

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la estereoselectividad en reacciones de
condensación de compuestos carbonílicos quirales con
bromuro de fenil-magnesio, influencia de la naturaleza del
sustrato, de la concentración de la especie reactiva y del
disolvente**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alfredo, Pérez Rubalcaba

DIRECTOR:

María Luz Quiroga Feijoo

Madrid, 2015

T1 547
PER

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE QUIMICA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322351551

ESTUDIO DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN REACCIONES
DE CONDENSACION DE COMPUESTOS CARBONILICOS QUI-
RALES CON BROMURO DE FENILMAGNESIO. INFLUENCIA
DE LA NATURALEZA DEL SUSTRATO, DE LA CONCENTRA-
CION DE LA ESPECIE REACTIVA Y DEL DISOLVENTE .

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
Nº Registro34011.....

TESIS DOCTORAL

POR

ALFREDO PEREZ RUBALCABA

MADRID 1978

INDICE

	Página
INTRODUCCION.-----	9
Parte I. SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD A COMPUESTOS CARBONILICOS.-----	14
1. NATURALEZA DE LOS REACTIVOS DE GRIGNARD--	15
2. CINETICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD A CETONAS-----	24
2.1. Esquemas cineticos y ecuaciones de velocidad.-----	25
2.2. Mecanismo polar vs. mecanismo radicalico-----	33
2.3. Reactividad de los compuestos de Grignard en solucion.-----	38
2.4. Relaciones energia libre/reactividad.-----	45
2.5. Algunas conclusiones-----	46
3. ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD A COMPUESTOS CARBONILICOS.-----	50
3.1. Introduccion-----	50
3.2. Los factores estericos y su racionalizacion-----	52
3.2.1. La dualidad mecanistica de Dauben-----	52
3.2.2. Una correlacion:estructura del sustrato carbonilico estereoselectividad.-----	54

3.2.3. El tratamiento teorico de la induccion asimetrica.-----	55
a)Modelo de cadena abierta de Cram-----	57
b)Modelo ciclico de Cram y modelo dipolar de Conforth.-	58
c)Modelo de Karabatsos-----	59
d)Modelo de Garcia Martinez y Perez-Ossorio-----	61
e)Modelo de Felkin-----	63
f)Modelo estructural estereo quimico de Ugi-----	69
g)Principio de Curtin-Hammett generalizado:un tratamiento matematico para la prediccion de la estereoselectividad-----	72
3.3. Influencia de las variables disolvente y halogeno-----	74
3.4. La hipotesis mecanistica de Perez-Ossorio.Una correlacion naturaleza del reactivo de Grignard-tipo de estado de transición-----	75
4. DISCUSION DE RESULTADOS-----	79
4.1. Verificacion de las hipotesis de partida-----	79
4.1.1. Analisis de los estados de transición.-----	81
4.1.2. Significado fisico de la dualidad geometrica "trigonal-tetraedrico"-----	94
4.2. Planteamientos.-----	106
BIBLIOGRAFIA.-----	109

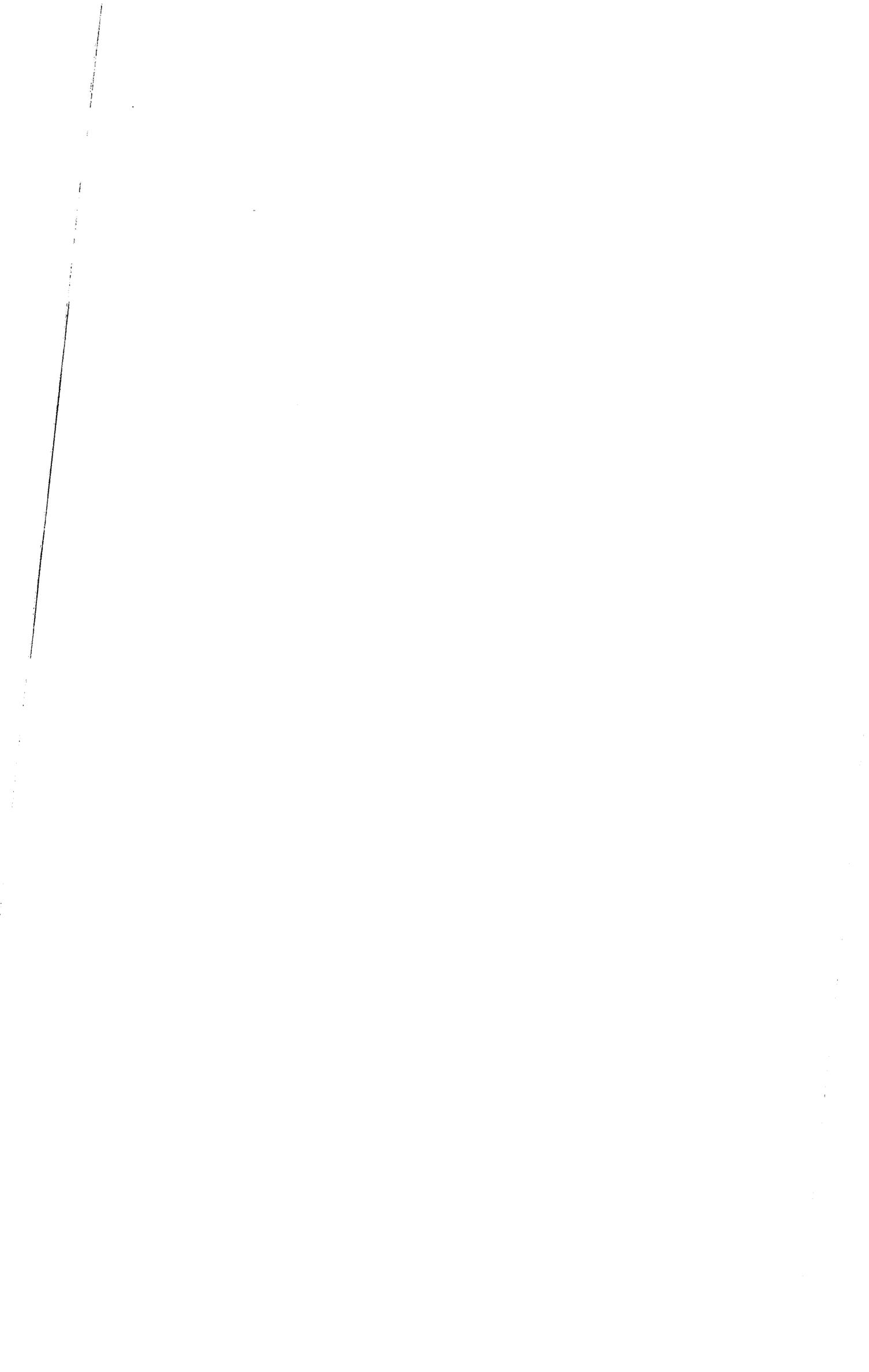
	Página
Parte II. EXPERIMENTAL.-----	121
1. INTRODUCCION-----	123
2. MATERIALES Y METODOS.-----	124
3. PREPARACION DE LOS SUSTRATOS CARBONILICOS-	126
3.1. Sintesis del 3-fenil-2-metilpropanal-	126
3.1.1. Via alquilacion de la 2-etil- 4,4,6-trimetil-5,6-dihidro- 4H-1,3-oxazina.-----	127
3.1.1.1. Preparacion de la 2- etil-4,4,6-trimetil-5,6-di- hidro -4H-1,3-oxazina.-----	129
3.1.1.2. Preparación del a- nión de la 2-etil-4,4,6- trimetil-5,6-dihidro-4H- 1,3-oxazina.-----	133
3.1.1.3. Obtención de 2-(2'- fenil-1'-metil)etil-4,4,6- trimetil-5,6-dihidro-4H- 1,3-oxazina.-----	134
3.1.1.4. Reducción de la 2- (2'-fenil-1'-metil)etil- 4,4,6-trimetil-5,6-dihi- dro-4H-1,3-oxazina.-----	137
3.1.1.5. Hidrólisis de la 2- (2'-fenil-1'-metil)etil- 4,4,6-trimetil-tetrahidro- 1,3-oxazina.-----	139
3.1.1.6. Purificación del 3- fenil-2-metilpropanal me- diante el reactivo de Gi- rard T.-----	140

	Página
3.1.2. Via alquilacion del acido propanoico.-----	142
3.1.2.1. Obtención del ácido 3-fenil-2-metilpropanoico.-----	143
3.1.2.2. Esterificación de la mezcla de acidos propanoico y 3-fenil-2-metilpropanoico y separación del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.-----	146
3.1.2.3. Reducción del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.-----	150
3.1.2.4. Oxidación del 3-fenil-2-metilpropanol.-----	152
3.2. Sintesis del 2,3,3-trimetilbutanal-	153
3.2.1. Obtención del ácido 2,3,3-trimetilbutanoico.-----	154
3.2.2. Esterificación del ácido 2,3,3-trimetilbutanoico.-----	156
3.2.3. Reducción del 2,3,3-trimetilbutanoato de metilo.-----	158
3.2.4. Oxidación del 2,3,3-trimetil-1-butanol.-----	160
3.3. Preparación de la 3-fenil-2-butanona.-----	161
3.3.1. Obtención del 3-fenil -2-butanol.-----	162
3.3.1.1. Preparación del yoduro de metilmagnesio.--	162
3.3.1.2. Condensación del 2-fenilpropanal con yoduro de metilmagnesio.-----	163

	Página
3.3.2. Oxidación de la 3-fenil-2-butanona.-----	166
3.4. Preparación del 3-fenil-4,4-dimetilpentanal.-----	168
4. CONDENSACIONES DEL 3-FENIL-2-METILPROPANAL; 2,3,3-TRIMETILBUTANAL; 3-FENIL-2-BUTANONA Y 3-FENIL-4,4-DIMETILPENTANAL CON BROMURO DE FENILMAGNESIO EN DIETILETER Y TETRAHIDROFURANO.-----	170
4.1. Descripción del aparato para la preparación y dosificación de reactivos de Grignard.-----	170
4.2. Método experimental de formación y condensación del bromuro de fenilmagnesio.-----	173
4.2.1. Formación del bromuro de fenilmagnesio.-----	174
4.2.2. Valoración del reactivo de Grignard.-----	176
4.2.2.1. Antecedentes bibliográficos y elección del método de valoración.--	176
4.2.2.2. Método experimental.-----	181
4.2.3. Condensación del bromuro de fenilmagnesio con 2,3,3-trimetilbutanal, 3-fenil-2-metilpropanal, 3-fenil-4,4-dimetilpentanal y 3-fenil-2-butanona.-----	184
5. VALORACIÓN DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS.-----	192

	Página
5.1. Elección del procedimiento.-----	192
5.2. Método experimental.-----	199
5.2.1. Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 1- fenil-2,3,3-trimetil-1-buta- nol.-----	199
5.2.2. Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 1,3- difenil-2-metil-1-propanol.---	201
5.2.3. Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 1,3- difenil-4,4-dimetil-1-butanol.	205
5.2.4. Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 2,3- difenil-2-butanol.-----	210
 BIBLIOGRAFIA.-----	 215
 Parte III. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS.-----	 217
 1. INTRODUCCION.-----	 218
 2. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS <u>RR</u> Y <u>SR</u> A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1-FENIL- 2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL.-----	 226
2.1. Análisis conformacional semicuanti- tativo de los diastereómeros <u>RR</u> y <u>SR</u> del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1- butanol.-----	226
2.1.1. Formulación de los conforme- ros de partida.-----	226
2.1.2. Evaluación de la estabilidad relativa de los conformeros.--	228

	Página
2.1.3. Estimación de las poblaciones conformacionales.-----	228
2.2. Conclusiones.-----	230
3. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS <u>RR</u> Y <u>RS</u> A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1,3- DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL.-----	232
3.1. Analisis conformacional semicuantitativo de los diastereomeros <u>RR</u> y <u>RS</u> del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol.-----	232
3.1.1. Formulación de los conformeros de partida.-----	233
3.1.2. Evaluación de la estabilidad relativa de los conformeros.-----	233
3.1.3. Estimación de las poblaciones conformacionales.-----	233
3.2. Conclusiones.-----	238
4. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS <u>RR</u> Y <u>SR</u> A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1,3- DIFENIL-4,4-DIMETIL-1-PENTANOL.-----	244
5. ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS <u>RR</u> Y <u>SR</u> A LOS DIASTEREOMEROS DEL 2,3- DIFENIL-2-BUTANOL.-----	245
BIBLIOGRAFIA.-----	246
CONCLUSIONES.-----	249
COLECCION DE ESPECTROS.-----	253



INTRODUCCION

INTRODUCCION

Desde 1950 uno de los temas que con mayor profu
sión se han tratado en la literatura químico-orgánica, ha
sido la investigación mecanística de la reacción de los
compuestos de Grignard con cetonas. La justificación de
este auge bibliográfico hay que buscarla en la gran apli
cación sintética de esta reacción que, evidentemente, con
diciona la necesidad de su puesta a punto. La vigencia
del tema creemos que deriva de las dificultades de inter
pretación de los datos desde una única perspectiva gene
ralizada. Gran parte de estas dificultades residen en la
existencia de varias reacciones competitivas: adición nu
cleófila, reducción y enolización. El estudio de las con
diciones experimentales que aseguran el predominio de una
sobre las otras está suficientemente esclarecido. Sin em
bargo, la racionalización de estos hechos es todavía mo
tivo de controversia. Pensamos que el hecho de que los
reactivos de Grignard existan en solución como un equili
brio entre especies de diferente naturaleza, con diver
sos grados de asociación y solvatación, puede ser la cau
sa de tal dificultad.

La escuela de Pérez-Ossorio ha abordado el pro
blema de la elucidación mecanística de las reacciones de
adición de reactivos de Grignard a compuestos carboníli
cos desde una perspectiva estereoquímica. Así, la este
reoselectividad observada en reacciones de bromuro de fe
nilmagnesio y yoduro de metilmagnesio con diversos com
puestos quirales, ha sido interpretada en términos de una

dualidad geométrica para los estados de transición correspondientes, trigonal-tetraédrico, que puede ser correlacionada con la naturaleza dímera o monómera del organometálico.

No obstante, la aceptación de esta hipótesis requiere la introducción de una serie de variables experimentales que influyendo sobre el equilibrio que describe a la especie reactiva en solución, manifiesten su influencia sobre la naturaleza de los estados de transición.

Dada la amplitud experimental del tema que abarca desde la variación sistemática de la naturaleza del compuesto carbonílico, hasta el estudio del efecto de ciertos aditivos de tipo salino o de naturaleza complejante a la mezcla de reacción, se hizo necesario concretarnos a un único tipo de compuesto organomagnésico -bromuro de fenilmagnesio-, a un número limitado de compuestos carbonílicos -3-fenil-4,4-dimetilpentanal (I), 3-fenil-2-metilpropanal (II), 2,3,3-trimetilbutanal (III) y 3-fenil-2-butanona(IV)- y al estudio de la influencia de la variación de la concentración y de la naturaleza del disolvente etéreo -éter dietílico y tetrahidrofurano- sobre la estereoselectividad en este tipo de procesos.

La elección de los sustratos y del reactivo de Grignard ha venido determinada por razones de índole práctico, ya que se tenía conocimiento de las características espectroscópicas y cromatográficas de los carbinoles diastereómeros resultantes en cada caso, por lo que el método de valoración y asignación de configuraciones era presumiblemente sencillo. Las mezclas de carbinoles diastereómeros procedentes de las condensaciones plantea

das habían sido obtenidas por métodos alternativos -reducción con tetrahidruro de litio de las alquilfenilcetonas correspondientes o por estudios previos de la reacción de condensación de bromuro de fenilmagnesio con I, II y IV en condiciones experimentales arbitrarias.

En orden a conseguir los datos objeto de discusión, el método experimental se desarrolló en las siguientes etapas:

- 1.- Síntesis de I, II, III y IV.
- 2.- Preparación de soluciones valoradas de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico (Et_2O) y tetrahidrofurano (THF).
- 3.- Reacciones de condensación a 30°C de los compuestos carbonílicos sintetizados con las soluciones de bromuro de fenilmagnesio.
- 4.- Valoración de las mezclas de reacción obtenidas en 3 por técnicas espectroscópicas (RMP) y cromatográficas (CGL).
- 5.- Asignación de configuraciones (RR, SS) y (RS, SR) a los carbinoles: 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (V), 1,3-difenil-2-metil-1-propanol (VI), 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (VII) y 2,3-difenil-2-butanol (VIII).

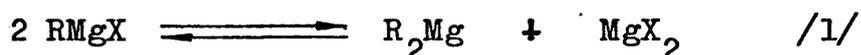
En la Sección experimental de esta memoria se describen los aspectos concretos de cada etapa, habiéndose dedicado la primera mitad de la misma a analizar los antecedentes del tema para fundamentar a partir de este análisis la discusión de nuestros resultados.

PARTE I. SOBRE EL MECANISMO DE LAS REACCIONES
DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD
A COMPUESTOS CARBONILICOS.

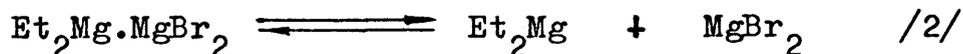


1.- NATURALEZA DE LOS COMPUESTOS DE GRIGNARD EN SOLUCION

La fórmula mixta RMgX que Grignard sugirió para describir los magnesianos no representa de manera absoluta las estructuras de estos compuestos en disolución. Así Joliboys (1) propone en el año 1912 una formulación de dímero no simétrico $R_2Mg.MgX_2$, mientras que Schlenk (2) en 1927 supone un equilibrio, que aún hoy se conoce como equilibrio de Schlenk, para describir la compleja naturaleza de los reactivos de Grignard en disolución (equilibrio 1).



En 1957 Dessy y col. (3,4,5) demuestran a partir de datos de intercambio isotópico que el bromuro de etilmagnesio está representado por el equilibrio/2/, que está desplazado hacia la izquierda, toda vez que las medidas de pesos moleculares de magnesianos en disoluciones etéreas sugieren la presencia de una alta proporción de moléculas dimeras.

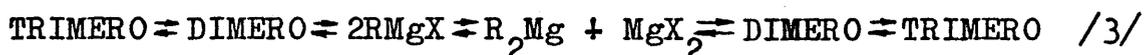


Cuando una solución de Et_2Mg se hace reaccionar con $\text{Mg}^{28}\text{Br}_2$ precipitando a continuación con dioxano toda la sal

de magnesio, se observa que todo el magnesio del bromuro de magnesio-dioxanato obtenido, contiene Mg^{28} lo que demuestra que las especies mixtas $RMgX$ no existen en disolución. Estos resultados vienen avalados por medidas de conductividad eléctrica de bromuro de etilmagnesio y mezclas sintéticas de bromuro de magnesio y dietilmagnesio que indican que ambas soluciones son idénticas. La electrolísis de magnesianos, preparados por adición de $Mg^{28}Br_2$ a soluciones de Et_2Mg , con cátodos de platino, confirma la estructura propuesta.

En el año 1963 Ashby y col. (6,7), concluyen a partir de experimentos de cristalización fraccionada y de la medida de índices de asociación la existencia de especies mixtas $RMgX$ en una disolución de cloruro de etilmagnesio en THF. Mosher (8) llega a la misma conclusión mediante un detallado estudio de disoluciones etéreas de diversos magnesianos por espectroscopía infrarroja. Desde entonces son muchas las confirmaciones de la realidad del equilibrio de Schlenk a partir, fundamentalmente, de datos termométricos (9,10) y de resonancia magnética nuclear de protón (11,12,13). Sin embargo, estas comprobaciones no resuelven totalmente el problema de la verdadera naturaleza de los reactivos de Grignard, que se complica por la existencia de tres fenómenos en el seno de sus disoluciones: fenómenos de asociación, de solvatación y en menor medida, de disociación.

La asociación se puede describir como una extensión del equilibrio de Schlenk (equilibrio 3).



Los primeros resultados para índices de asociación muestran la importancia de la exclusión total de oxígeno al efectuar la medida de estos parámetros. La asociación es muy sensible a la presencia de oxígeno, aumentando de forma importante para pequeñas cantidades de este elemento.

En disolventes de cierta polaridad como el tetrahidrofurano o la trietilamina, los compuestos de Grignard son esencialmente monómeros (excepto los fluoruros) (15-18). También lo son en N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina(17,19), en dimetoxietano (17) y en hexametenfosforotriamida (20, 21).

En éter dietílico los magnesianos yodados y bromados son básicamente monómeros para concentraciones inferiores a 0,1 M (15,22). La asociación aumenta sin embargo, cuando se incrementa la concentración. Los cloruros de alquilmagnesio son, por el contrario, dímeros para todo el rango de concentraciones (15).

Las medidas de índices de asociación indican que ésta ocurre preferentemente a través del halógeno. Los haluros de alquilmagnesio aparecen más asociados que los correspondientes dialquilmagnesios. De hecho, sólo el metilo es capaz de competir con el cloro o con el yodo en cuanto a capacidad de coordinación. El dietilmagnesio y el difenilmagnesio existen siempre como compuestos debilmente asociados (7,23). Podemos pues suponer que el equilibrio/4/describe de forma adecuada la verdadera naturaleza de los magnesianos yodados o bromados en éter dietílico.

para los disolventes utilizados en el presente trabajo:
éter dietílico y tetrahidrofurano.

Tabla 1
VALORES DEL EQUILIBRIO DE SCHLENK

Grignard	Disolvente	K	Método	Referencia
CH ₃ MgBr	Et ₂ O	~320	Cal.	27
		~455	Cin.	28
C ₂ H ₅ MgBr	"	480-484	Cal.	29
C ₄ H ₉ MgBr	"	~10 ³	Cal.	30
		~400	Cin.	31
C ₆ H ₅ MgBr	"	55-62	Cal.	29
C ₂ H ₅ MgI	"	≥630	Cal.	29
C ₆ H ₅ MgI	"	≥15	Cal.	29
CH ₃ MgCl	THF	4,5	IR	8
		~1	RMN	32
C ₂ H ₅ MgCl	"	5,52	Cal.	33
t-C ₄ H ₉ MgCl	"	1,12	RMN	32
C ₆ H ₅ MgCl	"	1,66	Cal.	33
CH ₃ MgBr	"	3,5	IR	8
		~4	RMN	32
C ₂ H ₅ MgBr	"	5,09	Cal.	33
C ₄ H ₉ MgBr	"	9	Cal.	30
C ₆ H ₅ MgBr	"	3,77	Cal.	33
		4,0	RMN	34

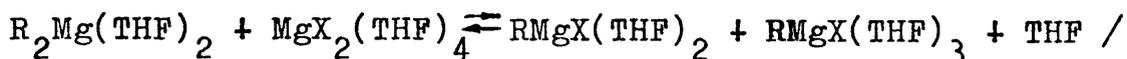
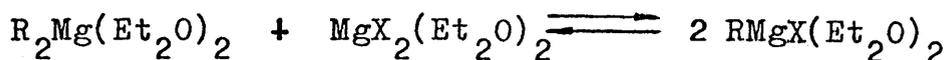
El grado de validez de las constantes que aparecen recogidas en la Tabla I es muy variado. No obstante, podemos afirmar que mientras para el eter dietílico los datos oscilan entre 10^2 y 10^3 para el tetrahidrofurano esas mismas constantes están comprendidas entre 10 y 10^2 . Aún admitiendo la dependencia de la K, del halógeno, y del grupo R unido al magnesio, parece claro que para el Et_2O el equilibrio está desplazado hacia la forma mixta (RMgX) mientras que en THF la distribución de las especies es aproximadamente estadística.

Estas conclusiones son coincidentes con los datos obtenidos por Ashby y Parris (32) al llevar a cabo el estudio por resonancia magnética nuclear de disoluciones de bromuro de metilmagnesio y de cloruro de t-butilmagnesio en dietil eter. El MeMgBr presenta como única señal un singlete entre 30°C y -80°C . Al bajar la temperatura a -100°C el singlete se resuelve en dos señales que son asignadas por los autores al Me_2Mg y al MgBrMe . Cuando se llega a una temperatura de -105°C el bromuro de magnesio precipita, lo que origina un desplazamiento en el equilibrio de Schlenk que supone un incremento de la cantidad relativa de dimetilmagnesio. Así, la señal atribuida a este compuesto aumenta. El mismo fenómeno se puede observar en las disoluciones de cloruro de t-butilmagnesio en Et_2O . Sin embargo, en este caso basta una temperatura de -7°C para conseguir el desdoblamiento del singlete, lo que indica que la velocidad de intercambio del grupo t-butilo es menor que la del metilo.

En ambos casos la señal atribuible a la especie mixta (RMgX) es mayoritaria, lo que está de acuerdo con los

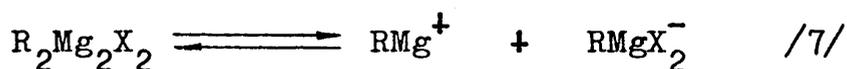
valores que para la K hemos resumido en la Tabla I.

Smith y Becker (9,10,33) han determinado mediante valoraciones termométricas las entalpías de mezcla de soluciones de R_2Mg y MgX_2 . Los valores de estos parámetros termodinámicos demuestran que este proceso es exotérmico cuando el disolvente es éter y endotérmico cuando es THF, lo que evidentemente justifica los valores pequeños de K calculados en este último caso. Las entropías de mezcla obtenidas permiten una interesante discusión acerca del papel del disolvente en el equilibrio de Schlenk. Así, cuando se trabaja con dietilmagnesio y bromuro de magnesio en THF, se obtienen elevados valores positivos de ΔS , mientras que el mismo experimento proporciona pequeños valores de ΔS en éter dietílico. Los autores interpretan esta diferencia como debida a la pérdida de moléculas de disolvente coordinadas con el magnesio, que es mayor en el primer caso que en el segundo. La comprobación de estas hipótesis la llevan a cabo midiendo las entalpías de dilución con THF de las especies (Et_2Mg , $MgBr_2$ y $EtMgBr$) solubilizadas en éter. Las tres reacciones de desplazamiento son exotérmicas, lo que justifica que las tres especies tienen preferencia por el THF, lógicamente por ser este disolvente una base más fuerte. Esta preferencia es mucho mayor para el bromuro de magnesio, lo que da pie a estos autores para pensar que esta especie pueda coordinar hasta cuatro moléculas de tetrahydrofurano. De esta manera, concluyen que el equilibrio de Schlenk en ambos disolventes y en las condiciones de concentración empleadas, podría ser representado mediante los equilibrios /5/ y /6/.



Por último destaquemos que los datos de entropía de mezcla para el bromuro de fenilmagnesio, utilizado por nosotros en el presente trabajo, indican que la especie mixta (PhMgBr) está más solvatada que la correspondiente especie simétrica (Ph₂Mg).

Los fenómenos de disociación, importantes para algunos disolventes como el HMPT (35,36), no parecen ocurrir en gran extensión en éter dietílico (37,38). El esquema de disociación más probable en este disolvente es:



Este breve resumen bibliográfico supone una aproximación al complejísimo problema de la naturaleza de los magnesianos en disolución, que como hemos visto depende entre otros factores, del tipo de radical hidrocarbonado unido al magnesio, del disolvente, del halógeno y de la concentración del organometálico.

Retendremos aquí las siguientes conclusiones:

a) La composición de los reactivos de Grignard en éter dietílico viene adecuadamente definida por el equilibrio de Schlenk con la inclusión de especies asociadas (equilibrio 4). Los valores de la constante de este

equilibrio indican un predominio de la forma mixta RMgX . Mientras que los fluoruros y los cloruros son dímeros para todas las concentraciones, los ioduros y los bromuros son monómeros para concentraciones inferiores a $0,1 \text{ M}$, aumentando la asociación con la concentración.

b) En tetrahidrofurano los reactivos de Grignard están asimismo bien representados por el equilibrio de Schlenk. Los valores de la constante de equilibrio en este disolvente indican una distribución estadística de las tres especies. Salvo los fluoruros que son dímeros para todas las concentraciones, todos los magnesianos son básicamente monómeros.

c) El magnesio se suele presentar como tetracoordinado, lo que supone la existencia de las tres especies como dieteratos. No obstante, en THF para magnesianos alquílicos, fundamentalmente el haluro de magnesio, presenta una enorme tendencia a coordinar moléculas de disolvente pudiéndolo hacer hasta un número de cuatro. Este efecto es considerablemente menor para halogenuros de arilmagnesio. En todos los casos la tendencia a coordinar moléculas de disolvente es mayor en THF que en Et_2O .

2.- CINETICA DE LA REACCION DE ADICION DE COMPUESTOS DE GRIGNARD A CETONAS

Prácticamente todos los trabajos mecanísticos realizados en el campo de la adición nucleófila de reactivos de Grignard al grupo carbonilo utilizan como sustratos cetonas. Obviamente, la enorme reactividad de los aldehídos frente a los magnesianos dificulta mucho cualquier tipo de determinación cinética. Por otra parte, la sensibilidad de estos sutratos hacia los agentes oxidantes, hace más difícil su manejo en las condiciones habituales de trabajo.

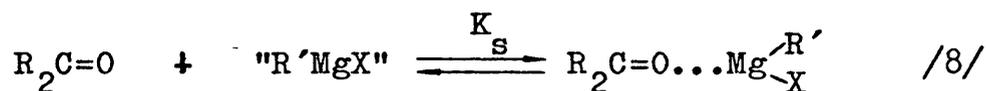
A pesar del gran número de trabajos aparecidos desde los años 50 sobre este tema, no parecen existir generalizaciones válidas para la amplia gama de compuestos de Grignard. Tampoco parece acertado extrapolar las determinaciones cinéticas logradas para algún proceso concreto a otro referible, cuando se ha introcido alguna modificación, sea la naturaleza del compuesto carbonílico, la concentración, el disolvente e incluso la calidad del magnesio utilizado en la formación de un determinado reactivo.

No obstante la dificultad de racionalizar estos datos, trataremos de estructurar aquí los planteamientos y criterios cinéticos existentes de la manera más útil posible, por ser importante el apoyo que podemos conseguir con ello a la hora de contemplar nuestros resultados estereoquímicos. Con este fín los ordenaremos como tales criterios cinéticos aunque comprendan unaextensa variedad de condiciones

nes de reacción.

2.1.- Esquemas cinéticos y ecuación de velocidad.

Un hecho comunmente admitido es que cuando la cetona y el magnesiano se ponen en contacto, se forma inmediatamente un complejo ácido-base que permanece en rápido equilibrio con las especies sin reaccionar (equilibrio 8).



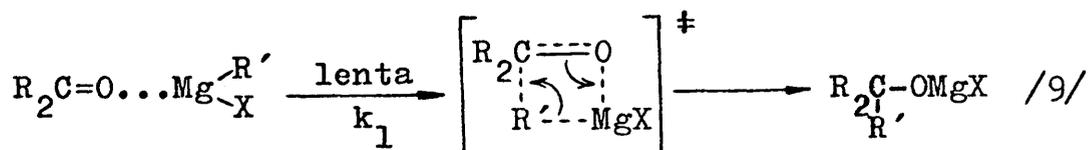
Los datos que confirman la existencia de dichos complejos se obtienen fundamentalmente a partir de estudios de espectroscopía ultravioleta o infrarroja. Así, Smith (39) describe la aparición de dos bandas en UV cuando se añaden dimetilmagnesio, bromuro de metilmagnesio o bromuro de magnesio a ciertas arilcetonas en éter dietílico. Holm (40) encuentra que la frecuencia del grupo carbonilo de la acetona se rebaja desde su valor típico, 1723 cm^{-1} , hasta 1695 cm^{-1} cuando se añade bromuro de n-butilmagnesio en éter dietílico. Este hecho le permite calcular la constante de este equilibrio (K_s) por comparación de la intensidad de las bandas respectivas, 1 msec. después de la mezcla, tiempo en el cual la reacción no ha transcurrido todavía apreciablemente. Esta constante ha sido también determinada indirectamente a partir de da-

tos cinéticos suponiendo para ello que la complejación es una etapa cinética de la reacción (41,42,43).

Una complicación adicional en la cinética de estos procesos es la posible participación de los alquil-óxidos finales que al poder complejar especies monómeras u oligómeras del reactivo ($\text{RMgX} \cdot \text{R}'_2\text{COMgX}$) competirían en el proceso de adición. Su participación, no obstante, puede minimizarse cuando el organomagnésico se utiliza en exceso. Lo contrario sucede si se trabaja en exceso de cetona, pero este caso, que ha sido bien analizado por Ashby y col. no es asimilable a las condiciones experimentales utilizadas por nosotros, por lo que no vamos a analizarlo aquí.

Según esto, son cuatro los esquemas cinéticos que han recibido mayor atención. Como veremos a continuación, la distinción entre ellos es a veces enormemente complicada.

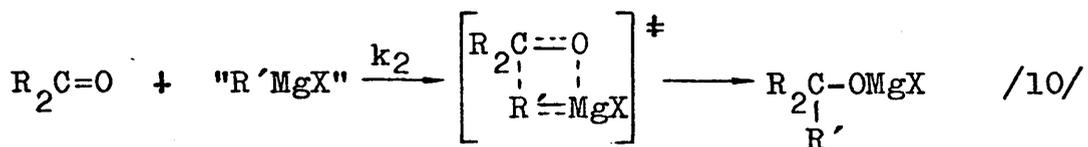
Mecanismo A: Meisenheimer y Casper (44) sugieren que el producto de adición se forma mediante una transposición interna del complejo a través de un estado de transición de cuatro centros.



Supuesto este mecanismo, la ecuación de velocidad vendría dada por:

$$\frac{d[\text{Producto}]}{dt} = k_1 [\text{Complejo}] ; \frac{d[\text{Producto}]}{dt} = K_s \cdot k_1 [\text{R}'\text{MgX}] [\text{cetona}]$$

Mecanismo B: En este mecanismo el alquilóxido final se forma por colisión bimolecular directa entre una molécula de magnesiano y una molécula de cetona sin complejar. Entonces el pretendido equilibrio entre los reactivos y el complejo sería una reacción competitiva con la de formación de productos, de manera que aquí el complejo no es el sustrato cinético de la reacción.

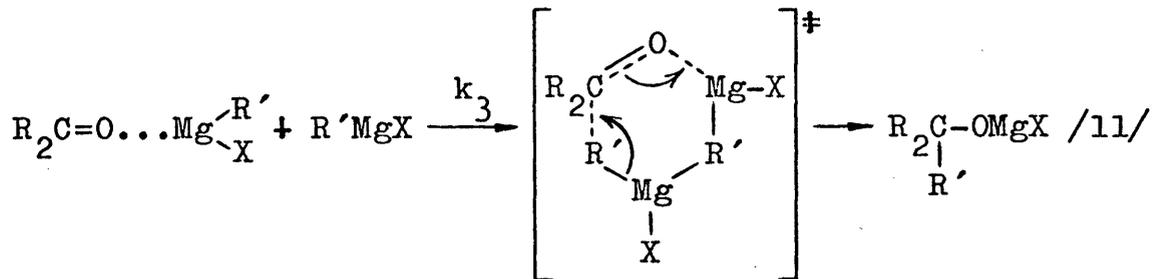


Como en el caso anterior el estado de transición es cíclico, de cuatro centros, siendo ahora la ecuación de velocidad:

$$\frac{d[\text{Producto}]}{dt} = k_2 [\text{cetona}] [\text{R}'\text{MgX}] ; \frac{d[\text{Producto}]}{dt} = \frac{k_2}{K_s} [\text{Complejo}]$$

Mecanismo C: Swain y Boyles (45) proponen, por otra parte, que el paso limitante de la velocidad es aquél que supone el ataque de una molécula de reactivo de

Grignard no coordinado, al complejo formado inicialmente. Este mecanismo implica un estado de transición de seis centros.

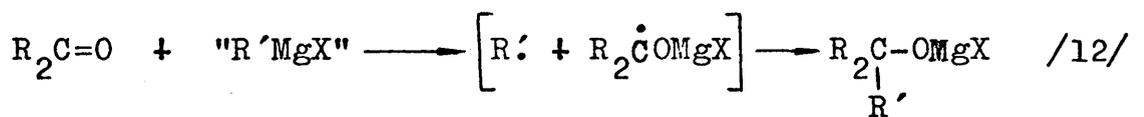


La ecuación de velocidad para este mecanismo sería entonces:

$$\frac{d[\text{Producto}]}{dt} = k_3 [\text{Complejo}] [R'MgX]$$

$$\frac{d[\text{Producto}]}{dt} = k_3 \cdot K_s [\text{Cetona}] [R'MgX]^2$$

Mecanismo D: Este último, esbozado por Blomberg y col. (46), Fauvarque (47) y comprobado más recientemente por Holm (48) y por Ashby (49) supone la intervención de radicales libres como intermedios reactivos.



El paso limitante de la velocidad viene determinado en este caso por una reacción de transferencia monoelectrónica. La ecuación de velocidad sería, evidentemente, idéntica a la planteada a partir de B.

Se han llevado a cabo numerosos trabajos cinéticos tratando de distinguir fundamentalmente los mecanismos A y B del C. La determinación del orden de reacción, uno en sustrato y uno en reactivo, cuando las soluciones empleadas son diluídas y cuando la determinación se hace en condiciones de pseudo-primer orden, permiten descartar la operatividad del mecanismo C frente a A y B.

Los criterios cinéticos introducidos para distinguir entre los mecanismos A y B no resultan generalizables. Así, Smith y Holm (30,31,39-41,50-56) defienden el protagonismo del complejo cetona-magnesiano para dar los productos de reacción por un mecanismo unimolecular referible al esquema A.

Smith y col. se basan en determinaciones realizadas utilizando la 4-metilmercaptoacetofenona con bromuro de metilmagnesio en Et_2O . Los estudios cinéticos son consistentes con la evaluación de una constante de pseudo-primer orden (k_1) para la conversión del complejo o posibles complejos formados a los productos, cuando se trabaja con rangos de concentración de 0,05 a 0,6 M en el reactivo de Grignard.

Por otra parte, este mismo autor ha comprobado cinéticamente la operatividad de un mecanismo de tipo A en la reacción de la 4-metil-mercaptoacetofenona con reactivos de ciclopentilmagnesio en éter dietílico y en exceso de magnesiano. Cuando las soluciones emplea-

das son diluídas, el orden de reacción en el organometálico es 1 y se hace cero para soluciones más concentradas. Esto es perfectamente racionalizable si se admite una conversión directa del complejo a los productos, pues cualquier mecanismo competitivo de colisión entre la cetona y el reactivo de Grignard daría un incremento de la constante de velocidad observada con el aumento de la concentración del reactivo (55).

A esta misma conclusión ha llegado Holm (53) en la discusión de las medidas de velocidades iniciales de condensación de la acetona con diferentes compuestos de n-butilmagnesio, en eter dietílico. Cuando el organometálico está en exceso el orden de reacción es cero en el reactivo. Sin embargo, se ha observado que la velocidad depende de la concentración de cetona cuando ésta está en exceso sobre el organometálico. Holm, ha interpretado este resultado sobre la base de una posible estequiometría del complejo cetona-magnesiano (2:1) que siendo más reactivo que aquél cuya estequiometría fuera (1:1) determinaría el efecto observado.

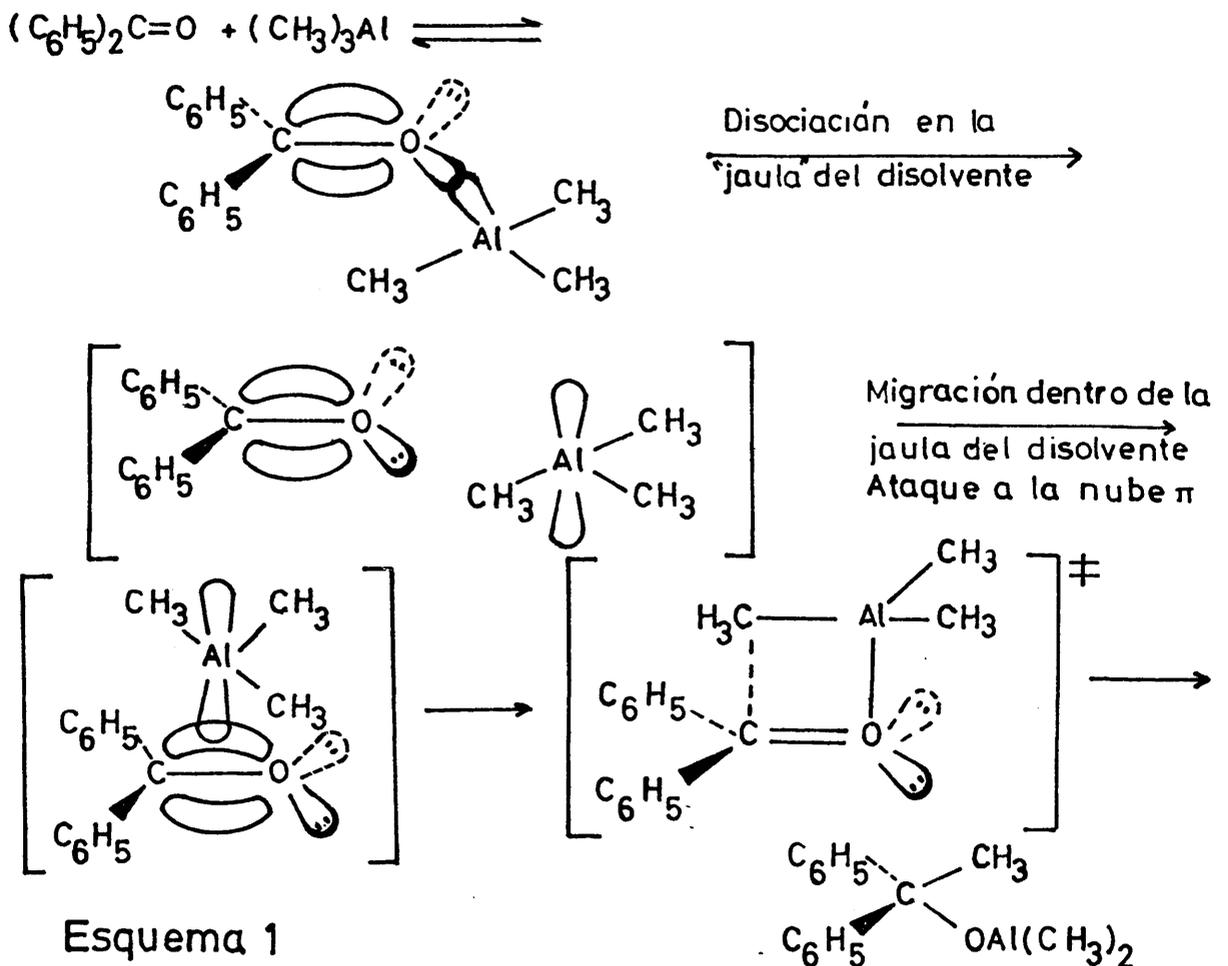
Los intentos por decidir sobre la competencia de un mecanismo A de transposición unimolecular del complejo o un mecanismo bimolecular de colisión B, llevaron a Holm (37) a extender sus experimentos cinéticos a sustratos debilmente básicos, tales como el trifluoracetato de metilo con una capacidad de complejación inobservable (40,54,56). Efectivamente, en este caso se demostró variando la composición del equilibrio de Schlenk, que el mecanismo de adición es referible al esquema B, por cuanto la especie reactiva Bu_2Mg es la única especie competitiva cuando se modifica el equilibrio de Schlenk dentro

de los límites que lo permite la adición de soluciones preparadas de bromuro de magnesio y di-n-butilmagnesio a bromuro de n-butilmagnesio. Así, la velocidad de reacción del trifluoracetato de metilo con $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ 0,10 M permanece prácticamente invariable cuando se adiciona $n\text{-BuMgBr}$ hasta un contenido 0,10-0,40 M en esta especie. Sin embargo, la constante de velocidad para la reacción entre la acetona 0,01 M con Bu_2Mg 0,25 M se reduce considerablemente cuando aumenta la concentración en equilibrio de $n\text{-BuMgBr}$, lo que indica una posible disminución de la concentración del sustrato cinético ($n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ -acetona), más reactivo que el complejo (BrMgBu -acetona).

Ashby y col. (49) aceptan el mecanismo B basándose en determinaciones cinéticas interpretables a la luz de este esquema, cuando en él se hacen intervenir todas las posibles especies reactivas, así como los equilibrios de disociación de los complejos que pueden formarse. No obstante, la validez de estos postulados que analizaremos en otro lugar, es siempre muy limitada, ya que un gran número de los parámetros implicados en la expresión de la constante específica de velocidad, exigen su determinación independiente. Además, cuanto mayor es la complejidad de la expresión que define dicha constante, tanto más fácil es el ajuste numérico de los datos, pero también es más dudosa su validez física.

Para salvar las limitaciones del método de análisis cinético de las constantes específicas de velocidad, estos autores determinaron la entalpía de activación de una reacción similar a la que nos ocupa: la adición de trimetilaluminio a benzofenona (57). La conclusión obteni

da es que la etapa determinante de la velocidad implica la disociación del complejo cetona-trimetilaluminio en la "jaula" de disolvente, seguida de una rápida colisión bimolecular que conduce a los productos (esquema 1).



Obsérvese que la llegada al estado de transición a partir del complejo requeriría un giro de 90° del enlace $>C=O$ para que el solapamiento orbital del LUMO del átomo de aluminio y el HOMO del orbital π fuese eficaz. Esto supondría mayor energía que el valor observado para la entalpía de activación.

Por otra parte, existen datos que parecen apun

tar hacia la operatividad del mecanismo C (58-62). No obstante, las condiciones experimentales en que han sido obtenidos dichos datos, elevada concentración del magnesiano y ausencia de precauciones en la formación del mismo, que como veremos de inmediato pueden inducir un mecanismo competitivo de tipo radicalico, nos impiden entrar en su análisis.

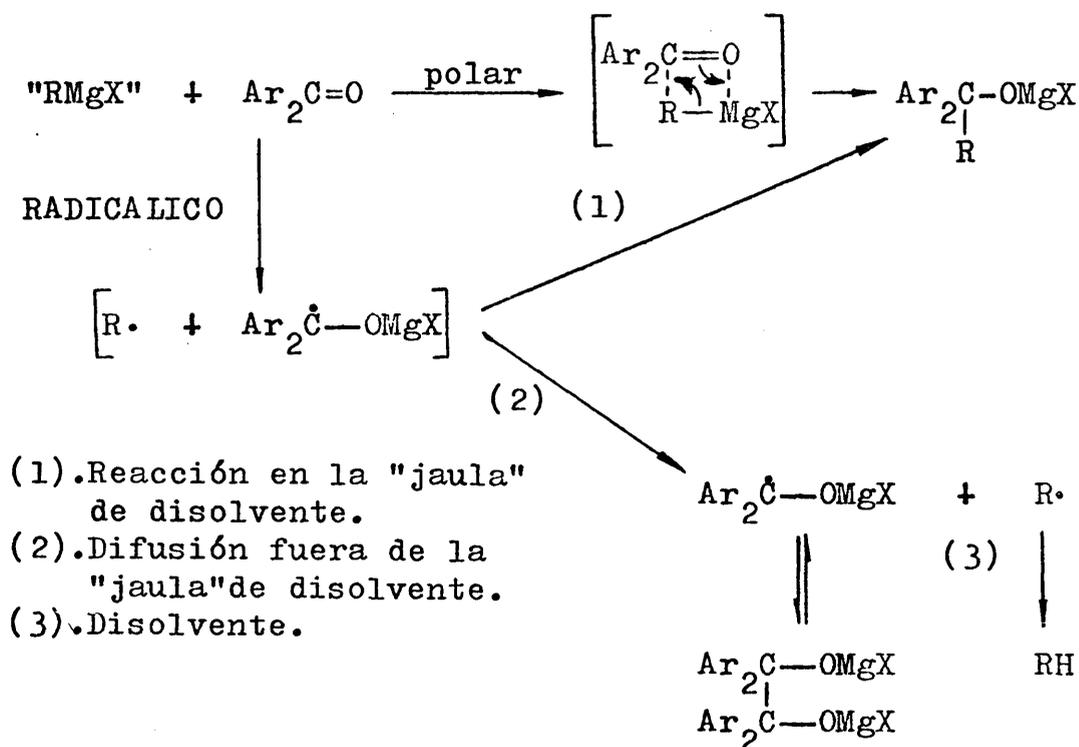
2.2.- Mecanismo polar frente a mecanismo radicalico.

Aunque la ecuación de velocidad para un mecanismo tipo D es idéntica a la deducida para los mecanismos A y B, la distinción del primero respecto a los otros dos es más sencilla que la distinción entre estos últimos. Los planteamientos en este sentido son diversos.

En primer lugar, la detección en la mezcla de reacción de productos que pueden producirse por acoplamientos radicalicos de intermedios tipo cetilo es, en buena medida, un criterio para observar la competencia de un mecanismo de transferencia monoeléctrica.

Por otra parte, la dependencia de la constante de velocidad de pseudo-primer orden con el procedimiento de obtención del magnesiano -relación de reactivos- y con los requisitos de pureza, tanto del magnesio utilizado como del organometálico en solución, parecen interpretarse fácilmente a partir de la posible inducción de un mecanismo radicalico. En este sentido, la adición controlada de impurezas que pueden promover o inhibir este mecanismo ha sido objeto de interesantes estudios (63).

Fauvarque y col. (47) han propuesto el siguiente esquema cinético para la competencia entre el mecanismo polar y el radicalico:



- (1). Reacción en la "jaula" de disolvente.
- (2). Difusión fuera de la "jaula" de disolvente.
- (3). Disolvente.

Esquema 2

Existen numerosos datos experimentales que avallan esta competencia mecanística. Billet y Smith (41), así como Ashby y col. (64) han mostrado que en la reacción de cetonas con exceso de bromuro de metilmagnesio, la constante de pseudo-primer orden depende de la concentración inicial de cetona. Cuando se utiliza benzofenona, estas constantes crecen con la relación Grignard / cetona, detectandose entonces rendimientos significativos en

benzopinacol y benzidrol que pueden justificarse mediante un mecanismo radicalico como el esquematizado. Paralelamente se ha detectado la existencia de radicales cetilo por resonancia de spin electrónico y espectroscopia visible (41).

Estas observaciones sugirieron que tales efectos podían deberse a pequeñas impurezas en el magnesio utilizado, por lo que se llevaron a cabo determinaciones cinéticas a partir de magnesio de diferentes calidades, pudiendo observarse que ambos efectos, la dependencia de la constante de velocidad de pseudo-primer orden con la relación $[\text{Grignard}] / [\text{Cetona}]$ y la aparición de productos secundarios, disminuía para eliminarse totalmente con la utilización de magnesio monocristal (ultrapuro) y bromuro de metilo en exceso. Por otra parte, este efecto desaparece cuando se utiliza exceso de cetona sobre reactivo de Grignard con independencia de la calidad del magnesio y del método de preparación (65).

En relación a otras cetonas y otros magnesianos existen también datos experimentales que indican la participación de un mecanismo radicalico. Así, Fauvarque (47) ha estudiado la dependencia de la proporción de intermedios cetilo con la naturaleza del disolvente, en el sistema fluorenona y dibencilmagnesio, observando que en hexametilfosforamida (HMPA), esta proporción llega a ser de un 35% mientras que en éter dietílico sólo se detectan trazas de estos intermedios.

Por otra parte, Mosher y Blomberg (46) han detectado la formación de un 20% de benzopinacol y un 20%

de neopentano en la reacción de cloruro de neopentilmagnesio con benzofenona en éter dietílico, lo que indica inequívocamente que gran parte de la reacción se produce por vía radicalica.

Asimismo, Holm (48) ha encontrado que la reacción de cloruro de tercbutilmagnesio con benzofenonas sustituidas en éter dietílico, produce considerables cantidades de productos de adición 1,2- 1,4- y 1,6-, así como benzopinacoles. La escuela de Ashby (63) ha repetido recientemente el trabajo de Holm preparando el magnesiano a partir de magnesio monocristal en exceso de cloruro de tercbutilo y han reproducido los resultados. Es decir, esta reacción con independencia del método de preparación del reactivo de Grignard, se conduce por un mecanismo de transferencia monoeléctronica o radicalico. Estos autores justifican también la obtención de benzirol y derivados por la formación de hidruros metálicos intermedios $-MgH_2-$ (68).

En este contexto, Ashby y col. (63,66) demuestran además que la adición de sales de hierro en la reacción de cloruro de t-butilmagnesio y 2-metilbenzofenona no cambia la regioselectividad del proceso, mientras que en el caso de la adición de bromuro de metilmagnesio a la misma cetona, la presencia de sales de hierro afecta de forma importante al resultado de la misma. Por otra parte, la adición de tricloruro férrico en la condensación de bromuro de metilmagnesio con acetona no modifica la proporción de productos obtenidos (100% de adición). La conclusión que se desprende de estos datos coincide con la ex-

presada anteriormente por Holm: mientras que el cloruro de t-butilmagnesio reacciona a través de un mecanismo radicalico, el bromuro de metilmagnesio lo hace presumiblemente a través de un mecanismo polar.

Parece claro pues, que en algunos casos, el mecanismo radicalico es una característica del sistema cetona-reactivo de Grignard con independencia de las variables de operación. Esto ocurre fundamentalmente, al menos es uno de los pocos casos comprobados experimentalmente, cuando el magnesiano es cloruro de t-butilmagnesio y el compuesto carbonílico es benzofenona o 2-metilbenzofenona. Una generalización puede seguirse de este hecho en contraste con el estudio de otros sistemas:

Las cetonas con un elevado potencial de reducción (acetona < benzofenona < fluorenona) y los compuestos organomagnésicos con capacidad para estabilizar el radical alquilo correspondiente (elevado potencial de oxidación) reaccionan, fundamentalmente, por un mecanismo radicalico.

Por otra parte, las variables de operación que contribuyen a la operatividad de este mecanismo son las siguientes:

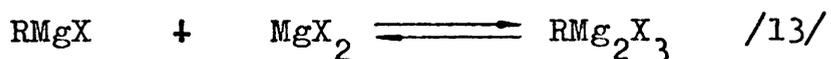
- a) Utilización de magnesio con trazas de impurezas (Fe^{III} , Fe^{II} , Cd^{II} , etc.).
- b) Relación de reactivos Mg/haluro mayor que la unidad.
- c) Disolventes básicos; $\text{HMPA} > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O}$.
- d) Relación organomagnésico/cetona mayor que la unidad.

2.3.- Reactividad de los compuestos de Grignard.

Si como parece razonable, aceptamos el equilibrio de Schlenk como una buena descripción de la naturaleza de los compuestos de Grignard en solución, la cuestión que inmediatamente se plantea es el conocimiento de cuál es la especie o especies cinéticamente competitivas y cuáles son las variables de operación que condicionan su inestabilidad.

Para concentraciones inferiores a 0,1 M, la especie mixta RMgX puede competir con el dialquilmagnesio en un equilibrio /1/ cuya constante aparente (K) puede ser medida como se indicó en la sección 1.

Teóricamente la adición de X_2Mg desplaza el equilibrio de Schlenk hacia la especie mixta, (al tiempo que disminuye progresivamente la relación base/haluro)*, sin embargo, hay datos que demuestran una específica coordinación entre la especie mixta y el haluro de magnesio (67, 68,69).

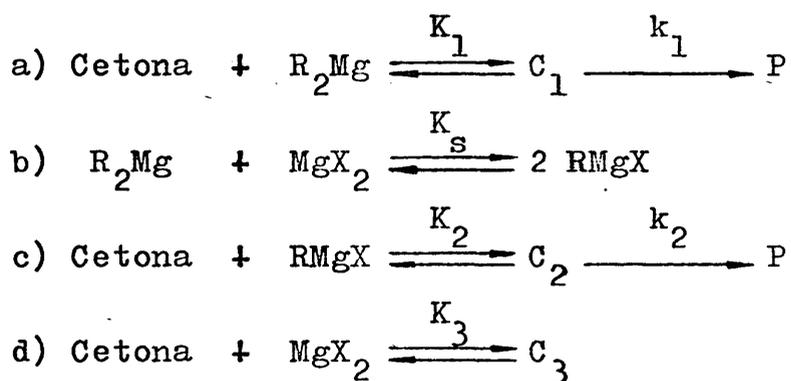


Una prueba de índole estructural está relacionada con el aislamiento de $(EtMgCl.MgCl_2)$ y su caracterización por Rayos X (70). Por otra parte, Smith y col. (55) han determinado la solubilidad del bromuro de magnesio (0,6 M) en una solución 1 M de bromuro de ciclopentilmagnesio, mientras que su valor es 0,2 M en éter dietílico. No obstante,

* $[Mg^{2+}]$ obtenida por volumetría ácido-base/ $[Br^-]$ obtenida por el método de Volhard.

la inclusión de estos equilibrios en los esquemas cinéticos resta validez a los datos ya que es muy posible que varios modelos ajusten los datos experimentales que se utilicen.

Para la evaluación de la reactividad diferencial de las especies implicadas en el equilibrio /1/ $-R_2Mg$ y $RMgX-$, Smith y col. han postulado el siguiente esquema cinético (esquema 3):



Esquema 3

en donde C_1 , C_2 y C_3 son los complejos que se forman entre la cetona y los compuestos de magnesio correspondientes y k_1 y k_2 las constantes específicas de primer orden para la transformación de C_1 y C_2 en los productos.

