

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS



TESIS DOCTORAL

Estereoquímica de la formación de 1-fenil-2-alkilbutanoles- 1

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Joaquín Plumet Ortega

Madrid, 2015

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322350592

T1
547
PLU

ESTEREOQUIMICA DE LA FORMACION
DE

1 - FENIL - 2 - ALQUILBUTANOLAS - 1

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
Nº Registro ~~3209~~ 34000

MEMORIA

que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta

JOAQUIN PLUMET ORTEGA

I N D I C E

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

| | |
|--|----|
| - Concepto de inducción asimétrica | 8 |
| - Bibliografía | 10 |

P A R T E I

MODELOS Y TRATAMIENTOS ANTERIORES DE LA INDUCCION

| | |
|---|----|
| ASIMETRICA | 11 |
| - Modelo de Cram | 12 |
| - Modelo de Karabatsos | 16 |
| - Modelo de Felkin | 20 |
| - Modelo de Garcia Martinez y Perez-Ossorio | 20 |
| - Modelo de Fernandez Gonzalez y Perez-Ossorio | 23 |
| - Bibliografía | 26 |

P A R T E II

PREDICCION DE RESULTADOS EN LA REACCIONES DE ADICION

| | |
|---|----|
| NUCLEOFILA A COMPUESTOS CARBONILICOS α -ASIMETRICOS | 27 |
| - Introducción | 28 |
| - Reducción de cetonas con hidruros metálicos comple jos | 30 |
| - Predicción de resultados | 40 |
| - Reacciones de adición de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos | 60 |
| - Naturaleza del reactivo de Grignard en solución .. | 60 |
| - Mecanismo de reacción | 65 |
| - Predicción de resultados | 71 |
| - Bibliografía | 80 |

P A R T E III

ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS COMPUESTOS CARBONILI-

| | |
|-------------------------|----|
| COS DE PARTIDA | 82 |
| - Introducción | 83 |
| - Plan de trabajo | 85 |

| | |
|--|-----|
| - Análisis conformacional cualitativo del α -metilbutiraldehido | 85 |
| - Análisis conformacional cualitativo del α -metilbutirofenona | 87 |
| - Análisis conformacional cualitativo del 2,3,3-trimetilbutiraldehido | 88 |
| - Análisis conformacional cualitativo de la 2,3,3-butirofenona | 88 |
| - Análisis conformacional cuantitativo | 89 |
| - Análisis conformacional de cetonas por espectrofotometría de I.R. | 100 |
| * Introducción | 100 |
| * Tratamiento cualitativo | 100 |
| * Tratamiento semicuantitativo..... | 101 |
| - Bibliografía | 106 |

P A R T E IV

| | |
|--|-----|
| ANALISIS CONFORMACIONAL DE ALCOHOLES DIASTEREOMEROS | 109 |
| - Análisis conformacional cualitativo de los diastereómeros eritro y treo 1-fenil-2-metilbutanol-1 | 110 |
| - Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros eritro y treo 1-fenil-2-metilbutanol-1 | 124 |
| - Análisis conformacional cualitativo de los diastereómeros eritro y treo 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 | 126 |
| - Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros eritro y treo 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 | 128 |
| - Relaciones entre poblaciones conformacionales y propiedades espectroscópicas. Asignación de configuraciones | 130 |

| | |
|--|-----|
| - Estudio de los espectros R.M.N. de los carbinoles y algunos de sus derivados | 142 |
| - Predicción de algunas propiedades físicas de los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1 y 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 | 156 |
| - Bibliografía | 162 |

P A R T E E X P E R I M E N T A L

| | |
|---|-----|
| - Síntesis de los compuestos carbonílicos de partida | 164 |
| * α -Metilbutirofenona | 164 |
| * α -Metilbutiraldehido | 166 |
| * 2,3,3-Trimetilbutirofenona | 169 |
| * Ensayos de preparación del 2,3,3-Trimetilbutiraldehido | 185 |
| - Síntesis de las mezclas de carbinoles diastereómeros | 203 |
| * Síntesis de 1-fenil-2-metilbutanol-1 por reducción de α -metilbutirofenona | 203 |
| * Síntesis de 1-fenil-2-metilbutanol-1 por condensación del α -metilbutiraldehido con bromuro de fenilmagnesio | 204 |
| * Síntesis del 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 por reducción de α -tercbutilpropiofenona ... | 208 |
| - Separación de diastereómeros | 209 |
| - Valoración de las mezclas | 219 |
| - Bibliografía | 223 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| <u>C O N C L U S I O N E S</u> | 228 |
|--------------------------------------|-----|

| | |
|--|-----|
| <u>C O L E C C I O N D E E S P E C T R O S</u> ... | 232 |
|--|-----|

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

INTRODUCCION

El objetivo de este trabajo es el estudio de la inducción asimétrica en los procesos de adición nucleófila a compuestos carbonílicos α -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 de la Universidad Complutense de Madrid.

En la primera parte del trabajo, se centra el problema en la inducción asimétrica en reacciones de adición a compuestos carbonílicos α -asimétricos, discutiéndose la predicción de resultados en función de los modelos propuestos hasta la fecha. En la segunda parte de esta Memoria se estudia el mecanismo y naturaleza del estado de transición en la reducción de cetonas α -asimétricas con hidruros metálicos complejos y con el tetrahidruroaluminato de litio en particular, prediciéndose los resultados en el caso de las reducciones de α -metilbutirofenona, 2,3-dimetilbutirofenona y 2,3,3-trimetilbutirofenona. Así mismo se estudian el mecanismo y la naturaleza del estado de transición en la condensación de aldehidos α -asimétricos con reactivos de Grignard prediciéndose resultados en la reacción de condensación del α -metilbutiraldehido y 2,3-dimetilbutiraldehido con bromuro de fenilmagnesio.

La tercera parte de esta memoria se dedica al análisis conformacional de compuestos carbonílicos del tipo $R-CH(Me)COR'$ comparando los resultados con sus propiedades espectroscópicas deducidas teórica y experimentalmente.

En la cuarta parte se realiza el análisis conformacional de alcoholes del tipo $RCH(Me)CHOHPh$ a la vez que se asignan configuraciones a los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1 y 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 basándose en propiedades conformacionales respaldadas por datos espectroscópicos.

cos, particularmente R.M.N.

En la quinta parte, finalmente, se describe la parte experimental del trabajo, haciendo hincapié especial en la separación y valoración de las mezclas de diastereómeros.

CONCEPTO DE INDUCCION ASIMETRICA

La existencia de reacciones en las que a partir de un compuesto ópticamente activo se crea otro centro de asimetría en la molécula, originándose los dos nuevos diastereómeros posibles en cantidades diferentes, ha sido reconocida desde hace tiempo, y constituye un método habitual de síntesis asimétrica. Si se parte de un compuesto racémico, no se obtiene evidentemente un producto ópticamente activo sino una mezcla de dos racematos diastereómeros, pero la proporción entre estos no varía por partir de un compuesto racémico a igualdad de otras condiciones.

Kortum (1) ha llamado a este tipo de influencia "inducción asimétrica" y la ha definido como "la acción de una fuerza existente en todos los centros asimétricos que ejercen influencia sobre ciertos sistemas adyacentes, originalmente de configuración simétrica, para transformarlos en centros de configuración asimétrica".

En el sentido más amplio son varios los factores que gobiernan el curso estereoquímico de reacciones de este tipo. Podríamos citar, entre ellos:

- a) Naturaleza del sustrato.
- b) Naturaleza del reactivo.
- c) Condiciones "ambientales" del proceso (presión, temperatura, etc).
- d) Presencia de entidades asimétricas en el disolvente, o disolventes asimétricos.

e) Presencia de catalizadores asimétricos.

Los dos primeros, condicionan fundamentalmente el curso estereoquímico y no pueden ser tratados de una forma general para todo tipo de reacciones de inducción asimétrica. Nosotros estudiamos detalladamente estos apartados en el caso concreto de reacciones de adición a aldehídos y cetonas α -asimétricos. Por lo que respecta a los factores ambientales, la influencia de las variaciones de presión y temperatura sobre los resultados estereoquímicos de estas reacciones, no se han sistematizado y su influencia no parece ser grande. Sin embargo, y en otro orden de cosas, existen interesantes experimentos realizados bajo la acción de luz polarizada que merecen ser citados (2).

Por último, las influencias de disolventes y catalizadores asimétricos se han estudiado con cierta amplitud (3).

BIBLIOGRAFIA

1. KORTUM, G.- "Neuer Forschungen über die optische Aktivität chemischer Moleküle", in "Sammlung Chemie und chemische Technologie" (Stuttgart: F. Enke, 1932), vol.10
2. ULBRICHT, J.- Quart. Rev. London, 13, 48-60 (1959).
3. MORRISON, J.D. and MOSHER, A.S.- "Asymmetric Organic Reactions". Prentice Hall Inc. 1971, pp. 430 y siguientes.

P A R T E I

MODELOS Y TRATAMIENTOS ANTERIORES DE LA
INDUCCION ASIMETRICA

REVISION DE LOS MODELOS PARA LA PRODUCCION DE LA INDUCCION ASIMETRICA EN REACCIONES DE ADICION A COMPUESTOS CARBONILICOS α -ASIMETRICOS.

INTRODUCCION

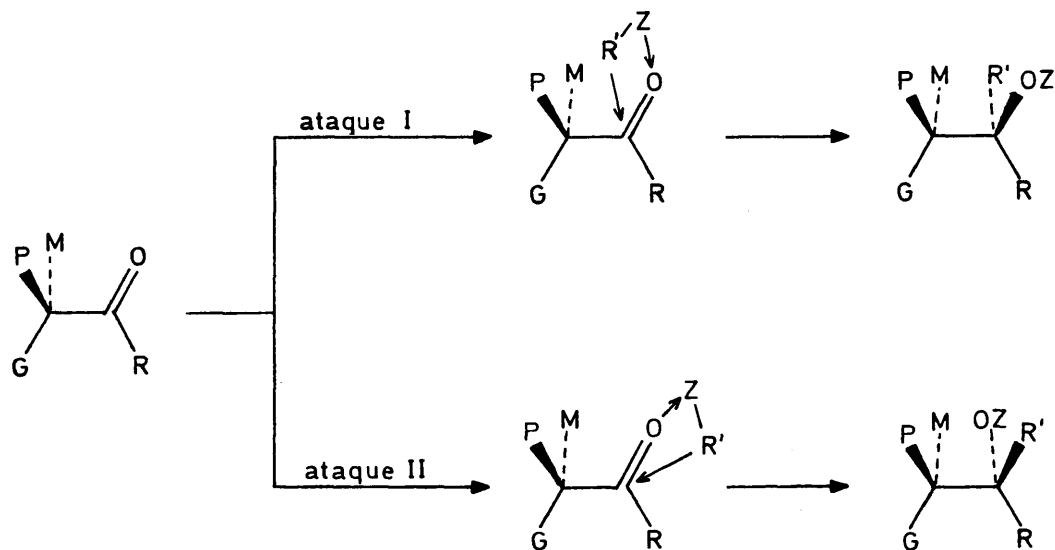
Antes de entrar de lleno en el estudio de la inducción asimétrica en las reacciones consideradas en este trabajo, creemos del máximo interés realizar algunos comentarios sobre los modelos que se han propuesto hasta la fecha, con el fin de predecir el resultado estereoquímico de este tipo de reacciones.

i) Modelo de Cram (1)

La regla de Cram es la expresión de la primera teoría elaborada con el fin de establecer el curso estereoquímico de un gran número de reacciones de adición a aldehidos y cetonas α -asimétricas. Dicha regla 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 Csp^3-Csp^2 es tal que el doble enlace $C=O$ está flanqueado por los dos grupos menos voluminosos del átomo de carbono α -asimétrico". Es decir, Cram supone que, al coordinarse el reactivo ($RMgX$, $LiAlH_4$, etc.) con el grupo carbonilo, este pasa a ser el sustituyente más voluminoso lo que justifica que la conformación preferida sea aquella que lo situa entre los dos sustituyentes de menor tamaño del átomo de carbono en α .

Un esquema del modelo sería el siguiente (*):

(*) G, M y P representan tres grupos de tamaño "grande", "mediano" y "pequeño" respectivamente, unidos al $C\alpha$. R es el grupo unido al átomo de carbono carbonílico. R' es el grupo entrante y Z el átomo coordinado al O carbonílico ("Al" en reducciones con $LiAlH_4$ y "Mg" en $RMgX$)

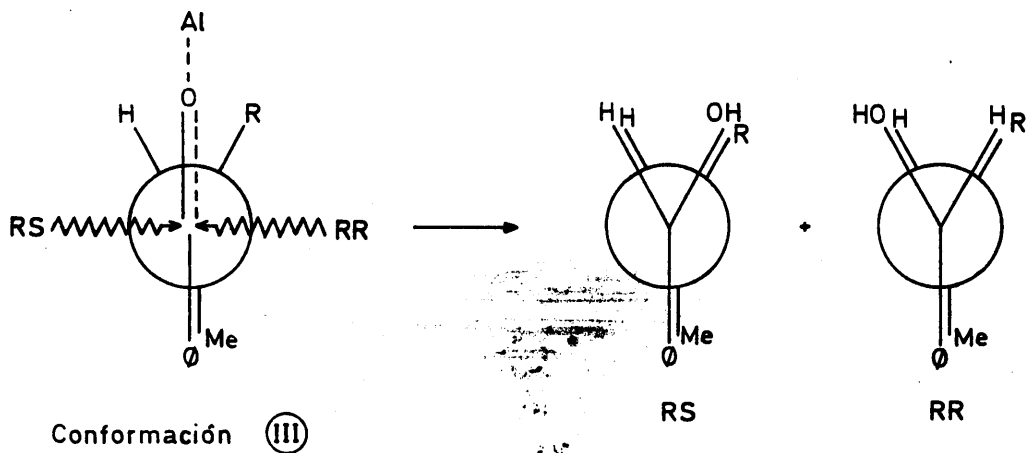
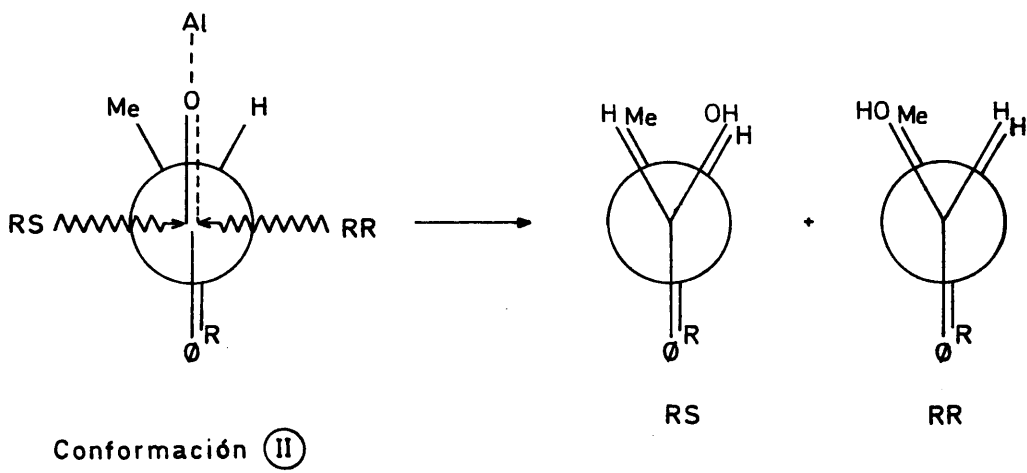
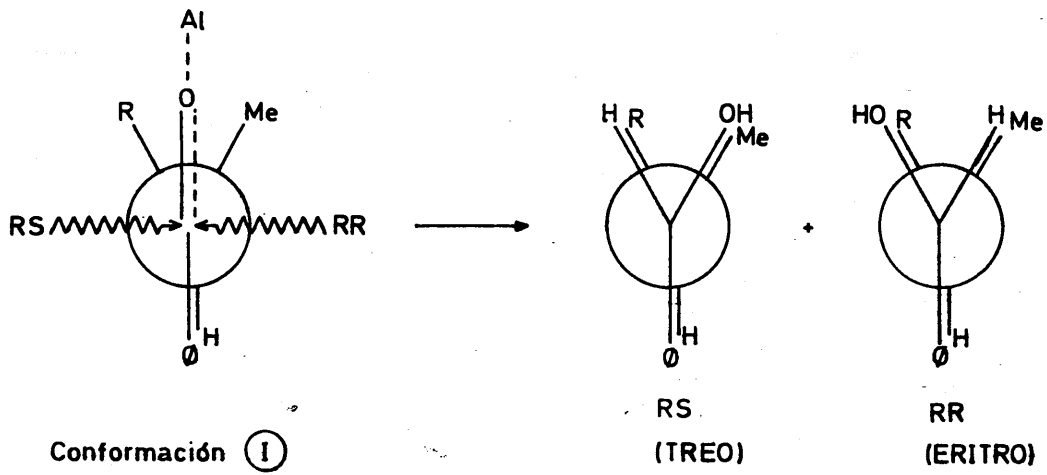


Entonces, y según Cram, se obtendría preferentemente el carbinol correspondiente al ataque II por el costado menos impedido de la molécula carbonílica.

Vamos entonces a aplicar la regla de Cram a las reacciones de reducción con tetrahidruro de litio y aluminio de la 2-metil, 2,3-dimetil y 2,3,3-trimetilbutirofenona y a las reacciones de condensación del bromuro de fenilmagnesio con 2-metilbutiraldehído, 2,3-dimetilbutiraldehído y 2,3,3-trimetilbutiraldehído.

a) Reacción de reducción de la 2-metil, 2,3-dimetil y 2,3,3-trimetilbutirofenona.

Las conformaciones reactivas del compuesto carbonílico (suponiendo el C_{α} de configuración R) así como los ataques del reactivo entrante por los dos costados posibles, se representan a continuación:

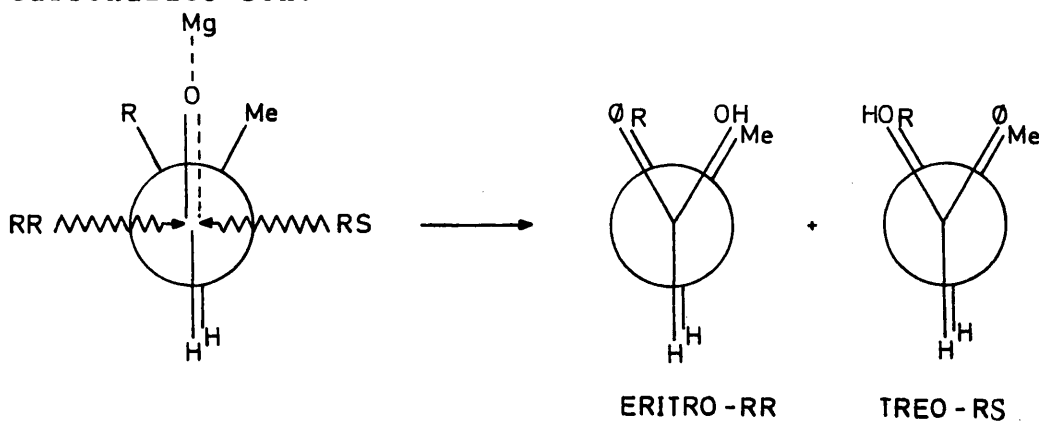


Siendo R = Et, Pri, Bu^t.

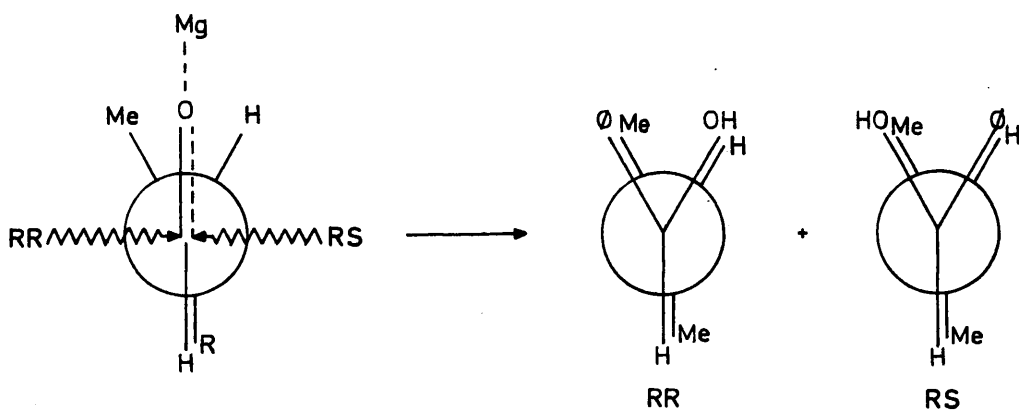
En todos estos casos, la conformación más reactiva según Cram es la II y el ataque por el costado menos impedido daría lugar al diastereómero eritro. Así sucede experimentalmente observándose predominio de dicho diastereómero en todos los casos. Incluso podemos pensar que también se cumple bajo un punto de vista cuantitativo, ya que al aumentar el tamaño del grupo desde Et a Bu^t, también aumentará la población relativa de II con lo que aumentará la estereoselectividad del proceso. Nuevamente se cumple la predicción ya que las relaciones E/T son 1,2 para R = Et, 6.2 para R = Prⁱ e infinito para R = Bu^t.

b) Condensación del bromuro de fenilmagnesio con 2-metil 2,3-dimetil y 2,3,3-trimetilbutiraldehido.

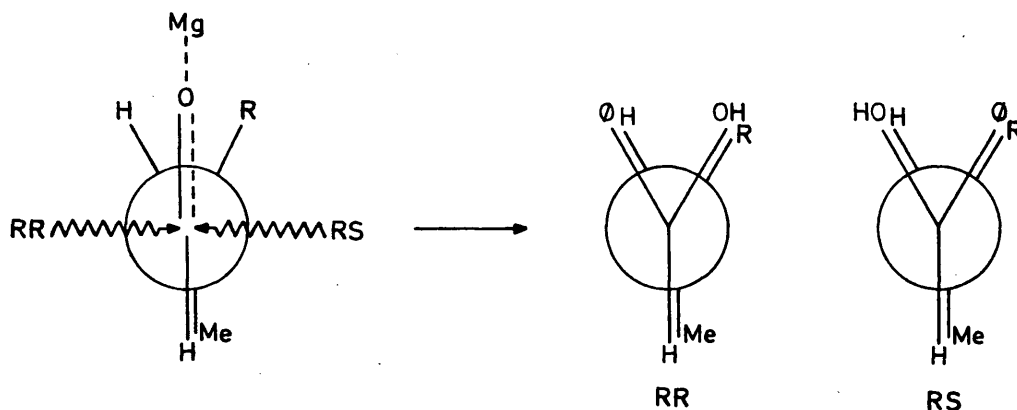
En este caso, las conformaciones reactivas del compuesto carbonílico son:



Conformación I



Conformación II



Conformación III

Con $R = \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^t$.

En este caso, la conformación más reactiva es, nuevamente, la II y el ataque por el costado menos impedido conduce al diastereómero treo de acuerdo con los resultados experimentales encontrados en los casos de $R = \text{Et}$ ($T/E=1,5$) y $R = \text{Pr}^i$ ($T/E=2,25$).

El modelo de Cram ha sido ya criticado de forma exhaustiva en una tesis anterior del equipo de trabajo a que pertenecemos (2a) y a ella nos remitimos en lo que respecta a la explicación de sus indudables éxitos predictivos, juntamente con sus excepciones y limitaciones.

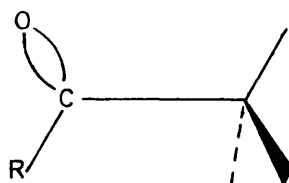
ii) Modelo de Karabatsos (3)

Se desarrolla en este modelo un tratamiento semiempírico basado en los dos siguientes supuestos iniciales:

- 1°) Dada la gran velocidad y exotermicidad de las reacciones de adición consideradas, en el estado de transición se habrá producido 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 estereó-*

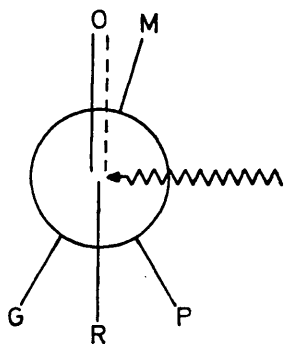
mero es aquel que presenta el grupo pequeño P enfrenteado con el grupo entrante R'.

La discrepancia fundamental entre los modelos de Cram y Karabatsos está en la conformación que adopta el compuesto carbonílico en el estado de transición. Admite Karabatsos que la coordinación del reactivo con el compuesto carbonílico no requiere que éste abandone el tipo de conformación O-eclipsada que tenía cuando aún no se había coordinado. Por otra parte, los datos espectrales de R.M.N. y microondas ponen en evidencia que los compuestos carbonílicos en su estado fundamental se encuentran preferentemente en tres conformaciones en las que el doble enlace carbonílico aparece eclipsado con uno de los grupos del átomo de carbono contiguo; es decir, en una disposición conformacional del tipo:

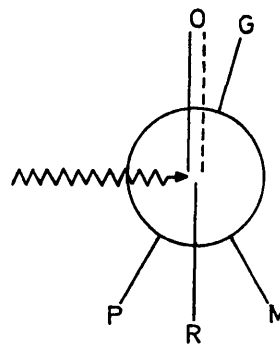


De acuerdo con todo esto, los estados de transición que se deben tener en cuenta para la predicción de la proporción de diastereómeros serán:

FIGURA 1



Diastereómero A



Diastereómero B

de tal manera que cuanto más estable sea uno de los estados de transición respecto al otro, en mayor proporción se formará el correspondiente diastereómero.

Por otra parte, las entropías y energías de activación de las reacciones en consideración son muy superiores a las barreras de rotación en torno al enlace C α -CO por lo que la relación de diastereómeros dependerá fundamentalmente de las primeras y, por tanto, de la diferencia de energía libre ΔG^* entre los dos estados de transición A* y B* que conducen a los diastereómeros A y B respectivamente. Por todo ello, las ideas de Karabatsos pueden plasmarse en la expresión:

$$\Delta G^* = RT \ln \frac{N_A}{N_B} \quad ;; \quad \frac{N_A}{N_B} = e^{-\frac{(G_A^* - G_B^*)}{RT}} \quad (\text{eq. I})$$

siendo N_i la fracción molar del diastereómero i en la mezcla, y G_i^* la energía libre del estado de transición conducente al diastereómero i.

La diferencia de energía libre entre los estados de transición ΔG^* la expresa Karabatsos en función de las energías de interacción entre grupos, presentes en dichos estados de transición. Es decir (fig. 1):

$$G_A^* = \left[(O-M)_e + (R-G)_s + (R-P)_s + (R'-P)_s \right]$$

$$G_B^* = \left[(O-G)_e + (R-M)_s + (R-P)_s + (R'-P)_s \right]$$

en donde $(X-Y)_e$ representan interacciones 1,2 de eclipsamiento y $(X-Y)_s$ representan interacciones del tipo 1,2 segado.

Con lo que agrupando términos, se tendrá:

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

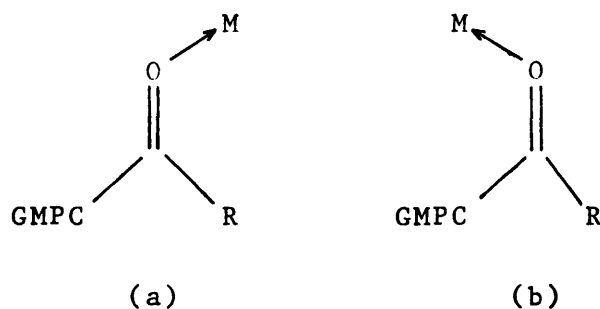
Ante la imposibilidad del cálculo de interacciones tipo $[R-X]_s$, Karabatsos admite que las interacciones presentes en el segundo paréntesis son iguales y de signo opuesto con lo que se anularían, quedando por tanto la diferencia de energía libre en los estados de transición:

$$G^* = [O-G]_e - [O-M]_e \quad (\text{eq. II})$$

diferencias que Karabatsos estima a partir de datos R.M.N. (4).

Pensamos que la crítica al modelo de Karabatsos debe establecerse fundamentalmente en el hecho de que, para un mismo sustrato, la estereoselectividad es la misma cualquiera que sea el reactivo atacante, ya que (eq. II) la diferencia de energía libre entre los dos posibles estados de transición es independiente de la naturaleza de dicho reactivo.

El propio Karabatsos, en una publicación muy reciente (5a y 5b) puntualiza su tratamiento afirmando que el modelo tendrá aplicación solamente cuando el compuesto carbonílico acomplejado tenga la estructura (a):



yá que en dicha estructura sus estados de transición son los más estables, fallando en sistemas del tipo en los que el compuesto carbonílico tendrá conformación "anti" a los que será aplicable la regla de Cram.

iii) Modelo de Felkin (6)

Felkin asienta su tratamiento del estado de transición para este tipo de reacciones en los siguientes postulados:

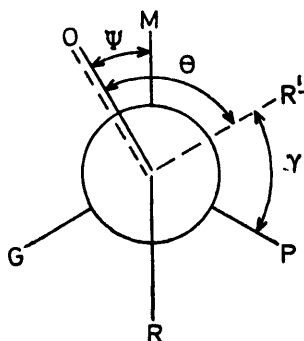
- a) Los estados de transición en estas reacciones son en todos los casos "parecidos a reactivos".
- b) La tensión torsional ("Pitzer strain") implicada en enlaces parciales, en estados de transición, representa una sustancial fracción de la tensión existente en los enlaces completamente formados siempre y cuando la desviación en el ángulo de enlace sea mínima.
- 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 podría visualizarse como se indica a continuación

$$\psi = 30^\circ$$

$$\theta = 90^\circ$$

$$\gamma = 60^\circ$$



Algunos puntos de este tratamiento han sido criticados en otra tesis dentro de nuestro mismo equipo de investigación (7a) y a ella nos remitimos. Nosotros tan solo queremos hacer énfasis en las rigideces que encierran los apartados (a) y (b) y cuya generalización entendemos es mas que dudosa.

iv) Modelo de Garcia Martínez y Perez A.-Ossorio (2a y 2b)

Pese a las, a nuestro modo de ver, exageradas simplificaciones del modelo de Karabatsos, existe en casos alta concor-

dancia entre los resultados predichos por el modelo y los resultados experimentales.

A la vista de ello, Garcia Martinez y Perez A.-Osorio admiten el modelo físico de Karabatsos en su sentido de estado de transición "parecido al reactivo" ("Reactant like") pero lo extienden en el sentido de admitir implícitamente seis estados de transición posibles, si bien en las simplificaciones previas al tratamiento matemático los reducen a tres que son los de ataque del reactivo por el costado menos impedido de cada conformación del compuesto carbonílico (figura 2 y 3).

FIGURA 2

LOS SEIS ESTADOS DE TRANSICIÓN POSIBLES EN EL MODELO DE GARCIA MARTINEZ Y PEREZ A.-OSSORIO

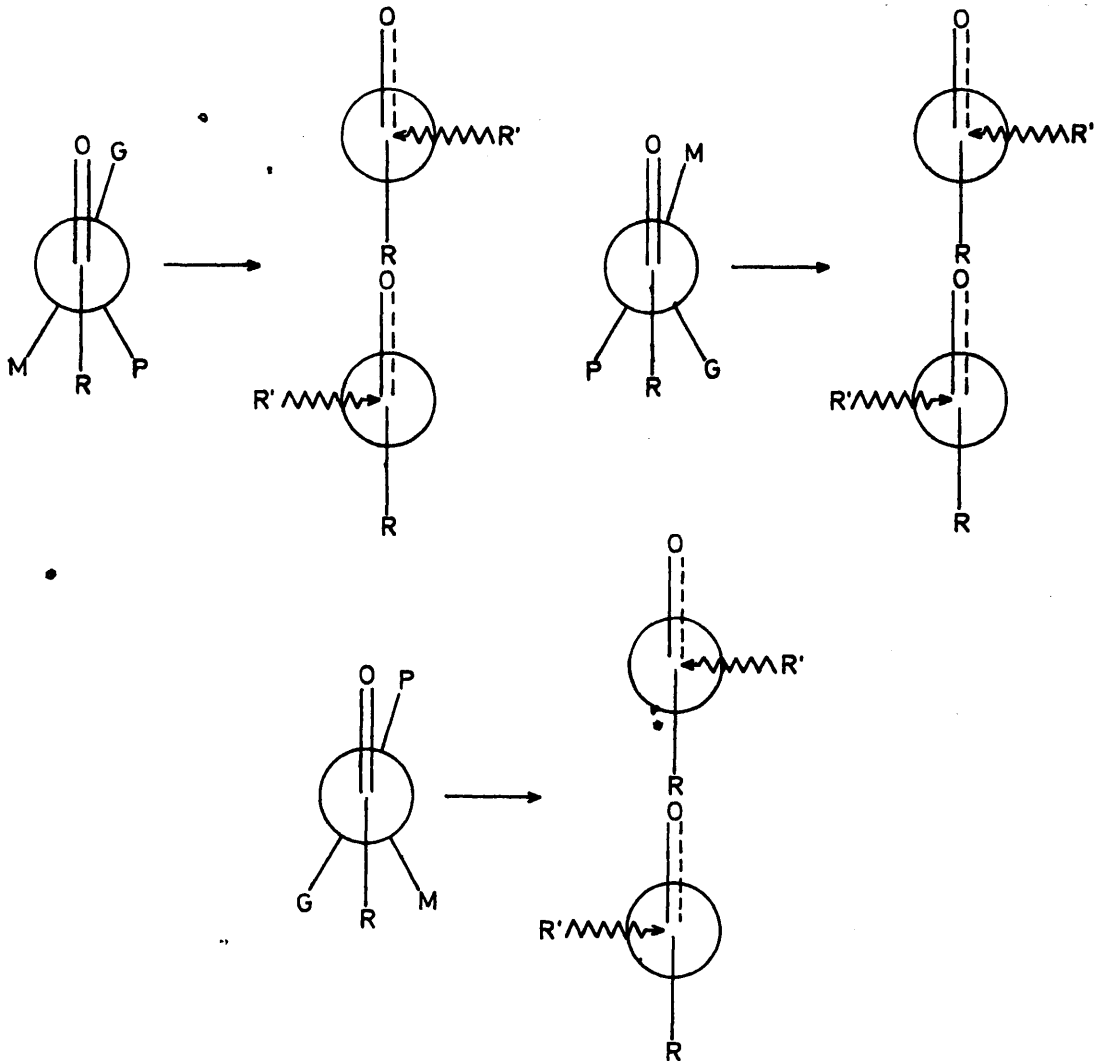
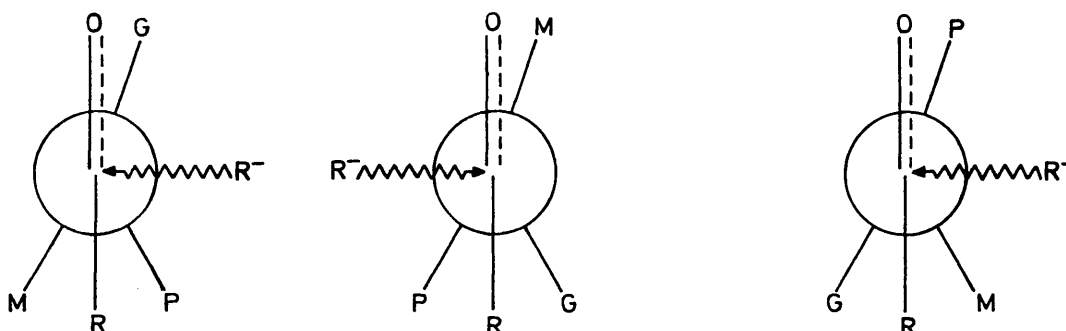


FIGURA 3

LOS TRES ESTADOS DE TRANSICION CONSIDERADOS EN EL MODELO DE GARCIA MARTINEZ Y PEREZ A.-OSSORIO



Basándose en este postulado de tres estados de transición "reactant like" y tras admitir que la naturaleza de R no influye en el curso estereoquímico del proceso, los autores llegan, tras un elegante tratamiento matemático, a la siguiente ecuación predictiva:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{K_1^A}{K_2^B} e^{(G_2 - G_1)/RT} + \frac{K_3^A}{K_2^B} e^{(G_2 - G_3)/RT} \quad (\text{eq. III})$$

donde K_i^X es la constante de velocidad para la formación del diasterómero X a partir del conformero i y G_i la energía libre del conformero i de partida

A nuestro modo de ver esta ecuación predictiva presenta el inconveniente del desconocimiento de los valores exactos de G_i , muy difíciles de calcular en moléculas tan complejas como las tratadas. Hoy día, sin embargo, los cálculos "ab initio" realizados con precisión en cetonas más sencillas permiten pensar que el problema llegará a resolverse para estos casos más complejos.

Por otra parte la simplificación que supone considerar tres únicos estados de transición la formulan los auto-

res con suma cautela al afirmar textualmente (ref.2a):
"Cuanto más semejantes sean los grupos flanqueantes, tanto menos cierta sera nuestra suposición, aunque no conocemos los casos límites en que deje de ser válida".

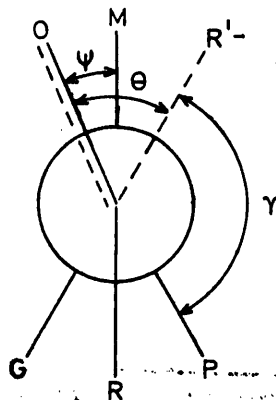
Sin embargo, las indudables posibilidades de la ecuación III han quedado demostradas al predecir la influencia de la temperatura en la estereoselectividad (8) mediante su empleo.

v) Modelo de Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio (7a y 7b)

El tratamiento de Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio consta de dos partes: un modelo físico y un tratamiento matemático los cuales vamos a discutir por separado.

Modelo físico

El modelo físico de los citados autores puede expresarse por el esquema de la figura 4 tomado del trabajo citado



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

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

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

Mediante este tratamiento, los autores suavizan las simplificaciones del modelo de Karabatsos y las rigideces del modelo de Felkin, pudiendo considerarse, según los propios autores establecen, como un refinamiento del modelo de Perez A.-Ossorio y Garcia Martinez,

Por nuestra parte, nos parece que la naturaleza del estado de transición admite mayor flexibilidad respecto a la dicotomía clásica al ser unos "tipo reactivo" o "tipo

"producto", y que es función, en buena parte, de la propia naturaleza de la sustancia carbonílica inicial, según se discute más adelante.

Tratamiento matemático

El tratamiento matemático está basado en una generalización del principio de Curtin-Hammett sencillo. Partiendo de que la velocidad de formación de cada producto es la suma de las velocidades de los procesos parciales que conducen a los mismos, los autores llegan a una expresión que constituye la formulación del principio de Curtin-Hammett generalizado:

$$\frac{N_B}{N_A} = \frac{\sum_i e^{-G_i^{B^*}/RT}}{\sum_i e^{-G_i^{A^*}/RT}} \quad (\text{eq. IV})$$

Donde N_A y N_B representan las fracciones molares de ambos diastereómeros y G_i^* los contenidos energéticos de los correspondientes estados de transición.

La condición previa para la aplicación del principio de Curtin-Hammett es la rápida interconversión entre los conformeros de partida. Sin embargo, y como las barreras de rotación para los conformeros que constituyen la población conformacional de los sustratos de nuestras reacciones son de orden no superior a 3,5Kcal/mol, al ser el valor medio de la energía de activación para los procesos en consideración de 8 a 15Kcal/mol a temperaturas próximas a la ambiente, creemos que existe un margen holgado de aplicabilidad del principio.

El método propuesto para el tratamiento de cualquier modelo de inducción asimétrica es el siguiente:

- 1°) Definición de los estados de transición que pueden conducir a cualquiera de los productos diastereómeros.
- 2°) Análisis de las interacciones presentadas en ellos.
- 3°) Evaluación de los niveles $G_i^{A^*}$ y $G_i^{B^*}$ respecto a un nivel

de referencia.

4°) Aplicación de la ecuación.

La realización de las etapas 2^a y 3^a está estrechamente ligada al modelo físico que se acepte para el estado de transición. En nuestro caso, aun cuando pueda diferir del aceptado por Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio creemos plenamente aceptable su tipo de tratamiento consistente en evaluar las interacciones inestabilizadoras del estado de transición, por comparación mediante utilización de adecuados factores de corrección a las de las sustancias (sean iniciales o finales) en su estado fundamental.

BIBLIOGRAFIA

1. CRAM, D.J. and ELHAFEZ, F.A.- J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).
2. a) GARCIA MARTINEZ.- Tesis Doctoral, Madrid 1968
b) GARCIA MARTINEZ, A' y PEREZ A.-OSSORIO, R.- Anales de la Real Soc. Esp. Fis. y Quím. LXV, 791 (1969)
3. KARABATSOS, G.J.- J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967)
4. KARABATSOS, G.J. and HSI, N., J. Am. Chem. Soc., 87 2864 (1965).
5. a) KARABATSOS, G.J., HERLEM, D. and NIPE, R.- Tetrahe
dron Letters, 5293-5296 (1972).
b) KARABATSOS, G.J.- Tetrahedron Letters, 5289-5292 (1972).
6. CHEREST, M., FELKIN, H. and PRUDENT, N.- Tetrahedron Letters 2199 (1968).
7. a) FERNANDEZ, F.- Tesis Doctoral, Madrid 1971
b) FERNANDEZ, F. y PEREZ A.-OSSORIO, R.- Anales de la Real Soc. Esp. de Quím., 68, 1411 (1972).
8. GARCIA MARTINEZ, A. y PEREZ A.-OSSORIO.- En prensa.

P A R T E I I

PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LAS REACCIONES DE ADICIÓN
NUCLEOFILA A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α -ASIMÉTRICOS

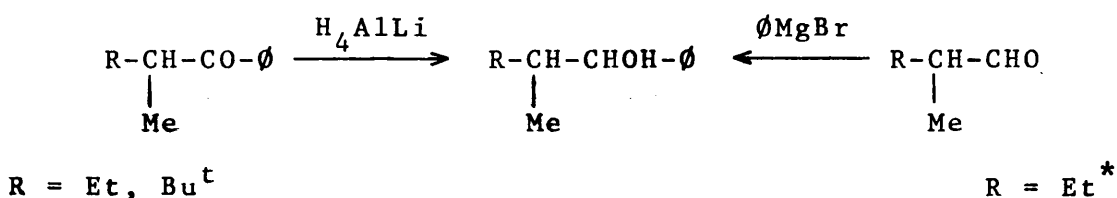
II.1 INTRODUCCION

Antes de llevar a cabo un estudio lo más amplio posible de la inducción asimétrica en reacciones de adición como las aquí consideradas, quisiéramos dejar claros algunos puntos que creemos esenciales para la mejor comprensión de todo lo que después se diga.

Una revisión de todos los tratamientos sobre el tema nos lleva a la conclusión de que un modelo que de cuenta exacta de un estado de transición aplicable, de forma general. al problema tratado ha de ser algo sumamente flexible como, posiblemente lo sea bajo el punto de vista físico, el propio estado de transición. Hasta ahora, los modelos propuestos son físicamente aceptables. Sin embargo, todos ellos fueron refinados (cuando no contradichos) por otros autores ocupados en el tema. Esta aparente controversia es, por otra parte, muy lógica. Los modelos propuestos están basados en suposiciones empíricas, mas o menos justificadas, sobre poblaciones conformacionales e interacciones entre grupos, tanto de tipo estérico como polar. Sin embargo, a poco que profundicemos en la bibliografía los datos que, sobre estos temas, se poseen para la serie acíclica, o son aproximados o no existen. No creemos entonces que sea muy sólido el pretender establecer un modelo generalizado para la enorme gama de reacciones de inducción asimétrica. Si acaso se pueden efectuar aproximaciones yendo, evidentemente, de lo particular a lo general, es decir, del estudio de una serie físicamente referible a la proposición de un modelo válido para esa serie, en la que al existir una variación gradual en tamaño y naturaleza de sustituyentes, las predicciones se realizan de forma más sencilla y con base más firme. La predicción universal a todo este tipo de reacciones quizás llegue, pero muy poco a poco y como consecuencia del estudio detallado y cauteloso de series comparables.

Afortunadamente no se puede decir lo mismo del tratamiento matemático. Un tratamiento matemático debe ser, exacto en si mismo, reflejando con fidelidad unas ideas físicas muy concretas y con un fundamento cierto y sin ambigüedades. En este sentido creemos que el tratamiento realizado por F. Fernandez Gonzalez y R. Perez A.-Ossorio, comentado ya anteriormente, es aplicable a los modelos físicos que se propongan para este tipo de reacciones.

En este orden de cosas nos proponemos estudiar la inducción asimétrica en las reacciones:



comparando nuestros resultados con los obtenidos para R=Prⁱ (1), con lo cual queda ya estudiada la serie α -metilada en R.

Creemos del máximo interés realizar el estudio de la predicción de resultados de manera independiente para las dos reacciones de adición nucleófila (reducción con H₄AlLi y adición de reactivos de Grignard). Las características de ambas reacciones son lo bastante diferentes (vease más adelante) como para ser necesario un tratamiento por separado.

Por lo tanto estudiamos en primer lugar el mecanismo de ambas reacciones para, según él, proponer un modelo físico (que deberá interpretarse en su sentido más estricto como instrumento de trabajo) y deducir de él los parámetros aplicables al modelo matemático a fin de obtener la proporción teórica de diastereómeros.

También intentamos en este caso R=Bu^t, si bien por dificultades experimentales que se comentan en la parte V de esta memoria, no pudimos llevarlo a cabo.

II.2) REDUCCION DE CETONAS CON HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS

INTRODUCCION

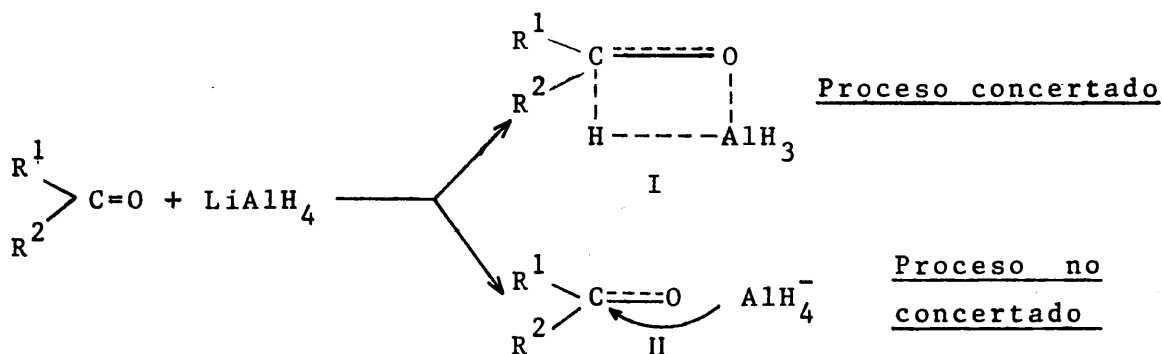
Consideraremos la reducción con tetrahidruro de aluminio y litio. Si bien no es este el único agente empleado en este tipo de estudios vamos a centrar en él nuestra atención ya que es el utilizado en este trabajo.

En torno a los procesos generales de este tipo existen fuertes controversias no aclaradas del todo. Los problemas planteados aquí se referirán a la naturaleza del estado de transición y a la situación del estado de transición en la coordenada de reacción.

i) Naturaleza del estado de transición

La naturaleza del estado de transición ha sido hasta el momento formulada de dos maneras:

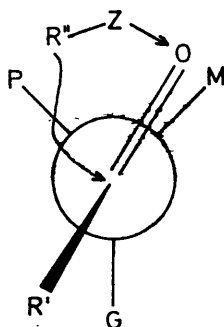
- Como un estado de transición tetracentrado (I)
- Como ataque de una partícula AlH_4^- al compuesto carbonílico con cesión de un ion hidruro (II)



Pensamos, por nuestra parte, que ambos mecanismos son posibles, dependiendo el predominio de uno u otro fundamentalmente del tamaño y naturaleza de los grupos R^1 R^2 unidos al $\text{C}=\text{O}$. Creemos, sin embargo, del máximo interés profundizar algo en cada uno de los dos posibles estados de transición.

Proceso concertado

En el caso del proceso concertado parece necesario admitir un cierto grado de coordinación entre el oxígeno carbonílico y el átomo de aluminio. ¿Hay pruebas concluyentes para admitir esta coordinación? No las hay, si bien tampoco hay pruebas para descartarla. Por ejemplo, Cram y Kopezcky (2) formulan su estado de transición de la forma:



donde Z es un resto metálico (Mg o Al) y R'' es el reactivo entrante ("H" en la reducción con hidruros o un resto hidrocarbonado en los procesos de Grignard).

Dicho estado de transición lo justifican por el hecho de que el oxígeno al coordinarse aumenta tanto su tamaño que debe quedar flanqueado por los dos grupos menos voluminosos P y M.

Un estado de transición de cuatro centros lo proponen también Vail y Wheeler (3) y Geneste y Lamaty (4) para explicar los resultados estereoquímicos de diferentes reacciones de este tipo. Felkin (5) también lo admite, aunque no de tipo concertado en lo que este término tiene de simultáneo, al afirmar textualmente que "el ataque al átomo de carbono de la función carbonilo esta precedido por la formación de un complejo en el cual el átomo de metal del reactivo esta unido al oxígeno carbonílico formando un grupo voluminoso" (*).

(*) Hay que hacer notar que, posteriormente, el propio Felkin basa sus diferentes resultados estereoquímicos solamente en el tamaño del R⁻ entrante, y no solo en su tamaño intrínseco sino también en su tamaño solvatado y en la longitud del enlace incipiente R ... C, sin hacer mención de la posible coordinación (6).

¿Qué razones podemos aducir nosotros en favor de la coordinación O-Al y del estado de transición tetracentrado? En primer lugar, este estado de transición involucraría alguna transferencia electrónica desde el átomo de carbono carbonílico a los orbitales vacíos del aluminio lo cual, energéticamente parece que debería ser permitido. Creemos entonces que dicha transferencia electrónica debe variar solamente con las naturalezas de los grupos R^1 y R^2 unidos al carbono carbonílico, de tal manera que si R^1 o R^2 aumentan la nucleofilia del oxígeno y no causan excesiva interacción estérica con la disposición tetraédrica del resto AlH_4^- , la coordinación estará favorecida. Por el contrario, si R_1 o R_2 son muy voluminosos o bien toman electrones del oxígeno carbonílico, dicha coordinación sería menor o podría no existir.

