

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la estereoquímica de la formación del 5-fenil-
2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol y configuraciones de sus
diasterómeros**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Selma Arias Pérez

DIRECTOR:

Carlos Álvarez Ibarra

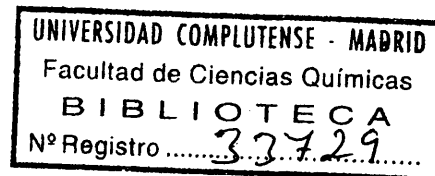
Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

507
DRI

ESTUDIO DE LA ESTEREOQUIMICA DE LA FORMACION
DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL
Y CONFIGURACIONES DE SUS DIASTEREOMEROS

MEMORIA
QUE PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA
MARIA SELMA ARIAS PEREZ



MADRID, 1978

L16310883
i37496311

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. Carlos Alvarez Ibarra, a quien deseo expresar mi más profundo agradecimiento: haciéndolo extensivo al Profesor Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y a la Dra. Doña Maria Luz Quiroga Feijóo por su interés y ayuda en la realización de este trabajo.

Asimismo agradezco al Dr. D. Franco Fernández González, Dr. D. Antonio García Martínez, Dr. D. Manuel Rico Sarompas su interés y colaboración; al Profesor Dr. D. José Luis Soto Cámara su acogida y atención y a todos aquellos que de una forma u otra me han ayudado a llevarlo a cabo.

Mi reconocimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una Beca de Formación de Personal Investigador.

INTRODUCCION-----	11
Parte I. INDUCCION ASIMETRICA EN LA REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEP- TANONA Y EN LA CONDENSACION DE 3-FE- NIL-4,4-DIMETILPENTANAL CON CLORURO DE TERCIOBUTILMAGNESIO-----	15
1. INTRODUCCION.-----	17
2. PREDICCION DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD-----	19
2.1. Modelo de cadena abierta de Cram-----	20
2.2. Modelo cíclico de Cram-----	21
2.3. Modelo de Conforth-----	22
2.4. Modelo de Felkin-----	23
3. APROXIMACIONES MATEMATICAS AL TRATAMIENTO DE LA INDUCCION ASIMETRICA-----	25
3.1. Principio de Curtin-Hammett y modelo de Karabatsos-----	26
3.2. Modelo de García-Martínez y Pérez-Osso- rio: Cálculo semiempírico de la estereoselec- tividad en series estructuralmente re- lacionadas-----	27
3.3. Generalización del Principio de Curtin- Hammett-----	29
3.4. Relaciones líneales de enrgía libre: Modelo de correlación estereoquímica de Ugi-----	31
3.5. Métodos "ab initio"-----	34

4. MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS CON HIDRUIROS METALICOS COMPLEJOS-----	43
4.1. Naturaleza de la especie reactiva-	43
4.2. Críterios cinéticos-----	46
4.2.1. Determinación de constantes específicas de velocidad absolutas-----	46
4.2.2. Parámetros termodinámicos del estado de transición-----	48
4.2.3. Efectos cinéticos debidos al cambio isotópico-----	49
4.2.4. El parámetro de reacción ρ de Hammett-----	51
4.2.5. Catálisis ácida-----	54
4.3. Críterios estereoquímicos-----	56
4.3.1. Influencia de la naturaleza del sustrato carbonílico. Hi- pótesis de Barton: dualidad mecanística-----	56
4.3.2. Influencia de la naturaleza del disolvente y del reac- tivo-----	58
4.4. La hipótesis mecanística de Pérez- Ossorio-----	61
4.4.1. Postulados-----	61
4.4.2. Criterios para su aceptación	64
4.4.3. Parametrización de los mode- los físicos: modelo trigonal y modelo tetraédrico-----	65

5. ANALISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSI- CION TIPO TRIGONAL Y TIPO TETRAEDRI- CO EN LA REDUCCION DE 5-FENIL-2,2, 6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANONA CON LiAlH_4 EN ETER DIETILICO A 30°C -----	66
5.1. El método-----	66
5.2. Antecedentes del método-----	66
5.3. Aplicación a la discusión del re- sultado estereoquímico observado en este trabajo-----	68
5.3.1. Definición de los estados de transición-----	69
5.3.2. Evaluación de las interac- ciones estéricas que ines- tabilizan los estados de transición-----	72
5.3.3. Evaluación de la estabilidad relativa de los estados de transición-----	82
5.3.4. Aplicación del Principio de Curtin-Hammett generali- zado-----	85
5.4. Evidencia para el establecimiento de una correlación: estructura del compuesto carbonílico tipo de es- tado de transición-----	87
6. MECANISMO DE LA CONDENSACION DE REACTI- VOS DE GRIGNARD CON COMPUESTOS CARBO- NILICOS-----	92
6.1. Naturaleza de la especie reactiva-	92

6.2. Criterios mecanísticos -----	94
6.3. Hipótesis mecanística de Pérez-Osso- rio-----	101
6.4. Modelo trigonal frente a modelo tetraédrico-----	103
7. ANALISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSICION TIPO TRIGONAL Y TIPO TETRAEDRICO EN LA CONDENSACION DE 3-FENIL-4,4-DIMETILPEN- TANAL CON CLORURO DE TERCIOBUTILMAGNE- SIO EN ETER DIETILICO Y TETRAHIDROFU- RANO A 25°C -----	106
7.1. Definición de los estados de tran- sición-----	106
7.2. Evaluación de las interacciones es- téricas que inestabilizan los esta- dos de transición- -----	110
7.3. Evaluación de la estabilidad rela- tiva de los estados de transición- -----	116
7.4. Aplicación del Principio de Cur- tin-Hammett generalizado -----	119
8. APENDICE. ANALISIS DE RESULTADOS UTILIZANDO EL MODELO DE CORRELACION ESTEREOQUIMICA DE UGI -----	125
BIBLIOGRAFIA -----	129

PARTE II. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS <u>RR</u> Y <u>RS</u> A LOS DIAS- TEREOMEROS DEL 5-FENIL-2,2,6- -6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL-----	135
1. INTRODUCCION.-----	137
2. ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS DIASTE- REOMEROS <u>RR</u> y <u>RS</u> DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TE- TRAMETIL-3-HEPTANOL -----	138
2.1. Formulaci3n de los conf3rmeros de partida -----	138
2.2. Evaluaci3n de la estabilidad relati- va de los conf3rmeros-----	146
2.2.1. Aspectos previos -----	146
2.2.2. Elecci3n de los valores de las energfas de interacci3n ----	148
2.2.3. Estimaci3n de las energfas libres conformacionales ----	152
2.2.4. Estimaci3n de las poblaciones conformacionales -----	153
2.3. Conclusiones -----	155
3. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE RMN -----	156
3.1. An3lisis de los espectros -----	157
3.1.1. Condiciones de registro -----	157
3.1.2. An3lisis de los espectros ---	157
3.2. C3lculos de las poblaciones confor- macionales y asignaci3n de configura- ciones relativas a partir de las cons- tantes de acoplamiento vecinal -----	164

3.2.1. Aspectos previos -----	164
3.2.2. Definición de las constantes de acoplamiento vecinal ----	166
3.2.3. Asignación de configuraciones relativas -----	169
3.2.4. Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero <u>RR</u> -----	172
3.2.5. Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero <u>RS</u> -----	175
3.3. Estabilidad relativa de ambos dias- tereómeros -----	183
3.4. Conclusiones -----	184
4. ESPECTROS DE MASAS DE LOS ISOMEROS <u>RR</u> Y <u>RS</u> DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3- HEPTANOL-----	186
4.1. Análisis de los espectros -----	186
4.1.1. Condiciones de registro ----	186
4.1.2. Análisis general de los es- pectros -----	186
4.1.3. Estudio comparativo de la eli- minación de agua en los isóme- ros <u>RR</u> , <u>SS</u> y <u>RS</u> , <u>SR</u> del 5-fe- nil-2,2,6,6-tetrametil-3-hep- tanol -----	190
BIBLIOGRAFIA -----	194

PARTE III. SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS DIASTEREOMEROS <u>RR</u> , <u>SS</u> Y <u>RS</u> , <u>SR</u> DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRA- METIL-3-HEPTANOL -----	197
1. SINTESIS -----	199
1.1. Preparación de 5-fenil-2,2,6,6-te- trametil-3-heptanona (I) -----	202
1.1.1. Obtención del 2,3-dimetil- -2,3-butanodiol (IV) -----	202
1.1.2. Preparación de 3,3-dimetil- -2-butanona (V) -----	203
1.1.3. Síntesis de 1-fenil-4,4-di- metil-1-penten-3-ona (VI) ---	205
1.1.4. Preparación de la 5-fenil- -2,2,6,6-tetrametil-3-hep- tanona. (I) -----	208
1.2. Síntesis del 3-fenil-4,4-dimetil- pentanal (II) -----	212
1.2.1. Preparación de 1-fenil-2,2,- dimetil-1-propanona (VII) ---	212
1.2.2. Obtención de 1-fenil-2,2-di- metil-1-propanol (VIII) -----	216
1.2.3. Síntesis del 1-bromo-1-fe- nil-2,2-dimetilpropano (IX) -	218
1.2.4. Preparación del 1-cloro-1-fe- nil-2,2-dimetilpropano (X)	220
1.2.5. Obtención del 3-fenil-4,4-di- metil-1-pentanol (XIII) -----	223
1.2.6. Preparación del 3-fenil-4,4- -dimetilpentanal (II) -----	227

1.2.6.1.	Por oxidación del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol con carbonato de plata sobre celita -----	227
1.2.6.2.	Por oxidación del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol con trióxido de cromo-piridina -----	231
1.3.	Síntesis del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (III) (mezcla de diastereómeros) -----	233
1.3.1.	A partir de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (I) -----	233
1.3.2.	A partir del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (II) -----	236
2.	SEPARACION DE DIASTEREOMEROS -----	238
2.1.	Preparación de los 3,5-dinitrobenzoatos -----	240
2.2.	Cristalización fraccionada -----	241
2.3.	Saponificación de los 3,5-dinitrobenzoatos -----	246

3. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE DIAS- TEREOMEROS α y β DEL 5-FENIL-2,2, 6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL-----	248
3.1. Elección del procedimiento ----	248
3.2. Descripción del método empleado-	249
3.2.1. Condiciones de operación-	250
3.2.2. Técnica cuantitativa ----	253
3.2.3. Condiciones geométricas impuestas para asegurar la reproducibilidad de resultados -----	256
3.3. Resultados obtenidos -----	258
BIBLIOGRAFIA -----	262
RESUMEN Y CONCLUSIONES -----	264
COLECCION DE ESPECTROS -----	269

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

El presente trabajo forma parte de una línea de investigación que bajo el título general "inducción asimétrica" estudia el resultado estereoquímico observado en reacciones de adición al grupo carbonilo, tales como las reacciones de reducción con tetrahidruroaluminato de litio y de condensación de reactivos de Grignard.

Los orígenes de esta línea de trabajo se remontan a los años sesenta en lo que se refiere al grupo de trabajo que dirige el Profesor Pérez-Ossorio. En este tiempo se han acumulado datos experimentales suficientes para elaborar una hipótesis de trabajo cuya verificación ha supuesto el objetivo principal de esta memoria.

En ella se ha llevado a cabo el estudio mecanístico de las reacciones de formación de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol por reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona y por condensación de cloruro de terciobutilmagnesio con 3-fenil-4,4-dimetilpentanal.

En la primera parte de la memoria se hace una revisión bibliográfica del tema con objeto de disponer de los criterios cinéticos y estereoquímicos que avalan, tanto las hipótesis de trabajo como la discusión de nuestros resultados. En este lugar hemos desarrollado las premisas físicas y el método de trabajo que permiten predecir la estereoselectividad en este tipo de reacciones y, de este modo, hemos dado significado físico a los resultados obtenidos por nosotros.

En la segunda parte se lleva a cabo la asignación de configuraciones relativas a los isómeros RR, SS y RS, SR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol por análisis de las constantes de acoplamiento tipo vecinal deducidas de sus espectros de

R.M.N., así como la aplicación de la espectrometría de masas' a la misma finalidad.

La tercera parte recoge los métodos de síntesis del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, la separación y caracterización de sus diastereómeros y la valoración de las mezclas de reacción que conducen a su formación por cromatografía gas-líquido.

PARTE I

INDUCCION ASIMETRICA EN LA REDUCCION CON TETRAHIDRUROALUMINATO DE LITIO DE 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANONA Y EN LA CONDENSACION DE 3-FENIL-4,4-DIMETILPENTANAL CON CLORURO DE TERCIOBUTILMAGNESIO.

1. INTRODUCCION

La estereoselectividad observada en reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales es un fenómeno general muy estudiado, dentro del contexto de las reacciones de "inducción asimétrica".

En una primera definición del fenómeno, Kortüm (1) introdujo el término "inducción asimétrica" para referirse a la influencia estereo-diferenciadora de un centro quiral, situado en las proximidades de un grupo funcional que se transforma a lo largo de la reacción en un nuevo centro asimétrico.

En la figura 1, hemos representado esquemáticamente una reacción de este tipo que supone la adición de un reactivo nucleófilo R'-X al grupo carbonilo de un compuesto quiral cuyo átomo de carbono asimétrico, separado por n unidades alquili-dénicas de aquél, está configurado por cuatro ligandos, tres de los cuales han sido simbolizados, en función de su tamaño relativo como G, M y P (Grande, Mediano y Pequeño respectivamente). IIIA y IIIB representan los productos diastereómeros que se forman en distinta proporción, por el ataque diferenciado de la entidad nucleófila a una y otra cara diastereotópica del grupo carbonilo.

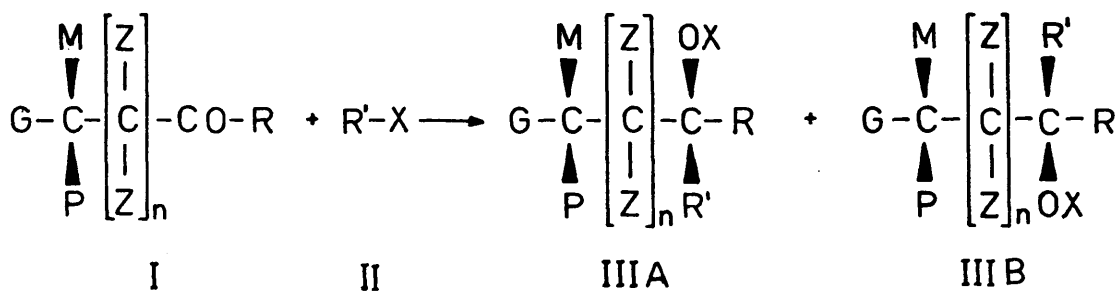


Figura 1

Los intentos para una predicción de la estereoselectividad, en las reacciones de inducción asimétrica 1,2(n=0) y 1,3(n=1) de compuestos carbonílicos, ha dado lugar a la aparición de un conjunto de reglas empíricas cuya validez sigue siendo todavía cuestionable.

El desarrollo experimental de criterios mecanísticos, tanto de índole cinética como estereoquímica, y la disponibilidad de métodos de análisis teórico de los procesos químico-físicos, incluidos los métodos de cálculo "ab initio", parecen descifrar las limitaciones de esas reglas y han abierto nuevos cauces para la interpretación de estas reacciones.

Nuestra aportación en este área se centra en el análisis de los resultados obtenidos en la reducción de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona con tetrahidruroaluminato de litio, y en la condensación de cloruro de terciobutilmagnesio con 3-fenil-4,4-dimetilpentanal, procesos que conducen a las mismas mezclas de carbinoles diastereómeros racémicos (RR,SS) y (RS,SR)-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, en diferentes proporciones.

Con ello se pretenden demostrar las hipótesis mecanísticas enunciadas por Pérez-Ossorio y col. (2 y 3) y a su vez, incorporar al conjunto de datos estereoquímicos anteriormente analizados por estos autores (4,5,6,7) la influencia de una nueva variable estructural como es, la presencia de un grupo $R = t\text{-Butilo}$ en las reacciones de reducción de cetonas quirales I y la utilización de cloruro de terciobutilmagnesio como reactivo de las reacciones de condensación de Grignard.

A lo largo de esta primera parte daremos cuenta del desarrollo teórico del tema y, con la discusión de nuestros resultados, añadiremos fiabilidad a las hipótesis de trabajo que tenemos planteadas.

2. PREDICCIÓN DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD.

En reacciones competitivas que se llevan a cabo bajo control cinético, la relación de productos N_A/N_B , viene expresada como una función de los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a los mismos (ecuación 1).

$$N_A/N_B = \frac{V_A}{V_B} = \exp(-G_A^\ddagger/RT) / \exp(-G_B^\ddagger/RT) \quad /1/$$

donde N_A y N_B son las fracciones molares de los productos A y B y G_A^\ddagger y G_B^\ddagger las energías libres de activación de los estados de transición correspondientes.

Las reacciones de reducción de compuestos carbonílicos con tetrahidruroaluminato de litio y las de condensación de los mismos con compuestos organomagnésicos son procesos controlados cinéticamente (8) y, por esta razón, la estereoselectividad observada en estas reacciones puede ser evaluada a partir de un modelo físico de estado de transición, por comparación de los contenidos energéticos relativos de los mismos.

El desconocimiento de muchos aspectos del proceso, tales como la naturaleza de la entidad reactiva en solución y la dificultad práctica de llevar a cabo medidas cinéticas absolutas en estas reacciones, ha polarizado la investigación hacia la consecución de datos estereoquímicos en series relacionadas, con una variación sistemática de los restos estructurales que configuran los sustratos de reacción.

El análisis de estos resultados ha llevado a formular las siguientes reglas o modelos teóricos.

2.1. Modelo de cadena abierta de Cram.

En 1.953, Cram (9) racionalizó la inducción asimétrica 1,2 tomando como base un modelo de ET en el que el grupo carbonilo, coordinado por el resto electrófilo de la entidad reactiva se dispone en posición sesgada con relación a los sustituyentes de menor tamaño que configuran el centro quiral adyacente, con objeto de ofrecer la mínima repulsión de origen estérico. Con esta aceptación, el ataque del resto nucleófilo R' se lleva a cabo por una u otra cara del grupo carbonilo dando lugar con preferencia a aquel compuesto diastereómero que se forma por el costado menos impedido para este ataque (figura 2).

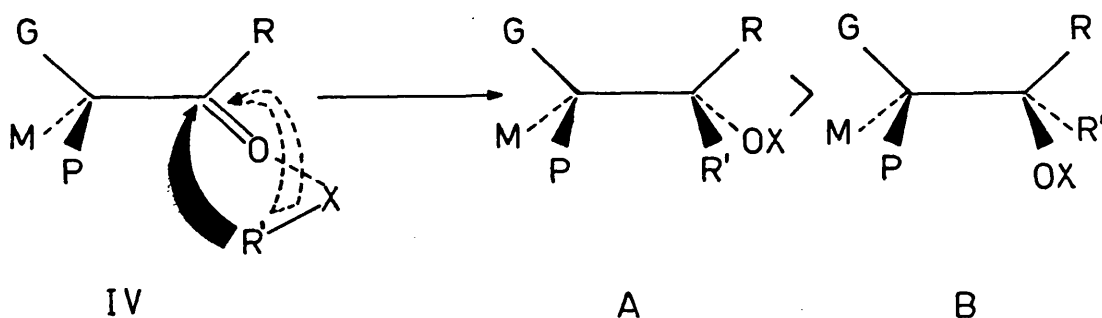


Figura 2

El modelo de Cram ha tenido abundante éxito predictivo; no obstante, las excepciones encontradas han restado validez a su aplicación. Sin embargo, la aparición de esta regla que años más tarde (10) fué extendida a la racionalización de resultados estereoquímicos en la inducción asimétrica 1,3, causó gran impacto; su aplicación ha servido como método químico para correlacionar configuraciones.

Pérez-Ossorio y Gossauer, primero (11) y García-Martínez (12) y Quiroga-Feijóo (2), entre otros, han aportado evidencia

teórico-práctica sobre su incumplimiento y a su crítica nos remitimos.

2.2. Modelo cíclico de Cram.

Este mismo autor ha propuesto (13) un modelo de ET^{\neq} cíclico para el caso en que exista algún centro básico de Lewis entre los sustituyentes del carbono quiral. Siendo así, (figura 3) la coordinación del resto electrófilo del reactivo por los dos centros básicos del sustrato configurarían un ET^{\neq} cíclico en el que la facilidad de ataque de la entidad nucleófila estaría condicionada por el impedimento estérico diferencial de los grupos flanqueantes P y M.

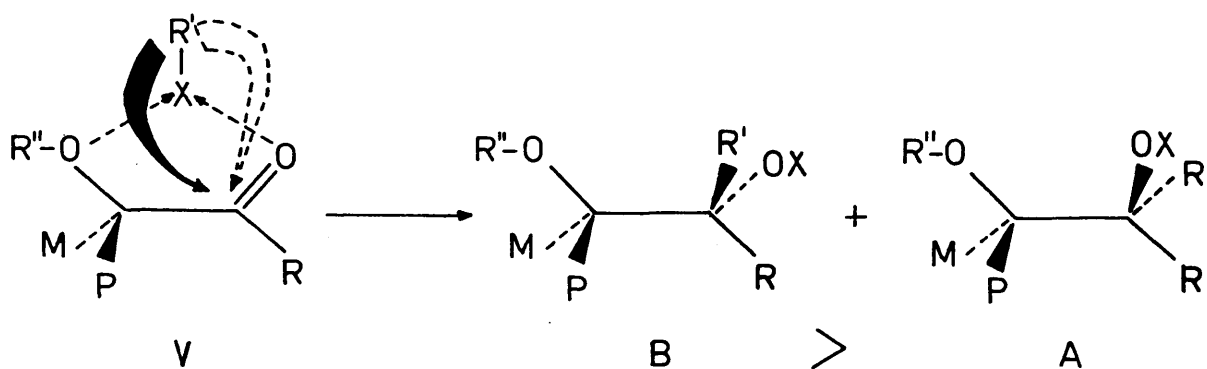


Figura 3

En estos casos la estereoselectividad es inversa a la que resultaría de la aplicación del modelo de cadena abierta, si consideramos que se mantiene la misma gradación de tamaños, es decir, que el resto $O-R''$ puede considerarse prioritario sobre los tamaños de M y P.

2.4. Modelo de Felkin.

El tratamiento de la inducción asimétrica por la escuela francesa de Felkin (15) ha supuesto por varias razones un gran adelanto sobre los modelos anteriores.

En primer lugar este modelo considera como ET^{\neq} competitivos aquellos que derivan del ataque del nucleófilo R' según un ángulo de torsión de 60° respecto a los grupos flanqueantes del centro quiral. Esto lleva consigo la consideración de tres ET^{\neq} (figura 5) como máximo, sobre la base de que la tensión torsional entre el enlace encipiente $R'-C$ y los enlaces que lo flanquean es la más significativa.

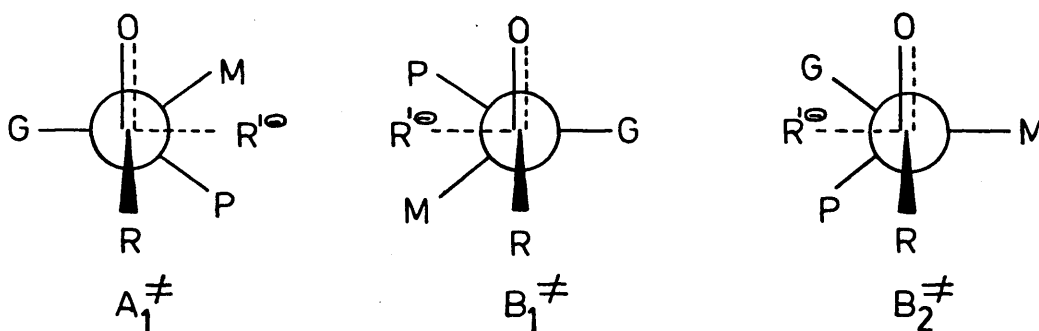


Figura 5

En segundo lugar, las interacciones debidas al resto hidrocarbonado, R, con la especie nucleófila son más importantes que las que implican a esta última y el oxígeno carbonílico.

Aunque los autores no visualizan geoméricamente esa diferenciación, a menos que se considere sensiblemente desviado de la perpendicularidad al $C=O$ la dirección del ataque, la justificación de esta aceptación no parece fácilmente deducible de un modelo geométrico en el que la hibridación del $C=O$ no se haya modificado sensiblemente obligando a diferenciarse suficientemente los ángulos de enlace $\widehat{R'-C_1-O}$ y $\widehat{R'-C_1-R}$. En base

a esta aceptación, por nuestra parte creemos que este modelo situa el ET^\ddagger sobre un estadio bastante avanzado con respecto al E.I.

El enunciado de este modelo geométrico fué elaborado considerando las variaciones de estereoselectividad observadas en las series estructurales que se recogen en la Tabla I.

TABLA I.

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

G	R = Me	R = Et	R = i-Pr	R=t-Bu
Ciclohexilo	1.6	2.0	4.1	1.6
Fenilo	2.8	3.2	5.0	49

Como puede observarse en la figura 5, al aumentar el tamaño de R debe desestabilizarse el estado de transición B_1^\ddagger vs. A_1^\ddagger y como quiera que un aumento en el tamaño de G también desestabiliza el $ET^\ddagger B_2^\ddagger$, cuando confluyen ambas situaciones el aumento de la estereoselectividad será manifiestamente elevado a favor del diastereómero A.

3. APROXIMACIONES MATEMATICAS AL TRATAMIENTO DE LA INDUCCION ASIMETRICA.

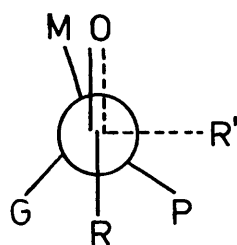
3.1. Principio de Curtin-Hammett y modelo de Karabatsos.

El conocimiento de las barreras rotacionales existentes entre los distintos conformeros del sustrato carbonílico (16) permitió a Karabatsos abordar el cálculo de la estereoselectividad utilizando un modelo geométrico para los $ET \neq$ competitivos que no difiere sensiblemente de la geometría de los E.I.

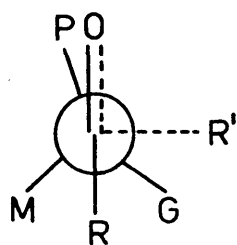
Teniendo en cuenta que resulta imposible matemáticamente abordar la consideración de más de dos $ET \neq$ competitivos conducentes a A y B (ecuación 1) -Principio de Curtin-Hammett- Karabatsos se planteó el problema de seleccionar ambos $ET \neq$ sobre la base de justificaciones coherentes (17).

En principio, son seis los $ET \neq$ que deben tenerse en cuenta considerando las posibilidades conformacionales del sustrato y el ataque preferido por uno de los costados; tres darían lugar al diastereómero A y otros tantos darían lugar al diastereómero B (figura 6).

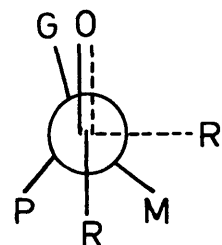
De los tres $ET \neq$ conducentes al diastereómero A, VII es el que ofrece menores repulsiones estéricas. Del mismo modo, con carácter provisional, puede decirse que X es el estado de transición de mínimo contenido energético conducente a B. Esto es así porque dada la definición geométrica del estado de transición la interacción de origen estérico más importante es la de la identidad atacante y el grupo flanqueante más próximo.



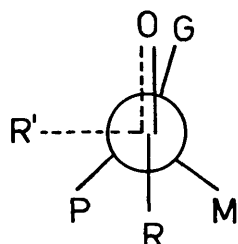
VII



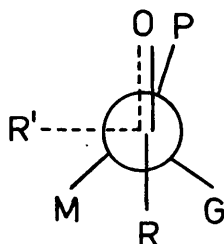
VIII



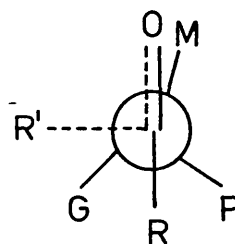
IX



X



XI



XII

Figura 6

Seleccionados VII y X, sólo resta evaluar los contenidos energéticos diferenciales para llegar al cálculo de la estereoselectividad por aplicación del Principio de Curtin-Hammett. Esta evaluación no es siempre fácil de realizar. En el momento en que Karabatsos abordó este tema, su propio grupo había verificado el análisis conformacional de compuestos carbonílicos y azometínicos, estableciendo que las conformaciones más estables son aquellas que mantienen eclipsado el heteroátomo con un enlace σ adyacente, coplanario con él.

Conocidas las magnitudes de las interacciones $(=O-Z)_{1,2e}$

entre grupos, el problema se reduce a evaluar las interacciones:

$(R'-M)$ y $(R-G)$ en VII

$(R'-G)$ y $(R-M)$ en X

Karabatsos prevé que puede darse, en general, una cancelación práctica de ambos conjuntos de interacciones ya que $(R'M) < (R'-G)$ pero $(R-G) > (R-M)$.

El término de estas simplificaciones conduce a evaluar la estereoselectividad mediante el balance de las energías $(M-O)$ en VII y $(G-O)$ en X, medibles por métodos de RMN sobre el estado fundamental.

La concordancia conseguida por Karabatsos sobre estas bases, no es buena cuantitativamente, pero si es válida en el sentido de una predicción cualitativa de la estereoselectividad. . (18).

Aunque las simplificaciones de Karabatsos son drásticas y conllevan a idéntico resultado para sustratos carbonílicos, cualquiera que sea la naturaleza de R, lo cual, evidentemente es incierto, aportó una base químico-física al desarrollo del tema al fijar la conformación estable del E.I. en función de datos espectroscópicos, lo cual, sobre la aceptación de un estado de transición similar al estado inicial, supone una aproximación cuantitativa al problema.

3.2. Modelo de García-Martínez y Pérez-Ossorio: Cálculo semiempírico de la estereoselectividad en series estructuralmente relacionadas.

Siguiendo a Karabatsos García-Martínez y Pérez-Ossorio (12) (19) han postulado la consideración de tres estados de transi-

ción competitivos (figura 7) para el análisis de la inducción asimétrica 1,2.

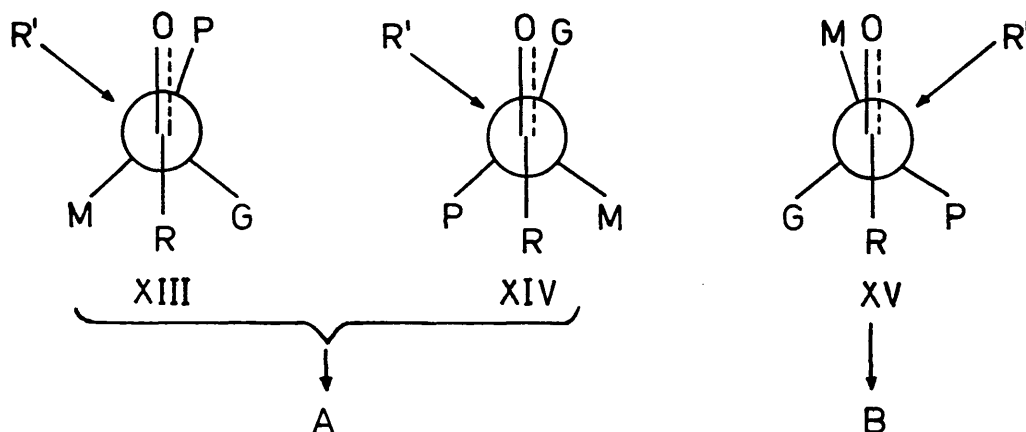


Figura 7

Dos de ellos conducentes a A y uno conducente a B; la destimación del ataque alternativo sobre estos conformeros, la basan los autores en la elevada estereoselectividad observada en aquellos casos en que es aplicable el modelo de cadena rígida de Cram y que sólo es explicable sobre la base de una gran diferenciación de las constantes específicas de velocidad de las dos vías de ataque.

El desarrollo matemático de este modelo conduce a la expresión /2/

$$N_A/N_B = k_{XIII}^A/k_{XV}^B \cdot \exp(G_{XV} - G_{XIII})/RT + k_{XIV}^A/k_{XV}^B \cdot \exp(G_{XV} - G_{XIV})/RT \quad /2/$$

donde N_A/N_B es la relación molar en que se forman los diastereómeros A y B. k_A/k_B son los cocientes entre las correspondientes constantes específicas de velocidad de reacción de los conformeros XIII, XIV y XV, G_i representa el contenido energético libre de los conformeros considerados.

Si R=simétrico, los autores estiman que k_A/k_B son independientes de la naturaleza de R y, si se dispone de datos del equilibrio conformacional a la temperatura de reacción y en el mismo

disolvente utilizado en ella, la estereoselectividad observada en dos sustratos con diferencias en la naturaleza de R permitirá plantear un sistema de dos ecuaciones tipo /2/, con dos incógnitas, k_{XIII}^A/k_{XV}^B y R_{XIV}^A/k_{XV}^B , que, una vez deducidas, pueden ser utilizadas para predecir la estereoselectividad de cualquier sustrato de esta serie.

La utilidad de la expresión está pues limitada por el necesario conocimiento del equilibrio conformacional y del resultado estereoquímico de dos procesos estructuralmente relacionados.

No obstante las limitaciones de naturaleza empírica, su utilidad, que puede ser probada de manera sencilla, permitirá inferir a su vez la validez de las premisas de partida, por lo que supone un "test" valioso a la hora de analizar alternativas geométricas de ET[≠] en función, precisamente, de la distinta naturaleza de R.

3.3. Generalización del Principio de Curtin-Hammett.

La resolución del esquema cinético (figura 8), que incluye la descripción del sustrato carbonílico mediante su equilibrio conformacional, condujo a Fernández-González y Pérez-Ossorio a una expresión generalizada del Principio de Curtin-Hammett /3/ (20).

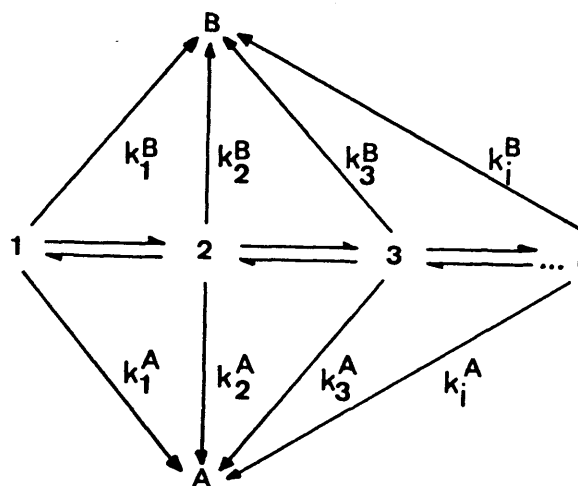


Figura 8

$$\frac{N_A}{N_B} = \frac{\sum_i e^{-G_i^{A\ddagger}/RT}}{\sum_i e^{-G_i^{B\ddagger}/RT}} \quad /3/$$

Donde N_A/N_B es la relación de fracciones molares de los diastereómeros A y B y $G_i^{A\ddagger}$ y $G_i^{B\ddagger}$ son los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a A y B a partir de cada conformero "i".

Con respecto a la utilización de esta ecuación debemos considerar que los G_i^{\ddagger} no representan necesariamente niveles de energía libre relativos al contenido energético de los conformeros "i", sino una evaluación diferencial de los contenidos energéticos de todos los ET^{\ddagger} a partir de un ET^{\ddagger} hipotético en el que no se dieran las contribuciones energéticas consideradas. Esto es, obviamente deducible de la forma de la expresión /3/; si se consideran aditivas dichas contribuciones inestabilizadoras.

La condición previa para la aplicabilidad del Principio de Curtin-Hammett a las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos se reduce a que las barreras rotacionales de los conformeros de partida sean suficientemente inferiores a la energía de activación de la reacción. Ahora bien, las adiciones de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos (21, 22) y las reducciones con hidruros metálicos complejos (23, 24) presentan una ΔG^{\ddagger} del orden de 8 a 15 kcal/mol a temperaturas próximas a la ambiente, luego con independencia de la particular estructura del compuesto carbonílico parece, a priori, que existe un margen suficientemente amplio para su aplicabilidad.

Para la aplicación de esta ecuación se hace preciso establecer un método que permita la evaluación de las magnitudes energéticas que condicionan la estereoselectividad y, evidentemente, la primera etapa del mismo es proponer un modelo de estado de transición o aceptar cualquiera de los existentes. Sobre esta base y la disposición de valores de energías de interacción entre grupos, medidos experimentalmente o introducidos a "modo

de ensayo" puede llevarse a cabo un severo análisis de las premisas geométricas de partida. Este método será desarrollado más adelante para discutir nuestros resultados (Sección 5 y 7)

3.4. Relaciones lineales de energía libre: Modelo de correlación estereoquímica de Ugi.

Ugi y Col (25) publicaron en 1947 una relación lineal de energía libre expresada en términos de estereoselectividad y en la que los parámetros estructurales y de reacción pueden evaluarse empíricamente sobre la base de que sea válida esta dependencia.

Según Ugi, la influencia estereo-diferenciadora del centro inductor puede describirse por una "función de quiralidad", χ , la cual debe tener en cuenta la gradación de tamaños de los ligandos y puede expresarse como una función polinómica simple /4/:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1) \quad /4/$$

en donde λ_i son constantes empíricas que reflejan los requerimientos estéricos efectivos de los tres ligandos del carbono asimétrico. Dada la carencia de pruebas acerca de la fiabilidad geométrica de los ET^{\neq} , difícilmente puede utilizarse un parámetro de quiralidad, χ' , análogo al definido para el centro inductor, que configure la quiralidad del grupo carbonilo en el ET^{\neq} . No obstante, puede englobarse dicho parámetro con una constante de reacción ρ_{as} , característica del reactivo, de la naturaleza del medio y de la temperatura de reacción, obteniéndose así un "parámetro de reacción" definido como:

$$\tau = \chi' \cdot \rho_{as} \quad /5/$$

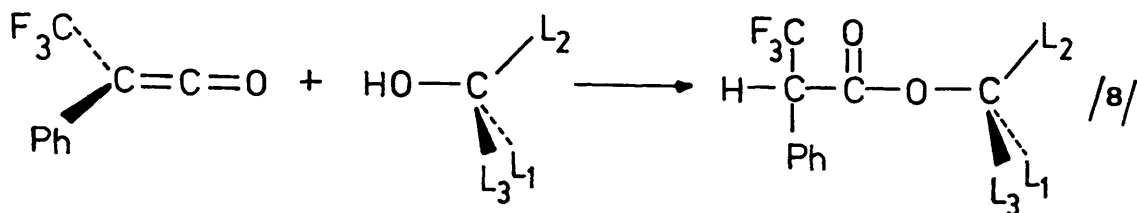
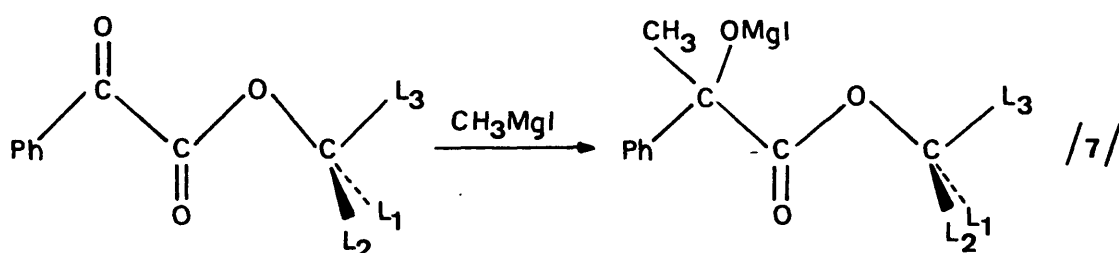
Si se introduce además un factor de simetría que correlacione la configuración de ambos centros δ_p (1 ó -1) puede escri-

birse:

$$\log N_A/N_B = \log k_{RR'}/k_{RS'} = \log k_{SS'}/k_{SR'} = \chi \cdot \tau \cdot \delta_p \quad /6/$$

resultando así la expresión que ensaya la dependencia lineal de la estereoselectividad con el parámetro de quiralidad variable para cada término de la serie $(L_1 L_2 L_3 C-(CZ_2)_n -CO-R)$ que se considere.

La aplicación del procedimiento a las síntesis asimétricas /7/ y /8/,



demostró que la expresión se cumplía satisfactoriamente cuando $L_1=H$ ($\lambda_H=0$), $L_2=CH_3$ ($\lambda_{CH_3}=1.0$) y $L_3=X$ e, incluso, la concordancia es buena para $L_1=H$, $L_2 \neq X$, $L_3=Y$.

El resultado es sorprendente ya que la consideración de parámetros estéricos constantes, independientes de los alrededores es una base de partida excesivamente idealizada. Originalmente, λ debería ser igual para idénticos ligandos incluso

en sistemas diferentes; sin embargo, en los sistemas reseñados toman en algunos casos valores distintos, lo que supone, o que no tienen consistencia por sí solos, por no ser representativos de ninguna magnitud intrínseca de los mismos o que la expresión de la quiralidad no es una función propia del sistema.

García Martínez ha ensayado la validez de esta ecuación en el campo de la inducción asimétrica 1,2 y para los tipos de reacción que vienen ocupándonos. Los resultados no son ni mucho menos satisfactorios; por nuestra parte, hemos llevado a cabo su aplicación en los casos de la inducción asimétrica 1,3 con éxito aparente (véase Apéndice, 8), teniendo en cuenta que el campo de aplicación de este modelo es tanto más válido cuanto más distante del centro inductor está el centro quiral y/o cuanto más homogéneo conformacionalmente es el sustrato de partida (véanse ecuaciones /7/ y /8/ cabe hacer las siguientes consideraciones a su aplicabilidad:

- 1º) Puede ser utilizado cuando compitan solamente dos $ET \neq$ conductentes a dos diastereómeros A y B, es decir, cuando el equilibrio conformacional no comprometa la forma de la función de quiralidad.
- 2º) Será tanto más válida cuanto mayor sea la simetría intrínseca de los ligandos, pues la función representativa de los mismos será tanto más sencilla.
- 3º) Cualquier tensión angular provocada por el apiñamiento estérico de los ligandos puede modificar tanto el valor de λ_i como la forma de la función de quiralidad.

En 1973 Salem (26) propuso un tratamiento matemático del problema, en el que parecen superadas algunas de las limitaciones objetadas al modelo de Ugi. Así considera todas las posibilidades conformacionales del sustrato, por giro alrededor del centro quiral. Al mismo tiempo que las funciones de ligandos en el sustrato y reactivo vienen expresadas en términos de magnitudes físicas y químicas observables tales como temperatura, fuerzas interatómicas, longitudes de enlace etc, lo que les confiere, en principio, mayor consistencia.

La aplicación de este modelo al análisis de resultados está todavía fuera de nuestro alcance.

3.5. Métodos "ab initio"

Muy recientemente Nguyen Trong Anh y col. (27) (28) han llevado a cabo una crítica de los modelos geométricos aparecidos en la literatura para la interpretación de la inducción asimétrica 1,2, y referidos por nosotros en esta memoria (Sección 2.) y (Sección 3.1.). La base de esta crítica ha sido la aplicación de métodos "ab initio" al análisis de los ET^{\neq} correspondientes a los procesos de reducción, introduciendo como magnitudes energéticas propias las de origen estérico y considerando el efecto del electrofilo (L_i^+) y el control estereoelectrónico del proceso (optimización del ángulo de ataque).

El planteamiento geométrico se lleva a cabo "calculando" todas las supermoléculas $H^{\ominus} \text{-----} \overset{O}{\parallel} C$ que derivan del ataque por uno y otro costado de cada uno de los conformeros que resultan por giros de 30° del enlace C_1-C_2 (figura 2). De esta manera se definen 12 rotámeros y se consideran 24 estados de transición. Así en función del ángulo de torsión definido se consideran tanto los modelos de Cram, como el de Conforth, como el de Karabatsos, así como el de Felkin.

Las curvas de variación de la energía con respecto al ángulo de giro permiten observar que los mínimos corresponden a los ET^{\neq} del tipo Felkin, para todas las aproximaciones sucesivas que pretenden refinar el tratamiento, a saber:

- 1.- Adición de H^{\ominus} sobre el 2-cloropropanal.
- 2.- Adición de H^{\ominus} sobre el 2-metilpropanal.
- 3.- Consideración de la coordinación del contraión: Li^+ .
- 4.- Optimización del ángulo de ataque $O=C \text{-----} H^{\ominus}$.
- 5.- Solvatación del nucleófilo.

Consideramos que dadas las posibilidades del método, que ha sido suficientemente avalado por los autores, merece la pena describir la finalidad de cada una de estas aproximaciones para llegar a la aceptación final del modelo geométrico de Felkin.

1.- Cuando se analiza el sistema $H^{\ominus} \dots O=CH-CH-MeCl$ sobre la consideración de los efectos estéricos y polares inestabilizantes se obtiene un óptimo de energía para la supermolécula tipo Felkin que sitúa al átomo de Cl en posición antiperiplanar con el ataque de H^{\ominus} . Como este resultado pudiera no resultar general, por ser aparentemente el factor coulombico el determinante del control estereoquímico, los autores se proponen el mismo tratamiento para un compuesto análogo hidrocarbonado: el 2-metilbutanal.

2.- Así, eligen la supermolécula $H^{\ominus} \dots O=CH-CHMeEt$ y, de nuevo los estados de transición tipo Felkin se localizan sobre los mínimos de las curvas obtenidas, mientras que los estados de transición tipo Cram y Karabatsos tienen excedentes energéticos de más de 2,7 kcal/mol.

3.- Prosiguiendo con el refinamiento, se introduce la asistencia electrófila del Li^+ sobre el oxígeno carbonílico. Previamente, optimizan las coordenadas del catión sobre un sustrato sencillo, $HCHO \dots Li^+$, admitiendo una relajación de la longitud del enlace C-O. Asumiendo que estas coordenadas se mantienen para moléculas más complejas, calculan nuevamente las curvas de potencial en función de θ (ángulo de rotación alrededor del enlace C_1-C_2), manteniendo la perpendicularidad del ataque, y observan idéntica forma y posición relativa de los estados de transición correspondientes. De este análisis se infiere que la complejación modifica la velocidad pero no la geometría de los estados de transición favorecidos.

4.- La aceptación del principio del máximo solapamiento orbital sólo es válida para interacciones orbitarias en las

que pueda encontrarse un elemento de simetría. Dado que la perturbación $H^{\ominus} \dots O=C<$ no es asociable a esa situación (figura 9) los autores introducen la optimización del ángulo de ataque

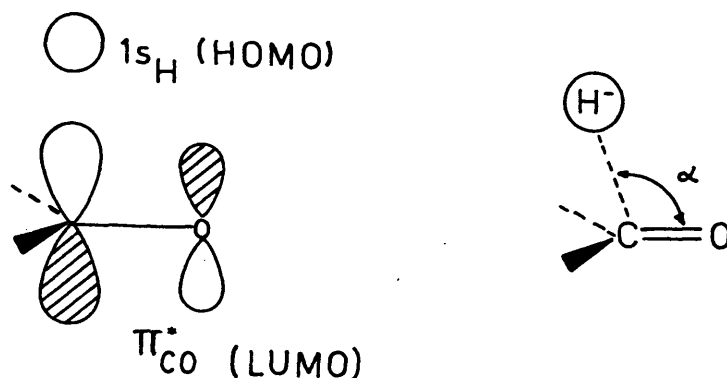


Figura 9

α , asumiendo una dependencia cuadrática de la energía del estado de transición con el ángulo α . Así encuentran la minimización de la energía estérica para valores de α comprendidos entre 98 y 109° , lo cual supone una desviación sensible de la perpendicularidad.

Cuando se calcula el término de la perturbación orbitalaria (29) ($HOMO_H \longleftrightarrow LUMO_{CO}$) con dos electrones y ($HOMO_H \longleftrightarrow HOMO_{CO}$) con cuatro electrones, se encuentra un máximo solapamiento orbital para valores de $\alpha \approx 105^\circ$, lo que justificaría la desviación de la perpendicularidad observada.

Ahora bien, si se introducen simultáneamente, la complejación debida al Li^+ y el control estereoelectrónico se observa una disminución de esa desviación observada previamente, siendo el valor óptimo del ángulo α para el 2-cloropropanal de 100° y de 99° para el 2-metilbutanal.

Como quiera que la influencia electrófila del Li^+ debe modificar el término del solapamiento intermolecular, los autores verifican el estudio de la perturbación del H^{\ominus} y del for-

maldehido coordinado, obteniendo en función de α , los valores para el solapamiento que son óptimos cuando $\alpha=110^\circ$ en la interacción:

$\psi_2 \leftrightarrow 1s$ del H^\ominus y $\alpha=95^\circ$ para la interacción:

$\psi_3^* \leftrightarrow 1s$ del H^\ominus (105° para π_{CO}^*) (figura 9). De este modo la disminución del ángulo de ataque observado parece justificarse mejor en base a la perturbación $1s$ del H^\ominus (HOMO) y la ψ_3^* del $CO \dots Li$ (superadyacente al LUMO).

La cuestión se hace visible comparando los orbitales moleculares de la molécula coordinada y sin coordinar (figura 10). La deslocalización conjugativa del par electrónico con el átomo de Li disminuye el contenido energético relativo de los O.M., no tanto por su contribución coulombica, como por su distorsión orbitalaria.

5.- Prosiguiendo los refinamientos, los autores introducen la participación del disolvente en la solvatación del anión H^\ominus .

Paralelamente han calculado los efectos de disolventes de naturaleza prótica (H_2O) y aprótica (HCHO) sobre el orbital HOMO de aniones de distintos tamaños y así, observan que el disolvente prótico rebaja considerablemente el contenido energético de los aniones, tanto más cuanto menor es su tamaño.

Según esto, puede parametrizarse nuevamente la supermolécula y llevar a cabo un cálculo iterativo, con la única aceptación simplificadora del ataque perpendicular y la participación de una sola molécula de agua (figura 11). La variación de la energía potencial de estos estados de transición que se configuran según variaciones discretas (30°) del ángulo de torsión θ , sigue idéntico hábito que las observadas para otros cálculos con una definición más grosera de la supermolécula. Nuevamente se concluye que es el estado de transición Felkin el de menor

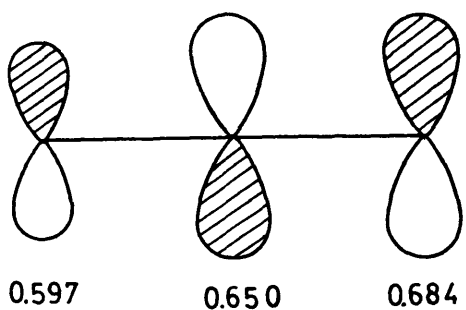
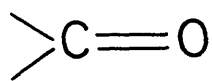
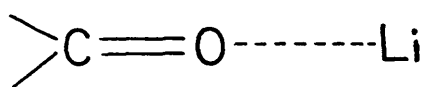
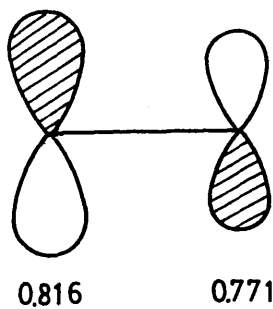
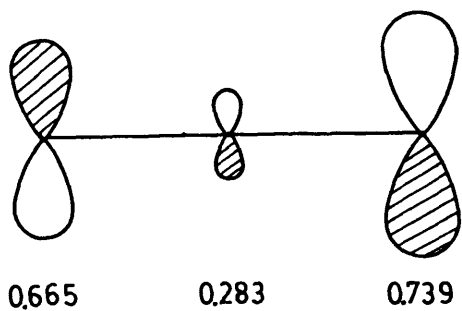
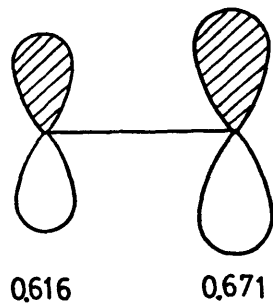
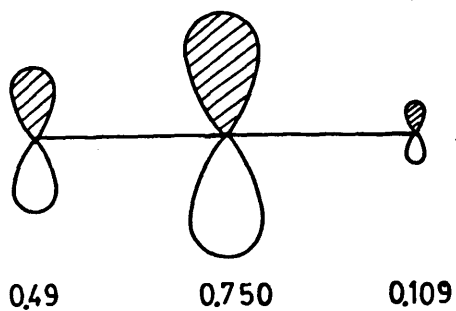

 ψ_3^*

 π^*

 ψ_2

 π

 ψ_1

Figura 10

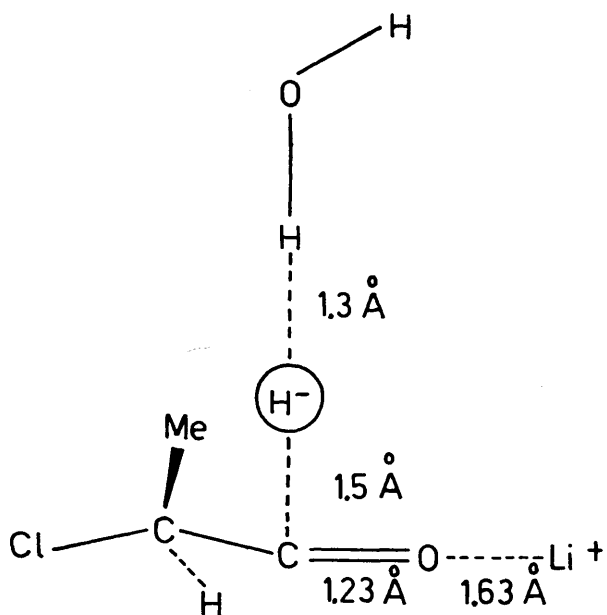


Figura 11

inestabilidad relativa frente a otras posibles soluciones geométricas.

Como consecuencia de este análisis, los autores abordan la interpretación del modelo de Felkin: "¿Cuál es la componente estabilizadora y diferencial que determina su selección?".

Si se considera que la perturbación de orbitales más eficaz es aquella que implica el orbital HOMO del nucleófilo y el LUMO del grupo carbonilo del sustrato (29) resulta evidente que, a igualdad de otros condicionantes de reacción, cualquier efecto orbital debido a la configuración del resto estructural que disminuya el nivel energético del orbital π_{CO}^* (LUMO), contribuirá a disminuir la energía de la perturbación intermolecular HOMO <> LUMO. Una interacción secundaria de este tipo es la que puede existir entre un orbital σ_{2-L} del carbono adyacente y uno de los ligandos, y el π_{CO}^* (figura 12).

Para que la interacción sea eficaz, la integral de solapamiento debe ser máxima y esto solo sucede cuando el enlace C_2-L se dispone coplanario con el orbital π_{CO}^* (efecto α -estabilizante) (29). Siendo así (figura 12) el ataque del hidruro puede adoptar una orientación *syn* o *anti*. Es obvio que la interacción resulta positiva cuando el ataque es *anti* y además resulta más aliviada estéricamente.

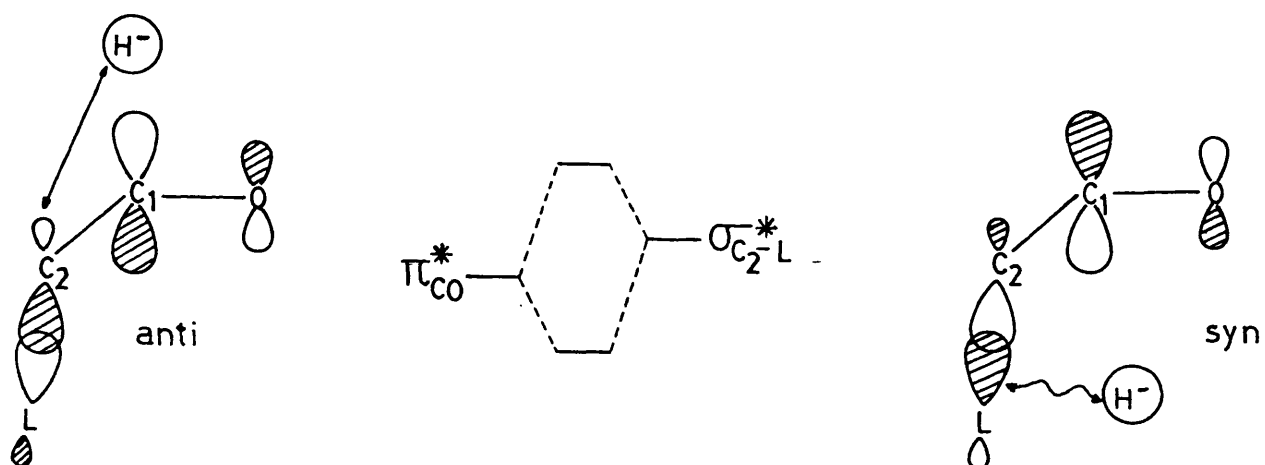


Figura 12

Los autores calculan el solapamiento del orbital $1s_H$ y del $\sigma_{C_2-C_1}^*$ para sendos ataques, encontrando coeficientes de solapamiento de 5 a 10 veces superiores en el caso de que el ataque sea *anti*. En estos cálculos varían el ángulo de ataque en un rango de 90° a 115° .

Para evaluar el efecto antiperiplano de diversos ligandos los autores calculan el contenido energético de las supermoléculas que se describen en la figura 13:

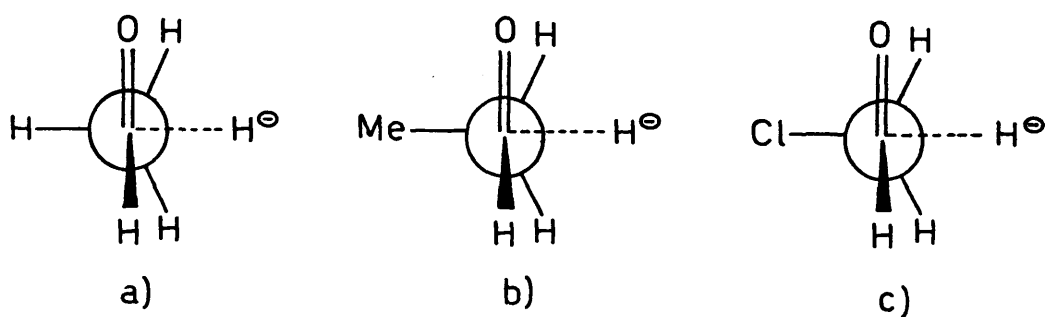


Figura 13

y observan que respecto al contenido energético de los reactivos aislados, la aproximación del H^\ominus en a) causa una estabilización de 35,5 kcal/mol, en b) de 37,4 kcal/mol y en c) de 59 kcal/mol. Aunque el valor absoluto de los mismos puede no ser correcto, sus valores relativos son una medida del efecto antiperiplano desarrollado durante la reacción, dado que para cada una de estas reacciones la interacción estérica es de la misma magnitud. Así, se advierte que el efecto antiperiplano más alto corresponde al C-Cl seguido de C-Me y por último el C-H. Los autores sugieren a modo de ensayo una magnitud de 5-10 kcal/mol para evaluar este efecto.