La resolución de este esquema cinético permite obtener la expresión teórica de la constante específica de velocidad, medida en función de la desaparición de cetona.

$$k_{\text{obs.}} = \frac{k_1 K_1 [\text{R}_2\text{Mg}] + k_2 K_2 [\text{RMgX}]}{1 + K_1 [\text{R}_2\text{Mg}] + K_2 [\text{RMgX}] + K_3 [\text{MgX}_2]} \quad /14/$$

Los autores han ajustado a esta expresión los datos obtenidos en la condensación de 4-metilmercaptoacetofenona con exceso de bromuro de ciclopentilmagnesio en Et_2O a 25°C . Pueden determinarse los valores aparentes de K_1 y k_1 para relaciones base/bromuro altas (≈ 24), representando $1/k_{\text{obs.}}$ frente a $1/[\text{R}_2\text{Mg}]$ ya que la ecuación /14/ se simplifica a $\left[1/k_{\text{obs.}} = 1/k_1 K_1 \cdot [\text{G}]^* + 1/k_1 \right]$. Así, el valor obtenido para la k_1 es de 690 seg^{-1} con una $K_1 = 8,2 \text{ l/mol}$. Si se acepta que la constante de equilibrio medida por técnicas rápidas de IR, sobre una solución de organomagnésico (base/bromuro = 0,83), es representativa de K_2 y si se determina K_3 de forma independiente ($K_3 = 20 \text{ l/mol}$), la ecuación /14/ es un buen modelo para el análisis cinético de la constante de velocidad observada. Según este análisis admitiendo $K_s = 10^4$ y un valor aproximado de 7 seg^{-1} para k_2 , puede expresarse cuantitativamente la dinámica de esta reacción. Así resulta que cuando el reactivo se prepara directamente a partir del BrC_5H_9 y Mg en Et_2O (base/bromuro = 0,8) la reacción transcurre en un 95% vía bromuro de ciclopentilmagnesio, mientras que para relaciones base/bromuro superiores a 1,3, más del 90% de la reacción transcurre vía dicitlopentilmagnesio. Por otra parte, y como se ha visto, puede comprobarse de forma indirecta que la reactividad del $(\text{C}_5\text{H}_9)_2\text{Mg}$ es 10^2 veces mayor que la de la especie $\text{C}_5\text{H}_9\text{MgBr}$ (690 seg^{-1} vs. 7 seg^{-1}).

* $[\text{G}]$: concentración del reactivo de Grignard.

Realmente la limitación del esquema cinético propuesto por estos autores está en la exclusión de etapas relativas a la participación de especies asociadas, toda vez que en el rango de concentraciones utilizado los índices de asociación son superiores a uno. No obstante, el hecho de que para el bromuro de ciclopentilmagnesio la constante de velocidad no aumenta para concentraciones de magnesiano superiores a 0,3 M, hace pensar en que la especie monómera es la más reactiva. Sin embargo, para el bromuro de metilmagnesio, la velocidad aumenta incluso para valores de la concentración en los que la especie reactiva es dímera, lo que para estos autores es indicio de que las especies asociadas compiten favorablemente con las no asociadas.

Ashby y col. (49,65) también han realizado el análisis cinético de las constantes específicas de velocidad de pseudo-primer orden observadas en las reacciones de condensación de benzofenona y 2-metilbenzofenona con bromuro de metilmagnesio en Et_2O , postulando la competencia de dos especies reactivas MeMgBr y Me_2Mg , sobre la base de un mecanismo de colisión bimolecular de estas especies con el sustrato.

En todos los casos, tanto cuando se trabaja en exceso de cetona como cuando se utiliza exceso de magnesiano se ha podido demostrar la buena concordancia de los datos experimentales con la constante de pseudo-primer orden calculada, así como la mayor reactividad de Me_2Mg respecto a MeMgBr .

En relación con la reactividad de las distintas especies implicadas en el equilibrio de Schlenk, Holm,

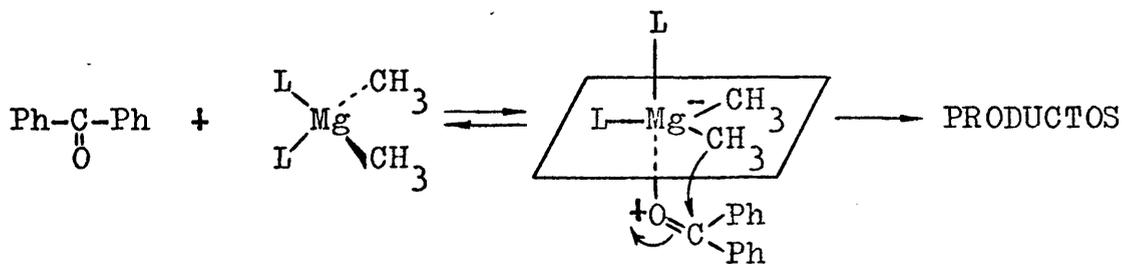
Tuulmets y House, principalmente han realizado estudios cinéticos sobre el efecto del disolvente (27,53,54,71,72) y la naturaleza del halógeno (53). Así, Holm (27,53,54) ha medido las velocidades iniciales de reacción de derivados de n-butilmagnesio con distintos compuestos carbonílicos (acetona, acetato de metilo, trifluoracetato de metilo y crotonato de metilo) en éter dietílico y tetrahidrofurano. El método utilizado fue el termográfico que consiste en la detección del incremento de la temperatura en función del tiempo (régimen adiabático) y tanto en Et₂O como en THF la reactividad de los organomagnésicos varía en el sentido: (n-Bu)₂Mg > ClMgR > BrMgR > IMgR .

Sin embargo, la variación es mucho más acusada en el primer disolvente que en el segundo, por un factor que para el caso de la especie más reactiva, di-n-butilmagnesio es de 100. Los autores justifican el orden observado en base a la menor estabilidad del complejo [cetona-R₂Mg] frente a la del complejo [cetona-RMgX] y a la mayor concentración eficaz de estos sustratos cinéticos en Et₂O que en THF, que al ser más básico que aquél condiciona una menor electrofilia en el átomo de magnesio y por lo tanto una mayor dificultad para su complejación.

Los datos más completos, sin embargo, son los obtenidos por Tuulmets al estudiar, en la adición de difenilmagnesio a benzofenona, el efecto que sobre la velocidad de la reacción tiene la utilización de diferentes disolventes (dibutiléter, éter dietílico, fenilmetiléter, fluorbenceno y mezclas de estos tres últimos con n-heptano). En todos los casos este autor ha encontrado una disminución de la velocidad de la reacción con el aumento de

la basicidad del disolvente. El mismo resultado se encuentra al condensar pinacolona con bromuro de fenilmagnesio en metilal, éter dietílico y etilenglicol (73).

Por su parte House y col. (72) han llevado a cabo mediciones cinéticas en reacciones de benzofenona con dimetilmagnesio buscando determinar precisamente el papel del disolvente. La conclusión que extraen supone la existencia de un estado de transición en el que el átomo de magnesio está pentacoordinado (esquema 4), es decir al que se llega sin el previo desplazamiento de una molécula del disolvente. Este modelo está fundamentado en el hecho de que la adición de ligandos monodentados a soluciones etéreas de dimetilmagnesio rebaja debilmente la velocidad de reacción mientras que la adición de ligandos bidentados afecta drásticamente el valor de esta magnitud (Tabla II).



Esquema 4

Así y como vemos en los datos recogidos en la Tabla II la adición de THF hasta una concentración de 0,047 M no afecta la velocidad de reacción de forma impor

tante. Por el contrario, la adición de la misma cantidad de N,N,N',N'-tetrametiletildiamina rebaja drásticamente la velocidad de reacción.

Tabla 2

VELOCIDADES DE ADICION DE DIMETILMAGNESIO A BENZOFENONA

Reactivo organometálico (conc., M)	Disolvente añadido (conc., M)	Concentración benzofenona (M)	% Reacción después 15 sg. (25°C)
Me ₂ Mg (0,047)	--	0,024	22
Me ₂ Mg (0,047)	THF(0,047)	0,024	19
" "	THF(0,094)	"	20
" "	THF(0,23)	"	17
" "	THF(0,47)	"	16
" "	THF(2,3)	"	6
" "	THF(4,7)	"	3
Me ₂ Mg (0,047)	ED* (0,012)	0,024	20
" "	ED* (0,023)	"	15
" "	ED* (0,037)	"	15
" "	ED* (0,047)	"	7
" "	ED* (0,094)	"	7
" "	ED* (0,23)	"	7

* N,N,N',N'-tetrametiletildiamina.

2.4.- Relaciones estructura-reactividad.

Se han determinado los valores del parámetro de reacción ρ de Hammett que mide la influencia de los efectos estructurales de naturaleza polar (valores σ) sobre el centro de reacción. Como de alguna manera la interpretación de este dato está vinculada a la descripción del estado de transición, creemos imprescindible recoger aquí su valor, así como su significado físico.

Holm (27), Dessy (74) y Swain (75) han obtenido buenas correlaciones lineales -valores de ρ negativos- cuando condensan benzofenona, acetona y benzonitrilo con bromuros de arilmagnesio p -sustituídos, mientras que Lewis (76) y Becker (77) han obtenido valores de ρ positivos en la condensación de yoduro de metilmagnesio con benzofenonas y benzonitrilos p -sustituídos. La interpretación inequívoca de estos datos es que desde el estado inicial al estado de transición el carbono carbonílico sufre un incremento de densidad de carga negativa ($\rho > 0$) y el átomo de magnesio exalta su densidad de carga positiva ($\rho > 0$), por lo que la distribución formal de las cargas en el estado de transición y en lo que se refiere a dos de los centros de reacción, es la que se muestra en la figura 1, donde se ha hecho abstracción de ciertos aspectos estructurales y estereoquímicos que completan la definición exacta del estado de transición.

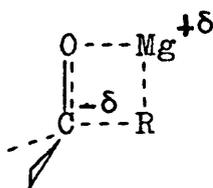


Figura 1

2.5.-Algunas conclusiones

Hasta aquí hemos expuesto los hechos relacionados con la cinética de las reacciones de adición de derivados organomagnésicos a compuestos carbonílicos así como las interpretaciones originales de los mismos.

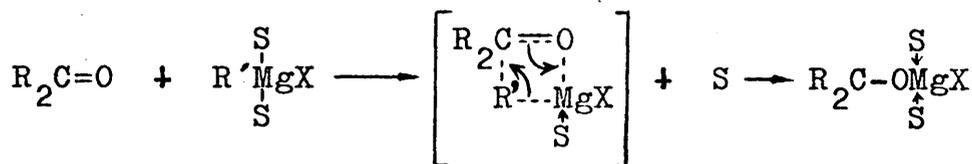
Antes de cerrar este capítulo nos parece imprescindible resaltar algunas de las evidencias ya comentadas e interpretar desde nuestra perspectiva algunos de los datos reseñados. De ningún modo queremos con ello restar validez a las interpretaciones originales, sino que por el hecho de haber realizado un análisis conjunto de los datos, han surgido a modo de corolario algunas interpretaciones adicionales. En todo caso, y a la luz de los datos estereoquímicos obtenidos por nosotros, estas interpretaciones nos van a permitir perfilar una definición de los estados de transición de este tipo de procesos, finalidad que nos hemos propuesto.

Quizá, el conjunto de los hechos más representativos es el que se refiere al papel del disolvente y al valor del parámetro de reacción ρ . Si, como se deduce de la magnitud de este parámetro, el átomo de magnesio ve incrementada su densidad de carga positiva al pasar del estado inicial al estado final (figura 1), un incremento en la basicidad del disolvente ($\text{Et}_2\text{O} < \text{THF}$) debería disminuir la energía de activación del proceso. Sin embargo, el efecto cinético del disolvente es contrario a esta previsión.

Puede pensarse que los efectos estéricos impongan una limitación a este razonamiento. No obstante, desde un punto de vista cualitativo, no observamos una diferen-

cia drástica a este nivel entre los dos disolventes.

Nosotros interpretamos este efecto cinético suponiendo que la llegada al estado de transición tiene lugar con pérdida simultánea de una molécula de disolvente (esquema 5). Sobre esta base, cuando el disolvente es THF, esta salida está dificultada respecto al éter dietílico por su mayor basicidad, lo que justifica obviamente las diferencias de velocidad observadas.



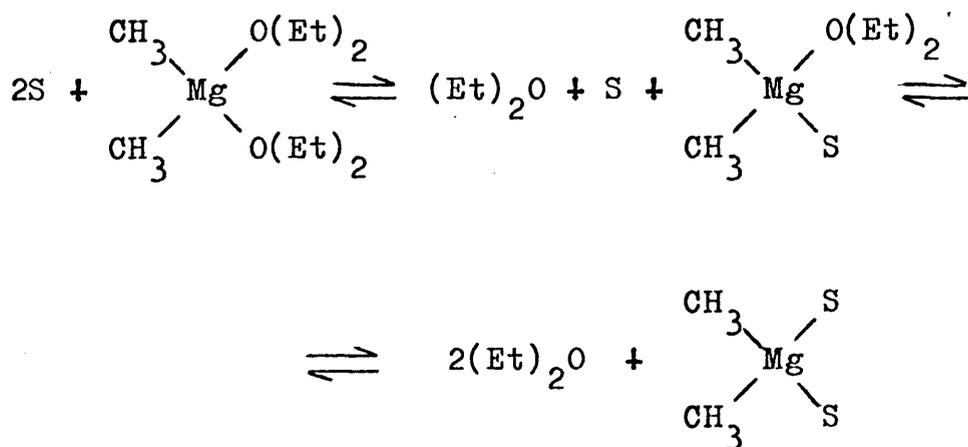
Esquema 5

En defensa de este argumento existe un hecho adicional. La entropía de activación para la reacción de benzofenona y bromuro de metilmagnesio en Et_2O a $20^\circ C$ es de 14,3 u.e. (27). Un requerimiento entrópico favorable puede justificarse por una disminución en el número de moléculas que configuran el estado de transición respecto del estado inicial.

Esta interpretación contradice no obstante a la sostenida por House, que ya ha sido comentada anteriormente (Sec. 2.3, parte I). Una primera puntualización que se puede hacer a los datos de House y col. hace referencia a la posibilidad de que en las condiciones de sus experimentos coexistan dos mecanismos, polar y radicalico, toda vez

que como ya hemos apuntado aquí un aumento en la basicidad del disolvente favorece la importancia de este segundo mecanismo. En este sentido, la adición de cantidades importantes de disolventes de un marcado carácter básico (aminoéteres, diaminas, etc.) puede inducir la formación de radicales libres lo que dificulta la correcta interpretación de los datos de velocidad obtenidos.

Por otra parte, nosotros pensamos que los datos de House admiten otra interpretación distinta a la sugerida por este autor. Así, la presencia de una pequeña cantidad de THF puede no ser suficiente para desplazar el equilibrio /15/ hacia la derecha, con lo cual dada la mayor actividad de los eteratos serán éstos los que reaccionen preferentemente, lo que implica que la velocidad de reacción no se verá afectada.



/15/

Por el contrario, la presencia de un ligando bidentado supone la formación de un quelato estable y bastan pequeñas cantidades de este disolvente para desplazar el

equilibrio /15/ hacia la derecha completamente. El efecto sobre la velocidad de reacción debe entonces ser importante. Este razonamiento, justificaría también el que la adición de una cantidad importante de ligando monodentado (por ejemplo THF) disminuyera acusadamente la velocidad de reacción, lo que está de acuerdo con los datos experimentales encontrados por House (tabla 2) y, por supuesto, con la interpretación que sobre el papel del disolvente en este tipo de reacciones, avanzamos aquí.

Resaltaremos, por último, como hechos más significativos, que la reacción se describe como de orden 2, estando las especies monómeras favorecidas, como nucleófilos, frente a las de mayor grado de asociación. La competencia entre el mecanismo polar y el radicalico parece, como ya hemos apuntado (Secc. 2.2.), que depende de las características del sistema sustrato/reactivo pudiendo en algunos casos influir en esta competencia las condiciones experimentales de reacción. La distinción dentro del mecanismo polar entre la colisión bimolecular y la actuación del complejo como sustrato cinético parece insuficientemente estudiada. No obstante, el dato, ya comentado (Secc. 2.2) de la reactividad de sustratos con una capacidad de complejación inobservable, como el trifluoracetato de metilo, así como la justificación de los resultados cinéticos tanto de Ashby como de Tuulmets, nos lleva a aceptar el mecanismo de colisión bimolecular como el más probable para las condensaciones realizadas en el presente trabajo.

3.- ESTEREOQUIMICA DE LAS REACCIONES DE ADICION DE REACTIVOS DE GRIGNARD A COMPUESTOS CARBONILICOS

3.1.- Introducción.

El estudio estereoquímico de las reacciones de adición de derivados organometálicos a compuestos carbonílicos persigue dos objetivos principales: elaborar una teoría coherente acerca de los factores que determinan la estereoselectividad y descubrir modificaciones en la naturaleza del reactivo o en las condiciones experimentales de reacción que permitan obtener predominantemente uno de los dos posibles carbinoles estereoisómeros.

Casi todas las teorías que han analizado la estereoselectividad observada en las reacciones de adición y reducción de cetonas acíclicas y cíclicas, han postulado que el nucleófilo (R ó H) se aproxima al grupo carbonilo según una línea perpendicular al plano "m" (figura 2), de manera que en el estado de transición se obtenga el máximo solapamiento orbital (control estereoelectrónico de la aproximación).

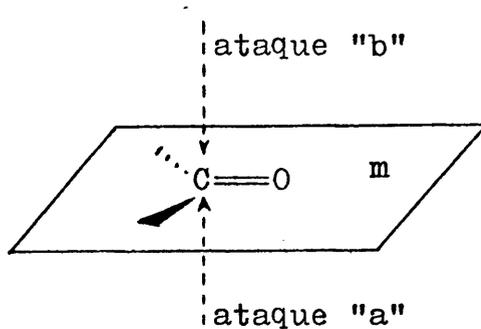


Figura 2

Según esto, la estereoselectividad en este tipo de reacciones, que se llevan a cabo bajo control cinético, vendrá determinada por el diferente impedimento estérico de los dos costados de ataque del grupo funcional, "a" y "b".

Para dos estados de transición competitivos, puede predecirse la estereoselectividad por aplicación del principio de Curtin-Hammett (78), ecuación /16/, sin más que sustituir el valor de las constantes específicas de velocidad k_a y k_b que pueden ser obtenidas de manera independiente con sustratos modelo. Con frecuencia, el planteamiento es distinto; pueden definirse los parámetros físicos de los estados de transición competitivos necesarios para evaluar sus contenidos de energía libre diferencial, G_a y G_b , con lo que puede obtenerse un valor teórico de la estereoselectividad en términos de relación molar de estereoisómeros, " N_a/N_b ".

$$\frac{N_a}{N_b} = \frac{k_a}{k_b} = \frac{e^{-G_a/RT}}{e^{-G_b/RT}} \quad /16/$$

En el caso de las reacciones de adición a cetonas cíclicas monoconformationales, capaces de conducir a dos carbinoles estereoisómeros (cis y trans), la ecuación /16/ representa un instrumento adecuado para predecir la

estereoselectividad. Cuando el sustrato carbonílico no es conformacionalmente homogéneo, el esquema cinético es más complejo y su análisis requiere, o bien una generalización de la expresión /16/ o una simplificación de partida que permita desestimar todos los estados de transición competitivos, salvo dos.

En esta sección vamos a analizar las teorías que se han elaborado con el fin de predecir la estereoselectividad en este tipo de reacciones y que, a tal efecto, se han limitado a la utilización cualitativa o semicuantitativa de la expresión /16/ o han abordado su generalización a fin de superar sus limitaciones.

3.2.- Los factores estéricos y su racionalización.

3.2.1.- La dualidad mecanística de Dauben.

Dauben y col. (79) han considerado que el control estérico de la aproximación es un factor determinante en la reducción de ciclohexanonas relativamente impedidas con hidruros metálicos complejos. Este tipo de control implica una situación del estado de transición correspondiente, sobre la coordenada de reacción, muy próxima a los reactivos -"reactant-like"-, en el que el grupo entrante se aproxima por el lado menos impedido de la cetona. (ataque ecuatorial, figura 3).

Por otra parte, han tenido en cuenta un segundo factor conocido como "control de desarrollo de productos" que permite justificar el que en la reducción de

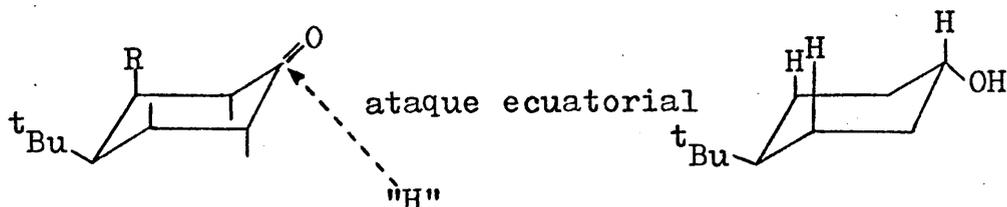


Figura 3

Figura 4

la 4-terc-butilciclohexanona con hidruros metálicos complejos se obtenga un elevado predominio del ataque axial. Este factor implica un estado de transición parecido a productos -"product-like"-, ya que el carbinol predominante es el más estable (carbinol "trans", figura 4).

La principal objeción que se ha aducido en contra de la dualidad mecanística de Dauben es, precisamente, el que se definan estados de transición distintos para sustratos básicamente idénticos. Por ejemplo, la reducción con LiAlH_4 de 4-terc-butil-ciclohexanona conduce a una relación de carbinoles "trans:cis" de 98:2, a través de un estado de transición tipo "product-like", mientras que la 3,3,5-trimetilciclohexanona conduce predominantemente al carbinol axial vía un estado de transición "reactant-like". Sin embargo, los alrededores del grupo carbonilo ($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_6$) son idénticos en ambas cetonas.

Eliel y col. (80), mediante experimentos de cinéticas competitivas sobre ciclohexanonas 3,5-di,

-tri y tetrasustituídas, han determinado que la constante específica de velocidad para el ataque axial disminuye sensiblemente cuando aumenta el grado de sustitución en las posiciones 3,5 axiales. Por otra parte, la constante específica de velocidad para el ataque ecuatorial permanece invariable, en contra de lo que cabría esperar de la operatividad de un control de desarrollo de productos. En efecto, si este último factor fuera determinante, el desarrollo de interacciones $(O-M \leftrightarrow R)_{1,3}$ en un estado de transición "product-like" (figura 5), implicaría una sensible disminución de la constante específica de velocidad relativa del ataque ecuatorial.

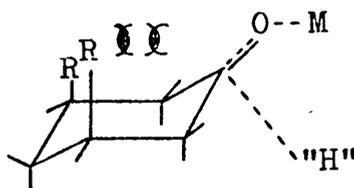


Figura 5

3.2.2.- Una correlación: estructura del sustrato carbonílico-estereoselectividad.

La hipótesis de Dauben representa un intento de racionalización de la regla enunciada por Barton (81): "la reducción con $NaBH_4$ y $LiAlH_4$ de derivados de ciclohexanonas, conduce predominantemente al epímero ecuator

rial cuando la cetona está poco impedida, mientras que se obtiene mayor predominio del epímero axial si la cetona presenta algún grado de impedimento estérico".

Por nuestra parte, pensamos que pese a los argumentos en contra del factor "control de desarrollo de productos" que hemos analizado anteriormente, existe evidencia para definir una correlación "estructura del sustrato carbonílico-estereoselectividad" que puede ser racionalizada en términos de las hipótesis de Dauben.

Una extensión de esta correlación ha sido encontrada por Pérez-Ossorio y col. (82) en la serie acíclica. Los autores postulan un mecanismo pericíclico para estas reacciones, con sincronismo entre la coordinación del metal con el oxígeno y la transferencia del hidruro. Supuestos igualmente desarrollados el enlace C-"H" y el O-"M" respecto al estado final, la consideración de las interacciones inherentes a la formación de estos enlaces permite justificar la relación de productos observada. (83).

Estos autores admiten formalmente el "control de desarrollo de productos" en lo que ellos han denominado "estado de transición tipo tetraédrico". Recientemente han aludido a la existencia de un factor orbitalario estabilizante en los estados de transición, relativo a los orbitales π_{dp} del átomo metálico y el oxígeno, que permitiría dar significado físico a esta aceptación (82).

3.2.3.- El tratamiento teórico de la inducción asimétrica.

En el caso concreto de que el compuesto

carbonílico presente un centro quiral próximo al grupo funcional, la estereoselectividad viene determinada, en primer término, por el efecto estereodiferenciador de este centro inductor. Este efecto se ha denominado "inducción asimétrica" y su magnitud ha sido objeto de numerosos estudios teóricos para series estructuralmente relacionadas.

En la figura 6 se esquematiza una reacción de este tipo en la que R'-Z representa la entidad nucleófila atacante y G, M y P los sustituyentes de diferente volumen estérico que configuran el centro quiral (grande, mediano y pequeño, respectivamente). En principio, la inducción será máxima para n=0 (inducción asimétrica 1,2) y su magnitud disminuirá a medida que aumente el número de unidades alquilidénicas que separan el centro inductor del grupo carbonilo.

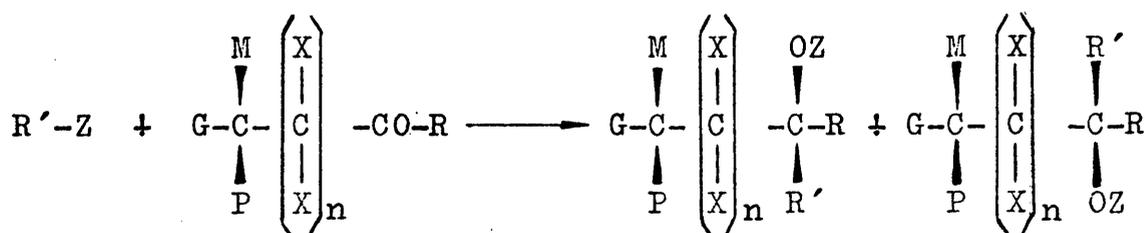


Figura 6

A continuación vamos a realizar una rápida revisión bibliográfica de los modelos teóricos que han permitido interpretar la inducción asimétrica, así como predecir su magnitud para casos no investigados.

a) Modelo de cadena abierta de Cram.

El modelo de cadena abierta de Cram (84), supone un primer intento de racionalización del problema de la inducción asimétrica. Aparece en 1953 para explicar la inducción asimétrica 1,2, si bien, más adelante el propio autor extiende el tratamiento a la inducción asimétrica 1,3 ($n=1$, figura 6) (85).

Cram supone un modelo de estado de transición "tipo reactivos", en el que el grupo funcional se encuentra flanqueado por los dos sustituyentes menos voluminosos del centro quiral (P y M, figura 7).

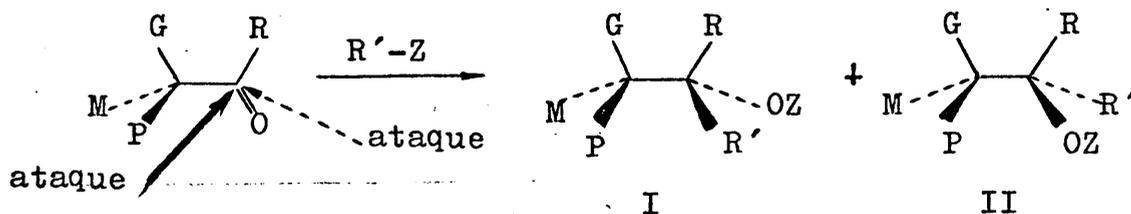


Figura 7

Según esto, el diastereómero predominante es el que resulta del ataque del nucleófilo por el costado menos impedido (I).

El modelo ha tenido un amplio éxito predictivo. Sin embargo, se han encontrado varias excepciones que limitan su validez (86,87). Desde un punto de vista crítico, la objeción más importante que se le puede hacer es que la conformación reactiva presenta un elevado eclipsamiento entre enlaces preexistentes y enlaces en de

sarrollo lo que a primera vista, debe representar una limitación energética grande. Además, el análisis conformacional de este tipo de compuestos, demuestra que la situación preferida del grupo funcional es la que configura a éste eclipsado respecto a alguno de los enlaces en α (ángulo diedro $\theta = 0^\circ$).

- b) Modelo cíclico de Cram y modelo dipolar de Conforth: la inducción asimétrica en compuestos que presentan heteroátomos en el centro quiral.

Cuando alguno de los sustituyentes del centro quiral es un heteroátomo o un grupo heteroatómico, el modelo anterior no permite predecir la estereoselectividad observada. Así, cuando existen grupos con fuerte capacidad de coordinación ($-\ddot{O}H$, $-\ddot{O}R$, $-\ddot{N} <$). Cram (88) postula un estado de transición como el representado en la figura 8, en el que, al igual que en el caso anterior, el ataque nucleófilo se verifica predominantemente por el costado menos impedido. Sin embargo, la conformación reactiva sitúa el grupo carbonilo eclipsado con el enlace carbono-heteroátomo, por haberse coordinado el átomo metálico de la especie nucleófila con los dos heteroátomos del sustrato. Por esta especial disposición del estado de transición este modelo se denomina "modelo cíclico de Cram" y su operatividad está fuera de toda duda aunque en posible competencia con el denominado "modelo dipolar de Conforth" (89).

En efecto, si la estabilidad adicional que se consigue por la coordinación del metal de la

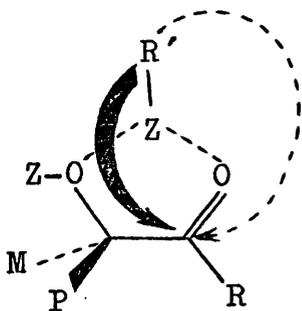


Figura 8

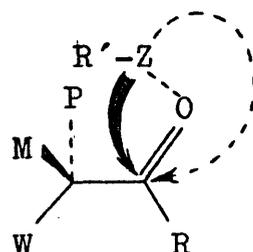


Figura 9

entidad nucleófila con los dos heteroátomos, es cancelada por la inestabilidad de origen dipolar que se desarrolla con la situación sinperiplanar de los dos dipolos σ_{C-O} y π_{C-O} , puede operar un estado de transición similar al del modelo de cadena abierta, en el que el enlace $\sigma_{C-heteroát.}$ se configura antiperiplanarmente respecto al grupo funcional. Este modelo, que se ha representado en la figura 8, justificaría un sentido de la estereoselectividad idéntico al que predice el modelo de cadena abierta de Cram y opuesto al que predice el modelo cíclico.

En el caso de que el heteroátomo sea un átomo de halógeno, la estereoespecificidad observada ha sido racionalizada mediante este modelo, que debido al origen de su geometría se denomina "modelo dipolar".

c) Modelo de Karabatsos.

Al igual que Cram, Karabatsos supone un estado de transición similar a reactivos. Sin embargo, sus investigaciones sobre el análisis conformacional

de compuestos carbonílicos y azometínicos (90) le llevan a postular como conformaciones reactivas del sustrato, aquéllas que sitúan el grupo carbonílico eclipsado con alguno de los sustituyentes en α (figura 10).

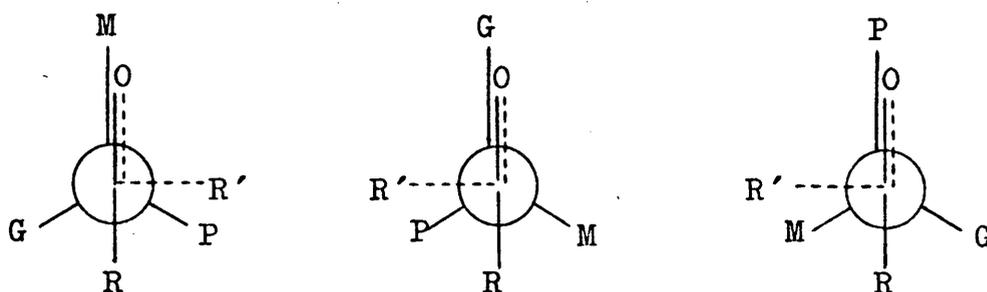


Figura 10

Sobre la base de consideraciones energéticas de origen estérico desprecia la competitividad del tercer estado de transición formulado y selecciona, por tanto, los dos primeros. Según ésto, el sentido de la estereoselectividad es dependiente del valor de las interacciones $(C=O \leftrightarrow M)_{1,2}$ eclipsada y $(C=O \leftrightarrow G)_{1,2}$ eclipsada, pues las otras contribuciones energéticas presentes en ambos estados de transición competitivos se cancelan practicamente.

Una objeción elemental que se puede hacer a este modelo es el grado de simplificación que aduce para una predicción semicuantitativa de la estereoselectividad. Además, la inducción asimétrica parece no de-

pende de la naturaleza de R y R' lo que, evidentemente, es erróneo como tendremos ocasión de comprobar más adelante (Secc.3.2.3.g)

d) Modelo de García Martínez y Pérez-Ossorio.

Siguiendo el modelo físico de Karabatsos que, como hemos visto, está fundamentado en el análisis conformacional del sustrato, García Martínez (87) plantea un esquema cinético con objeto de definir la dependencia cuantitativa de la inducción asimétrica con parámetros estructurales del sistema y con posibles observables de reacción.

Para estos autores, son tres los estados de transición competitivos (A,B y C, figura 11):

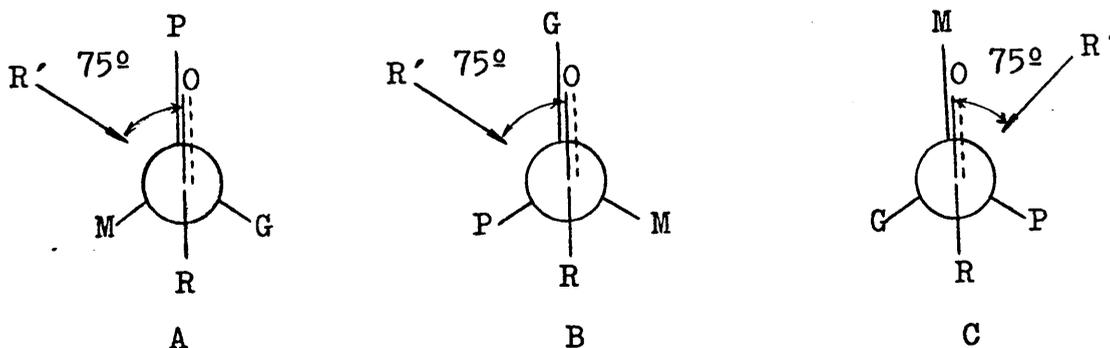


Figura 11

A y B conducen al mismo carbinol diastereoisómero (X) mientras que C conduce al otro carbinol (Y). Por otra parte, puede considerarse despreciable

la competencia cinética para el ataque por el otro costado, no representado en la figura. Teniendo en cuenta que este tipo de reacciones són de control cinético, los autores deducen la expresión /17/:

$$\frac{N_X}{N_Y} = k_A^X/k_C^Y \cdot \exp(G_C - G_A)/RT + k_B^X/k_C^Y \cdot \exp(G_C - G_B)/RT \quad /17/$$

en la que N_X/N_Y definen la inducción asimétrica como cociente de las fracciones molares de los carbinoles diastereómeros X e Y, k_j^i son las constantes específicas de velocidad para la formación del carbinol i a partir del conformero j, G_j son las energías libres de los conformeros que describen el sustrato inicial, R la constante universal de los gases y T la temperatura del proceso.

Sobre la base de que k_j^i pueden considerarse independientes de la naturaleza de R, el valor de los cocientes k_A^X/k_C^Y y k_B^X/k_C^Y pueden deducirse semiempíricamente por aplicación de la ecuación /17/ al análisis de los resultados estereoquímicos encontrados con dos sustratos estructuralmente relacionados (R=variable) y el mismo nucleófilo. El único requisito adicional es el conocimiento de las diferencias de energía libre ($G_C - G_A$) y ($G_C - G_B$) existentes entre los conformeros que describen el sustrato carbonílico, pero éste es un dato que puede conocerse independientemente por medidas espectroscópicas o cálculos "ab initio".

Según esto, puede predecirse el resultado estereoquímico en una tercera reacción referible a la misma serie estructural sin más que aplicar la citada ecuación.

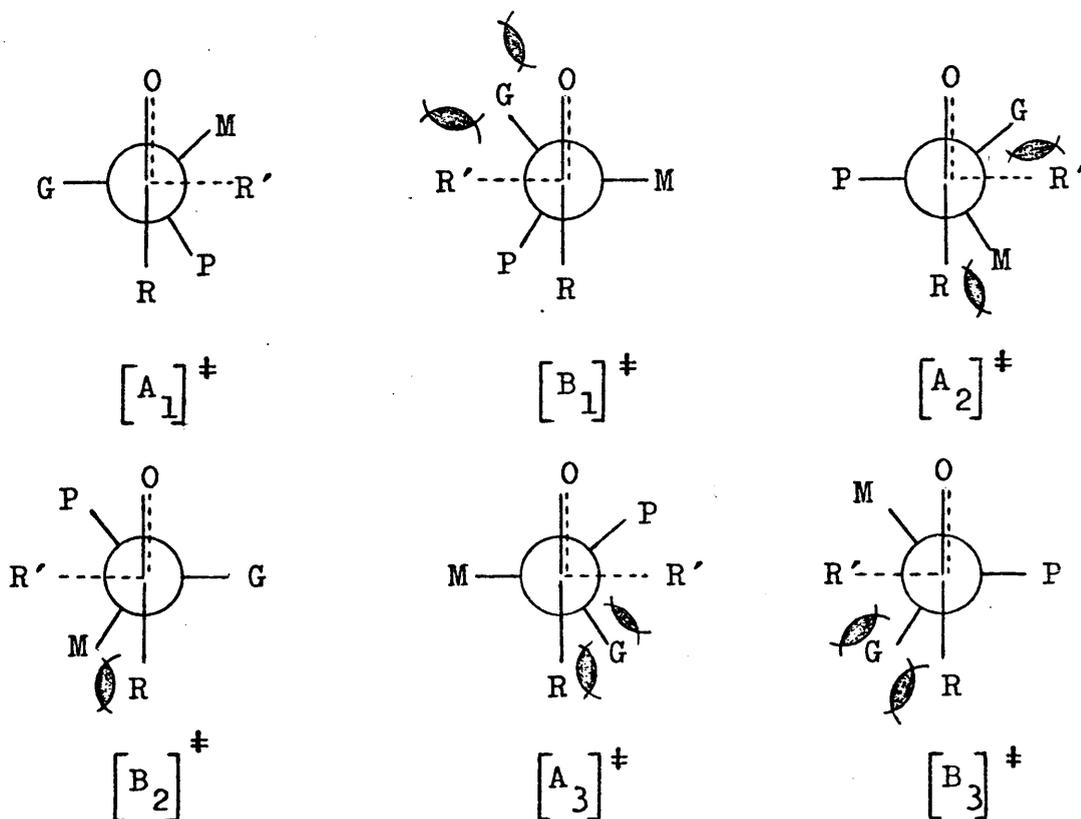
El modelo ha permitido analizar algunas de las excepciones formales de la regla de Cram, y su aplicación posibilita predecir el sentido de la inducción asimétrica.

e) Modelo de Felkin

Felkin (91,92), sobre la base de un estado de transición parecido a reactivos, selecciona la geometría de los estados de transición competitivos en este tipo de reacciones, tomando como criterio la magnitud de las interacciones torsionales (tensión de Pitzer) que se desarrollan entre los enlaces preexistentes en el sustrato y los enlaces de nueva formación. Ya que el valor de estas interacciones depende del ángulo diedro entre enlaces 1,2-, las conformaciones reactivas serán aquéllas que sitúen los sustituyentes del centro quiral o del átomo de carbono adyacente al carbono carbonílico en general, de manera que se minimicen el conjunto de estas interacciones.

Así, supuesta la dirección preferida del ataque del nucleófilo según un ángulo de 90° respecto al enlace C=O, son seis las posibles conformaciones reactivas y, por lo tanto, son seis los estados de transición que cabe considerar (figura 12)

Figura 12



En estos estados de transición las interacciones más importantes son las que se dan entre los grupos R y los grupos mediano y grande del centro quiral, y las del grupo R' con el resto más voluminoso de éste. Siendo así, pueden seleccionarse los estados de transición $[A_1]^\ddagger$, $[B_1]^\ddagger$ y $[B_2]^\ddagger$ y la competitividad de éstos tres puede deducirse, en base a estas interacciones, que el carbónol diastereómero predominante es el que proviene del estado de transición $[A_1]^\ddagger$.

El modelo pretende ser generalizable a las cetonas cíclicas, cuestión importante puesto que ninguno de los modelos anteriores considera su extensión a esta serie estructural y, lógicamente, como dicen los autores, en una y otra serie el mecanismo debe ser el mismo.

Para la serie cíclica -por ejemplo, ciclohexanonas- los autores postulan dos estados de transición competitivos (A^\ddagger y E^\ddagger , figura 13). A^\ddagger supone el estado de transición conducente al carbinol ecuatorial, vía una dirección de ataque pseudo-axial y, alternativamente, E^\ddagger representa el estado de transición para el ataque pseudo-ecuatorial del nucleófilo conducente al carbinol axial (93,94).

Los autores hacen observar que por estar restringida la libre rotación de los enlaces en a respecto al grupo carbonilo, una aproximación del reactivo según un ángulo de ataque de 90° da lugar a la aparición de tensiones estéricas y torsionales, estas últimas prácticamente minimizadas en el modelo de cadena abierta.



Figura 13

Así, en el estado de transición A^\ddagger la magnitud energética de mayor cuantía es la tensión estérica que se desarrolla entre el nucleófilo y el resto estructural R' (3-axial), mientras que en el estado de transición E^\ddagger , la única contribución energética relevante es la tensión torsional (tensión de Pitzer) que se crea por el ataque de R'' según un ángulo diedro menor de 60° con

respecto a los enlaces en C_2-H y C_6-H .

Según esto, las ciclohexanonas no impedidas (ausencia de interacciones estéricas del tipo 1,3 entre el grupo entrante y el sustituyente preexistentes en el sustrato) conducirán al carbinol ecuatorial predominantemente vía un estado de transición A^\ddagger (menos energético que E^\ddagger). Por su parte, las ciclohexanonas con algún grado de impedimento estérico darán lugar al carbinol axial, a través de un estado de transición E^\ddagger (menos energético que A^\ddagger , figura 13), y en una extensión tanto mayor, cuanto más voluminoso sea el grupo entrante. Efectivamente, el modelo explica abundantes datos experimentales recogidos en esta generalización.

Una comparación de este modelo y el propuesto por los mismos autores para justificar la inducción asimétrica en compuestos acíclicos nos permite observar que el único parecido entre ambos es que definen un estado de transición parecido a reactivos, "reactant like". Es decir, sobre este supuesto, el ángulo de ataque del reactivo al grupo carbonilo es próximo a 90° que es el valor para el cual el solapamiento orbital es máximo (control estereoelectrónico).

Sin embargo, mientras que en el modelo de cadena abierta el valor de este ángulo implica el desarrollo de tensiones torsionales y estéricas minimizadas, aquí dichas contribuciones energéticas se exaltan, ya que no se obtiene la máxima alternancia entre enlaces en desarrollo y enlaces preexistentes. Para que estas contribuciones fueran mínimas el ángulo de ataque respecto al grupo $C=O$ debería ser de 60° , pero esto cla-

ramente compromete el control estereoelectrónico (figura 14).

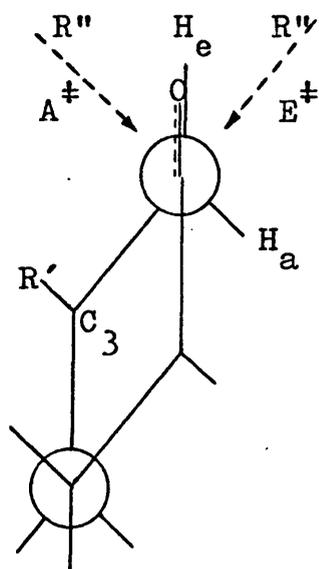


Figura 14

Nuestros análisis de estos criterios energéticos han sugerido algunas consideraciones adicionales. En ciclohexanonas no impedidas ($R'=H$, figura 14) se racionalizaban los resultados experimentales diciendo que el ataque predominante es "vía axial", por ser la interacción de origen estérico ($R'' \leftrightarrow H_3$)_{1,3} de menor cuantía que la tensión torsional (V_E^0 , figura 15). Ahora

bien, de la misma forma que el ataque ecuatorial desarrolla una interacción torsional del nucleófilo con los enlaces C_2-H_a y C_6-H_a (V_E^0 , figura 15), el ataque axial implica una interacción del mismo tipo con los enlaces C_2-C_3 y C_5-C_6 (V_A^0 , figura 15). Sólo una desviación sensible del grupo $C=O$ respecto al H_e en el estado de transición

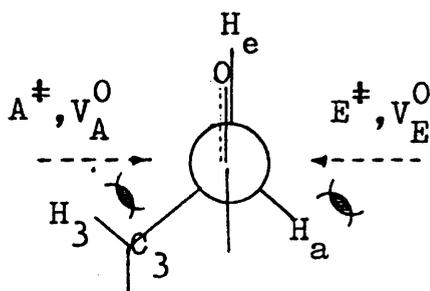


Figura 15

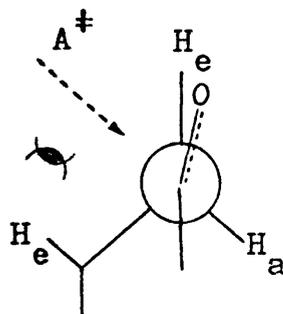


Figura 16

(figura 16) podría disminuir V_A^0 vs. V_E^0 hasta el punto de que el resultado experimental en ciclohexanonas no impedidas fuera racionalizable mediante las simplificaciones energéticas de Felkin.

Por nuestra parte pensamos, que tal desviación (mayor de 5° , que es el ángulo diedro experimental en el estado inicial (95,96)) sólo es posible, si tiene lugar una elevada relajación del enlace carbonilo, o lo que es lo mismo, si el estado de transición en estos sustratos poco impedidos, se encuentra más avanzado sobre la coordenada de reacción que lo que permite suponer su tipificación como "reactant like". Además, esta desviación llevaría consigo una modificación de los ángulos diedros de ataque en relación a los grupos flanqueantes, que permitiría minimizar selectivamente las tensiones torsionales debidas al nucleófilo en congruencia con los criterios energéticos de Felkin.

Recientemente Nguyen Trong Anh (97) ha llegado a la aceptación del modelo de Felkin frente a las demás alternativas geométricas (Cram, Conforth y Karabatsos) llevando a cabo una evaluación iterativa de los contenidos energéticos de estos estados de transición. Los autores resaltan que la componente estabilizadora del modelo de Felkin frente a las otras geometrías es la interacción orbitalaria de segundo orden entre el π_{CO}^* y el $\sigma_{C_2-L}^*$ (figura 17), que contribuye a rebajar la energía del LUMO del electrófilo. Tal interacción sólo es posible cuando uno de los ligandos del C_2 es coplanario con la entrada del nucleófilo y, para aliviar la tensión estérica, cuando es antiperiplanar.

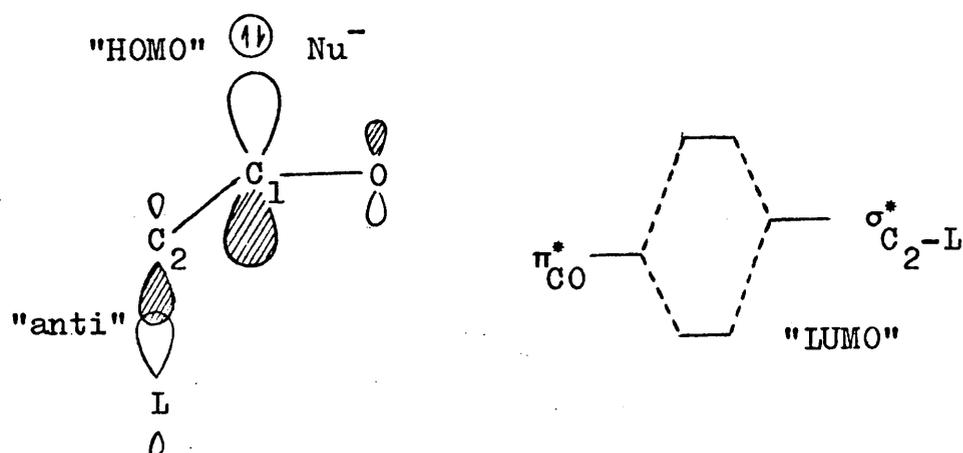


Figura 17

Dado que todos los sucesivos refinamientos introducidos en la idea física de partida y en el cálculo, conducen a la selección del modelo de Felkin frente a los demás, consideramos que esta geometría, con las precisiones que nosotros hemos hecho constar, es una premisa física generalizable en el tratamiento teórico de la inducción asimétrica.

f) Modelo estructural estereoquímico de Ugi.

Ugi (98), fue el primero en plantearse una aproximación cuantitativa al problema de la predicción de la estereoselectividad en reacciones que se llevan a cabo con inducción asimétrica. Para ello, establece una relación empírica entre el resultado estereoquímico de la reacción y una serie de variables introducidas con el fin de parametrizar las influencias estéricas de los sustituyentes en el contenido de energía libre de los estados de transición conducentes a cada diastereómero.

Así, para una reacción determinada que conduzca a dos diastereómeros desde dos supuestos estados de transición $[I^\ddagger]$ y $[II^\ddagger]$ (figura 18):

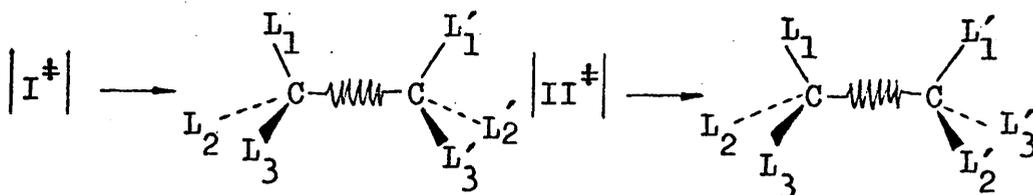


Figura 18

define la siguiente expresión:

$$\log k_{RR} / k_{RS} = \log k_{SS} / k_{SR} = \chi + \delta_p \quad /18/$$

donde χ trata de representar la influencia del centro quiral preexistente en el estado inicial sobre el curso estereoquímico del proceso. Este "parámetro de quiralidad" según Ugi viene definido por la expresión:

$$\chi = (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1) \quad /19/$$

siendo λ constantes empíricas que dependen de los requerimientos estéricos de los sustituyentes L_i .

La influencia del centro proquiral es más difícil de evaluar toda vez que no se conoce el

grado de desarrollo de enlaces en el estado de transición ni tan siquiera la geometría de dicho estado. Esta influencia la aproxima mediante un parámetro τ , que viene definido por:

$$\tau = X' p_{as} \quad /20/$$

donde p_{as} es una constante de reacción que depende, en principio, de factores como la temperatura, disolvente, etc.

Por último, δ_p no es mas que un factor de simetría que trata de correlacionar la configuración de ambos centros quirales en el estado final y que adopta los valores +1 y -1.

Esta ecuación, utilizada con éxito por sus autores en la predicción de la estereoselectividad en las síntesis de Prelog del ácido atroláctico, ha sido contrastada por García Martínez (87) para varios casos de inducción 1-2 y más recientemente por Arias-Pérez (82) para algunas reacciones de inducción 1-3. Los resultados conseguidos por estos dos últimos autores no son idénticos. García Martínez no obtiene resultados satisfactorios en el campo de la inducción 1-2, mientras que Arias Pérez encuentra una relativa concordancia entre el resultado teórico, obtenido a partir de la ecuación /18/, y el experimental, para sus casos de inducción 1-3.

Este hecho, que no es sorprendente si tenemos en cuenta que el modelo es tanto más váli-

do cuanto mayor sea la distancia entre el centro quiral y el centro de reacción, ha llevado a ambos autores a discutir en profundidad el modelo de Ugi, discusión a la que nos remitimos.

f) Principio de Curtin-Hammett generalizado: un tratamiento matemático para la predicción de la estereoselectividad.

La limitación de todos los modelos anteriores reside en que no permiten predecir de manera semicuantitativa la estereoselectividad, al menos en función de parámetros estructurales y/u observables de fácil determinación.

El problema implícito de seleccionar dos estados de transición se complica enormemente cuando el compuesto carbonílico multiplica el número de ligandos carentes de simetría de rotación interna, entre el centro inductor y el centro proquiral. En el caso más general, si "u" es el número de esos ligandos, 3^{n+1} es el número de conformeros del "tipo Karabatsos" que pueden definirse para el sustrato y son $2 \times 3^{n+1}$ el número de estados de transición que cabe considerar por ataque alternativo del nucleófilo a ambas caras del grupo carbonilo. Fernández González y Pérez-Ossorio (99) advirtiendo la dificultad de seleccionar a priori dos estados de transición competitivos en orden a calcular la inducción asimétrica, se plantearon un esquema cinético global implicando a todos y cada uno de los conformeros de partida suponiendo el ataque por uno y otro costado del grupo

carbonilo. Con estas premisas, los autores llegaron a la expresión /21/ que supone la generalización del Principio de Curtin-Hammett.

$$\frac{N_X}{N_Y} = \frac{\sum_i \exp \frac{-G_i^{X^\ddagger}}{RT}}{\sum_i \exp \frac{-G_i^{Y^\ddagger}}{RT}} \quad /21/$$

Donde N_X/N_Y es la relación de fracciones molares de los diastereómeros X e Y y $G_i^{X^\ddagger}$ y $G_i^{Y^\ddagger}$ son los contenidos de energía libre de los estados de transición conducentes a X e Y a partir de cada conformero i.

Con esta expresión puede calcularse la estereoselectividad según un método que requiere cubrir las siguientes etapas:

- 1.- Elección de un modelo geométrico de estado de transición.
- 2.- Definición de todos y cada uno de los estados de transición que formalmente puedan ser considerados por el ataque a uno y otro costado del grupo carbonilo en cada conformero (nº de $ET^\ddagger = 2.3^{n+1}$).
- 3.- Análisis de las interacciones que inestabilizan diferencialmente los estados de transición definidos.
- 4.- Evaluación del contenido energético de dichas interacciones y cálculo de los distintos niveles $G_i^{X^\ddagger}$ y $G_i^{Y^\ddagger}$, respecto a un mismo nivel de referencia.

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

La ecuación /16/ y el método, en general, supone un instrumento enormemente útil para el estudio teórico de la inducción asimétrica. Los autores han aplicado el método a un número abundante de resultados y al análisis de premisas físicas de estados de transición. Su utilidad ha sido puesta de manifiesto y más adelante tendremos ocasión de comprobarlo.

3.3.- Influencia de las variaciones de disolvente y halógeno.

Como vimos en secciones precedentes -2.3 y 2.5-, la naturaleza del disolvente y del halógeno inciden fuertemente sobre la reactividad de los compuestos de Grignard.

Su influencia sobre el curso estereoquímico de la adición al grupo carbonilo ha sido objeto de numerosos trabajos (100-113), en todos los casos referidos a cetonas cíclicas de tamaño medio, ciclopentanonas y ciclohexanonas, no observándose, en general, variaciones significativas. Si se admite, como parece razonable, que el curso estereoquímico de estos procesos viene gobernado por el control estérico de la aproximación, del estudio de estos datos sólo puede concluirse que o bien, la especie reactiva es única, con independencia del halógeno y del disolvente, o bien son especies distintas pero que presentan los mismos requerimientos estéricos. Los datos cinéticos no permiten salvar esta ambigüedad. En efecto, las variaciones de reactividad encontradas con los cambios de halógeno y/o disolvente, pueden ser interpretados suponiendo la actuación

de especies reactivas disyuntas o bien, a partir de la intervención de factores polares referibles a los cambios introducidos. Nosotros aquí, recogeremos esta indeterminación y representaremos formalmente por "RMgX" la(s) posible(s) especie(s) reactiva(s).

3.4.-La hipótesis mecanística de Pérez-Ossorio. Una correlación naturaleza del reactivo de Grignard-tipo de estado de transición.

Siguiendo el método propuesto por Fernández González y Pérez-Ossorio (99) al que nos hemos referido en la Sección 3.2.3.g), Alvarez Ibarra y col. (114) han analizado los resultados esteroquímicos encontrados en la condensación con bromuro de fenilmagnesio en éter diétilico de diferentes aldehidos y cetonas quirales, así como en la condensación de yoduro de metilmagnesio con 1,2-difenil-1-propanona. Este último resultado, a diferencia de los primeros, no es concordante con una aproximación geométrica del estado de transición que los autores denominan de "tipo trigonal" en función de la similitud de este modelo con el estado inicial; sin embargo, cuando se consideran como base de cálculo, desviaciones importantes de esta geometría respecto a la del estado inicial, la solución teórica es acorde con el resultado experimental observado. Los autores definen esta modificación del estado de transición como de tipo "tetraédrico" y parametrizan ambas geometrías según el valor de los ángulos que se ofrecen en la figura 19.

