz}$$

$$J_{sp} \quad 2,4 \pm 0,3\text{Hz}$$

Las indeterminaciones aquí admitidas para estos valores de constantes modelo corresponden, mas que a una discrepancia entre los valores bibliográficos a que nos hemos referido, a un deseo de delimitar intervalos amplios de validez general para cualquier aril-alquil-carbinol.

Utilizando estos valores, y los estimados de poblaciones conformacionales (figura 4), se podría, por aplicación de la ecuación (4), calcular el valor de la constante de acoplamiento vecinal  $J_{H(1)-H(2)}$  para cada isómero. Hemos renunciado expresamente a este cálculo numérico, toda vez que los valores experimentales de que disponemos no son auténticas constantes de acoplamiento, sino sólo los desdoblamientos de señales medibles directamente sobre el espectro, aunque, por la diferencia de desplazamientos químicos del proton H(1) - respecto al H(2), (veáse parte experimental, espectros de RMN) la aproximación de primer orden aplicable en estos casos, - permite tomar el valor del desdoblamiento como el de la constante de acoplamiento, con suficiente aproximación.

De todos los datos y consideraciones anteriores, resulta entonces evidente que el isómero eritro, con un conjunto de conformeros con disposición H(1)-H(2) antiperiplanar del orden del 65% de la población conformacional total, tendrá una constante de acoplamiento mayor que el isómero treo, con un conjunto de conformeros con disposición H(1)-H(2) antiperiplanar del orden del 49%.

Los valores experimentales encontrados para los desdoblamientos H(1)-H(2) en los espectros de RMN de los isómeros de 1-fenil-2-metil-1-butanol son  $6,45 \pm 0,05$  Hz y  $5,40 \pm 0,05$  Hz respectivamente; valores lo suficientemente separados como para establecer con certeza, que el primero corresponde al diastereómero de configuración relativa eritro (1R, 2R y/o su enantiómero) y el segundo al de configuración relativa treo (1S, 2R y/o su enantiómero).

Por lo que respecta a los isómeros de o-tolil-sec-butyl-carbinol, el análisis conformacional cualitativo que hemos realizado anteriormente nos permitió deducir con suficiente fiabilidad que la distribución conformacional en dichos isómeros será sensiblemente paralela a la que se da en los isómeros análogos de fenil-sec-butylcarbinol. En consecuencia, las constantes de acoplamiento a que estamos refiriéndonos deben de ser también muy parecidas.

Los valores experimentales encontrados para los desdoblamientos H(1)-H(2) en los espectros de RMN de los isómeros de 1-o-tolil-2-metil-1-butanol (véase parte experimental) son  $6,98 \pm 0,05$  Hz y  $5,03 \pm 0,05$  Hz, respectivamente. Por analogía con el caso anterior, cabe entonces establecer que el primero corresponde al diastereómero de configuración relativa eritro (1R, 2R y/o su enantiómero), y el segundo al de configuración relativa treo (1S, 2R y/o su enantiómero).

### 3.3.2.- Asignación de configuraciones relativas a los isómeros de mesitil-sec-butylcarbinol.

En este caso, el análisis conformacional cualitativo dejó perfectamente claro que los requerimientos estéricos del grupo mesitilo debían provocar en ambos isómeros un brusco descenso de las poblaciones de los conformeros con disposición H(1)-H(2) de tipo sinclinal, y en consecuencia, un aumento de la constante de acoplamiento observada, respecto a los carbinoles análogos con grupos fenilo u o-tolilo.

Esta predicción se confirma admirablemente en la práctica, pues los valores experimentales encontrados para los desdoblamientos H(1)-H(2) en los espectros de RMN de los isómeros de 1-mesitil-2-metil-1-butanol (veáse parte experimental) son  $9,65 \pm 0,05$  Hz y  $9,35 \pm 0,05$  Hz respectivamente.

Ahora bien, ni el análisis conformacional cualitativo permite deducir, con suficiente fiabilidad, cuál de los dos isómeros deba tener una  $J_{H(1)-H(2)}$  más alta, ni, por otra parte, los valores experimentales se diferencian lo suficiente como para intentar siquiera una burda asignación.

Así pues, en este caso, nos vemos obligados a realizar la asignación de configuraciones relativas basándonos en los desplazamientos químicos de las señales de resonancia de los protones del grupo metilo unido al C(2), que presentan, con mucho, las diferencias más notables entre los espectros de RMN de ambos isómeros, tras un análisis de primer orden.

El hecho de que aparezca una diferencia considerable en los desplazamientos químicos de las señales aludidas entre ambos isómeros de mesitil-sec-butylcarbinol, y no en los casos anteriores, no es, por otra parte fruto de una afortunada casualidad. Se debe a que, precisamente en este caso, ambos isómeros se encuentran mucho más próximos a la homogeneidad conformacional, con un predominio de conformeros con la disposición H(1)-H(2) antiperiplanar, es decir los 4, 5 y 6 para el isómero eritro (figura 6) y los 1 y 2 para el isómero treo (figura 7), lo que determina que las diferencias de apantallamiento de los grupos metilo en tales conformaciones, no estando apenas promediadas con las de otras, se manifiesten con gran nitidez en el registro espectrográfico.

Como se sabe, la función de resonancia de un protón viene dada por la relación:

$$\nu = \gamma H(1 - \sigma) / 2$$

donde H es el campo aplicado,  $\sigma$  es la constante de apantallamiento para el átomo de hidrógeno y  $\gamma$  la relación giro-magnética.

La constante de apantallamiento (a la que a partir de ahora llamaremos simplemente apantallamiento) a que está sometido un protón, viene dada por una suma de subapantallamientos - que corresponden a diferentes mecanismos

$$\sigma = \sigma_d^L + \sigma_p^L + \sigma_p^V + \sigma_d^V + \sigma^S$$

en donde:

$\sigma_d^L$  es el apantallamiento local diamagnético y da cuenta de la circulación electrónica normal en los átomos siendo por tanto una función de la densidad electrónica.

$\sigma_p^L$  es el apantallamiento local paramagnético y tiene en cuenta la restricción impuesta en la circulación de electrones por el enlace

$\sigma_p^V$  y  $\sigma_d^V$  son los apantallamientos paramagnéticos y diamagnéticos provocados por la circulación de electrones, asociada a grupos vecinos, no directamente unidos al protón en cuestión.

$\sigma^S$  da cuenta de la acción apantallante provocada por el disolvente.

Los dos primeros factores son comunes al desplazamiento químico de protones en compuestos diastereómeros, así como el quinto, al haberse efectuado el registro de los espectros en iguales disolventes y a concentraciones iguales.

No sucede lo mismo con el término  $(\sigma_p^V + \sigma_d^V)$  definido en su conjunto como apantallamiento provocado por los grupos vecinos (cuya posición con respecto a un mismo protón en dos diastereómeros es distinta) y directamente relacionado con la anisotropía magnética de los grupos vecinos, un grupo arilo en nuestro caso.

Esta influencia del grupo arilo es función de la orientación y de la distancia al protón considerado, y para un grupo fenilo sin sustituir viene dada por la expresión:

$$\sigma^V = \Delta \chi (1 - 3 \cos^2 \theta / 3R^3)$$

en donde  $\Delta \chi$  es la diferencia entre la susceptibilidad magnética tomada paralela y perpendicularmente al eje del enlace,  $\theta$  y R por su parte, son el ángulo y distancia desde el centro del núcleo aromático al protón en consideración.

Se han realizado numerosos cálculos para evaluar el apantallamiento producido por los electrones  $\pi$  de anillos aromáticos. Así por ejemplo el tratamiento de Pauling (15a) en el que el sistema bencénico se considera como un anillo circular de radio igual al del propio anillo aromático, calculándose el valor de la corriente inducida por el campo aplicado mediante el teorema de Larmor. Waugh y Fessenden, y Johnson y Bovey (15b) calculan el apantallamiento suponiendo la corriente de anillo situada  $0,7 \text{ \AA}$  por encima y por debajo del plano del anillo.

Métodos de O.M. han sido desarrollados por London y corregidos por Pople (15c).

Por otra parte, se han obtenido valores experimentales por aplicación del efecto Cotton-Monton (15 d) y medidas en monocristales (15c).

Logicamente, los cálculos teóricos de tipo cuantitativo se salen del contexto de este trabajo. Por ello hemos empleado el método semicuantitativo de Johnson y Bovey que consiste en el empleo de ábacos como el indicado en la figura 8. La medida de valores de  $z$  y sobre un modelo Dreiding del conformero predominante en cada diastereómero proporciona un valor aproximado de la influencia del anillo aromático sobre el protón en consideración.

Así, para el diastereómero eritro en que los conformeros predominantes son el 4, 5 y 6 y todos con la misma posición relativa Ar-CH<sub>3</sub> de tipo sinclinal (Figura 6) obtenemos los siguientes valores:  $\rho$  (2,5-3) Å y  $z$  (2-2,5) Å lo que supone un  $\Delta\delta + 0,20$ .

Para el diastereómero treo tomando como conformeros más poblados los del tipo 1 y 2 con una disposición relativa (Ar-CH<sub>3</sub>) de tipo antiperiplanar (figura 7), los valores obtenidos para los distintos parámetros son  $\rho$  (4,5-5 Å) y  $z$  (0,9-1,2 Å) lo que supone un  $\Delta\delta -0,20$ .

De lo anterior se deduce que el isómero eritro debe presentar la señal de resonancia de los protones del grupo metilo unido al C(2), como consecuencia de la anisotropía magnética provocada por el grupo arilo, a campos más bajos (mayor  $\nu$ ) que la correspondiente señal del isómero treo.

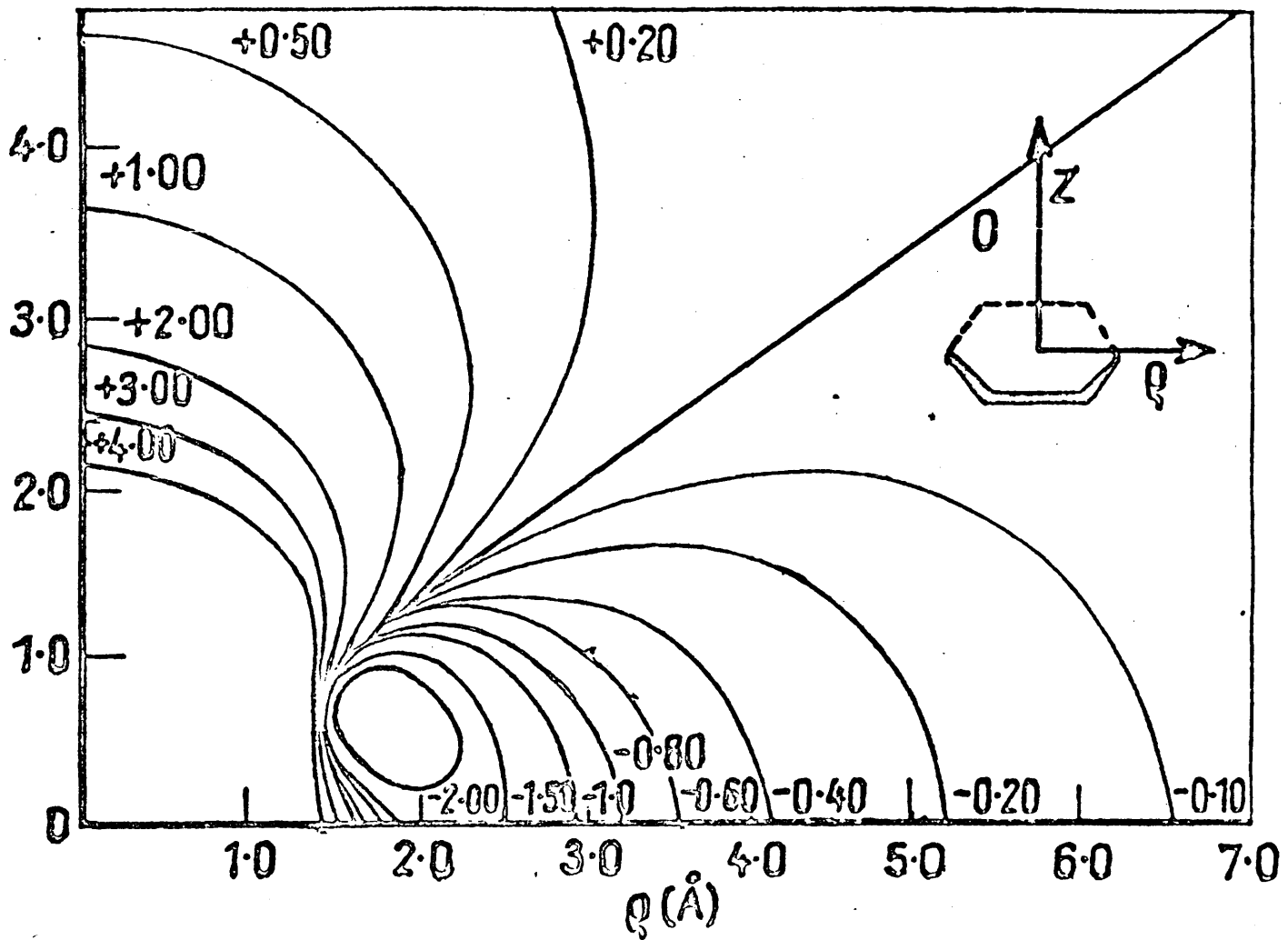


Figura 8.

Desapantallamiento a largo alcance asociado con el anillo bencénico.

Tomado de Jackman L.M. and Sternhell S.: "Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry" ED. Pergamon Press, pag. 95.

Los valores experimentales encontrados para tales desplazamientos químicos son  $1,10 \pm 0,03$  ppm y  $0,61 \pm 0,04$  p.p.m., respectivamente; valores lo suficientemente separados como para poder establecer que el primero debe corresponder al diastereómero de configuración relativa eritro (1R, 2R y/o su enantiómero) y el segundo al de configuración relativa treo (1S, 2R y/o su enantiómero).

BIBLIOGRAFIA

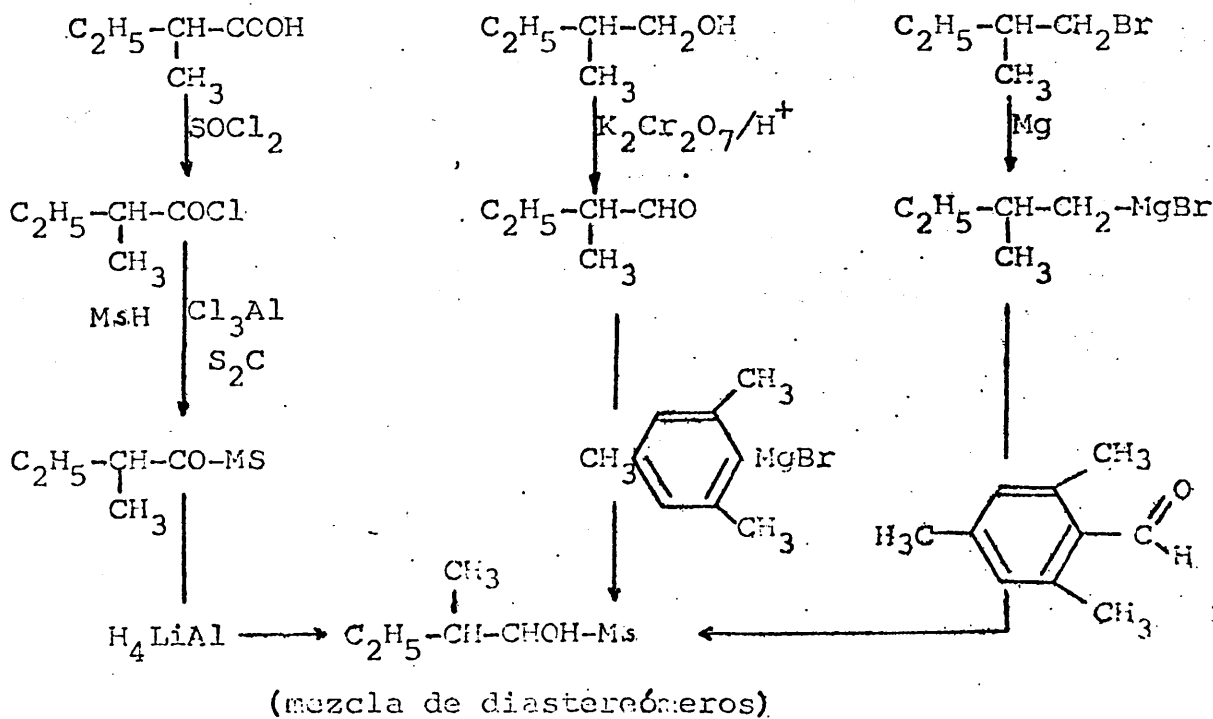
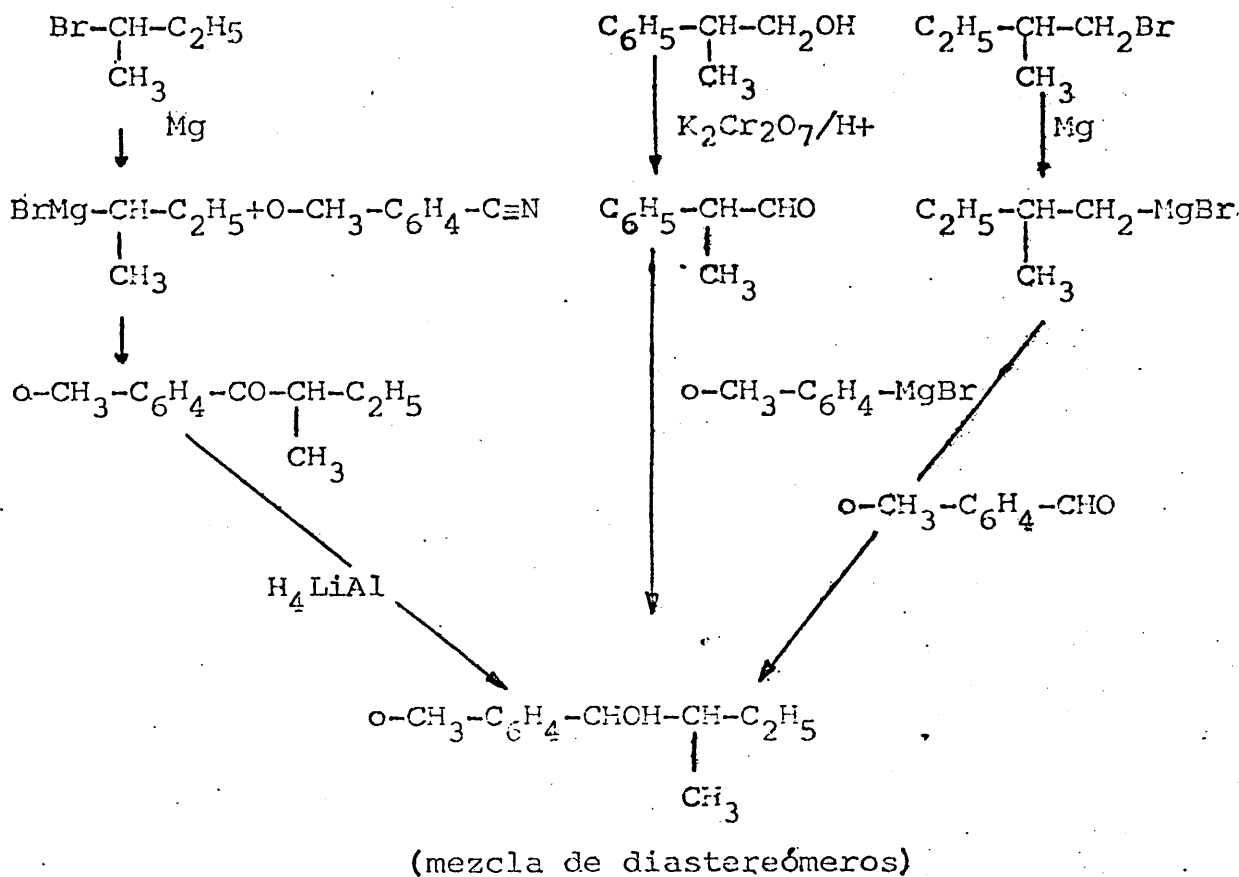
- (1) a) GOSSAUER A y PEREZ OSSORIO.- An.Real Soc.Esp.Fis.Quím.,  
59-B, 185 (1963)
- b) GOSSAUER, A. MORCILLO, J. y PEREZ OSSORIO, R.; Ibid, 59B  
195, 1963.
- (2) GAULT Y. et FELKIN, H.- Bull. Soc.Chim.Fr., 742 (1965)
- (3) JULIA ARECHAGA, S.- Tesis Doctoral. Barcelona, Abril (1970)
- (4). BRIENNE, M.J. OUANNES, C. et JACQUES, J., J. Bull. Soc.  
Fr., 1036 (1968)
- (5) JACKMAN, L.M. and STERNHELL, S.- "Applications of N.M.R.  
Spectroscopy in Organic Chemistry" E.D.Pergamon  
Press, 1969.
- (6) QUIROGA FEIJOO, M.L.- Tesis Doctoral. Madrid.
- (7) PLUMET ORTEGA, J. - Tesis Doctoral. Madrid. Mayo 1973.
- (8) KARPLUS, M.- J.Chem.Phys., 30, 11 (1959)
- (9) a) KARPLUS, M.- J.Am.Chem.Soc., 85, 2870 (1963)
- b) PACHLER, K.G.R.- J.Chem.Soc., 1973 (1973)
- (10) a) WAUGH, J.S.and CASTELLANO, S.- J.Chem.Phys., 35, 1900  
(1961)
- b) BANWELL, C.N. and SHEPPARD, N. Disc.Farad.Soc., 34,  
115 (1962).