La pregunta siguiente a considerar es: ¿qué disposición geométrica tendría el estado de transición en el caso de que la reacción fuera concertada? La contestación puede visualizarse en la figura 4

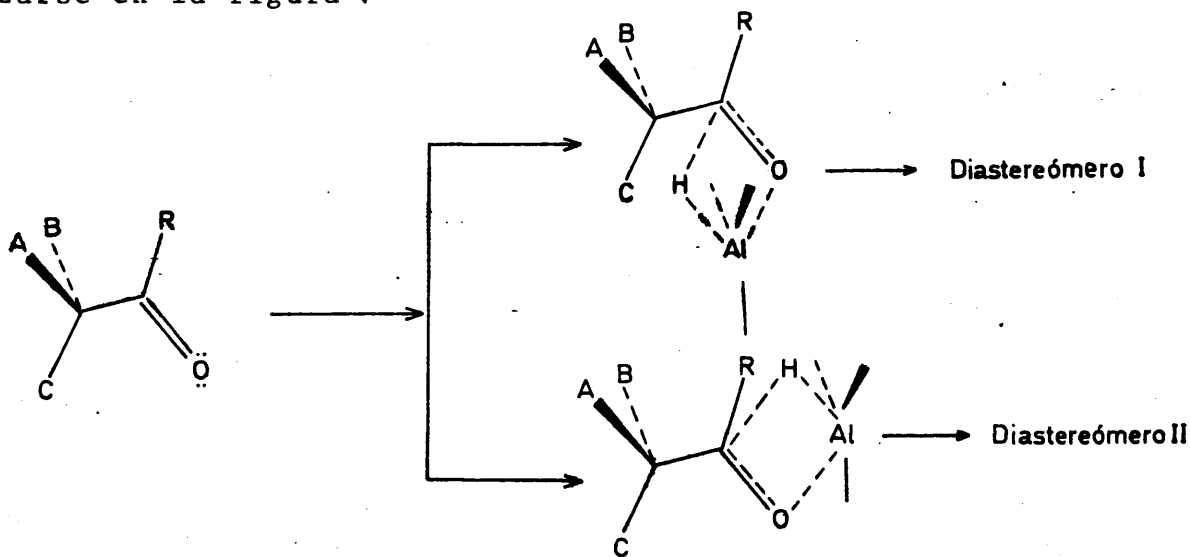


FIGURA 4

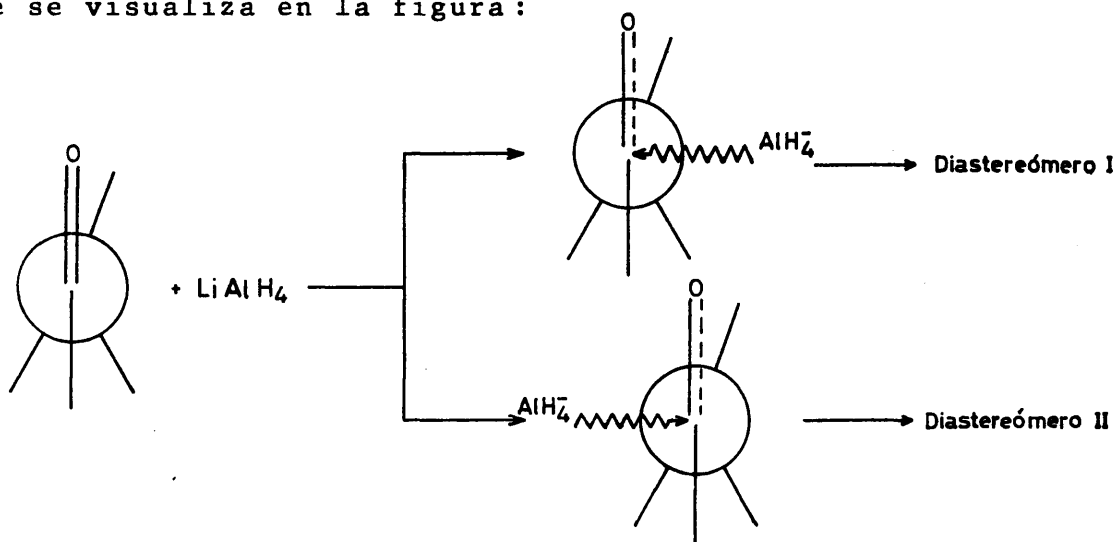
Como se puede apreciar, según se coordina el oxígeno al átomo de aluminio, tendría lugar la transferencia de la especie hidruro por cualquiera de los dos costados del carbono carbonílico dando lugar a los dos posibles diastereómeros.

Nos queda por comentar "cómo es" la especie reactiva atacante en cuanto a tamaño fundamentalmente, para poder visualizar sus posibles interacciones con los grupos flanqueantes. Evidentemente, si la reacción es concertada, cabe pensar que la especie atacante será un pseudo ión hidruro $H^{\delta-}$, no solvatado.

Efectivamente, el examen de los resultados estereoquímicos encontrados en la reducción de diferentes sustratos con $LiAlH_4$ en diferentes disolventes (tabla 1) permite observar que no hay diferencias grandes a igualdad de temperatura y distinto disolvente (éter dietílico, y T.H.F.), lo que, dado el diferente poder solvatante de ambos disolventes etéreos, indica que la partícula atacante debe estar muy poco solvatada si lo esta algo.

Proceso no concertado

Como se ha comentado anteriormente, si la coordinación del oxígeno carbonílico con el átomo de aluminio no esta favorecida por la naturaleza de los grupos R^1 y R^2 , entonces el estado de transición del proceso de reducción debe responder a un ataque de la especie AlH_4^- , como suponen, por ejemplo Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio (7) y Felkin (8), lo que se visualiza en la figura:



T A B L A 1

| SUSTRATO | PRODUCTOS | DISOLVENTE | RESULTADO DE LA REACCION % | REFERENCIAS Y OBSERVACIONES |
|-------------------------------|--|-------------------|----------------------------|---|
| 2-Metilciclohexanona | Cis y Trans 2-Metilciclohexanol | Eter Dietílico | 69trans;31cis | Tomados de J. D. Morrison y H. R. Mosher. Ed. Prentice Hall Inc. pág. 125 (1971). |
| | | | 70trans;30cis | |
| | | | 82trans;18cis | |
| 2-Metilciclohexanona | Cis y Trans 2-Metilciclohexanol | T.H.F. | 76trans;24cis | Kamernitzky, A.V. and Akhrem, A.A. Tetrahedron, <u>8</u> , 705 (1962) |
| Tropinona | Ψ Tropina y tropina | Eter Dietílico | 54,5 Ψ y | En este caso se ve claro que la influencia del disolvente es nu la. En efecto, la valoración de la mezcla se hizo por espectrofo tometría de IR con error admiti do por el propio autor de ±3%. Es decir, las variaciones de re sultados con el disolvente están dentro del error experimental. Beckett, A.H. and col. Tetrahedron <u>6</u> , 319 (1959). |
| | | | 48,5 tropina | |
| | | | 57.5 Ψ y | |
| | | T.H.F. | 42 tropina | |
| 4-Tercbutil- ciclohexanona | Cis y Trans 4-Tercbutilciclo- hexanol. | Eter Dietílico | 92trans;8cis | Elieil E.L. and Ro, R.S. J. Am. Chem. Soc. <u>79</u> , 5992 (1957) |

T A B L A I
(Continuación)

| SUSTRATO | PRODUCTOS | DISOLVENTE | RESULTADO DE LA REACCION % | REFERENCIAS Y OBSERVACIONES |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------|---|
| 4-Tercbutil ciclohexanona | Cis y Trans 4-Tercbutilciclohexanol | Eter Dietílico | 91trans;9cis | Richer, J.- J. Org. Chem. vol. 30 324 (1965). |
| 4-Tercbutil ciclohexanona | Cis y Trans 4-Tercbutilciclohexanol | Eter Dietílico | 90trans;10cis | Eliel. E.L. and Senda, Y.- Tetrahedron Letters, 6227 (1968). |
| 4-Tercbutil ciclohexanona | Cis y Trans 4-Tercbutilciclohexanol | T.H.F. | 92trans;8cis | Lansbury P.T. and Mac Leay, R.E. J. Org. Chem., 28, 1940 (1963) |
| Colestanona | α y β colestanoles | Eter Dietílico | 87,1 β y 87,9 β | En este caso, los propios autores admiten que "los cambios de condiciones no tienen gran efecto sobre la cantidad relativa de ésteros formados. En general, y para reacciones efectuadas a la temperatura ambiente, los cambios de disolvente para un hidruro dado dan muy pequeñas diferencias en la composición diastereomérica del producto". Las estiman inferiores al 4,4%. Vail, O.R. and Col. J. Org. Chem. 27, 3803 (1962). |
| Colestanona | α y β colestanoles | Diglime | 90,3 β y 87,9 β | |
| Colestanona | α y β colestanoles | T.H.F. | 91,5 β y 98,8 β | |

En este caso no tenemos motivos para presuponer una forma de ataque diferente al propuesto por Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio por lo que nos remitimos al tratamiento que los autores realizan para el estado de transición así considerado y los argumentos allí expuestos.

Sin embargo, y dentro de esta posibilidad reactiva, el problema se hace más complejo al tener que considerar otras especies diferentes al AlH_4^- , es decir, especies del tipo $[\text{AlH}_{4-m}(\text{OR})_m]^-$ en las que m varía de 1 a 3. ¿En qué condiciones pueden aparecer estas especies? F. Fernandez (7) recogiendo ideas expuestas por Gault y Felkin, admite la posibilidad de que el agente reductor sea el anión AlH_4^- en los primeros momentos de la reacción y, posteriormente, estas especies más complejas. Independientemente del efecto que sobre la velocidad o el equilibrio puedan ejercer estas partículas complejas, conviene discutir ahora la extensión en que pueden aparecer respecto al reactivo atacante AlH_4^- sin entrar en detalles sobre su efecto en el curso estereoquímico del proceso.

Existe un hecho de la máxima importancia que puede ayudar a esclarecer este punto: la relación molar (cetona/hidruro) parece ser que no afecta a la reducción en sí ni a su resultado estereoquímico (tabla 2). En efecto, el aumento de la proporción de cetona respecto a hidruro debería aumentar la proporción de especies $[\text{Al}_{4-m}(\text{OR})_m]^-$ y, si éstas tienen importancia en el resultado del proceso, deberían reflejarse en la proporción encontrada de isómeros, lo que parece que no es el caso.

Beckett y col. (9) admiten las especies intermedias mencionadas, y admiten con ello que el tamaño del reactivo se incrementa conforme avanza la reacción pero explican que no influyan estas partículas sobre la estereoselectividad del proceso afirmando textualmente que "el hidruro-alumina to más altamente sustituido tiene un factor estérico menor que el que sugiere su tamaño debido al gran alivio que ex-

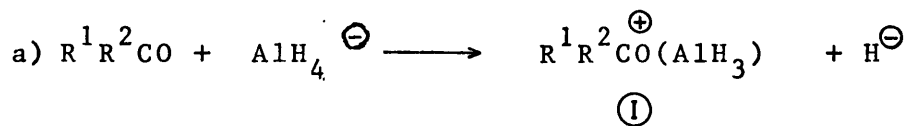
perimenta este complejo al transferirse la partícula hidru-
ro al carbono carbonílico". De esto cabe deducir que el úni-
co que se afecta al formarse estas especies complejas es la
velocidad del proceso aumentando ésta según aumente m en
 $[AlH_{4-m}(OR)_m]^-$.

TABLA 2

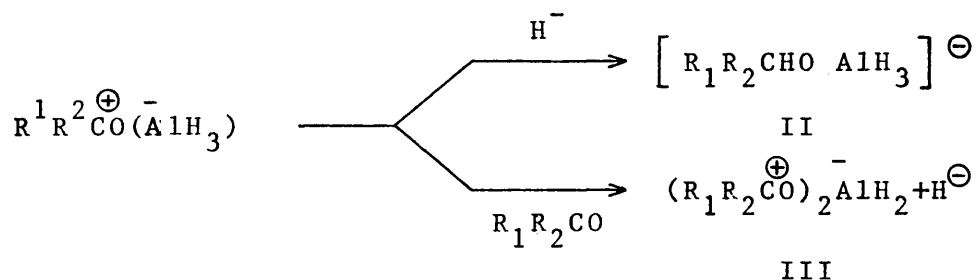
| SUSTRATO | PRODUCTOS | RELACION MO- LAR HIDRURCO /CETONA | RESULTADO% | REFERENCIAS |
|---------------------------------|--|---|-------------------------|---|
| Tropinona | Ψ Tropina y Tropina | 1:4 | 57 de Ψ 43 de Trop | BECKETT, AH, HAR- PER, NJ, BALON, ADJ y WATSS, THE Tetrahedron, <u>6</u> , 319 (1959). (*) |
| | | 1:1/4 | 56,5 de Ψ 41 de Trop | |
| 2-Metil- ciclopent- anona | Cis y Trans 2-Metil- ciclopent- anol | 1:4 | 79 trans 21 cis | BROWN, HC y DECK, HR; J. Am. Chem. Soc <u>87</u> , 5620(1965) (*) |
| | | 1:1 | 76 trans 24 cis | |

(*) De la inspección de la Tabla se deduce que no hay variación de estereoselectividad con la variación de relación; y las diferencias observadas están dentro del error experimental en la valoración.

Podemos, sin embargo, analizar algo más detalladamente el proceso: En la primera etapa (a) el compuesto carbonílico R^1R^2CO reacciona con el anión tetrahidruro aluminato para dar el complejo I.



Al complejo I se le presentan ahora dos posibilidades: o bien reaccionar con una molécula de compuesto carbonílico, o bien incorporar la especie H^- desplazada:



Discutamos cada una de estas posibilidades. En la primera de ellas (complejo II) el sistema se habrá estabilizado al desaparecer la carga positiva del carbono carbonílico por saturación con el H^- . En este punto el Al tendría su deficiencia electrónica "excesivamente" compensada y tendería nuevamente a repetir el proceso, es decir, a descompensarla parcialmente tomando una molécula carbonílica. En cuanto al efecto de tensiones estéricas y como afirma Fernandez Gonzalez, éstas no deben ser importantes en dichas partículas salvo cuando $m=3$. Pero en este caso, las necesidades polares de aceptación de una nueva molécula carbonílica deben ser tan altas que superan este factor estérico.

En el caso del complejo III las cosas son opuestas, ya que el átomo de aluminio ha perdido posibilidad de compensación de su deficiencia electrónica al coordinarse con una molécula de compuesto carbonílico por lo que tendrá poca tendencia a perder más todavía cediendo un nuevo ión hidruro a cambio de otra molécula carbonílica.

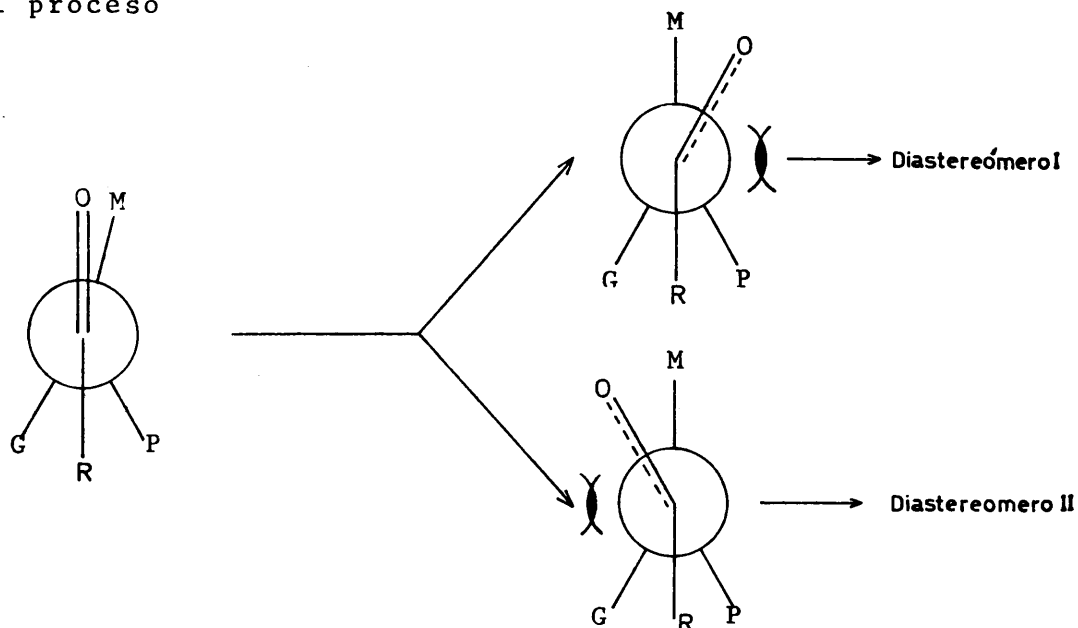
Resumiendo este punto, creemos que la especie atacante debe visualizarse como AlH_4^- y que la intervención de otras posibles especies derivadas de ella debe ser poco importante en sí mismo y respecto al curso estereoquímico del proceso.

Nos queda por comentar la situación del estado de transición en la coordenada de reacción. Desde hace ya bastantes años existe la controversia planteada por Dauben y col. (10) entre los términos "steric approach control" (SAC) y "product development control" (PDC). El primero fue introducido por los citados autores para explicar el curso estereo-químico de la reducción en cetonas cíclicas impedidas afirmando que en estos casos el ataque del reactivo se efectuaba por el costado menos impedido de la molécula carbonílica. Por el contrario, el segundo de los términos se aplica al caso de la reducción de cetonas cíclicas no impedidas y viene a decir que, al ser los costados de ataque muy semejantes, cabe pensar que no será dicho ataque (efectuado en los primeros momentos del proceso) el responsable de la proporción de isómeros encontrados sino que serán las interacciones tipo producto las que decidan el isómero predominante. Es decir, en el caso S.A.C., el estado de transición será tipo "reactant like" ya que el factor dominante en la decisión de la proporción de productos formados son las interacciones reactivo-compuesto carbonílico inicial. En el caso P.D.C., al ser estas interacciones poco importantes son las de tipo "product like" las responsables de la proporción de isómeros finales.

Veamos como podemos trasladar estos términos a la serie acíclica: si admitimos que la cetona es impedida, el curso estereoquímico de la reacción lo decidirá la interacción del grupo entrante AlH_4^- con los flancos de la molécula; no existirá pues coordinación, el mecanismo de la reacción será no concertado y el estado de transición será tipo "reactant like".

Por el contrario, si la cetona es poco impedida, existirá coordinación y el estado de transición podrá ser o no "reactant like" (como se verá más adelante), pero al ser el tamaño del O coordinado muchos más voluminoso que el grupo entrante " $\text{H}^{\delta-}$ " en el mecanismo de cuatro centros, la ten-

sión torsional del O coordinado con los grupos flanqueantes será el factor que de cuenta del resultado estereoquímico del proceso



En el presente trabajo hemos admitido que el proceso es tetracentrado ya que suponemos que las interacciones de R y G, M y P con el resto AlH_4^- en el proceso de coordinación más o menos simultáneo a la transferencia del hidruro no son importantes. Efectivamente, al ser $\text{R}=\text{Ph}$ admitimos que la disposición del grupo fenilo "ocupando el menor espacio posible" hace que la coordinación pueda tener lugar. Por lo que respecta a los grupos G, M y P del C_α admitimos como postulado (punto discutible si se quiere) que la coordinación tiene lugar en extensiones muy semejantes siempre que, al menos dos de los grupos G, M ó P sean relativamente pequeños como es el caso del H y Me.

II.3) PREDICCIÓN DE RESULTADOS

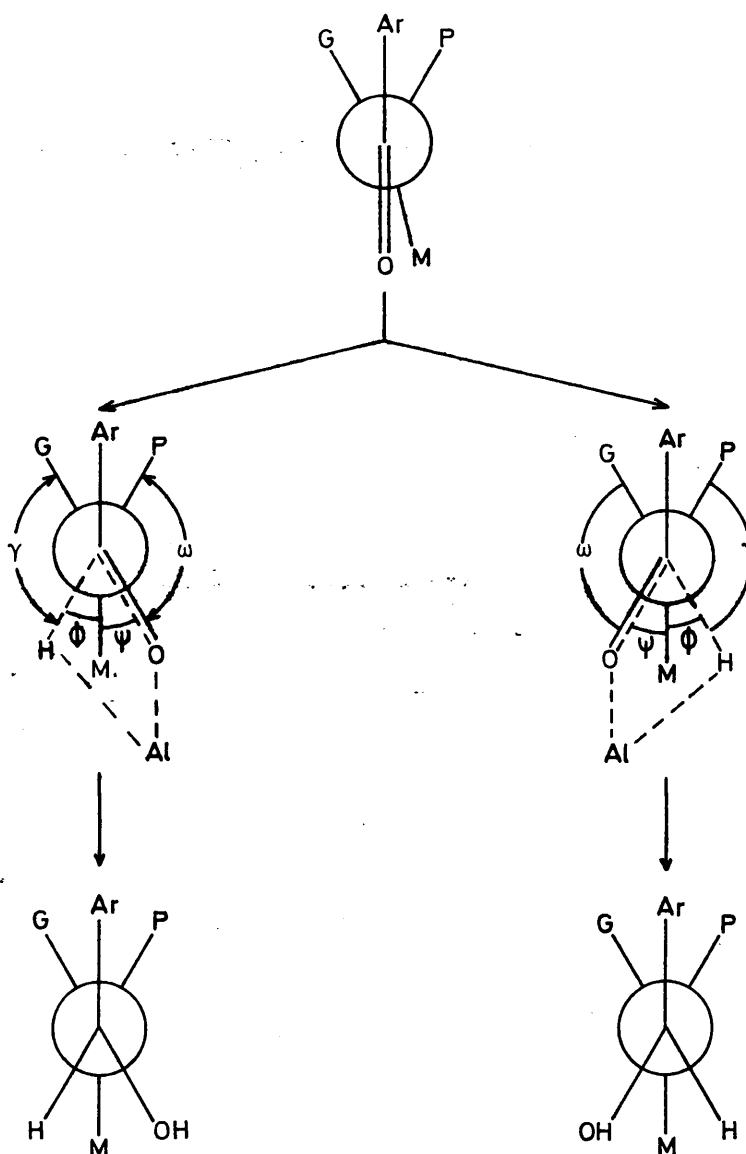
i) Introducción

Para la predicción teórica de los resultados obtenidos debemos, en primer lugar, visualizar de alguna manera el estado de transición y aplicar luego un tratamiento ma-

temático que de cuenta en números de este estado de transición.

ii) Geometría del estado de transición

Según todo lo anteriormente expuesto, cuando un compuesto carbonílico del tipo de los aquí estudiados (es decir, con $R=\emptyset$ y, de los tres grupos unidos al C_{α} , dos, al menos, pequeños, (H y Me en este caso) reacciona con H_4AlLi , se crea un complejo en el cual hay, fundamentalmente, dos enlaces en evolución: el enlace O-Al y el C-H.



Como puede apreciarse, nos aparecen cuatro factores geométricos, cuatro ángulos, que hemos indicado para un conformero genérico GMP-C-CO- \emptyset . Según ataque el ión hidruro por un costado o por otro se obtendrá uno u otro diastereómero. Pasemos entonces a definir cada uno de los ángulos introducidos.

Angulo ψ

Es el ángulo que se desvia al oxígeno carbonílico coordinado al Al respecto al grupo M que en el estado inicial eclipsaba a dicho grupo CO. Su valor en el estado de transición dependerá evidentemente del tamaño del grupo M. Si M es voluminoso ψ será grande. Si M es pequeño, ψ será pequeño.

Angulo ω

Es el ángulo que forma el oxígeno coordinado con el grupo colocado en el costado opuesto a donde entra el resto hidruro.

Angulo ϕ

Es el ángulo que forma en su entrada el resto hidruro con el grupo M.

Angulo γ

Es el ángulo que forma el resto hidruro con el grupo unido al C_{α} , flanqueante del costado de ataque.

Un aspecto fundamental de este tratamiento es el siguiente: de las tres posibles conformeros del compuesto carbonílico inicial, cada uno de ellos puede dar lugar a un diasterómero eritro o treo según el costado por donde ataque el grupo entrante. Será pues necesario considerar

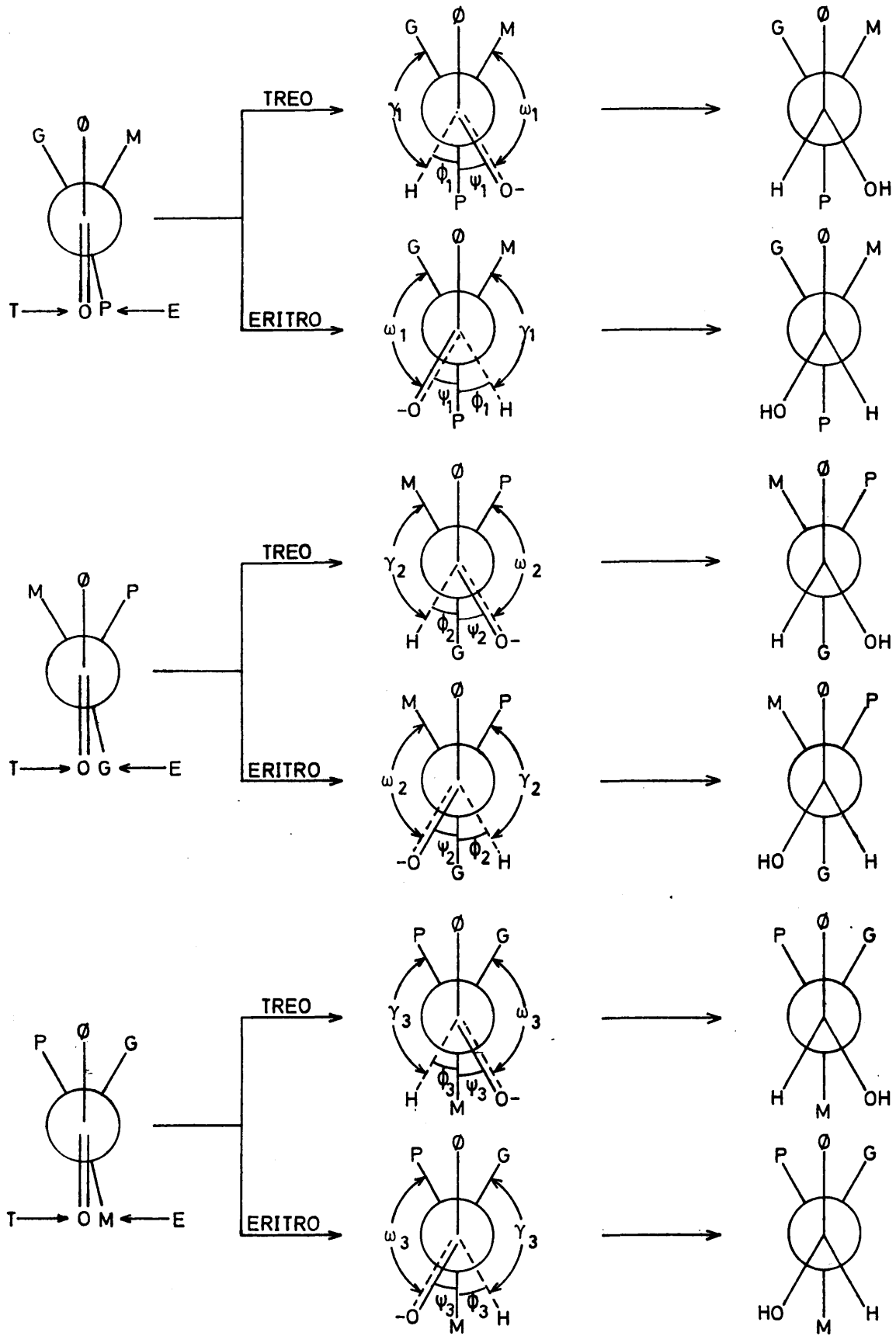


FIGURA 5

tres estados de transición para cada diastereómero. Pero cada conformero inicial llegará al estado de transición con valores geométricos diferentes pero iguales para cada diastereómero. Vamos a aclarar este punto considerando los estados de transición a que puede dar lugar cada conformero de un compuesto carbonílico genérico GMP-C-CO- ϕ . Supondremos arbitrariamente que el ataque del reactivo por el costado derecho de cada conformero conduce al diastereómero eritro, y por el costado izquierdo al treo. (figura 5)

Es evidente que los valores de los ángulos involucrados en el estado de transición variarán según el estado de transición considerado. Efectivamente, cabe pensar que el ángulo Ψ antes definido será tal que $\Psi_1 < \Psi_3 < \Psi_2$. Por supuesto, también se cumplirá entonces que $\omega_2 < \omega_3 < \omega_1$. Naturalmente esta variación se hará tanto más acusada cuanto más diferentes sean entre sí los grupos P, M y G ¿Cual es el valor absoluto de estos ángulos? No los conocemos ni tampoco interesan. Para la predicción de proporciones de los diastereómeros obtenidos se ve inmediatamente que hace falta el conocimiento de *valores relativos* de estos ángulos, pero no de valores absolutos. No obstante se puede hacer una estimación aproximada en el sentido de que, si bien el estado de transición para el conformero I será tipo "reactant like" para los conformeros II y III puede que no lo sea tanto al menos por lo que respecta al parámetro Ψ .

Tampoco existen dificultades en la visualización de ω . Su valor debe ser tal que $\Psi + \omega = 120^\circ$, como fácilmente se deduce de la inspección de la figura anterior.

El ángulo ϕ , ángulo que forma la especie atacante "H⁻" con el grupo eclipsante del CO es también fácil de visualizar y la elección de su valor aproximado es quizás lo más firmemente establecido en anteriores modelos. Efectivamente, su valor será $\theta - \Psi$ (figura 6) y el valor de θ se puede estimar de la siguiente manera: En efecto , la tra

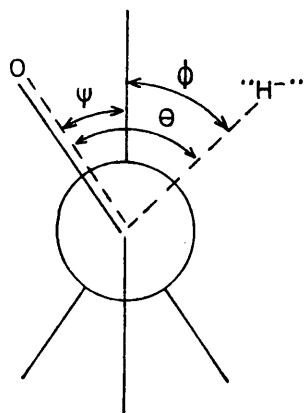


FIGURA 6

vectoria de aproximación del reactivo al carbono carbonílico se supone que forma un ángulo de 90° con el plano en que esta contenido el enlace $\text{CO}-\text{C}_\alpha$ en los modelos de Karabatsos y Felkin, quizás para minimizar las repulsiones entre la carga negativa o parcialmente negativa del reactivo y los pares electrónicos del carbono carbonílico. Fernandez Gonzalez y Perez A.- Ossorio matizan y amplian los términos de este supuesto en el sentido de que dicha trayectoria ha de estar contenida

en el plano, que conteniendo el enlace CO , es perpendicular al plano que contiene los enlaces $\text{C}_\alpha-\text{C}(\text{O})$ y $\text{C}(\text{O})-\text{Z}$. La situación en función de Ψ , entre $60 + \Psi$ y $75 + \Psi$ que, según su modelo, está comprendida entre 60 y 90° nos parece plenamente aceptable.

Bastante menos seguro es el razonamiento del ángulo γ .

Felkin hace unas interesantes consideraciones acerca de la repulsión entre el enlace parcialmente formado $\text{C}\dots\text{H}$ y los enlaces $\text{C}_\alpha-\text{G}$, $\text{C}_\alpha-\text{M}$ y $\text{C}_\alpha-\text{P}$.

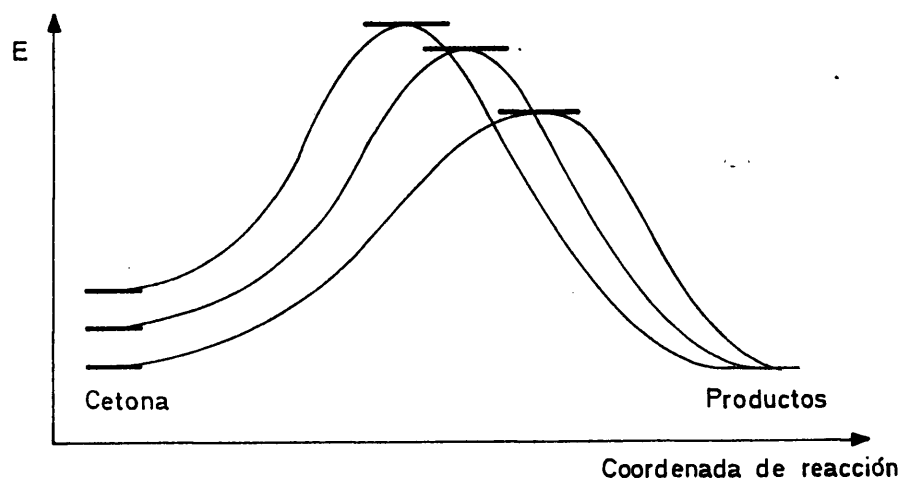
Su posición es que al estar el enlace $\text{C}\dots\text{H}$ más próximo espacialmente a ("doblado hacia") los enlaces C_α de lo que estaría en el producto final, la repulsión que ejerce sobre dichos enlaces puede ser considerada mayor de lo que cabría esperar de su baja densidad electrónica por estar el enlace parcialmente formado. Creemos que la solución más adecuada es la propugnada por

Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio al afirmar textualmente que: "... si mantenemos simultáneamente la condición de que el enlace incipiente C...H se mantenga en el plano bisectriz del grupo CO... resulta que dicho enlace ya no queda perpendicular al $(CO)C_{\alpha}$ sino que forma un ángulo mas abierto; entonces las razones dadas por Felkin pierden parte de su importancia, llegandose a un ángulo diedro próximo y menor a 60° ".

Resumiendo todo lo expuesto aquí, el modelo que proponemos nosotros para este tipo de reacciones está basado en los siguientes supuestos:

- a) El estado de transición queda definido por los valores de los ángulos ψ , ω , ϕ y γ .
- b) Los valores ϕ y γ son fijos para el estado de transición formado a partir de cualquiera de las conformaciones reactivas pudiendo fijarse en $\gamma \approx 50 \pm 10^{\circ}$ y $\phi \approx 75 \pm 15^{\circ}$.
- c) Los valores de ψ y ω dependen de la naturaleza del grupo eclipsante del oxígeno carbonílico por lo que deberán ser diferentes en cada estado de transición procedente de cada conformación reactiva. Deberán ser, además, tanto más diferentes cuanto más varíe dicho grupo.

Un diagrama energético de acuerdo con estos postulados sería el siguiente:



iii) Tratamiento matemático

Pensamos que de todas las aportaciones realizadas al estudio teórico de las reacciones de inducción asimétrica, quizás la más práctica y sencilla es la llevada a cabo por F. Fernandez y Perez A.-Ossorio, basada en una generalización del principio de Curtin-Hammett. Los autores, tras un tratamiento matemático simple del principio de Curtin-Hammett sencillo, llegan a su expresión generalizada:

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-G_i^{A^*}/RT}}{\sum_i e^{-G_i^{B^*}/RT}} \quad (1)$$

en donde N_A y N_B representan la fracción molar de diastereómeros A y B obtenidos en el proceso, y numerador y denominador del segundo miembro representan la sumatoria, generalizada a los i estados de transición conducentes a A y B respectivamente, de las energías de los estados de transición.

Queremos, finalmente, hacer algunos comentarios sobre las condiciones en que debe aplicarse el principio de Curtin-Hammett. En la expresión del principio sencillo se dice: "La proporción entre *dos* productos previsibles no refleja en modo alguno las poblaciones relativas de conformeros en el estado inicial". Esta limitación de aplicabilidad del principio creemos que está salvada en nuestro caso ya que las interacciones a tener en cuenta en el estado de transición se refieren a interacciones que se significan en dicho estado de transición, no en el compuesto inicial (interacciones debidas al desplazamiento del grupo CO coordinado e interacciones del grupo entrante).

Otra condición previa para la aplicación del principio es que las barreras de rotación en el compuesto carbonílico deben ser notablemente inferiores a la energía libre de activación de la reacción. Esto se cumple en nuestro caso como puede apreciarse al comparar la energía libre de activación

de la reacción de reducción (8-15 Kcal/mol) con la barrera energética encontrada para los conformeros de los compuestos carbonílicos aquí tratados (vease Parte III, pág. 96).

iv) Método propuesto para la predicción de la inducción asimétrica

Siguiendo las ideas expuestas por F. Fernandez y Peres A.-Ossorio, proponemos el siguiente método de trabajo, igual en la forma al empleado por dichos autores:

- a) Definición de los seis estados de transición que pueden conducir a cualquiera de los productos isómeros.
- b) Análisis de las interacciones presentes en cada uno de ellos (para las reacciones objeto de este estudio solo serán interacciones de origen estérico).
- c) Evaluación de la magnitud energética de tales interacciones y cálculo de los distintos niveles G_i^{*A} y G_i^{*B} respecto a un mismo nivel de referencia.
- d) Aplicación de la ecuación (1).

A continuación se detalla la aplicación de este método a las reacciones de reducción sobre $R-\underset{\text{Me}}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{Ar}$ con $R=\text{Et}$, Pr^i , Bu^t y $\text{Ar}=\text{fenilo}$.

1. Definición de los estados de transición

Serán seis, tres conducentes al diastereómero eritro y tres al treo. La observación de las figuras 4 y 5 permiten visualizarlos sin dificultades.

2. Definición y evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición

2.1) Interacciones debidas al CO

a) De nueva formación.- (Interacción del O coordinado con el grupo flanqueante correspondiente) Serán las pro

vocadas por separación del grupo CO del grupo que le eclipsaba en el conformero de partida e interacción con el grupo flanqueante del lado hacia el que se torsiona. Para estimación de sus valores relativos, tomaremos como nivel de referencia la interacción $["O"-H]_{1,2}^s = 0$ y los demás valores vienen dados en la tabla 3

TABLA 3

| INTERACCION | VALOR Kcal/mol | FACTOR DE CORRECCION |
|---------------------|-------------------|----------------------|
| $["O"-H]_{1,2}^s$ | 0 (referencia) | |
| $["O"-Me]_{1,2}^s$ | 3,5 | |
| $["O"-Et]_{1,2}^s$ | 5 | $[1 - \beta]$ |
| $["O"-Pri]_{1,2}^s$ | 8 | |
| $["O"-But]_{1,2}^s$ | 13 | |

Los factores de corrección de estas interacciones decrecerán del conformero I al III (figura 4) ya que el ángulo de desviación ψ correspondiente será superior en I, luego en II y por fin en III. Designamos por $1-\beta$ estos factores de corrección. Los valores asignados serán complementarios de los valores del factor de corrección β que se discuten en el apartado siguiente, al ser complementarios los ángulos

ψ y ω que dan cuenta de estos factores.

Queremos hacer muy especial hincapié en que estos números son expresiones cualitativas y totalmente empíricas, ajustadas para justificar los resultados experimentales. Su validez deberá contrastarse en otros casos experimentales, para decidir sobre su posible modificación o no.

b) Interacciones preexistentes que se modifican en el estado de transición. - Son interacciones que originalmente eran $[\text{CO-R}]_{1,2}^e$ y que, al modificarse la posición de eclipsamiento del grupo CO quedan multiplicadas por un factor de corrección que da cuenta de esta modificación.

Los valores han sido deducidos de los publicados por Karabatsos (11) en forma de diferencia

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

habiendo sido calculado teóricamente el valor $[\text{CO-H}]_{1,2}^e = 0$ (vease parte III pag. 95) y tomando dicho valor como referencia.

TABLA 4

| INTERACCION | VALOR Kcal/mol | FACTOR DE CORRECCION |
|----------------------------|----------------|----------------------|
| $ \text{CO-H} _{1,2}^e$ | 0 | 0,95 |
| $ \text{CO-Me} _{1,2}^e$ | -0,79 | 0,90 |
| $ \text{CO-Et} _{1,2}^e$ | -0,69 | 0,80 |
| $ \text{CO-Pr}^i _{1,2}^e$ | -0,39 | 0,60 |
| $ \text{CO-Bu}^t _{1,2}^e$ | +0,26 | 0,50 |

Los factores de corrección están ligados al valor del ángulo Ψ , complementario del ω , y por tanto, los factores de corrección deben variar también de manera complementaria como se dijo antes.

2.2) Interacciones del grupo fenilo

Existen en el compuesto carbonílico inicial y se mantienen hasta el carbinol final, por lo que el factor de corrección será la unidad. Sus valores, calculados en la Parte IV pág.120 de esta memoria, son:

TABLA 5

| INTERACCION | VALOR Kcal/mol |
|---|----------------|
| (Ph-Me) _{1,2} ^s | 1,5 |
| (Ph-Et) _{1,2} ^s | 3,1 |
| (Ph-Pr ⁱ) _{1,2} ^s | 3,6 |
| (Ph-Bu ^t) _{1,2} ^s | 4,1 |

2.3) Interacciones de la especie entrante "H⁻"

Los valores los hemos estimado relativamente pequeños comparados con los valores estudiados por Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio. El motivo estriba en que, mientras los citados autores consideran el conjunto "AlH₄⁻" como especie atacante, nosotros proponemos para esta especie la "H⁻" poco solvatada, como corresponde a un mecanismo concertado tal como aquí se ensaya. A estos valores se les puede someter a la misma crítica que a los de la especie ["O⁻"] toda

vez que son completamente empíricos y ajustados para la concordancia con resultados experimentales. Su margen de fiabilidad deberá ser contrastado con la experiencia.

Por lo que respecta a los factores de corrección estas interacciones serán de dos tipos: con el grupo eclipsante del CO en el conformero inicial y con el C_α. El factor para el primer tipo de interacciones lo hemos considerado solamente 0,2 ya que, la trayectoria de aproximación propuesta minimiza bastante estas interacciones. Por lo que respecta a interacciones con el C_α las hemos considerado referidas al grupo flanqueante del costado de ataque por donde entra la especie hidruro. Este es el factor de corrección más empíricamente propuesto y más sujeto a error.

Siguiendo a Fernandez Gonzalez y Perez A.-Ossorio le proponemos un valor de 0,7

TABLA 6

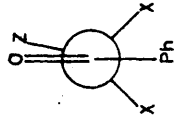
| INTERACCION | VALOR Kcal/mol |
|----------------------|----------------|
| $["H"-H]_{1,2}^S$ | 0 |
| $["H"-Me]_{1,2}^S$ | 0,5 |
| $["H"-Et]_{1,2}^S$ | 2 |
| $["H"-Pr^i]_{1,2}^S$ | 5 |
| $["H"-Bu^t]_{1,2}^S$ | 9 |

Los resultados aplicados a las cetonas se dan a continuación

RESUMEN TABLA ANTERIOR

| Procesos conducentes a eritro | | | | Procesos conducentes a treo | | | |
|-------------------------------|-------|----------|--------------------------|-----------------------------|-------|----------|--------------------------|
| Proceso | G^* | G^*/RT | $1000 \cdot e^{-G^*/RT}$ | Proceso | G^* | G^*/RT | $1000 \cdot e^{-G^*/RT}$ |
| I-E | 1,70 | 2,93 | 53,3 | I-T | 2,10 | 3,62 | 26,7 |
| II-E | 3,00 | 5,17 | 4,7 | II-T | 3,70 | 6,38 | 1,7 |
| III-E | 6,2 | 10,69 | — | III-T | 5,10 | 8,79 | 0,1 |

$$\frac{E}{T} = 2,07$$



T: Procesos conducentes al diastereomero treo
 E: Procesos conducentes al diastereomero eritro
 X, Z = H, Me, Pri

PREDICCION DE RESULTADOS EN LA REACCION DE LA 2.3-DIMETIL BUTIROFENONA CON HIDRURO DE ALUMINIO Y LITIO

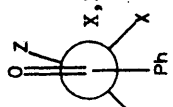
| CONFORMERO | Procesos conducentes a eritro i → E | | | | | | Procesos conducentes a treo i → T | | | | | | Total Eritro | Total Treo | | |
|------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | | | | |
| | Del CO | Sesg. | H-Z | H-X | O-X | Del CO | Sesg. | H-Z | H-X | O-X | | | | | | |
| | CO-Pr ⁱ | Ph-Me | H-Pr ⁱ | H-Me | O-H | CO-Pr ⁱ | Ph-Me | H-Pr ⁱ | H-H | O-Me | CO-Pr ⁱ | Ph-Me | H-Pr ⁱ | H-H | O-Me | 3,67 |
| | -0,39 | 1,5 | 5 | 0,5 | 0 | -0,39 | 1,5 | 5 | 0 | 3,5 | -0,23 | 1,5 | 1 | 0 | 3,5 | |
| | CO-Me | Ph-Pr ⁱ | H-Me | H-H | O-Pr ⁱ | CO-Me | Ph-Pr ⁱ | H-Me | H-Pr ⁱ | O-H | CO-Me | Ph-Pr ⁱ | H-Me | H-Pr ⁱ | O-H | 6,40 |
| | -0,79 | 3,6 | 0,5 | 0 | 8 | -0,79 | 3,6 | 0,5 | 0 | 0 | -0,71 | 3,6 | 0,5 | 5 | 0 | |
| | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Pr ⁱ | O-Me | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Me | O-Pr ⁱ | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Me | O-Pr ⁱ | 5,76 |
| | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 5 | 3,5 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 3,50 | 8 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 0,5 | 8 | |
| | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Pr ⁱ | O-Me | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Pr ⁱ | O-Pr ⁱ | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Me | O-Pr ⁱ | 8,68 |
| | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 5 | 3,5 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 3,50 | 8 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 0,35 | 8 | |
| | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Pr ⁱ | O-Me | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Pr ⁱ | O-Pr ⁱ | CO-H | Ph-Me=1,5 | H-H | H-Me | O-Pr ⁱ | 5,76 |
| | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 5 | 3,5 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 3,50 | 8 | 0 | Ph-Pr ⁱ =3,6 | 0 | 0,35 | 8 | |

RESUMEN TABLA ANTERIOR

| Procesos conducentes a eritro $i \rightarrow E$ | | | | Procesos conducentes a treo $i \rightarrow T$ | | | |
|--|-------|----------|--------------------------|--|-------|----------|--------------------------|
| Proceso | G^* | G^*/RT | $1000 \cdot e^{-G^*/RT}$ | Proceso | G^* | G^*/RT | $1000 \cdot e^{-G^*/RT}$ |
| I-E | 2,62 | 4,51 | 10,9 | I-T | 3,67 | 6,33 | 1,8 |
| II-E | 3,70 | 6,61 | 1,3 | II-T | 6,40 | 11,43 | — |
| III-E | 8,68 | 15,50 | — | III-T | 5,76 | 10,29 | — |

$E/T = 6,8$

PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LA REACCIÓN DE LA 2,3,3-TRIMETIL-
BUTIROFENONA CON HIDRURO DE ALUMINIO Y LITIO



T: Ataque del reactivo para dar el diastereomero treo
E: Ataque del reactivo para dar el diastereomero eritro.

| CONFORMERO | Procesos conducentes a eritro i+E | | | | | | Interacciones conducentes a treo i+T | | | | | | Total Eritro | Total Treo | | | |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|-------|------|
| | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | | | | | |
| | Del CO | Sesg. | H-Z | H-X | O-X | Del CO | Sesg. | H-X | H-X | O-X | | | | | | | |
| | CO-Me | Ph-Bu ^t 4,10 | H-Me 0,5 | H-H 0 | O-Bu ^t 13 | CO-Me -0,79 | Ph-Bu ^t 4,10 | H-Me 0,5 | H-Bu ^t 9 | O-H 0 | CO-Me -0,79 | Ph-Bu ^t 4,10 | H-Me 0,5 | H-Bu ^t 9 | 0 | 4,79 | 9,77 |
| | Fact. 0,90 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,1 | Fact. 0,90 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,2 | Fact. 0,10 | Fact. -0,71 | 4,10 | 0,1 | 6,3 | 0 | | |
| | CO-H | Ph-Me=1,50 Ph-Bu ^t 4,10 | H-H 0 | H-Bu ^t 9 | O-Me 3,5 | CO-H 0 | Ph-Me=1,50 Ph-Bu ^t 4,10 | H-H 0 | H-Me 0,5 | O-Bu ^t 13 | CO-H 0 | Ph-Me=1,50 Ph-Bu ^t 4,10 | H-H 0 | H-Me 0,5 | 0 | 12,07 | 6,61 |
| | Fact. 0,95 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,05 | Fact. 0,95 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,2 | Fact. 0,05 | Fact. 0,95 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,05 | | |
| | CO-Bu ^t | Ph-Me 1,5 | H-Bu ^t 9 | H-Me 0,5 | O-H 0 | CO-Bu ^t 0,26 | Ph-Me 1,5 | H-Bu ^t 9 | H-H 0 | O-Me 3,5 | CO-Bu ^t 0,26 | Ph-Me 1,5 | H-Bu ^t 9 | H-H 0 | 0 | 3,78 | 5,11 |
| | Fact. 0,5 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,5 | Fact. 0,5 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,2 | Fact. 0,5 | Fact. 0,13 | 1,5 | 1,8 | 0,35 | 0 | | |

RESUMEN TABLA ANTERIOR

| ERITRO | | | | TREO | | | |
|---------|-------|-----------------------|-------------------------------|---------|------|-----------------------|-------------------------------|
| Proceso | G | $\frac{\Delta G}{RT}$ | $1000 \cdot e^{-\Delta G/RT}$ | Proceso | G | $\frac{\Delta G}{RT}$ | $1000 \cdot e^{-\Delta G/RT}$ |
| I-E | 4,79 | 8,25 | 0,2 | I-T | 9,79 | 16,87 | — |
| II-E | 12,07 | 20,81 | — | II-T | 6,60 | 11,38 | — |
| III-E | 3,78 | 6,51 | 1,5 | III-T | 5,18 | 8,93 | 0,1 |

$$\frac{E}{T} = 17,00 \left\{ \begin{array}{l} 94,45\% E \\ 5,55\% T \end{array} \right.$$

COMPARACION DE RESULTADOS TEORICOS Y EXPERIMENTALES

| REACCION | %teorico | % exp. | E/T teorico | E/T exp | Desviación |
|--|------------------|----------------------|-------------|---------|------------|
| $\begin{array}{l} \text{Et} \diagdown \\ \text{Me} \diagup \end{array} \text{CH-CO-Ph+H}_4\text{AlLi}$ | 33,33T 66,67E | 45 3T 55 3E | 2,0 | 1,2 | 11% |
| $\begin{array}{l} \text{Pr}^i \diagdown \\ \text{Me} \diagup \end{array} \text{CH-CO-Ph+H}_4\text{AlLi}$ | 12,82T 87,18E | 13,67T 86,33E | 6,8 | 6,3 | < 1% |
| $\begin{array}{l} \text{Bu}^t \diagdown \\ \text{Me} \diagup \end{array} \text{CH-CO-Ph+H}_4\text{AlLi}$ | 94,4 E 5,55T | 100% E 0 % E * | 17 | ∞ | ? |

* No detectado treó en R.M.N.