Para llegar a una aceptación de esta dualidad geométrica que tenga como base un único mecanismo de reacción, independientemente de la naturaleza del sustrato,

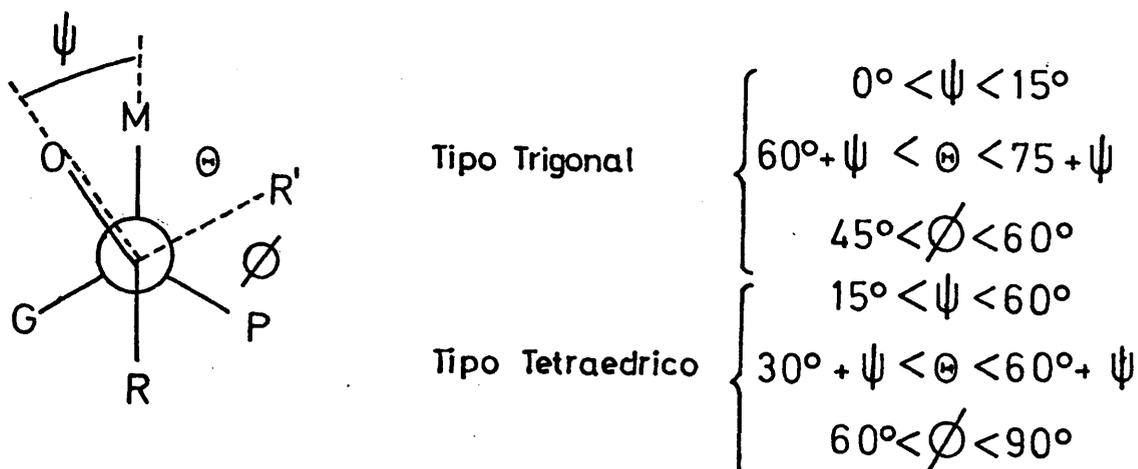


Figura 19

los autores han extendido a este análisis los postulados desarrollados en procesos de adición nucleófila referibles, como es la reducción con tetrahidruroaluminato de litio de cetonas (115).

En efecto, puede admitirse tal dualidad a la luz de un mecanismo concertado pericíclico según el cuál tenga lugar, de manera sincrónica, la entrada del nucleófilo y la coordinación del metal por el átomo de oxígeno (figura 20). Si existe paralelismo en el grado de formación de estos enlaces, deberá existir igualmente un para

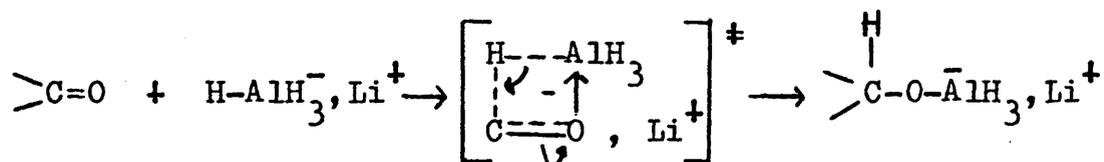


Figura 20

lelismo en el grado de ruptura del enlace π -carbonilo y del enlace metal-nucleófilo, con lo que la dualidad geom

trica referida viene a representar los límites de un amplio espectro de soluciones geométricas intermedias entre el estado inicial (trigonal) y el estado final (tetraédrico), (figura 21).

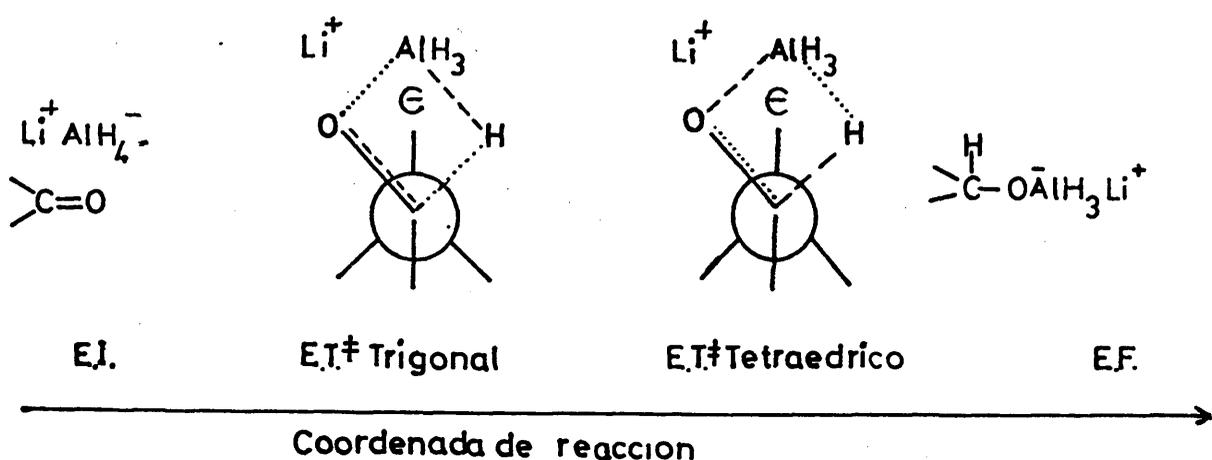


Figura 21

Un estado de transición de cuatro centros viene avalado por datos cinéticos (116) y por otros factores, además de los de origen estérico en series estructuralmente relacionadas, que han sido analizados por los autores (117).

En el caso concreto de las reacciones de adición de organoaluminos a compuestos carbonílicos, los autores han definido la aproximación trigonal para el ataque de la especie dímera del reactivo, ya que la baja electrofilia del magnesio en estas especies justificaría el pequeño desarrollo del enlace O-Mg. Este estado de transición implicaría, por lo tanto, pequeñas modificaciones geométricas y energéticas respecto al estado inicial; por el contrario, si la reacción se lleva a cabo en condiciones en que la especie atacante es monómera, los autores postulan la coordinación inicial de una molécula de nucleó

filo y el ataque de una segunda molécula al complejo inicialmente formado (figura 22). Así, habrá un mayor desarrollo de los enlaces de nueva formación y, según esto, el estado de transición resulta parecido, en alguna medida, al producto final.

El planteamiento de nuestro trabajo está dirigido concretamente a la verificación de estas hipótesis. Así, si la naturaleza de la especie reactiva es la que limita el extremo trigonal o tetraédrico del estado de transición, variaciones de la concentración, de la naturaleza del disolvente y de la naturaleza del halógeno en el organometálico, deberían condicionar el resultado estereoquímico.

De cualquier manera, la interpretación de estos resultados en varios sustratos, permitiría observar las posibles limitaciones de esa generalización, al tiempo que racionalizar la influencia de los factores estéricos en este tipo de reacciones.

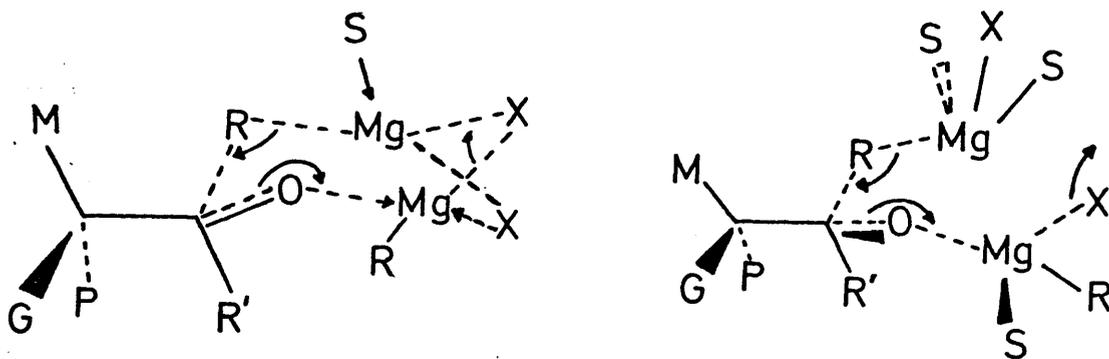


Figura 22

4.- DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo con los objetivos planteados en esta memoria, se ha estudiado la variación de la estereoselectividad en reacciones de condensación de BrMgPh a 30°C, con la naturaleza del compuesto carbonílico quiral (3-fenil-2-metilpropanal (I), 2,3,3-trimetilbutanal (II), 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (III) y 3-fenil-2-butanona (IV)), con la naturaleza del disolvente etéreo (Et₂O y THF) y con la concentración de la especie reactiva (2,5-5.10⁻³ M). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla III como porcentaje (%) de diastereómero RS, SR (1,3-difenil-2-metil-1-propanol (V), 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (VI), 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (VII) y 2,3-difenil-2-butanol (VIII)).

4.1.- Verificación de las hipótesis de partida.

Los resultados obtenidos indican que la condensación de BrMgPh con los aldehídos (I, II y III), transcurre sin modificación en la estereoselectividad, tanto si se varía el disolvente como su concentración. En el caso de la cetona IV, la estereoselectividad permanece constante en un amplio margen de concentraciones, pero observamos una variación significativa con el cambio de disolvente y un efecto de dilución acusado tanto en Et₂O como en THF.

Según esto las hipótesis de Alvarez Ibarra y col. se incumplen en la práctica, al menos para los sustratos utilizados por nosotros, toda vez que los resultados expuestos tienen validez en un amplio margen de concen

Tabla 3

ESTEREOSELECTIVIDAD OBSERVADA EN LA CONDENSACION DE BrMgPh A
30°C EN Et₂O Y THF CON I,II,III Y IV

Nº	Dnte. (conc.)	%RS,SR-V ^a	%RS,SR-VI ^a	%RS,SR-VII ^b	%RS,SR-VIII
1	Et ₂ O(2,4M)	51	98	65	41
2	Et ₂ O(2,0M)	-	-	66	-
3	Et ₂ O(0,7M)	51	98	-	33
4	Et ₂ O(0,6M)	-	-	68	-
5	Et ₂ O(0,2M)	-	-	67	-
6	Et ₂ O(0,15M)	52	98	-	37
7	Et ₂ O(5.10 ⁻² M)	-	-	65	-
8	Et ₂ O(3,3.10 ⁻² M)	49	98	-	40
9	Et ₂ O(8.10 ⁻³ M)	-	-	66	-
10	Et ₂ O(5.10 ⁻³ M)	50	98	-	49
11	THF(1,2M)	51	98	68	56
12	THF(0,14M)	53	98	67	66
13	THF(3,6.10 ⁻² M)	51	98	68	66

a. Valorado por RMP.

b. Valorado por CGL.

traciones y para dos disolventes, Et_2O y THF, que afectan de modo desigual la composición del equilibrio de Schlenk. Una justificación más amplia de este extremo se elabora en la Secc. 4.1.2. Como quiera que estos autores proponen un método para el cálculo de la estereoselectividad (Secc. 3.2.3), que permite conocer la naturaleza trigonaló tetraédrica de los estados de transición, hemos elaborado nuestros resultados a la luz de ambas alternativas geométricas.

4.1.1.- Análisis de los estados de transición

a) Definición de los estados de transición tipo trigonal y tipo tetraédrico, en las reacciones de condensación de BrMgPh con I, II, III y IV.

De los cuatro sustratos carbonílicos utilizados, el 2,3,3-trimetilbutanal y la 3-fenil-2-butano na presentan un solo centro sin simetría de rotación, por lo que habrá que considerar únicamente tres conformaciones de partida. El 3-fenil-2-metilpropanal y el 3-fenil-4,4-dimetilpentanal presentan dos centros sin simetría de rotación, lo que implica tomar en consideración nueve conformaciones iniciales, es decir, dieciocho posibles estados de transición. En las figuras 23, 24, 25 y 26 aparecen recogidas dichas conformaciones simbolizando los dos posibles ataques del reactivo a cada conformero mediante "E" y "T", que evidentemente hacen referencia al tipo de diastereómero que se produce, eritro y treo respectivamente. El símbolo "Ph" representa la especie nucleófila atacante en el estado de transición respectivo. Análogamente, "O" hace referencia a la naturaleza del oxígeno carbonílico en di-

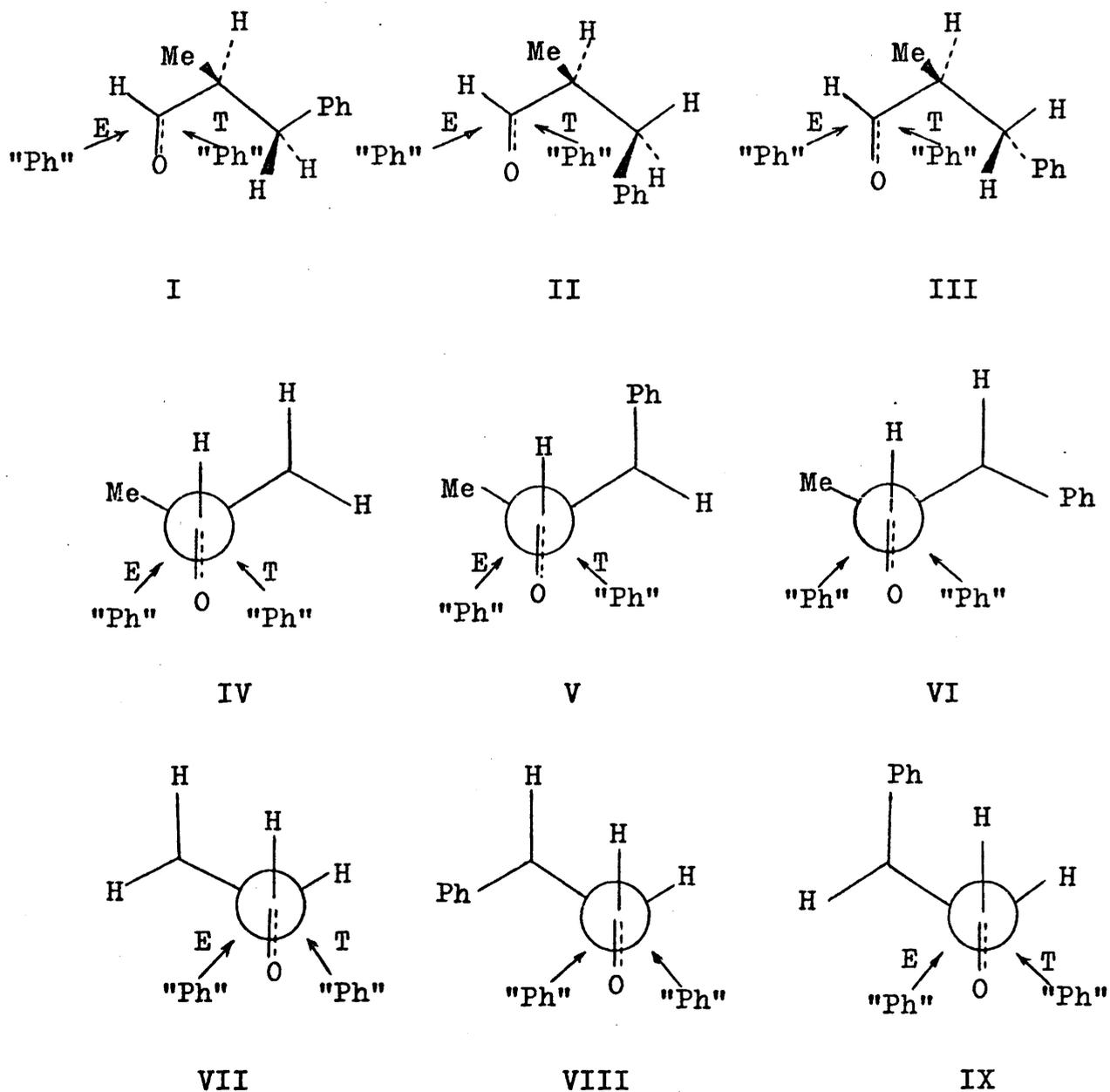


Figura 23

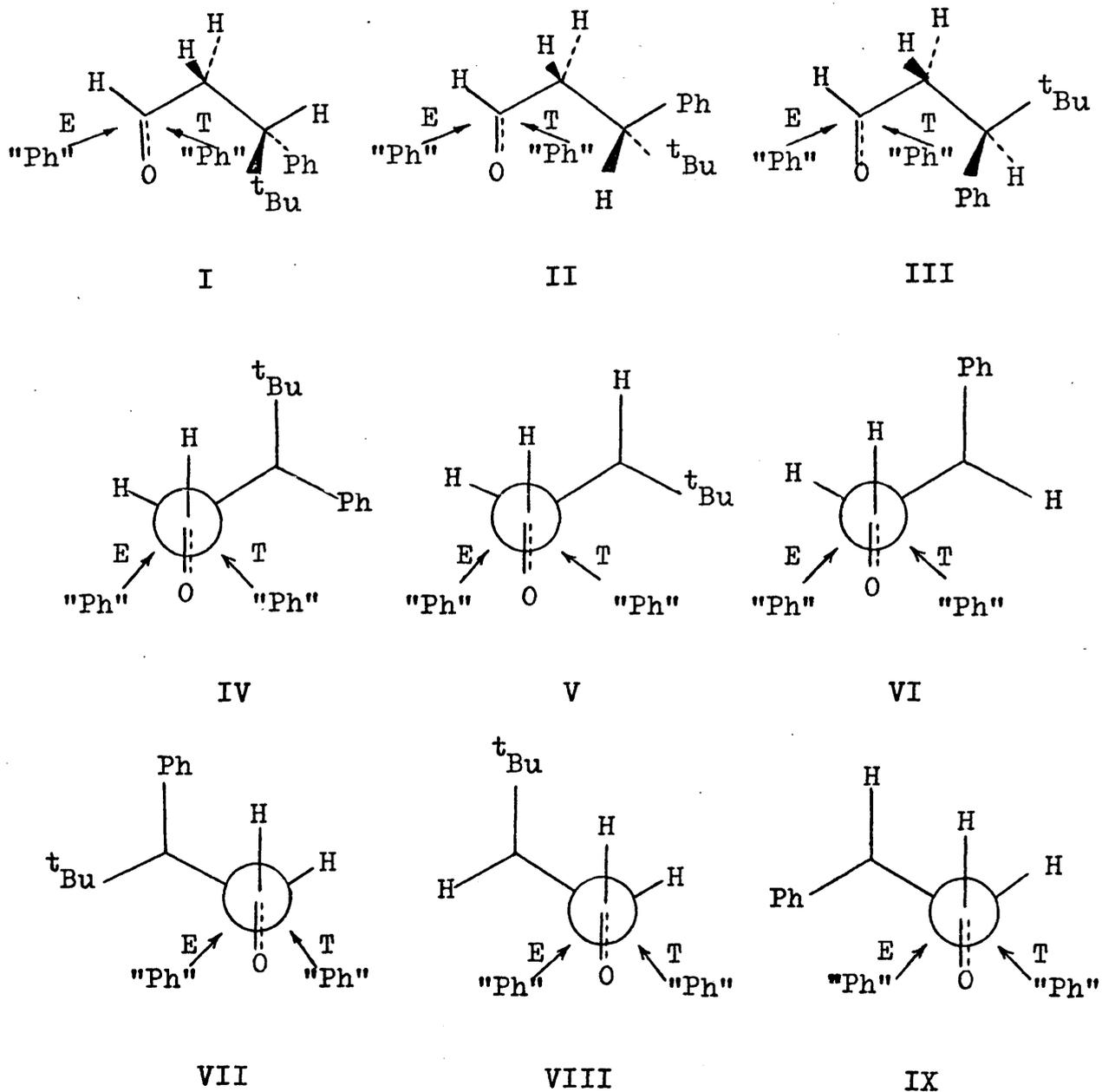


Figura 26

cho estadio de la reacción. Asimismo, se pretende indicar la modificación del orden de enlace en el grupo -CO, dando por entendidas el resto de las variaciones que se producen al pasar desde el estado inicial a cada uno de los tipos extremos de estados de transición considerados.

b) Interacciones de origen estérico presentes en los estados de transición definidos.

Existen cuatro tipos generales de interacciones de origen estérico que inestabilizan los estados de transición definidos:

- Interacciones existentes en el estado inicial y en el estado final: dentro de este tipo de interacciones están incluidas las del sustituyente unido directamente al grupo carbonilo, hidrógeno en los aldehídos y metilo en el caso de la cetona, con los sustituyentes del C_2 y C_3 respectivamente. En el caso del 3-fenil-2-metilpropanal aparece también una interacción $(Ph-Me)_{1,2}$. El análisis de este tipo de interacciones para el 3-fenil-4,4-dimetilpentanal presenta una mayor complejidad que en los otros casos. Además de las interacciones correspondientes al hidrógeno unido al grupo carbonilo, aparecen en algunos de los estados de transición un tipo de interacción 1,3-paralela entre el grupo carbonilo y uno de los metilos del grupo terciobutilo. Este tipo de interacción, si bien se conserva en el estado final debe tener un valor distinto al del estado inicial, toda vez que la hibridación del carbono carbonílico pasa de sp^2 a sp^3 . De hecho, el valor de esta interacción en el estado de transición debe ser intermedio entre el valor en los estados inicial y final.

INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL
QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E.T.†

INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION

P R O C E S O	De eclipsamiento del O carbonílico		De aproximación		De modificación del Oxígeno	
	Trigonal $0,70 \leq W \leq 0,99$ Tetraédrico $0,01 \leq W \leq 0,30$	1,3 paralelas	1,3 paralelas	1,3 paralelas Trigonal $0,01 \leq Z \leq 0,30$ Tetraédrico $0,70 \leq Z \leq 0,99$	1,3 paralelas	Trigonal $0,01 \leq Z \leq 0,30$ Tetraédrico $0,70 \leq Z \leq 0,99$
1E	(=O-CH ₂)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	2 ("O"-H)	2 ("O"-H)
1T	(=O-CH ₂)	(Ph-H)	(Ph-H)	2 ("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
2E	(=O-CHPh)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H) + ("O"-Ph)	("O"-H) + ("O"-Ph)
2T	(=O-CHPh)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H) + ("Ph"-Ph)	("O"-H)	("O"-H)
3E	(=O-CHPh)			("Ph"-Ph)	2 ("O"-H)	2 ("O"-H)
3T	(=O-CHPh)			2 ("Ph"-H)	("O"-Ph)	("O"-Ph)
4E	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
4T	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
5E	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
5T	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
6E	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-Ph)	("O"-Ph)
6T	(=O-H)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-Ph)	("O"-H)	("O"-H)
7E	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)	2 ("Ph"-H)	2 ("O"-H)	2 ("O"-H)
7T	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
8E	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)			
8T	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	("O"-H) + ("O"-Ph)	("O"-H) + ("O"-Ph)
9E	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)	2 ("Ph"-H)	("O"-H)	("O"-H)
9T	(=O-Me)	(Ph-H)	(Ph-H)	("Ph"-H)	2 ("O"-H)	2 ("O"-H)

P R O C E S O	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E. T. †		INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION	
	De eclipsamiento del O carbonílico	1,2 sesgadas	De aproximación	De modificación del Oxígeno
				1,2 sesgadas
	Trigonal $0,70 \leq W \leq 0,99$ Tetraedrico $0,01 \leq W \leq 0,30$		1,2 sesgadas	Trigonal $0,01 \leq Z \leq 0,30$ Tetraedrico $0,70 \leq Z \leq 0,99$
1E	(=O-Me)	(H-Bu [†])	("Ph"-Me) + ("Ph"-Bu [†])	("O"-Me)
1T	(=O-Me)	(H-Bu [†])	("Ph"-Me)	("O"-Me) + ("O"-Bu [†])
2E	(=O-Bu [†])		("Ph"-Bu [†])	("O"-Me) + ("O"-Bu [†])
2T	(=O-Bu [†])		("Ph"-Me) + ("Ph"-Bu)	("O"-Bu [†])
3E	(=O-H)	(H-Bu [†])	("Ph"-Me)	("O"-Bu [†])
3T	(=O-H)	(H-Bu [†])	("Ph"-Bu [†])	("O"-Me)

Tabla 5

P R O C E S O	INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN EL E.T. ≠		INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION	
	De eclipsamiento del O carbonílico	1,2 sesgadas	De aproximación	De modificación del Oxígeno
	Trigonal $0,70 \leq W \leq 0,99$ Tetraedrico $0,01 \leq W \leq 0,30$		1,2 sesgadas	1,2 sesgadas Trigonal $0,01 \leq Z \leq 0,30$ Tetraedrico $0,70 \leq Z \leq 0,99$
1E	(=O - Ph)	(Me - Me)	("Ph" - Ph)	("O"-Ph) + ("O"-Me)
1T	(=O - Ph)	(Me - Me)	("Ph"-Me) + ("Ph"-Ph)	("O"-Ph)
2E	(=O-H)	(Me-Me) + (Me-Ph)	("Ph"-Me)	("O"-Ph)
2T	(=O-H)	(Me-Me) + (Me-Ph)	("Ph"-Ph)	("O"-Me)
3E	(=O-Me)	(Me-Ph)	("Ph"-Me) + ("Ph"-Ph)	("O"-Me)
3T	(=O-Me)	(Me-Ph)	("Ph"-Me)	("O"-Ph) + ("O"-Me)

Tabla 6

INTERACCIONES PREEXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL
QUE SE CONSERVAN TOTAL O PARCIALMENTE EN L.T.#

INTERACCIONES DE NUEVA FORMACION

P R O C E S O	De eclipsamiento del O carbonílico		De aproximación		De modificación del Oxígeno	
	Trigonal $0,70 \leq W \leq 0,99$ Tetraédrico $0,01 \leq W \leq 0,30$	1,3 paralelas	1,3 paralelas	1,3 paralelas Trigonal $0,01 \leq Z \leq 0,30$ Tetraédrico $0,70 \leq Z \leq 0,99$	1,3 paralelas	
1E	(=O-CPh Bu [†])	(Me-C=O)	("Ph"-Ph) + ("Ph"-H) _{T.A.} [*]	("O"-Ph) + ("O"-H) _{T.A.} [*]		
1T	(=O-CPh Bu [†])	(Me-C=O)	("Ph"-Bu [†])	("O"-Ph) + ("O"-H) _{T.A.} [*]		
2E	(=O-CHBu [†])	(Me-C=O)	("Ph"-Bu [†])	("O"-H) + ("O"-H) _{T.A.} [*]		
2T	(=O-CHBu [†])	(Me-C=O)	("Ph"-H) + ("Ph"-H) _T [*]	("O"-Bu [†])		
3E	(=O-CHPh)	(Me-H)	("Ph"-H)	("O"-Ph)		
3T	(=O-CHPh)	(Me-H)	("Ph"-Ph)	("O"-H)		
4E	(=O-H)	(H-Bu [†]) + (Me-C=O)		("O"-Ph)		
4T	(=O-H)	(H-Bu [†]) + (Me-C=O)	("Ph"-Ph)			
5E	(=O-H)	(Me-C=O)		("O"-Bu [†])		
5T	(=O-H)	(Me-C=O)	("Ph"-Bu [†])			
6E	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-C=O)		("O"-H)		
6T	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-C=O)	("Ph"-H)			
7E	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-C=O)	("Ph"-Bu [†])			
7T	(=O-H)	(Ph-H) + (Me-C=O)		("O"-Bu [†])		
8E	(=O-H)	(H-Bu [†]) + (Me-C=O)				
8T	(=O-H)	(H-Bu [†]) + (Me-C=O)	("Ph"-H) + (Ph-H) _{T.A.} [*]			
9E	(=O-H)	(Me-H)				

Su evaluación, se ha llevado a cabo tomando en consideración un factor de corrección \underline{z} , máximo para el estado de transición tipo tetraédrico ($0,99 \geq \underline{z} \geq 0,70$), y mínimo para un estado de transición tipo trigonal ($0,30 \geq \underline{z} \geq 0,01$). Teniendo en cuenta que el valor estimado para una interacción (Me-CO)_{1,3 p} es de 10,5 KJ/mol, el valor para dicha interacción en el estado de transición se admite como:

$$V_{ET} = 10,5 + 5\underline{z} \text{ (KJ/mol)}^*$$

Los valores de estas interacciones así como los conformeros en los que aparecen en cada uno de los sustratos, figuran recogidos en las tablas 4,5,6,7 y 8.

Tabla 8

VALORES DE LAS INTERACCIONES EXISTENTES EN EL ESTADO INICIAL Y EN EL ESTADO FINAL

Interacción 1,3 paralela	Valor estimado (KJ/mol)	Ref.
(Me-H)	3,6	118
(H-Ph)	6,3	119
(H-Bu ^t)	11,3	120
(H-C(O))	0,0	
(Me-C(O))	10,5+5,2	118

*La justificación teórica de esta estimación aparece recogida en (118).

- Interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico con los sustituyentes del carbono en α : este tipo de interacciones tienen una gran importancia en un estado de transición tipo trigonal donde la geometría es parecida a la del estado inicial; sin embargo, su importancia es pequeña en un estado de transición tipo tetraédrico, en el que se ha disminuído en gran medida el eclipsamiento del oxígeno carbonílico. Por esto, su evaluación se lleva a cabo utilizando un factor de corrección w , que afecta al valor de estas interacciones en el estado inicial, y que es próximo a 1 para un estado de transición tipo trigonal ($0,99 \geq w \geq 0,70$) y próximo a cero para un estado de transición tipo tetraédrico ($0,30 \geq w \geq 0,01$).

Los valores admitidos para estas interacciones así como los confórmeros en los que aparecen para cada sustrato se recogen en las tablas 4,5,6,7 y 9.

Tabla 9
VALORES DE LAS INTERACCIONES DE ECLIPSAMIENTO DEL OXIGENO CARBONILICO

Interacción paralela 1,3	Valor estimado (KJ/mol)	Ref.
(=O-Me)	0	117
(=O-Bu ^t)	4,39	117
(=O-H)	3,34-4,18	90
(=O-Ph)	1,07-4,18	87,90
(=O-CHPh-)	2,30	121
(=O-CHBu ^t)	6,1	122
(=O-CPhBu ^t)	6,5	122

- Interacciones provocadas por la entidad nucleófila atacante: al igual que las interacciones debidas al eclipsamiento del oxígeno carbonílico con los sustituyentes del carbono en α , las interacciones debidas a la entidad nucleófila atacante tienen valores distintos para un estado de transición trigonal que para uno tetraédrico. En este caso, estas interacciones serán menores para el primero que para el segundo de ellos, en donde alcanzan un valor próximo al del estado final. En las tablas 4,5,6,7 y 10 aparecen los valores mínimos estimados para estas interacciones así como los conformeros en los que aparecen para cada sustrato.

Tabla 10
VALORES ESTIMADOS (KJ/MOL⁻¹) PARA LAS INTERACCIONES ESTERICAS DE LA ESPECIE NUCLEOFILA ATACANTE

Naturaleza de la interacción	E.T. tipo trigonal	E.T. tipo tetraédrico	E. final	Ref.
("Ph"-H) _{1,3p} (a)	3,8±0,4	5,4±0,4	6,3	114
("Ph"-Me) _{1,3p}	12,5	16,7	17,14	121
("Ph"-Ph) _{1,3p}	18,8	20,9	21,7	121
("Ph"-Bu ^t) _{1,3p}	26,7	27,2	30,9	114
("Ph"-Ph) _{1,2s}	4,2±0,4	8,46±0,8	12,54	114

(a) La interacción ("Ph"-Me)_{1,2s} se considera igual a la ("Ph"-H)_{1,3p}

- Interacciones de nueva formación debidas al oxígeno coordinado -"O"-: dentro de este cuarto grupo consideraremos las interacciones debidas al átomo de oxígeno coordinado, con los grupos que le flanquean en el estado final. La estimación de los valores de este tipo de interacciones se hace mediante la introducción de un factor de corrección \underline{z}^* , que afecta al valor de las mismas en el estado final (su valor máximo), y que es, obviamente complementario del factor \underline{w} definido anteriormente ($\underline{w} + \underline{z} = 1$). Los valores de este tipo de interacciones así como los estados de transición en los que se dan, se recogen en las tablas 4,5,6,7 y 11.

Tabla 11
VALORES ESTIMADOS (KJ/MOL⁻¹) PARA LAS INTERACCIONES ESTERICAS DEL OXIGENO COORDINADO

Naturaleza de la interacción	Valor en el estado final	Ref.
("O"-H) _{1,3p}	6,3	83, 122
("O"-Me) _{1,3p}	13,4	83
("O"-Ph) _{1,3p}	26,7	83, 122
("O"-Ph) _{1,2s}	8,4	114
("O"-Bu ^t) _{1,3p}	29,3	122

*Este factor \underline{z} es el mismo que el utilizado en la evaluación de la interacción (Me-CO)_{1,3 p}

c) Aplicación del principio de Curtin-Hammett generalizado.

Una vez que se han computado todas las interacciones que inestabilizan diferencialmente los estados de transición definidos para cada uno de los procesos, el paso siguiente es evaluar el contenido energético diferencial de estos estados de transición y sustituir su resultado en la expresión /21/ que representa la generalización del principio de Curtin-Hammett.

En las tablas 12,13,14 y 15 se ofrece el resultado de dicho cálculo contrastándolo con el resultado experimental.

4.1.2.- Significado físico de la dualidad geométrica "trigonal-tetraédrico".

La aplicación del método de Pérez-Ossorio y col. (114) al cálculo de la inducción asimétrica en las reacciones objeto de estudio nos ha permitido situar los estados de transición correspondientes en posiciones relativas respecto al estado final.

Así, los procesos de condensación de los aldehídos quirales I,II y III en Et_2O y THF, en un amplio rango de concentraciones, conducen a una relación de carbinoles diastereómeros que es la misma que se calcula mediante la premisa física de un estado de transición trigonal -parecido a reactivos-. Aunque en el caso I, la estereoselectividad que se predice es prácticamente idéntica por uno u otro modelo físico, la validez del método no deja lugar a dudas en su aplicación a los demás casos, don-

Tabla 12

RESULTADOS CALCULADOS Y OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE
BrMgPh CON 3-FENIL-2-METILPROPANAL A 30°C

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% RS,SR(± 2) (RMN)	% RS,SR(± 3) (CGL)
Et ₂ O	2,4	51	49
Et ₂ O	0,7	51	53
Et ₂ O	0,15	52	52
Et ₂ O	3,3.10 ⁻²	49	53
Et ₂ O	5.10 ⁻³	50	51
THF	1,2	51	49
THF	0,14	53	48
THF	3,6.10 ⁻²	51	52

CALCULO TEORICO

<u>Estado de transición</u>	<u>% RS,SR</u>
Trigonal	51
0,30 ≥ z ≥ 0,01	
Tetraédrico	50
0,99 ≥ z ≥ 0,70	

Tabla 13

RESULTADOS CALCULADOS Y OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE BrMgPh CON 2,3,3-TRIMETILBUTANAL A 30°C

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% RS,SR(±2) (RMN)
Et ₂ O	2,4	98
Et ₂ O	0,7	98
Et ₂ O	0,15	98
Et ₂ O	$3,3 \cdot 10^{-2}$	98
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-3}$	98
THF	1,2	98
THF	0,14	98
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	98

CALCULO TEORICO

<u>Estado de transición</u>	<u>% RS,SR</u>
Trigonal	64-95
<u>$0,30 \geq z \geq 0,01$</u>	<u> </u>
Tetraédrico	26-34
$0,99 \geq z \geq 0,70$	

Tabla 14
 RESULTADOS CALCULADOS Y OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE
 BrMgPh CON 3-FENIL-4,4-DIMETILPENTANAL

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% RS,SR ($\pm 0,5$) (CGL)
Et ₂ O	2,4	64,7
Et ₂ O	2	66,3
Et ₂ O	0,6	68,5
Et ₂ O	0,2	67,3
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-2}$	66,1
Et ₂ O	$8 \cdot 10^{-3}$	65,5
THF	1,2	68,4
THF	0,14	68,1
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	68,4

CALCULO TEORICO

<u>Estado de transición</u>	<u>% RS,SR</u>
Trigonal	52-62
$0,30 \geq z \geq 0,01$	
Tetraédrico	50-41
$0,99 \geq z \geq 0,70$	

Tabla 15

RESULTADOS CALCULADOS Y OBSERVADOS EN LA CONDENSACION DE
BrMgPh CON 3-FENIL-2-BUTANONA A 30°C

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% RR,SS (± 2) (RMN)	% RR,SS (± 3) (CGL)
Et ₂ O	2,4	58	59
Et ₂ O	0,7	58	63
Et ₂ O	0,15	62	63
Et ₂ O	$3,3 \cdot 10^{-2}$	60	63
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-3}$	51	52
THF	1,2	38	44
THF	0,14	34	40
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	34	34

CALCULO TEORICO

<u>Estado de transición</u>	<u>% RR,SS</u>
Trigonal	56-62
$0,30 \geq z \geq 0,01$	
Tetraédrico	40-51
$0,99 \geq z \geq 0,70$	

de utilización de una u otra premisa física conduce a valores opuestos y bien diferentes de la estereoselectividad. El caso más llamativo es el que corresponde a la predicción del 100% de estereoselectividad en la condensación del BrMgPh con 2,3,3-trimetilbutanal (II) que es justamente el resultado observado.

En la condensación de la 3-fenil-2-butanona, el resultado experimental obtenido en Et_2O está de acuerdo con una aproximación geométrica del ET^\ddagger tipo trigonal, mientras que la estereoselectividad observada en THF se ajusta mediante una aproximación tipo tetraédrico.

Con independencia del significado físico con que los autores han justificado las estimaciones energéticas que se consideran en el método y que nos parecen razonables, pensamos que la validez de todo el procedimiento se basa en el gran número de resultados contrastados positivamente. Teniendo en cuenta que este es un cálculo "ab initio" esta razón nos parece suficiente. Ahora bien, las premisas físicas de partida $-\text{ET}^\ddagger$ trigonal vs. ET^\ddagger tetraédrico- son susceptibles de revisión como apuntábamos en los objetivos de esta memoria.

A la vista de los resultados teóricos que ofrece el método, cabe pensar que en las condensaciones que transcurren a través de un ET^\ddagger tipo trigonal, o bien la especie reactiva es siempre la misma, con lo cual los requerimientos estéricos del reactivo se mantienen constantes cualquiera que sea la composición del equilibrio de Schlenk, o funcionan varias especies con idénticos requerimientos estéricos, dado el poco desarrollo de

los enlaces del estado final, en este ET^\ddagger .

Por otra parte, la observación de un ET^\ddagger más parecido a productos en la condensación de 3-fenil-2-butanona con $BrMgPh$ en THF, podría explicarse en función de una competencia del mecanismo de transposición del Ph a partir del sustrato cinético complejado frente al de colisión bimolecular -Secc. 2.1-. Pero esta aceptación no parece coherente con los datos apuntados en la Secc. 2.1, toda vez que la especie reactiva estará más solvatada en THF que en Et_2O , con lo que la concentración eficaz del complejo cetona-magnesiano será más pequeña que en Et_2O .

Por otro lado, puede desecharse la operatividad de un mecanismo radicalico por las consideraciones apuntadas en la Secc. 2.2 y que hemos observado en la práctica, además de no haberse identificado como posible subproducto de reacción ningún compuesto de acoplamiento cetílico. Siendo así, el ET^\ddagger tipo tetraédrico deducido para esta reacción, solo tiene una explicación en el ámbito de la propia reactividad de la cetona en THF, respecto a la de los otros sustratos. Si admitimos el mecanismo de colisión propuesto en la Secc. 2.5 con salida simultánea de una molécula de disolvente, puede pensarse que la cetona, menos reactiva que los aldehídos precisa una mayor aproximación de la especie organometálica para evolucionar hasta los productos finales y esta situación será tanto más acusada cuanto mayor sea la basicidad del disolvente ($THF > Et_2O$).

Esta observación primaria nos lleva a considerar la discusión de resultados a la luz del Principio HSAB "Hard and Soft Acid and Bases" (123) cuyo tra-

tamiento en términos de la teoría de orbitales moleculares ha sido dado por Klopman (124) y Salem (125), ecuación /22/.

$$\Delta E = \frac{Q_{\text{nuc.}} Q_{\text{elec.}}}{\epsilon R} + \frac{2(C_{\text{nuc.}} C_{\text{elec.}} \beta)^2}{E_{\text{HOMO(nuc.)}} - E_{\text{LUMO(elec.)}}} \quad /22/$$

"Término culómbico"
"Término orbitalario"

En esta ecuación, ΔE es la contribución energética estabilizante del ET^\ddagger definido para una reacción entre un nucleófilo y un electrófilo. El primer término, denominado "Término culómbico", viene dado en función de las cargas totales de los dos centros de reacción, que se calcula como suma de los cuadrados de los coeficientes de los orbitales p correspondientes en los orbitales moleculares ocupados, siendo ϵ la constante dieléctrica local y R la distancia entre dichos centros de reacción. El segundo término, denominado "Término orbitalario" es la contribución estabilizante debida a una perturbación HOMO-LUMO que dependerá del nivel energético de estos orbitales $E_{\text{HOMO(nuc.)}}$ y $E_{\text{LUMO(elec.)}}$, de los coeficientes atómicos del nucleófilo y del electrófilo en el HOMO y el LUMO, respectivamente ($C_{\text{nuc.}}$ y $C_{\text{elec.}}$) y de la integral de resonancia β .

La adición nucleófila de un reactivo organometálico a un compuesto carbonílico es, desde el punto de vista de esta teoría, un proceso controlado por el efecto estabilizante de la interacción $\text{HOMO}_{(\text{nuc.})} - \text{LUMO}_{(\text{elec.})}$ en el estado de transición -control orbitala

rio-. En efecto, se trata de un electrófilo, el compuesto carbonílico, con un LUMO de baja energía (π^*_{CO}) y un nucleófilo, el organometálico, con un HOMO de elevada energía (126). Es pues una interacción entre dos reactivos "blandos" (127) lo que condiciona una contribución estabilizante para la interacción HOMO-LUMO.

De los dos tipos de compuestos carbonílicos utilizados por nosotros, los aldehídos I, II y III y la cetona IV, teóricamente es previsible un mayor control orbitalario para la reacción de los aldehídos con el reactivo de Grignard, ya que el LUMO de estos tiene un valor de la energía inferior al de la metilcetona (en función de la frecuencia de la transición $n \rightarrow \pi^*$ (128)). En la figura 27 hemos visualizado el valor relativo de la contribución energética estabilizante $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ en uno y otro caso:

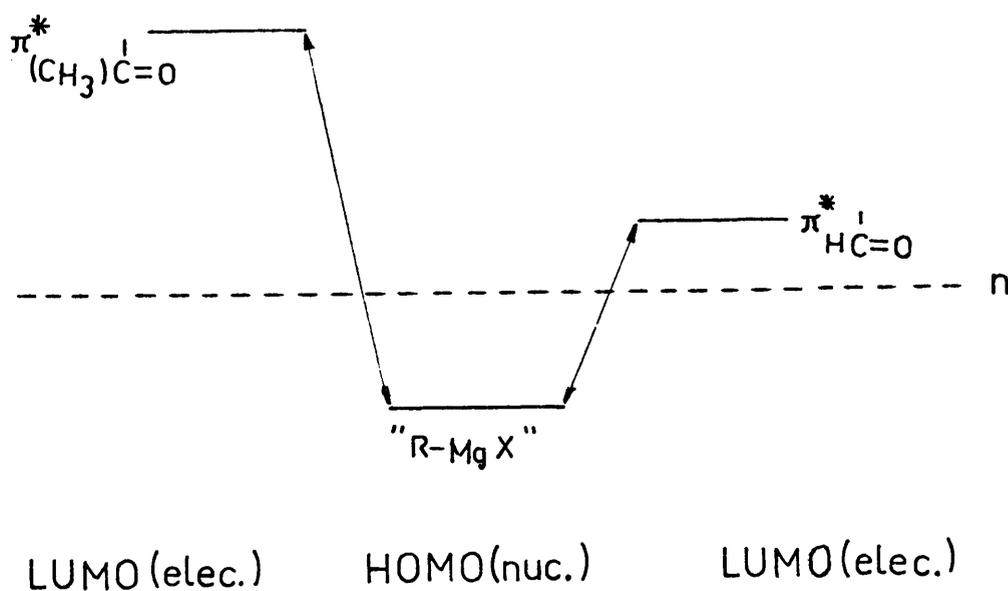


fig. 27

Además, una consideración cualitativa del valor relativo de la contribución estabilizante de origen culómbico, nos llevaría a establecer que dicha contribución es muy superior en el caso de los aldehídos que en el de la cetona IV, toda vez que la carga total sobre el centro electrófilo ($Q_{elec.}$) dependerá, obviamente, de la naturaleza de los sustituyentes del carbono carbonílico. Según esto, con independencia del valor absoluto de los términos ΔE cuyo cálculo cae fuera de los alcances de esta memoria, podemos postular que el ET^\ddagger correspondiente a los procesos de condensación de I, II y III con $BrMgPh$ se alcanzará antes, sobre la coordenada de reacción, que el ET^\ddagger correspondiente a la conversión de la cetona IV.

A la luz de estas consideraciones puede interpretarse fácilmente la correspondencia entre los valores experimentales y los calculados para cada caso.

En primer lugar hemos observado la independencia del curso estereoquímico de los procesos conducentes a V, VI y VII de la naturaleza del disolvente y de la concentración. Ello, como hemos advertido anteriormente, es indicio de que las posibles modificaciones en la naturaleza de la especie reactiva no afectan la magnitud diferencial de las interacciones habidas en los ET^\ddagger . Es decir, la inclusión de dos moléculas de THF en vez de dos moléculas de Et_2O no afecta estéricamente de una manera diferencial al curso de la reacción. Ello significa que aunque la coordinación del THF con las moléculas del reactivo puede rebajar el valor energético del HOMO en relación al Et_2O , la interacción HOMO-LUMO es suficientemente eficaz como para determinar una geometría de tipo trigonal (parecido a reactivos). En esta aproxi-

mación, por estar poco desarrollados los enlaces de nueva formación, apenas han adquirido importancia las interacciones que podrían conllevar mayores diferencias debidas al disolvente (interacciones debidas al enlace C-"O" coordinado

Otra explicación alternativa sería postular la participación exclusiva de la especie Ph_2Mg que, por ser una especie menos ácida que la especie mixta PhMgBr , tendrá más relajados sus enlaces Mg-disolvente en los ET^\ddagger , condicionando una menor interferencia del factor disolvente en el curso estérico de los procesos. Por otra parte, la independencia del curso estereoquímico de los mismos procesos con la concentración, parece indicar la operatividad de una única especie reactiva en el equilibrio de Schlenk. En efecto, si participaran dos especies, porque sus constantes específicas de velocidad fueran de un orden análogo, el factor concentración decidiría una variación en la relación de productos, toda vez que la especie mixta nos parece muy distinta al difenilmagnesio. Parece improbable que aunque el ET^\ddagger definido sea de tipo trigonal, la participación de un átomo metálico unido a un halógeno o a un resto Ph no marque diferencias en las interacciones del grupo entrante.

Nuevamente parece apuntarse la participación del difenilmagnesio, especie que por estar débilmente solvatada -véase Secc. 1 y 2.3- contribuirá con un HOMO de más alto valor de la energía que el de la especie mixta, con mayor capacidad de solvatación.

Por último, en los procesos conducentes a VIII, a partir de la cetona IV, se observan cambios en

la estereoselectividad al variar la naturaleza del disolvente, y una desviación que nos parece cuantitativamente importante en el límite de dilución del magnesiano, para Et_2O y THF. El análisis teórico nos ha permitido establecer un cambio crítico en este sustrato desde el ET^\ddagger tipo trigonal que se infiere cuando el disolvente es Et_2O a un ET^\ddagger tipo tetraédrico cuando es THF.

En función de las consideraciones de índole orbitalaria que hemos apuntado, cualquier efecto que rebaje la energía del HOMO del nucleófilo disminuirá la contribución estabilizante HOMO-LUMO. Estando en este caso más desfavorecido el solapamiento orbital que en los casos anteriores, un efecto adicional desfavorable podría marcar un desplazamiento importante en la situación de los ET^\ddagger respecto al estado inicial, con una disminución en la constante específica de velocidad que podría ser observada.

Creemos que en este caso, cuando el disolvente es Et_2O no se ha rebajado suficientemente el HOMO del nucleófilo y el ET^\ddagger puede seguir siendo parecido a reactivos; la inclusión del THF eleva el contenido energético de los ET^\ddagger correspondientes hasta un punto en que es necesaria una mayor proximidad de los reactantes para colapsar en los productos. En este sentido, las interacciones debidas al enlace C-"O" tienen importancia diferencial, lo que justifica el resultado encontrado.

El efecto de dilución tiene una explicación más difícil que sólo nos atrevemos a cuestionar:

¿Hasta qué punto puede rebajar el valor de la energía del HOMO del nucleófilo, un efecto es-

tadístico de máxima solvatación -efecto de orden n - (129)? Si este efecto se diera, evidentemente la estereoselectividad variaría en el sentido indicado por un ET^{\ddagger} tetraédrico que es lo que se observa en la práctica.

4.2.- Planteamientos.

Como resultado de las consideraciones teóricas elaboradas en la Secc. 4.1.2, surge la posibilidad de encontrar un criterio experimental válido para predecir la estereoselectividad en series estructuralmente relacionadas. Este criterio es el valor de la λ máxima correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi_{CO}^*$ que permite situar los distintos homólogos de una serie estructural ($R-CO-R'$; para un determinado R), en función del valor de la energía del HOMO, en posiciones relativas al estado inicial. Fijada la premisa física (ET^{\ddagger} trigonal o ET^{\ddagger} tetraédrico), puede efectuarse el cálculo de la estereoselectividad por el método de Pérez-Ossorio y col. (114) que hemos desarrollado en esta memoria.

Evidentemente existen limitaciones en la aplicación de este criterio, toda vez que el factor culómbico no puede suponerse idéntico para todos los homólogos de una serie estructural; pensemos en un caso concreto y llamativo, las arilcetonas quirales. En este caso, el factor culómbico debe tener una contribución mínima, mientras que el factor orbitalario deber tenerla máxima ($\lambda_{\text{máx.}} \simeq 240 \text{ nm.}$). Si el resto R' compromete la coplanaridad del grupo $C=O$ y de R (arilo en este caso), el factor culómbico aumenta a costa del factor orbitalario y la correlación pretendida (pará

metros espectroscópicos de UV y modelo geométrico de ET^{\ddagger}) no puede lograrse.

Es necesario un criterio experimental más general para observar, de la reactividad relativa de diferentes compuestos carbonílicos quirales, la aproximación geométrica de sus ET^{\ddagger} . Así, el criterio que nos aparece como definitivo es la medida relativa de las constantes específicas de velocidad de los homólogos de una serie. Para aquellos compuestos muy reactivos -es el caso de los aldehídos quirales elaborados en esta memoria- la estereoselectividad observada en unas condiciones pre fijadas de reacción, debe corresponderse con una aproximación de tipo trigonal que resulta inmodificada cualquiera que sea la variación que imponamos a la naturaleza del reactivo (en los límites de un mecanismo no radicalico).

En el otro extremo, las arilcetonas quirales, poco reactivas, deberán observar un resultado estereoquímico correlacionable con una aproximación tipo tetraédrico. Este resultado será igualmente poco modificado por la variación de las condiciones de reacción en un amplio rango de posibilidades, aunque en este caso, al estar más desarrollados los enlaces de nueva formación, puedan preverse variaciones pequeñas debidas a interacciones de segundo orden del disolvente*

*Por interacciones de segundo orden del disolvente queremos indicar el efecto estérico de las moléculas del disolvente sobre el átomo de magnesio. Por no afectar directamente al requerimiento estérico del sustrato, sino a través del átomo metálico, lo denominamos de segundo orden.

Para compuestos carbonílicos quirales con un requerimiento energético medio (reactividad media) puede ensayarse un amplio espectro de condiciones experimentales para desplazar la relación de estereoisómeros en el sentido deseado.

Estos planteamientos que incluimos aquí a modo de conclusión de nuestro trabajo, han de remitirse al ensayo de diversas especies organomagnéticas. En este sentido, la preparación de estos derivados en éteres corona puede ser un extremo conveniente para lograr el diastereómero que predice la aproximación tetraédrica. Recíprocamente, la utilización de hidrocarburos como disolventes, puede condicionar el predominio del diastereómero que predice la aproximación trigonal y estos cambios serán tanto más dramáticos cuanto más intermedia sea la reactividad del sustrato carbonílico.

BIBLIOGRAFIA. (PARTE I)

1. P. JOLIBOYS, C. R. Acad. Soc., 155, 353 (1912).
2. W. SCHLENK and W. SCHLENK, J. Chem. Ber., 62, (1929).
3. R. E. DESSY, G. S. HANDLER, J. H. WOTIZ and C. A. HOLLINGSWORTH, J. Am. Chem. Soc., 79, 3476 (1957).
4. R. E. DESSY, J. Org. Chem., 25, 2260 (1960).
5. R. E. DESSY and G. S. HANDLER, J. Am. Chem. Soc., 80, 5824 (1958).
6. E. C. ASHBY and W. E. BECKER, J. Am. Chem. Soc., 85, 118 (1963).
7. E. C. ASHBY and M. B. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 86, 4363 (1964).
8. R. M. SALINGER and H. S. MOSHER, J. Am. Chem. Soc., 86, 1782 (1964).
9. M. B. SMITH and W. E. BECKER, Tetrahedron Letters, 3843, (1965).
10. M. B. SMITH and W. E. BECKER, Tetrahedron, 22, 3027, (1966).
11. D. F. EVANS and J. P. MAHER, J. Chem. Soc., 5125 (1962).
12. H. O. HOUSE, R. A. LATHAM and G. M. WHITESIDES, J. Org. Chem., 32, 2481 (1967).
13. G. M. WHITESIDES, F. KAPLAN and J. D. ROBERTS, J. Am. Chem. Soc., 85, 2167 (1963).
14. W. SLOUEH and A. R. UBBELOHUE, J. Chem. Soc., 108 (1955).
15. F. W. WALKER and E. C. ASHBY, J. Am. Chem. Soc., 91, 3845 (1969).

16. E. C. ASHBY, J. Am. Chem. Soc., 87, 2509 (1965).
17. J. DUCOM, Bull. Soc. Chim. Fr., 3529 (1971).
18. A. D. VREUGDENHILL and C. BLOMBERG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 82, 461 (1963).
19. J. A. MAGNUSON and J. D. ROBERTS, J. Org. Chem., 37, 133 (1972).
20. J. DUCOM and B. DENISE, J. Org. Chem., 26, 305 (1971).
21. J. DUCOM, Bull. Soc. Chim. Fr., 3523 (1971).
22. E. C. ASHBY and F. W. WALKER, J. Org. Chem., 7, 17 (1967)
23. E. C. ASHBY, Quart. Rev., 21, 259 (1967).
24. E. C. ASHBY, Bull. Soc. Chim. Fr., 2133 (1972).
25. P. VOORBERGEN, C. BLOMBERG and F. BICKELHAUPT, J. Org. Chem., 40, 225 (1972).
26. P. VING, A. D. VREUGDENUILL and F. BICKELHAUPT, J. Org. Chem., 15, 273 (1968).
27. T. HOLM, Acta Chem. Scand., 23, 579 (1969).
28. E. C. ASHBY, J. LAEMMLE and H. M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 93, 5120 (1971).
29. M. B. SMITH and W. E. BECKER, Tetrahedron Letters 3843 (1965).
30. T. HOLM, Acta Chem. Scand., 20, 2812 (1966).
31. T. HOLM, Acta Chem. Scand., 21, 2753 (1967).
32. G. E. PARRIS and E. C. ASHBY, J. Am. Chem. Soc., 93, 1206 (1971).
33. M. B. SMITH and W. E. BECKER, Tetrahedron Letters, 23, 4215 (1957).

34. D. F. EVANS and E. V. FAZAKERLEY, Chem. Commun, 974 (1968).
35. J. DUCOM, Bull. Soc. Chim. Fr., 3518 (1971).
36. J. FAUVARQUE and J. DUCOM, C. R. Acad. Sci., 273, 268 (1971).
37. W. V. EVANS and R. PEARSON, J. Am. Chem. Soc., 64, 2865 (1942).
38. A. D. VREUGDENHILL and A. BLOMBERG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 83, 1096 (1964).
39. S. G. SMITH, Tetrahedron Letters, 409 (1963).
40. T. HOLM, Acta Chem. Scand., 19, 1819 (1965).
41. J. BILLET and S. G. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 90, 4108 (1968).
42. I. KOPPEL, M. LUUK and A. TUULMETS, Reakts. Sposob Most. Org. Soedim., 4, 195 (1967).
43. E. C. ASHBY, J. LAEMMLE and H. M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 93, 4601 (1971).
44. J. MEISENHEIMER and J. CASPER, J. Chem. Ber., 54B, 1655 (1921).
45. C. G. SWAIN and H. B. BOYLES, J. Am. Chem. Soc., 73, 870 (1951).
46. C. BLOMBERG and H. S. MOSHER, J. Org. Chem., 13, 519 (1968).
47. J. F. FAUVARQUE and E. ROUGET, C. R. Acad. Sci., Ser. C, 267, 1355 (1968).
48. T. HOLM and I. CROSSLAND, Acta Chem. Scand., 25, 59 (1971).

