

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx. 21, 97-145 (1969).

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR EN LA DETERMINACION DE ESTRUCTURAS

II.—DETERMINACION DE LA CONFORMACION DE ALGUNOS DERIVADOS DIBENCILICOS DE LA DIMEDONA

M. C. Rock, F. Walls y H. Kwart.*

Contribución conjunta del Instituto de Química No. 274 y el Departamento de Química de la Universidad de Delaware.

Recibido, mayo 25 de 1969.

Utilizando la resonancia magnética nuclear, determinada en los aparatos A-60A y HA-100, a diferentes temperaturas y utilizando técnicas de doble y triple irradiación, se ha determinado la conformación de 13 derivados de la dimedona, así como la rigidez o la facilidad de interconversión de bote a bote, de bote a silla o de silla a silla.

Se había propuesto la conformación de silla para la 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3,5-diona 1,¹ considerando que al obtenerse una señal simple para los dos grupos metilo (Fig. 1), la molécula era simétrica, y el desplazamiento de estas señales hacia campo más alto, se debía a la protección de los anillos aromáticos. Sin embargo, si se observa el modelo,¹ se ve que los anillos aromáticos quedan a distancia considerable de los metilos y que, por lo tanto, no propor-

* Tomado de una tesis de grado que presentará María Cristina Rock Fernández a la Facultad de Química de la UNAM.

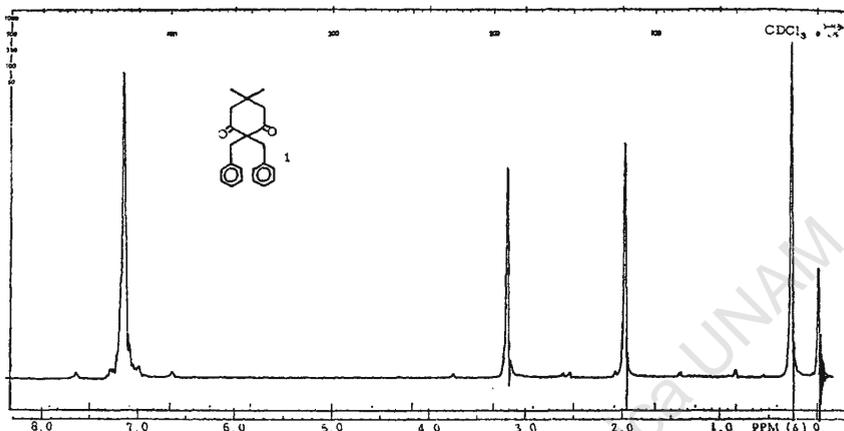
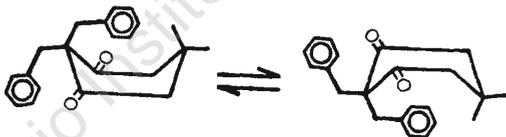


Figura 1

cionarían una protección tan fuerte que desplazara a los metilos hasta 0.24 ppm. En la publicación anterior no se consideró la posibilidad de que una señal simple podría ser el promedio de dos conformaciones de bote que están interconvirtiéndose rápidamente.²



Este equilibrio se demuestra al determinar la resonancia a bajas temperaturas (hasta -70° *), sin que se lograran obtener dos señales distintas para los metilos, lo cual se explica por la gran flexibilidad de la molécula. Por lo contrario, si la molécula tuviera conformación de silla, como se había supuesto, la rnmn a bajas temperaturas hubiera mostrado dos señales para los metilos.

La 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3e-ol-5-ona 2,** cuya conformación no se había determinado con base en la rnmn en el apa-

* A menor temperatura el producto cristaliza.

** En las siguientes fórmulas se pone (e) para ecuatorial y (a) para axial.

rato A-60,¹ se ve ahora, en un mejor espectro obtenido en el aparato A-60A, (Fig. 2), que tiene una conformación de silla deformada, lo cual se comprobó a 100 MHz mediante irradiaciones (Fig. 3, Tabla I), y por el espectro en el infrarrojo.