- (11) a) WILLIAMS, D.S. and BHACCA, M.J.- J.Am.Chem.Soc., 86,  
2742 (1964)
- b) WILLIANSON, K.L.- J.Am.Chem.Soc., 85, 516 (1963)
- c) MARCHAND, A.B. CORNELL, D.R. FOWLER, B.N. WASHBURN, D.D.  
and ZINSSER, C.C.- Tetrahedron Letters 32, 3277  
(1972)
- (12) BOOTH, H.- Tetrahedron Letters 411 (1965)
- (13) GARCIA MARTINEZ, A. y PEREZ OSSORIO, R. Anales de Quími-  
ca LXV, 791 (1961)
- b) FERNANDEZ GONZALEZ, F. PEREZ OSSORIO, R. y RICO SA-  
ROMPAS, M., Anales de Química, 70, 324 (1974)
- c) ALVAREZ IBARRA, C. FERNANDEZ GONZALEZ, F. y RICO SA-  
ROMPAS, M., Anales de Química, 71, 314 (1975).
- (14) FERNANDEZ GONZALEZ, F. y PEREZ OSSORIO, R. Anales de Quí-  
mica 70, 533 (1974).
- (15) a) PAULING, L.- J. Chem. Phys., 4, 673 (1936)
- b) WAUGH, J.S. and FESSENDEN, R.W., J.Am.Chem.Soc., 79  
846 (1957).
- c) LONDON, F.- J.Chem.Phys., 5, 837 (1937)
- d) LEFEVRE, C.G., WILLIAMS and ECKERT, J.M., Aust. J.  
Chem., 18, 1133 (1965)
- e) HOARAU, J., LUMBROSO, N., and PACAULT, A., Comp.Rend.  
242, 1702 (1956)

PARTE V

SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS DIASTEREOMEROS  
DE 1-o-TOLIL Y 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANOL.

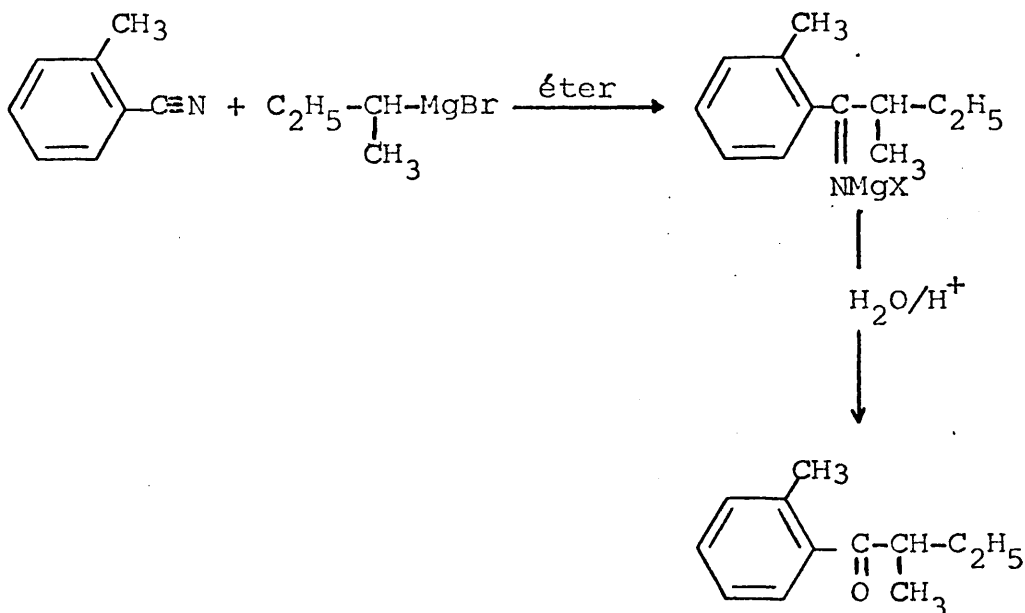
El esquema de las reacciones que se realizaron en el presente trabajo para la obtención de las mezclas de los diastereómeros correspondientes al 1-o-tolil-2-metil-1-butanol y al 1-mesitil-2-metil-1-butanol es el siguiente:



1.- SINTESIS DE LOS COMPUESTOS CARBONILICOS DE PARTIDA.

1.1.- SINTESIS DE LA 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANONA.

La 1-o-tolil-2-metil-1-butanona se sintetizó por adición del correspondiente reactivo de Grignard al o-tolunitrilo según el siguiente esquema de reacción:

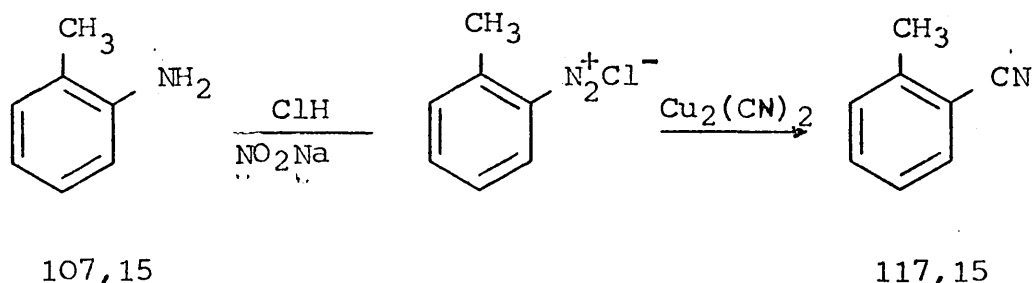


Debido a la menor reactividad con los reactivos de Grignard del grupo  $-C\equiv N$  respecto del  $C=O$ , la bibliografía consultada (1) aconseja en general, para este tipo de reacciones, cambiar, una vez formado el magnesiano, el disolvente por otro de mayor punto de ebullición y aumentar el periodo de calefacción. Así lo hicimos en un primer intento, pero sin obtener el resultado esperado pues al aislar el producto de reacción se encontró que estaba formado en su mayor parte por nitrilo sin reaccionar.

A la vista de este resultado, se intentó la obtención de la cetona según el procedimiento descrito por Birch (2) y Baddeley (3) para la o-metilpropiofenona, obteniéndose en este caso un rendimiento aceptable.

### EXPERIMENTAL

#### 1.1.a. SINTESIS DEL o-TOLUNITRILO (4)



Preparación de la disolución de  $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ .

En un erlenmeyer de 1 litro de capacidad, se pusieron 100 gr. de sulfato de cobre disueltos en 320 ml. de agua y se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . Seguidamente se añadió con agitación una solución de 28 gr. de bisulfito sódico en 80 ml. de agua e inmediatamente se adicionó una solución de 38 gr. de cianuro potásico en 80 ml. de agua. La adición de la solución de cianuro potásico se llevó a cabo en pequeñas porciones y con fuerte agitación.

Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se filtró en un Buchner el precipitado blanco de cianuro de cobre formado. A continuación se transfiere el precipitado a un matraz de fondo redondo de 1 litro de capacidad y se disuelve el precipitado en una solución de 52 gr. de cianuro potásico en 125 ml. de agua.

Preparación del o-tolunitrilo.

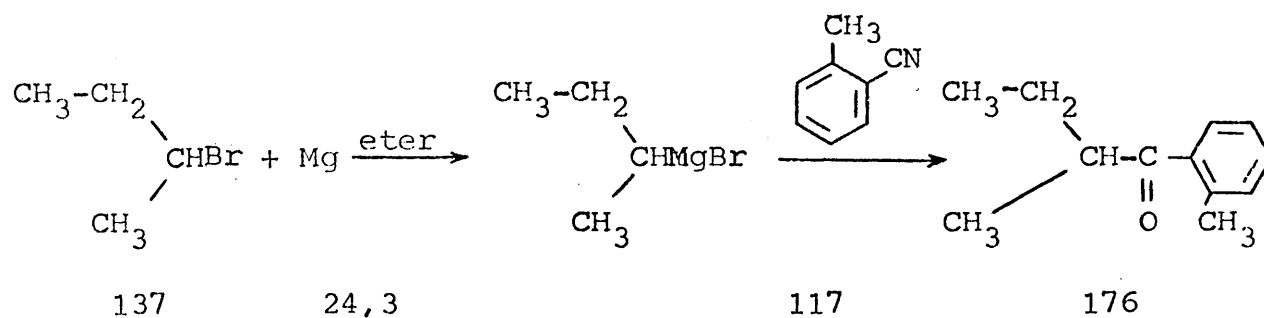
En un vaso de precipitados de 1 litro de capacidad se mezclaron 36 gr. de o-toluidina con 85 cc. de ClH concentrado y 85cc de agua. La mezcla se enfrió exteriormente con un baño de hielo -sal de forma que la temperatura se mantuviese alrededor - de los 0°C. Sobre la suspensión resultante del hidrocioruro de o-toluidina, se adicionó, al tiempo que se agitaba, una solución de 24 gr. de nitrito sódico en 50 ml. de agua, manteniendo la temperatura entre -2 y 1°C.

La disolución fría de cianuro cuproso se refrigera hasta 0-5°C por incorporación de hielo, y sobre ella se vierten 800 cc. de benceno. A esta mezcla se le añade lentamente la disolución neutralizada y fría del compuesto de diazonio. Durante la adición se mantiene una agitación vigorosa y la temperatura entre 0-5°C. Una vez terminada la adición, la mezcla se mantiene a baja temperatura durante treinta minutos más, pasados los cuales se permite que tome la temperatura ambiente.

A continuación se calienta el matraz mediante un baño de agua a 50-60°C y se continua la agitación durante dos horas más. Transcurrido este tiempo se deja a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se decanta la capa orgánica, se extrae la fase acuosa dos veces con benceno y los extractos reunidos se destilan en corriente de vapor.

Se decanta la fase orgánica y se deja secando una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Se elimina el benceno y el nitrilo se rectifica a la presión reducida obteniéndose 20 gr. de nitrilo Peb 94-6/24 mm. Rendimiento : 40%.

1.1b. SINTESIS DE 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANONA POR REACCION DE BROMURO SECIBUTILMAGNESIO CON o-TOLUNITRILO.



En un matraz de tres bocas de un litro de capacidad equipado con agitador mecánico, sistema de adición y refrigerante de reflujo, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , se pusieron 7,2 g. (0,3a.g.) de limaduras de magnesio y 60cc de éter anhidro y se fueron añadiendo lentamente 41,1g. (0,3 moles) de bromuro de secbutilo disueltos en su mismo volumen de éter anhidro; terminada la adición se mantuvo con agitación durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se añadieron 21 g. (0,2 moles) de o-tolunitrilo y se mantiene agitando la mezcla de reacción durante 35 horas observándose al cabo de unas doce horas la aparición de un precipitado amarillo. Transcurrido este tiempo el complejo magnesiano se descompone a la cetimina correspondiente vertiendo la mezcla sobre hielo triturado y  $\text{SO}_4\text{H}_2$  2N/. Las capas combinadas acuosa y etérea se pasan a un matraz de fondo redondo al que se acopló un sistema de destilación y se calentó el matraz en baño de agua durante una hora, al cabo de este tiempo el éter había destilado y la cetimina se había hidrolizado completamente dando una capa superior de cetona. Se separó dicha capa y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter. Se juntaron los extractos etéreos y se lavaron con agua hasta aguas de lavado neutras. La fase orgánica se dejó secar una noche sobre sulfato magnésico

anhidro, se eliminó el disolvente y se destiló a presión reducida obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción	Presión (mm Hg)	Temperatura °C	Peso (g)
A	10	30-70	3
B	10	70-110	11
C	10	110-111	15

Analizadas las tres fracciones por C.G.L.\* y espectroscopía de infrarrojo se encontró que la primera correspondía en su mayor parte a nitrilo sin reaccionar, la segunda era una mezcla de nitrilo y cetona y la tercera estaba formada por cetona pura. Redestilada la fracción B se obtuvieron 6 g. más de cetona pura.

Rendimiento 21 g, (60%)

Datos espectroscópicos.

I.R.: 1690  $\text{cm}^{-1}$ . Vibración de tensión C=O conjugado  
1600  $\text{cm}^{-1}$ . Vibración de tensión C=C aromático  
750  $\text{cm}^{-1}$ . Vibración de deformación =C-H en anillos aromáticos 1,2 disustituidos.

R.M.N.: 0,9 ppm. Triplete debido al  $\text{CH}_3$  en  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$   
1,2 ppm. doblete debido al  $\text{CH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{-CH}$   
1,3-2,4 ppm. multiplete debido al  $\text{CH}_2$  en  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$   
2,5 ppm. singlete debido al  $\text{CH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{-Ar}$   
3,2 ppm. multiplete debido al CH en  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$   
7,4-7,7 ppm. multiplete debido a los protones aromáticos.

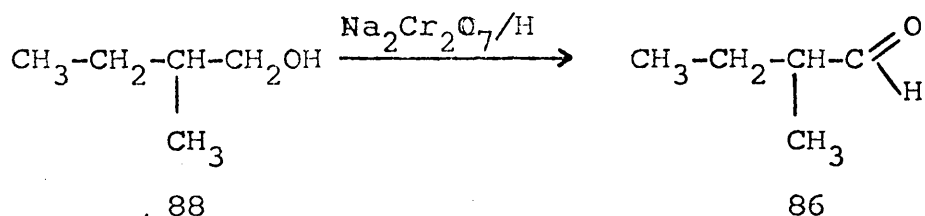
\* Columna de polifeniléter al 4% sobre Chromosorb G. Temperatura de la columna 160°C. Flujo del gas portador ( $\text{N}_2$ ) 45-50 ml/min. F.I.D. 260°C. Tiempo de retención de la cetona 18 minutos. Aparato Perkin Elmer, modelo F-7.

## 1.2.- SINTESIS DEL 2-METILBUTANAL.

Entre los diversos procedimientos descritos en la bibliografía para la obtención de aldehidos, elegimos la oxidación del alcohol correspondiente, pues si bien no da altos rendimientos, el producto de partida es barato y asequible comercialmente. La oxidación la realizamos con dicromato potásico en medio sulfúrico según la descripción de Badin y Pacsun (5) obteniéndose junto con el aldehido deseado, alcohol inalterado, ácido 2-metilbutírico, el éster resultante de la reacción entre el ácido y el alcohol, y una pequeña cantidad de etil metil cetona.

Experimental.

### 1.2a.- Oxidación del 2-metil-1-butanol con dicromato sódico en medio sulfúrico.



En un matraz de fondo redondo de 1 litro de capacidad, equipado con embudo de adición, agitador mecánico y sistema de destilación se colocaron 60 g. (0,68 moles) de 2-metil-1-butanol. El alcohol se calentó a ebullición incipiente y entonces se añadieron a velocidad constante y con buena agitación una solución previamente preparada formada por 68 g. (0,68 moles) de dicromato sódico dihidrato disueltos en una mezcla de 160 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 400 ml. de agua. Los productos volátiles se dejaron destilar según se formaban manteniendo la masa de reacción sometida a una temperatura de 95°C. Tras la adición de toda la solución de dicromato se calentó a 150°C durante 45 minutos. La fase orgánica del destilado se extrajo con una solución saturada de bisulfito sódico y la combinación bisulfítica así formada se fil

tró con succión y se lavó varias veces con éter. A continuación se descompuso agitándola con colución saturada de bicarbonato sódico y el aldehído se decantó. La capa acuosa se extrajo con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato magnésico. Tras separar el desecante y aliminar el éter se destiló obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción	Presión (mm Hg)	Temperatura (°C)	Peso (g)
A	703	40-78	10,5
B	703	78-104	9
C	703	104-123	1

Cada una de estas fracciones se analizó por espectroscopía de infrarrojo y se evaluó su pureza por C.G.L.\* dando el siguiente resultado:

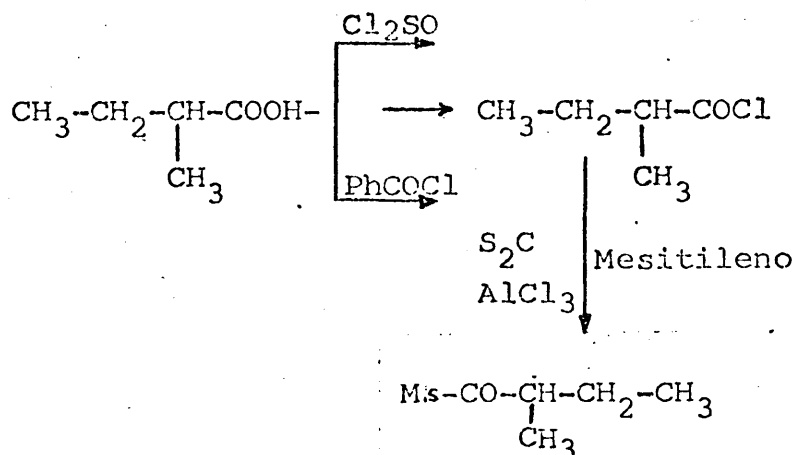
Fracción A Aldehído del 97% de pureza

Fracción B Aldehído del 45% de pureza y alcohol del 49% de pureza.