49. E. C. ASHBY, J. LAEMMLE and H. M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 94, 5421 (1972).
50. S. G. SMITH and G. SU, J. Am. Chem. Soc., 86, 2750 (1964)
51. S. G. SMITH and G. SU, J. Am. Chem. Soc., 88, 3995 (1966)
52. S. G. SMITH and J. BILLET, J. Am. Chem. Soc., 89, 6948 (1967).
53. T. HOLM, Tetrahedron Letters, 28, 3329 (1966).
54. T. HOLM, Acta Chem. Scand., 20, 1139 (1966).
55. S. E. RODOLPH, L. F. CHARBONNEAU and S. G. SMITH, J. Am. Chem. Soc., 95, 7083 (1973).
56. E. T. MEBEE, O. R. PIERCE and D. D. MEYER, J. Am. Chem. Soc., 77, 83 (1955).
57. H. M. NEUMANN, J. LAEMMLE and E. C. ASHBY, J. Am. Chem. Soc., 95, 2597 (1973).
58. C. G. SWAIN and H. B. BOYLES, J. Am. Chem. Soc., 73, 870 (1951).
59. M. ANTEUNIS, J. Org. Chem., 26, 4214 (1961).
60. M. ANTEUNIS, J. Org. Chem., 27, 596 (1962).
61. M. ANTEUNIS, Bull. Soc. Chim. Belg., 73, 655 (1964).
62. E. C. ASHBY, R. DUKE and H. M. NEUMANN, J. Am. Chem. Soc., 89, 1964 (1967).
63. E. C. ASHBY and T. L. WIESEMANN, J. Am. Chem. Soc., 100, 189 (1978).
64. E. C. ASHBY, F. WALKER and H. M. NEUMANN, Chem. Commun. 330 (1970).
65. E. C. ASHBY, H. M. NEUMANN, F. W. WALKER, J. LAEMMLE and L. C. CHAO, J. Am. Chem. Soc., 95, 3330 (1973).

66. E. C. ASHBY, J. D. BUHLER, I. G. LOPP, T. L. WIESEMANN, J. S. BOWERS and J. LAEMMLE, J. Am. Chem. Soc., 98, 6561 (1976).
67. A. TUULMETS, Reakts Sposobnost Org. Soedin., 6, 854 (1969).
68. J. LOIT, M. LUUK and A. TUULMETS, Reakts Sposobnost Org. Soedin., 8, 237 (1971).
69. J. H. WOTIZ, C. A. HOLLINGSWORTH and R. E. DESSY, J. Org. Chem., 21, 1063 (1956).
70. J. TOMEY and G. STUCKY, J. Org. Chem., 28, 5 (1971).
71. S. VIIRLAID, and A. TUULMETS, Reakts Sposobnost Org. Soedin., 11 (1), 65 (1974).
72. H. O. HOUSE and J. E. OLIVER, J. Org. Chem., 3, 927 (1968).
73. J. KOPPEL, A. TUULMETS, Reakts Sposobnost Org. Soedin., 7 (4), 1187 (1970).
74. R. E. DESSY and R. M. SALINGER, J. Org. Chem., 26, 3519 (1961).
75. C. G. SWAIN, J. Am. Chem. Soc., 69, 2306 (1947).
76. R. M. LEWIS and J. R. WRIGHT, J. Org. Chem., 17, 1257 (1952).
77. E. I. BECKER and I. D. CITRON, Can. J. Chem., 41, 1260 (1963).
78. E. L. ELIEL, Stereoghem. of carbon Comps. Mc. Graw-Hill, Book Company Inc. New York (1962) pp. 149-152, 271-278.
79. W. G. DAUBEN, G. J. FONKEN and D. S. NOYCE, J. Am. Chem. Soc., 78, 2579 (1956).

80. E. ELIEL and S. R. SCHROETER, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5031 (1965).
81. D. H. R. BARTON, *J. Chem. Soc.*, 1027 (1953).
82. M. S. ARIAS PEREZ, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid (1978).
83. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ OSSORIO y M. L. QUIROGA, *Tetrahedron Letters*, 2715 (1973).
84. D. J. CRAM and F. A. ABD. ELHAFEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828 (1952).
85. T. J. LEITEREG and D. J. CRAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4019 (1968).
86. A. GOSSAUER y R. PEREZ OSSORIO, *An. Quim.*, LIX (B), 184 (1963).
87. A. GARCIA MARTINEZ y R. PEREZ OSSORIO, *An. Quim.*, 65, 791 (1969).
88. D. J. CRAM and K. R. KOPECKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2748 (1959).
89. J. W. CONFORTH, R. M. CONFORTH and K. K. MATHEWS, *J. Chem. Soc.*, 112 (1959).
90. G. J. KARABATSOS and M. HSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2864 (1965).
91. M. CHEREST and H. FELKIN, *Tetrahedron Letters*, 2205 (1968).
92. M. CHEREST, H. FELKIN and N. PRUDENT, *Tetrahedron Letters*, 2199 (1968).

93. M.CHEREST, H.FELKIN and C. FRAJERMAN, Tetrahedron Letters, 379(1971).
94. M. CHEREST and H. FELKIN. Tetrahedron Letters, 384 (1971) .
95. N. L. ALLINGER, M. T. TRIBBLE and M. A. MILLER, Tetrahedron, 28, 1173 (1972).
96. J. FOURNIER and B. WAEGELL, Tetrahedron, 26, 3195 (1970).
97. N. TRONG ANH and ODILE EISENSTEIN, Nouveau Journal de Chimie, 1, 61 (1976).
98. E.RUCH and I. UGI, "Topics in Stereochemistry", vol. 4, Interscience, 969, pp. 99.
99. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, An. Quim., 68, 1411 (1972).
100. J. LAEMMLE, E. C. ASHBY, P. V. ROLLING, J. Org. Chem. 38, 2526 (1973).
101. J. BATTIONI, M. L. CAPMAU and W. CHODKIEWICK, Bull. Soc. Chim. Fr. 976, (1969).
102. D. GUILLERM-DROM, M. L. CAPMAU and W. CHODKIEWICK, C. R. Acad. Sci. Ser. C, 273, 759, (1971).
103. J. BATTIONI, W. CHODKIEWICK, Bull. Soc. Chim. Fr. 1824, (1971).
104. J. RICHER, P. BELAMGER, Can. J. Chem. 44, 2057, (1966).
105. W. J. HOULIMAN, J. Org. Chem., 27, 2860 (1962).

106. J. FICINI, A. MAUJEAN, Bull. Soc. Chim. Fr., 219, (1971).
107. G. D. NEAKINS, R. K. PERCY, E. E. RICHARDS and R. N. JOUNG, J. Chem. Soc. C 1106 (1968).
108. P. R. JONES, W. J. KAUFFMAN and E. J. GOLLER, J. Org. Chem. 34, 3566, (1969).
109. P. R. JONES, W. J. KAUFFMAN and E. J. GOLLER, J. Org. Chem., 36, 186 (1971).
110. E. C. ASHBY, S. H. YU and P. V. ROLING, J. Org. Chem., 37, 1918, (1972).
111. H. O. HOUSE, W. RESPRESS, J. Org. Chem., 30, 301, (1965).
112. J. R. LAUDERER, J. E. WOODALL and J. L. PYLE, J. Org. Chem. 36, 2909 (1971).
113. F. ROCQUET, J. P. BATTIONI, M. CHAPNAU, W. CHODKIEWICK, C. R. Acad. Sci. ser. C, 268, 1449, (1969).
114. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, An. Quim. 72, 661 (1976).
115. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ OSSORIO y M. L. QUIROGA, An. Quim. 70, 563 (1974).
116. E. C. ASHBY and J. R. BOONE, J. Am. Chem. Soc. 98, 5524 (1976).
117. M. LUZ QUIROGA FEIJOO. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid (1973).

118. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ OSSORIO y M. L. QUIROGA, An. Quim., 70, 917 (1974).
119. E. W. GARBISCH and D. B. PATTERSON, J. Am. Chem. Soc., 85, 3228 (1963).
120. N. L. ALLINGER, J. A. HIRSCH, M. A. MILLER, I. J. TYMINSKY and A. F. VAN-CATLEDGE, J. Am. Chem. Soc. 90, 1199 (1968).
121. F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, An. Quim. 69, 101 (1973).
122. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, An. Quim. 71, 412 (1975).

PARTE II. EXPERIMENTAL

1.- INTRODUCCION

La parte experimental consta de cuatro apartados fundamentales, en los cuales se desarrolla extensamente la metodología de trabajo que se ha seguido para su realización:

- Materiales y métodos.
- Preparación de los sustratos carbonílicos de parti
da.
- Condensación de los sustratos carbonílicos con bro
muro de fenilmagnesio en dietiléter y tetrahidrofu
rano.
- Valoración de las mezclas de diastereómeros resul-
tantes.

2.- MATERIALES Y METODOS

2.1.- Procedimientos cromatográficos.

En el análisis de las mezclas brutas de reacción y de los diversos compuestos caracterizados se ha utilizado extensamente la técnica de cromatografía en fase gaseosa (CGL). Los análisis se realizaron en aparatos Perkin-Elmer y Hewlett-Packard, modelos F-7 y 5750 respectivamente, provistos de detector de ionización de llama (FID), y empleando nitrógeno, con un grado de pureza N-47, como fase móvil.

2.2.- Espectros de infrarrojo (IR).

Se han registrado en un espectrofotómetro de doble haz Perkin-Elmer modelo 257, en pastilla de bromuro potásico para los productos sólidos, o en película entre ventanas de cloruro sódico para los productos líquidos. Únicamente se recogen las bandas más intensas y/o características, expresando la posición del máximo de absorción en número de ondas (cm^{-1}).

2.3.- Espectros de resonancia magnética nuclear de protón. (RMP).

Han sido registrados en un espectrómetro Varian T-60 A de 60 MHz o en un espectrómetro Perkin-Elmer R-60 de 60 MHz. Los desplazamientos químicos correspondientes

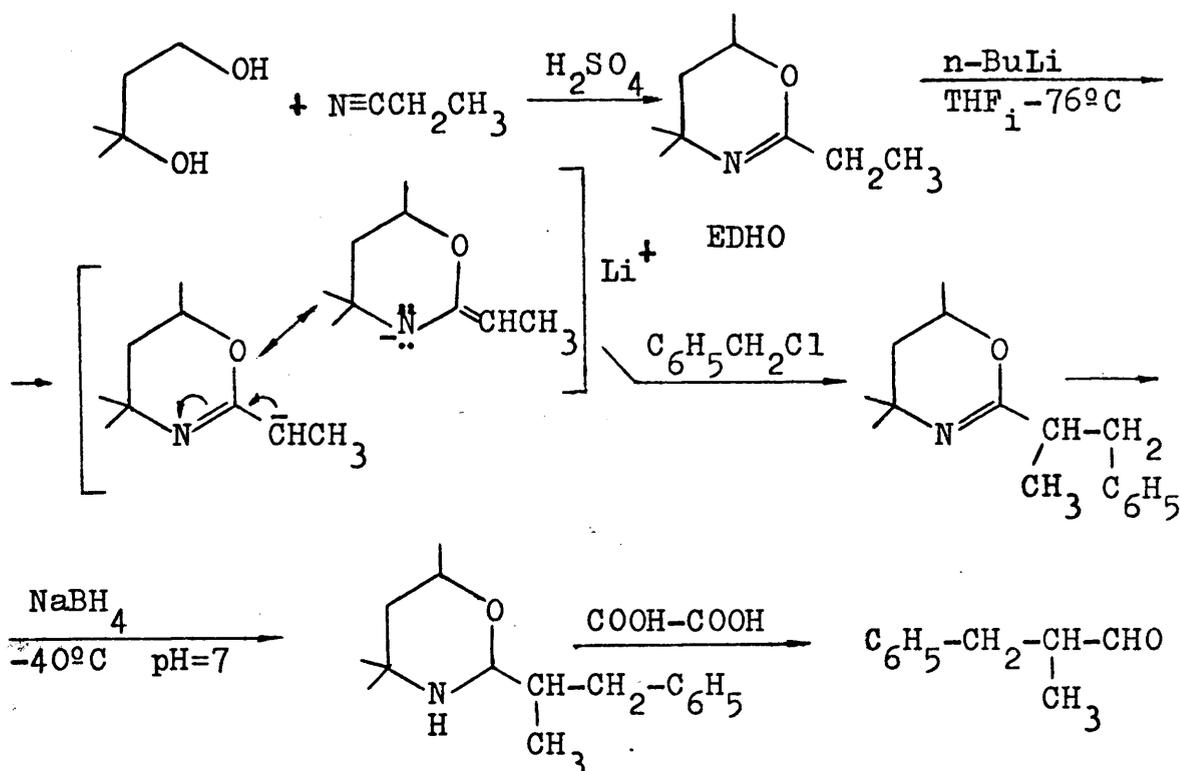
a señales resueltas o el intervalo en que aparecen cuando corresponden a multipletes complejos no resueltos, se expresa en la escala δ ; a continuación, se recogen, sucesivamente, el número de protones correspondiente a cada señal (deducido por integración); la multiplicidad de la señal; la(s) constante(s) de acoplamiento, expresada(s) en Hz, y la asignación estructural.

3.- PREPARACION DE LOS SUSTRATOS CARBONILICOS

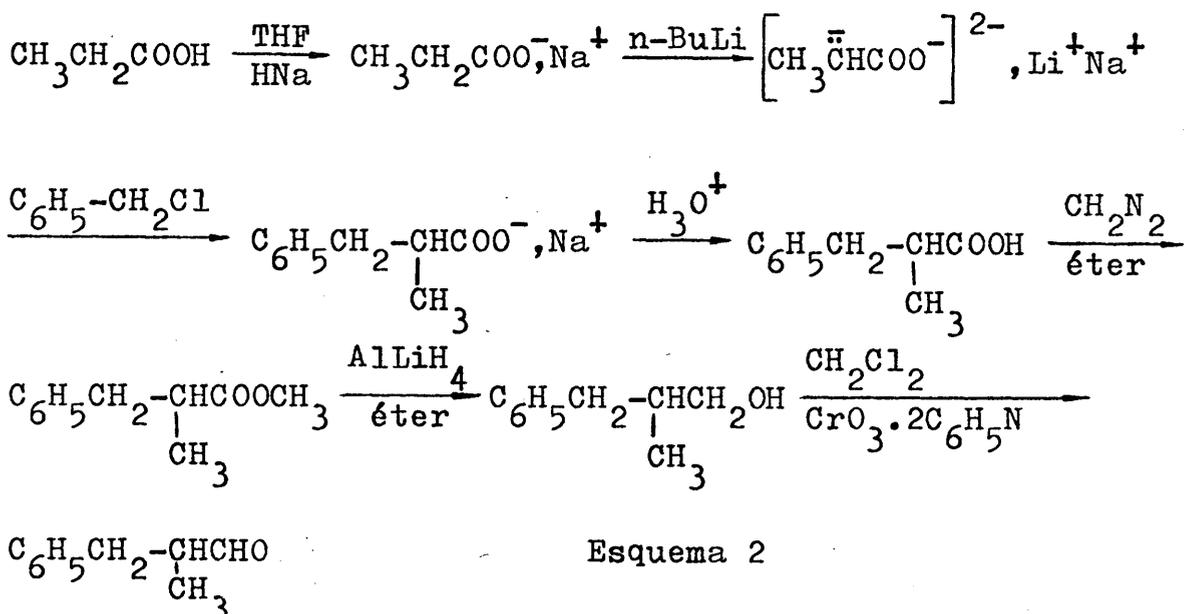
En este apartado se describen los detalles experimentales de las síntesis del 3-fenil-2-metilpropanal; 2,2,3-trimetilbutanal; 3-fenil-2-butanona y 3-fenil-4,4-dimetilpentanal.

3.1.- Síntesis del 3-fenil-2-metilpropanal.

La preparación del 3-fenil-2-metilpropanal se llevó a cabo por dos rutas alternativas: alquilación de la 2-etil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina (EDHO) con cloruro de bencilo, seguida de reducción del agrupamiento azometínico e hidrólisis (esquema 1) y vía alquilación del ácido propiónico con cloruro de bencilo (esquema 2).



Esquema 1

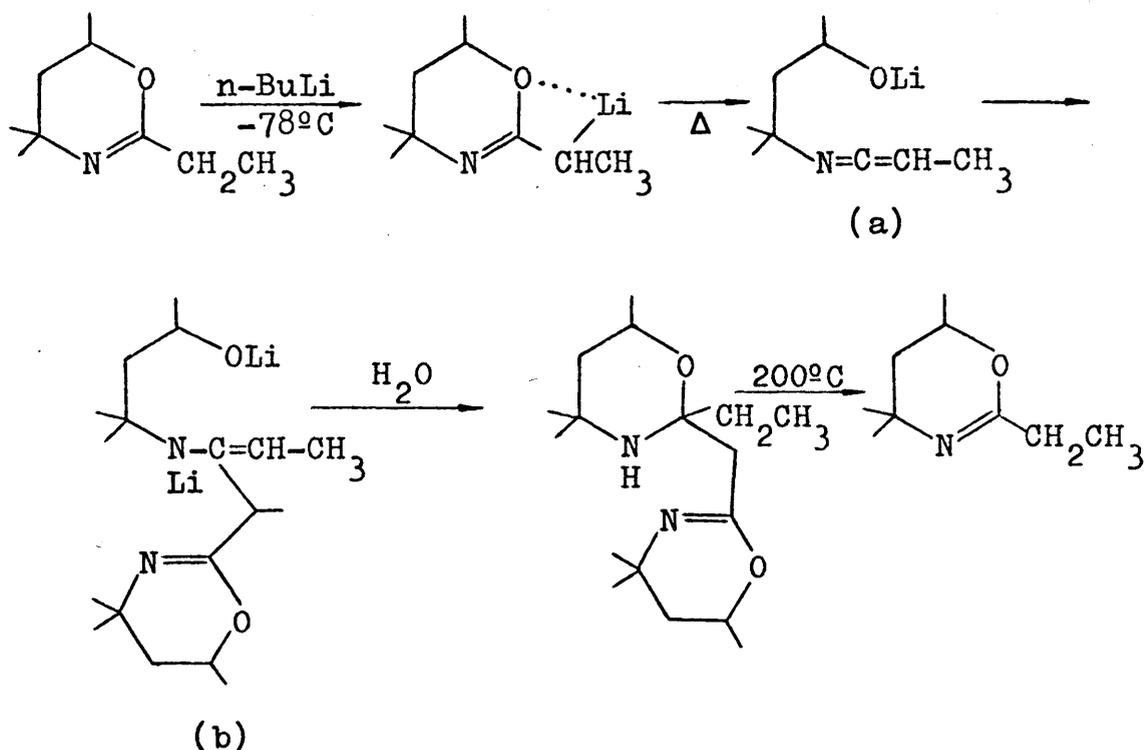


La comparación de ambos métodos (secciones 3.1.1 y 3.1.2) permite concluir que la bencilación del ácido propiónico es un camino más idóneo que la bencilación de la EDHO, si se tiene en cuenta su mayor sencillez operativa así como sus mejores rendimientos globales.

3.1.1.- Vía alquilación de la 2-etil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina.

Meyers y col. (1,2) concluyen la imposibilidad de alquilación del carbanión de la EDHO en las condiciones habituales de reacción utilizadas en este método de síntesis (THF, -78°C). Esta imposibilidad la justifican en función de la escasa acidez de los hidrógenos en α respecto al doble enlace de la EDHO, que impide la formación del carbanión a la temperatura de -78°C (esquema 1). La desprotonación tiene lugar en el intervalo $-50^\circ/25^\circ\text{C}$, estabilizándose el carbanión mediante la formación de una cetenimina (a en el esquema 3), que se dimeriza inmediatamente para dar un alcóxido de litio (b, esquema 3).

En estas condiciones (-50°/25°C) el proceso de dimerización compite ventajosamente con la alquilación.



Esquema 3

Sin embargo, estos mismos autores describen (1,2) diversos procesos de alquilación de la 2,4,4,6-tetrametil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina (MDHO). Por ello, abordamos la metalación de la 2-etiloxazina en condiciones críticas para observar su subsiguiente alquilación con electrófilos duros, tales como el cloruro de bencilo. El condicionante para que tenga lugar la formación del carbanión a -78°C. es lograr la solubilidad de éste en el medio de reacción (THF). Así, según el procedimiento que se describe mas adelante, pudimos obtener la EDHO bencilada con un rendimiento de 55% , lo que demuestra, inequívocamente, la formación del carbanión en las condiciones de trabajo

La reacción se mantuvo agitando durante quince horas, al cabo de las cuales, se vertió sobre 750 g. de hielo picado. La solución acuosa se extrajo tres veces con cloroformo (porciones de 100 ml.) desechándose los extractos orgánicos. La fase acuosa se alcalinizó con una cantidad suficiente de hidróxido sódico al 40%, apareciendo una fase aceitosa de color amarillo-naranja. Durante la adición del álcali se añadió hielo picado para mantener la temperatura por debajo de 35°C. Una vez efectuada la separación de la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con tres porciones de 100 ml. de éter. Los extractos etéreos se lavaron con agua hasta pH neutro, se mezclaron con la fase aceitosa separada con anterioridad y se secaron durante 12 horas sobre carbonato potásico anhidro. El éter se eliminó por destilación a vacío, y el residuo bruto (89,8 g.) así obtenido se destiló a vacío con una columna "Vigreux" de 20 cm., obteniéndose los siguientes resultados:

Fracción	Eb (°C)	Presión (Torr)	Peso (g.)
1ª	52-58	70	23
2ª	91-94	70	83,4
3ª	95-98	70	1,7

Las fracciones así obtenidas se analizaron mediante CGL*

*Cromatógrafo: Hewlett-Packard. Modelo 5750

en las siguientes condiciones:

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb GW-AW

Longitud: 2 m.; Diámetro: 1/8 pulgada.

Flujo del gas portador (N₂): 65 ml/min.

Temperaturas (°C)

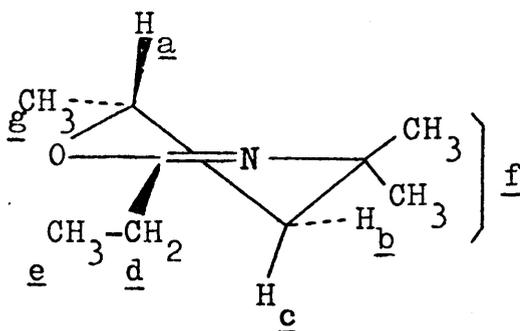
<u>Columna</u>	<u>FID</u>	<u>Cámara de inyección</u>
100-200/10°C/min.	150	240

La segunda fracción estaba constituida por un componente único, con un tiempo de retención de 3,1 min., que se caracterizó como EDHO mediante sus espectros de IR (espectro nº 1 de la colección) -máximos de absorción fundamentales: 3.350 cm⁻¹ (ancha, vibración de tensión N-H, forma tautómera del agrupamiento azometínico) y 1.660 cm⁻¹ (fuerte, vibración de tensión >C=N-) - y de RMN (tabla 1, espectro nº 2 de la colección).

Se obtuvieron 83,4 g. de EDHO pura.

Rendimiento: 53,8%

Tabla 1
ESPECTRO DE RMN DE LA EDHO*

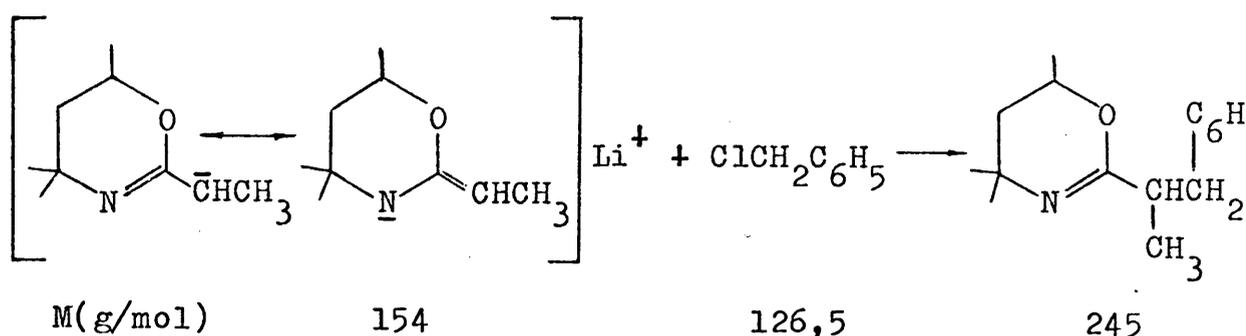


Señal	Desplazam. ^a (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	1,00	3H	Triplete	$^3J_{de} = 7$	-CH ₃ <u>e</u>
2	1,05	6H	Singlete		-CH ₃ <u>f</u>
3	1,15 ^b	3H	Doblete	$^3J_{ag} = 6$	-CH ₃ <u>g</u>
4	1,30 ^{b,c}	1H	Doblete de dobletes		-H <u>b</u>
5	1,65 ^b	1H	Doblete de dobletes	$^2J_{bc} = 13$ $^3J_{ac} = 3$	-H <u>c</u>
6	2,05 ^b	2H	Cuadruplete	$^3J_{de} = 7$	-CH ₂ <u>d</u>
7	3,90 ^b	1H	Multiplete	$^3J_{ag} = 6$ $^3J_{ac} = 3$	-H <u>a</u>

- a. Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento se han determinado en señales complejas por el método de la doble resonancia.
- b. El desplazamiento químico está medido en el centro geométrico del sistema.
- c. No se puede medir ya que parte del sistema queda englobado por otras señales que aparecen a campo más alto.
- *Registrado en solución de Cl₄C con TMS como referencia interna, temperatura ambiente.

3.1.1.3.- Obtención de la 2-(2'-fenil-1'-metil)-etil-4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina.

La reacción se llevó a cabo por adición de cloruro de bencilo al carbanión previamente formado.



Sobre la masa de reacción procedente de la formación del carbanión de la EDHO, se añadieron gota a gota durante una hora, manteniendo la agitación, 15 g. (0,11 moles) de cloruro de bencilo* disueltos en 5 ml. de tetrahidrofurano rigurosamente anhidro. Finalizada la adición se mantuvo la agitación de la masa de reacción durante tres horas a $-78^{\circ}C$, al cabo de las cuales se dejó estar hasta alcanzar lentamente la temperatura ambiente (aproximadamente 8 horas) apreciándose la decoloración total de la mezcla de reacción. A continuación, se vertió la masa de reacción sobre 200 ml. de agua/hielo y se aciduló cuidadosamente con una disolución de ácido clorhídrico 9 N hasta pH 2-3. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de 50 ml. de n-hexano, que se desecharon, y se alcalinizó con una solución de hidróxido sódico al 40% manteniendo la temperatura durante la neutralización y basificación por

*Bidestilado sobre P_2O_5 .

debajo de 35°C mediante la adición de hielo picado. Finalizada la basificación se decantó la mezcla de reacción y se extrajo la fase orgánica repetidas veces con porciones de 20-30 ml. de éter. Los extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se eliminó el disolvente a vacío quedando un residuo bruto de 16,20 g.

El producto bruto de reacción se sometió a una destilación fraccionada con una columna Vigreux de 20 cm., recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción	Eb (°C)	Presión (Torr)	Peso (g.)
1ª	58-60	3	4,30
2ª	119-121	3	9,70
3ª	121-125	3	1,54

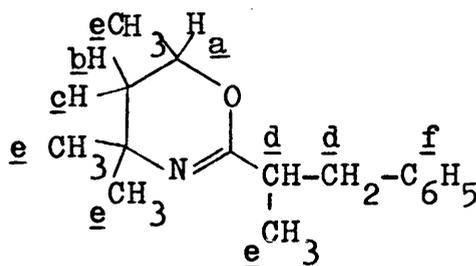
Las fracciones así obtenidas, se analizaron por CGL en las mismas condiciones que se utilizaron en la caracterización de la EDHO (Secc. 3.1.1.1). La primera fracción se caracterizó mediante CGL e IR como EDHO sin reaccionar, por comparación con la muestra auténtica de este último producto. La segunda fracción estaba constituida por un componente muy mayoritario (96%*); tiempo de retención: 11,4 min. Se caracterizó como EDHO bencilada mediante su espectro de IR; máximos de absorción

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

fundamentales: 3.300 cm^{-1} (Tensión N-H), 1.660 cm^{-1} (tensión $>C=N$), $1.600-1.490\text{ cm}^{-1}$ (vib. esqueleto aromático) y $750-700\text{ cm}^{-1}$ (def. ArH fuera del plano). (Espectro nº 3 de la colección.). La caracterización se completó finalmente por RMN (Tabla 2, espectro nº 4 de la colección)

Tabla 2

ESPECTRO DE RMN DE LA 2-(2'-FENIL-1'-METIL)-ETIL-4,4,6-TRIMETIL-5,6-DIHIDRO-4H-1,3-OXAZINA*

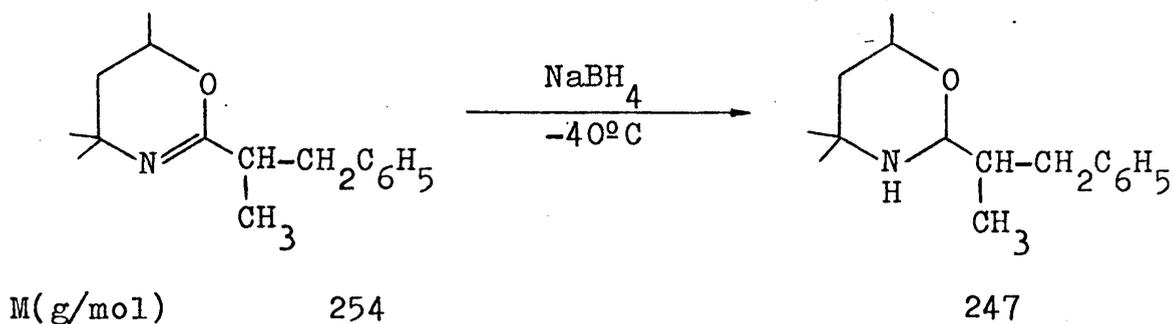


Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	0,75-1,40	13H	Multiplete		-H <u>b</u> -CH ₃ <u>e</u>
2	1,55 ^a	1H	Doblete de dobletes	$^2J_{bc} = 13$ $^3J_{ac} = 3$	-H <u>c</u>
3	2,50 ^a	3H	Multiplete		-H <u>d</u> -CH ₂ <u>d</u>
4	3,75 ^a	1H	Multiplete		-H <u>a</u>
5	6,90	5H	Singlete aparente		-H <u>f</u>

*Muestra disuelta en Cl_4C con TMS (tetrametilsilano) como referencia interna.

a. El desplaz. químico señalado se ha medido en el centro geométrico de la señal observada.

3.1.1.4.- Reducción de la 2-(2'-fenil-1'-metil)-etil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina.



En un matraz de tres bocas, de 1 litro de capacidad, provisto de dos embudos de adición, un termómetro de baja temperatura y un agitador magnético, se colocaron 150 ml. de THF, 150 ml. de Etanol del 95% y 9,7 g. (0,040 moles) de 2-(2'-fenil-1'-metil)-etil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina. En uno de los embudos se dispusieron 100 ml. de ClH 9 N y en el otro una disolución de 1,51 g. (0,040 moles) de borohidruro sódico en 2 ml. de agua con una gota de hidróxido sódico al 40%. La disolución contenida en el matraz, vigorosamente agitada, se enfrió a -40°C con un baño de nieve carbónica/acetona, y se reguló el pH de la misma añadiendo unas gotas de la disolución de ClH contenida en el primer embudo de adición. A continuación, se añadió gota a gota la suspensión acuosa de borohidruro sódico, regulándose el pH de la masa de reacción en el intervalo 6-8 unidades, mediante la adición de la cantidad necesaria de la disolución acuosa de ClH, manteniéndose la temperatura de la masa de reacción en el intervalo de $-40/-35^\circ\text{C}$. Finalizada la adición (aproximadamente 1 hora) se agitó la mezcla de reacción durante 6 ho

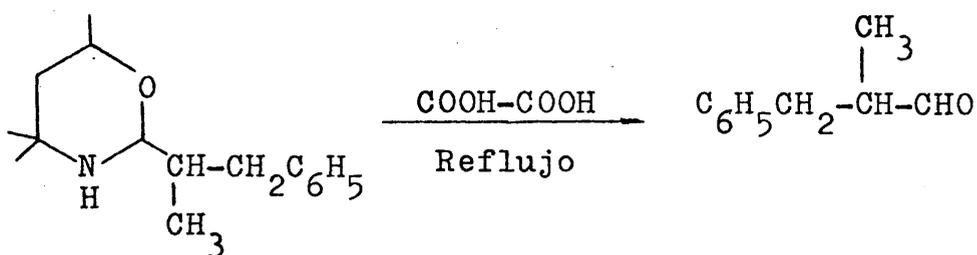
ras más, dentro de los márgenes de temperatura y pH indica dos anteriormente, para lo cual se tuvieron que añadir oca sionalmente algunas gotas de la disolución acuosa de ClH.

A continuación, se vertió la masa de reacción sobre 150 ml. de agua y se basificó con una diso lución acuosa de NaOH al 40%, apreciándose la aparición de dos fases. Se separó la fase orgánica, y la acuosa se extrajo con dietiléter en un extractor continuo líquido-líquido durante 12 horas. El extracto etéreo así obtenido se reunió con la fase orgánica previamente separada, y am bas se lavaron sucesivamente con dos porciones de 75 ml. de una disolución acuosa saturada con cloruro sódico. Se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y la eliminación del disolvente a vacío condujo a 9,2 g. (93,5% de rendi miento máximo) de 2-(2'-fenil-1'-metil)-etil-4,4,6-trime til-tetrahidro-1,3-oxazina. El bruto de reacción se utili zó directamente en la siguiente etapa de la síntesis.

La eficacia de la reducción se siguió mediante la espectroscopía IR (espectro nº 5), observá ndo se la desaparición de la señal correspondiente a la absor ción de la vibración de tensión $>C=N$. El contenido del bruto de reacción en oxazina reducida ($\approx 90\%$) se determinó mediante CGL*, en las mismas condiciones que se utiliza ron para el análisis de la EDHO precursora (Secc. 3.1.1.1.), apreciándose un tiempo de retención para la EDHO bencilada reducida de 10,8 min.

*Calculado a partir del cromatograma correspondiente, su poniendo idéntico factor de respuesta para todos los com puestos.

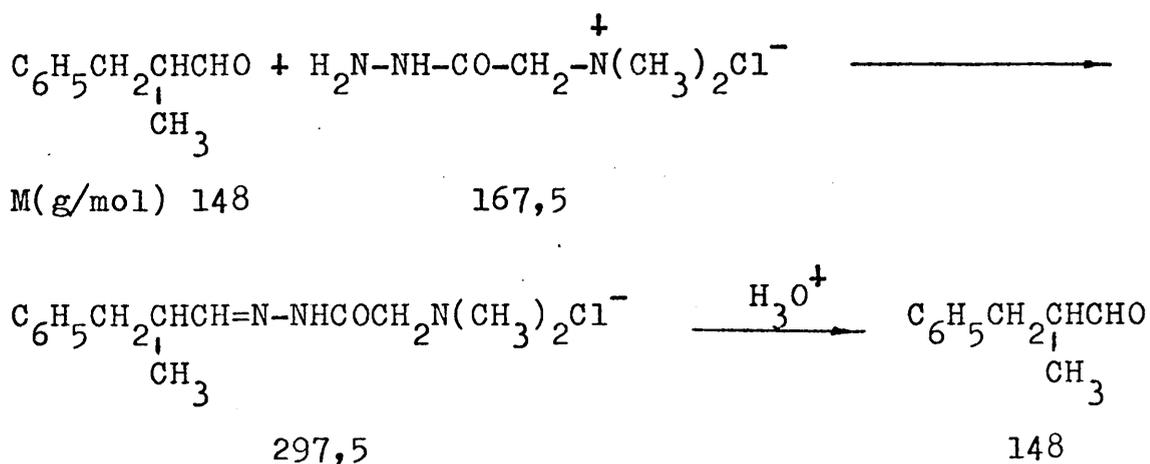
3.1.1.5.- Hidrólisis de la 2-(2'-fenil-1'-metil)-etil-4,4,6-trimetil-tetrahidro-1,3-oxazina.



M(g/mol)	247	90	148
----------	-----	----	-----

En un matraz de 500 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se colocaron 9,2 g. del producto bruto de la reacción anterior, sobre el que se añadieron 19,1 g. de ácido oxálico disueltos en 60 ml. de agua. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas. A continuación, se extrajo la masa de reacción con cinco fracciones de 75 ml. de dietiléter, despreciándose la fase acuosa. Los extractos etéreos reunidos se lavaron, sucesivamente con porciones de bicarbonato sódico al 5% y agua, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del éter a vacío condujo a un residuo bruto de 5,93 g. constituido mayoritariamente (5,02g.) por 3-fenil-2-metilpropanal, tal como reveló su estudio por CGL e IR. El aldehído se separó de este bruto de reacción mediante el reactivo de GirardT (Secc. 3.1.1.6).

3.1.1.6.- Purificación del 3-fenil-2-metilpropanal mediante el reactivo de Girard T.



En un matraz de 500 ml. de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, se introdujo el residuo bruto de la reacción de hidrólisis anterior (5,93 g.; 5,02 g. de 3-fenil-2-metilpropanal); a continuación, se añadieron 110 ml. de ácido acético glacial y 11,5 g. (0,069 moles) de cloruro de hidrazinocarboniltrimetilamonio (reactivo de Girard T)*. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas.

Mientras tanto se introdujeron en un erlenmeyer de 2 litros, 450 ml. de agua, 150 g. de hielo picado, 11,5 ml. de una disolución de hidróxido sódico al 5% y 100 ml de benceno, agitándose vigorosamente hasta conseguir la fusión del hielo.

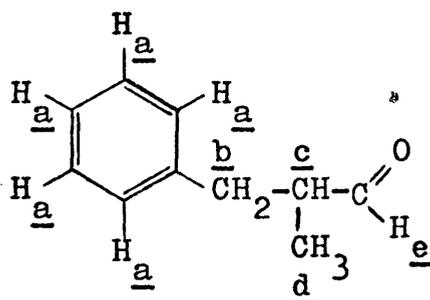
*Merck. Purum.

A continuación, se vertió el contenido del matraz de reacción sobre el erlenmeyer, manteniéndose una agitación mecánica vigorosa. Decantadas las dos fases, se separó la fase acuosa, la cual se extrajo con 25 ml. de benceno, que se añadieron a la fase orgánica separada anteriormente. La capa acuosa se agitó durante una hora en presencia de 60 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml. de benceno, y se procedió, seguidamente, a la separación de la fase bencénica, la cual se lavó sucesivamente con dos porciones de 150 ml. de agua. Finalmente, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se eliminó el disolvente, a vacío, quedando un residuo de 4,31 g. Rendimiento máximo (purificación más hidrólisis): 83%.

El residuo se analizó por CGL en las mismas condiciones que se utilizaron en la caracterización de la EDHO (Secc. 3.1.1.1), observándose que estaba constituido por un único componente, con un tiempo de retención de 6,2 min., que se caracterizó como 3-fenil-2-metilpropanal mediante sus espectros IR (espectro nº 6 de la colección) y de RMN (tabla 3; espectro nº 7 de la colección).

Absorciones características del espectro IR del 3-fenil-2-metilpropanal: 3.100-3.000 cm^{-1} (débil, tensión C-H) 2.800 cm^{-1} , (media, distensión C-H), 1.715 cm^{-1} (muy fuerte, tensión $>C=O$), 740-700 (fuertes, deformación fuera del plano).

Tabla 3
ESPECTRO DE RMN 2-METIL-3-FENILPROPANAL*



Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	1,15 ^a	3H	Doblete	$^3J_{dc} = 6,6$	-CH ₃ <u>d</u>
2	3,25-2,50	3H	Multiplete		-CH ₂ <u>b</u> -H <u>c</u>
3	7,22	5H	Singlete aparente		-H <u>a</u>
4	11,3	1H	Singlete		-H <u>e</u>

a. Medido en el centro geométrico de la señal observada.

3.1.2.- Vía alquilación del ácido propanóico.

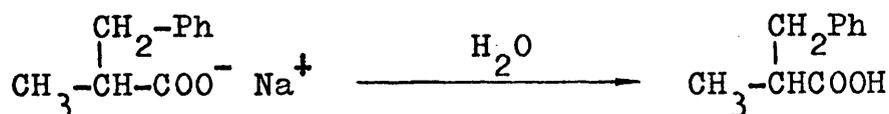
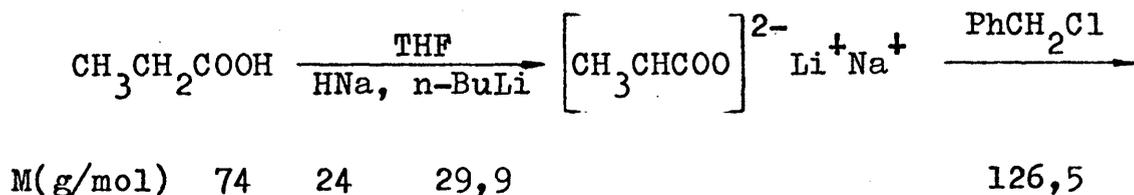
La segunda vía de síntesis del 3-fenil-2-metilpropanal, vía alquilación del ácido propiónico (esquema 2) supuso la realización de las siguientes etapas:

- 1 - Preparación del ácido 3-fenil-2-metilpropanóico.
- 2 - Esterificación de la mezcla de los ácidos propanóico y 3-fenil-2-metilpropanóico, y separación del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.
- 3 - Reducción del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.
- 4 - Oxidación del 3-fenil-2-metilpropanol.

* Registrado en Cl₄C, utilizando TMS como referencia interna.

3.1.2.1.- Obtención del ácido 3-fenil-2-metilpropanóico.

El ácido 3-fenil-2-metilpropanóico se preparó por alquilación de la sal doble del ácido propanóico con cloruro de bencilo, modificando adecuadamente el procedimiento descrito por A.I. Creger (4). Esta reacción, que supone la formación previa de una sal doble de sodio y litio mediante el tratamiento sucesivo del ácido carboxílico correspondiente con NaH y n-BuLi, se describe en la bibliografía con bajos rendimientos para ácidos carboxílicos de cadena corta, circunstancia que puede atribuirse a la baja solubilidad de las sales dobles de estos ácidos en los disolventes habitualmente utilizados en los procesos de alquilación. Con objeto de aumentar el rendimiento de la reacción se modificó el procedimiento descrito en la bibliografía (4) en el sentido de solubilizar el dianión formado después de la adición de n-butillitio (esquema 2), para lo cual se añadió un exceso conveniente de tetrahydrofurano (véase la parte experimental) lográndose así que la alquilación del ácido propiónico con cloruro de bencilo transcurriese con un rendimiento del 51%.



En un matraz de tres bocas de 250 ml. de capacidad provisto de un embudo de adición, refrigerante de reflujo, termómetro y agitador magnético, se colocaron, una vez que se evacuó el aire de todo el sistema de reacción con N_2 seco, 67 ml. de tetrahidrofurano rigurosamente anhidro* (1 ml/mmol) de reactantes); 9,4ml. (0,067 moles) de diisopropilamina y 2,69 g. (0,067 moles) de hidruro sódico** (suspensión en aceite mineral al 55-60%). Sobre esta mezcla se añadieron lentamente, manteniendo la masa de reacción en agitación, 5 g. (0,067 moles) de ácido propanóico, observándose inmediatamente la aparición de un precipitado blanco de propanoato sódico finalizada la adición, se mantuvo la masa de reacción a reflujo durante 30 min., se enfrió a una temperatura inferior a $10^{\circ}C$ y se adicionó un equivalente de n-BuLi (14,3 ml. de una disolución de n-butillitio en n-hexano 1,5 M)***.

A continuación, se calentó la mezcla de reacción durante 30 min. a $30^{\circ}C$, con objeto de completar la metalación, añadiéndose durante esta fase de la reacción una cantidad adicional de 10 ml. de THF para conseguir la solubilización completa de la sal. Transcurrido este tiempo se añadieron lentamente 8,51 g. de cloruro de bencilo**** (0,067 moles), manteniéndose la agitación de la masa de reacción durante 12 horas a $30^{\circ}C$.

*Purificado según (3) y recientemente destilado sobre AlLi

**Fluka. A.G. Buchs S.G. 55-60% en aceite mineral.

***Fluka. A.G. Buchs S.G. $d_4^{20} = 0,70$.

****Bidestilado sobre P_2O_5 .

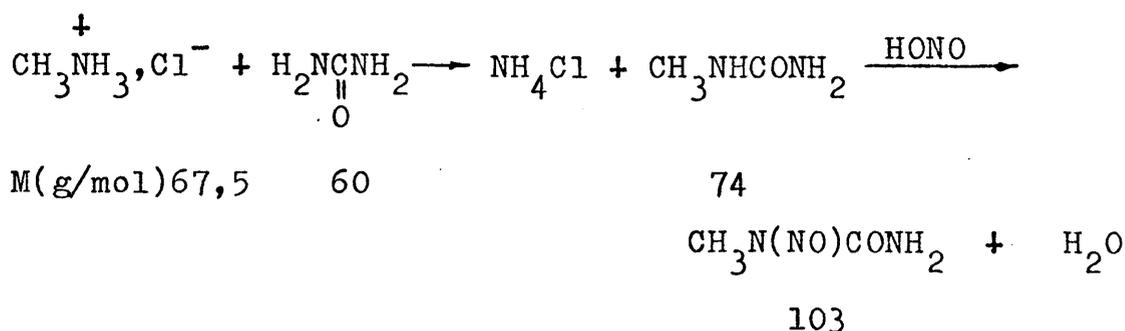
Finalmente, se llevó a cabo la hidrólisis con una cantidad suficiente de agua, y se extrajo el bruto de reacción con dietiléter desechándose la fase orgánica. La fase acuosa se aciduló con una disolución de ácido clorhídrico 9 N, y se extrajo, sucesivamente, con tres porciones de 25 ml. de éter dietílico. Los extractos etéreos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se eliminó el disolvente a vacío, obteniéndose de este modo un residuo bruto de 6,9 g., constituido por una mezcla de ácido propanóico y ácido 3-fenil-2-metilpropanóico, cuya separación se llevó a cabo bajo la forma de los ésteres metílicos correspondientes tal como se describe en el siguiente apartado (Secc. 3.1.2.2).

3.1.2.2.- Esterificación de la mezcla de ácidos propanóico y 3-fenil-2-metilpropanóico, y separación del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.

El ácido 3-fenil-2-metilpropanóico se separó del ácido propanóico mediante una destilación fraccionada cuidadosa de la mezcla de los metilésteres correspondientes, obtenidos a su vez por tratamiento de la mezcla de los ácidos con diazometano.

a) Preparación del diazometano: el diazometano, gas tóxico y explosivo, puede prepararse mediante diversos procedimientos, entre los que destaca por su sencillez la descomposición de la N-nitrosometilurea (5) fácilmente asequible a partir de la urea (6).

a.1.- Preparación de la N-nitrosometilurea.



Se mantuvo a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,5 moles de urea, 1,5 moles de clorhidrato de metilamina y 400 ml. de agua. Se dejó enfriar y se añadieron 1,5 moles de nitrito sódico. A continuación, la masa de reacción se llevó hasta 0°C, y se añadió lentamente y con agitación sobre una mezcla de 100 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 600 g. de hielo, procurando que la temperatura de la mezcla no sobrepasase los 0°C. La N-nitrosometilurea formada, apareció sobre la superficie como un sólido cristalino y espumoso. Se filtró a la trompa y se lavó con una pequeña cantidad de agua fría. El producto se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo, obteniéndose de este modo 100,5 g. de N-nitrosometilurea. Rendimiento máximo 67%.

a.2.- Preparación de diazometano.



solución, manteniéndose refrigerada la masa de reacción con un baño externo de hielo y sal. Finalizada la adición se retiró el baño de refrigeración, y se mantuvo la agitación de la masa de reacción durante una hora. Transcurrido este tiempo, se sometió el bruto de reacción, previa eliminación del éter, a una rectificación cuidadosa mediante una columna Vigreux de 20 cm., recogiendo las siguientes fracciones:

Fracción	Eb (°C)	Presión (Torr)	Peso (g.)
1ª	90	710	0,95
2ª	90-100	710	0,3
3ª	247-252	710	5,6

Las fracciones así obtenidas se analizaron por CGL*:

Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2m.; diámetro 1/4 pulgada.

Flujo del gas portador (N₂): 65 ml/min

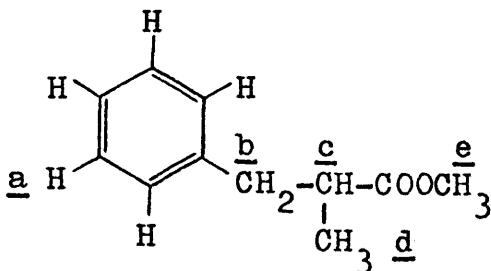
Temperaturas (°C)

<u>Columna</u>	<u>Cámara de inyección</u>	<u>FID</u>
190	220	200

*Aparato Hewlett-Packard. Modelo 5750.

La primera fracción estaba constituida por un único componente, que se identificó como propanoato de metilo por comparación con una muestra auténtica. La tercera fracción está constituida, exclusivamente, por un solo componente, con un tiempo de retención de 8,2 min., que se caracterizó como 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo, mediante sus espectros IR (espectro nº 8 de la colección). Absorciones características: $3.100-3.000\text{ cm}^{-1}$ (media, tensión =C-H), 1.735 cm^{-1} (muy fuerte, tensión >C=O) y $710-750\text{ cm}^{-1}$ (deformación Ar-H fuera del plano), y de RMN (Tabla 4; espectro nº 9 de la colección).

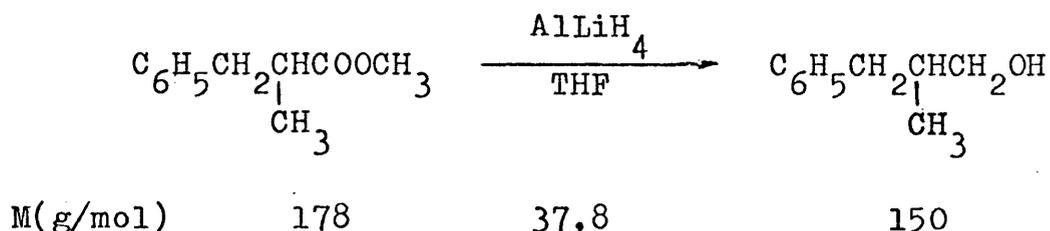
Tabla 4
ESPECTRO DE RMN DEL 2-METIL-3-FENIL-PROPANOATO DE METILO*



Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	1,1	3H	Doblete	${}^3J_{dc} = 6,6$	-CH ₃ <u>d</u>
2	2,3-3,6	3H	Multiplete		-H <u>c</u> -CH ₂ <u>b</u>
3	3,6	3H	Singlete		-CH ₃ <u>e</u>
4	7,7	5H	Singlete aparente		-H <u>a</u>

*Registrado en Cl_4C con TMS como referencia interna, a 25°C

3.1.2.3.- Reducción del 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo.



En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo, agitador magnético y embudo de adición, con todas las salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 1,3 g. (0,034 moles) de tetrahidruroaluminato de litio* suspendidos en 75 ml. de THF anhidro,** sobre los que se añadieron 5,6 g. (0,034 moles) de 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo, disueltos en 24 ml. de THF anhidro**. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, al final de las cuales se procedió a destruir el exceso de tetrahidruro aluminato de litio con acetato de etilo, y se hidrolizó mediante una disolución de hidróxido sódico al 5%.

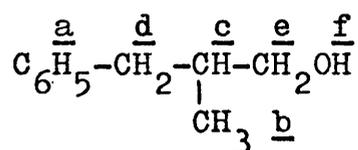
El bruto de reacción así obtenido se extrajo con dietiléter durante 24 horas en un extractor continuo líquido-líquido. El extracto etéreo se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se eliminó el éter a vacío, obteniéndose 3,8 g. de un residuo bruto que se analizó por CGL en las mismas condiciones que se utilizaron para el análisis de la mezcla de propanoato de metilo y 3-fenil-2-metilpropanoato de metilo (Secc. 3.1.1.2), ob

*Carlo Erba. 95% volumétrico.

**Purificado según (3) y recientemente destilado sobre AlLiH₄

servándose que estaba constituido por un componente muy mayoritario -(98%)*; tiempo de retención 8,3 min.- que se caracterizó como 3-fenil-2-metilpropanol mediante sus espectros de IR; 3.400 cm⁻¹ (muy fuerte, tensión O-H), 3.100-3.000 cm⁻¹ (media, tensión =C-H), 750-710 cm⁻¹ (fuerte, def. Ar-H fuera del plano) (espectro nº 10 de la colección) y de RMN (Tabla 5, espectro nº 11 de la colección).

Tabla 5
ESPECTRO DE RMN DEL 3-FENIL-2-METILPROPANOL**



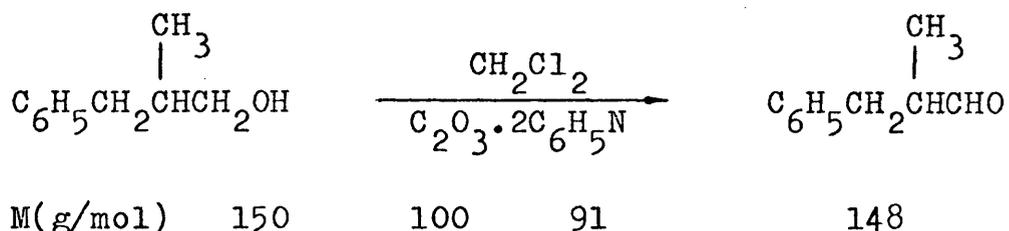
Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	0,95	3H	Doblete	5,8	-CH ₃ <u>b</u>
2	2,5 ^a	3H	Multiplete		-CH ₂ <u>d</u> -CH <u>c</u>
3	3,5	2H	Doblete	5,1	-CH ₂ <u>d</u>
4	4,22	1H	Singlete		-OH <u>f</u>
5	7,18	5H	Singlete		-H <u>a</u>

a. Medido en el centro geométrico de la señal.

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

**Registrado en Cl₄C con TMS como referencia interna, a 25°C

3.1.2.4.- Oxidación del 3-fenil-2-metilpropanol.



En un matraz provisto de agitador magnético y enfriado exteriormente con un baño de hielo y sal, se colocaron 3,8g. (0,037 moles) de piridina* y 62 ml. de cloruro de metileno**. A continuación se añadieron, cuidadosamente, 2,40 g. (0,024 moles) de trióxido de cromo***. El matraz se tapó con un tubo de cloruro cálcico y la masa de reacción se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente, en cuyo transcurso adquirió una coloración rojiza. A continuación se añadieron 0,6 g. (0,024 moles) de 3-fenil-2-metilpropanol disueltos en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se agitó la mezcla durante 40min. a temperatura ambiente; se filtró el bruto de reacción en una placa filtrante y el residuo sólido resultante se lavó sucesivamente con tres porciones de 100 ml. de éter, que se añadieron al filtrado. La fase orgánica así obtenida se trató sucesivamente con porciones de 75-100 ml. de hidróxido sódico al 5%, ácido clorhídrico al 5%, bicarbona-

*Destilada recientemente sobre hidróxido potásico.

**Purificado según (7).

***Merck. Zur Analyse. Desecado a vacío con P_2O_5 , 12 horas.

to sódico al 5%, agua y, por último, con una disolución saturada de cloruro sódico. La fase etérea se secó durante 12 horas sobre sulfato magnésico anhidro y posteriormente se eliminó el éter a vacío, obteniéndose un residuo que se analizó por CGL en las mismas condiciones que se recogen en la Secc. 3.1.2.1, observándose que estaba constituido por un único componente, con un tiempo de retención de 4,4 min., que se caracterizó como el aldehído buscado mediante sus espectros de IR y de RMN (véase Secc. 3.1.1.6). Peso del aldehído obtenido: 470 mg. Rendimiento máximo 82%.

3.2.- Síntesis del 2,3,3-trimetilbutanal.

La etapa más característica del camino de síntesis planteado (esquema 4) supone la α alquilación del ácido 3,3-dimetilbutanóico. La reacción se llevó a cabo según el método propuesto por A.I. Creger (4) que supone la metilación del dianión del ácido de partida, formado por tratamiento sucesivo de éste con hidruro sódico y n-butil-litio. Esta reacción, utilizada con éxito en el transcurso de la síntesis del 3-fenil-2-metilpropanal (Secc. 3.1.2) puede ser optimizada aumentando la homogeneidad del medio de reacción antes de añadir el agente alquilante, mediante un aumento de la proporción relativa del disolvente (Secc. 3.1.2.1). De este modo, el proceso transcurre, para el caso a continuación descrito, con rendimientos prácticamente cuantitativos.

La oxidación del 2,3,3-trimetilbutanol al correspondiente aldehído se llevó a cabo mediante el complejo piridina-trióxido de cromo en diclorometano, método que proporciona excelentes resultados en este tipo de compuestos.