II.4 REACCIONES DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD A COM- PUESTOS CARBONILICOS

4.1 Introducción-

Los problemas inherentes a este tipo de reacciones son, a nuestro modo de ver, más complicados que los antes discutidos en el caso de la reducción con tetrahidruro de aluminio y litio. Lo son porque en este tipo de reacciones juega un papel primordial la naturaleza del disolvente en que se lleva a cabo el proceso y la concentración del reactivo "RMgX", mientras que, como se vio antes (pág. 37) y al menos en los casos allí estudiados, en la reducción de cetonas con tetrahidruro de aluminio y litio estos factores parece que no influyen en la proporción de diastereómeros obtenida.

En la exposición que vamos a realizar a continuación, centraremos nuestra atención en los siguientes tres puntos

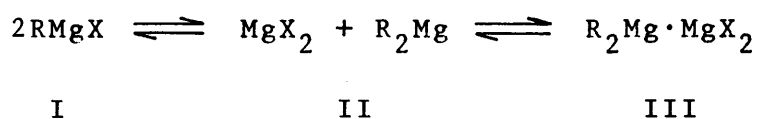
- a) Naturaleza del reactivo de Grignard en solución.
- b) Mecanismo de la reacción de condensación. Naturaleza del estado de transición.
- c) Predicción de resultados en el caso de la condensación de aldehidos α -asimétricos con reactivos de Grignard.

4.2 Naturaleza del reactivo de Grignard en solución

4.2a Estructura

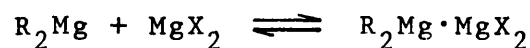
Este problema se puede decir que ha preocupado a los químicos desde el momento en que Victor Grignard descubrió los reactivos que llevan su nombre. El primer postulado todavía hoy en controversia, surgió al proponer Schlenk el

siguiente equilibrio para este tipo de compuestos (12):

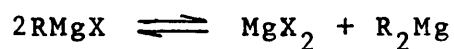


Es decir coexistencia en disolución de las especies I, II y III.

Dessy, Wotiz y col. han descrito experimentos indicativos de que la especie "RMgX" no existe como tal en el equilibrio (13a y 13b), afirmando que la mezcla equimolecular de $\text{MgBr}_2 + \text{MgEt}_2$ presenta las mismas características que el bromuro de etil magnesio, concluyendo finalmente que la mejor manera de representar este reactivo es el equilibrio.



Varias observaciones, sin embargo, obligan a reconsiderar la anterior proposición. Por ejemplo, se ha demostrado que el cloruro de etil magnesio es monómero en T.H.F. (14). Por lo tanto, al menos en este disolvente, la especie predominante deberá ser RMgX como tal y de existir el equilibrio



deberá encontrarse muy desplazado hacia la izquierda.

Las cosas cambian algo cuando se considera el reactivo en Et_2O . Parece ser que en este disolvente existe asociación en mayor o menor grado y según la concentración del reactivo, apareciendo especies dímeras y, en menor grado, trímeras a concentraciones superiores a 0.3M.

En este sentido, Ashby y Smith han estudiado extensamente (15) la naturaleza de los reactivos de Grignard en Et_2O llegando a la conclusión de que dicho reactivo puede presentarse tanto en su forma monómera como dímera según la concen

tracción y la naturaleza del halógeno. En este sentido, la representación del grado de asociación^(*) frente a la concentración demuestra que para bromuros y ioduros, éste crece uniformemente con la concentración dando especies monómeras en soluciones diluidas y aproximándose a la especie dímera a concentraciones más altas. Los cloruros, por su parte, son esencialmente dímeros incluso a bajas concentraciones.

Otra posibilidad es la sustentada por Hamelin, Kirrmann y Hayes (16) en un excelente trabajo en el que admiten el reactivo de Grignard constituido por una mezcla de $R_2Mg + MgX_2$ asociados entre sí y con el disolvente, explicando tanto el proceso principal de condensación como las reacciones secundarias según esta suposición.

Advirtiendo que el problema es mucho más amplio que todo esto y que hemos tomado las hipótesis que, a nuestro juicio son más lógicas y generales, podemos resumir todo lo dicho considerando tres posibles estructuras reactivas admisibles:

- a) Equilibrio $R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg \cdot MgX_2$ (Dessy y col.)
- b) Especie $RMgX$ asociada, probablemente dímera, en Et_2O (Ashby, Becker, etc.)
- c) Mezcla de $R_2Mg + MgX_2$ asociadas entre sí y con el disolvente (Hamelin).

No nos consideramos con elementos de juicio para definirnos por una u otra forma. Creemos de interés, sin embargo, hacer alguna puntualización: en primer lugar, la especie $R_2Mg \cdot MgX_2$ esta muy poco definida y su posible papel como especie reactiva nos parece algo mas que confuso. En segundo lugar, la especie R_2Mg debe ser la auténticamente

(*) Se define "grado de asociación" o "índice de asociación" como el cociente entre el peso molecular observado y el peso formula

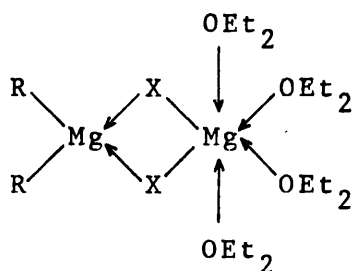
reactiva en el postulado de Hamelin y la presencia de MgX_2 podrá modificar su reactividad en cuanto modifique su estructura, pero no afectando directamente a la propia reactividad en el sentido puramente químico de la palabra. En tercer lugar hay que considerar como posible la especie $RMgX$ como tal y, si bien desde un punto de vista general esta especie y la especie de Hamelin podrían ser excluyentes una de la otra, no se puede dejar de admitir que unos reactivos de Grignard sean fundamentalmente tipo " $RMgX$ ", otros tipo " $R_2Mg+MgX_2$ " y otros mezcla de ambas especies. Por todo esto, y como no sabemos cómo es el bromuro de fenilmagnesio en solución (que a fin de cuentas es lo que nos importa) discutiremos los posibles mecanismos de reacción considerando que el reactivo puede ser $RMgX$ asociado y solvatado, o puede ser $R_2Mg+MgX_2$ también asociado y solvatado (referencia 14). Este último aspecto de solvatación y asociación es el que vamos a considerar a continuación.

2.4b Solvatación y asociación

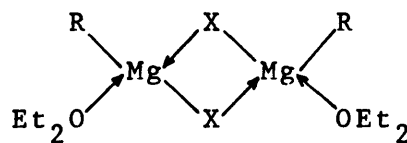
i) Especie $RMgX$

A las concentraciones relativamente altas empleadas en nuestras reacciones parece claro que la especie reactiva es $RMgX$ asociada entre sí, posiblemente en dímero, y a su vez con el disolvente.

Esta especie ha sido visualizada (18) en dos formas geométricas diferentes I y II:



I

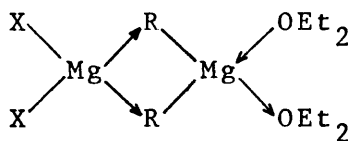
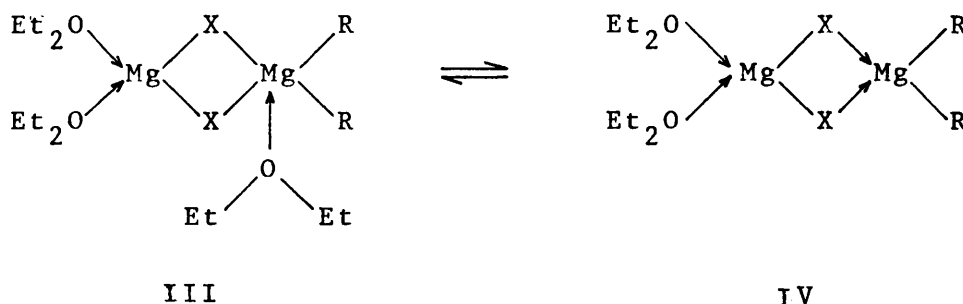


II

Siendo la forma II simétrica más probable. En nuestra opinión, la forma I no es una estructura tipo "RMgX" sino más bien $R_2Mg \cdot MgX_2$ y su distribución con un átomo de magnesio coordinado con cuatro moléculas de Et_2O es, al menos a primera vista, poco convincente.

ii) Especie $R_2Mg + MgX_2$

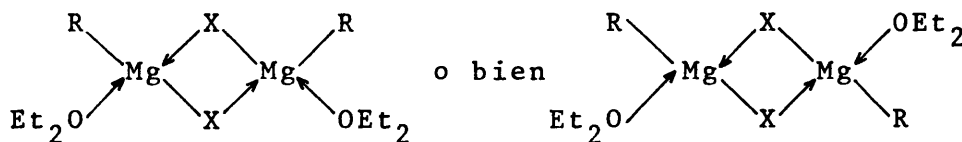
Sobre esta especie, para Hamelin (referencia 16) caben tres tipos de estructuras asociadas; dos en equilibrio ($III \rightleftharpoons IV$) y una tercera V, a través de puentes hidrocarb \underline{o} nados que el propio autor considera como muy poco probable en disolventes oxigenados.



V

Resumiendo, tenemos dos posibles especies reactivas en solución:

Especie A



Especie B

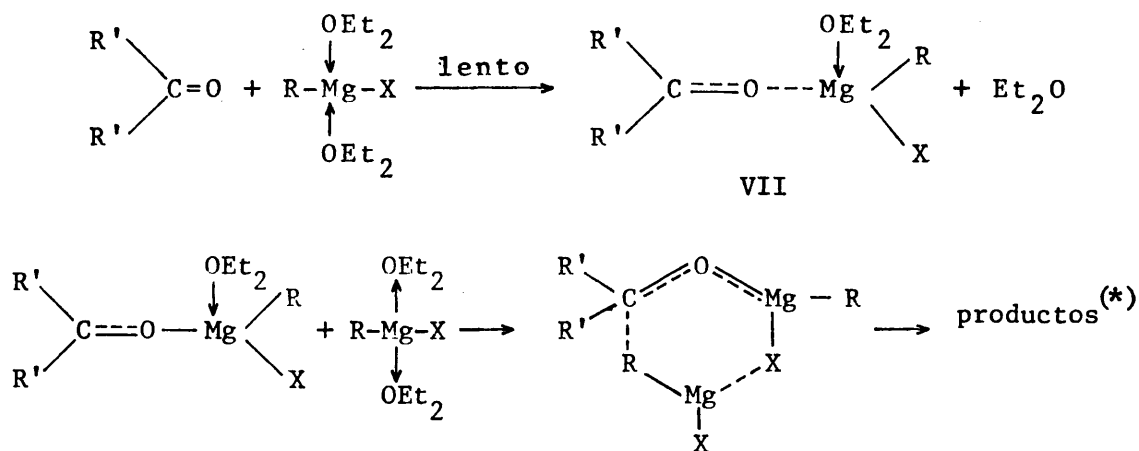


Comparemos ahora ambas especies reactivas bajo el punto de vista de su condensación con aldehidos α -asimétricos.

2.4c Mecanismo de reacción

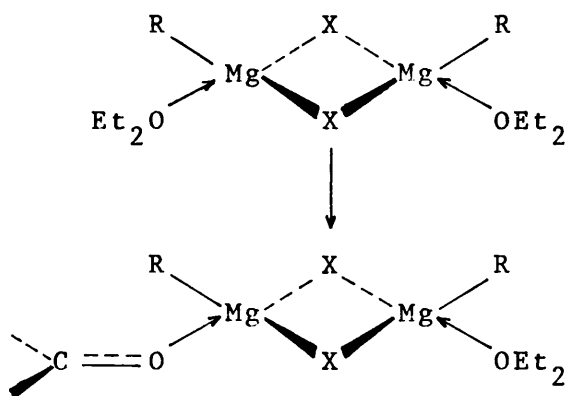
i) Especie reactiva A

Si bien para Ashby la especie reactiva A, dímera, tiene existencia real en solución, el mecanismo de reacción lo propone como "ataque de especies monómeras" (referencial 5). Entonces la reacción la propone como constando de dos etapas: en la primera (lenta) el compuesto carbonílico reemplaza a una molécula del eter disolvente formando un complejo (VII) que, rápidamente es atacado por una nueva molécula de reactivo de Grignard para dar el producto final a través de un pseudociclo de seis eslabones:



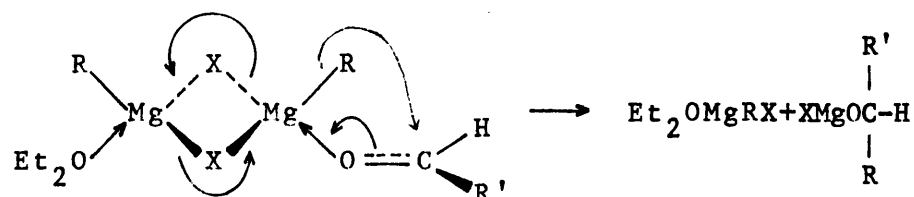
(*) En el mecanismo propuesto el autor simplifica la exposición omitiendo las moléculas de disolvente.

Con todo, pensamos que encierra cierta contradicción la consideración de una especie dímica como presente en la solución y una especie monómera como reactiva. Es perfectamente admisible, pensamos, la consideración de la especie A dímica como especie reactiva. En efecto, parece generalizada la idea (18, 19) de que el reactivo de Grignard, monómero o dímero, es tal que el átomo de Mg. las moléculas de éter y los restos R y X están enlazados entre si de forma tetrahédrica con mayor o menor grado de distorsión. Entonces y como premisa, podemos sentar que al sustituirse la molécula de disolvente por la de compuesto carbonílico, el ángulo diedro entre el átomo de magnesio y el compuesto carbonílico coordinado será el mismo que tenía el átomo de magnesio y la molécula de éter coordinado. Si admitimos entonces la especie A, bajo la forma de dímero simétrico II, como especie reactiva, se tendrá:



La evolución de esta especie a través de unseudociclo de seis eslabones con transferencia del resto R, implicaría evidentemente un sistema no plano de difícil concepción y que, al menos hasta el momento no ha sido siquiera considerado en la bibliografía.

Sin embargo, la evolución de esta especie a través de unseudociclo de cuatro eslabones en un proceso concertado es más sencilla de concebir; en efecto:



Sobre un estado de transición de cuatro centros para reacciones de este tipo, existen ya antecedentes bibliográficos (21).

Admitiendo pues, de principio, este mecanismo tetracentrado, el ataque del resto R por un costado u otro del átomo de carbono C_{α} , daría lugar a uno u otro diastereómero como se puede ver en las figuras 7 y 8. En esta última se han dibujado las correspondientes proyecciones de Newman omitiendo el desplazamiento electrónico que no afecta directamente al átomo de carbono carbonílico, es decir, del puente halogenado hacia la izquierda.

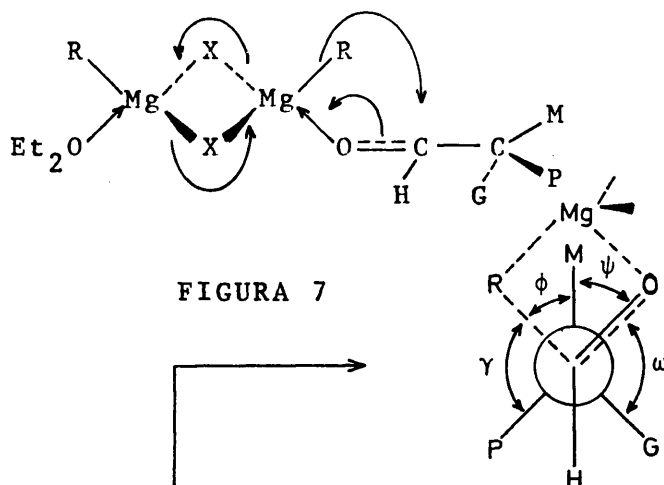


FIGURA 7

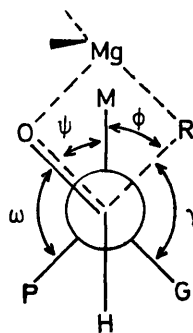
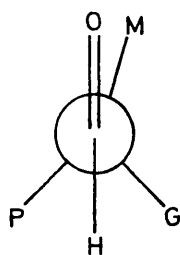


FIGURA 8

Como se puede apreciar hemos definido los siguientes ángulos diedros

Angulo ψ .- Es el ángulo que se desvia el grupo CO de su eclipsamiento con el grupo que anteriormente le eclipsaba (en la figura 8 , el grupo M). Evidentemente este ángulo será mayor conforme más voluminoso sea el correspondiente grupo eclipsante.

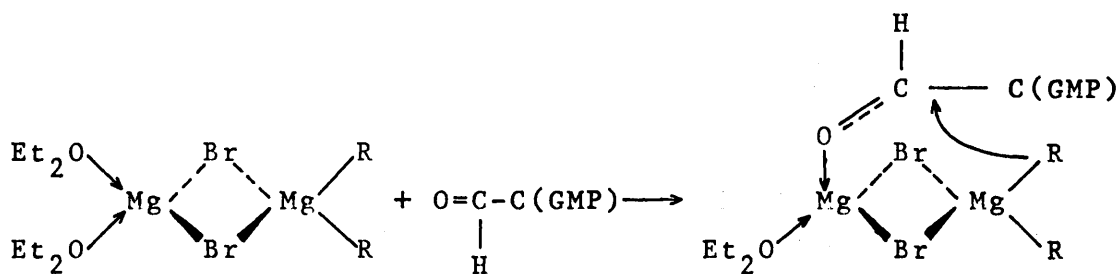
Angulo ω .- Es el ángulo que forma el grupo CO, coordinado con el magnesio y el grupo unido al C_{α} que se encuentra en su dirección de desviación. Evidentemente se cumplirá que $\psi + \omega = 120^{\circ}$.

Angulo ϕ .- Es el ángulo que forma el reactivo atacante procedente del magnesiano con el grupo M eclipsante del carbono carbonílico.

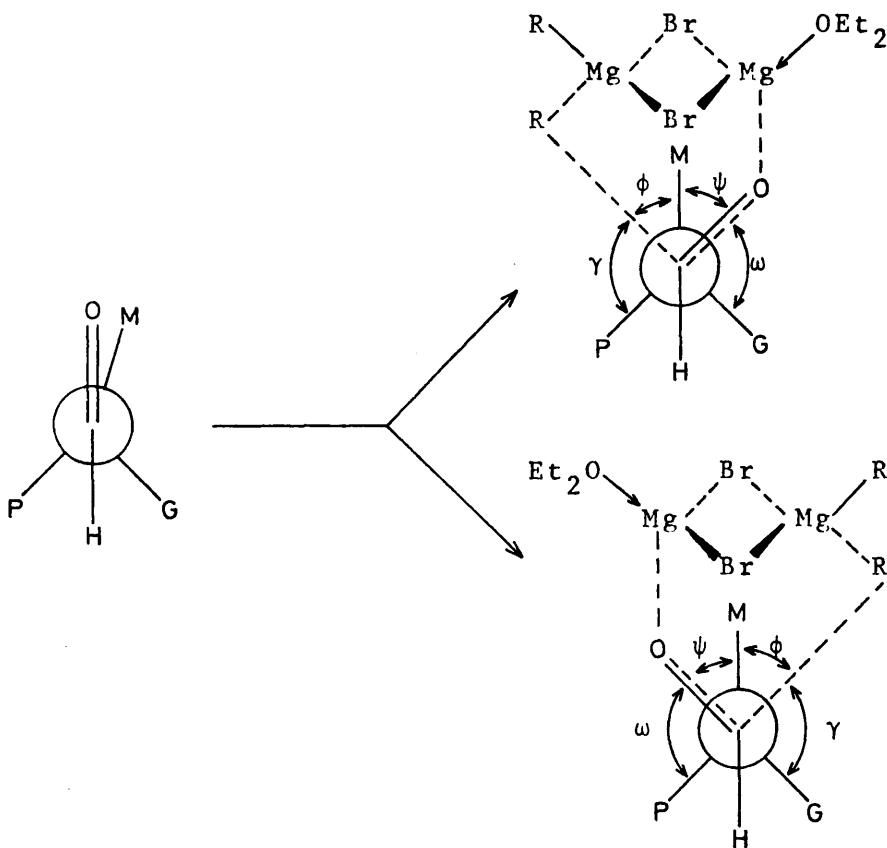
Angulo γ .- Es el ángulo que forma el reactivo entrante con el grupo flanqueante del C_{α} en el costado de ataque correspondiente.

ii) Especie reactiva B

En este caso el propio Hamelin establece lo que para él es el estado de transición entre el organomagnésico solvatado tal como él lo concibe, y el compuesto carbonílico. El mecanismo comprendería dos etapas; en la primera tendría lugar el desplazamiento de una molécula del eter solvatante del magnesiano por una molécula de compuesto carbonílico, mientras que en la segunda etapa, el complejo así formado se transformaría en el producto final. Es decir:



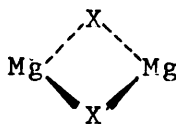
Una proyección de Newman de acuerdo con esta situación sería la siguiente:



Los ángulos diedros tienen el mismo significado que en el caso A.

2.4d Comparación de los mecanismo A y B bajo el punto de vista de la inducción asimétrica

Bajo el punto de vista de comparación de ambos mecanismos para la predicción de resultados en reacciones de inducción asimétrica, creemos que la diferencia esencial entre ambos puede estar en el impedimento de todo el resto "O-coordinado" que se desplaza según ataca el grupo R; en este sentido pensamos que ambos intermedios no deben ser excesivamente diferentes ya que ambos poseen en las proximidades al átomo de oxígeno, un átomo de magnesio unido a un puente dihalogenado del tipo



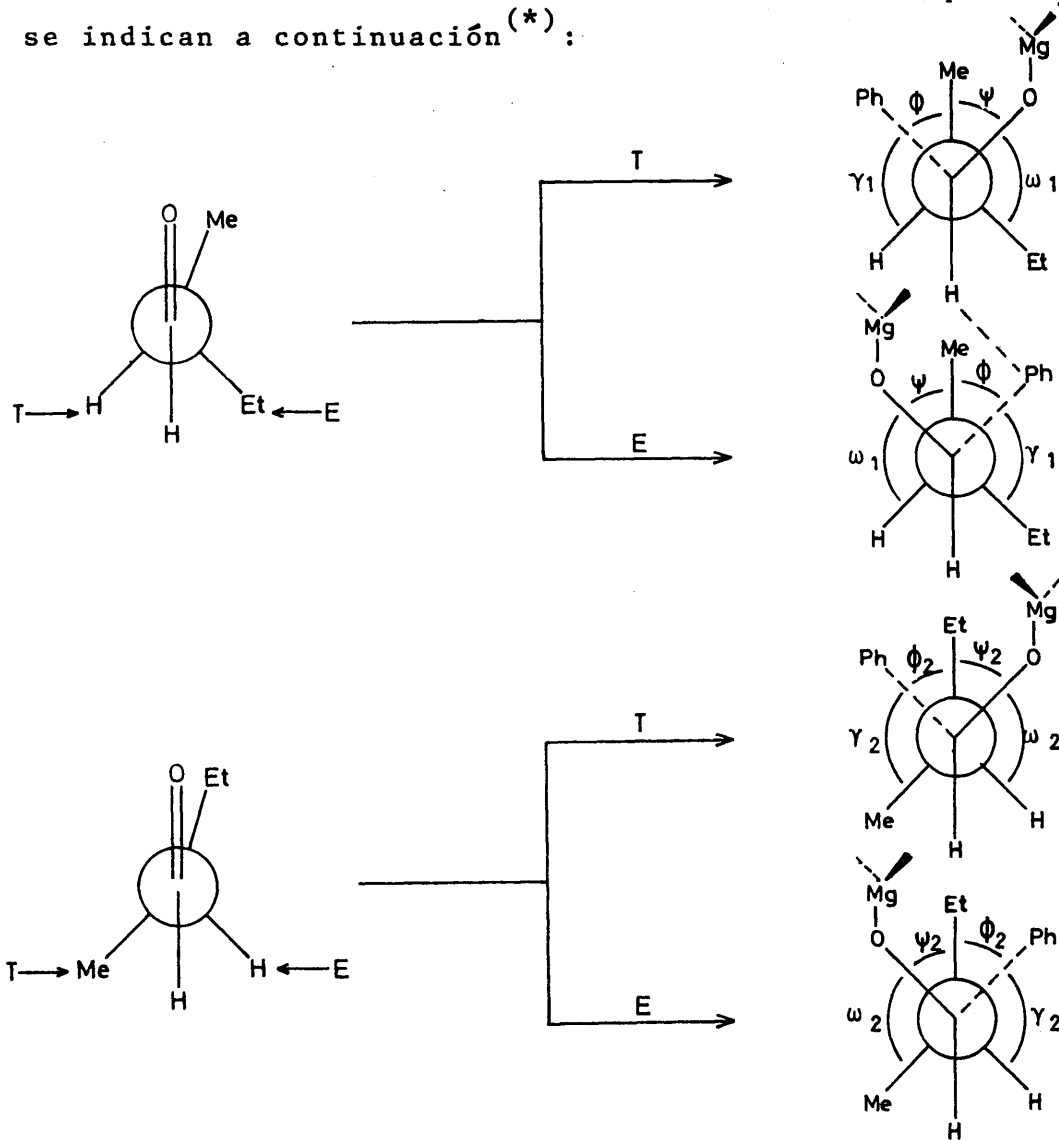
Por tanto, creemos que, al menos bajo este punto de vista, ambos esquemas deben de tratarse en común ya que no deben provocar cambios importantes ni en las interacciones que inestabilizan los correspondientes estados de transición ni en los factores de corrección debidos a la mayor o menor proximidad de las especies reactivas.

Creemos que es esta una importante generalización en reacciones de magnesianos que se pretenden estudiar bajo un punto de vista predictivo. Hasta ahora se ha considerado siempre esta generalización de manera implícita. Creemos ahora demostrarla, pero dejando bien sentado que, a nuestro modo de ver, afecta solo al curso del proceso. El misterio de cuales la especie reactiva persiste, y pensamos que la belleza del problema y la dificultad de su estudio teórico y experimental lo hacen particularmente atractivo.

II.5 PREDICCIÓN DE RESULTADOS

5.1 Predicción de la inducción asimétrica en la reacción del 2-metilbutiraldehído con bromuro de fenilmagnesio

Los tres estados de transición posibles a que da lugar cada uno de los conformeros del aldehído correspondiente se indican a continuación (*):



(*) Con objeto de generalizar el esquema siguiente a los mecanismos A y B que, por otra parte conducen a los mismos resultados, no formulamos la unión Ph....Mg.

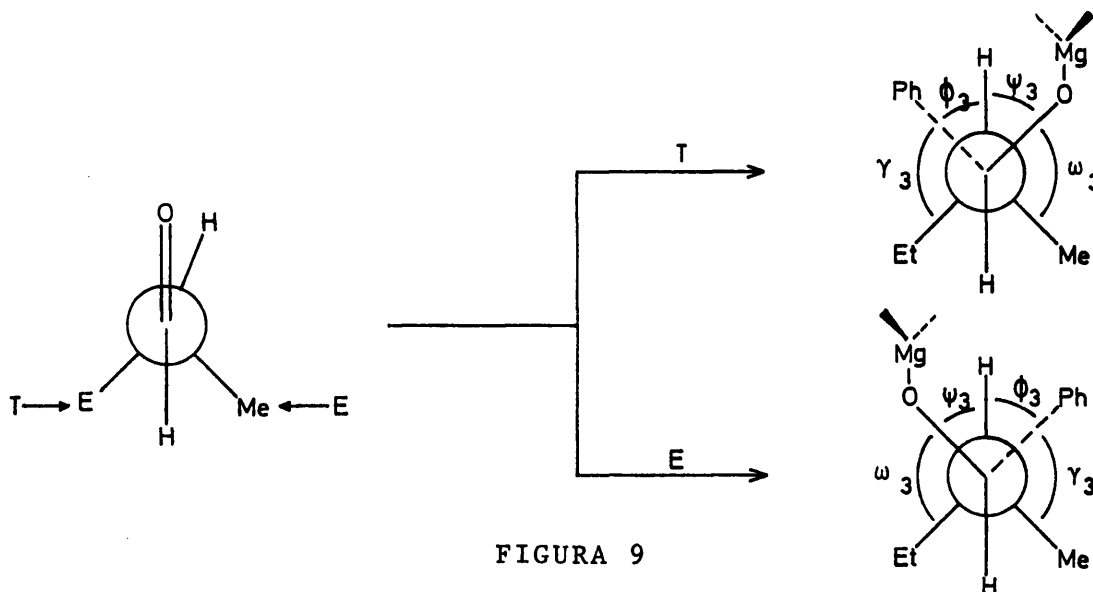


FIGURA 9

5.2 Evaluación de las energías de interacción que inestabilizan los correspondientes estados de transición.

Para la predicción de la inducción asimétrica en este tipo de reacción, debemos tener en cuenta los valores de energías de interacción inestabilizantes de los estados de transición considerados. Dichas energías de interacción se indican a continuación.

5.2a De eclipsamiento del CO carbonílico

Sus valores se han tomado idénticos a los ya introducidos en la sección anterior y deducidos en otra parte de este trabajo. Es decir

| <u>INTERACCION</u> | <u>VALOR (Kcal/mol)</u> | <u>FACTOR (β)</u> |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| $[\text{CO-H}]_{1,2}^e$ | 0 | 0,93 |
| $[\text{CO-Me}]_{1,2}^e$ | -0,79 | 0,85 |
| $[\text{CO-Et}]_{1,2}^e$ | -0,69 | 0,65 |
| $[\text{CO-Pr}^i]_{1,2}^e$ | -0,39 | 0,60 |

Respecto a los factores de corrección que dan cuenta del desplazamiento de este grupo CO para evitar el eclipsa-

miento con el correspondiente grupo del C_{α} se han considerado algo inferiores en este caso respecto al ya considerado en la reducción de la cetona correspondiente. Este aumento viene justificado a nuestro juicio por el aumento del tamaño del grupo que se coordina al oxígeno carbonílico.

5.2b De interacción del oxígeno coordinado con el grupo flanqueante

Los valores de energías se han tomado también en este caso algo superiores a los antes considerados por las mismas razones antes expuestas. Los factores también están afectados en este sentido, siendo algo inferiores a los considerados en la reducción

| <u>INTERACCION</u> | <u>VALOR (Kcal/mol)</u> | <u>FACTOR</u> |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|
| ["O"-H] _{1,2} ^S | 0 | |
| ["O"-Me] _{1,2} ^S | 4 | 1-β |
| ["O"-Et] _{1,2} ^S | 7 | |
| ["O"-Pri] _{1,2} ^S | 10,5 | |

5.2c Interacciones de nueva formación

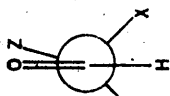
En este caso se deben considerar las interacciones del grupo fenilo sesgadas que ya han sido calculadas en otro lugar (Parte III). Respecto a los factores de interacción se consideran de valor 0,2 y 0,7 respectivamente con los grupos M y G ó P (figura 9) ya que la trayectoria de aproximación del grupo entrante al CO es la misma que la supuesta en la reducción de cetonas, perpendicular al plano bisectriz del agrupamiento CO.

| <u>INTERACCIONES</u> | <u>VALOR (Kcal/mol)</u> |
|--|-------------------------|
| Ph-H _{1,2} ^s | 0 |
| Ph-Me _{1,2} ^s | 1,5 |
| Ph-Et _{1,2} ^s | 3,1 |
| Ph-Pr ⁱ _{1,2} ^s | 3,6 |

Por último, en el caso de las interacciones preexistentes que se mantienen hasta el alcohol y que en el caso de la reducción consideramos afectadas por un factor uno, observese que en este caso son 1,2 sesgadas con el H, y por tanto serán nulas.

5.2d Tratamiento matemático

Se ha aplicado la generalización al grupo de Curtin-Hammett ya comentado y los resultados se expresan en las tablas siguientes:



T: Ataque del reactivo para dar el diastereomero-treo

E: Ataque del reactivo para dar el diastereomero-eritro

X, Z = Prⁱ, Me, H
 Confórmero genérico

PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LA REACCIÓN DE LA 2,3-DIMETIL-BUTIRALDEHIDO CON BROMURO DE FENILMAGNESIO

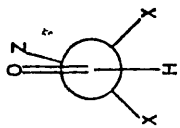
| CONFÓRMERO | Procesos conducentes a eritro i→E | | | | | | Procesos conducentes a treo i→T | | | | | | Total Eritro | Total Treo | | | |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------|------|
| | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | | | | | |
| | Del [CO] | Sesg. | [Ph-Z] | [Ph-X] | [O-X] | Del [CO] | Sesg. | [Ph-Z] | [Ph-X] | [O-X] | | | | | | | |
| | CO-Me -0,79 | H-Pr ⁱ 0 | Ph-Me 1,50 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | O-H 0 | CO-Me -0,79 | H-Pr ⁱ 0 | Ph-Me 1,50 | Ph-H 0 | O-Pr ⁱ 11,5 | Fact. 0,85 0 | Fact. 1 0 | Ph-Pr ⁱ 0 | Ph-H 0 | 0-Pr ⁱ 11,5 | 2,10 | 1,35 |
| | CO-Pr ⁱ -0,39 | H-Me 0 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | Ph-H 0 | O-Me 4 | CO-Pr ⁱ -0,39 | H-Me 0 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | O-Me 4 | Fact. 0,85 -0,67 | Fact. 1 0 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | O-H 0 | 2,16 | 1,61 |
| | CO-H 0 | H-Pr ⁱ =0 H-Me=0 | Ph-H 0 | Ph-Me 1,50 | O-Pr ⁱ 11,5 | CO-H 0 | H-Pr ⁱ =0 H-Me=0 | Ph-H 0 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | O-Pr ⁱ 11,5 | Fact. 0,93 0 | Fact. 1 0 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | Ph-Pr ⁱ 3,6 | O-Me 4 | 1,78 | 2,73 |

RESUMEN TABLA ANTERIOR

| CONFORMERO | Procesos conducentes a eritro i → E | | | Procesos conducentes a treo i → T | | |
|------------|--|-------|--------------------------|--------------------------------------|-------|--------------------------|
| | G | G*/RT | 1000·e ^{-G*/RT} | G | G*/RT | 1000·e ^{-G*/RT} |
| I | 2,10 | 3,71 | 24,4 | 1,35 | 2,41 | 90 |
| II | 2,16 | 3,86 | 21 | 1,61 | 2,88 | 16,6 |
| III | 1,78 | 3,18 | 41 | 2,73 | 4,88 | 7,5 |

$$\frac{T}{E} = \frac{154,1}{86,4} = 1,78$$

PREDICCIÓN DE RESULTADOS EN LA REACCIÓN DE LA α -METIL-
BUTIRALDEHIDO CON BROMURO DE FENILMAGNESIO



T: Procesos conducentes al diastereomero treo
E: Procesos conducentes al diastereomero eritro
X, Z = H, Et, Me

| CONFORMERO | Procesos conducentes eritro i + E | | | | | | Procesos conducentes treo i + T | | | | | | Total Eritro | Total Treo |
|------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|----------------------------------|---------------|------------|---------------------------------|----------------------|---------------|----------------------------------|---------------|------------|--------------|------------|
| | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | Interacciones pre-existentes | | | Interacciones de nueva formación | | | | |
| | Del CO | Sesg. | Ph-X | Ph-Z | Ph-Et | O-X | Del CO | Sesg. | Ph-X | Ph-Z | Ph-Et | O-X | | |
| | CO-Me -0,79 | H-Et 0 | Ph-Et 3,08 | Ph-Me 1,85 | Ph-Et 3,08 | O-H 0 | CO-Me -0,79 | H-Et 0 | Ph-H 0 | Ph-Me 1,85 | Ph-Et 0 | O-Et 7 | | |
| | Fact. 0,85 | Fact. 1 | Fact. 0,7 | Fact. 0,2 | Fact. 0,15 | Fact. 0,15 | Fact. 0,85 | Fact. 1 | Fact. 0,7 | Fact. 0,2 | Fact. 0,15 | Fact. 0,15 | | |
| | -0,67 | 0 | 2,16 | 0,37 | 0 | 0 | -0,67 | 0 | 0,37 | 0 | 0 | 1,05 | | 0,75 |
| | CO-Et -0,69 | H-Me 0 | Ph-H 0 | Ph-Et 3,08 | Ph-H 0 | O-Me 4 | CO-Et -0,69 | H-Me 0 | Ph-Et 3,08 | Ph-Et 3,08 | Ph-Me 1,5 | O-H 0 | | |
| | Fact. 0,75 | Fact. 1 | Fact. 0,7 | Fact. 0,2 | Fact. 0,25 | Fact. 0,25 | Fact. 0,75 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,25 | | |
| | -0,51 | 0 | 0 | 0,62 | 1 | 1 | -0,51 | 0 | 0,62 | 0,62 | 1,05 | 0 | | 1,16 |
| | CO-H 0 | H-Me = 0 H-Et = 0 | Ph-Me 1,5 | Ph-H 0 | Ph-Me 1,5 | O-Et 7 | CO-H 0 | H-Me = 0 H-Et = 0 | Ph-H 0 | Ph-Et 3,08 | Ph-Et 3,08 | O-Me 4 | | |
| | Fact. 0,93 | Fact. 1 | Fact. 0,7 | Fact. 0,2 | Fact. 0,07 | Fact. 0,07 | Fact. 0,93 | Fact. 1 | Fact. 0,2 | Fact. 0,2 | Fact. 0,7 | Fact. 0,07 | | |
| | 0 | 0 | 1,05 | 0 | 0,49 | 0,49 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,16 | 0,28 | | 2,49 |

RESUMEN TABLA ANTERIOR

| Proceso i→ | Procesos conducentes a eritro i→E | | | Procesos conducentes a treo i→T | | |
|---------------|--------------------------------------|-------|--------------------------|------------------------------------|-------|--------------------------|
| | G* | G*/RT | 1000·e ^{-G*/RT} | G* | G*/RT | e ^{-G/RT} ·1000 |
| I | 1,81 | 3,23 | 39,5 | 0,75 | 1,34 | 263,0 |
| II | 1,12 | 2,00 | 13,5 | 1,16 | 2,07 | 126 |
| III | 1,54 | 2,75 | 60,6 | 2,49 | 4,45 | 11,6 |

$$\frac{T}{E} = \frac{400,6}{235,1} = 1,70$$

Damos finalmente el resumen de los resultados teóricos comparados con los experimentales

| <u>REACCION</u> | <u>INDUCCION(Teórico)</u> | <u>INDUCCION(Experimental)</u> |
|--|---------------------------|--------------------------------|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHO} + \text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ | 1,70 | 1,50 |
| $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHO} + \text{PhMgBr}$ | 1.78 | 2,30 |

BIBLIOGRAFIA

1. GARCIA MARTINEZ, A. y PEREZ-OSSORIO, R.- Anales de Quím. vol. 65, 791 (1969).
2. CRAM, D.J. and KOPEZCKY, K.R.- J. Am. Chem. Soc. 81, 2748 (1959).
3. VAIL, O.R. and WHEELER, D.M.S.- J. Org. Chem., 27, 3803 (1962).
4. GENESTE, P. et LAMATY, G.- Bull. Soc. Chim. France, 672 (1968).
5. GAOULT, Y. et FELKIN, H.- Bull. Soc. Chim. France (1960).
6. FELKIN, H. and CHEREST, M.- Tetrahedron Letters, 2205 (1968).
7. FERNANDEZ, F. y PEREZ-OSSORIO, R.- Anales de Quím. 68, 1471 (1972)
8. CHEREST, M., FELKIN, H. and PRUDENT, N.- Tetrahedron Letters, 2201 (1968)
9. BECKETT, A.H., HARPER, N.J., BALON, A.D.J. and WATTS, T. H.E.- Tetrahedron Letters, 6, 319 (1959).
10. DAUBEN, W.G., FOUKEN, G.J. and NOICE, D.S.- J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).
11. KARABATSOS, G.J. and HSI, N.- J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).

12. SCHLENCK, W. and SCHELENCK, W. Jr.- Ber. 62B, 920(1929)
13. a) DESSY, D.E. and WOTTIZ, H .- J. Am. Chem. Soc. 79
3476 (1957)
b) DESSY, D.E.- J. Org. Chem., 25, 2260 (1960).
14. ASHBY, E.C. and BECKER, W.E.- J. Am. Chem. Soc., 85, 119
(1963)
15. ASHBY, E.C. and SMITYH, M.B.- J. Am. Chem. Soc., 86,
4363 (1964).
16. KIRRMANN, A., HAMELIN, R. et HAYES.- Bull. Soc. Chim.
France 1395 (1963).
17. ANTEVNIS, R.- Bull Soc. Chim. Belg., 73, 665 (1964)
18. STUCKY, G. and RUNDLE, R.- J. Am. Chem. Soc., 86 4825
(1964).
19. GUGGEMBERGER, L.J. and RUNDLE, R.E.- J. Am. Chem. Soc.
86, 5344 (1964).
20. HAMELIN, R.- Bull. Soc. Chim. France, 915 (1961)
21. KHARASCH, M.S. and REINMUTH, O.- "Grignard Reactions of
Nonmetallic Substances". Ed. Prentice Hall, 1954.

P A R T E I I I

ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS COMPUESTOS
CARBONILICOS DE PARTIDA

III. 1 INTRODUCCION

El análisis conformacional de los compuestos orgánicos ha tomado en los últimos quince años un espectacular auge hasta convertirse en uno de los temas de trabajo más abordados por los químicos orgánicos y los químico-físicos. A ello ha contribuido no poco la puesta a punto de las técnicas más refinadas de análisis (espectrofotometría de infrarrojo, ultravioleta, Raman, resonancia magnética nuclear, microondas, etcétera), el avance en los estudios de calores de formación, y estudios cinéticos y, junto a ellos, la puesta al día de los métodos electrónicos de cálculo que permiten la resolución de problemas numéricos imposibles de abordar hasta hace muy poco tiempo.

Sin embargo, la resolución de este tipo de problemas en moléculas complicadas o con muchos grados de libertad está aún por realizarse. Hasta este momento son dos los métodos con que se aborda el estudio del contenido energético de un sistema químico y, por tanto, el estudio del análisis conformacional de dichos sistemas. Por un lado, con ayuda de la ecuación de ondas y la introducción de ciertas simplificaciones se puede conseguir el conocimiento del Hamiltoniano de una cierta estructura química poliatómica. En este sentido merecen destacarse el cálculo de las barreras rotacionales en el fluoruro de etilo y en el etano (1), el estudio por O.M. de las geometrías y energías de moléculas y cationes del tipo AHn (2), así como los métodos de cálculo que se han realizado haciendo intervenir interacciones entre orbitales localizados (3,4,5,6). Todo esto, entre otros muchos trabajos publicados últimamente en este campo.

Por otro lado existen los llamados métodos empíricos (7) que calculan la energía interna de una molécula como suma de los términos representados en la ecuación:

$$E = E_f + E_t + E_\theta + E_v$$

en donde E_f representa la suma de las energías de deformación longitudinal de todos los enlaces de la molécula, E_t es la suma de las energías correspondientes a las tensiones torsionales alrededor de enlaces individuales, E_0 es la suma de las energías requeridas para separar varios enlaces de sus geometrías normales. Por último, E_v representa las interacciones de no enlace o interacciones de van der Waals entre grupos no directamente enlazados.

Tratamientos de este tipo han sido realizados en los últimos años por Hendrickson en ciclos de cinco, seis y siete eslabones (8), en metilciclohexanos y cicloheptanos (9); por Boucourt y Hainant en ciclohexanona (10), por Boy en ciclofanos (11) y por Allinger y col. en olefinas (12), hidrocarburos saturados y cíclicos (13,14) entre otros.

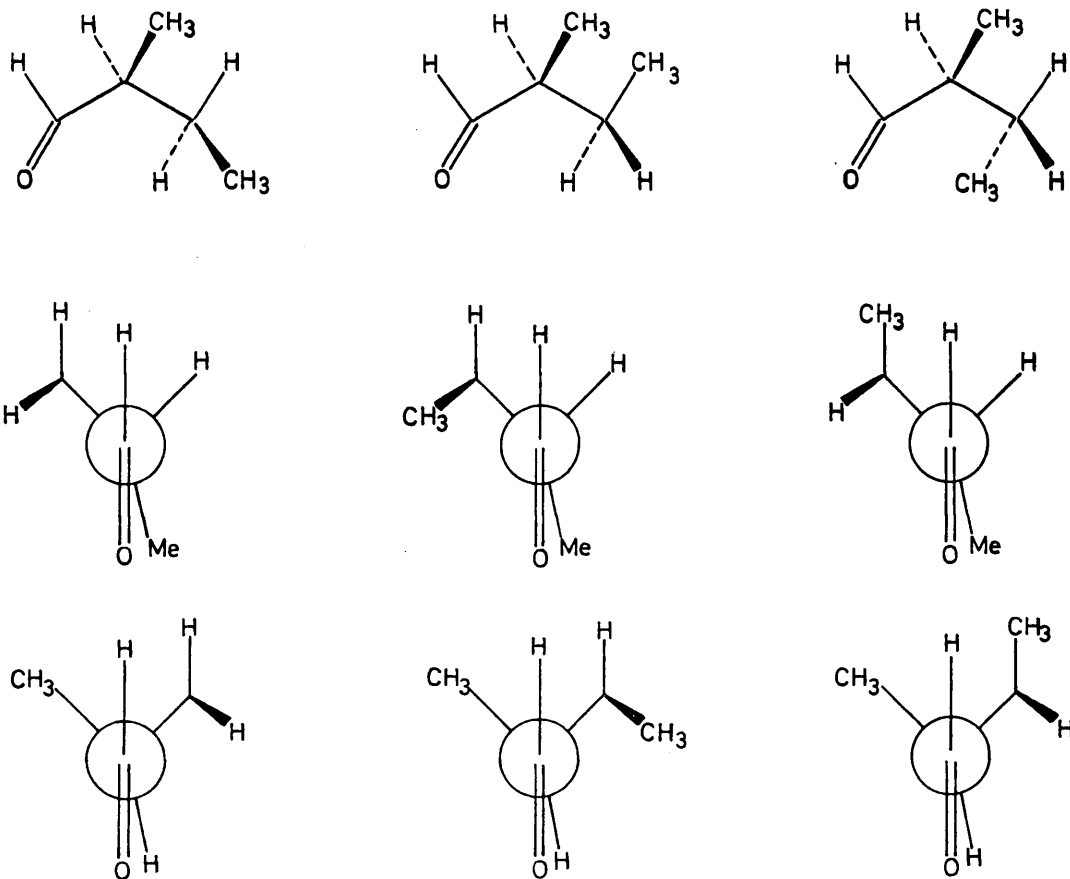
En los compuestos carbonílicos como los aquí tratados un tratamiento de este tipo se sale de nuestras posibilidades (lo cual no quiere decir que no sea factible de realización), por lo que tendremos que acudir a métodos de aproximación, lo más reales posibles pero de todas formas, de aproximación grosera.

III.2 PLAN DE TRABAJO

El análisis conformacional que vamos a llevar a cabo para los aldehidos y cetonas que han sido objeto de estudio predictivo en este trabajo se realizará de dos maneras. En primer lugar estudiaremos, con ayuda de modelos moleculares, las conformaciones posibles para estos compuestos y estimaremos cualitativamente sus poblaciones. A continuación, y con las conformaciones que de este estudio se revelen como más pobladas, realizaremos un análisis semi-cuantitativo es timando energías de interacción ya sea con datos directamen te obtenidos de la bibliografía, ya sea con datos, también bibliográficos, referibles razonadamente a estas interaccio nes. La aplicación del adecuado método matemático, que más adelante se expóndrá, nos permitirá transformar los conteni dos energéticos de cada conformero en poblaciones conformacionales relativas. Por último, estos datos así obtenidos, en el caso de las cetonas, se relacionan con el ángulo de torsión del grupo fenilo fuera del plano del grupo carbonilo, que hemos deducido con ayuda de la espectrofotometría de infrarrojo.

III.3 ANALISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DEL α -METILBUTIR ALDEHIDO

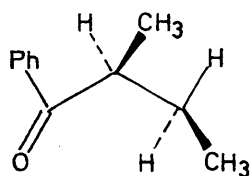
Consideraremos solamente las conformaciones extremas, es decir, con el grupo CO eclipsado a uno de los sustituyen tes del carbono C_{α} y el hidrógeno aldehídico sesgado por los otros dos; conformaciones que, por otra parte, parece demostrado son las mas significativas (15). Si consideramos el C_{α} asimétrico de configuración S, tendremos las siguientes posibles conformaciones para el α -metilbutiraldehido:



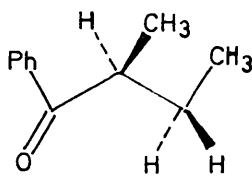
Las interacciones más importantes inestabilizantes de cada uno de estos conformeros son de dos tipos: por una parte, interacciones entre el átomo de hidrógeno aldehydico y los sustituyentes del átomo de carbono en alfa. Por otra parte, interacciones "tipo etano" entre los sustituyentes del átomo de carbono en α . Dado el pequeño tamaño de los sustituyentes en consideración, creemos que es difícil el eliminar a priori cualquiera de estas conformaciones considerandolas como poco pobladas por lo que, en este caso, el análisis semi cuantitativo posterior, debería hacerse con el total de las nueve conformaciones.