Si la estimación es correcta, las consecuencias son obvias: la dirección del ataque vendrá controlada por el desarrollo de un efecto antiperiplano acusado, a igualdad de otras magnitudes implicadas. De esta manera, el problema asociado a los distintos modelos geométricos de establecer la secuencia de tamaños de los sustituyentes queda reducido a la consideración paralela de sus efectos antiperiplanos de naturaleza orbital.

Una consecuencia adicional de esta interpretación es que si se acepta el ataque perpendicular, la interacción torsional

y de origen estérico entre el nucleófilo y los grupos flanqueantes en los dos estados de transición de Felkin competitivos son idénticos (figura 14), ya que las distancias correspondientes (Nu-O), (Nu-R), (Nu-P), (Nu-M) son idénticas en uno y otro.

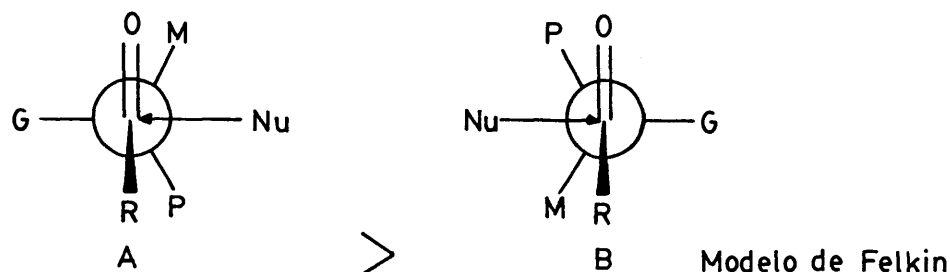


Figura 14

Felkin y col. (15) en la discusión que hacen de su modelo postulan que las interacciones de los sustituyentes M y P con R son de mayor magnitud que la de estos con el O. Esto no es claro, salvo que el oxígeno no esté complejado por moléculas de disolvente y/o por especies catiónicas. Además, para R=H, resulta contradictorio. No obstante, esta aceptación es consecuencia de una discusión apropiada de la variación de la estereoselectividad en función de la naturaleza del resto aquiral R, como ya advertimos (Véase sección 2.4) por lo que no debería cuestionarse. Sin embargo, puede llegarse a idéntica conclusión si no aceptamos la perpendicularidad geométrica del ataque, como se ha analizado. Según esto si el nucleófilo está más próximo al C₂ se desarrollarán interacciones entre Nu-R y decrecerá la propia con el oxígeno, siempre que R no sea igual a H.

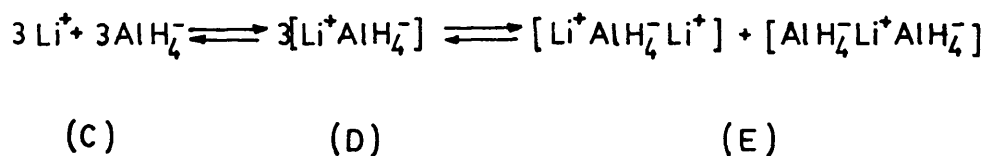
4.- MECANISMO DE LA REDUCCION DE CETONAS CON HIDRUIROS METALICOS COMPLEJOS.

La carencia de una informaci3n precisa acerca de la naturaleza de la especie reactiva en soluci3n et6rea ha sido el mayor obst6culo que se ha opuesto a una exacta descripci3n del mecanismo de la reducci3n de sustratos org6nicos con hidruros met6licos complejos.

Por esto nos parece imprescindible abordar el conocimiento de este estado fundamental para poder interpretar en toda su extensi3n los cr6terios mecan6sticos disponibles.

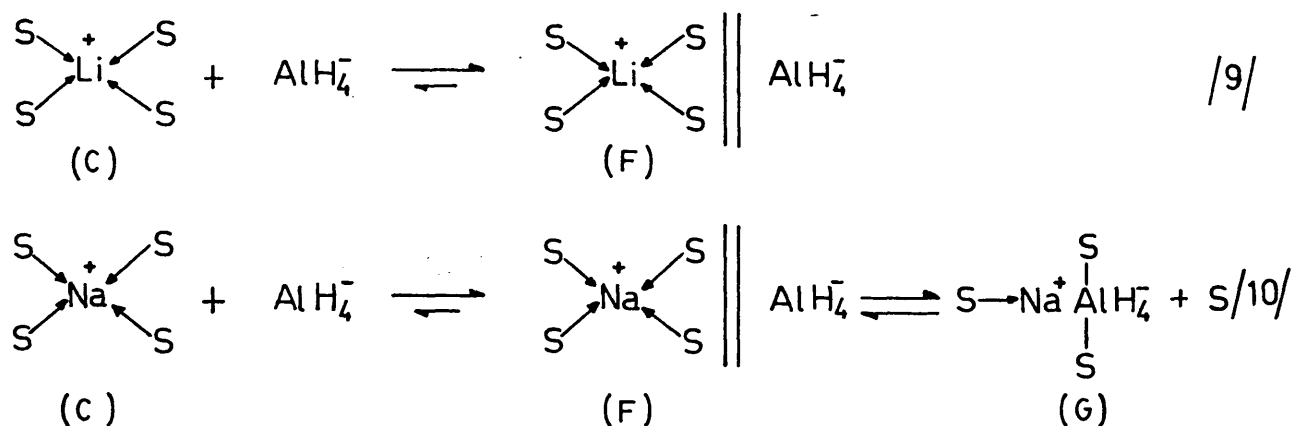
4.1. Naturaleza de la especie reactiva.

Ashby y col. (30) han llevado a cabo por medidas f6sico-qu6micas de conductancia y ebulloscop6a el estudio de la naturaleza de los hidruros de litio y aluminio, de litio y boro y sus alcoxiderivados, as6 como las correspondientes especies de Na, en eter diet6lico y tetrahidrurofurano. Estos autores formulan un equilibrio que indica la coexistencia en soluci3n et6rea, de tres tipos generales de agregados i3nicos: iones libres (C), pares i3nicos (D), e iones triples (E). En la figura se ha ejemplificado esta composici3n para LiAlH_4 :



Según sea la naturaleza del hidruro metálico complejo, la concentración y la naturaleza del disolvente, la participación de una u/y otra forma asociada es muy diversa.

Además, los pares iónicos (D) pueden tener distinta naturaleza, Así, ha podido observarse que en THF, a concentraciones comprendidas entre 10^{-2} M y 10^{-6} M, el LiAlH_4 coexiste en forma de iones libres (C) y de pares iónicos no íntimos (F) fundamentalmente (ecuación 9). Sin embargo, la especie NaAlH_4 en esas mismas condiciones, coexiste mayoritariamente como especie (D), parcialmente en forma de par iónico íntimo (G) y de par iónico separado por la esfera de solvatación del contraión (F) (ecuación 10).



Por otra parte, las curvas de asociación molecular a elevadas concentraciones apoyan la hipótesis de existencia de iones triples ($C > 0,4$ m).

En éter dietílico el índice de asociación es más elevado que para el THF a idéntica concentración y naturaleza de la especie en solución. Esto está de acuerdo con las diferencias observadas en las constantes dieléctricas respectivas (4,34 vs. 7.60).

En la tabla II se recoge la variación del índice de asociación con la concentración para el LiAlH_4 en éter dietílico y tetrahidrofurano.

Tabla II

Concentración	0.1 m.		0.45 m.	
Disolvente	THF	ET_2O	THF	ET_2O
Índice de asociación	1.0	1.75	1.8	2.2

En base a este conocimiento los autores han discutido los cambios observados en la estereoselectividad para la reducción de cetonas impedidas, cuando se trabaja con LiAlH_4 y NaAlH_4 en THF a diferentes concentraciones.

Observan los autores que la estereoselectividad mayor se corresponde con la utilización de soluciones muy diluidas de LiAlH_4 y NaAlH_4 , pero se observan divergencias importantes entre ambas especies cuando se trabaja a mayores concentraciones.

La evidencia de un punto crítico mecanístico parece estar justificado en base a la diferente naturaleza de la especie reactiva en solución. Así, a diluciones grandes la especie reactiva debe ser el par iónico separado por la esfera de coordinación del disolvente (F), pues tanto en /9/ como en /10/ la dilución favorece esta situación y esta especie debe controlar la estereoselectividad del proceso. Por el contrario para concentraciones más elevadas, disminuye marcadamente la estereoselectividad en el caso de la especie /10/, en función de la participación de los pares iónicos íntimos (G).

4.2.- Criterios cinéticos.

4.2.1. Determinación de constantes específicas de velocidad absolutas.

Son abundantes los datos de cinéticas absolutas de reducción con hidruros de aluminio, tritercbutoxi-hidruroaluminato de litio, tetrahidruroborato de sódio etc. (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). Estas reacciones de reducción son de ordenos -uno en sustrato y uno en reactivo-. Las dificultades prácticas que se encuentran para llevar a cabo las cinéticas de reducción con LiAlH_4 , ha obligado a inferir, en los casos en que era necesario, una analogía de orden cinético entre estas especies y aquellas. Sin embargo, la necesidad de esta aceptación ha sido una limitación seria para afirmar su mecanismo. Recientemente, Ashby y col. (40) han llevado a cabo la determinación de cinéticas absolutas en condiciones de pseudo -primer orden con LiAlH_4 , NaAlH_4 y LiAlD_4 , utilizando fenil-mesitil-cetona en THF a 25°C . Wieggers y col. (41) realizaron la determinación de cinéticas absolutas en las mismas condiciones con LiAlH_4 y LiAlD_4 , empleando la misma cetona y la 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzofenona en dietiléter a 25°C .

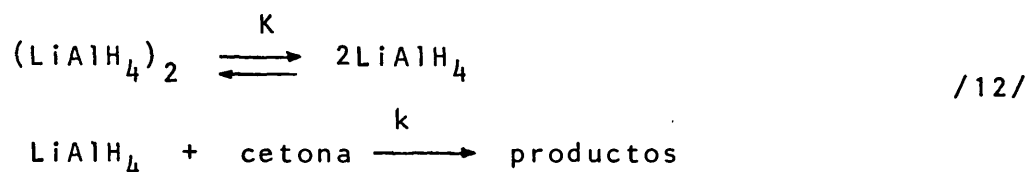
Los autores controlan todo tipo de interferencias que pudieran enmascarar los auténticos resultados y comprueban la reproducibilidad de los mismos.

Las reacciones se llevaron a cabo en exceso de hidruro para asegurar la no participación de especies reactivas complejas tipo alcoxi-hidruro. La cinética en THF (40) resultó ser de 1^{er} orden en cetona y de primero en reactivo. En dietiléter para la misma cetona (41) se obtuvo análogo resultado, observándose que k_2 es mayor que en THF por un factor de siete.

Wieggers y col. (41) describen los resultados obtenidos con la fenil-mesitil-cetona mediante la expresión:

$$-d[\text{cetona}]/dt = k_2 [\text{LiAlH}_4]_2^{1/2} [\text{cetona}] \quad /11/$$

puesto que el LiAlH_4 , en las condiciones de concentraciones utilizadas es preferentemente dímero, en éter dietílico, interpretan los resultados cinéticos en función de que la reacción predominante ocurre vía reactivo monómero, en equilibrio con especies asociadas, según el esquema /12/



donde $K \cdot k = k_2$.

Para el caso de la 2,2'-dietilbenzofenona y 2,2'-dimetilbenzofenona el orden cinético en LiAlH_4 es algo mayor, lo que se interpreta en función de la participación del LiAlH_4 como especie monómera y dímera, no superando el camino de reacción a través de esta última el 20% de la reacción total.

Cuando se comparan las k_2 correspondientes a las especies LiAlH_4 y NaAlH_4 (40) resulta ser más reactiva la primera por un factor de diez (en las mismas condiciones). De este resultado, Ashby y col. infieren una participación activa del metal alcalino en los estados de transición de estos procesos y, basándose en el conocimiento de la especie reactiva en solución (30) postulan la coordinación del metal alcalino por el átomo de oxígeno y la transferencia del hidruro en una disposición geométrica que puede ser representada alternativamente por \underline{H} e \underline{I} (figura 15), los cuales representan sendas conformaciones bote-silla. Aunque el primero debe estar desfavorecido, a primera vista, por el apiñamiento estérico de los átomos, hay varios factores de naturaleza orbital que apoyan su operatividad. En primer lugar, el solapamiento O-Al puede rebajar la energía de activación del sistema y dar lugar a un perfil de reacción en que el ET^\ddagger colapse en el producto final (el alcóxido) sin la existencia de una etapa intermedia que sugiere el estado de transición tipo silla.

Por otra parte en un ET^{\neq} tipo H el átomo de aluminio implicado tiene cierta libertad de rotación alrededor del eje O-Al-H.

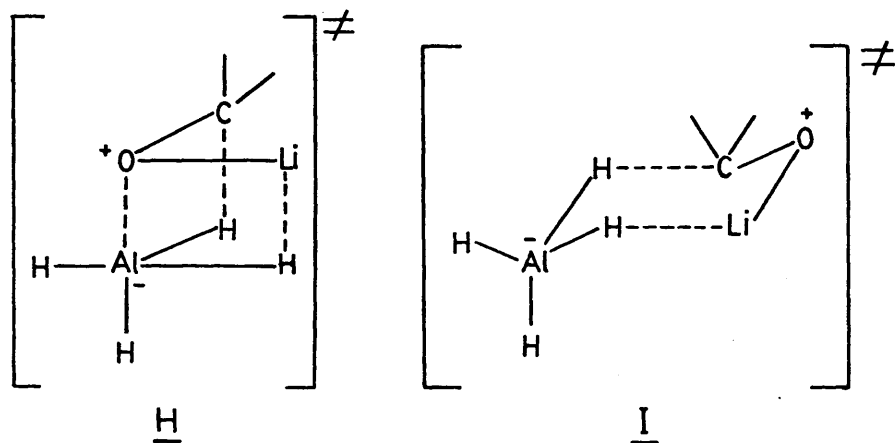


Figura 15

Ambas alternativas geométricas justifican la participación activa del átomo metálico en el ET^{\neq} pues, como es sabido, la existencia de puentes metálicos del tipo Li-H-M estabiliza las estructuras correspondientes. Tales interacciones disminuyen la energía de activación del sistema aunque conlleven mayores requerimientos entrópicos; por ello, la discusión de los parámetros de activación puede ser un criterio definitivo en la aceptación de ambas alternativas.

4.2.2.- Parámetros termodinámicos del estado de transición.

Experimentalmente se han determinado los valores de ΔH y ΔS para la reducción de fenilmesitilcetona con $LiAlH_4$ y $NaAlH_4$, observándose para el primero una $\Delta H^{\neq} = 10.5$ kcal y $\Delta S^{\neq} = -26.2$ u.e y para el segundo $\Delta H^{\neq} = 18.1$ kcal y $\Delta S^{\neq} = -5.4$ u.e. (40).

Esta gran diferencia de requerimientos entrópicos de ambos ET^{\neq} hablan a favor de un mayor concierto de átomos en el ET^{\neq} del primer proceso sobre el segundo. Si tenemos en cuenta

que el Na^+ tiene menor capacidad de solvatación, es probable que el ET correspondiente a la participación de la especie reactiva NaAlH_4 nivele una mayor relajación de los enlaces $\text{M-H-Na} \dots \text{O}$.

4.2.3. Efectos cinéticos debidos al cambio isotópico.

Una vez discutida la influencia de la naturaleza de la especie catiónica sobre la cinética de la reducción, Ashby y col. (40) utilizan un nuevo criterio cinético: el efecto cinético del cambio isotópico.

Estos autores determinan la magnitud de este efecto para la reacción con LiAlD_4 y observan una relación $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.27^{+0.14}$ -del mismo orden que el determinado por Wieggers y col. (41) (1.3-1.4)- . Los efectos isotópicos para las reducciones con NaBH_4 (39, 42) dan un valor $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} \approx 0.7$, inverso al que debería esperarse de la exclusiva consideración de un efecto isotópico primario.

Para los autores, como para sus críticos, resulta evidente que tal criterio cinético no puede resultar definitivo a la vista de su bajo valor y únicamente hacen una evaluación relativa de los efectos isotópicos secundarios en uno y en otro caso para dar sentido a las diferencias 1.27 vs. 0.7.

Como es sabido, puede observarse un efecto cinético secundario de origen isotópico cuando se modifica la constante de fuerza de un enlace en el que participa un isótopo, sin que esta modificación se transforme en la coordenada de reacción, como ocurre en el caso del efecto cinético primario. Así, los átomos de H que permanecen unidos al heteroátomo Boro o Aluminio en el estado de transición, es decir que no se transfieren, son la causa estructural de posibles efectos isotópicos secundarios.

Habida cuenta de que el cambio de hibridación del heteroátomo a lo largo de la coordenada de reacción, modifica la frecuencia de vibración de estos enlaces, la medida de sus frecuencias en el espectro del anión tetrahidrurometalato, así como el espectro de un estado fundamental asimilable a la naturaleza de estas especies en el ET^\ddagger permitirán hacer una evaluación relativa de estos efectos isotópicos secundarios; las especies borano y alano son modelos adecuados para estos ET^\ddagger . La diferencia entre las frecuencias vibracionales de $LiAlH_4$ (1724 cm^{-1}) y de AlH_3 (1778 cm^{-1}) es menor que la existente entre $NaBH_4$ (2264 cm^{-1}) y BH_3 (2560 cm^{-1}).

Como quiera que la evaluación del efecto isotópico secundario (43) puede hacerse a partir de la expresión /13/:

$$k_H/k_D \approx \exp. \left[\frac{-0.1865}{T} (v_H^\ddagger - v_H^r) \right] \quad /13/$$

se observa que en ambos casos el efecto isotópico secundario (k_H/k_D) es < 1 , de sentido opuesto al primario ($k_H/k_D > 1$) y de mayor cuantía para el $NaBH_4$ que para el $LiAlH_4$, por lo que se asume que en el primer caso el débil efecto isotópico primario está enmascarado por un efecto secundario de sentido opuesto en mayor cuantía que en el segundo caso. Todo este argumento, que indudablemente contiene simplificaciones drásticas, permite, no obstante, situar el ET^\ddagger sobre la coordenada de reacción en la proximidad de uno u otro estado fundamental.

Los autores, en base a que la cetona ensayada es "impedida" -véase sección 4.3.1- señalan la aproximación "tipo reactivo" para estos ET^\ddagger y concluyen finalmente que un mecanismo consistente con los datos cinéticos es el que se esquematiza en la figura 16 :

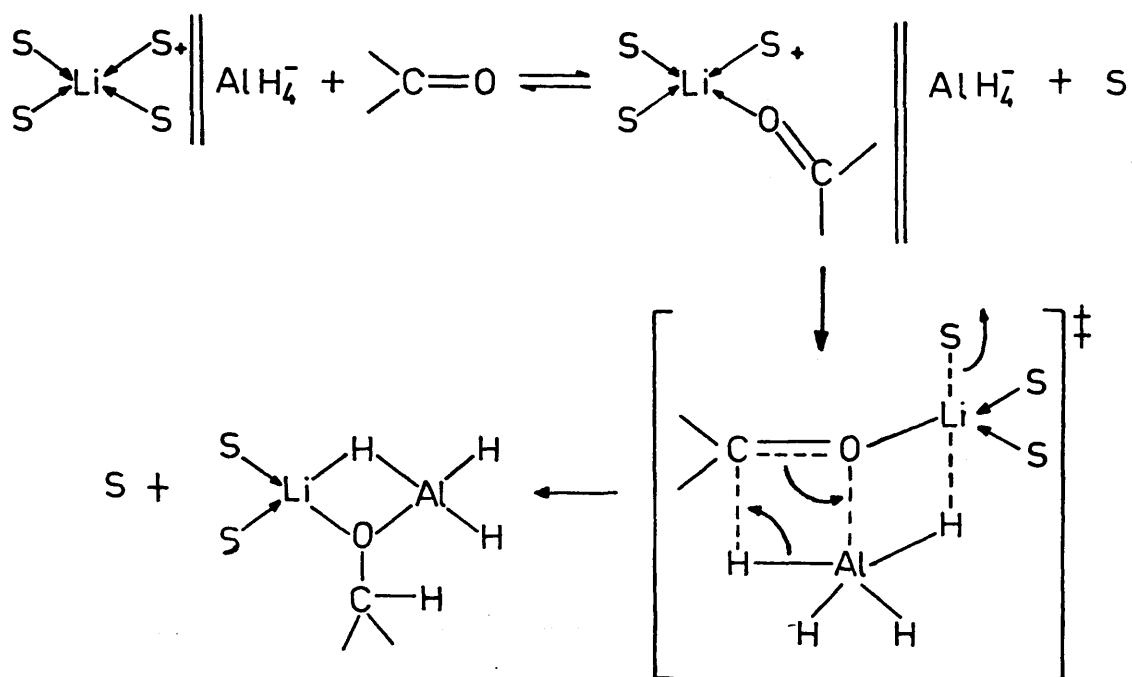


Figura 16

4.2.4. El parámetro de reacción ρ de Hammett.

Se han llevado a cabo determinaciones de relaciones lineales de energía libre del tipo de las de Hammett (44) en reacciones de reducción de cetonas con hidruro de aluminio (38), tritercbutoxi-hidruoroaluminato de litio (38), tetrahidruroborato de sodio (34, 35, 45, 46) y recientemente con tetrahidruoroaluminato de litio (41).

En todos estos casos los valores de ρ observados son positivos, lo que habla a favor de un ET[≠] en el que el carbono carbonílico tiene un cierto carácter carbaniónico; en otras

palabras: la distribución de la carga negativa del H^{\ominus} se encuentra retenida en alguna extensión sobre el átomo de carbono carbonílico (figura 17).

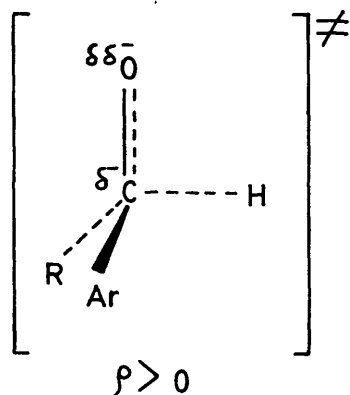


Figura 17

Sin embargo, es curioso observar los valores diferentes de ρ que se obtienen en la reducción de benzofenonas p,p'-disustituidas, con tritercibutoxihidruoroaluminato de litio y con hidruro de aluminio en THF a $0^{\circ}C$. En el primer caso se ha determinado un $\rho=2.13(r=0.97)$, mientras que en el segundo $\rho=0.89(r=0.99)$. Ayres y col. (38) han inferido de estos valores sendas situaciones geométricas para uno y otro ET^{\neq} que son las que se representan en la figura 18.

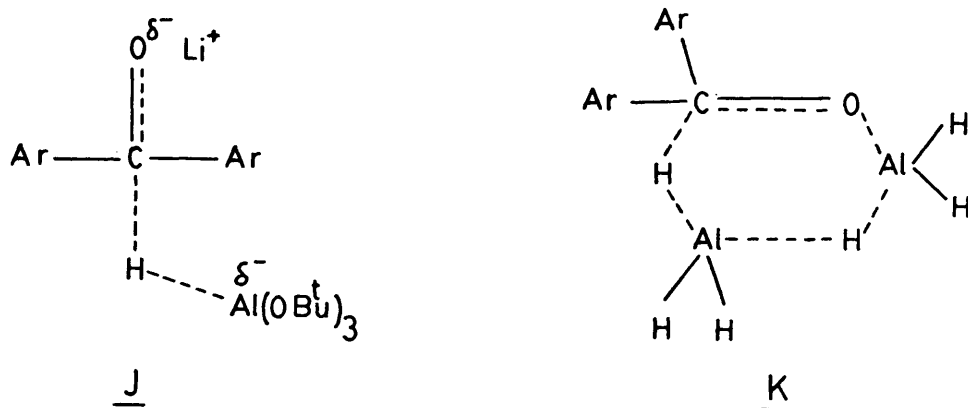


Figura 18

Evidentemente, estos valores hablan a favor de un mayor carácter carbaniónico (mayor "retención" de carga negativa) en el átomo de carbono carbonílico del $ET \neq \underline{J}$ que en el $ET \neq \underline{K}$, lo que puede ser interpretado por una catálisis ácida específica del hidruro de aluminio frente al tritercbutoxihidruro-aluminato de litio. Los factores que pueden determinar este efecto en la especie Al_2H_6 frente a la del contraión, Li^+ , en el hidruro metálico complejo, puede ser la mayor solvatación de éste último en el disolvente básico THF, lo que, indudablemente, disminuye su acidez.

En la reducción con $LiAlH_4$ en éter dietílico a $25^\circ C$, de cetonas impedidas tales como las arilmesitilcetonas representadas por \underline{L} en la figura 19, se ha obtenido un valor de $\rho = 1.95$ ($r = 0.993$) (41).

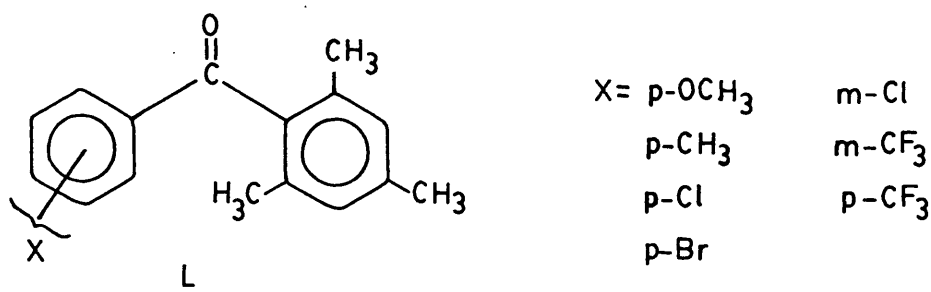


Figura 19

Los autores interpretan este resultado como indicativo de un $ET \neq$ parecido a reactivos ya que el valor bajo de ρ habla a favor de un débil carácter carbaniónico del carbono funcional y, según aceptan, esto es indicio de un desarrollo muy pequeño del enlace σ_{C-H} . Hay que hacer notar que los autores discuten este resultado tomando como base de discusión un mecanismo tipo \underline{J} (véase figura 18) en el que se hace abstracción de una polarización complementaria del enlace π_{C-O} según se transfiere la entidad nucleófila. Siendo así lógicamente, cuanto más pequeño sea el valor de ρ más parecido a reactivos se-

rá el $ET \neq$ correspondiente.

Esta interpretación en la que también abundan Geneste y col. (46) es contrapuesta a la apuntada anteriormente por Ayres y col. (38) y en la que se admite que el valor bajo de ρ se corresponde con un $ET \neq$ pericíclico, basado en la participación del átomo de oxígeno y del metal en la movilidad electrónica.

4.2.5.- Catálisis ácida.

En los procesos de reducción de cetonas con hidruros metálicos complejos se observan variaciones de la velocidad con la naturaleza de la especie reactiva, en función de los siguientes factores:

- 1) Naturaleza del metal: Al, B.
- 2) Naturaleza del contraión: Li, Na.
- 3) Adición de agentes complejantes del metal alcalino.

En la tabla III recogemos algunos datos cinéticos en los que se ponen de manifiesto estos efectos.

Tabla III.

C e t o n a	Reactivo	Disolvente	Acomplejante	K_2 (l mol ⁻¹ s ⁻¹)	Referencia
Propanona	NaBH ₄	2-propanol	-	15.1 x 10 ⁻⁴	(32b)
Propanona	LiBH ₄	"	-	50.3 x 10 ⁻⁴	(32b)
Benzofenona	NaBH ₄	"	-	1.87 x 10 ⁻⁴	(32b)
Benzofenona	LiBH ₄	"	-	4.94 x 10 ⁻⁴	(32b)
Fenilmesitilcetona	LiAlH ₄	THF	-	0.587	(40)
"	NaAlH ₄	THF	-	0.0526	(40)
"	LiAlH ₄	THF	A ^a	0.29	(40)
2-cloro-1-fenilpropanona	LiAlH ₄	DME	B ^b	0 ^c	(47)
"	NaAlH ₄	DME	C ^b	0 ^c	(47)

- a) A = N, N', N'', N''', N''''-hexametiltrietilentetramina en una relación amina: Li de 2:1.
 b) Macrocielos coordinantes específicos del metal alcalino con formación de un cryptato.
 c) No se detecta reacción.

1) Como ya hemos indicado en el apartado 4.2.1., los datos cinéticos con tetrahidruroaluminato de Li y Na son escasos en comparación con los existentes para LiBH₄ y NaBH₄. La razón hay que buscarla en la gran labilidad del enlace H-AlH₃⁻. Esta especie reactiva es más nucleófila que su homóloga H-BH₃⁻ y la velocidad de las reacciones en que interviene es muy elevada.

De acuerdo con los resultados expresados en la tabla III observamos que de un modo cualitativo las reducciones con hidruros metálicos de Al son más rápidas que con los correspondientes de boro, lo que habla a favor de la participación del metal en el proceso. Las diferencias pueden racionalizarse en base a una coordinación del oxígeno carbonílico con el

aluminio, que ejerce una catálisis ácida sobre el proceso rebajando la energía de activación del mismo, mientras que dicha coordinación está inhibida en el caso de que el metal sea boro por la falta de disponibilidad orbital de éste.

2) En cuanto a la naturaleza del contraión: Li, Na, los resultados observados (tabla III indican que el Li aumenta la velocidad de reacción, tanto cuando se trata de $MAIH_4$ como MBH_4 . La interpretación dada por Ashby y col. en función de la coordinación del metal alcalino con el átomo de oxígeno carbonílico la hemos discutido en el apartado 4.2.1.

Nguyen Trong Anh. y col. (27) (28) evalúan la influencia del catión Li^+ mediante cálculos "ab initio" (véase sección 3.5) y dan una interpretación del hecho en función de las energías de los orbitales LUMO del $C=O$ complejado por el Li^+ y sin complejar.

3) La participación del metal alcalino de la especie reactiva, Li ó Na, en el proceso, también se ha puesto de manifiesto mediante la adición de especies complejantes del mismo que permiten sustraerlo del medio de reacción (tabla III).

4.3. Criterios estereoquímicos.

4.3.1. Influencia de la naturaleza del sustrato carbonílico. Hipótesis de Barton: dualidad mecanística.

En la sección 2 hemos hecho mención de los distintos modelos que han permitido interpretar los resultados estereoquímicos obtenidos en las reacciones de adición nucleófila al

grupo carbonilo que transcurren con inducción asimétrica.

Al referirse en este apartado al mecanismo de la reducción de compuestos carbonílicos con hidruros metálicos complejos debemos añadir a las interpretaciones anteriores dos reglas empíricas que nos remontan a los orígenes del problema: la hipótesis de Barton y la dualidad mecanística de Dauben.

Barton (48) en 1953, generaliza los resultados estereoquímicos encontrados en la reducción con NaBH_4 y LiAlH_4 de derivados de ciclohexanona en la siguiente regla: "La reducción con NaBH_4 y LiAlH_4 de diferentes derivados de ciclohexanona proporciona un mayor porcentaje del epímero ecuatorial si el grupo carbonilo no está impedido y recíprocamente, si se trata de ciclohexanonas con algún grado de impedimento estérico, la estereoselectividad se inclina a favor del epímero axial".

Dauben y col. (49) en 1956, fueron los primeros en racionalizar esta regla. Estos autores observan la ocurrencia de estos hechos a la luz de una dualidad mecanística: "control estérico de la aproximación" y "control de desarrollo de productos". Para el primero se acepta que las diferencias energéticas debidas a la aproximación del reactivo por uno y otro costado de ataque es la magnitud que controla la estereoquímica de estos procesos. En este sentido, para la reducción de cetonas impedidas se infieren estados de transición "tipo reactivo". Por el contrario, en cetonas no impedidas, el control estereoquímico se debe al desarrollo en el estado de transición de interacciones que se observan en los productos; así, estos estados de transición son de "tipo productos".

Según esto, los perfiles energéticos de la figura 20 representarían sendas aproximaciones mecanísticas. En el primer caso el complejo activado colapsa en un intermedio, mientras que en el segundo el complejo activado conduce directamente a el estado final.

Aunque no es clara la existencia de estas secuencias de

reacción, por lo que respecta a la diferenciación de dos etapas, la interpretación formal de ambos tipos de control permite inferir estas representaciones.

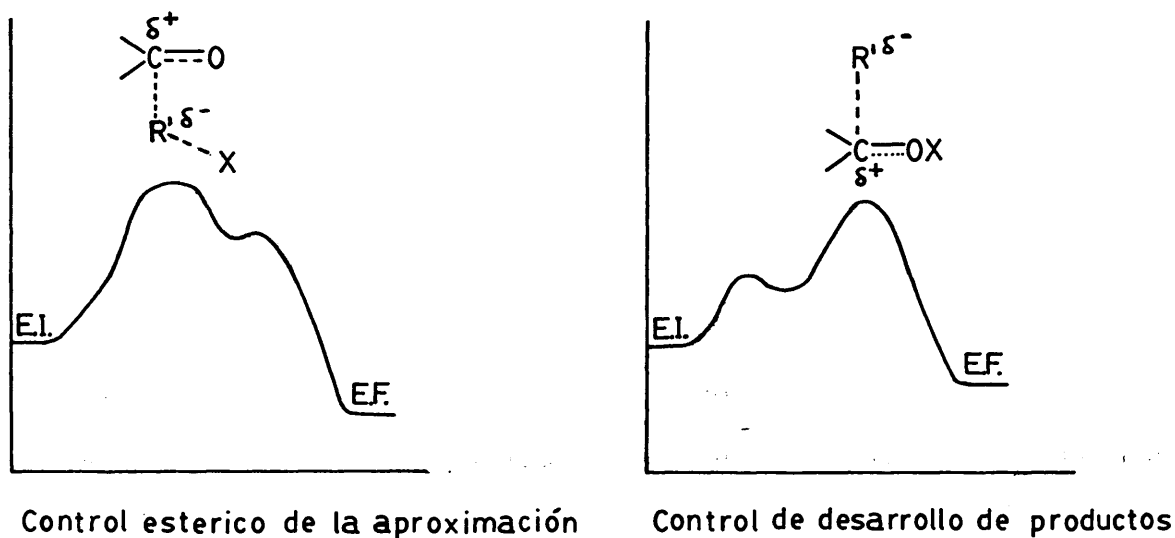


Figura 20

4.3.2. Influencia de la naturaleza del disolvente y del reactivo.

En la bibliografía se encuentran múltiples referencias de insensibilidad de la estereoselectividad de los procesos de reducción con LiAlH_4 de cetonas hidrocarbonadas (50) (51) (Tablas IV y V). Sin embargo, también hemos encontrado una referencia (47) que habla a favor del cambio de la estereoselectividad en la reducción de α -clorocetonas con LiAlH_4 cuando se varía la naturaleza del disolvente: éter dietílico y dimetoxietano (Tabla VI).

Tabla IV.

Relación de isómeros cis/trans obtenidos en la reducción de 4-t-butilciclohexanona con LiAlH_4 a 35°C en diferentes disolventes.

Disolvente	Et_2O	THF	Dioxano	Benceno	Piridina
Relación cis/trans	10/90 ^{a)}	10/90 ^{a)}	11/89 ^{a)}	11/89 ^{b)} 19/81 ^{c)}	12/88 ^{d)}

- a) En todos los casos la conversión fué total
- b) Corresponde a la valoración de una muestra de reacción para la cual se comprobó que la conversión sobre cetona desaparecida era de un 10%.
- c) Valoración de una muestra de reacción a la que corresponde una conversión del 80%.
- d) Valoración de una mezcla de reacción que contiene un 15% de cetona sin convertir.

Tabla V.

Relación de epímeros eritro/treo obtenidos en la reducción de 3-fenil-2-metil-1-o-tolilpropan-1-ona con LiAlH_4 a 35°C en diferentes disolventes.

Disolvente	Et_2O	THF	Dioxano
eritro/treo	45/55	47/53	47/53

Tabla VI

Cetona	Reactivo	Disolvente	%RR	%RS
2-cloro-1-fenilpropanona	LiAlH ₄	Et ₂ O	72	28
"	LiAlH ₄	DME	94	6

Dado el carácter particular de estos sustratos, en los que el factor culómbico puede ser el controlante de la estereoselectividad, vamos a referirnos, únicamente, al caso más generalizado de sustratos carbonílicos hidrocarbonados donde tales factores, que lógicamente se afectan por la constante dieléctrica local, no deben ser muy determinantes.

La no influencia de la polaridad del disolvente en la estereoselectividad habla a favor de que la especie reactiva predominante -a una concentración comparable- es de la misma naturaleza.

Ashby y col. (30) indican que la reducción de 3,3,5-trimetilciclohexanona con LiAlH₄ y NaAlH₄ en tetrahidrofurano son ambas dependientes de la concentración. Por otra parte, la determinación de la variación de la estereoselectividad en reducciones de cetonas impedidas con la naturaleza del hidruro metálico complejo en tetrahidrofurano, ha proporcionado los resultados recogidos en la tabla VII.

Tabla VII (a)

Cetona	LiAlH ₄	NaAlH ₄	LiBH ₄
3,3,5-trimetilciclohexanona	80	59	53
Alcanfor	91	88	69

a) Los resultados vienen expresados por porcentajes del alcohol menos estable.

En función del conocimiento de la naturaleza de la especie reactiva, la mayor estereoselectividad se atribuye a la especie reactiva en forma de pares iónicos separados por la esfera de solvatación del contraión. Por ello, la mayor estereoselectividad se observará a bajas concentraciones del reactivo dada su influencia en la composición del equilibrio del mismo. (véase sección 4.1.). La reacción con el contraión puede racionalizarse de manera similar dada la mayor facilidad del Li^+ para formar pares iones separados y coordinarse con el oxígeno carbonílico.

4.4.- La hipótesis mecanística de Perez-Ossorio.

4.4.1.- Postulados.

Pérez-Ossorio y col. (2) han postulado un mecanismo pericíclico para interpretar los resultados estereoquímicos obtenidos en la reducción con tetrahidruroaluminato de litio $-\text{LiAlH}_4-$ de alquilarilcetonas quirales, que supone la deslocalización de seis electrones soportada por cuatro centros. En la figura 21 se representa el estado de transición correspondiente, en el que las cabezas de flecha simbolizan la movilidad de sendos pares electrónicos.

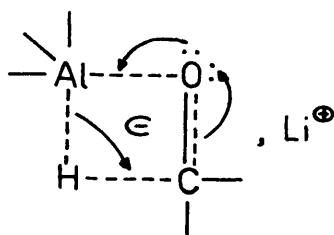


Figura 21

Este estado de transición puede formularse como un híbrido de resonancia que implica la participación de seis electrones, inicialmente localizados en los orbitales $(\pi_{CO})^2$, $(p_y O)^2$ $(\sigma_{Al-H})^2$ -figura 22-.

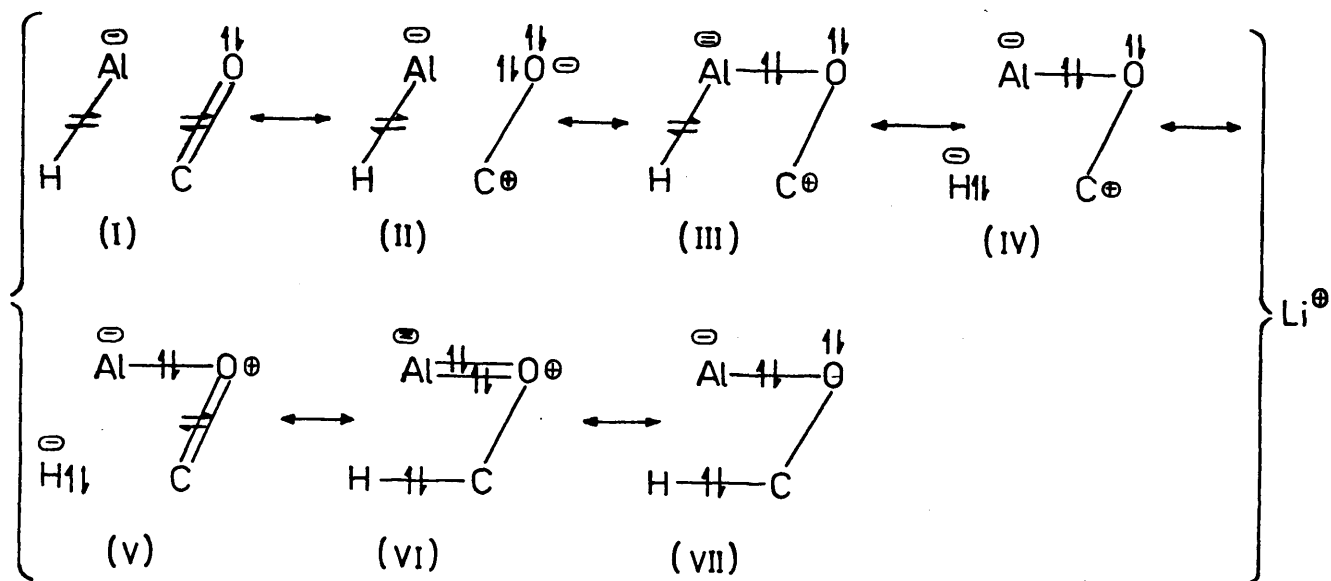


Figura 22

Una imagen orbital parcial de este estado de transición — es la representada en la figura 23, donde se ha tratado de visualizar la participación de los orbitales d vacíos del átomo de aluminio, condicionando la distorsión del orbital molecular π_{CO} .

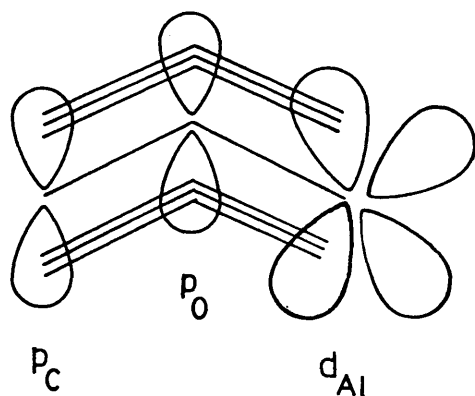


Figura 23

Desde un punto de vista formal, la admisión de este mecanismo supone "llenar el vacío" creado por el planteamiento de la dualidad mecanística de Dauben y col. (49), dualidad a la que se pueden asemejar los extremos geométricos planteados por Karabatsos (17) y Cram (9). Esto es así, porque a la luz de un mecanismo concertado pericíclico, ambas aproximaciones geométricas, "tipo reactivo" y "tipo producto", no son mutuamente excluyentes, sino aceptables, ya que la situación relativa del estado de transición sobre la coordenada de reacción vendrá definida en función del grado de sincronismo del proceso. Así, una transferencia del hidruro poco avanzada se corresponde con una coordinación débil del átomo metálico por el oxígeno que es paralela al grado de ruptura de los enlaces (π_{CO}) y (σ_{Al-H}); esto supone la definición de un estado de transición próximo a reactivos, que los autores denominan como de "tipo trigonal". Complementariamente, una transferencia avanzada del hidruro se corresponde con una fuerte coordinación del átomo metálico por el oxígeno, igualmente paralela al grado de ruptura de los enlaces (π_{CO}) y (σ_{Al-H}); según esto, el estado de transición correspondiente se encuentra relativamente más avanzado sobre la coordenada de reacción y los autores

denominan a esta situación como de "tipo tetraédrico" .

Definidos los extremos, tales alternativas no son más que expresiones límites de un espectro más complejo de soluciones, cuya parametrización puede cubrir, sin solución de continuidad, todas las posibles modificaciones geométricas del sistema reaccionante, hasta el alquilóxido final.

4.4.2.- Criterios para su aceptación.

La aceptación de éste mecanismo está condicionada, en primer término, a que la reacción tenga un orden cinético unidad en sustrato y reactivo. Recientemente, esto ha sido comprobado por Ashby y col. (40), así como por Wieggers y col. (41), por medición de la cinética absoluta de estos procesos -véase sección 4.2.1.- . Los primeros también llevaron a cabo la determinación de los parámetros termodinámicos de la reacción, encontrando valores de la entropía de activación muy negativos para la reducción con LiAlH_4 -véase sección 4.2.2.-, lo que les lleva a proponer un estado de transición con un alto grado de ordenación, acorde con el mecanismo aquí postulado, con el que guarda una gran similitud.

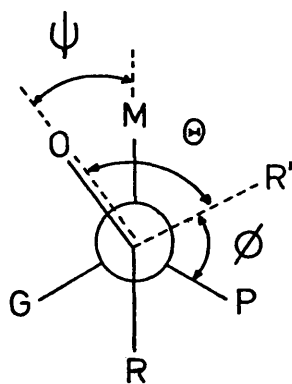
Pérez-Ossorio y Col. (51) han probado que el resultado estereoquímico es insensible a las variaciones del disolvente -véase sección 4.3.2-, lo que está de acuerdo con el postulado de un mecanismo pericíclico.

Por otra parte, estos autores han analizado profusamente la variación de la estereoselectividad en series de alquil-arilcetonas estructuralmente relacionadas (4) (5), utilizando el Principio de Curtin-Hammett generalizado (20), previa parametrización de las alternativas geométricas trigonal y tetraédrica. En todos los casos, la coincidencia del resultado experimental con el calculado es buena y se encuentran variaciones sis-

temáticas del modo físico del estado de transición correspondiente, con la naturaleza del sustrato carbonílico, lo que avala la fiabilidad del método y de las premisas físicas que lo soportan -véase sección 5.4-.

4.4.3.- Parametrización de los modelos físicos: modelo trigonal y modelo tetraédrico.

Puesto que "a priori" es imposible el conocimiento de la geometría de la aproximación del reactivo nucleófilo al grupo carbonilo, se ha hecho necesario una parametrización "ab initio" de los extremos geométricos ya definidos (2). Dicha parametrización se encuentra recogida en la figura 24, sin que se haya dado mayor justificación a los entornos denominados "tipo trigonal" y "tipo tetraédrico" que la que se desprende cualitativamente de su consideración (2, 4a).



Tipo Trigonal	$\left\{ \begin{array}{l} 0^\circ < \psi < 15^\circ \\ 60^\circ + \psi < \Theta < 75^\circ + \psi \\ 45^\circ < \emptyset < 60^\circ \end{array} \right.$
Tipo Tetraédrico	
	$\left\{ \begin{array}{l} 15^\circ < \psi < 60^\circ \\ 30^\circ + \psi < \Theta < 60^\circ + \psi \\ 60^\circ < \emptyset < 90^\circ \end{array} \right.$

Figura 24

Esta parametrización es la base necesaria para aplicar el método que nos va a permitir analizar la estereoselectividad observada en el proceso de reducción llevado a cabo por nosotros y que pasamos a analizar.

5.- ANÁLISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSICIÓN TIPO TRIGONAL Y TIPO TETRAEDRICO EN LA REDUCCION DE 5-FENIL-2,2,6,6-TERMETIL-3-HEPTANONA CON LiAlH_4 EN ETER DIETILICO A 30°C.

5.1.- El método.

El método propuesto por Fernández González y Pérez-Ossorio (20), para el estudio de las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales y que seguiremos en este trabajo, consta de las siguientes etapas:

- a) Definición de los estados de transición que conducen a cualquiera de los productos diastereómeros.
- b) Análisis de las interacciones estéricas inestabilizadoras presentes en cada uno de los estados de transición definidos en la etapa a).
- c) Evaluación del contenido energético de dichas interacciones y cálculos de los distintos niveles G_i^A y G_i^B , respecto a un mismo nivel de referencia.
- d) Aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado (Ecuación /3/).

5.2.- Antecedentes del método.

Este método ha sido aplicado para la predicción de la estereoselectividad en la reducción de alquilarilcetonas quirales con LiAlH_4 -tabla VIII- obteniéndose una buena concordancia de resultados, que habla a favor de la autocoherencia del mismo.

Tabla VIII.

Porcentaje de carbinol RR,SS en la reducción de $R-C_6H_4-CO-CHR_1-CR_2R_3R_4$ con $LiAlH_4$ (Et_2O , $35^\circ C$) (4,5).

Naturaleza de la cetona					% RR,SS (calculado)		% RR,SS (Experimental)
R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ET tipo trigonal	ET tipo tetraédrico	
H	Me	Me	Me	Me	97	74	100 ± 3
H	Me	Me	Me	Me	76	60	86 ± 3
H	Me	H	H	Me	61	55	55 ± 3
H	Me	H	H	Ph	67	49	47 ± 3
p-Me	Me	H	H	Ph	67	49	47 ± 3
m-Me	Me	H	H	Ph	67	49	47 ± 3
O-Me	Me	H	H	Ph	66	48	45 ± 3
H	H	H	Me	Ph	46	49	48,7±0,2
H	H	H	Ph	Bu ^t	13	44	44,3±0,7

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

Las interacciones de "nueva formación" que para los citados autores son aquellas que derivan del ataque del reactivo, se han estimado convenientemente del análisis racional del tamaño de la especie reactiva en uno y otro tipo de aproximación (4b).

Por todo ello, representa un tratamiento matemático, válido para cualquier reacción de inducción asimétrica que se lleve a cabo bajo control cinético y que ha permitido un análisis racional y coherente de los resultados disponibles, como han destacado recientemente E.C. Ashby y col. (52).

5.3.- Aplicación a la discusión del resultado estereoquímico observado en este trabajo.

Teniendo en cuenta las consideraciones teóricas que han permitido admitir para los estados de transición de adición nucleófila a compuestos carbonílicos, modelos físicos referibles a una geometría tipo trigonal o tetraédrico (próximo a reactivos o próximo a productos respectivamente) y el método propuesto por Fernández-González y Pérez-Ossorio (20) para la interpretación de la estereoselectividad, aplicado con anterioridad a la reducción de alquilarilcetonas quirales con hidruros metálicos complejos (4,5), vamos a extender su aplicación al caso de una dialquilarilcetona quiral, desarrollando cada una de las etapas de que consta el método y que hemos indicado con anterioridad en el apartado 5.1.

5.3.1.- Definición de los estados de transición.

De acuerdo con las posibilidades conformacionales del sustrato, el n° total de estados de transición a considerar, para el proceso que nos ocupa, es de dieciocho ($2 \cdot 3^n$, $n=2$, siendo n el n° de grupos que carecen de simetría interna a excepción del C=O). Para representarlos, hemos simbolizado los dos posibles caminos de ataque del reactivo sobre cada uno de los conformeros del sustrato carbonílico de partida, dando por entendidas las modificaciones que se producen en la geometría del sistema al pasar desde el estado inicial a cada uno de los tipos extremos de estados de transición considerados.

Respecto al compuesto carbonílico, hemos de considerar las conformaciones preferidas que resultan por giro de los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 que representamos en las figuras 25 y 26 respectivamente.

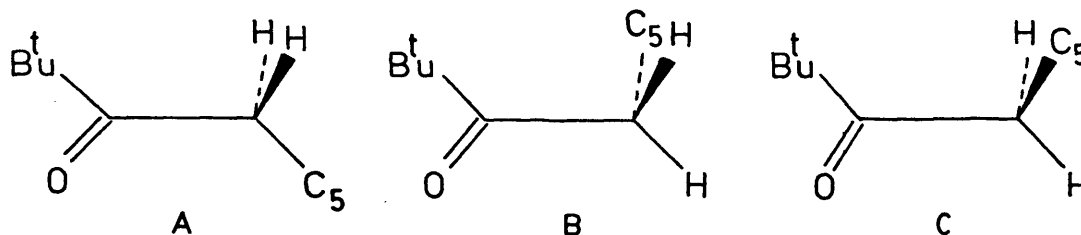


Figura 25.- Conformaciones más estables por giro alrededor del enlace C_3-C_4 .

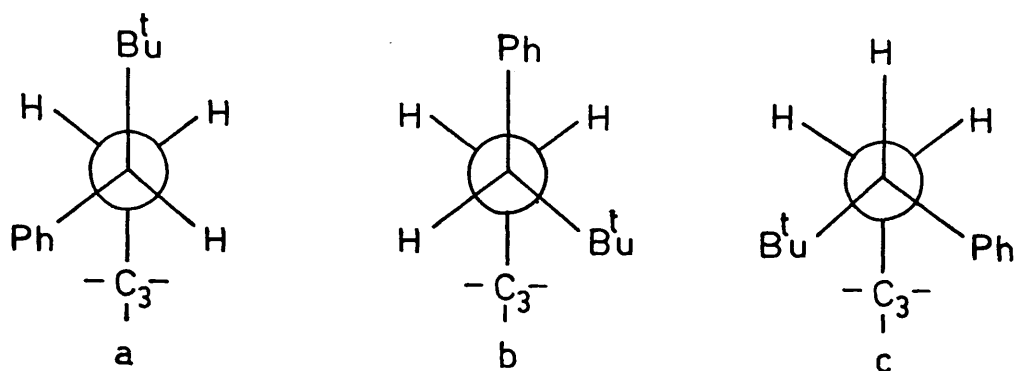


Figura 26.- Conformaciones alternadas que resultan por giro del sistema rotacional C_4-C_5 , para una configuración absoluta S del carbono quiral.

Si consideramos simultáneamente los posibles giros de los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 se obtienen los nueve conformeros posibles para el compuesto carbonílico (figura 27). Asimismo, se han representado los dos modos de ataque del reactivo con los símbolos E y T, que hacen referencia al tipo de diastereómero resultante, SS (Eritro) y RS (Treo) respectivamente. Por "H" y "O" hemos simbolizado la entidad nucleófila en tránsito del metal al carbonilo y el oxígeno carbonílico, respectivamente, al alcanzarse el estado de transición.

Basándonos en las mismas reglas selectivas utilizadas para llevar a cabo el análisis conformacional de los isómeros RR y RS 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (Parte II, Sección 2.1.), podemos desechar aquellos estados de transición procedentes de conformeros del sustrato en los que aparece una interacción 1,3-paralela entre un grupo Bu^t y otro grupo muy voluminoso, como Bu^t ó Ph.

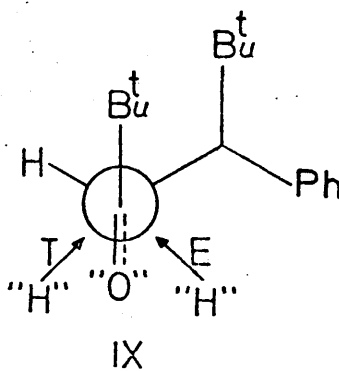
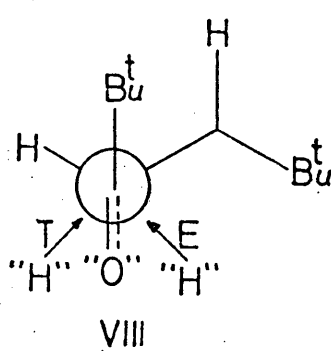
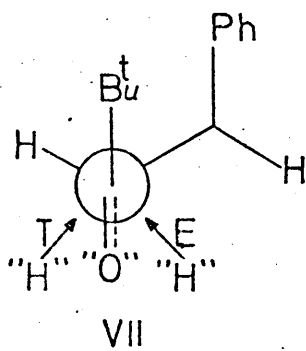
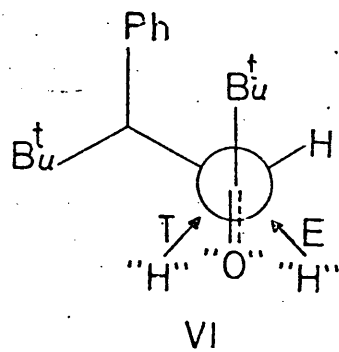
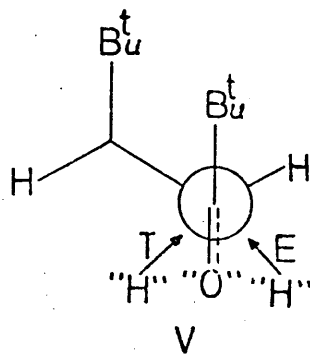
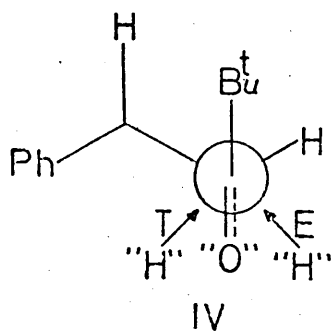
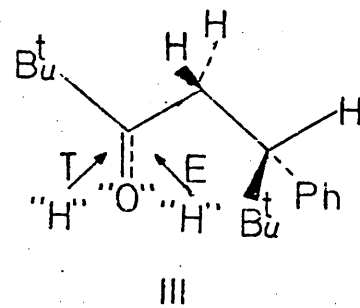
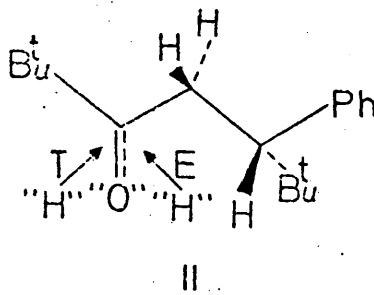
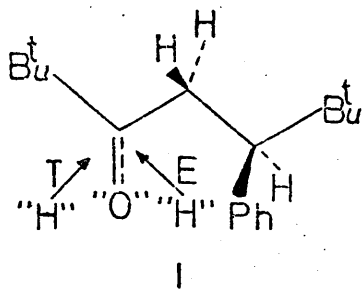


Figura 27

Por todo ello , para el sustrato carbonílico, el número de confórmeros significativos queda reducido a cinco y, consecuentemente el número de estados de transición posibles a diez. En la figura 28 se han representado dichos estados de transición en las proyecciones que mejor permiten visualizar todas las interacciones estéricas presentes.

5.3.2.- Evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

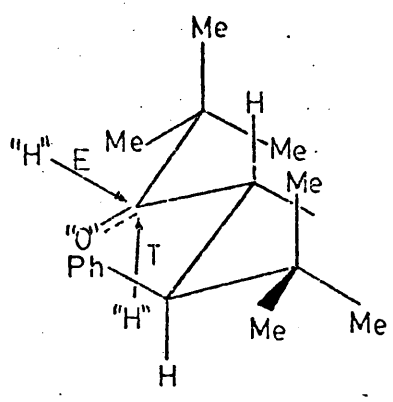
A continuación vamos a definir y evaluar las interacciones estéricas que inestabilizan cada uno de los estados de transición. Tales interacciones se pueden clasificar-en:

1) Interacciones preexistentes en el confórmero de partida del sustrato carbonílico que , a su vez, podemos agrupar en dos clases:

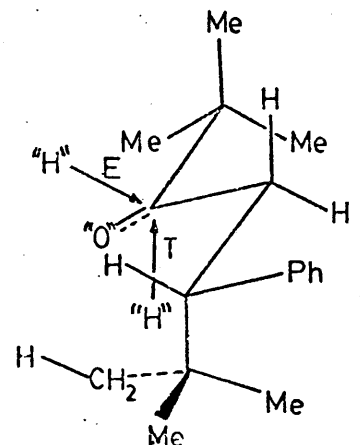
- a) Interacciones que se presentan tanto en el E.I. como en el E.F.
- b) Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico (máximas en el E.I. y nulas en el E.F.).