En un matraz de tres bocas de 100 ml. de capacidad, provisto de embudo de adición, termómetro y agitador magnético, se colocaron, previa evacuación del aire del sistema de reacción con N_2 seco, 43 ml. de THF rigurosamente anhidro* (1ml./1 mmol de reactantes), 6 ml. (43 mmoles) de diisopropilamina** y 1,8 g. (43 mmoles) de hidruro sódico, en forma de suspensión en aceite mineral. Sobre esta mezcla se adicionaron lentamente y con agitación constante 5 g. (43 mmoles) de ácido 3,3-dimetilbutanoico*** Después de calentar brevemente (10-15 min.) a reflujo, se enfrió la suspensión blanca resultante de 3,3-dimetilbutanoato sódico, añadiéndose a continuación 16 ml. (43 mmoles) de una disolución 1,5 M de n-BuLi**** en n-hexano, manteniendo la temperatura de la masa de reacción por debajo de 10°C. Entonces, se calentó brevemente a 30°C a fin de completar la metalación, añadiéndose durante este tiempo una cantidad adicional de THF (12 ml.) a fin de conseguir la solubilidad total de la sal. La mezcla se enfrió, adicionándose a continuación 6,10 g. (43 mmoles) de yoduro de metilo disueltos en 6 ml. de THF. La masa de reacción se dejó agitando durante 6 horas, se añadió agua y se aciduló hasta pH 1-2 con una disolución de ClH 9 N. La mezcla resultante se extrajo con tres porciones de 25 ml. de éter y los extractos etéreos reunidos se secaron durante 12 horas sobre sulfato magnésico anhidro, eliminándose el éter. La síntesis se continuó con el residuo bruto.

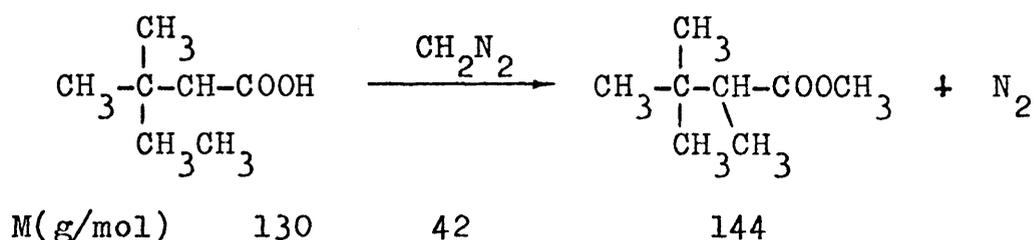
*Purificado según (3).

**Fluka. A.G. Buchs S.G. 55-60% en aceite mineral.

***Aldrich. 98%.

****Fluka. A.G. Buchs S.G. $d_4^{20} = 0,70$.

3.2.2.- Esterificación del ácido 2,3,3-trimetilbutanóico.



En un matraz de tres bocas, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador magnético, se colocaron los 5,92 g. del residuo bruto resultante de la reacción anterior disueltos en 25 ml. de dietiléter. A continuación, se añadió lentamente, con agitación constante y enfriando exteriormente el matraz de reacción con un baño de hielo y sal, la cantidad suficiente de una disolución etérea de diazometano* hasta que no se observó decoloración de la masa de reacción. Finalizada la adición se retiró la mezcla frigorífica, y se agitó la masa de reacción durante una hora, a temperatura ambiente, con objeto de completar la esterificación. El éter se eliminó mediante una destilación a temperatura ambiente, y, a continuación, se recogió en el mismo sistema de destilación una fracción de 5,76 g., que se analizó por CGL, observándose que estaba constituida por un solo componente (tiempo de retención 4,1 min.), que se caracterizó como el éster esperado mediante su espectro de IR (nº 12 de la colección)

* Véase Secc. 3.1.2.2, apartado a).

-máximos de absorción fundamentales: 1.740 cm^{-1} (muy fuerte, vibración de tensión >C=O), 1.380-1.305 cm^{-1} (fuertes, def. simétrica del grupo tercio butilo)- y de RMN (Tabla 6, espectro nº 13 de la colección).

Peso obtenido 5,76 g. Rendimiento máximo 93%.

Las condiciones del análisis por CGL* fueron las siguientes:

Columna: UCC al 10% sobre Chromosorb W-AW.

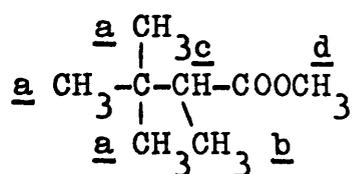
Longitud: 2 m. Diámetro: 1/8 pulgada.

Temperaturas °C

<u>Columna</u>	<u>Cámara de inyección</u>	<u>FID</u>
80	140	120

Tabla 6

ESPECTRO DE RMN DEL 2,3,3-TRIMETILBUTANOATO DE METILO**



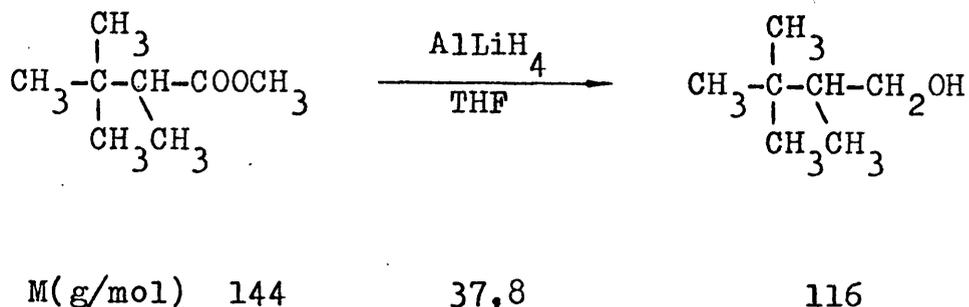
Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	0,9	9H	Singlete		$-\text{CH}_3$ <u>a</u>
2	1,1 ^b	3H	Doblete	$^3J_{bc} = 6,5$	$-\text{CH}_3$ <u>b</u>
3	2,2 ^b	1H	Cuadruplete	$^3J_{bc} = 6,5$	$-\text{H}$ <u>c</u>
4	3,7	3H	Singlete		$-\text{CH}_3$ <u>d</u>

b. Desplazamiento medido en el centro de gravedad del multiplete.

* Aparato Hewlett Packard. Modelo 5750.

** Registrado en Cl_4C , con TMS como referencia interna, 25°C.

3.2.3.- Reducción del 2,3,3-trimetilbutanoato de metilo.

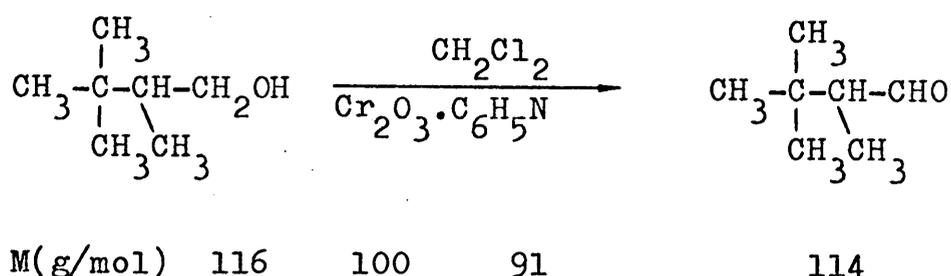


En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y agitador magnético, se colocaron 0,75 g. (20 mmoles) de tetrahidruroaluminato de litio* suspendidos en 50 ml. de THF anhidro**. A continuación se añadieron 5,76 g. (40 mmoles) de 2,3,3-trimetilbutanoato de metilo disueltos en 10 ml. de THF anhidro. Finalizada la adición se calentó a reflujo la masa de reacción durante dos horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la masa de reacción hasta que alcanzó la temperatura ambiente, y se destruyó el exceso de tetrahidruroaluminato de litio sin reaccionar con una cantidad suficiente de acetato de etilo. A continuación, se hidrolizó el complejo resultante con un exceso de una disolución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla bruta se extrajo con dietiléter durante 10 horas en un extractor continuo líquido-líquido. El extracto etéreo resultante se se-

*Carlo Erba. 95% volumétrico.

**Purificado según (3) y recientemente destilado sobre AlLiH_4

3.2.4.- Oxidación del 2,3,3-trimetilbutanol.



En un matraz provisto de agitación magnética y enfriado exteriormente con un baño de hielo y sal, se introdujeron 4,85 g. (47 mmoles) de piridina y 80 ml. de diclorometano*. Se añadieron a continuación 3,22 g. (32 mmoles) de trióxido de cromo**. Se tapó el matraz con un tubo de cloruro cálcico y la masa de reacción se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionaron 600 mg. (5 mmoles) de 2,3,3-trimetilbutanol disueltos en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, manteniéndose la agitación durante 40 min. a temperatura ambiente. Se filtró el bruto de reacción en una placa filtrante, y el residuo sólido resultante se lavó sucesivamente con tres porciones de 50 ml. de dietiléter, que se añadieron al filtrado. La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con porciones de 75-100 ml. de hidróxido sódico al 5%, ácido clorhídrico al 5%, bicarbonato sódico

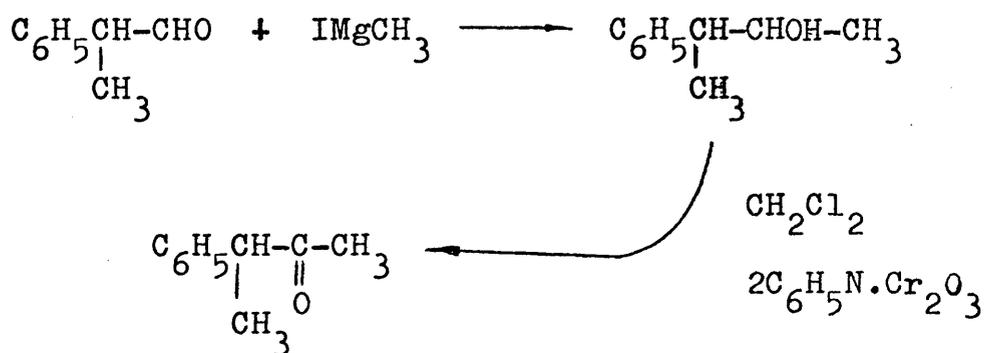
*Purificado según (7).

**Merck. Zur Analyse. Desecado a vacío con P₂O₅, 12 horas.

dico al 5%, agua y, finalmente, con una disolución saturada de cloruro sódico. La fase etérea se secó durante 12 horas sobre sulfato magnésico anhidro, eliminándose cuidadosamente el éter mediante una destilación en atmósfera de nitrógeno, quedando un residuo de 520 mg. (86% de rendimiento), cuyo análisis cromatográfico por CGL, reveló que estaba constituido por un único componente, con un tiempo de retención de 3,2 min., así como la ausencia total del carbinol de partida. El compuesto obtenido se identificó con el aldehído buscado mediante su espectro de IR, (espectro nº 15 de la colección). Máximos de absorción característicos: 2.980 cm^{-1} (fuerte, C-H asimétrica), 2.920 cm^{-1} (fuerte, C-H simétrica), 2.850, 2.720 cm^{-1} (media, débil, tensión C-O-H), 1.720 cm^{-1} (fuerte, tensión C=O), 1.450, 1.370 (medias, grupo tercio butilo).

3.3.- Preparación de la 3-fenil-2-butanona.

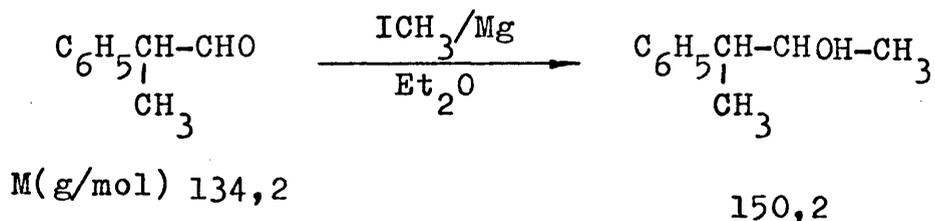
La preparación de la 3-fenil-2-butanona se llevó a cabo (esquema 5) por oxidación del 3-fenil-2-butanol, resultante de la condensación del 2-fenil-propanal con el yoduro de metilmagnesio.



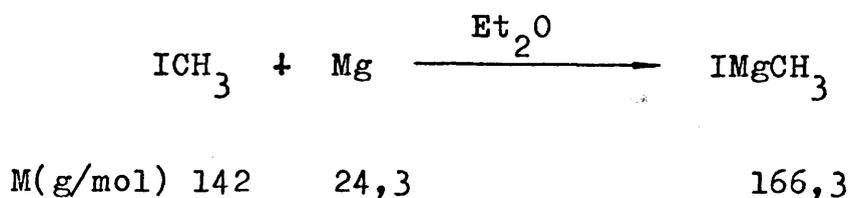
Como en los dos casos anteriormente descritos la oxidación del alcohol se llevó a cabo mediante el complejo piridina-trióxido de cromo en cloruro de metileno como disolvente, con excelentes rendimientos para tiempos de reacción superiores a los utilizados en la preparación de aldehídos, ya que al tratarse de un alcohol secundario y dadas las condiciones suaves con que transcurre la reacción, el compuesto carbonílico no experimenta ninguna oxidación posterior.

3.3.1.- Obtención del 3-fenil-2-butanol.

El 3-fenil-2-butanol se obtuvo por condensación del 2-fenilpropanal con el yoduro de metilmagnesio.

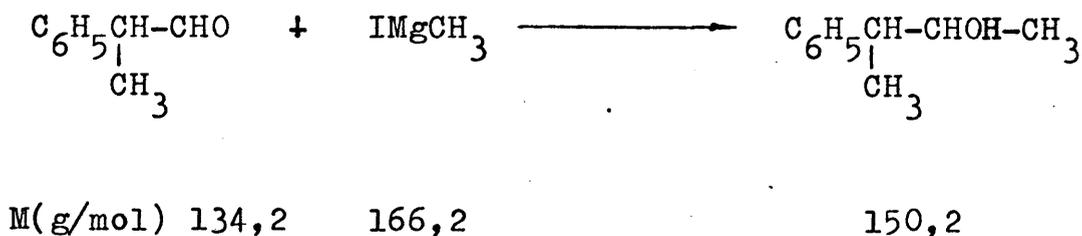


3.3.1.1.- Preparación del yoduro de metilmagnesio.



En un matraz de tres bocas provisto de agitador magnético, embudo de adición y refrigerante de reflujo, con todas sus salidas al exterior protegidas con tubos de cloruro cálcico, se colocaron 14,6 g. (0,67 moles) de virutas de magnesio* suspendidas en 100 ml de éter anhidro,** añadiéndose, a continuación, unas gotas de yoduro de metilo para iniciar la formación del magnesiano. Una vez comenzada la reacción se añadió lentamente el resto del yoduro de metilo hasta un total de 85,17 g. (0,60 moles) disuelto en 200 ml. de éter anhidro, evitando un calentamiento excesivo de la masa de reacción. Finalizada la adición se mantuvo la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente hasta la desaparición casi total del magnesio.

3.3.1.2.- Condensación del 2-fenilpropanal con yoduro de metilmagnesio.



Sobre la disolución de yoduro de metil

*Merck. A.G. Darmstadt (99,5%).

**Purificado según (8) y recientemente destilado sobre AlLiH_4

magnesio en éter, se añadieron lentamente 71 g. (0,52 moles) de 2-fenilpropanal* disueltos en 100 ml. de éter anhidro. Finalizada la adición se mantuvo la agitación de la masa de reacción durante 6 horas a la temperatura de reflujo del éter. Transcurrido este tiempo se llevó a cabo la hidrólisis de la mezcla de reacción con 400 ml. de una disolución saturada de cloruro amónico; se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo, sucesivamente, con tres porciones de 100 ml. de dietiléter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se secaron durante 12 horas sobre sulfato magnésico anhidro, eliminándose el éter a vacío con lo que resultó un residuo bruto de 78,2 g., que se sometió a una destilación fraccionada cuidadosa mediante una columna "Vigreux" de 20 cm. de longitud, recogiendo la fracción que destiló a 106-109°C/11 Torr (50,4g.)

El análisis por CGL de la fracción recogida reveló que estaba constituida por un único componente** que se caracterizó como el carbinol deseado mediante sus espectros IR (espectro nº 16 de la colección) y RMN (Tabla 8, espectro nº 17 de la colección).

Condiciones para el análisis:

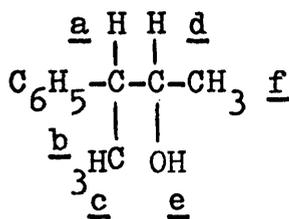
Columna: Polifeniléter al 5% sobre Chromosorb GW-AW.

Longitud: 2 m. Diámetro: 1/4 pulgada.

*Destilado en presencia de hidroquinona. Eb: 133-136°C (84 Torr).

**En las condiciones cromatográficas utilizadas se observa una resolución parcial de los racematos diastereómeros RR, SS y RS, SR del 3-fenil-2-butanol, ya que aparecen dos señales con unos tiempos de retención de 20,2 y 20,5 mi.

Tabla 8
 ESPECTRO DE RMN DEL 3-FENIL-2-BUTANOL*



Señal	Desplazam. ()	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	0,95	3H	Doblete	6,8	-CH ₃ <u>f</u> **
	0,97		Doblete	6,8	
2	1,25	3H	Doblete	6	-CH ₃ <u>e</u> **
	1,35		Doblete	6	
3	2,75 ^a	1H	Multiplete		-H <u>a</u>
4	3,1	1H	Singlete		-H <u>e</u>
5	3,65 ^a	1H	Multiplete		-H <u>d</u>
6	7,0	5H	Singlete aparente		-H <u>b</u>

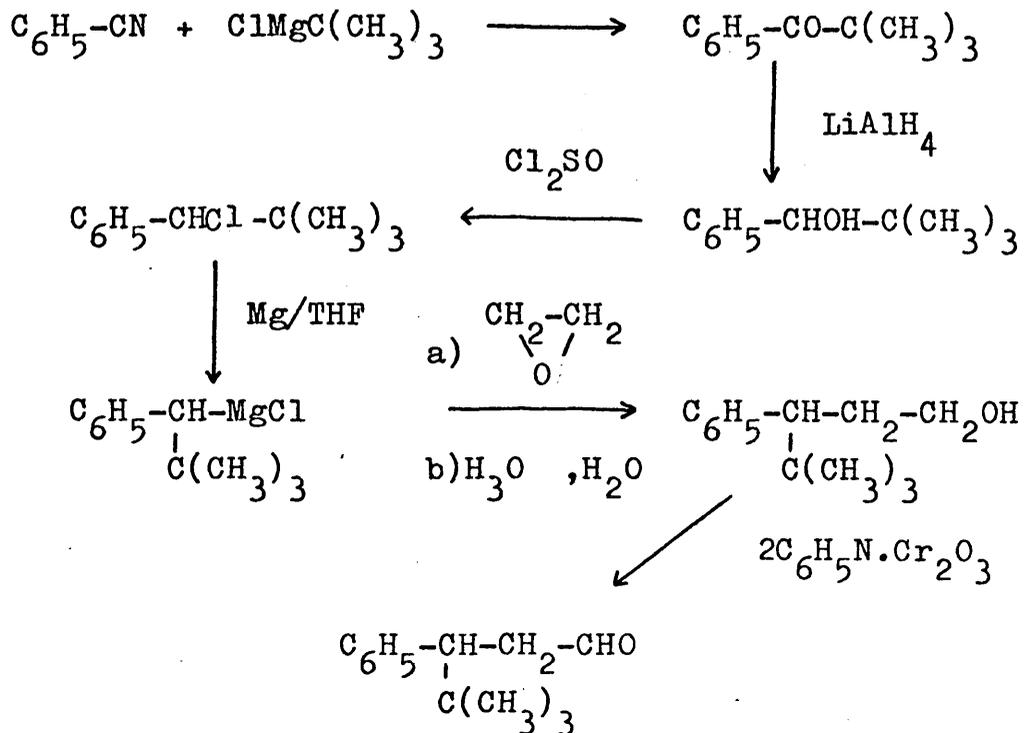
a. Desplazamiento medido en el centro de gravedad del multiplete.

*Registrado en Cl₄C, con TMS como referencia interna, 25°C.

**Diastereómeros RS,SR + RR,SS.

se mantuvo la agitación de la mezcla durante 40 min. a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se introdujeron en el matraz de reacción 5 g. (0,033 moles) de 3-fenil-2-butanol disueltos en 10 ml. de cloruro de metileno, apreciándose inmediatamente un brusco viraje de color de la masa de reacción desde el rojo oscuro al negro. La mezcla se mantuvo con una fuerte agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró en una placa filtrante separándose un residuo negro pastoso que se lavó sucesivamente con tres porciones de 100 ml de dietiléter, las cuales se añadieron al filtrado. La fase orgánica resultante se trató con porciones de 75-100 ml. de hidróxido sódico al 5%, ácido clorhídrico al 5%, bicarbonato sódico al 5%, agua y por fin con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El extracto orgánico se secó durante 12 horas sobre sulfato mágnésico anhidro, eliminándose el éter a vacío con lo que se obtuvieron 4,63 g. de un residuo bruto, que se sometió a una destilación fraccionada cuidadosa con una columna "Vigreux" de 20 cm. de longitud, recogiéndose la fracción que destiló a 91-94°C/11 Torr (4,17 g.).

El análisis por CGL de la fracción recogida, en las mismas condiciones que se recogen en la Secc. 3.3.1, reveló que estaba constituida por un solo componente, caracterizado por un tiempo de retención de 15,3 min., que se identificó como 3-fenil-2-butanona mediante sus espectros IR (nº 18 de la colección) -máximos de absorción característicos: 3.100-3.000 cm^{-1} (media, C=C), 1.710 cm^{-1} (fuerte, tensión $>C=O$), 760, 700 (fuertes, def. Ar-H fuera del plano)- y de RMN (espectro nº 19 de la colección, Tabla 9). Peso obtenido: 4,17 g. Rendimiento máximo: 84,5%.



Esquema 5

La oxidación del alcohol se llevó a cabo en condiciones idénticas a las utilizadas en la preparación del 3-fenil-2-metilpropanal (Secc. 3.2.2.4) y del 2,3,3-trimetilbutanal (Secc. 3.2.4). La caracterización del aldehído se realizó mediante las técnicas espectroscópicas habituales.

4.- CONDENSACIONES DEL 3-FENIL-2-METILPROPANAL; 2,3,3-TRIMETILBUTANAL; 3-FENIL-2-BUTANONA Y 3-FENIL-4,4-DIFENILPENTANAL CON BROMURO DE FENILMAGNESIO EN DIETIL ÉTER Y TETRAHIDROFURANO.

Obtenidos los sustratos carbonílicos de partida se procedió a la condensación de los mismos con el bromuro de fenilmagnesio en los disolventes elegidos: éter dietílico y tetrahidrofurano (THF).

Las reacciones se tuvieron que realizar en ausencia total de oxígeno, ya que la presencia del mismo eleva enormemente el índice de asociación de los reactivos de Grignard dificultando el conocimiento de la especie reactiva. (Ver Parte I, Secc. 1).

Este requisito así como la necesidad de efectuar las reacciones con un elevado grado de pureza tanto en derivado halogenado como en disolvente, para asegurar su reproducibilidad, hicieron imprescindible el diseño del aparato que se detalla en la figura 1, que pasamos a describir a continuación.

4.1.- Descripción del aparato para la preparación y dosificación de Reactivos de Grignard.

El aparato consta de tres secciones, distintas en cuanto a su funcionalidad. La primera sección está compuesta por el matraz 1 (ver figura 1), donde se coloca el disolvente y por el embudo 2, cuyo diseño permite la refrigeración interna mediante un dedo frío en el que se introduce una mezcla de nieve carbónica/acetona. Este

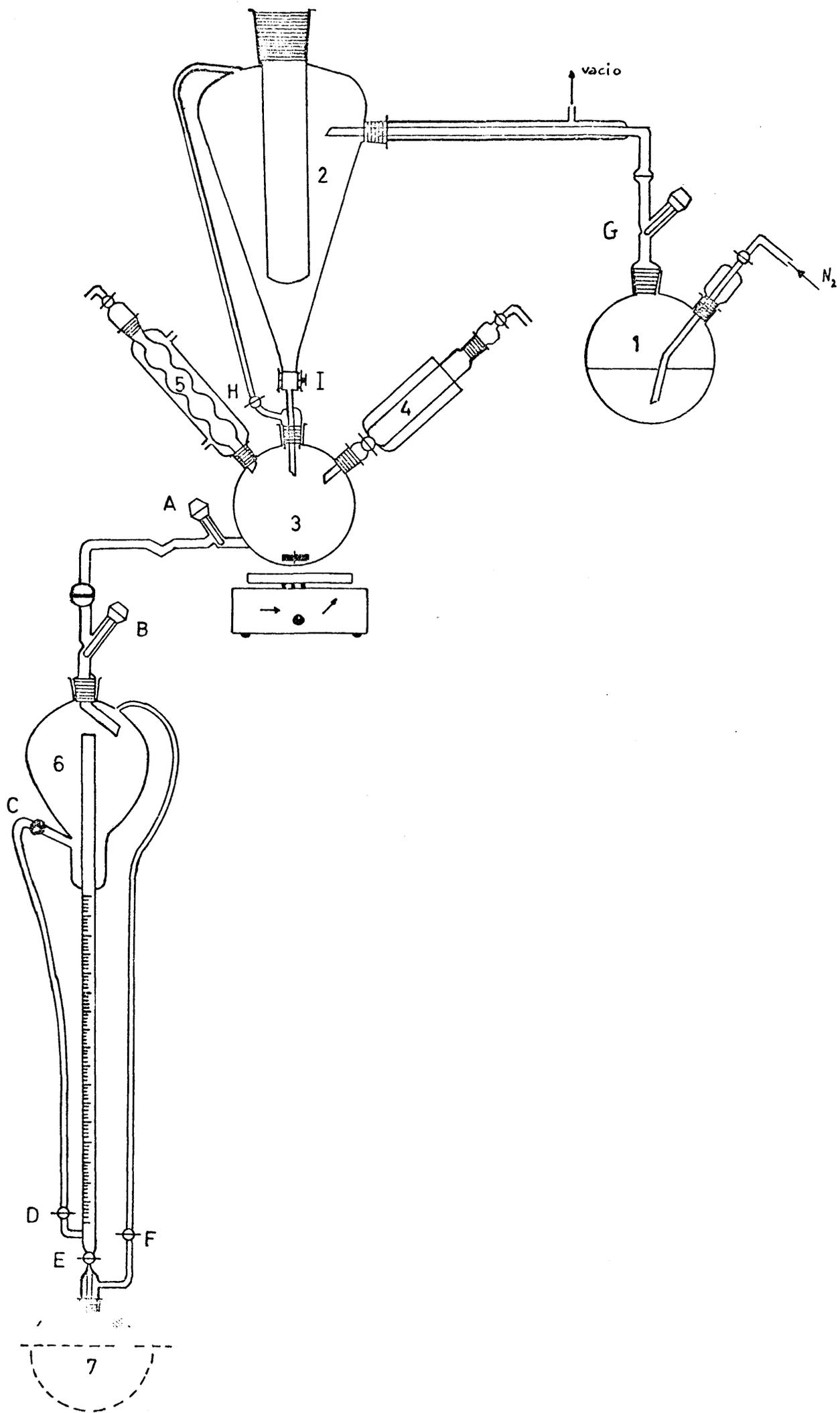


Figura 1.

embudo va provisto de un refrigerante de aire de cuya ca misa externa sale una tubuladora lateral conectada a la línea de vacío. El diseño permite una destilación molecu lar del disolvente desde el matraz 1 al embudo 2, donde se almacena bajo atmósfera de nitrógeno para su posterior utilización en la formación del magnesiano.

La segunda sección está formada por el matraz de tres bocas 3, donde se verifica la reacción de obtención del compuesto organometálico. Dicho matraz va provisto de un embudo de adición 4 con una camisa externa para refrigeración, en el que se introduce el derivado halogenado. Así mismo, está equipado con un refrigerante de reflujo 5 con salida a las líneas de nitrógeno y de vacío. El matraz tiene una salida lateral, situada a unos 2 cm., aproximadamente, del fondo, por donde se produce la caída por gravedad de la disolución del magnesiano desde el mismo a la bureta de dosificación (véase la des cripción experimental), después de una etapa previa de decantación cuyo objetivo es que en el trasvase de la di solución del magnesiano no se arrastren las virutas de magnesio que hayan quedado sin reaccionar.

La tercera sección está constituida por la bureta de dosificación 6 que va unida a un matraz 7 para la toma y valoración de una muestra de la disolución de halogenuro de alquilmagnesio. El diseño de la bureta permi te realizar una segunda etapa de decantación, que tiene como misión el depósito en el fondo de la misma de la po sible sal de magnesio insoluble formada durante la prepa ración del reactivo de Grignard, con lo que se trasvasa al matraz de condensación una disolución clara y transpa

rente del magnesiano.

La velocidad de caída del organometálico desde el matraz 3 hasta la bureta 6 se puede controlar mediante las llaves de teflon A y B. Este control es importante a fin de evitar turbulencias que harían inútil la primera etapa de decantación. De la misma forma la bureta va provista de 4 llaves de teflón C, D, E y F para regular la dosificación del reactivo.

El aparato de condensación está compuesto por un matraz de tres bocas al que se acoplan la bureta 6, un refrigerante de reflujo y un embudo de adición provisto de llave de teflón e igualador de presión. El matraz va termostatzado con un baño de agua provisto de un termómetro de contacto que regula la calefacción de un agitador magnético.

Todas las secciones del aparato tienen salidas independientes a las líneas de vacío y nitrógeno.

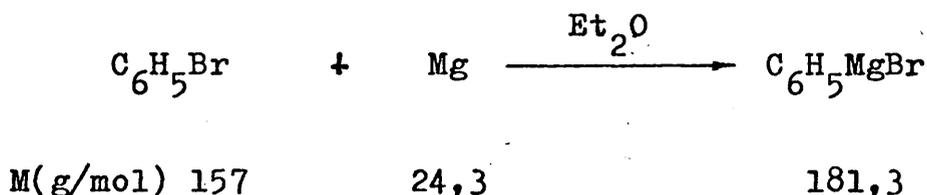
4.2.- Método experimental de formación y condensación del bromuro de fenilmagnesio.

Se describe una receta "modelo" para todas las condensaciones, ya que las únicas variaciones a introducir para cada reacción en particular son, logicamente, las que derivan de las cantidades de reactivo y sustrato, que dependen del compuesto carbonílico y de la concentración de bromuro de fenilmagnesio. Asimismo, el tratamiento que se detalla para el éter dietílico es válido en todos sus pormenores para el tetrahidrofurano.

La sistemática de trabajo tiene por objeto la

eliminación, en lo posible, de todas las trazas de humedad y de oxígeno en las diversas partes del dispositivo experimental y de los materiales utilizados en cada experimento.

4.2.1.- Formación del bromuro de fenilmagnesio.



En el matraz de formación del magnesiano* (nº 3 en el esquema descrito en la Secc. 4.1) se introdujeron 0,7 g. (0,030 moles) de magnesio**. A continuación, se destilaron, en atmósfera de nitrógeno, 4,39 g. (0,028 moles) de bromobenceno*** sobre el embudo de adición nº 4 (véase la figura), el cual se acopló sobre el matraz nº 3. Finalizada esta operación se procedió, previo cierre del aparato mediante la llave G, a la evacuación de la atmósfera de todo el dispositivo hasta una presión de 0,1 torr. Alcanzada dicha presión se rellenó todo el aparato con nitrógeno seco. Esta operación de vaciado y relleno se repitió tres veces consecutivas.

* Todo el material de vidrio utilizado fue secado en estufa durante doce horas a 250°C.

** Merck. (99,5%). Desecado a 300°C en estufa durante 12 h.

*** Bidestilado previamente sobre pentóxido de fósforo.

Se volvió a hacer vacío hasta 0,1 Torr y se calentó el magnesio (colocado en el matraz 3) a 150°C durante tres horas para garantizar la ausencia total de humedad. Pasado este tiempo se relleno una vez más el aparato con nitrógeno seco. Durante las operaciones de llenado con nitrógeno y de calefacción del magnesio, se mantuvo el derivado halogenado constantemente refrigerado con una mezcla de nieve carbónica/acetona a fin de evitar su evaporación.

Mientras se efectuaban las operaciones descritas anteriormente, se colocaron 2 g. de tetrahidruro aluminato de litio en el matraz nº 1 y se destilaron sobre el mismo, manteniendo todo el sistema bajo atmósfera de nitrógeno seco, 900 ml. de dietiléter. Finalizada la destilación se conectó el matraz al aparato y se mantuvo una débil corriente de nitrógeno seco, manteniendo cerrada la llave G, sobre la suspensión de tetrahidruro aluminato de litio en dietiléter del matraz nº 1. Pasadas 12 horas se cerraron las llaves H e I y se destilaron, a vacío, 700 ml. de dietiléter desde el matraz 1 hasta el embudo 2 empleando como sistema de condensación un dedo frío de 25x5 cm. y como sistema de refrigeración acetona saturada con nieve carbónica. Durante el proceso se procedió a calentar esporádicamente el matraz de destilación manteniendo siempre la presión del dispositivo por debajo de 0,5 Torr.

Finalizada la destilación se mantuvo el disolvente durante 2 horas bajo una corriente de nitrógeno seco. A continuación, se añadieron simultáneamente al matraz de reacción 100 ml. de dietiléter y una tercera

parte (en volumen) del bromobenceno iniciándose inmediatamente la formación del magnesiano. Transcurridos 15 min. se añadieron simultáneamente el resto del disolvente y de bromobenceno, manteniéndose la agitación de la masa de reacción durante 6 horas, al cabo de las cuales se dejó en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente y con una corriente suave de nitrógeno seco.

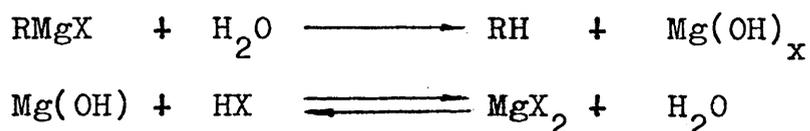
Finalizada esta primera etapa de decantación en el mismo matraz de reacción se procedió a trasvasar la disolución a la bureta de dosificación 6, operando con las llaves A y B, en la que se procedió a una segunda etapa de decantación de 6-8 horas, al cabo de las cuales la disolución era totalmente transparente y de un tono amarillento muy ligero, cuya intensidad variaba con la concentración de la disolución. A continuación, se trasvasaron 10 ml. de la disolución al matraz 7, operando con las llaves C, D, E y F, con objeto de proceder posteriormente a la determinación de la concentración de la disolución. Finalmente, se cerró la bureta de dosificación mediante las llaves B, E y F, y se procedió a su acoplamiento sobre el sistema de condensación con el compuesto carbonílico.

4.2.2.- Valoración del Reactivo de Grignard.

4.2.2.1.- Antecedentes bibliográficos y elección del método de valoración.

La determinación de la concentración de los reactivos de Grignard ha sido objeto de investiga

ción durante muchos años. Gilman y col. (9) han llevado a cabo una comparación crítica de los distintos métodos de valoración. El método de titulación ácido-base (10) parece ser el más adecuado tanto por su fiabilidad como por su sencillez operativa. La determinación está basada en la reacción:



A pesar de todo la existencia de magnesio básico en las posibles formas oxidadas o hidrolizadas ("R-OMgX", "H-OMgX") de los reactivos de Grignard constituye un posible factor de error en dicho método. No obstante, el propio Gilman encuentra diferencias pequeñas, del orden del 1-2%, cuando compara los resultados obtenidos en una valoración ácido-base con los que proporciona la medida del número de moles de alcano desprendidos en la hidrólisis de un magnesiano.

D'Hollander y Anteunis (11) han desarrollado un nuevo método de valoración basado en la adición de un exceso de benzofenona a una muestra medida del reactivo de Grignard y posterior medida potenciométrica del exceso de cetona sin reaccionar. El método, a pesar de lo expuesto por sus autores, proporciona resultados acordes con los obtenidos por cualquiera de los otros anteriormente descritos (ácido-base, hidrólisis, etc.) (12).

Recientemente ha aparecido en la bibliografía un método de titulación de disoluciones de compuestos organometálicos utilizando complejos de transferencia de carga como indicadores (13), que se describe como una simplificación de la valoración ácido-base antes mencionada. Los complejos formados por los compuestos de Mg con bases aromáticas policíclicas del tipo de 1,10-fenantrolina y 2,2'-biquinolina, son suficientemente estables y coloreados para su utilización como indicadores con lo que el magnesiano puede ser valorado directamente con un ácido.

En el presente trabajo se han contrastado cuatro métodos diferentes de valoración para comprobar la exactitud de los mismos y la pureza de las disoluciones de bromuro de fenilmagnesio, preparadas tal como se describen en la Sección 4.2.1, y disponer de suficientes elementos de comparación para elegir los más adecuados en cuanto a fiabilidad y sencillez operativa.

Con este objeto se valoró una muestra de 10 ml. de una disolución de bromuro de fenilmagnesio, preparada según se describe en la Sección 4.2.1, mediante los siguientes procedimientos:

- a) Valoración del "magnesio básico" mediante una titulación ácido-base por retroceso.
- b) Valoración del magnesio total mediante una complexometría con la sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA), y negro eriocromo T como indicador.
- c) Valoración mediante el método de Volhard del bromuro total liberado al tratar una

muestra medida de la disolución del bromuro de fenilmagnesio con un exceso de ácido nítrico diluído.

- d) Valoración mediante CGL del benceno resultante de la hidrólisis de una cantidad conocida de la disolución del bromuro de fenilmagnesio, utilizando tolueno como patrón interno y suponiendo que ambos hidrocarburos presentan el mismo factor de respuesta*.

No se describen los detalles experimentales de estas valoraciones por ser rutinarios y suficientemente conocidos, los resultados se recogen en la tabla 10. La comparación de los datos recogidos en la mencionada tabla demuestra la excelente concordancia, dentro de los márgenes de error experimental, de los resultados de los cuatro métodos de valoración, así como la ausencia de magnesio metálico sin reaccionar en la disolución de bromuro de fenilmagnesio valorada, lo que pone de manifiesto la eficacia de las dos etapas de decantación. Asimismo, la concordancia de los resultados de las valoraciones del bromuro y del magnesio básico demuestran la ausencia de bromuro de magnesio "no estequiométrico"^{**} en las disoluciones utilizadas en las condensaciones.

* Esta aproximación es razonable si se tiene en cuenta la gran similitud estructural del benceno y del tolueno.

** Evidentemente, en la disolución de bromuro de fenilmagnesio existe bromuro de magnesio "estequiométrico", si se admite, como parece razonable, la operatividad del equilibrio de Schlenk.

Tabla 10
VALORACION DE LA DISOLUCION DE BROMURO
DE FENILMAGNESIO EN DIETILETER.

Método de valoración	[BrMgPh] (M)
Mg (básico)/ácido-base	0,020
Mg (total)/complexometría	0,021
Br ⁻ /Volhard	0,023
Benceno/CGL	0,021

A la vista de estos resultados, se eligieron como métodos rutinarios de valoración de la concentración en bromuro de fenilmagnesio de las diferentes disoluciones utilizadas en el presente trabajo, la complexometría con EDTA y el método de Volhard, debido a la gran sencillez operativa de las mismas. La metodología de trabajo se describe en la Sección 4.2.2.2 de la presente memoria, y en la Tabla 11 se recogen las concentraciones de las disoluciones de bromuro de fenilmagnesio en dietiléter y tetrahidrofurano, utilizadas para la condensación con el 2,3,3-trimetilbutanal; 2-metil-3-fenilpropanal; 3-fenil-4,4-dimetilpentanal y 3-fenil-2-butanona.

Tabla 11

CONCENTRACIONES (MOL/L) DE LAS DISOLUCIONES DE BROMURO DE FENILMAGNESIO EN DIETILETER Y TETRAHIDROFURANO, UTILIZADAS EN LAS CONDENSACIONES CON 2,3,3-TRIMETILBUTANAL; 2-METIL-3-FENILPROPANAL; 3-FENIL-4,4-DIMETILPENTANAL Y 3-FENIL-2-BUTANONA.

Sustrato carbonílico	Et ₂ O	THF
2,3,3-trimetilbutanal	2,4; 0,7; 0,15 3,2.10 ⁻² ; 5.10 ⁻³	1,2; 0,14; 3,6.10 ⁻²
2-metil-3-fenilpropanal	2,4; 0,7; 0,15 3,2.10 ⁻² ; 5.10 ⁻³	1,2; 0,14; 3,6.10 ⁻²
3-fenil-4,4-dimetilpentanal	2,4; 2,0; 0,6; 0,2 5.10 ⁻² ; 8.10 ⁻³	1,2; 0,14; 3,6.10 ⁻²
3-fenil-2-butanona	2,4; 0,7; 0,15 3,2.10 ⁻³ ; 5.10 ⁻³	1,2; 0,14; 3,6.10 ⁻²

4.2.2.2.- Método experimental.

a) Valoración del magnesio: una muestra de 5 ml. de la disolución etérea de bromuro de fenilmagnesio extraído de la bureta, se hidrolizó con un exceso de ácido clorhídrico 0,1 N* añadiéndose a continuación agua

**Disoluciones efectuadas con agua desionizada.

desionizada hasta completar un volumen de 100 ml. Seguidamente se tomaron tres partes alícuotas de 5 ml. de la solución ácida de Mg^{+2} que se neutralizaron con hidróxido sódico*. Se adicionaron tres gotas de un tampón $ClNH_4/NH_3$ (pH=10) y se procedió a la valoración con una solución de la sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA) 0,01 M en agua desionizada utilizando negro Eriocromo T (1-(1'-hidroxi-2'-naftilazo)-6-nitro-2-naftil-4-sulfonato). Los resultados se recogen en la Tabla 12, apreciándose una concordancia excelente de los mismos.

Tabla 12
VALORACION DEL MAGNESIO POR COMPLEXOMETRIA

Muestra	ml. de EDTA gastados	[BrMgPh] (M)
1	8,0	0,032
2	7,9	0,031
3	8,1	0,033

b) Valoración del Br^- : Una muestra de 5 ml. de la disolución etérea de bromuro de fenilmagnesio extraído de la bureta se hidrolizó con ácido nítrico 0,1 N* en exceso, diluyéndose posteriormente con agua

* Disoluciones preparadas con agua desionizada.

desionizada hasta un volúmen total de 100 ml.. Seguidamente se tomaron tres partes alícuotas de 5 ml. de la disolución resultante de la hidrólisis ácida del magnesio añadiéndose a cada una de ellas 1 ml. de nitrobenzeno y unas gotas de una disolución de sulfocianuro potásico 0,01 N* desde una bureta hasta aparición de color rojo y, a continuación AgNO_3 0,01 N (factor 0,92) hasta la aparición de un viraje rojo-blanco, más tres ml. de exceso. Finalmente se procedió a la valoración del nitrato de plata por retroceso agitando fuertemente para conseguir la completa coagulación del precipitado. Los resultados de los análisis se detallan en la Tabla 13, apreciándose una excelente concordancia de los mismos.

Tabla 13
VALORACION DEL BROMURO POR EL METODO DE VOLHARD

Muestra	ml. de SCN^- gastados	ml. de AgNO_3 gastados	$[\text{BrMgPh}]$ (M)
1	3,4	5	0,033
2	3,5	5	0,034
3	3,4	5	0,033

* Disoluciones preparadas con agua desionizada.

4.2.3.- Condensación del bromuro de fenilmagnesio con 2,3,3-trimetilbutanal; 2-metil-3-fenilpropanal; 3-fenil-4,4-dimetilpentanal y 3-fenil-2-butanona.

En este apartado se recogen los detalles experimentales de los procesos de condensación de los cuatro sustratos carbonílicos utilizados en el presente trabajo con las diferentes disoluciones de bromuro de fenilmagnesio en dietiléter y en tetrahidrofurano, cuya concentración se recoge en la Tabla 11 (véase Secc. 4.2.2.1). En todos los casos se emplearon 200-300 mg. de muestra, obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos, y se utilizaron disoluciones transparentes del magnesiano, preparadas según se indica en la Sección 4.2.1. La única variante introducida respecto a la receta-tipo recogida para el caso del 2,3,3-trimetilbutanal ha sido el tiempo de reacción que se incrementó, a medida que disminuía la concentración de la disolución de bromuro de fenilmagnesio y al pasar de dietiléter a tetrahidrofurano. En la Tabla 14 se recogen los tiempos medios de reacción utilizados en las diferentes condensaciones, en función de la naturaleza del disolvente y de la concentración de la disolución.

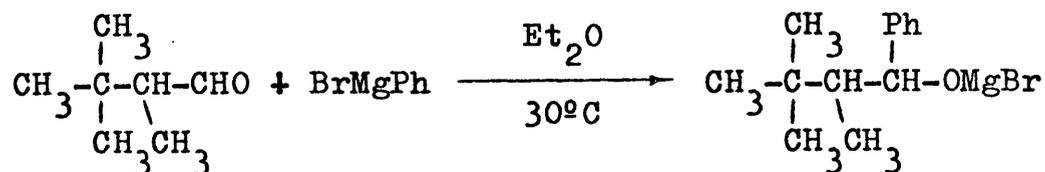
Tabla 14

TIEMPOS MEDIOS DE REACCION EN FUNCION DE LA NATURALEZA DEL DISOLVENTE Y DE LA CONCENTRACION DE LA DISOLUCION.

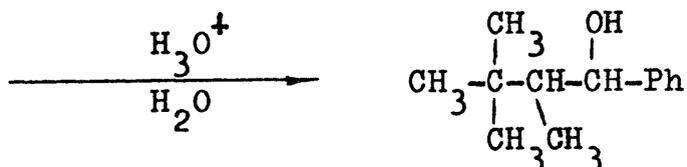
Disolvente	Concentración (mol/l)	Tiempos medios de reacción (horas)
Et ₂ O	2,4	2 h.
	0,7	4 h.
	0,15	6 h.
	3,2.10 ⁻²	12 h.
	5.10 ⁻³	24 h.
THF	1,2	3 h.
	0,14	6 h.
	3,6.10 ⁻²	12 h.

En todas las reacciones se utilizó, como sistema de condensación, el dispositivo experimental descrito en la Sección 4.1 (tercera sección del aparato utilizado).

Se recoge como ilustración de las diferentes condensaciones realizadas en este trabajo, la reacción del 2,3,3-trimetilbutanal con una disolución 0,033 M de bromuro de fenilmagnesio en dietiléter.



M(g/mol) 114 181,3



Una vez que se evacuó el aire del sistema de condensación hasta una presión de 0,1 Torr, manteniendo cerradas las llaves E y F de la bureta de dosificación (6, fig.1), se rellenó todo el sistema con nitrógeno seco, repitiéndose el ciclo de vaciado y relleno cuatro veces consecutivas*. Después del último vaciado se mantuvo el sistema de condensación bajo una débil corriente de nitrógeno durante cuatro horas. Transcurrido este tiempo se introdujeron en el embudo de adición, bajo una fuerte contracorriente de nitrógeno seco, 200 mg. (1,75 mmoles) de 2,3,3-trimetilbutanal disueltos en 5 ml. de dietiléter anhidro**. Posteriormente, se colocaron en el matraz de reacción, mediante la bureta dosificadora, 243 ml. de una disolución 0,033 M de bromuro de fenilmagnesio (8,77 mmoles) en dietiléter anhidro, manteniéndose la agitación de la disolución hasta que ésta alcanzó la temperatura de 30°C (una hora, aproximadamente). A continuación, se adicionó gota a gota al matraz de reacción la disolución del 2,3,3-trimetilbutanal en dietiléter seco. Finalizada la adición, se mantuvo la agitación de la masa de reacción, bajo una suave corriente de nitrógeno seco y a 30°C, durante doce horas.

Por último, se hidrolizó la mezcla de reacción mediante la adición sucesiva de 5 ml. de agua destilada y 50 ml. de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrajo la fase acuosa con tres por-

*Estas operaciones tienen por objeto la eliminación total del oxígeno atmosférico en el sistema de condensación.

**Recientemente destilado sobre AlLiH_4 en atmósfera de N_2

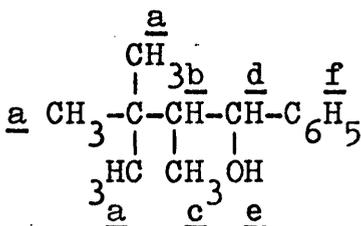
ciones de 100 ml. de dietiléter, que se añadieron a la fase etérea del hidrolizado. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro durante 12 horas, eliminándose el éter a vacío.

En todos los casos, los brutos de reacción se analizaron por CGL, IR y RMN recogiendo los datos más significativos, tanto cromatográficos como espectroscópicos, en las tablas 15, 16, 17 y 18. Los espectros IR y RMN de la mezcla resultante de carbinoles diastereómeros se recogen en las reproducciones 20-28 de la colección de espectros.

Los espectros IR se registraron en disolución de tetracloruro de carbono, y con compensación de la absorción del disolvente. Los análisis de CGL fueron realizados en un aparato Hewlett-Packard 5750. Los espectros de RMN se registraron en un aparato Varian T-60A, utilizando muestras disueltas en tetracloruro de carbono con tetrametilsilano como referencia interna y a temperatura ambiente.

Tabla 15

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS Y CROMATOGRAFICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS ($\alpha+\beta$) 1-FENIL-2,3,3-TRIMETILBUTANOL



Máx. de absor.	Int.	Asignación	Señ.	Desplaz. (δ)	Int.	Mult.	Cte. de acop. (Hz)	Asig.
3.620	d	OH libre-st.	1	0,75	3H	Dob.	6,57	CH ₃ <u>c</u>
3.060	d	ArH st.	2	1,02	9H	s		CH ₃ <u>a</u>
3.030	d	ArH st.	3	1,22	1H	s		H <u>e</u>
2.960	f	CH st.	4	1,25 ^a	1H	Mult.		H <u>b</u>
1.600	d	C=C conj-st.	5	4,98 ^a	1H	Dob.	1,45	H <u>d</u>
1.460	m	CH ₃ def.as.	6	7,1	5H	s apar.		H <u>f</u>
1.380	m	CH ₃ def.sim						
1.370	m	CH ₃ Bu ^t						
1.260	f	esq. Bu ^t						
710	f	ArH def. fuera del pl.						

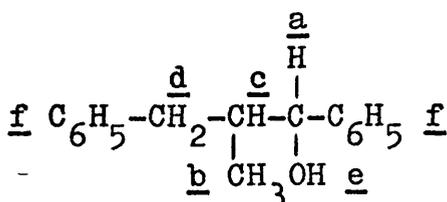
a. Medido en el centro de gravedad de la señal.
 m = media, d = débil, f = fuerte, s = singlete.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO

Columna: UCC 10% Chromosorb W-AW.
 Longitud columna: 2 m. Diámetro: 1/8 pulgada.
 Temperatura columna: 170°C.
 Temperatura cámara de inyección: 180°C. Temperatura FID: 180°C.
 Flujo gas portador: 60 ml/min.
 Tiempo de retención: 12 min.

Tabla 16

ARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS Y CROMATOGRAFICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOL
 OLES DIASTEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL.



INFRARROJO

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Máx. de absor.	Int.	Asignación	eñ.	Desplaz. δ	Int.	ultiplic.	Cte. acop. Hz	Asig.
3.620	m	CH libre-st.	1	0,58		d	$^3J_{bc} = 6,37$	CH ₃ $\frac{b}{a}$
3.450	m	CH asoc-st.			3H		(a)	
3.080	m	ArH st.	2	0,75		d	$^3J_{bc} = 6,37$	CH ₃ $\frac{b}{a}$
3.060	m	ArH st.	3	2,4	1H	s		H \underline{e}
3.030	f	ArH st.						
2.960	m	CH st.	4	1,8-3	3H	mult.		CH ₂ \underline{d}
2.930	m	CH st.						CH \underline{c}
1.600	m	C=C conj-st.	5	4,2		d	$^3J_{ac} = 6,8$	H \underline{a}
1.480	f	CH ₃ def. as.			1H		a	a
1.450	f	ArH def. pl.	6	4,32		d	$^3J_{ac} = 4,7$	H \underline{a}
1.050	m	C-O st.	7	7,05	5H	s		H \underline{f}
710	f	ArH def. fuera del 1.						

m = media, f = fuerte, d = doblete, s = singlete.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO

Columna: Carbowax 20M 5%-Chromosorb G AW-DMCS.

Longitud columna: 3 m. Diámetro: 1/8 pulgada.

Temperatura columna: 200°C.

Temperatura cámara inyección: 300°C. Temperatura FID: 300°C

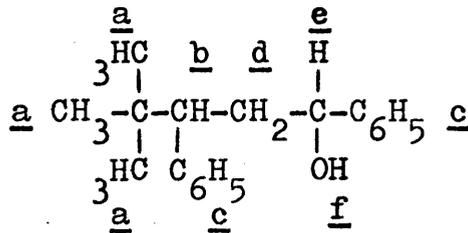
Flujo gas portador: 65 ml/min.

Tiempo de retención: Carbinol α : 120 min.

Carbinol β : 129 min.

Tabla 17

CARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS Y CROMATOGRAFICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOLAS DIASTEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-1-PENTANOL



INFRARROJO			RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR					
Máx. de absor.	Int.	Asignación	Señ.	Desplaz. (δ)	Int.	Mult.	Cte. de acop. (Hz)	Asig.
3.620	m	OH libre-st.	1	0,7	9H	s		CH ₃ <u>a</u> (α y β)
3.450	d	OH asoc-st.	2	0,85		s		
3.080	d	ArH st.	3	1,95	1H	s		H <u>f</u>
3.060	m	ArH st.						
3.030	m	ArH st.	4	2,1 ^a	2H	mul.	--	CH ₂ <u>d</u>
2.960	f	CH st.	5	2,9 ^a	1H	mul.	--	H <u>b</u>
1.600	m	C=C conj-st.	6	4,15 ^a	1H	mul.	--	H <u>e</u>
1.480	f	CH ₃ def. as.	7	7,1	5H	s		H <u>f</u>
1.450	f	ArH def. pl.						
1.360	f	CH ₃ def. sim	8	7,15	5H	s		H <u>f</u>
1.260	m	esq. Bu ^t						
710	f	ArH def. fuera del pl.						

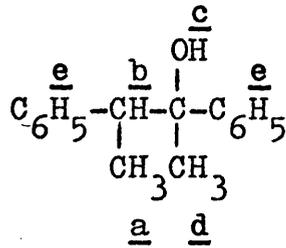
a. Medido en el centro de gravedad de la señal.
 m = media, d = débil, f = fuerte, s = simplete.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO

Columna: BDS 15%/Celita 545 (60/100 mesh).
 Longitud columna: 0,90 m. Diámetro 1/4 pulgada.
 Temperatura columna: 170°C.
 Temperatura cámara inyección: 200°C. Temperatura FID: 200°C.
 Flujo gas portador: 85 ml/min.
 Tiempo de retención: Carbinol α : 49 min.
 Carbinol β : 54 min.

Tabla 18

ARACTERISTICAS ESPECTROSCOPICAS Y CROMATOGRAFICAS DE LA MEZCLA DE CARBINOL
 OLES DIASTEREOMEROS ($\alpha + \beta$) 2,3-DIFENIL-2-BUTANOL



INFRARROJO

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Máx. de absor.	Int.	Asignación	Señ.	Desplaz. δ	Int.	Mult.	Cte. de acop. Hz	Asig.
3.600	m	OH libre-st.	1	1,05 ^a		Dob.	$^3J_{ab}(\alpha)=7,2$	CH ₃ <u>a</u>
3.480	d	OH asoc-st.			3H			<u>a</u>
3.090	m	ArH st.	2	1,2 ^a		Dob.	$^3J_{ab}(\beta)=7,2$	CH ₃ <u>a</u>
3.060	m	ArH st.	3	1,25 ^a		s		CH ₃ <u>d</u>
3.030	f	ArH st.			3H			<u>a</u>
2.980	f	CH st.	4	1,45		s		CH ₃ <u>d</u>
2.940	m	CH st.						
1.600	m	C=C conj-st.	5	1,75	1H	s		
1.490	f	CH ₃ def. as.	6	2,95	1H	c	$^3J_{ab}(\alpha)=7,2$	H <u>b</u> (<u>a</u>)
1.450	f	ArH def. pl.						
1.360	f	CH ₃ def. si	7	3,0	1H	c	$^3J_{ab}(\beta)=7,2$	H <u>b</u> <u>β</u>
1.070	m	C-O st.	8	7,05	5H	s		H <u>e</u>
710	f	ArH def. fuera del p						

a. Medido en el centro de gravedad de la señal.
 = media, d = débil, f = fuerte, s = singlete, c = cuadruplete.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO

Columna: Apiezn 15% Chromosorb G W-AW.
 Longitud columna: 2 m. Diámetro: 1/4 pulgada.
 Temperatura columna: 160°C.
 Temperatura cámara inyección: 180°C. Temperatura FID: 180°C.
 Flujo gas portador (N₂): 60 ml/min.
 Tiempo de retención: Carbinol α : 88 min.
 Carbinol β : 80 min.

5.- VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS

5.1.- Elección del procedimiento.

En la actualidad los dos métodos que con mayor profusión se utilizan en la valoración de mezclas racémicas de carbinoles diastereómeros son la resonancia magnética nuclear (14) y la cromatografía en fase gaseosa (15).