III.4 ANÁLISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DE LA α -FENIL-BUTIROFENONA

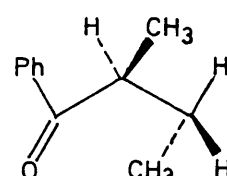
Las conformaciones a considerar en este caso son las siguientes (supuesto C_α de configuración S)



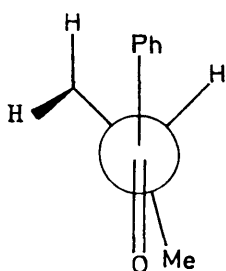
1a



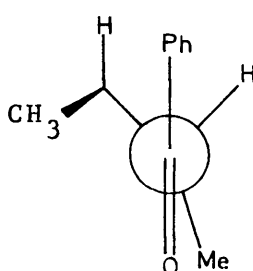
1b



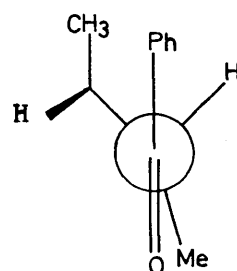
1c



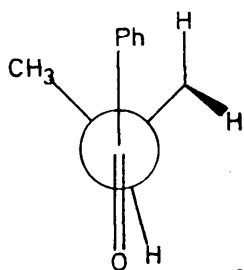
2a



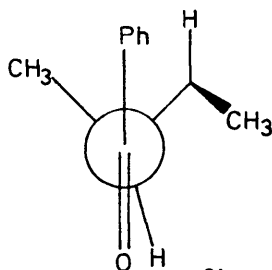
2b



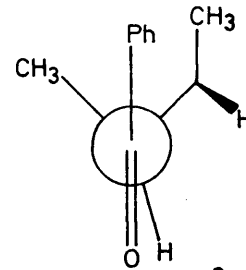
2c



3a



3b

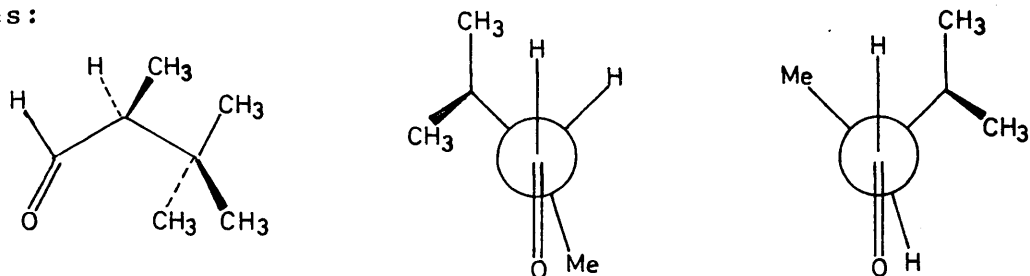


3c

La construcción y análisis de los modelos moleculares de estos nueve conformeros, demuestra que los conformeros 2b y 3a, 3b y 3c presentan una interacción entre los grupos alquilo del C_α y el grupo fenilo tal que pueden a priori eliminarse. Por otra parte, los conformeros 2a y 2c, si bien no son a priori eliminables, hacen pensar que posiblemente el grupo fenilo posea cierto grado de torsión fuera del plano del grupo CO para eliminar tensiones estéricas con los grupos alquilo del C_α .

III.5 ANÁLISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DEL 2,3,3-TRIMETILBUTIRALDEHIDO

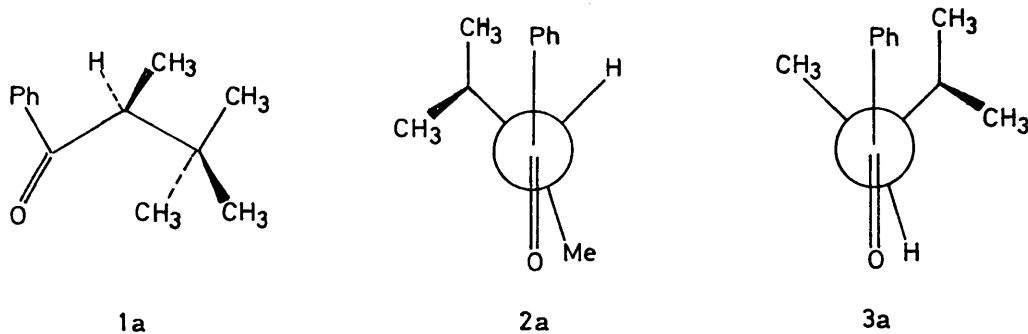
Los conformeros a considerar en este caso son los siguientes:



Las consideraciones efectuadas en el caso del α -metilbutiraldehido son ahora igualmente válidas por lo que no es posible a priori eliminar ninguna conformación, debiendo realizar el análisis semicuantitativo con los tres conformeros posibles.

III.6 ANÁLISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DE LA 2,3,3-TRIMETILBUTIROFENONA

Las conformaciones a considerar son las siguientes:



En este caso el análisis conformacional cualitativo realizado con ayuda de modelos moleculares, Dreyding y radios de van de Waals permite afirmar que las configuraciones 2a y 3a están muy poco pobladas y debe despreciarse ya que el ángulo de torsión fuera del plano del CO que debe girarse el grupo fenilo para evitar interacciones comunicadas a la moléculas un contenido energético lo bastante elevado como para no tener en cuenta los conformeros indicados.

III.7 ANÁLISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO

El análisis conformacional semicuantitativo de estos compuestos comprenderá las siguientes etapas:

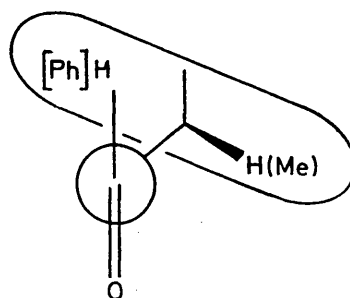
- a) Contabilización de las interacciones presentes en cada conformero considerado.
- b) Evaluación de dichas interacciones
- c) Tratamiento matemático

a) Contabilización de interacciones

Las interacciones presentes en cada uno de los conformeros en consideración serán de dos tipos:

- 1°) Interacciones entre grupos hidrocarbonados
- 2°) Interacciones eclipsadas entre el enlace carbonílico y los grupos hidrocarbonados unidos al C_{α} .

Las interacciones entre grupos hidrocarbonados podrán ser, a su vez, interacciones 1,2 sesgadas ó interacciones 1,3 paralelas. En los conformeros en consideración aparecen también interacciones entre el hidrógeno o el fenilo unidos al carbono carbonílico, y un resto H o metilo, del tipo indicado en la figura siguiente:



En el caso de las cetonas, es decir, cuando el grupo que interacciona es un fenilo, los conformeros que presentan este tipo de interacción son de población despreciable por lo que esta interacción entre el fenilo y el hidrógeno o metilo no tiene porque ser considerada. Respecto a los aldehidos la construcción del modelo molecular parece indicar que su valor ha de ser muy pequeño al estar formando los grupos en consideración un ángulo próximo al tetraédrico. En todo caso, su valor debe ser bastante inferior al de la correspondiente interacción 1,3 paralela y, al ser los grupos considerados de pequeño tamaño (H y Me) se puede considerar sin incurrir en excesivo error, como despreciable.

b) Evaluación de interacciones

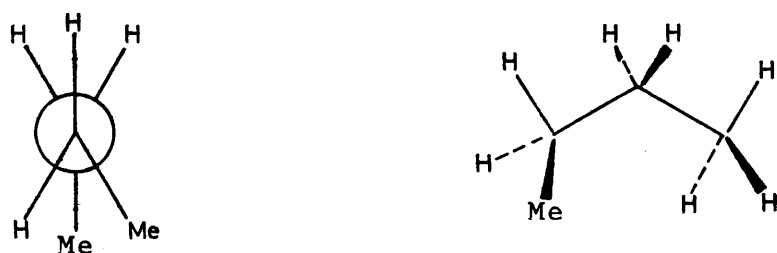
i) Interacciones entre grupos hidrocarbonados

Método

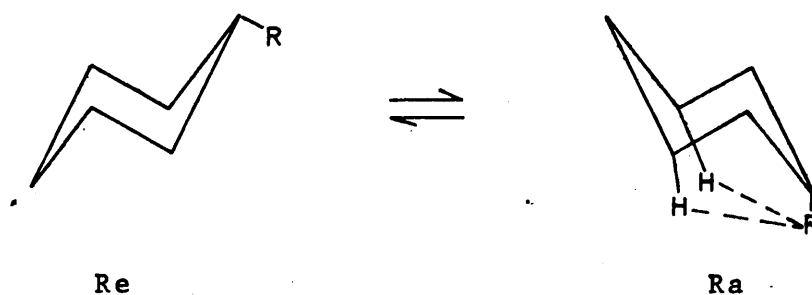
El método que vamos a seguir para la evaluación de las interacciones en consideración, consiste en la estimación de dichas interacciones por identificación o comparación con datos existentes para un modelo razonablemente parecido. Para el caso de energías de interacción entre grupos hidrocarbonados el modelo utilizado es el de la conformación silla en derivados del ciclohexano, toda vez que las interacciones estéricas 1,3 sin-axiales en este sistema son

comparables a las interacciones estéricas 1,3 paralelas en compuestos de cadena abierta en conformación alternada.

Recordemos, por otra parte, que las interacciones 1,3 paralelas (o las correspondientes 1,3 sin-axiales en sistemas ciclohexánicos) constituyen la explicitación de las interacciones 1,2-sesgadas (*gauche*). Así, por ejemplo, la interacción (1,2) sesgada metilo-metilo en la molécula de butano, no es ni más ni menos que la interacción (1,3) paralela metilo-hidrógeno, como puede apreciarse al comparar la proyección de Newman con la fórmula en perspectiva de la molécula.



En los sistemas ciclohexánicos la obtención de las energías de interacción 1,3 sin-axiales R-H, siendo R cualquier átomo o grupo, se basa la medida de la diferencia de energía libre entre las dos formas silla que puede adoptar la molécula, una con el sustituyente R en posición ecuatorial (Re), y la otra con el sustituyente R en posición axial (Ra).



La segunda de estas conformaciones presenta dos interacciones estéricas extra del tipo 1,3 sin-axial (R-H) con

respecto a la primera. Determinado experimentalmente el valor de la constante de equilibrio.

$$K = \frac{Ra}{Re} = e^{-\Delta G_R^0/RT}$$

se deduce la diferencia de energía libre entre ambas conformaciones $(\Delta G_R^0)_{e \rightarrow a}$ o energía libre conformacional del grupo R, cumpliéndose entonces que (R-H) sin-axial es igual a $\Delta G_0^R/2$

Los valores de estos tipos de interacciones se han tomado directamente de los considerados por F. Fernandez y R. Perez-Ossorio (17) por lo que para su discusión y referen-cias remitimos al trabajo de los citados autores.

Los valores de dichas interacciones los expresamos en la tabla siguiente:

| <u>INTERACCION</u> | <u>VALOR Kcal/mol</u> |
|---|-----------------------|
| (H-Me) _{1,2} ^s | 0,00 |
| (Me-Me) _{1,2} ^s (*) | 0,85 |
| (Ph-Me) _{1,2} ^s (**) | 1,50 |
| (H-Me) _{1,3} ^e | 0,85 |
| (Ph-Me) _{1,3} ^e | >4,10 |
| (H-H) _{1,3} ^e | 0,00 |
| (*) Igual a (Me-H) _{1,3} ^e =0,85 | |
| (**) Igual a (Ph-H) _{1,3} ^e =1,50 | |

ii) Interacciones de eclipsamiento con el grupo carbonilo

Los únicos datos que se poseen hasta el momento son los encontrados en los estudios realizados por Karabatsos sobre aldehidos alifáticos (15) mediante técnicas de R.M.N. Los valores obtenidos son tan solo valores relativos es decir diferencia de energía de interacción entre las formas eclipsadas $(CO-H)_{1,2}^e$ y la $(CO-R)_{1,2}^e$. Dichos valores se dan a continuación

$$\begin{aligned}(CO-H) - (CO-Me) &= 800 \text{ cal/mol} \\(CO-H) - (CO-Et) &= 700 \quad "" \\(CO-H) - (CO-Bu^t) &= -250 \quad ""\end{aligned}$$

Para la obtención de energías de interacción absolutas sería preciso el conocimiento, al menos, de la interacción absoluta $(CO-H)_{1,2}^e$. Nosotros hemos pensado en la posibilidad de obtener dicha energía de interacción de esta forma : una interacción entre átomos no enlazados del tipo $(CO-R)$ pue de considerarse debida a la suma de dos contribuciones energéticas: la energía de interacción tipo polar y la energía de interacción tipo estérico. La energía de interacción tipo po lar puede asimilarse a la energía de interacción entre dipolos que se calcula como se verá más adelante. Respecto al cál culo de la interacción de tipo estérico, este no puede hacer se directamente al no disponer de función matemática alguna que de cuenta de ello; por tanto podemos suponer que en el caso $[CO-H]_{1,2}^e$ se tendrá:

$$E = (CO-H)_{1,2}^e \text{ dipolar} + (CO-H)_{1,2}^e \text{ estérica}$$

Y admitimos que $(CO-H)_{1,2}^e \text{ ester.} = 0$. El cálculo de la energía de interacción entre dipolos se ha efectuado según la expresión modificada de Smyth, Dormte y Wilson (18). Según estos autores la energía de interacción dipolar viene dada por la

expresión:

$$E\mu = \frac{\mu_1 \mu_2}{Dr^3} (\cos \chi - 3 \cos \alpha_1 \alpha_2)$$

donde μ_1 y μ_2 son las magnitudes de los momentos dipolares en consideración, r su distancia, D la constante dieléctrica del medio y χ , α_1 y α_2 los términos angulares que definen la orientación relativa de los dipolos.

Una expresión semejante ha sido empleada por Lenh y Ouriscon (19) y Corey (20) en el cálculo de energías de interacción de halociclohexanonas:

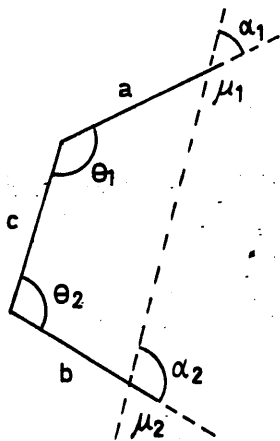
$$V = \frac{\mu_1 \mu_2}{R^3} (\cos \chi - 3 \cos \alpha_1 \cos \alpha_2)$$

En las que μ_1 y μ_2 son los valores de los momentos dipolares, y los restantes términos vienen definidos por las expresiones:

$$R = |a^2 \sin^2 \theta_1 + b^2 \sin^2 \theta_2 - 2ab \sin \theta_1 \sin \theta_2 \cos \phi + (C_o - a \cos \theta_1 - b \cos \theta_2)^2|^{1/2}$$

$$\cos \chi = \sin \theta_1 \sin \theta_2 \cos \phi - \cos \theta_1 \cos \theta_2$$

$$\cos \alpha_1 = \frac{a^2 + R^2 - C_o^2 - b^2 - 2C_o b \cos \theta_2}{2aR} \quad ; ; \quad \cos \alpha_2 = \frac{b^2 + R^2 - C_o^2 - a^2 + 2C_o a \cos \theta_1}{2bR}$$



Siendo:

a y b = longitud de los dipolos
 θ_1 y θ_2 = el ángulo que forman los dipolos μ_1 y μ_2 con el enlace C-C
 ϕ = ángulo diedro entre los planos que contienen a ambos dipolos y el enlace C-C

Los valores de las magnitudes introducidas son las siguientes:

$$\mu_c = 0 = 0,50D \quad (20)$$

$$\mu_{C-H} = +0,09D$$

$$a = \text{longitud del enlace (C=O)} = 1,20\overset{\circ}{\text{A}} \quad (22)$$

$$b = \text{longitud del enlace (C-H)(del metanol)} = 1,11\overset{\circ}{\text{A}} \quad (23)$$

$$\theta_1 = 123,9^\circ \quad (\text{del acetaldehido}) \quad (24)$$

$$\theta_2 = 108,9^\circ \quad (25)$$

$$C_o = 1,50\overset{\circ}{\text{A}}$$

$$\phi = 0^\circ \quad (\text{eclipsada}), \quad 60^\circ \quad (\text{sesgada}) \quad \text{y} \quad 180^\circ \quad (\text{antiperiplana})$$

Según esto se llega a un valor de $\text{CO-H}_{1,2}^e = 0,013$ Kcal/mol.

Con lo cual tendremos los siguientes valores de energías de interacción:

$$[\text{CO-H}] = 0,013 \text{ Kcal/mol}$$

$$[\text{CO-Me}] = -0,79 \quad "$$

$$[\text{CO-Et}] = -0,69 \quad "$$

$$[\text{CO-Bu}^t] = 0,26 \quad "$$

c) Aditividad de las energías de interacción

Considerando cada conformero aislado se pueden deducir los valores de la energía de cada uno de ellos como suma de todos los valores de energía de interacción en él presentes. El punto de discusión radica en la aditividad de estas energías de interacción. En general (referencia 7 pág 54) se considera cierto el hecho de que las energías de interacción son aditivas, si bien esta certidumbre disminuye al pasar de interacciones ciclohexánicas 1,4 en las que la aditividad pare

ce total (16) a interacciones 1,3 y 1,2. Este hecho introduce un nuevo margen de error en el cálculo que se va a realizar.

d) Método de cálculo

Para un equilibrio entre dos conformeros cualesquiera $i \rightleftharpoons j$, siendo j el de menos contenido energético, las relaciones existentes entre $K_{j/i}$, constante de equilibrio entre ambos conformeros, N_i y N_j sus poblaciones respectivas en forma de fracciones molares y G_i y G_j , energías libres conformacionales de los conformeros correspondientes, vienen expresados por las ecuaciones (1) y (2).

$$K_{j/i} = \frac{N_j}{N_i} = e^{-\Delta G_{i \rightarrow j}^0 / RT} \quad (1)$$

$$\Delta G_{i \rightarrow j}^0 = G_j - G_i$$

introduciendo estas los valores tabulados antes para las energías se llega a los resultados que se indican en las tablas siguientes:

ANALISIS CONFORMACIONAL DEL α -METILBUTIRALDEHIDO

| CONFORMERO | INTERACCIONES PRESENTES | | G_i^0 Kcal/mol | ΔG_i^0 | $-G_i^0/RT$ | Ni |
|------------|---|------------------------------------|---------------------|----------------|-------------|------|
| | Entre grupos hidrocarburos | o-eclipsados | | | | |
| | $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ Kcal/mol. | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69$ Kcal/mol | 0,16 | 0,95 | 0,20 | 0,05 |
| | $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ Kcal/mol | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69$ Kcal/mol | 0,16 | 0,95 | 0,20 | 0,05 |
| | ————— | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69$ Kcal/mol | -0,69 | 0,10 | 0,85 | 0,21 |
| | ————— | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79$ Kcal/mol | -0,79 | 0 | 1 | 0,24 |
| | ————— | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79$ Kcal/mol | -0,79 | 0 | 1 | 0,24 |
| | $[Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ Kcal/mol | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79$ Kcal/mol | 0,06 | 0,85 | 0,24 | 0,06 |
| | ————— | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0 | 0,79 | 0,27 | 0,07 |
| | ————— | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0 | 0,79 | 0,27 | 0,07 |
| | $[Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ Kcal/mol | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0,85 | 1,64 | 0,06 | 0,01 |

ANÁLISIS CONFORMACIONAL DEL α -METILBUTIRALDEHIDO

| CONFORMERO | INTERACCIONES PRESENTES | | G_i^0 Kcal/mol | ΔG_i^0 | $e^{-G_i^0/RT}$ | Ni |
|------------|---|--|---------------------|----------------|-----------------|------|
| | Entre grupos hidrocarbónados | 0-eclipsados | | | | |
| | $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85 \text{ Kcal/mol.}$ | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69 \text{ Kcal/mol}$ | 0,16 | 0,95 | 0,20 | 0,05 |
| | $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85 \text{ Kcal/mol}$ | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69 \text{ Kcal/mol}$ | 0,16 | 0,95 | 0,20 | 0,05 |
| | ————— | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69 \text{ Kcal/mol}$ | -0,69 | 0,10 | 0,85 | 0,21 |
| | ————— | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79 \text{ Kcal/mol}$ | -0,79 | 0 | 1 | 0,24 |
| | ————— | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79 \text{ Kcal/mol}$ | -0,79 | 0 | 1 | 0,24 |
| | $[Me-H]_{1,3}^e = 0,85 \text{ Kcal/mol}$ | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79 \text{ Kcal/mol}$ | 0,06 | 0,85 | 0,24 | 0,06 |
| | ————— | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0 | 0,79 | 0,27 | 0,07 |
| | ————— | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0 | 0,79 | 0,27 | 0,07 |
| | $[Me-H]_{1,3}^e = 0,85 \text{ Kcal/mol}$ | $[CO-H]_{1,2}^e = 0$ | 0,85 | 1,64 | 0,06 | 0,01 |

ANALISIS CONFORMACIONAL DEL 2,3,3-TRIMETILBUTIRALDEHIDO

| CONFORMERO | INTERACCIONES PRESENTES | | G_i^0 | ΔG_i^0 | $-G_i^0/RT$ | Ni |
|------------|--|---------------------------|---------|----------------|-------------|------|
| | Entre grupos hidrocarbonados | O-eclipsados | | | | |
| | $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ | $[O-Bu^t]_{1,2}^e = 0,26$ | 1,96 | 1,90 | 0,04 | 0,02 |
| | $[H-Me]_{1,3}^e = 0,85$ | $[O-Me]_{1,2}^e = 0,79$ | 0,06 | 0 | 1 | 0,67 |
| | $[H-Me]_{1,3}^e = 0,85$ | $[O-H]_{1,2} = 0$ | 0,85 | 0,79 | 0,45 | 0,30 |

ANALISIS CONFORMACIONAL DEL α -METILBUTIROFENONA

| CONFORMERO | INTERACCIONES PRESENTES | | G_i^0 | ΔG_i^0 | $-\Delta G_i^0/RT_e$ | Ni |
|------------|--|---------------------------|---------|----------------|----------------------|--------|
| | Entre grupos hidrocarbónicos. | O-eclipsados | | | | |
| | $[Ph-Me]_{1,2}^s = [Ph-H]_{1,3}^e = 1,50$ $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69$ | 1,66 | 0,95 | 0,20 | 0,08 |
| | $[Ph-Me]_{1,2}^s = [Ph-H]_{1,3}^e = 1,50$ $[Me-Me]_{1,2}^s = [Me-H]_{1,3}^e = 0,85$ | $[CO-Et]_{1,2}^e = -0,69$ | 1,66 | 0,95 | 0,20 | 0,08 |
| | $[Ph-Me]_{1,2}^s = [Ph-H]_{1,3}^e = 1,50$ | $[CO-Er]_{1,2}^e = -0,69$ | 0,81 | 0,10 | 0,85 | 0,36 |
| | $[Ph-H]_{1,3}^e = 1,50$ | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79$ | 0,71 | 0 | 1 | 0,43 |
| | $[Ph-Me]_{1,3}^e > 4,10$ | $[CO-Me]_{1,2}^e = -0,79$ | > 3,31 | > 2,60 | 0,07 | < 0,03 |

III.8 ANALISIS CONFORMACIONAL DE CETONAS POR ESPECTROFOTOMETRIA DE I.R.

8.1 Introducción

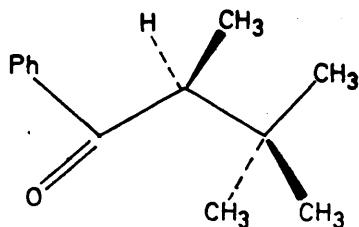
La espectrofotometría de infrarrojo aplicada a los compuestos carbonílicos proporciona una valiosa ayuda para el análisis conformacional de este tipo de moléculas ya que a diferencia, por ejemplo, de la espectrofotometría de R.M. N., en I.R. cada conformero de un compuesto determinado tiene un carácter particular en el sentido de que el espectro del producto representa por separado el espectro de cada conformero.

La máxima información puede obtenerse en el caso de cetonas (α, β) no saturadas o de cetonas aromáticas ya que el impedimento estérico creado en torno al anillo aromático puede provocar un desplazamiento de éste fuera del plano de conjugación con el grupo carbonilo lo que trae consigo una disminución de dicha conjugación y un desplazamiento de las bandas que son debidas a las conjugaciones del CO con el anillo.

En este sentido estudiaremos cualitativa y cuantitativamente los conformeros de la α -tercbutilpropiofenona, y α -metilbutirofenona:

A) α -Tercbutilpropiofenona

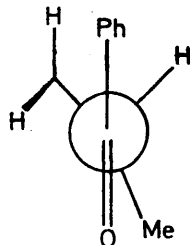
En este caso el único conformero significativo del compuesto carbonílico es:



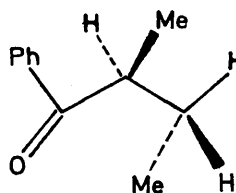
apareciendo la banda carbonílica a 1.700 cm^{-1} .

B) α -Metilbutirofenona

Sus conformaciones significativas (entre ambas suponen el 80% del total) son:



A(43%)



B(36%)

Aparece una banda única a 1.685 cm^{-1} que debe asignarse al conformero A y un pequeño hombro hacia 1.700 cm^{-1} que será asignado a la presencia del conformero B.

Obsérvese que las vibraciones de los conformeros B de α -metilbutirofenona y A de α -tercbutilpropiofenona aparecen prácticamente a la misma frecuencia (1.700 cm^{-1}) lo que podría explicarse por los alrededores (muy semejantes) del grupo fenilo.

8.2 Tratamiento cuantitativo

El problema que se nos plantea ahora es la obtención a partir de los datos extraídos de los espectros infrarrojos de las cetonas el ángulo de torsión fuera del plano (ángulo de twist) del anillo aromático. Para dicha obtención hemos tomado como base el parámetro de Hammett σ_o^R (26). Efectivamente, si en compuestos del tipo C_6H_5COR la relación del C_6H_5 al CO fuera siempre de coplanaridad evidentemente el parámetro de Hammett encontrado debería ser siempre el mismo, lo cual se comprueba que no es así observando los valores de la tabla 1

TABLA 1

PARAMETROS DE HAMMETT σ_o^R para C_6H_5COR

| <u>R</u> | <u>σ_o^R</u> | <u>REFERENCIA</u> |
|---------------------|--------------------------------|-------------------|
| Me | 0,219 | 26 |
| Eb | 0,206 | 26 |
| Pr ⁱ | 0,194 | 26 |
| Bu ^t | 0,154 | 26 |
| CMe ₂ Et | 0,150 | 26 |
| CMeEt ₂ | 0,143 | 26 |
| CHMeEt | 0,195 | Este trabajo |
| CHMeBu ^t | 0,192 | Este trabajo |

La obtención del ángulo de torsión se puede realizar tomando un compuesto (acetofenona en este caso) como coplanar y admitiendo que:

$$(\sigma_o^R)_{\text{twist}} = (\sigma_o^R)_{\text{ref.}} f(\theta)$$

donde $(\sigma_o^R)_{\text{twist}}$ es el valor del parámetro de Hammett encontrado experimentalmente, $(\sigma_o^R)_{\text{ref.}}$ el parámetro de Hammett de referencia y $f(\theta)$ una función del ángulo de torsión fuera del plano. Parece comprobado (26) que esta función es tal que $f(\theta) = \cos^2 \theta$.

El problema radica entonces en la medida del parámetro de Hammett para benceno monosustituido, acilbencenos en este caso. Dicho parámetro viene dado por la ecuación (27)

$$A = 17.600 (\sigma_o^R)^2 + 100$$

Donde A es la intensidad integrada de la banda ν_{16}^a del benceno. Dicho valor de A se puede obtener a su vez de la ecuación (28)

$$A = \frac{\Sigma a}{c.l}$$

donde A es el valor de la absorbancia a cada longitud de onda corregido por una línea base; l es la longitud de las células en centímetros; c es la concentración del compuesto en moles/litro.

Los valores obtenidos en nuestros casos han sido:

α -metilbutirofenona (*)

-Concentración = 0,36 M

- Célula de 0,1 mm

-Expansión de escala 1/5

| ν_{16}^a (cm ⁻¹) | T(transmit) | 1/T | a=log ¹ /T(absorb.) |
|----------------------------------|-------------|-------|--------------------------------|
| 1.608 | 0,82 | 1.220 | 0,086 |
| 1.607 | 0,80 | 1.250 | 0,097 |
| 1.606 | 0,79 | 1.266 | 0,102 |
| 1.605 | 0,78 | 1.282 | 0,108 |
| 1.604 | 0,77 | 1.289 | 0,114 |
| 1.603 | 0,76 | 1.316 | 0,119 |
| 1.602 | 0,73 | 1.370 | 0,137 |
| 1.601 | 0,69 | 1.449 | 0,161 |
| 1.600 | 0,65 | 1.538 | 0,187 |
| 1.599 | 0,62 | 1.613 | 0,208 |
| 1.598 | 0,60 | 1.667 | 0,222 |
| 1.597 | 0,61 | 1.639 | 0,214 |
| 1.596 | 0,64 | 1.562 | 0,194 |
| 1.595 | 0,68 | 1.471 | 0,168 |
| 1.594 | 0,72 | 1.389 | 0,143 |
| 1.593 | 0,75 | 1.333 | 0,125 |
| 1.592 | 0,77 | 1.299 | 0,114 |

(*) Los espectros se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 200 con células de NaCl y disolvente CCl₄. Queremos agradecer a los Doctores J.M. Serratosa y M.A. Muro la realización de los espectros, así como a la Dra. J. Bellanato sus valiosas sugerencias.

| | | | |
|------|------|-------|-------|
| 1591 | 0,78 | 1.282 | 0,107 |
| 1590 | 0,79 | 1.266 | 0,102 |
| 1589 | 0,80 | 1.250 | 0,097 |

$$A = \frac{\Sigma a}{lc} = 779,1 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-2}$$

$$\sigma_o^R = 0,195$$

α -tercbutilpropiofenona

Concentración = 0,50M

Célula de 0,1 mm

Expansión de escala 1/5

| $\nu_{16}^a (\text{cm}^{-1})$ | T | 1/T | a |
|-------------------------------|------|-------|-------|
| 1.608 | 0,85 | 1.176 | 0,068 |
| 1.607 | 0,83 | 1.204 | 0,079 |
| 1.606 | 0,81 | 1.234 | 0,089 |
| 1.605 | 0,78 | 1.274 | 0,103 |
| 1.604 | 0,77 | 1.299 | 0,110 |
| 1.603 | 0,75 | 1.333 | 0,123 |
| 1.602 | 0,73 | 1.370 | 0,136 |
| 1.601 | 0,68 | 1.470 | 0,167 |
| 1.600 | 0,62 | 1.613 | 0,206 |
| 1.599 | 0,54 | 1.852 | 0,267 |
| 1.548 | 0,47 | 2.128 | 0,324 |
| 1.597 | 0,42 | 2.353 | 0,371 |
| 1.596 | 0,44 | 2.273 | 0,436 |
| 1.595 | 0,48 | 2.062 | 0,313 |
| 1.594 | 0,57 | 1.754 | 0,243 |
| 1.593 | 0,63 | 1.587 | 0,198 |
| 1.592 | 0,68 | 1.460 | 0,164 |
| 1.591 | 0,72 | 1.389 | 0,139 |
| 1.590 | 0,74 | 1.351 | 0,130 |
| 1.589 | 0,75 | 1.333 | 0,123 |

$$A = 757,8 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ cm}^{-2}$$

$$\sigma_o^R = 0,192$$

Según estos valores, los ángulos de tensión (promedio de cada conformero) fuera del plano, se dan en la tabla , comparadas con los obtenidos para otros compuestos similares

ANGULOS DE TORSION EN COMPUESTOS $C_6H_5CO_r$

| <u>R</u> | <u>ϕ</u> | <u>Referencia</u> |
|---------------------|--------------------------|-------------------|
| Me | 0 | 26 |
| Et | 14°6' | 26 |
| Pr ⁱ | 19°45' | 26 |
| Bu ^t | 33° | 26 |
| CMe ₂ Et | 34°9' | 26 |
| CMeEt ₂ | 36°6' | 26 |
| CHMeEt | 27°7' | Este trabajo |
| CHMeBu ^t | 28°21' | Este trabajo |

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, L.C. and BASCH, H.- J. Am. Chem. Soc., 93, 6372 (1971).
2. LATHANE, W.A., HEHRE, W.J., CURTISS, L.A. and POPLE, J.A.- Ibid, 93, 6374 (1971).
3. DINER, S., MALRIEU, J.C., CLAVELIE, P.- Teoret. Chim. Acta., 13, 1 (1964).
4. MALRIEU, J.C., CLAVELIE, P. and DINER, S.- Ibid. vol. 13 18 (1969).
5. DINER, S., MALRIEU, J.P., JORDAN, F. and GILBERT, M.- Ibid. 15, 100 (1969).
6. JORDAN, F., GILBERT, M., MALRIEU, J.P. and PINCELLI, U.- Ibid. 15, 211 (1969).
7. ELIEL, E.L., ALLINGER, N.L., ANGYAL, S.J. and MORRISON, G.A.- Conform. Anal., Edit.
8. HENDRICKSON, J.B.- J. Am. Chem. Soc., 83, 4537 (1961).
9. HENDRICKSON, J.B.- Ibid., 84, 3355 (1962).
10. BOUCOURT, R. and HAINANT, D.- Bull. Soc. Chim. France, 4562 (1967).
11. BOYD, H.R.- J. Chem. Phys., 49, 2574 (1968).
12. ALLINGER, N.L. y COL.- J. Am. Chem. Soc., 90, 5773 (1968)
13. ALLINGER, N.L. y COL.- J. Am. Chem. Soc., 89, 4345 (1967)

14. ALLINGER, N.L. y COL.- J. Am. Chem. Soc. 93, 1637 (1971)
15. KARABATSOS, G.J. and HSI, N.- J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
16. CEROTTI, J.C., RENSE, J and CHIORDOGLU, G.- Tetrahedron 22, 2249 (1966)
17. FERNANDEZ, F.- Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias, 1970.
18. SMYTH, C.P., DORNTE, R.W. and WILSON, E.B.- J. Am. Chem. Soc., vol. 53, 4242 (1971).
19. LENH, J.M. and OURRISSON, G.- Bull. Chim. Soc. France, 1113 (1963).
20. COREY. E.J.- J. Am. Chem. Soc., 75, 2301 (1953).
21. Como se sabe, el momento dipolar de una molécula es la suma vectorial de los momentos dipolares de sus respectivos enlaces. En los hidrocarburos los momentos dipolares medidos son los del isobutano: 0,132D (LIDE y MANN: J. Chem. Phys., 29, 914, 1958), y del propano (LIDE: J. Chem. Phys., 33, 1514, 1960) cuyo valor es 0,083D. A partir de este último y según consideración anterior se calcula μ_{C-H} .
22. KWEY and CURL,- J. Chem. Phys., 32, 1592 (1960).
23. BARTELL and COL.- J. Chem. Phys., 42, 2683 (1965).
24. KUPRW and LIN, CC.- J. Chem. Phys., 62, 1695 (1957).
25. ALLINGER, N.L. and COL.- J. Am. Chem. Soc., 89, 4345(1967)

- 100
26. KATRIZCKY, A.R. and COL.- J. Am. Chem. Soc., 90, 1307
(1968).
 27. KATRIZCKY, A.R. and COL.- Tetrahedron, 3449 (1972).
 28. KATRIZCKY, A.R. and COL.- J. Am. Chem. Soc., 1413 (1966)

P A R T E I V

ANALISIS CONFORMACIONAL DE ALCOHOLES DIASTEREOMEROS

IV.1 ANALISIS CONFORMACIONAL CUALITATIVO DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREO 1-FENIL-2-METILBUTANOL-1

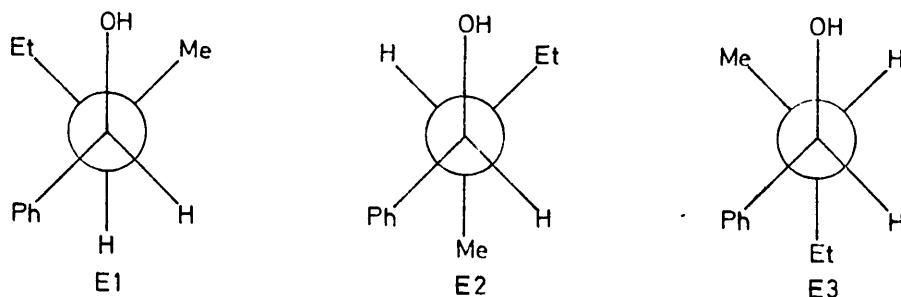
IV.1a Introducción

El análisis conformacional que vamos a realizar para los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1 se basa en los mismos fundamentos que el efectuado por F. Fernandez y R. Perez-Ossorio (1) para el 1,3-difenilbutanol-1. El método en esencia comprende las siguientes etapas:

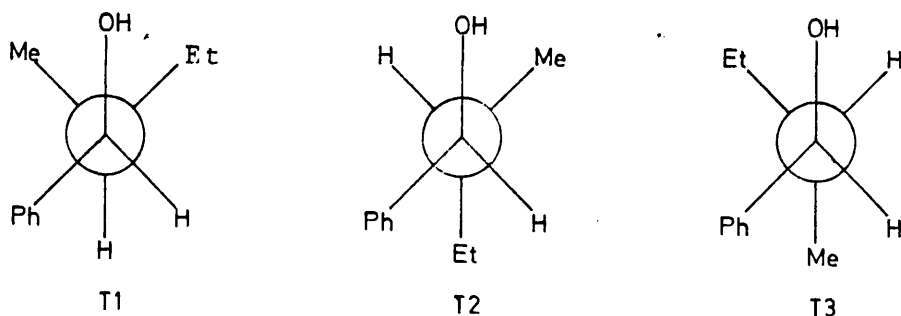
i) Elección de las conformaciones a considerar para cada diastereómero

Entre todas las conformaciones posibles se consideran tan solo las alternadas o próximas alternadas. Es decir conformeros de geometría tal que la alternancia de enlaces sea de $60 \pm 10^\circ$. Así pues, las conformaciones que debemos tener en cuenta son las siguientes:

Diastereómero eritro (R,R)

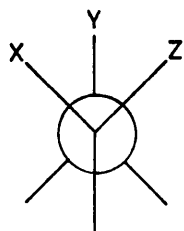


Diastereómero treo (R,S)



ii) Simplificación

Entre estos seis conformeros y teniendo en cuenta que se trata de un estudio cualitativo, se pueden eliminar las conformaciones E_1 , E_3 , T_1 y T_3 . En efecto, según una de las reglas empíricas de Brewster para la consideración de los conformeros significativos en el cálculo de la rotación óptica de moléculas acíclicas ópticamente activas, están prohibidas precisamente aquellas que presentan una disposición del tipo



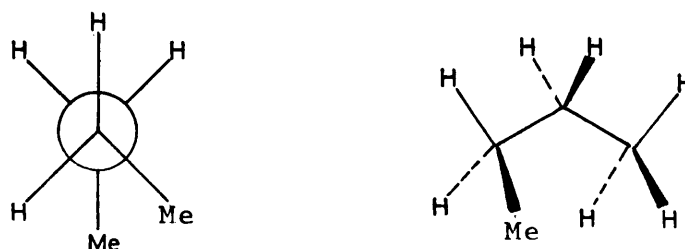
siendo X, Y y Z grupos o átomos mayores que H.

Sin embargo, esta eliminación a priori de los conformeros señalados debe tomarse con las debidas reservas y solamente la concordancia de los resultados teóricos con los experimentales y concretamente con los deducidos de los espectros R.M.N. podrá asegurar su validez.

IV.1b Evaluación de los contenidos energéticos para cada conformero: aproximaciones

Limitados ya al estudio de los conformeros E_2 y T_2 se nos plantea el problema del cálculo de sus contenidos energéticos. Dichó cálculo se podrá realizar evaluando todas y cada una de las energías de interacción estérica entre grupos o átomos, por identificación o comparación con los datos existentes de modelos razonablemente parecidos. Tendremos entonces que encontrar algún modelo cuyas interacciones

entre grupos sean semejantes a las interacciones 1,2 sesgadas en moléculas de cadena abierta en conformación alternada. Observemos, por otra parte, y como ya se dijo en otro lugar, que las interacciones 1,2 sesgadas tienen su explicación en las interacciones 1,3 paralelas. Así, por ejemplo la interacción 1,2 sesgada metilo (Me-Me) en la molécula de butano no es ni más ni menos que la interacción 1,3 paralela (Me-H) como puede apreciarse en la figura al comparar la proyección de Newman con la fórmula en perspectiva de la molécula,



Así pues, el problema en principio se reducirá a la evaluación de estas interacciones 1,3 paralelas en compuestos alifáticos de cadena abierta. F. Fernandez y R. Perez-Ossorio (1) aducen pruebas que permiten la asimilación de estas interacciones 1,3 paralelas a las 1,3-sin-axiales en sistemas ciclohexánicos.

No obstante el razonamiento de estos autores, nosotros pensamos que el mejor método para la evaluación de las interacciones 1,2 sesgadas de nuestros conformeros debe ser el de su evaluación directa en sistemas ciclohexánicos a partir de datos de interacción 1,2 a:e. Dado que, sin embargo los datos de interacción 1,3 sin-axiales en sistemas ciclohexánicos son mucho más abundantes y exactos en la bibliografía tomaremos estos para nuestros cálculos, también con las de-

bidas reservas. Nuevamente la comprobación experimental, a partir de la espectroscopía R.M.N. fundamentalmente, indicará el margen de validez de los resultados teóricos.

IV.1c Asimilación de energías de interacción 1,2 sesgadas a 1,3 paralelas

En primer lugar deberemos considerar las interacciones 1,2 sesgadas presentes en la molécula, en cada conformero, y a continuación tratar de assimilarlas a interacciones 1,3 paralelas (ó 1,3 sin-axiales) conocidas.

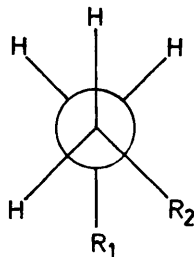
TABLA 1

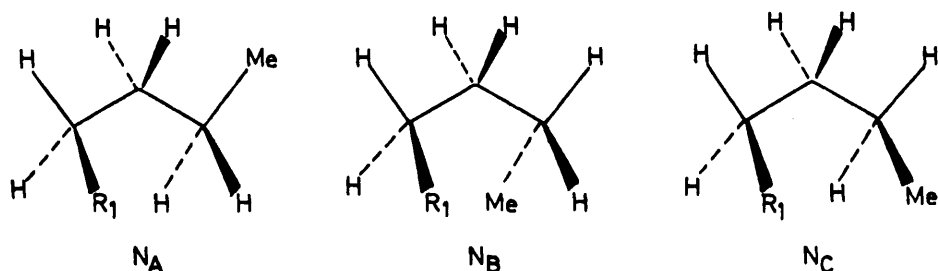
Interacciones presentes en los conformeros E₂ y T₂

| | <u>Interacciones(1,2)^s</u> | <u>Interac.(1,3)^e asimilables</u> | <u>Observaciones</u> |
|----------------|---------------------------------------|---|----------------------|
| E ₂ | OH-Et | 2(OH-H)N _A + (OH-Me)N _C | Estim. indirecta |
| | Ph-Me | (Ph-H) | " directa |
| T ₂ | OH-Me | (OH-H) | " directa |
| | Ph-Et | 2(Ph-H)N _A + (Ph-Me)N _C | " indirecta |

Cálculo de las interacciones (R₁-R₂)_{1,2}^s siendo R₂=Et

El modelo acíclico sería:





El valor de esta interacción podemos deducirlo como suma de todas las interacciones del grupo R_1 en cada conformero multiplicada por la población de dicho conformero. Por lo tanto, el método de trabajo será^(*):

a) Obtención de la población de cada conformero N_A , N_B y N_C (fracción molar).

b) Obtención de las interacciones del grupo R_1 en cada uno de ellos.

Observese sin embargo, que el primero de los cálculos lleva implícito el segundo. En efecto, el cálculo de las fracciones molares conformacionales se basa en la constante de equilibrio entre conformeros

$$\frac{N_A}{N_B} = K_{B \rightarrow A} = e^{-\Delta G_{BA}^0 / Rt}$$

Siendo $\Delta G_{BA}^0 = G_B^0 - G_A^0$

Y el valor de G^0 (energía libre conformacional) se deducirá del valor de la suma de todas las interacciones presentes en el conformero^(**). En resumen, el valor de la interacción $(R_1-Et)_{1,2}^S$ será:

(*) y (**) Para consideraciones de aditividad, vease Parte III.

$$(R_1-H)_{1,3}^e N_A + (R_1-H)_{1,3}^e N_B + (R_1-Me)_{1,3}^e N_C = (R_1-Et)_{1,2}^s$$

En nuestro caso quedará:

$$(R_1-Et)_{1,2}^s = (R_1-H)_{1,3}^e (N_A + N_B) + (R_1-Me)_{1,3}^e (N_C)$$

Como es lógico, el cálculo de N_A , N_B y N_C precisará del conocimiento de las interacciones 1,3 paralelas o de sus asimilables 1,3 sin-axiales en sistemas ciclohexánicos.

IV.1d Asignación de valores de interacción 1,3-sin-axiales

En nuestro caso, las interacciones 1,3 sin-axiales (1,3 paralelas) a considerar, están resumidas en la tabla I para la estimación de interacciones 1,2 sesgadas. Es decir, son: OH-H, Ph-H, OH-Me y Ph-Me. Desde la aparición del trabajo de F. Fernandez y R. Perez-Ossorio ya citado (1) hasta este momento no han aparecido en la bibliografía consultada nuevos valores y la discusión de los mismos y su asignación será por tanto esencialmente la misma que la realizada por los citados autores.

i) Interacción (Me-H)_{1,3}^e

Se le asigna un valor de $0,8 \pm 0,1$ Kcal/mol, idéntico al determinado experimentalmente o al calculado para la energía de interacción 1,2 sesgada (Me-Me) en el butano.

ii) Interacción (OH-H)_{1,3}^e

El ΔG_{OH}^0 aparece en la bibliografía con valores diversos. Ello está complicado con el hecho de que su valor varía bastante con el disolvente y con la concentración.

Hirsch (2) recomienda los valores de 0,87 y 0,52 Kcal/mol para disolventes próticos y apróticos respectivamente; examinando la bibliografía posterior a la recopilación citada hemos tomado el valor de 0,60 Kcal/mol encontrada por Ghior doglu y col. (3).

iii) Interacción (OH-Me)_{1,3}^e

Se ha tomado el valor de 2,0 Kcal/mol para disolventes apróticos y 2,4 para próticos, establecidos por Eliel y col. (4).

iv) Interacción (Ph-H)_{1,3}^e

El valor más fiable parece ser de 3,0 Kcal/mol obtenido por equilibración de 4-alkilfenilciclohexanonas (5).

v) Interacción (Ph-Me)_{1,3}^e

Se ha estimado en un valor igual o superior a 4,1 Kcal/mol (1)

IV.1e Cálculo de los valores de energía de interacción 1,2 sesgada^(*)

Estamos ya en condiciones, después de todo lo antedicho de realizar el cálculo de las energías de interacción 1,2 sesgadas, necesario para el conocimiento del contenido energético de los conformeros considerados que aparecen en la tabla 1. Naturalmente hemos supuesto (y ello es un hecho totalmente general) que los valores de energías de interacción 1,2 sesgada

(*) Hemos calculado también los valores de energía de interacción (OH-R) y (Ph-R) con $R=Pr^1$, necesarios para los cálculos predictivos realizados en la Parte II de esta Memoria, la realización de estos cálculos son en todo paralelas a las realizadas para $R=Et$.

de cualquier grupo R con el H es nulo. El método comprenderá las siguientes etapas:

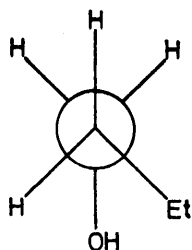
a) Elección de un modelo adecuado que permita asimilar las interacciones 1,2 sesgadas a 1,3 paralelas.

b) Aplicación de los valores tomados anteriormente.