2) Interacciones de nueva formación, máximas en el E.F. y ausentes en el E.I. y que, tambien podemos clasificar en dos grupos:

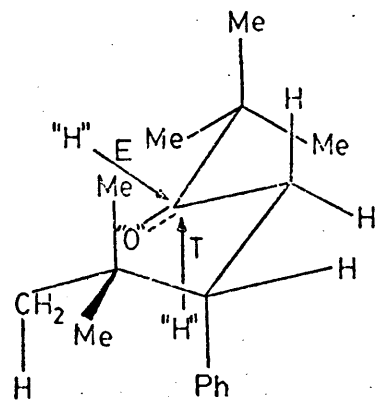
- c) Interacciones estéricas debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.
- d) Interacciones debidas a la modificación de la posición y naturaleza del oxígeno carbonílico.



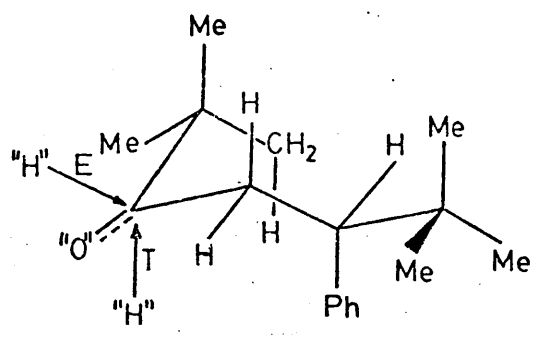
I



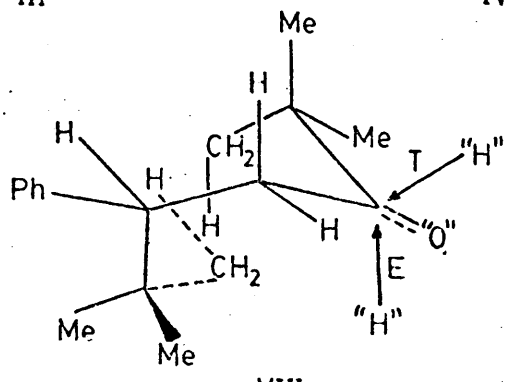
II



III



IV



VIII

Figura 28

1) Interacciones preexistentes en el conformero de partida del sustrato carbonílico.

- a) Interacciones que se presentan tanto en el E.I. como en el E.F.

Estas interacciones son del tipo 1,2-sesgadas debidas a repulsiones estéricas entre los grupos terciobutilo unidos al C_3 y C_5 y los sustituyentes del C_4^* . Podemos sistematizarlas en tres grupos.

- 1) Interacciones 1,2-sesgadas entre los grupos Bu^t y los H metilénicos del C_4 , equivalentes a interacciones 1,3-paralelas (Me-H) (Parte II, sección 2.2.2.) presentes en los estados de transición procedentes de todos los conformeros del sustrato aunque en distinto número.
- 2) Interacciones 1,2-sesgadas del grupo Bu^t del C_3 y el C_5 , equivalentes a interacciones 1,3-paralelas entre dicho grupo Bu^t y los sustituyentes del C_5 .

En los conformeros previamente seleccionados para el sustrato y los estados de transición correspondientes, se observa una interacción de este tipo (Bu^t-H) 1,3-paralela para los estados de transición IV E y T y VIII E y T (figura 28).

Dado que la posición relativa, orientación y distancia entre los grupos que presentan estos tipos de interacciones 1,3-paralelas, no se altera al pasar del compuesto carbonílico inicial al producto final, hemos su-

* Para el computo de todas las interacciones hemos hecho uso de modelos Dreiding dada la dificultad que encierra visualizar las interacciones de grupos ramificados como los terciobutilo.

puesto que la magnitud energética de tales interacciones en el estado de transición es idéntica a la que se presenta en el estado inicial y en el estado final.

- 3) Interacciones 1,2-sesgadas del Bu^t del C_5 y el C_3 , equivalente a $(\text{Me}-\text{C}=\text{O})$ 1,3-paralela.

La interacción 1,2-sesgada entre el grupo Bu^t del C_5 y el C_3 está presente en los estados de transición procedentes de los conformeros del sustrato en los que dichos grupos se encuentran en una disposición sinclinal (conformero b, figura 26). Aunque está presente tanto en el estado inicial como en el final, cambia de naturaleza a lo largo de la reacción, al hacerlo la del C_3 (pasa de un estado de hibridación sp^2 a uno sp^3) por lo que debe tener un valor en el estado de transición (V_{ET}) intermedio entre los valores inicial (V_{EI}) y final (V_{EF}).

La interacción 1,2-sesgada $\text{Bu}^t-\text{C}(\text{O})$ es equivalente a la interacción 1,3-paralela $\text{Me}-\text{C}(\text{O})$ como puede verse en la figura 29:

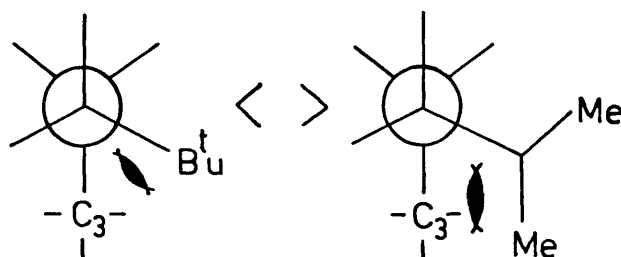


Figura 29

Para tratar de estimar un valor mínimo para V_{ET} se ha admitido una relación lineal del tipo:

$$V_{ET} = V_{EI} + Z(V_{EF} - V_{EI}) \quad /14/$$

introducida en un trabajo anterior (5b), en donde "Z" guarda relación con el grado de progreso de la reacción, tomándose como próximo a cero ($Z = 0.1$) para un estado de transición tipo trigonal y a uno ($Z = 0.9$) para un estado de transición tipo tetraédrico.

El valor mínimo de esta interacción en el estado final se ha estimado (53) como $V_{EF} \geq 15.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Su valor en el estado inicial corresponde al de una interacción (Me-CO)_{1,3}-paralela estimada en $10.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (5b). En consecuencia se admite que:

$$V_{ET} = 10.5 + 5.Z(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}) \quad /15/$$

Además en los estados de transición procedentes de los confórmeros IV y VIII (figura 28) se presentan interacciones 1,3-paralelas transanulares* debidas a la ramificación de los grupos terciobutilo:

-en IV : 1(Ph-H)_{1,3}-paralela entre el grupo Ph y un H del Bu^t del C₃.

-en VIII: 2(Bu^t-H)_{1,3}-paralela entre los grupos Bu^t de los C₃ y C₅.

En la tabla IX se recogen todas las interacciones 1,3-paralelas presentes en cada estado de transición..

*El término "transanular" lo hemos utilizado para significar la interacción estérica 1,3-paralela que aparecería en el caso de que la silla ciclohexánica estuviera totalmente constituida. En este sentido el orden 1,3 de tales interacciones sería correcto, así como su tipificación -paralelas-.

Tabla IX.

Estado de transición	Interacciones 1,3-paralelas presentes	
	Bu ^t del C ₃	Bu ^t del C ₅
I E y T	2(Me-H)	2(Me-H)
II E y T	2(Me-H)	(Me-H) + [Me-C(O)]
III E y T	2(Me-H)	(Me-H) + [Me-C(O)]
IV E y T	(Bu ^t -H + (Me-H) + (Ph-H)	2(Me-H)
VIII E y T	2(Bu ^t -H) + (Me-H)	(Me-H) + [Me-C(O)] + (Bu ^t -H)

El contenido energético de estas interacciones, expresado en la tabla X, se ha recogido de la bibliografía con excepción de la (Bu^t-H)_{1,3}-paralela que ha sido estimada por nosotros en la parte II, sección 2.2.2.

Tabla X

Interacción 1,3-paralela	Valor estimado (kJ . mol ⁻¹)
(Me-H)	3.6 ± 0.2 (5b)
(Ph-H)	6.3 ± 0.2 (5b)
(Bu ^t -H)	≥14.9

b) Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Estas interacciones, también denominadas 1,2-eclipsadas, se han contabilizado en el estado de transición respectivo, considerando su valor en el estado inicial multiplicado por un factor de corrección, W, que guarda rela-

ción con el progreso de la reacción y tiene en cuenta la diferencia geométrica entre el estado inicial y el estado de transición. Dicho factor se ha tomado como próximo a la unidad, 0.90, para estados de transición tipo trigonal, dada la situación de los mismos sobre la coordenada de reacción; sin embargo, para un estado de transición tetraédrico, dichas interacciones tienen menos importancia, al haberse modificado sustancialmente el enlace C=O inicial y estar más próxima su geometría a la del estado final, por lo que el correspondiente factor de corrección, W , se ha tomado como más próximo a cero, 0.10.

En los conformeros considerados, tenemos dos tipos fundamentales de estas interacciones: ($=O-C_5$), de eclipsamiento del oxígeno carbonílico con el átomo de carbono C_5 (conformeros I, II, III) y ($=C-H$) de eclipsamiento con uno de los átomos de hidrógeno del grupo metileno (conformeros IV y VIII) (figura 28).

Los valores de estas interacciones (5b) estimadas por aplicación de la ecuación de Hill (54) utilizando para el cálculo los parámetros medidos en modelos moleculares del tipo Dreiding, se recogen en la tabla XI.

Tabla XI.

Valores de las interacciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico en el E.I.

Interacción 1,2-eclipsada	Valor estimado ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	E.T. en que se presentan.
($=O-CHPh$)	0.00	I E y T
($=O-H$)	1.46	IV E y T; VIII E y T
($=O-CHBu^t$)	3.76	II E y T
($=O-C-Bu^tPh$)	4.18	III E y T

2) Interacciones de nueva formación.

a) Interacciones debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.

La aproximación del hidruro atacante "H", de acuerdo con el mecanismo aceptado por nosotros para este tipo de reducciones (sección 4.4.) presentará unos requisitos estéricos mayores para el $ET \neq$ tipo trigonal que para el de tipo tetraédrico. Dado el sincronismo aceptado para la transferencia del hidruro y la coordinación del aluminio, para una coordinación poco desarrollada $-ET \neq$ trigonal- parece lógico que el volumen estérico efectivo de la especie hidruro atacante sea bastante grande, el enlace H-Al conserva, prácticamente, la misma entidad que el tetrahidruroaluminato reactivo.

Por el contrario, en el $ET \neq$ tetraédrico debido al alto grado de coordinación del átomo metálico con el oxígeno carbonílico, el enlace H...Al es muchos más lábil por lo que el volumen estérico efectivo de la especie nucleófila atacante será sólo ligeramente mayor que el correspondiente al átomo de hidrógeno.

En la tabla XII se recogen los valores mínimos estimados para las interacciones ($"H"-R$)_{1,3} paralelas presentes en los $ET \neq$ para los dos tipos considerados. Se incluyen también los valores de interacciones análogas debidas al hidrógeno, en el E.F. como términos de comparación.

Además en los estados de transición IIE y IIIT se presenta una interacción 1,3-paralela ($"H"-H$) entre el reactivo atacante y un H del grupo Bu^t del $-C_5$ de tipo transanular, que hemos contabilizado con un valor idéntico al del resto de estas interacciones ($"H"-H$)_{1,3}-paralelas.

Las diferencias relativas de las interacciones ($"H"-H$)_{1,3}-paralela e ($"H"-Ph$)_{1,3}-paralela para cada tipo de estado de

Tabla XII

Valores mínimos estimados ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) para las interacciones del hidruro atacante "H".

ET en que se presentan	ET tipo trigonal	ET tipo tetraédrico	Estado final
IT, IIE	("H"-H) _{1,3-p} > 2.5	("H") _{1,3-p} > 0.4	(H-H) _{1,3-p} = 0.0
IE, IIIT, IVT	("H"-Ph) _{1,3-p} > 23.4	("H"-Ph) _{1,3-p} > 7.1	(H-Ph) _{1,3-p} = 6.3
IIT, VIIIE, IIIE	("H"-Bu ^t) _{1,3-p} > 29.5	("H"-Bu ^t) _{1,3-p} > 16.5	(H-Bu ^t) _{1,3-p} > 14.9

transición han sido justificadas por Pérez-Ossorio y Quiroga Feijóo (4a, 4b). En el caso de la ("H"-Bu^t)_{1,3}-paralela su valor se ha estimado manteniendo las proporcionalidades correspondientes en ambos tipos de E.T.[≠]

b) Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

El último tipo de interacciones considerado es aquel que tiene en cuenta la modificación del oxígeno coordinado respecto a los grupos flanqueantes en el estado final. En el E.T.[≠], la aproximación del reactivo da lugar a una modificación de la posición del oxígeno carbonílico coordinado, "O", con el átomo metálico hacía el lado contrario al de entrada de dicho reactivo, dando lugar a interacciones 1,3-paralelas con el sustituyente del C₅, que serán máximas en el EF, dado que entonces la hibridación del carbono carbonílico será sp³. Estas interacciones se computan en ambos tipos de estados de transición, considerando los valores que tendrían en el EF corregidos por un factor numérico Z, que será complementario de W -factor con el que se modifican las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno- (W+Z=1), dada la relación inversa que existe entre ambos tipos de interacciones.

El factor de corrección Z estará más cerca de la unidad (Z=0.90) para un ET[≠] tipo tetraédrico, dado que la posición del oxígeno carbonílico se habrá modificado sustancialmente, y por tanto las interacciones debidas al mismo serán mucho más acusadas aquí que en el ET[≠] tipo trigonal (Z=0.10).

En la tabla XIII se recogen los valores mínimos estimados para los contenidos energéticos de dichas interacciones en el EF., extraídos de trabajos anteriores. (4a, 5b).

Tabla XIII.

Valores mínimos estimados (kJ.mol ⁻¹)	ET que se presentan
(¹⁸ O"-H) _{1,3-paralela} ≥ 6.3	IE, IIT
(¹⁸ O"-Ph) _{1,3-paralela} ≥ 26.8	IT, IIIIE, IVE
(¹⁸ O"-Bu ^t) _{1,3-paralela} ≥ 31.8	IIIIE, IIIIT, VIIIT

La interacción (¹⁸O"-Bu^t)_{1,3-paralela} es ligeramente superior a la considerada en un caso anterior (5b), guardando paralelismo con los valores considerados en este trabajo para las interacciones en que interviene un grupo Bu^t.

En los estados de transición IIT y IIIIE aparece una interacción (¹⁸O"-H)_{1,3-paralela} con el grupo Bu^t del C₅, de tipo transanular, dada la disposición espacial adoptada en estos casos, que se han tenido en cuenta con el mismo valor que el reseñado en la Tabla XIII.

5.3.3.- Evaluación de la estabilidad relativa de los estados de transición.

Una vez que se ha analizado la magnitud de todas las interacciones que contribuyen a la inestabilidad relativa de todos los estados de transición, su cómputo se ha recogido en la Tabla XIV, con exclusión de las interacciones comunes a todos los estados de transición.

Los resultados numéricos, así como las funciones exponenciales a 30°C han sido contabilizados en las Tablas XV y XVI para el estado de transición trigonal y tetraédrico, respectivamente.

Tabla XIV

P R O C E S O	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E.T. ^o		INTRACCIONES DE NUEVA FORMACION	
	De eclipsamiento del O carbonílico	1,3-paralelas	De aproximación	De modificación del Oxígeno
I E	(=O-CHPh)	2(Me-H)	("H" ^u -Ph)	("O" ^u - H)
I T	(=O-CHPh)	2(Me-H)	("H" ^u - H)	("O" ^u - Ph)
II E	(=O-CH Bu ^t)	(Me-H) + Me-C(O)	2("H" ^u - H)	("O" ^u - Bu ^t)
II T	(=O-CHBu ^t)	(Me-H) + Me-C(O)	("H" ^u - Bu ^t)	2("O" ^u - H)
III E	(=O-H)	(Me-H) + Me-C(O)	("H" ^u - Bu ^t)	("O" ^u - Ph) + ("O" ^u - H)
III T	(=O-H)	(Me-H) + Me-C(O)	("H" ^u = Ph) + ("H" ^u -H)	("O" ^u - Bu ^t)
IV E	(=O-H)	(Me-H) + (Bu ^t -H) + (Ph-H)		("O" ^u - Ph)
IV T	(=O-H)	(Me-H) + (Bu ^t -H) + (Ph-H)	("H" ^u - Ph)	
VIII E	(=O-H)	3(Bu ^t -H + Me-C(O))	("H" ^u - Bu ^t)	
VIII T	(=O-H)	3(Bu ^t -H) + Me-C(O)		("O" ^u - Bu ^t)

Tabla XV.

Energías libres de los ET "tipo trigonal" correspondientes a la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CO-Bu}^t$ con LiAlH_4 y funciones exponenciales respectivas (Et_2O ; 30°C).*

Confórmero de partida.	Procesos conducentes a SS $i \longrightarrow \text{SS}$			Procesos conducentes a RS $i \longrightarrow \text{RS}$		
	$G_i^{\text{SS}} (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$G_i^{\text{SS}}/\text{RT}$	$\text{exp. } -G_i^{\text{SS}}/\text{RT}$	$G_i^{\text{RS}} (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$G_i^{\text{RS}}/\text{RT}$	$\text{exp. } -G_i^{\text{RS}}/\text{RT}$
I	31.23	12.39	4.16×10^{-6}	12.38	4.91	7.37×10^{-3}
II	26.164	10.38	3.105×10^{-5}	48.744	19.34	3.99×10^{-9}
III	51.172	20.31	1.5×10^{-9}	47.44	18.33	6.64×10^{-9}
IV	28.79	11.43	1.09×10^{-5}	49.514	19.65	2.92×10^{-9}
VIII	86.51	34.33	1.23×10^{-15}	60.194	23.89	4.21×10^{-11}

* Para $Z = 0.1$ y $W = 0.9$

Tabla XVI

Energías libres de los ET "tipo tetraédrico" correspondientes a la reacción $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{CH}_2\text{-CO-Bu}^t$ con LiAlH_4 y funciones exponenciales respectivas (Et_2O ; 30°C).

Confórmero de partida	Procesos conducentes a SS $i \longrightarrow \text{SS}$			Procesos conducentes a RS $i \longrightarrow \text{RS}$		
	$G_i^{\text{SS}} (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$G_i^{\text{SS}}/\text{RT}$	$\text{exp } -G_i^{\text{SS}}/\text{RT}$	$G_i^{\text{RS}} (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$G_i^{\text{RS}}/\text{RT}$	$\text{exp } -G_i^{\text{RS}}/\text{RT}$
I	19.97	7.925	3.62×10^{-4}	31.72	12.59	3.41×10^{-6}
II	48.40	19.21	4.54×10^{-9}	46.82	18.58	8.53×10^{-9}
III	65.31	25.92	5.53×10^{-12}	55.14	21.88	3.14×10^{-10}
IV	49.07	19.47	3.5×10^{-9}	32.05	12.72	2.99×10^{-6}
VIII	76.35	30.3	6.93×10^{-14}	88.47	35.11	5.65×10^{-16}

* Para $Z = 0.9$ y $W = 0.1$

5.3.4.- Aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado.

Sustituyendo los valores de las correspondientes funciones exponenciales en la ecuación del principio de Curtin-Hammett generalizado /3/, se llega a los siguientes resultados:

Para un estado de transición tipo trigonal:

$$\frac{N_{RS}}{N_{SS}} = \frac{\sum_{i=1}^n \exp(G_i^{RS}/RT)}{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{SS}/RT)} = \frac{7370}{46} = 160.2$$

El método predice un predominio muy acusado del diastereómero RS sobre el SS:

$$\% RS = \frac{7370}{7370 + 46} \times 100 = 99,4\%$$

Para un estado de transición tipo tetraédrico:

$$\frac{N_{RS}}{N_{SS}} = \frac{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{RS}/RT)}{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{SS}/RT)} = \frac{64}{3620} = 0.02$$

El método predice un predominio muy acusado del diastereómero SS sobre el RS:

$$\% RS = \frac{64}{3620 + 64} \times 100 = 1,7\%$$

Este valor no está de acuerdo con el resultado experimental que se ha valorado en un 85% de isómero RS.

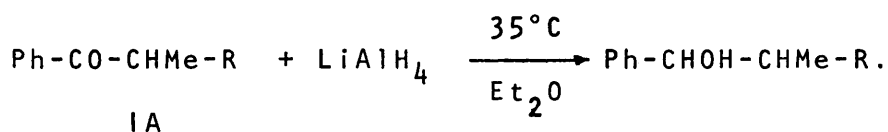
A la vista de estos datos y dada la alta estereoselectividad que predice el método aplicado para ambos estados de transición admitidos, puede concluirse sin lugar a dudas que la reacción objeto de estudio transcurre a través de un estado de transición tipo trigonal -próximo a reactivos- .

La variación simultánea, en un margen del 30%, de las interacciones debidas a la entidad atacante, "H", y a la modificación del oxígeno carbonílico, estimadas con menor seguridad, supone en el caso más desfavorable una desviación de un $\pm 0.2\%$. La modificación introducida para la magnitud de las interacciones: (Bu^t-H)_{1,3-paralela} y ("O"-Bu^t)_{1,3-paralela}, ligeramente diferentes de las utilizadas para el análisis de la estereoselectividad de la reducción de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanona con LiAlH₄ (Et₂O; 35°C) no modifican los resultados obtenidos (5b) en dicho caso.

Asimismo, en la serie acíclica, Pérez-Ossorio y col. (4a) han interpretado el resultado estereoquímico observado en la reducción con LiAlH_4 en Et_2O (35°C) de las alquilarilcetonas IA según el tipo de estado de transición que se especifica en la Tabla XVII.

Tabla XVII.

Estados de transición correspondientes a los procesos de reducción con LiAlH_4 de alquilarilcetonas IA.



<u>Entrada</u>	<u>R</u>	<u>Estado de transición</u>	<u>Referencia</u>
1	Bu ^t	trigonal	(4a)
2	Pr ⁱ	trigonal-tetraédrico	(4a)
3	Et	tetraédrico	(4a)
4	CH ₂ -Ph	tetraédrico	(4a)

El hallazgo de un punto crítico mecanístico, en la entrada 2 de la tabla, cuando R es Prⁱ, habla a favor de la existencia de una correlación paralela a la constatada en la serie cíclica.

Por nuestra parte, al analizar el resultado estereoquímico de la reducción de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona con LiAlH_4 en Et_2O a 30°C , hemos observado una buena coincidencia de este resultado con el calculado mediante una aproximación de tipo trigonal -véase sección 5.3.4.-. Anteriormente, Alvarez-Ibarra (5b) había encontrado que la estereoselectividad observada en la reducción de la 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanona con LiAlH_4 en Et_2O a 35°C se

correlacionaba inequívocamente mediante un estado de transición tipo tetraédrico.

La observación de estos dos últimos resultados parece añadir evidencia a la correlación pretendida. En este caso, el cambio estructural es brusco y está localizado en uno de los restos directamente unidos al grupo carbonilo -en nuestro caso es un resto Bu^t y en el caso referido (5b) es un grupo Ph.

Pues bien, el cómputo de estas observaciones nos permite inferir la siguiente correlación:

A medida que aumenta el impedimento estérico del sustrato carbonílico (volumen estérico de los grupos flanqueantes del $\text{C}=\text{O}$) la estereoselectividad de un proceso reducción con LiAlH_4 puede predecirse por aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado, postulando un estado de transición tipo trigonal.

Sin embargo, queda planteada la siguiente cuestión:

¿Son los factores estabilizantes del grupo carbonilo -polares, y/u orbitarios- los que condicionan que la reacción transcurra por un estado de transición tetraédrico?

Por nuestra parte pensamos que estos factores, que en el caso de las alquilarilcetonas se concretan en la existencia de la conjugación del resto arilo con el grupo $\text{C}=\text{O}$, pueden ser un condicionante crítico para que se dé la aproximación tetraédrica, cuando esa conjugación, que requiere coplanaridad, no está comprometida por el impedimento estérico del resto alquilo, como resulta evidente del análisis de la serie de cetonas quirales IA.

En todo caso, creemos interesante abundar en la investigación de términos de estas series estructurales todavía no resueltos, para añadir generalidad a la correlación y, paralelamente, tratar de determinar el calor de reacción para disponer de un dato termodinámico que nos permita, en ter-

minos relativos, interpretar la correlación mediante este tipo de observable. Es sabido, que el margen de aplicabilidad del postulado de Hammond (56) es amplio, en reacciones altamente exotérmicas y, evidentemente, este es el caso de las reacciones que nos ocupan, pero consideramos que las desviaciones de una trigonalidad que pudieramos denominar "pura" para una cetona muy reactiva, puede venir determinada por una menor inestabilidad cinética en otro término de la serie que podríamos observar mediante los calores de reacción respectivos. Así, cuanto menor sea el calor de reacción correspondiente, menos parecido será el estado de transición del proceso al estado inicial.

Una última cuestión que queda planteada, es la aceptación del modelo físico de estado de transición tetraédrico frente al modelo trigonal, sobre la base de los presupuestos energéticos utilizados en el método predictivo de la estereoselectividad.

Resulta general, y nuestro caso no es una excepción, que un camino de reacción "vía trigonal" es menos energético que un camino de reacción "vía tetraédrico" y esto es así, sobre la base de unas interacciones de origen estérico evaluadas respecto a un mismo nivel de referencia -véanse tablas XV y XVI- ¿Como aceptar, entonces, un modelo físico de partida que puede ser considerado, por aplicación del método, como una alternativa desfavorable?.

Por nuestra parte pensamos que aunque la diferenciación estérica sea el factor controlante de la estereoselectividad debe existir una contribución de origen orbitalario y de naturaleza estabilizante que si bien no debe ser diferenciadora para cada uno de los estados de transición conducentes a uno y otro diastereómero por una vía determinada de estado de transición, debe ser bien distinta para un camino de reacción "trigonal" que para uno "tetraédrico". Tal efecto orbitalario debe

ser tanto mayor cuanto mayor sea la coordinación del átomo metálico, aluminio, con el átomo de oxígeno pues, evidentemente, esta perturbación rebaja la energía del LUMO del sustrato carbonílico y este, como es sabido, es un factor que disminuirá los requerimientos energéticos de la interacción con el nucleófilo. Por eso creemos que tal factor, que no es preciso computarlo en el cálculo por ser prácticamente una constante para los dos vías de ataque del nucleófilo tiene, no obstante, la importancia de dar sentido físico a la operatividad del modelo tetraédrico frente al trigonal habida cuenta de la situación relativa de ambos sobre la coordenada de reacción.

6.- MECANISMO DE LA CONDENSACION DE REACTIVOS DE GRIGNARD CON COMPUESTOS CARBONILICOS.

Los reactivos de Grignard representan, posiblemente, las especies más eficaces y versátiles en toda la química orgánica sintética. A pesar de su importancia, la naturaleza de estos reactivos en disolución y los mecanismos por los que reaccionan han sido desarrollados lentamente. Las razones de este retraso se deben a la complejidad de trabajo con sistemas que son extremadamente sensibles al aire y que contienen una variedad de especies reactivas, organometálicas e inorgánicas, en disolución.

Un análisis bibliográfico sistemático de las variables que pueden condicionar la estereoquímica de los procesos de adición de organometálicos a compuestos carbonílicos quirales es complejo; primeramente, la naturaleza del halógeno, del resto orgánico, del disolvente, así como los factores ambientales del sistema reaccionante (concentración, temperatura, etc.). Segundo, la estructura y el equilibrio implicando las especies alquilóxido intermedias formadas en los pasos posteriores de la reacción y el efecto de estos intermedios sobre el curso de la misma.

6.1.- Naturaleza de la especie reactiva.

Para establecer la naturaleza de la especie reactiva en disolución (57) generalmente se acepta un equilibrio (denominado equilibrio de Schlenk) en el que participan especies dímeras (I y V) y monómera (IV) y en el que se formula el átomo metálico solvatado con un número de coordinación 4 (figura 31).

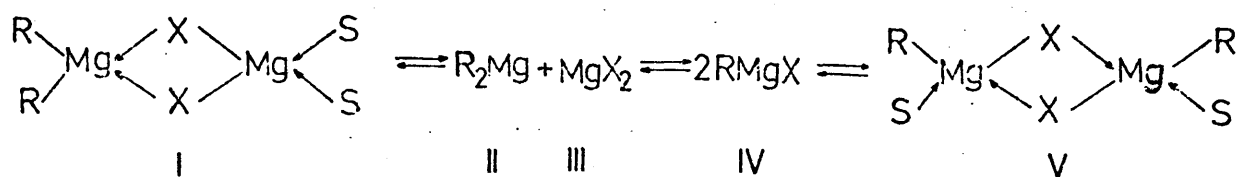


Figura 31

Las especies dímeras se encuentran asociadas a través de un puente dihalogenado, formulación que permite justificar los resultados de la variación del índice de asociación de la especie reactiva en función del disolvente y la naturaleza del halógeno, manteniendo constantes las restantes variables del sistema (57d, 58).

El índice de asociación es función del disolvente y de la concentración. Para una concentración determinada, el índice de asociación disminuye al aumentar la basicidad del disolvente y el tamaño de halógeno (57d, 58). Por otro lado, para un disolvente dado, el índice de asociación aumenta al hacerlo la concentración y al disminuir el tamaño del halógeno (57d, 58).

En éter dietílico la naturaleza de la especie reactiva en disolución viene representada por el equilibrio de Schlenk con participación de especies con un alto grado de asociación. Cuando $X=\text{Br}$, I, a concentraciones bajas ($<0.1\text{m}$) puede asegurarse que la especie reactiva es monómera, aumentando el grado de asociación con la concentración y llegando a ser dímera a concentraciones mayores ($>0.3\text{m}$), mientras que los compuestos clorados son dímeros en un amplio intervalo de concentraciones. La constante de equilibrio con respecto a las especies halogenuro de alquil (ó aril)

magnesio, dialquilmagnesio (o'diarilmagnesio) y dihalogenuro de magnesio en éter dietílico, indica un predominio de la primera, para cualquiera que sea el halógeno y el resto orgánico. (57d, 58).

En tetrahidrofurano la variación con la concentración es prácticamente nula, la naturaleza monómera de la especie reactiva está asegurada en un amplio intervalo de concentraciones (0.1-2.5 m), sin que la naturaleza del halógeno comprometa el índice de asociación unidad ($X=Cl, Br, I$). El valor de la constante del equilibrio de Schlenk indica una distribución estadística de las especies $RMgX$, R_2Mg y MgX_2 , a diferencia de lo que sucedía en éter dietílico.

No hemos considerado el caso de compuestos organometálicos fluorados dado que su comportamiento es diferente; no experimentan variación en su índice de asociación con la naturaleza del disolvente, manteniéndose dímero, en las condiciones de concentración ensayadas para $X=Cl, Br, I$ (57d).

6.2.- Críterios mecanísticos.

Para el establecimiento del mecanismo de la concentración de reactivos de Grignard con compuestos carbonílicos se han utilizado los mismos críterios que hemos analizado anteriormente para las reacciones de reducción de compuestos carbonílicos con hidruros metálicos complejos: críterios cinéticos (sección 4.2) y críterios estereoquímicos (Sección 4.3.).

La estereoquímica de las reacciones de adición nucleófila al grupo carbonilo, que transcurren con inducción asimétrica, proporciona una información importante para discutir los estados de transición de estos procesos y profundizar en el mecanismo de la reacción. En la bibliografía han aparecido distintos modelos para la interpretación de la estereoselectividad observada en las mismas y que hemos recogido, previa-

mente, en la Sección 2.

La realización de estudios cinéticos con compuestos organomagnésicos en condiciones de pseudo-primer orden presenta varios problemas. El procedimiento más general consiste en la utilización de un exceso de sustrato carbonílico, cetona, ó un exceso de reactivo de Grignard. Si se llevan a cabo las cinéticas en un exceso de organomagnesiano, la constante de velocidad es una función de la concentración inicial de cetona, aunque la reacción es de primer orden en la misma; también se observa la formación de cantidades apreciables de subproductos. Sus valores dependen de la pureza del magnesio y del modo de formación del reactivo, por lo que todos estos inconvenientes se eliminan, en su mayor parte, por preparación del reactivo de Grignard a partir del magnesio de alto grado de pureza (58).

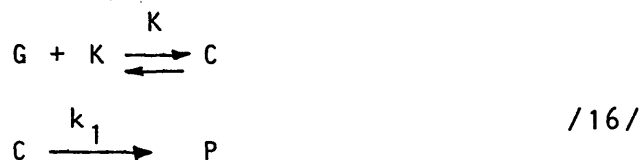
Cuando se emplea un exceso de cetona se evitan los problemas anteriores, no obstante, se presenta el inconveniente de la participación de especies alquilóxido en fases posteriores de la reacción (58) (59).

Uno de los factores más importantes en estos procesos, es la coordinación entre el compuesto carbonílico y el magnesio de las especies reactivas presentes, que se ha puesto de manifiesto por adición de X_2Mg y R_2Mg a la cetona (58). En tetrahidrofurano esta coordinación entre el magnesio y el oxígeno carbonílico está bastante desfavorecida con respecto a éter dietílico (58) debido en parte al hecho de que el tetrahidrofurano es una base más fuerte que el éter dietílico y las mismas cetonas.

De acuerdo con los datos cinéticos obtenidos por diferentes grupos de trabajo se han propuesto diversos esquemas mecanísticos que podemos agrupar en:

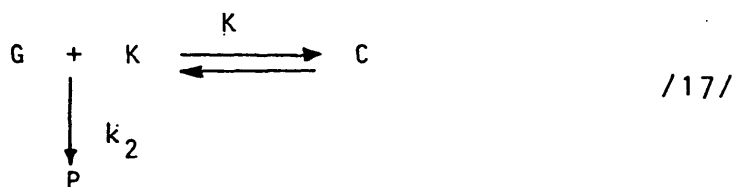
I) Este esquema propuesto por Neisenheimer y Casper (60), supone la formación de un complejo (C) entre la cetona (K)

y la especie organomagnésica (G), considerada como monómera, que por una reorganización interna da lugar, directamente, al producto, /16/.



Posteriormente, Smith y col. (61) han basado la interpretación de sus datos cinéticos, orden uno en cetona y reactivo, en este mecanismo, lo que avala su formulación.

Holm (62) ha propuesto una modificación de este esquema en el que el producto se forma directamente por reacción entre la cetona y el reactivo y no a través del complejo (C) /17/.



Ambos esquemas no se pueden diferenciar con facilidad; pues en ambos la ecuación de velocidad para la formación del producto es la misma: $d[P]/dt = k_2 [G] [K]$.

La formación del producto transcurre a través de un estado de transición de cuatro centros con la participación de dos pares de electrones (figura 32).

Ashby y col. (58, 59) han llevado a cabo cinéticas en condiciones de pseudo-primer orden de la 2-metilbenzofenona con bromuro de metilmagnesio (Et_2O ; 25°C), en exceso de cetona y en exceso de reactivo de Grignard, determinando un orden uno en cada uno de los reactivos, lo que les lleva a una confirmación de este esquema mecanístico, y más concretamente el representado por la ecuación /17/. Al mismo tiempo, ponen de manifiesto la capacidad de las especies $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ y

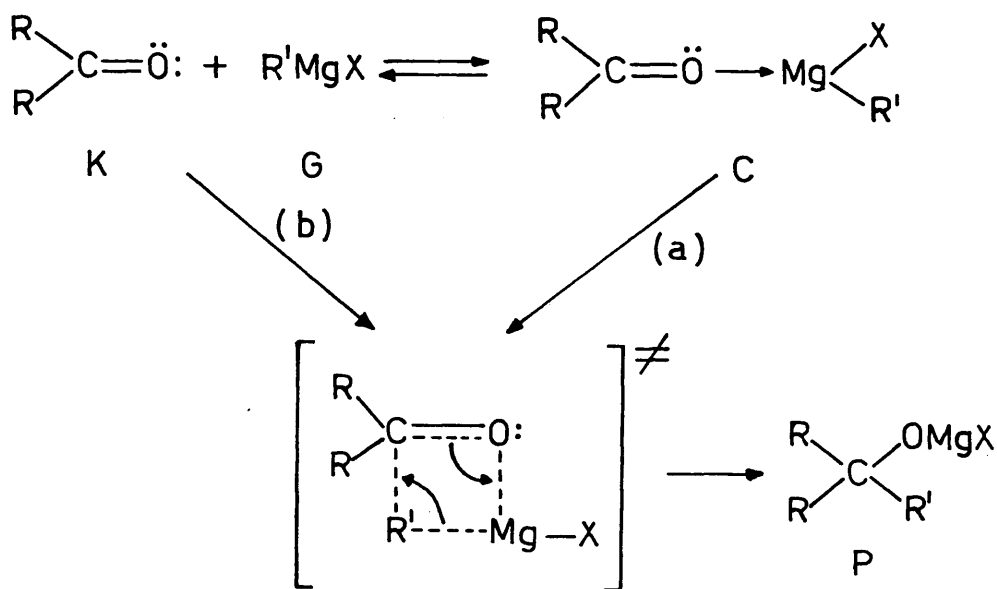
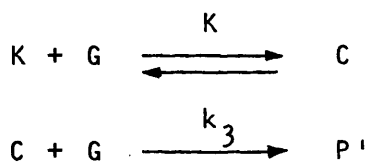


Figura 32

MgBr₂ para coordinarse con la cetona formando un complejo y el hecho de que tanto la especie CH₃MgBr como (CH₃)₂Mg pueden no solo complejarse con la cetona, sino también dar lugar a reacciones de adición nucleófila al grupo carbonilo.

II) Swain y Boyles (63) han planteado otro esquema, diferente de los anteriores, en el que el paso determinante de la velocidad es la reacción de una segunda especie organometálica (monómera) con el complejo formado en una etapa previa por coordinación entre el sustrato carbonílico y la especie reactiva /18/.



/18/

La velocidad de reacción vendrá dada, por tanto, como:

$$d[\text{P}'] / dt = k_3 [\text{C}][\text{G}] \quad \text{ó} \quad d[\text{P}'] / dt = k_3 K [\text{K}][\text{G}]^2,$$

es decir, el proceso es de orden uno en sustrato carbonílico y de orden dos en el reactivo de Grignard. Posteriormente Anteunis (21), E.C. Ashby y col. (64) y Tuulmets y col (65) han basado la interpretación de sus datos cinéticos en este esquema mecanístico.

En este caso, se formula un ET^{\neq} de seis centros con la participación de seis electrones:

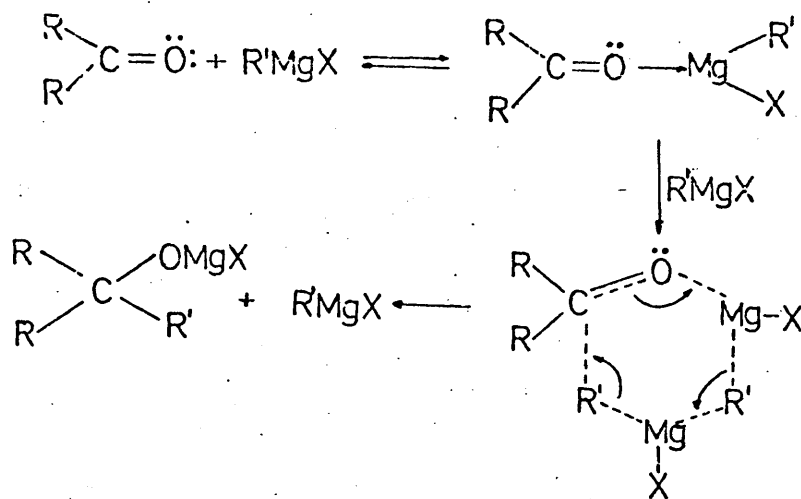


Figura 33

En base a un mayor conocimiento del proceso, también se han llevado a cabo determinaciones de la constante ρ de Hammett asumiendo este esquema mecanístico. Los valores de ρ hallados son pequeños, del orden de $\rho=+0.41$ (66) y $\rho=+0.36$ (67), que indican un pequeño desarrollo de carga negativa sobre el carbono carbonílico. Los bajos valores de ρ se interpretan (66, 67) en función de efectos contrarios en los dos pasos de la reacción que tienden a compensarse.

No obstante, dada la gran diversidad de hipótesis y los

escasos estudios realizados en torno a este aspecto, los datos citados no son determinantes.

III) Simultáneamente Mosher y col (68), Bikales y Becker (22) y Hamelin y Hayes (69) han propuesto un mecanismo bimolecular con la participación de una molécula de cetona y una molécula de especie reactiva dímera con formulación de un estado de transición de seis centros en el que participan seis electrones.

El esquema es similar al indicado en la ecuación /16/ diferenciándose en la naturaleza de la especie reactiva, que es considerada por los autores como dímera.

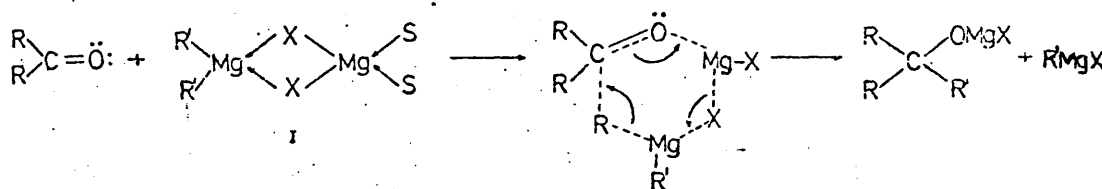
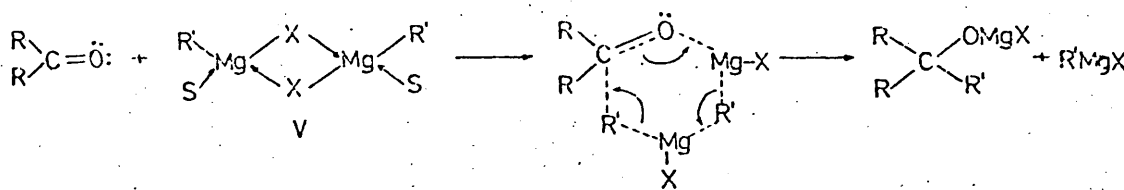


Figura 34

Cuando las cinéticas se llevan a cabo en exceso de reactivo de Grignard y el magnesio empleado no tiene un alto grado de pureza se observan productos secundarios cuya formación se ha explicado a través de un mecanismo radicalico (58, 59). Dado que estos resultados se han obtenido empleando cetonas como sustratos carbonílicos y principalmente benzofenonas, esto puede atribuirse a la gran estabilidad de los radicales originados (70, 71).

Los estudios con aldehidos como sustratos carbonílicos son escasos. En estos casos debe pensarse en una menor operatividad del mecanismo radicalico si tenemos en cuenta la menor estabilidad del radical que se forma a partir del mismo (71).

6.3.- Hipótesis mecanística de Pérez-Ossorio.

Pérez-Ossorio y Col. (3) con objeto de discutir los resultados experimentales obtenidos en las reacciones de adición nucleófila de reactivos de Grignard a compuestos carbonílicos quirales (6,7) proponen la hipótesis de una correspondencia entre el tipo de estado de transición (referido al grado de progreso de la reacción sobre el sustrato carbonílico) y el tipo de mecanismo de la reacción (en función de la naturaleza de la especie organometálica implicada). Se asume un mecanismo de carácter polar y estados de transición de seis miembros de acuerdo con los precedentes reseñados anteriormente (Sección 6,2).

Según estas premisas, en el caso de que las especies reactivas sean dímeras, el estado de transición se conformará según pseudociclo de seis eslabones en el que la transferencia electrónica se verificará pericíclicamente con la participación de seis electrones (figura 35).

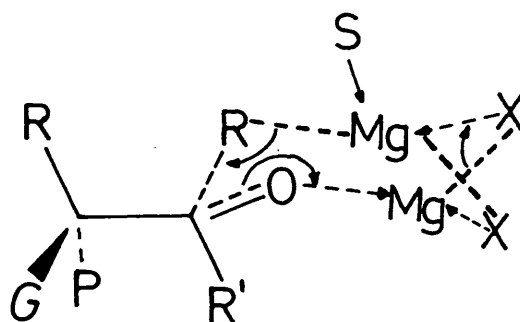
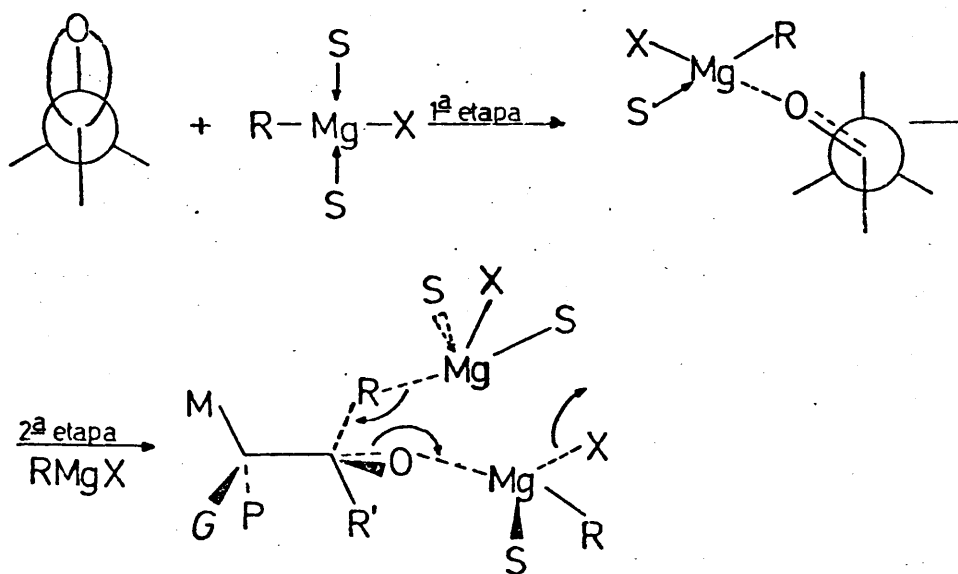


Figura 35

La coordinación del magnesio con el oxígeno carbonílico estará dificultada debido a la pertenencia del magnesio a una especie dímera, por lo que el enlace $O \dots Mg$ estará poco desarrollado en un estado de transición de este tipo y, del mismo modo, las otras modificaciones electrónicas implicadas en la reacción deberán haber progresado poco. Por todo esto, el carbono que sufre el ataque tendrá todavía una naturaleza muy próxima a la del momento inicial, trigonal, y en este sentido se denomina a tales estados de transición como de "tipo trigonal".

Por el contrario, cuando la especie atacante sea monómera la reacción procederá en dos etapas: en la primera tendrá lugar la coordinación del magnesio con el oxígeno carbonílico y en la segunda, por ataque de una nueva especie monómera, la reacción transcurrirá a través de un estado de transición de seis centros (figura 36).



La coordinación del magnesio con el oxígeno carbonílico podrá tener lugar en un grado considerablemente mayor que en el caso de una especie dímera. En consecuencia, cuando en la segunda etapa se alcance el estado de transición efectivo, el enlace O.....Mg estará relativamente más desarrollado que en el caso anterior, permitiendo, entonces, un grado de avance mayor para las restantes modificaciones electrónicas. En esta situación, la hibridación del carbono carbonílico se habrá modificado bastante y en este sentido, se denomina a tales estados de transición como de "tipo tetraédrico".

6.4.- Modelo trigonal frente a modelo tetraédrico.

La parametrización geométrica de los dos tipos de estados de transición planteados: trigonal y tetraédrico es idéntica a la propuesta para el caso de la reducción de compuestos carbonílicos quirales con tetrahidruro aluminato de litio (Sección 4.4.3.). Dichos estados de transición vienen a ser los extremos que limitan toda una serie de posibilidades intermedias según la posición del estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción. En base a la hipótesis mecanística formulada, la posición del estado de transición vendrá dada por la naturaleza de la especie reactiva en las condiciones de reacción utilizadas.

Para el cálculo de la estereoselectividad observada en estas reacciones se ha aplicado el Principio de Curtin-Hammett generalizado (Secciones 5.1 y 5.2), evaluando el contenido energético de los estados de transición en función de las interacciones estéricas inestabilizantes presentes en los mismos (20).

La aplicación de estas hipótesis al análisis de la estereoquímica de los procesos de condensación con reactivos de

Grignard de compuestos carbonílicos de la serie $R^1COCHR^2CHR^3R^4$ (Et_2O ; $35^\circ C$) (Tabla XVIII) (6,7) ha permitido constatar la validez de las mismas. Dado que se utiliza bromuro de fenilmagnesio a unas concentraciones mayores de 0.3 M en éter dietílico, la especie reactiva será dímera y la reacción deberá transcurrir a través de un estado de transición trigonal. En el caso del yoduro de metilmagnesio, en función del mayor tamaño del halógeno, la especie reactiva podrá ser monómera, y, consecuentemente, el estado de transición será de tipo tetraédrico.

El mecanismo expuesto permite explicar las variaciones de la estereoselectividad en función del índice de asociación de la especie reactiva, cuando la variación de éste último viene dada por la concentración, en el éter dietílico como disolvente.

Sobre estas bases vamos a discutir a continuación la estereoquímica de la condensación de 3-fenil-4,4-dimetilpentanal con cloruro de terciobutilmagnesio en éter dietílico y tetrahidrofurano a $25^\circ C$.

Tabla XVIII

Porcentaje de carbinol RR,SS en la condensación de $R^1COCHR^2CHR^3R^4$ con $RMgX$ (Et_2O ; $35^\circ C$).

Naturaleza del compuesto carbonílico				RMgX*	(RMgX) (moles/l)	% RR,SS (calculado)		% RR,RS (experim.)
R ¹	R ²	R ³	R ⁴			ET Tipo trigonal	ET Tipo tetraédrico	
H	Me	H	Me	PhMgBr	1.75	45	53	40 ± 3
H	Me	Me	Me	PhMgBr	2.26	40	55	30 ± 3
Ph	Ph	H	H	MeMgI	2.06	40	73	69 ± 3
Me	Ph	H	H	PhMgBr	2.00	62	41	71 ± 3
H	H	Me	Ph	PhMgBr	0.44	49	47	48.9 ± 0.2
H	H	Bu ^t	Ph	PhMgBr	0.36	36	52	24 ± 1

(*) RMgX simboliza el halogenuro del alquilo o arilmagnesio, sin referencia a ningún grado concreto de asociación de la especie reactiva.

7.- ANALISIS DE LOS ESTADOS DE TRANSICION TIPO TRIGONAL Y TIPO TETRAEDRICO EN LA CONDENSACION DE 3-FENIL-4,4-DI-METILPENTANAL CON CLORURO DE TERCIOBUTILMAGNESIO EN ETER DIETILICO Y TETRAHIDROFURANO A 25°C.

7.1.- Definición de los estados de transición.

El número de estados de transición a considerar en este caso, de acuerdo con las posibilidades conformacionales del sustrato es de dieciocho. Para representarlos se han simbolizado los dos posibles caminos de ataque del reactivo sobre cada uno de los conformeros del sustrato carbonílico de partida.

Respecto al compuesto carbonílico, hemos de considerar las conformaciones preferidas que resultan por giro de los sistemas rotacionales C_1-C_2 y C_2-C_3 que representamos en las figuras 37 y 38 respectivamente:

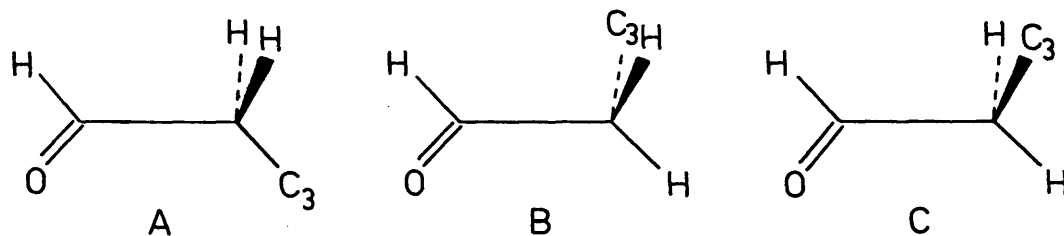


Figura 37.- Conformaciones más estables por giro alrededor del enlace C_1-C_2 .

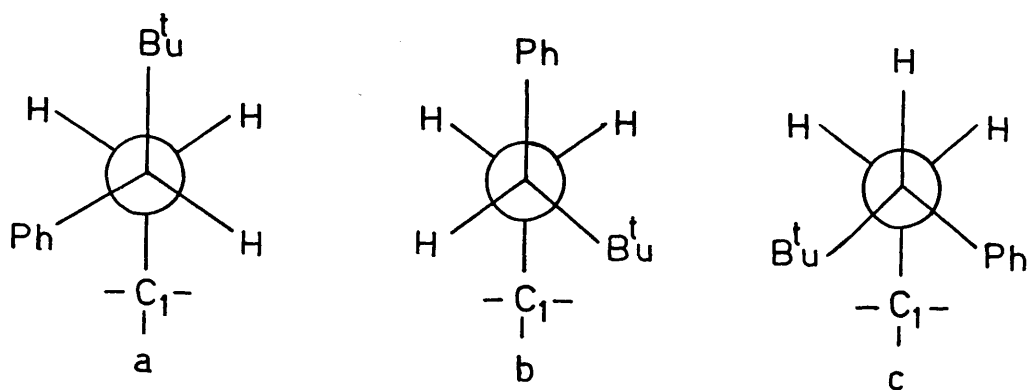


Figura 38.- Conformaciones alternadas que resultan por giro del sistema rotacional C_2-C_3 , para una configuración absoluta S del carbono quiral.

Al considerar simultáneamente los posibles giros de los sistemas rotacionales C_1-C_2 y C_2 y C_3 , se obtienen los nueve conformeros posibles para el compuesto carbonílico (figura 39). Se emplean los mismos símbolos que en la figura 27 (Sección 5.3.1.) y por " Bu^t " se ha representado la entidad nucleófila en tránsito del metal al grupo carbonilo.

En los conformeros resultantes para el compuesto carbonílico de partida no existen interacciones estéricas entre grupos de magnitud tal que permitan reducir, a priori, el número de conformeros a considerar, a diferencia de lo ocurría en la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona. Ahora bien, teniendo en cuenta la naturaleza de la especie nucleófila atacante " Bu^t " hemos descartado aquellos estados de transición en los que se presentan interacciones estéricas (" Bu^t-X ")_{1,3}-paralela cuando $X=Bu^t$ ó Ph, por tener contenidos energéticos elevados y ser poco probable la entrada del grupo " Bu^t " en una situación de este tipo. Por tanto, el número de estados de transición se reduce a diez, según se indica en la figura 40.

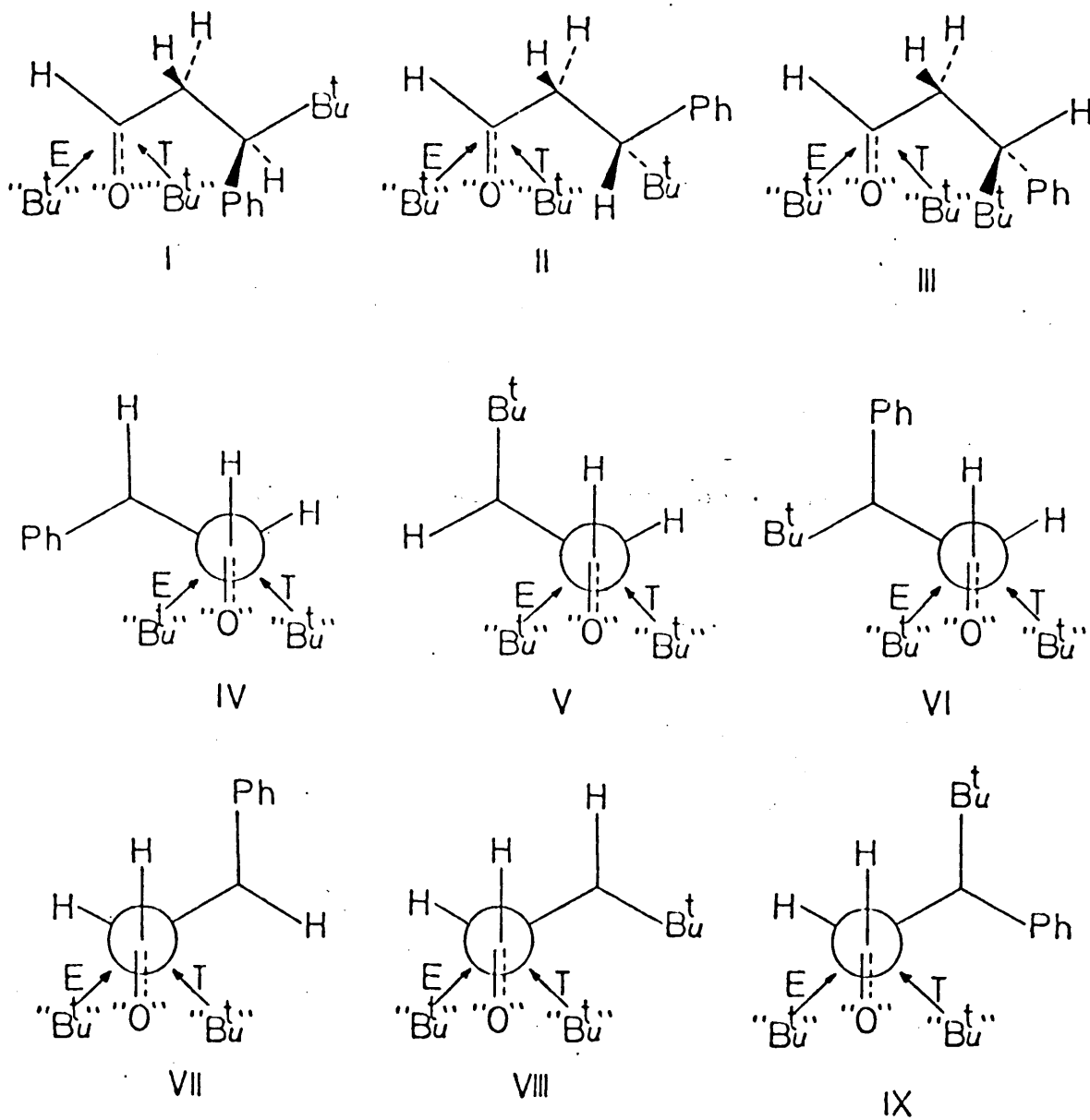


Figura 39

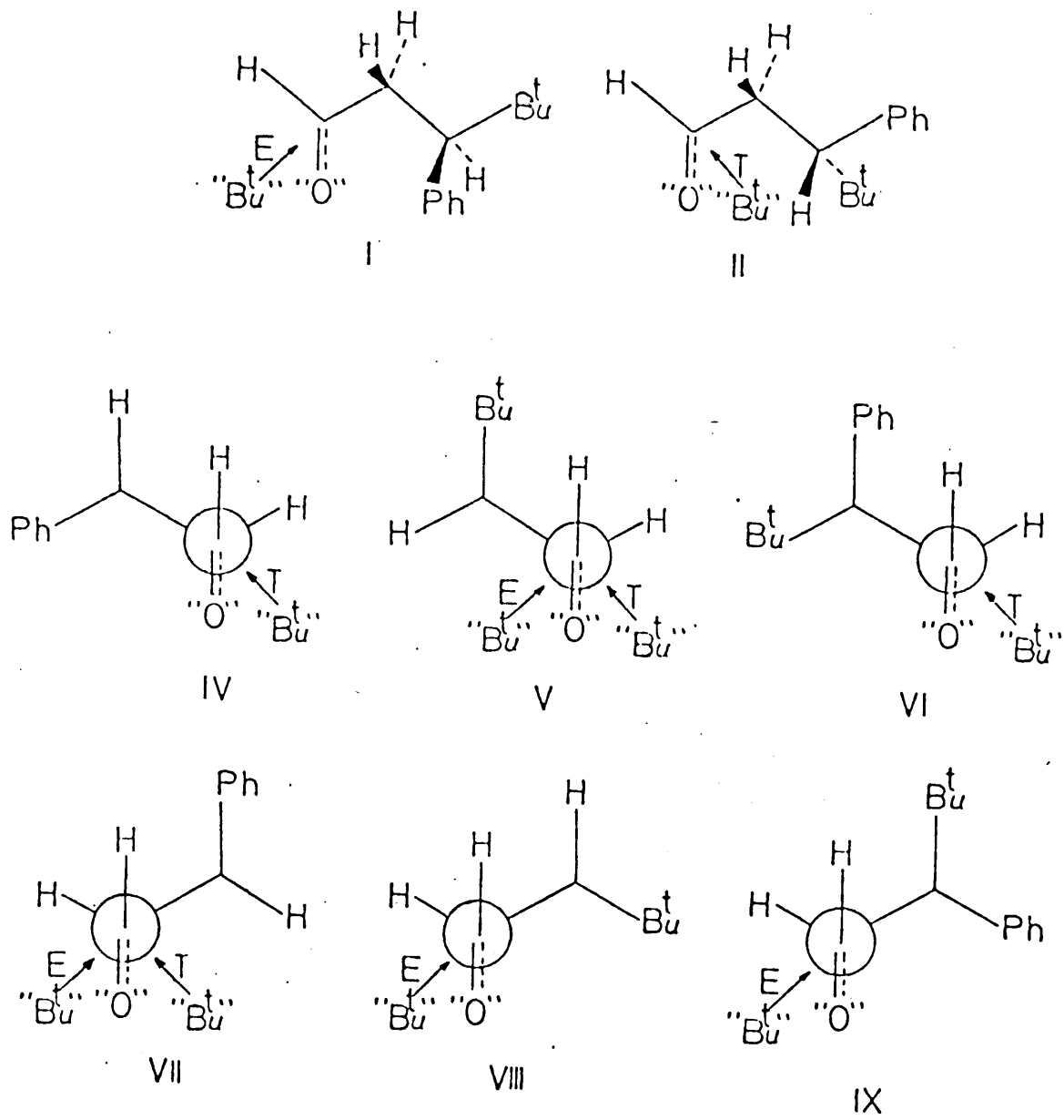


Figura 40

7.2.- Evaluación de las interacciones estéricas que inestabilizan los estados de transición.