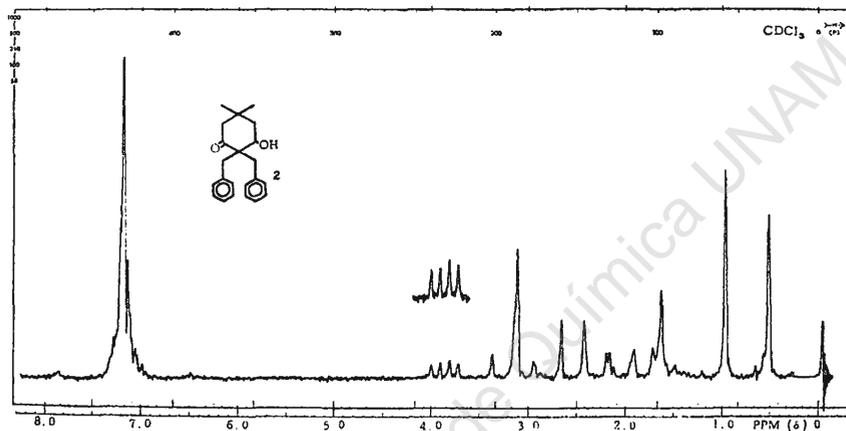
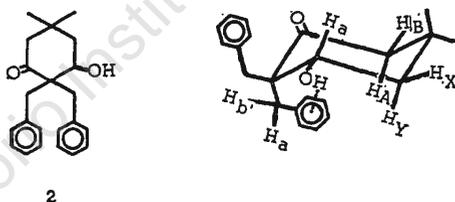


Figura 2



En estos espectros se observa lo siguiente:

1) Las señales de los protones axiales H_A y H_Y se encuentran a campos más bajos que las de los ecuatoriales H_B y H_X , respectivamente,³ en contra de la forma en que generalmente se encuentran, que es la opuesta.⁴

2) Ya que existe un acoplamiento entre H_B y H_X , que están separados por cuatro uniones σ , H_B y H_X deben ser ecuatoriales.⁵

3) Se observa una diferencia entre los dos metilenos del bencilo:

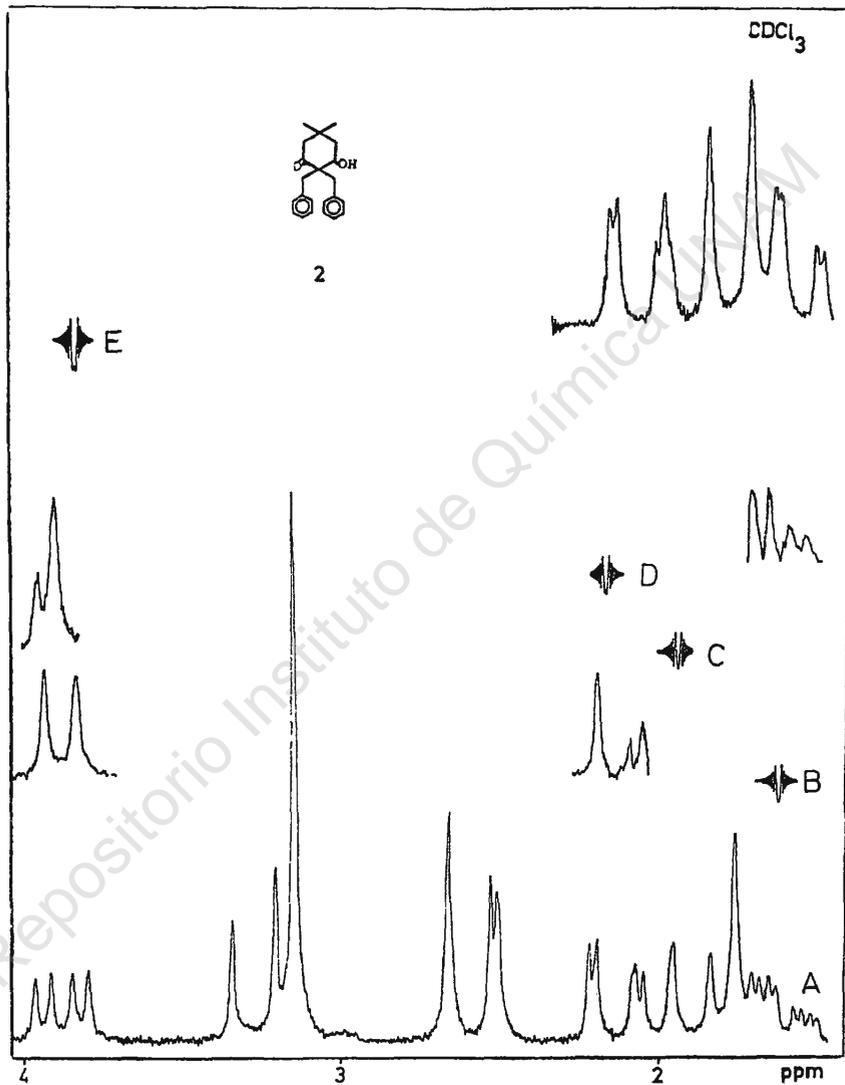


Figura 3

T A B L A I

Posición y caracterización de las señales de rmn de la
1,1-dimetil-4,4-dibencílciclohexan-3e-ol-5-ona 2.

Señal	Posición ppm	Número de protones	Multiplicidad	Interacciones (J, Hz).
CH ₃	0.52	3	simple	
CH ₃	1.00	3	simple	
H _X	1.59	1	doble de doble de doble	Con H _Y (J = 13), con H _A (J = 5) y en M con H _B (J ₄ σ = 2.2).
OH	1.63	1	simple	
H _Y	1.91	1	doble de doble	Con H _A (J = 12), con H _X (J = 13).
H _B	2.12	1	doble de doble	Con H _A (J = 14) y en M con H _X (J = 2.2).
H _A	2.54	1	doble	Con H _B (J = 14).
H _b '	2.57	1	doble	Con H _a , (J = 13).
φ-CH ₂ -	3.12	2	simple	
H _a '	3.24	1	doble	Con H _b ' (J = 13).
H _a	3.87	1	doble de doble	Con H _Y (J = 12), con H _X (J = 5).
φ	7.10	10	múltiple	

mientras los hidrógenos de uno de ellos son equivalentes (a 3.12*), los otros dos del metileno (H_a' y H_b') forman un sistema AB de dos señales dobles debido a que el anillo aromático a que está unido, está rígido por un puente de hidrógeno que se forma entre los electrones π del anillo aromático y el hidrógeno del OH ecuatorial.

4) El hidrógeno del OH cambia de posición al variar la concentración: en la Fig. 2 se encuentra a 1.7, sobreponiéndose en parte

* Al describir las posiciones en que aparecen las señales de rmn, se entiende que están dadas en ppm.

a la señal de H_Y mientras que, en la Fig. 3, aparece a 1.63. Cuando se determina la rmn a -30° , esta señal se desplaza a 2.08.

5) Uno de los metilos, cuya señal se encuentra a 0.52, es axial y está protegido por el anillo aromático del bencilo que no forma puente de hidrógeno.

6) En la Fig. 3 aparece el efecto que se obtiene al irradiar la muestra con determinadas frecuencias externas:

A es el espectro normal a 100 MHz, entre 1.4 y 4.

B muestra el efecto en las señales H_A (que de doble de doble pasan a doble) y en las de H_B (que de doble de doble pasan a doble) cuando se irradiaba en 1.59, que es donde se encuentra la señal de H_X .

C muestra el efecto en H_B , que de doble de doble pasa a doble, al irradiar en 1.91, lugar donde se localiza H_Y .

D es al irradiar en 2.12 (donde se encuentra H_B) que afecta a la señal de H_X , que de doble de doble de doble pasa a doble de doble.

Finalmente, en E, se ve el cambio de las señales H_Y y H_X , al irradiar en 3.87.

7) Para que el H de la base del OH muestre constante de acoplamiento de 12 y 5 cps, debe ser axial, ya que si fuera ecuatorial, las constantes de acoplamiento con el metileno vecino serían menores que las observadas.