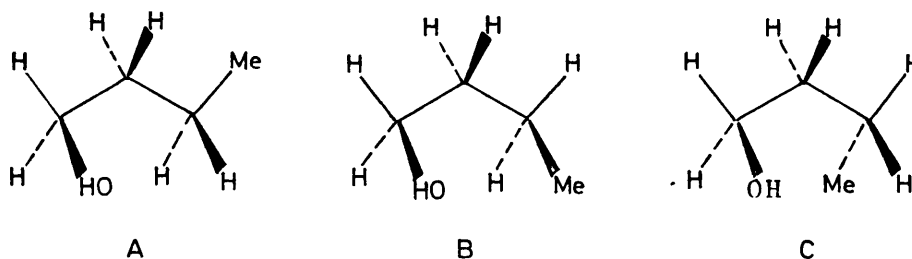
c) Análisis conformacional del modelo para el cálculo de N_A , N_B y N_C .

i) Energía de interacción (OH-Et)^B_{1,2}

Modelo



Los conformeros del modelo señalado serán:



Sus fracciones molares, calculadas a partir de los datos de interacción (1,3)^e ya comentados, se expresan en la tabla 2

TABLA 2

| Confórmero i | Interacciones presentes (valor Kcal/mol) | Energía total conformero i (g) | ΔG | $\Delta G/RT$ | $e^{-\Delta G/RT}$ | Ni/ ΣNi |
|--------------|--|--------------------------------|------------|---------------|--------------------|-----------------|
| A | $(OH-H)_{1,3}^e = 0,30$ | 0,30 | 0 | 0 | 1 | 0,79 |
| B | $(OH-Me)_{1,3}^e = 2$ | 2 | 1,70 | 3,03 | 0,04 | 0,03 |
| C | $(H-Me)_{1,3}^e = 0,85$ $(OH-H)_{1,3}^e = 0,30$ | 1,15 | 0,85 | 1,54 | 0,22 | 0,17 |

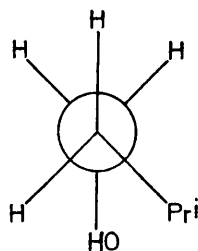
Con lo que el valor de $(OH-Et)_{1,2}^s$ será:

$$OH-Et_{1,2}^s = (OH-H)_{1,3}^e (N_A + N_C) + (OH-Me)_{1,3}^e (N_B)$$

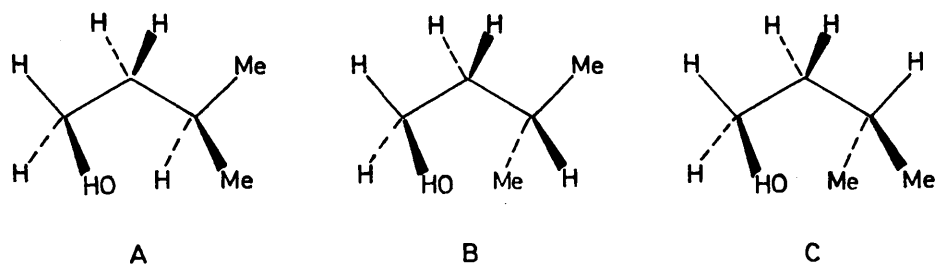
$$OH-Et_{1,2}^s = (0,30)(0,79) + (2)(0,03) + (0,17)(0,30) = 0,35 \text{ Kcal/mol}$$

ii) Energía de interacción $(OH-Pr^i)_{1,2}^s$

El modelo acíclico sería:



Los conformeros en consideración serán:



Sus fracciones molares, calculadas a partir de los datos de interacción $(1,3)^e$ se expresan en la Tabla 3

TABLA 3

| Conformero i | Interacciones presentes (Valor Kcal/mol) | Energía total del conformero i (G) | ΔG | $\Delta G/RT$ | $e^{-\Delta G/RT}$ | Ni/ ΣNi |
|--------------|--|------------------------------------|------------|---------------|--------------------|-----------------|
| A | $(HO-Me)_{1,3}^e = 2$ | 2,00 | 0,85 | 1,54 | 0,21 | 0,17 |
| B | $(OH-H)_{1,3}^e = 0,3$ $(H-Me) = 0,85$ | 1,15 | 0 | 0 | 1 | 0,79 |
| C | $(H-Me)_{1,3}^e = 0,85$ $(OH-Me)_{1,3}^e = 2$ | 2,85 | 1,75 | 3,18 | 0,04 | 0,03 |

Con lo que el valor de $(OH-Pr^i)_{1,2}^s$ será:

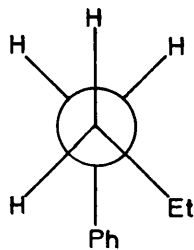
$$(\text{OH-Pr}^i)_{1,2}^s =$$

$$= (N_A) (\text{OH-Me})_{1,3}^e + (N_B) (\text{OH-H})_{1,3}^e + (N_C) (\text{OH-Me})_{1,3}^e$$

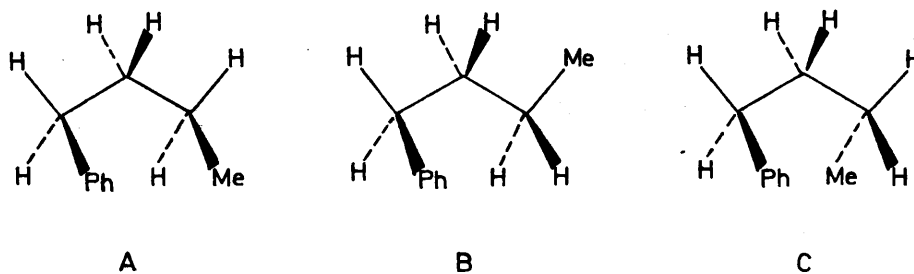
$$(\text{OH-Pr}^i)_{1,2}^s = (0,17)(2) + (0,3)(0,79) + (2,0)(0,03) = 0,64 \text{ Kcal/mol}$$

iii) Energía de interacción (Ph-Et)_{1,2}^s

El modelo cíclico sería:



Y los conformeros de dichos modelo:



Las fracciones molares calculadas, a partir de los datos de interacción (1,3)^e se expresan en la Tabla 4:

TABLA 4

| Confórmero i | Interacciones presentes (valor Kcal/mol) | Energía total del conformero i (G) | ΔG | $\Delta G/RT$ | $e^{-\Delta G/RT}$ | $N_i/\Sigma N_i$ |
|--------------|--|------------------------------------|------------|---------------|--------------------|------------------|
| A | (Ph-Me) > 4,10 | > 4,10 | > 1,10 | > 2 | < 0,13 | < 0,10 |
| B | (Ph-H) = 3 | 3,00 | 0 | 0 | 1 | 0,73 |
| C | (H-Me) = 0,85 (Ph-H) = 3 | 3,85 | 0,85 | 1,54 | 0,21 | 0,16 |

Con lo que el valor de $(\text{Ph-Et})_{1,2}^s$ será:

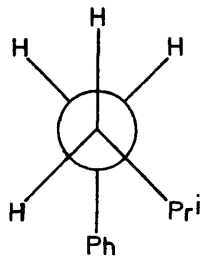
$$(\text{Ph-Et})_{1,2}^s = N_A (\text{Ph-Me})_{1,3}^e + N_B (\text{Ph-H})_{1,3}^e + N_C (\text{Ph-H})_{1,3}^e$$

O sea:

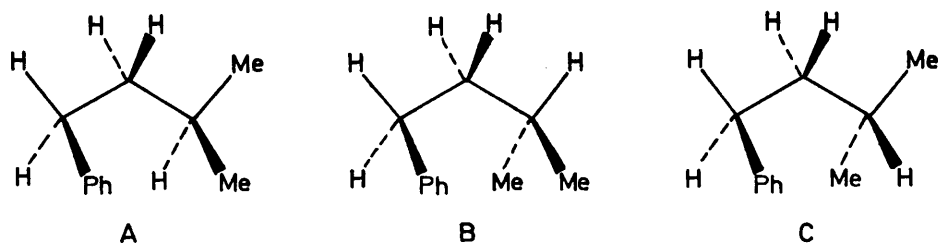
$$(\text{Ph-Et})_{1,2}^s = (0,10)(4,10) + (0,73)(3) + (0,16)(3) = 3,08 \text{ Kcal/mol.}$$

iv) Energía de interacción $(\text{Ph-Pr}^i)_{1,2}^s$

El modelo será:



Y los conformeros de dicho modelo:



Las fracciones molares calculadas a partir de los datos de interacción (1,3)^e se dan en la Tabla 5

TABLA 5

| Conformero i | Interacciones presentes (Valos Kcal/mol) | Energía total del conformero i (G) | ΔG | $\Delta G/RT$ | $e^{-\Delta G/RT}$ | Ni/ ΣNi |
|--------------|---|------------------------------------|------------|---------------|--------------------|-----------------|
| A | (Ph-Me) _{1,3} ^e >4,10 | > 4,10 | 0,25 | 0,44 | 0,64 | 0,36 |
| B | (H-Me) _{1,3} ^e =0,85 (Ph-Me) _{1,3} ^e >4,10 | > 4,95 | 1,10 | 2 | 0,14 | 0,08 |
| C | (H-Me) =0,85 (Ph-H) =3 | > 3,85 | 0 | 0 | 1 | 0,56 |

Con lo que el valor de (Ph-Prⁱ)_{1,2}^s será:

$$(\text{Ph-Pr}^i)_{1,2}^s =$$

$$= (N_A) (\text{Ph-Me})_{1,3}^e + (N_B) (\text{Ph-Me})_{1,3}^e + (N_C) (\text{Ph-H})_{1,3}^e =$$

$$= (0,36)(4,10) + (0,08)(4,10) + (0,56)(3) = 3,49 \text{ Kcal/mol.}$$

IV.2 ANALISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO DE LOS DIAS-
TEREOMEROS ERITRO Y TRO 1-FENIL-2-METILBUTANOL-1

Para llevar a cabo un análisis conformacional semicuan-
titativo de los diastereómeros eritro y treo 1-fenil-2-metil-
butanol-1, es precisa la consideración de las tres conforma-
ciones de cada diastereómero, haciendo caso omiso de la sim-
plificación de Brewster. Los diastereómeros se encuentran
dibujados en la página 110, y la evaluación de las energías
de interacción esta considerada en el apartado anterior. Por
tanto nos limitaremos ahora a reseñar el contenido energé-
tico total de cada confórmero. El cálculo se realiza para
T = 298°K.

DIASSTEREOMERO ERITRO

| Confórmero | Interacción | Valor (Kcal/mol) | Total (Kcal/mol) | Ki | Ni |
|----------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|------|------|
| E ₁ | (OH-Me) _{1,2} ^S | 0,30 | 3,73 | 0,43 | 0,27 |
| | (Ph-Et) _{1,2} ^S | 3,08 | | | |
| | (OH-Et) _{1,2} ^S | 0, | | | |
| E ₂ | (OH-Et) _{1,2} ^S | 0,35 | 3,35 | 1 | 0,73 |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^S | 3 | | | |
| E ₃ | (Et-Ph) _{1,2} ^S | 3,08 | 6,38 | — | — |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^S | 3 | | | |
| | (Me-OH) _{1,2} ^S | 0,30 | | | |

DIASTEREOMERO TREO

| Confórmero | Interacción | Valor (Kcal/mol) | Total (Kcal/mol) | Ki | Ni |
|----------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|------|------|
| T ₁ | (OH-Et) _{1,2} ^S | 0,35 | 3,65 | 0,59 | 0,37 |
| | (OH-Me) _{1,2} ^S | 0,30 | | | |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^S | 3,0 | | | |
| T ₂ | (OH-Me) _{1,2} ^S | 0,30 | 3,38 | 1 | 0,63 |
| | (Ph-Et) _{1,2} ^S | 3,08 | | | |
| T ₃ | (OH-Et) _{1,2} ^S | 0,35 | 6,43 | — | — |
| | (Ph-Et) _{1,2} ^S | 3,08 | | | |
| |)Ph-Me) _{1,2} ^S | 3,0 | | | |

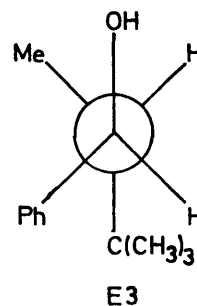
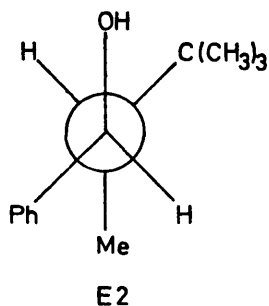
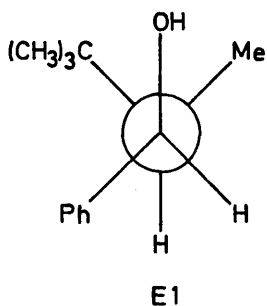
La comparación entre el cálculo realizado considerando cada diastereómero como monoconformacional (cálculo cualitativo, aplicación de la regla de Brewster) y el cálculo semicuantitativo, se realizará más adelante al estudiar la aplicación de la espectrofotometría de R.M.N. al análisis conformacional y asignación de configuraciones.

120
IV.3 ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS DIASTEREOMEROS ERITRO Y TREO 1-FENIL-2,3,3-TRIMETILBUTANOL-1

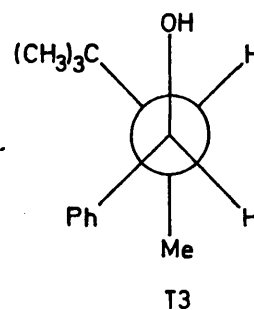
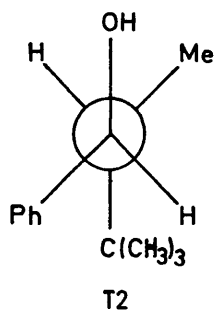
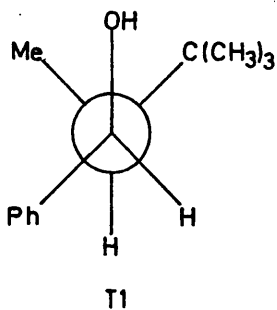
IV.3a Elección de las conformaciones a considerar para cada diastereómero

Según las consideraciones expuestas al considerar el caso del 1-fenil-2-metilbutanol-1, las conformaciones a considerar en este caso son:

Diastereómero eritro (RR)



Diastereómero treo (RS)

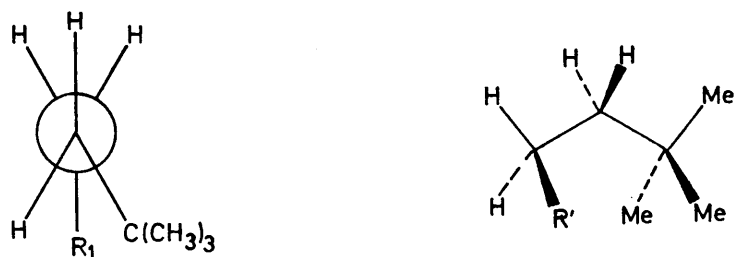


La aplicación de la regla empírica de Brewster debe, en este caso, aproximarse más a la realidad ya que el aumento de tamaño de uno de los grupos (terciobutilo) respecto al homólogo considerado en el apartado anterior (etilo) hará más cierta esta simplificación.

127

IV.3b Evaluación de los contenidos energéticos para cada conformero

Limitados al cálculo del contenido energético de los conformeros E_2 y T_2 veamos como se realiza el cálculo de las interacciones $(R_1-R_2)_{1,2}^s$ siendo R_2 terciobutilo. El correspondiente modelo acíclico sería:



Como se puede apreciar, en este caso el valor de la interacción del grupo R_1 con el resto de terciobutilo será igual al valor de la interacción $(R_1-Me)_{1,3}^e$.

Así pues, el contenido energético de los conformeros E_2 y T_2 será.

| Conformero | Interacciones presentes | Valor (Kcal/mol) | Total (Kcal/mol) |
|------------|--|------------------|------------------|
| E_2 | $(Ph-Me)_{1,2}^s$ $(OH-Bu^t)_{1,2}^s$ | 3 2,4 | 5,4 |
| T_2 | $(OH-Me)_{1,2}^s$ $(Ph-Bu^t)_{1,2}^s$ | 0,30 > 4,1 | > 4,4 |

IV.4 ANÁLISIS CONFORMACIONAL SEMICUANTITATIVO DE LOS DIAS-
TEREOMEROS ERITRO Y TRO 1-FENIL-2,3,3-TRIMETILBUTA-
NOL-1.

Como en el caso ya estudiado del 1-fenil-2-metilbuta-
nol-1, el cálculo se realiza con los valores de interacción
(X-Y)_{1,2}^S ya definidos y para una temperatura de 298°K.

DIASSTEREOMERO ERITRO

| Confórmero | Interacción | Valor (Kcal/mol) | Total (Kcal/mol) | Ki | Ni |
|----------------|---|---------------------|---------------------|------|------|
| E ₁ | (OH-Me) _{1,2} ^S | 0,3 | 6,8 | 0,09 | 0,08 |
| | (Ph-Bu ^t) _{1,2} ^S | > 4,1 | | | |
| | (Bu ^t -OH) _{1,2} ^S | 2,4 | | | |
| E ₂ | (OH-Bu ^t) _{1,2} ^S | 2,4 | 5,40 | 1 | 0,89 |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^S | 3 | | | |
| E ₃ | (Bu ^t -Ph) _{1,2} ^S | > 4,1 | > 7,40 | 0,03 | 0,03 |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^S | 3 | | | |
| | (Me-OH) _{1,2} ^S | 0,3 | | | |

DIASTEREOMERO TREO

| Confórmero | Interacción | Valor (Kcal/mol) | Total (Kcal/mol) | Ki | Ni |
|----------------|---|---------------------|---------------------|------|------|
| T ₁ | (OH-Bu ^t) _{1,2} ^s | 2,4 | 5,7 | 0,11 | 0,09 |
| | (OH-Me) _{1,2} ^s | 0,3 | | | |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^s | 3 | | | |
| T ₂ | (OH-Me) _{1,2} ^s | 0,3 | 4,40 | 1 | 0,91 |
| | (OH-Bu ^t) _{1,2} ² | 0,3 | | | |
| | (Ph-Bu ^t) _{1,2} ² | > 4,1 | | | |
| T ₃ | (OH-Bu ^t) _{1,2} ^s | 2,4 | 9,5 | — | — |
| | (Ph-Bu ^t) _{1,2} ² | > 4,1 | | | |
| | (Ph-Me) _{1,2} ^s | 3,0 | | | |

Como en el caso del 1-fenil-2-metilbutanol-1, la comparación entre el cálculo realizado considerando cada diastereómero como monoconformacional, y el cálculo semicuantitativo, se realizará más adelante al estudiar la aplicación de la espectrofotometría de R.M.N. al análisis conformacional y asignación de configuraciones.

IV.5 RELACIONES ENTRE POBLACIONES CONFORMACIONALES Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE R.M.N. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES.

IV.5a Fundamentos teóricos

Uno de los hallazgos más fructíferos dentro del campo del análisis conformacional ha sido el de que el valor de cualquier propiedad, P , medida para un sistema formado por una mezcla de conformeros en equilibrio móvil, constituye la media ponderada de los valores individuales de esa misma propiedad, P_i , para cada uno de los conformeros, según indica la ecuación: $P = \sum_i N_i P_i$. P_i , siempre que el fenómeno (físico ó químico) sobre el que se asienta dicha propiedad transcurra a una velocidad considerablemente inferior a la velocidad de intercambio de unos conformeros en otros. Un ejemplo muy típico de aplicación de la ecuación anterior deducida independientemente por Winstein y Holness y Eliel y Luckach bajo formas diferentes pero equivalentes, lo constituye la medida de las constantes de velocidad de reacción y (a temperatura ambiente o superior) de las magnitudes que definen los espectros R.M.N.: desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento.

Por el contrario, si la velocidad de intercambio de unos conformeros en otros es muy pequeña en relación con la velocidad del fenómeno cuya magnitud se mide, se pueden apreciar simultáneamente las propiedades individuales de cada conformero, exactamente igual a lo que ocurre cuando se observa una mezcla de sustancias diferentes. Un ejemplo típico de esta situación corresponde al estudio de los espectros I.R. También puede corresponder al estudio de los espectros R.M.N. si éstos se registran a temperaturas suficientemente bajas para que la velocidad de intercambio de unos conformeros en otros se haya hecho muy pequeña o prácticamente nula (congelación del equilibrio conformacional).

La temperatura a que ésto ocurre es típica para cada sistema pues depende de la magnitud de las barreras de rotación.

Para los sistemas acíclicos la velocidad de interconversión de unos conformeros en otros es extraordinariamente alta a temperaturas próximas a la ambiente, ya que se necesitan alcanzar temperaturas del orden de los -80°C para observar simultáneamente e individualmente los espectros de R.M.N. de cada conformero, y aún ello para sistemas tales como los perhaloalcanos cuyas barreras de rotación son mayores que las de derivados de alcanos menos sustituidos como es el caso que nos ocupa.

Por otra parte es necesario admitir, y ello va implícito en el análisis conformacional desarrollado en los apartados precedentes, que únicamente existen en concentraciones significativas aquellos conformeros que representan mínimos energéticos del sistema, correspondientes a conformaciones perfectamente alternadas o muy próximas a ellos y no los intermedios que aparecen en el paso de una a otra.

Resumiendo todo lo anterior diremos que en el tratamiento de los sistemas conformacionales móviles para el estudio de su espectro R.M.N. a temperaturas próximas a la ambiente, se hacen dos suposiciones básicas:

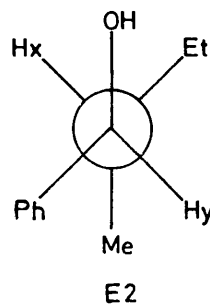
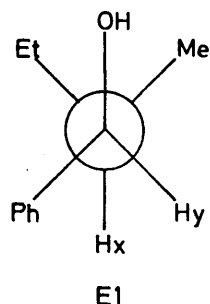
- a) La interconversión conformacional es lo suficientemente rápida para que los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento aparezcan promediadas.
- b) El tiempo de transición entre los conformeros es pequeño comparado con el tiempo de residencia en cada conformero.

IV.5b Estudio de las constantes de acoplamiento vecinales. Variación con el ángulo dihedro y electronegatividad de los sustituyentes.

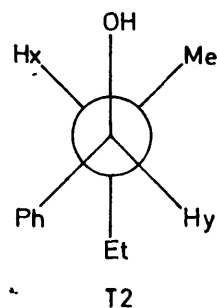
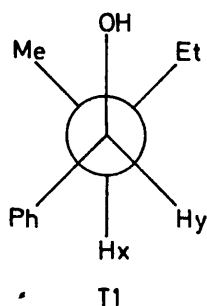
De entre todas las diferencias que se observan entre los espectros R.M.N. de nuestros carbinoles, las más notables y más fácilmente racionalizables son las existentes entre las respectivas constantes de acoplamiento vecinales de sus protones alifáticos. En función de ellas puede realizarse con seguridad la asignación de la configuración relativa a cada diastereómero.

En la figura siguiente pueden apreciarse la formula en perspectiva de cada conformero significativo en los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1 indicando la designación que utilizaremos en adelante para cada protón.

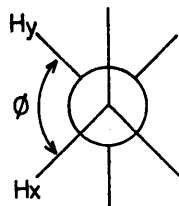
ERITRO



TREO



Desde hace algunos años, se han desarrollado relaciones teóricas para calcular la constante de acoplamiento vecinal J_{xy} en un sistema del tipo:



en función del ángulo diedro ϕ_{xy} entre ambos enlaces C-H, siendo la más refinada la de Karplus:

$$J_{xy} = A \cos^2 \phi_{xy} + B \cos \phi_{xy} + C \quad (1)$$

Otra forma de expresión de la ecuación de Karplus es la siguiente:

$$J = J^0 \cos^2 \phi - C [0 < \phi < 90^\circ]$$

$$J = J^{180} \cos^2 \phi - C [90^\circ < \phi < 180^\circ]$$

$$\text{con } J^0 = 8,5 \text{ Hz}$$

$$J^{180} = 9,5 \text{ Hz}$$

$$C = -0,3 \text{ Hz}$$

en fragmentos H-C-C-H no perturbados. En eq.(1) A, B y C son constantes para cada molécula pero dependen de diversos factores estructurales; entre ellos, quizás el más importante el de la electronegatividad de los sustituyentes unidos a ambos átomos de carbono, de manera que en el estado actual de nuestros conocimientos estas "constantes" deben ser consideradas como parámetros empíricamente ajustables para cada sistema a estudiar.

Una aproximación bastante razonable consiste en utilizar los parámetros A, B y C deducidos para sistemas conformacionales fijos (de ángulo ϕ_{xy} conocido) en los cálculos a

realizar con otros sistemas que tengan sustituyentes iguales o muy parecidos, con especial énfasis el parámetro A, que ordinariamente es de valor absoluto muy superior a B y C (para el etano $A = 9,0$; $B = 0,5$ y $C = 0,3$ Hz).

En cualquier caso, una conclusión nítida se deduce de la aplicación de la ecuación de Karplus a los sistemas indicados en la figura siguiente:



el valor considerablemente más alto de la constante de acoplamiento entre dos protones en posición "trans" (180°) que el de la constante de acoplamiento entre dos protones en posición gauche (60°) de manera que para cualquier sistema $J_{xy} \text{ trans} > J_{xy} \text{ gauche}$.

Esta predicción teórica se ha visto plenamente confirmada por la experiencia, basada primordialmente en el estudio de sistemas ciclohexánicos, móviles o rígidos, para los cuales las constantes de acoplamiento entre hidrógenos axial-axial, es decir $J_{xy} \text{ trans}$, se encuentran en el intervalo 8-14Hz, mientras que las constantes de acoplamiento entre hidrógenos axial-ecuatorial, o sea, $J_{xy} \text{ gauche}$, lo hacen en el intervalo 1-7Hz.

Un segundo aspecto a considerar sobre la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales, es la electronegatividad de los sustituyentes. Se ha observado en el estudio de los sistemas rígidos (\emptyset constantes) que una varia-

ción de la electronegatividad de un sustituyente determinado desde 2,5 (CN) a 3,8 (OAc) puede hacer variar las constantes de acoplamiento correspondientes a ángulos dihedros entre 0 y 180° en $\approx 2\text{Hz}$ y que la variación de un sustituyente desde el I al F hace variar la constante de acoplamiento vecinal en 1,5Hz. En ambos casos, las constantes de acoplamiento decrecen al aumentar la electronegatividad del sustituyente, lo que está de acuerdo con las predicciones teóricas.

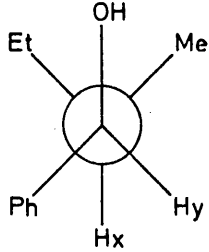
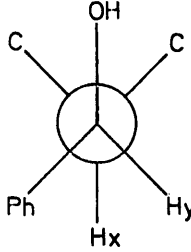
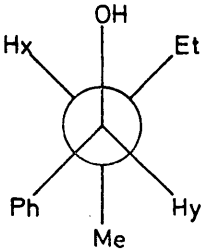
IV.5c Asignación de configuraciones a los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1

La primera tarea a realizar, según todo lo antedicho, consiste en designar valores de la constante de acoplamiento vecinal, J_{xy} a cada conformero por separado.

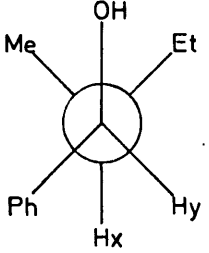
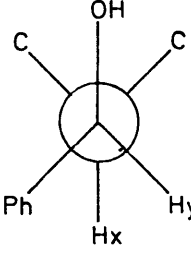
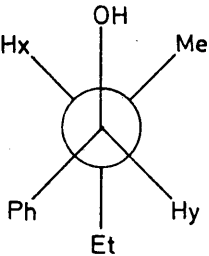
La constante de acoplamiento variará entre límites que dependen simultáneamente del ángulo dihedro H-C-C-H y de la electronegatividad de los sustituyentes. Desafortunadamente, y para fragmentos del tipo de los estudiados por nosotros, no existen ecuaciones empíricas estrictamente aplicables o al menos con un margen de error aceptable, y bajo un punto de vista cualitativo, ya se puede decir que la constante de acoplamiento de mayor valor debe corresponder al diastereómero eritro ya que dicho diastereómero tiene mayor población de conformero con H_x , H_y "trans" que el diastereómero treo.

El método, sin embargo, para un estudio más detallado, debe estar basado en la elección de modelos rígidos que presenten una disposición entre hidrógenos similar a la que presentan los conformeros de nuestros carbinoles. Una disposición modelo aceptable sería:

DIASTEREOMERO ERITRO

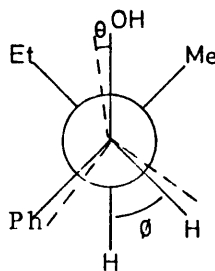
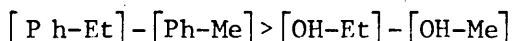
| <u>Confórmero</u> | <u>Disposición de H</u> | <u>Modelo</u> | <u>J_{xy}</u> | <u>Ref.</u> |
|-------------------|---|--|-----------------------------------|--------------|
| E ₁ |  |  | 2,5±0,5Hz | (1) P.133 |
| E ₂ |  | | 8,1±0,8 Más probable: 8,12±0,5 | |

DIASTEREOMERO TRO

| | | | | |
|----------------|---|--|-----------------------------------|--|
| T ₁ |  |  | 2,25±0,5 | |
| T ₂ |  | | 8,1±0,8 Más probable: 7,90±0,5 | |

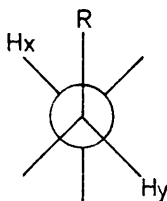
Quisieramos hacer dos puntualizaciones fundamentales respecto a esta asignación de valores modelo:

1°) Hemos estimado menor la constante de acoplamiento T1 respecto a la E1 modelo. En efecto, si comparamos el modelo E1 con T1 podemos observar que el ángulo dihedro H_x-C-H_y debe ser algo superior en E1 que en T1 ya que el impedimento estérico del grupo fenilo es superior en el E1 que en T1 lo que debe producir un giro del carbono carbinólico en sentido contrario a las agujas del reloj, tal como se indica en la figura ; dicho giro no se dará en T1 o se dará en menor grado al ser el impedimento $[OH-Et] \approx [OH-Me]$ o dicho de otra manera:



De aquí que ϕ_{E1} este algo incrementado (en θ), con lo que J_{E1} será algo superior a J_{T1} . En el caso de E2 respecto a T2 sucederá algo inverso, es decir, $(\phi_{xy})_{E2} < (\phi_{xy})_{T2}$, pero en este caso, todo lo que se desvie de la posición antiperiplana acarreará una disminución de J, por lo que nuevamente $J_{E2} > J_{T2}$.

2°) No hemos encontrado modelo aplicable a J_{trans} en ninguno de los diastereómeros. La hemos estimado a partir de los valores en sistemas rígidos del tipo (6)



en donde R es un sustituyente electronegativo. Si R=Ph, $J_{xy} = 8,9$ y si R=OH $J_{xy} = 7,4$. El valor real debe entonces ser intermedio entre ambos. Un tanteo previo introduciendo los valores N_1^E , N_2^E , N_1^T , N_2^T y J_{exp}^E , J_{exp}^T (asignados cualitativamente), nos conduce a los valores más probables marcados. Este último tanteo lleva ya implícito la asignación de configuraciones semicuantitativamente, ya que la aplicación de las ecuaciones

$$J_{exp}^E = N_1^E J^{E1} + N_2^E J^{E2}$$

$$J_{exp}^T = N_1^T J^{T1} + N_2^T J^{T2}$$

con: $J_{exp}^T = 5,5 \pm 0,3$ // $J^{E1} = 2,5 \pm 0,5$ // $N_1^E = 0,27$ // $N_2^E = 0,73$

$J_{exp}^E = 6,6 \pm 0,3$ // $J^{T1} = 2,25 \pm 0,5$ // $N_1^T = 0,37$ // $N_2^T = 0,63$

y deducción de valores razonables de J_E^2 y J_T^2 , permite asignar como diastereómero de mayor constante de acoplamiento al eritro y de menor al treo.

IV.5d Asignación de configuraciones a diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1

En el caso de los diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 el problema se complica bastante al no poseer datos nada más que sobre uno de los isómeros, sin tener conocimiento de ninguna característica del otro isómero.

En este caso hemos ensayado la asignación de configuraciones teniendo en cuenta el desplazamiento químico del grupo metilo no terciario.

El desplazamiento químico de un protón en R.M.N. depende del apantallamiento a que este protón se encuentre sometido

do (7) por la relación $\nu = \gamma H (1-\sigma)/2$ en donde ν es la frecuencia de resonancia del protón en estudio, H es el campo aplicado, σ es la constante de apantallamiento y γ la relación giromagnética.

El apantallamiento a está sometido un protón viene dado por una suma de subapantallamientos, debidos a diferentes mecanismos, del tipo:

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

en donde:

σ_d^L es el apantallamiento local diamagnético, σ_p^L es el apantallamiento local paramagnético, σ_p^V es el apantallamiento paramagnético provocado por los grupos vecinos, σ_d^V es el apantallamiento diamagnético provocado por los grupos vecinos y σ^S es el apantallamiento provocado por el disolvente. De todos estos factores vamos a centrarnos en el término $(\sigma_p^V + \sigma_d^V)$ definido en su conjunto como apantallamiento provocado por los grupos vecinos y directamente relacionado con la anisotropía magnética de los grupos vecinos, de los que el grupo fenilo es un excelente ejemplo; y vamos a estudiar esta influencia sobre el grupo metilo no terciario.

Esta influencia del grupo fenilo depende fundamentalmente de la orientación y de la distancia al protón del grupo considerado según la expresión:

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

en donde σ^V es el apantallamiento debido al grupo fenilo, $\Delta\chi$ es la diferencia entre la susceptibilidad magnética paralela y perpendicular al eje del enlace tomando como origen de coordenadas un dipolo imaginario situado en el centro del núcleo y θ y R los ángulos y distancias

desde el núcleo al protón bajo consideración.

Se han hecho numerosos cálculos para la determinación de $\Delta\chi$ en el anillo bencénico que van desde valores de 44,2 a 98,5. Sin embargo, un procedimiento válido para aproximaciones semicuantitativas consiste en el empleo de ábacos como el indicado en la figura 1. La medida de valores de z y g sobre un modelo Dreiding del conformero predominante en cada diastereómero proporciona un valor aproximado de la influencia del grupo fenilo sobre el protón en consideración. Los valores encontrados son:

| | Conformero predominante diastereómero treo | Conformero predominante diastereómero eritro |
|----------------|--|--|
| z | 1 | 2,5 |
| g | ≈ 5 | 3 |
| $\Delta\delta$ | -0,20 | +0,20 |

Y tomando como desplazamiento químico para un grupo metileno perturbado un valor $\delta = 0,23$ (reglas de Sholery) se tiene

$$\delta_{\text{eritro}} = 0,43 \text{ (teórica)} \quad \delta_{\text{treo}} = 0,03 \text{ (teórica)}$$

El valor δ encontrado en el espectro del diastereómero obtenido es de 0,50 por lo que cabe asignarle cualitativamente la configuración eritro.

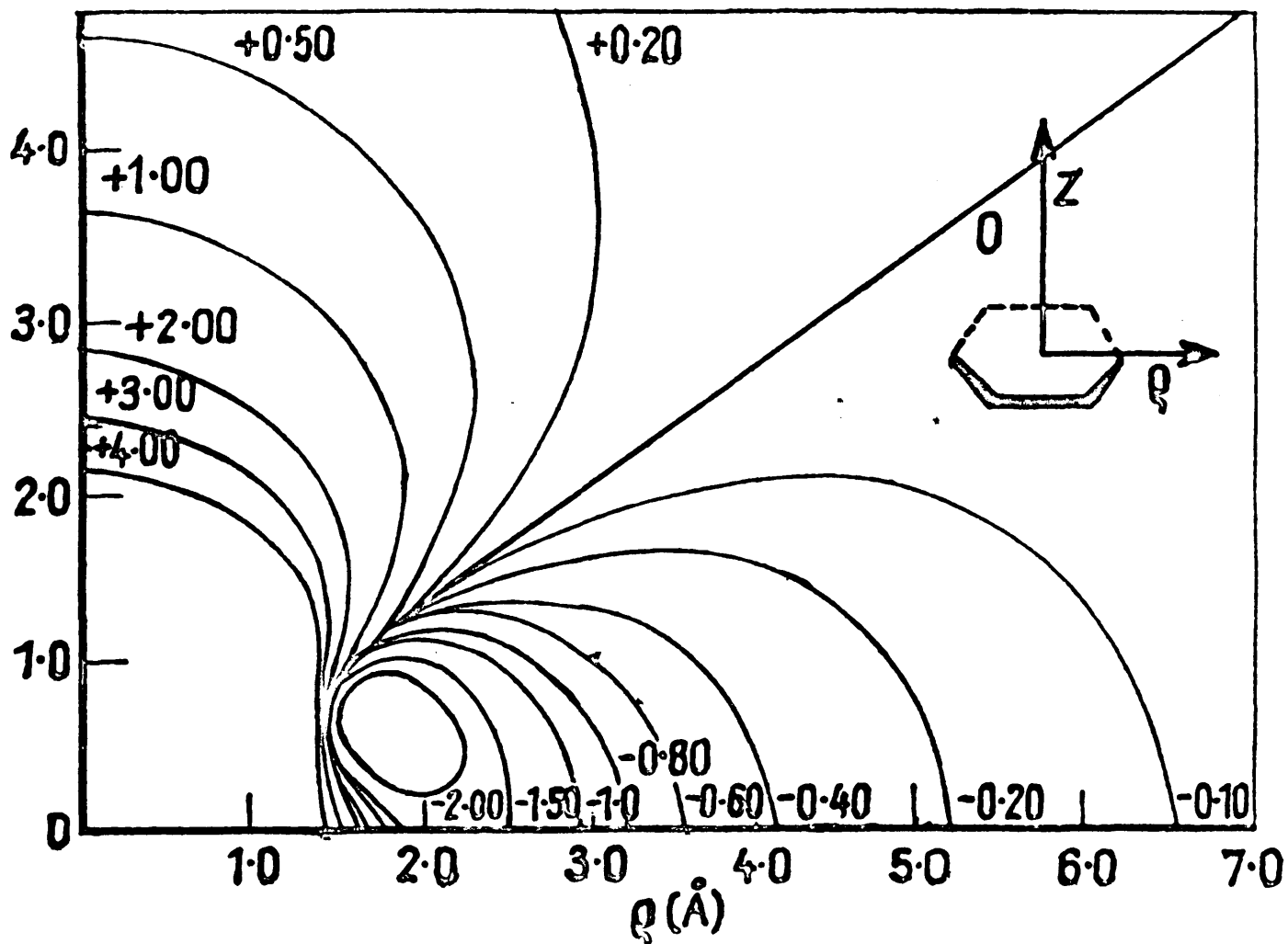


FIGURA 1

Desapantallamiento a largo alcance asociado con el anillo bencénico.

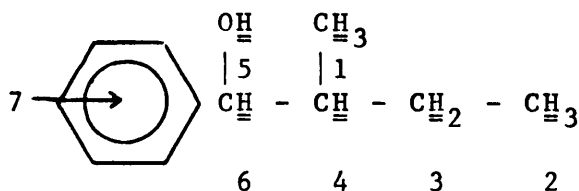
Tomado de Jackman L.M. and Sternhell S.: "Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry" ED. Pergamon Press, pag. 95.

142

IV.6 ESTUDIO DE LOS ESPECTROS R.M.N. DE LOS CARBINOLES Y
ALGUNOS DE SUS DERIVADOS

IV.6a Espectro R.M.N. del eritro 1-fenil-2metilbutanol-1

Para la interpretación del espectro y asignación de señales lo más exactamente posibles, lo primero que se hizo fué la asignación, con ayuda de la curva integral, de las señales y zonas del espectro a los correspondientes protones presentes en la molécula. Empleando una fórmula plana válida para ambos diastereómeros, los protones de la molécula de carbinol que dan lugar a señales distinguibles y distintas en el espectro vienen numerados de la siguiente manera:



La numeración se ha efectuado en el orden en que aparecen en el espectro desde las frecuencias más bajas a las más altas.

Un primer análisis del espectro conduce a las siguientes asignaciones:

TABLA 1

| Protón | ν (Hz) (*) | Multiplicidad | J (Hz) (*) |
|--------|------------------|---------------|------------|
| 1 | 63 70 | Doblete | 7 |
| 2 | 79 86,5 94 | Triplete | 7,5 |
| 3 | Zona 100-125 | Multiplete | |
| 4 | Zona 140-180 | Multiplete | |
| 5 | 225,5 | Singlete | |
| 6 | 418,5 426 | Doblete | 7,5 |

(*) Aproximación de primer orden $\pm 0,3$ Hz.

144

i) Asignación de las constantes de acoplamiento y frecuencia de la señales 3 y 4

Para la asignación y medida de los desplazamientos químicos y acoplamientos correspondientes a las señales 3 y 4 que aparecen en el espectro como multipletes complejos se procedió como sigue:

Se midieron con la máxima precisión posible las señales correspondientes a los protones 1 y 5 y, empleando la aproximación de primer orden, se dedujeron las frecuencias de sus desplazamientos químicos ν_1 y ν_5 y los desdoblamientos $s_{4,5}$ y $s_{1,4}$. Análogamente se midió el desplazamiento de la señal 2 y el desdoblamiento $s_{2,3}$. Los resultados fueron los siguientes:

$$\nu_1 = 66,5 \text{ (Aproximación de primer orden) } s_{1,4} = 7 \text{ cps}$$

$$\nu_6 = 423,2 \text{ (" " " ") } s_{4,5} = 6,5 \text{ cps}$$

$$\nu_2 = 86,5 \text{ (" " " ") } s_{2,3} = 6,5 \text{ cps}$$

ii) Análisis de la señal 3

Para este análisis se introducen diferentes valores de desdoblamientos $s_{3,4}$ que juntamente con el desdoblamiento $s_{2,3} = 6,5 \text{ cps}$ permitió obtener diferentes diagramas para la señal. El entorno de variación de $s_{3,4}$ encontrado (comparando el diagrama teórico con la parte correspondiente del espectro) fue de 3,00 a 3,75 cps con un valor más próximo de 3,35 cps, frecuencia que se ha tomado como $s_{3,4}$.

De esta manera el desplazamiento químico teórico obtenido para la señal 3 es de 112,3 Hz.

iii) Análisis de la señal 4

Se ha efectuado de manera análoga a la anterior. Introduciendo

desdoblamientos $s_{1,3}=7$ cps; $s_{4,6}=6,5$ cps y $s_{3,4}=3,35$ cps nos condujo a un grupo de señales teóricas en el cual se han podido identificar gran parte de las líneas experimentales (la mayoría solapadas en mayor o menor grado); el desplazamiento químico teóricamente obtenido es de 160 Hz

De esta manera el esquema total del espectro R.M.N. del diastereómero considerado queda de la siguiente manera

TABLA 2

| Protón | ν (Hz) | Multiplicidad | J(Hz) |
|--------|------------|---------------|---|
| 1 | 66,5 (*) | Doblete | 7 (*) |
| 2 | 86,5 (*) | Triplete | 6,5(*) |
| 3 | 112,5 (**) | Multiplete | $s_{2,3}=6,5$ $s_{3,4}=3,3(**)$ |
| 4 | 160 (**) | Multiplete | $s_{1,4}=7$ $s_{4,6}=7$ $s_{3,4}=3,3(**)$ |
| 5 | 255,5 | Singlete | |
| 6 | 423,2 | Doblete | 6,5(*) |
| 7 | 480 | Singlete | |

(*) Aproximación de primer orden $\pm 0,3$ Hz

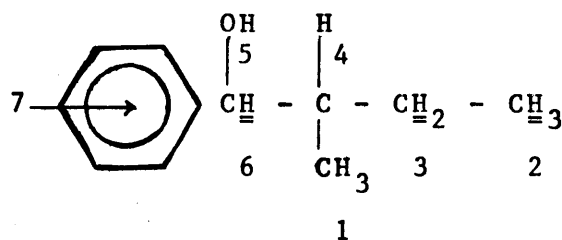
(**) Estimación por ensayos empíricos en diagramas gráficos

Queremos hacer notar que los análisis de las señales 3 y 4 son muy complejos debido a la profusión de subseñales a que dan lugar. Y que, por tanto, los desdoblamientos y desplazamientos químicos empíricamente obtenidos están sujetos a error amplio inherente a la dificultad de identificación de señales deducidas con señales experimentales y deben tomarse como una aproximación cualitativa.

vi) Espectro R.M.N. del 1-fenil-2-metilbutanol-1 (Comentarios)

En este caso, al no poseer el carbinol en completo estado de pureza, se hace imposible un tratamiento como el efectuado en el caso del diastereómero eritro.

El estudio se ha hecho sobre el espectro de la mezcla descontando gráficamente las señales correspondientes al diastereómero eritro.



Debido al solapamiento de las señales en las zonas de multipletes complejos, hemos centrado nuestra atención en los protones 1 a los que son aplicables aproximaciones de primer orden con cierto margen de error. Los resultados de la mezcla comparados con los resultados del diastereómero eritro se dan a continuación.

| Mezcla | | | | Diastereómero eritro | | | |
|--------|--------------------|---------------|---|----------------------|--------------------|---------------|-------|
| Protón | ν | Multiplicidad | J | Protón | ν | Multiplicidad | J |
| i | 61 (64,5) 68 | Doblete | 7 | 1 | 63 (66,5) 70 | Doblete | 7±0,5 |

v) Dependencia de la constante de acoplamiento vecinal con la temperatura en los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1

Los espectros de los diastereómeros eritro y mezcla eritro-treo 1-fenil-2-metilbutanol-1 se han realizado a tres temperaturas diferentes y se ha observado cierta variación de la constante de acoplamiento vecinal del diastereómero treo con la temperatura. Los resultados son:

| <u>Temperatura</u> | <u>$J_{vec}^{(*)}$ treo ($\pm 0,3$)</u> |
|--------------------|---|
| -8°C | 7 |
| 2°C | 6 |
| 25°C | 5,5 |

Obsérvese que mientras la constante de acoplamiento vecinal del diastereómero treo aumenta a medida que disminuye la temperatura, las experiencias realizadas sobre el diastereómero eritro dan constancia de la constante de aco

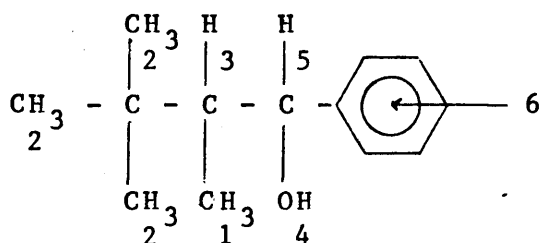
(*) Medido sobre el espectro de la mezcla

plamiento con la temperatura. Este hecho puede explicarse en términos de un aumento de la población del conformero T_2 con la disminución de la temperatura, mientras que el conformero E_2 permanece en proporción prácticamente constante.

La explicación lógica de estos hechos es la siguiente: si las diferencias energéticas de T_2 con respecto a T_1 son menores que las de E_2 con respecto a E_1 cabe pensar que al disminuir la temperatura aumentará relativamente más la población de T_2 con respecto a E_2 al congelarse más el equilibrio por pérdida parcial de capacidad del giro libre, es decir, por disminuir más relativamente el número de transiciones T_2 a T_1 que E_2 a E_1 .

IV.6b Espectro R.M.N. del eritro 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1

La asignación numérica a cada protón del compuesto sobre fórmula plana es la siguiente:



Identificadas las señales que aparecen en el espectro con ayuda de la medida de la curva integral se obtienen, en aproximación de primer orden, las siguientes frecuencias de resonancia y desdoblamiento.

| Protón | * τ (ppm) | ν (Hz) $\pm 0,5$ | Multiplicidad | Constante de acoplamiento(Hz) $\pm 0,05$ |
|--------|----------------|----------------------|----------------------|--|
| 1 | 9,55 | 27 | Duplete | 6 |
| | 9,45 | 33 | | |
| 2 | 9,07 | 56 | Singlete | - |
| 3 | 8,80 | 72 | Multiplete complejo. | - |
| | 8,20 | 108 | | |
| 4 | 7,60 | 144 | Singlete | - |
| 5 | 5,68 | 259 | Duplete | 8 |
| | 5,55 | 267 | | |
| 6 | 2,85 | 429 | Singlete | - |

Análisis de la señal 3

Para analizar los más aproximadamente posible la señal 3 se procedió como sigue:

Se midieron con la máxima precisión las frecuencias ν_1 y ν_5 y empleando la aproximación de primer orden se introdujeron los desdoblamientos $s_{1,3}$ y $s_{3,5}$ en la señal 3 para así obtener un diagrama gráfico de dicha señal; mediante este diagrama gráfico logramos identificar la mayoría de las señales que aparecen en el multiplete y establecer una frecuencia aproximada de resonancia para el protón 3. Con estos datos, el esquema total R.M.N. del producto es:

| Protón | ν (Hz) | Multiplicidad | Constante de acoplamiento. |
|--------|------------|---------------|---|
| 1 | 30* | Duplete | 6* |
| 2 | 56 | Singlete | - |
| 3 | 92** | Multiplete | $J_{1,3}=6\text{cps}$ ** $J_{3,4}=8\text{cps}$ |
| 4 | 144 | Singlete | - |
| 5 | 263** | Duplete | 8** |
| 6 | 429 | Singlete | - |

* Aproximación de primer orden ($\pm 0,5$)

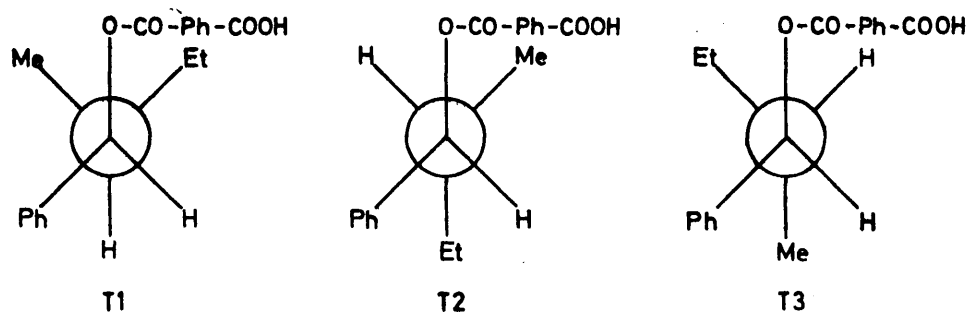
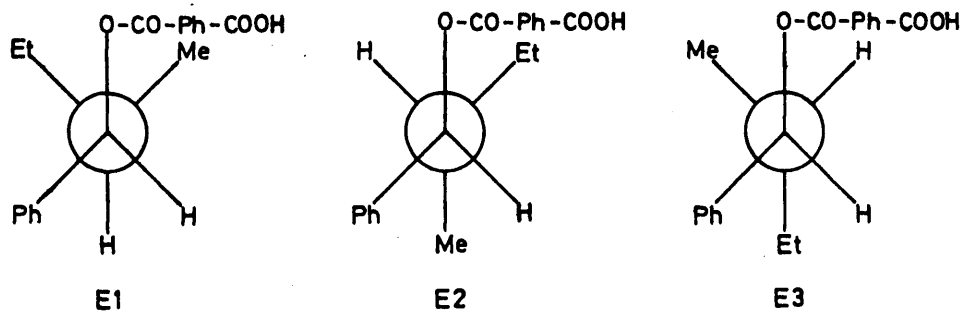
** Diagrama gráfico

IV.6c Espectro R.M.N. de algunos derivados de los carbinoles

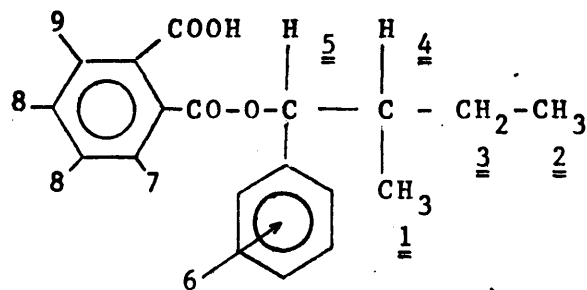
i) Espectro R.M.N. de los ftalatos ácidos de 1-fenil-2-metilbutanol-1.

Sobre los espectros de los ftalatos ácidos de 1-fenil-2-metilbutanol-1 se pueden hacer algunas consideraciones fundamentalmente en lo que respecta a sus constantes de acoplamiento vecinales comparadas con las del carbinol puro.

Las conformaciones de cada uno de los diastereómeros en el caso de los ftalatos ácidos son:



Empleando una fórmula plana para la numeración de los protones que dan señal en el espectro R.M.N.



lo primero que se observa es la variación en la constante de acoplamiento del protón 5 $J_{4,5}$

J_{4,5} (Hz)

| Carbinol | | Ftalato ácido | |
|----------|--------|---------------|--------|
| treo* | eritro | treo* | eritro |
| 5,5 | 6,6 | 7,3 | 8 |

* Estimados sobre espectro de mezcla enriquecida

El crecimiento experimentado en el caso del diastereómero treo puede explicarse en el sentido de que al crecer el impedimento estérico del grupo $-O-CO-\phi-COOH$ (o) con respecto al OH, crece también la población de la conformación T_2 respecto a la T_1 , aumentando por tanto la constante de acoplamiento al aumentar la población del conformero con el H en trans.

Este crecimiento será menor en el diastereómero eritro ya que si bien aumentaría la población de E_2 (H trans) respecto a E_1 (H gauche), también crecería algo la proporción de E_3 (H gauche) con lo que el efecto neto de aumento de la constante de acoplamiento por aumento de la población conformacional con H en trans se verá algo disminuido por el aumento concomitante de una población con hidrógenos gauche, lo cual no sucede en el diastereómero treo.