1.- Interacciones preexistentes en el conformero de partida del compuesto carbonílico.

a) Interacciones que se presentan tanto en el EI como en el E.F.

Un primer tipo de estas repulsiones son las 1,3-paralelas entre el hidrógeno unido al C_1 y los sustituyentes del C_3 , presentes en todos los estados de transición, con excepción de los procedentes de los conformeros I y II del compuesto de partida.

Un segundo tipo corresponde a las interacciones 1,2-sesgadas entre el grupo terciobutilo y los sustituyentes del C_2 , equivalentes a interacciones 1,3-paralelas entre un grupo metilo y los sustituyentes mencionados: (Me-H)_{1,3-paralela} y (Me-C(O))_{1,3-paralela}.

Dado que la posición, orientación y distancia entre los grupos que presentan estos tipos de interacciones 1,3-paralelas, no se altera al pasar del compuesto carbonílico inicial al producto final, hemos supuesto que la magnitud energética de dichas interacciones en el estado de transición es idéntica a la que se presenta en el estado inicial y en el estado final, con excepción de la (Me-C(O))_{1,3-paralela}, como ya hemos indicado en la sección 5.3.2.

En la Tabla XIX se recogen todas las interacciones 1,3-paralelas presentes en cada estado de transición y en la Tabla XX el contenido energético de las mismas.

Tabla XIX

Estado de transición.	Interacciones 1,3-paralelas presentes	
	H del C ₁	Bu ^t del C ₃
IE	-	2(Me-H)
IIT	-	(Me-H) + (Me-C(O))
IVT	(H-H)	2(Me-H)
VE y T	(H-Bu ^t)	(Me-C(O)) + (Me-H)
VIT	(H-Ph)	(Me-H) + (Me-C(O))
VIIIE y T	(H-Ph)	2(Me-H)
VIIIIE	(H-H)	(Me-H) + (Me-C(O))
IXE	(H-Bu ^t)	(Me-H) + (Me-C(O))

Tabla XX

Interacción 1,3-paralela	Valor estimado kJ . mol ⁻¹
(H-H)	0.0
(Me-H)	3.6 ± 0.2 (4,6)
(H-Ph)	6.3 ± 0.2 (4,6)
(H-Bu ^t)	≥ 14.9
(Me-C(O))	10.5 + 5. Z*

(* Sección 5.3.2.).

b) Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico.

Las interacciones denominadas 1,2-eclipsadas, tienen gran importancia en un estado de transición tipo trigonal, dada la situación de ese estado de transición sobre la coordenada de reacción, de ahí que los valores correspondientes a estas interacciones se modifiquen poco desde el estado inicial. Por eso el factor corrector que utilizaremos para su cómputo, lo hemos considerado próximo a uno ($W=0.9$).

Sin embargo, para un estado de transición tipo tetraédrico, la modificación de este tipo de interacciones debe ser sustancial, por ello, el correspondiente factor W deberá ser más próximo a cero ($W=0.1$).

Los valores de dichas interacciones se han recogido previamente para el caso de la reducción con tetrahidruro-aluminato de litio de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (Sección 5.3.2.), por lo que en este lugar señalaremos, únicamente, los estados de transición en que se presentan (tabla XXI).

Tabla XXI

Interacciones de eclipsamiento del oxígeno carbonílico en el EI.

Interacción 1,2-eclipsada	ET. en que se presentan
(=O-CHPh-)	IE
(=O-CHBu ^t)	IIT
(C=O-H)	<u>IVT</u> ; <u>VEyT</u> ; <u>VIT</u> ; <u>VIIIEyT</u> , <u>VIIIIE</u> y <u>IXE</u>

2.- Interacciones de nueva formación.

a) Interacciones debidas a la aproximación de la entidad nucleófila atacante.

Los requerimientos estéricos de la especie nucleófila atacante, "Bu^t", serán menores en un estado de transición tipo trigonal que en uno de tipo tetraédrico, de acuerdo con los mecanismos formulados para éste tipo de reacciones.

El cómputo de estas interacciones se ha llevado a cabo sobre modelos Dreiding, dada la dificultad que encierra su visualización al ser el grupo "Bu^t" ramificado (Tabla XXII)

Tabla XXII

Estado de transición	Interacciones 1,3-paralelas presentes
I E	(^t Bu-H) (¹ Me-H) (¹ H-Ph) _e
II T	(^t Bu-H) (¹ Me-H) (^t Bu-H) _e (¹ H-Bu ^t) _e
IV T	2(¹ Me-H)
V E	(^t Bu-H) (¹ Me-H) (^t Bu-H) _e (¹ H-Bu ^t) _e
V T	2(¹ Me-H)
VI T	2(¹ Me-H)
VII E	2(¹ Me-H)
VII T	(^t Bu-H) (¹ Me-H) (¹ H-Ph) _e
VIII E	2(¹ Me-H)
IX E	2(¹ Me-H)

(¹) Con las expresiones del tipo (X-Y) hemos querido simbolizar interacciones 1,3-paralelas transalunares. El término "transanular" lo hemos utilizado para significar la interacción estérica 1,3-paralela que aparecería en el caso de que la silla ciclohexánica estuviera totalmente constituida. En este sentido el orden 1,3- de tales interacciones sería correcto, así como su tipificación -paralelas- .

Los valores de estas interacciones se recogen en la tabla XXIII y se han asignado teniendo en cuenta las proporcionalidades correspondientes en ambos tipos de ET^{\neq} de trabajos anteriores (6,7). Las interacciones 1,3-paralelas transanulares entre un "H" del "Bu^t" y los grupos Bu^t y Ph del C₃ del sustrato carbonílico las hemos considerado con valores menores en los correspondientes E.T.[≠], dado que la interacción en cuanto al reactivo nucleófilo no se produce en la dirección de enlace y la separación entre los grupos debe ser algo mayor. Se han realizado cálculos iterativos con distintos valores para estas interacciones no observando variaciones para un ET^{\neq} tipo trigonal, incluso si se consideran nulas. Para un ET^{\neq} tipo tetraédrico sucede lo mismo para aquellos ET^{\neq} en los que se presenta la interacción ("H"-Bu^t), dado que por su contenido energético no son significativos. Aquellos ET^{\neq} en los que se presenta la interacción ("H"-Ph) varían poco.

Las interacciones presentes del tipo ("Bu^t"-H)_{1,2-sesga}das se han asimilado a ("Me"-H)_{1,3-paralelas}.

Tabla XXIII

Valores mínimos estimados (kJ.mol⁻¹) para las interacciones estéricas de la especie nucleófila atacante.

Naturaleza de la interacción	ET.tipo tri-gonal.	ET. tipo te-traédrico.	E. Final.
("Bu ^t "-H) _{1,3-paralela}	9.0	12.9	≥ 14.9
("Me"-H) _{1,3-paralela}	2.9	3.3	3.6
("H"-Ph) ^e _{1,3-paralela}	3.3	4.2	6.3
("H"-Bu ^t) ^e _{1,3-paralela}	7.0	11.0	≥ 14.9

b) Interacciones debidas a la modificación de la posición del oxígeno carbonílico.

El último grupo de interacciones considerado, es aquel que tiene en cuenta la modificación del oxígeno carbonílico por coordinación del mismo con el átomo de magnesio, respecto a los grupos que lo flanquean en el estado final. Estas interacciones se contabilizan en ambos estados de transición, corrigiendo sus contenidos energéticos para el estado final mediante un factor numérico Z , que será, en todo caso complementario de W , con el que se corrigen las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico -esto es, $W+Z=1$ -. En la Tabla XXIV se recogen dichas interacciones, así como los estados de transición en que se presentan.

Los valores para los contenidos energéticos de las mismas se han considerado idénticos a los estimados para el caso de la reducción de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona con tetrahidruroaluminato de litio (Sección 5.3.2.).

Tabla XXIV.

Naturaleza de la interacción. (kJ.mol ⁻¹)	Estados de transición en que se presentan.
(¹⁸ O ¹⁸ -H) _{1,3-paralela} ≥ 6.3	V T, VII E
(¹⁸ O ¹⁸ -Ph) _{1,3-paralela} ≥ 26.8	I E, IV T, IX E
(¹⁸ O ¹⁸ -Bu ^t) _{1,3-paralela} ≥ 31.8	II T, VI T, VIII E

En los estados de transición V T y IX E aparece una interacción (¹⁸O¹⁸-H)_{1,3-paralela} transanular con el grupo Bu^t del C₃, que se ha tenido en cuenta con el mismo valor que el reseñado.

7.3- Evaluación de la estabilidad relativa de los Estados de Transición.

El cómputo de todas las interacciones que contribuyen a la inestabilidad relativa de todos los estados de transición, se ha recogido en la Tabla XXV, con exclusión de las interacciones comunes a todos los estados de transición.

Las energías libres relativas de los ET_{\neq} , así como sus funciones exponenciales a $25^{\circ}C$ se expresan en las Tablas XXVI y XXVII para un ET_{\neq} tipo trigonal y tetraédrico, respectivamente.

Tabla XXX

P R O C E S O	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E.T.P.		INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION	
	De eclipsamiento del O carbonílico	1,3-paralelas	De aproximación	De modificación del Oxígeno 1,3 paralelas
IE	(=O-CHPh)	(Me-H)	(¹¹ Bu ^t -H) + (¹¹ H ¹¹ -Ph) _e	(¹¹ O ¹¹ -Ph)
II T	(=O-CHBu ^t)	(Me-C(O))	(¹¹ Bu ^t -H) + (¹¹ Bu ^t -H) _e + (¹¹ H ¹¹ -Bu ^t) _e	(¹¹ O ¹¹ -Bu ^t)
IV T	(=O-H)	(Me-H)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -Ph)
VE	(=O-H)	(Bu ^t -H) + Me-C(O)	(¹¹ Bu ^t -H) + (¹¹ Bu ^t -H) _e + (¹¹ H ¹¹ -Bu ^t) _e	
VT	(=O-H)	(Bu ^t -H) + Me-C(O)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -H) + (¹¹ O ¹¹ -H) _e
VIT	(=O-H)	(Ph-H) + Me-C(O)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -Bu ^t)
VIIIE	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-H)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -H)
VIIIT	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-H)	(¹¹ Bu ^t -H) + (¹¹ H ¹¹ -Ph) _e	
VIIIE	(=O-H)	Me-C(O)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -Bu ^t)
IX E	(=O-H)	(Bu ^t -H) + Me-C(O)	(¹¹ Me ¹¹ -H)	(¹¹ O ¹¹ -Ph) + (¹¹ O ¹¹ -H) _e

Tabla XXVI

Energías libres relativas de los ET[≠] "tipo trigonal" correspondientes a la reacción PhCH(Bu^t)-CH₂-CHO con Bu^tMgCl y funciones exponenciales respectivas (25°C). (a)

Confórmero de partida	Procesos conducentes a SS i → SS			Procesos conducentes a RS i → RS			
	$G_i^{SS} (\text{kJ.mol}^{-1})$	G_i^{SS}/RT	$\exp(-G_i^{SS}/RT)$	i	$G_i^{RS} (\text{kJ.mol}^{-1})$	G_i^{RS}/RT	$\exp(-G_i^{RS}/RT)$
I	18.58	7.49	5.6×10^{-4}	II	42.56	17.2	3.5×10^{-8}
V	52.21	21.1	7.2×10^{-10}	IV	10.49	4.23	1.45×10^{-2}
VII	14.74	5.95	2.62×10^{-3}	V	31.37	12.65	3.2×10^{-6}
VIII	18.39	7.42	6.01×10^{-4}	VI	24.70	9.96	4.7×10^{-5}
IX	33.42	13.48	1.40×10^{-6}	VII	23.51	9.48	7.6×10^{-5}

a) Para Z = 0.1, W = 0.9

Tabla XXVII

Energías libres relativas de los ET[≠] "tipo tetraédrico" correspondientes a la reacción PhCH(Bu^t)-CH₂-CHO con Bu^tMgCl y funciones exponenciales respectivas (25°C). (a)

Confórmero de partida	Procesos conducentes a SS i → SS			Procesos conducentes a RS i → RS			
	$G_i^{SS} (\text{kJ.mol}^{-1})$	G_i^{SS}/RT	$\exp(-G_i^{SS}/RT)$	i	$G_i^{RS} (\text{kJ.mol}^{-1})$	G_i^{RS}/RT	$\exp(-G_i^{RS}/RT)$
I	44.82	18.1	1.42×10^{-8}	II	80.8	32.6	7.1×10^{-15}
V	66.85	26.96	1.96×10^{-12}	IV	31.17	12.6	3.5×10^{-6}
VII	19.02	7.67	4.68×10^{-4}	V	44.69	18.02	1.5×10^{-8}
VIII	47.07	18.98	5.7×10^{-9}	VI	53.37	21.52	4.5×10^{-10}
IX	62.84	25.34	9.9×10^{-12}	VII	27.14	10.94	1.8×10^{-5}

a) Para Z = 0.9, W = 0.1

7.4. Aplicación del Principio de Curtin-Hammett generalizado

Sustituyendo los valores de las correspondientes funciones exponenciales en la expresión del Principio de Curtin-Hammett generalizado /3/ se llega a los siguientes resultados:

Para un estado de transición tipo trigonal:

$$\frac{N_{SS}}{N_{RS}} = \frac{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{SS}/RT)}{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{RS}/RT)} = \frac{378}{1462} = 0.26$$

El método predice un predominio acusado del diastereómero RS sobre el SS.

$$\% \text{ SS} = \frac{378}{378 + 1462} \times 100 = 21\%$$

Para un estado de transición tipo tetraédrico:

$$\frac{N_{SS}}{N_{RS}} = \frac{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{SS}/RT)}{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i^{RS}/RT)} = \frac{468}{22} = 21.3$$

El método predice un predominio muy acusado del diastereómero SS sobre el RS.

$$\% \text{ SS} = \frac{468}{468 + 22} \times 100 = 96\%$$

Si se tienen en cuenta los resultados experimentales obtenidos en la condensación de $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO}$ con Bu^tMgCl en los dos disolventes empleados (Tabla XXVIII) la concordancia no es satisfactoria.

Tabla XXVIII

	% diastereómero <u>SS</u>	% diastereómero <u>RS</u>
Condensación en Et ₂ O	62 ± 1	38 ± 1
Condensación en THF	77 ± 1	23 ± 1

De acuerdo con la hipótesis de trabajo, el resultado de la condensación en éter dietílico debería ajustarse a un estado de transición tipo trigonal, dado que el magnesiano $\text{ClMgC}(\text{CH}_3)_3$, estaría más asociado y sería dímero en las condiciones de operación ($\sim 1 \text{ M}$), mientras que en THF se ajustaría mejor por un estado de transición tipo tetraédrico por tener un índice de asociación próximo a uno.

Dado que el índice de asociación del cloruro de terciobutilmagnesio no se puede predecir con exactitud en las condiciones experimentales utilizadas (véase parte experimental), los resultados no pueden correlacionarse cuantitativamente con dicho índice. Ahora bien, pueden situarse dentro del intervalo que comprende los estados de transición tipo trigonal y tetraédrico, según el grado de progreso de la reacción, que viene definido en función del factor Z.

Para ello, vamos a ver la variación del % de diastereómero SS que se predice aplicando el método descrito anteriormente en función de la variación de Z para cada modelo de estado de transición.

Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla XXIX.

Tabla XXIX

Variación del % SS en función del grado de progreso de la reacción (Z).

"Z"		0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
% <u>SS</u>	ET. Trigonal	21	32	49	66	78	84	85	84	81
	ET. Tetraédrico	19	31	49	68	82	90	94	96	96

Estos valores permiten confeccionar una gráfica (figura 41) en la que se representan en trazo continuo los tramos de las curvas que tienen sentido físico, el factor Z para un ET[≠] tipo tetraédrico (próximo a productos) debe estar comprendido entre: $0.5 \leq Z \leq 0.9$ y para un ET[≠] tipo trigonal (próximo a reactivos) $0.1 \leq Z \leq 0.5$.

Si en esta gráfica se interpola el % SS experimental, se obtiene un valor del factor Z que nos indica de manera cualitativa la situación del proceso sobre la coordenada de reacción:

Condensación en éter dietílico: 62%SS; $Z = 0.38$

Condensación en Tetrahidrofurano: 77%SS; $Z = 0.48$

De acuerdo con esto se puede enunciar que la condensación del $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO}$ con Bu^tMgCl en éter dietílico se aproxima por un modelo de ET[≠] tipo trigonal algo distorsionado, mientras que cuando el disolvente es tetrahidrofurano presenta una situación intermedia entre los modelos de ET[≠] tipo trigonal y tetraédrico, con clara tendencia hacia un ET[≠] tetraédrico, dado que la variación del % SS es pequeña en la zona de validez supuesta para un ET[≠] tipo tetraédrico y muy

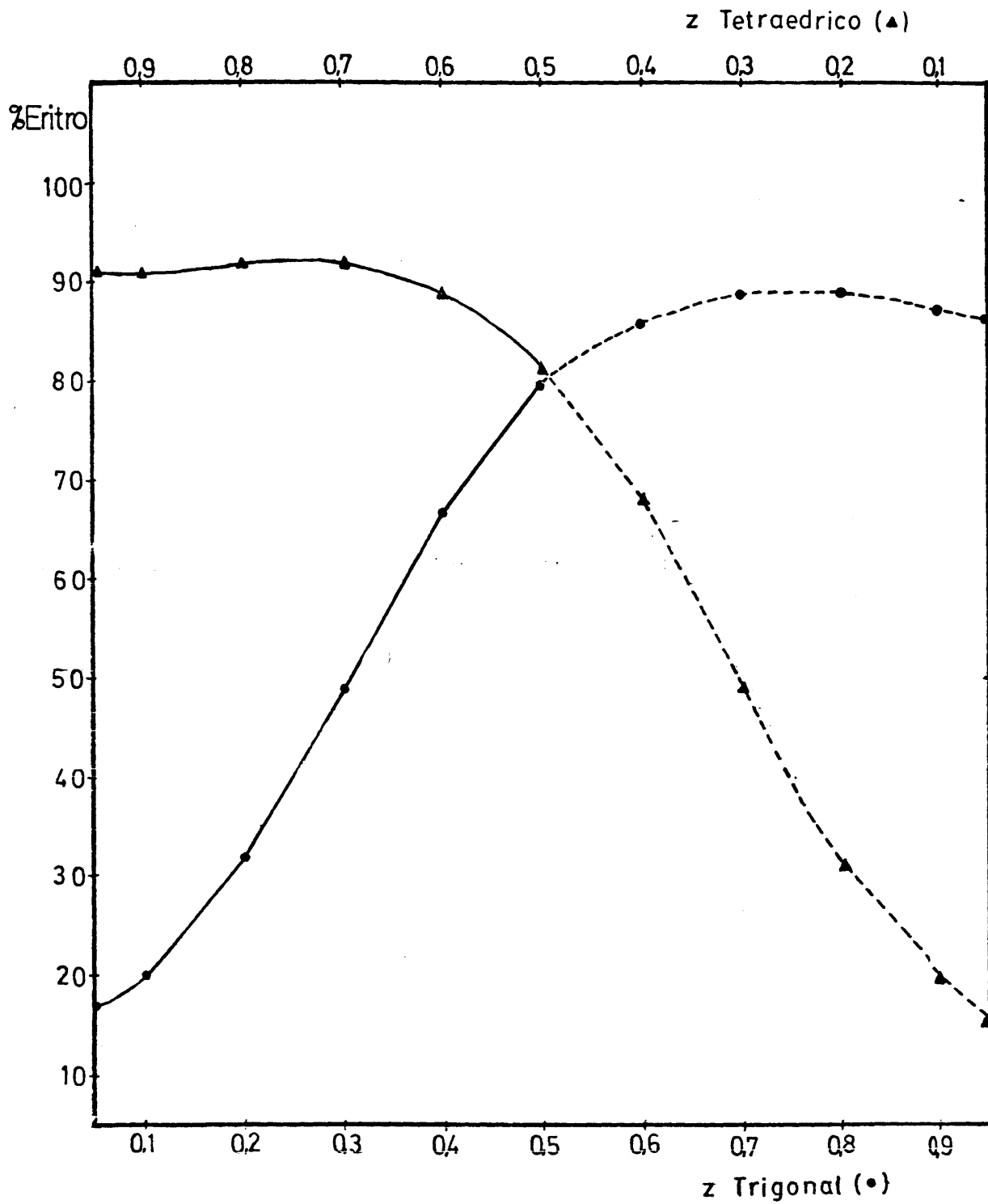


Figura 41

amplia en la de un ET_{\neq} tipo trigonal. Esto concuerda con las hipótesis de trabajo.

La forma de las curvas de la figura 41, es particular para cada sistema reaccionante. Como término de comparación se ha realizado un cálculo paralelo para el caso de la condensación de $PhCH(Bu^t)-CH_2-CHO$ con $BrMgC_6H_5$ (Et_2O a $35^\circ C$), reacción estudiada anteriormente (6) y que se ajusta por un modelo de ET_{\neq} tipo trigonal (figura 42).

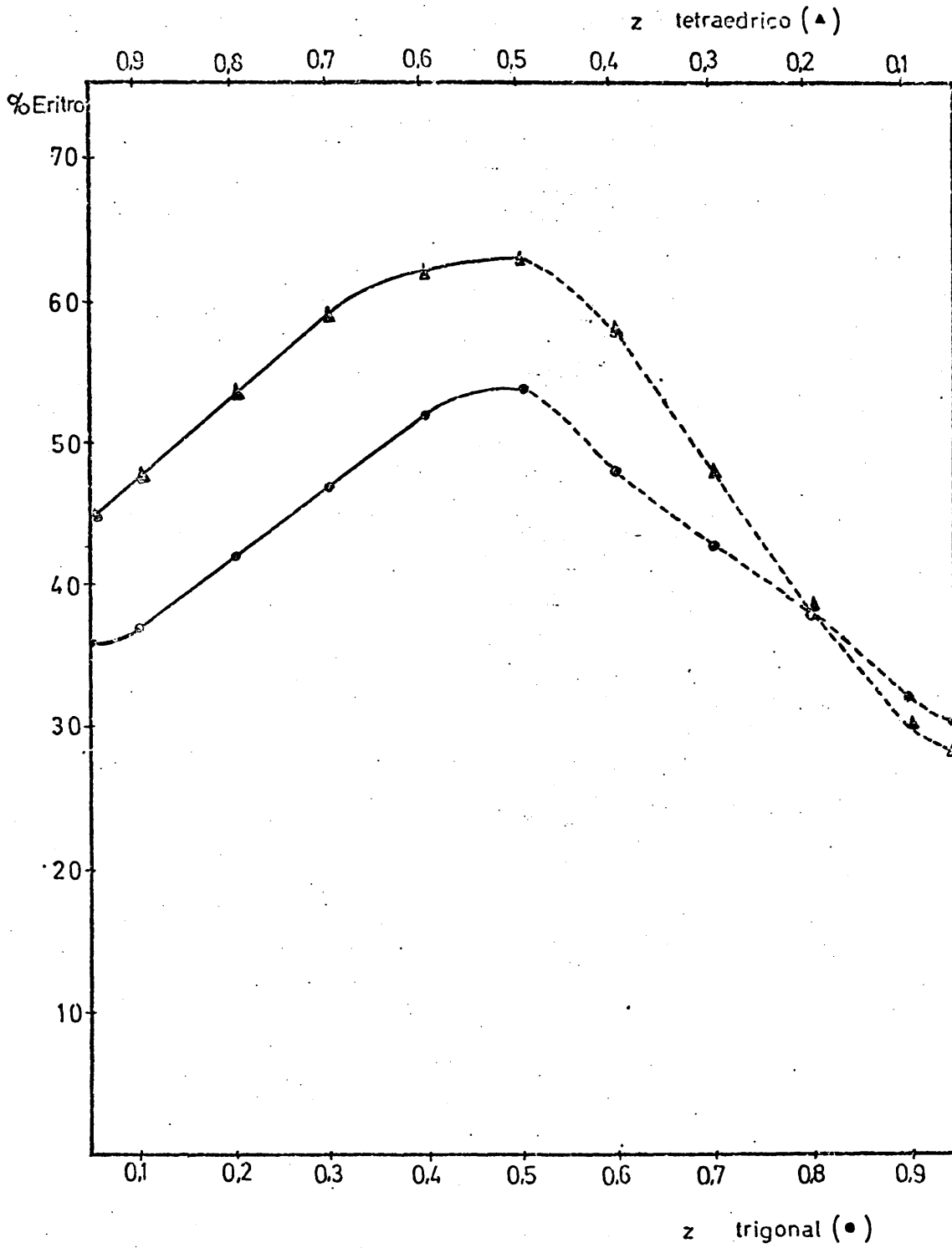


Figura 42

8.- APENDICE

ANALISIS DE RESULTADOS UTILIZANDO EL MODELO DE CORRELACION ESTEREOQUIMICA DE UGI.

Los casos encontrados en la bibliografía sobre reacciones de inducción 1,3 referibles a las que nos ocupan son escasos, por lo que vamos a aplicar el modelo de Ugi (véase sección 3.4), como ilustración, a dos sistemas estudiados en nuestro grupo de trabajo:



A.- Para una primera aproximación vamos a realizar los cálculos tomando como base los valores de λ utilizados por Ugi para el sistema /7/ (sección 3.4) y por García Martínez para la inducción 1,2(72) que se recogen en la tabla XXX.

Tabla XXX

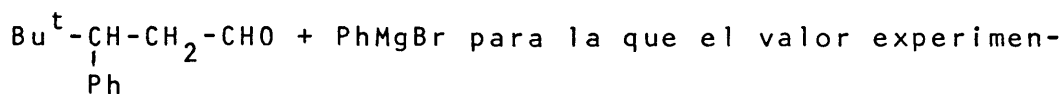
<u>Ligando (L)</u>	<u>(λ)</u>
H	0
CH ₃	1.0
C ₆ H ₅	1.23
(CH ₃) ₃ C	1.49

Se ha tomado L₁=H, L₂=sustituyente mediano, L₃=sustituyente mayor. Para el cálculo de ρ y δ se ha considerado la reacción de mayor estereoselectividad dentro de cada sistema.

Sistema $L_1L_2L_3C-CH_2-CHO + PhMgBr$

a) Determinación de ρ y δ .

Tomamos como referencia la reacción:



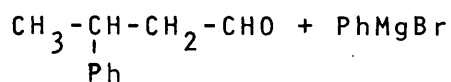
tal encontrado, respecto a la estereoselectividad es:

$$\%RS = 76 \pm 1\% \quad (6)$$

$$\delta \cdot \ln \frac{76}{24} = \rho (0 - 1.23)(1.23 - 1.49)(1.49 - 0)$$

$$\text{de donde se deduce: } \underline{\delta = +1} \quad \text{y} \quad \underline{\rho = 2.419}$$

b) Aplicación al cálculo del $\% RS$ de la reacción:

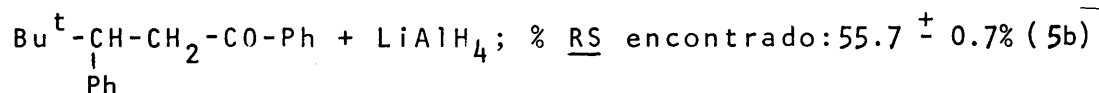


$$(+1) \ln \frac{RS}{RR} = 2.419 (0 - 1.0)(1.0 - 1.23)(1.23 - 0)$$

de donde: $\% RS = 66.4\%$, siendo el valor experimental:
51.1% (6)

Sistema $L_1L_2L_3C-CH_2-CO-Ph + LiAlH_4$

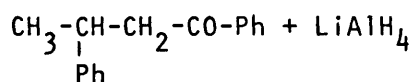
a) Determinación de δ y ρ mediante la reacción:



$$\delta \ln \frac{55.7}{44.3} = \rho (0 - 1.23)(1.23 - 1.49)(1.49 - 0)$$

$$\underline{\delta = +1} \quad \text{y} \quad \underline{\rho = 0.481}$$

b) Aplicación a la reacción:



$$\ln \frac{RS}{RR} = 0.481 (0-1.0) (1.0-1.23) (1.23-0)$$

% RS = 53.5%, siendo el valor experimental: 51,3% (5a)

B. Los resultados obtenidos no son satisfactorios. Una de las razones que podría aludirse es que los valores tomados para λ , no sean propios, ya que según Ugi pueden variar para cada tipo de reacción. Por ellos hemos realizado un nuevo cálculo tomando como base los valores de $\lambda_H=0$, $\lambda_{CH_3} = 1.0$ y $\lambda_{C_6H_5}=1.23$ y calculado a partir de las reacciones de reducción con $LiAlH_4$, para las que la coincidencia es mejor, el valor de $\lambda_{(CH_3)_3C}$.

Sistema: $L_1L_2L_3C-CH_2-CO-Ph + LiAlH_4$

a) $L_1=H$, $L_2=CH_3$, $L_3=Ph$. %RS=51.3

$$\delta \ln \frac{51.3}{48.7} = \rho (0-1) (1-1.23) (1.23-0) \longrightarrow \underline{\delta = +1}, \underline{\rho=0.184}$$

b) $L_1=H$, $L_2 = Ph$, $L_3=C(CH_3)_3$ %RS = 55.7

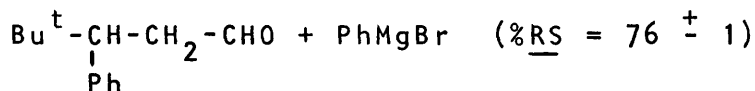
$$\ln \frac{55.7}{44.3} = 0.184 (0-1.23) (1.23 - \lambda_3) (\lambda_3 - 0)$$

$$\text{de donde se deduce: } \underline{\lambda_3 = 1.80}$$

Si aplicamos de nuevo el método a los sistemas:

$L_1L_2L_3C-CH_2-CHO + PhMgBr$ con este valor de λ_3 :

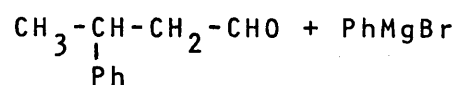
a) Cálculo de ρ y δ a partir del sistema:



$$\delta \ln \frac{76}{24} = \rho (0-1.23) (1.23-1.80) (1.80-0)$$

$$\underline{\delta=+1}, \underline{\rho=0.913}$$

b) Aplicación al sistema:



$$\ln \frac{RS}{RR} = 0.913 (0-1)(1-1.23)(1.23-0)$$

$$\%RS = 56.4, \text{ Valor experimental: } 51.1\%$$

De este modo el valor calculado es más aproximado. Otro factor a considerar es el hecho de emplear sustratos en que $L_1=H$, $L_2=X$, $L_3=Y$, para los que Ugi señala una menor coincidencia con los valores experimentales y la pequeña estereoselectividad, inducción, encontrada en algunos de estos casos.

9. BIBLIOGRAFIA. (PARTE I)

1. G. KORTUM, Samml. Chim. Chem., Tech. Vortraege, 10 (1932)
2. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M.L. QUIROGA, An. Quim., 70, 536 (1974).
3. C. ALVAREZ IBARRA, A. BLANCH, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO, J. PLUMET y M.L. QUIROGA, Rev. Real Acad. Ciencias, 233 (1975).
4. a) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO, M.L. QUIROGA, Tetrahedron Letters, 2715 (1973).
b) F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M.L. QUIROGA; An. Quim., 70, 917 (1974).
c) F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y J. PLUMET, An. Quim., 71, 208 (1975).
5. a) F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 69, (1) 101 (1973).
b) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An Quim., 71, 412 (1975).
6. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim. 72, 661 (1976).
7. A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO y J. PLUMET, An. Quim. 72, 873 (1976).
8. a) H.C. BROWN, O.H. WHEELER and K. TCHIKAWA, Tetrahedron, 1, 214 (1975).
b) W.H. STOKMAYER, R.R. MILLER and R.J. ZETO, J. Phys. Chem., 65, 1076 (1961).
9. D.J. CRAM and F.A. ABD ELHAFEZ, J. Am. Chem. Soc., 74, 5828 (1952).

10. a) T.J. LEITEREG and D.J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 90, 4011 (1968).
b) Ibid, 4019 (1968).
11. A. GOSSAUER VALLES y R. PEREZ-OSSORIO, An. Real Soc. Esp. Fis. y Quim., LIX (B), 184 (1963).
12. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 65, 791 (1969).
13. D.J. CRAM and K.R. KOPECKY, J. Am. Chem. Soc., 81, 2748 (1959).
14. J.W. CONFORTH, R.M. CONFORTH and K.K. MATHEWS, J. Chem. Soc., 112 (1959).
15. a) M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT, Tetrahedron Letters, 2201 (1968).
b) M. CHEREST and H. FELKIN, Tetrahedron Letters, 2205 (1968).
16. G.J. KARABATSOS and N. HSI, J. Am. Chem. Soc., 87, 2864 (1965).
17. G.J. KARABATSOS, J. Am. Chem. Soc., 89, 1367 (1967).
18. a) G.J. KARABATSOS, C. ZIOUDROU and I. MOUSTAKALI, Tetrahedron Letters, 52, 5289 (1972).
b) C. ZIOUDROU, P. CHRYSOCHOU, G. J. KARABATSOS, D. HERLEM— and R.N. NIPE, Tetrahedron Letters, 52, 5293 (1972).
19. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 72, 575 (1976).
20. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 68, 1411 (1972).
21. M. ANTEUNIS, J. Org. Chem., 26, 4214 (1961).
22. N.M. BIKALES and E.I. BECKER, Can. J. Chem., 1329 (1963).

23. W.N. MOULTON, R.E. van ATTA and R.R. RUSH, J. Org. Chem., 26, 290 (1961).
24. H.C. BROWN and K. ICHIKAWA, J. Am. Chem. Soc., 84, 373 (1962).
25. a) E. RUCH and I. UGI, "Topics in Stereochemistry",
Volumen 4, Interscience, (1969), pag. 99.
b) YOSHIHARU IZUMI and AKIRA TAI, "Stereodifferentiating
reactions", Academic Press (1977), pag. 191.
26. a) L. SALEM, J. Am. Chem. Soc., 95, 94 (1973).
b) YOSHIHARU IZUMI and AKIRA TAI, "Stereodifferentiating
reactions", Academic Press, (1977), pag. 197.
27. NGUYEN TRONG ANH and ODILE EISENSTEIN, Tetrahedron Letters,
155 (1976).
28. NGUYEN TRONG ANH and ODILE EISENSTEIN, Nouveau Journal de
Chimie, 1, 61 (1976).
29. IAN FLEMING, "Frontier Orbitals and Organic Chemical
Reactions", Wiley, Interscience Publication, (1976).
30. E.C. ASHBY, FRANK R. DOBBS and HARRY P. HOPKINS Jr.,
J. Am. Chem. Soc., 97, 3158 (1975).
31. E.R. GARRET and D.A. LYTTLE, J. Am. Chem. Soc., 75,
6051 (1953).
32. a) H.C. BROWN, E.T. MEAD and B.C. SUBBA ROA, J. Am. Chem.
Soc., 77, 6209 (1955).
b) H.C. BROWN and K. ICHIKAWA, *Ibid*, 83, 4372 (1961).
c) H.C. BROWN, R. BERNHEIMER, C.J. KIM and S.E. SCHEPPELE,
Ibid, 89, 370 (1967).
33. G.G. SMITH and R.P. BAYER, Tetrahedron, 18, 323 (1962).
34. J.A. PERRY and K.D. WARREN, J. Chem. Soc., 4049 (1965).

35. K. BOWDEN and M. HARDY, Tetrahedron, 22, 1169 (1966).
36. a) J. KLEIN, E. DUNKELBLUM, E.L. ELIEL and Y. SENDA, Tetrahedron Letters, 6127 (1968).
b) E.L. ELIEL and Y. SENDA, Tetrahedron, 26, 2411 (1970)
37. P. GENESTE, G. LAMATY, C. MOREAU and J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters, 5011 (1970).
38. D.C. AYRES, D.N. KIRK and SAWDAYE, J. Chem. Soc., B, 1133 (1970).
39. D.C. WIGFIELD and D.J. PHELPS, Can. J. Chem., 50, (3) 388 (1972).
40. E.C. ASHBY and J.R. BOONE, J. Am. Chem. Soc., 98, 5524 (1976).
41. K.E. WIEGERS and S.G. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 99, 1480 (1977).
42. a) D.C. WIGFIELD and D.J. PHELPS, Chem. Commun, 1152 (1970).
b) R.E. DAVIS, R.E. KENSON, C.L. KIBBY and H.H. LLOYD, Chem. Commun, 593 (1965).
43. T.H. LOWRY and K.S. RICHARDSON, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", Harper & Row (1976), pag. 109.
44. a) H.H. Jaffé, Chem. Rev., 53, 191 (1953).
b) "Advances in Linear Free Energy Relationships" Edited by N.B. CHAPMAN and J. SHORTER. Plenum Press, London and New York (1972), pag. 20 y citas contenidas.
45. H. KWART and T. TAKESHITA, J. Am. Chem. Soc., 84, 2833 (1962).
46. P. GENESTE, G. LAMATY and J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters, 57, 5007 (1970).

47. H. HANDEL et J.L. PIERRE, Tetrahedron Letters, 10, 741 (1976).
48. D.H.R. BARTON, J. Chem. Soc., 1027 (1953).
49. W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN and D.S. NOYCE, J. Am. Chem. Soc. 78, 2579 (1956)
50. a) A.H. BECKETT, N.J. HARPER, A.D.J. BALON and T.H.E. WATTS, Tetrahedron, 6, 319 (1959).
b) J.D. MORRISON and H.S. MOSHER, "Asymmetric Org. Reactions", Prentice Hall Inc. (1971), y referencias contenidas en pags. 119, 123 y 125.
51. C. ALVAREZ IBARRA, P. GOYA, J. LISSAVETZKY, R. PEREZ-OSSORIO, A. PEREZ RUBALCABA y M.L. QUIROGA, An. Quím., 73, 760 (1977).
52. E.C. ASHBY and J.T. LAEMMLE, Chemical Review, 75, 521 (1975).
53. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y M. RICO SAROMPAS, An. Quím., 71, 314 (1975).
54. T.L. HILL, J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
55. M.L. QUIROGA FEIJOO, Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. Octubre 1973,
56. G.S. HAMMOND, J. Am. Chem. Soc., 77, 334 (1955).
57. a) E.C. ASHBY and W.E. BECKER, J. Am. Chem. Soc., 85, 118 (1963).
b) E.C. ASHBY and M.B. SMITH, *ibid*, 86, 4363 (1964).
c) H.S. MOSHER and R.M. SALINGER, *ibid*, 86, 1782 (1964).
d) E.C. ASHBY, Bull. Soc. Chim. Fr., 2133 (1972).
58. E.C. ASHBY, J. LAEMMLE and H.M. NEUMANN, Accounts of Chemical Research, 7, 272 (1974).

59. E.C. ASHBY, J. LAEMMLE and H.M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 94, 5421 (1972).
60. J. MEISENHEIMER and J. CASPER, Chem. Ber., 54, B, 1655 (1921).
61. a) S.G. SMITH, Tetrahedron Letters, 7, 409 (1963).
b) S.G. SMITH and G. SU, J. Am. Chem. Soc., 88, 3995 (1966).
c) J. BILLET and S.G. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 90, 4108 (1968).
62. a) T. HOLM, Acta Chem. Scand., 19, 1819 (1965).
b) T. HOLM, Acta Chem. Scand., 23, 579 (1969).
63. C.G. SWAIN and H.B. BOYLES, J. Am. Chem. Soc., 73, 870 (1951).
64. E.C. ASHBY, R. DUKE and H.M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 89, 1964 (1967).
65. a) J. KOPPEL, L. MARGUA and A. TUULMETS, Reakts Sposobnost Org, Soedin., 5, 1041 (1968).
b) A. TUULMETS, *ibid*, 6, 854 (1969).
66. R.N. LEWIS, J.R. WRIGHT, J. Am. Chem. Soc., 74, 1257 (1952).
67. M. ANTEUNIS, J. van Schoote, Bull. Soc. Chim. Belg., 72, 776 (1963).
68. J. MILLER, G. GREGORIOU and H.S. MOSHER, J. Am. Chem. Soc., 83, 3966 (1961).
69. R. HAMELIN and S. HAYES, C.R. Acad. Sci., 252, 1616 (1961).
70. C. BLOMBERG, Bull. Soc. Chim. Fr., 2143 (1972).
71. T. HOLM and I. CROSSLAND, Acta Chem. Scand., 25, 59 (1971).
72. A. GARCIA MARTINEZ, Resultados no publicados.

PARTE II

ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS RR Y RS
A LOS DIASTEREOMEROS DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRA-
METIL-3-HEPTANOL.

1. INTRODUCCION.

El análisis conformacional de compuestos orgánicos cíclicos y acíclicos presenta gran interés para determinar sus poblaciones conformacionales, así como para explicar sus propiedades físicas y algunas de sus propiedades químicas, en función de dichas poblaciones (1,2).

Dichas correlaciones permiten justificar las diferencias existentes entre compuestos estructuralmente muy similares, tales como estereoisómeros, y en consecuencia, posibilitan la asignación de configuraciones estereoquímicas en compuestos con varios centros quirales, sin necesidad de recurrir a los clásicos procedimientos de correlación química, más laboriosos y no tan seguros.

La utilización de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) para esclarecer el problema de las preferencias conformacionales de estructuras cíclicas ocupa una gran extensión de trabajos (1,2,3,4,5,6). El mayor número de posibilidades rotacionales de los compuestos acíclicos hace más compleja la aplicación de la técnica a esos casos pero, desde tiempo reciente, son ya muchos los trabajos aparecidos con este propósito, tanto para justificar las preferencias rotacionales de compuestos diastereómeros que presentan contiguos sus centros quirales (7,8) como para la asignación de configuraciones en dichos sistemas (9,10,11). Posteriormente, se ha aplicado también para la asignación de configuraciones en compuestos diastereómeros con dos centros de asimetría separados por un carbono no quiral (12,13).

El estudio conformacional de los isómeros RR y RS del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol está dentro de esta última aplicación de la técnica de R.M.N. y tiene como objetivo fundamental la asignación de las configuraciones relativas de ambos isómeros.

2. ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS DIASTEREOMEROS RR Y RS DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL.

Como es habitual en el campo del análisis conformacional, hemos supuesto una aproximación geométrica de partida en la que se considera una alternancia casi ideal entre los enlaces (ángulos diedros entre tres enlaces consecutivos del orden de $60^{\circ} \pm 10^{\circ}$), así como la equivalencia de todas las conformaciones resultantes por giro alrededor de los enlaces C_3-Bu^t y C_5-Bu^t .

2.1. Formulación de los conformeros de partida.

En la figura 1 se han recogido las conformaciones alternadas que resultan de la rotación del enlace C_3-C_4 , para una configuración absoluta R del carbono 3, vistas de acuerdo con la perspectiva del sistema de proyección de Newman:

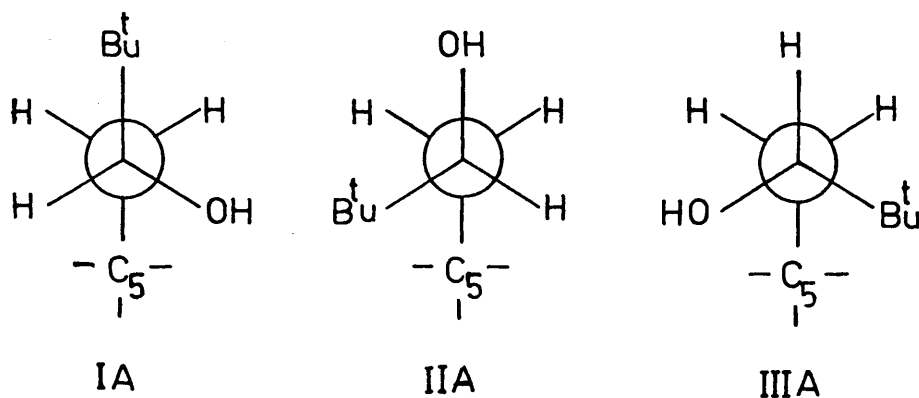


Figura 1

En la tabla 1 se recogen las interacciones estéricas que inestabilizan cada uno de los conformeros; no se consideran las interacciones 1,2-sesgadas de los átomos de hidrógeno metilénicos con el grupo hidroxílico por ser insignificantes (1 pag 13-26) debido al pequeño radio de Van der Waals del átomo de hidrógeno.

Tabla 1

Conformación	Interacciones estéricas 1,2-sesgadas
I A	$2(\text{Bu}^t - \text{H})$, $(\text{H}-\text{C}_5)$ $(\text{OH}-\text{C}_5)$
II A	$(\text{Bu}^t - \text{H})$ $(\text{H}-\text{C}_5)$ (Bu^t-C_5)
III A	$(\text{Bu}^t - \text{H})$ $(\text{OH}-\text{C}_5)$ (Bu^t-C_5)

En las figuras 2 y 3 se han representado, respectivamente, las conformaciones alternadas que resultan de la rotación del enlace C_4-C_5 , para las configuraciones absolutas $5R$ y $5S$, vistas en proyecciones de Newman y en la tabla 2 se han considerado las interacciones que inestabilizan cada uno de los conformeros; no se han considerado las interacciones 1,2-sesgadas de los átomos de hidrógeno metilénicos con el grupo fenilo por la misma razón expuesta anteriormente para el grupo hidróxilo (1, pág. 13-26).

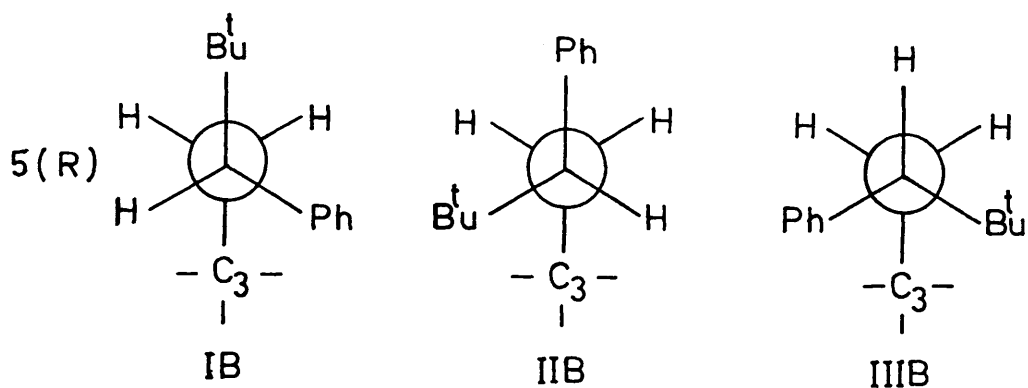


Figura 2

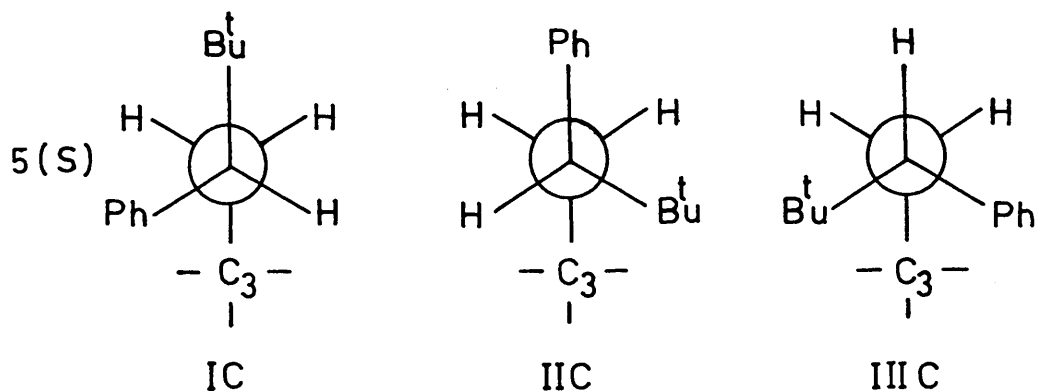


Figura 3

Tabla 2.

Conformación	Interacciones estéricas 1,2-sesgadas		
IB y IC	2 (Bu ^t -H)	(H-C ₃)	(Ph-C ₃)
IIB y IIC	(Bu ^t -H)	(H-C ₃)	(Bu ^t -C ₃)
IIIB y IIIC	(Bu ^t -H)	(Ph-C ₃)	(Bu ^t -C ₃)

Las interacciones sesgadas de un átomo ó grupo unido al C₃ con el C₅, no tienen siempre la misma naturaleza, ya que dependen del tipo de sustituyente del C₅ que interaccione con el primero. Lo mismo podría decirse de las interacciones sesgadas de los átomos o grupos unidos al C₅ con el C₃. Por todo ello se hace necesario estudiar estas interacciones de manera más explícita, considerando conjuntamente las disposiciones espaciales resultantes de la rotación alrededor de los enlaces C₃-C₄ y C₄-C₅ y evaluando las interacciones "1,3-paralelas" presentes en cada conformero. Estas interacciones según Dempster, Price y Sheppard (14) se refieren a las interacciones estéricas

que se presentan entre átomos o grupos unidos a los carbonos 1 y 3 de un sistema propánico, situados al mismo lado del plano definido por $C_1-C_2-C_3$ (figura 4) y que representamos por: $(V - Y)_{1,3}$ -paralela y $(W - Z)_{1,3}$ -paralela.

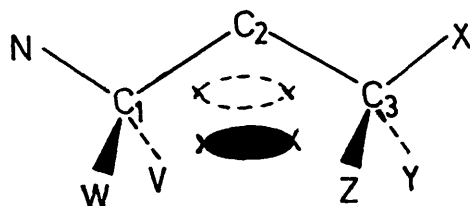


Figura 4

Por combinación de las conformaciones admitidas para los enlaces C_3-C_4 y C_4-C_5 resultan nueve conformémeros para cada uno de los diastereómeros RR y RS, los cuales se han representado en las figuras 5 y 6 respectivamente.

La estabilidad relativa de estos conformémeros vendrá determinada, casi exclusivamente, por las interacciones de origen estérico existentes en los mismos. Se aprecia, claramente, que algunos de ellos presentan apiñamientos estéricos tan severos que pueden ser desechados, a priori, por lo que su población conformacional será prácticamente nula. Para ello se han utilizado las siguientes reglas selectivas:

- a) Desechar aquellos conformémeros que presenten una disposición relativa del tipo XIX, en la que $X = OH$ ó Ph , de acuerdo con una de las reglas propuestas por Brewster (15) para la selección de conformémeros significativos en compuestos acíclicos.

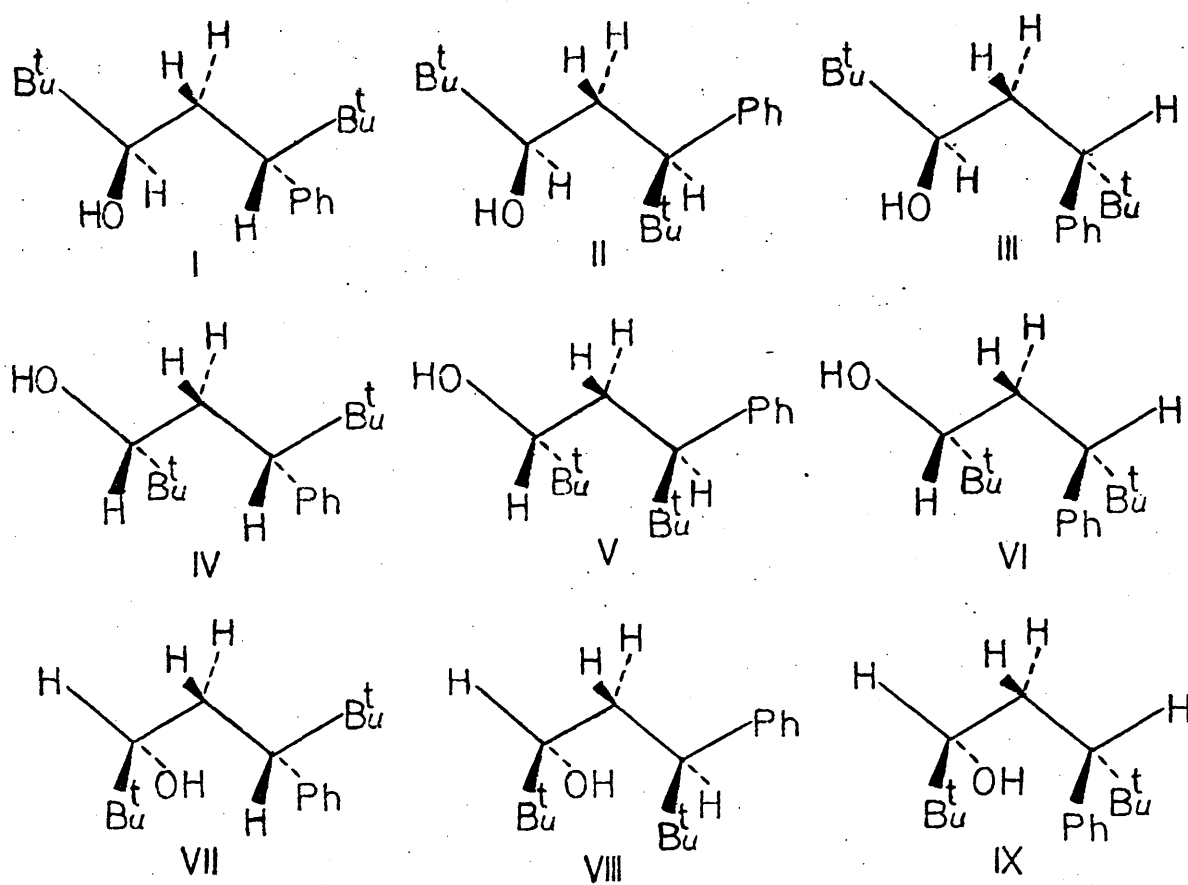


Figura 5. Conformaciones alternadas del (3R, 5R)-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

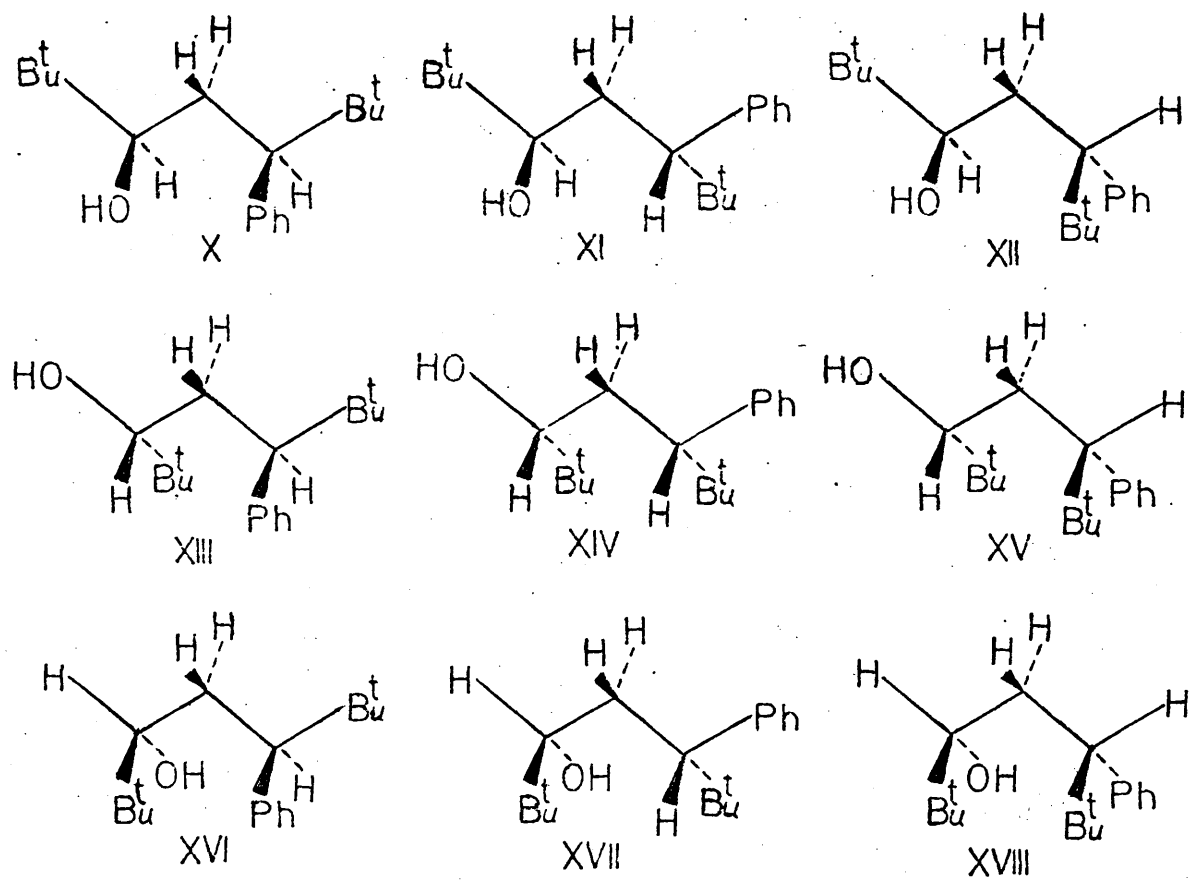
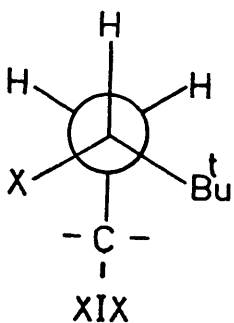


Figura 6. Conformaciones alternadas del (3R, 5S)-5-fe-
 nil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.