8) La molécula está casi rígida, en forma de silla deformada ya que en el espectro a -30° (que no se incluye), aparte de la señal del hidrógeno del OH, solamente se desplaza la señal de H_A (de 2.54 a 2.57), mientras que las demás señales permanecen constantes, perdiendo solamente su resolución. Parte de esta rigidez se la confiere el puente de hidrógeno del OH con los electrones π de uno de los anillos aromáticos;⁶ cuando se determina el IR en solución diluida de CCl_4 , se observa una señal de OH libre a 3630 y una señal de OH asociado a 3590 cm^{-1} , lo cual da un $\Delta\nu$ de 40 cm^{-1} para el puente de hidrógeno. Joris y Scleyer estudiaron la influencia de 1,2 y 1,3 hidroxicetonas en sistemas acíclicos, semicíclicos y cíclicos,⁷ y nunca encontraron valores para $\Delta\nu$ mayores de 10 a 20 cm^{-1} .

Al tratar al alcohol anterior 2 con cloruro de mesilo, se obtiene

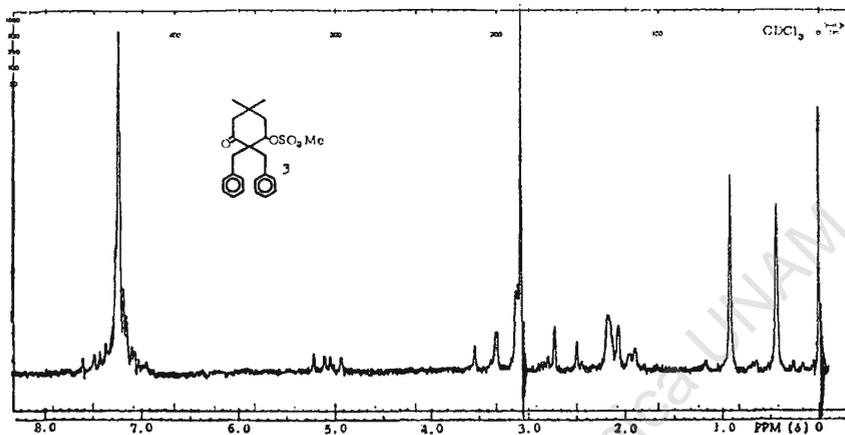
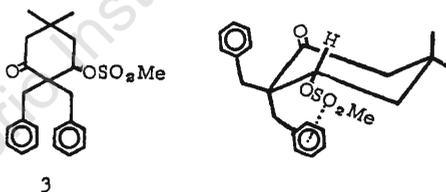


Figura 4

el mesitato 3, cuya rnm (Fig. 4), muestra la misma conformación rígida del alcohol 2 y se supone que se debe a un puente entre el grupo sulfonato y los electrones π de uno de los anillos aromáticos.



Al tratar de eliminar el grupo mesilo del producto 3, se obtuvo la 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3a-metoxi-4-ona 4. Al analizar su rnm (Fig. 5), se observa que los grupos metilo dan una señal simple a ± 1.0 . Esto muestra que la molécula oscila rápidamente entre sus dos conformaciones de bote; sin embargo, la protección que ejercen los anillos aromáticos es menor que lo que se debería esperar (como se verá en otros ejemplos más adelante), debido,

probablemente, a que el grupo metoxilo tiene una conformación ecuatorial que se interpone, en una de las formas de bote, entre el cono de protección de uno de los anillos aromáticos y uno de los metilos, y ésto se manifiesta en el promedio de las señales que aparece como si estuviera menos protegida.

Como corroboración de que la molécula oscila rápidamente entre sus dos formas de bote, está el hecho de que los hidrógenos del metileno bencílico son idénticos y forman un sistema AB no resuelto, lo cual implica que están adyacentes a un centro quirálico, pero con una diferencia muy pequeña en el desplazamiento químico entre los hidrógenos diastereoméricos, y la posición de esta señal, un poco menos protegida (± 3.2 en vez de 2.9 que es la posición usual), muestra el efecto inductivo del grupo metoxilo, como se explicó anteriormente.

Por lo tanto, se proponen las dos conformaciones de bote para esta molécula 4.