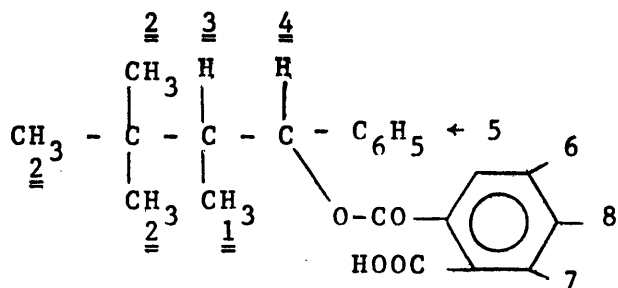
En la tabla siguiente damos un resumen de las señales más importantes de los diastereómeros eritro y treo ftalato ácido de 1-fenil-2-metilbutanol-1.

| Protón | Diastereomero treo * | | | | Diastereómero eritro | | | |
|-------------|--|-------------------|------------------------|---|--|-------------------|------------------------|---|
| | τ | ν | Multiplicidad | J | τ | ν | Multiplicidad | J |
| 1 | 9,25 9,15 | 45 51 | Doblete | $7,3 \pm 0,3$ | 9,25 9,12 | 45 53 | Doblete | $8 \pm 0,3$ |
| 2 | 9,17 9,07 8,95 | 50 56,5? 63 | Triplete | $6,5 \pm 0,5$ | 9,15 5,07 8,95 | 50 56,6? 63 | Triplete | $6,5 \pm 0,5$ |
| 3 y 4 | Zona entre 7,80-8,80 $\cong 132-72$ | | Multiplete complejo | — | Zona entre 7,80-8,80 $\cong 132-72$ | | Multiplete complejo | — |
| 5 | 4,20 4,10 | 348 354 | Doblete | $7,3 \pm 0,3$ | 4,25 4,12 | 345 353 | Doblete | $8 \pm 0,3$ |
| 6 | 2,75 | 435 | Singlete | — | 2,67 | 440 | Singlete | — |
| 7 y 8 | Zona entre 2,40-2,55 $\cong 456-447$ | | Multiplete | $s_{8,7}=?$ $s_{8,9}=3$ $s_{8,8}=?$ | Zona entre 2,30-2,50 $\cong 456-447$ | | Multiplete | $s_{8,7}=?$ $s_{8,9}=3$ $s_{8,8}=?$ |
| 9 | 2,17 2,22 | 470 ? 467 | Duplete | $s_{9,8}=3$? | 2,10 2,15 | 474 471 | Duplete | $s_{9,8}=3$? |

* Estimados sobre al espectro de la mezcla enriquecida

? Error ± 1 . Apreciación grosera

ii) Espectro R.M.N. del ftalato ácido de 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 (eritro)



Las características del espectro se resumen en el cuadro siguiente:

| Protón | τ | ν | Multiplicidad | J |
|--------|--------------------|-------------------|---------------|------------------|
| 1 | 9,29 9,17 | 43,5 50 | Doblete | 6,5 |
| 2 | 9,0 | 60 | Singlete | - |
| 3 | 7,80 8,05 | 132 117 | Multiplete | - |
| 4 | 3,98 3,85 | 361 369 | Doblete | 8 |
| 5 | 2,7 | 438 | Singlete | - |
| 6 | 2,5 | 450 | Multiplete | - |
| 7 ó 8 | Centrado a 2,15 | Centrado a 471 | Doblete | Muy pequeña * |
| 8 ó 9 | Centrado a 2,17 | Centrado a 470 | Doblete | Muy pequeña * |

* Conjunto como doble doblete.

iii) Espectro R.M.N. del N- α -naftilcarbamato de l-fenil-
2-metilbutanol=1

En este caso, al no disponer de ningún diastereómero en estado de pureza no se ha hecho estudio. No obstante cabe pensar que las conclusiones no sean demasiado diferentes a las obtenidas en el apartado i).

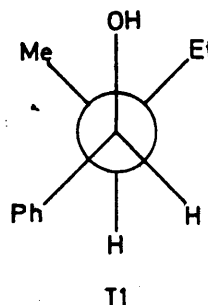
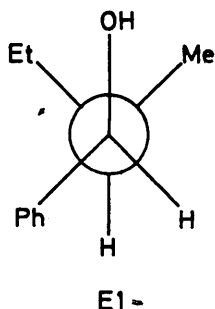
IV.7 PREDICCIÓN DE ALGUNAS PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS DIAS- TEREÓMEROS DEL 1-FENIL-2-METILBUTANOL-1

Del análisis conformacional semicuantitativo realizado en los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1 vamos a poder deducir dos hechos fundamentales: la homogeneidad de cada diastereómero bajo el punto de vista conformacional, y la estabilidad relativa de cada uno de ellos. Además interpretaremos las diferencias en punto de ebullición y comportamiento cromatográfico sobre columna polar.

i) Homogeneidad conformacional de cada diastereómero

De los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1, se observa que el diastereómero eritro es conformacionalmente algo más homogéneo que el treo. Obsérvese que ambos poseen una conformación privilegiada y una despreciable. La ambigüedad estriba entonces en la tercera de las conformaciones cuya población es diferente en cada diastereómero. Precisamente, de la presencia de esta tercera conformación se deduce la no aplicabilidad de la regla de Breslow y la desviación del análisis conformacional semicuantitativo al cualitativo.

Las terceras conformaciones necesarias de introducir en cada diastereómero para un análisis conformacional semicuantitativo son las siguientes:



El hecho de que la regla empírica de Breslow, varias veces mencionada en este apartado, no se cumple en estos casos, debe tener su origen en los pequeños valores de la energía de interacción OH-Me y OH-Et respectivamente.

ii) Análisis conformacional y punto de ebullición de los diastereómeros

Evidentemente el punto de ebullición de un compuesto hidroxílico está fuertemente afectado por la facilidad de asociación molecular (intermolecular) a través de sus grupos -OH. Esta asociación podrá ser OH ... H y OH-OH y, evidentemente, es más importante la segunda de ellas. En cualquiera de los casos la facilidad de asociación de los grupos OH vendrá determinada por el bloqueo estérico a que se encuentren sometidos, de tal modo que cuanto más "oculto" se encuentre dicho grupo OH, menor será la facilidad de asociación y menor, por tanto, el punto de ebullición. Para el diastereómero eritro el orden de "ocultamiento" del grupo OH es $E_3 < E_2 < E_1$ y para el treo $T_2 < T_3 < T_1$ ya que la diferencia de bloqueo del grupo OH entre E_3 y E_2 y T_3 y T_2 es de Me a Et respectivamente. Por tanto, si la población de T_2 es relativamente superior a la de E_3 cabe pensar que el OH del diastereómero treo se asocia bastante más fácilmente que el del eritro y, por tanto, que el punto de ebullición del diastereómero treo sea superior al del eritro.

iii) Análisis conformacional y comportamiento cromatográfico sobre columna polar

El mecanismo más generalmente aceptado para la separación de carbinoles sobre columna polar se basa en la capacidad diferencial de asociación de cada diastereómero sobre la fase estacionaria polar

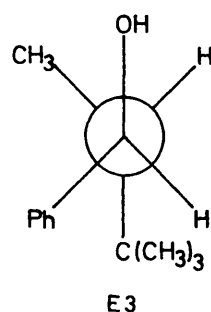
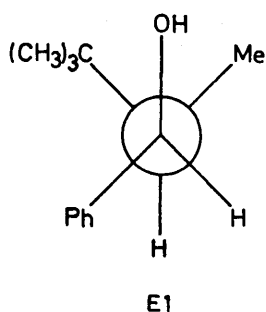
Por otra parte, dicha capacidad diferencial de asociación estará regida por el grado de "ocultamiento" estérico del grupo OH en las conformaciones más privilegiadas de cada diastereómero. Como puede observarse, la población del conformero con el OH oculto es ligeramente superior en el diastereómero treo que en el eritro, por lo que se puede decir que, en conjunto, el diastereómero eritro se asociará más y se eluirá después que el treo. Este hecho parece confirmarse en la separación del eritro y treo 1-fenil-2-metilbutanol-1 en columna de BDS al 10% sobre celita (vease pág. 222).

IV.8 PREDICCIÓN DE ALGUNAS PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS DIAS- TEREOMEROS DEL 1-FENIL-2,3,3-METILBUTANOL-1

Siguiendo un tratamiento semejante al efectuado en el apartado anterior, estudiaremos la homogeneidad conformacional de cada diastereómero, su contenido energético y la estimación de sus puntos de ebullición y separación sobre columna cromatográfica en fase polar.

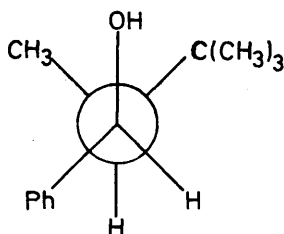
Homogeneidad conformacional

En este caso, y al igual que en el 2-fenil-2-metilbutanol-1, es ligeramente más homogéneo el diastereómero treo que el eritro. La desviación de la monoconformacionalidad del diastereómero se debe a la presencia en un 8% de la conformación E_1 y en un 3% de la conformación E_3 .



En ambos casos se debe la existencia de dichos conformeros a los pequeños valores de la energía de interacción OH-R alquílico.

El diastereómero treo es algo más homogéneo debido a la presencia de la conformación T_1 .



y la explicación de la existencia de dicha conformación se debe nuevamente al bajo valor de la energía de interacción OH-R.

Estabilidad relativa de los diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1

A 298°K, temperatura a la que se han obtenido los valores de las respectivas poblaciones conformacionales, se tendrá:

$$- G_{CE}^0 = 5,56 \text{ Kcal/mol}$$

$$- G_{CT}^0 = 4,51 \text{ Kcal/mol}$$

$$- S_{ME}^0 = 0,75 \text{ ve}$$

$$- S_{MT}^0 = 0,63 \text{ ve}$$

$$- G_{CE}^0 - G_{CT}^0 = (1050) - 298(0,12) = 1014,2 \text{ cal/mol.} =$$

$$= 1,01 \text{ Kcal/mol.}$$

ii) Análisis conformacional y punto de ebullición del eritro y treo 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1

En este caso también la diferencia en puntos de ebullición se deberán al grado de ocultamiento diferencial de los grupos OH que les impida asociarse entre si.

Para el diastereómero eritro este grado de ocultamiento en cada conformero tendrá el orden:

$$E_3 \ll E_2 < E_1$$

Y en el treo:

$$T_3 < T_2 \ll T_1$$

Evidentemente, y al ser la población relativa de T_2 flanqueado el grupo OH por Me-H) relativamente superior a

la de E₂ (flanqueando el grupo OH por H y C(CH₃)₃), cabe pensar que el diastereómero eritro tendrá un punto de ebullición inferior al del treo al asociarse intermolecularmente por su grupo OH.

iii) Análisis conformacional y separación cromatográfica sobre columna polar

En este caso, y en base a un razonamiento análogo al efectuado para los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1, el diastereómero treo deberá eluirse *bastante despues* que el eritro debido a que en la conformación predominante del diastereómero treo, el grupo OH está *bastante menos* oculto estéricamente que en el diastereómero eritro.

BIBLIOGRAFIA

1. F. FERNANDEZ.- Memoria del Doctorado, Madrid, 1971
2. HIRSCH, J.A.- Table of Conformational Energies. 1967 in "Topics in Stereochemistry", vol I, N.L. ALLINGER and E.L. ELIEL. Ed. Interscience Publ., New York, 1967.
3. REISE, J., CELOTTI, J.C., OTTINGER, R and CHIORDOGLU.- Chem. Commun 752 (1968).
4. ELIEL, E.L. and SCHROETER, S.H.- J. Am. Chem. Soc., 87, 5487 (1969).
5. GARBISCH, Jr. E.W. and PATTERSON, D.B.- J. Am. Chem. Soc., 83, 3228 (1963).
6. WILLIAMSON, K.L.- J. Am. Chem. Soc., 85, 516 (1963)
7. JACKMAN. L.M. and STERNELL, S.- "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press 1969.

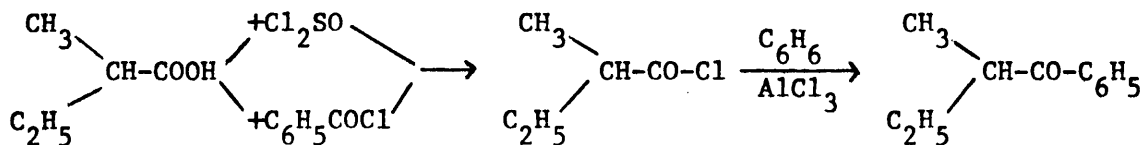
P A R T E E X P E R I M E N T A L

1. SINTESIS DE LOS COMPUESTOS CARBONILICOS DE PARTIDA

1.1 Síntesis de α-metilbutirofenona

1.1a Método

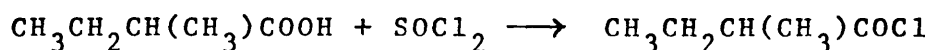
La α-metilbutirofenona se ha preparado según las siguientes series de reacciones:



El método es sencillo y rápido y tanto al cloruro del ácido etilmetilacético como la propia cetona se obtienen con excelente rendimiento.

Otro método consiste en la alquilación de la butirofenona con yoduro de metilo y amiduro sódico (2). El rendimiento bibliográfico es del 80%.

1.1b Preparación del cloruro de etilmetilacetilo con cloruro de tionilo



M

99

118

107,5

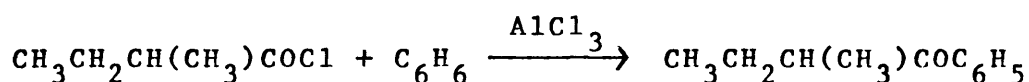
En un matraz de fondo redondo de 250 cc de capacidad provisto de sistema de adición, agitador magnético y refrigerante de reflujo con todas las aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocaron 59,5 gr (0,5 moles) de cloruro de tionilo previamente purificado por tratamiento con quinoleína y aceite de linaza. A continuación se añadieron 49,5 gr (0,5 moles) de ácido etilmetilacético. Acabada la adición

el sistema se calentó suavemente durante dos horas y, pasado este tiempo se destiló. Se recogió una pequeña cantidad de cloruro de tionilo y luego el cloruro de ácido. Eb. 705 = 100-3°C. Rendimiento 51 gr (93%).

1.1c Preparación del cloruro de etilmetilacetilo con cloruro de benzoilo (3)

En un matraz de fondo redondo de 250 cc de capacidad provisto de una columna de fraccionamiento vigreux de 25cm de longitud y el correspondiente sistema de destilación, se colocaron 25,5 gr (0,25 moles) de ácido etilmetilacético comercial y 70,25 gr (0,50 moles) de cloruro de benzoilo recién destilado (eb₇₀₂ = 190-5°C). La mezcla se calentó y destiló tan rápidamente como fue posible. El cloruro de ácido destiló a 100-2°C (presión 703 mm). Rendimiento 24 gr (99,5%).

1.1d Reacción Friedel-Crafts entre el cloruro de etilmetilacetilo y benceno



| | | | | |
|---|-------|----|-------|-----|
| M | 102,5 | 78 | 133,5 | 162 |
|---|-------|----|-------|-----|

En un matraz de tres bocas de un litro de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, sistema de adición y agitación mecánica con todas las aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocaron 38 gr (0,28 moles) de tricloruro de aluminio anhidro y 60 gr (0,76 moles) de benceno recién destilado.

A la mezcla se añadieron lentamente y con agitación vigorosa 24 gr (0,19 moles) de cloruro de etilmetilacetilo. Acabada la adición se calentó la masa de reacción en baño

de vapor hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Pasado este tiempo se vertió con agitación vigorosa el contenido del matraz en una mezcla de 75 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 gr de hielo picado.

La capa orgánica superior se decantó y la acuosa se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, solución de carbonato sódico al 20% hasta alcalinidad y de nuevo con agua hasta reacción neutra. Finalmente se secó el conjunto sobre sulfato magnésico anhidro.

El producto, una vez separado del agente desecante y tras eliminar el benceno, se destiló recogiendo una sola fracción de $eb_{0,75} = 68-72^{\circ}C$.

La pureza del producto se comprobó por espectroscopía de I.R. y R.M.N. y por C.G.L.

Rendimiento 23 gr (71,4%).

1.2 Síntesis de α -metilbutiraldehido

1.2a Métodos

El método empleado en este caso ha sido la oxidación del correspondiente alcohol 2-metilbutanol-1. El proceso no conduce a buenos rendimientos, pero se ha preferido por lo asequible y barato del producto de partida. Se obtiene como coproducto el ácido etilmetilacético y como subproducto el ester procedente de la reacción entre el ácido etilmetilacético y el 2-metilbutanol-1, juntamente con una cierta cantidad de metiletilcetona procedente de la ruptura oxidativa del anterior.

Son muchos los procedimientos de oxidación de alcoholes a aldehidos (*). Nosotros hemos ensayado en este caso la

(*) Para una revisión general de los métodos de síntesis de aldehidos por oxidación de alcoholes primarios, vease por ejemplo J. MARCH: "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" Mc Graw H. Book Co. 1968 pp.862 y siguientes y también W. CARRUTHERS: "Some modern Methods in Organic Syntheses" Cambridge University Press, 1971, pp244.

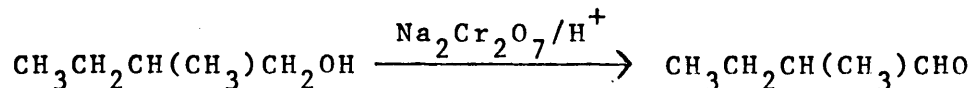
oxidación con dicromato sódico en medio sulfúrico y la oxidación con el reactivo de CALVER (trióxido de cromo en piridina).

1.2b Ensayo de preparación del 2-metilbutiraldehido por oxidación del alcohol 2-metilbutílico con trióxido de cromo en piridina (4)

A 250 gr de piridina anhidra mantenida a temperaturas entre 10 y 15° se añadieron 45 gr (0,48 moles), (15% de exceso) de trióxido de cromo en una hora. A continuación se añadieron 50 gr de 2-metilbutanol-1 en un periodo de dos horas manteniendo la temperatura de reacción entre 15 y 20°C. El sistema se abandonó durante 16 horas a la temperatura ambiente recuperandose finalmente el alcohol inalterado.

Ante los buenos resultados obtenidos en el proceso que se describe a continuación no proseguimos la utilización del método modificando algunas de las variables (temperatura o concentración de reactivo).

1.2c Preparación de 2-metilbutiraldehido con dicromato sódico en medio sulfúrico (5a)



M

88

86

En un matraz de fondo redondo de 1.000 cc de capacidad equipado con embudo de adición, agitador mecánico y sistema de destilación se colocaron 60 gr (0,68 moles) de 2-metilbutanol-1. 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 gr (0,68 moles) de dicromato sódico dihidrato disueltos en una

mezcla de 166 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 adición de toda la solución de dicromato se calentó a 150°C durante 45 minutos. La fase orgánica del destilado se extrajo con solución saturada de bisulfito sódico y la combinación bisulfítica así formada se filtró con succión y lavó varias veces con éter. A continuación se descompuso agitandola con solución 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 secaron sobre sulfato magnésico. Tras separar el desecante y eliminar éter se destiló obteniéndose las siguientes fracciones:

| <u>FRACCION</u> | <u>PRESION(mm Hg)</u> | <u>T^a DESTILACION(°C)</u> | <u>PESO(gr)</u> |
|-----------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 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

Alcohol del 49% " "

Sin identificar 6%

Fracción C.- Productos sin identificar.

La fracción B se volvió a destilar recogiendo 2 gr de aldehído (eb₇₀₀ = 70-9°C) de pureza cromatográfica superior al 98%. El rendimiento total del proceso es pues de 12,5 gr (21,3%).

Los rendimientos descritos en la bibliografía para la síntesis de este aldehído por oxidación del alcohol 2-metilbutanol-1 son los siguientes

| <u>REACTIVO</u> | <u>RENDIMIENTO(%)</u> | <u>REFERENCIA</u> | <u>OBSERVACIONES</u> |
|---|-----------------------|-------------------|----------------------|
| $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}^+$ | 0,05 | 5b | En aldehído(+) |
| Isoleucina/ninhidrina | 34 | 5c | _____ |
| $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}^+$ | 40 | 5a | _____ |

1.3 Síntesis de α -tercbutilpropiofenona (*)

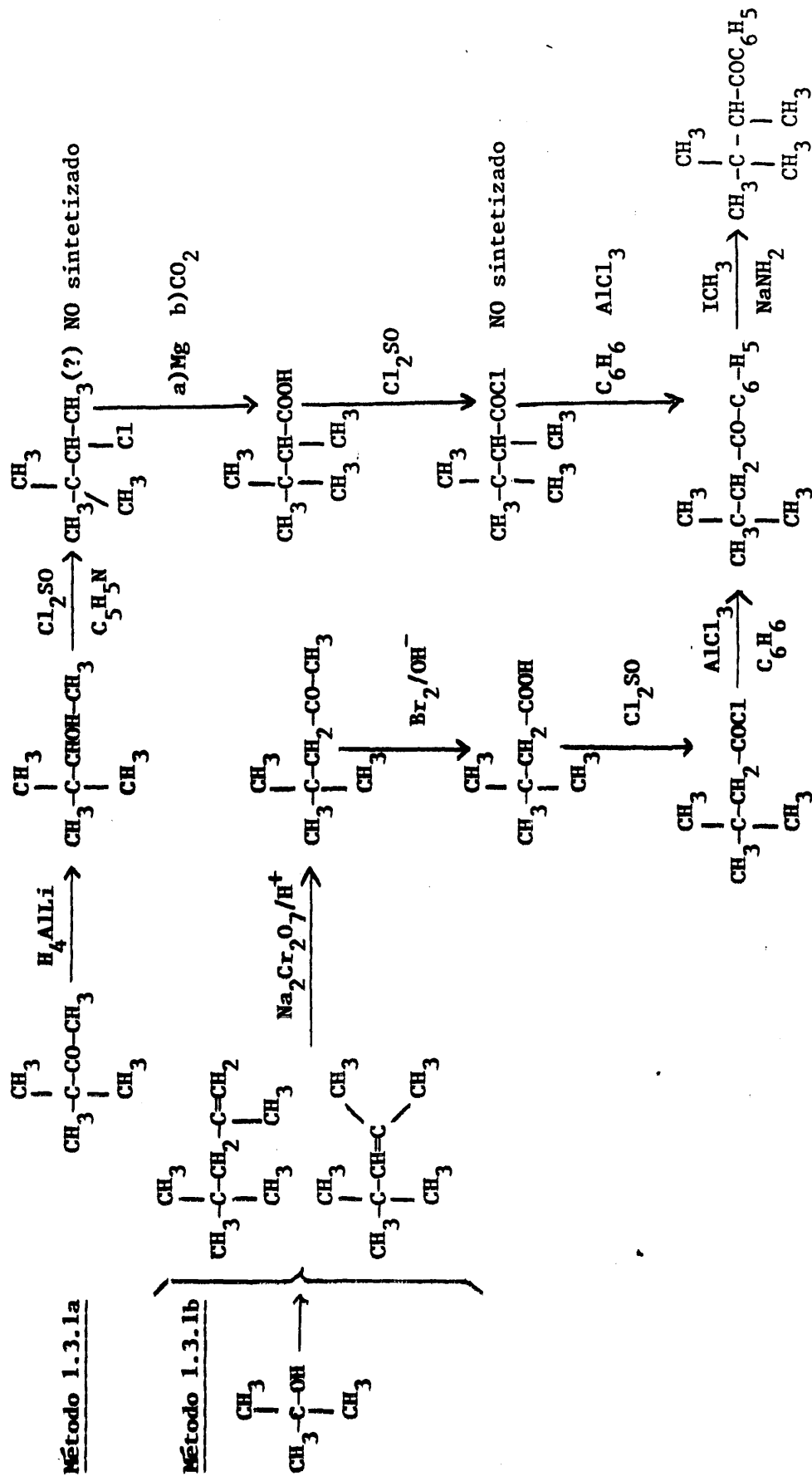
1.3.1 Métodos

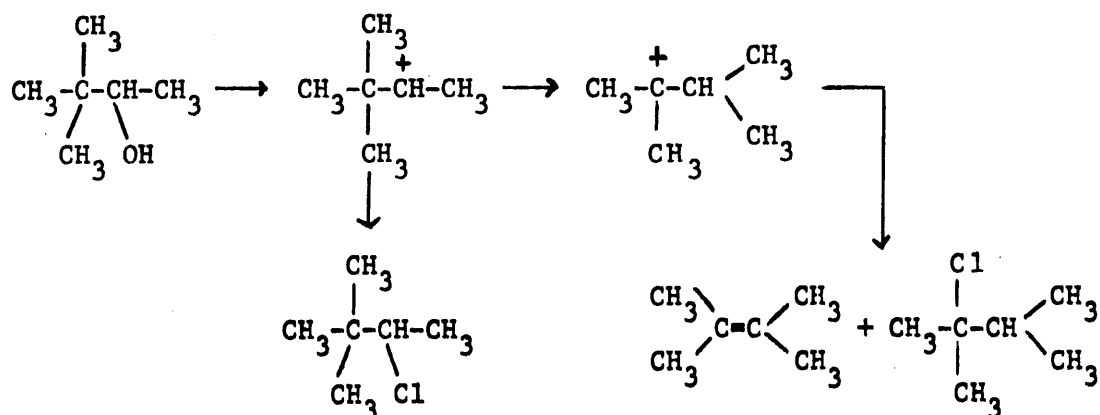
La preparación de α -tercbutilpropiofenona se intentó llevar a cabo por los dos métodos que se esquematizan a continuación: (vease tabla 1)

Método 1.3.1a.- En el método A la dificultad estriba fundamentalmente en la síntesis del producto intermedio 2-cloro-3,3-dimetilbutano. Como se sabe, entre los métodos fundamentales de obtención de derivados halogenados a partir de alcoholes (6) está la reacción de estos con haluros de hidrógeno, haluros de fósforo, oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo, con ventajas e inconvenientes muy específicos en cada caso particular. Para la preparación del 2-cloro-3,3-dimetilbutano interesaba una reacción en la que no se pasase a través del catión carbonio, pues suponíamos que éste se transpondría si no en su totalidad si en proporción tal que obtendríamos fundamentalmente productos de transposición:

(*) Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento al Sr. Laszlo Szapari Hadik por su colaboración en el desarrollo teórico y experimental de los métodos A y B.

T A B L A . 1

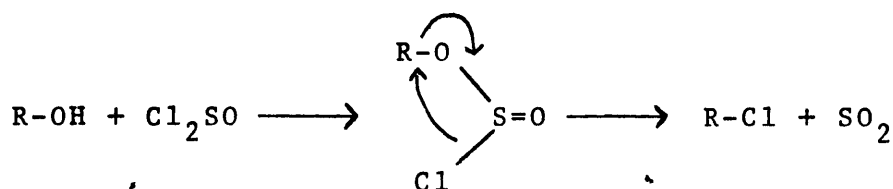




(muy poco probable)

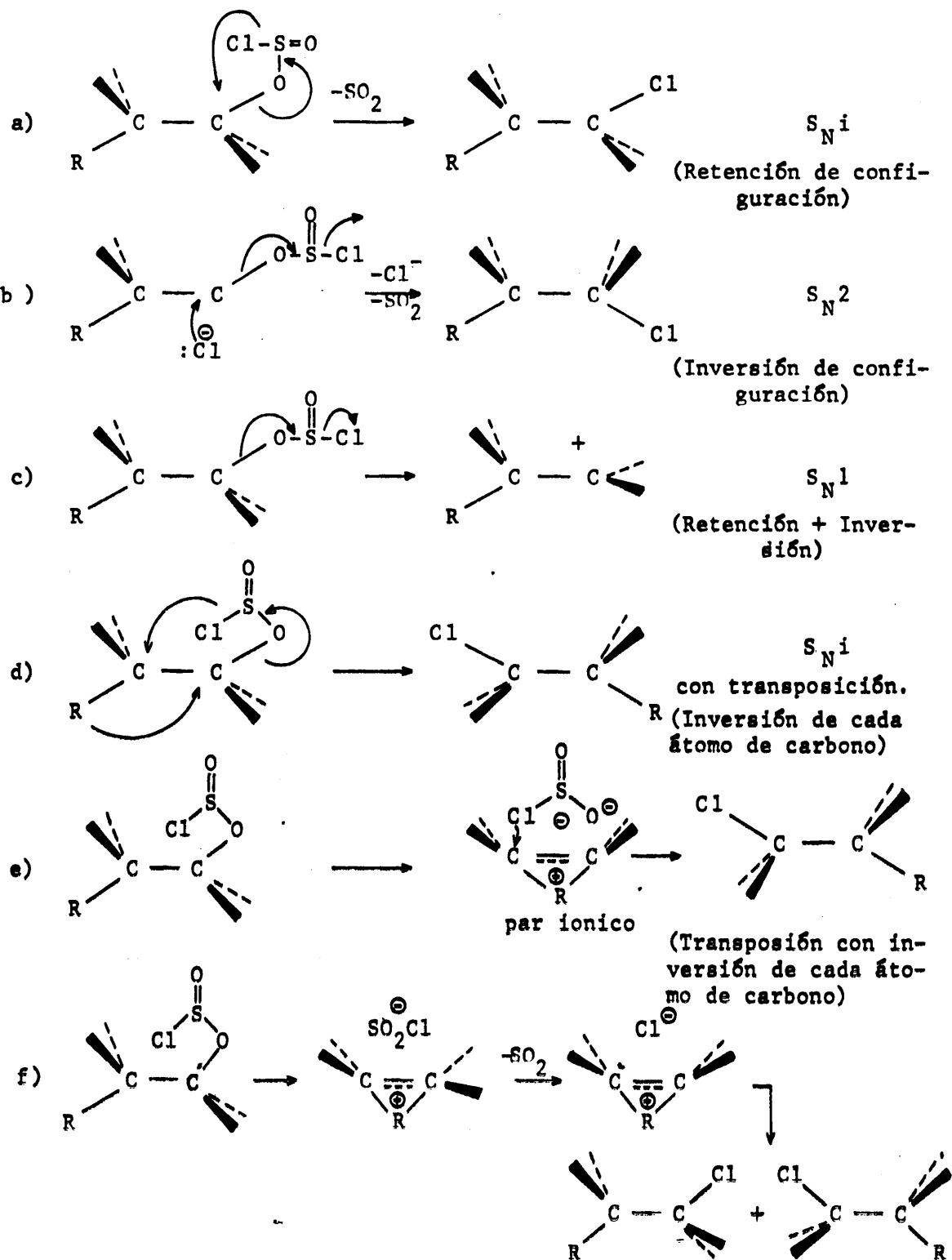
Debido a esto se descartó el método seguido por Whitmore (7) para obtener este mismo compuesto pues él obtuvo por tratamiento del alcohol pinacolínico con cloruro de hidrógeno seco aproximadamente un 90% de producto transpuesto (2-cloro-2,3-dimetilbutano).

El método que apareció más favorable para nuestros propósitos fue ensayar una sustitución nucleófila interna (S_Ni) con cloruro de tionilo como reactivo de cloración. Hughes, Ingold y col. (8) introdujeron el concepto de S_Ni para designar las reacciones de sustitución nucleófila que transcurrían con retención de la configuración estereoquímica y sin intervención de grupos vecinos. Para explicar dicha retención estereoquímica propusieron el siguiente mecanismo:



que implica la formación de un clorosulfito de alcohol intermediario y su descomposición ulterior para dar el derivado halogenado.

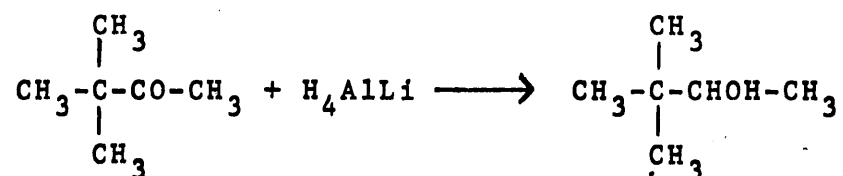
Posteriormente Cram (9) propuso que para la descomposición de estos clorosulfitos eran posibles los siguientes mecanismos:



Se puede favorecer un determinado mecanismo variando de manera adecuada las condiciones de la reacción. En general, las reacciones S_N1 (a y d) se favorecen considerablemente frente a las otras posibilidades cuando la concentración del cloruro de hidrógeno liberado se mantiene en los niveles más bajos posibles (10) como sucede cuando se hace la reacción en presencia de una base orgánica como la piridina.

Gerrard (11) demostró que, en la reacción de cloruro de tionilo con ciertos alcoholes primarios en presencia de piridina y en la relación de un mol de alcohol por mol de piridina, al adicionarse 0,5 moles de cloruro de tionilo todo el alcohol se había transformado en sulfito de alcohol. Al continuar la adición del reactivo hasta completar la cantidad estequiométrica el sulfito pasaba a clorosulfito; por posterior calefacción se obtenía el derivado halogenado. El mismo autor (12) comprobó estos hechos para alcoholes secundarios.

1) Preparación del alcohol pinacolínico por reacción de pinacolona con tetrahidruro de aluminio y litio



M

100

38

102

En un matraz de tres bocas de 1.000 cc de capacidad provisto de agitación mecánica, sistema de adición y refrigerante de reflujo con todas las aberturas al exterior equipadas con tubos de cloruro cálcico, se colocó una suspensión de 8,5 gr (0,22 moles) de tetrahidruro de aluminio y litio en 500 cc de éter anhidro. A continuación se añadieron 75gr (0,75 moles) de pinacolona disuelta en una pequeña cantidad

de éter anhidro gota a gota y manteniendo un reflujo constante del disolvente. Acabada la adición se calentó el matraz en baño de agua durante una hora. A continuación se añadieron gota a gota 15 cc de acetato de etilo. Se hidrolizó el complejo de tetraalcóxido de litio y aluminio adicionando 200 cc de solución concentrada de hidróxido sódico. Se separó la capa etérea y la acuosa se extrajo dos veces con éter. Los extractos etéreos se lavaron con solución de ácido clorhídrico a 5% y luego con agua. El conjunto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó éter. Se obtuvieron 78 gr de alcohol pinacolínico (eb₇₀₆ = 117-120°C). Rendimiento 77%.

La naturaleza del producto se confirmó por espectroscopía de I.R. y su pureza se evaluó por cromatografía gas-líquido.

ii) Ensayo de preparación del 2-cloro-3,3-dimetilbutano por reacción de alcohol pinacolínico con cloruro de tionilo en piridina anhidra

En un matraz de 100 cc de capacidad provisto de agitador magnético se introdujeron 4 gr (0,039 moles) de alcohol pinacolínico y 6,16 gr (0,078 moles) de piridina anhidra. Se adaptó al matraz un refrigerante de reflujo, un termómetro para medida de bajas temperaturas y un embudo de adición. El matraz se rodeó con mezcla de hielo y sal y a continuación se añadieron 4,74 gr (0,039 moles) de cloruro de tionilo gota a gota y con agitación constante manteniendo la temperatura de la masa de reacción entre +5 y -5°C.

Acabada la adición se agitó media hora más a la misma temperatura y pasado este tiempo se añadieron 30 cc de ácido sulfúrico al 10% frío. Se añadió una porción de éter y se separaron dos capas. La acuosa se extrajo con éter y los extractos etéreos reunidos se lavaron con solución de bicarbonato sódico y secaron con sulfato magnésico. A con-

tinuación se eliminó éter obteniéndose 4 gr de producto bruto de reacción.

Análisis de productos de reacción.- El producto bruto de reacción se analizó en primer lugar por C.G.L. observándose una desaparición casi total del pico correspondiente al alcohol de partida (referencia interna = pinacolona). Sin embargo no se apreciaba la aparición de nuevos picos, lo que indicaba que la reacción había tenido lugar, si bien no se había formado nada lo bastante volátil para ser detectado en C.G.L.

El análisis efectuado por espectrometría de infrarrojo asignó las nuevas bandas que aparecían en el intervalo $720-760\text{ cm}^{-1}$ a vibraciones fuera del plano del enlace C-Cl. Se mantenía el duplete simétrico a 1.370 cm^{-1} correspondiente al grupo terciobutilo, lo que indicaba ausencia de transposición.

El análisis por R.M.N. presentaba las siguientes características:

| <u>δ (ppm)</u> | <u>MULTIPLICIDAD</u> | <u>ASIGNACION</u> |
|----------------------------------|--|-------------------|
| 0,88 | Singlete | a δ a' |
| 0,92 | Singlete | a δ a' |
| \approx 2,30 | Duplete | c δ c' |
| \approx 2,60 | Duplete | c δ c' |
| 4,4 | Multiplete complejo (picos solapados) | b y b' |

Estos datos los interpretamos en el sentido de que la masa de reacción estaba formado por una mezcla del derivado halogenado deseado (2-cloro-3,3-dimetilbutano) y el clorosulfito de alcohol precursor inmediato de dicho derivado halogenado. Es decir:

iii) Ensayo de preparación del 2-cloro-3,3-dimetilbutano por reacción de cloruro de tionilo y alcohol pinacolínico sin piridina

Winstein (13) ha obtenido el 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{C}_6\text{H}_5$ a partir de feniltercbutilcarbinol haciendo reaccionar este último con cloruro de tionilo directamente sin piridina, obteniendo un 88% de derivado halogenado sin trasponer.

Nosotros hemos realizado la reacción en idénticas condiciones con alcohol pinacolínico. A priori era previsible que obtuviéramos más producto de transposición pues el cation carbonio procedente del feniltercbutilcarbinol es más estable que el procedente del alcohol pinacolínico. Sin embargo el excelente rendimiento publicado por Winstein no llevó a ensayar la reacción.

En un matraz de 100 cc provisto de agitador magnético se introdujeron 11,7 gr (0,10 moles) de cloruro de tionilo. Se adaptó al matraz un refrigerante de reflujo provisto de tubo de cloruro cálcico, un embudo de adición y un termómetro para medir bajas temperaturas. El matraz se rodeó con mezcla frigorífica de hielo y sal y se añadieron 4 gr (0,039 moles) de alcohol pinacolínico gota a gota y con agitación continua, manteniendo la temperatura de la masa de reacción entre 0 y -5°C . Después de dos horas de agitación a 0°C y una hora más a la temperatura ambiente se destiló el exceso de cloruro de tionilo y se añadió al producto una porción de éter. Se lavó con solución de bicarbonato sódico hasta neutralidad y secó sobre sulfato sódico anhídrido, obteniéndose 2,75 gr de producto bruto de reacción.

El estudio de los espectros de infrarrojo y R.M.N. de dicho producto bruto de reacción presenta ciertas dificultades, si bien se pudieron obtener de ellos algunas conclusiones definitivas.

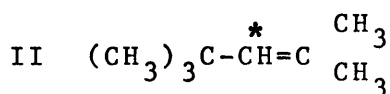
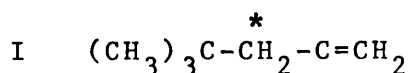
ii) Valoración de la mezcla de 2,4,4-trimetilpentenos-1 y -2

La mezcla de 2,4,4-trimetilpentenos-1 y -2 ha sido objeto de análisis en trabajos en los que se discuten los efectos estéricos en reacciones de eliminación (15). Las dificultades de separación de estas olefinas obligaron a una valoración de la mezcla por medio de medidas de índice de refracción y espectrofotometría de I.R.

Nosotros hemos valorado estas mezclas por C.G.L. y espectrofotometría de R.M.N. llegando a resultados similares a los obtenidos por Whitmore y col. (16) sometiendo la mezcla obtenida por el mismo camino de reacción a un proceso de ozonolisis y valorando luego la cantidad de compuestos carbonílicos obtenida.

Valoración por R.M.N.- La valoración por R.M.N. se ha llevado a cabo eligiendo como bandas diferenciadoras entre ambos compuestos las debidas a los protones marcados que aparecen a $\tau = 8,05$ (CH_2) y $\tau = 4,85$ ($\text{CH}=\text{C}$) respectivamente. El espectro se integró varias veces y los resultados se ofrecen en la tabla:

T A B L A



| | ozonolisis | R.M.N | C.G.L |
|-----|------------|-------|-------|
| I% | 80 | 76,56 | 76,12 |
| II% | 20 | 23,44 | 23,88 |

Valoración por C.G.L.- La separación cromatográfica mas nítida se ha conseguido en una columna de escualeno-U sobre Chromosorb G 60/80 a temperatura de 50°C utilizando nitrógeno como gas portador a flujo de 40 ml por minuto. El tanto por ciento de cada componente viene dado por las expresiones:

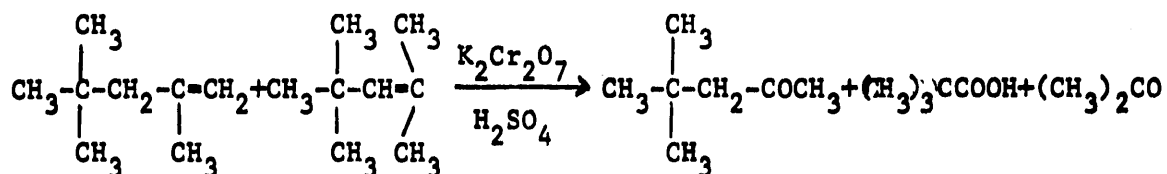
$$\% \text{ I} = \frac{A_1}{A_1 + A_2}$$

$$\% \text{ II} = \frac{A_2}{A_1 + A_2}$$

Los valores de las áreas se han obtenido por triangulación y se han corregido según el factor propuesto por Littlewood (17)

$$\text{Area total} = (2)^{1/2} \frac{\text{Area obtenida}}{4} = 1,032 \text{ Area obtenida}$$

iii) Síntesis de neopentilmetilcetona (14)



M

112

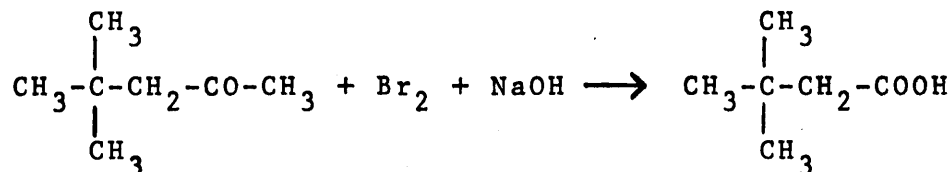
114

En un matraz de tres bocas de 6 l de capacidad se colocaron 285 gr (2,45 moles) de "diisobutileno" y 882 gr (2,24 moles) de dicromato sódico disueltos en 882 ml de agua. Se añadieron 550 ml de ácido sulfúrico concentrado durante un tiempo de 50 horas manteniendo vigorosa agitación. Durante ciertos momentos de la reacción se refrigeró externamente con agua.

Pasadas las 50 horas la masa de reacción se arrastró en corriente de vapor. Se separó la capa orgánica amarilla y la capa acuosa se extrajo una vez con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con solución saturada de carbonato sódico, luego con agua y secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Se eliminó éter y se obtuvieron 120 gr de producto bru

to de reacción que se destilaron dando 98 gr de metilneopentil-cetona (rendimiento 85%, p.eb₃₅=37°C) cuya naturaleza se comprobó por espectrofotometría de I.R. y R.M.N. y cuya pureza se evaluó por C.G.L.

iv) Preparación del ácido terbutilacético (14)



M

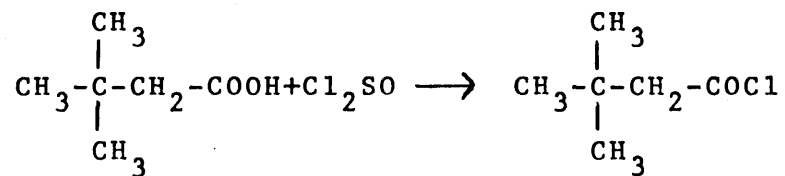
114

116

En un matraz de tres bocas de 6 l de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocó una disolución de 350 gr de hidróxido sódico en 1,450 cc de agua. El matraz se enfrió externamente con una mezcla de hielo y sal y en su interior se colocaron 700 gr de hielo picado. Cuando la temperatura interior estaba por debajo de 5°C se comenzó la adición de bromo con agitación violenta. Se añadieron entonces 262 ml de Br₂ en un tiempo tal que la masa de reacción mantuvo una temperatura entre 0 y 5°C. Un vez formado todo el BrONa se quitó la refrigeración externa y cuando se alcanzó la temperatura ambiente se añadieron 95 gr de neopentilmetilcetona al tiempo que el hipobromito sódico se decoloró por completo apareciendo un precipitado de bromoformo. Se arrastraron en corriente de vapor el bromoformo y el posible tetrabromuro de carbono formado. El resto se filtró y aciduló con sulfúrico concentrado. Se separó la capa orgánica, la acuosa se extrajo dos veces con éter y los extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico, obteniéndose 88,2 gr del producto bruto de reacción. El producto bruto se destiló proporcionando 67,6 gr de ácido terbutilacético cuya pureza se comprobó por C.G.L. y cuya identidad se confirmó por es-

pectrofotometría de I.R. y R.M.N. P.eb₂₅=95-100°C, rendimiento = 69%.

v) Preparación del cloruro de terbutilacetilo



M

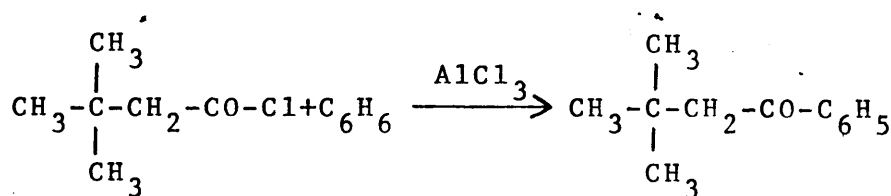
116

134,5

En un matraz de dos bocas de 500 cc de capacidad provisto de sistema de adición, agitador magnético y refrigerante de reflujo con todas la aberturas al exterior protegidas de la humedad se colocaron 80 gr (0,67 moles) de cloruro de tionilo previamente purificado por destilación sobre quinoleina y aceite de linaza. A continuación se añadieron gota a gota y con agitación 67 gr (0,57 moles) de ácido terbutilacético. Acabada la adición el sistema se calentó en baño de vapor durante dos horas.

Se destiló y el cloruro de tionilo se recojió primero pasando a continuación el cloruro de ácido (eb₇₂₀=122-126°C) obteniendose 74,1 gr de producto (rendimiento 95%) cuya identidad y pureza se confirmó por espectrometría de infrarojo y R.M.N.

vi) Preparación de neopentilfenilcetona



M

134,5

176

En un matraz de tres bocas de 1.000 cc de capacidad provisto de agitación mecánica, refrigerante de reflujo y embudo de adición con todas las aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocaron 107 gr (0,8 moles de tricloruro de aluminio anhidro y 172 gr (2,2 moles) de benceno purificado y anhidro. Se añadieron gota a gota durante 2 horas, 74 gr (0,55 moles) del cloruro terbutilacetilo agitando vigorosamente.

Terminada la adición se prosiguió la agitación hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Entonces se calentó durante 10 minutos a 60°C y se agitó 3 horas después.

Pasado este tiempo se vertió el contenido del matraz en una mezcla de HCl 2N y hielo picado. Se separó la capa orgánica, la acuosa se extrajo dos veces con benceno y los extractos bencénicos reunidos se lavaron con solución de carbonato sódico al 20%. Se secó el conjunto con sulfato magnésico anhidro y tras eliminar benceno se obtuvieron 99,2 gr de producto bruto de reacción. Se destiló a presión reducida recogiendo 80 gr de acetona cuya identidad se confirmó por espectrofotometría de I.R. y R.M.N. y cuya pureza se evaluó por C.G.L. ($t_{b10} = 117-118^{\circ}\text{C}$, rendimiento 85%).

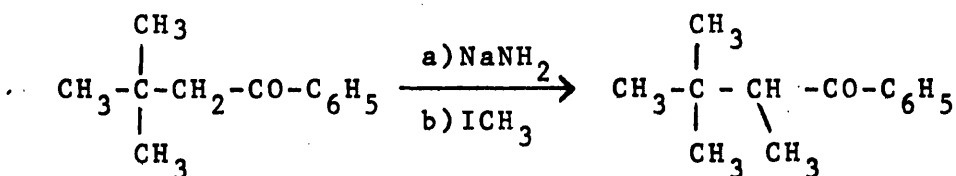
Datos espectroscópicos

I.R.: Banda carbonílica centrada a 1.675 cm^{-1} y 1.685 cm^{-1}
Bandas características del grupo terbutilo a 1.675 cm^{-1} y 1.685 cm^{-1} .

R.M.N.: $\tau = 9$ ppm debido a la resonancia de los protones metílicos del grupo terbutilo (singlete).

$\tau = 7,2$ ppm debido a la resonancia de los protones metilénicos (singlete).

$\tau = 2,1$ y $2,6$ ppm debido a resonancia de los protones aromáticos (multiplete).

vii) Preparación de α -tercbutilpropiofenona

M

176

190

En un matraz de tres bocas de 1 l de capacidad provisto de embudo de adición, refrigerante de reflujo y agitador mecánico, se colocaron 80 gr de neopentilfenilcetona disueltos en 250 ml de benceno purificado y anhidro. Se calentó el sistema a reflujo durante 20 horas, observándose gran desprendimiento de amoniaco y fuerte coloración de la masa de reacción. Pasado este tiempo se adicionaron 66,5 gr de yoduro de metilo manteniéndose a reflujo otras 20 horas después de la adición.

Acabado este periodo la masa de reacción se vertió sobre ácido sulfúrico al 20% y hielo picado. Se separó la capa orgánica, la acuosa se extrajo dos veces con benceno y los extractos bencénicos reunidos se lavaron con agua, solución saturada del sulfito sódico, solución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. El producto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el benceno obteniéndose 86,9 gr del producto bruto de reacción. La destilación del producto bruto proporcionó 63,3 gr de α -terbutilpropiofenona pura a $eb_{28}=140-143^\circ\text{C}$. Rendimiento 73,6%. Tanto por ciento de producto sin metilar 10%.

Datos espectroscopicos

I.R. : Banda carbonílica centrada a 1.675 cm^{-1} con hombro a 1.685 cm^{-1} y 1.720 cm^{-1} . Bandas típicas del grupo tercbutilo a 1.675 cm^{-1} .

R.M.N.: $\tau = 9$ ppm debido a la resonancia de los protones metílicos del grupo tercbutilo (Singlete)

$\tau = 8,7$ ppm debido a la resonancia del grupo metilo (duplete)

$\tau = 6,6$ ppm debido a la resonancia del grupo CH (Cuadruplete)

$\tau = 2,6$ Multipletes debidos a la resonancia de los protones aromáticos.
 $\tau = 2,1$

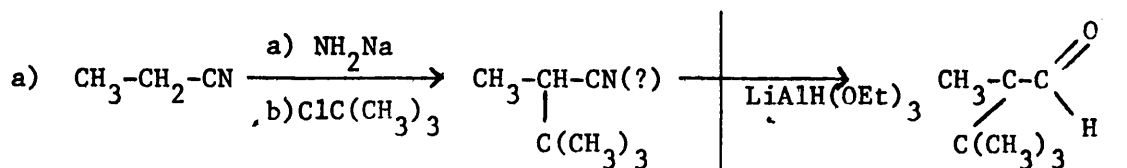
1.4 Ensayos de preparación del 2,3,3-trimetilbutanal

1.4a Métodos posibles. Métodos empleados

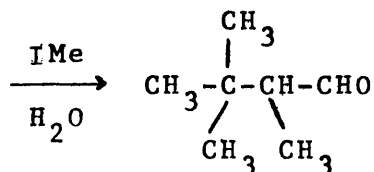
Son muchos los métodos empleados para sintetizar aldehidos que se encuentran profusamente descritos en la bibliografía (vease pág 166). En el caso concreto de la preparación del 2,3,3-trimetilbutanal se han considerado cuatro posibilidades:

- Síntesis a partir del 2,3,3-trimetilbutironitrilo
- Reacción de condensación de Darzens
- Reacción "enamina"
- Reducción del ester fenólico del ácido 2,3,3-trimetilbutírico.