- b) Desechar aquellos confórmeros en los que se presente una interacción 1,3-paralela entre un grupo Bu^t y otro grupo muy voluminoso, como Bu^t ó Ph.

La válidez de ambas suposiciones, fué comprobada, a posteriori, por aplicación del método semicuantitativo que se describe a continuación (apartado 2.2) para la estimación de las poblaciones de los diferentes confórmeros de cada isómero.

De esta manera, los confórmeros significativos quedan reducidos a tres para cada diastereómero, es decir, I, II y V para el isómero RR y X, XI y XIII para el RS.

El cálculo de las poblaciones de los confórmeros significativos de cada isómero supone la evaluación previa del contenido energético relativo de los mismos, para lo cual se ha contabilizado y evaluado las diferentes interacciones estéricas presentes en cada confórmero por identificación o comparación con datos bibliográficos existentes para un modelo razonablemente parecido. La aplicación de cualquiera de los métodos de cálculo "ab initio" propuestos en la bibliografía (1 pág. 433, 16, 17), basados en el modelo teórico de Westheimer-Hendrickson-Wibery (18, 19, 20) cae fuera del alcance de la presente memoria, si se tiene en cuenta la complejidad del sistema estudiado.

El modelo utilizado como término fundamental de comparación ha sido la conformación silla de los sistemas ciclohexánicos, ya que la distribución espacial de los enlaces correspondientes a tres carbonos de los seís que integran el esqueleto cíclico de este sistema es idéntica a la de los sistemas propánicos en conformación perfectamente alternada (figuras 4 y 7). Por esta razón, las interacciones estéricas 1,3-paralelas presentes en los sistemas propánicos son análogas a las interacciones 1,3-sin-axiales de los sistemas ciclohexánicos:

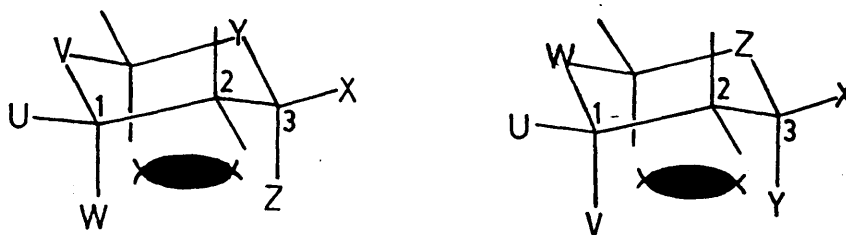


Figura 7

Por otra parte, hay que considerar que la interacción 1,2-sesgada del grupo terciobutilo con cualquier otro átomo ó grupo R, es equivalente a la interacción 1,3-paralela (Me-R), tal como puede verse en la figura 8:

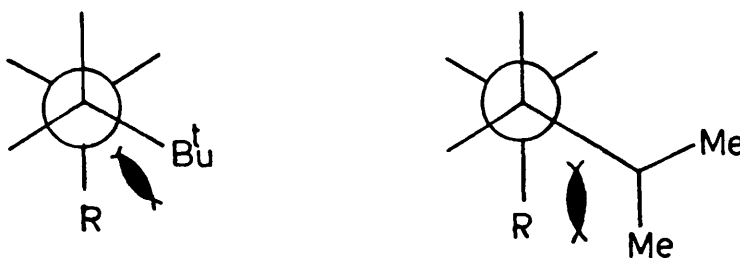


Figura 8

2.2. Evaluación de la estabilidad relativa de los confórmeros

2.2.1. Aspectos previos.

La estimación del contenido de energía libre de un confórmero dado, se ha llevado a cabo suponiendo razonablemente válidas las siguientes premisas, de las cuales existen antecedentes bibliográficos (12, 13):

- a) Que se cumple el principio de aditividad de las energías de interacción. En este caso parece razonable la aplicación de este principio a los confórmeros seleccionados, si se tiene en cuenta que se han elegido justamente los confórmeros que presentan un apiñamiento estérico menor.
- b) Variación prácticamente nula con la temperatura de las energías de interacción estérica 1,3-sin-axiales, en el intervalo comprendido entre 25°C, temperatura a la que se determinan habitualmente los valores de dichas energías de interacción, y 30°C, temperatura de registro de los espectros de R.M.N. de protón de los dos isómeros.

Por lo tanto, la suma de las energías libres correspondientes a las interacciones estéricas 1,3-paralelas, que se presentan en cada confórmero, expresa la energía conformacional de cada uno de ellos, respecto a un mismo nivel de referencia, correspondiente a una estructura hipotética que no presentara ninguna de las interacciones existentes en los confórmeros considerados.

El cómputo de las interacciones 1,3-paralelas sobre los confórmeros previamente seleccionados se ha realizado mediante un cuidadoso exámen de los modelos Dreiding correspondientes y se recogen en la tabla 3. En las figuras 9 y 10 se han

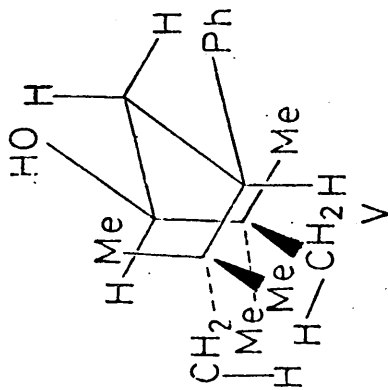
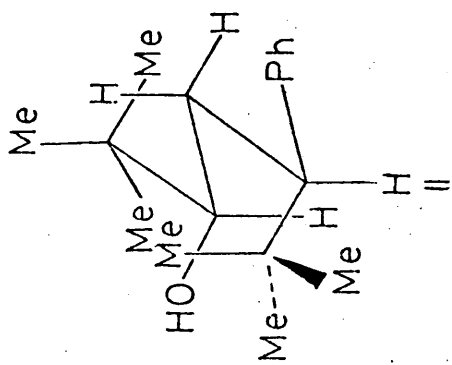
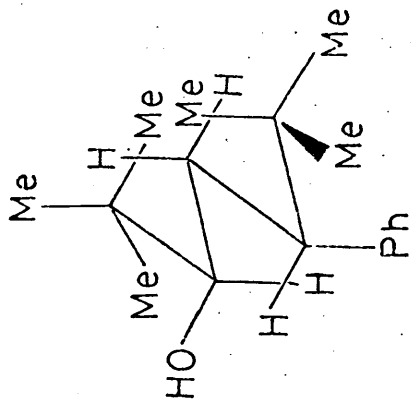


Figura 9

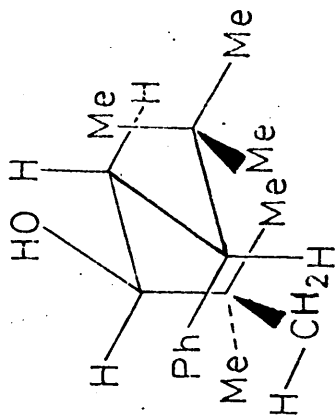
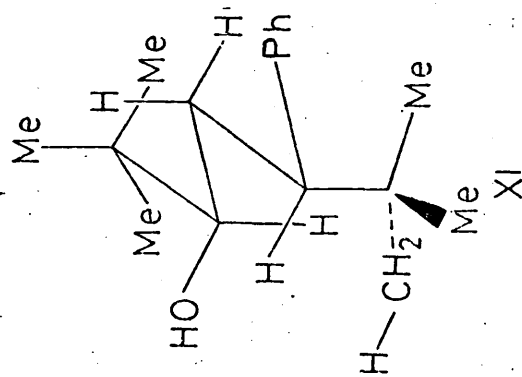
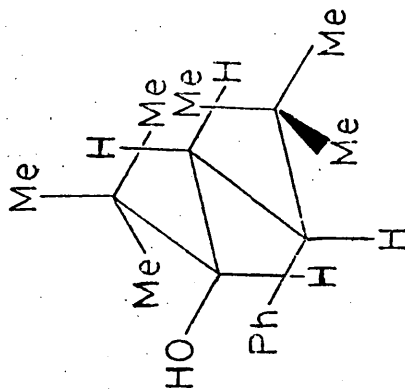


Figura 10

utilizado las representaciones en perspectiva que permiten visualizar mejor dichas interacciones.

Tabla 3.

Interacciones 1,3-paralelas presentes en los conformeros seleccionados de los isómeros RR y RS 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

Diastereómero	Confómero	Interacciones 1,3-paralelas presentes
<u>RR</u>	I	4(Me-H) + (OH-H) + (Ph-H)
	II	3(Me-H) + (Bu ^t -OH)
	V	2(Me-H) + (Bu ^t -H)
<u>RS</u>	X	4(Me-H) + (Ph-OH)
	XI	3(Me-H) + 2(OH-H) + (Bu ^t -H)
	XIII	3(Me-H) + 2(Ph-H) + (Bu ^t -H)

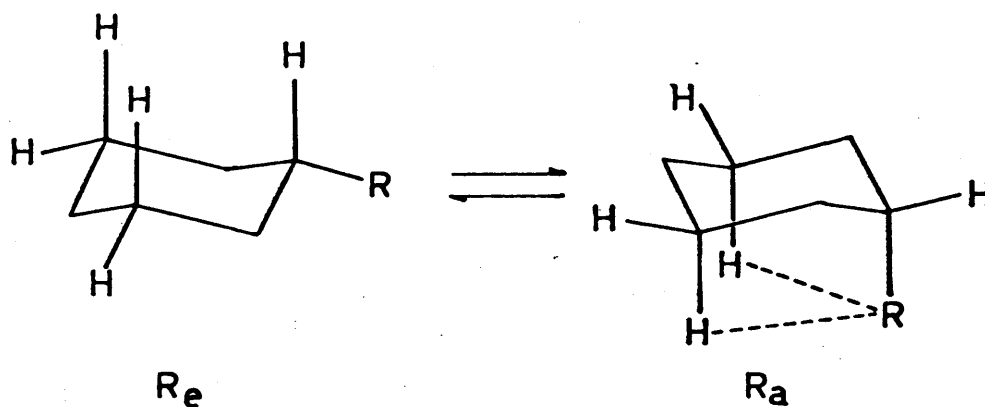
2.2.2. Elección de los valores de las energías de interacción.

La naturaleza y computo de las interacciones estéricas 1,3-paralelas existentes en los conformeros considerados se especifica en la Tabla 3, mientras que en la Tabla 4 se recogen los contenidos energéticos de dichas interacciones, junto con las referencias bibliográficas correspondientes, excepto las interacciones estéricas 1,3-paralelas (Bu^t-H) y (Bu^t-OH) cuya estimación se discute a continuación.

Tabla 4

Interacción 1,3-paralela	Valor energético(kJ mol ⁻¹)	Referencia
(OH-H)	1,3 ± 0,2	(12)
(Me-H)	3,6 ± 0,2	(12)
(Ph-H)	6,3 ± 0,2	(12)
(Ph-OH)	≥ 13,0	(12)
(Bu ^t -H)	≥ 14,9	-
(Bu ^t -OH)	≥ 27,5	-

La determinación de las energías de interacción 1,3-sin-axial (R-H) en los sistemas ciclohexánicos, siendo R cualquier átomo o grupo sencillo, se basa en 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, R_e, y la otra con el sustituyente R en posición axial, R_a:



La segunda de estas conformaciones presenta dos interacciones estéricas del tipo 1,3-sin-axial (R-H), que no aparecen en la primera, por lo que la determinación experimental de la constante de equilibrio:

$$K = \frac{[Ra]}{[Re]} = e^{-\frac{\Delta G_R^\circ}{RT}}$$

permite deducir la diferencia de energía libre entre las dos conformaciones $(\Delta G_R^\circ)_{e-a}$; esta diferencia se conoce con el nombre de "energía conformacional del grupo R", y representa la suma de las interacciones estéricas $(R-H)_{1,3-\text{sin-axial}}$, presentes en Ra y que no se dan en Re, es decir:

$$(R - H)_{1,3-\text{sin-axial}} = \frac{\Delta G_R^\circ}{2} \quad //$$

Ahora bien, cuando el grupo R es, a su vez, ramificado, como ocurre en el caso del terciobutilo, aparecen tanto en la forma axial como en la ecuatorial, si bien en distinto número, otras interacciones del tipo $1,3-\text{sin-axial}$ ó $1,3-\text{paralela}$, que por ser totalmente independientes de aquellas que queremos evaluar, es preciso tener en cuenta al considerar la contribución de cada interacción estérica a la inestabilidad total del conformero.

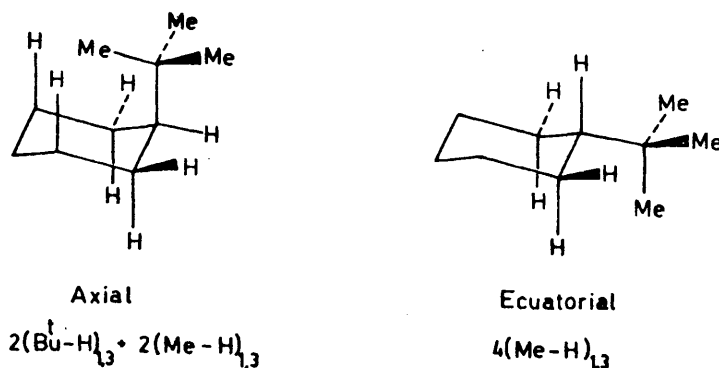


Figura 11

De este modo, en la forma axial del terciobutilciclohexano se observa, no sólo, la existencia de dos interacciones $1,3-\text{sin-axiales}$ $(\text{Bu}^t\text{-H})$, sino también de otras dos interacciones $1,3-\text{paralelas}$ (Me-H) , debidas a los grupos metilo situados hacia

el exterior de la molécula. Aunque cada interacción $(\text{Bu}^t\text{-H})_{1,3}$ podría descomponerse en un conjunto de interacciones 1,3-paralelas más simples, no tiene mayor interés el hacerlo, dado que ese mismo conjunto de interacciones vuelve a aparecer, como tal, cada vez que se considere la interacción $(\text{Bu}^t\text{-H})_{1,3}$. Por otra parte, en la forma ecuatorial del terciobutilciclohexano, se aprecia la existencia de cuatro interacciones 1,3-paralelas (Me-H). En ambos casos se han considerado geometrías conformacionales ideales correspondientes a enlaces perfectamente alternados.

Admitiendo la aditividad de las energías de interacción, así como la similitud de posibles términos entrópicos, prácticamente despreciables, resultaría la relación:

$$G_{ax} - G_{eq} = [2(\text{Bu}^t\text{-H})_{1,3} + 2(\text{Me-H})_{1,3}] - 4(\text{Me-H})_{1,3}$$

$$G_{ax} - G_{eq} = 2(\text{Bu}^t\text{-H})_{1,3} - 2(\text{Me-H})_{1,3} \quad /2/$$

La diferencia de energía libre entre las formas axial y ecuatorial del terciobutilciclohexano no se conoce con seguridad, si bien para la misma se ha estimado un límite mínimo de $22.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (21). Introduciendo este valor en la expresión /2/, así como el valor $3,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (12) de la interacción 1,3-paralela (Me-H), resulta:

$$(\text{Bu}^t\text{-H})_{1,3} \geq 14,9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \quad /3/$$

A diferencia del caso anterior, no existe ningún método sencillo y fácilmente justificable para estimar el valor de la interacción 1,3-paralela $(\text{Bu}^t\text{-OH})$. Sin embargo, se ha propuesto en la bibliografía (12) la relación empírica:

$$(X - Y)_{1,3} \geq 0,87 (\Delta G_X^\circ + \Delta G_Y^\circ) \quad /4/$$

que permite estimar un contenido energético mínimo para una interacción estérica 1,3-paralela entre grupos, conocidas las

energías libres conformacionales de los mismos. De acuerdo con la relación /1/, $\Delta G_X^\circ = 2(X-H)_{1,3}$, por lo cual resulta la expresión:

$$(X-Y)_{1,3} \gg 1,7 \left[(X-H)_{1,3} + (Y-H)_{1,3} \right] \quad /5/$$

que se debe aplicar siempre que los grupos X y/o Y sean ramificados, por las razones aducidas anteriormente en la estimación del contenido energético de la interacción $(Bu^t-H)_{1,3}$.

Sustituyendo en la relación /5/ los contenidos energéticos de las interacciones estéricas

$$(Bu^t-H)_{1,3} \gg 14.9 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad (\text{véase anteriormente})$$

Y

$$(OH-H)_{1,3} = 1,3 \pm 0.2 \text{ kJ. mol}^{-1} \quad (12)$$

se puede estimar un valor mínimo para el contenido energético de la interacción estérica $(Bu^t-OH)_{1,3}$.

$$(Bu^t-OH)_{1,3} \gg 27.5 \text{ kJ. mol}^{-1} \quad /6/$$

2.2.3. Estimación de las energías libres conformacionales.

Una vez realizado el cómputo de las interacciones estéricas que inestabilizan diferencialmente los conformeros significativos de cada isómero (Tabla 3), y estimado el contenido energético de las mismas (Tabla 4, /3/ y /6/), se pueden evaluar las "energías libres conformacionales" de los conformeros considerados, valores que se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5

Energías libres de los confórmeros seleccionados de los isómeros RR- y RS-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

<u>Diastereómero</u>	<u>Confórmero</u>	<u>Energía libre conformacional (kJ . mol⁻¹)[*]</u>
<u>RR</u>	I	14 . 8 ± 0.8
	II	≥ 31.1
	V	≥ 59.6
<u>RS</u>	X	≥ 20.2
	XI	≥ 21.1
	XIII	≥ 31.1

* No se han considerado aquellas interacciones estéricas 1,3-paralelas comunes, puesto que no influyen en la distribución conformacional.

2.2.4. Estimación de las poblaciones conformacionales.

Una vez conocidas las "energías libres conformacionales" de los confórmeros significativos de cada isómero, el cálculo de las poblaciones conformacionales de los mismos resulta inmediato, mediante la aplicación de la relación /7/ (12) (13):

$$k_i = \frac{\exp(-G_i/RT)}{\sum_{i=1}^n \exp(-G_i/RT)}$$

en la que k_i es la población conformacional, expresada como fracción molar, y G_i la energía libre conformacional del confórmero i .

Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 6, así

como los intervalos probables de variación de las poblaciones calculadas, en función de la indeterminación admitida para los contenidos energéticos de las diferentes interacciones estéricas implicadas en el cálculo*, combinando de todas las maneras posibles los valores máximo y mínimo de aquellos.

Tabla 6.

Poblaciones conformacionales calculadas de RR y RS-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, en función de energías de interacción estérica.

<u>Diastereómero</u>	<u>Confórmero</u>	<u>k_i</u>
<u>RR</u>	I	$\geq 0,99$
	II	$\leq 0,01$
	V	—
<u>RS</u>	X	$\geq 0,58$
	XI	$\leq 0,41$
	XIII	$\leq 0,01$

* En aquellos casos de interacciones estéricas para las que sólo se ha podido evaluar un valor mínimo para su contenido energético, se ha admitido un intervalo de variación de $4,18 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, por encima de dicho valor mínimo estimado.

2.3. Conclusiones

De acuerdo con los resultados de los cálculos estimativos anteriores se aprecia claramente que el isómero RR, en la práctica, es monoconformacional, estando constituido únicamente por el conformero I (figura 5), mientras que el isómero RS puede considerarse formado por una mezcla de dos conformeros significativos, X y XI, (figura 6), de los cuales el primero es el que predomina claramente, al haberse estimado para su población sólo un límite mínimo, que resulta además superior a la población máxima calculada para XI.

3. ANALISIS CONFORMACIONAL Y PROPIEDADES ESPECTROSCOPICAS DE R.M.N.

La aplicación de la R.M.N. de protón en el estudio del análisis conformacional permite resolver el problema de la asignación de configuraciones relativas, por análisis de las constantes de acoplamiento vecinales de cada uno de los isómeros. Para ello se utiliza la relación que existe entre el parámetro magnético protónico observado en un isómero y el valor del mismo en cada uno de los conformeros que participan en el equilibrio conformacional de dicho isómero, a través de la ecuación /8/, deducida independientemente por Weinstein y Holmess (22) y Eliel y Lukach (23).

$$p^{obs} = \sum_{i=1}^n k_i \cdot P_i^{\circ} \quad /8/$$

Siendo p^{obs} el valor experimental del parámetro magnético protónico correspondiente; k_i , la población conformacional, expresada como fracción molar, del conformero i y P_i° el valor del parámetro magnético protónico en dicho conformero.

La aplicación de la ecuación /8/ es correcta siempre que se cumplan dos condiciones fundamentales:

- a) La velocidad de intercambio de unos conformeros en otros debe ser considerablemente superior a la velocidad con que transcurre el fenómeno sobre el que se asienta la espectroscopía de R.M.N.
- b) El tiempo de transición entre los conformeros tiene que ser pequeño comparado con el tiempo de residencia de cada conformero.

En nuestro caso hemos registrado los espectros de ambos diastereómeros a la temperatura de 303°K, con lo que se asegura el cumplimiento de las condiciones mencionadas anteriormente, si tenemos en cuenta que en el caso de sistemas acíclicos perhalogenados (cuyas barreras de rotación son mayores que las de los derivados de alcanos menos sustituidos, como, por ejemplo, el caso de que nos ocupa de carbinos acíclicos) está inequívoco-

camente establecido (24, 25) que es necesario trabajar a una temperatura igual o inferior a 263°K, para que puedan apreciarse en el espectro las señales de absorción individuales de cada uno de los confórmeros.

3.1. Análisis de los espectros.

3.1.1. Condiciones de registro.

Los espectros de R.M.N. de protón de ambos diastereómeros se registraron en un espectrómetro de 90 MHz, Bruker HX 90E^{*}. Se emplearon disoluciones de los carbinoles racémicos al 13% p/v (0,052 M) en CDCl_3 , a 303°K y con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

3.1.2. Análisis de los espectros.

En la figura 12 se recogen los confórmeros significativos de los isómeros RR y RS del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, de acuerdo con el análisis conformacional previo llevado a cabo a partir de las energías de interacción (véase Sección 2.2.4.) así como la nomenclatura utilizada de aquí en adelante para referirse a los distintos átomos de hidrógeno y de carbono que constituyen la estructura alifática, con excepción de los que integran los grupos terciobutilo.

* Agradecemos al Dr. D. Manuel Rico Sarompas el registro de dichos espectros.

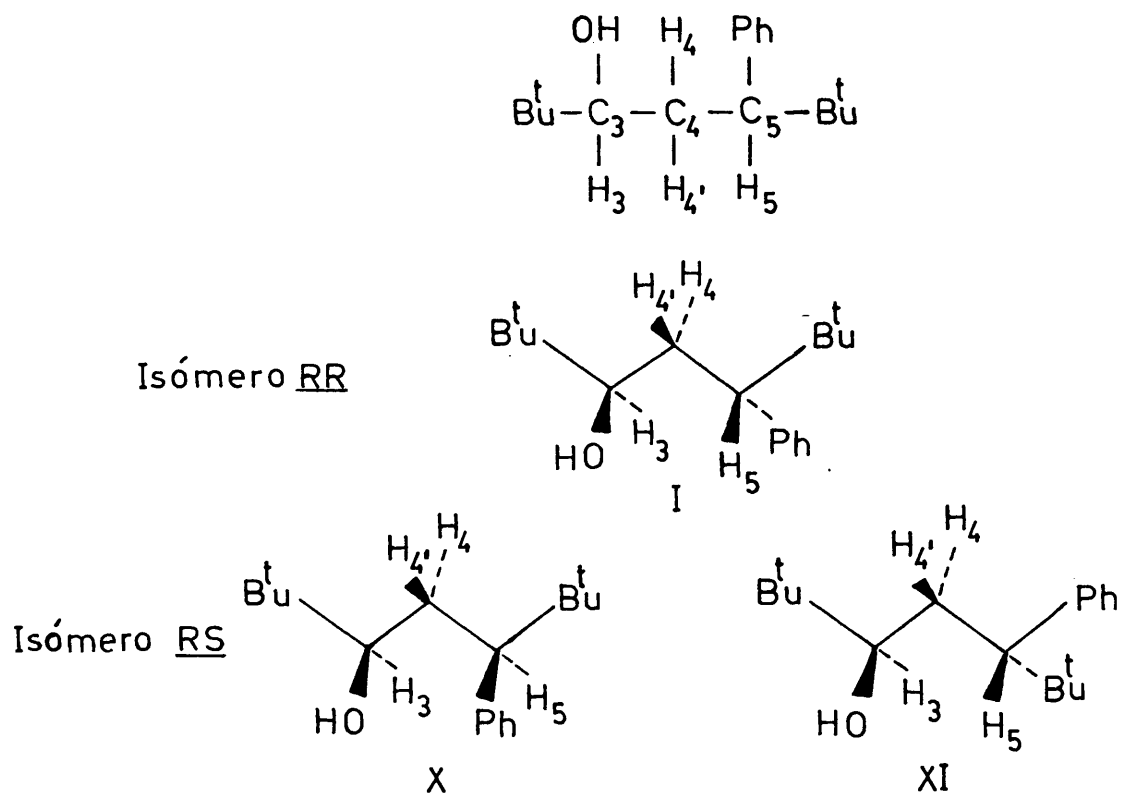


Figura 12

En los espectros de ambos isómeros, arbitrariamente denominados α y β , la asignación de las señales de resonancia a los protones es inmediata, considerando, como en otros casos anteriormente estudiados (12, 13) que el protón unido al carbono carbinólico (más electronegativo) es el que aparece a campos más bajos, a excepción de los aromáticos. La asignación estereotópica de los protones 4 y 4' (figura 12) es automática en el contexto de la asignación configuracional, tal como discutiremos más adelante (sección 3,2.)

Los parámetros magnéticos protónicos de mayor interés en este estudio son las constantes de acoplamiento vecinal de los protones unidos a los carbonos 3, 4 y 5 (figura 12). No se han considerado los acoplamientos de los protones aromáticos con el protón bencílico correspondiente ni los del protón hidroxílico dado que no se observa ninguno de ellos en el espectro, por lo que resta un sistema de cuatro espines del tipo ABCD, cuyo análisis completo se llevó a cabo mediante el programa de cálculo LAOCOON III^{*}, adaptado a un ordenador IBM 360, empleando como datos las frecuencias de las líneas de los agrupamientos correspondientes a los protones H₃, H₄, H₄' y H₅ de cada isómero.

En la Tabla 7 se recogen los parámetros magnéticos protónicos - desplazamientos químicos (escala δ) y constantes de acoplamiento vecinal- resultantes del análisis efectuado, así como los medidos directamente sobre el espectro, de los isómeros α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

* En colaboración con el Dr. D, Manuel Rico Sarompas, Investigador del Instituto de Química Física Rocasolano del C.S.I.C., Madrid.

Tabla 7

Parámetros magnéticos protónicos de los isómeros α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

Desplazamientos químicos	Isómero α		Isómero β		Constantes de acoplamiento	Isómero α		Isómero β	
	δ	δ	δ	δ		J(Hz)	J(Hz)	J(Hz)	J(Hz)
H ₃	3.187 ± 0.001	2.753 ± 0.001			J _{3,5}	-0,07 ± 0.04	-0,21 ± 0.06		
H ₄	2.153 ± 0.001	1.894 ± 0.001			J _{3,4}	2.32 ± 0.04	1.47 ± 0.06		
H _{4'}	1.667 ± 0.001	1.656 ± 0.001			J _{3,4'}	8.57 ± 0.04	10.71 ± 0.06		
H ₅	2.418 ± 0.001	2.691 ± 0.001			J _{5,4}	2.69 ± 0.04	12.63 ± 0.06		
C(CH ₃) ₃	0.870 ± 0.002	0.820 ± 0.002			J _{5,4'}	10,44 ± 0.04	2.98 ± 0.06		
C(CH ₃) ₃	0.870 ± 0.002	0.880 ± 0.002			J _{4,4'}	-14,47 ± 0.04	-13.91 ± 0.06		
C ₆ H ₅ (*)	7.28	7.21							
OH	1.26	1.42							

(*) El desplazamiento tabulado para los protones aromáticos corresponde al centro aproximado del multiplete que origina entre 7.15 - 7.40 y 7.05 - 7.37, en los isómeros α y β , respectivamente.

En las Tablas 8 y 9 se recogen las frecuencias experimentales del sistema de cuatro spins ABCD y las frecuencias calculadas y observadas para los isómeros α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

El error cometido en la medida de las frecuencias ha sido estimado en ± 0.2 Hz y la desviación máxima entre las frecuencias medidas y calculadas fué, en el caso del isómero α de 0.25 Hz y la desviación media de 0.07 Hz, mientras que para el isómero β dichos valores fueron 0.31 y 0.09 Hz, respectivamente.

Tabla 8.

Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD para el isómero α .

Protones	Frecuencias Experimentales (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación Absoluta (Hz)
H ₄ y H _{4'}	131.740	131.753	0.013
	140.140	140.158	0.018
	142.090	142.103	0.013
	146.090	146.165	0.075
	150.490	150.489	0.001
	154.590	154.553	0.037
	156.540	156.513	0.027
	164.940	164.882	0.058
	185.060	185.100	0.040
	187.790	187.540	0.250
	187.790	187.826	0.036
	190.140	190.269	0.129
	199.410	199.512	0.102
	202.150	201.936	0.214
202.150	202.253	0.103	
204.590	204.662	0.072	
H ₅	211.520	211.556	0.036
	211.520	211.565	0.045
	214.360	214.279	0.081
	214.360	214.291	0.069
	221.780	221.894	0.114
	221.780	221.904	0.124
	224.710	224.622	0.088
	224.710	224.630	0.080
H ₃	281.640	281.529	0.111
	281.640	281.538	0.102
	283.890	283.953	0.063
	283.890	283.965	0.075
	289.940	289.907	0.033
	289.940	289.917	0.023
	292.290	292.350	0.060
	292.290	292.358	0.068

Tabla 9.

Frecuencias observadas y calculadas del sistema ABCD para el isómero β .

Protones	Frecuencias Experimentales (Hz)	Frecuencias calculadas (Hz)	Desviación Absoluta (Hz)
H_4 y $H_{4'}$	132.720	132.848	0.128
	136.230	136.398	0.168
	142.600	142.465	0.135
	146.660	146.629	0.031
	146.660	146.634	0.026
	150.170	150.196	0.026
	156.210	156.223	0.013
	158.190	158.139	0.051
	160.600	160.404	0.196
	160.600	160.696	0.096
	170.150	170.057	0.093
	-	171.920	-
	172.020	171.992	0.028
	-	174.454	-
183.870	183.855	0.015	
185.630	185.767	0.137	
H_5	235.030	234.925	0.105
	235.030	235.108	0.078
	238.870	238.675	0.195
	238.870	239.111	0.241
	242.050	241.924	0.126
	242.050	242.107	0.057
	243.390	243.836	0.154
	244.690	244.642	0.048
H_3	246.260	246.238	0.022
	247.020	247.043	0.023
	250.510	250.407	0.103
	250.510	250.593	0.083
	251.820	251.701	0.119
	251.820	252.137	0.317
	254.130	254.073	0.057
	254.130	254.259	0.129

3.2. Cálculo de las poblaciones conformacionales y asignación de las configuraciones relativas a partir de las constantes de acoplamiento vecinal.

3.2.1. Aspectos previos.

Como ya hemos indicado anteriormente (Sección 2) vamos a considerar las conformaciones alternadas entre las que existe un equilibrio de interconversión rápido, por lo que es factible la utilización de la ecuación /8/, que, aplicada a las constantes de acoplamiento vecinales, se transforma en la ecuación /9/:

$$J^{\text{obs}} = \sum_{i=1}^n k_i \cdot J_i^{\circ} \quad /9/$$

en la que J^{obs} es la constante de acoplamiento experimental; k_i la población, expresada como fracción molar, de un conformero dado, i , y J_i° , la constante de acoplamiento correspondiente a dicho conformero.

En principio, si dispusiéramos de valores de garantía para las constantes de acoplamiento J_i° , en n° de poblaciones conformacionales, k_i , que podrían ser determinadas vendría limitado únicamente por el número de las constantes de acoplamiento vecinal, J^{obs} , que pudieran medirse. Es decir, puesto que para cada diastereómero existen cuatro J^{obs} vecinales -cuya dependencia con el desdoblamiento conformacional se puede explicitar- cabe plantear cuatro ecuaciones del tipo /9/ que unidas a la condición:

$$\sum_{i=1}^n k_i = 1 \quad /10/$$

constituyen un sistema de cinco ecuaciones linealmente independientes, y cinco sería el número máximo de

poblaciones que se podrían calcular a partir de las J^{obs} vecinales.

En la práctica, sin embargo, no se dispone de las constantes de acoplamiento de cada confórmero, J_i° , por lo que se hace necesario estimarlas por comparación de cada confórmero con compuestos modelo o se tienen que evaluar a partir de las dependencias, determinadas empíricamente, de las constantes de acoplamiento vecinal con los ángulos diedros -relación de Karplus- electronegatividad de los sustituyentes y orientación de los mismos. (26, 27, 28, 29).

Un tratamiento matemático exhaustivo, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, considerando tres confórmeros significativos para cada diastereómero, aparte de complejo proporciona unos resultados que no son totalmente satisfactorios*.

Por ello, las etapas seguidas para resolver el problema planteado han sido las siguientes:

- a) Asignación de configuraciones relativas, teniendo en cuenta el entorno de valores probables de los diferentes tipos de constantes de acoplamiento vecinal, así como los resultados obtenidos en el análisis conformacional previo, efectuado tomando como base las interacciones estéricas diferenciales entre grupos existentes en los confórmeros significativos de cada carbinol.
- b) Análisis de las constantes de acoplamiento observadas para el isómero RR por comparación con las del isómero RR del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (13). Este carbinol es, virtualmente, mono-

(*) La aplicación del procedimiento de cálculo basado en la consideración de la electronegatividad de los ~~sustituyentes~~ descrito anteriormente en la bibliografía (12), no resultó satisfactoria

conformacional, por lo que las constantes de acoplamiento vecinal observadas para el mismo, se pueden utilizar como valores modelo si tenemos en cuenta su analogía estructural con los carbinoles que estamos estudiando.

- c) Análisis de las constantes de acoplamiento observadas para el siómero RS, considerando como valores modelo las constantes de acoplamiento vecinal de RR-4,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol y del RR -5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol que resulta ser, tal como se discutirá más adelante, monoconformacional.

3.2.2. Definición de las constantes de acoplamiento vecinal.

De acuerdo con la terminología aceptada generalmente en la bibliografía (27), se definen como constantes de acoplamiento vecinal de tipo sinclinal las que corresponden a hidrógenos cuya situación relativa define un ángulo diedro de 60° , y como constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar las que se corresponden con ángulos diedros de 180° (figura 13).

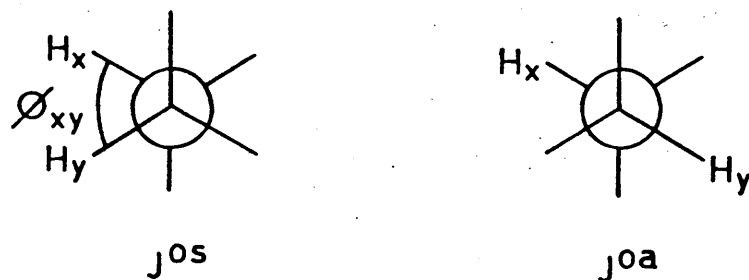


Figura 13

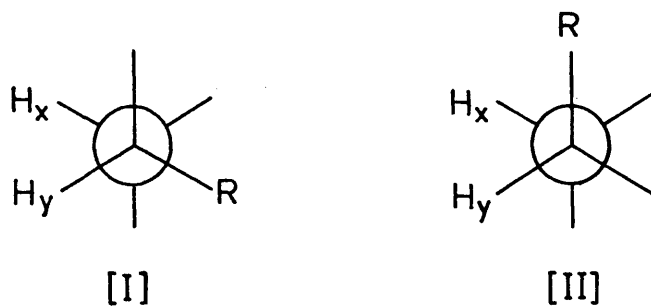
De acuerdo con la relación /11/, propuesta por Karplus (26a) para calcular la constante de acoplamiento vecinal, J_{xy} , en función del ángulo diedro ϕ_{xy} , definido por los enlaces $H_y - C_1$ y $H_x - C_2$:

$$J_{xy} = A \cos^2 \phi_{xy} - B \cos \phi_{xy} + C \quad /11/$$

siendo $|A| > |B| \approx |C|$

las constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar, J_i^{oa} , serán mayores que las constantes de acoplamiento de tipo sinclinal, J_i^{os} ($J_i^{oa} > J_i^{os}$).

Por otra parte, la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinal depende decisivamente de la electronegatividad de los sustituyentes y de la orientación relativa de los mismos respecto a los protones acoplados. De este modo, se encuentra bien establecido que las constantes de acoplamiento vecinal, tanto las de tipo antiperiplanar como sinclinal, disminuyen al aumentar la electronegatividad de un sustituyente o el número de sustituyentes electronegativos (26b, 27, 28, 29). La influencia de la orientación de los sustituyentes electronegativos respecto a los protones acoplados es crítica en el caso de un acoplamiento vecinal de tipo sinclinal (27, 28, 29) ya que la constante de acoplamiento sinclinal es menor cuando el sustituyente electronegativo, R, se encuentra en una disposición antiperiplanar respecto a cualquiera de los protones acoplados (orientación de tipo [I]; figura 14), que cuando se encuentra en una disposición sinclinal (orientación de tipo [II]; figura 14).



$$[J_{xy}]_I < [J_{xy}]_{II}$$

Figura 14

Por lo tanto, las constantes de acoplamiento vecinal sinclinales y antiperiplanares del sistema rotacional C_3-C_4 serán menores que las constantes de acoplamiento homólogas del sistema rotacional C_4-C_5 debido a que el grupo hidróxilo unido al C_3 es más electronegativo que el grupo fenilo unido al C_5 . Asimismo, para un sistema rotacional dado, la constante de acoplamiento vecinal sinclinal menor será aquella que corresponda a una disposición espacial en la que un sustituyente electronegativo esté en una orientación antiperiplanar respecto a uno de los protones acoplados.

Para el sistema rotacional C_3-C_4 se presenta solamente una disposición espacial en los conformeros considerados (orientación [III]; figura 15), mientras que para el sistema C_4-C_5 se presentan dos disposiciones espaciales [IV], [V] y [VI] indicadas en la figura 15.

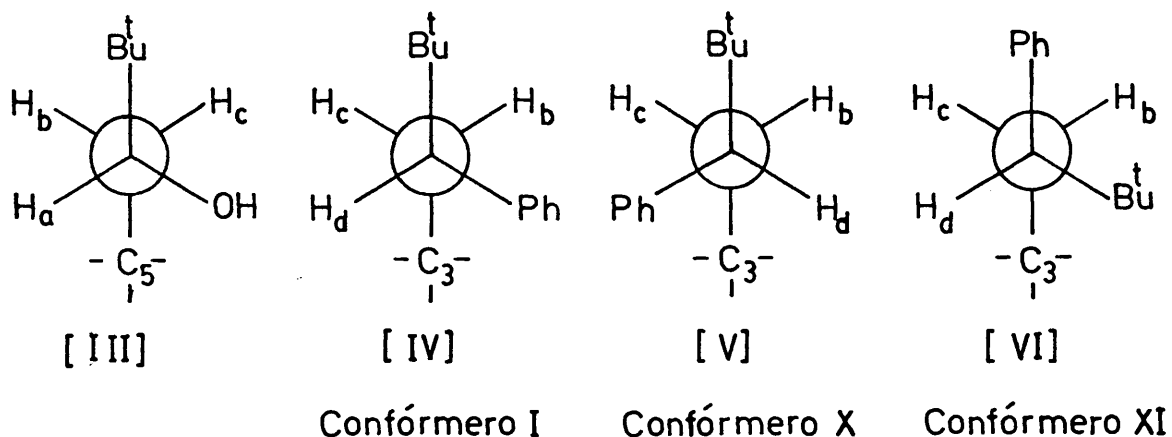


Figura 15. Disposiciones espaciales de los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 .

De acuerdo con las consideraciones anteriores, cabe esperar que la constante de acoplamiento vecinal $(J_{cd})_{IV}$ (ó $(J_{bd})_V$) sea menor que $(J_{cd})_{VI}$, aunque no muy diferente entre sí, dado que el grupo fenilo no tiene una electronegatividad tan acusada como el grupo hidroxílo (28, 29).

Las constantes de acoplamiento vecinal de tipo antiperiplanar, $(J_{bd})_{IV}$, $(J_{cd})_V$ y $(J_{bd})_{VI}$ deben ser prácticamente iguales, ya que el efecto de la orientación del sustituyente electronegativo debe ser pequeño*, y no se conocen correlaciones fiables para poder tenerlo en cuenta.

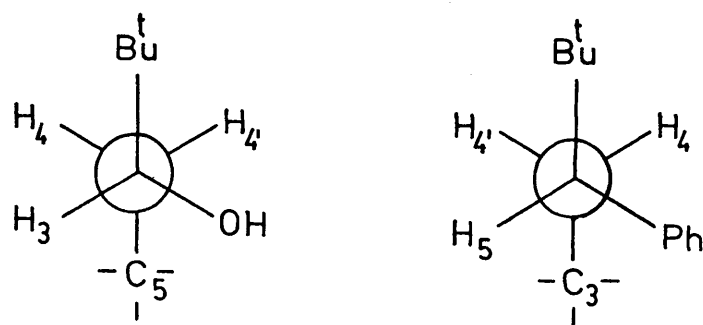
3.2.3. Asignación de configuraciones relativas.

La asignación de configuraciones relativas RR y RS a los isómeros α y β puede llevarse a cabo fácilmente si tenemos en cuenta que una constante de acoplamiento de tipo antiperipla-

* Este efecto debe ser bastante menor que en el caso de las constantes de acoplamiento vecinal de tipo sinclinal.

nar (cuyo valor suele estar comprendido en el entorno $11^{\pm}3$ Hz (27,28 pág. 288) debe ser mayor que una constante de tipo sinclinal (cuyo valor suele estar comprendido en el entorno $3^{\pm}2$ Hz (27,28 pág.288))

De acuerdo con lo anterior, en el isómero RR, con un único conformero significativo, I) (Figura 12), cada protón del agrupamiento metilénico debe tener una constante de tipo antiperiplanar -grande- y otra de tipo sinclinal- pequeña, en lo que se refiere a sus acoplamientos con los protones 3 y 5 en posición vecinal. Esta circunstancia se puede visualizar fácilmente si se representan los dos sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 , que constituyen el conformero I, en proyecciones de Newman (figura 16).



Sistema C_3-C_4

Sistema C_4-C_5

$J_{3,4}$ -constante sinclinal $J_{4,5}$ -constante antiperiplanar

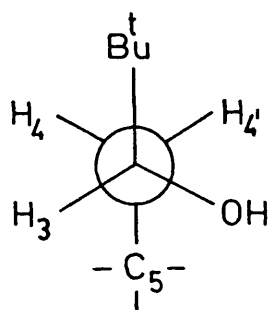
$J_{3,4'}$ -constante antiperiplanar $J_{4',5}$ -constante sinclinal

Conformero I

Figura 16.

Esta circunstancia se observa precisamente en el espectro del isómero β (Tabla 7).

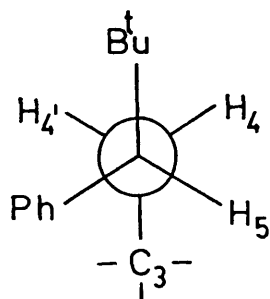
Por el contrario, en el isómero RS, atendiendo al conformero predominante X (figura 12) y haciendo abstracción de la contribución, menos significativa, de acuerdo con el análisis conformacional previo, del conformero XI, uno de los protones del grupo metilénico debe presentar dos constantes de acoplamiento de tipo antiperiplanar -grandes- y el otro dos constantes de acoplamiento de tipo sinclinal -pequeñas-, tal como se aprecia claramente en las proyecciones de Newman de los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 del conformero X (figura 17).



Sistema C_3-C_4

$J_{3,4}$ -constante sinclinal

$J_{3,4'}$ -constante antiperiplanar



Sistema C_4-C_5

$J_{4,5}$ -constante sinclinal

$J_{4',5}$ -constante antiperiplanar

Conformero X

Figura 17.

Estos tipos de acoplamientos se observan, precisamente, en el espectro del isómero α (Tabla 7).

Queda así establecido inequívocamente que al isómero β le corresponde la configuración relativa RR y al isómero α la configuración RS.

3.2.4. Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero RR.

Los resultados experimentales observados para el isómero RR, pueden asignarse directamente como valores modelo correspondientes al conformero I, dado que la corrección que cabría considerar debido a la población del conformero II sería, en el peor de los casos, inferior al propio error experimental.

Estos valores son, prácticamente, coincidentes con los del isómero RR del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (13), también virtualmente monoconformacional, según puede verse en la Tabla 10, excepto la constante de acoplamiento sinclinal del protón unido al carbono carbinólico que en este caso es de 1.47 Hz y en el de referencia es 2.29 Hz.

Tabla 10

Constante de acoplamiento	<u>RR</u> -1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol	Constante de acoplamiento	<u>RR</u> -5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.
$J_{1.2}$	2.29 ± 0.06	$J_{3.4}$	1.47 ± 0.06
$J_{1.2'}$	10.62 ± 0.07	$J_{3.4'}$	10.71 ± 0.06
$J_{3.2}$	12.46 ± 0.07	$J_{5.4}$	12.63 ± 0.06
$J_{3.2'}$	3.03 ± 0.07	$J_{5.4'}$	2.98 ± 0.06

Dada la coincidencia de las restantes constantes de acoplamiento no parece razonable que el origen de esta discordancia sea debido a una deformación de la geometría idealmente admitida para el conformero en uno u otro caso (figura 18).

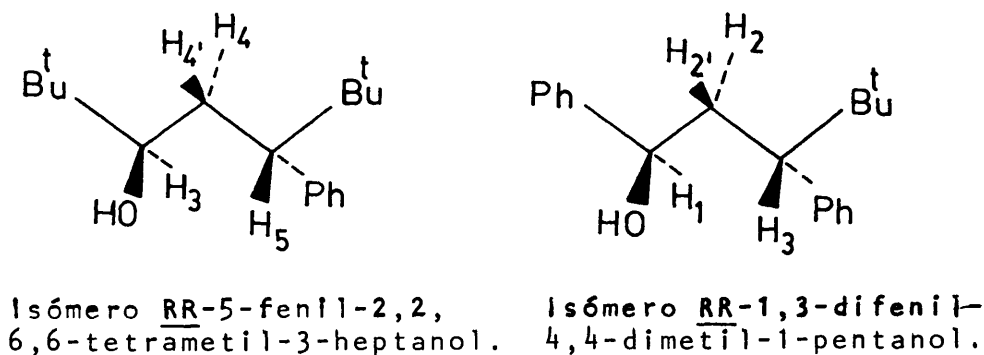


Figura 18

Dicha deformación es tanto menos probable por cuanto se trata del conformero más estable en ambos casos. La única diferencia entre ellos radica en la distinta naturaleza de uno de los sustituyentes del carbono carbinólico $-Bu^t$ en este caso; Ph en el de referencia por lo que la diferencia observada en el valor de dicha constante de acoplamiento puede atribuirse a la diferente naturaleza del resto hidrocarbonado en uno y otro caso.

Por ello, proponemos los valores modelo recogidos en la Tabla 11, para llevar a cabo el análisis conformacional y la asignación de configuraciones relativas de carbinoles acíclicos estructuralmente relacionados con los aquí estudiados (véase sección 3.4).

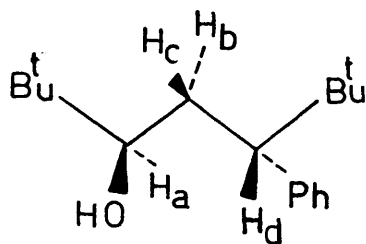


Tabla 11

Valores modelo propuestos para las constantes de acoplamiento vecinal deducidos del análisis de las constantes de acoplamiento observadas en el isómero RR de los carbinoles $RCHOH-CH_2-CHPhBu^t$.

Naturaleza de R	Constantes de acoplamiento vecinal (Hz).			
	J_{ab}	J_{ac}	J_{cd}	J_{bd}
Ph	2.29 ± 0.06			
		10.6-10.7	3.0	12.5-12.6
Bu^t	1.47 ± 0.06			

3.2.5. Análisis de las constantes de acoplamiento experimentales del isómero RS.

Sistema rotacional C₃-C₄.

Los resultados del análisis conformacional previo, efectuado tomando como base las interacciones estéricas inestabilizantes diferenciales existentes en los diversos conformeros del isómero RS, permiten desestimar, razonablemente, la contribución del conformero XIII en el equilibrio conformacional, por lo que el isómero RS estará constituido por los conformeros X y XI en equilibrio, con un claro predominio del primero.

Los valores experimentales de las constantes de acoplamiento:

$$J_{3.4}^{obs} = 2.32 \text{ Hz} \quad \text{y} \quad J_{3.4'}^{obs} = 8.57 \text{ Hz.}$$

requieren cierta explicación. El primero, si bien es muy parecido a los valores modelo de conformeros análogos encontrados en casos anteriores (12, 13) se aparta sensiblemente del valor encontrado para el propio isómero RR (conformero I, $J_{3.4}^{obs} = 1.47 \text{ Hz}$) con el que la analogía estructural para el fragmento rotacional C₃-C₄ es máxima. Por otra parte, la constante antiperiplanar ($J_{3.4'}^{obs}$, en este caso), tiene un valor inferior tanto al que presenta el isómero RR (conformero I, $J_{3.4'}^{obs} = 10.71 \text{ Hz}$), como al que suele ser normal para disposiciones análogas, $10.6 \pm 0.3 \text{ Hz}$ (12, 13).

La explicación de ambas diferencias no puede residir en la circunstancia de la mezcla conformacional, por cuanto los conformeros X y XI tienen idéntica disposición relativa del fragmento rotacional C₃-C₄, si se consideran ambos con una geometría de alternancia ideal de enlaces (ángulos diedros de 60°). Forzosamente debe admitirse que X

y/o XI (más probablemente ambos), se encuentran distorsionados respecto a la geometría ideal supuesta aquí, en cuanto al sistema rotacional C_3-C_4 .

Si consideramos la relación existente entre la constante de acoplamiento vecinal y el ángulo diedro, dada por la relación de Karplus (26a) ecuación /11/, y el hecho de que la constante de acoplamiento, $J_{3,4}^{obs}$ es mayor de lo que cabría esperar, el sentido de la deformación debe interpretarse en función de que el ángulo diedro $\phi_{H_3C_3-C_4H_4} < 60^\circ$, según se indica en la figura 19, donde la flecha expresa el sentido de la deformación del sistema rotacional C_3-C_4 , respecto a la geometría ideal representada. Esta deformación explica asimismo que la constante $J_{3,4}^{obs}$ sea menor de lo expresado.

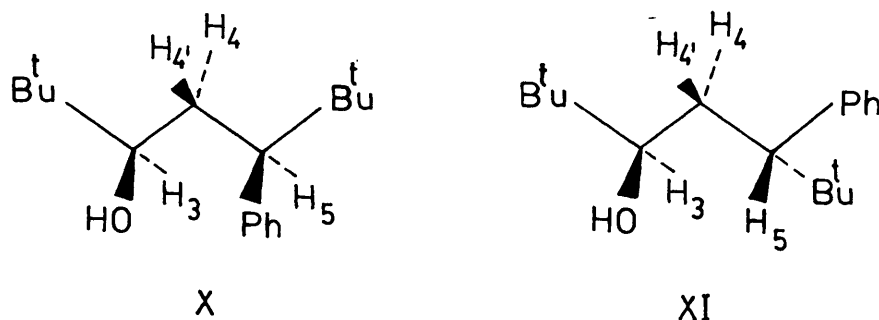


Figura 19

Esta deformación se puede explicar, fácilmente, por las fuertes interacciones estéricas presentes en X y en XI: en X una interacción 1,3-paralela (Ph-OH) y en XI una (Bu^t-H) (figura 19). Cualquier deformación de la geometría de alternancia ideal para los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 podría contribuir a aliviar tales apiñamientos estéricos, pero, sin perjuicio de que el sistema C_4-C_5 pueda estar también ligeramente deformado, es más lógico pensar que se produzca en el sistema C_3-C_4 , por cuanto uno de los grupos del C_3 , el hidroxilo, es bastante menos voluminoso que el fenilo del C_5 .

La deformación del fragmento C_3-C_4 , no tiene porqué darse en el mismo grado en los conformeros X y XI, pero debe ser, en el mismo sentido en ambos, toda vez que la población de XI, como veremos a continuación, debe ser relativamente pequeña.

Sistema rotacional C_4-C_5 .

La interpretación de los valores encontrados para las constantes de acoplamiento del fragmento C_4-C_5 del isómero RS, exige tener en cuenta la mezcla conformacional de X y XI. Si aplicamos la ecuación /9/ a las constantes $J_{4,5}^{obs}$ y $J_{4',5}^{obs}$, junto con la relación /10/ obtenemos un sistema de tres ecuaciones linealmente independientes con seis incógnitas:

$$k_X \cdot k_{XI} \cdot (J_{4,5})_X \cdot (J_{4',5})_X \cdot (J_{4,5})_{XI} \cdot (J_{4',5})_{XI}$$

Es decir:

$$J_{4,5}^{obs} = k_X \cdot (J_{4,5})_X + k_{XI} (J_{4,5})_{XI} \quad /12/$$

$$J_{4',5}^{obs} = k_X \cdot (J_{4',5})_X + k_{XI} (J_{4',5})_{XI} \quad /13/$$

$$k_X + k_{XI} = 1 \quad /14/$$

que se puede transformar en un sistema de dos ecuaciones con cinco incógnitas al considerar la relación entre las poblaciones conformacionales /14/:

$$J_{4,5}^{obs} = k_X (J_{4,5})_X + (1 - k_X) (J_{4,5})_{XI} \quad /15/$$

$$J_{4',5}^{obs} = k_X (J_{4',5})_X + (1 - k_X) (J_{4',5})_{XI} \quad /16/$$

A partir de este sistema es posible encontrar un valor mínimo para la población conformacional de X, admitiendo un campo de variación para el valor de la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ del conformero XI lógico y suficientemente amplio:

$$10.0 \leq (J_{4,5})_{XI} \leq 13.0 \text{ Hz.}$$

y un valor mínimo para $(J_{4,5})_X$ de 1.90 Hz.

La ecuación /15/ se puede expresar como:

$$(J_{4,5})_X = \frac{J_{4,5}^{obs} - (1 - k_X) (J_{4,5})_{XI}}{k_X} \quad /17/$$

donde el valor máximo de $(J_{4,5})_X$ viene determinado automáticamente por el valor experimental : $J_{4,5}^{obs} = 2.69 \text{ Hz}$ para $k_X = 1.00$, con lo que disponemos también del intervalo de variación para $(J_{4,5})_X$:

$$1.90 \leq (J_{4,5})_X \leq 2.69 \text{ Hz.}$$

Con estas premisas podemos calcular la variación de $(J_{4,5})_X$ en función de k_X para los valores extremos admitidos para $(J_{4,5})_{XI}$ (Tabla 12)

Tabla 12

$(J_{4,5})_{XI} = 13.0 \text{ Hz}$		$(J_{4,5})_{XI} = 10.0 \text{ Hz}$	
k_X	$(J_{4,5})_X$	k_X	$(J_{4,5})_X$
1.00	2.69	1.00	2.69
0.98	2.48	0.98	2.54
0.96	2.26	0.96	2.39
0.94	2.03	0.94	2.22
0.92	1.79	0.92	2.05
0.90	1.54	0.90	1.88

En la figura 20 , hemos representado estos valores y la superficie rayada indica el campo de valores en que los parámetros implicados son mutuamente compatibles. De todo ello , se deduce un valor mínimo admisible para k_x de 0.90.