La valoración mediante la técnica de resonancia magnética nuclear exige para su óptima utilización la concurrencia de dos requisitos fundamentales: por un lado, una separación y resolución adecuadas de las señales elegidas para llevar a cabo el análisis, y, por otro, el que estas señales claves correspondan a un número de protones lo más elevado posible con objeto de minimizar el error de la valoración mediante la medida de las integrales correspondientes. En todo caso, los errores del método pueden disminuirse mediante la construcción de una curva de calibrado resultante del análisis de muestras sintéticas de composición exactamente conocida, preparadas por mezcla de los diastereómeros puros lo que, obviamente, exige la separación previa de los mismos a partir de sus mezclas racémicas. Sin embargo, en el caso que nos ocupa los tiempos de relajación de los protones que ocupan posiciones equivalentes dentro de la estructura de cada uno de los carbinoles diastereómeros deben ser muy similares, lo que unido a una adecuada separación de las señales sobre las que se valora proporciona resultados satisfactorios in-

cluso sin curva de calibrado.

En el presente trabajo se utilizaron directamente como muestras para el registro de los espectros los brutos resultantes en cada una de las reacciones objeto de estudio, con el fin de no falsear el resultado estereoquímico de las mismas. En ninguno de los casos estudiados se plantearon inconvenientes insuperables ya que el único subproducto apreciable que se forma en las reacciones -el bifenilo- presenta unas señales de absorción que no interfieren con las señales utilizadas para la valoración. La asignación de dichas señales a cada uno de los carbinoles diastereómeros de las mezclas racémicas resultó inequívoca ya que en todos los casos se encontraban descritos en la bibliografía los espectros de RMN de cada uno de los carbinoles diastereómeros por separado.

En cualquier caso y salvo para las condensaciones del 2,3,3-trimetilbutanal que eran reacciones claramente estereoespecíficas, los resultados de las valoraciones por RMN se comprobaron paralelamente por cromatografía en fase gaseosa buscando para ello las condiciones de trabajo adecuadas.

En uno de los casos estudiados en el presente trabajo, reacciones de condensación de la 3-fenil-2-butanona, la resolución de las señales clave de cada uno de los carbinoles diastereómeros (Secc. 5.2.4) no resultó satisfactoria, por lo que se utilizó como agente de resolución el reactivo de desplazamiento tris-1,1,1,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-3,5-octanodionato de europio (III)-d-27 (Eu(fod)₃-d-27). Los requisitos experimentales más importantes de este método los plantea la naturaleza del disol

vente. Por una parte no debe coordinarse en exceso con el reactivo y además, debe de seleccionarse aquel disolvente en el que la sal de europio posea la mayor solubilidad posible. Los compuestos clorados, en general y en especial, el tetracloruro de carbono, son disolventes "no competitivos" desde el punto de vista de la coordinación con el reactivo desplazante y presentan satisfactorios márgenes de solubilidad. Por esta razón, se ha utilizado como disolvente el tetracloruro de carbono en el caso mencionado anteriormente.

El segundo método de valoración utilizado en el presente trabajo, ha sido la cromatografía en fase gaseosa (CGL). Esta técnica es una de las más adecuadas para llevar a cabo la valoración cuantitativa de los carbinoles diastereómeros presentes en una mezcla racémica (15) ya que permite alcanzar un grado de precisión muy satisfactorio. Sin embargo, presenta como inconveniente más acusado el alto grado de empirismo que supone la búsqueda de las condiciones de trabajo más adecuadas para conseguir la máxima resolución de las señales utilizadas en el análisis. Este empirismo es una consecuencia del elevado número de factores (fase estacionaria, soporte, temperatura de la columna, flujo del gas portador, etc.) de los que depende la separación, así como de la inexistencia de reglas generales suficientemente fiables que definen la influencia de dichos factores en el cromatograma resultante. Como consecuencia, deben determinarse en cada caso particular las condiciones apropiadas para llevar a cabo la valoración.

El fundamento teórico de la valoración cuantitativa por CGL radica en la relación existente entre las

áreas o las alturas de los picos de un cromatograma y las cantidades inyectadas de los respectivos productos, teniendo en cuenta el factor de respuesta de cada uno de ellos. Se pueden presentar dos casos claramente diferenciados dentro del tipo de análisis que nos ocupa:

a) Picos perfectamente separados: la medida directa del área de los picos permite deducir inmediatamente la proporción de cada componente en la mezcla, suponiendo, lo que parece lógico, un factor de respuesta idéntico para cada uno de los carbinoles diastereómeros*.

b) Picos parcialmente separados: en este caso el solapamiento mutuo de los picos afecta al área aparente de los mismos, por lo que la medida de la relación de dichas áreas no tiene por qué corresponderse con la proporción relativa de los componentes en la mezcla analizada. No obstante, pueden presentarse diferentes casos típicos en función del grado de solapamiento de los picos, que se puede definir mediante el parámetro σ ** . Consideremos una mezcla de dos compuestos A y B. Cuando la distancia entre los picos es de 6σ o mayor, la separación es total y el análisis cuantitativo puede, obviamente llevarse a cabo.

Para un valor de la distancia entre picos de 4σ (figura 2) la influencia del pico B sobre el A no modifica el valor de la ordenada en la cima del pico A, ni siquiera la forma de la curva en su parte ab. La superficie

* En todo caso el posible error cometido al considerar idéntico factor de respuesta para cada uno de los diastereómeros, queda englobado dentro del error intrínseco de la técnica.

** El parámetro σ es la semianchura del pico entre los puntos de intersección de éste con sus tangentes de inflexión.

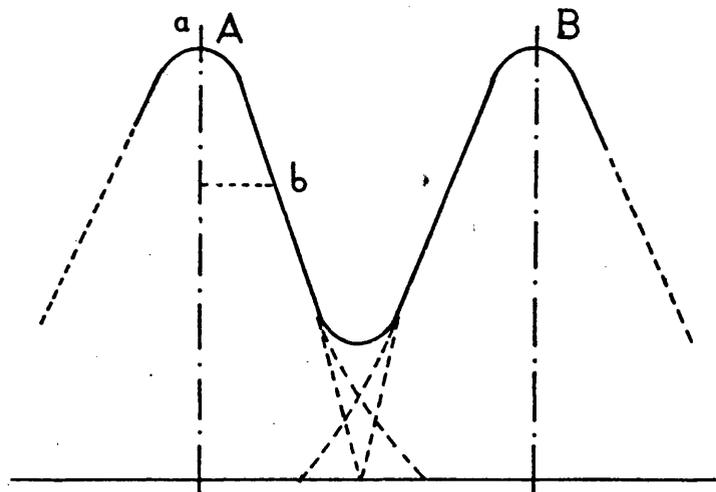


Figura 2

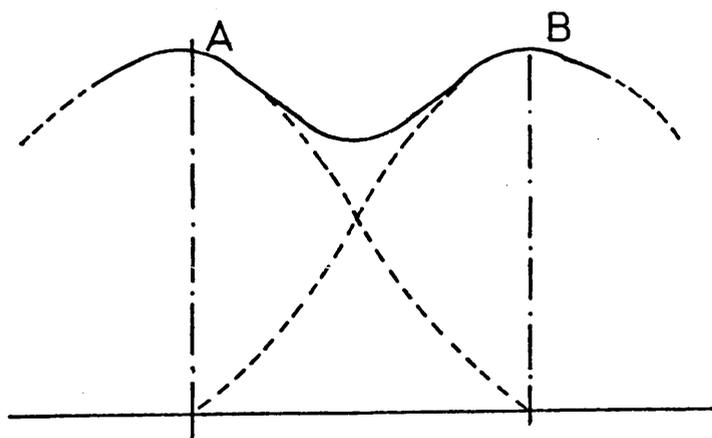


Figura 3

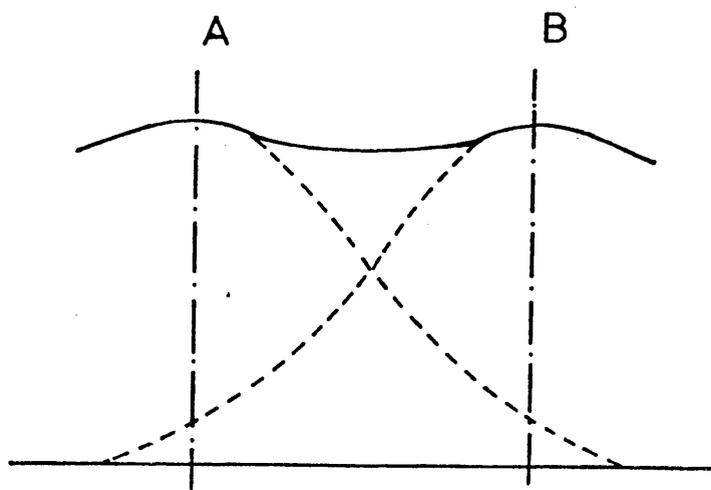


Figura 4

del triángulo no se altera ni tampoco el producto de la altura del pico por la anchura del mismo correspondiente a la semialtura, por lo que el análisis cuantitativo puede llevarse a cabo sin cometer errores importantes.

En las figuras 3 y 4, se ilustran otros dos casos bastante frecuentes. Cuando la distancia entre los dos picos tiene un valor de 3σ el único parámetro geométrico que no se modifica es la altura del pico A, por lo que el análisis cuantitativo correspondiente tendrá que remitirse a dicho parámetro (figura 3). En el caso recogido en la figura 4 todos los parámetros geométricos están afectados por el solapamiento mutuo de las dos señales, por lo que la medida directa de las áreas o de cualquier otro parámetro geométrico no guarda una relación predecible con la proporción de los componentes que originan las señales correspondientes, a menos que se adopten las precauciones de trabajo adecuadas. Una de las soluciones más comunmente aceptadas cuando se presenta este problema, es la calibración previa de la columna utilizada, mediante el análisis de muestras sintéticas de composición exactamente conocida, preparadas por mezcla de los diastereómeros puros. De esta forma se puede construir una curva de calibrado, representando la relación de áreas o alturas de cada uno de los picos frente a la relación de proporciones de ambos componentes o, incluso, frente a la proporción de uno de los dos componentes. De este modo, puede obtenerse con gran exactitud la composición de la muestra problema en cada uno de los componentes mediante una interpolación gráfica en la curva de calibrado de la relación de áreas ó alturas de la muestra problema.

Para la realización del presente trabajo se han utilizado las dos técnicas comentadas, recogiendo en la Tabla 19 los métodos utilizados en cada uno de los casos.

Tabla 19

MÉTODOS DE VALORACION UTILIZADOS EN EL ANALISIS DE LAS MEZCLAS RACEMICAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS (RR, SR) 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL; 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL; 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-1-PENTANOL Y 2,3-DIFENIL-2-BUTANOL.

<u>Mezcla racémica (RR,RS)</u>	<u>Método de valoración</u>
1-Fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol	RMN
1,3-difenil-2-metil-1-propanol	RMN-CGL
1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol	CGL ^a
2,3-difenil-2-butanol	RMN-CGL

a. Con calibración previa de la columna utilizada.

En todos los casos, excepto en el del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol, los análisis se realizaron sin calibrado previo por no exigirlo las separaciones conseguidas. En el caso del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol, las mezclas racémicas correspondientes se analizaron mediante CGL con calibrado de la columna, aunque no fue necesario efectuar la separación de los racematos de los carbinos diastereómeros, (RR,SS) y (RS,SR); los mismos se habían separa-
do con anterioridad.(17).

5.2.- Método experimental.

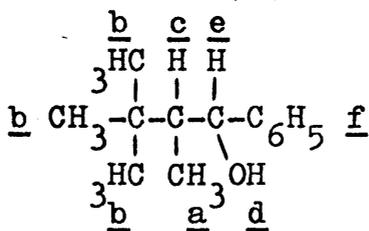
5.2.1.- Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros α y β 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol.

La valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol, denominados arbitrariamente α y β , se llevo a cabo exclusivamente por resonancia magnetica nuclear, por no haberse encontrado las condiciones adecuadas de valoración por CGL.

El espectro del carbinol (RR,SS) descrito en la bibliografía (18), presenta las señales que se detallan en la tabla 20.

Tabla 20

ESPECTRO DE RMN DEL (RR,SS) 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL



Señal	Desplazam. (δ)	Intens.	Multiplic.	Cte. de acoplam. (Hz)	Asignación
1	0,5	3H	Doblete	6	-CH ₃ <u>a</u>
2	0,95	9H	Singlete		-CH ₃ <u>b</u>
3	1,5	1H	Multiplete	$^3J_{ac} = 6$ $^3J_{cd} = 8$	-H <u>c</u>
4	2,4	1H	Singlete		-OH <u>d</u>
5	4,4	1H	Doblete	8	-H <u>e</u>
6	7,15	5H	Singlete aparente		-H <u>f</u>

La señal clave para llevar a cabo la valoración corresponde a la absorción del protón e, dado que el desplazamiento químico observado en los espectros de las mezclas de reacción de las ocho condensaciones estudiadas en el presente trabajo, $\delta=4,98$ ppm, es muy diferente del valor descrito en la bibliografía (18)(tabla 20) para la señal correspondiente al racemato (RR,SS)($\delta=4,40$ ppm). La ampliación de la zona comprendida en el entorno 5-6 ppm demostró la ausencia de absorción en la región de 4,4 ppm (figura 5), por lo que todas las reacciones han sido estereoespecíficas en uno de los dos posibles racematos diastereómeros, dentro del margen de error de la técnica de RMN (tabla 21).

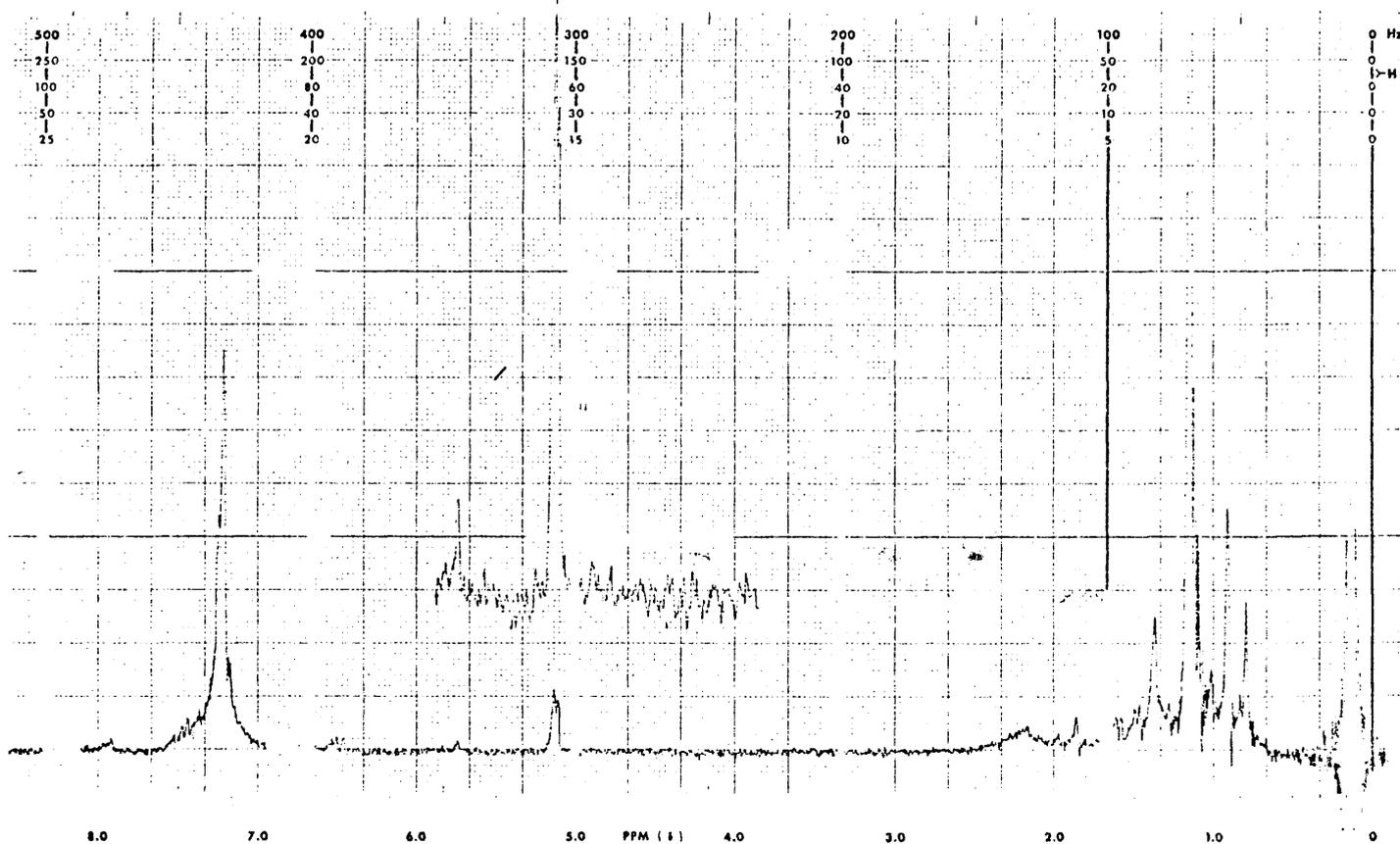


Figura 5

Tabla 21

VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS α
Y β 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% β (± 2) RMN
Et ₂ O	2,4	98
Et ₂ O	0,7	98
Et ₂ O	0,15	98
Et ₂ O	$3,3 \cdot 10^{-2}$	98
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-3}$	98
THF	1,2	98
THF	0,14	98
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	98

5.2.2.- Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros α y β 1,3-difenil-2-metil-1-propanol.

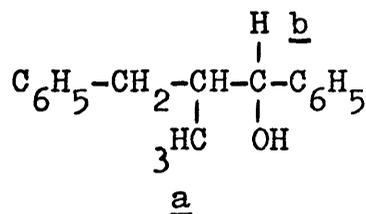
Las mezclas de carbinoles diastereómeros del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol, denominados arbitrariamente α y β , se valoraron mediante la cromatografía en fase gaseosa (CGL) y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (RMP).

a) Valoración por RMP.

Los espectros de RMP de las mezclas de reacción procedentes de las ocho condensaciones realizadas se registraron en disolución de tetracloruro de carbono con tetrametilsilano como referencia interna y a temperatura ambiente (Tabla 22).

Tabla 22

ESPECTRO DE RMN DE LOS CARBINOLES DIASTEREOMEROS σ Y β DE 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL*



	DESPLAZAMIENTO (δ)	ASIGNACION
σ	0,58	$-\text{CH}_3 \underline{a}$
	4,2	$-\text{H } \underline{b}$
β	0,75	$-\text{CH}_3 \underline{a}$
	4,32	$-\text{H } \underline{b}$

*El espectro completo aparece recogido en la tabla 16.

Las dos señales claves para llevar a cabo la valoración son las originadas por el grupo metilo (CH_3 , \underline{a}) y el hidrógeno unido al carbono carbinólico (H_b), ya que en estas regiones los dos racematos diastereómeros presentan señales claramente diferenciadas. No obstante, la valoración se realizó sobre las señales del grupo metilo por ser mayor la diferencia entre las señales originadas por cada uno de los diastereómeros y por corresponder a un mayor número de protones. La ampliación de dicha señal y su repetida integración permitió deducir las propor

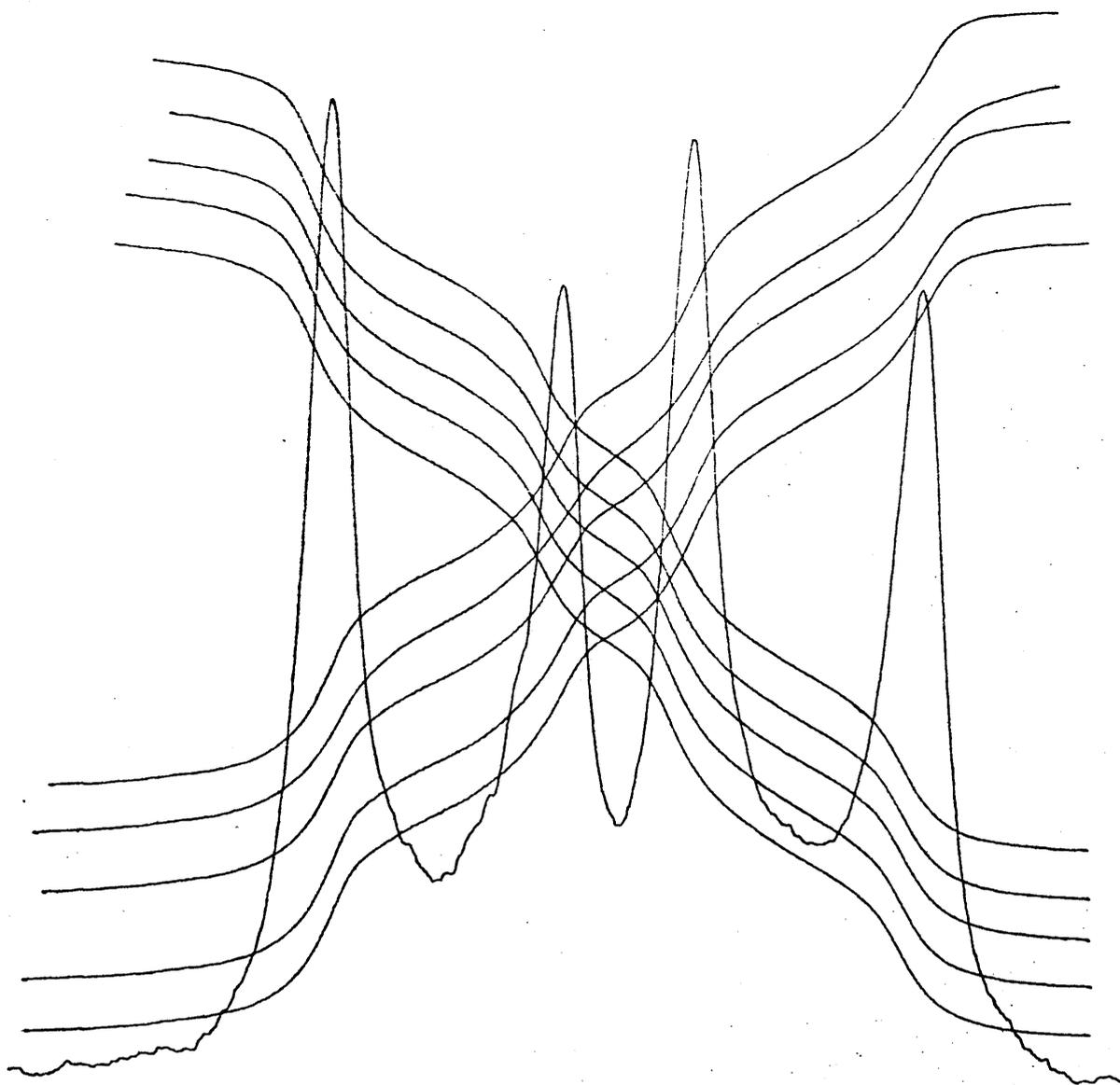


Figura 6

ciones de cada uno de los diastereómeros α y β (Tabla 21). Solamente se reproduce en la figura 6 una de las siete valoraciones realizadas, correspondiente a la condensación en dietiléter 0,15 M. En todos los casos las condiciones de resolución fueron comparables.

b) Valoración por CGL.

Las condiciones óptimas de valoración encontradas fueron las siguientes:

Columna Carbowax 20M(5%)/Chromosorb G AW-DMCS(95%).

Longitud de la columna: 3 m. Diámetro: 1/8 pulgada.

Temperatura de la columna: 200°C.

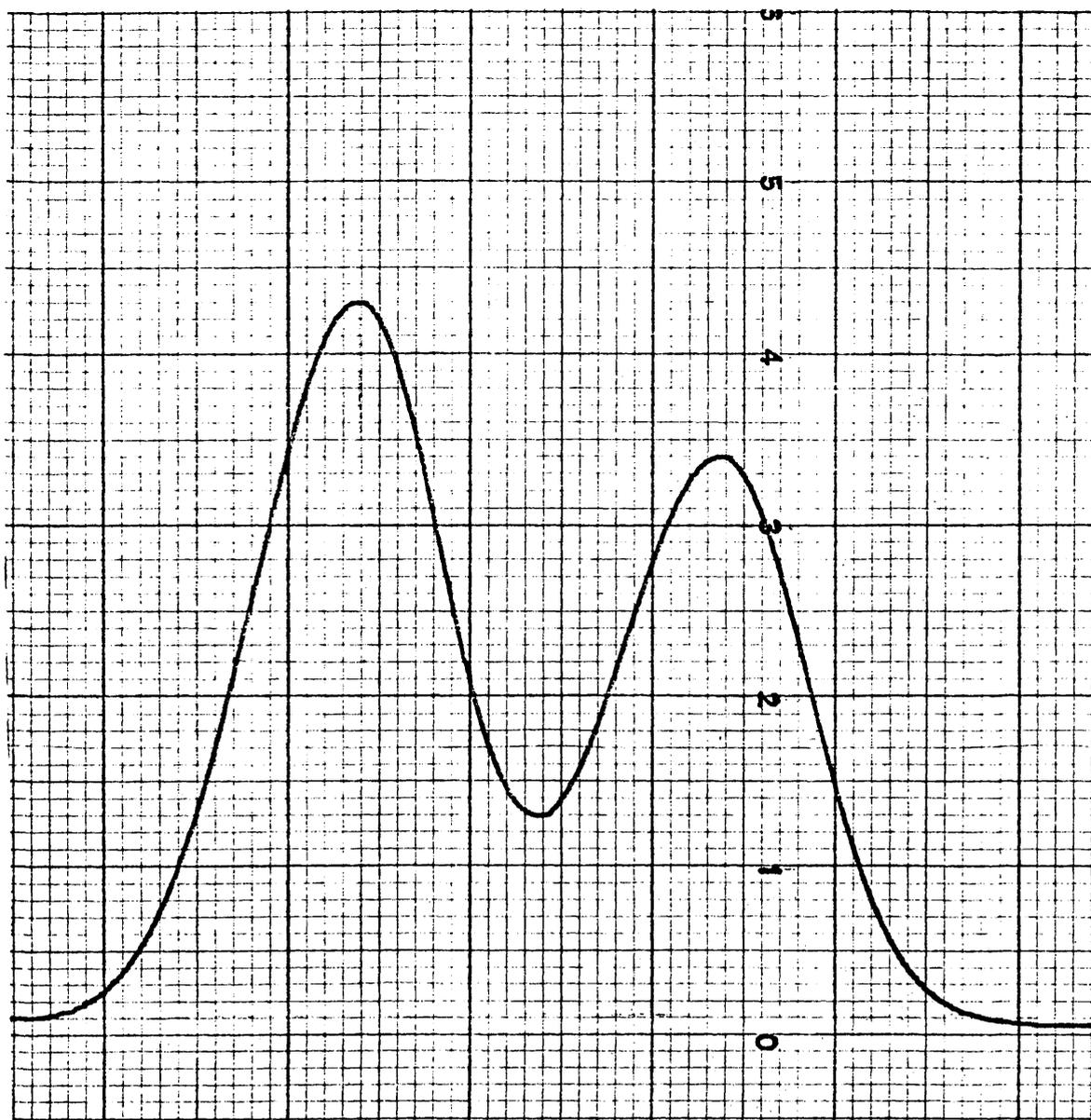


Figura 7

Temperatura cámara de inyección: 300°C.

Flujo gas portador (N_2): 65 ml/min. Temp. FID: 300°C.

Tiempo de retención: carbinol α 120 min.

carbinol β 129 min.

En estas condiciones se cumplen los requisitos discutidos en la Sección 5.1, que justifican la exactitud de la valoración. Las proporciones de cada diastereómero se calcularon a partir del área de los picos medida como producto de la altura por la anchura en la se mialtura. En todos los casos se comprobó esta medida por

pesada de los picos correspondientes (figura 7), resultando coincidentes, dentro del margen de error experimental, con los calculados mediante la valoración por RMP. Los resultados para cada una de las ocho condensaciones realizadas se recogen en la Tabla 23.

Tabla 23

VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS α Y β 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% β (± 2) RMN	% β (± 3) CGL
Et ₂ O	2,4	51	49
Et ₂ O	0,7	51	53
Et ₂ O	0,15	52	52
Et ₂ O	$3,3 \cdot 10^{-2}$	49	53
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-3}$	50	51
THF	1,2	51	49
THF	0,14	53	48
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	51	52

5.2.3.- Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros α y β 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol.

La valoración de las mezclas de los carbinoles diastereómeros 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol, denominados arbitrariamente α y β se llevó a cabo por CGL, siguiendo el método descrito anteriormente en la bibliografía (19). La determinación se llevó a cabo mediante la calibración de la columna para lo cual se inyectaron muestras patrones de composición exactamente conocida, preparadas por mezcla de los diastereómeros puros. Las condiciones óptimas de análisis fueron las siguientes:

Columna BDS al 15%/celita 545(60/100 mesh).

Temperatura de la columna: 170°C.

Longitud de la columna: 0,90 m. Diámetro: 1/4 pulgada.

Temperatura de la cámara de inyección: 200°C.

Flujo del gas portador (N_2): 85 ml/min. Temp. FID: 200°C.

Tiempo de retención: carbinol β 49 min.

carbinol α 54 min.

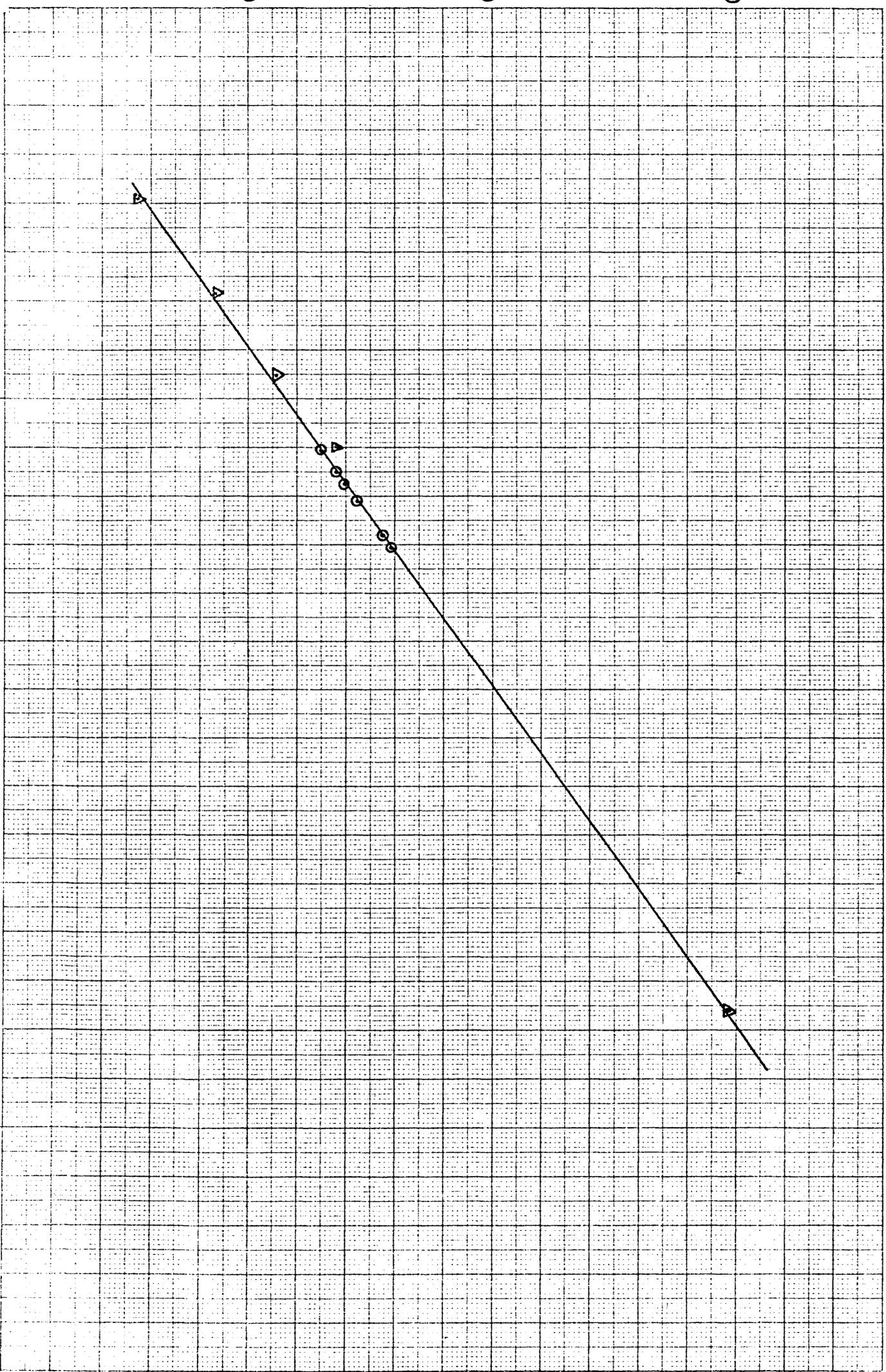
Las curvas de calibrado (figuras 8 y 9) se construyeron representando la razón de alturas aparentes de los picos de cada uno de los carbinoles frente al cociente de los porcentajes de los mismos y se ajustaron mediante un programa de cálculo de mínimos cuadrados con objeto de minimizar los errores de la valoración. Se construyeron curvas de calibrado independientes para la valoración de cada una de las series de condensaciones realizadas en dietiléter (fig.8) y en tetrahidrofurano (figura 9). Para la determinación tanto de los puntos de cali

$h_1/h_2 \cdot 10^2$

300

200

100



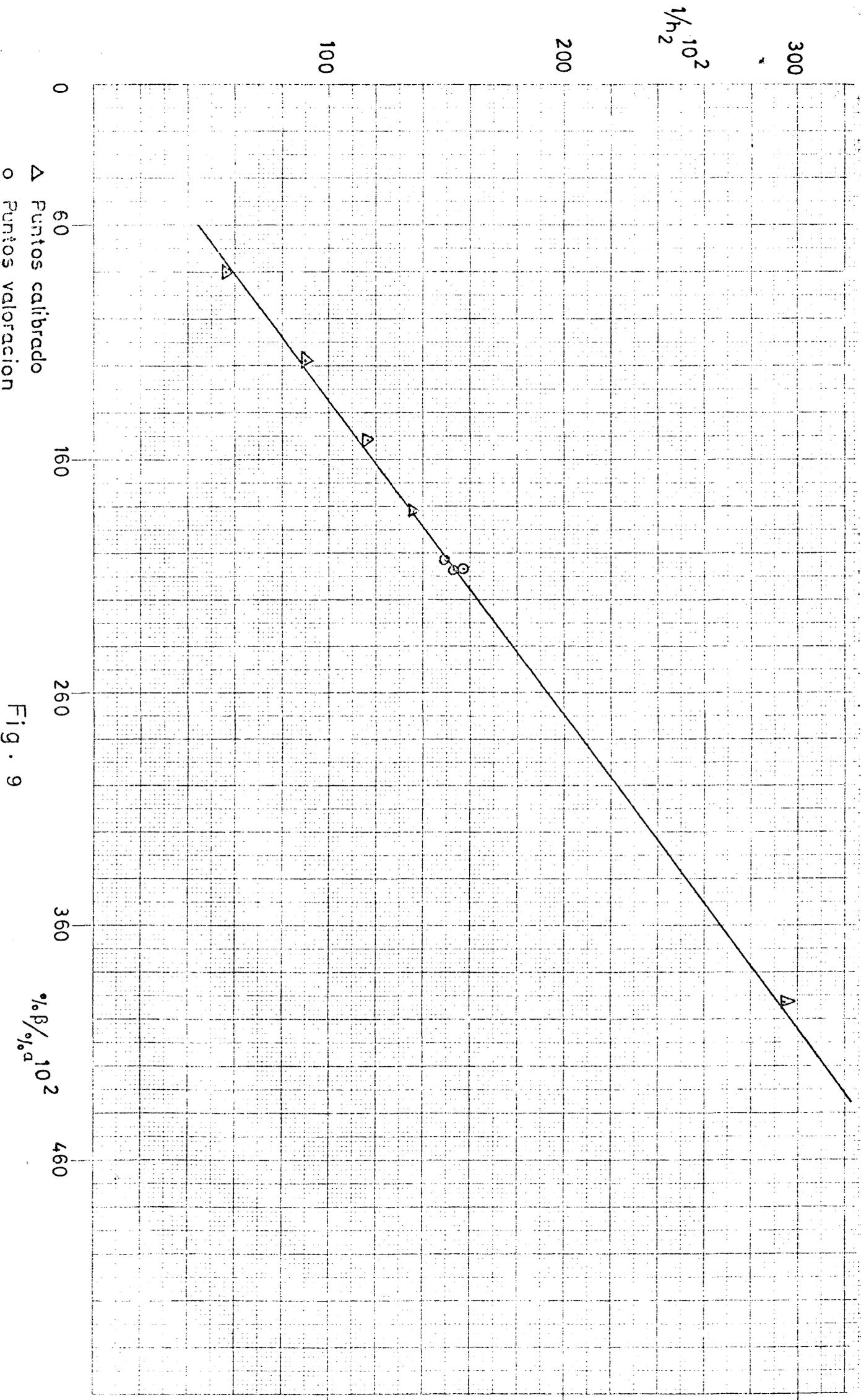


Fig. 9

brado como de los de valoración se utilizaron como mínimo cuatro medidas, y la composición de las muestras de reacción se dedujo por interpolación analítica de la razón de alturas aparentes. El error de la valoración se determinó gráficamente. Los resultados se recogen en la tabla 24.

Tabla 24

VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS α Y β 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-1-PENTANOL

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% β ($\pm 0,5$) CGL ^a
Et ₂ O	2,4	64,7
Et ₂ O	2	66,3
Et ₂ O	0,6	68,5
Et ₂ O	0,2	67,3
Et ₂ O	$5 \cdot 10^{-2}$	66,1
Et ₂ O	$8 \cdot 10^{-3}$	65,5
THF	1,2	68,4
THF	0,14	68,1
THF	$3,6 \cdot 10^{-2}$	68,4

a. Obtenido por interpolación analítica en las curvas de calibrado de las figuras 8 y 9.

5.2.4.- Valoración de las mezclas de carbinoles diastereómeros α y β 2,3-difenil-2-butanol.

Las mezclas de carbinoles diastereómeros del 2,3-difenil-2-butanol, denominados arbitrariamente α y β , se valoraron por CGL y RMP.

a) Valoración por RMP.

Los espectros de RMP de las mezclas de reacción procedentes de las ocho condensaciones realizadas se registraron en solución de tetracloruro de carbono, con tetrametilsilano como referencia interna y a temperatura ambiente. Las dos señales clave para llevar a cabo la valoración son las originadas por los grupos metilo α y β (tabla 25). Sin embargo, el solapamiento mutuo de las señales originales de cada uno de los isómeros impidió llevar a cabo con suficiente seguridad las medidas, por lo que hubo que recurrir a la utilización de un reactivo desplazante: el tris-1,1,1,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-3,5-octanodionato de europio (II)-d-27 ($\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-d-27}$). La adición sucesiva de 10-20mg. de reactivo desplazante permitió llegar a una separación total de las señales de cada uno de los carbinoles diastereómeros (figura 10). Las valoraciones se realizaron por integración repetida de las zonas ampliadas correspondientes a las señales de los grupos metilo α y β (figura 11). Los resultados se recogen en la tabla 26.

b) Valoración por CGL.

Las condiciones óptimas de valoración encontradas después de repetidos ensayos fueron las siguientes

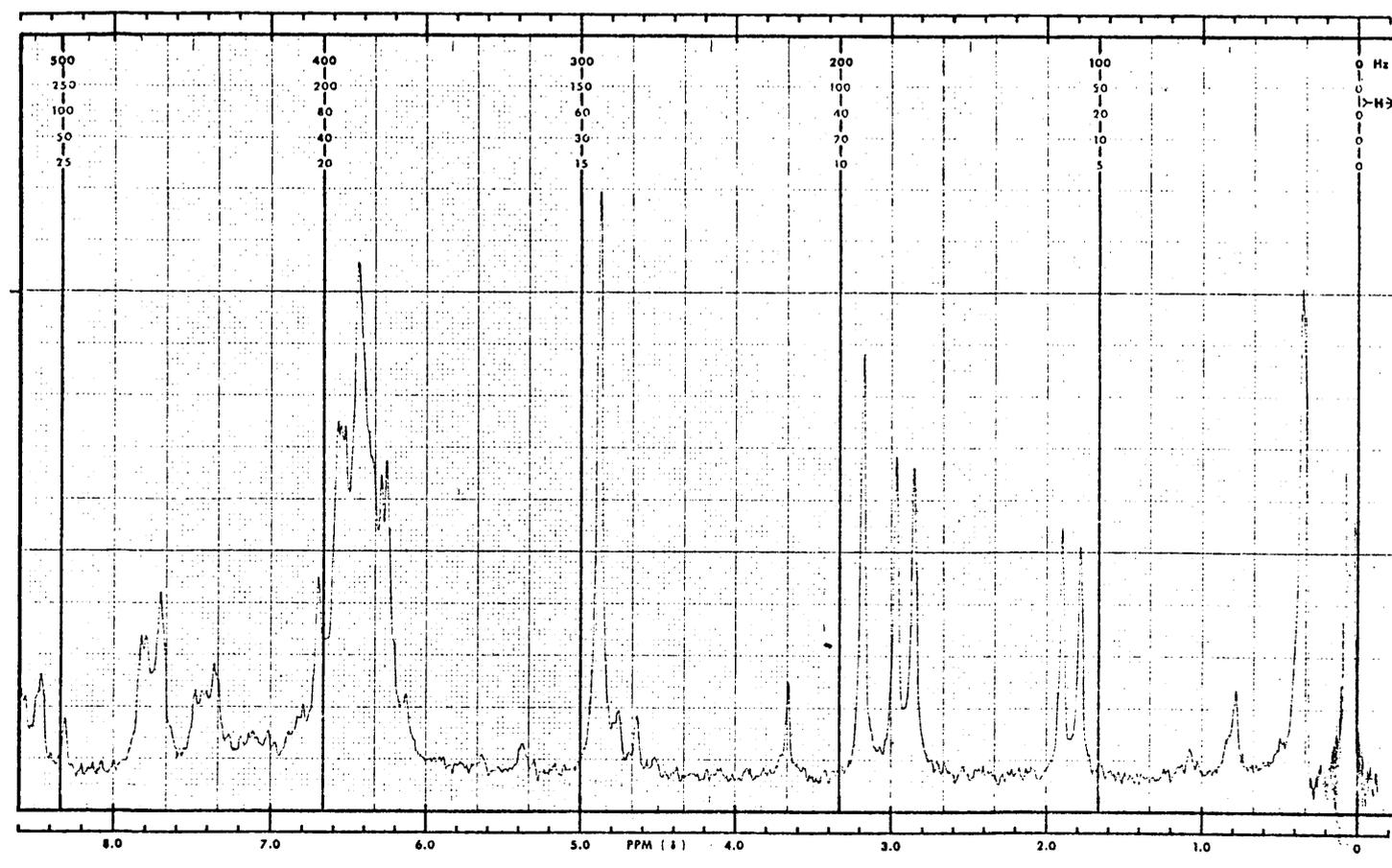
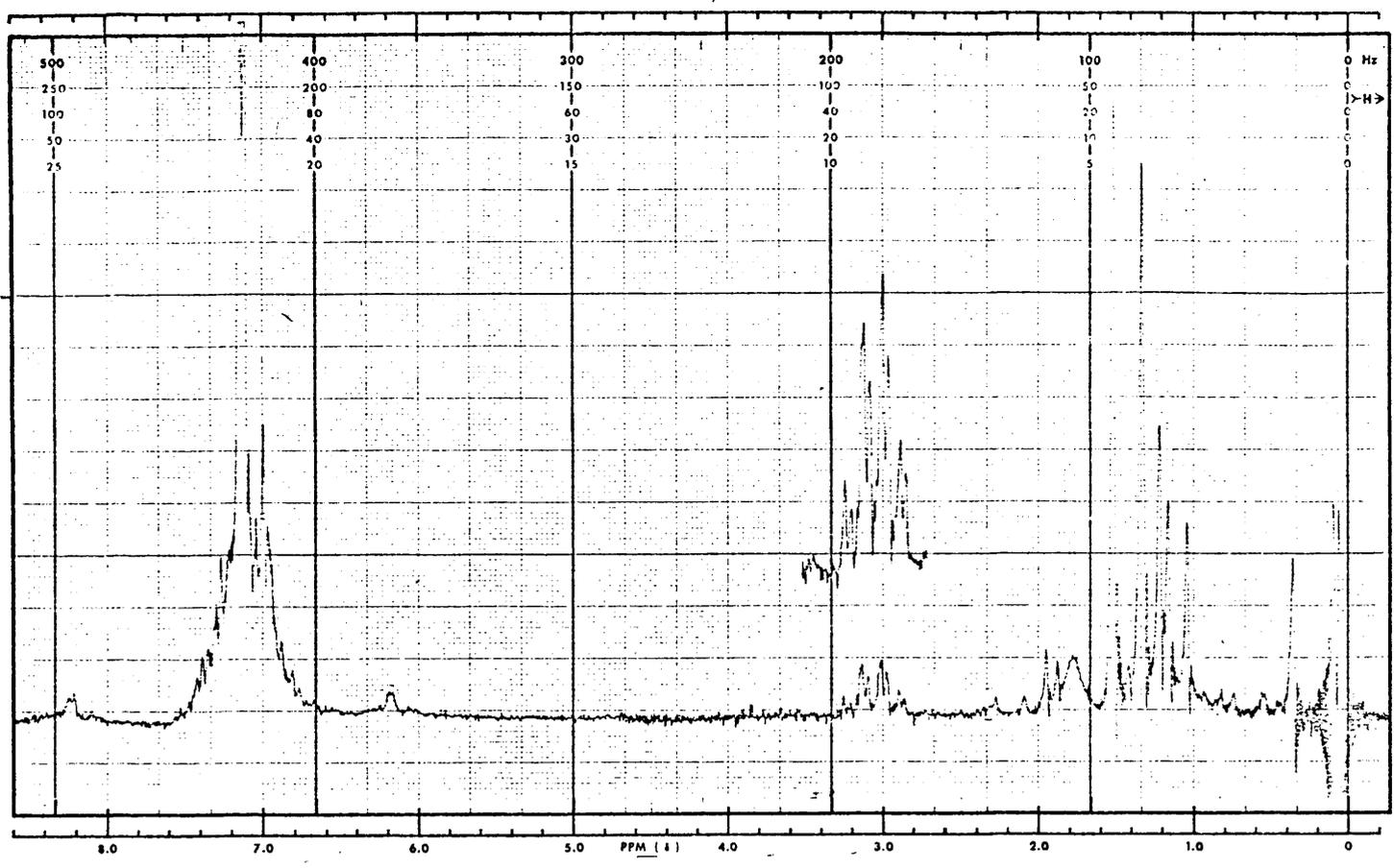
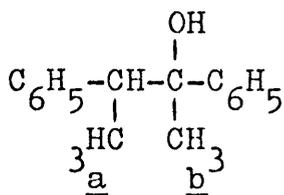


Figura 10

Tabla 25
 ESPECTRO DE RMN DE LOS CARBINOLES DIASTEREOMEROS α Y β 2,3-DIFENIL-2-BUTANOL*



	DESPLAZAMIENTO (δ)	ASIGNACION
α	1,05	$-\text{CH}_3$ <u>a</u>
	1,25	$-\text{CH}_3$ <u>b</u>
β	1,2	$-\text{CH}_3$ <u>a</u>
	1,45	$-\text{CH}_3$ <u>b</u>

*El espectro completo aparece resuelto en la tabla 18

1

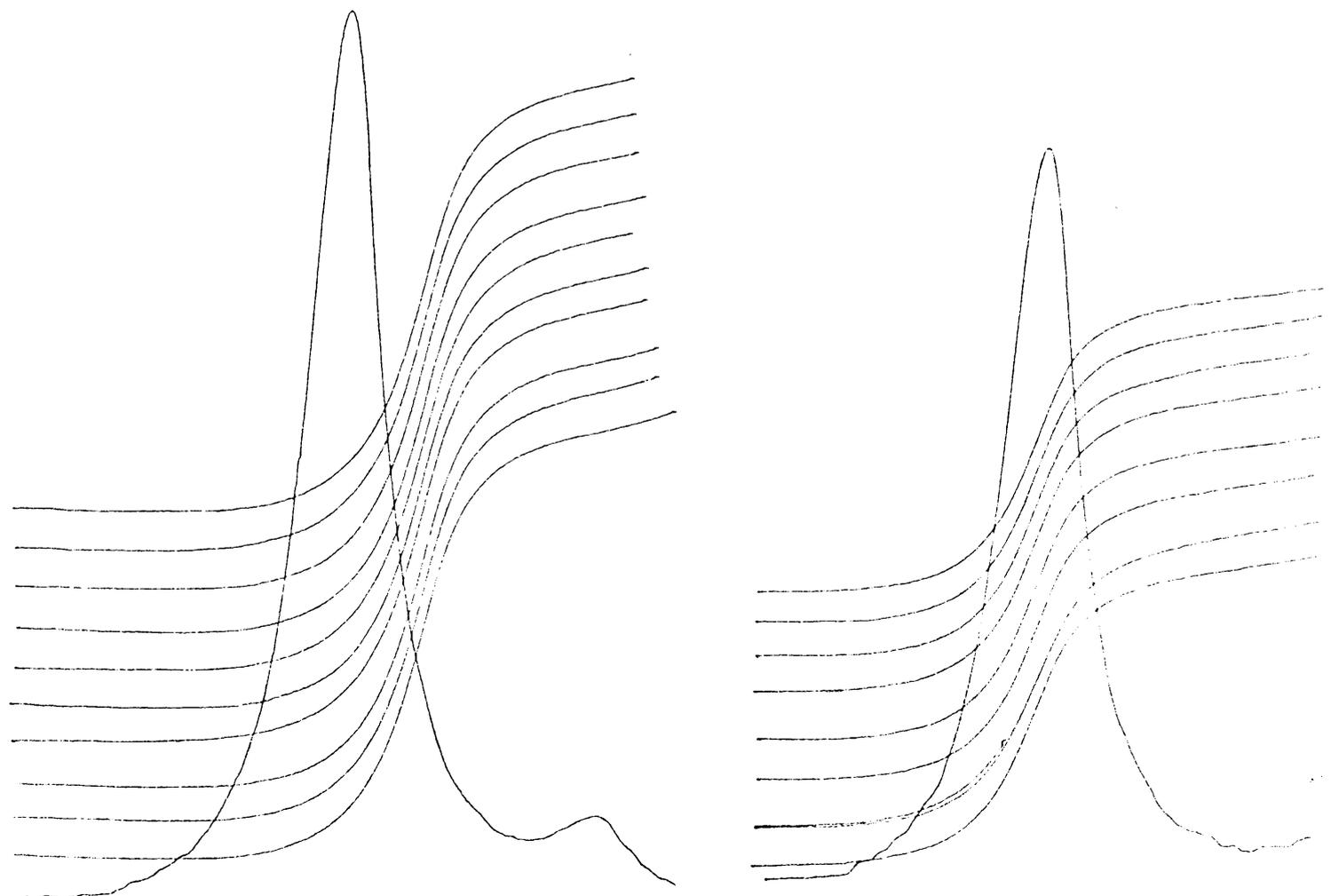


Figura 11

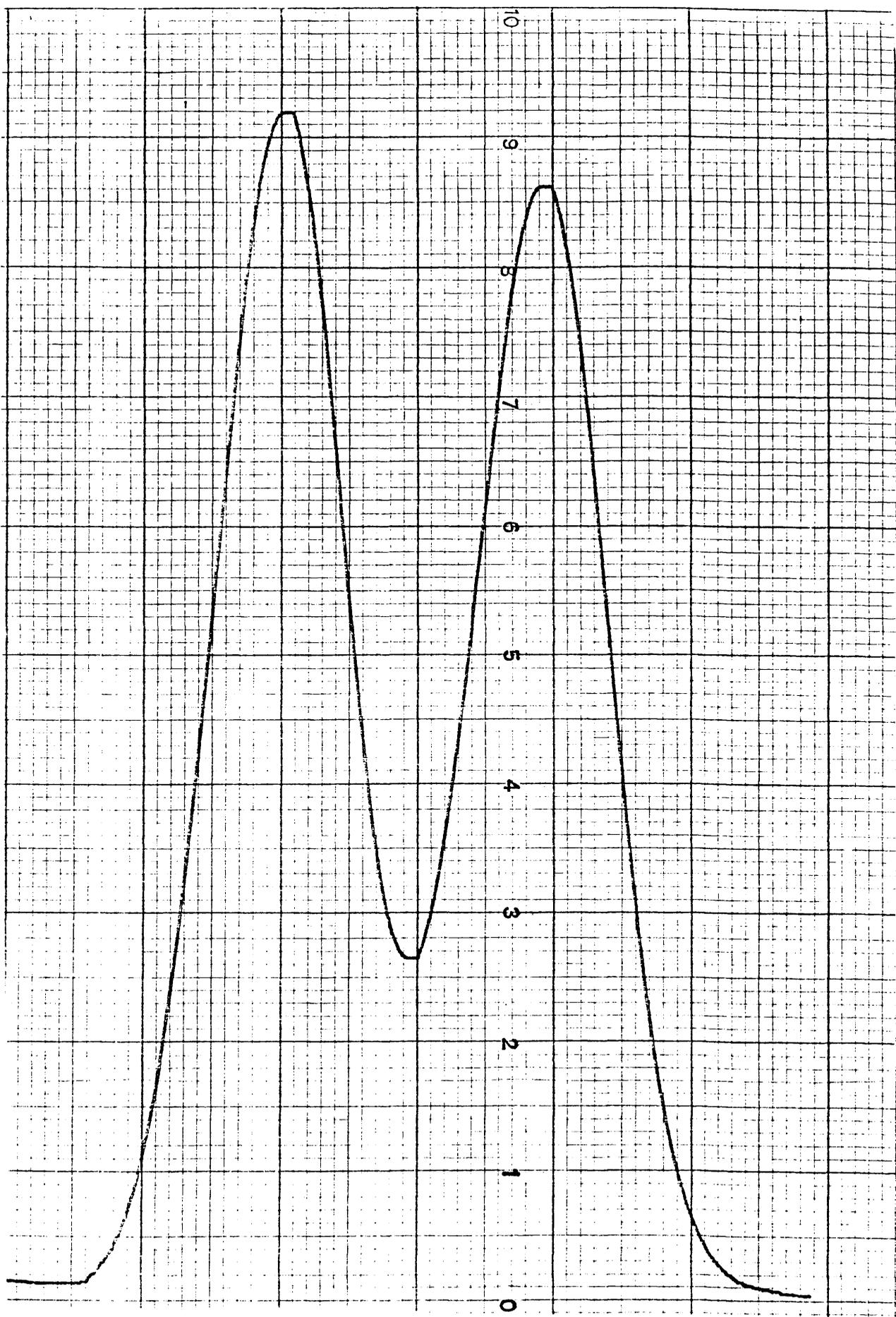


Figura 12

tes:

Columna Apiezon 15%-Chromosorb GW-AW.

Longitud de la columna: 2 m. Diámetro: 1/4 pulgada.

Temperatura de la columna: 160°C.

Temperatura de la cámara de inyección: 180°C.

Flujo del gas portador (N₂): 60 ml/min. Temp. FID:180°C.

Tiempo de retención: carbinol α : 88 min.

carbinol β : 80 min.

En todos los cromatogramas utilizados en la valoración se cumplieron los requisitos geométricos discutidos en la Sección 5.1 (figura 12). Las proporciones de ambos carbinoles se determinaron a partir de las áreas de los picos medidas como producto de la altura del pico por la anchura en la semialtura. Los resultados se recogen en la tabla 26.

Tabla 26

VALORACION DE LAS MEZCLAS DE CARBINOLES DIASTEREOMEROS α Y β 2,3-DIFENIL-2-BUTANOL

DISOLVENTE	CONCENTRACION (M)	% β (±2) RMN	% β (±3) CGL
Et ₂ O	2,4	58	59
Et ₂ O	0,7	58	63
Et ₂ O	0,15	62	63
Et ₂ O	3,2.10 ⁻²	60	63
Et ₂ O	5.10 ⁻³	51	52
THF	1,2	38	44
THF	0,14	34	40
THF	3,6.10 ⁻²	34	34

BIBLIOGRAFIA. (PARTE II)

1. A. I. MEYERS, A. NABEYA, H. W. ADICKES, I. R. POLITZER, G. R. MALONE, A. C. KOVELESKY, R. L. NOLEN and R. C. PORTNOY, *J. Org. Chem.* 88, 36 (1973).
2. A. I. MEYERS, E. M. SMITH, M. S. AO, *J. Org. Chem.* 38, 2129 (1973).
3. A. I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co. Third Edition (1964), pp. 262.
4. P. L. CREGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1398, (1970).
5. ARDOT, LOEWZ and ARAN, *Ber* 73, 606 (1940).
6. ARNDT, *Org. Sint.* vol. 15 (1935).
7. "Purification of Laboratory Chemicals", Perrin, Armerego and Perrin, pp. 132 (1966).
8. A. I. VOGEL, "Practical Organic Chemistry", Longmans, Green and Co. Third Edition (1964), pp. 163.
9. H. GILMAN, P. D. WILKINSON, W. P. FISCHER and C. H. MEYERS, *J. Am. Chem. Soc.* 41, 150 (1923).
10. H. GILMAN, E. A. ZOELLNER, J. B. DICKEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 1576 (1929).
11. R. D'HOLLANDER, M. ANTEUNIS, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 72, 77 (1963).
12. C. BLOMBERG, A. D. VREUGDENHILL and P. VINK, *Rec. Trav. Chim.* 83, 662 (1964).
13. S. C. WATSON, J. F. EASTMAN, *J. Organometal. Chem.* 9, 165 (1967).