Fracción C Productos sin identificar.

La fracción B se volvió a destilar recogiendo 2 g. de aldehído (eb=70-6°C) de pureza cromatográfica superior al 98%. Rendimientos total del proceso 12,5 g. (21,3%).

### 1.3.- SINTESIS DE LA 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANONA.



La cetona se preparó según el anterior esquema de reacciones:

\* Columna de polifenileter al 4% sobre Chromosorb G. temperatura de la columna 65°C. Flujo del gas portador (N<sub>2</sub>) 45-50 ml/min. F.I.D. 260°C.

El método resulta sencillo y tanto el cloruro de 2-metilbutirolilo como la cetona se obtuvieron con buenos rendimientos.

### Experimental.

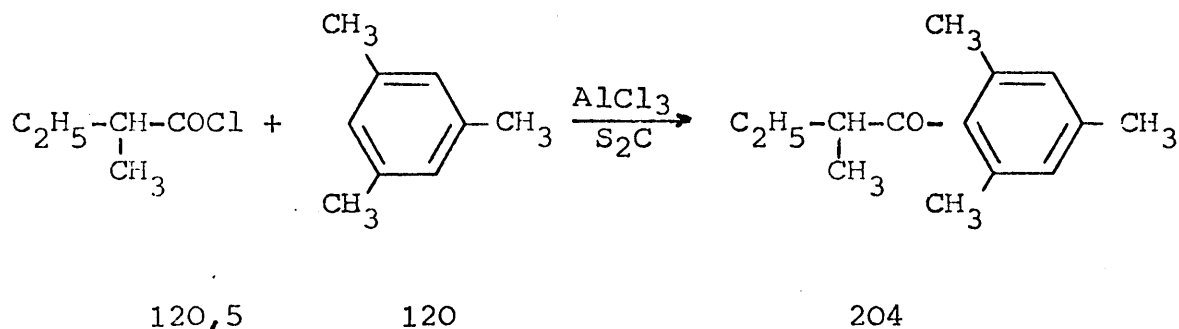
#### 1.3.a. Preparación del cloruro de 2-metilbutirolilo con cloruro de tionilo

En un matraz de fondo redondo de 250 cc. de capacidad provisto de sistema de adición, agitador magnético, y refrigerante de reflujo con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , se colocaron 59,5 (0,5 moles) de cloruro de tionilo previamente purificado por tratamiento con quinoleína y aceite de linaza. A continuación se añadieron 49,5 g. (0,5 moles) de ácido 2-metilbutírico. Acabada la adición el sistema se calentó hasta que el desprendimiento de cloruro de hidrógeno fué despreciable. A continuación se cambió el refrigerante de reflujo por una cabeza de destilación Claisen y se procedió a la destilación, obteniéndose una primera fracción formada por cloruro de tionilo y una segunda fracción correspondiente al cloruro de ácido puro de  $\text{Eb}_{702} = 102-104^\circ\text{C}$   
Rendimiento 23 g. (71,4%).

#### 1.3b) Preparación del cloruro de 2-metilbutirolilo con cloruro de benzoilo (6)

En un matraz de fondo de 250 cc de capacidad provisto de una columna de fraccionamiento Vigreux de 25 cm de longitud y el correspondiente sistema de destilación, se pusieron 25,5 g. (0,25 moles) de ácido 2-metilbutírico y 70,2 g. (0,5 moles) de cloruro de benzoilo recién destilado ( $\text{eb}_{702} = 188-190^\circ\text{C}$ ). La mezcla se calentó y destiló tan rápidamente como fué posible. El cloruro de ácido destiló a  $106-108^\circ\text{C}$ .  
Rendimiento 20 g.

1.3c) Preparación de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona por reacción de Friedel-Crafts entre el cloruro de 2-metilbutirolilo y mesitileno.



En un matraz de tres bocas de 500 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, sistema de adición y agitador mecánico se pusieron 16,8 g. (0,14 moles) de mesitileno, 21,2 g. de tricolorura de aluminio y 160 cc de sulfuro de carbono recientemente purificado. A la mezcla se añadieron lentamente y con agitación vigorosa 18,4 g. (0,15 moles) del cloruro del ácido 2-metilbutírico. Terminada la adición, se mantuvo una hora y media con agitación. Pasado este tiempo se vertió el contenido del matraz en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado.

La capa orgánica se decantó y la acuosa se extrajo con éter. Se juntaron los extractos etéreos hasta aguas de lavado neutras. Finalmente se dejó secar el conjunto una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

El producto, una vez separado del agente desecante y eliminado el disolvente, se destiló obteniéndose una primera fracción constituida por mesitileno y una segunda fracción de  $eb_{10mm} = 150-1^{\circ}C$  que se identificó como la cetona buscada por espectroscopía de IR y RMN, comprobándose su pureza por C.G.L.\*  
Rendimiento 24,7 g. (86%).

Datos espectroscópicos.

I.R.:  $1690\text{ cm}^{-1}$ . Vibración de tensión C=O conjugado.  
 $1610\text{ cm}^{-1}$ . Vibración de tensión C=C aromático.

R.M.N.: 0,9 ppm. Triplete debido al  $\text{CH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$   
1,3 ppm. Doblete debido al  $\text{CH}_3$  en  $\text{CH}_3\text{-CH-}$   
1,4-2.1 ppm. Multiplete debido al  $\text{CH}_2$  en  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$   
2,5 ppm. Singlete debido al  $\text{CH}_3$  en (p)  $\text{CH}_3\text{-Ar}$   
2,6 ppm. Singlete debido a dos  $\text{CH}_3$  en (o)  $\text{CH}_3\text{-Ar}$   
3,1 ppm. Multiplete debido al CH en  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$   
7,5 ppm. Singlete debido a los protones aromáticos.

## 2.- SINTESIS DE LAS MEZCLAS DE ALCOHOLES DIASTEREOMEROS.

2.1.- PREPARACION DE 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REDUCCION DE 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANONA CON  $\text{LiAlH}_4$ .

---

\*Columna de polifeniléter al 4% sobre Chromosorb G. Temperatura  $180^{\circ}C$ . Gas portador ( $\text{N}_2$  Flujo 40-45 ml/min. F.I.D.  $260^{\circ}C$ ).

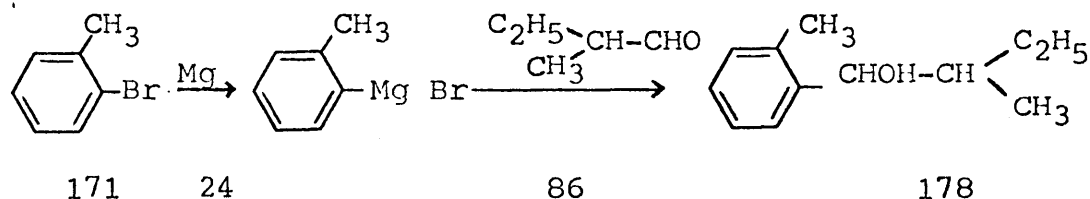
En un matraz de 100 cc de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y sistema de adición, con todas las salidas al exterior provistas de tubos de cloruro cálcico, se pusieron 0,49 g. (0,013 moles) de  $\text{LiAlH}_4$  en 25 cc de éter anhidro. A continuación se añadieron, lentamente, 4,51 g. (0,025 moles) de 1-o-tolil-2-metil-1-butanona con agitación constante. Una vez terminada la adición se mantuvo dos horas con agitación y calentando, con el fin de completar la reacción.

Pasado este tiempo se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo con el fin de destruir el exceso de reactivo y a continuación se hidrolizó la masa de reacción con solución saturada de cloruro amónico.

Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter y se dejaron secar los extractos etéreos reunidos una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

Finalmente, se eliminó el éter a vacío y se obtuvieron 4 g. de producto bruto de reacción (Rendimiento 90%) que analizado por C.G.L. y espectroscopías de IR y RMN (Nº 4 de la colección) confirmó la pureza y naturaleza del carbinol así obtenido. (Veáse características del espectro de RMN más adelante).

## 2.2) SINTESIS DE 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REACCION DE GRIGNARD ENTRE 2-METILBUTANAL Y BROMURO DE o-TOLILMAGNESIO.

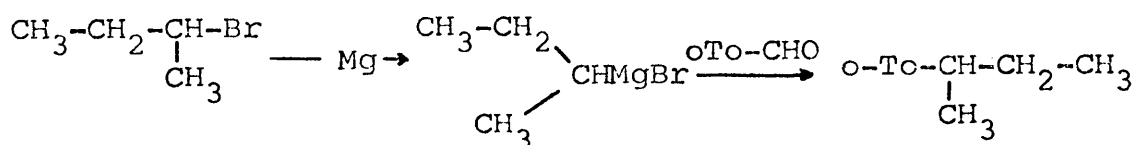


En un matraz de 250 cc de capacidad provisto de agitación magnética, sistema de adición y refrigerante de reflujo, con todas las salidas al exterior equipadas con tubos de cloruro

cálcico, se pusieron 1,15 g. (0,05 moles) de limaduras de magnesio y 30 cc de éter anhidro, añadiéndose a continuación - 8,55 g. (0,05 moles) de bromuro de o-tolilo disueltos en 20 cc de éter anhidro a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Acabada la adición, se continuó agitando a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo se añadieron 4,3 g. (0,05 moles) de 2-metilbutanal disueltos en 20 cc de éter anhidro, continuando la agitación durante - una hora a temperatura ambiente después de finalizada la adición. Finalmente, se hidrolizó la masa de reacción por adición de solución saturada de cloruro amónico.

Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Finalmente, se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose 7 g. de producto bruto de reacción. Se registraron los espectros I. R. y RMN (Nº 5 de la colección) con el fin de confirmar la naturaleza del carbinol obtenido y proceder a la valoración de la proporción de diastereómeros.

### 2.3.- PREPARACION DE 1-o-TOLIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REACCION DE BROMURO DE SECBUTILMAGNESIO CON o-TOLUALDEHIDO.



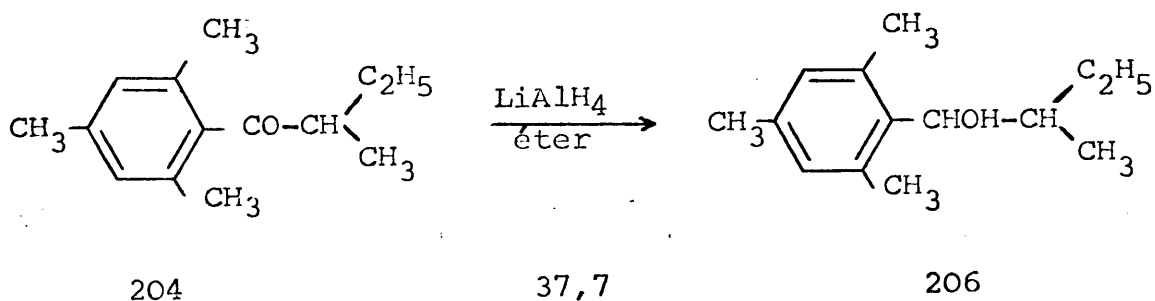
En un matraz de tres bocas provisto de sistema de adición, refrigerante de reflujo y agitador mecánico, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se pusieron 1,8 g. (0,03 at.g) de limaduras de magnesio y 60 cc de éter anhidro añadiéndose a continuación muy lentamente

te y a temperatura ambiente 10,9 g. (0,08 moles) de bromuro de secbutilo; terminada la adición se mantuvo la agitación durante una hora. Seguidamente se añadieron 9,6 g. (0,08 moles) de o-tolualdehído disueltos en 20 cc de éter anhidro continuando la agitación durante una hora a temperatura ambiente después de finalizada la adición.

Transcurrido este tiempo se hidrolizó la masa de reacción - mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico. Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter, los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado y se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

Finalmente una vez separado el agente desecante se eliminó el éter a vacío, obteniéndose 15 g. de producto bruto.

2.4.- PREPARACION DE 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REDUCCION DE 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANONA CON  $\text{LiAlH}_4$ .



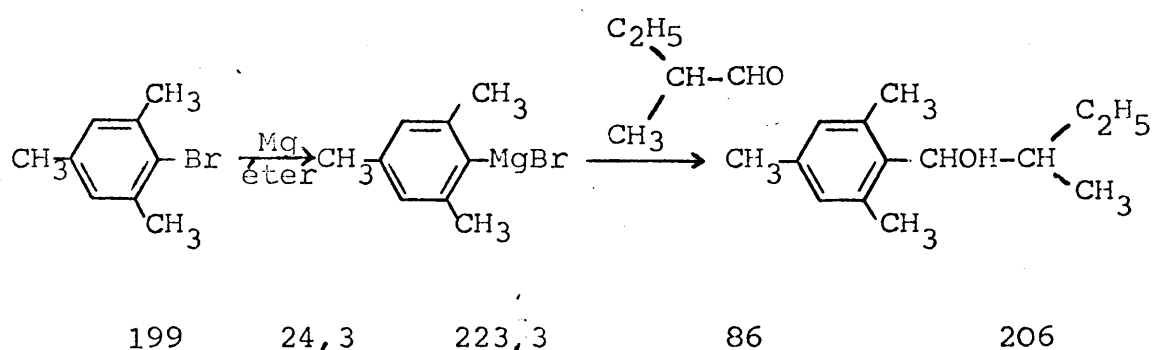
En un matraz de 500 cc de capacidad provisto de agitador magnético, sistema de adición y refrigerante de reflujo con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se pusieron 2,76 g. (0,076 moles) de  $\text{LiAlH}_4$

y 200 cc de éter anhidro y se añadieron, lentamente 32 g. (0,15 moles) de 1-mesitil-2-metil-1-butanona con agitación constante. Una vez terminada la adición se mantuvo 2 horas con agitación y calentando con el fin de completar la reacción.

Transcurrido este tiempo se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo para destruir el exceso de reactivo y a continuación se hidrolizó la masa de reacción mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico. Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter y los extractos reunidos, después de lavados con agua, se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

Finalmente, se eliminó el éter a vacío y se obtuvieron 28,2 g. de producto de reacción. (Rendimiento 93%) que analizado por C.G.L. y espectroscopías I.R. y RMN (nº 6 de la colección) confirmó la pureza y naturaleza del carbinol así obtenido.

2.5.- PREPARACION DE 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REACCION DE BROMURO DE MESITILMAGNESIO CON 2-METILBUTANAL.



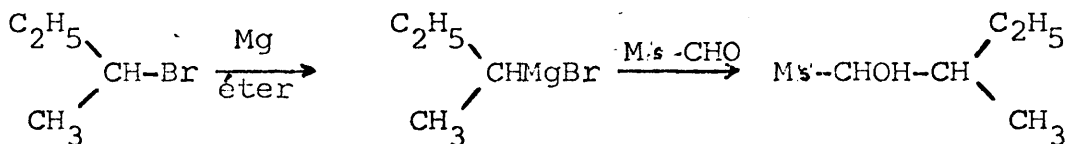
En un matraz de tres bocas de 250 cc de capacidad provisto de agitador mecánico, sistema de adición y refrigerante de reflujo con todas las salidas al exterior equipadas con tubos de cloruro cálcico, se pusieron 1,15 g. (0,05 moles) de magnesio y 30 cc de éter anhidro y se fueron añadiendo 9,95g

(0,05 moles) de bromo-mesitileno a una velocidad suficiente para que se mantuviese un reflujo suave. Terminada la adición se mantuvo con agitación y calefacción durante tres horas. Seguidamente se añadieron a temperatura ambiente 4,3 g. (0,05 moles) de 2-metilbutanal y se mantuvo con agitación durante 4 horas.

Transcurrido este tiempo la masa de reacción se enfrió exteriormente con hielo y se hidrolizó mediante la adición de solución saturada de cloruro amónico. Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter y los extractos etéreos reunidos después de lavados con agua, se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

Finalmente se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose 9 g. de producto bruto de reacción. Se registraron los espectros IR y RMN (nº 7 de la colección) con el fin de confirmar la naturaleza del carbinol así obtenido y proceder a la valoración de la proporción de diastereómeros.

2.6.- PREPARACION DE 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANOL POR REACCION DE BROMURO DE SECUTILMAGNESIO CON MESITILALDEHIDO.



137

148

206

En un matraz de tres bocas provisto de sistema de adición, refrigerante de reflujo y agitador mecánico, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se pusieron 1,6 g. (0,067 moles) de limaduras de magnesio y 60 cc de éter anhidro añadiéndose a continuación muy lenta-

mente y a temperatura ambiente 9,2 g. (0,067 moles) de bromuro de secbutilo disuelto en el mismo volumen de éter anhidro. Terminada la adición se mantuvo la masa de reacción durante una hora con agitación. Seguidamente se añadieron 10 g. (0,067 moles) de mesitilaldehído disueltos en su mismo volumen de éter anhidro continuando la agitación durante dos horas a temperatura ambiente después de finalizada la adición.

Transcurrido este tiempo se hidrolizó la masa de reacción - mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico. Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter, los extractos etéreos se lavaron con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado y se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro.

Finalmente, una vez separado el agente desecante se eliminó el éter a vacío, obteniéndose 11 g. de producto bruto de reacción.

### 3.- SEPARACION DE LAS MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS

#### 3.1.- SEPARACION DE LAS MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS POR CRISTALIZACION FRACCIONADA.

Entre los procedimientos empleados para la separación de alcoholes acíclicos diastereómeros, la cristalización fraccionada de sus esteres sólidos, sigue siendo uno de los métodos más ampliamente empleados.

Nosotros utilizamos este método basándonos en el hecho empírico desarrollado por Cram (7) de que el ftalato ácido de uno de los diastereómeros, es menos soluble en la mezcla -

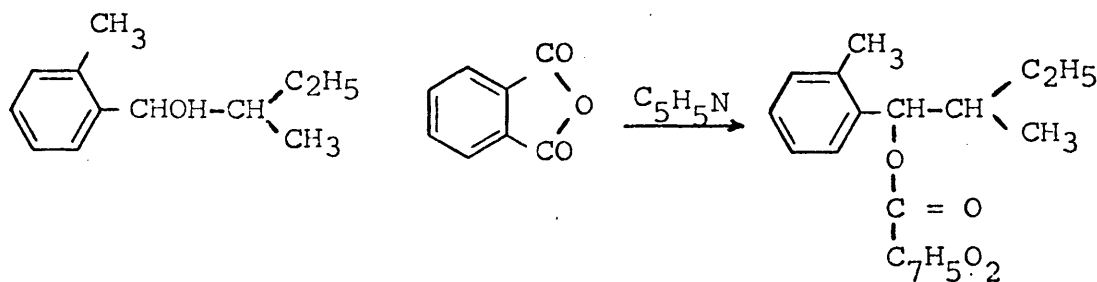
acetato de etilo-éter de petróleo; que el otro. Por el contrario, el nitroftalato ácido del primero de los diastereómeros es el más soluble en la citada mezcla de disolventes.