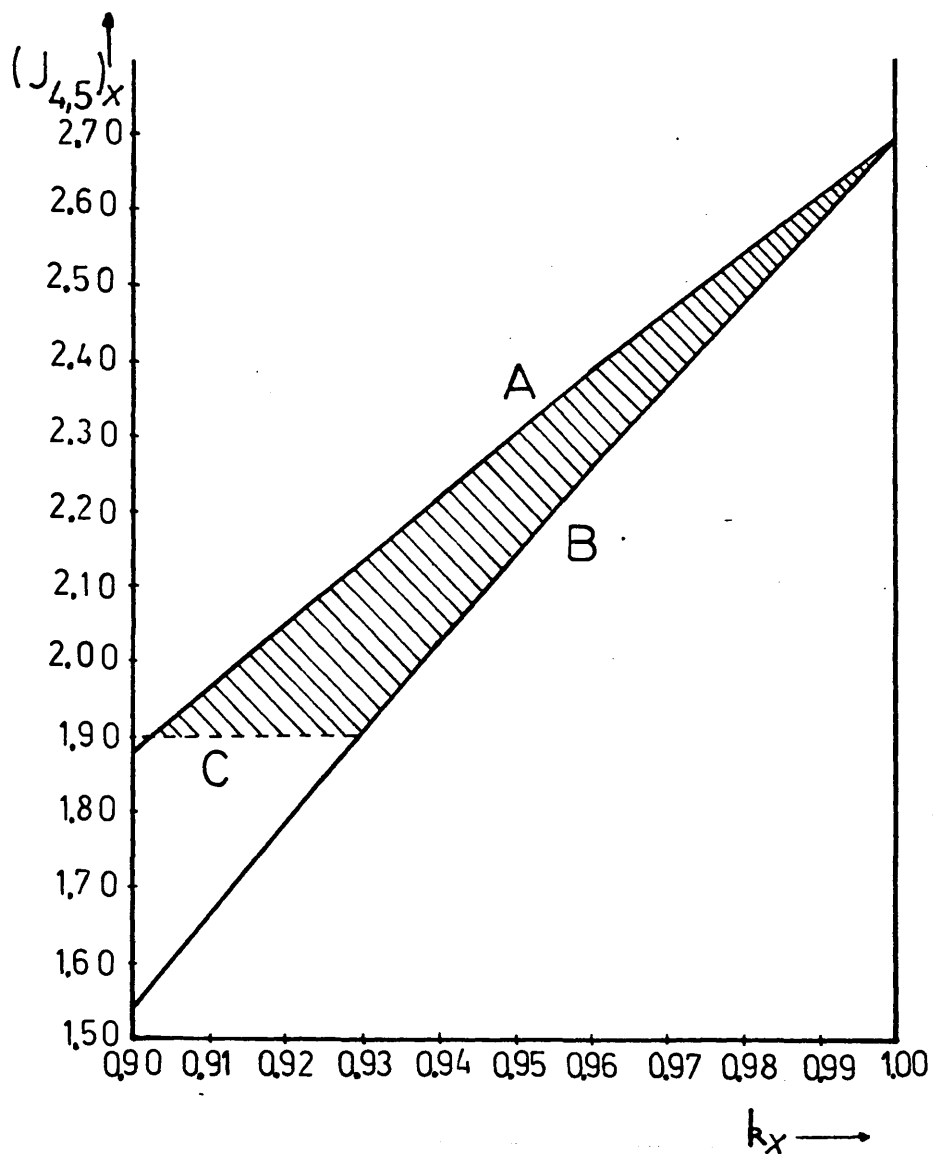


Figura 20

La línea A, representa el valor mínimo admitido para $(J_{4,5})_{XI} = 10.0$ Hz.
 La línea B, representa el valor máximo admitido para $(J_{4,5})_{XI} = 13.0$ Hz.
 La línea C, representa el valor mínimo admitido para $(J_{4,5})_X = 1.9$ Hz.

Análogamente, admitiendo para el valor de la constante de acoplamiento $J_{4',5}$ del confórmero XI un campo de variación lógico y suficientemente amplio:

$$2.0 \leq (J_{4',5})_{XI} \leq 5.0 \text{ Hz.}$$

y el valor mínimo estimado anteriormente para k_X es posible estimar el campo de variación de $(J_{4',5})_X$ a partir de la ecuación /16/, que se puede expresar como:

$$(J_{4',5})_X = \frac{J_{4',5}^{obs} - (1-k_X) (J_{4',5})_{XI}}{k_X} \quad /18/$$

La variación de $(J_{4',5})_X$ en función de k_X para los valores extremos admitidos para $(J_{4',5})_{XI}$ se expresan en la Tabla 13 y se representan en la figura 21.

Tabla 13.

$(J_{4',5})_{XI} = 5.0 \text{ Hz}$		$(J_{4',5})_{XI} = 2.0 \text{ Hz}$	
k_X	$(J_{4',5})_X$	k_X	$(J_{4',5})_X$
1.00	10.44	1.00	10.44
0.98	10.55	0.98	10.61
0.96	10.67	0.96	10.79
0.94	10.79	0.94	10.98
0.92	10.91	0.92	11.17
0.90	11.04	0.90	11.38

El valor mínimo de $(J_{4',5})_X$ viene determinado automáticamente por el valor experimental $J_{4',5}^{obs} = 10.44 \text{ Hz.}$, para $k_X = 1.00$ y el valor máximo viene dado por el valor mínimo calculado para $k_X = 0.90$, que resulta ser $(J_{4',5})_X = 11.38 \text{ Hz.}$

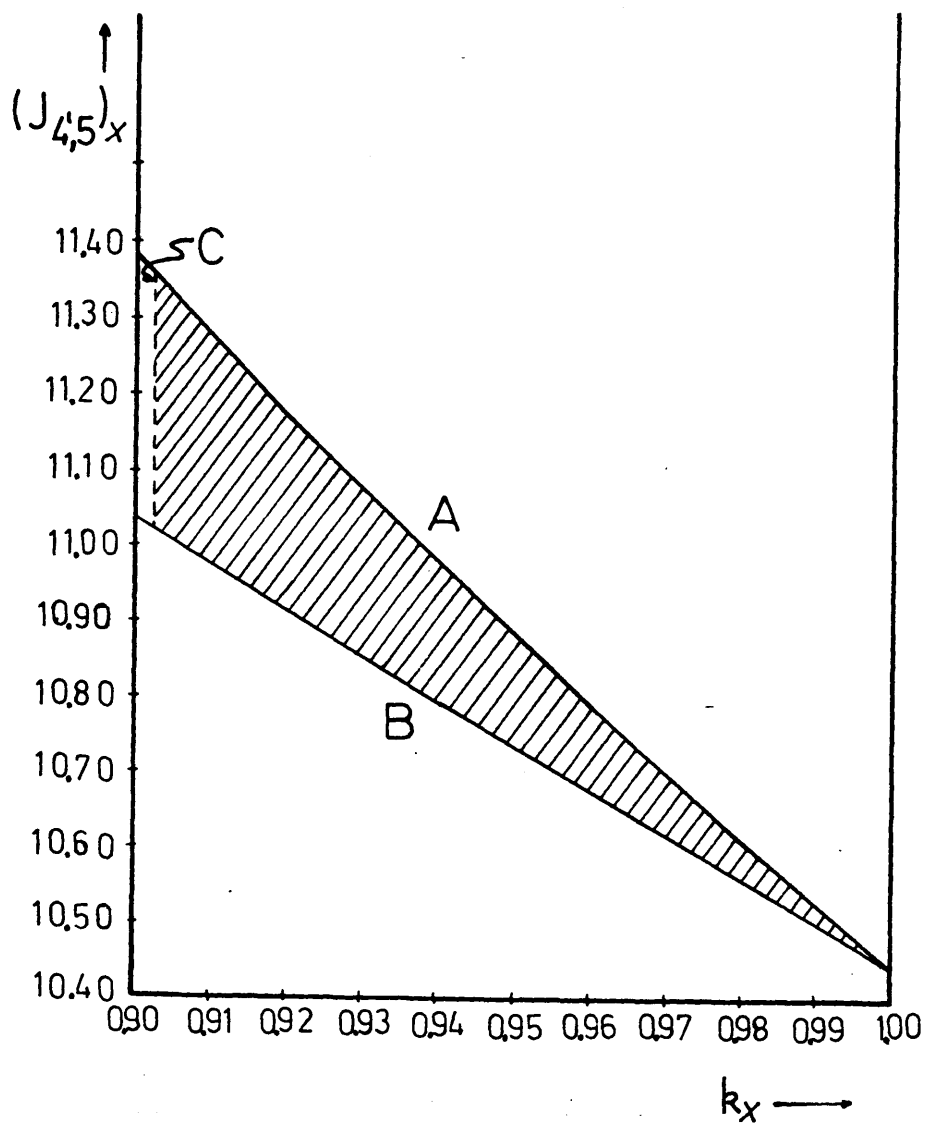


Figura 21

La línea A, representa el valor mínimo admitido para $(J_{4,5})_{XI} = 2.0$ Hz.
 La línea B, representa el valor máximo admitido para $(J_{4,5})_{XI} = 5.0$ Hz.
 La línea C, representa el valor mínimo calculado para $k_x = 0.90$

En la figura 21, quedan incluidos en el área rayada los intervalos de los parámetros aludidos para los que sus valores son mutuamente compatibles.

En la Tabla 14 se recogen los entornos de validez para los valores admitidos y calculados de las constantes de acoplamiento individuales de cada confórmero y las poblaciones conformacionales del isómero RS.

Tabla 14

Parámetros	Valores admitidos		Valores calculados	
	límite máximo	Límite mínimo	límite máximo	límite mínimo
$(J_{4,5})_{XI}$	≤ 13.0	≥ 10.0		
$(J_{4',5})_{XI}$	≤ 5.0	≥ 2.0		
$(J_{4,5})_X$		≥ 1.90	≤ 2.69	
$(J_{4',5})_X$			≤ 11.38	≥ 10.44
k_X				> 0.90
k_{XI}			< 0.10	

Como se observa en la Tabla 14, se ha optado por introducir intervalos de variación para las constantes de acoplamiento del confórmero XI, dado que, al ser éste el menos poblado, su influencia sobre las constantes de acoplamiento observadas es menor y permiten calcular con mayor certeza y seguridad el límite mínimo de k_X en un caso, y el máximo de $(J_{4',5})_X$, en el otro. A la vista de los resultados obtenidos queda claro que si se hubiera resuelto el problema en sentido inverso, se tendría que haber introducido para las variables implicadas intervalos muy extraños, nada fáciles de justificar a priori.

El resultado más significativo de este análisis es la confirmación de un fuerte predominio del confórmero X sobre el XI, pues no parece probable que la relación k_X/k_{XI} pueda ser mucho más baja que $0.90/0.10$, resultado que, obviamente, concuerda con el análisis conformacional previo en función de energías de interacción estérica, tal como puede apreciarse en la Tabla 15, donde se recogen las poblaciones conformacionales estimadas a partir de las energías de interacción y de las constantes de acoplamiento vecinal observadas.

Tabla 15

Isómero	<u>RR</u>		<u>RS</u>		
	N_I	N_{II}	N_X	N_{XI}	N_{XIII}
Energías de interacción	≥ 0.99	≤ 0.01	≥ 0.58	≤ 0.41	≤ 0.01
Constantes de acoplamiento vecinal	1.00	-	$> 0,90$	< 0.10	-

A pesar de la diferencia observada para los valores de las poblaciones conformacionales del isómero RS calculados por uno y otro método, debe tenerse en cuenta que las poblaciones conformacionales calculadas mediante el cómputo de las energías de interacción, lo han sido a partir de valores mínimos estimados para dichas energías por lo que tales poblaciones tienen únicamente un valor "orientativo" para estudiar el equilibrio conformacional correspondiente (se calcula el valor mínimo para N_X y los valores máximos para N_{XI} y N_{XIII}).

3.3. Estabilidad relativa de ambos diastereómeros.

El isómero RR es más estable que el isómero RS. Para evaluar las estabildades relativas de los isómeros RR y RS basta considerar que la diferencia entre las energías libres de uno y otro isómero viene dada por la suma algebraica de las diferencias entre sus energías libres conformacionales, G_{Ci}° , y de la diferencia correspondiente a sus distintas entropías de mezcla, S_M° , según se indica en la ecuación /19/:

$$G_{RR}^{\circ} - G_{RS}^{\circ} = (G_{CRR}^{\circ} - G_{CRS}^{\circ}) - T(S_{MRR}^{\circ} - S_{MRS}^{\circ}) \quad /19/$$

La energía libre conformacional de un isómero y su entropía de mezcla vienen dadas, a su vez, por las ecuaciones /20/ y /21/, respectivamente:

$$G_{Ci}^{\circ} = \sum_i k_i G_i^{\circ} \quad /20/$$

$$S_{Mi}^{\circ} = -R \sum_i k_i \ln k_i \quad /21/$$

Por sustitución en estas ecuaciones de los datos de las Tablas 5 y 15, resulta:

$$G_{CRR}^{\circ} = 14.8 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad ; \quad S_{MRR}^{\circ} = 0.00 \text{ Julios/mol } ^{\circ}\text{K}$$

$$G_{CRS}^{\circ} = 20.29 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad ; \quad S_{MRS}^{\circ} = 2.70 \text{ Julios/mol } ^{\circ}\text{K}$$

Teniendo en cuenta los resultados anteriores y por sustitución en la ecuación /19/ la diferencia entre las energías libres de uno y otro isómero es:

$$G_{RR}^{\circ} - G_{RS}^{\circ} = 4.67 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

3.4. Conclusiones.

El isómero RR se presenta, prácticamente, en una conformación única (confórmero I) por lo que sus parámetros magnéticos protónicos, principalmente las constantes de acoplamiento vecinal, se pueden utilizar como valores modelo para el análisis conformacional de tres series de compuestos, conocidos los parámetros magnéticos protónicos experimentales de los mismos, de los siguientes tipos:

a) Carbinoles de la serie $R^1\text{CHOH-CHR}^2\text{R}^3$

Siendo R^1 = alquilo; R^2 = alquilo, hidrógeno, R^3 = alquilo, arilo.

A partir de los datos de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional C_3-C_4 de nuestro isómero RR.

Si se consideran los valores de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional C_1-C_2 del isómero RR del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol, considerado como referencia en este estudio (13), se puede ampliar a compuestos similares en los que R^1 =arilo.

b) Hidrocarburos de la serie $R^1R^2CH-CHR^3R^4$

Siendo R^1, R^2, R^4 = alquilo, hidrógeno; R^3 = alquilo, arilo, en función de las constantes de acoplamiento vecinal del sistema rotacional C_4-C_5 del isómero RR y del sistema análogo del isómero RR de referencia.

c) Carbinoles de la serie $R^1CHOH-CHR^2-CHR^3R^4$

Siendo: R^1 = alquilo ; R^2, R^3 = alquilo, hidrógeno;
 R^4 = alquilo, arilo.

En función de las constantes de acoplamiento vecinal de los sistemas rotacionales C_3-C_4 y C_4-C_5 del isómero RR.

Para la misma serie en la que R^1 = arilo, se consideran como referencia las constantes de acoplamiento vecinal del isómero RR del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol.

4. ESPECTROS DE MASAS DE LOS ISOMEROS RR Y RS DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL.

Para completar el estudio estructura de ambos diastereómeros se han registrado sus espectros de masas por impacto electrónico y estudiado las diferencias que presentan ambos isómeros en la ruptura por deshidratación a partir del ión molecular, debido a que es la ruptura estereoespecífica que puede diferenciar entre sí ambos carbinoles y proporcionar información sobre sus configuraciones relativas (30).

4.1. Análisis de los espectros.

4.1.4. Condiciones de registro.

Los espectros de masas de ambos isómeros se registraron en un espectrómetro Varian MAT-711, por cortesía del Dr. García Martínez. (*)

4.1.2. Análisis general de los espectros.

En Tablas 16 y 17 se recogen los picos más característicos, y sus intensidades relativas, de los espectros de masas de los isómeros α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, respectivamente. Han sido tabulados todos los fragmentos que han aparecido con intensidades relativas superiores al 3%.

(*) Mediante inyección directa, EMI, a régimen molecular. La emisión empleada fué de de 0.8 mA. Temperatura de la fuente: 170°C. Temperatura de prueba: 155°C.

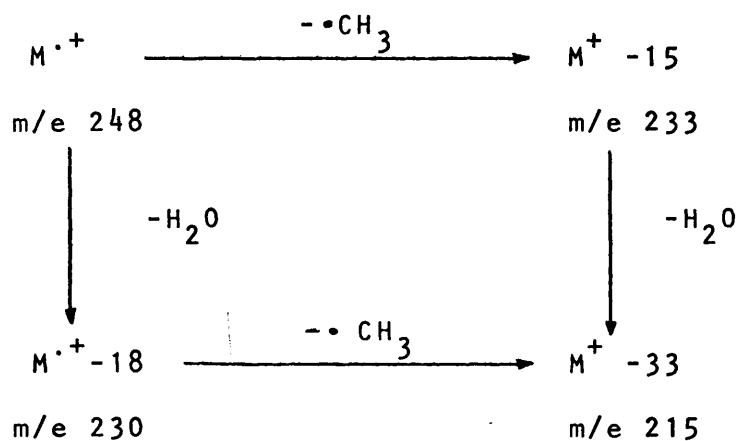
Tabla 16

m/e	Intensidad	m/e	Intensidad
248	1.1	103	5.7
192	13.1	92	10.9
175	4.7	91	39.3
174	32.1	87	44.0
173	3.9	79	5.4
148	3.2	78	6.1
147	25.0	77	7.7
145	5.0	70	9.6
135	4.6	69	25.0
134	5.4	65	3.2
133	8.1	57	53.6
131	6.5	55	3.5
118	23.2	51	6.5
117	14.3	45	8.9
115	4.7	43	5.2
107	4.2	41	23.8
106	13.1	39	5.8
105	100.0	29	9.4
104	69.0	28	19.0

Tabla 17

m/e	Intensidad	m/e	Intensidad
248	1.6	103	6.3
192	16.9	92	12.3
175	6.8	91	38.5
174	46.2	87	43.1
173	3.2	79	5.1
148	3.1	78	6.5
147	23.1	77	7.9
135	6.1	70	12.1
134	6.8	69	23.1
133	8.2	57	53.8
119	4.3	55	3.6
118	35.4	51	6.0
117	18.5	45	8.0
115	5.5	43	5.3
107	3.6	41	21.5
106	14.0	39	4.6
105	100.0	28	15.4
104	95.4		

En la figura 22 se recogen las posibles fragmentaciones que dan lugar a los picos principales de los espectros. La intensidad del pico correspondiente al ión molecular en ambos isómeros es pequeña, α : 1.1% y β : 1.6%, y los espectros finalizan en tres señales débiles (intensidades menores que las de los picos moleculares), que se originan por separación de un grupo metilo y eliminación de agua (31):



4.1.3. Estudio comparativo de la eliminación de agua en los isómeros RR, SS y RS, SR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

Los espectros de masas de una pareja de diastereómeros son muy similares, ya que ambos constan del mismo número de picos, correspondientes al mismo tipo de fragmentaciones, diferenciándose sólo en las intensidades relativas de las diferentes señales. Estas diferencias se han venido explicando (32) según el punto de vista "mecanístico", es decir, teniendo en cuenta únicamente la energía de activación que corresponde a un proceso de fragmentación. Se supone un comportamiento distinto de ambos diastereómeros en:

- a) Las fragmentaciones que transcurren a través de un estado de transición cíclico que englobe a ambos centros quirales (33) ya que cabría esperar una energía de activación distinta para cada diastereómero.
- b) Fragmentaciones sencillas (a través de un estado de transición líneal) acompañadas de una disminución de la energía de activación (30), pues es de esperar que requieran una menor energía de activación en el caso del diastereómero más inestable.

Sin embargo, la teoría mecanística no interpreta de un modo enteramente satisfactorio todas las diferencias observadas entre los espectros de una pareja de diastereómeros.

Con vistas a la asignación de configuraciones relativas a carbinoles acíclicos con dos centros quirales se han utilizado (30):

1) 1) La fragmentación $M \longrightarrow (M-H_2O)$. A veces, sin embargo, la diferencia entre ambos diastereómeros es del orden del límite de reproducibilidad (30).

2) Las fragmentaciones sencillas que dan lugar a una separación entre ambos centros quirales, aunque con menor seguridad que las anteriores, ya que se han observado algunas excepciones.

Este estudio por espectrometría de masas de ambos isómeros del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol se basa en el comportamiento diferente de los mismos respecto a la deshidratación del ión molecular de ambos isómeros.

Se sabe que la deshidratación de alcoholes alifáticos por impacto electrónico es, muy predominantemente, un proceso de eliminación 1,4 (34). Sólo cuando no hay átomos de hidrógeno disponibles en posición 4, se elimina el hidrógeno en 3 (34, 35). Una característica común a los mecanismos de estas fragmentaciones es un estado de seis miembros como paso determinante de la velocidad del proceso. Ahora bien, si se trata de una deshidratación 1,3, mucho menos probable, con picos de intensidad muy pequeña como es el presente caso*, el estado de transición será de cinco miembros. Si se supone que en el estado de transición la distancia entre el OH y el H que emigra es próxima a la de enlace, la conformación del estado de transición será similar a la del ciclopentano (30) (figura 23).

* No se ha considerado la influencia de la deshidratación 1,3 con un átomo de hidrógeno del grupo terciobutilo unido al carbono carbinólico ya que no sería diferencial y se produciría en la misma extensión en ambos isómeros.

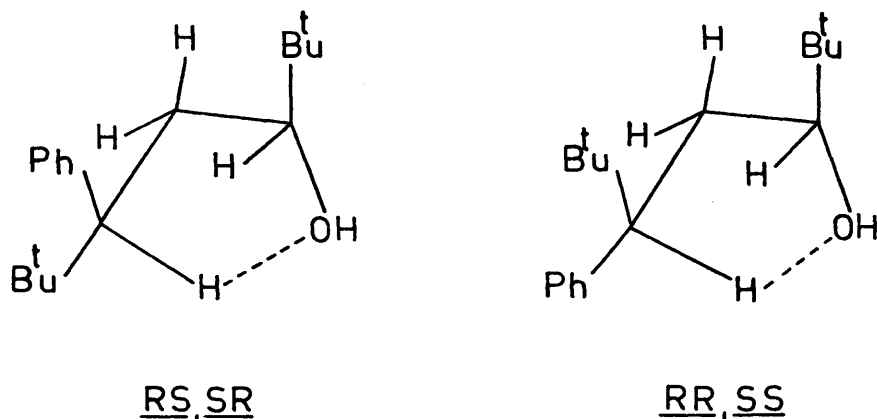


Figura 23

Si comparamos entre sí las conformaciones a adoptar por ambos isómeros en el estado de transición, se observa que el apiñamiento estérico es mayor para el isómero RR, SS que para el isómero RS, SR, ya que la interacción $Bu^t - Bu^t$ es mayor que la $Bu^t - Ph$, por lo que la energía libre del conformero reactivo será mayor para el isómero RR, RS que para el isómero RS, SR, y por tanto este último se deshidratará con mayor facilidad que el primero.

La deshidratación, además de producirse por impacto electrónico, puede tener, en principio, un origen térmico. La deshidratación térmica sería una eliminación sin-1,2, catalizada por las superficies metálicas en contacto con la muestra. Al transcurrir de un modo estereoselectivo puede falsear los datos de velocidades relativas de deshidratación por impacto electrónico. Ahora bien, la deshidratación térmica es despreciable a las temperaturas y tiempo que se emplearon para registrar los espectros, de acuerdo con trabajos anteriores (30), por lo que dicha fragmentación puede ser utilizada para la asignación de configuraciones relativas.

En la Tabla 18 se recogen las características de la fragmentación por pérdida de agua a partir del ión molecular de ambos isómeros, así como las condiciones experimentales.

Tabla 18

Condiciones experimentales			$(M-H_2O)^+ / M^+$		Velocidad relativa de deshidratación $\alpha-\beta$ ^(a)
Temperatura de la fuente (°C)	Temperatura de prueba (°C)	Energía de ionización (e.V.)	Isómero α	Isómero β	
170	155	70	0.38±0.05	0.29±0.02	1.31

(a) Dada por la razón $\left[\frac{(M-H_2O)^+}{M^+} \right]^\alpha / \left[\frac{(M-H_2O)^+}{M^+} \right]^\beta$

Si se tiene en cuenta el resultado experimental (Tabla 18), cabe concluir que el isómero α coincide con el diastereómero RS, SR y el isómero β con el RR, SS, de acuerdo con la asignación llevada a cabo por estudio de las constantes de acoplamiento vecinal (véase Sección 3.2.3).

5. BIBLIOGRAFIA. (PARTE II)

1. E. L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL and G.A. MORRISON, "Conformational Analysis". Interscience Publishers, New York, (1965)
2. M. HANACK, "Conformational Theory". Academic Press, New York (1965).
3. H. BOOTH, Tetrahedron, 20, 2211 (1964).
4. N.C. FRANKLIN and H. FELTKAMP, Angew Chem. (International Edition) 4, 774 (1965)
5. H.R. BUYS, C. ALTONA and HAVINGA, Rec. Trav. Chim., 86, 1007 (1967).
6. H.R. BUYS, Rec. Trav. Chim., 88, 1003 (1969).
7. C.A. KINGSBURY and W.B. THORNTON, J. Org. Chem., 31, 1000 (1966)
8. C.A. KINGSBURY and D.C. BEST, Ibid, 32, 6 (1967).
9. D.C. BEST and C.A. KINGSBURY, Ibid, 33, 3252 (1968).
10. R.A. AVERBACH and C.A. KINGSBURY, Tetrahedron, 27, 2069 (1971).
11. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 65, 791 (1969).
12. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO y M. RICO SAROMPAS, An. Quim., 70, 524 (1974).
13. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y M. RICO SAROMPAS, An. Quim., 71, 314 (1975).
14. A.B. DEMPSTER, K. Price and N. SHEPPARD, Chem. Commun, 457 (1968).

15. E.L. ELIEL, "Stereochemistry of Carbon Compounds", Mc. Graw-Hill Book Co. Inc. (1962), pag. 404.
16. N.L. ALLINGER, M.A. MILLER, F.A. van CATLEDGE and J. A. HIRSCH, J. Am. Chem. Soc., 89, 4345 (1967).
17. W.J. ORVILLE-THOMAS, "Internal rotation in molecules", Interscience Publication, New York (1974), pag. 385.
18. M.S. NEWMAND, "Steric Effects in Organic Chemistry", Wiley, New York, (1956) pag. 523.
19. K.B. WIBERG, J. Am. Chem. Soc., 87, 1070 (1965).
20. J.B. HENDRICKSON, J. Am. Chem. Soc., 89, 7036 (1967).
21. N.L. ALLINGER, J.A. HIRSCH, M.A. MILLER, I.J. TYMINSKI and F.A. van CATLEDGE, J. Am. Chem. Soc., 90, 1199 (1968).
22. S. WEINSTEIN and N.J. HOLNESS, J. Am. Chem. Soc., 77, 5562 (1955).
23. E.L. ELIEL and C.A. LUCKACH, J. Am. Chem. Soc., 79, 5986 (1957).
24. H.S. GUTOWSKY, G.G. BELFORD and P.E. McMAHON, J. Chem. Phys., 36, 3353 (1962).
25. F. HEATLEY and G. ALLEN, Mol. Physics, 16, 77 (1969).
26. a) M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).
b) M. KARPLUS, J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
27. H.B. KAGAN, "Determination of Configurations by Spectrometric Methods", Georg Thieme Publishers Stuttgart, (1977) Volumen 1, pag. 63-75.
28. M.L. JACKMAN and S. STERNHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2^a Ed., Pergamon Press, Oxford (1969), pag. 281-284.

29. N.S. BHACCA and D.H. WILLIAMS, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, San Francisco (1964), pag. 49-53.
30. C. ALVAREZ IBARRA, A. BLANCH, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ-OSSORIO, J. PLUMET y M.L. QUIROGA, An. Quim., 71, 723 (1975).
31. J. SEIBL, "Espectrometría de masas", Ed. Alhambra, Madrid 1973, pag. 125.
32. K. BIEMANN and J. SEIBL, J. Am. Chem. Soc., 81, 3149 (1959).
33. H.E. ANDIER, H. FELKIN, M. FETIZON and W. VETTER, Bull. Soc. Chim., 3236 (1965).
34. N.C. ROL, Rec. Trav. Chim., 84, 413 (1965).
35. M.M.M. NIBBERING and Th. J. de BOER, Tetrahedron, 24, 1415 (1968).

PARTE III

SINTESIS, SEPARACION Y VALORACION DE LOS
DIASSTEREOMEROS RR, SS Y RS, SR DEL 5-FE-
NIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL.

1. SINTESIS.

En el presente trabajo se ha estudiado la estereoquímica de las reacciones de síntesis del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (mezcla de diastereómeros) a partir de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona y 3-fenil-4,4-dimetilpentanal. (figura 1).

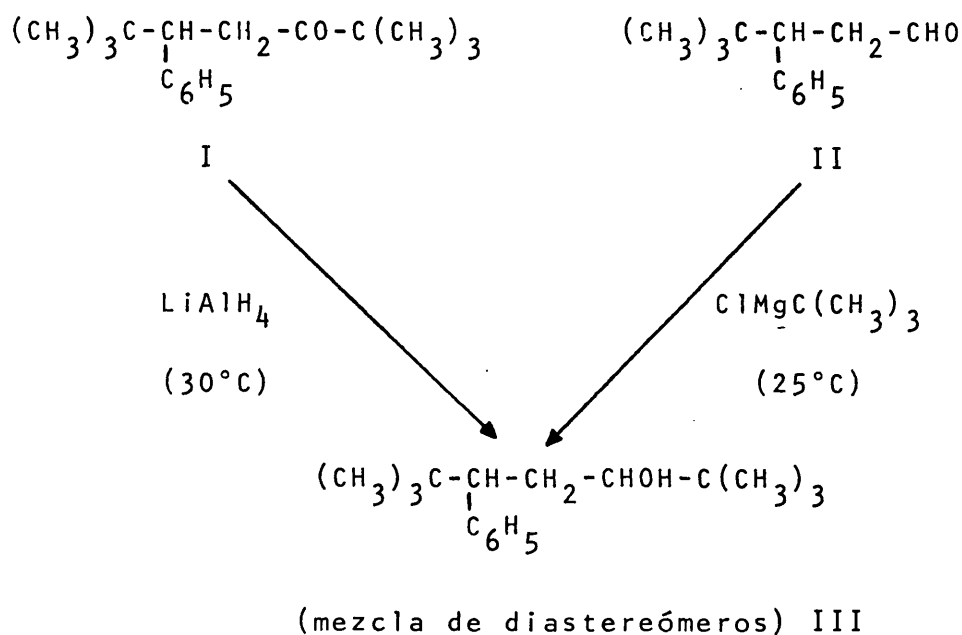
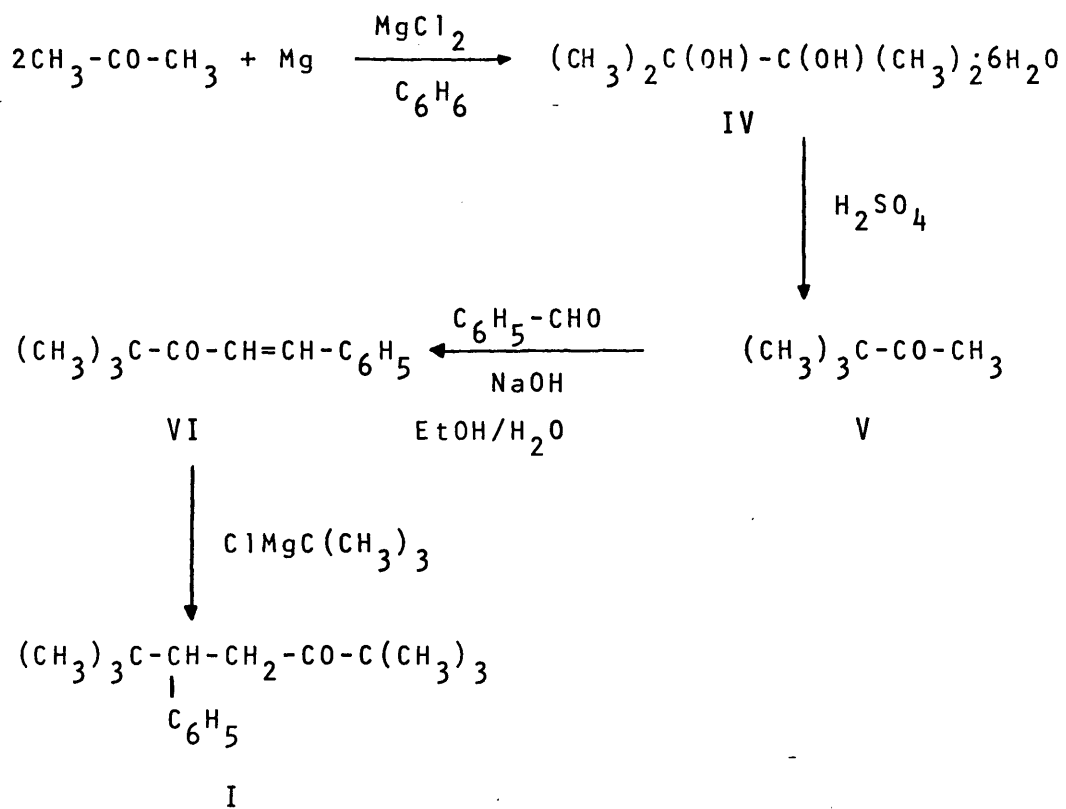


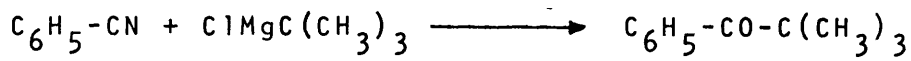
Figura I

Los dos compuestos de partida se obtuvieron según los esquemas de síntesis especificados en las figuras 2 y 3 respectivamente, al no ser asequibles comercialmente.

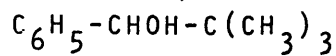


5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona

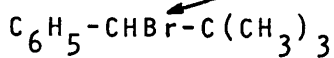
Figura 2



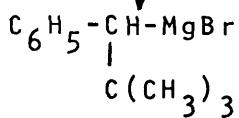
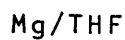
VII



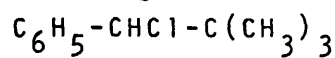
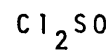
VIII



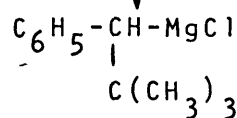
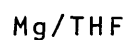
IX



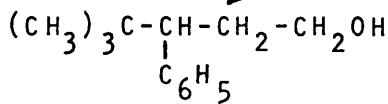
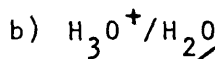
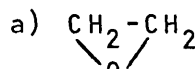
XI



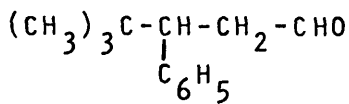
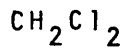
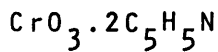
X



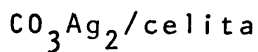
XII



XIII



II



3-fenil-4,4-dimetilpentanal

Figura 3

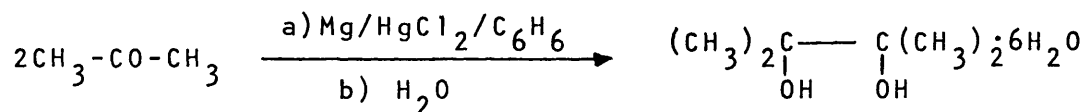
1.1. Preparación de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptano- na (I).

Se obtuvo mediante una síntesis por pasos, previamente seleccionada de entre las posibles vías de obtención debido a la asequibilidad de los productos necesarios y la experiencia directa que se poseía sobre las etapas más importantes de la síntesis.

1.1.1. Obtención del 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (IV) (1).

Se llevó a cabo por reducción duplicativa de acetona con amalgama de magnesio en benceno, de acuerdo con el método descrito por Roger Adams y E.W. Adams (1).

Experimental:



M 58

226

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 3 l. de capacidad, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se introdujeron 64,5 g. (2,65 at-g.) de torneaduras de magnesio* y 645 ml. de benceno seco**. Mediante el embudo de llave se adicionó gradualmente (durante 20 min.) una disolución de 72,7 g. (0,267 moles) de HgCl₂*** en 323 g. (5,57 moles) de acetona**. Una vez que ce-

* E. Merck- A.G. Darmstadt. Magnesio según Grignard, contenido mínimo 99,5%.

** Purificados y secados según A.I. Vogel (2)

*** PANREAC, productos puros.

só la vigorosa reacción inicial, se incorporó una mezcla de 126 g. (2,17 moles) de acetona y 162 ml. de benceno y se calentó en un baño de agua durante tres horas. Seguidamente, se agitó vigorosamente la masa de reacción y se continuó la calefacción durante una hora más. A continuación, se añadieron 162 ml. de agua y la mezcla reaccionante se calentó durante otra hora, agitando ocasionalmente la masa de reacción. Una vez que terminó esta operación, se enfrió la masa de reacción y se procedió a su filtración; el sólido se devolvió al matraz de reacción y se calentó durante 15 min. con una nueva porción de 400 ml. de benceno, con objeto de disolver por completo el hidrato de pinacol. Se mezclaron todos los extractos bencénicos y se procedió a su destilación hasta la mitad de su volumen original con objeto de separar la acetona que hubiese quedado sin reaccionar; el extracto bencénico restante se trató con 300 ml. de agua y se enfrió a 10-15°C, con lo que precipitó el hidrato de pinacol. Finalmente, se procedió a su filtración y lavado con dos porciones de benceno y se desecó al aire a temperatura ambiente. Rendimiento: 33%.

1.1.2. Preparación de 3,3-dimetil-2-butanona (V) (3)

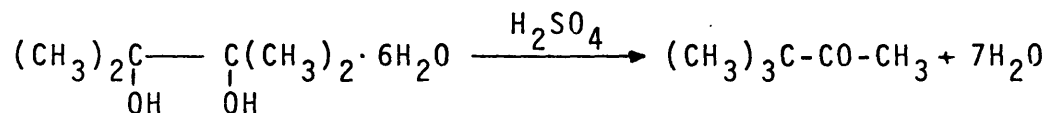
La formación de 3,3-dimetil-2-butanona (pinacolina) a partir de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol) se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por G.A. Hill y E. W. Flosdorf (3).

La mezcla de reacción se analizó por C.G.L.* , obser-

* Columna de BDS (polisuccinato de butanodiol) al 10% sobre Chromosorb W-AW. Longitud: 3 m. y 1/8" de diámetro externo. Temperatura de la columna: 100°C; temperatura de la cámara de inyección: 250°C; FID: 250°C. Flujo de gas portador (N₂): 40 ml./min. Aparato: Perkin-Elmer, modelo F-7.

vándose que estaba constituida por dos productos principales; el componente de menor tiempo de retención, 7,4 min., se identificó como 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (por comparación con una muestra auténtica) y el de mayor tiempo de retención, 11,4 min., como 3,3-dimetil-2-butanona. Se purificó por destilación fraccionada y se caracterizó por su espectro IR, comprobándose su pureza (100%) por C.G.L.

Experimental:



M

226

100

En un matraz de dos bocas, de 1 l. de capacidad, provisto de un embudo de adición y un sistema de destilación se introdujeron 295 ml. de H_2SO_4 6N y 95 g. (0,42 moles) de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol hexahidratado. La mezcla se calentó durante 10-15 min., hasta que no aumentó la capa inferior del destilado. Seguidamente, se procedió a la separación de las dos fases y se devolvió la fase acuosa al matraz de reacción, sobre la que se añadieron sucesivamente 23 ml. de ácido sulfúrico concentrado y una segunda porción de 95 g. de IV, repitiéndose de nuevo la destilación. Este proceso se repitió dos veces más, hasta haber consumido 380 g. de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol hexahidratado.

Las fracciones de pinacolona reunidas se secaron sobre cloruro cálcico anhidro y se procedió a su filtración y destilación fraccionada empleando una columna Vigreux de 15 cm. de longitud. Se recogió la fracción que destiló a $105^\circ\text{-}6^\circ\text{C}$ (temperatura del baño: 150°C), obteniéndose 80 g. de 3,3-dimetil-2-butanona. Rendimiento: 50%.

1.1.3. Síntesis de la 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona (VI) (4).

Se obtuvo por una condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y 3,3-dimetil-2-butanona en medio básico ($\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), de acuerdo con el procedimiento descrito por G.A. Hill y G.M. Bramman (4).

La C.G.L.* de la masa de reacción indicó la presencia de dos productos en proporciones del: 10% y 90% **, correspondiendo el primero a benzaldehído y el segundo a la cetona α,β -no saturada (VI) (se comprobó por comparación de los tiempos de retención de muestras auténticas). La destilación a vacío de la mezcla de reacción permite separar fácilmente ambos componentes, obteniéndose el compuesto deseado con una pureza cromatográfica del 100%, que se identificó por sus espectros IR y RMN - Tablas 1 y 2, respectivamente-.

* Columna de 2 m. de longitud y 1/4" de diámetro externo rellena de Goma de Silicona al 5% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 180°C; temperatura de la cámara de inyección: 250°C; FID : 250°C. Flujo de gas portador (N_2) : 43 ml./min. Aparato : Perkin-Elmer, modelo F-7.

** Calculados a partir de los cromatogramas correspondientes por triangulación de picos, suponiendo idéntico factor de respuesta para todos los productos.

Tabla 1. Máximos de absorción característicos del espectro IR de la 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona ^(a)

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3080, 3060 1580 1500 710	media media media fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) tensión C=C (Ar) flexión =C-H(Ar)	Sistema aromático monosustituído conjugado con un doble enlace
3020 1625	media fuerte	tensión C-H tensión C=C	Doble enlace
1685 1325	fuerte media	tensión C=O flexión C-O	Cetona α , β -no saturada
2960 2860 1395 ^b 1365 ^b	fuerte media media fuerte	tensión C-H asim tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo

a) Muestra disuelta en CCl₄ y entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

b) Doblete asimétrico característico de un grupo terciobutilo.

Tabla 2. Espectro de R.M.N. de protón de la 1-fenil-4, 4-dimetil-1-penten-3-ona^(a).

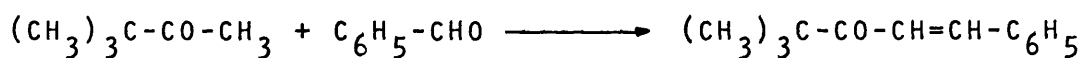
Desplazamiento	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
1,03	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
7,04(b)	doblete	1H	=CH-CO-
7,33(c)	multiplete	5H	-C ₆ H ₅
7,62(b)	doblete	1H	=CH-C ₆ H ₅

a) Muestra disuelta en CCl₄. Referencia interna TMS. Temperatura ambiente. Aparato: Perkin-Elmer, R-12 (60 MHz).

b) Constante de acoplamiento medida J=16 Hz, que indica una olefina E.

c) Medido en el centro de gravedad del multiplete.

Experimental:



M 100 106 188

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, de un litro de capacidad, provisto de un agitador mecánico se colocaron 60 g. (0,6 moles) de 3,3-dimetil-2-butanona, 71 g. (0,67 moles) de benzaldehido^{*}, 228 ml. de etanol

* Recientemente destilado a presión reducida en presencia de hidroquinona. P.E. = 103-4°C/68 mm.

del 95%, 78 ml. de agua y 60 ml. de NaOH al 10%. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 horas. A continuación se vertió en un embudo de separación, diluyéndose a un volumen doble añadiendo el agua necesaria y se efectuaron varias extracciones sucesivas con benceno. Los extractos bencénicos se lavaron primero con agua hasta eliminar por completo el álcali, y a continuación con disolución saturada de bisulfito sódico y agua; se procedió a su desecación con $MgSO_4$ anhidro y a la eliminación del disolvente. El residuo se destiló a presión reducida recogiendo la fracción de P.E. = $91-3^\circ C/0,1$ torr, de 80 g. de peso, formada exclusivamente por 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona (C.G.L., IR, RMN). Rendimiento: 71%.

1.1.4. Preparación de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (I) (5) (6).

Se obtuvo por reacción de la 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona con cloruro de terciobutilmagnesio en dietiléter anhidro, siguiendo el procedimiento usual en este tipo de reacciones (5) (6).

La mezcla bruta se analizó por C.G.L.* , observándose que estaba constituida principalmente por dos componentes en proporciones del 40% y 60%** y con unos tiempos de retención de 10,2 min. y 14,6 min., respectivamente. El compuesto de menor tiempo de retención se identificó como 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona y el segundo como 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (por comparación con muestras auténticas). Este último se purificó por cristalización en etanol como disolvente y se identificó por microanálisis, IR,

* Idénticas condiciones que las empleadas en el apartado 1.1.3.

** Calculados a partir del cromatograma correspondiente, suponiendo idéntico factor de respuesta para todos los compuestos.

RMN y espectrometría de masas (tablas 3,4,5 y diagrama de fragmentación en la colección de espectros).

Tabla 3. Microanálisis de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona.

	% C	% H
Calculado para $C_{17}H_{26}O$	82,94	10,56
Hallado	83,07	10,87

Tabla 4. Máximos de absorción característicos del espectro IR de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (a).

Máximo de absorción (cm^{-1})	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3080-3060 1600 710	media débil fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión =C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2960 2860 1390 1360	fuerte media media fuerte	tensión C-H asim tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo
1710	fuerte	tensión C=O	Cetona acíclica

a) Muestra disuelta en CCl_4 y entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

de éter absoluto ^{*}. A continuación se añadieron 1 ml. de cloruro de terciobutilo ^{**}, una gota de ICH_3 y una escama de I_2 , agitando y calentando ligeramente sobre un baño de agua, hasta que se inició la reacción. Seguidamente se efectuó lentamente la adición de cloruro de terciobutilo con una agitación constante, hasta añadir 65 g. (0,70 moles) disueltos en 250 ml. de éter absoluto ^{*}.

Una vez terminada la adición se agitó la masa de reacción durante una hora y, seguidamente, se añadieron lentamente 60 g. (0,32 moles) de 1-fenil-4,4-dimetil-1-penten-3-ona disueltos en 300 ml. de éter absoluto, enfriando con un baño de hielo la masa de reacción. Finalizada la adición se continuó la agitación durante 12 horas.

Por último, se hidrolizó la masa de reacción con agua y una disolución saturada de cloruro amónico; se separó la capa etérea y la acuosa se extrajo con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua hasta pH neutro y se dejaron secar sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo, sólido a temperatura ambiente, de 60 g.

Por cristalización fraccionada de etanol se obtuvieron 20 g. de cetona pura, de P.F. = $100-1^\circ\text{C}$.

* Purificado según A.I. Vogel (2), pág. 163 y recientemente destilado sobre LiAlH_4 .

** Preparado según J.F. Norris y A.W. Olmsted (7) y bidestilado sobre P_2O_5 , P.E. = 49°C .

1.2. Síntesis del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (II)

Según el esquema de la figura 3 (pag.) uno de los productos intermedios de la síntesis de II es el 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol (VIII). Aunque éste se puede obtener directamente por condensación entre el benzaldehído y el cloruro de terciobutilmagnesio, esta reacción no es un buen procedimiento de síntesis, ya que se forma alcohol bencílico en una proporción considerable, que nos es fácilmente separable de VIII; por esta razón se ha preferido obtenerlo a partir de la 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanona.

1.2.1. Preparación de la 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanona (VII) (8).

Se siguió el procedimiento descrito por G. Tsatsas (8) empleando como productos de partida benzonitrilo y cloruro de terciobutilmagnesio. La formación del magnesiano se llevó a cabo en dietiléter y la condensación del nitrilo se verificó en tolueno (el procedimiento operatorio supone la eliminación del dietiléter a medida que se va adicionando tolueno a la masa de reacción).

El análisis (C.G.L.*) de la mezcla de reacción puso de manifiesto la existencia de dos componentes en proporciones del 15% y 85%** y con unos tiempos de retención de 2,2 y 8 minutos, respectivamente. El componente de menor tiempo de retención se identificó como benzonitrilo sin reaccionar (Por comparación con una muestra auténtica), y el segundo componente resultó ser el compuesto deseado.

* Idénticas condiciones que las anteriormente citadas, con excepción de la temperatura de la columna, ahora 140°C.

** Calculados a partir del cromatograma correspondiente, suponiendo idéntico factor de respuesta para todos los compuestos.

La cetona VII se purificó por sucesivas destilaciones fraccionadas a presión reducida, consiguiéndose finalmente una fracción de pureza cromatográfica. El producto se caracterizó por sus espectros de IR y RMN (Tablas 6 y 7 respectivamente).

Tabla 6. Máximos de absorción característicos del espectro IR de la 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanona ^(a).

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipos de vibración	Grupo funcional
3040 3020 1600 730,710	débil media media fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión =C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2950 1400 1370	media media fuerte	tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo
1690	fuerte	tensión C=O	Grupo carbonilo

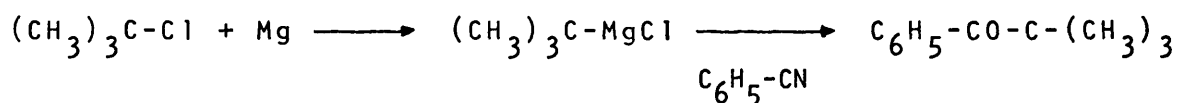
a) Película entre ventanas de cloruro sódico.
Aparato: UNICAN S.P. 1000.

Tabla 7. Espectro de RMN de protón de la 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanona (a).

Desplazamiento	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
1,33	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
7,3-7,5	multiplete complejo	3H	H m-y p- del -C ₆ H ₅
7,6-7,8	multiplete complejo	2H	H o- del C ₆ H ₅

a) Muestra disuelta en CCl₄. Referencia interna TMS.
Aparato: Perkin-Elmer, modelo R-12 (60 MHz).

Experimental:



M 92,5 24,3 116,8 103 162

Para la formación del cloruro de terciobutilmagnesio, primera etapa de la síntesis, se sigue el procedimiento habitual, descrito en el apartado 1.1.4, empleando la siguiente relación de reactivos: 41 g. (1,6 at-g.) de torneaduras de magnesio en 91 ml. de éter anhidro, y 160 g. (1,73 moles) de cloruro de terciobutilo disueltos en 560 ml. de éter anhidro.

Una vez formado el magnesiano se sustituyó el refrigerante de reflujo por un sistema de destilación y se añadieron 73 g. (0,7 moles) de benzonitrilo* disueltos en 524 ml. de tolueno anhidro** ; se calentó la masa de reacción para destilar el éter, a la vez que se adicionaba

* E. Merck, A.G. Darmstadt, pureza mayor del 99%. Destilado recientemente sobre pentóxido de fósforo.

** Purificado y secado según A.I. Vogel (2), pag. 173.

la solución de benzonitrilo en tolueno; una vez que finalizó la destilación del éter, se dejó enfriar la masa de reacción y se sustituyó el sistema de destilación por un refrigerante de reflujo, con objeto de calentar la masa de reacción durante 12 horas. Seguidamente, se hidrolizó la masa de reacción adicionando sucesivamente, un exceso de una disolución saturada y fría de cloruro amónico y de ácido sulfúrico al 50%, manteniéndose refrigerado el matraz de reacción con una baño de hielo y sal. Finalmente, se añadieron 200 ml. de éter y se decantó la capa orgánica; la fase acuosa se extrajo sucesivamente con varias porciones de éter; la fase etérea se lavó sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro; se dejó secar durante 12 horas sobre $MgSO_4$ anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose un residuo de 77,4 g. (Rendimiento: 67%).

El producto bruto de reacción se sometió a sucesivas destilaciones fraccionadas a presión reducida con una columna Vigreux de 15 cm. de longitud, obteniéndose una fracción (128-130°C/36 torr.) de 35 g. de producto puro.

1.2.2. Obtención del 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol (VIII)
(9).

Se preparó por reducción de la 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanona con tetrahidruroaluminato de litio, de acuerdo con el procedimiento habitual en este tipo de reacciones (9). La reacción es prácticamente cuantitativa y el producto obtenido presenta una pureza cromatográfica* del 98%. Su estructura se comprobó mediante sus espectros de IR de RMN (Tablas 8 y 11 respectivamente).

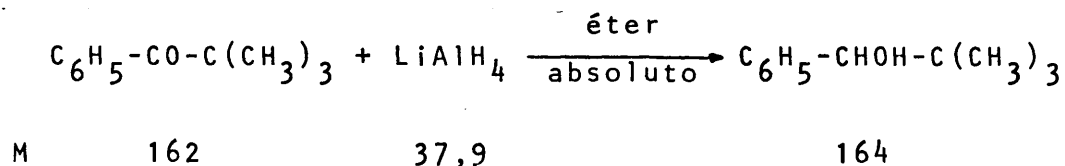
Tabla 8. Absorciones características del espectro IR del 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol (a).

Máximo de absorción (cm^{-1})	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3600-3300 1250	fuerte media	tensión O-H asoc. flexión O-H	Grupo hidroxílo
3060 3040 1600 730-705	débil media débil fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2990 2860 1390 1365	m. fuerte fuerte media fuerte	tensión C-H asim tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo

a) Muestra disuelta en CCl_4 entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

* Columna de 2 m. de longitud y $1/4''$ de diámetro externo, rellena de goma de silicona al 5% sobre Chromosorb W. Temperatura de la columna: 150°C ; temperatura de la cámara de inyección: 250°C . Flujo de gas portador (N_2): 45 ml./min. Aparato: PerkinElmer, modelo F-7.

Experimental:



Sobre un matraz de tres bocas de un litro de capacidad provisto de un sistema de agitación mecánica de cierre hermético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas sus salidas al exterior protegidas por tubos de cloruro cálcico se destilaron 280 ml. de éter absoluto, y se dispersaron 11,75 g. (0,31 moles) de tetrahidruroaluminato de litio*. A continuación se añadieron 34 g. (0,22 moles) de VII disueltos en 150 ml. de éter absoluto a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Finalizada la adición se mantuvo la masa de reacción a reflujo durante 12 horas.

Se destruyó el exceso de tetrahidruroaluminato de litio con acetona y se hidrolizó la masa de reacción añadiendo, sucesivamente, una disolución saturada y fría de cloruro amónico y una disolución de ácido clorhídrico al 50%, dejándola en reposo durante 24 horas. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo con éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron con una disolución de HCl al 10% y posteriormente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro. Se dejaron secar sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío quedando un residuo bruto de 30,9 g. que cristalizó espontáneamente.

El producto bruto de reacción se purificó destilándolo a vacío y recogiénose la fracción de P.E. = 70 - 2°C a una presión de 0,6 torr. y de peso 26,2 g., que solidificó espontáneamente. Rendimiento: 80%.

* Carlo-Erba (contenido de un 95%).

1.2.3. Síntesis del 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano
(IX) (10).

Se obtuvo por reacción del 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol con tribromuro de fósforo, siguiendo el procedimiento descrito por Cohen, Marshall y Woodmann (10).

La C.G.L.* del producto de reacción puso de manifiesto la existencia de un producto mayoritario con un tiempo de retención de 11,6 minutos, identificado como IX mediante sus espectros de IR y de RMN (Tablas 9 y 11 respectivamente).

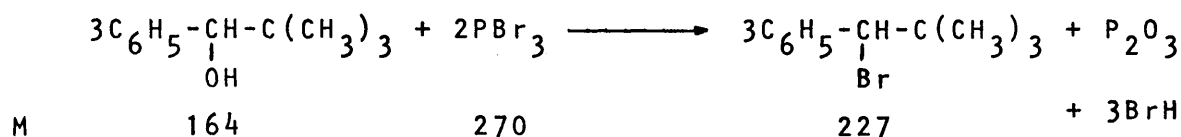
Tabla 9. Absorciones características del espectro IR del 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano (a).

Máximo de absorción (cm^{-1})	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3060,3020 1600 735,705	débil débil fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2990 2900 1390 1365	fuerte media media fuerte	tensión C-H asim Tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo

a) Película entre ventanas de cloruro sódico.
Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

* Condiciones de cromatografía análogas a las empleadas para el 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol (VIII) véase pag.216).

Experimental:



En un matraz de dos bocas de 250 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y embudo de adición, con todas sus salidas al exterior protegidas por tubos de cloruro cálcico, se colocaron 15 g. (0,084 moles) del carbinol VIII y se añadieron lentamente, con agitación magnética y refrigeración exterior con un baño de hielo y sal, 18 g. (0,066 moles) de tribromuro de fósforo*. Terminada la adición se dejó alcanzar a la masa de reacción la temperatura ambiente y se mantuvo con agitación magnética durante 16 horas. A continuación, se vertió sobre 100 g. de hielo, se decantó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro. La fase etérea se secó sobre carbonato potásico anhidro y, por posterior eliminación a vacío del disolvente, se obtuvieron 19,1 g. de residuo bruto, que se sometió a una destilación a presión reducida, recogién dose la fracción de P.E. = 105-7°C/21 torr. Se obtuvieron 18,2 g. del derivado bromado IX. Rendimiento: 92%.

*Fluka. A.G. Buchs, S.G. Suiza.

1.2.4. Preparación del 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano
(X) (11).

Se sintetizó por reacción del 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol con cloruro de tionilo, de acuerdo con el procedimiento descrito por Winstein y Morse (11).

La C.G.L.* del producto bruto de reacción indicó la presencia de un producto mayoritario con un tiempo de retención de 8 minutos, en la proporción de un 96%, que una vez purificado se identificó como 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano, mediante sus espectros de IR y de RMN (Tablas 10 y 11 respectivamente).

Tabla 10. Máximos de absorción característicos del espectro IR del 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano (a).

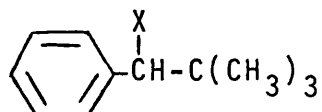
Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3060,3020 1600 735,705	débil débil fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2990 2900,2860 1390 1365	fuerte media media fuerte	tensión C-H asim tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo
760	fuerte	tensión C-Cl	Derivado clorado

a) Película entre ventanas de cloruro sódico.

Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

* Condiciones de cromatografía análogas a las empleadas para el 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano (IX) (véase pag. 218)

Tabla 11. Espectros de RMN de protón ^(a) de los siguientes compuestos:



X = OH, 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol.(VIII)

X = Cl, 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano.(IX)

X = Br, 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano.(X)

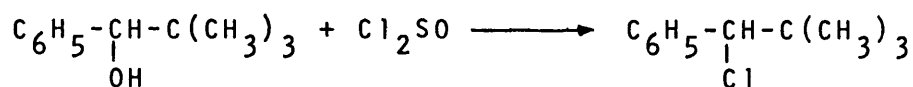
Compuesto	Desplazamiento.	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
X = OH	0,90	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	4,3	singlete	1H	-CH-
	1,9	singlete	1H	-OH
	7,29 ^(b)	singlete aparente	5H	-C ₆ H ₅
X = Cl	1,00	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	4,64	singlete	1H	-CH-
	7,30 ^(b)	singlete aparente	5H	-C ₆ H ₅
X = Br	1,05	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	4,85	singlete	1H	-CH-
	7,35 ^(b)	singlete aparente	5H	-C ₆ H ₅

a) Muestras disueltas en CCl₄. Referencia interna TMS.

Temperatura ambiente. Aparato: Hitachi Perkin-Elmer, modelo: R-24-A (60 MHz).

b) Medido en el centro de gravedad del singlete aparente.

Experimental:



M 164 119 182,5

En un matraz similar al utilizado en el apartado anterior, se colocaron 9,9 g. (0,06 moles) de 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol y se añadieron lentamente 12,5 g. (0,1 moles) de cloruro de tionilo*, refrigerando exteriormente el matraz con un baño de hielo y sal. Finalizada la adición se abandonó la masa de reacción durante 15 horas.

El exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación (P.E. = 71°C), y el bruto resultante se diluyó con 100 ml. de éter y se lavó, sucesivamente, con agua helada, disolución fría de bicarbonato sódico al 5% y agua fría hasta pH neutro. Decantada la fase etérea se secó sobre carbonato potásico anhidro durante 12 horas y se eliminó el éter a vacío, recogién dose 12,2 g.

El producto bruto de reacción se sometió a una destilación a presión reducida con una columna de fraccionamiento (de 15 cm. de longitud), aislándose una fracción de P.E. = 124-126°C/21 torr. identificada como 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano (X). Rendimiento: 75%.

* Purificado según A. I. Vogel (2), pag. 189.

1.2.5. Obtención del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol
(XIII) (12) (13).

La reacción se llevó a cabo en dos etapas:

- a) Formación del halogenuro de 1-fenil-2,2-dimetilpropil-magnesio.
- b) Condensación del reactivo de Grignard con óxido de etileno.