14. L. M. JACKMAN, S. STERNHELL, "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in Organic Chemistry". (2nd. Edition). Pergamon Press, 1969.
15. R. KAISER. "Chromatographie in der gasphase". Bibliog. Institut. A. G. Mannheim, t IV, 1965.
16. J. R. CAMPBELL, Aldrichimica Acta (Aldrich Chem. Co.) 4, 55 (1971).
17. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ y R. PEREZ OSSORIO, An. Quim. 72, 661 (1976).

PARTE III.ASIGNACION DE CONFIGURACIONES

1.- INTRODUCCION

Dentro de este apartado vamos a discutir la asignación de las configuraciones relativas RR y RS de los cuatro carbinos obtenidos, bajo la forma de racematos diastereómeros (RR, SS) y (RS, SR), en las diversas reacciones de condensación de los precursores carbonílicos correspondientes con bromuro de fenilmagnesio: 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (I); 1,3-difenil-2-metil-1-propanol (II); 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol (III) y 2,3-difenil-2-butanol (IV).

La asignación de configuraciones relativas de carbinoles diastereómeros puede resolverse mediante la aplicación de diversas técnicas instrumentales (1), entre las que destaca la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (RMP)(2). La aplicación de esta técnica está basada en la relación existente -ecuación /1/- entre cualquier parámetro magnético experimental observado, ρ^{obs} ; el parámetro magnético individual correspondiente a cada conformero, ρ_i^o , y los valores de las poblaciones (k_i) de cada uno de los conformeros que participan en el equilibrio conformacional, expresadas como fracciones molares ($\sum_{i=1}^n k_i = 1$).

$$\rho^{obs} = \sum_{i=1}^n \rho_i^o k_i \quad /1/$$

La validez de esta correlación, establecida independientemente por Winstein y Holmes (3) y por Eliel y Lukach (4), está condicionada por dos requisitos fundamentales:

a) La velocidad de interconversión de los conformeros debe ser mayor que la del fenómeno que da lugar a la resonancia magnética nuclear. En estos casos los parámetros magnéticos observados aparecen promediados.

b) El tiempo de residencia en cada conformero debe ser muy superior al tiempo de transición entre los mismos.

En las condiciones de trabajo utilizadas en las experiencias que se describen en la presente memoria, -temperatura ambiente para sistemas acíclicos- la primera de las condiciones parece garantizada al ser la velocidad de interconversión de los conformeros extraordinariamente alta. Es necesario alcanzar temperaturas de -80°C . para observar los espectros de absorción de cada conformero por separado y esto en derivados perhalogenados cuyas barreras de rotación son superiores a las de los derivados acíclicos menos sustituidos, como los que nos ocupan.

Entre los diversos parámetros magnéticos observados, los más fiables para llevar a cabo la asignación de configuraciones relativas, son las constantes de acoplamiento vecinal observadas, $^3J^{\text{obs}}$, que implican a los hidrógenos unidos a los carbonos quirales dado que los va



lores de dichas constantes de acoplamiento dependen de

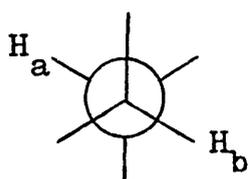
la orientación espacial relativa de los hidrógenos mencionados en los diferentes conformeros significativos de cada diastereómero, la cual condiciona el valor de las constantes de acoplamiento vecinal correspondientes a cada conformero (${}^3J_i^0$). Esta dependencia entre la orientación espacial relativa de los hidrógenos H_a y H_b y los valores de ${}^3J^{obs}$, viene expresada mediante la ecuación de Karplus (5):

$$\begin{aligned} {}^3J^{obs} &= J^0 \cos^2 \phi - C && (\text{para } 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ) \\ {}^3J^{obs} &= J^{180} \cos^2 \phi - C && (\text{para } 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ) \end{aligned} \quad /2/$$

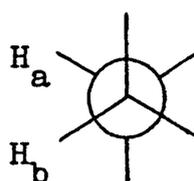
en donde ϕ es el valor del ángulo diedro definido por los enlaces en que participan los hidrógenos que están mutuamente acoplados, y J^0 , J^{180} y C son tres constantes características de cada sistema estructural.

Estas constantes dependen de varios factores entre los que destacan por su importancia la electronegatividad y orientación relativa de los sustituyentes unidos al fragmento carbonado considerado respecto a los hidrógenos acoplados y los ángulos de enlace H_a-C-C y H_b-C-C . Por ello, la aplicación de la ecuación de Karplus está limitada al conocimiento previo de dichas constantes para el sistema estructural estudiado, lo que no siempre es fácil. Una simplificación razonable consiste en utilizar los valores de dichas constantes correspondientes a sistemas monoconformationales estereoanálogos y de án

gulo conocido. Sin embargo, la validez de esta aproximación habrá que remitirla al grado de similitud entre el modelo del que se toman los valores de las constantes y el compuesto que se trata de estudiar. En cualquier caso la aplicación de la ecuación de Karplus a los sistemas I y II demuestra claramente que: $J_{ab}^{oa} < J_{ab}^{os}$



I



II

Esta predicción se ha visto confirmada plenamente en los casos en que ha podido ser estudiada. Así, los estudios realizados sobre sistemas ciclohexánicos rígidos ó móviles permiten establecer unas constantes de acoplamiento vecinal entre hidrógenos axiales (orientación tipo I), de 8 a 14 Hz.

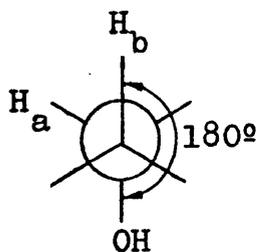
La influencia de los sustituyentes electronegativos sobre el valor de la constante de acoplamiento vecinal depende, fundamentalmente, de dos factores: la electronegatividad de los sustituyentes y la orientación relativa del sustituyente electronegativo respecto a los hidrógenos mutuamente acoplados. El estudio de la variación de la constante de acoplamiento vecinal observada

en función de la electronegatividad de los sustituyentes en sistemas etílicos (1) ha permitido establecer la relación:

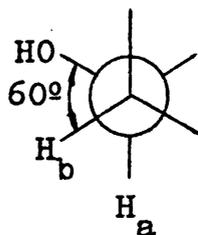
$${}^3J = A - BE \quad /3/$$

en donde A y B son constantes numéricas, características del sistema estructural correspondiente, y E el valor de la electronegatividad del sustituyente, expresada en la escala de Huggens. A partir de esta relación se deduce que el valor de 3J disminuye a medida que aumenta la electronegatividad del sustituyente.

La influencia de la orientación relativa entre el sustituyente electronegativo (en nuestro caso, el grupo hidroxilo) y los hidrógenos mutuamente acoplados ha sido establecida por Williams y Bhacca (6), mediante el estudio de los espectros de un gran número de sistemas estereofídicos, registrados en disolución de benceno y deuterocloroformo, lo que les ha permitido establecer la generalización que se recoge en la figura 1:



$$J_{ab} = 2,5-3,2 \text{ Hz}$$



$$J_{ab} = 5,5-6,5 \text{ Hz}$$

Figura 1

La sistemática seguida en los cuatro casos de asignación de configuraciones relativas RR y RS, discutidos en la presente memoria, supone la realización de las siguientes etapas:

1.- Análisis conformacional semicuantitativo de cada carbinol.

A su vez este estudio exige la discusión de los siguientes apartados:

a) Selección de los **confórmeros** de partida.

Esta selección se ha efectuado en todos los casos considerando que los **confórmeros** significativos, en principio, son aquellos que tienen una alternancia perfecta entre enlaces (ángulo diedros definidos por tres enlaces consecutivos comprendidos en el entorno de $60^{\pm}10^{\circ}$).

b) Evaluación de la estabilidad relativa de los **confórmeros** de partida, G_i^0 .

Esta evaluación se ha llevado a cabo a partir del cómputo, evaluación y suma de las energías libres correspondientes a las interacciones 1,3-paralelas de origen estérico presentes en cada uno de ellos. El contenido energético así calculado representa la energía libre de cada **confórmero** respecto a un mismo nivel de referencia, correspondiente a una estructura hipotética que no presentase ninguna de las interacciones contabilizadas.

La validez de este procedimiento de cálculo hay que remitirla a la aceptación de dos premisas de partida, de las cuales existen antecedentes bibliográficos (7)(8) en casos íntimamente relacionados con los aquí estudiados.

b.1.- Que se cumpla el principio de aditivi-

dad de las energías de interacción.

b.2.- Que los valores de las energías de interacción 1,3-paralelas no varíen desde la temperatura a la que están evaluadas hasta la temperatura de registro de los espectros de RMP. En nuestros casos, estas temperaturas son muy similares, 25° y 30°C, respectivamente.

El cómputo de las interacciones 1,3-paralelas existentes en cada confórmero se ha llevado a cabo mediante el estudio cuidadoso de los modelos Dreiding correspondientes.

c) Estimación de las poblaciones conformacionales.

El cálculo de las poblaciones conformacionales, k_i , expresadas como fracciones molares, se lleva a cabo mediante la aplicación de la relación:

$$k_i = \frac{e^{-G_i/RT}}{\sum_{i=1}^n e^{-G_i/RT}} \quad /4/$$

en donde G_i es el contenido de energía libre del confórmero i , calculado según se indica en el apartado 1.b.

2.- Estimación cualitativa de las constantes de acoplamiento vecinal, 3J , y comparación con los valores observados, $^3J^{obs}$.

Para llevar a cabo esta estimación cualitativa se han tenido en cuenta las consideraciones discutidas

anteriormente sobre las constantes de acoplamiento veci
nal. De la comparación entre los valores estimados y
los observados (ya sea a nivel cualitativo o cuantitatii
vo) surge la asignación de configuraciones relativas.

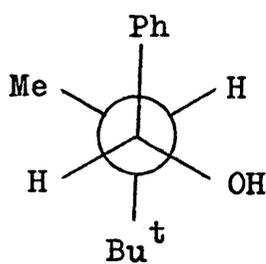
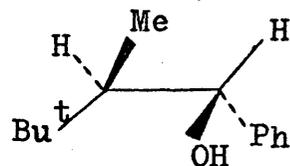
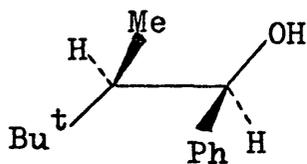
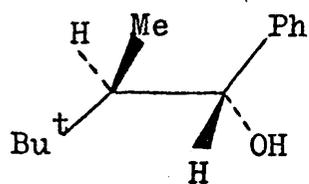
2.- ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS RR Y SR A LOS
DIASTEREOMEROS DEL 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL.

La asignación de configuraciones relativas RR y SR a los diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol ha sido realizada previamente (9) a partir del desplazamiento químico de los hidrógenos del grupo metilo en posición 2. Por nuestra parte, hemos llevado a cabo la verificación de dicha asignación mediante la comparación del acoplamiento vecinal $J_{2,3}$ de cada diastereómero (tabla 1). Con este fin hemos realizado el análisis conformacional semicuantitativo de ambos isómeros.

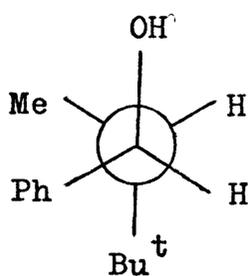
2.1.- Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros RR y SR del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol.

2.1.1.- Formulación de los confórmeros de partida.

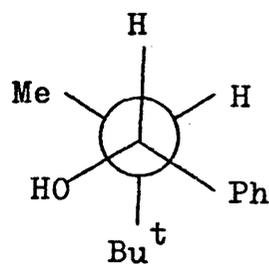
En la figura 3 hemos representado los confórmeros con geometría alternada correspondientes al diastereómero RR y al SR. Se ha omitido el desarrollo de los grupos con simetría de rotación (CH_3 y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) al objeto de simplificar el dibujo.



I

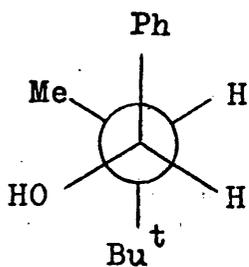
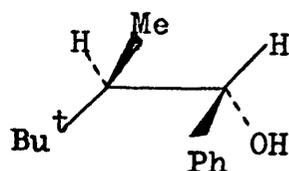
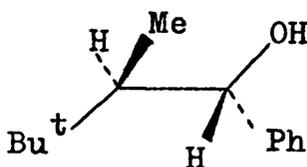
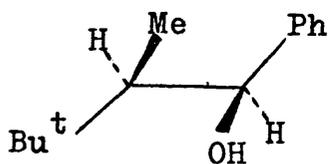


II

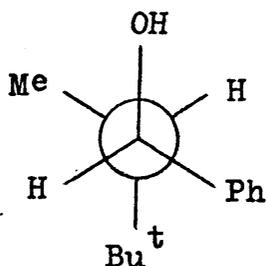


III

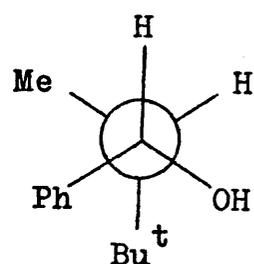
Diastereómero RR



IV



V



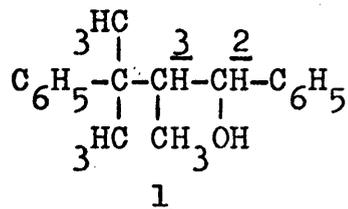
VI

Diastereómero SR

Figura 3
CONFORMACIONES ALTERNADAS DE LOS DIASTEREOMEROS RR Y SR 1-FENIL-
2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL

Tabla 1

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES Y DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS PARA LA RESONANCIA DE LOS PROTONES 1 Y 2 DE LOS DIASTEREOMEROS α Y β 1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL



Diastereómero	$^3J_{1,3}$ (Hz)	$^3J_{2,3}$ (Hz)	δ_1 (ppm)	δ_2 (ppm)
α	6	8	0,5	4,4
β	6,57	1,45	0,75	4,98

2.1.2.- Evaluación de la estabilidad relativa de los conformeros.

En las tablas 2 y 3 se recogen las interacciones estéricas 1,3-paralelas existentes* en cada conformero, así como, su contenido energético, expresado en kJ/mol, y la energía libre conformacional de cada uno de los conformeros.

2.1.3.- Estimación de las poblaciones conformacionales.

Los valores de las poblaciones conformacionales se calcularon introduciendo en la expresión /4/,

*No se contabilizan las interacciones estéricas 1,3-paralelas comunes a todos los conformeros, ya que los términos correspondientes se cancelarían (ecuación /4/).

Tabla 2
ENERGIAS LIBRES RELATIVAS DE LOS CONFORMEROS DEL RR-1-FENIL
-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL

Confór mero	Interacciones 1-3 p.	Valores estima dos. (KJ/mol)	Ref.	Energía lib. co formac. (KJ/mol)
I	(H-Ph)	6,3	12	19,9
	(Me-OH)	10,0	13	
	(Me-H)	3,6	12	
II	(H-OH)	1,3	12	$\geq 28,3$
	(H-Ph)	6,3	12	
	(Me-H)	3,6	12	
	(Me-Ph)	17,1	14	
III	(H-OH)	1,3	12	$\geq 28,8$
	(Me-Ph)	17,1	14	
	(Me-OH)	10,0	13	

Tabla 3
ENERGIAS LIBRES RELATIVAS DE LOS CONFORMEROS DEL SR-1-FENIL
2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL

Confór mero	Interacciones 1-3 p.	Valores estima dos. (KJ/mol)	Ref.	Energía lib. con formac. (KJ/mol)
IV	(H-Ph)	6,3	12	21,2
	(H-OH)	1,3	12	
	(H-Me)	3,6	12	
	(Me-OH)	10,0	13	
V	(H-OH)	1,3	12	≥ 22
	(Me-Ph)	17,5	14	
	(Me-H)	3,6		
VI	(H-Ph)	6,3	12	$\geq 33,4$
	(Me-OH)	10,0	13	
	(Me-Ph)	17,1	14	

las energías libres conformacionales estimadas anteriormente. Los resultados se recogen en la tabla 4.

Tabla 4

POBLACIONES CONFORMACIONALES CALCULADAS PARA LOS ISOMEROS RR Y SR-1-FENIL-2,3,3-TRIMETIL-1-BUTANOL

ISOMERO RR		ISOMERO SR	
Confórmero	k_i	Confórmero	k_i
I	0,94	IV	0,58
II	0,03	V	0,41
III	0,03	VI	0,01

2.2.- Conclusiones.

A partir de los valores deducidos para las poblaciones conformacionales de ambos diastereómeros se puede concluir que el isómero RR es prácticamente monconformacional, mientras que el isómero SR es menos homogéneo desde el punto de vista conformacional, presentando como confórmero más estable, y por tanto mayoritario en el equilibrio, el IV.

En cualquier caso, tenemos que señalar que el isómero RR presenta los dos hidrógenos que nos interesan, H_2 y H_3 , en su única conformación significativa (I) en una orientación relativa antiperiplanar. En cambio, en la conformación mayoritaria del isómero SR (conformación

IV), los hidrógenos H_2 y H_3 se encuentran en una orientación relativa sinclinal, y con un grupo hidroxilo en posición antiperiplanar respecto al hidrógeno H_3 . Por todo ello, teniendo en cuenta la ecuación de Karplus (ecuación /2/), es evidente que la constante de acoplamiento vecinal observada, $^3J_{2,3}^{obs}$, de mayor magnitud corresponderá al isómero RR, mientras que la de menor magnitud se asignará al isómero SR. De este modo, si tenemos en cuenta las constantes de acoplamiento vecinal observadas (tabla 1) podemos asignar inequívocamente la configuración relativa RR al isómero denominado por nosotros α , y la configuración relativa SR al isómero β , lo que está plenamente de acuerdo con la asignación realizada anteriormente en función de los desplazamientos químicos observados para el grupo metilo unido al carbono quiral contiguo al carbono carbinólico (9).

3.- ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS RR Y RS A LOS DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENIL-2-METIL-PROPANOL

La asignación de configuraciones relativas RR y RS a los diastereómeros del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol se ha llevado a cabo previamente (10), mediante un método análogo al desarrollado anteriormente para la asignación de configuraciones relativas a los diastereómeros del 1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (Secc. 2, Parte II). No obstante, hemos procedido a reelaborar la asignación de configuraciones descrita anteriormente (10), dado que ha sido necesario revisar algunos de los valores estimados para las energías correspondientes a las interacciones 1,3-paralelas utilizadas en la realización del análisis conformacional semicuantitativo previo a la asignación de configuraciones relativas.

3.1.- Análisis conformacional semicuantitativo de los diastereómeros RR y RS del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol.

Como en el caso precedente (Secc. 2, Parte II), se ha supuesto para la geometría de partida una alternancia perfecta entre tres enlaces (ángulos diedros entre tres enlaces consecutivos $60^{\circ} \pm 10^{\circ}$).

3.1.1.- Formulaci3n de los conf3rmeros de partida.

En las figuras 4 y 5 se han representado los nueve conf3rmeros correspondientes a los is3meros RR y RS, respectivamente, resultantes del giro alrededor de los enlaces C_1-C_2 y C_2-C_3 . En principio, se ha tenido en cuenta la contribuci3n de todos los conf3rmeros, es decir se ha realizado el c3lculo de las energías libres relativas para todos los conf3rmeros representados (Secc. 3.1.2, Parte II).

3.1.2.- Evaluaci3n de la estabilidad relativa de los conf3rmeros.

Esta evaluaci3n se ha llevado a cabo de forma an3loga a la utilizada en la asignaci3n de configuraciones a los carbinoles diastere3meros del 1-fenil-2, 3,3-trimetil-1-butanol (Secc. 2, Parte II). En las tablas 5 y 6 se recogen tanto las interacciones est3ricas 1,3-paralelas presentes en cada uno de los conf3rmeros as3 como su contenido energ3tico y la referencia bibliogr3fica correspondiente. Por 3ltimo, tambi3n se recoge la energ3a libre relativa asociada a cada uno de dichos conf3rmeros.

3.1.3.- Estimaci3n de las poblaciones conformacionales.

Los valores de las poblaciones conformacionales se calcularon introduciendo en la expresi3n /4/,

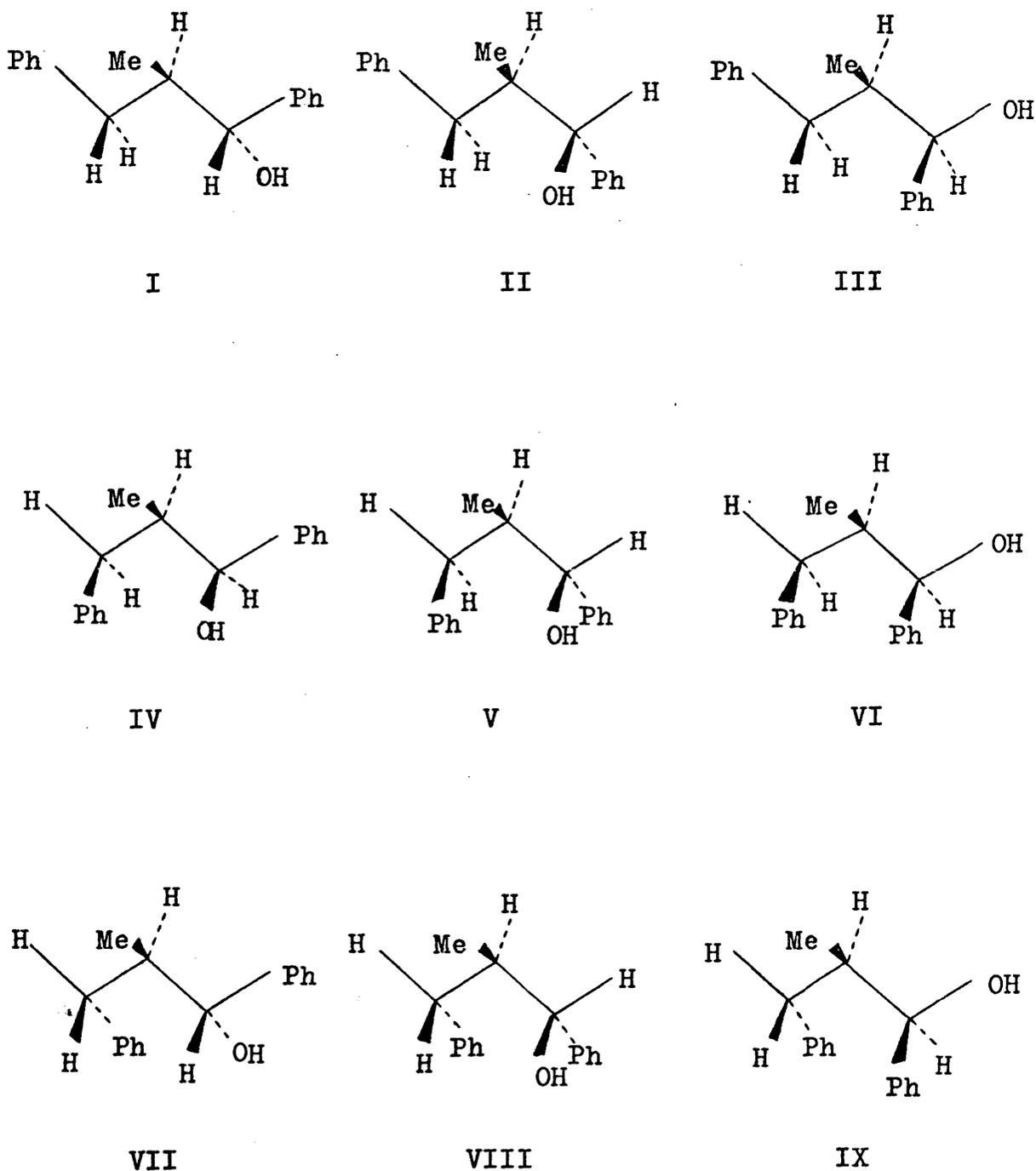
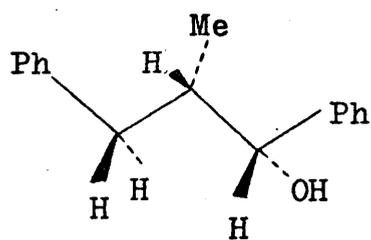
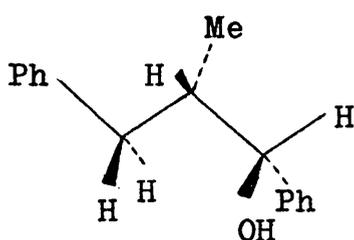


Figura 4

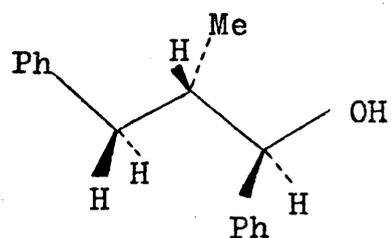
CONFORMACIONES ALTERNADAS DEL (1R,2R)-1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL



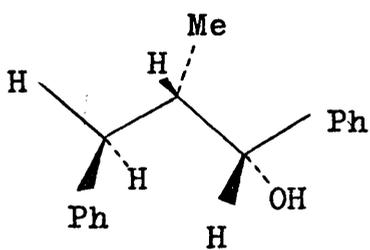
X



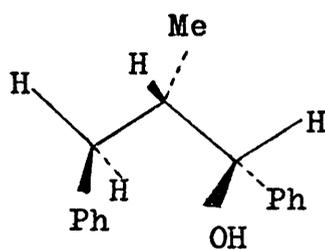
XI



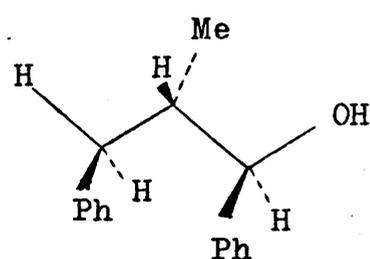
XII



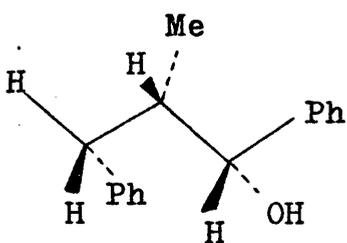
XIII



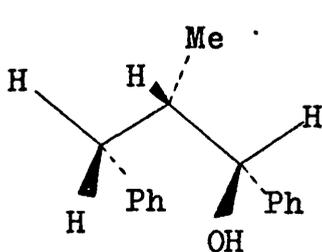
XIV



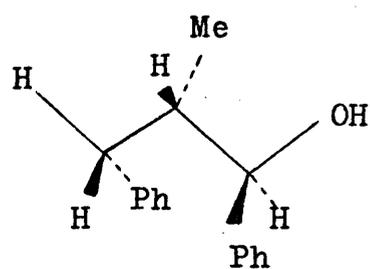
XV



XVI



XVII



XVIII

Figura 5
CONFORMACIONES ALTERNADAS DEL (1R,2S)-1,3-DIFENIL-2-METIL-
1-PROPANOL

Tabla 5

Confór mero	Interacciones 1-3 p.	Valores estima dos. (KJ/mol)	Energía lib.con formac.(KJ/mol)
I	2 (Ph-H)	6,3	13,9
	1 (OH-H)	1,3	
II	2 (Ph-H)	6,3	15,2
	2 (OH-H)	1,3	
III	3 (Ph-H)	6,3	20,2
	(OH-H)	1,3	
IV	3 (Ph-H)	6,3	20,2
	(OH-H)	1,3	
V	(Ph-OH)	≥ 13	$\geq 26,9$
	2 (Ph-H)	6,3	
	(OH-H)	1,3	
VI	(Ph-Ph)	≥ 22	$\geq 35,9$
	(CH-H)	1,3	
	2 (Ph-H)	6,3	
VII	(Ph-OH)	≥ 13	$\geq 19,3$
	(Ph-H)	6,3	
VIII	(Ph-Ph)	≥ 22	$\geq 24,6$
	2 (OH-H)	1,3	
IX	3 (Ph-H)	6,3	20,2
	1 (OH-H)	1,3	

ENERGIAS LIBRES* RELATIVAS DE LOS CONFORMEROS DEL RR-
1,3-DIFENIL-3-METIL-1-PROPANOL

*Tomadas de (12).

Tabla 6

Confór mero	Interacciones 1-3p.	Valores estima dos. (KJ/mol)	Energ. lib. con forma. (KJ/mol)
X	2 (Ph-H)	6,3	15,2
	2 (OH-H)	1,3	
XI	3 (Ph-H)	6,3	20,2
	(OH-H)	1,3	
XII	2 (Ph-H)	6,3	13,9
	(OH-H)	1,3	
XIII	2 (Ph-H)	6,3	15,2
	2 (OH-H)	1,3	
XIV	(OH-Ph)	≥ 13	$\geq 25,6$
	2 (Ph-H)	6,3	
XV	(Ph-Ph)	≥ 22	$\geq 23,3$
	(OH-H)	1,3	
XVI	(Ph-OH)	≥ 13	$\geq 25,6$
	2 (Ph-H)	6,3	
XVII	(Ph-Ph)	≥ 22	$\geq 35,9$
	2 (Ph-H)	6,3	
	(OH-H)	1,3	
XVIII	3 (Ph-H)	6,3	20,2
	(OH-H)	1,3	

ENERGIAS LIBRES*RELATIVAS DE LOS CONFORMEROS DEL RS-
1,3-DIFENIL-3-METIL-1-PROPANOL

*Tomadas de (12).

Tabla 7
PUBLICACIONES CONFORMACIONALES ESTIMADAS PARA LOS CONFORMEROS RR Y RS DEL 1,3-DIFENIL-2-METIL-PROPANOL-1.

ISOMERO RR		ISOMERO SS	
Confórmero	k_i	Confórmero	k_i
I	0,51	X	0,25
II	0,31	XI	0,03
III	0,04	XII	0,42
IV	0,04	XIII	0,25
V	0,00*	XIV	0,00*
VI	0,00*	XV	$\leq 0,01$
VII	0,06	XVI	0,00*
VIII	$\leq 0,01$	XVII	0,00*
XI	0,04	XVIII	0,03

* Valores estimados $< 0,01$

los valores de las energías libres conformacionales estimados anteriormente. Los resultados se recogen en la tabla 7.

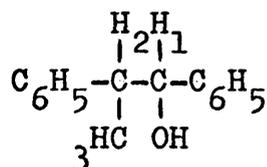
3.2.- Conclusiones.

La asignación de las configuraciones relativas

a los diastereómeros del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol puede establecerse por comparación de las constantes de acoplamiento vecinal $^3J_{1,2}$ observadas para cada isómero, basándose en el resultado del análisis conformacional se micuantitativo de ambos carbinoles. En la tabla 8 se recogen los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento vecinal observadas para ambos isómeros, correspondientes a los hidrógenos unidos a los dos carbonos quirales.

Tabla 8

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINALES Y DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS CORRESPONDIENTES A LOS PROTONES H_1 Y H_2 DE LOS DIASTEREOMEROS α Y β DEL 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL



DIASSTEREOMERO	$^3J_{1,2}$ (Hz)	δ_1 (ppm)
α	6,8	4,20
β	4,7	4,32

Teniendo en cuenta las orientaciones relativas de los hidrógenos H_1 y H_2 en los conformeros significativos de cada isómero, así como las poblaciones conformacionales aproximadas de los mismos (tabla 9), se pueden establecer las siguientes relaciones por aplicación de

Tabla 9

ORIENTACIONES RELATIVAS DE LOS HIDROGENOS H_1 Y H_2 EN LOS COFORMEROS SIGNIFICATIVOS DE LOS ISOMEROS RR Y RS DEL 1,3-DIFENIL-2-METIL-1-PROPANOL

Confórmeros significativos	Isómero RR		Isómero RS		
	I	II	X	XII	XIII
Población conformacional ^a	0,63	0,37	0,27	0,46	0,27
Orientación de los protones H_1 y H_2 ^b	<u>a</u>	<u>s</u>	<u>s</u>	<u>a</u>	<u>s</u>

a. Los valores de las poblaciones conformacionales han sido calculados de nuevo, teniendo en cuenta unicamente la contribución de los confórmeros significativos en el equilibrio conformacional correspondiente.

b. Nomenclatura: a: orientación antiperiplanar (${}^3J^0 = {}^3J^{0a}$)
s: orientación sinclinal (${}^3J^0 = {}^3J^{0s}$)

los valores calculados para k_i en la expresión /1/, explicada para el caso de las constantes de acoplamiento de tipo vecinal:

$$({}^3J_{1,2}^{calc})_{RR} \simeq 0,63 J^{0a} + 0,37 J^{0s} \quad /5/$$

$$({}^3J_{1,2}^{calc})_{RS} \simeq 0,46 J^{0a} + 0,54 J^{0s} \quad /6/$$

De acuerdo con la discusión recogida anteriormente (Secc. 1, Parte II), la ecuación de Karplus permite establecer de forma cualitativa relaciones de desigualdad entre las constantes de acoplamiento vecinal de cada isómero, dado que se tiene que cumplir la relación ${}^3J_{\underline{0a}} > {}^3J_{\underline{0s}}$. A partir de esta relación de desigualdad y de las ecuaciones /5/ y /6/ se puede establecer que:

$$({}^3J_{1,2}^{\text{obs}})_{\text{RR}} > ({}^3J_{1,2}^{\text{obs}})_{\text{RS}} \quad /7/$$

lo que avala la asignación de configuraciones $\alpha = \text{RR}$ y $\beta = \text{RS}$, teniendo en cuenta los valores experimentales de la constante de acoplamiento ${}^3J_{1,2}$ en cada uno de los isómeros.

Esta asignación de configuraciones queda confirmada por comparación con la llevada a cabo por Alvarez Ibarra y col. (11) para los carbinos diastereómeros RR y SR del 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanol por resonancia magnética nuclear. Estos autores realizan un análisis conformacional previo de los dos carbinos isómeros que les permite inferir una asignación de configuraciones basándose en los valores de las constantes de acoplamiento vecinal ${}^3J_{1,2}$, ${}^3J_{2,3}$ y ${}^3J_{2,3}$, (figura 6),

calculados mediante el programa LAOCOON III, del análisis de los espectros correspondientes. Esta asignación establecida, a partir de los valores aproximados de las poblaciones conformacionales, permite un cálculo más preciso de las mismas conformaciones. Para ello basta plantear ecuaciones del tipo /8/ y /9/:

$$J^{\text{obs}} = \sum_i^n J_i^0 k_i \quad /8/$$

$$\sum_i^n k_i = 1 \quad /9/$$

para cada constante de acoplamiento en cada uno de los dos isómeros. La resolución de estas ecuaciones exige el conocimiento de los valores de J_i^0 y de alguna de las poblaciones conformacionales. Dichos valores se toman de los descritos en la bibliografía para modelos estereoanálogos y las poblaciones que se introducen como datos son, obviamente, las de los conformeros menos poblados.

Las poblaciones conformacionales calculadas mediante este procedimiento concuerdan satisfactoriamente con las calculadas a partir de las interacciones inestabilizantes de origen estérico existentes en cada conformero, lo que confirma la asignación de configuraciones.

En la tabla 10 aparecen recogidos los parámetros magnéticos utilizados por nosotros para la asignación de las configuraciones relativas RR y RS a los carbinoles

diastereómeros del 1,3-difenil-2-metil-1-propanol, junto con los mismos parámetros de los carbinoles diastereómeros del 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanol (11).

$ \begin{array}{c} \text{OH} \text{ H} \\ \quad \\ \text{(p)-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_1\text{-C}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{H}_1 \quad \text{CH}_3 \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{OH} \text{ H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_1\text{-C}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{H}_1 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	
DIASTEREOMERO ^a	J _{1,2}	DIASTEREOMERO ^b	J _{1,2}
RR	7,16±0,07	RR	6,8
RS	5,11±0,06	RS	4,7

a. Según la asignación realizada en (11).

b. Según la asignación realizada en la presente memoria.

Tabla 10

De la comparación de los mismos podemos concluir la validez de la asignación realizada en este trabajo, si admitimos como parece evidente que la presencia de un metilo en posición "para" del núcleo aromático en 1 no afecta de forma significativa los parámetros magnéticos utilizados.

4.- ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS RR Y SR A LOS
DIASTEREOMEROS DEL 1,3-DIFENIL-4,4-DIMETIL-1-PENTANOL

La asignación de configuraciones relativas RR y SR a los diastereómeros del 1,3-difenil-4,4-dimetil-1-pentanol aparece descrita en la bibliografía a partir de los espectros de resonancia magnética nuclear de ambos carbinoles (8).

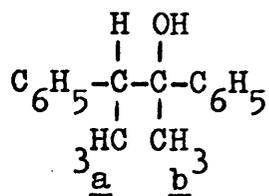
El esquema de trabajo seguido para la asignación ha sido el mismo que el que aparece detallado para la asignación de configuraciones relativas RR y RS a los carbinoles diastereómeros del 3-fenil-2-metil-1-p-tolil-1-propanol en la Secc. 3.2 (Parte II). El cálculo de las poblaciones conformacionales a partir de las energías de interacción estérica de los distintos conformeros de ambos diastereómeros, permite una asignación previa que es utilizada para recalcular dichas poblaciones conformacionales mediante los datos del espectro de RMN analizado con ayuda de los programas NMRIT y NMREN. La coincidencia de las poblaciones conformacionales obtenidas por uno y otro camino confirma la asignación, que, en este caso, se justifica también mediante los valores observados para las constantes de acoplamiento geminal.

A partir de los parámetros magnéticos observados y calculados para cada uno de los dos isómeros (8), se deduce la asignación $\alpha = RR$ y $\beta = SR$.

5.- ASIGNACION DE CONFIGURACIONES RELATIVAS RR Y RS A LOS DIASTEREOMEROS DEL 2,3-DIFENIL-2-BUTANOL

La asignación de configuraciones relativas RR y RS a los diastereómeros del 2,3-difenil-2-butanol aparece descrita en la bibliografía desde el año 1962. Marsico (12) asignó por vía química la configuración RS al carbinol que presentaba un punto de fusión de 83-84°C y la notación RR al que presentaba un punto de fusión de 63,5-65,5°C. Posteriormente, García Martínez y Pérez-Ossorio (13), han descrito los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de ambos diastereómeros. A partir de los parámetros magnéticos correspondientes (13), podemos concluir inequívocamente que al isómero denominado por nosotros α le corresponde la asignación RS, mientras que al isómero denominado por nosotros β le corresponde la asignación RR (tabla 11).

Tabla 11



	DESPLAZAMIENTO (δ)		ASIGNACION
	A*	B*	
α	1,05	0,90	$-\text{CH}_3 \underline{\text{a}}$
	1,25	1,35	$-\text{CH}_3 \underline{\text{b}}$
β	1,2	1,23	$-\text{CH}_3 \underline{\text{a}}$
	1,45	1,52	$-\text{CH}_3 \underline{\text{b}}$

A* Espectros realizados en el presente trabajo.

B* Espectro descrito en (13).

BIBLIOGRAFIA

(PARTE III)

1. E. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL and G. A. MORRISON. "Conformational Analisis". Interscience Publishers, New York (1965).
2. L. M. JACKMAN and S. STERNHELL. "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in Organic Chemistry"(2 nd. Edition). Pergamon Press, (1964).
3. S. WEINSTEIN and N. I. HOLMES. J. Am. Chem. Soc. 77, 5562 (1955).
4. E. L. ELIEL and C. A. LUCKACH. J. Am. Chem. Soc. 79, 5986 (1957).
5. M. KARPLUS. J. Chem. Phys. 30, 11 (1954).
6. D. H. WILLIAMS and M. S. BHACCA. J. Am. Chem. Soc. 86, 2742 (1964).
7. F. FERNANDEZ GONZALEZ, R. PEREZ-OSSORIO, M. RICO SAROMPAS. An. Quim. 70, 524 (1974).
8. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, M. S. ARIAS PEREZ, M. RICO SAROMPAS, Org. Mag. Res. 10, 251, (1977).
9. PLUMET ORTEGA, JOAQUIN. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid 1973.
10. CUBILLO LOSADA, CARLOS. Trabajo de Licenciatura. Universidad Complutense, Madrid 1973.

11. C. ALVAREZ IBARRA, F. FERNANDEZ GONZALEZ, M. L. QUIROGA, J. SANTORO. An. Quim. 74, 449 (1978).
12. W. E. MARSICO. Dissertation Abstracts 23, 1928 (1962).
13. A. GARCIA MARTINEZ, R. PEREZ OSSORIO. An. Quim. 65 791 (1969).
14. F. FERNANDEZ GONZALEZ. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, Madrid 1971.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

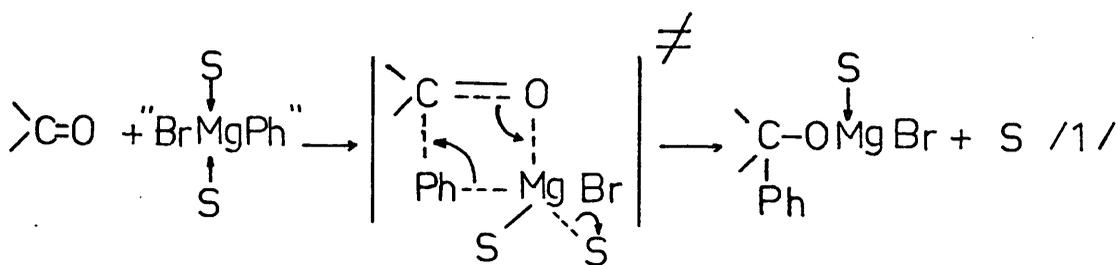
Se han realizado las reacciones de condensación de bromuro de fenilmagnesio con 3-fenil-2-metilpropanal (I), 2,3,3-trimetilbutanal (II), 3-fenil-4,4-dimetilpentanal (III) y 3-fenil-2-butanona (IV) en éter dietílico y tetrahidrofurano a distintas concentraciones.

No se ha encontrado variación de la estereoselectividad en las reacciones de I, II y III al modificar tanto la concentración de la especie reactiva como la naturaleza del disolvente. Sin embargo, en las reacciones de condensación de la 3-fenil-2-butanona se observa un cambio brusco en la estereoselectividad al pasar de éter dietílico a tetrahidrofurano y una desviación sensible de la misma magnitud para valores extremos de la dilución del bromuro de fenilmagnesio en ambos disolventes.

Por lo que respecta a los resultados encontrados en éter dietílico para nuestros sustratos, hemos podido comprobar que la hipótesis avanzada por Pérez-Ossorio y col. sobre la influencia del grado de asociación del magnesiano en la estereoselectividad, no es válida aquí, ya que en el intervalo de concentración ensayado, la variación del índice de asociación del magnesiano está asegurada, y no hemos observado ninguna influencia sobre la estereoselectividad.

Los resultados experimentales han sido correlacionados con la dualidad geométrica trigonal-tetraédrico de los estados de transición, elaborada por dichos autores. El sig

nificado físico de tal correlación se ha logrado a través de la aceptación de un mecanismo de colisión bimolecular en el que tiene lugar la salida de una molécula de disolvente cuando se alcanza el estado de transición (esquema 1).



Esquema 1

Esta aceptación es coherente con los datos obtenidos. En efecto, para sustratos muy reactivos (I, II y III) la influencia del disolvente en cuanto a la posición del estado de transición sobre la coordenada de reacción es mínima (estado de transición trigonal), pero esta influencia puede ser determinante para sustratos menos reactivos (I) de manera que aquí un cambio brusco en la basicidad del disolvente ($\text{THF} > \text{Et}_2\text{O}$), puede condicionar una mayor dificultad para alcanzar el estado de transición (estado de transición tetraédrico).

Por otra parte, un análisis cualitativo de nuestro

resultados experimentales a la luz del principio HSAB es coincidente con el sentido de la correlación teórica trigonal-tetraédrico en cuanto a que ambas aproximaciones dan una situación relativa, de los estados de transición respecto al estado inicial, idéntica sobre la coordenada de reacción.

Se avanza que el establecimiento de una escala de reactividades relativas, definida en función de dos sustratos de reactividad extrema, para un determinado organomagnésico y utilizando éter dietílico como disolvente, es el criterio experimental adecuado para predecir los cambios de estereoselectividad que pueden darse en una reacción determinada al variar la naturaleza del disolvente.

Para la realización de este trabajo se han preparado todos los sustratos carbonílicos; uno de ellos, el 2,3,3-trimetilbutanal se describe por primera vez.

En la síntesis del 3-fenil-2-metilpropanal (I), se aplicó el método de alquilación de Meyers de la 2-(1'-litio)-etil-4,4,6-trimetil-4H-dihidro-1,3-oxazina, alquilación que no había sido conseguida por los autores. En la memoria se refieren las modificaciones aportadas en este sentido.

Para la síntesis de I y II se prepararon, respectivamente, los ácidos 3-fenil-2-metilpropanoico y 2,3,3-trimetilbutanoico. En la memoria se recogen las modificaciones que condujeron a una optimización sensible del método.

En las reacciones de condensación, llevadas a cabo en ausencia de oxígeno, utilizando nitrógeno como gas desplazante, se han preparado soluciones de bromuro de fenilmagnesio en éter dietílico y tetrahidrofurano claras y

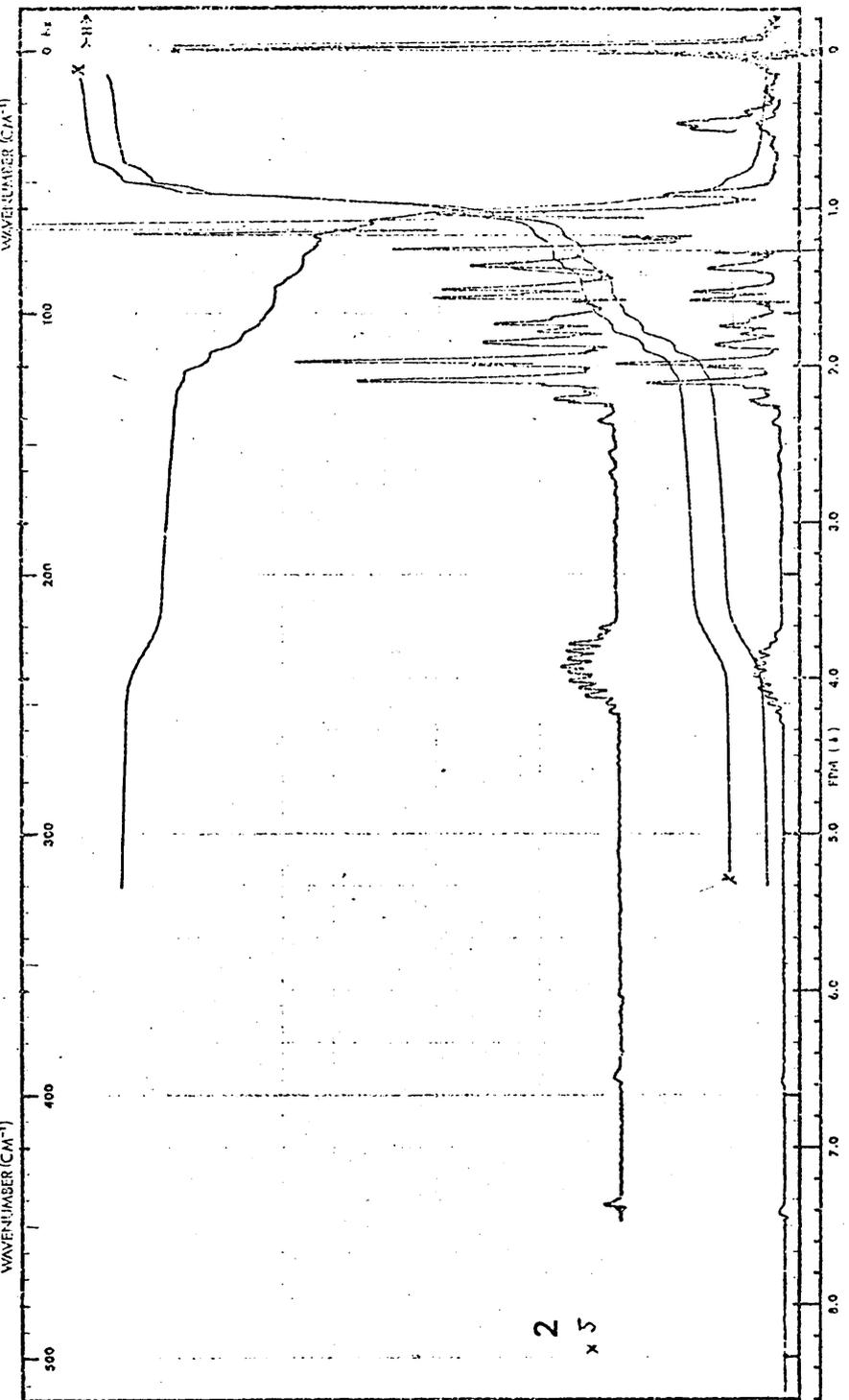
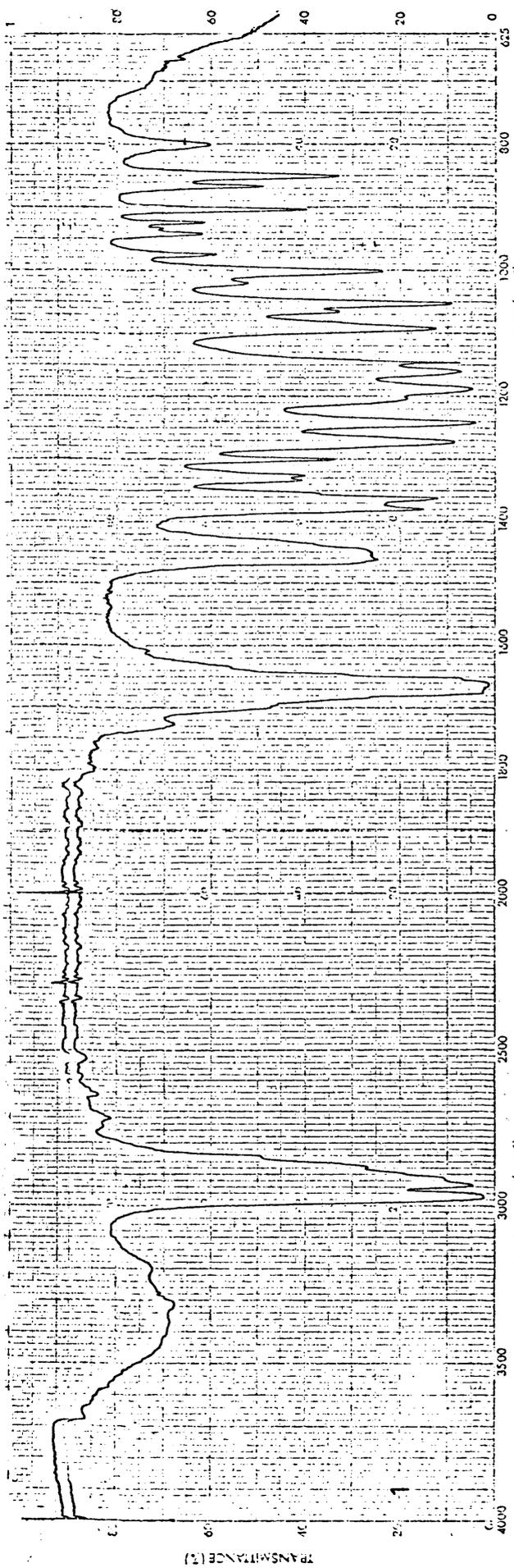
transparentes. La obtención de estas soluciones en atmósfera de nitrógeno, requirió la puesta a punto de una técnica experimental, que ha sido utilizada por vez primera en nuestro laboratorio.

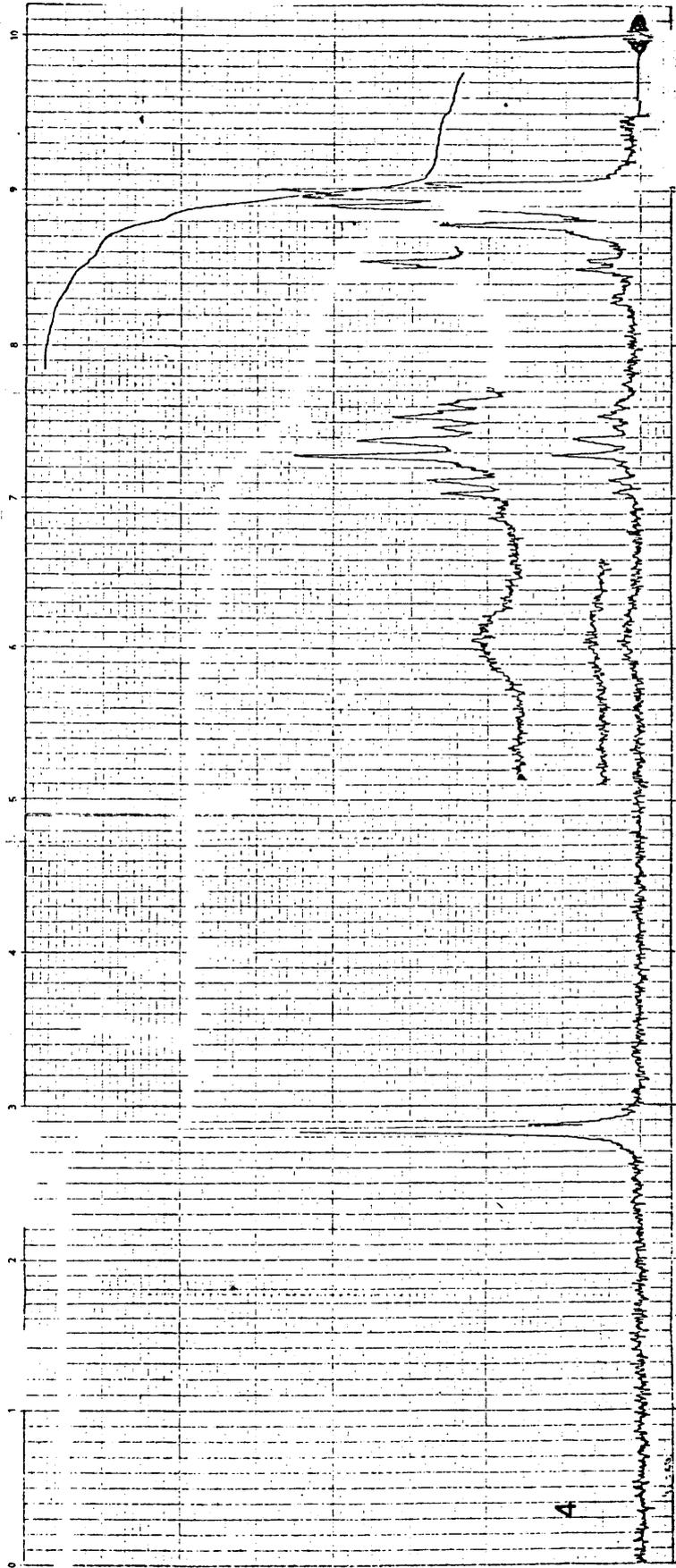
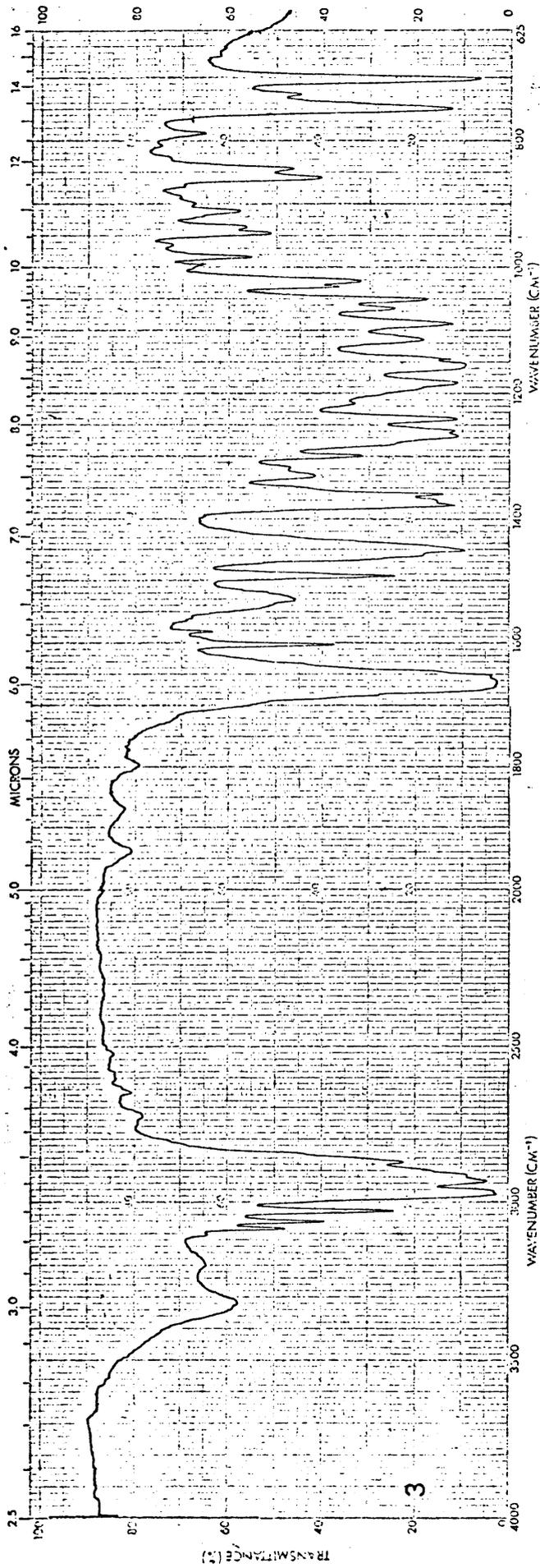
La elaboración de este trabajo, ha exigido la obtención de algunos datos previamente descritos en la bibliografía. Las desviaciones observadas son, sin duda, referibles a las condiciones experimentales utilizadas por nosotros a fin de dar validez y asegurar la reproducibilidad de nuestros datos.