El esquema se da a continuación (*)



(*) Indicamos entre paréntesis el ensayo que se pensó realizar pero no se llevó a cabo al no haber sintetizado el producto de partida (marcado con una interrogación).



1.4b Alquilacion de nitrilos

Resumen introductorio (18 y 19)

En las reacciones de alquilación de nitrilos y en general, en cualquier tipo de reacción de alquilación son varios los factores que deben tenerse en cuenta. En primer lugar tiene importancia la naturaleza del enlace entre el átomo de carbono y el hidrógeno metilénico en el compuesto a alquilar, la cual es debida a una combinación del efecto aceptor de electrones del grupo no saturado unido al carbono y a la estabilización por resonancia del anión formado por separación de protón. En función de estas características se deberá elegir la fortaleza de la base que deberá separar el protón y también la naturaleza del disolvente a emplear. Por otra parte y atendiendo a la rapidez de la reacción es necesario tener en el medio una concentración relativamente alta de carbanión la cual dependerá a fin de cuentas de la acidez del protón unido al átomo de carbono que se pretende alquilar. Dentro de este orden de ideas son protones relativamente ácidos los que se encuentran contiguos a grupos NO_2 o dos o más grupos CO , CN , COOR . Estos compuestos pueden convertirse fácilmente en sus aniones mediante una solución alcohólica anhidra de un alcóxido metálico como etóxido sódico y terbutóxido potásico.

Recientes estudios han demostrado que se pueden realizar alquilaciones muy rápidas de carbaniones empleando dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,2-dimetoxietano ó diexanetil fosforamida como disolventes mejor que los disolventes

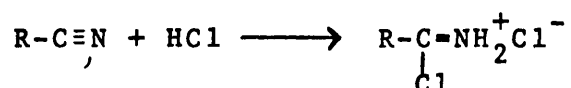
próticos usuales. Ello parece deberse a que al formarse el anión en un disolvente que no lo solvate fuertemente, no se disminuye su reactividad ni su nucleofilia.

La alquilación de carbaniones puede efectuarse fácilmente con haluros de alquilo u otros agentes alquilantes como p-toluensulfonatos, metanosulfonatos o etóxidos.

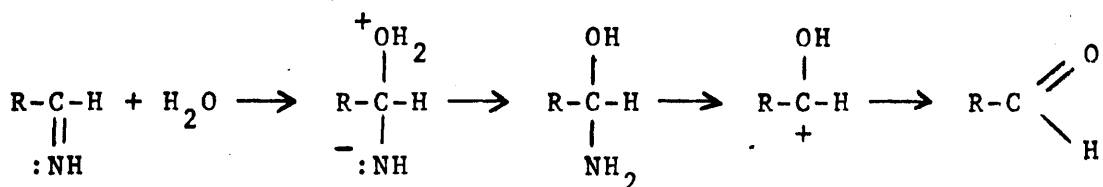
Transformación de nitrilos en aldehidos

Existen dos métodos fundamentales para efectuar la reducción de nitrilos a aldehidos (20).

Uno de ellos, conocido como reducción de Stephen hace reaccionar el nitrilo con ácido clorhídrico según:



Este complejo intermedio se reduce con SnCl_2 a $\text{RCH}=\text{NH}$ que se precipita como complejo de adición con SnCl_4 y se hidroliza posteriormente al correspondiente aldehido, proceso que involucra una adición inicial de agua seguida de eliminación de nitrógeno



La reducción de Stephen proporciona los mejores resultados cuando R es aromático pero también puede llevarse a cabo cuando R es un grupo alifático de 6 átomos de carbono como mínimo.

El segundo sistema de síntesis emplea un hidruro metálico como agente reductor, con adición de un mol de hidrógeno e hidrólisis "in situ" de la imina resultante. El método

se ha desarrollado con LiAlH_4 (21), $\text{LiAlH}(\text{EtO})_3$ (22), $\text{AlH}(\text{CH}_2\text{CHMe})_2$ (23) y también NaAlH_4 .

La reducción de nitrilos se ha efectuado también por tratamiento con hipofosfito sódico y níquel raney en ácido acético acuoso y piridina y también en ácido fórmico (24, 25 y 26).

Experimental

En un matraz de tres bocas de 2 l de capacidad con todas las aberturas protegidas de la humedad y provisto de agitación mecánica, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se colocaron 20 gr (0,52 moles) de amiduro sódico suspendidos en 150 cc de benceno anhidro. A continuación se añadieron con agitación vigorosa, 27 gr (0,5 M) de propionitrilo disueltos en 50 cc de benceno anhidro. El sistema se mantuvo agitando durante 21 horas a temperatura ambiente y luego se calentó otras 5 horas en baño de agua a temperaturas comprendidas entre 50-60°C.

Pasado este tiempo se rodeó el matraz con un baño de hielo y se añadieron 46,1 g (0,5 moles) de cloruro de terciobutilo en un tiempo de una hora. Se mantuvo agitando 60 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se vertió la masa de reacción sobre hielo picado. Se decantó la capa bencénica, se lavó repetidas veces con agua y se eliminó benceno tras secar sobre sulfato magnésico anhidro. Se obtuvo un líquido espeso y amarillo que se destiló ($\text{eb}_{30} = 96-98$) y se analizó por espectrofotometría de I.R. y R.M.N.

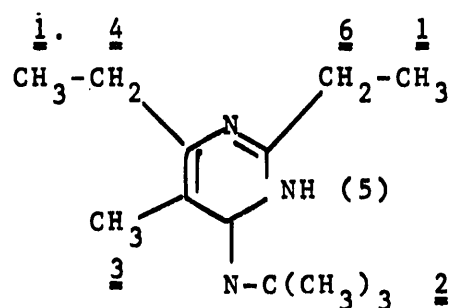
El resumen del espectro R.M.N. se da a continuación:

| <u>SEÑAL</u> | <u>DESPLAZAMIENTO QUIMICO</u> | <u>MÚLTIPLICIDAD</u> | <u>J</u> |
|--------------|-------------------------------|----------------------|----------|
| 1 | 9,1 | triplete | 6 |
| * 2 | 8,8 | singlete | - |
| 3 | 8,8 | singlete | - |

| | | | |
|---|-----|---------------------|---|
| 4 | 8,3 | multiplete complejo | - |
| 5 | 7,4 | singlete | - |
| 6 | 7,2 | cuadruplete | 6 |

* "Asignado por número de protones".

A la vista del espectro R.M.N. se pensó en la siguiente estructura para el producto formado (los números indican la asignación de la señal en el espectro R.M.N.).

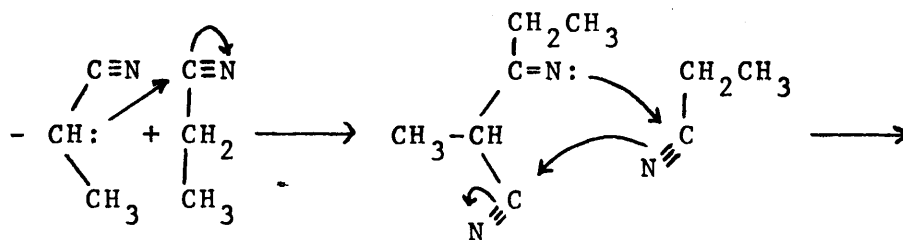


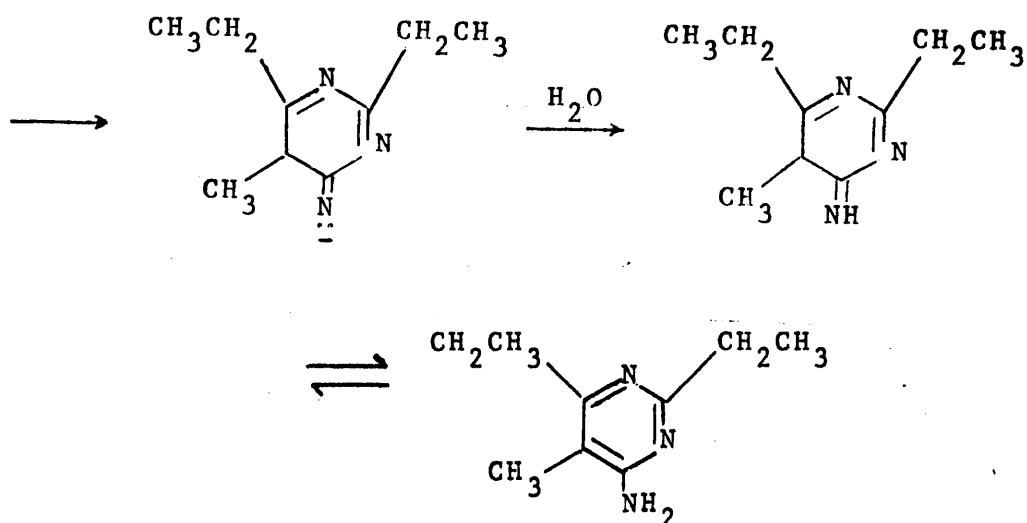
Dicha estructura parece confirmarse a la vista de los espectros I.R. del producto en el cual aparecen las bandas características de NH (3.350 cm^{-1}), C=C (3.010 cm^{-1}), C=N (1.650 cm^{-1}) y C(CH₃)₃ ($1.385\text{--}1380\text{ cm}^{-1}$ y $1.370\text{--}1.365\text{ cm}^{-1}$)

Un mecanismo que da cuenta de la formación de este producto implica en primer lugar la formación del carbanión del propionitrilo por ataque de una molécula de amiduro sódico:



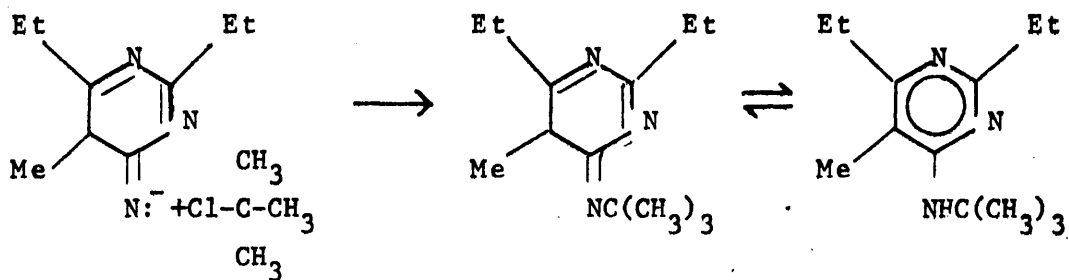
Este carbanión atacaría luego a una nueva molécula de propionitrilo, según:





La confirmación de la existencia de este intermedio pensamos realizarla tratando el propionitrilo con amiduro sódico en las mismas condiciones antes reseñadas e hidrolizando directamente.

Finalmente el compuesto anterior sería el que reaccionara con una molécula de cloruro de terciobutilo de acuerdo con

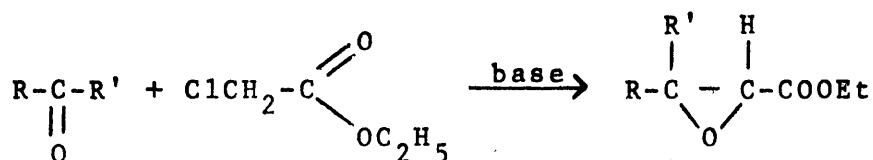


Quisieramos llamar ahora la atención sobre esa reacción no esperada que puede proporcionar un cómodo método de síntesis de aminopirimidinas. No obstante su aplicabilidad y el estudio detallado del mecanismo del proceso estan pendientes de comprobación posterior.

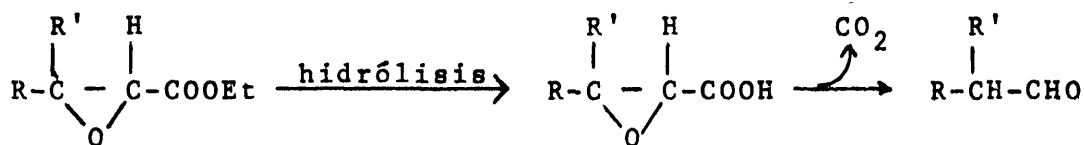
1.4c Reacción de condensación de Darzens (27 y 28)

Resumen introductorio

La primera parte del proceso consiste en la condensación de un α -haloéster en presencia de una base para dar α -epoxiéster llamado ester glicídico. En este caso se partió de pinacolona y monocloroacetato de etilo en presencia de amiduro sódico repitiéndose el ensayo en presencia de etóxido sódico.



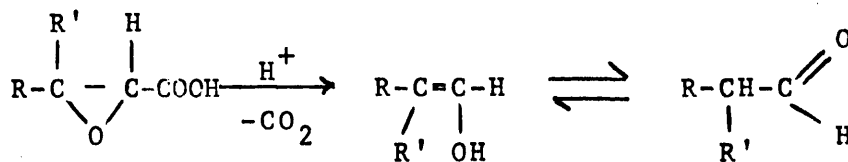
Este ester glicídico se somete a continuación a hidrólisis y descarboxilación para dar el aldehído:



El mecanismo (29) fue esclarecido por Ballester y col. empleando sustratos ópticamente activos. La reacción ha de tener lugar en condiciones rigurosamente anhidras y preferiblemente en atmósfera inerte. Frecuentemente no se emplea disolvente en cuyo caso se debe tener sumo cuidado en el control de la temperatura de reacción con objeto de evitar la condensación de los compuestos carbonílicos de forma no deseada. El α -haloéster debe emplearse en pequeño exceso.

Los agentes básicos más empleados son etóxido sódico, sodio en polvo y amiduro sódico y el disolvente suele ser éter dietílico, benceno o mezcla de benceno y éter de petróleo.

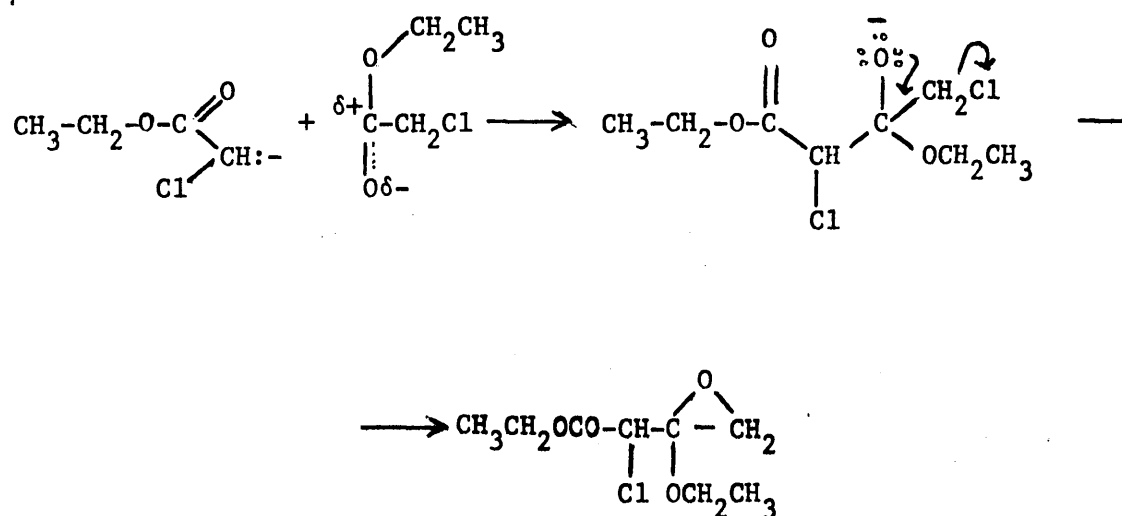
Por lo que respecta a la etapa final (hidrólisis y des-carboxilación) suele hacerse en un solo paso y en medio ácido diluido con formación en primer lugar del ácido del ester y luego de la forma enólica del aldehído que se tautomeriza al propio aldehído.



Experimental

En un matraz de fondo redondo de 500 cc de capacidad provisto de refrigerante de reflujo, sistema de adición y agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y termómetro con todas las aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocaron 21,6 gr de etóxido sódico (*). A continuación se añadieron con agitación 40 gr (0,33 moles) de monocloroacetato de etilo disueltos en 25 ml de etanol. La temperatura ascendió espontáneamente hasta 40°C. Se mantuvo agitando durante 11 horas y pasado este tiempo se rodeó el matraz con un baño de hielo añadiéndose 30 gr (0,30 moles) de pinacolona disuelta en 30 cc de etanol. Nada mas concluir la adición se quitó el baño de hielo y se agitó durante 170 horas; pasado este tiempo se vertió la masa de reacción sobre hielo picado, se decantó la fase bencénica y la acuosa se extrajo tres veces con éter. Los extractos bencénicos reunidos se lavaron tres veces con agua (la última porción con algo de ácido acético) y se secó con sulfato magnésico. Se filtró y evaporó disolvente recuperándose la pinacolona inalterada y quedando un residuo que se destiló. Se obtuvieron dos fracciones; la primera (ebullición₄₉ = 48-72°C) se analizó por I.R. y C.G.L.

(*) Preparado "in situ" añadiendo a 7,49 gr de sodio bien limpio 22,16 gr de etanol anhidro y diluyendo hasta 200 cc.

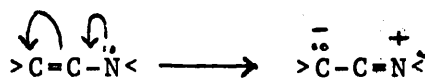


1.4d La reacción enamina

Resumen introductorio

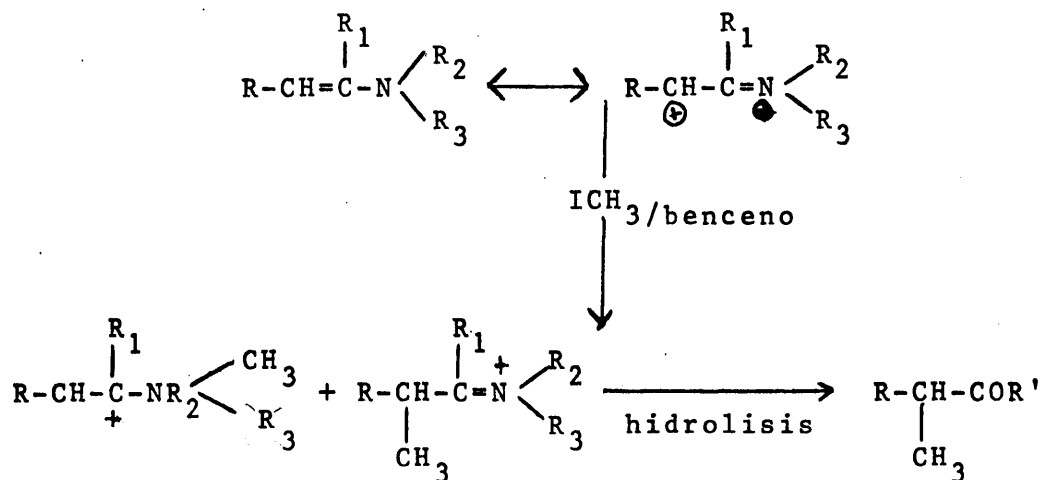
La reacción enamina originalmente interpretada por Robinson en 1916 y recientemente introducida por Stork y col. en 1963 (30), Souzmukskoviác (31) y Cook (32) proporciona un interesante método para la alquilación selectiva de aldehidos y cetonas. Las enaminas se pueden preparar con mucha facilidad por reacción de un aldehído o cetona con una amina secundaria en presencia de un agente deshidratante.

El éxito de las enaminas en síntesis radica en el hecho de que la carga negativa del átomo de carbono en β puede actuar como un centro nucleófilo frente a haluros de alquilo y olefinas electrófilas:



La reacción con haluros de alquilo conduce irreversiblemente a los productos C-alquilados y N-alquilados. Subsiguientemente la hidrólisis de la sal de imina C-alquilada su ministra la cetona alquilada mientras que el producto N-al,

quilado es generalmente soluble en agua y no se afecta por la hidrólisis.



Este procedimiento posee un cierto número de ventajas sobre la alquilación directa, catalizada por bases de aldehidos y cetonas. Aparte de eliminar la posibilidad de autocondensación de compuestos carbonílicos, elimina la di o poli-alquilación.

La alquilación de enaminas por haluros de alquilo produce generalmente rendimientos bajos debido fundamentalmente al predominio de la N-alquilación sobre la C-alquilación. Afortunadamente, una modificación del método original da cuenta de un procedimiento que permite obtener altos rendimientos en aldehidos y cetonas alquilados empleando haluros de alquilo simples (33). Las iminas obtenidas a partir de aminas alifáticas primarias y aldehidos y cetonas enolizables sufren en este proceso una enolización prácticamente completa mediante el tratamiento con un equivalente de BrMgEt en THF a ebullición. La sal de magnesio formada reacciona fácilmente con haluros de alquilo para proporcionar tras la hidrólisis altos rendimientos de productos carbonílicos monoalquilados (vease esquema general pág. 186)

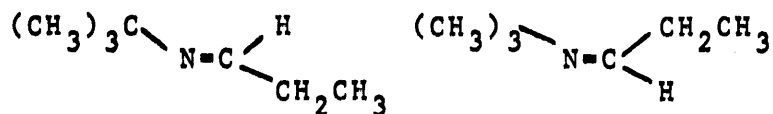
Experimental

Reacción de la tercbutilamina con propionaldehído. - En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocaron 29 gr (0,52 moles) de aldéhído propiónico y se adicionaron a continuación 86,5 gr (0,5 moles) de tercbutilamina. Inmediatamente tuvo lugar una reacción fuertemente exotérmica. La masa de reacción se abandonó durante 15 minutos, se diluyó con éter, decantó y secó con sulfato magnésico anhidro. Tras filtrar el desecante y eliminar disolvente, se obtuvo un producto amarillo que se analizó por espectrofotometría de I.R. El espectro presentaba una banda ancha centrada aproximadamente a 3.550 cm^{-1} que se asignó a la vibración de tensión del enlace NH.

En la zona del espectro más interesante para nosotros ($1.600-1.700\text{ cm}^{-1}$) aparecen tres bandas. La primera, centrada a 1.688 cm^{-1} , otra a 1.640 cm^{-1} y una tercera a 1.625 cm^{-1} . La asignación de la primera de las bandas parece que no presenta dudas tratándose de la vibración de tensión del enlace C=N. La asignación de la segunda de las bandas presenta más problemas. Podría deberse a una vibración atribuible al enlace NH (flexión) con lo que la tercera de las bandas sería de flexión C=C. De esta interpretación podría deducirse que el producto obtenido es una mezcla imina y enamina o sea:



Para cada uno de estos productos, tenemos dos posibles isómeros; sin-anti en el caso de la imina:



I

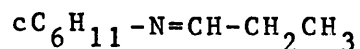
II

Anti

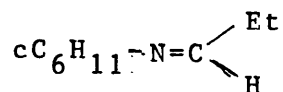
Sin

dose con rápida agitación magnética 49,5 gr de ciclohexilamina. El análisis del producto bruto de reacción mostraba una banda ancha, centrada a 3.300 cm^{-1} que se asignó a la vibración de tensión del grupo -NH. A continuación, y en la zona más importante para nuestro estudio ($1.600-1.700\text{ cm}^{-1}$) aparecen tres bandas: una a 1.600 cm^{-1} , otra muy débil a 1.635 cm^{-1} y una tercera débil a 1.620 cm^{-1} . Siguiendo la asignación realizada en el caso del producto obtenido por reacción de la tercbutilamina con el propanaldehído, la banda a 1.660 cm^{-1} debe asimilarse a la vibración de tensión del enlace C=N, la de 1.635 cm^{-1} a la vibración de flexión N-H y la de 1.620 cm^{-1} a C=C.

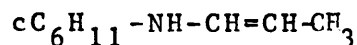
Como en el caso anterior debe existir una mezcla de imina-enamina (I y II), y también para cada uno de estos productos, tendremos dos posibles isómeros: anti (III) y sin (IV) para la imina.



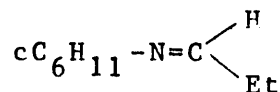
I



III



II



IV

La presencia de un solo pico muy nítido a 1.660 cm^{-1} debe asimilarse a la existencia de casi exclusivamente forma anti. Respecto a los isómeros cis y trans de la forma enamínica, por criterio semejante, tampoco aparecen indicios de cis.

No proseguimos el ensayo debido a que la mayor parte del producto obtenido, al destilar el producto bruto de reacción se polimerizó y carbonató. Cuando la reacción se hizo

con el producto no destilado, se obtuvo un polímero negro que no identificamos.

1.4e Reacciones de reducción

Resumen introductorio

Una de las aplicaciones más importantes de los alcoxi aluminatos de litio estriba en su papel de agentes reductores de derivados de ácidos carboxílicos a aldehidos. Así, los cloruros de ácido se reducen rápidamente a alcoholes por acción del LiAlH_4 , o NaBH_4 . Sin embargo, estos mismos reactivos, con un equivalente de tritercbutóxido de aluminio y litio conducen a buenos rendimientos en aldehidos (35).

Aunque los esteres en general se reducen a aldehidos con mucha lentitud, los esteres fenólicos se convierten fácilmente en aldehidos mediante el empleo de $\text{LiAlH}(\text{O-tBu})_3$ (36).

En nuestro caso hemos ensayado la reducción del ester fenólico del ácido 3,3-dimetilbutírico empleando tritercbutóxido de aluminio y litio como agente reductor.

Experimental

Preparación del éter fenólico del ácido 3,3-dimetilbutírico (40).- En un matraz de 50 cc de capacidad equipado con refrigerante de reflujo y embudo de adición, se colocaron 12,24 gr (0,13 moles) de fenol purificado, y se añadieron lentamente 18,35 gr (0,13 moles) de cloruro de ácido 3,3-dimetilbutírico. La masa de reacción se calentó a baño de vapor durante una hora, y finalmente se destiló proporcionando 27,5 gr de ester fenólico ($\text{eb}_{19} = 100-104^\circ\text{C}$) cuya naturaleza se comprobó por espectrofotometría de I.R.

Preparación de tritercbutóxido de aluminio y litio

(41).-El tritercbutóxido de aluminio y litio se preparó disolviendo parcialmente 0,104 moles de $H_4 AlLi$ en 80 ml de THF y añadiendo luego 0,312 moles de alcohol tercbutílico purificado.

Reducción del ester fenólico del ácido 3,3-dimetilbutírico (36).- A la solución de tritercbutóxido de aluminio y litio antes preparada y sometida al paso de una corriente de nitrógeno viva, se añadieron 20 gr de ester fenólico a temperaturas comprendidas entre -1 y $-3^{\circ}C$ y durante un tiempo de 58 minutos. El sistema se dejó agitar entonces durante ocho horas a la temperatura de $0^{\circ}C$.

Pasado este tiempo la masa de reacción se colocó en un embudo de separación y se añadieron 100 ml de n-pentano. En ese momento apareció un precipitado blanco que se disolvió por adición de 100 ml de H_2SO_4 5N frío. La capa de n-pentano se separó y la acuosa se extrajo con 50 ml de n-pentano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, $NaHCO_3$ y secaron con $MgSO_4$.

El producto, una vez separado del desecante y eliminado el disolvente, se destiló a presión reducida obteniéndose las siguientes fracciones:

Fracción 1.- $Eb_g = 61-68^{\circ}C$

Fracción 2.- $Eb_g = 68,5-74^{\circ}C$

Fracción 3.- $Eb_g = 74-103^{\circ}C$

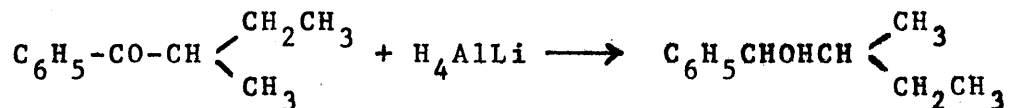
De estas fracciones, las dos primeras presentaban agrupamiento OH (quizás fenol) y la Única que presentaba bandas de aldehído era la tercera (3 g). A la vista de la poca cantidad de producto y de que estaba contaminado por compuesto hidroxílico (como se observó en CGL) no se prosiguió la secuencia de síntesis prevista.

Conclusiones

Creemos que los fracasos en los intentos realizados por nosotros para la síntesis del 2,3,3-trimetilbutiraldehido, se deben a las dificultades de introducción de un grupo tercbutilo o al impedimento estérico producido por dicho grupo cuando se trabaja con sustratos que lo contengan. Se ensayarán en el futuro otros métodos para conseguir la síntesis de este aldehido y a la vez clarificar en la medida de lo posible, los puntos oscuros que han surgido en los ensayos realizados.

2. SINTESIS DE LOS CARBINOLES DIASTEREOMEROS (MEZCLAS ERITRO/TREO)

2.1 Preparación de 1-fenil-2-metilbutanol-1 por reducción de α -metilbutirofenona.



162

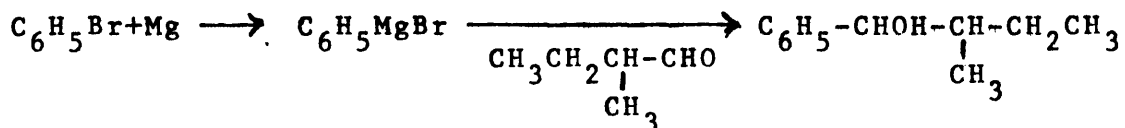
164

En un matraz de erlenmeyer de cuello esmerilado, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas las aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocaron en suspensión de éter (100 ml) 2,5 gr (0,06 moles) de AlH_4Li . A continuación se añadieron por el embudo de adición 23 gr (0,14 moles) de α -metilbutirofenona con vigorosa agitación. Se mantuvo una hora más agitando y al cabo de este tiempo se abandonó la masa de reacción una noche.

Al día siguiente se añadió una pequeña porción de acetato de etilo para destruir el exceso de reactivo y a continuación se añadieron 200 cc de H_2SO_4 2N frío.

Se decantó la capa etérea, la acuosa se extrajo dos veces con éter y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron con MgSO_4 anhidro. Finalmente se eliminó éter a vacío y se obtuvieron 20,5 gr de producto bruto de reacción (Rto. = 88%). El análisis por C.G.L. y espectrometría de I.R. y R.M.N. de dicho producto bruto de reacción confirmó la pureza y naturaleza del carbinol así obtenido. (vease características del espectro R.M.N. en la parte "Asignación de configuraciones").

2.2 Síntesis del 1-fenil-2-metilbutanol-1 por reacción de Grignard entre el α -metilbutiraldehído y el bromuro de fenilmagnesio



2.2a En éter anhidro a 23°C (Concentración de PhMgBr = 1,75 M)

En un matraz de fondo redondo de 250 cc de capacidad se colocaron 0,85 gr (0,03 moles) de Mg y se cubrieron con 10 ml de éter anhidro. A continuación y con agitación magnética vigorosa se añadieron por el embudo de adición 5,49 gr (0,03 moles) de bromobenceno disueltos en 10 ml de éter anhidro. Una vez formado el magnesiano se añadieron por el embudo de adición 3 gr (0,03 moles) de α -metilbutiraldehído disueltos en 10 ml de éter anhidro.

Por último se hidrolizó el complejo blanco pulverulento formado con solución saturada de NH_4Cl .

La masa de reacción se decantó, extrajo la fase acuosa con éter y los extractos etéreos se lavaron con agua y secaron con sulfato sódico anhidro. Tras eliminar disolvente, se obtuvieron 4,10 gr de producto bruto de reacción.

2.2b En éter anhidro a 19°C (Concentración PhMgBr = 1,3 moles)

Idéntico al tratamiento 2.2a; 15 gr de $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ en 110 cc de éter anhidro, Se obtuvieron 11 gr de producto bruto de reacción.

2.2c En éter anhidro a 0°C (concentración 2,8M)

Idéntico a 2.2a. Control de temperatura en criostato. 1,4 gr de C_6H_5Br en 30 cc de éter. Se obtuvieron 1,38 gr de producto bruto de reacción.

2.2d En T.H.F. a 20°C (Concentración 1,02 M)

Idéntico a 2.2a. 360 gr de C_6H_5Br en 20 cc de T.H.F. Se obtuvieron 3 gr de producto bruto de reacción.

TABLA

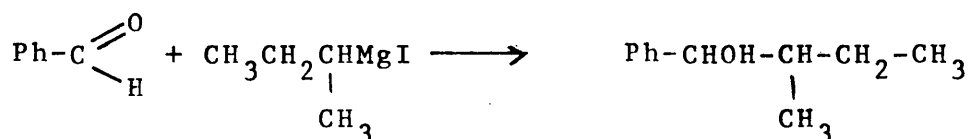
| Experiencia n° | Disolvente | Temperatura (°C)** | Concentracion (moles/litro) | % de $C_6H_5-CHOH-\underset{\substack{ \\ Me}}{CH}-Et$ |
|-------------------|------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| 2.2a | Et_2O | 20 | 1,75 | 78 |
| 2.2b | Et_2O | 20 | 1,32 | 57,13 |
| 2.2c | T.H.F. | 20 | 0,28 | 57,0 |
| 2.2d | Et_2O | 0 | 1,02 | 3,73 |

* Caracterizado el carbinol por C.G.L. empleando patrón interno. Columna de polifenileter a 150°C con N_2 como gas portador a caudal de 34 ml/mn. Soporte sólido: celita.

**La temperatura es la de formación del magnesiano y adición del compuesto carbonílico.

2.3 Reacción de condensación del benzaldehído con bromuro de sec-butilmagnesio.

El método general de síntesis es el siguiente:



En un matraz de tres bocas (o de cuatro si se ha controlado la temperatura de la masa de reacción) provisto de agitación mecánica, embudo de adición y refrigerante de reflujo con todas sus aberturas al exterior protegidas de la humedad, se colocó la cantidad necesaria (veanse experimentos) de torneaduras de Mg. Se pone en marcha la reacción añadiendo eter anhidro y 1 g de ICH_3 con vigorosa agitación. A continuación se añade el ioduro de sec butilo con agitación vigorosa y disuelto en la cantidad necesaria de éter. Se deja agitando y luego se añadió la cantidad precisa de benzaldehído destilado disuelto en el disolvente, muy lentamente y con agitación vigorosa.*

Pasado el tiempo de reacción, el contenido del matraz se deja enfriar, se rodea con un baño de hielo y sal y se añade, con agitación, solución saturada de cloruro amónico hasta disolver todo el contenido del matraz. Se decanta la capa eterea, se extrae la acuosa con éter y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico, evapora disolvente y analizan por C.G.L.

* La temperatura es la de formación del magnesiano y adición del compuesto carbonílico.

2.3a En eter anhidro

Temperatura de condensación = 28°C // Concentración de magnesiano = 1,3 M // Tiempo de formación del magnesiano = 45 min. // Tiempo de condensación = 1 hora

2.3b En eter anhidro

Temperatura de condensación = 28°C // Concentración de magnesiano = 2M // Tiempo de formación de magnesiano = 8 horas // Tiempo de condensación = 1 hora

2.3c En T.H.F. anhidro

Temperatura de condensación = 20°C // Concentración de magnesiano = 2M // Tiempo de formación del magnesiano = 43 horas // Tiempo de condensación = 5 horas

2.3d En T.H.F. anhidro

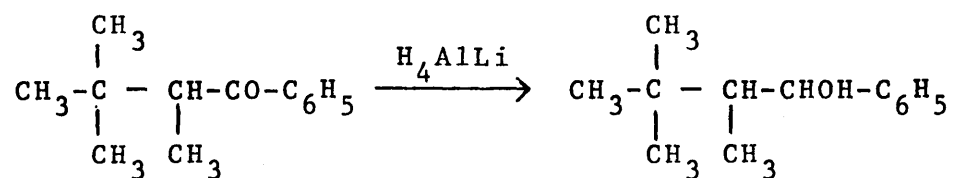
Temperatura de condensación = 60°C // Concentración magnesiano = 2M // Tiempo de formación del magnesiano = 60 horas // Tiempo de condensación = 10 horas.

TABLA

Resumen de los análisis de los productos brutos de reacción obtenidos en las diversas experiencias.

| Experiencia | Disolvente | T ^a | Concentrac. | % PhCHOHBut |
|-------------|-------------------|----------------|-------------|-------------|
| 2.3a | Et ₂ O | 28 | 1,3 M | 37,50 |
| 2.3b | Et ₂ O | 28 | 2 M | 37,64 |

2.4 Preparación del 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 por reducción de α -tercbutilpropiofenona.



En un matraz de tres bocas de 1.000 cc de capacidad se colocó una suspensión de 50 gr (0,3 moles) de tetrahidruro de aluminio y litio en 150 ml de eter anhidro. A continuación se adicionaron durante tres horas 63 g (0,33 moles) de α -tercbutilpropiofenona en 100 ml de eter anhidro.

Acabada la adición se calentó al sistema en baño de vapor durante una hora. Finalmente se hidrolizó con solución de hidróxido sódico. Se separó la capa etérea, la acuosa se extrajo dos veces con éter y los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y secaron con MgSO_4 . Tras eliminar disolvente se obtuvieron 61,4 g de 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 cuya pureza se evaluó por C.G.L. y cuya naturaleza se confirmó por espectrofotometría de I.R. y R.M.N. Rendimiento = 96%. Los datos R.M.N. se dan en la parte "asignación de configuraciones"

3. SEPARACION DE DIASTEREOMEROS

El problema de la separación de diastereómeros se ha abordado por dos caminos:

- 1°) Por cromatografía gas líquido
- 2°) Por cristalización fraccionada de sus esteres sólidos.

3.1 Separación de diastereómeros por C.G.L.

3.1a Introducción

La aparición en 1952 de la técnica cromatográfica de partición gas-líquido, debida a Martin y James, supone para el químico orgánico disponer de un nuevo instrumento de trabajo, cuyas posibilidades desde el punto de vista separativo son muy superiores a las de las técnicas utilizadas tradicionalmente hasta entonces. El espectacular desarrollo experimentado por la C.G.L. constituye la prueba más evidente de su utilidad. Así, mezclas de sustancias con propiedades muy similares, tales como isómeros funcionales, de cadena o de posición, cuya separación total es poco menos que imposible por destilación fraccionada, pueden separarse sin dificultades utilizando la mencionada técnica. En el caso concreto de compuestos diastereómeros volátiles, que se caracterizan por poseer propiedades físicas y químicas muy similares dadas las escasas diferencias de sus estructuras moleculares, la separación se hace particularmente difícil y son relativamente pocos los casos en que se ha realizado con éxito. Sin embargo, la rapidez y limpieza de la técnica hacen aconsejable su ensayo.

3.1b Separación de alcoholes acíclicos diastereómeros por C.G.L.

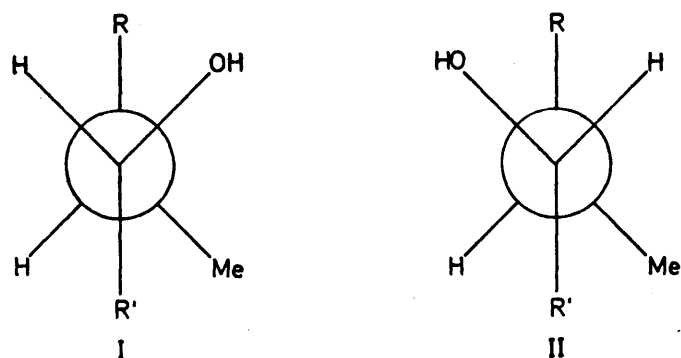
La separación por C.G.L., sobre sustratos polares, de distintas parejas de alcoholes diastereómeros $R-CH(Me)-CHOH-R'$

ha permitido poner en evidencia la existencia de una relación entre la configuración de estos alcoholes y sus tiempos de retención.

Cuando R es un grupo susceptible de formar un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo hidroxilo, el diastereómero más retenido posee siempre la configuración en la cual H y OH por una parte y Me y R por la otra pueden estar simultáneamente eclipsados ya que la proporción de moléculas quelatadas es más débil que en el diastereómero opuesto. Cuando R es un grupo que no forma enlace de hidrógeno con el hidroxilo, el diastereómero más retenido posee siempre una configuración tal que H y R por un lado y Me y OH por el otro están eclipsados, verosimilmente, puesto que el hidroxilo está ligeramente menos impedido que en el primero de los diastereómeros de configuración opuesta. En cualquier caso las separaciones no son nítidas.

En este segundo caso (R no forma enlace de hidrógeno) que es el que concuerda con nuestras muestras, las separaciones se deben al hecho de que los isómeros más retenidos se pueden asociar más fácilmente al líquido estacionario que los isómeros menos retenidos; esta diferencia de retención entre los dos diastereómeros no pueden ser más que de origen estérico. El orden de elución observado podría explicarse, por ejemplo, por una ligera diferencia de impedimento estérico del grupo -OH en la conformación más estable de cada diastereómero, diferencia débil pero suficiente como para permitir la separación cromatográfica.

Es lógico pensar que las conformaciones más estables de los diastereómeros de este tipo, en que no existen interacciones polares importantes, son las representadas en la figura , con los dos grupos más voluminosos (R y R') lo más alejados posible uno de otro.



La comparación de los dos esquemas anteriores muestra que, en la conformación privilegiada del diastereómero II, el grupo OH, encuadrado por R y H, está menos impedido que en la conformación privilegiada del diastereómero I, en los que H está reemplazado por Me. Esto explicaría la mayor aptitud de los primeros al enlace de hidrógeno con el sustrato y su tiempo de retención más elevado.

Cuanto más voluminoso es el grupo R (y por tanto distinto de Me), más estables serán estas conformaciones en relación a las otras y, por consiguiente, la diferencia entre el impedimento del OH, en ambos diastereómeros, será mayor.

En nuestro caso, con R = Et, no se ha conseguido separación (salvo en un caso aislado que se discute mas adelante) lo cual no debe extrañar demasiado dado el pequeño tamaño de R y su proximidad estérica con Me.

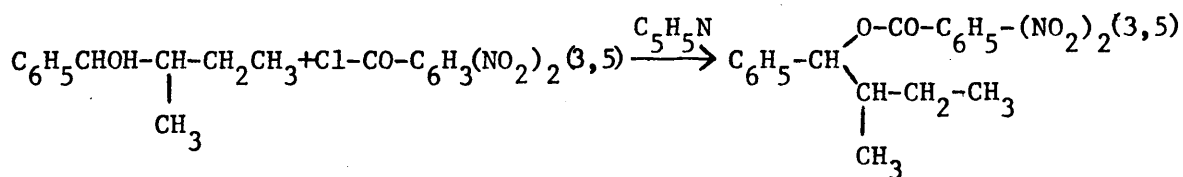
3.2 Separación de diastereómeros por cristalización fraccionada

3.2a Introducción

Entre los métodos que se emplean para la separación de alcoholes acíclicos diastereómeros a partir de las mezclas que de los mismos se obtiene en sus reacciones de síntesis, la cristalización fraccionada de sus derivados sólidos

dos sigue siendo, pese a constituir un trabajo lento y tedioso, el más comunmente utilizado. La variante empleada por nosotros, y de la que disponemos de antecedentes inmediatos en este grupo de trabajo (38) consiste en el desdoblamiento de unos mismos derivados (ftalatos ácidos, 3,5-dinitrobenzoatos) por cristalización fraccionada en distintos disolventes. Elijiendo estos o sus mezclas de manera adecuada, se puede conseguir la cristalización de uno u otro de los diastereómeros. En nuestro caso intentamos primero la cristalización fraccionada de los 3,5-dinitrobenzoatos no consiguiendo cristales de derivado. A continuación preparamos los ftalatos ácidos, consiguiendo separar uno de los diastereómeros, y, por fin, ensayamos la formación de N- α -naftil y N-fenil carbamatos (uretanos) y la formación de aductos del 3,5-dinitrobenzoato con α -naftilamina sin éxito separativo del otro diastereómero.

3.2b Preparación del 3,5-dinitrobenzoato de 1-fenil-2-metilbutanol-1



M 164 230,5 356

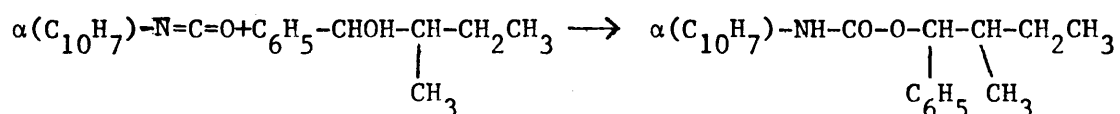
En un matraz de fondo redondo de dos litros de capacidad se colocaron 36 gr (0,22 moles) de 1-fenil-2-metilbutanol-1, 53 g (0,21 M) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (*) y 93,2 ml de piridina anhidra (1,18 moles). El sistema se mantuvo a reflujo durante dos horas a temperatura comprendida entre 100 y 105°C. A continuación el producto se vertió sobre 1.110 cc de H₂SO₄ 2N y se agitó durante dos horas en presencia de eter frio.

(*) Previamente recrystalizado en CCl₄ hasta punto de fusión constante de 69-69,5°C.

La fase etérea se decantó y la acuosa se extrajo con dos porciones de éter. Los extractos etéros reunidos se agitaron dos veces con sendas porciones de H₂SO₄ 2N frío. A continuación se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ hasta reacción neutra y luego con agua. Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó éter, obteniéndose 76 gr (97,5%) de mezcla de isómeros.

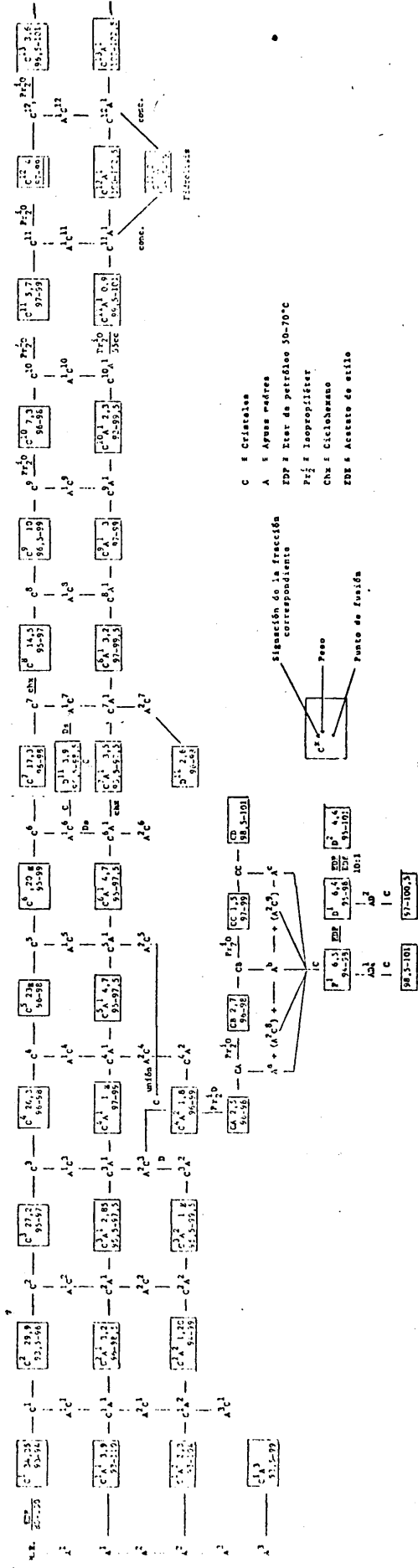
Ante la imposibilidad de cristalización en los disolventes y mezclas diversas empleadas (EtOH, n-hexano, CCl₄, n-pentano, ciclohexano y mezclas, entre ellos, de diferentes proporciones), se ensayó la preparación de un aducto del 3,5-dinitrobenzoato y α-naftilamina mezclando soluciones etéreas de ambos componentes. Se consiguió aislar un producto rojo de p.f.=57-62°C que no se consiguió recristalizar en ninguno de los disolventes empleados.

2.3c Preparación del N-α-naftil carbamato de 1-fenil 2-metilbutanol-1

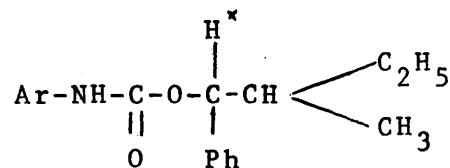


26,4 gr (0,15 moles) de 1-fenil-2-metilbutanol-1 se añadieron a 25,6 gr (0,15 moles) de isocianato de α-naftilo. La mezcla se calentó en baño de vapor durante dos horas. Pasado este tiempo se añadió a la masa de reacción éter de petróleo a ebullición con objeto de disolver la posible dialquil urea formada y se dejó cristalizar. Se filtró la dialquil urea (p.f.= 270-273°C) y tras volver a calentar se recogieron 34,35 gr de N-α-naftil carbamato de 1-fenil-2-metilbutanol-1, que se cristalizó fraccionadamente según el esquema adjunto. Como se puede apreciar, el punto de fusión de la masa de cristales de partida fue de 93,5 - 96°C, llegándose a un máximo de

ESQUEMA DE CRISTALIZACIONES DEL X-RAFFINIL CARBAMATO DE 1-PERIL-2-METILBUTANOL-1



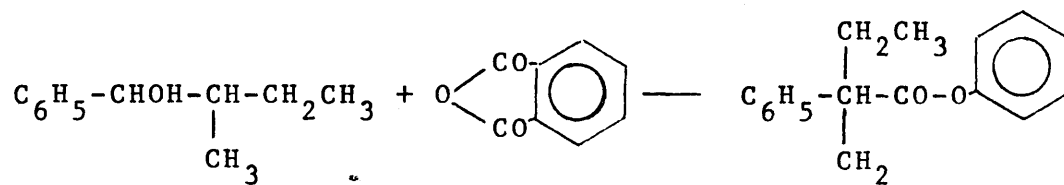
pureza correspondiente a un intervalo de 97,5-101°C. En este caso nos interesa la observación de los espectros de R.M.N. del producto inicial y del producto de intervalo de fusión 97,5-101°C y, dentro de ellos, el cuadruplete entre 4.20 y 4.45 correspondiente a la señal del protón:



Este protón da lugar a dos dobletes en el espectro debido cada uno de ellos al desdoblamiento del protón marcado con el protón contiguo en cada uno de los diastereómeros. La asignación (en términos generales) de a cual de los diastereómeros pertenece cada doblete se discute en el correspondiente apartado. Aquí les designaremos simplemente por diastereómeros α_1 y β_1 y compararemos la proporción de cada uno de ellos en C-2 y C-15 (máximo enriquecimiento en uno de ellos, vease cuadro) obtenido a partir de la medida integral en el espectro R.M.N. y del estudio de sus constantes de acoplamiento

| <u>Diastereómero</u> | <u>J</u> | <u>% C₂</u> | <u>% C₁₅</u> |
|----------------------|----------|------------------------|-------------------------|
| α_1 | Mayor | ~ 60 | ~ 78 |
| β_1 | Menor | 40 | 22 |

3.2d Preparación de los ftalatos acidos de 1-fenil-2-metilbutanol-1



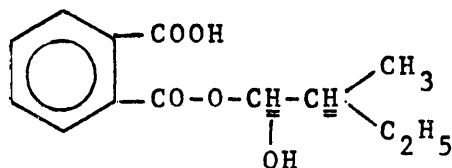
M

148

312

En un matraz de 250 cc de capacidad se colocaron 25,53 gr (0,15 moles) de 1-fenil-2-metilbutanol-1 y 23,68 gr (0,16 moles) de anhídrido ftálico juntamente con 31,6 gr (0,38 moles) de piridina anhidra. Se mantuvo el sistema durante nueve horas a reflujo entre 120 y 130°C. Pasado este tiempo se enfrió la masa de reacción y se lavó con una mezcla de H₂SO₄^{2N} y éter. Se decantó la capa eterea se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y finalmente se eliminó el disolvente obteniéndose un aceite de 44,1 gr de peso (94,5% de rendimiento).