Intentamos primero la separación por medio de los ftalatos ácidos y así conseguimos obtener uno de los diastereómeros puros, tanto en el caso del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol como en el del 1-mesitil-2-metil-1-butanol, por recristalización fraccionada en mezcla acetato de etilo-éter de petróleo.

Por recristalización fraccionada en mezcla de benceno-ciclohexano del 3-nitroftalato ácido se creyó a la vista de los espectros de RMN, conseguir aislar puro el otro diastereómero del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol pero al hidrolizar el ester se observó por el aspecto de RMN del carbinol que éste estaba algo impurificado por el diastereómero primeramente aislado.

En el caso del nitroftalato ácido del 1-mesitil-2-metil-1-butanol fracasaron todos los intentos de cristalización de este derivado. A pesar de ello, se pudo realizar el análisis de mezclas, ya que fué posible la caracterización de ambos isómeros, a la vista de los espectros de RMN de las mezclas y del correspondiente al diastereómero cuyo aislamiento había sido posible.

3.1.1.- Preparación del ftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol (8)



178

148

326

En un matraz de 250 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo y con la salida al exterior protegida con un tubo de cloruro cálcico, se pusieron 40 g. (0,22 moles) de 1-o-tolil-2-metil-1-butanol, 33 g. (0,22 moles) de anhídrido ftálico recientemente purificado (p.f. 130-31) y 36 g. (0,40 moles) de piridina anhidra. La mezcla se calentó en un baño de silicona a 140-150°C durante 3 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y 500 cc. de ácido sulfúrico 2 N, se añadieron 250 cc de éter y se agitó magnéticamente durante dos horas. Se decantó la fase orgánica y se lavó con agua hasta que las aguas de lavado no dieron reacción ácida. Se dejó secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro y tras eliminar el agente desecante se eliminó el disolvente obteniéndose 64,5 g. de un residuo aceitoso, amarillo y muy viscosos.  
Rendimiento 90%.

### 3.1.2.- Cristalización fraccionada.

Con el fin de cristalizar la mezcla de ftalatos ácidos diastereómeros anteriormente obtenida, se probó la solubilidad en distintos disolventes encontrándose que era completamente miscible en: acetato de etilo, metanol, etanol, ácido acético, benceno, ciclohexano, cloroformo y tetracloruro de carbono e inmisible en agua y éter de petróleo, por lo que se intentó la cristalización en etanol-agua y acetato de etilo-éter de petróleo consiguiéndose ésta en la última mezcla.

Con el fin de aislar uno de los diastereómeros se prosiguió como sigue: Se tomaron los 64,5 g. de la mezcla de ftalatos diastereómeros y se disolvieron en 60 cc de acetato de etilo a ebullición añadiéndose en caliente éter de petróleo hasta un total de 300 cc. Se dejó enfriar primero a temperatura ambiente y luego en nevera durante 48 horas.

Una vez obtenidos los primeros cristales se continuó la sistemática habitual de cristalización fraccionada (9) obteniéndose así 9 g. de uno de los ftalatos isómeros de p.f. 114-114,5°C que se caracterizó por sus espectros de IR y RMN (espectro nº 8 de la colección).

Se reunieron todas las aguas madres precedentes de la cristalización anterior y se eliminó el disolvente a vacío obteniéndose 43 g. de residuo, que fué sometido a hidrólisis con el fin de recuperar la mezcla de carbinoles diastereómeros no separada.

La saponificación se llevó a cabo como sigue. En un matraz de 250 cc. de capacidad se pusieron los 43 g. (0,11 moles) de la mezcla de ftalatos recuperados de la cristalización fraccionada, 23 g. (0,57 moles) de sosa y 104 cc de agua y se mantuvo durante 17 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo se extrajo la mezcla de reacción con éter y los extractos etéreos, después de lavados con agua, se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío obteniéndose 23 g. de producto bruto. Se destiló obteniéndose las siguientes fracciones:

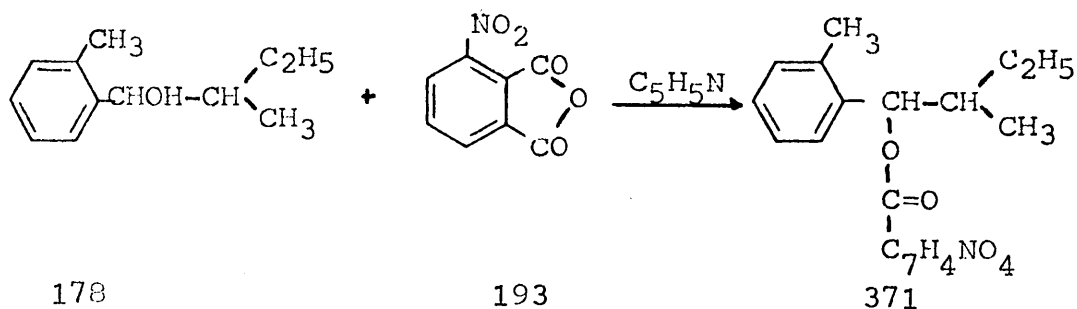
Fracción	Presión (mm Hg)	Temperatura °C	Peso (g)
A	1,9	160-70	2
B	1,9	170-74	20

La fracción B fué analizada por espectroscopía de RMN y CGL\* identificándose como la mezcla de alcoholes diastereómeros.

---

\* Columna de BDS al 10% sobre celita. Flujo del gas portador (N<sub>2</sub>) 40,45 ml/min. temperatura de la columna 160°C.

3.1.3.- Preparación del nitroftalatoácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol.



En un matraz de 250 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo con la salida al exterior protegida con un tubo de cloruro cálcico, se pusieron 20 g. (0,11 moles) de 1-o-tolil-2-metil-1-butanol, procedentes de la saponificación anterior, 23,5 g. (0,12 moles) de anhídrido 3-nitroftálico recientemente purificado y 23 g. de piridina anhidra. La mezcla se calentó en baño de silicona a 140-150°C durante tres horas. Transcurrido este tiempo se dejó alcanzar al producto bruto de reacción, la temperatura ambiente y seguidamente se vertió sobre una mezcla de hielo y ácido sulfúrico 2N. Se añadieron 200 cc de éter y se agitó magnéticamente durante dos horas. Se decantó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con dos porciones de éter y los extractos etéreos reunidos, después de lavados con agua, se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Finalmente tras separar el agente desecante, se eliminó el disolvente obteniéndose 40,5 g. de un residuo viscoso de color muy oscuro. Rendimiento de la reacción 99%.

3.1.4.- Cristalización fraccionada del nitroftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol.

Con el fin de cristalizar la mezcla de nitroftalatos ácidos diastereómeros se probó la solubilidad en distintos disolventes, encontrándose que eran miscibles en: metanol, etanol,

benceno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, metil-etilcetona y acetato de etilo e inmiscible en ciclohexano, y éter de petróleo y agua.

Se intentó la cristalización en mezclas de acetato de etilo-éter de petróleo, benceno-éter de petróleo, ciclohexano-acetato de etilo, etanol-agua, precipitando la mezcla en forma de aceite en todos los casos. En mezcla de benceno-ciclohexano, se lograron obtener 10 g. de cristales de punto de fusión 135-150°C. En las aguas madres procedentes de esta primera cristalización no se consiguió obtener nuevos cristales, por lo que se eliminó el disolvente y el residuo (25 g.) se pasó por una columna de 4 cm. de diámetro interno, rellena de gel de sílice\* hasta una altura de 70 cm. y usando como eluyente una mezcla de benceno-éter de petróleo (50:50)\*\* hasta que el frente coloreado llegó a la base de la columna. A partir de este momento se recogieron un total de 14 fracciones de 100 cc usando como eluyente benceno. Tras eliminar el disolvente se obtuvo en todos los casos un residuo aceitoso cuyo peso variaba entre 0,1 y 1,8 g. Seguidamente se eluyó con acetato de etilo recogiendo una fracción de 100 cc que después de eliminado el disolvente resultó un residuo aceitoso de 14 g. En la columna quedaron retenidas todavía impurezas coloreadas.

Se juntaron las fracciones eluidas con benceno y se cristalizaron en benceno-ciclohexano obteniéndose 4 g. de cristales de punto de fusión 140-157. No se consiguió la cristalización de la fracción eluida con acetato de etilo a pesar de diversos intentos realizados.

---

\* Gel de sílice para cromatografía. Tamaño de grano 0,5-0,2 mm (E. Merck AG. Darmstadt).

\*\* Relación en volumen; los disolventes comerciales utilizados se purificaron según A.I. Vogel.

Se juntaron los 10 g. anteriormente obtenidos con estos 4 g. y se sometieron a cristalización fraccionada siguiendo la técnica habitual (9) y usando como disolventes benceno-ciclohexano, obteniéndose así 2,87 g. de uno de los nitroftalatos diastereómeros. Punto de fusión 159,5-160°C. Espectro de RMN nº 9.

3.1.5.- Saponificación del ftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol.

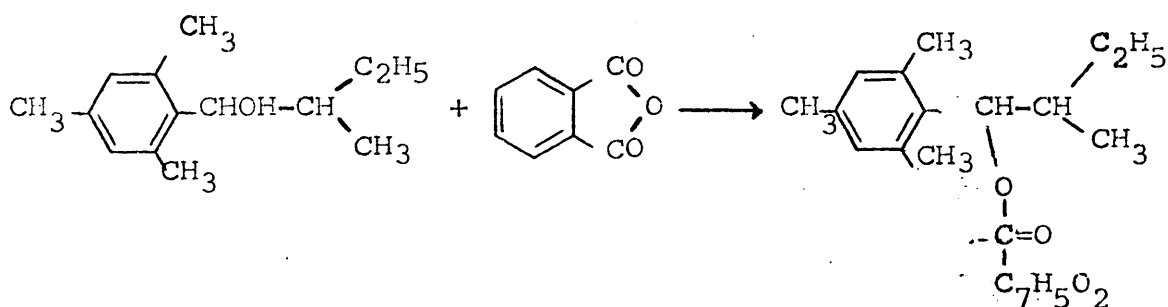
En un matraz de fondo redondo de 100 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo se pusieron 8,66 g (0,026 moles) - del ftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol de punto de fusión 114-114,5°C., 1,04 g. (0,026 moles) de potasa juntamente con 30 ml. de una mezcla al 50% de etanol-agua. La masa de reacción se mantuvo durante 14 horas a reflujo. Pasado este tiempo se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo dos veces con éter, los extractos etéreos reunidos se lavaron dos veces con agua y se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente se obtuvieron 4,65 g. (0,026 moles) de un isómero puro al que denominamos isómero  $\alpha$  que fué caracterizado por su espectro de RMN y IR y comprobada su pureza por CGL. Rendimiento de la reacción 97%. El estudio del espectro de RMN (nº 10 de la colección) se realiza más adelante (apartado 4).

3.1.6.- Saponificación del nitroftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol.

En un matraz de fondo redonde de 100 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo se pusieron 2,87 g. (0,007 moles) del nitroftalato ácido del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol, 0,31 g (0,007 moles) de sosa y 0,43 g. (0,007 moles) de potasa juntamente con 20 cc de una mezcla al 50% de etanol-agua.

La masa de reacción se mantuvo a reflujo durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo dos veces con éter, los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se dejaron secar sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente se obtuvieron 1,07 g. (0,006 moles) del otro isómero casi puro, al que denominamos isómero  $\beta$ , acompañado de una pequeña impureza del isómero  $\alpha$  anteriormente aislado y que se caracterizó por sus espectros de RMN (nº 11 de la colección) comprobándose su pureza por CGL. El espectro de RMN se estudia más adelante (apartado 4).

3.1.7.- Preparación del ftalato ácido del 1-mesitil-2-metil-1-butanol.



206

148

En un matraz de fondo redondo de 250 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo y con la salida al exterior protegida con un tubo de cloruro cálcico, se pusieron 9 g. (0,05 moles) de 1-mesitil-2-metil-1-butanol, 7,7 g. (0,052 moles) de anhídrido ftálico recientemente purificado (p.f. 130-1) y 9,5 g. de piridina anhidra. La mezcla se calentó en baño de silicona a 130-140°C durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se dejó alcanzar a la masa de reacción la temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de hielo y ácido sulfúrico.

Hemos llamado isómero  $\alpha$  al que procede de la cristalización del ftalato e isómero  $\beta$  al que procede de la cristalización del niftalato.

co 2N, a continuación se añadieron 200 cc de éter sulfúrico y se mantuvo agitando media hora con agitador magnético. Se decantó la fase etérea se lavó dos veces más con ácido sulfúrico 2N, a continuación se lavó con agua hasta que las aguas de lavado dieron reacción neutra, y se dejó secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Se evaporó el disolvente obteniéndose 15 g. de un aceite amarillo claro que cristalizó al disolverlo en mezcla de acetato de etilo-n-hexano (1:2). Se sometió a cristalización fraccionada siguiendo la técnica habitual (9) y usando como disolvente mezcla de acetato de etilo-n-hexano obteniéndose 3 g. de uno de los ftalatos ácidos diastereómeros que se caracterizó por su espectro de RMN (nº 12 de la colección).

Las aguas madres procedentes de la cristalización anterior en las que ya no se conseguía la precipitación de cristales se reunieron y una vez eliminado totalmente el disolvente se obtuvo 7,4 g. de un aceite que se sometió a hidrólisis con el fin de recuperar la mezcla de carbinoles diastereómeros no separada

La saponificación se llevó a cabo como sigue: En un matraz de 150 cc de capacidad se pusieron 7,4 g. (0,02 moles) de sosa y 1,12 g. (0,02 moles) de potasa junto con 30 cc de una mezcla al 50% de etanol-agua. La masa de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 horas. Transcurrido este tiempo se diluyó la masa de reacción, se extrajo con éter, los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó el disolvente obteniéndose 3,25 g. de un aceite que se caracterizó como mezcla de los carbinoles diastereómeros.

Se sintetizó el nitroftalato ácido de la mezcla de carbinoles anteriormente obtenida pero todos los intentos de cristalización fracasaron.

### 3.1.8.- Saponificación del ftalato ácido del 1-mesitil-2-metil-1-butanol.

En un matraz de fondo redondo de 100 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, se colocaron 1,7 g (0,0048 moles) de ftalato ácido del 1-mesitil-2-metil-1-butanol (punto de fusión 169-169,5°C). 0,19 g. (0,0048 moles) de sosa, 0,27 g (0,0048 moles) de potasa y 12 cc de una mezcla etanol-agua al 50%. La masa de reacción se mantuvo durante 20 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo se añadió agua a la masa de reacción, se extrajo tres veces con porciones de éter de 50cc. los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se dejaron secar una noche sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente se obtuvieron 0,95 g. de un isómero, al que denominamos isómero  $\alpha$ , que se caracterizó por sus espectros de IR y RMN. La descripción del espectro de RMN (nº 13 de la colección) se realiza más adelante (apartado 4).

### 3.2.- SEPARACION DE LA MEZCLA DE ALCOHOLES DIASTEREOMEROS POR CROMATOGRAFIA.

La separación de solutos mediante técnicas cromatográficas - ha representado desde hace ya mucho tiempo, la resolución de problemas de aislamientos de productos, inviables por otros métodos.

Sin embargo, en el caso de productos diastereómeros como los aquí estudiados, las distintas técnicas cromatográficas precisan aún de investigaciones a fondo y de mayor perfeccionamiento para que los resultados puedan estimarse como enteramente satisfactorios.

En nuestro caso hemos ensayado la separación por cromatografía gas-líquido (CGL) y por cromatografía en "columna seca".

### 3.2.1.- Separación de diastereómeros por CGL.

La separación de compuestos diastereómeros por CGL ha sido - realizada con éxito en el caso de esteres diastereómeros (10) si bien en el caso de alcoholes acíclicos diastereómeros como los aquí tratados, no se ha obtenido el éxito esperado en todos los casos, lo que indica que la técnica es susceptible de mayor perfeccionamiento.

En favor y en contra de la aplicación de la técnica a este caso, estan los argumentos a favor y en contra de la propia técnica, es decir, rapidez, limpieza y gran resolución de un lado y limitación a compuestos volátiles y empirismo en la elección de condiciones de otro.

Nosotros ensayamos la separación con diversas columnas polares ya que, como se sabe, el poder separador de estas fases polares es debido en gran parte, a su aptitud para formar enlaces de hidrógeno selectivos con los compuestos a analizar. En nuestro caso era de esperar que el conformero de mayor población en uno de los diastereómeros presentara el grupo OH más libre para formar puentes de hidrógeno con la fase polar, lo que no ocurriría en el otro diastereómero con lo que se podría conseguir la separación.

Tras diversos ensayos conseguimos la separación para el caso de los diastereómeros del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol. La mejor separación lograda se indica en la figura (1) y se realizó usando como fase estacionaria polisuccinato de butanodiol (BDS) al 15% sobre celita 545 (60/100 mallas) en una columna de 2 m. de longitud y 1/4 de pulgada de diámetro externo. Flujo del gas portador ( $N_2$ ) 40 ml/min. Temperatura de la columna 140°C.