La formación del magnesiano se realizó según el procedimiento descrito por Aaron, Dull, Schmiegel, Jaeger, Chaschi y Mosher (12). Para ello es imprescindible la utilización de tetrahidrofurano absolutamente seco.

El 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol se preparó por reacción del magnesiano con óxido de etileno a presión, siguiendo el procedimiento descrito por Alvarez Ibarra (13).

Cuando se utiliza el bromuro de 1-fenil-2,2-dimetilpropilmagnesio, la formación del magnesiano es más rápida, pero al ser más reactivo que el cloruro de 1-fenil-2,2-dimetilpropilmagnesio, la condensación con óxido de etileno transcurre con formación de más productos secundarios. Entre ellos se ha identificado el 1-fenil-2,2-dimetil-1-propanol. El rendimiento cromatográfico* cuando se parte de 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano es del 67% y cuando se emplea 1-cloro-1-fenil-2,2-dimetilpropano del 81%.

El producto de reacción se purificó por destilación fraccionada y se identificó como 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol por sus espectros de IR y de RMN (tablas 12 y 13 respectivamente) y por espectrometría de masas (véase diagrama de fragmentación en la colección de espectros).

* Columna de 2 m. de longitud y 1/8" de diámetro externo, rellena de UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW-DMCS (80-100). Temperatura programada: 110°C (8 minutos) → 190°C, velocidad de calentamiento: 10°C/min. Temperatura de la cámara de inyección: 230°C. Flujo de gas portador (N₂): 45 ml./min. Aparato: Hewlett-Packard, modelo 5750.

Tabla 12. Absorciones características del espectro IR del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol ^(a).

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3500-3200 1220	fuerte media	tensión O-H asoc. flexión O-H	Grupo hidróxilo
3080 3060 1600 725-700	débil media media fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituído
2960 2860 1390 1360	fuerte media media fuerte	tensión C-H asim tensión C-H sim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo

a) Muestra disuelta en CCl₄ y entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

Tabla 13. Espectro de RMN de protón del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol^(a).

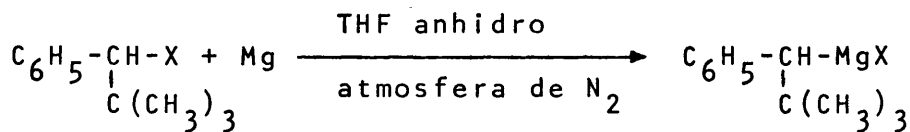
Desplazamiento	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
0,89	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
2,10-1,67	multiplete complejo	2H	-CH ₂ -
2,27-2,55	multiplete complejo	1H	-CH-
2,49	singlete	1H	-OH
3,20-3,40	multiplete complejo	2H	-CH ₂ -(OH)
7,15	singlete	5H	-C ₆ H ₅

a) Muestra disuelta en DCCl₃. Referencia interna TMS.
Aparato: Hitachi Perkin-Elmer, modelo R-24-A (60 MHz).

Experimental:

Como los dos procesos realizados se llevaron a cabo en condiciones similares, se discuten simultáneamente las diferentes etapas de las dos vías de síntesis.

a) Preparación del magnesiano.

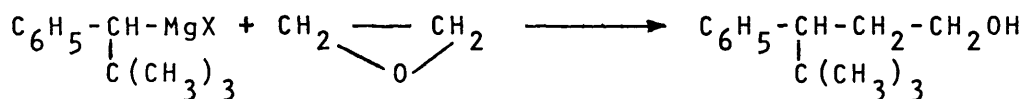


X=Br	227	251,3
M	24,3	
X=Cl	182,5	206,8

En un matraz de tres bocas, de 500 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, embudo de adición y un sistema de entrada y salida de N₂, se colocaron 2,2 g. (0,09 at-g.) de torneaduras de magnesio, 0,1 ml. de dicloroetano, como iniciador de la reacción, y 70 ml. de tetrahidrofurano* absolutamente seco. A continuación, se adicionaron lentamente 17,2 g. (0,075 moles) de 1-bromo-1-fenil-2,2-dimetilpropano, disueltos en 30 ml. de THF; finalizada la adición se mantuvo la agitación durante 12 horas y, seguidamente, se utilizó en la siguiente etapa de síntesis, b).

Cuando X = Cl, las proporciones de productos son: 1,95 g. (0,08 at-g.) de magnesio y 12 g. (0,066 moles) de derivado halogenado.

b) Condensación del magnesiano con óxido de etileno.



X=Br 251,3

M

44

192

X=Cl 206,8

La disolución del magnesiano se introdujo en una botella de 500 ml. de un aparato Parr de hidrogenación y se añadió óxido de etileno (se condensó introduciendo el recipiente en un baño de acetona/nieve carbónica) en exceso (25 ml. cuando X = Br y 20 ml. cuando X = Cl). Se cerró el reactor y se mantuvo la vasija de reacción a una presión de 4 atmósferas de N₂, mientras se sometía a una fuerte agitación du-

* Purificado según "Purification of Laboratory Chemicals" Perrin, Armarego and Perrin, pag. 262 (1966). En el momento de su utilización se destila sobre LiAlH₄ y se utiliza la fracción recogida a 64-65°C.

rante 4 horas. Seguidamente, se añadieron 80 ml. de éter y se dejó en reposo la disolución etérea durante 12 horas, con objeto de eliminar el exceso de óxido de etileno. Finalmente, se hidrolizó la masa de reacción mediante una disolución saturada y fría de cloruro amónico; se decantó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con éter; los extractos etéreos reunidos se lavaron sucesivamente con agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro y se dejaron secar sobre $MgSO_4$ anhidro; se eliminó el disolvente a vacío y producto bruto de reacción se sometió a una purificación por destilación fraccionada (columna Vigreux de 15 cm. de longitud) a presión reducida, recogiendo la fracción de P.E. = 102-104°C/0,5 torr. de 7 g. (X=Br) y 8 g. (X=Cl), con una pureza cromatográfica del 99%.

1.2.6. Preparación del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (II)

1.2.6.1. Por oxidación del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol con carbonato de plata sobre celita. (14).

Se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Fetizon y col. (14). El espectro IR del producto bruto obtenido mostró una banda ancha centrada a 3425 cm^{-1} , asignada a la vibración de tensión O-H asociado intermolecularmente, lo que indicaba la existencia de alcohol sin reaccionar, y otra más nítida centrada alrededor de 1725 cm^{-1} , asignada a la vibración de tensión C=O en el aldehído alifático esperado. La C.G.L.* confirmó estas suposiciones: se observaron dos produc-

* Condiciones de cromatografía análogas a las utilizadas en el caso del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol. (véase apartado 1.2.5., (pag.223).

tos que se indicaron como carbinol de partida y como aldehido, en las proporciones de 65% y 35%*, respectivamente.

Se eligió este método, ya que permite la obtención del aldehido sin productos secundarios y su separación del alcohol de partida se realiza fácilmente con el reactivo Girard-T-, que además permite recuperar inalterado el alcohol que no ha reaccionado.

El producto purificado se identificó como 3-fenil-4,4-dimetilpentanal mediante su espectro IR (tabla 14) y su pureza del 98% se comprobó por C.G.L. (en las condiciones ya indicadas).

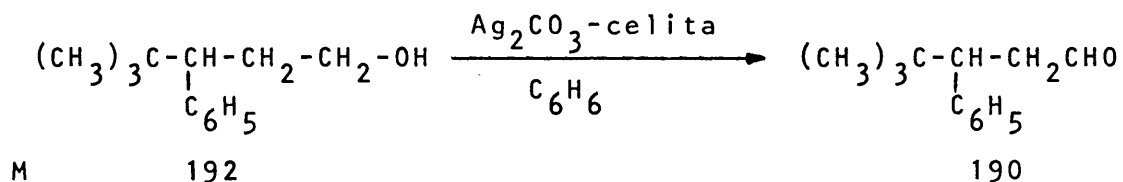
Tabla 14. Máximos de absorción característicos del espectro IR del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (a).

Máximos de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
2810, 2710 1725	débil m. fuerte	tensión (O=)C-H tensión C=O	Grupo aldehido
3095, 3075 3025 1600 710	débil débil débil fuerte	tensión C-H (Ar) tensión C-H (Ar) tensión C=C (Ar) flexión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
2960 1390 1360	fuerte media fuerte	tensión C-H asim flexión C-H sim flexión C-H sim	Grupo terciobutilo

a) Muestra disuelta en CCl₄, entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

* Calculados a partir del cromatograma correspondiente, suponiendo idéntico factor de respuesta para todos los compuestos.

Experimental:



a) Preparación del catalizador: Ag_2CO_3 sobre celita.

En un erlenmeyer de 500 ml. de capacidad se suspendieron 12 g. de celita* en 134 ml. de agua destilada y se añadieron 6,2 g. (21,7mmoles) de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ disueltos en la mínima cantidad de agua destilada y luego, lentamente, con fuerte agitación 7,4 g. (4,4 mmoles) de AgNO_3 ** disueltos en la mínima cantidad de agua destilada, el carbonato de plata precipitado, inicialmente de color blanco, evolucionó posteriormente hasta un color amarillo canario, que comunicó a toda la masa de reacción; ésta se filtró en un Buchner, y se lavó abundantemente con agua destilada hasta que las aguas de lavado no dieron reacción alcalina. La torta se escurrió a vacío y, todavía húmeda, se introdujo en un matraz de fondo redondo de 500 ml., provisto de un sistema purgador de agua, sobre el que iba acoplado un refrigerante de reflujo. Se añadieron al matraz 100 ml. de benceno purificado y se calentó a reflujo hasta que cesó el desprendimiento de agua (condensado monofásico). Se recogieron 20 ml. de agua.

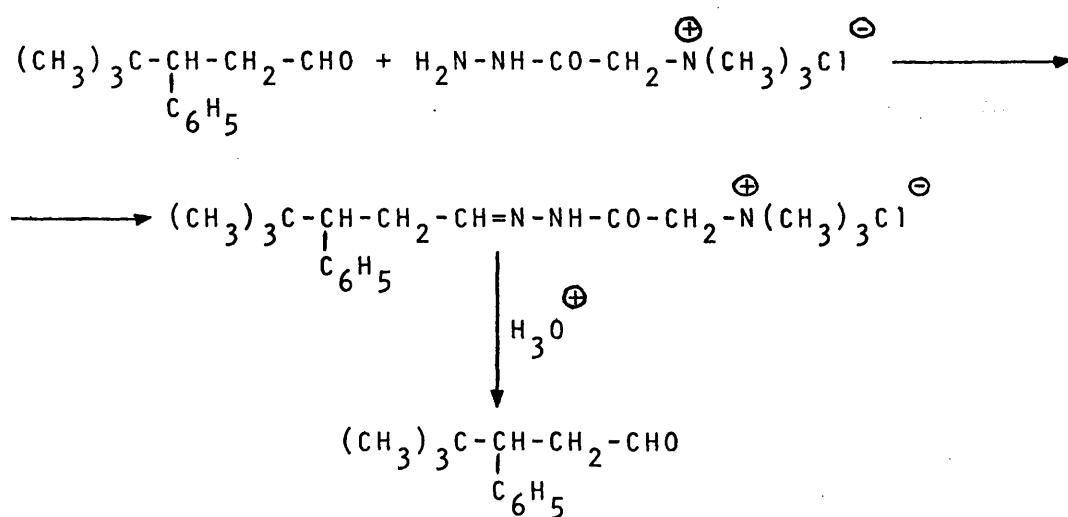
* Perkin-Elmer : celita 545 (Kieselgur 60/80 mallas).

** B.D.H., Poole (England) Purum.

b) Oxidación propiamente dicha.

A continuación, se añadieron 1,0 g. (5,2 mmoles) de 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol, manteniéndose la mezcla de reacción a reflujo durante 125 horas, con agitación magnética. Finalizada la calefacción se filtró la masa de reacción en un embudo de placa filtrante, se escurrió a vacío y se lavó repetidas veces con benceno. Por último, se reunieron todos los extractos orgánicos y se eliminó el disolvente a vacío.

c) Aislamiento del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal, mediante el reactivo Girard-T-.



En un matraz de fondo redondo de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, con su salida al exterior protegida con un tubo de cloruro cálcico, se introdujo la mezcla carbinol/aldehído (la cantidad de aldehído estimada por C.G.L. es de 1,8 mmoles) disueltos en 6 ml. de etanol superseco^{*}; a continuación se añadieron 0,6 g. de ácido acético glacial y 3,6 mmoles de

^{*} Preparado según A.I. Vogel (2), pag. 168 (~~método 3~~).

cloruro de hidrazinocarbonilmetiltrimetilamonio (reactivo de Girard-T-)*. La mezcla se hirvió a reflujo durante 90 minutos.

Mientras tanto se introdujeron en un erlenmeyer 24 ml. de agua destilada, 10 g. de hielo, 0,62 ml. de una disolución de NaOH al 50% y 6,0 ml. de benceno y se agitó vigorosamente hasta que desapareció el hielo.

Sobre esta mezcla se vertió la masa de reacción anterior y se agitó mecánicamente; se separó la fase acuosa y se extrajo nuevamente con benceno. Los extractos bencénicos se lavaron con agua hasta pH neutro y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro**. A la capa acuosa se agregaron 3,1 ml. de HCl concentrado y 15 ml. de benceno y se dejó estar, agitándose frecuentemente durante una hora. Se separó la nueva capa bencénica, se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío, quedando un residuo de 0,28 g. que se identificó como 3-fenil-4,4-dimetilpentanal con un 98% de pureza (C.G.L.).

1.2.6.2. Por oxidación del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol con trióxido de cromo-piridina. (15,16,17).

La oxidación del 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol con carbonato de plata sobre celita transcurre con bajo rendimiento y es necesario un tiempo de reacción excesivamente dilatado (125 horas), por lo que se intentó llevar a cabo la oxidación por otro procedimiento.

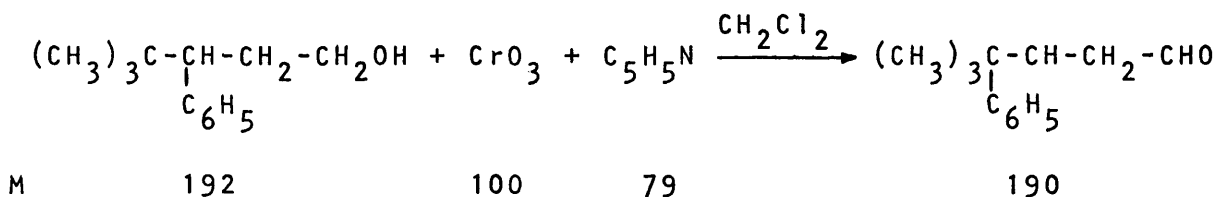
Entre los diversos procedimientos descritos en la bibliografía (15,16,17) se eligió el descrito por R. Ratcliffe y R. Rodehorst (17) debido a que no es necesario el aislamiento previo del complejo CrO_3 -piridina. La oxidación resultó

* Fluka A.G., Buchs S.G. Purum.

** La eliminación del benceno permitió recuperar 0,50 g. del carbinol de partida.

prácticamente cuantitativa, ya que el análisis mediante la C.G.L.* reveló la presencia de un único producto, identificado como 3-fenil-4,4-dimetilpentanal mediante el registro de su espectro IR. La oxidación del alcohol es total y el único producto secundario de reacción, ácido 3-fenil-4,4-dimetilpentanoico, se forma en pequeña proporción y se separa con facilidad dentro del proceso de aislamiento del aldehído.

Experimental:



En un matraz de 500 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética y enfriado exteriormente con un baño de hielo y sal, se colocaron 9,86 g. (124,8 mmoles) de piridina** en 160 ml. de diclorometano⁺ y se añadieron cuidadosamente 6,24 g. (62,4 mmoles) de trióxido de cromo⁺⁺. El matraz se tapó con un tubo de cloruro cálcico y se agitó la masa de reacción durante 30 minutos a la temperatura ambiente, adquiriendo un color rojizo oscuroⁱ. A continuación se añadieron 2,0 g (10,4

* Condiciones de cromatografía análogas a las utilizadas en el apartado 1.2.5. (véase pag.223).

** Purificada y secada según A.I. Vogel (2), pag. 175.

⁺ Purificado según "Purification of Laboratory Chemicals" Perrin, Armarego and Perrin, pag. 132 (1966).

⁺⁺ CrO₃ E. Merck, A.G. Darmstadt, secado a vacío sobre pentóxido de fósforo.

ⁱ La disolución del complejo en CH₂Cl₂ es de un intenso color rojo. Un color amarillo indica que el complejo está hidratado y un color pardo negruzco o negro indica que el CH₂Cl₂ contiene impurezas oxidables. En ambos casos resulta afectada negativamente la conversión.

mmoles) de 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol disueltos en una pequeña cantidad de diclorometano; inmediatamente se separó una resina de color negro, y se mantuvo la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se filtró la masa de reacción con en un embudo de placa filtrante y el residuo sólido se lavó varias veces con éter. La disolución orgánica se lavó sucesivamente con NaOH al 5%*, HCl al 5%, disolución de bicarbonato sódico al 5%, agua y disolución saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO₄ anhidro y la eliminación del disolvente a vacío condujo a 1,7 g. (86% de rendimiento) de 3-fenil-4,4-dimetilpentanal.

1.3. Síntesis del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (III) (mezcla de diastereómeros).

1.3.1. A partir de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (I),

La reducción de la cetona (I) se llevó a cabo con tetrahidruroaluminato de litio en dietiléter anhidro a 30°C, siguiendo el procedimiento habitual en este tipo de reacciones, transcurriendo con un rendimiento prácticamente cuantitativo. El análisis del producto bruto de reacción por C.G.L.** indicó que estaba constituido únicamente por los dos diastereómeros del carbinol (III). En la tabla 15 se especifican los máximos de absorción más característicos de la mezcla de diastereómeros del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

* Esta fracción acuosa una vez acidulada se extrajo con éter, se lavó con agua hasta pH neutro y se secó durante 12 horas sobre MgSO₄ anhidro. La eliminación del disolvente a vacío condujo a 0,2 g. de un producto que se identificó como ácido 3-fenil-4,4-dimetilpentanoico por espectroscopía infrarroja.

** Condiciones de valoración de los diastereómeros, apartado 3.2.1, pag. 250 .

Tabla 15. Máximos de absorción característicos del espectro IR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (III) (mezcla de diastereómeros)^(a).

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3580	fuerte (aguda)	tensión O-H libre o asoc. intramolecular.	Grupo hidroxilo
3470	media (ancha)	tensión O-H asoc. intermolecular	
1260	fuerte	flexión O-H	
3080, 3060	media	tensión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
3020	fuerte	tensión C-H (Ar)	
1600	débil	tensión C=C (Ar)	
750	media	flexión C-H (Ar)	
710	fuerte	flexión C-H (Ar)	
2960	m. fuerte	tensión C-H asim	Grupo terciobutilo
2860	fuerte	tensión C-H sim	
1390	media	flexión C-H sim	
1360	fuerte	flexión C-H sim	

a) Muestra entre ventanas de cloruro sódico.
 Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

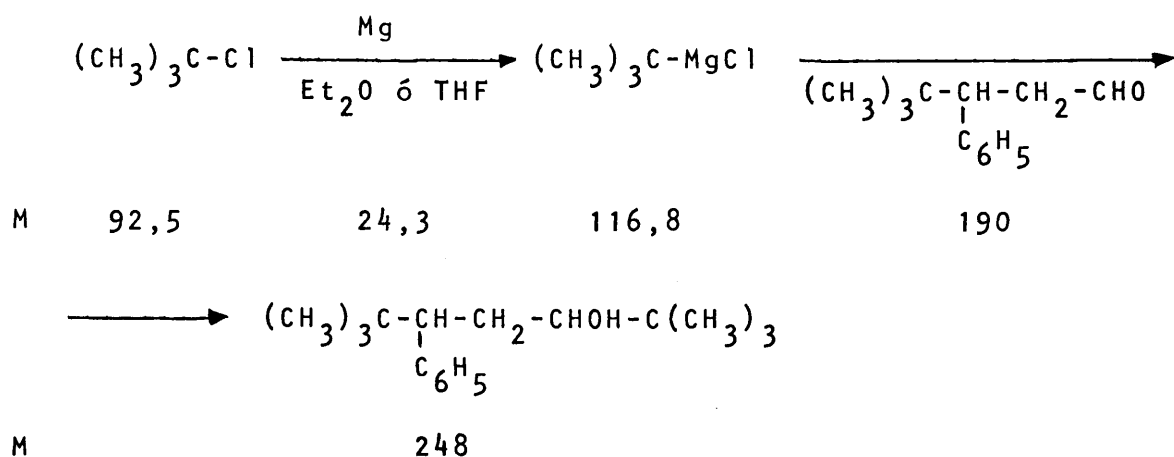
1.3.2. A partir del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (II)

Se realizó por condensación del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal con cloruro de terciobutilmagnesio a 25°C en dos disolventes diferentes: dietiléter y tetrahidrofurano, siguiendo el procedimiento habitual en este tipo de reacciones. Las masas de reacción así obtenidas se analizaron por C.G.L.* con los siguientes resultados:

Disolvente	Rendimiento en carbinol (mezcla de diastereómeros)	% de 3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol
Et ₂ O	81%	13%
THF	96%	2%

La formación del carbinol XIII se atribuye a una reducción de II por acción del cloruro de terciobutilmagnesio (18), proceso que no altera el curso estereoquímico de la reacción. También se comprobó la ausencia de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona, por lo que se descartó la posibilidad de un proceso redox que hubiese alterado el resultado estereoquímico de la reacción.

Experimental:



* Véase la valoración de las mezclas de diastereómeros (apartado 3.2.1., pág. 250).

En un matraz de tres bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo, embudo de adición y un sistema para entrada y salida de N_2 , se colocaron 0,63 g. (26 mat-g.) de torneaduras de magnesio, 10 ml. de éter absoluto y 0,5 ml. de dicloroetano como iniciador. A continuación, se añadieron lentamente 2,4 g. (26 mmoles) de cloruro de terciobutilo disueltos en 26 ml. de éter absoluto. Finalizada la adición se agitó la masa de reacción durante una hora a temperatura ambiente.

Seguidamente, se añadieron lentamente 0,5 g. (2,6 mmoles) de 3-fenil-4,4-dimetilpentanal disueltos en 10 ml. de éter absoluto, manteniéndose la agitación durante una hora a 25°C.

La mezcla de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de cloruro amónico a 0°C. Se decantó la fase etérea y la acuosa se extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua hasta pH neutro y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, quedando un residuo de 0,56 g.

El método operatorio seguido en la condensación utilizando tetrahidrofurano como disolvente es idéntico, llegándose a un residuo de 0,61 g. a partir de 0,63 g. (26 mat-g.) de magnesio en 10 ml. de THF anhidro, 2,4 g. (26 mmoles) de cloruro de terciobutilo en 26 ml. de THF anhidro y 0,5 g. (2,6 mmoles) de 3-fenil-4,4-dimetilpentanal en 10 ml. de THF anhidro.

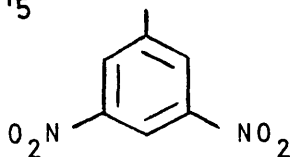
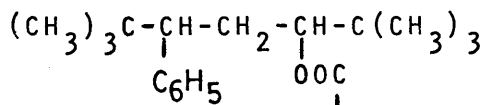
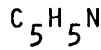
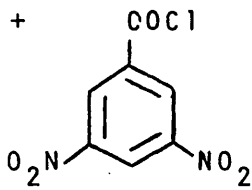
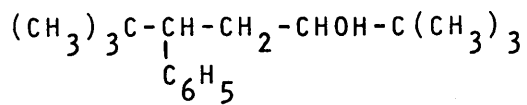
2. SEPARACION DE DIASTEREOMEROS.

Entre los diversos métodos que se emplean para la separación de los diastereómeros de carbinoles acíclicos a partir de las mezclas que de los mismos se obtienen en sus reacciones de síntesis, la cristalización fraccionada de sus derivados sólidos sigue siendo el más comunmente utilizado, pese a constituir un trabajo lento y tedioso.

Una de sus variantes, de la que disponíamos de antecedentes inmediatos en este grupo de trabajo (6,19), consiste en el desdoblamiento de unos mismos derivados (ftalatos: ácidos, 3,5-dinitrobenzoatos, etc.) por cristalización fraccionada en distintos disolventes. Eligiendo estos o sus mezclas de manera adecuada se puede conseguir la cristalización preferente de uno u otro de los diastereómeros.

En nuestro caso, por cristalización fraccionada de los 3,5-dinitrobenzoatos se consiguieron separar los dos diastereómeros (figura 4).

A continuación se describen los métodos de esterificación, cristalización fraccionada e hidrólisis utilizados.



Mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos
diastereómeros

Cristalización
fraccionada.

Metanol

Mezcla enriquecida
en el 3,5-dinitro-
benzoato del isómero β

3,5-Dinitrobenzoato del
isómero α (P.F. = 106-7°C)

Cristalización
fraccionada

Metanol

3,5-Dinitrobenzoato del
isómero β (P.F. = 134-6°C)

Hidrólisis

5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-
3-heptanol - Isómero α -
(líquido viscoso).

Hidrólisis

5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-
3-heptanol - Isómero β -
(líquido muy viscoso)

Figura 4

2.1. Preparación de los 3,5-dinitrobenzoatos (20).

En un matraz de 250 ml. de capacidad, provisto de un refrigerante de reflujo con la salida exterior protegida con tubo de cloruro cálcico, se introdujeron 15,3 g. (0,066 moles) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo* y 14 g. (0,056 moles) de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol** disueltos en 37,3 g. (0,472 moles) de piridina anhidra[†]. La mezcla se calentó en un baño de silicona a 102-5°C durante 3 horas y después se dejó enfriar. A continuación, se vertió sobre 630 ml. de ácido sulfúrico al 10% a 0°C, se añadieron 70 ml. de benceno y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se decantó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con benceno. Los extractos bencénicos reunidos se lavaron sucesivamente con H₂SO₄ al 10% a 0°C, agua, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua hasta pH neutro. Se dejaron secar sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a vacío, quedando un residuo sólido de 20 g. Rendimiento: 80%.

*Preparado por reacción entre el ácido 3,5-dinitrobenzoico y el cloruro de tionilo (20) y recristalizado de tetracloruro de carbono anhidro.

**Mezcla de diastereómeros (III) obtenida por reducción de la 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona con LiAlH₄.

[†]Purificada y secada según A. I. Vogel (2) pág. 175, P.E. = 115°C.

2.2. Cristalización fraccionada.

Para llevar a cabo la separación de los diastereómeros racémicos RR,SS y RS,SR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol, los 3,5-dinitrobenzoatos preparados se someten a ensayos previos de solubilidad con el fin de elegir el disolvente más idóneo para su cristalización. Estos ensayos se recogen en la tabla 16.

Tabla 16. Solubilidades de la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos.

Disolvente	Solubilidad (a)		Observaciones
	en frío	en caliente	
n-Heptano	++		no cristaliza
Eter de petróleo (50-70°C)	++		
Eter de petróleo (100-140°C)	+	+++	
Ciclohexano	++		
Benceno	++		
Cloroformo	++		
Tetracloruro de carbono	++		
Acetato de etilo	++		
Etanol	-	+++	
Metanol	-	+++	

a) Los símbolos empleados representan: (-) insoluble; (+) poco soluble; (++) soluble; (+++) muy soluble.

Teniendo en cuenta estos resultados se utilizó metanol como disolvente para la cristalización. Primeramente se separó un 3,5-dinitrobenzoato (DNB) de P.F. = 106-7°C, denominado DNB-isómero α y de las aguas madres procedentes de las sucesivas cristalizaciones de éste, el DNB-isómero β de P.F. = 134-6°C.

Procedimiento operatorio

Las muestras procedentes de los ensayos de solubilidad se incorporan a la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos, la cual se disolvió en 60 ml. de metanol, calentando a ebullición, y se añadió agua hasta la aparición de una ligera turbidez; se calentó de nuevo a ebullición y se dejó cristalizar durante 24 horas a temperatura ambiente. En las siguientes cristalizaciones del DNB- α se utilizaron las siguientes proporciones: 1 g. de cristales/11 ml. de metanol destilado.

A partir de las aguas madres del DNB- α se obtuvo un residuo sólido que presentaba un intervalo de fusión muy amplio, 94-130°C, y que cristalizó fraccionadamente en metanol utilizando una proporción de 25 ml. de metanol por cada gramo de sólido. La observación cuidadosa de las fracciones sólidas obtenidas en cada una de las cristalizaciones, permitió distinguir dos tipos de cristales claramente diferenciados en cuanto a su forma geométrica, por lo que se procedió a una separación manual cuidadosa. Los cristales en forma de agujas resultaron ser el DNB- α , mientras que los cristales en forma de láminas rectangulares correspondían al DNB- β , tal como se comprobó posteriormente. De este modo, y tras varias cristalizaciones sucesivas, se obtuvo el DNB- β -caracterizado por un intervalo de fusión de 134-6°C.

Tras este primer ciclo de cristalizaciones fraccionadas los residuos de las aguas madres de todas las cristalizaciones efectuadas (5,0 g.) se purificaron percolándolos a través de una columna de 3 cm. de diámetro interno rellena de 60 g. de gel de sílice* y eluyendo con una mezcla de éter de petróleo (80-100°C)/benceno en las proporciones de 20/80 (v/v) respectivamente. Se recogieron dos fracciones principales, cuya composición se siguió por cromatografía de capa fina y espectroscopía infrarroja; la fracción de 2,5 g. estaba constituida por una mezcla de los 3,5-dinitrobenzoatos α y β , mientras que la fracción de 1,6 g. resultó ser una mezcla de los diastereómeros del carbinol de partida. Con la mezcla de 3,5-dinitrobenzoatos así obtenida se realizó un nuevo ciclo de recristalización.

Reunidas todas las fracciones con intervalos de fusión similares, se obtuvieron 9,0 g del DNB- α (P.F. = 106-7°C) y 1,12 g. de DNB- β (P.F. = 134-6°C). La pureza de los ésteres así obtenidos se contrastó por microanálisis, IR y RMN de protón (tablas 17,18 y 19 respectivamente).

Tabla 17. Microanálisis de los 3,5-dinitrobenzoatos α y β .

	% C	% H	% N
Calculado para $C_{24}H_{30}N_2O_6$	65,15	6,79	6,33
Hallado (3,5-DNB- α)	65,03	6,66	6,51
Hallado (3,5-DNB- β)	65,12	6,59	6,46

Los espectros IR de los DNB- α y DNB- β se registraron en las mismas condiciones, presentando, prácticamente, los mismos máximos de absorción característicos (tabla 18). (Espectros n° 5 y 7 de la colección).

* Gel de sílice para cromatografía de columna. Tamaño de grano: 70-230 mesh. ASTM. E. Merck. A.G. Darmstadt.

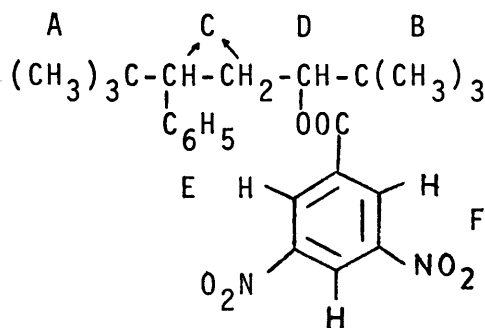
Tabla 18. Máximos de absorción característicos de los espectros IR de los 3,5-dinitrobenzoatos α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol ^(a).

Máximo de absorción (cm ⁻¹)	Intensidad	Asignación	
		tipo de vibración	Grupo funcional
3100	fuerte	tensión C-H (Ar)	Sistemas aromáticos: 1,3,5-trisustituido monosustituido
3020	débil	tensión C-H (Ar)	
1600	media	tensión C=C (Ar)	
880	media	flexión C-H (Ar)	
710	fuerte	flexión C-H (Ar)	
2960	fuerte	tensión C-H asim	Grupo terciobutilo
2900-2860	débil	tensión C-H sim	
1395	media	flexión C-H sim	
1365	fuerte	flexión C-H sim	
1730	m. fuerte	tensión C=O	Grupo ester
1280	m. fuerte	tensión C-O	
1160	fuerte	tensión C-O	
1550	m. fuerte	tensión N-O asim	Grupos -NO ₂ aromáticos
1430	m. fuerte	tensión N-O sim	

a) Muestra disuelta en CCl₄ y entre ventanas de cloruro sódico. Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

Los espectros de RMN de protón (tabla 19) se corresponden con los n^{OS} 6 (DNB- α) y 8 (DNB- β) de la colección.

Tabla 19. Espectros de RMN de protón de los 3,5-dinitrobenzoatos del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol^(a)



Isómero	Señal	Desplazamiento δ	Multiplicidad	Intensidad	Asignación
DNB- α	A	0,85	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	B	1,05	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	C	2,30 ^(b)	compleja	3H	-CH ₂ -CH-
	D	5,17 ^(b)	triplete aparente	1H	-CH-
	E	6,85 ^(b)	compleja	5H	-C ₆ H ₅
	F	8,47 ^(b)	compleja	2H	H o- de Ar (NO ₂) ₂
		9,15	triplete	1H	H p- de Ar (NO ₂) ₂
DNB- β	A	0,85	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	B	0,92	singlete	9H	-C(CH ₃) ₃
	C	2,15 ^(b)	compleja	3H	-CH ₂ -CH-
	D	4,73 ^(b)	triplete aparente	1H	-CH-
	E	7,25 ^(b)	compleja	5H	-C ₆ H ₅
	F	9,20 ^(b)	compleja	3H	H de Ar(NO ₂) ₂

a) Muestra disuelta en CCl₄. Referencia interna TMS.

Aparato: Perkin-Elmer, modelo R-12, 60 MHz.

b) Desplazamientos medidos en los centros de gravedad de los multipletes.

2.3. Saponificación de los 3,5-dinitrobenzoatos.

Los 3,5-dinitrobenzoatos separados por cristalización fraccionada se saponificaron para regenerar los carbinoles correspondientes, hirviendo a reflujo durante 70 horas cantidades proporcionales a 1 mmol de éster, 4 mmoles de NaOH, 4 mmoles de KOH, 4 ml. de agua destilada y 4 ml. de metanol, para asegurar un medio fuertemente básico (mecanismo B_{AC} 2) y la homogeneidad de la mezcla reaccionante. A continuación se extrajo con éter y los extractos etéreos se lavaron con agua hasta pH neutro. Se dejaron secar sobre MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío.

A partir de 5 g. (11,3 mmoles) del 3,5-dinitrobenzoato del isómero α , se obtuvieron 2,0 g. (9,1 mmoles) del carbinol α , líquido amarillento, transparente y poco viscoso. Rendimiento: 81%. Espectros IR y de RMN, n^os 9 y 11 de la colección.

A partir de 1,12 g. (2,5 mmoles) del 3,5-dinitrobenzoato del isómero β se obtuvieron 0,60 g. (2,4-mmoles) del carbinol β , líquido amarillento, transparente y muy viscoso. Rendimiento: 96%. Espectros IR y de RMN, n^os 12 y 13 de la colección.

La pureza de ambos carbinoles resultó ser del 100% de acuerdo con los resultados observados en la C.G.L. de los mismos, en las condiciones que se describen en el apartado 3.2.1. (pág.250) de la presente memoria.

Los espectros IR de ambos isómeros, absorciones características, se recogen en la tabla 20. Se registraron en las mismas condiciones y presentan las mismas absorciones características, con excepción de la de tensión O-H.

Tabla 20. Máximos de absorción característicos del espectro IR de los isómeros α y β del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (a).

Máximo de absorción (cm^{-1})	Intensidad	Asignación	
		Tipo de vibración	Grupo funcional
3080, 3040	débil	tensión C-H (Ar)	Sistema aromático monosustituido
3020	media	tensión C-H (Ar)	
1600	débil	tensión C=C (Ar)	
750	media	flexión C-H (Ar)	
700	fuerte	flexión C-H (Ar)	
2950	m. fuerte	tensión C-H asim	Grupo terciobutilo
2900	media	tensión C-H sim	
2860	fuerte	tensión C-H sim	
1390	media	flexión C-H sim	
1360	fuerte	flexión C-H sim	
3460	fuerte (ancha)	tensión O-H (asoc. intermolecular)	Grupo hidroxilo secundario
1240	media	flexión O-H	
1070	fuerte	tensión C-O	
3580	fuerte (aguda)	tensión O-H libre o de asociación intramolecular	Grupo hidroxilo (presente sólo en el isómero α)

a) Muestra entre ventanas de cloruro sódico.

Aparato: Perkin-Elmer, modelo 257.

Los espectros de RMN de protón se registraron a 90 MHz y su estudio se ha desarrollado en el apartado 3.2(II) de asignación de configuraciones relativas de esta memoria, junto con el estudio de sus espectros de masas (véanse también los diagramas de fragmentación, n^{OS} 10 y 14 de la colección de espectros).

3. VALORACION DE LAS MEZCLAS DE DIASTEREOMEROS α Y β DEL 5-FENIL-2,2,6,6-TETRAMETIL-3-HEPTANOL.

3.1. Elección del procedimiento.

Los métodos más usuales para valorar mezclas de diastereómeros son la espectroscopía de resonancia magnética nuclear y la cromatografía en fase gaseosa.

La valoración por espectroscopía de resonancia magnética nuclear exige dos condiciones previas para llevarla a cabo: una perfecta separación de la(s) señal(es) de cada uno de los diastereómeros en la(s) zona(s) del espectro elegida(s) para llevar a cabo la valoración y que la(s) señal(es) elegida(s) corresponda(n) al máximo número de protones, con objeto de minimizar en lo posible el error del procedimiento.

Incluso en el caso de que estas dos condiciones sean favorables, las limitaciones intrínsecas de la técnica no permiten conseguir una exactitud mayor del 2-3%. Para limitar estos errores se puede calibrar el aparato en las condiciones de operación elegidas, utilizando muestras patrones sintéticas de composición conocida.

En el caso a estudiar, todas las señales de ambos isómeros están solapadas en la misma zona del espectro, excepto las debidas a los grupos terciobutilo, suficientemente diferenciadas respecto a las demás, pero muy próximas entre sí. Por otra parte, en las mezclas a valorar pueden existir sustancias de partida de las reacciones objeto de estudio o subproductos de las mismas, también con grupos terciobutilo, cuya señal puede interferir con las señales a considerar. Por todo ello, se eligió como procedimiento analítico la técnica de cromatografía en fase gaseosa.

La técnica de cromatografía gas-líquido es la que posee mayor precisión, presentando el inconveniente de su empirismo, debido al gran número de variables que influyen en la separación de los diastereómeros (fase estacionaria, soporte utilizado, flujo de gas portador, temperatura de la columna, etc.), por lo que las condiciones apropiadas para una valoración adecuada deben determinarse en cada caso particular.

En el presente caso se ha elegido como método de valoración la C.G.L. por existir antecedentes bibliográficos inmediatos (21) de separación de diastereómeros relacionados estructuralmente con estos carbinos y una experiencia directa en el caso del 1,3-difenil-1-butanol (6a) y 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (6b).

3.2. Descripción del método empleado.

El método de valoración cuantitativa por C.G.L. se basa en la relación directa existente entre las alturas de los picos del cromatograma o sus áreas y las cantidades inyectadas de los respectivos componentes, considerando los factores de respuesta de cada uno de ellos. Se pueden presentar dos casos en la medida cuantitativa por medio de esta técnica:

1) Picos perfectamente separados - resolución igual a la unidad. En este caso la valoración puede realizarse directamente por medio del área de los picos, suponiendo factores de respuesta idénticos para todos los componentes.

2) Picos parcialmente resueltos - resolución menor de la unidad. El solapamiento mutuo de los picos se traduce en una contribución de cada pico a la altura del otro, por lo que es necesario utilizar un resolvidor de picos o bien realizar un calibrado de la columna en las condiciones de operación, empleando mezclas sintéticas de composición conocida.

3.2.1. Condiciones de operación.

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos de casos similares (21) (6), se eligió como fase estacionaria Polisuccinato de butanodiol (BDS) al 10% y como soporte Chromosorb W-AW (60/80)*, consiguiéndose una resolución, prácticamente, total.

En la búsqueda de las condiciones óptimas se encontró que la disminución del flujo de gas portador y la disminución de la temperatura producían efectos cualitativos similares, se aumentaban los tiempos de retención de ambos isómeros, mientras que la variación de la razón de sus tiempos de retención era inapreciable, al mismo tiempo que los picos se ensanchaban, sin que variara notablemente la resolución.

Por todo ello se eligió una temperatura de operación intermedia, 130°C, que evita en lo posible el arrastre de fase estacionaria y facilita la reproducibilidad de los resultados.

La variación del flujo de gas portador tenía una pequeña influencia en la resolución de los picos, no obstante se observó que al aumentar variaba la forma geométrica de los picos, se estrechaban y se producía una ligera contribución de cada pico a la altura del otro, hecho que se refleja en un valor mayor de h_v (figura 5).

* Los ensayos efectuados en una columna de 90 cm. de BDS empleando Celita 545 (60/100 mallas) resultaron infructuosos.

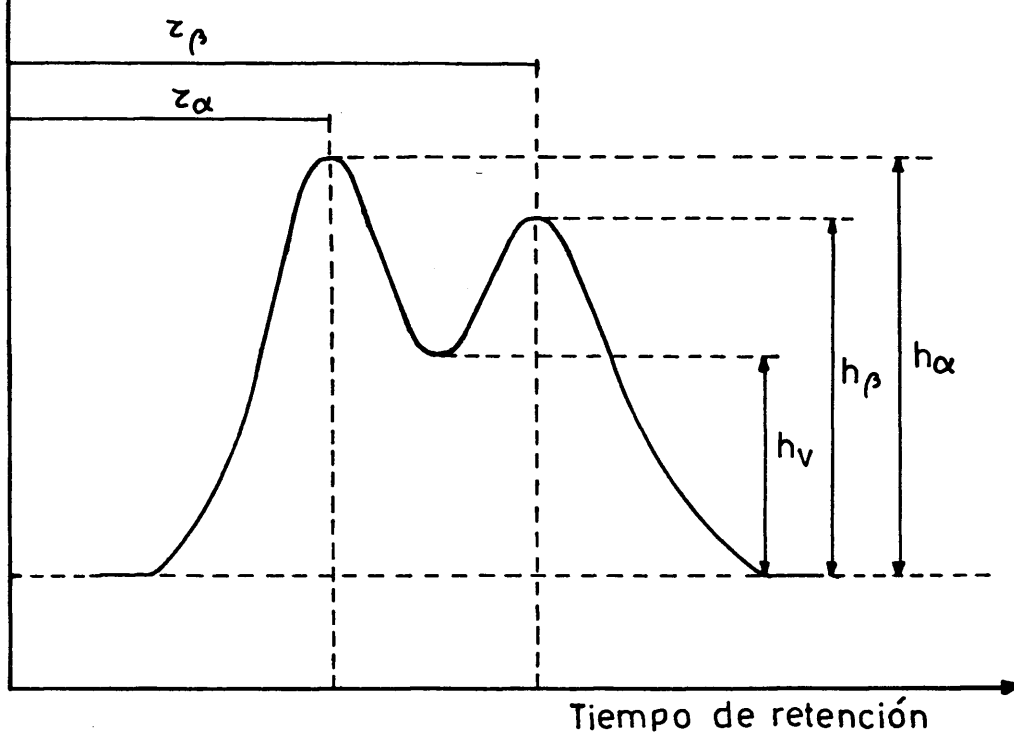


Figura 5

La razón de tiempos de retención no se pudo considerar como parámetro para medir la resolución, porque apenas variaba al cambiar sensiblemente el flujo de gas portador, por lo que se eligió como parámetro el valor de γ definido por la relación:

$$\gamma = \frac{h_v}{h_\alpha} \quad \text{si } h_\alpha > h_\beta$$

en función de los parámetros correspondientes a ambos isómeros, según se indica en la figura 5.

La situación ideal de máxima separación, $\gamma = 0$, equivaldría a trabajar con un flujo de gas portador muy pequeño, que se traduce en unos tiempos de retención muy grandes, para los cuales los picos se ensanchan tanto que su anchura llega a ser mayor que su altura, con lo que se incrementa excesivamente el error relativo de las alturas de los picos. A modo de ejemplo se recogen los resultados de ensayos extremos, variando apreciablemente el flujo de gas portador, para una temperatura de la columna de 130°C.

Flujo de gas portador (ml./min.)	Tiempos de retención		γ	Razón de tiempos de retención
	τ_α (min.)	τ_β (min.)		τ_β / τ_α
43	63,0	73,5	0,015	1,17
74	38,0	44,5	0,017	1,17
95	29,0	34,0	0,050	1,17

De acuerdo con estos resultados se eligió 74 ml./min. como flujo de gas portador, con objeto de que el valor γ fuese suficientemente bajo para unos tiempos de retención razonablemente cortos.

Las condiciones para la valoración quedan recogidas en la tabla 21.

Tabla 21. Condiciones utilizadas para la valoración de los diastereómeros del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

Aparato:	Perkin-Elmer, modelo F-7
Detector:	Ionización de llama
Temperatura del detector (°C):	200
Temperatura de la cámara de inyección (°C):	200
Columna:	
Longitud (m.):	0,90
Diámetro externo (pulgadas):	1/4
Relleno:	
Fase estacionaria:	BDS ^(a) al 10%
(Relleno) Soporte:	Chromosorb W-AW (60/80 mesh)
Gas portador:	N ₂
Flujo (ml./min.):	74
Temperatura de la columna (°C):	130
Relación de tiempos de retención:	1.17

a) BDS al 10%: Polisuccinato de butanodiol al 10% en peso sobre el soporte.

3.2.2. Técnica cuantitativa.

En principio se pueden utilizar dos técnicas de trabajo para efectuar una valoración cuantitativa:

1) Relacionar el área real (o alturas reales) de los picos con la masa de cada componente presente en la muestra inyectada.

2) Relacionar la razón de alturas aparentes de los picos con la masa de cada componente presente en la muestra inyectada.

En la figura 6 se muestra el aspecto típico de los picos correspondientes a ambos diastereómeros en las condiciones utilizadas para la valoración. A la vista del cromatograma, la elección de la primera opción como técnica cuantitativa exige la utilización de un resolvidor de curvas, debido a que la resolución de los picos de ambos diastereómeros no llega a ser total. Al no disponer de dicho aparato elegimos la segunda de las posibilidades enunciadas, de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (6).

Se pueden presentar tres tipos de solapamiento en función de las cantidades de los componentes, m_1 y m_2 inyectadas:

- I) Cabalgamiento de la rama descendente del primer pico sobre la rama ascendente del segundo.
- II) Cabalgamiento de la rama ascendente del segundo pico sobre la rama descendente del primero.
- III) El caso más general consiste en el cabalgamiento de ambos picos.

Aunque no se han planteado situaciones tan extremas, tal como puede apreciarse en la figura 6, vamos a considerar el caso más general (figura 7), con el objeto de minimizar lo más posible los errores de valoración y calibrado.

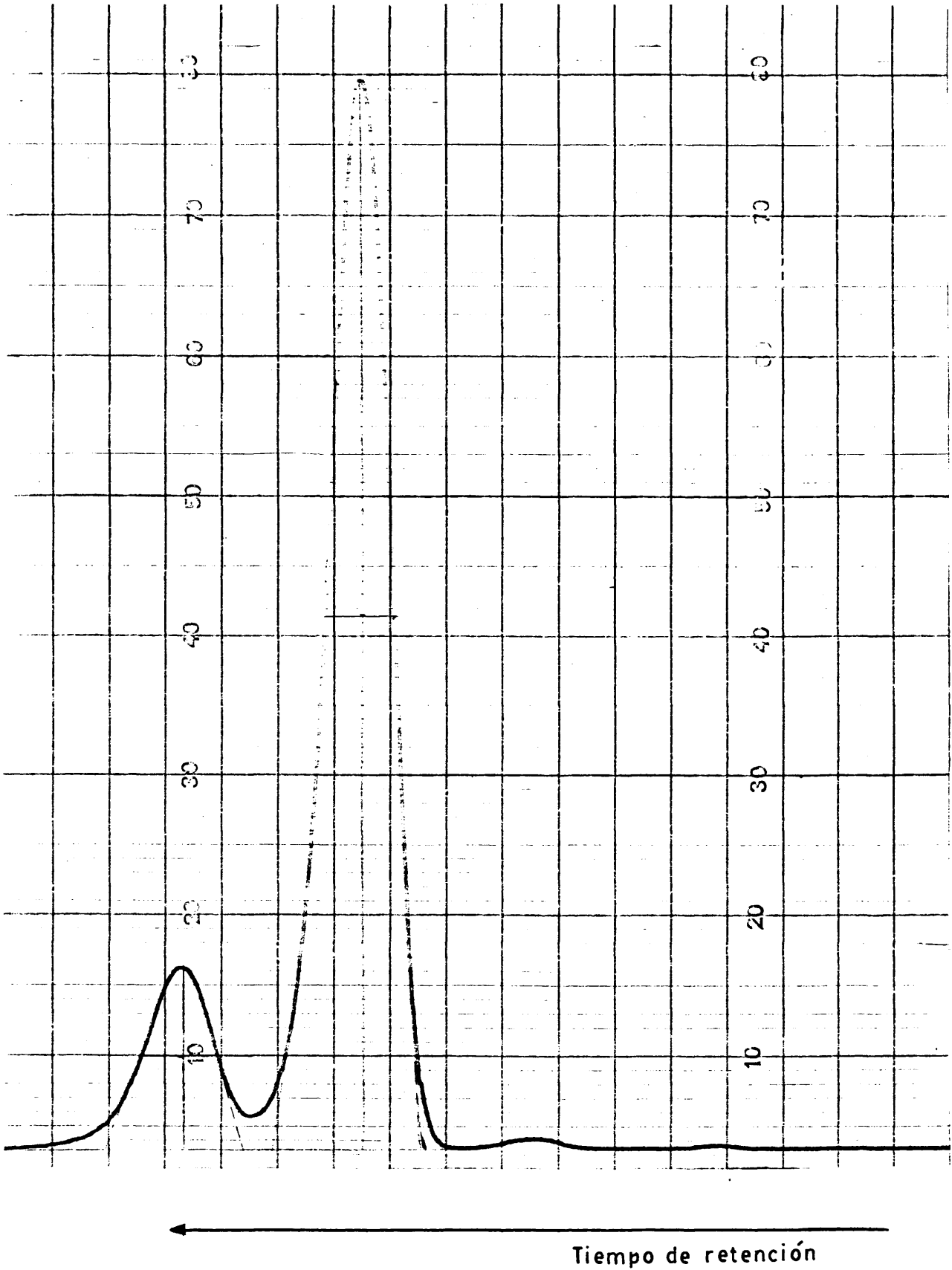
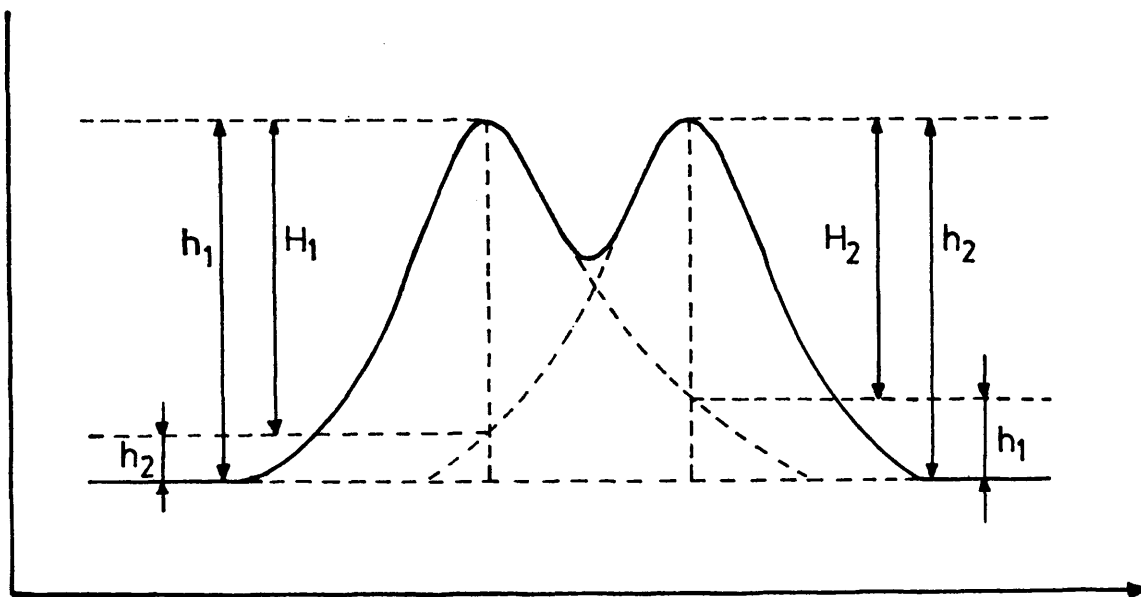


Figura 6



Caso III ($h_1 \approx h_2$)

Figura 7

La altura real de cada pico, H_i , es proporcional a la cantidad del componente i , m_i , presente en la muestra inyectada, a través de una constante de proporcionalidad, dependiente de la naturaleza del componente i , es decir:

$$H_1 = f_1 \cdot m_1 \quad /1/$$

$$H_2 = f_2 \cdot m_2 \quad /2/$$

De acuerdo con la figura 7, la altura aparente de cada pico, h_i , es igual a su altura real, H_i , más la altura residual del otro pico en el tiempo de retención del primero, h'_j , es decir:

$$h_1 = H_1 + h'_2 \quad /3/$$

$$h_2 = H_2 + h'_1 \quad /4/$$

La altura residual (h'_j) será proporcional a la cantidad del componente correspondiente, m_j , presente en la muestra in-

yectada a través de un factor de proporcionalidad, f'_j , función de la geometría del cromatograma:

$$h'_1 = f'_1 \cdot m_1 \quad /5/$$

$$h'_2 = f'_2 \cdot m_2 \quad /6/$$

Dividiendo la ecuación /4/ por la /3/ y sustituyendo las ecuaciones /1/, /2/, /5/, /6/ resulta:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{f'_1 + f_2(m_2/m_1)}{f_1 + f'_2(m_2/m_1)} \quad /7/$$

Llamando:

$$k = f_2/f_1 \quad ; \quad k'_1 = f'_1/f_1 \quad ; \quad k'_2 = f'_2/f_2$$

Resulta por sustitución en la ecuación /7/:

$$\frac{h_2}{h_1} = \frac{k'_1 + k(m_2/m_1)}{1 + k \cdot k'_2(m_2/m_1)} \quad /8/$$

De esta manera se llega a una expresión que relaciona la razón de las alturas aparentes con la razón de cantidades, m_2/m_1 , de los isómeros en la mezcla.

3.2.3. Condiciones geométricas impuestas para asegurar la reproducibilidad de resultados.

De las ecuaciones anteriores se deduce que para poder relacionar la relación de alturas aparentes, h_2/h_1 , con la razón de cantidades de cada componente presentes en la muestra, m_2/m_1 , (de calibrado y/o valoración), es necesario que k'_1 y k'_2 , y por lo tanto f'_1 y f'_2 sean efectivamente constantes.

En la práctica se encontró que la forma de los picos podía variar algo de un día para otro, y, a veces, dentro

del mismo día debido a factores imprecisables (tal como pequeñas variaciones ocasionales de flujo que originan alteraciones del régimen de fluido portador) lo que originaba que en los cromatogramas de una misma muestra el cociente de alturas de picos variase en una pequeña extensión. No se observó ninguna tendencia regular en tales variaciones, sino que ocurrían al azar, conduciendo unas veces al aumento y otras a la disminución del grado de solapamiento de los picos, siempre en una proporción pequeña.

Para obviar esta dificultad se recurrió a la imposición de unas normas previas de tipo geométrico que ayudasen a tipificar la forma de los picos y que debían cumplir cada cromatograma antes de ser aceptado para la valoración y/o calibración.

Cada uno de los parámetros a que se refieren estas normas, que se representan esquemáticamente en la figura 8, está relacionado de alguna manera con el grado de solapamiento de los picos y/o su separación, por lo que el conjunto de ellos puede condicionar la reproducibilidad de los resultados.

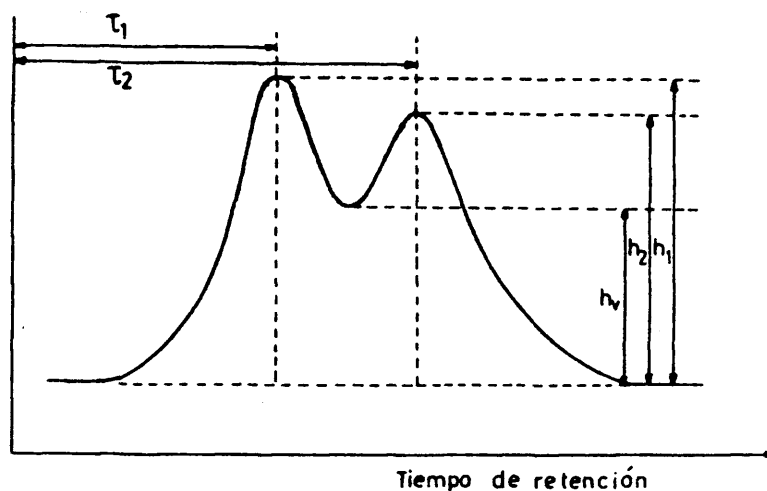


Figura 8

Las condiciones impuestas para tipificar los cromatogramas fueron los siguientes:

$$\frac{h_v}{h_1} = \gamma \quad ; \quad 0,02 \leq \gamma \leq 0,04$$

$$1,16 \leq \frac{\tau_2}{\tau_1} \leq 1,17$$

Debido a que el parámetro γ tiene un valor muy pequeño, una variación mínima en la geometría de los picos altera su valor apreciablemente, sin que por ello se afecte críticamente la separación de los picos.

Por otra parte, se comprobó también que para una misma muestra, la relación h_1/h_2 no dependía de la cantidad de muestra inyectada dentro de intervalos muy amplios.

En la práctica se inyectaron cantidades de muestras que originaron alturas de picos que ocuparon la mayor parte de la escala de registro, para que los errores cometidos en la medida de las alturas fuesen despreciables.

3.3. Resultados obtenidos.

Para llevar a cabo la calibración de la columna en las condiciones de operación elegidas, se utilizaron muestras sintéticas de composición conocida exactamente, obtenidas por mezcla de los diastereómeros puros en proporciones que corresponden aproximadamente, a contenidos del 10%; 38%; 48%; 67%; 90% en uno de ellos, con objeto de que las composiciones de las muestras a valorar estuviesen comprendidas dentro del entorno de composiciones mencionadas.

En la tabla 22 se recogen los valores encontrados en la medida del cociente de alturas aparentes de picos en función de la composición de la muestra, de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Tabla 22. Cocientes de alturas aparentes de picos en cromatogramas de mezclas de α y β -5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.