Este aceite se recrystalizó de mezclas ciclohexano/n-hexano de composición variable (ver esquema). Como se puede apreciar en el esquema de cristalización fraccionada, se llegó tan solo a la purificación y aislamiento de uno de los diastereómeros. El criterio de pureza se dedujo de la espectroscopía de R.M.N. ya que en el acoplamiento entre los protones señalados:



daba lugar a dos dobletes de constantes de acoplamiento ligeramente diferentes para cada uno de los diastereómeros (que aquí llamamos α_2 y β_2). La discusión de la asignación de configuraciones se hace en el correspondiente apartado.

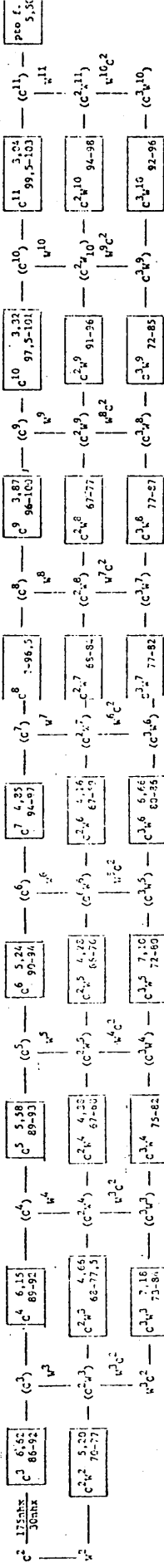
3.2e Ftalato ácido de 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1

Se preparó de la manera habitual (vease apartado 3.2d) y tras dos recrystalizaciones en mezclas de n-hexano/AcOEt se obtuvo el producto puro (confirmación por espectrofotometría de R.M.N.) de p.f.=160-161°C.

ESQUEMA SEPARATIVO POR CRISTALIZACION FRACCIONADA

Tratamiento Previo:

Masa de resacaón 120cc C¹ 84-90 — C² 91-95 Aceite
 gbx



3.2f Saponificación del ftalato ácido de 1-fenil-2-
metilbutanol-1 (p. f. = 104-105°C)

En un matraz de fondo redondo de 100 cc de capacidad se colocaron 5,5 gr de ftalato ácido de 1-fenil-2-metilbutanol-1 de punto de fusión 104-105°C, 0,68 gr (0,017 moles) de NaOH y 0,95 gr (0,017 moles) de KOH juntamente con 20 ml de una mezcla al 50% de EtOH/H₂O. La masa de reacción se mantuvo a reflujo durante 15 horas. Pasado este tiempo se diluyó la masa de reacción, se extrajo dos veces con éter y los extractos etereos reunidos secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Tras eliminar disolvente se obtuvieron 2,3 gr de isómero puro.

4. VALORACION DE LAS MEZCLAS

4.1 Introducción.

El problema planteado consiste en la valoración de las mezclas de los diastereómeros α y β de los productos obtenidos en las síntesis objeto de este trabajo. Los métodos hasta ahora empleados para la valoración de mezclas de diastereómeros son los gravimétricos, espectrocópicos y C.G.L.

Los métodos gravimétricos deberían ser teóricamente los más exactos siempre y cuando la separación cuantitativa y sencilla de los isómeros a valorar fuera posible. Debido a esta limitación, el método, en la serie acíclica, ha tenido poco éxito.

Los métodos espectrocópicos son, de hecho, más exactos. Dentro de estos métodos, y en nuestra línea de trabajo, se ha empleado la espectrofotometría de I.R. y R.M.N. La primera de ellas fue empleada por Gossauer y Perez-Ossorio (38a) para la valoración de las mezclas de 1,3-difenilpropanol-1. El método, en líneas generales, consistía en la elección de una zona del espectro lo menos perturbada posible, y en la cual ambos diastereómeros dieran lugar a señales diferentes. La medida del área de estas bandas por el método de la "línea base" junto con el calibrado del aparato en un entorno de proporción de mezcla próximo al observado experimentalmente permitían la valoración. Los inconvenientes del método han sido puestos de manifiesto en un trabajo que hemos realizado muy recientemente (39) y aunque no podemos dar aún un margen comparativo de error respecto a otros métodos, si estamos en condiciones de afirmar que este margen es considerablemente superior al obtenido por estos otros métodos.

4.2 Valoración por C.G.L.

La valoración de las mezclas mediante la C.G.L. presenta la doble ventaja de carecer de todos los inconvenientes inherentes a los métodos espectroscópicos (interferencia de bandas, criterio de pureza absolutos) y, además, de conducir a resultados de mayor precisión.

Su aplicación debe efectuarse, en consecuencia, siempre que sea técnicamente posible. A este respecto cabe citar como único inconveniente que, aunque existen una serie de principios generales que pueden guiar en la búsqueda del tipo de columna y de condiciones apropiadas para una buena valoración, su hallazgo para cada caso concreto está sujeto a una buena dosis de empirismo.

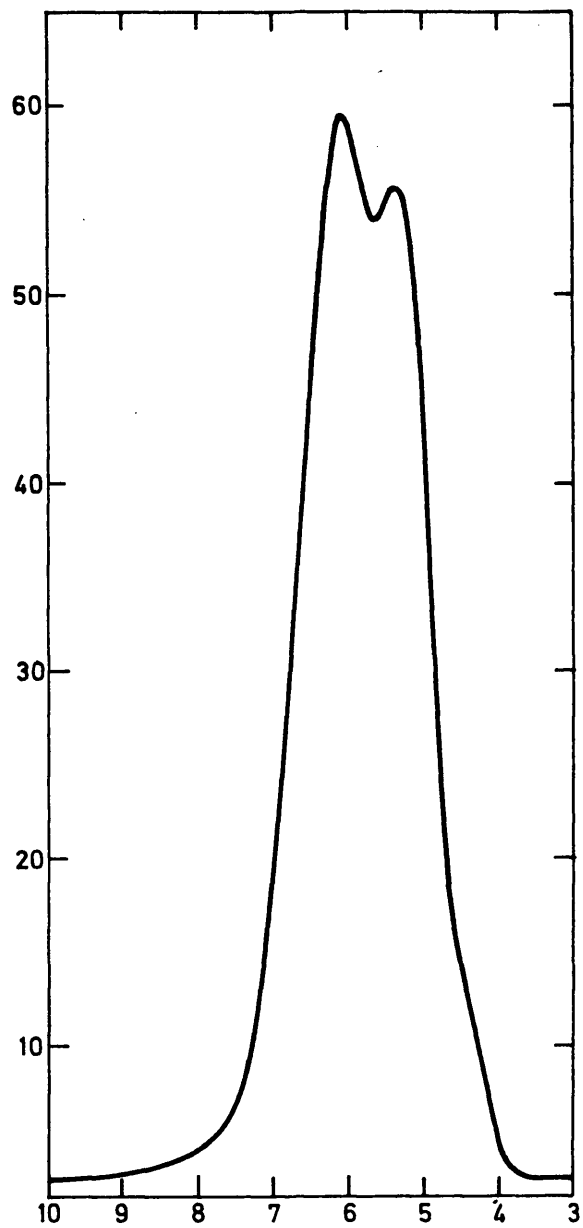
Las técnicas cuantitativas empleadas en C.G.L. se basan en la existencia de una proporcionalidad entre las áreas o alturas de los picos del cromatograma y las cantidades inyectadas de los componentes de la mezcla. El caso más sencillo de su aplicación lo constituye la medida de áreas o alturas de picos bien resueltos, es decir, lo suficientemente separados para que ninguno influya en la altura del otro. Cuando esto no ocurre es preciso efectuar la medida de áreas o alturas aparentes y relacionarlas con las cantidades de cada componente mediante un calibrado previo en condiciones reproducibles. Nosotros intentamos la mejor resolución y, no solamente no la conseguimos sino que al no poseer nada más que un diastereómero puro tuvimos que renunciar a la valoración por este método al no poder efectuar el calibrado. La separación más efectiva conseguida y sus condiciones se muestran en la figura (pág. 222)

4.3 Valoración por R.M.N.

La valoración por R.M.N. se ha efectuado mediante la elección de bandas clave que se señalan en el correspondien

te espectro (apartado IV). Hemos designado arbitrariamente por isómero α al de menor constante de acoplamiento y los resultados así como las condiciones de realización de los espectros R.M.N. se dan a continuación:

| <u>REACCION</u> | <u>%α</u> | <u>%β</u> | <u>CONDICIONES DEL ESPECTRO</u> |
|---|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} + \text{H}_4\text{AlLi}$ | 43,5 | 56,5 | 100 MHz. Disolv. CCl_4 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br} + \text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHO}$ | 60 | 40 | 60 MHz. Disolv. CCl_4 |



Separación cromatográfica de los diastereómeros del 1-fenil-2-metilbutanol-1. Columna de BDS sobre celita al 10%. Temperatura 165°C. Caudal N₂ 45ml/min. Longitud de la columna 5 m.

BIBLIOGRAFIA

1. GRILLOT, G.F. and BASHFORD, R.I. Jr.- J. Am. Chem. Soc. 73, 5598 (1951).
2. KOLHBRENNER, P.J. and SCHVERCH, C.S.- J. Am. Chem. Soc. 77, 6066 (1955).
3. BROWN, H.C.- J. Am. Chem. Soc., 60, 1325 (1938).
4. GRUVER, T.J. and CALVERT, J.C.- J. Am. Chem. Soc., 78, 5208 (1956).
5. BADIN, J. and PACSU, R.- J. Am. Chem. Soc., 67, 1352 (1945).
6. MIGRDICHIAM, V.- Organic Syntheses, vol. 1 pp. 17.
7. WITHMORE, F.C. and ROTHROCK, H.S.- J. Am. Chem. Soc. 50, 1106 (1933).
8. COWDREY, W.A., HUGHES, E.D., INGOLD, C.K., MASTERMAN, S. and SCOTT, A.D.- J. Chem. Soc., 1267 (1937).
9. CRAM, D.J.- J. Am. Chem. Soc., 75, 332 (1953).
10. ADB ELHAFEZ, F.A.- J. Am. Chem. Soc., 75, 339 (1953).
11. GERRARD, W.- J. Chem. Soc., 99 (1939).
12. GERRARD, W., J. Chem. Soc., 218 (1940).
13. WINSTEIN, S. and MORSE, B.K.- J. Am. Chem. Soc., 74, 1135 (1952).

14. GOYSZKIEWICZ, E. et GOYSZKIEWICZ, O- Bull. Soc. Chim. France, 269 (1951).
15. BROWN, H.C. and MORITANI, I.- J. Am. Chem. Soc., 77, 3607 (1955).
16. WHITMORE, F.C.- J. Am. Chem. Soc., 55, 4555 (1933).
17. GASCO, L.- Teoría y Práctica de la Cromatografía en fase gaseosa. Ed. J.E.N. pp. 332, Madrid 1969.
18. CARRUTHERS, W. in "Some Modern Methods of Organic Syntheses". Ed. Cambridge University Press, pp. 1 (1971)
19. COPE, A.C., HOLMES, H.L. and HOUSE, H.O.- Organic Reactions, 9, 107 (1957).
20. MARCH, J. in "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure". Ed. Mc Graw Hill, 1968, pp. 684.
21. ROSSETIG, E.- Organic Reactions, 8, 218 (1954).
22. BROWN, H.C. and SHOAF, C.J.- J. Am. Chem. Soc., 1079 (1964).
23. MILLER, A.E.G., BISS, J.W. and SCHWARTMANN, L.H.- J. Org. Chem., 24, 627 (1959).
24. BROWN, H.C. and GARG, C.P.- J. Am. Chem. Soc., 86, 1085 (1964).
25. BACKEBERG, O.G. and STASKUM, B.- J. Chem. Soc., 3961 (1962).
26. BACKEBERG, O.G. and STASKUM, B.- J. Chem. Soc., 5880 (1964).

27. Referencia 20, pp. 700
28. NEWMAN, R.S. and MAJERLEIN, B.J.- Organic Reactions, 5, 413 (1940).
29. BALLESTER, M.- Chem. Rev., 55, 283 (1955).
30. STORK, G., BRIZZOLANA, A., LANDESMAN, R., SOUZMVZKOVICZ, J. and TERRELL, R.- J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963)
31. SOUZMVSZKOVICZ, J. in "Advanced Organic Chemistry", 4, pág. 1. Ed. Raphael, R.A.
32. COOK, A.G. in "Enamines: Their syntheses, structure and reactions". Ed. M. Dekker, 1971.
33. STORK, G., and DOWD, S.R.- J. Am. Chem. Soc., 85, 2178 (1963).
34. PEREZ-OSSORIO, R., SANCHEZ DEL OLMO, V y MELENDEZ, E.- Anales de la Real Soc. Esp. de Fís. y Quím., LXVI, 87 (1970).
35. BROWN, H.C., WEISSMAN, P.M. and KING-YOO, N.- J. Am. Chem Soc., 88, 1459 (1966).
36. WEISSMANN, P.M. and BROWN, H.C.- J. Org. Chem., 31, 283 (1966).
37. GAULT, Y et FELKIN, H.- Bull. Soc. Chim. France, 742 (1965).
38. a) GOSSAUER VALLES, A. y PEREZ-OSSORIO, R.- An. Rea. Soc. Esp. Fis. y Quím., LIX (B) 184 (1963).
b) GARCIA MARTÍNEZ, A y PEREZ-OSSORIO, R.- Anales de Química, 65, 791 (1969).

c) FERNANDEZ GONZALEZ, F. y PEREZ-OSSORIO, R.- Anales de Química, 69, 101 (1973).

39. CUBILLO, C. y PLUMET, J.- Trabajo por publicar.

40. DUTTON, G.G.S., BOYES, T.I., BROWN, B.R. and POWELL, R.B.- Can, J. Chem., 31, 837 (1953).

41. BROWN, H.C. and SUBBA-RAO, B.C.- J. Am. Chem. Soc., 80, 5379 (1958).

CONCLUSIONES

Con vistas a la resolución del problema de la predicción de resultados en procesos de inducción asimétrica 1,2 particularizada para el caso de la 1-fenil-2-metil-2-alquilbutanol-1 con $R = Et, Pr^i, Bu^t$ se han examinado los siguientes aspectos del problema:

a) Mecanismos de los procesos en consideración

Reducción de cetonas con hidruros metálicos complejos y condensación de aldehidos con reactivos de Grignard. En el caso de la reducción de cetonas con hidruros metálicos complejos, se plantean dos posibles mecanismos extremos, discutiéndose sus peculiaridades y los casos en que son posibles uno u otro.

En el caso de reacciones de condensación con reactivos de Grignard, se discuten dos mecanismos generalmente aceptados y se analizan sus diferencias y analogías en función de los procesos de inducción asimétrica. Si bien son muchas las reacciones de este tipo consideradas hasta hoy, es la primera vez que se realiza un estudio de esta naturaleza.

b) Naturaleza del estado de transición

Se establece un modelo físico de estado de transición, basado en algunos ya establecidos y que se discuten con anterioridad, y en las consideraciones mecanísticas discutidas en el apartado a).

c) Predicción de resultados

Se evalúan empíricamente las energías que inestabilizan los estados de transición, dejándose bien sentado que se trata de una primera aproximación teórica susceptible de modificación, confirmación y refinamiento a la luz de la experiencia.

riencia. Los datos así obtenidos se introducen en la ecuación que expresa la generalización del principio de Curtin Hammett cuya deducción, realizada antes de esta Tesis, se comenta.

La aplicación del método conduce a excelentes resultados para el caso de $R=Pr^i$ y Bu^t (en este último, solamente se estudió la reducción de la correspondiente cetona) y resultados aproximados para $R=Et$.

II

Para realizar la comparación de resultados teóricos con los experimentales ha sido necesario la asignación de configuraciones relativas a los diastereómeros del 1-fenil-2-metil y 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1. La asignación se ha basado en el análisis conformacional de los mismos, combinado con el estudio de las constantes de acoplamiento vecinales en R.M.N.

Para ello ha sido necesario la estimación de ciertas energías de interacción lo que se realizó teóricamente, con el establecimiento de modelos adecuados.

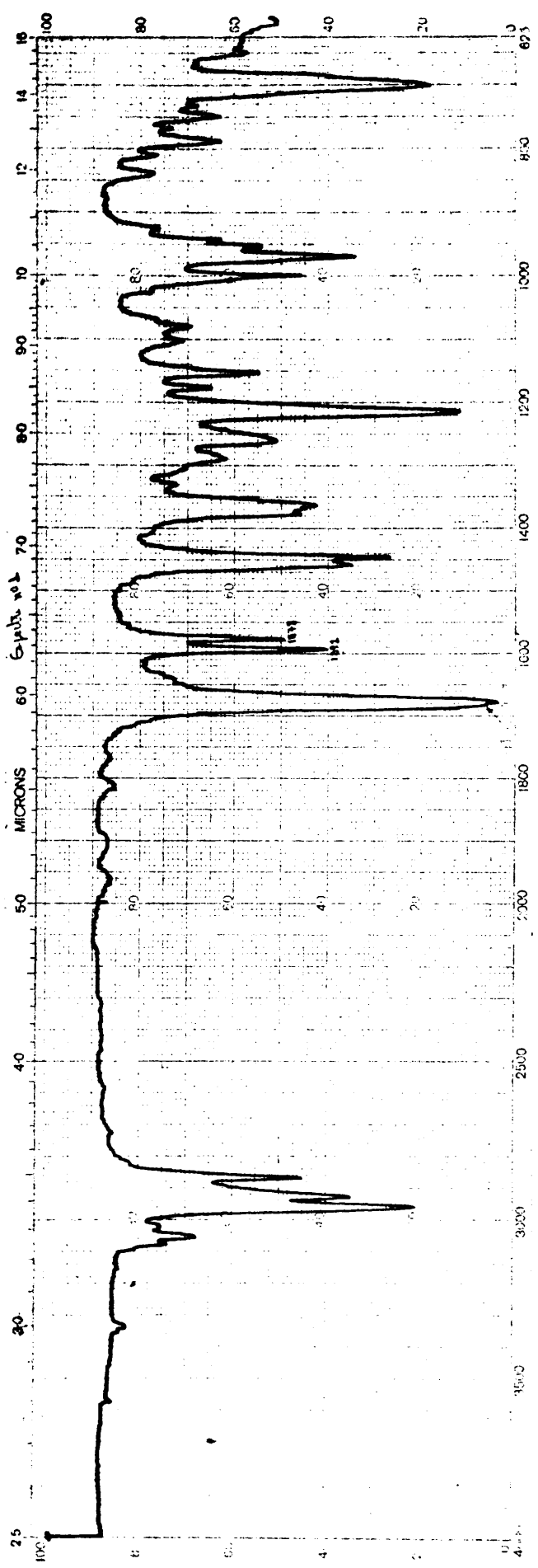
III

Como complemento a esta memoria, se realiza el análisis conformacional de los compuestos carbonílicos de partida, deduciéndose teóricamente el valor de la energía de interacción $(CO-H)_{1,2}^e$ y, de esta manera y con ayuda de valores de diferencias $([CO-R]_{1,2}^e - [CO-H]_{1,2}^e)$ establecidos en la bibliografía, los valores absolutos de interacciones $(CO-R)_{1,2}^e$.

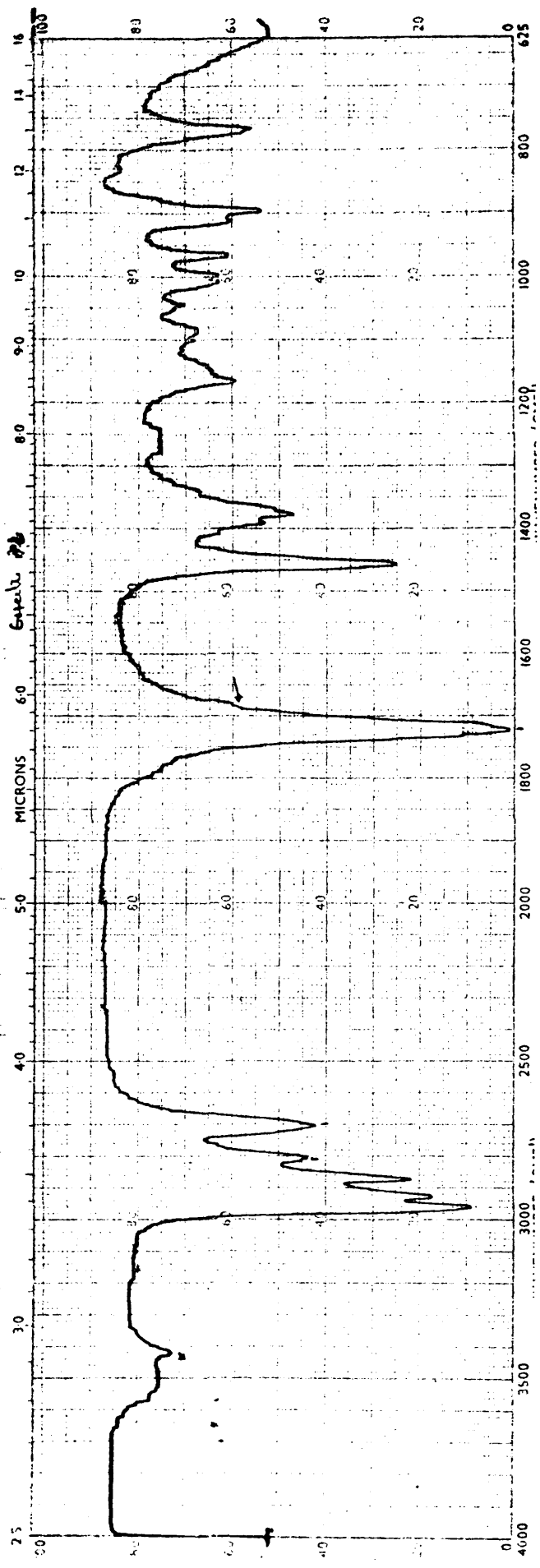
IV

Desde el punto de vista experimental es de señalar la descripción de la 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanona-1 y del eritro-1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1, planteándose además algunos problemas experimentales, no directamente relacionados con el tema y que están siendo objeto de posterior investigación.

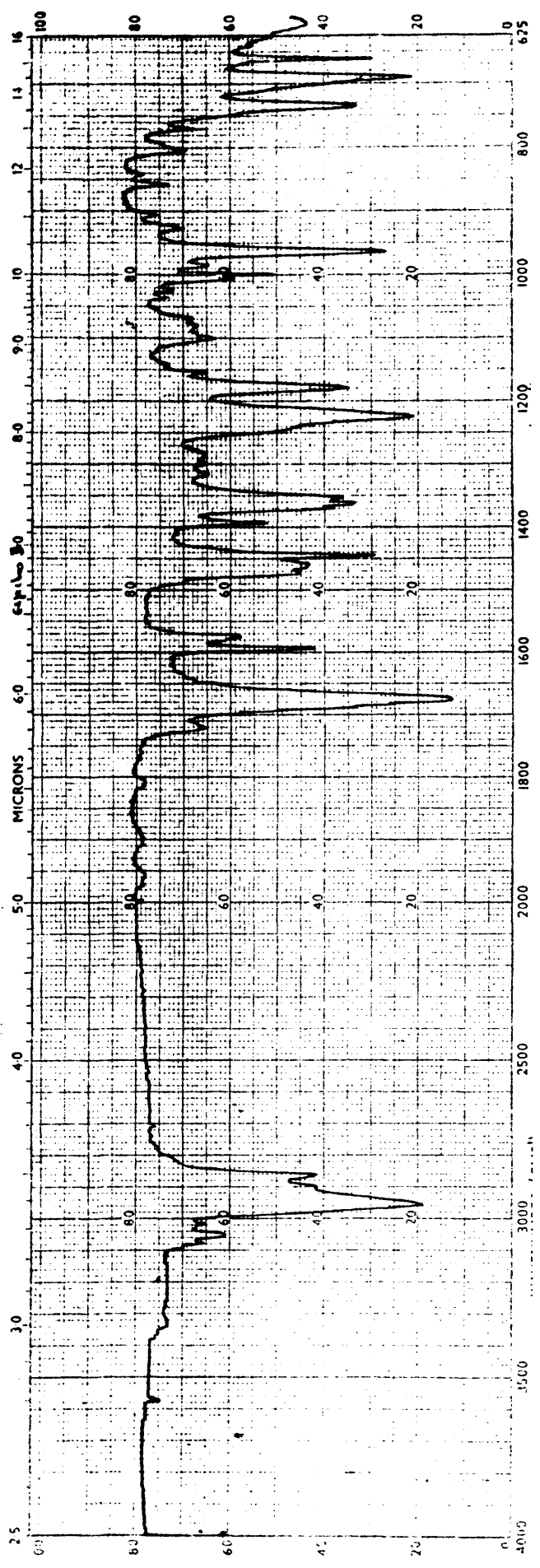
COLECCION DE ESPECTROS



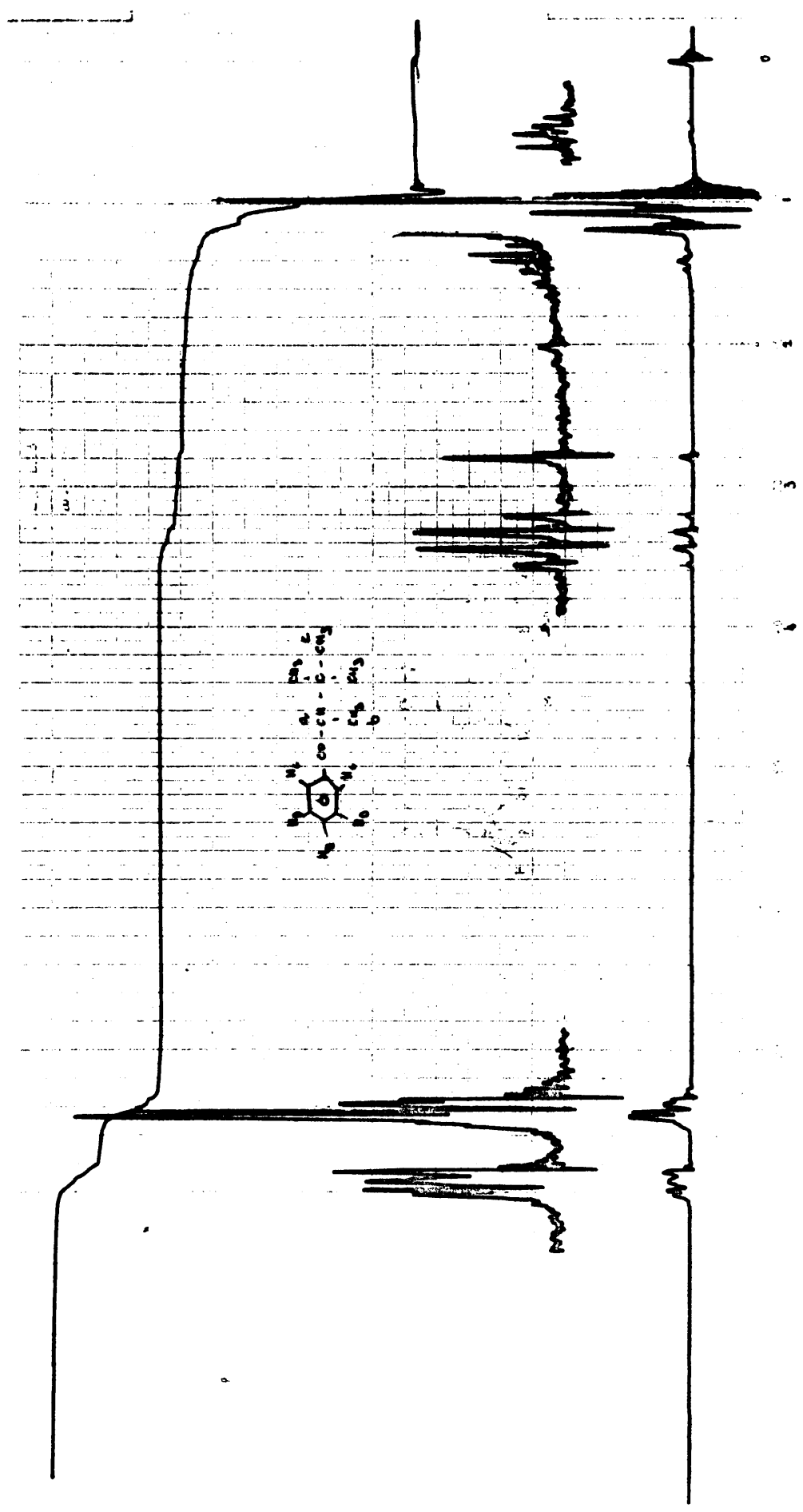
ESPECTRO I



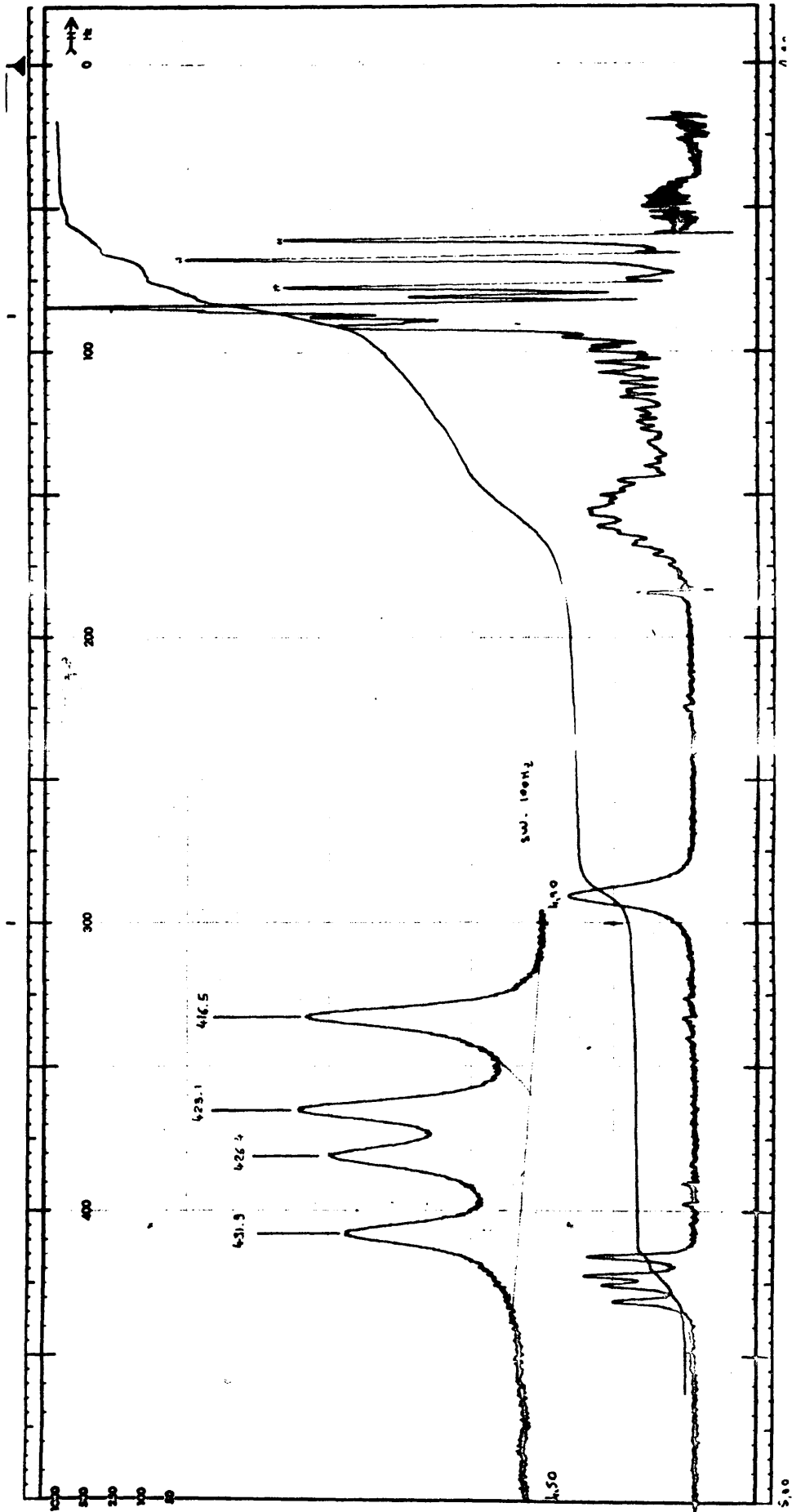
ESPECTRO 2



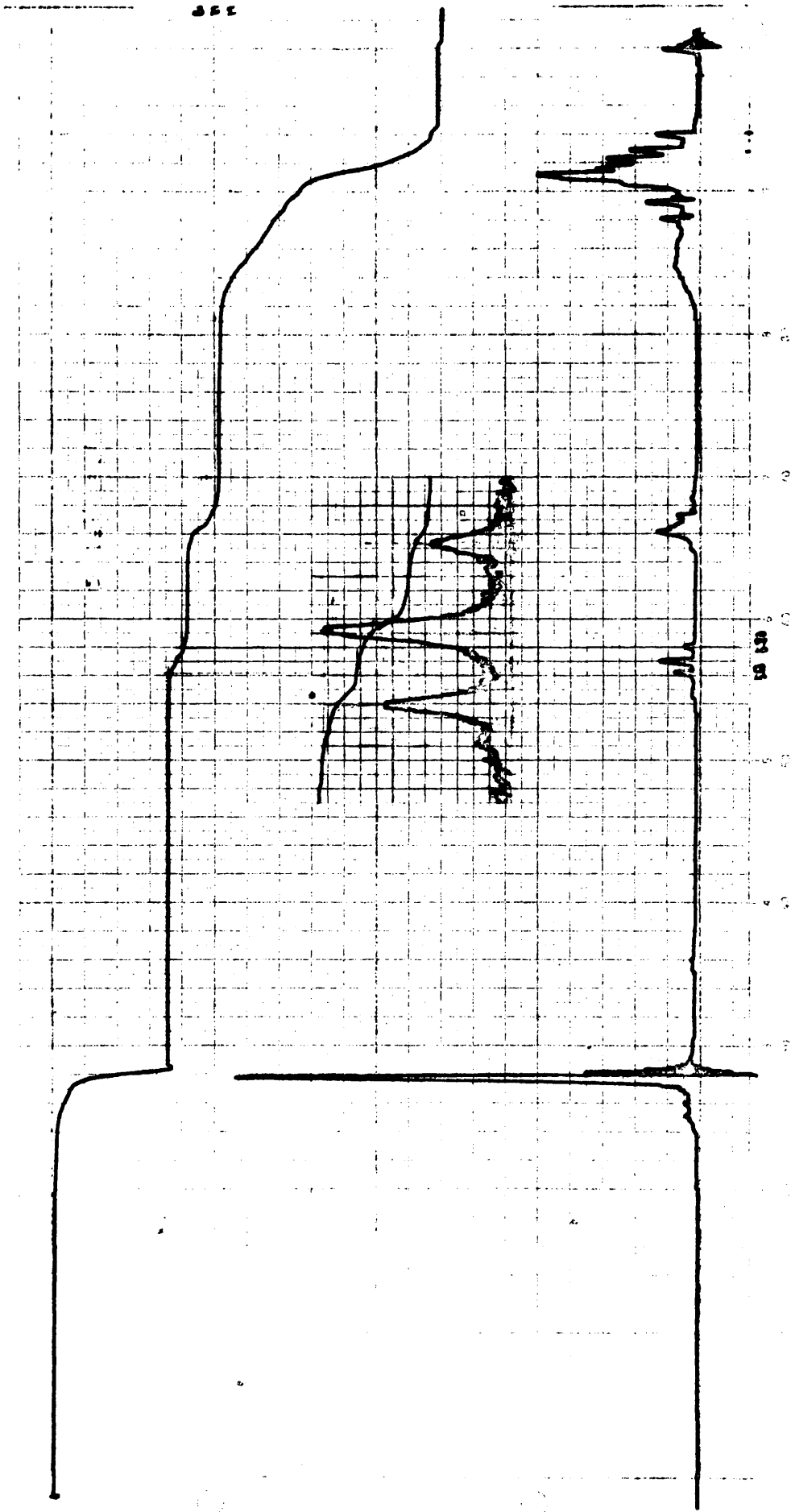
ESPECTRO 3



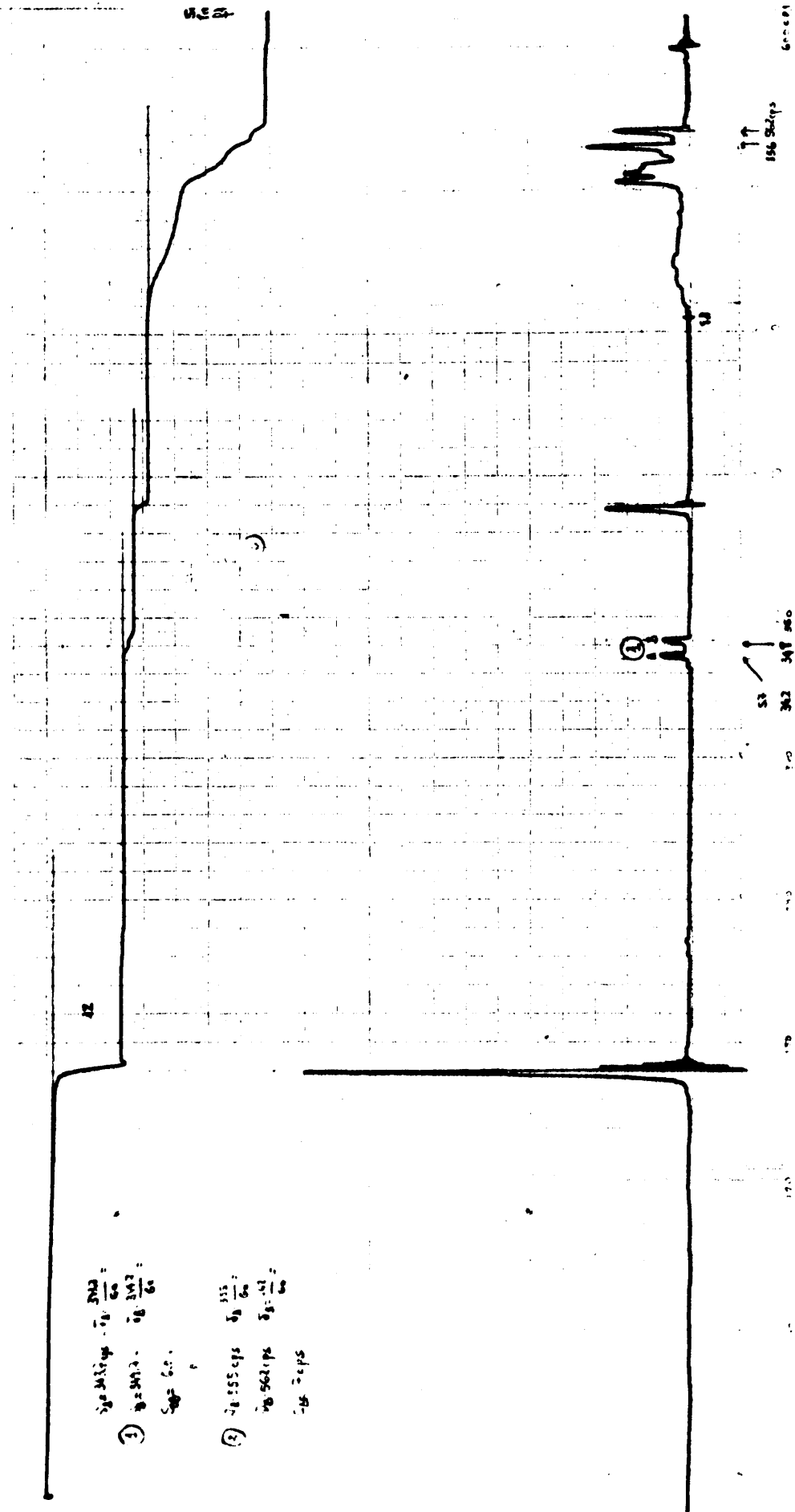
ESPECTRO 4



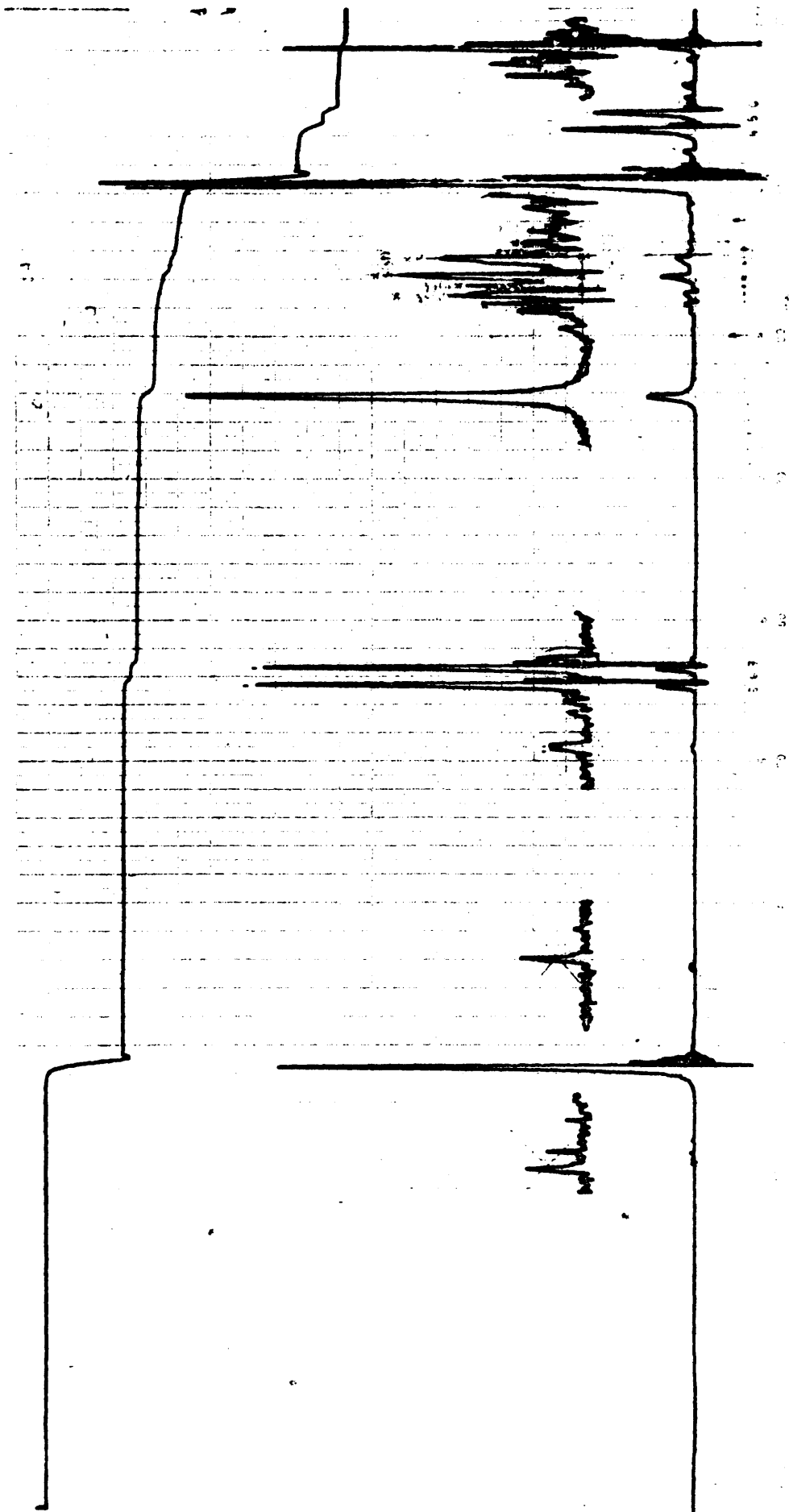
ESPEC RO 5



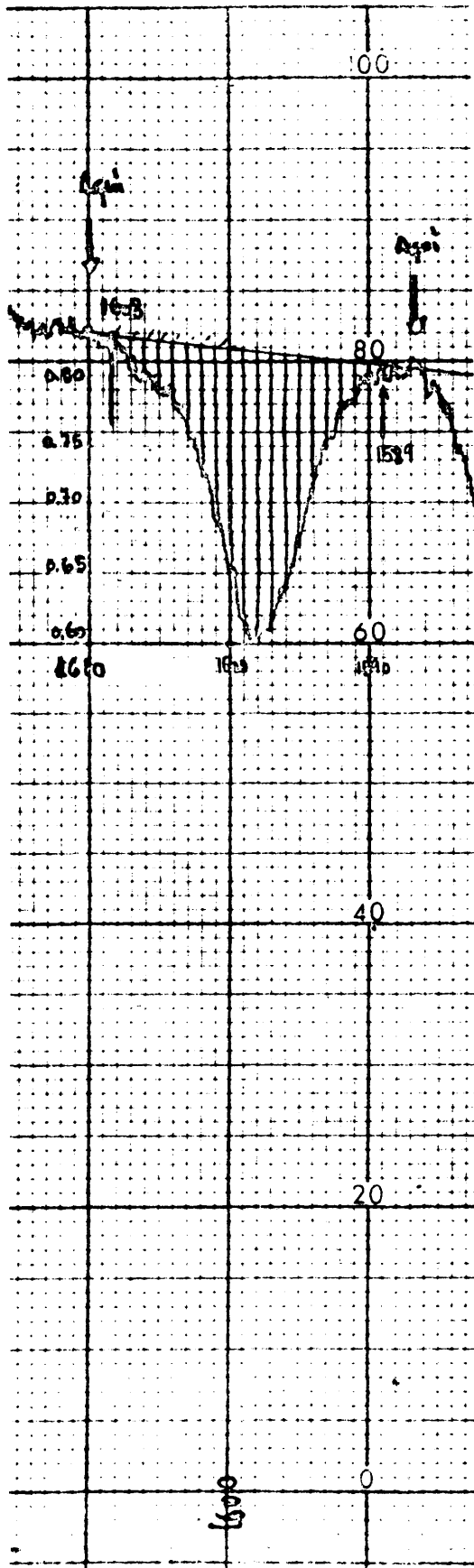
ESPECTRO 6



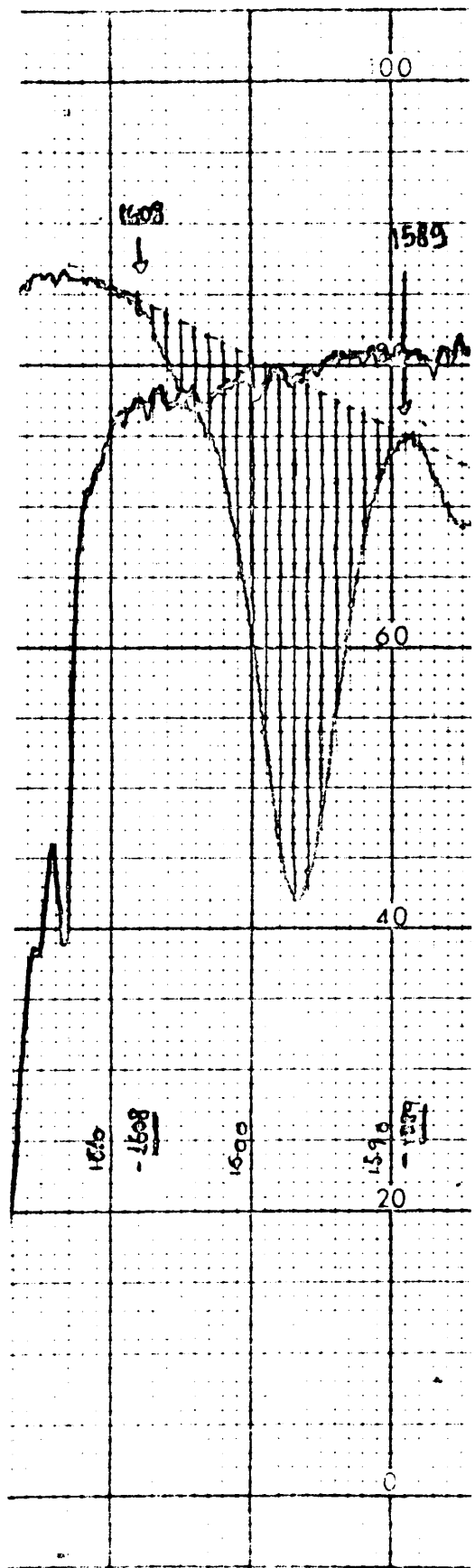
ESPECTRO 7



ESPECTRO 8



ESPECTRO 9



ESPECTRO 10

| Espectro | Compuesto | Características | Aparato |
|----------|--|----------------------------|-------------------------|
| 1 | IR - α -metilbutirofenona | Líquido entre cristales | Perkin-Elmer 257 |
| 2 | IR - α -metilbutiraldehido | Líquido entre cristales | Perkin-Elmer 257 |
| 3 | IR - 1-fenil-2,3,3-trimetilbutirofenona | Líquido entre cristales | Perkin-Elmer 257 |
| 4 | RMN - 1-fenil-2,3,3-trimetilbutirofenona | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer R-10 60MHz |
| 5 | RMN - 1-fenil-2-metilbutanol-1 (Rd. Cetona) | Solución en CCl_4 | R.M.N. 100 MHz |
| 6 | RMN - 1-fenil-2-metilbutanol-1 (Cond.aldehido) | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer R-10 60MHz |
| 7 | RMN - 1-fenil-2-metilbutanol-1 (eritro) | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer R-10 60MHz |
| 8 | RMN - 1-fenil-2,3,3-trimetilbutanol-1 | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer R-10 60MHz |
| 9 | Banda γ_{16}^a - α -metilbutirofenona | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer |
| 10 | Banda γ_{16}^a - 1-fenil-2,3,3-trimetilbutirofenona | Solución en CCl_4 | Perkin-Elmer |