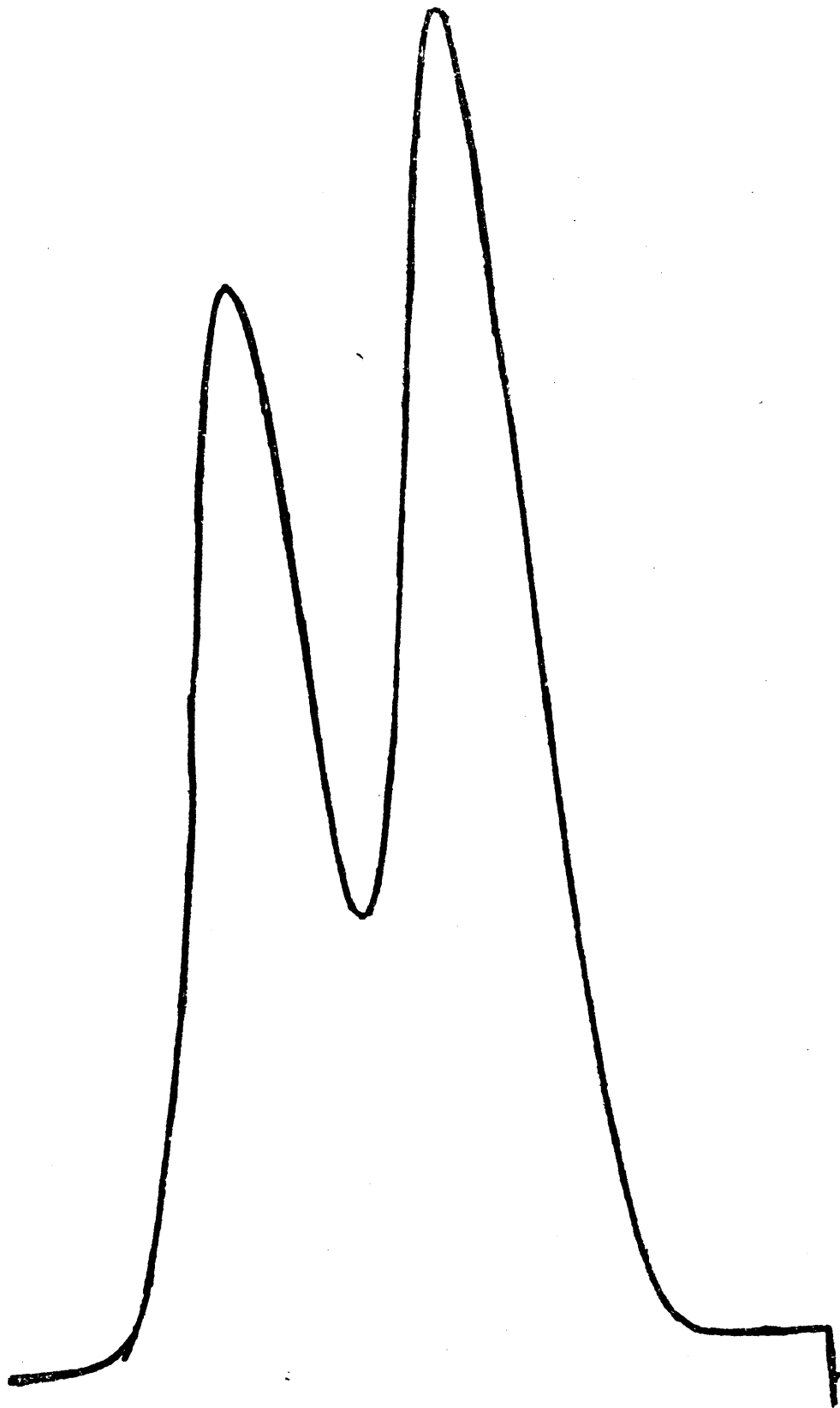


Fig.1

A la vista del resultado obtenido se hizo un intento de separación a escala preparativa, consiguiéndose 80 mg. de uno de los carbinoles diastereómeros puro, ligeramente contaminado por un producto de descomposición, que no impedía la caracterización del carbinol. Se caracterizó por RMN como el isómero  $\beta$ .

### 3.2.2.- Separación por cromatografía en "columna seca".

La separación de compuestos por cromatografía en columna seca constituye la extrapolación a escala cuantitativa de las separaciones realizadas por cromatografía en capa fina, por lo que el mecanismo que la gobierna es idéntico al de aquella.

La técnica se basa en esencia, en el desarrollo de una columna rellena con el soporte desactivado convenientemente, y con un disolvente elegido de acuerdo con las características de soporte y soluto. Una vez separados los solutos, se identifica su posición con ayuda de luz ultravioleta y la banda cromatográfica se separa del resto de la columna por simple corte (las columnas utilizadas son de nilón) extrayéndose el soluto del soporte con ayuda de un disolvente convenientemente elegido.

Nosotros ensayamos la resolución de la mezcla de diastereómeros correspondientes al 1-mesitil-2-metil-1-butanol para ello realizamos un ensayo previo en placa fina utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice y usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-n-hexano. Aunque no se obtuvo una separación neta sí se observó un gran alargamiento de la muestra lo que nos indujo a intentar el ensayo a escala preparativa. Para ello seguimos el procedimiento descrito por Bloev y Goodman (11), rellenamos una columna de nilón de 35 mm de diámetro cerrada por uno de sus extremos con lana de vidrio,

Cromatoplasmas HF<sub>254+366</sub> • Silicagel (Merck)  
Silicagel HF<sub>254+366</sub>

con gel de sílice previamente desactivada por adición de un 15% en peso de agua y equilibrada por adición de un 10% en peso de la mezcla de acetato de etilo-n-hexano (20/70). La columna se eluyó con acetato de etilo-n-hexano 20/70 y se desarrollaron 60 cm. de la misma, posteriormente se segmentó la columna después de haber sido revelada con luz ultravioleta.

Las distintas fracciones se extraen mediante una extracción continua con éter etílico y los extractos etéreos una vez eliminado el disolvente se analizan por espectroscopía de RMN obteniéndose los resultados que se indican a continuación:

Fracción	Valoración % isómero
1	80
2	63
3	44
4	28
5	20

Como puede verse si bien no se logró una separación completa de los diastereómeros si se consiguieron fracciones enriquecidas en cada uno de los dos isómeros.

#### 4.- ESPECTROS DE RMN DE LOS ARIL-SECIBUTILCARBINOLES

##### 4.1.- CONDICIONES DE REGISTRO.

Los espectros de RMN de los diastereómeros del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol y del 1-mesitil-2-metil-1-butanol fueron registrados en un aparato Varian HA-100 (100 MHz) empleando muestras disueltas en tetracloruro de carbono y como patrón interno tetrametilsilano.

##### 4.2.- ANALISIS DE LOS ESPECTROS.

Las características de los espectros (posición de las señales, multiplicidad, integración) permiten la asignación clara de las señales o grupos de señales a los distintos tipos de protones, con excepción de las señales correspondientes a los protones de C-2 y C-3 de la cadena alquílica (y en un caso, también los del C-4).

La medida de las constantes de acoplamiento especialmente interesantes se realizó sobre un registro convenientemente ampliado (0,2 Hz/mm) de las señales correspondientes.

Los resultados de realizar un análisis de primer orden se indican en las Tablas I y II. Según se indica en la parte IV de esta memoria, tras el análisis conformacional de los carbinoles y de la relación existente entre el mismo y los parámetros magnéticos experimentales, resulta que en ambos casos el isómero denominado  $\alpha$  el que posee la configuración relativa treo (RS y/o su enantiómero) ; el  $\beta$  posee la configuración relativa eritro (RR y/o su enantiómero).

## 5.- VALORACION DE LAS MEZCLAS DE DIASTEROMEROS

El problema que aquí se plantea es la elección del método que nos de cuenta de la proporción en que se encuentran los isómeros anteriormente sintetizados.

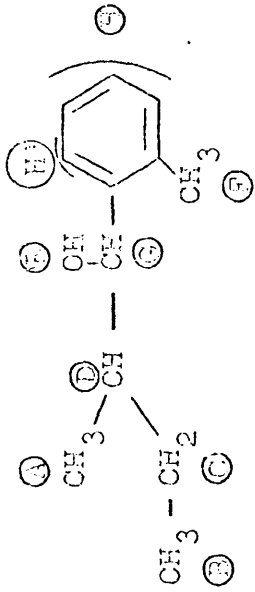
Son muchos los métodos que se pueden utilizar, pero en general en el caso de diastereómeros acíclicos los que mejor resultados han dado son los métodos espectroscópicos y la cromatografía gas-líquidos.

La valoración por CGL se basa en la existencia de una proporcionalidad entre las áreas o alturas de los picos y las cantidades de los componentes en la mezcla inyectada. La aplicación de esta técnica es sencilla y exacta en el caso de picos bien resueltos; cuando ésto no ocurre, como en nuestro caso, es preciso hacer un calibrado previo de la columna inyectando mezclas en las que las proporciones de los componentes son conocidas. En nuestro caso desechamos el método ya que solamente en uno de los casos estudiados se había logrado la separación de los isómeros y aún en el que se había logrado, no disponíamos de los dos isómeros absolutamente puros para poder hacer un calibrado previo.

En cuanto a los métodos espectroscópicos, requieren la elección de una zona del espectro en que ambos diastereómeros den señales diferentes y en la que no absorba ninguna de las impurezas presentes en la mezcla a valorar, ya que la purificación de éstas, lleva consigo un ligero fraccionamiento, y por tanto una variación en las proporciones de los diastereómeros a valorar.

TABLA I

Espectros de R. M. N. de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de o-tolil-secbutil-carbinol



Número	Características espectroscópicas		TIPOS DE PROTONES							
	A	B	C	D	E	F	G	H	H'	H''
$\alpha$	Multiplicidad	Doblete	Triplete	Multipletes complejos comprendidos entre 0,60 - 1,70	Singlete (!)	Singlete	Singlete	Doblete	Multipletes con plejo comprendido entre 4,55	Multipletes con plejo comprendido entre 6,86-7,11 (!)
	(ppm)	0,81	0,84			2,18	4,55	5,03 (!)		(7,11-7,30)
$\beta$	Multiplicidad	Doblete	Triplete	Multipletes complejos comprendidos entre 0,58-1,82	Singlete (!)	Singlete	Singlete	Doblete	Multipletes con plejo comprendido entre 4,44	Multipletes con plejo comprendido entre 6,90-7,12 (!)
	(ppm)	0,69	0,85			2,24	4,44	6,98 (!)		7,12-7,26
	J(Hz)	6,4								

0,01 ppm

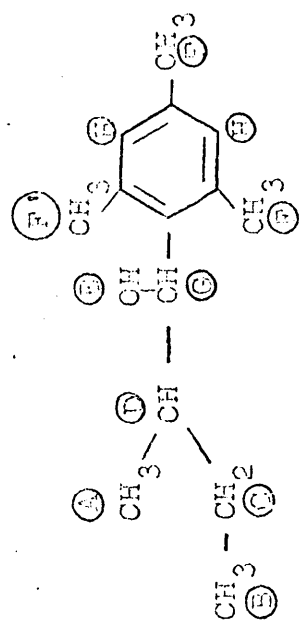
Desdoblamientos medidos directamente sobre el espectro (aproximación de primer orden)

No se indica el desplazamiento químico por variar con las condiciones de registro (concentración de la muestra)

) 0,05 Hz. Medida sobre una ampliación de las señales correspondientes.

!) Destaca una señal mucho más intensa que las restantes a 6,94 (isómero ) y 6,96 (isómero )

Espectros de R.M.N. de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de mesitil-secbutil-carbinol



TIPOS DE PROTONES

Isómero	Características espectroscópicas	A	B	C	D	E	F	F'	G	H
$\alpha$	Multiplicidad	Doblete	Triplete	Multipletes complejos comprendidos entre		Singlete	Singlete	Singlete	Doblete	Singlete
	(ppm)	0,60	0,93	0,70-2,30(?)	(!)	2,17	2,32	4,68	6,71	
	J (Hz)	6,78					9,59			
$\beta$	Multiplicidad	Doblete	Multipletes complejos comprendidos entre		Singlete	Singlete	Singlete	Doblete	Singlete	Singlete
	(ppm)	1,09	0,66-2,20(?)		(!)	2,16(!)	2,31(!)	4,61	6,70(!)	
	J(Hz)	6,38					9,26			

0,01 ppm.

0,03 Hz. Desdoblamiento medidos directamente sobre una ampliación de las señales correspondientes del espectro (aproximación de primer orden.)

(!) No se indica el desplazamiento químico por variar con las condiciones de registro (concentración de la muestra).

(!!) La señal correspondiente al isómero resulta indistinguible de la correspondiente al isómero en los espectros de la mezcla.

Las condiciones anteriormente indicadas se encontraron para los dos casos aquí estudiados en los espectros de RMN.

En el caso de los diastereómeros correspondientes al 1-o-tolil-2-metil-1-butanol la única zona apta para la valoración es la correspondiente a los protones unidos al carbono carbinólico, que en el isómero arbitrariamente llamado  $\alpha$  aparecen centrados a 4,55 y en el  $\beta$  aproximadamente a 4,44. La valoración se realizó por pesada de las áreas correspondientes a las señales de uno y otro isómero (reproducidas en papel homogéneo siguiendo la técnica estandar), y también por medida de las áreas idealizadas de los picos (altura por anchura a mitad de altura), obteniéndose resultados plenamente concordantes entre uno y otro método, que se indican en la Tabla III.

En el caso de los diastereómeros de 1-mesitil-2-metil-1-butanol también la única zona apta para la valoración es la correspondiente a los protones unidos al carbono carbinólico; la mayor similitud de los desplazamientos químicos correspondientes a este protón en uno y otro isómero, hace que de los cuatro picos, dos aparezcan parcialmente solapados, según se indica en la figura 2, lo que podría introducir errores significativos a la hora de medir las magnitudes de dichos picos a efectos de valoración.

En consecuencia, y como medida de precaución, utilizamos dos métodos para medir la proporción relativa de cada isómero - basados ambos en la medida de las áreas idealizadas de los picos, utilizando sus magnitudes aparentes. En uno de ellos se consideraron los cuatro picos (haciendo abstracción del posible solapamiento de los picos centrales), y en el otro se tomaron en consideración sólo los picos extremos  $\alpha_1$ , y  $\beta_2$

corrigiendo la distorsión del doblete correspondiente al isómero  $\alpha$ , del que por haberse aislado puro se disponía del espectro correspondiente. Los resultados obtenidos por ambos procedimientos resultaron perfectamente concordantes dentro del error experimental. Tales resultados se indican en la Tabla III.

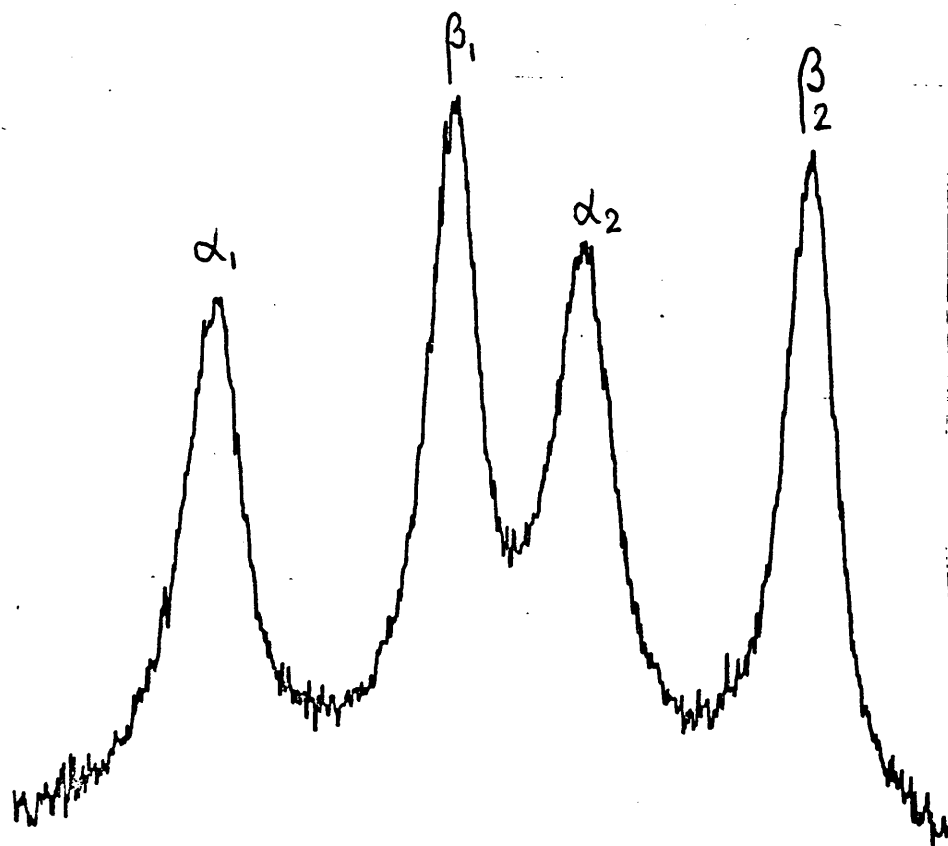
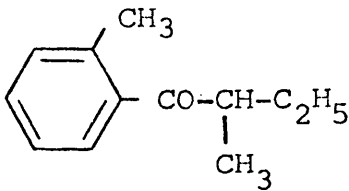
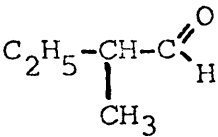
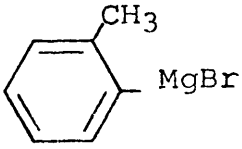
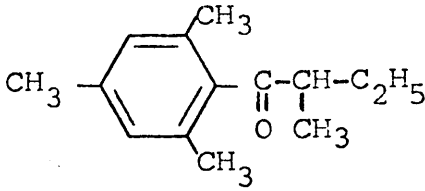
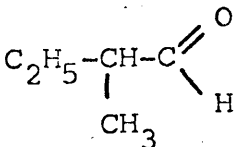
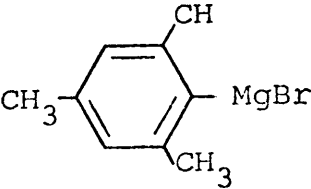


TABLA III

Resultados obtenidos en la valoración de las mezclas de diastereómeros.

Sustrato	Reactivo	Isómero	%
	LiAlH <sub>4</sub>	55 ± 3	
		38 ± 3	
	LiAlH <sub>4</sub>	41 ± 3	
		49 ± 3	

BIBLIOGRAFIA

- (1) KHARASCH, M.S. and REINMUTH, O.- "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances" Ed. Prentice Hall, New York, 1954.
- (2) BIRCH, S.I., DEAN, R.A., FIDLER, F. A. and LOWRY, R.A.- J.Am.Chem.Soc., 71, 1362 (1949)
- (3) BADDELEY, J.- J. Chem.Soc., 147, 232 (1944)
- (4) READ, R.R. MARCEL, C.S. and BRUBAKER, M.H.- Org. Synt. Coll. I. 165,500 (1943)
- (5) BADIN, J. and PACSU, R.- J.Am.Chem.Soc., 67, 1352 (1945)
- (6) BROWN, H.C.- J.Am.Chem.Soc., 60, 1325 (1938)
- (7) CRAM, D.J. and DAVIS, R.- J.Am.Chem.Soc., 71, 3863 (1949)
- (8) GOSSAUER, A. y PEREZ OSSORIO, R.- An.Real Soc. Esp.Fis. Quím., 59-B, 185 (1963).
- (9) MORTON, A.A.- "Laboratory Technique in Organic Chemistry". Mc.Graw Hill. Book Co.Inc., New York 1940
- (10) JULIA ARECHAGA; S. Tesis Doctoral. Barcelona,Abril (1970)
- (11) LOEV, B. and GOODMAN, M.M. Prog.Sep.Purif. 3, 73 (1970)

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

En esta tesis se estudia la estereoquímica de la formación del 1-o-tolil-2-metil-1-butanol y del 1-mesitil-2-metil-1-butanol, de manera teórica y experimental.