Muestra	Composición % Isómero α	$h_1/h_2 \cdot 10^2$ (media)	Error medio $\cdot 10^2$	nº de medidas
1	10,3	15	1,0	6
2	38,0	73	0,4	6
3	48,2	107	0,8	6
4	67,3	231	1,0	6
5	90,1	994	1,0	6
6		589	1,0	6
7		73	2,0	6
8		40	1,0	6

- a) Muestras 1-5: obtenidas sintéticamente mezclando los diastereómeros puros.
- b) Muestra 6: Producto bruto obtenido en la reacción:
 $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CO-Bu}^t + \text{LiAlH}_4$.
- " 7: Producto bruto obtenido en la reacción:
 $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO} + \text{Bu}^t\text{MgCl}$ (en Et_2O).
- " 8: Producto bruto obtenido en la reacción:
 $\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO} + \text{Bu}^t\text{MgCl}$ (en THF).

La representación gráfica en escala doble logarítmica de la relación de alturas aparentes frente a la relación de porcentajes de los diastereómeros es una línea recta (figura 9) en el intervalo de composiciones ensayadas.

Finalmente, en la tabla 23 se recogen los porcentajes de ambos diastereómeros de las mezclas de composición desconocida, obtenidos por interpolación gráfica en la curva de calibrado (figura 9), correspondientes a los productos brutos de las reacciones estudiadas.

Tabla 23

Sustrato asimétrico	Reactivo	Disolvente	Isómero α %	Isómero β %
$\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CO-Bu}^t$	LiAlH_4	dietiléter	$84,4^{\pm 0,5}$	$15,6^{\pm 0,5}$
$\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO}$	Bu^tMgCl	dietiléter	$38,0^{\pm 0,5}$	$62,0^{\pm 0,5}$
$\text{PhCH}(\text{Bu}^t)\text{-CH}_2\text{-CHO}$	Bu^tMgCl	THF	$23,0^{\pm 0,5}$	$77,0^{\pm 0,5}$

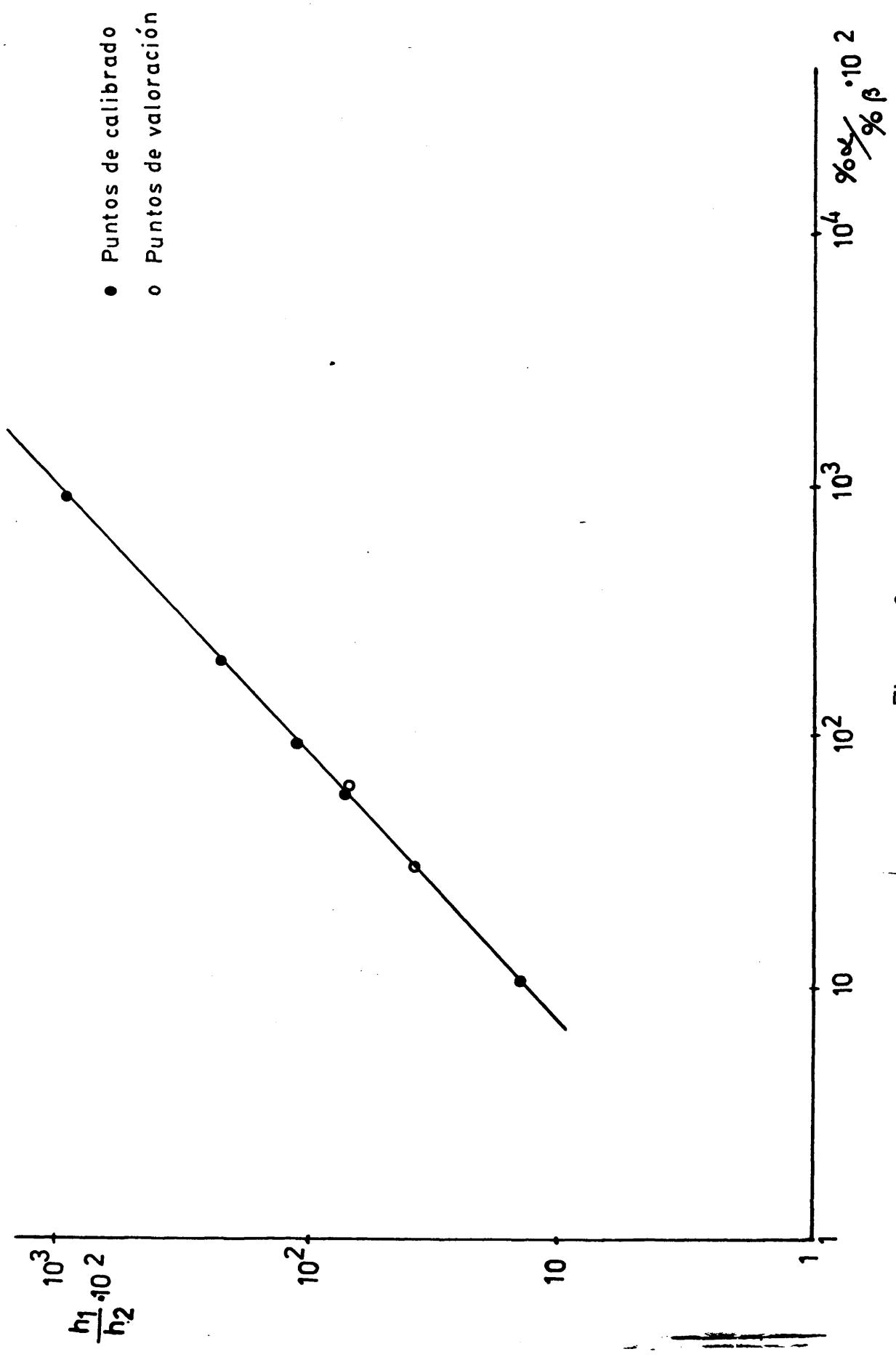


Figura 9

4. BIBLIOGRAFIA. (PARTE III.)

1. ROGER ADAMS y E.W. ADAMS, "Síntesis orgánicas", Gillman-Blatt, Tomo II, pag. 445 (1950).
2. A.I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co., Third Ed., London (1964).
3. G.A. HILL y E.W. FLOSDORF, "Síntesis Orgánicas", Gillman-Blatt, Tomo I, pag. 448 (1950).
4. G.A. HILL y G.M. BRAMMAN, "Síntesis Orgánicas", Gillman-Blatt, Tomo I, pag. 78 (1950).
5. a) E.P. KHOLER, J. Am. Chem. Soc., 38, 511 (1907).
b) Y MARONI-BARNAUD, M.P. MARONI et A. FUALDES, Comp. Rend., 254, 2360 (1962).
6. a) F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 69 (1) 101 (1973).
b) C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 71 (4) 412 (1975).
7. J.F. NORRIS y A.W. OLMSTED, "Síntesis Orgánicas", Gillman-Blatt, Tomo I, pag. 140 (1950).
8. G. TSATSAS, An. Chim., 1, 348 (1948).
9. FIESER and FIESER, "Reagents for Organic Synthesis", Interscience, Volumen I, (1967) pag. 583.
10. J.B. COHEN, J. MARSHALL and H.E. WOODMANN, J. Chem. Soc. 900 (1915).
11. S. WEINSTEIN and B.K. MORSE, J. Am. Chem. Soc., 74, 1138 (1952).
12. a) A. STREITWIESER, "Solvolytic displacement reactions" McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, (1962) pag. 49-50.

- b) C. AARON, D. DULL and col., J. Org. Chem., 32, 2797 (1967).
13. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, y R. PEREZ-OSSORIO, 72, 661 (1976).
14. M. FETIZON, M. GOLFIER and P. MOURGUES, Tetrahedron Letters, 43, 4445 (1972).
15. J.R. HOLUM, J. Org. Chem., 26, 4814 (1961).
16. W. G. DAUBER, M. LORBER and D.S. FULLERTON, J. Org. Chem., 34, 3587 (1969).
17. R. RATCLIFFE and R. RODEHORST, J. Org. Chem., 35, 4000 (1970).
18. M.S. KHARASCH and O. REINMUTH, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances", Prentice-Hall, New-York (1954) pag. 152.
19. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ-OSSORIO, An. Quim., 65, 791 (1969).
20. A.I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co., Third Ed., London (1964), pag. 262.
21. M.J. BRIENNE, C. QUANNES et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. France, 1036 (1968).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

- I) Se han analizado los resultados estereoquímicos de las reacciones de formación del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol (mezcla de diastereómeros RR, SS y RS, SR) a través de reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos quirales dentro del contexto de la inducción asimétrica 1,3, por aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado.

Se ha comprobado la validez de las hipótesis mecanísticas enunciadas por Pérez-Ossorio y col., ampliando su aplicación por consideración de una dialquilcetona quiral como sustrato de las reacciones de reducción con tetrahidruroaluminato de litio y la utilización de cloruro de terciobutilmagnesio como reactivo de las reacciones de condensación con reactivos de Grignard.

- II) Sobre la base de un mecanismo concertado, a través de un estado de transición cíclico de cuatro centros, para las reacciones de reducción de cetonas quirales con tetrahidruroaluminato de litio y la aceptación de las geometrías tipo trigonal y tipo tetraédrico para los estados de transición de las mismas, se ha llegado a la definición de un estado de transición tipo trigonal para la reducción de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona con tetrahidruroaluminato de litio (Et_2O ; 30°C), que transcurre con un alto grado de estereoselectividad.

Asimismo, se ha encontrado evidencia para una correlación estructura del compuesto carbonílico -tipo de estado de transición, observando los resultados estereoquímicos disponibles, que ha sido enunciada en los siguientes términos: "A medida que aumenta el impedimento estérico del sustrato (volumen estérico de los grupos flanqueantes del $\text{C}=\text{O}$) la

estereoselectividad de un proceso de reducción con tetrahidruroaluminato de litio puede predecirse por aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado, postulando un estado de transición tipo trigonal".

III) En la reacción de adición nucleófila de cloruro de terciobutilmagnesio a 3-fenil-4,4-dimetilpentanal se ha comprobado la existencia de una correspondencia cualitativa entre el tipo de estado de transición (referido al grado de progreso de la reacción sobre el sustrato carbonílico) y la naturaleza de la especie organometálica implicada, llevando a cabo la reacción en éter dietílico y tetrahidrofurano como disolventes (25°C). Se observa un estado de transición más trigonal en el primer caso y una tendencia hacia un estado de transición tipo tetraédrico en el segundo.

IV) Se ha llevado a cabo la asignación de configuraciones relativas a los isómeros RR, SS y RS, SR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol por análisis de las constantes de acoplamiento tipo vecinal deducidas de sus espectros de R.M.N. de protón. El estudio detallado de las mismas ha permitido establecer la distribución de las poblaciones conformacionales de ambos diastereómeros, resultando el isómero RR, SS prácticamente monoconformacional — lo que permite utilizar sus constantes de acoplamiento tipo vecinal como valores modelo para el análisis de compuestos estructuralmente relacionados.

La asignación de configuraciones mediante el estudio de la deshidratación por impacto electrónico de los diastereómeros del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol está de acuerdo con la deducida por análisis de las constantes de acoplamiento.

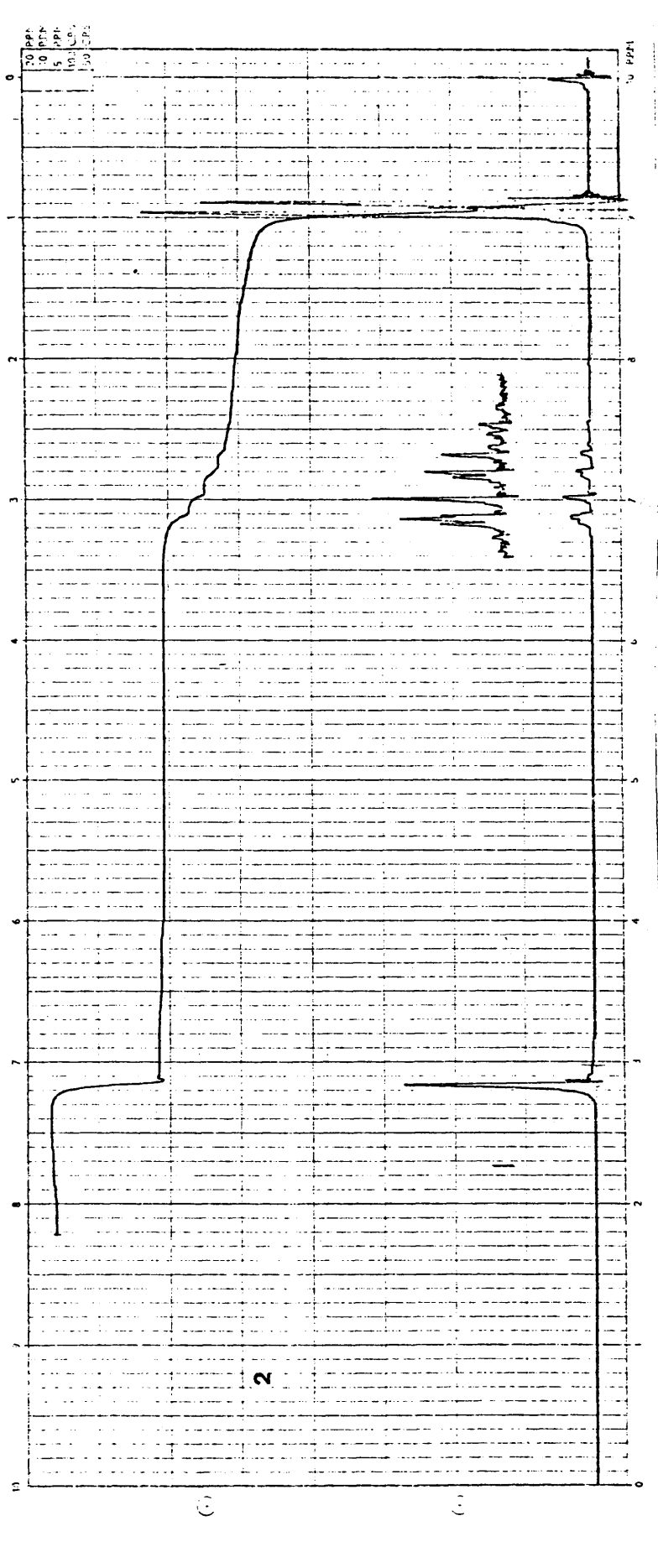
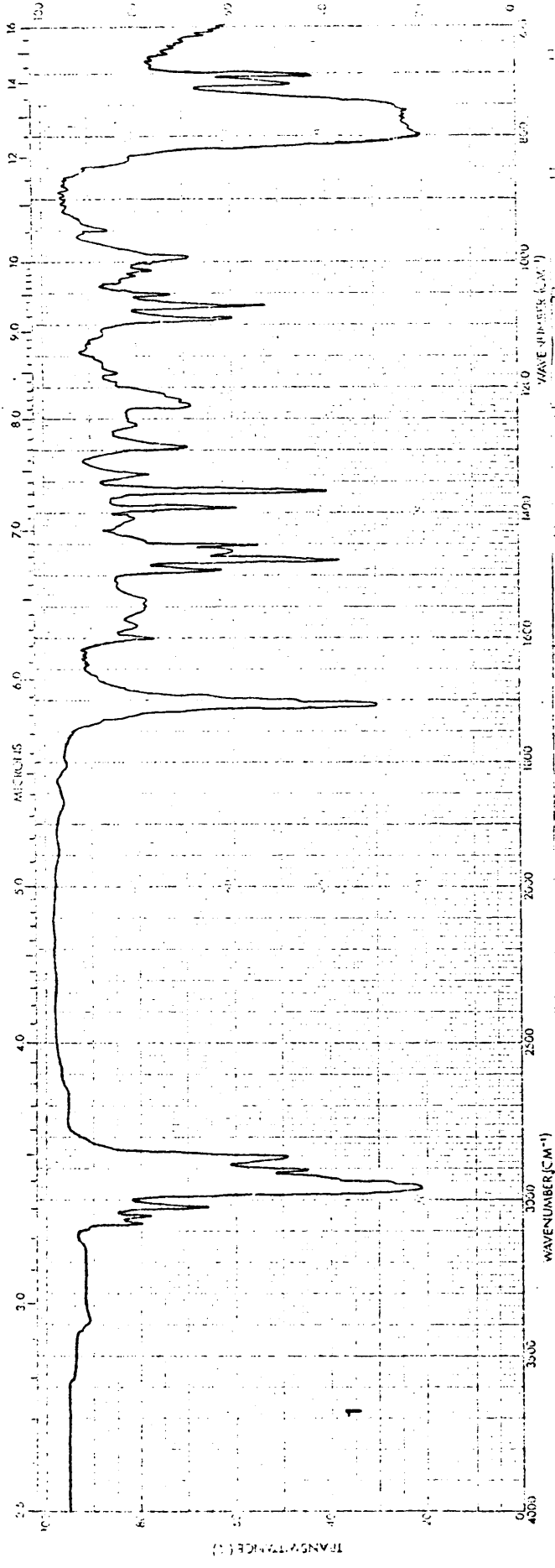
V) En cuanto a las aportaciones sintéticas de la memoria podemos enumerar las siguientes:

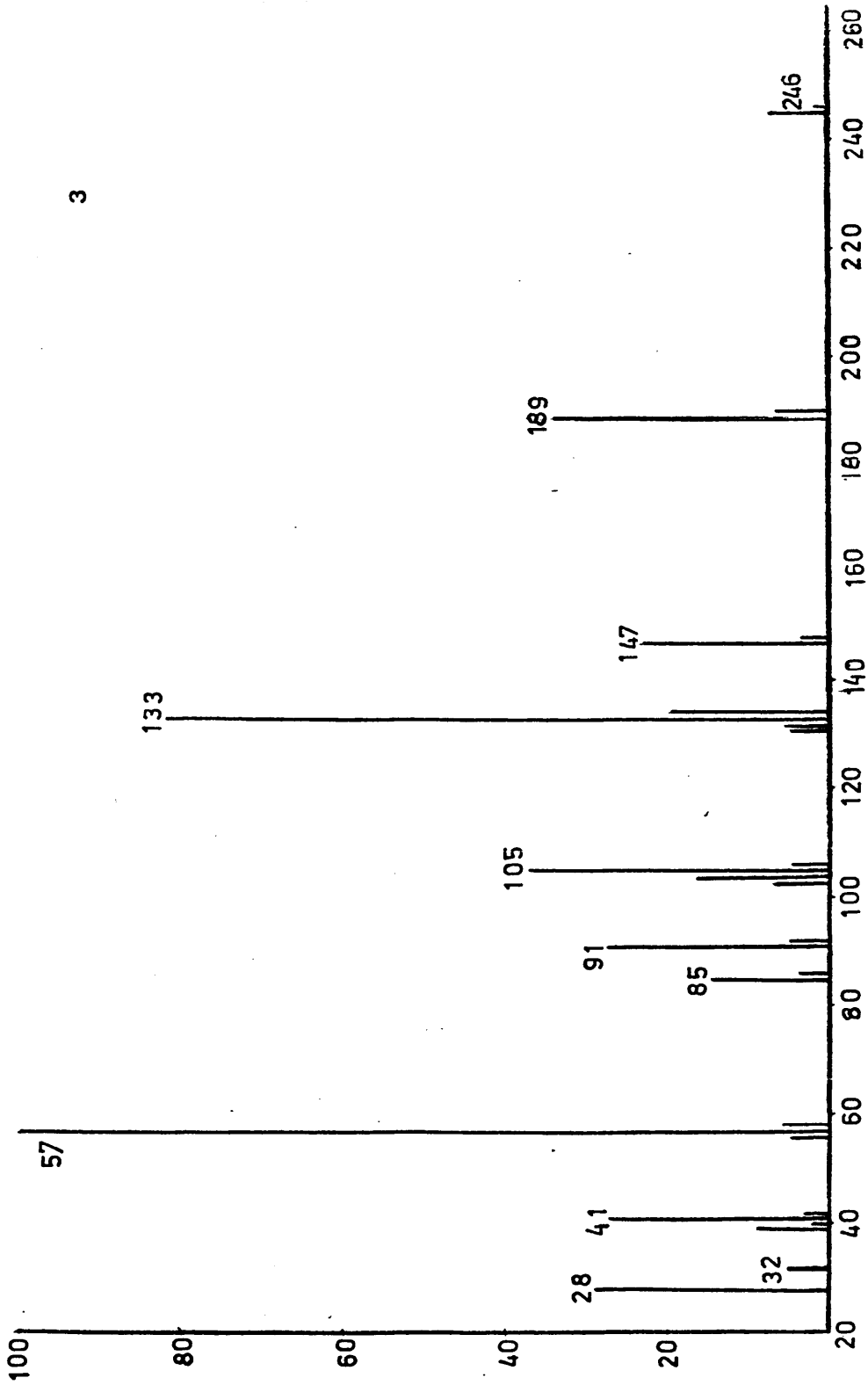
1. Se han sintetizado por primera vez los isómeros RR, SS y RS, SR del 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol y descrito sus espectros de IR, de R.M.N. de protón y de masas.
2. Se han separado, por recristalización fraccionada de sus 3,5-dinitrobenzoatos, los isómeros RR, SS y RS, SR 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.
3. Se han valorado las mezclas de racematos diastereómeros RR, SS y RS, SR 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol obtenidas por reducción con tetrahidruroaluminato de litio de 5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona (Et_2O ; 30°C) y por condensación de 3-fenil-4,4-dimetilpentanal con cloruro de terciobutilmagnesio (Et_2O ; THF; 25°C) mediante la técnica de cromatografía gas-líquido.

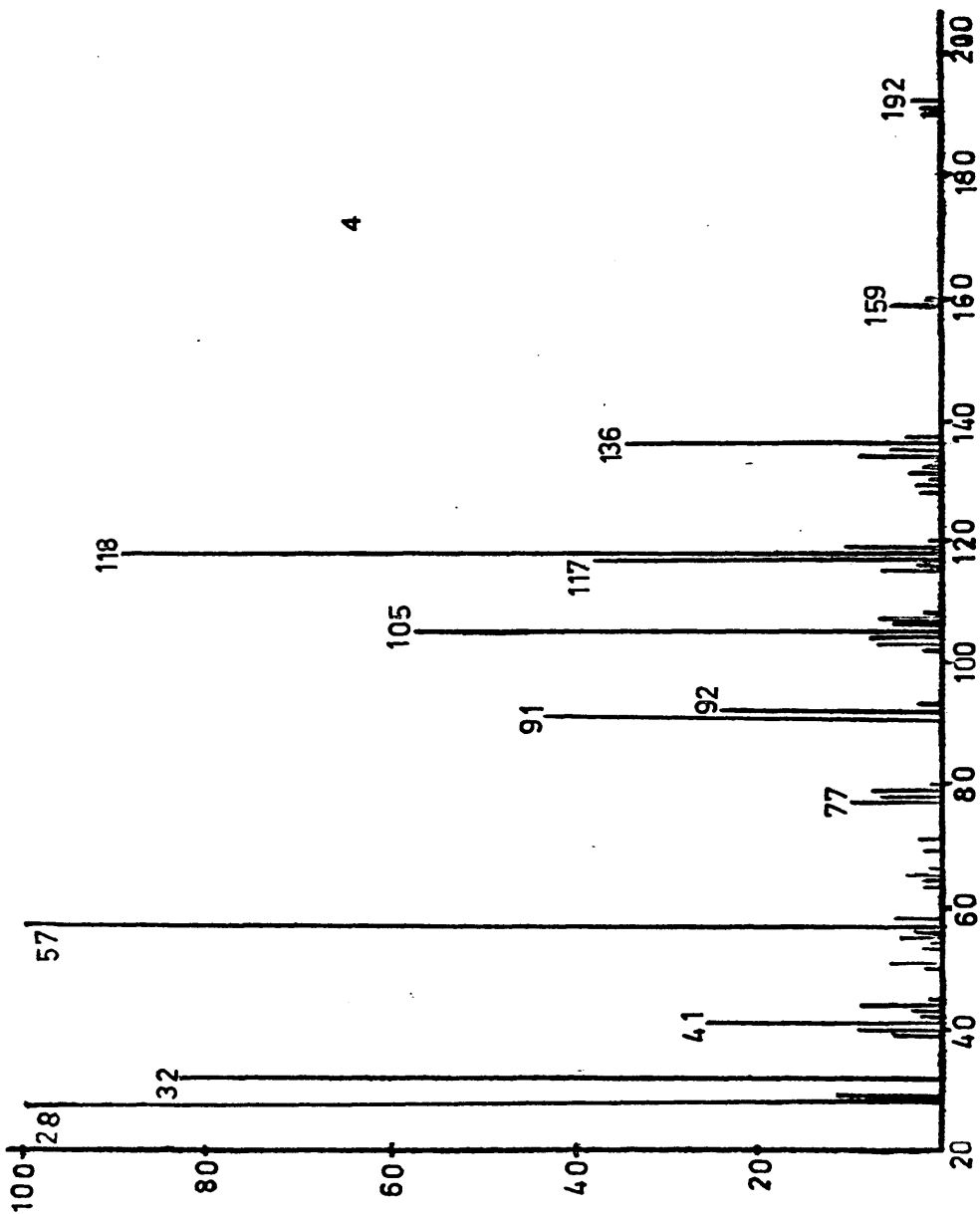
COLECCION DE ESPECTROS

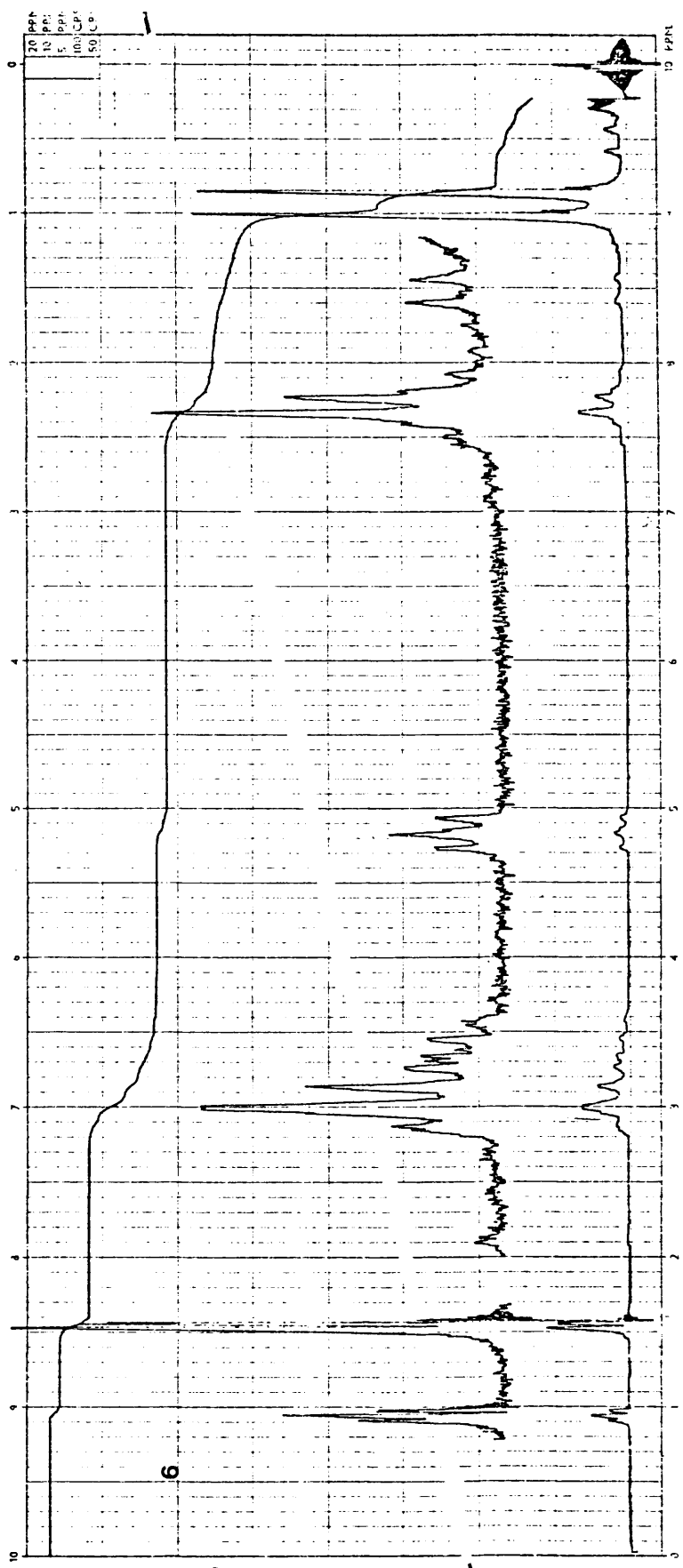
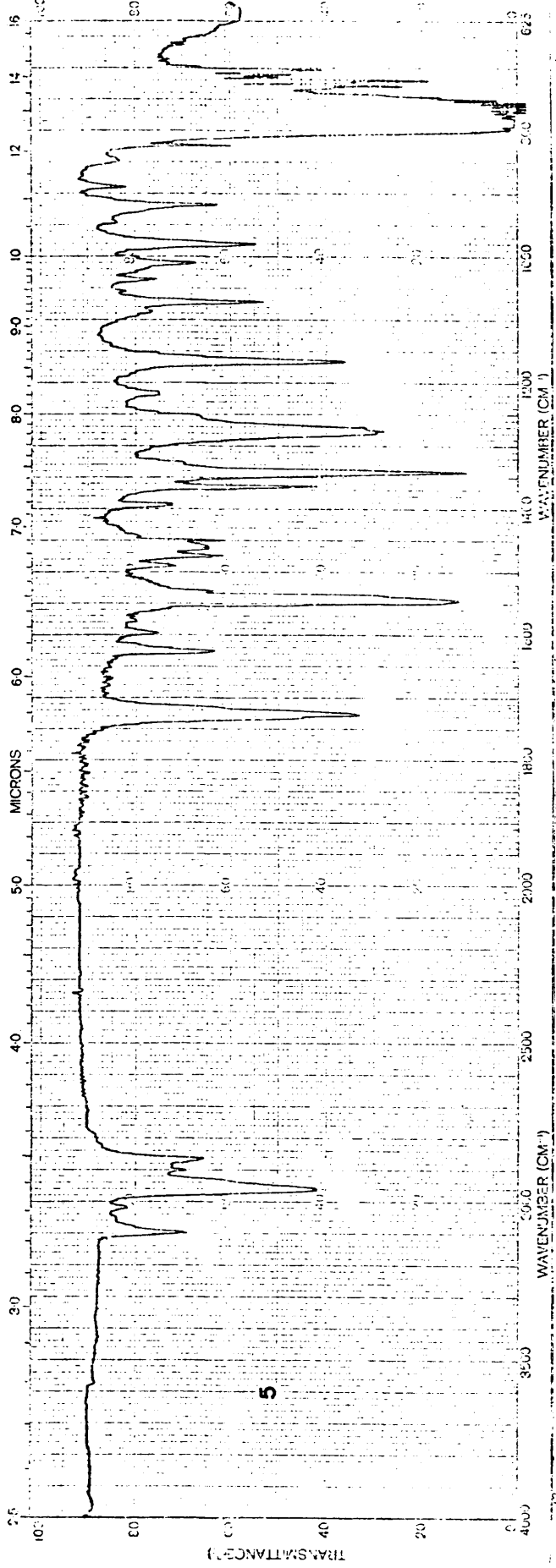
COLECCION DE ESPECTROS

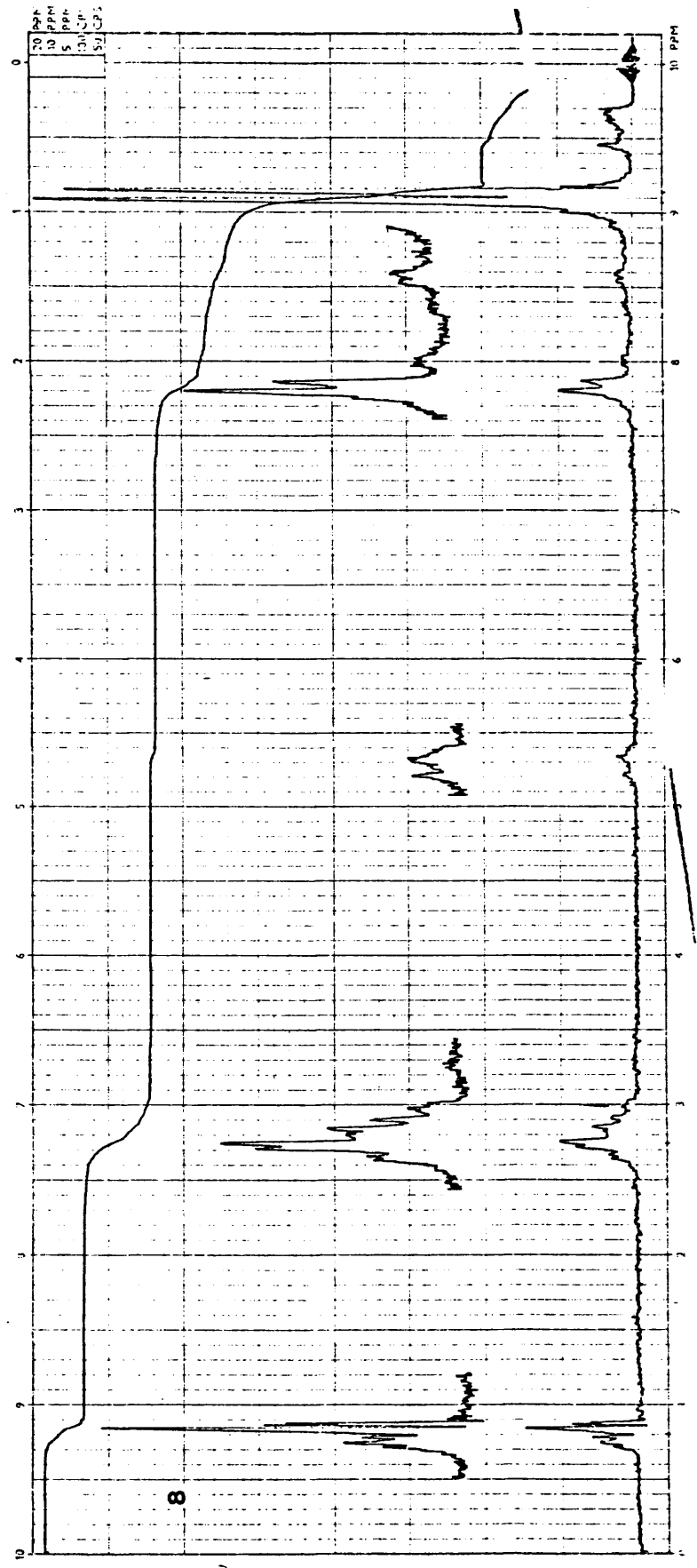
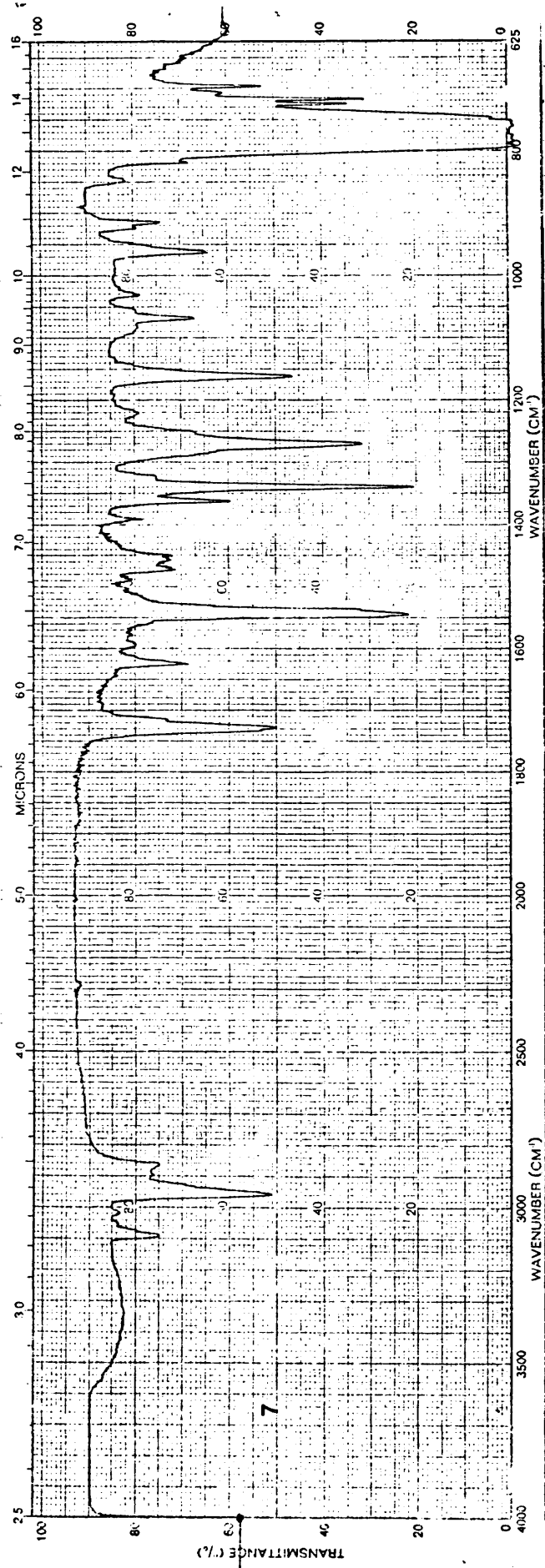
Espectro n°	Tipo	Aparato	Muestra	Condiciones
1	IR	Perkin-Elmer 257	5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanona.	CCl ₄
	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60MHz)		
	Masas	Varian MAT-711		
4	Masas	Varian MAT-711	3-fenil-4,4-dimetil-1-pentanol.	
	IR	Perkin-Elmer 257		
5	IR	Perkin-Elmer 257	3,5-dinitrobenzoato de α-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.	CCl ₄
	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60MHz)		
7	IR	Perkin-Elmer 257	3,5-dinitrobenzoato de β-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.	CCl ₄
	RMN	Perkin-Elmer R-12 (60MHz)		
	IR	Perkin-Elmer 257		
9	RMN	Bruker HX 90E (90MHz)	α-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.	CDCl ₃ (30°C)
	Masas	Varian MAT-711		
	IR	Perkin-Elmer 257		
12	IR	Perkin-Elmer 257	β-5-fenil-2,2,6,6-tetrametil-3-heptanol.	Líquido entre cristales.
	RMN	Bruker HX 90E (90MHz)		
14	Masas	Varian MAT-711		Líquido entre cristales.
	RMN	Bruker HX 90E (90MHz)		

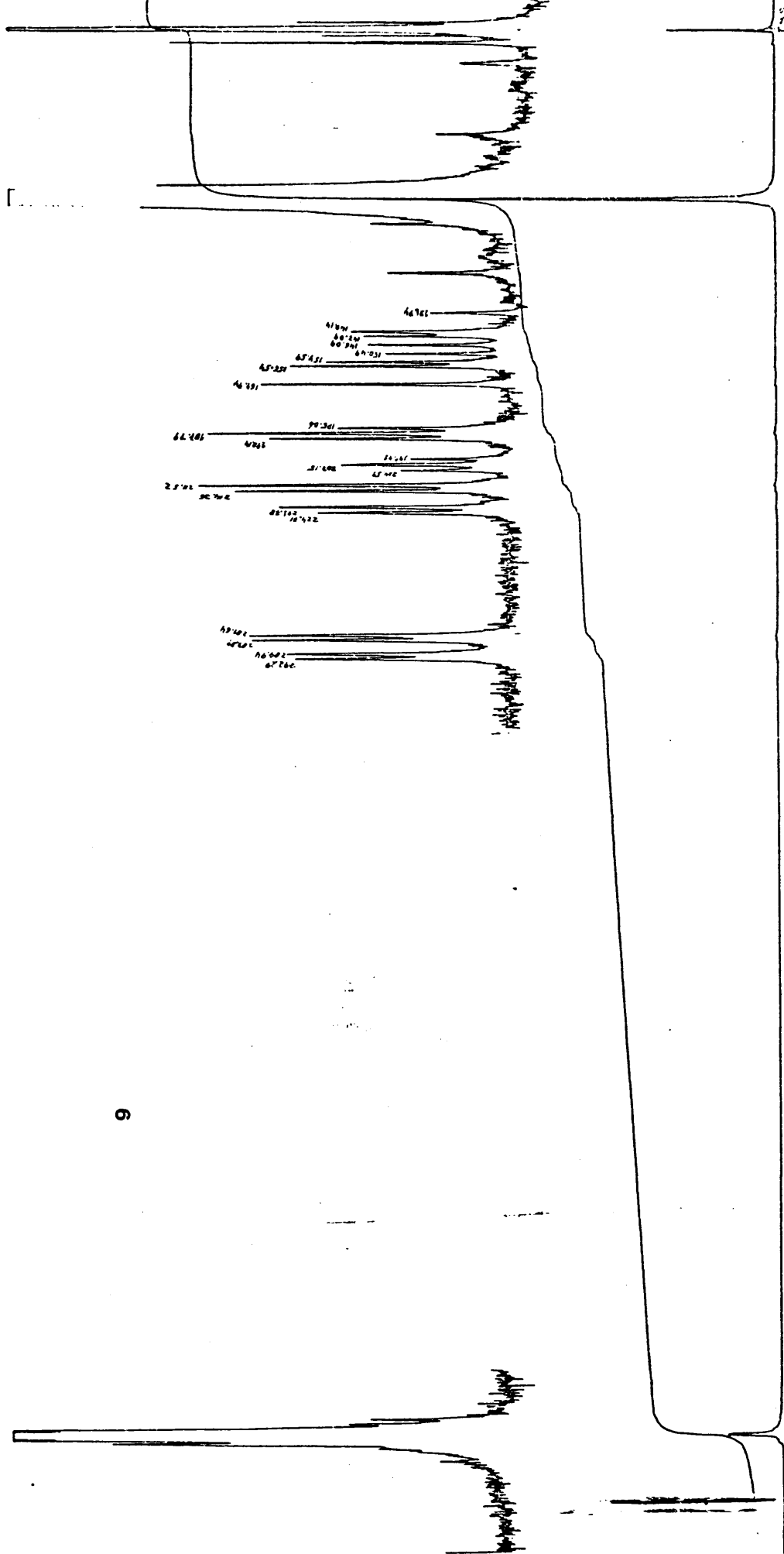




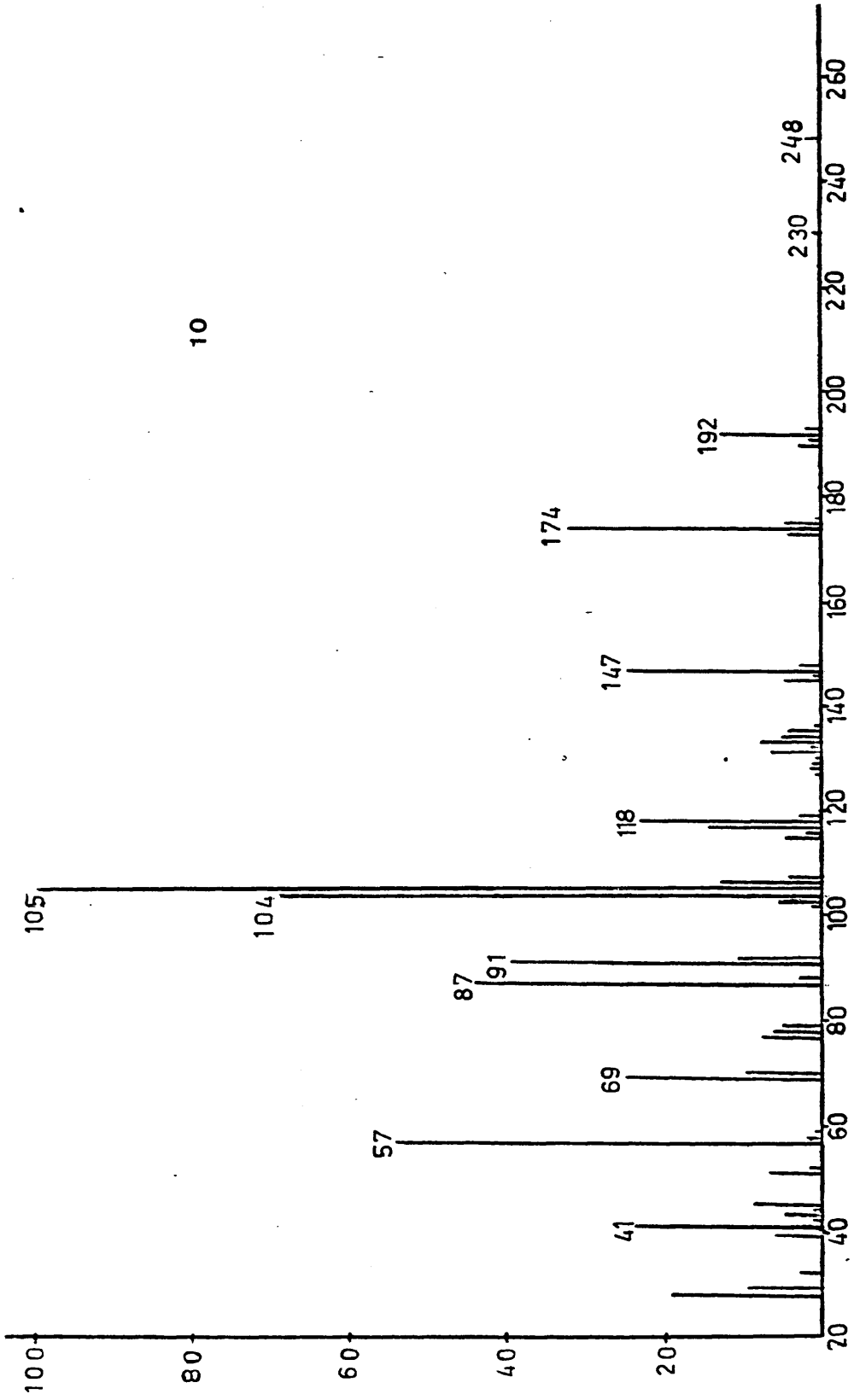


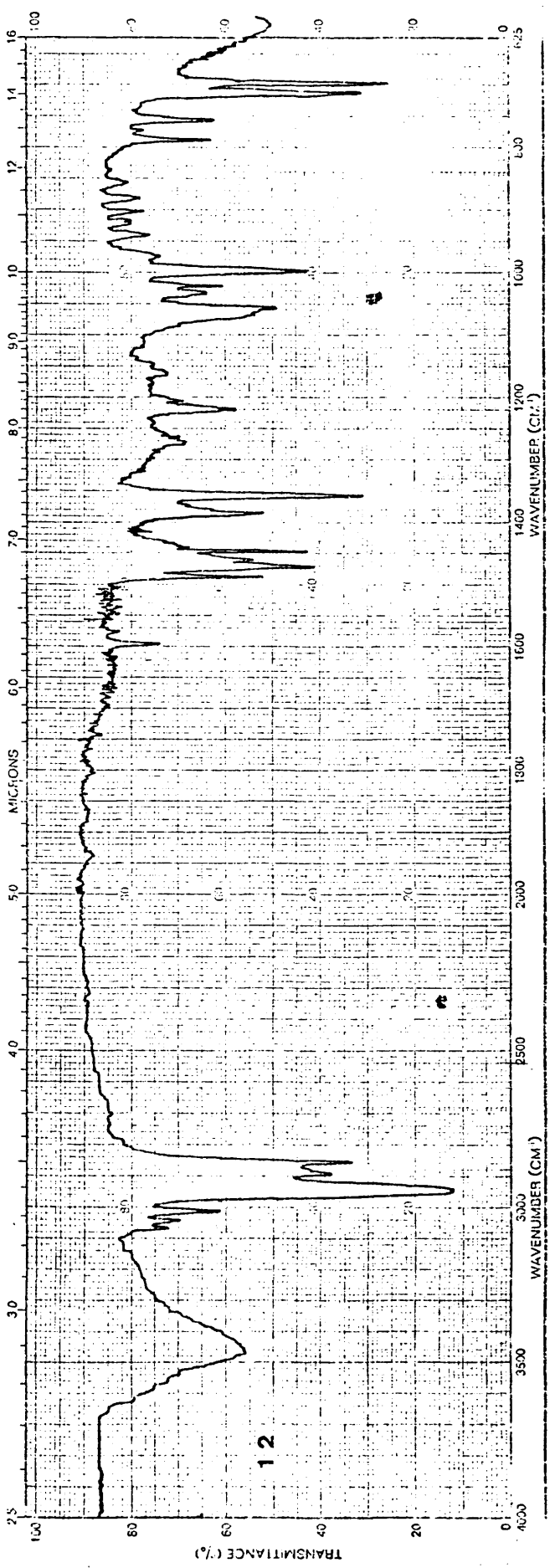
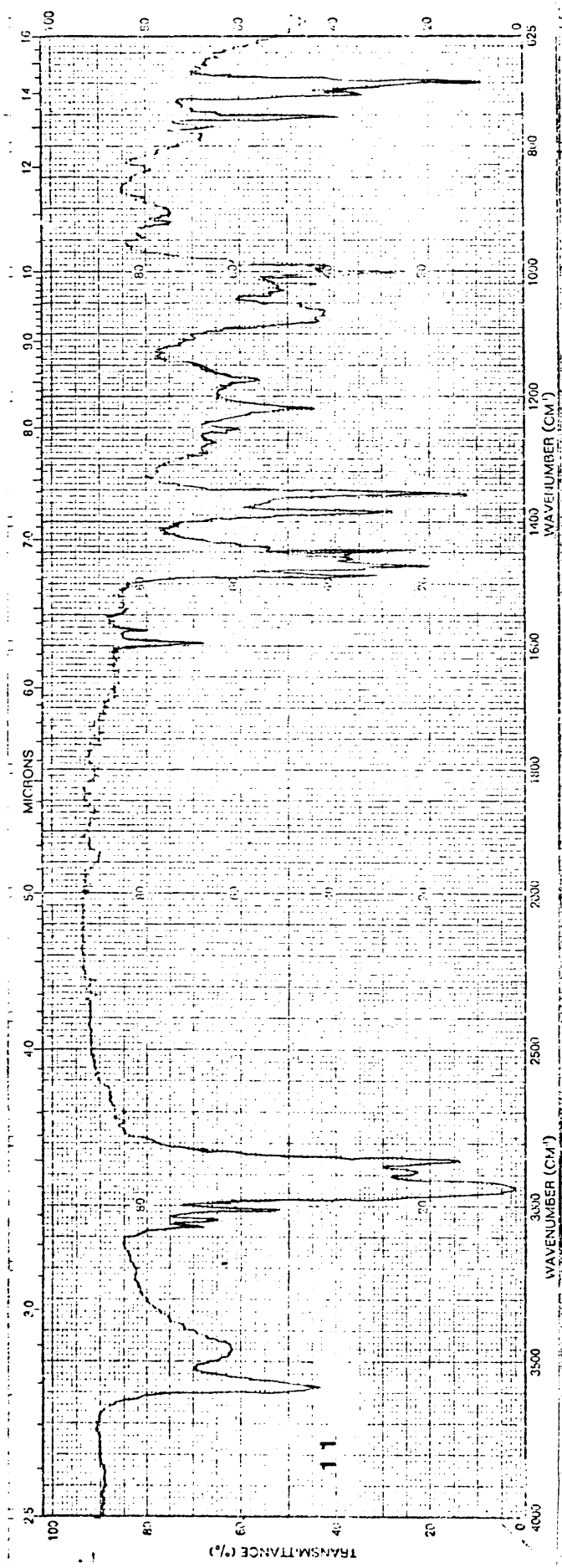


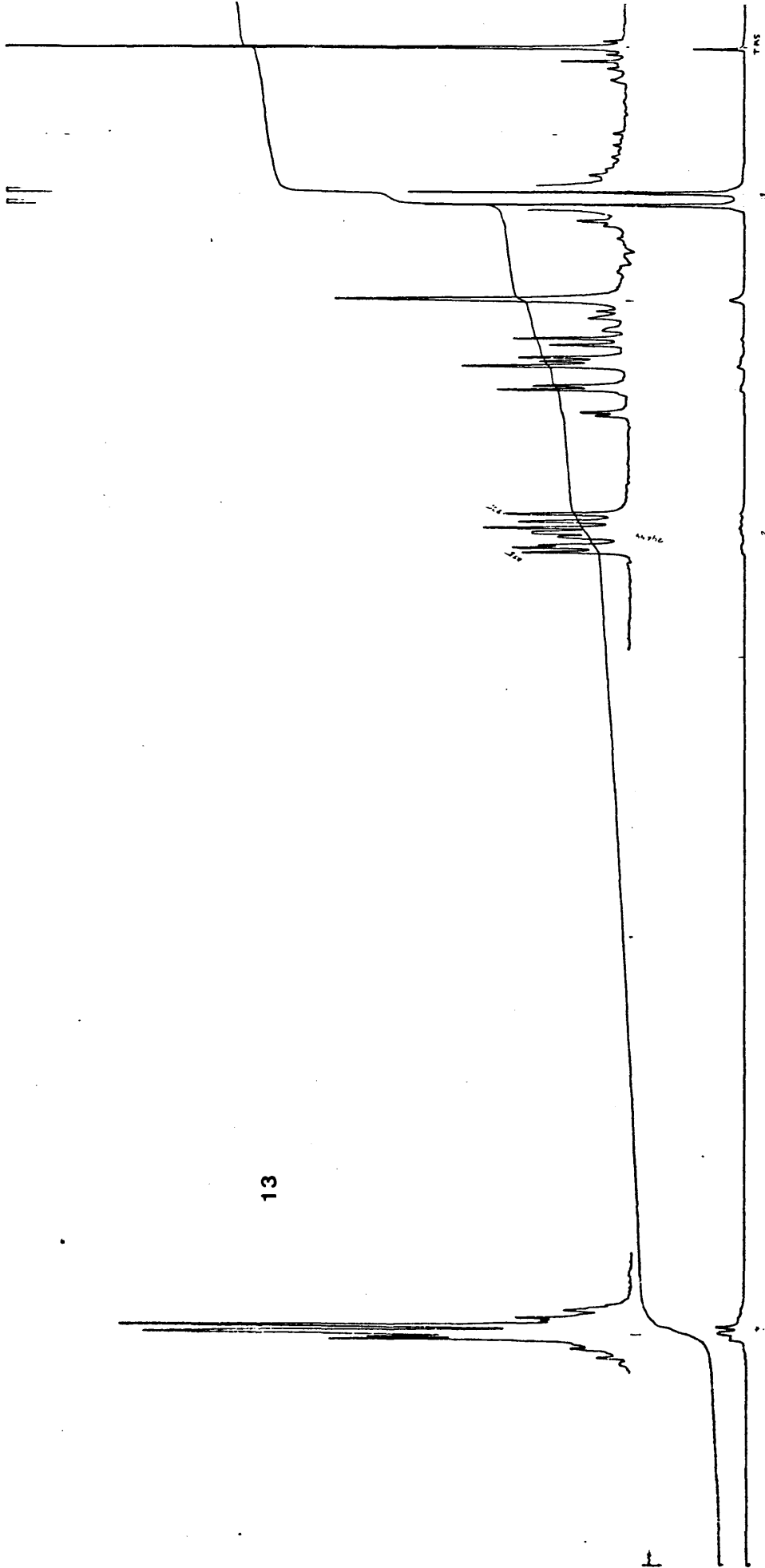


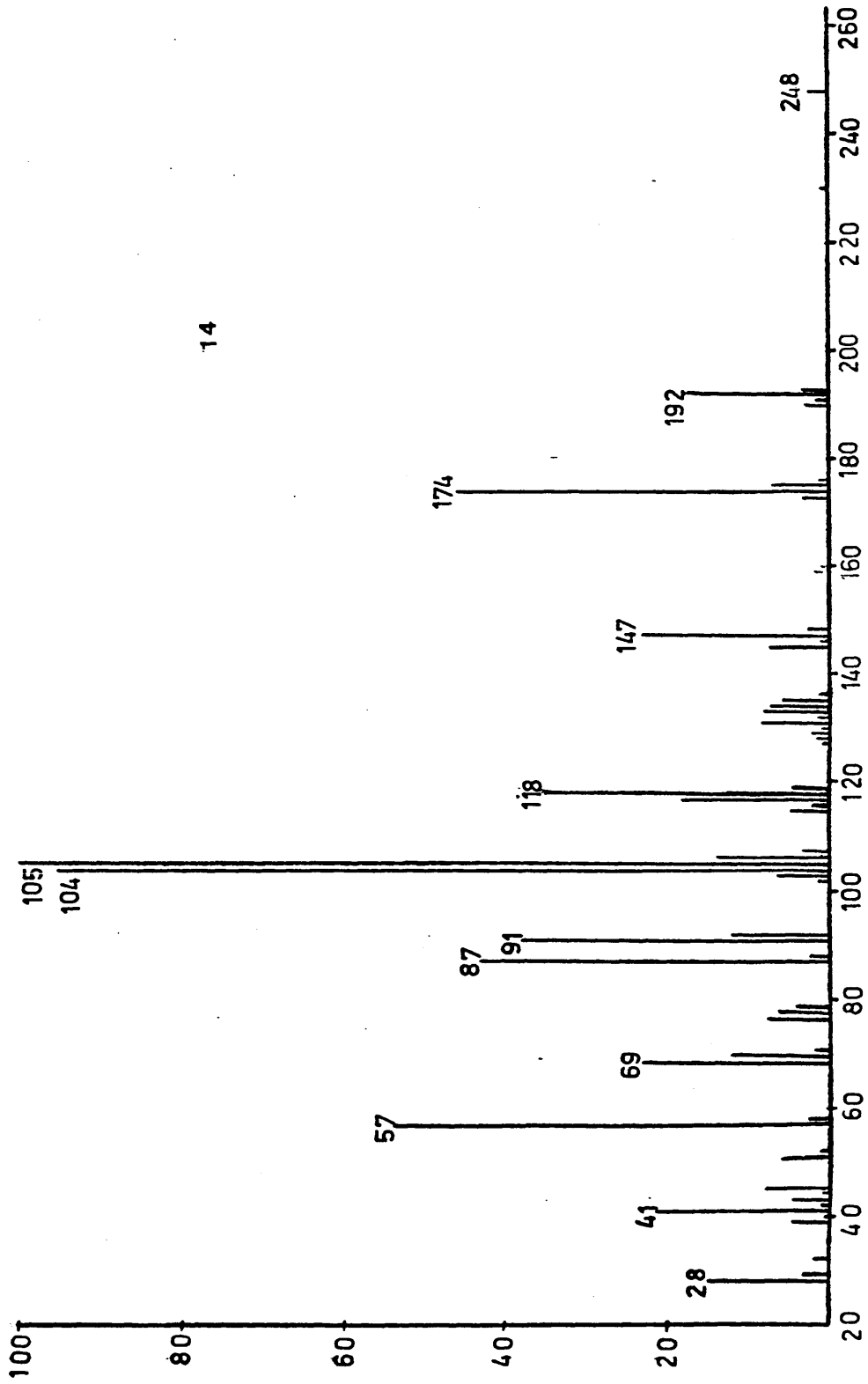


9









14