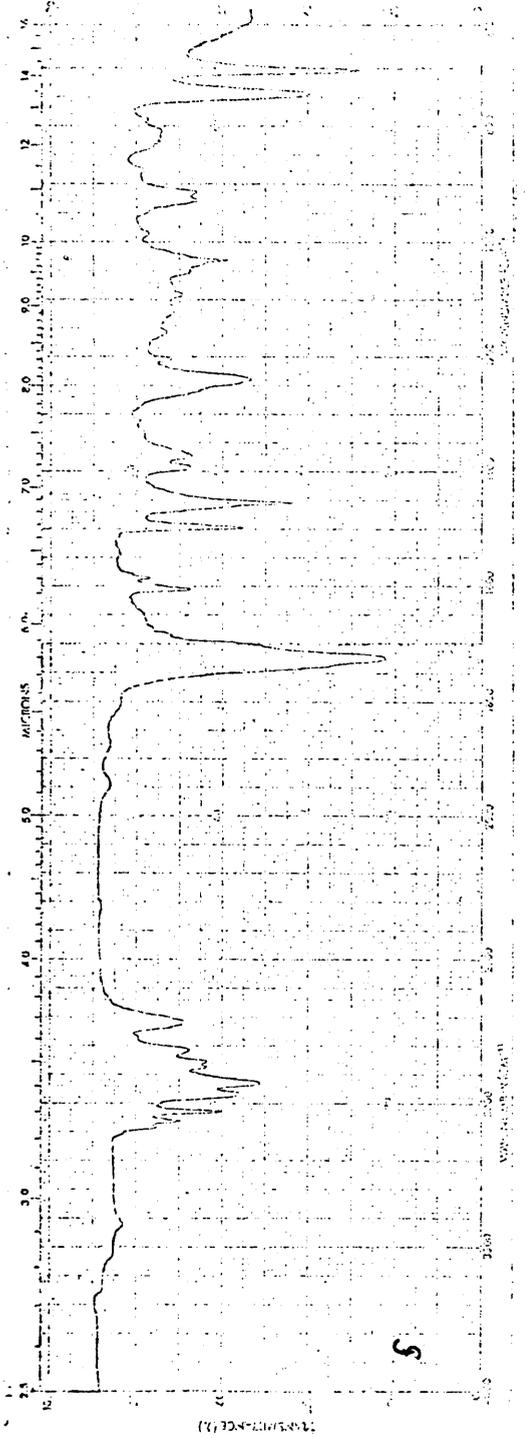
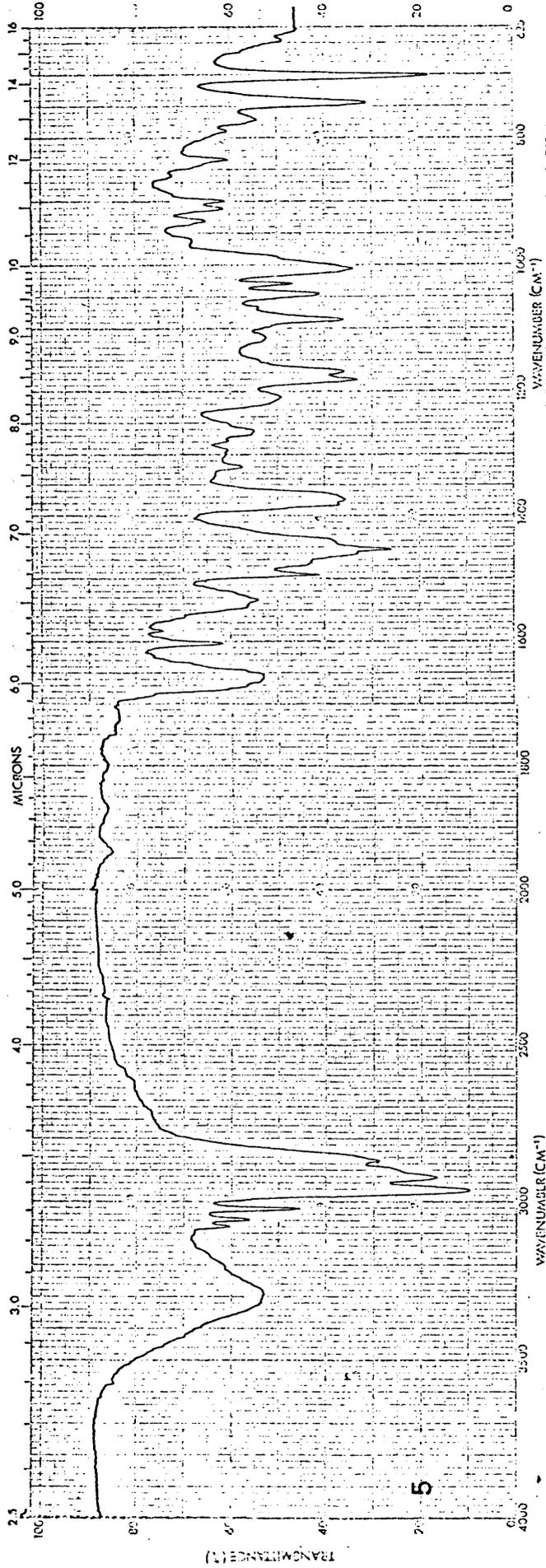
La reacción de condensación del 2,3,3-trimetilbutanal (II), con bromuro de fenilmagnesio condujo estereoespecíficamente al (RS,SR)-1-fenil-2,3,3-trimetil-1-butanol (compuesto no descrito) cuyo análisis conformacional permitió la asignación de configuraciones via RMP.

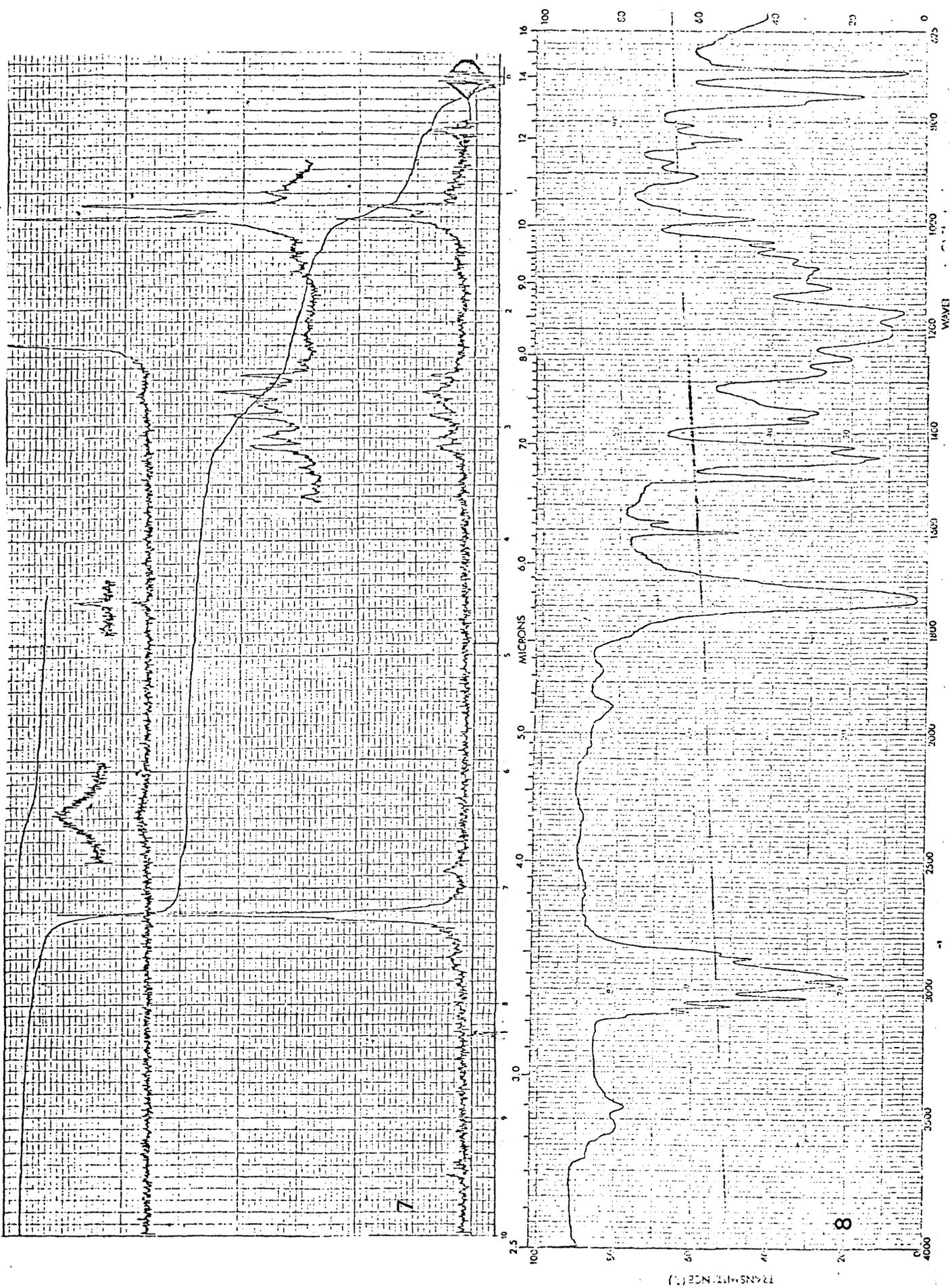
La reacción de condensación del 3-fenil-2-metilpropanal con bromuro de fenilmagnesio condujo a una mezcla de (RR,SS) y RS,SR)-1,3-difenil-2-metil-1-propanol. La asignación de configuraciones relativas a ambos diastereómeros, ya descrita anteriormente en la bibliografía via RMP, se revisó a partir de un análisis conformacional semicuantitativo mas riguroso.

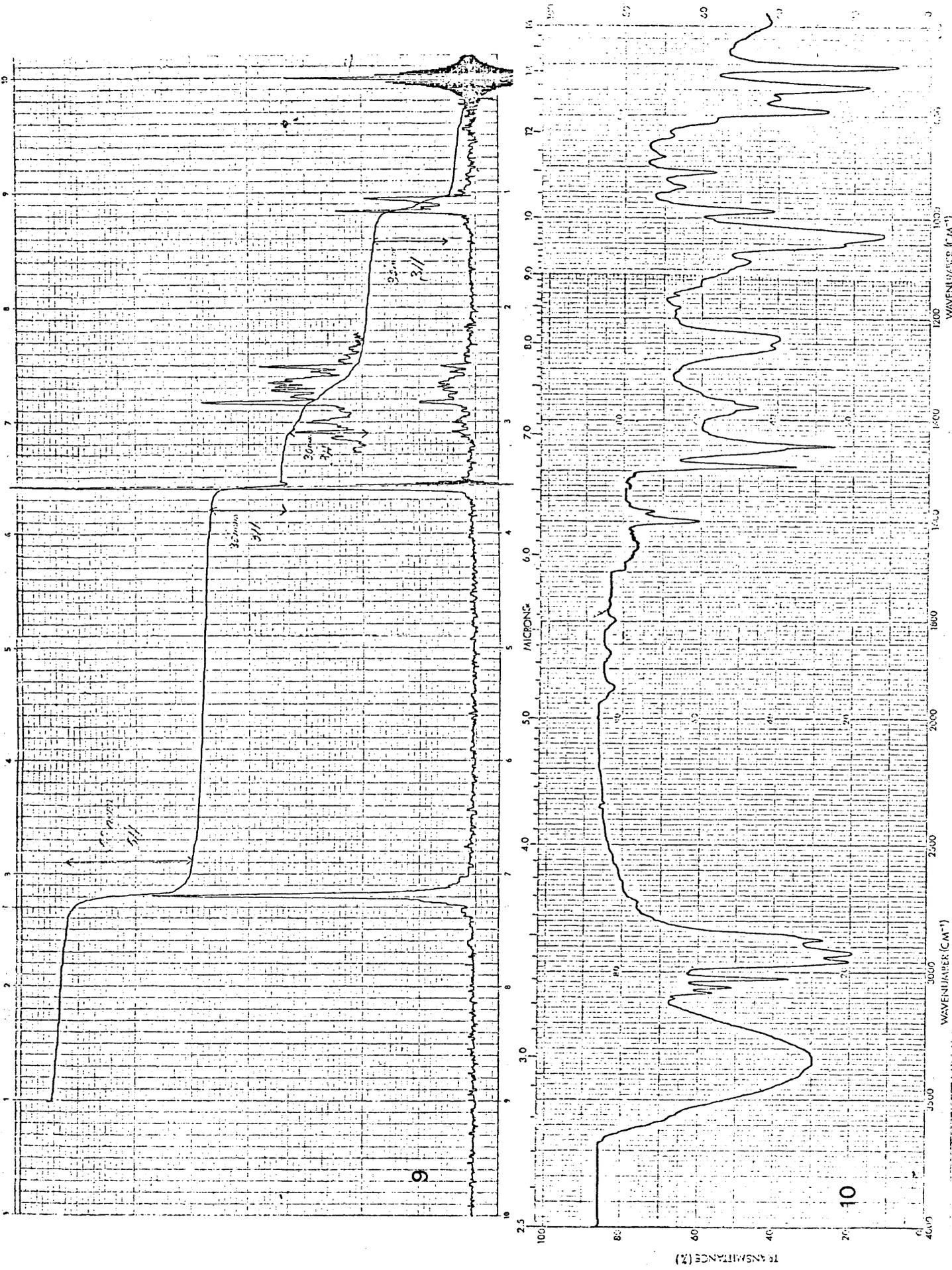
Para las valoraciones de las mezclas finales de reacción se utilizaron paralelamente la técnica de RMP con reactivos desplazantes ($\text{Eu}(\text{fod})_3$) y la CGL.

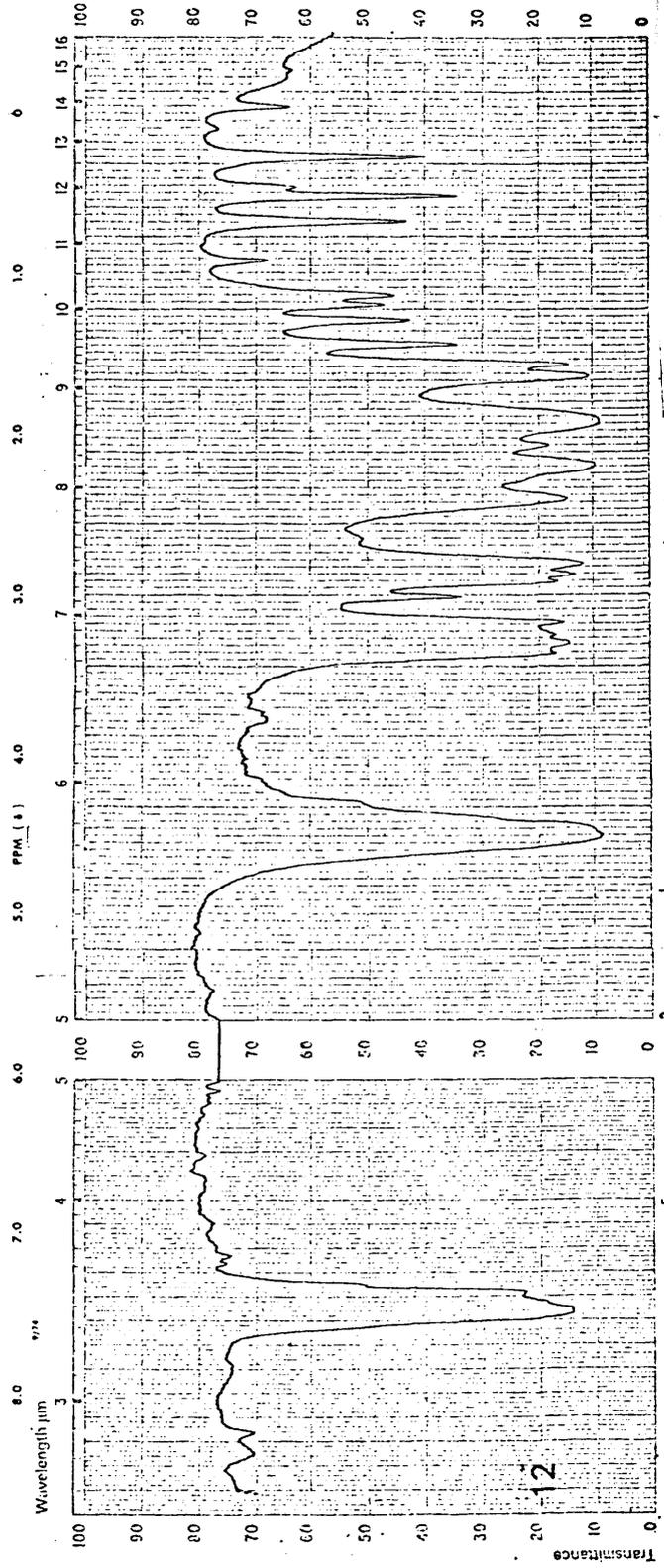
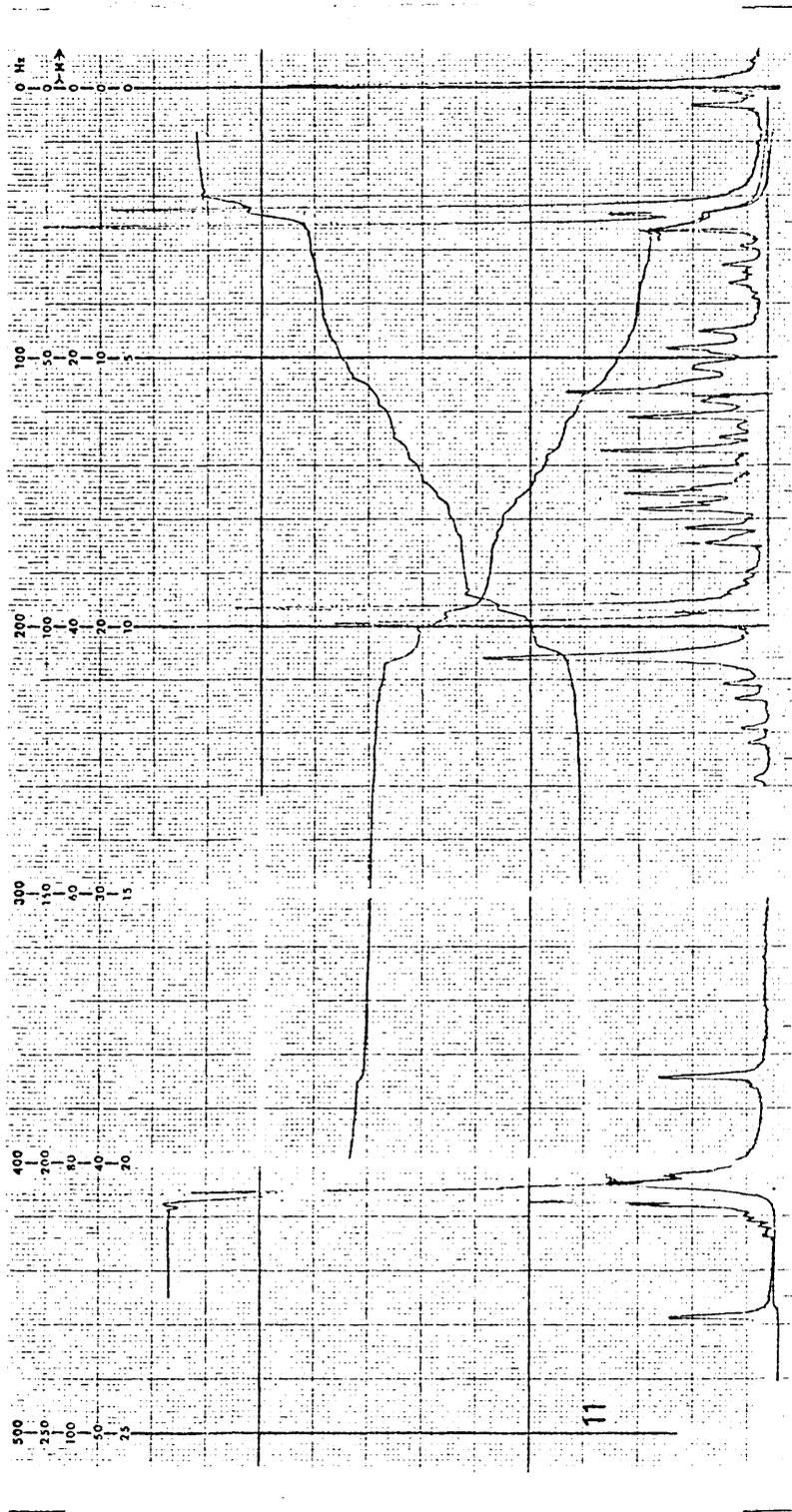


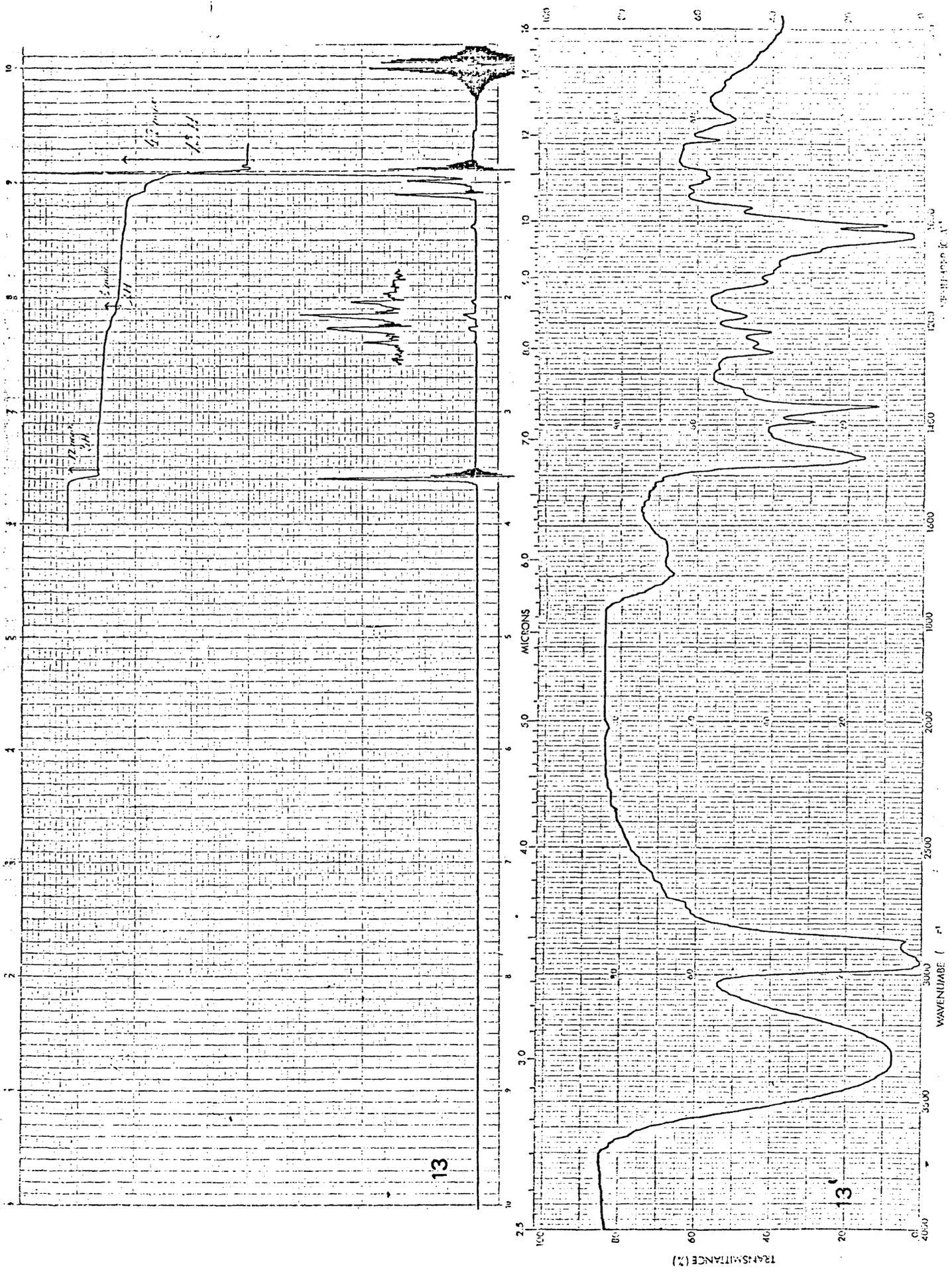


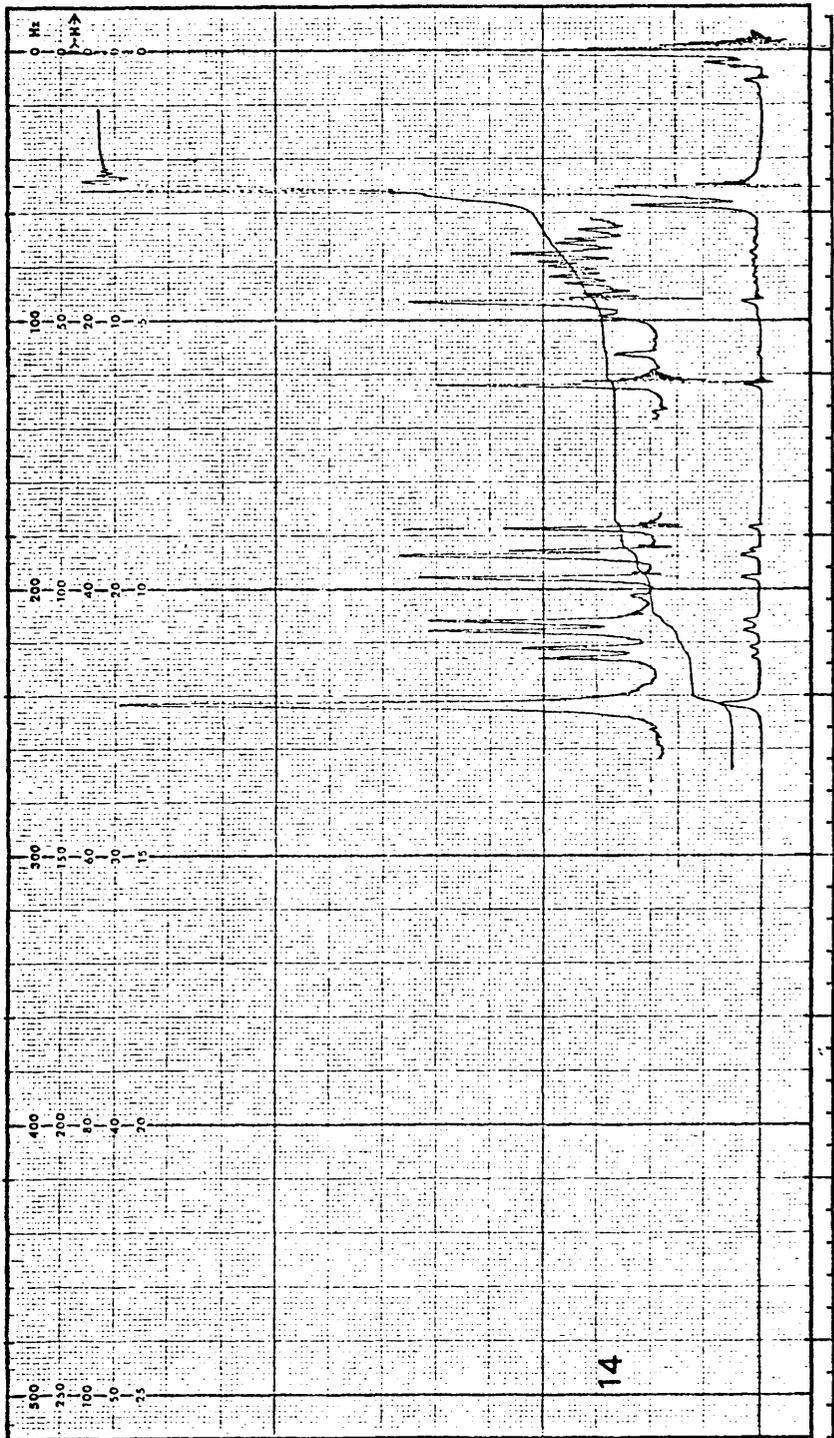


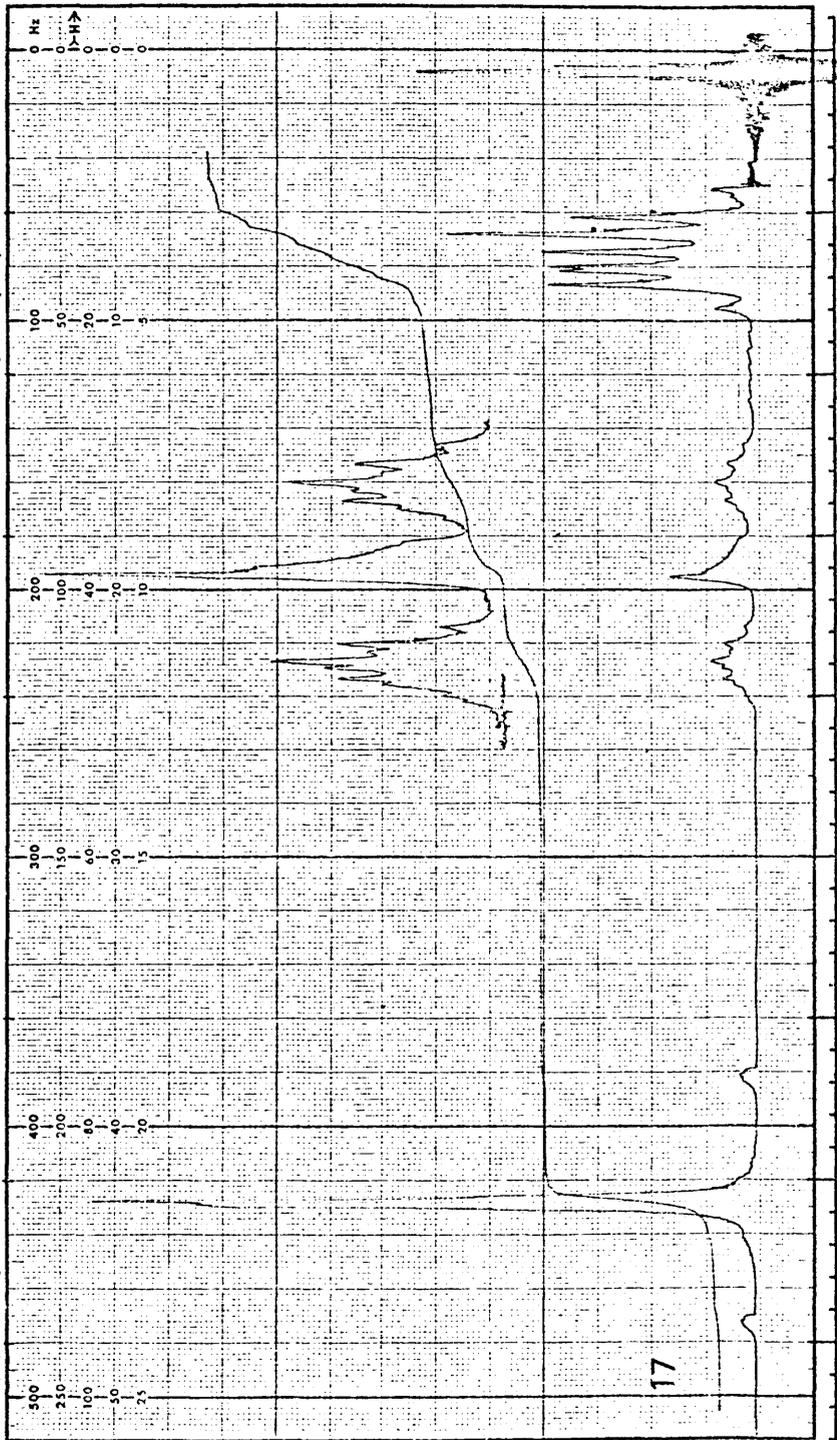
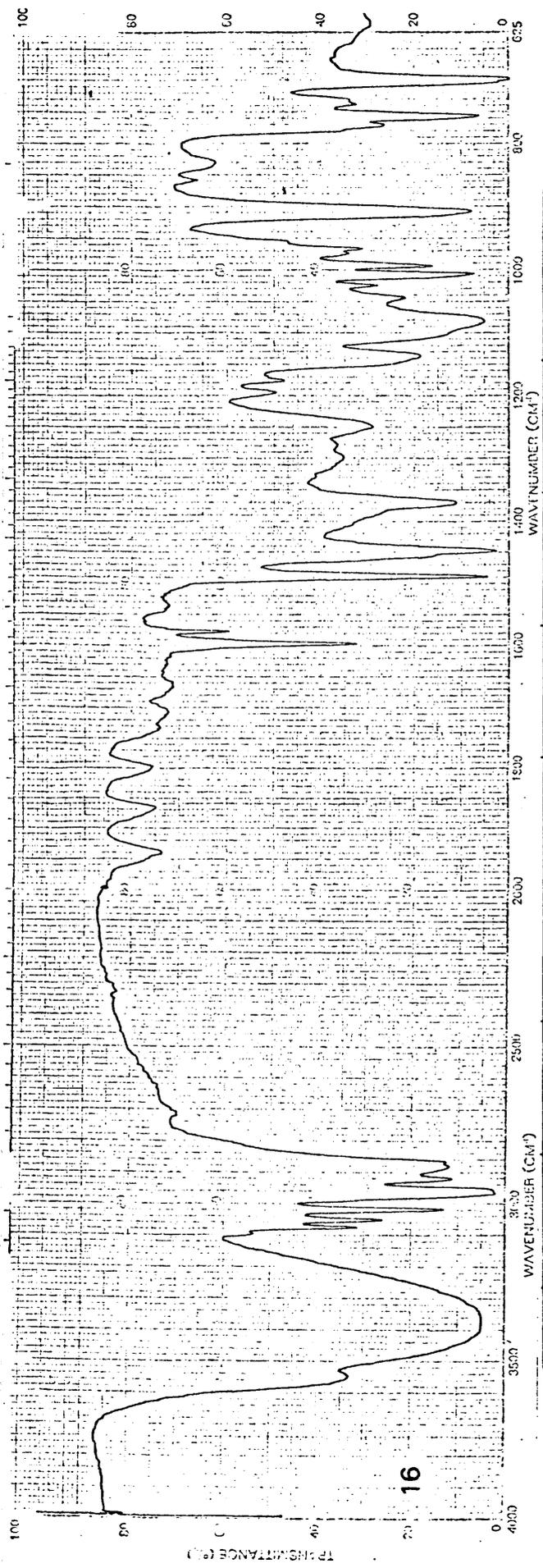


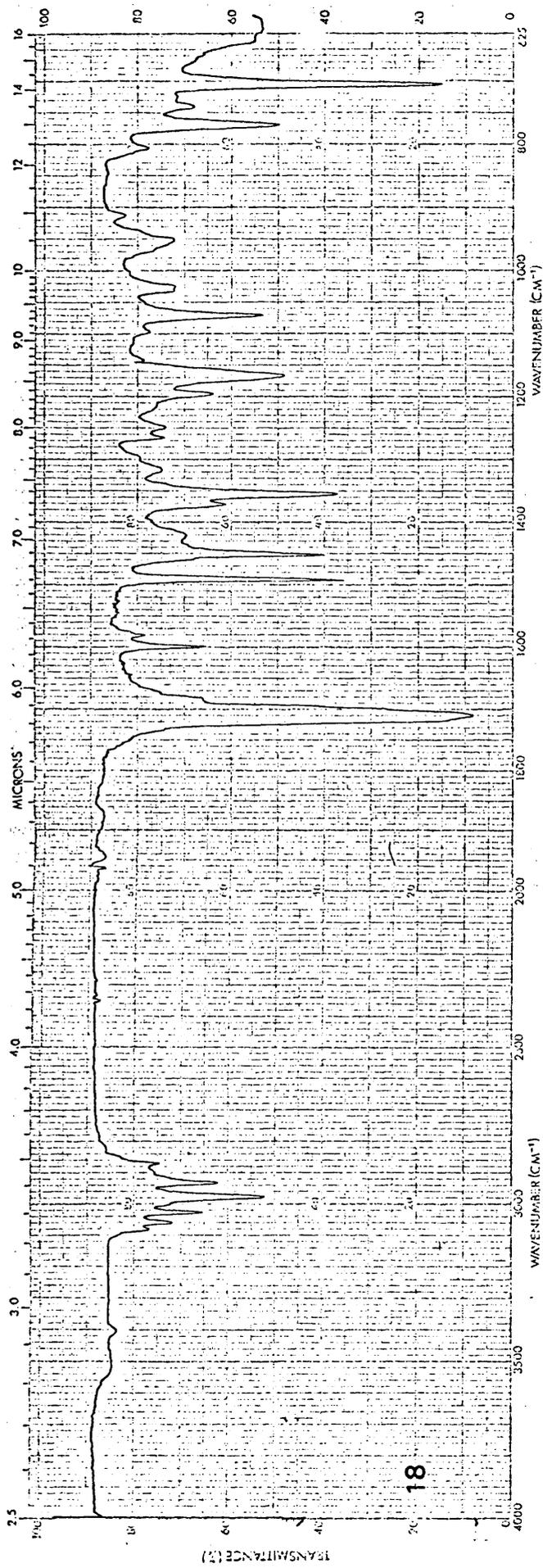




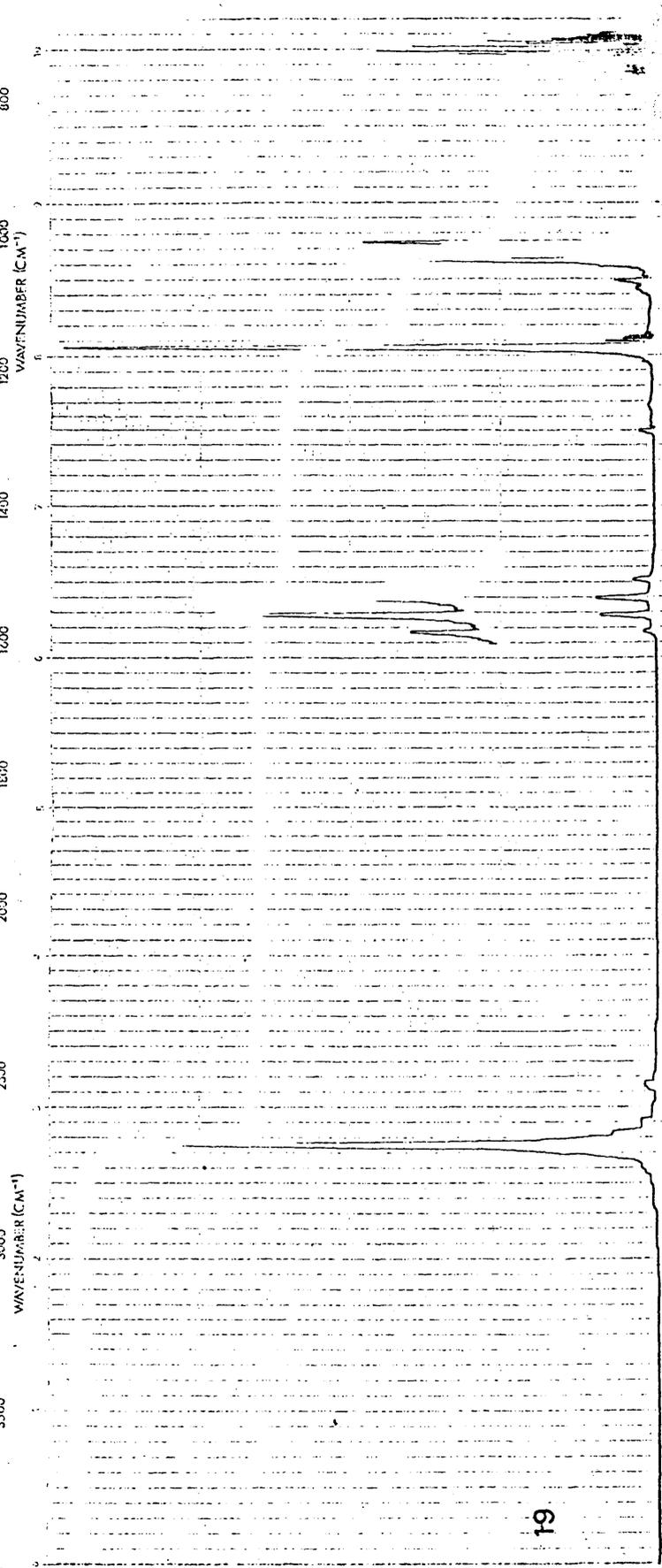




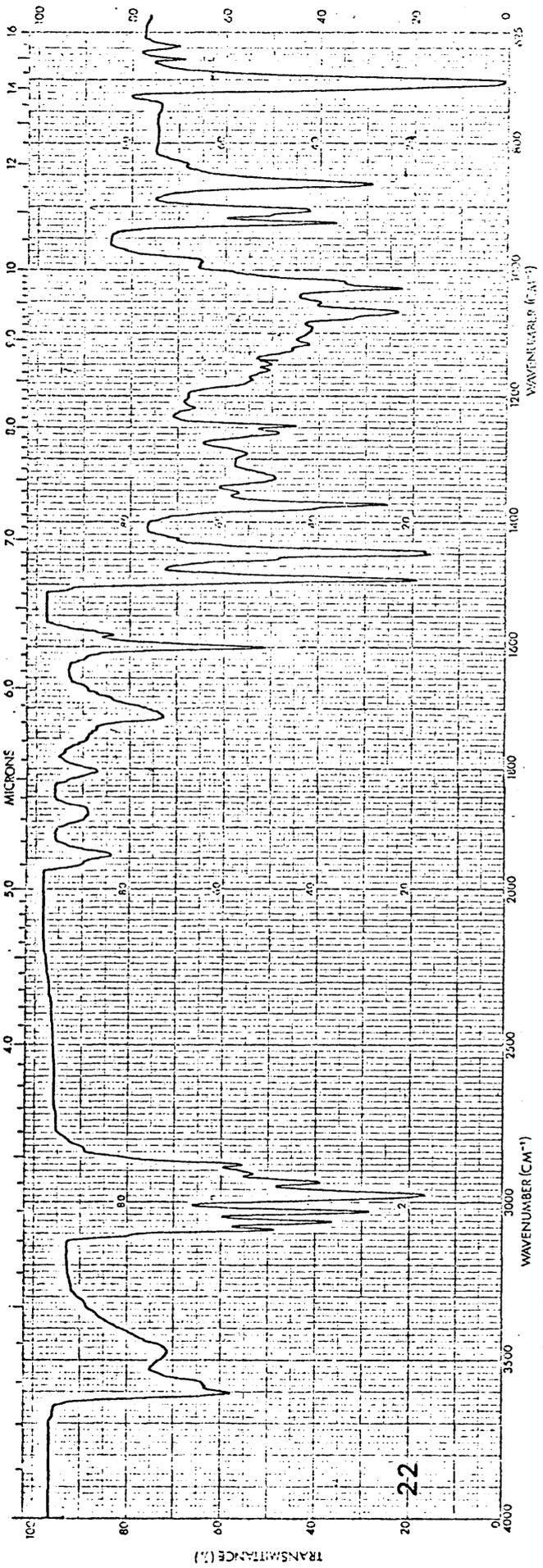


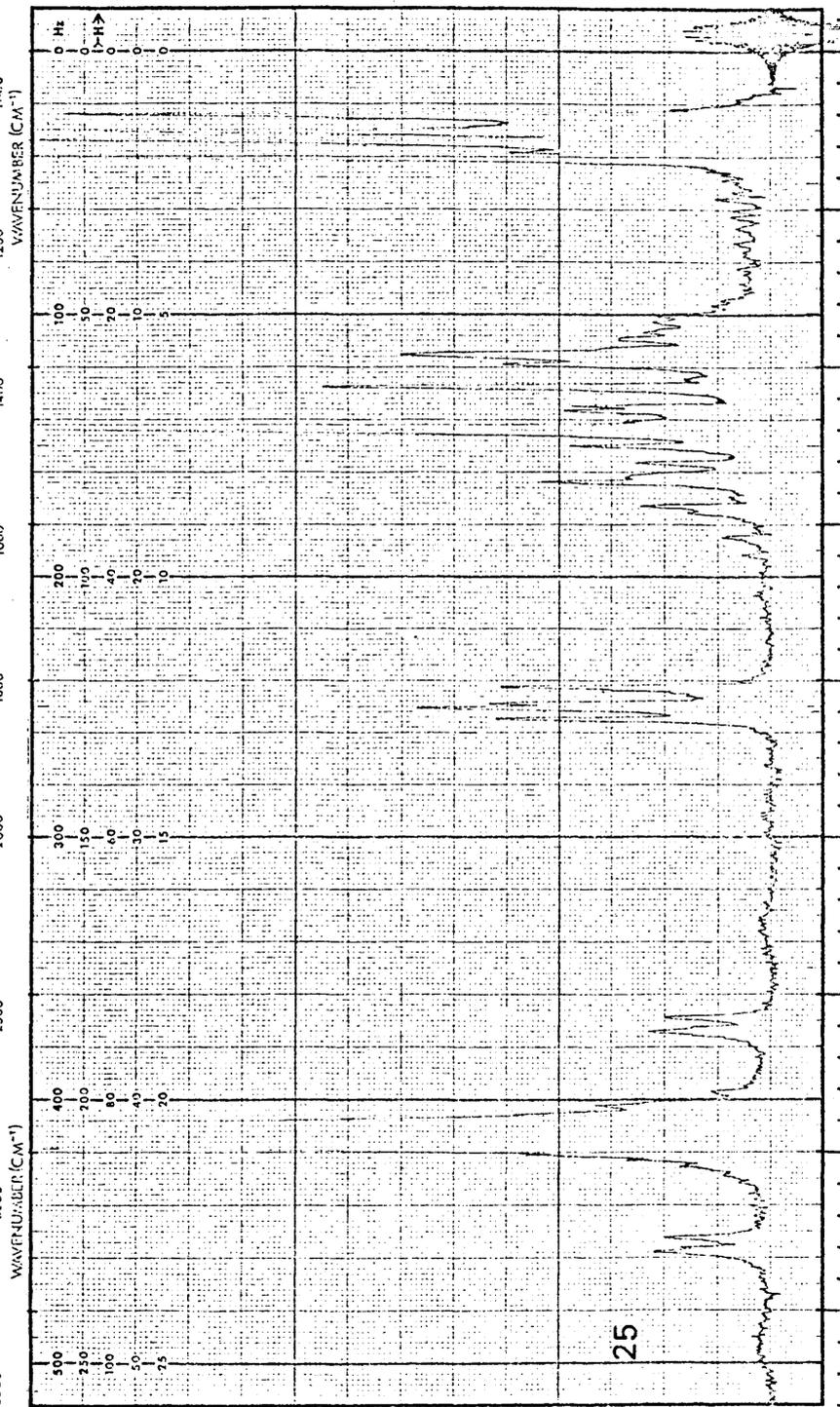
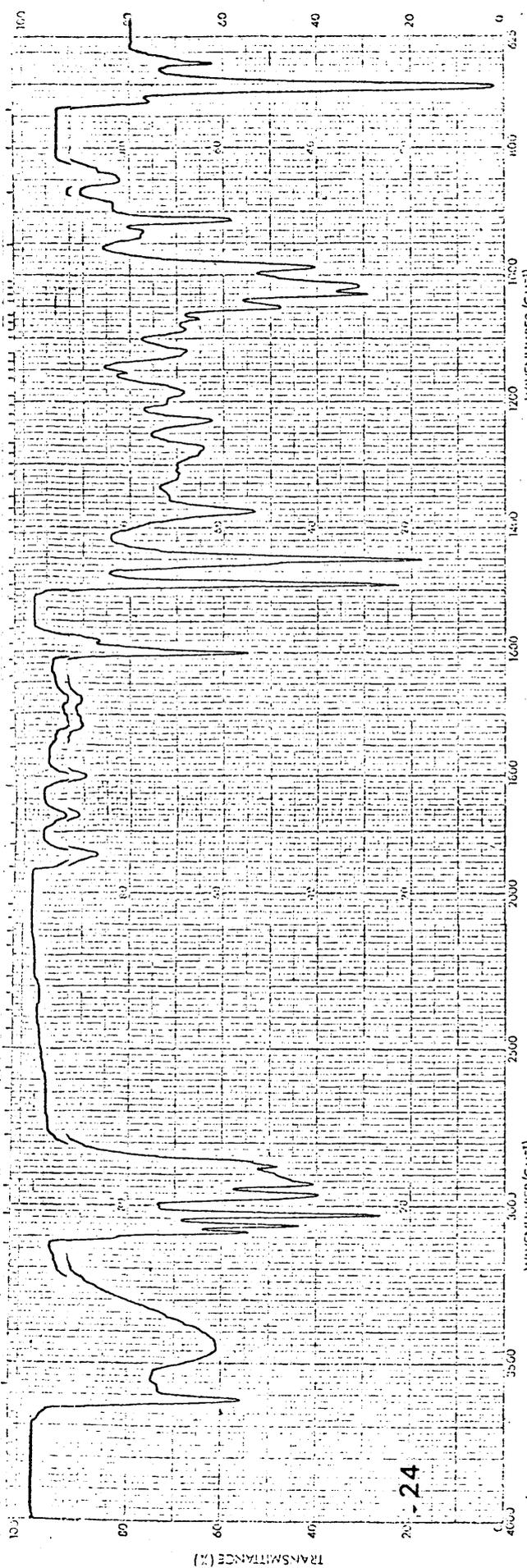


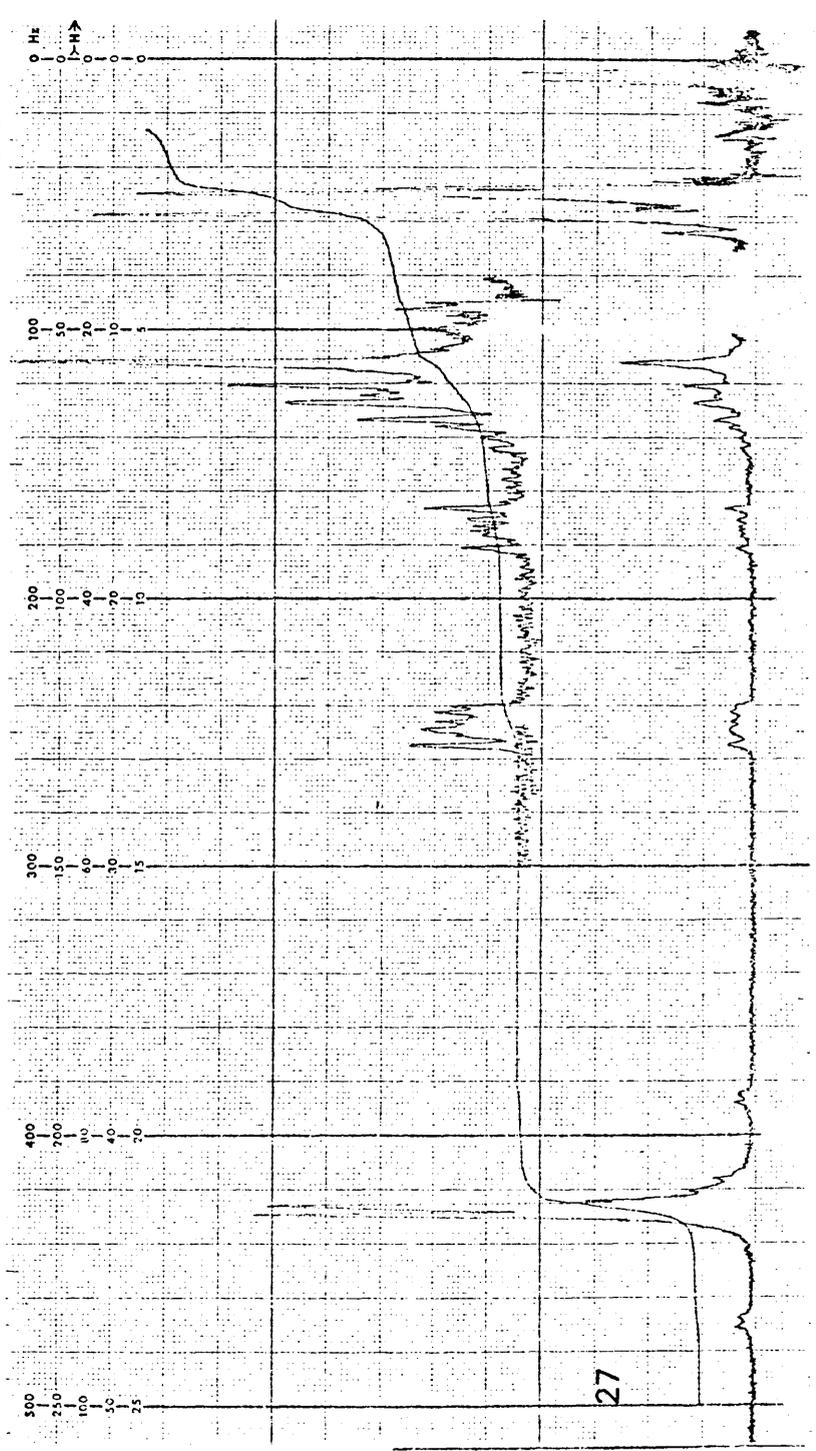
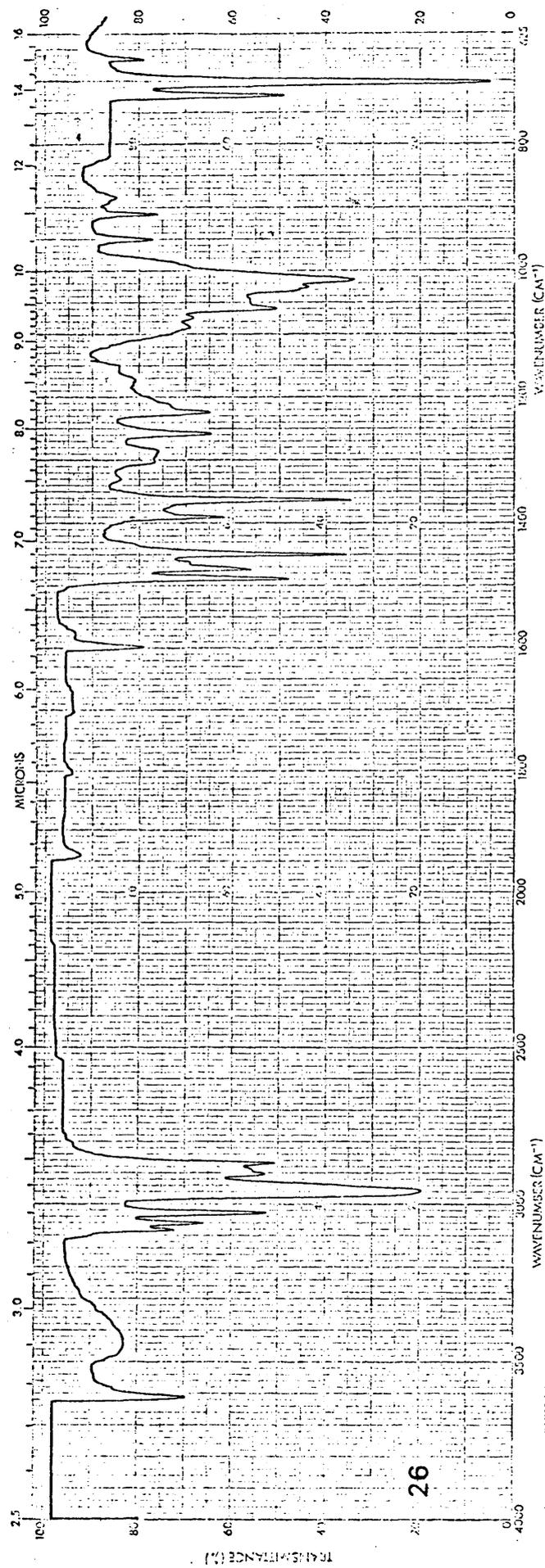
18



19







26

27