A.- La predicción de resultados se ha realizado por aplicación de los modelos trigonal y tetraédrico del estado de transición, elaborados para casos previamente estudiados. De la comparación entre los resultados a que dichos modelos conducen con los experimentales se deducen las siguientes CONCLUSIONES:

- 1) La reducción de la 1-o-tolil-2-metil-1-butanona sigue el modelo tetraédrico de estado de transición.
- 2) La reacción de Grignard entre el 2-metil-butanal y el bromuro de o-tolilmagnesio sigue el modelo trigonal de estado de transición.
- 3) La reducción de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona se ajusta mejor al modelo tetraédrico de estado de transición.
- 4) La reacción de Grignard entre el 2-metilbutanal y el bromuro de mesitilmagnesio se ajustan mejor al modelo trigonal de estado de transición.

En estos dos últimos casos, tanto los resultados predichos por ambos modelos como los resultados experimentales revelan un grado de inducción bastante bajo, lo que unido a las dificultades de asignación y valoración hacen difícil la determinación del tipo de estado de transición a que se ajusta el proceso.

5) Para la obtención de resultados en todos los casos, se ha realizado una cuidadosa exploración del efecto de los metilos unidos al anillo aromático sobre la estabilidad relativa de cada estado de transición, tomando como modelo las reacciones efectuadas sobre los productos carbonílicos no sustituidos en el anillo aromático, (reacciones estudiadas con anterioridad).

De esta manera, y por vez primera, se estudia de manera exhaustiva el efecto estérico de grupos metilos unidos al anillo aromático contiguo al centro proquiral en procesos de inducción asimétrica 1,2. Este efecto es insignificante en el caso de la pereja de reacciones efectuadas sobre los compuestos o-tolilicos, y muy significativo en el caso de las reacciones semejantes efectuadas sobre los compuestos mesitílicos.

B.- Para la asignación de configuraciones se ha seguido la técnica de RMN ya habitual en estos casos, llegándose a las siguientes CONCLUSIONES.

6) Se ha realizado el análisis conformacional del 1-o-tolil-2--metil-1-butanol. A partir de los resultados obtenidos, se ha realizado la asignación de configuraciones relativas por análisis de sus aspectos RMN a 100 MHz, permitiendónconcluir de manera inambigua que el carbinol que se describe en la parte experimental como  $\alpha$  corresponde al diastereómero treo, y el designado como  $\beta$ , al eritro.

7) Se ha realizado el análisis conformacional del 1-mesitil-2--metil-1-butanol. A partir de los resultados obtenidos se ha realizado la asignación de configuraciones relativas por análisis de sus espectros RMN a 100 MHz. Es de destacar en este caso las dificultades encontradas para dicha asignación a partir de valores de constantes de acoplamiento vecinales como en su caso anterior. La asignación realizada a partir de los desplazamientos químicos, más insegura, permite caracterizar al diastereómero designado  $\beta$  como el eritro, y al designado  $\alpha$  como el treo.

8) Se ha estudiado de manera exhaustiva la disposición conformacional de ambos carbinoles respecto al modelo no sustituido en el anillo aromático, evaluándose cualitativamente las interacciones de no enlace significativas entre los restos alquilo unidos al anillo aromático, y el resto molecular. Estas diferencias conformacionales se traducen en unos parámetros RMN muy semejantes entre el 1-o-tolil y el 1-fenil-2-metil-1-butanol, y muy diferentes respecto a los anteriores para el 1-mesitil-2-metil-1-butanol.

C.- La valoración de mezclas se ha realizado a partir de las señales diferenciadas en los espectros RMN a 100 MHz, convenientemente ampliados. Esta valoración conduce a una inducción asimétrica en los compuestos o-tolilicos parecida a los carbinoles fenílicos, y muy pequeña en los compuestos mesitílicos.

D.- La separación de mezclas se ha realizado por tres técnicas diferentes:

1) Por cristalización fraccionada de los esteres sólidos (ftalatos y 3-nitroftalatos) aplicada al 1-o-tolil y al 1-mesitil-2-metil-1-butanol.

2) Por CGL, aplicada al 1-o-tolil-2-metil-1-butanol.

3) Por CCS, aplicada al 1-mesitil-2-metil-1-butanol.

E.- Bajo el punto de vista preparativo, se describen por vez primera los siguientes productos:

1) 1-o-tolil-2-metil-1-butanona.

2) 1-mesitil-2-metil-1-butanona.

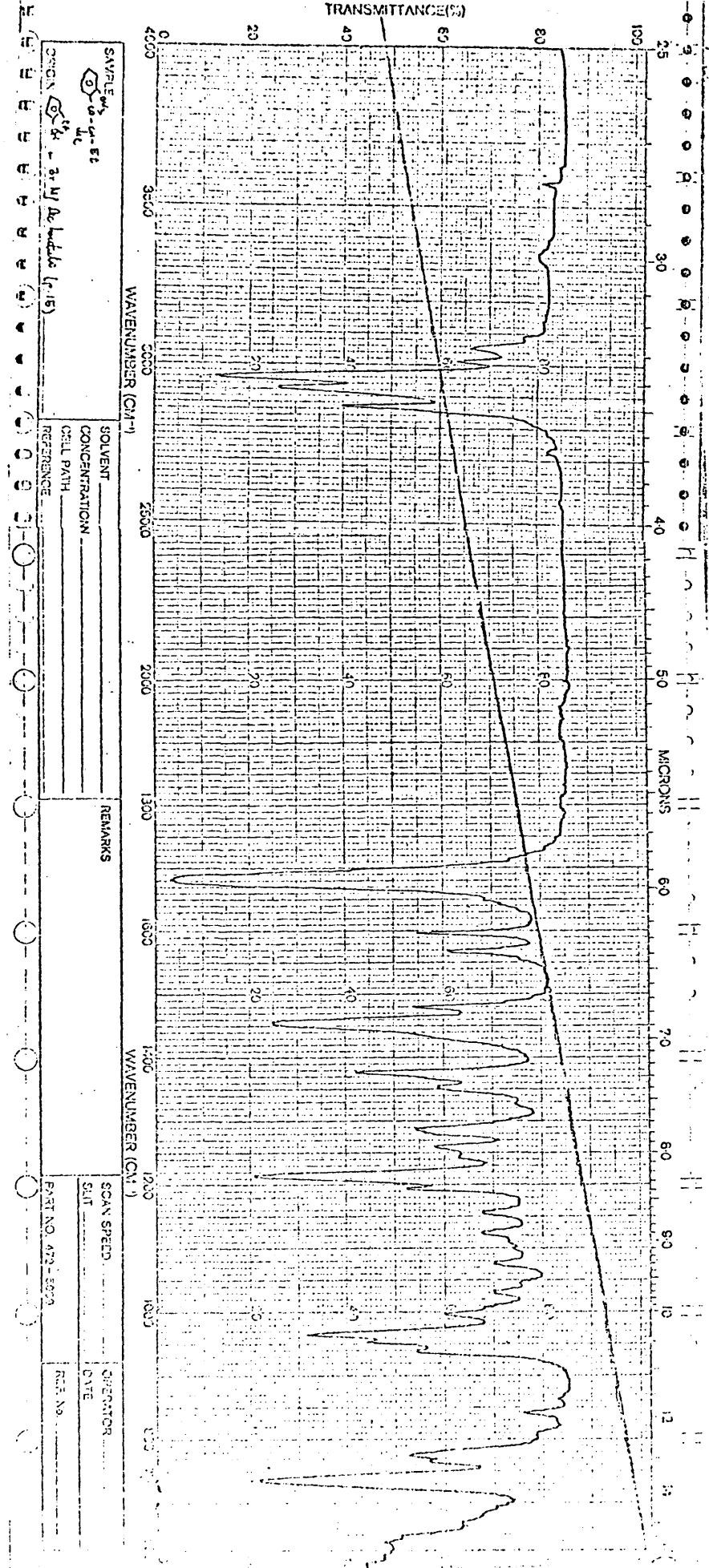
3) eritro-1-o-tolil-2-metil-1-butanol

4) treo-1-o-tolil-2-metil-1-butanol

5) eritro-1-mesitil-2-metil-1-butanol

6) treo-1-mesitil-2-metil-2-butanol

Espectro	Tipo	Compuesto	Características	Aparato
1	IR	1-0-tolil-2-metil-1-butanona	Líquido entre cristales	Perkin-Elmer 257
2	IR	1-mesitil-2-metil-1-butanona	Líquido entre cristales	Perkin-Elmer 257
3	RMN	1-0-tolil-2-metil-1-butanona	Solución en CCl <sub>3</sub> D	Perkin-Elmer R-10- (60 MHz)
4	RMN	1-0-tolil-2-metil-1-butanol (red. cetona)	Solución CCl <sub>3</sub> D	Varian H. K. 100(100MHz)
5	RMN	1-0-tolil-2-metil-1-butanol (cond. aldehido)	Solución de CCl <sub>4</sub>	Varian HA-100(100MHz)
6	RMN	1-mesitil-2-metil-1-butanol (red. cetona)	Solución de CCl <sub>3</sub> D	Varian HA-100(100MHz)
7	RMN	1-mesitil-2-metil-1-butanol (cond. aldehido)	Solución CCl <sub>4</sub>	Varian HA-100(100MHz)
8	RMN	Ftalato ácido de $\alpha$ -1-o-tolil- 2-metil-1-butanol	Solución en CCl <sub>3</sub> D	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)
9	RMN	Nitroftalato ácido del $\beta$ -1-o- -tolil-2-metil-1-butanol	Solución en CCl <sub>3</sub> D	Perkin Elmer R-10 (60 MHz)
10	RMN	$\alpha$ -1-0-tolil-2-metil-1-butanol	Solución de CCl <sub>4</sub>	Varian HA-100(100 MHz)
11	RMN	$\beta$ -1-0-tolil-2-metil-1-butanol	Solución de CCl <sub>4</sub>	Varian HA-100(100 MHz)
12	RMN	Ftalato ácido del $\alpha$ -1-mesitil -2-metil-1-butanol	Solución en CCl <sub>3</sub> D	Perkin-Elmer R-10 (6-MHz)
13	RMN	$\alpha$ -1-mesitil-2-metil-1-butanol	Solución de CCl <sub>4</sub>	Varian HA-100(100MHz)



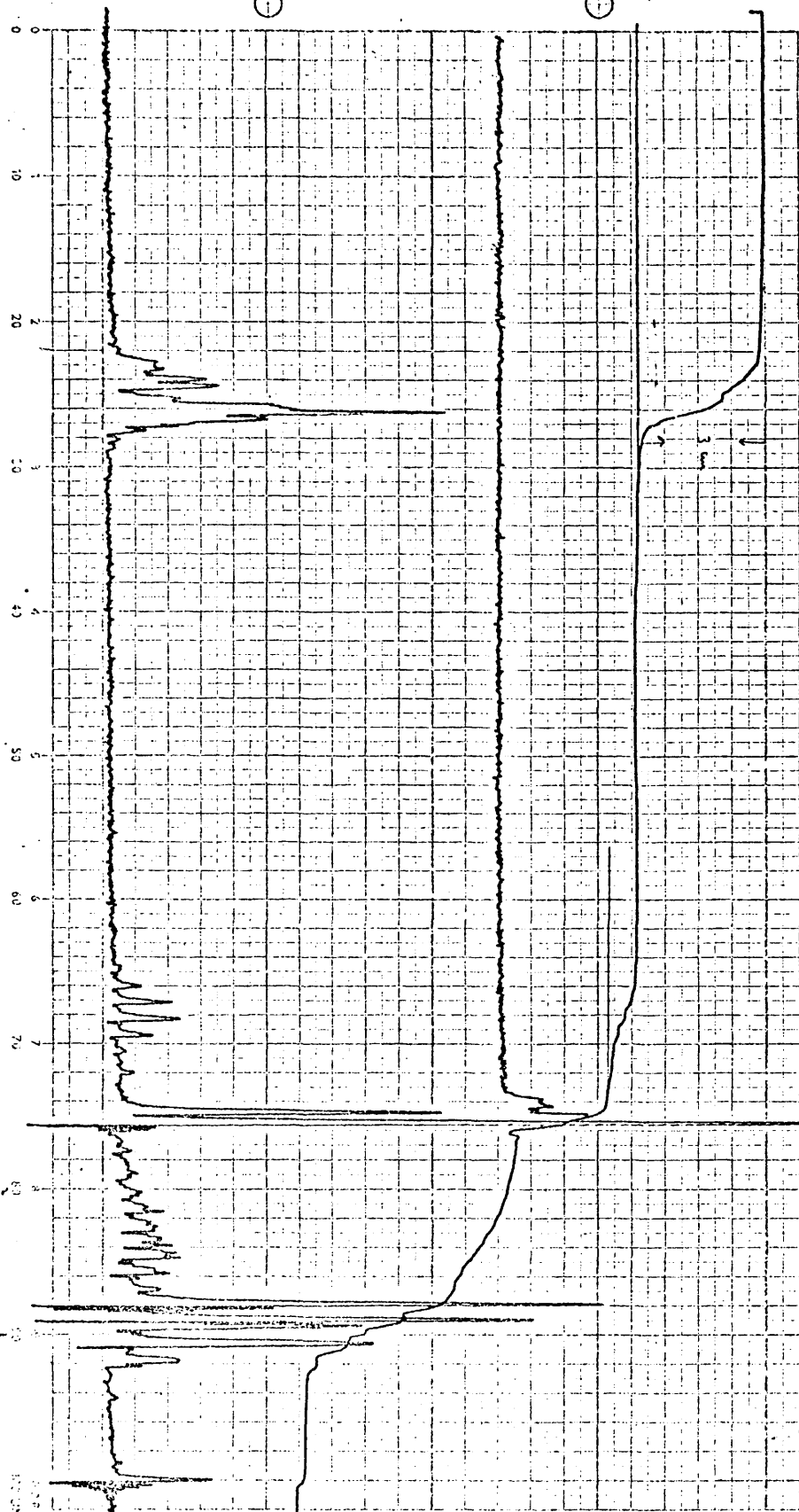
SAMPLE NO.                           SOLVENT                           REMARKS                       
 CONCENTRATION                           CELL PATH                           REFERENCE                       
 WAVENUMBER (CM<sup>-1</sup>)                           WAVENUMBER (CM<sup>-1</sup>)                           WAVENUMBER (CM<sup>-1</sup>)                       
 SCAN SPEED                           OPERATOR                       
 SLIT                           DATE                       
 PART NO. 472-8072      REC. NO.                     

Spectro 1



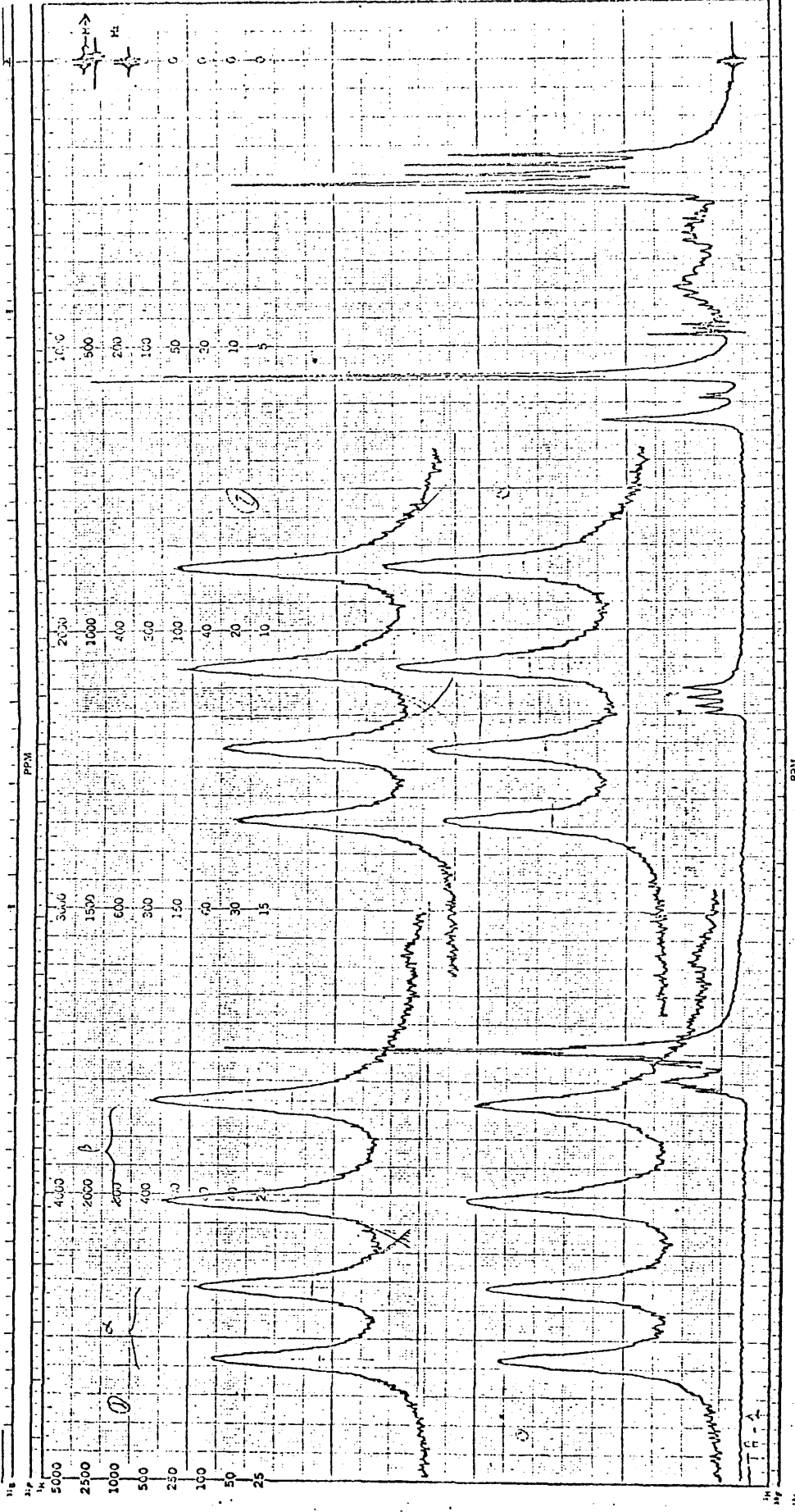
DATE 28.2.72  
 DEC. SHIFT 5404  
 REF. STD. TMS  
 REF. FIELD 100G  
 R.F. GAIN 35.50  
 REMARKS 0-methyl phenyl acetate  
 107110. 100mg - 0.1  
 SENSITIVITY NORM. 1/2  
 INT. 2

SWEEP RATE 2  
 TIME CONSUM. 004  
 SCALE FACTOR 6  
 SPECTRUM No. 5299  
 NUCLEUS  
 SUBMITTED BY B. B. B. B.  
 COMPOUND O.T.C

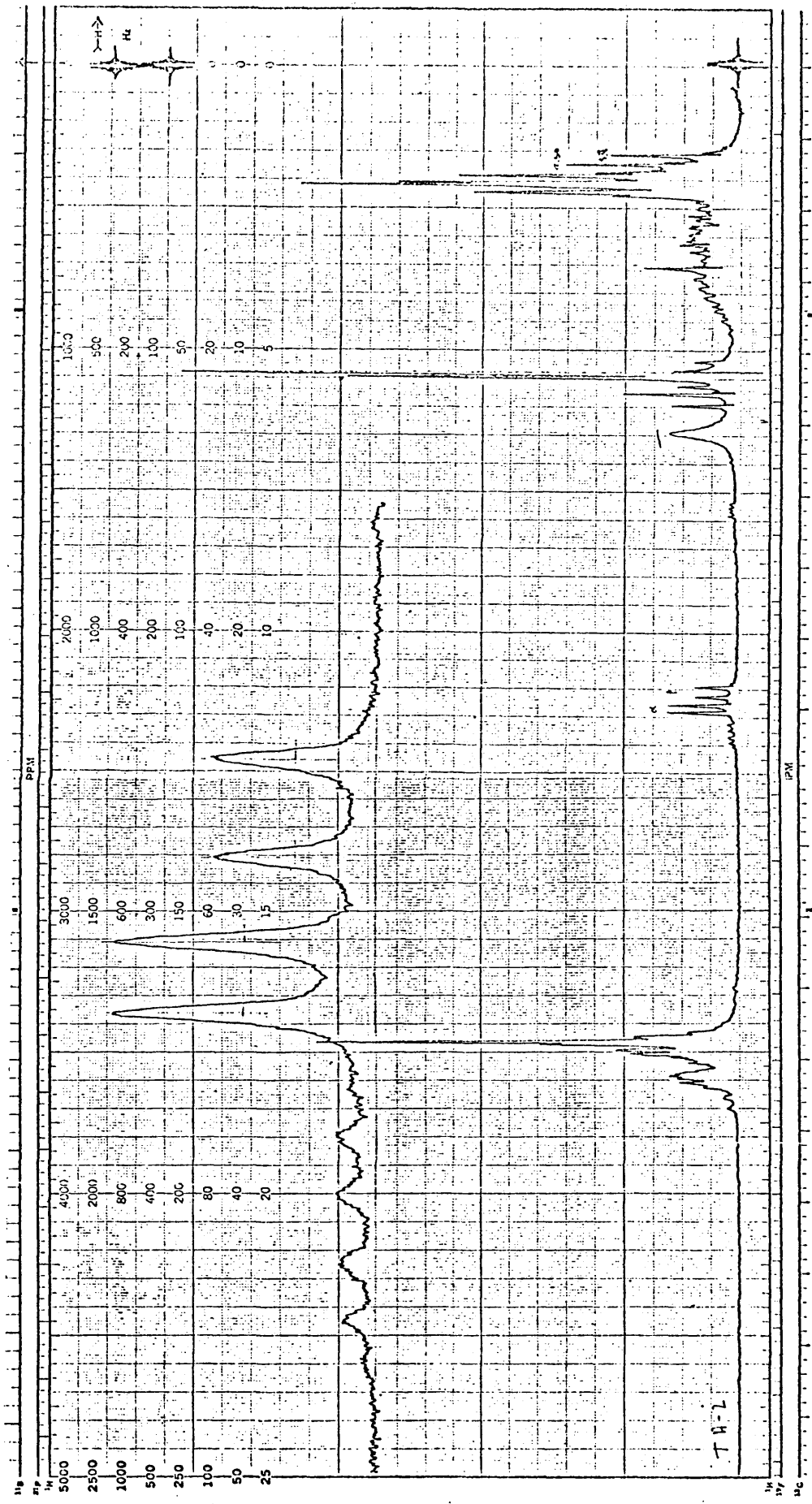


SOLVENT  
 CONC. 0.1  
 OPERATOR

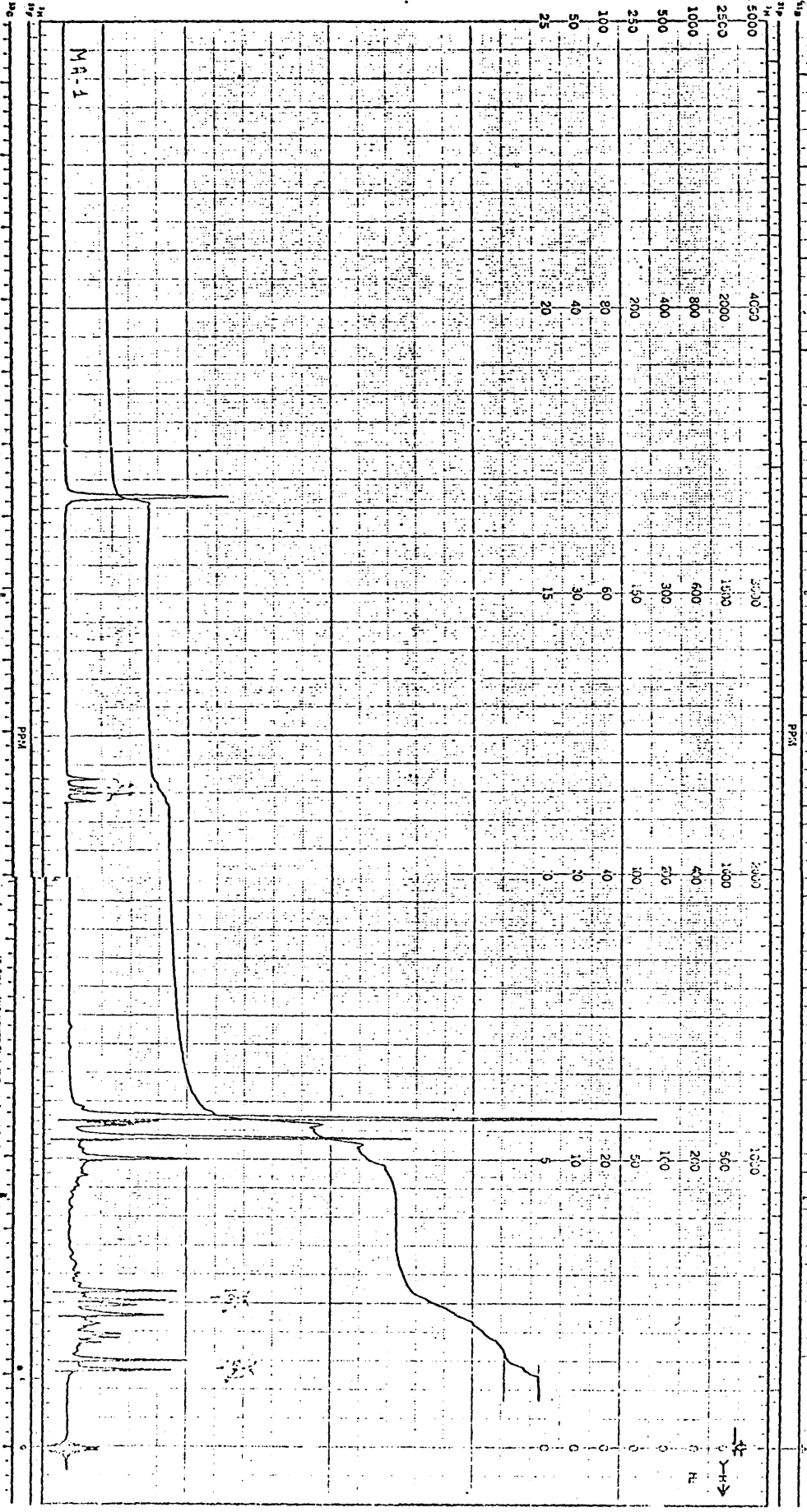
INTEGRATION (SCALE 6)



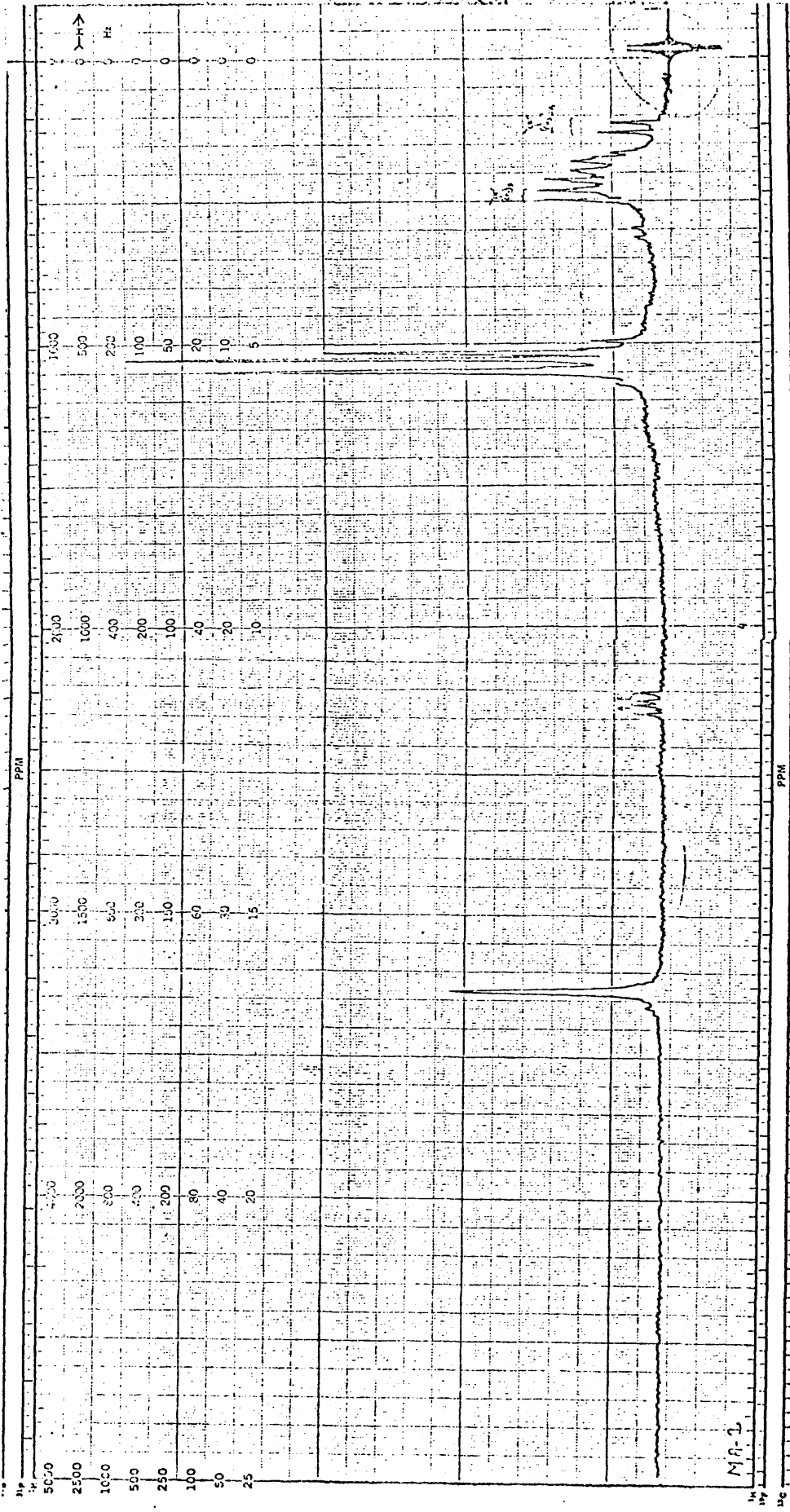
Espectro 4



Espectro 5



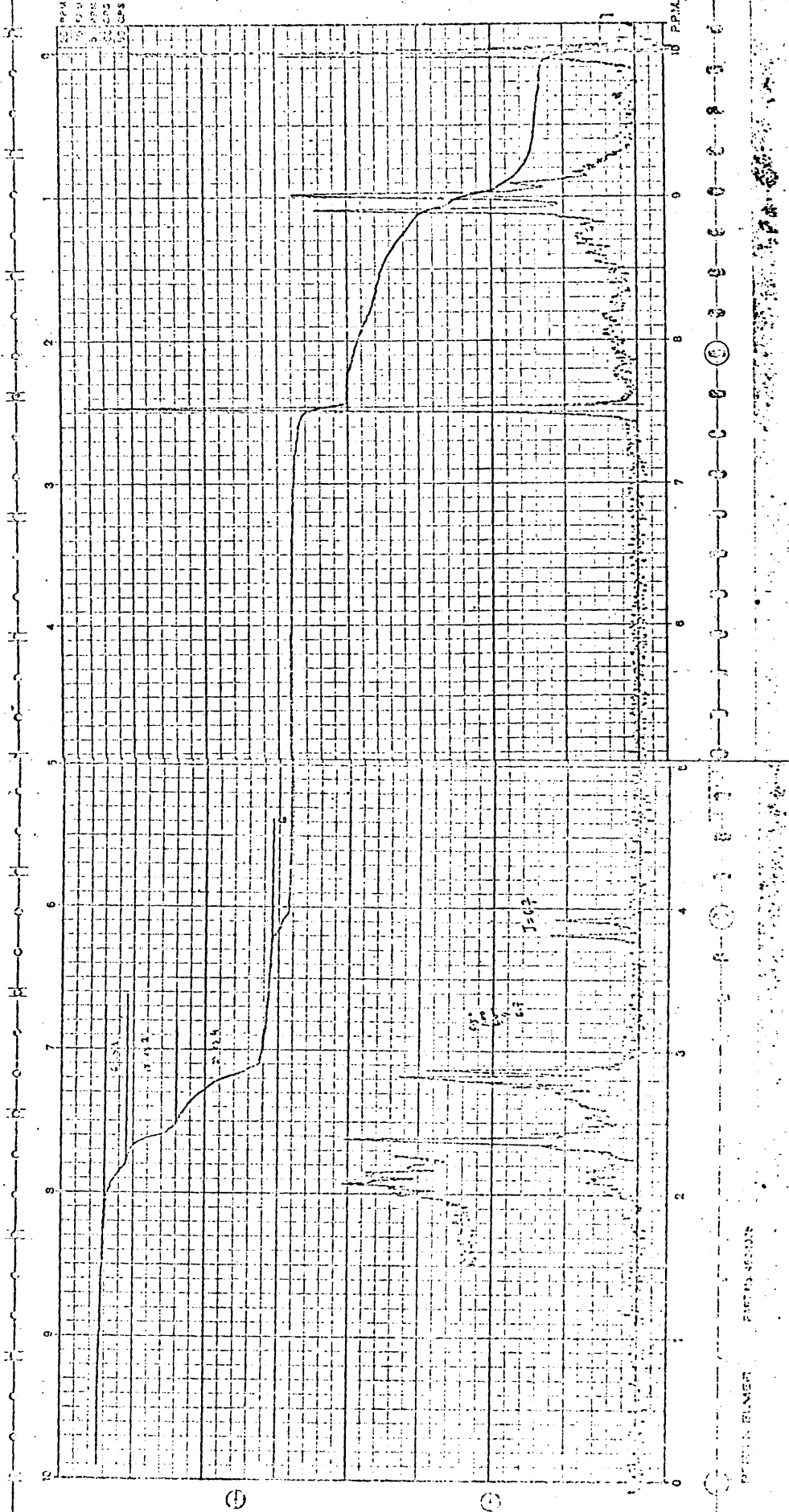
Espectro 6



Espectro 7

SPECTRUM DATE / 1964  
 NAME /  
 OPERATOR /  
 BY /

REFIELD  
 FIELD  
 SHIFT  
 SCALE  
 SENSITIVITY  
 FILTER  
 PULSE  
 MODE  
 OPERATOR



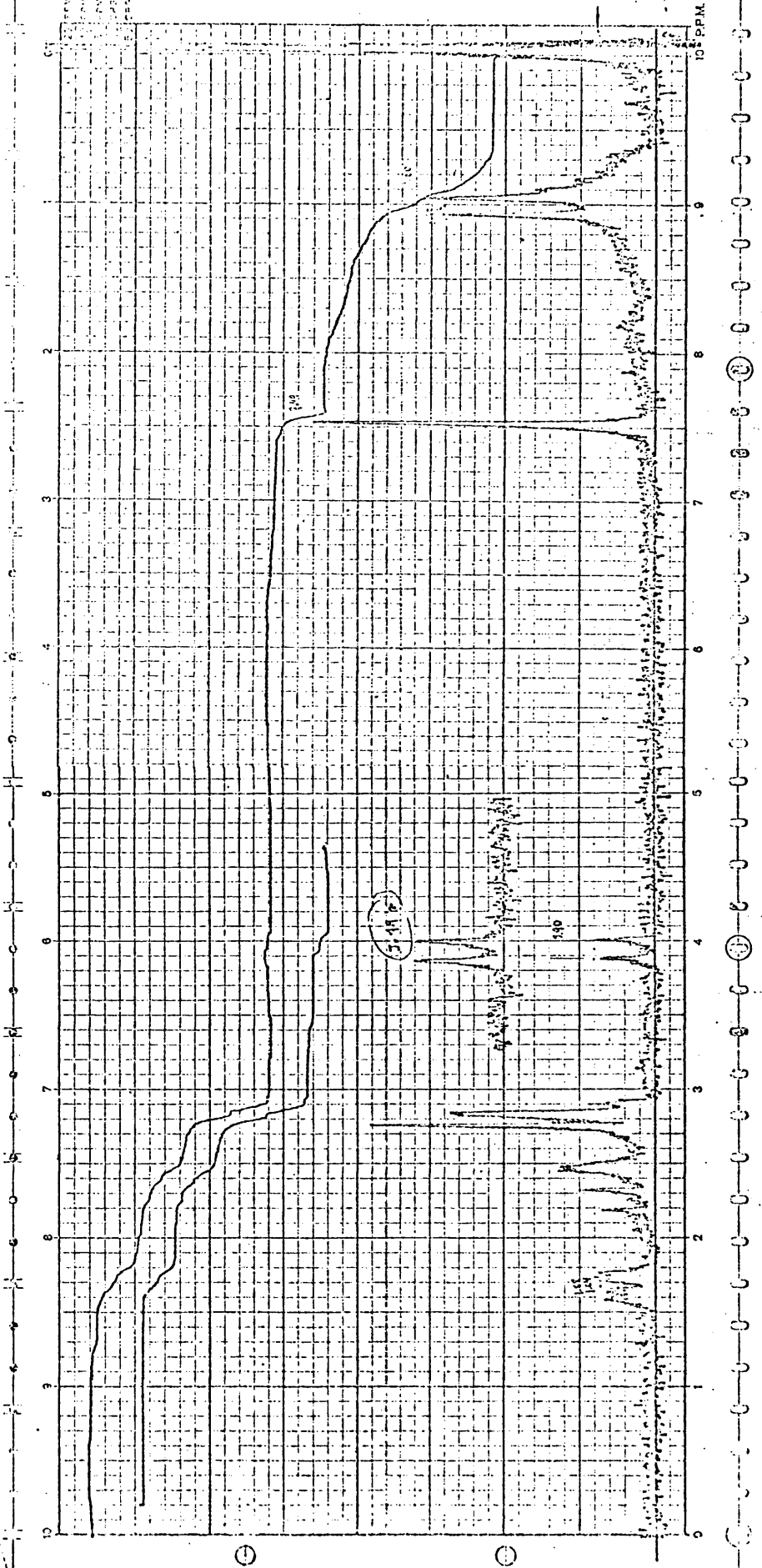
PURINA RESEARCH  
 PART 10, SECTION 8

Espectro 8

DATE 10-10-68  
 TIME 10:00  
 OPERATOR  
 SAMPLE NO. 10  
 ANALYST  
 INSTRUMENT

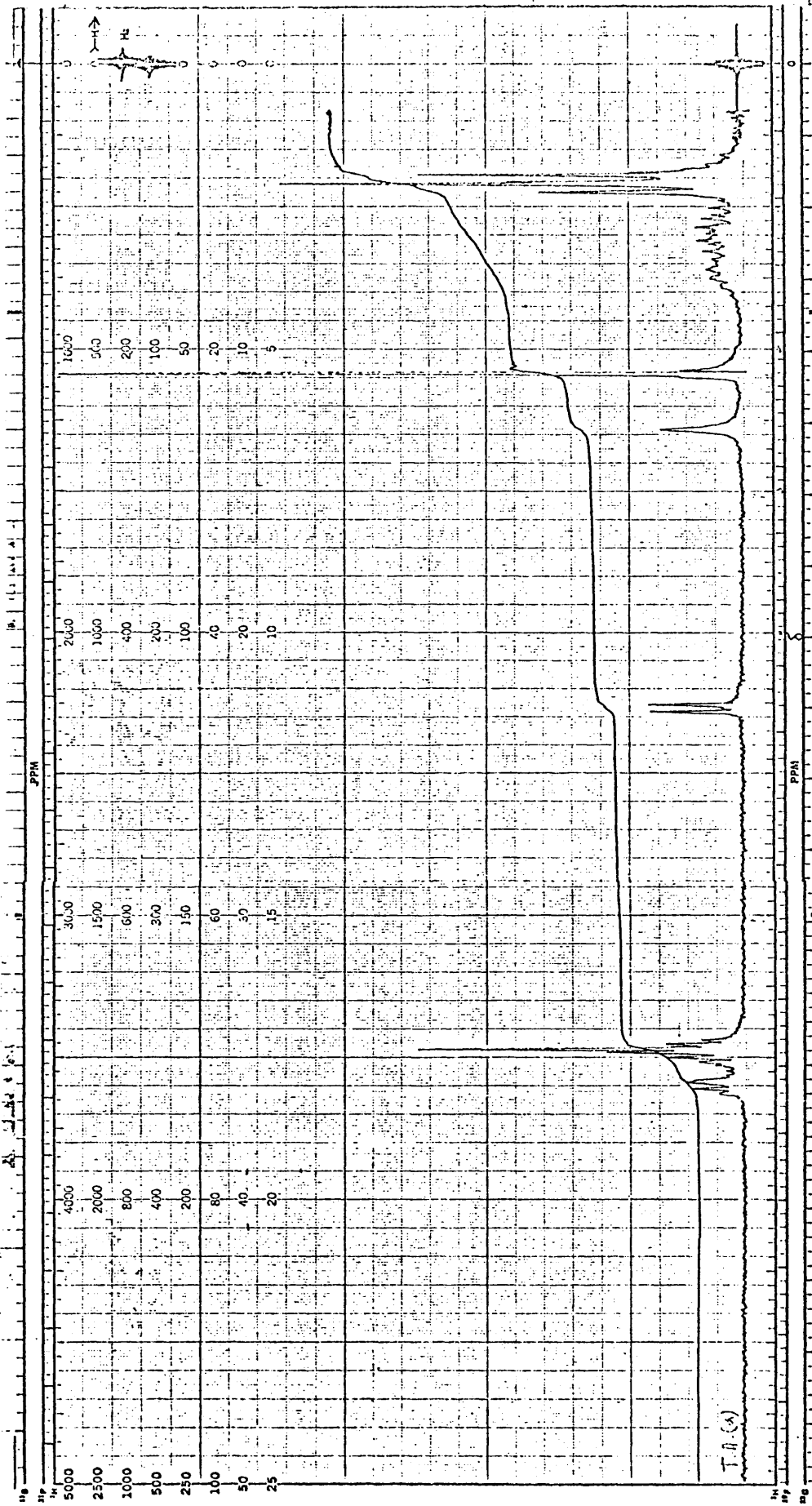
MF 2

RF FIELD	1
SWEEP	5.0
SCALE	10
SENSITIVITY	10
FILTER	10
TIME	10
OPERATOR	

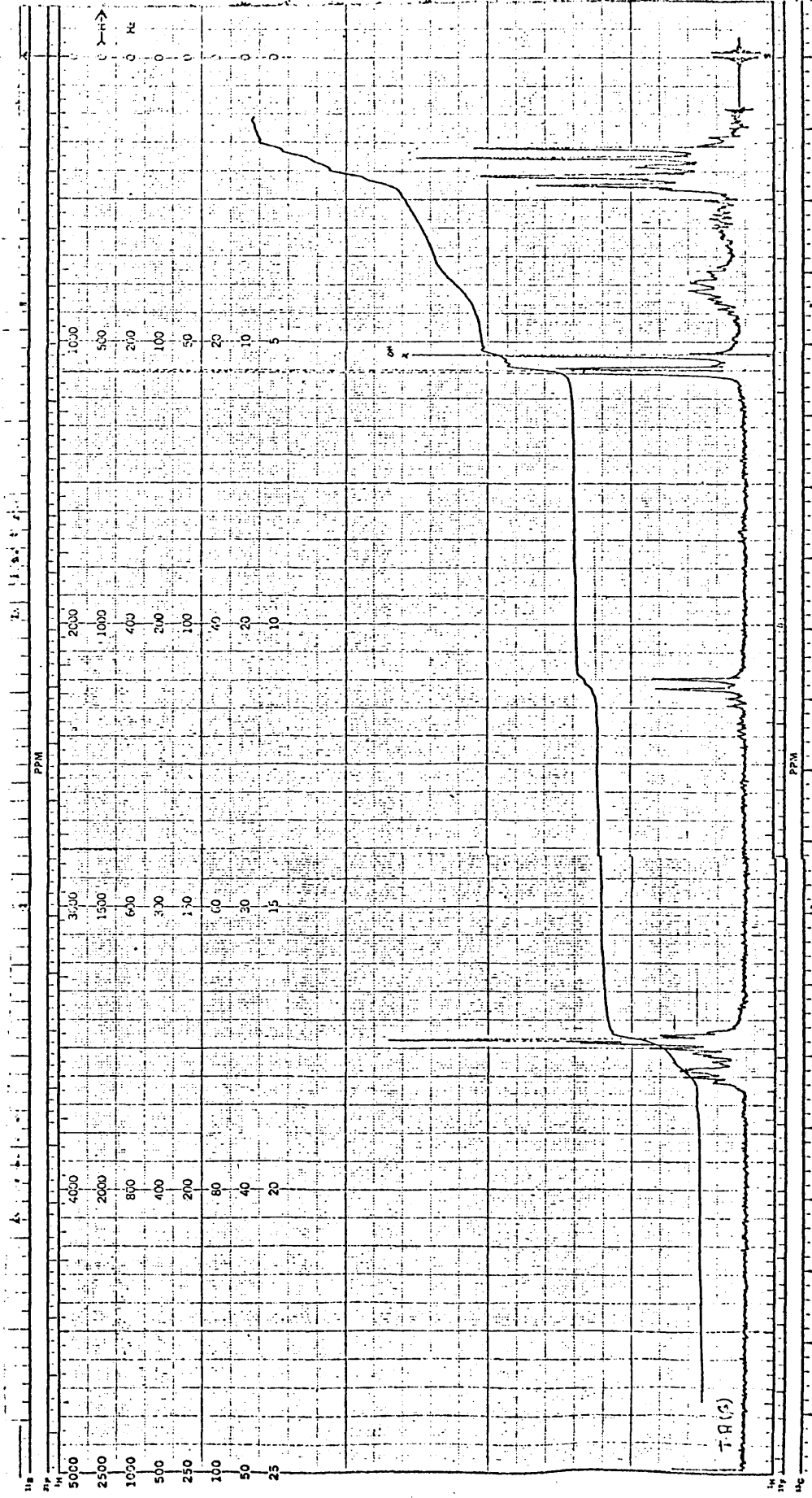


PERKIN ELMER PART NO. 482-1075

Espectro 9



Espectro 10



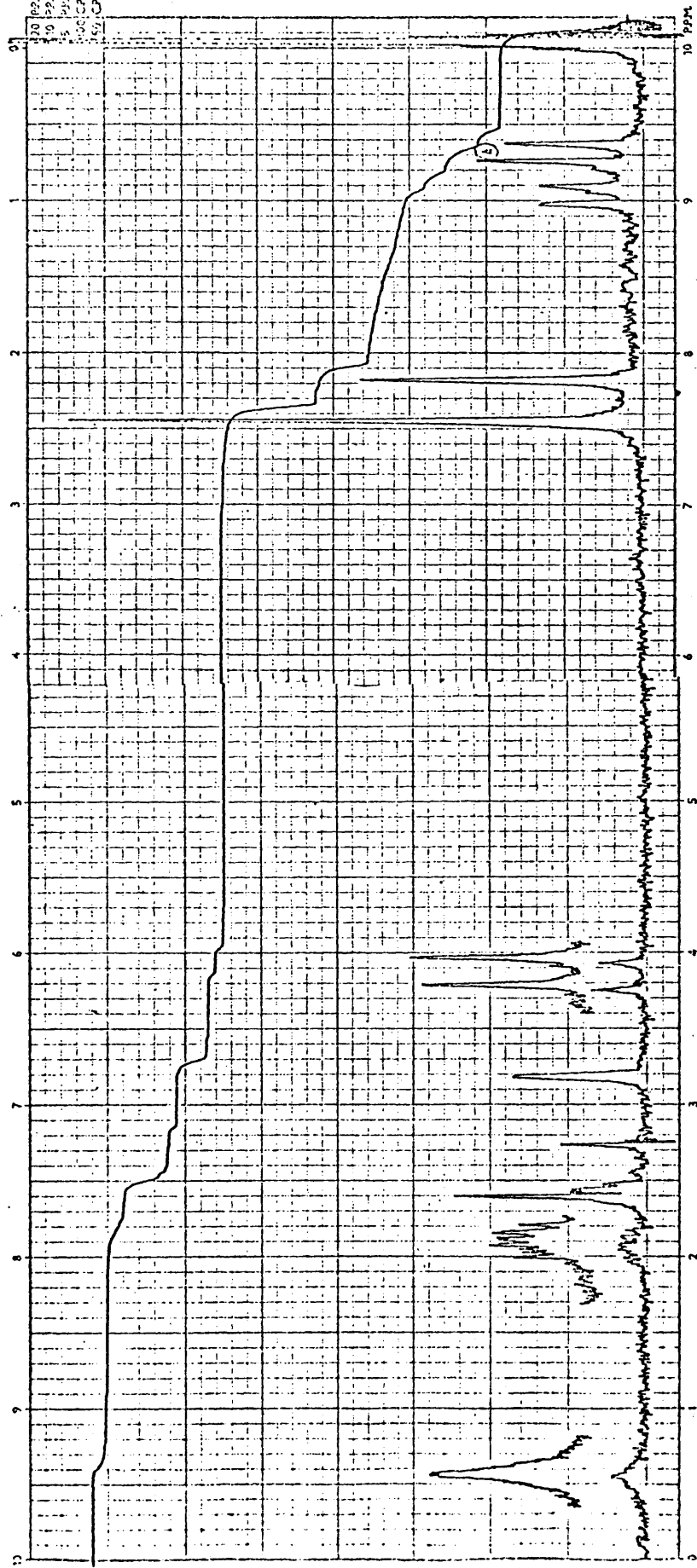
Espectro 11

SPECTRUM NO. 11  
 DATE 1/12  
 SOLVENT C  
 SUBSTRATE  
 PREPARED BY  
 ANALYST J

COMPOU

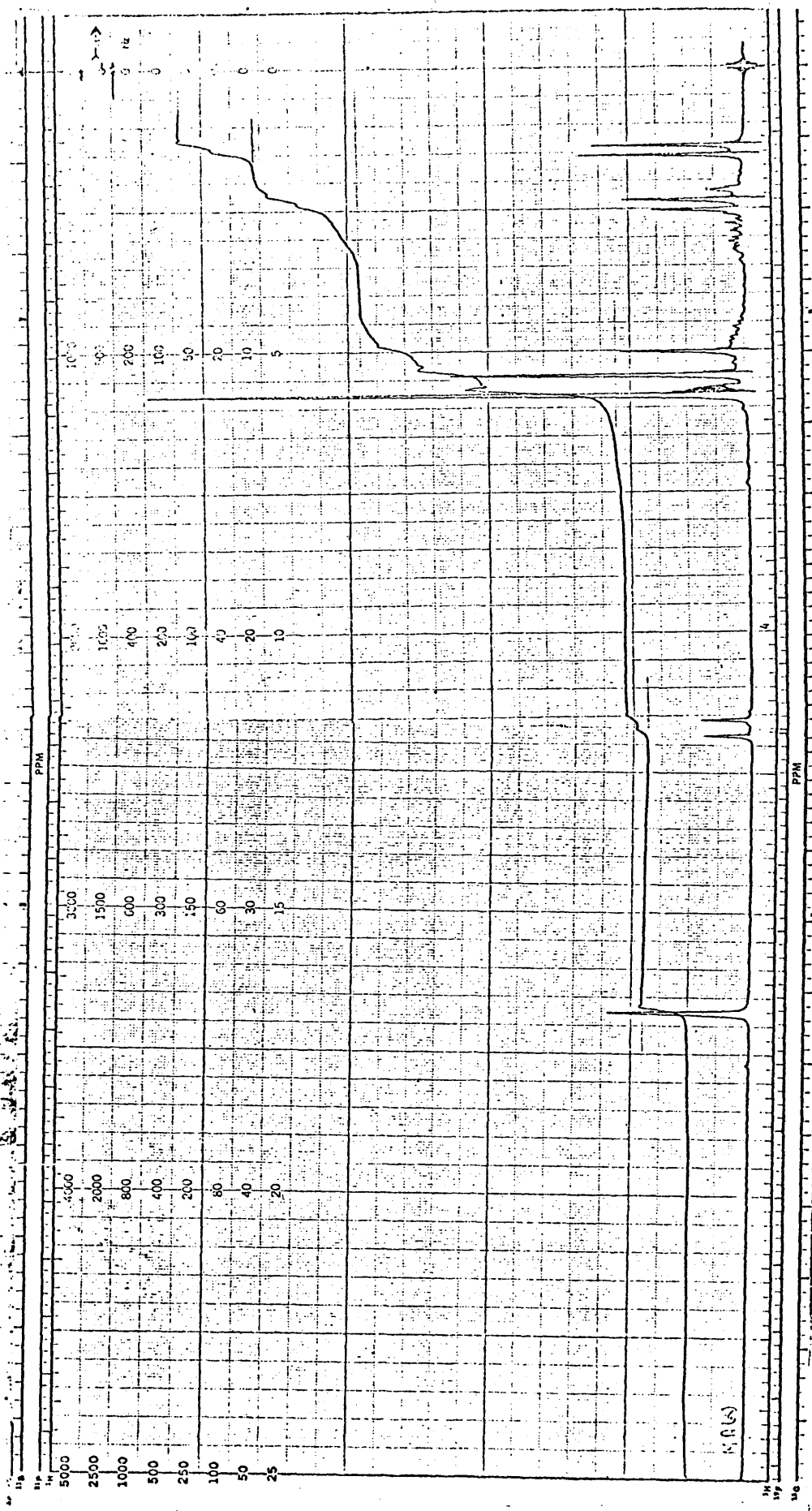
M.F.

RECORD	7
SCALE	5
SENSITIVITY	4
FILTER	2
SWEEP	1
LINE	1
OPERATOR	



PERKIN-ELMER PART NO. 462-1075

Espectro 12



Espectro 13

## I N D I C E

INTRODUCCION. ....	<u>Pág.</u> 3
--------------------	------------------

### PARTE I

#### MODELOS Y TRATAMIENTOS DE LA INDUCCION ASIMETRICA

- Introduccion .....	5
- Reacciones de induccion asimetica y control cinetico. ....	8
- Bibliografia .....	23

### PARTE II

#### PREDICCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN LA REDUCCION DE 1-o-TOLIL- y -1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANONA CON TETRAHIDRURO ALUMINATO DE LITIO

- Introduccion, generalidades y antecedentes .....	26
- Tratamiento Matematico y estado de transicion aceptado .....	32
- Aplicacion a los casos aqui estudiados .....	34
- Definicion de los estados de transicion .....	35
- Analisis y evaluacion de las interacciones de tipo estereo presentes en cada estado de transicion para el caso de la reduccion con hidruro de litio y aluminio de la 1-o-tolil-2-metil-1-butanona .....	38
-Evaluacion de la estabilidad relativa de los estados de transicion .....	49
-Resultados predictivos finales .....	49
-a Analisis y evaluacion de las interacciones de tipo estereo presentes en los estados de transicion para el caso de la reduccion con hidruro de litio y aluminio de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona .....	50
- Evaluacion de la estabilidad relativa y resultados predictivos finales para la reduccion con hidruro de litio y aluminio de la 1-mesitil-2-metil-1-butanona ....	56
- Bibliografia .....	69

PARTE III

PREDICCIÓN DE LA INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA CONDENSACIÓN DE 2-METILBUTANAL CON BROMURO DE o-TOLIL- Y -MESITILMAGNESIO

- Introducción, generalidades y antecedentes .....	71
- Predicción de resultados en las reacciones de condensación de 2-metilbutanal con bromuro de o-tolil- y bromuro de mesitilmagnesio .....	76
- Definición de los estados de transición .....	76
- Análisis y evaluación de las interacciones de tipo estérico presentes en cada estado de transición ....	77
- Evaluación de la estabilidad relativa de los distintos estados de transición en la reacción del 2-metilbutanal con bromuro de o-tolilmagnesio .....	82
- Evaluación de la estabilidad relativa de los distintos estados de transición en la reacción del 2-metilbutanal con bromuro de mesitilmagnesio .....	84
- Bibliografía .....	91

PARTE IV

ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES A LAS PAREJAS DE DIASTEREÓMEROS DE 1-ARIL-2-METIL-1-BUTANOL.

- Introducción .....	94
- Parámetros de RMN empleados en la asignación de configuraciones a carbinoles diastereómeros .....	95
- Asignación de configuraciones relativas por RMN.....	98
- Bibliografía .....	121

PARTE V

SINTESIS SEPARACION Y VALORACION DE LOS DIASTEREOMEROS  
DEL 1-o-TOLIL Y 1-MESITIL-2-METIL-1-BUTANOL.

- Síntesis de los compuestos carbonílicos de partida....	125
- Síntesis de las mezclas de alcoholes diastereómeros ..	134
- Separación de las mezclas de diastereómeros .....	140
- Espectros de RMN de los aril-sec-butilcarbinoles .....	153
- Valoración de las mezclas de diastereómeros .....	154
- Bibliografía .....	154

RESUMEN Y CONCLUSIONES .....

COLECCION DE ESPECTROS .....