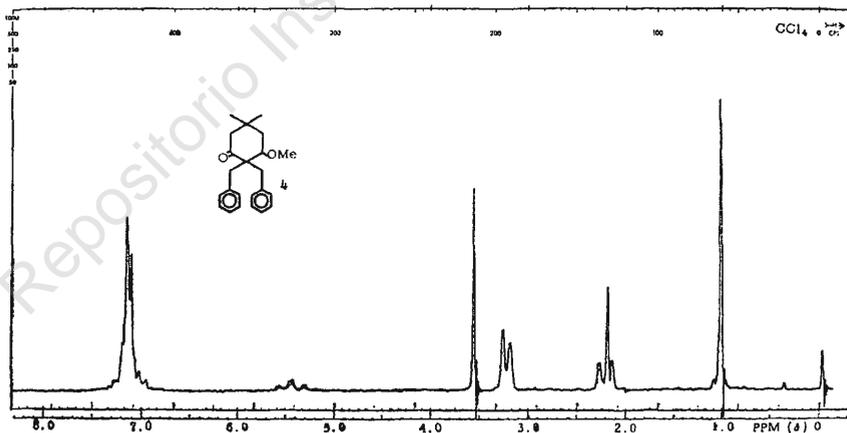
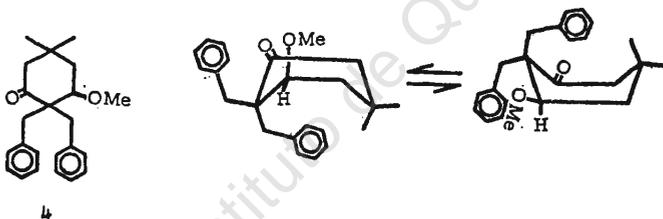


Figura 5

La desmesilación con colidina de 3, produce la 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-en-5-ona 5. Al analizar su rmn (Fig. 6), se observa que los grupos metilo dan una sola señal a 0.4, muy protegida por los anillos aromáticos; a 1.44 aparece la señal del metileno α a la cetona; sigue una señal cuádruple, centrada a 2.86, formada por los dos metilenos bencilicos equivalentes, y que es clásica para un sistema AB, que indica que los hidrógenos de los bencilos son diastereoméricos y que los dos bencilos están unidos a un centro asimétrico de resonancia. En 5.50 aparece una señal doble, cuando se amplía (lo cual no se muestra en la figura 6), muestra bandas satélites, características de un sistema AB, de los hidrógenos vinílicos. Finalmente, los dos anillos aromáticos dan una señal simple en 7.5. Ni aun a -60° se logra una diferenciación en las señales.

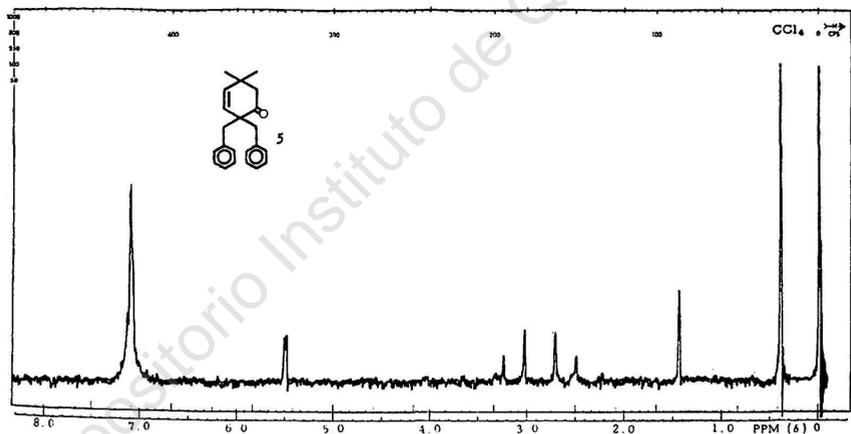
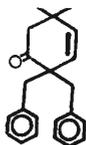
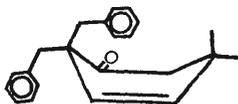


Figura 6

De acuerdo con estos datos, se propone la conformación de bote para el producto 5, ya que si fuera silla, se hubiera obtenido a bajas temperaturas una diferenciación de las señales, como se logra ver en moléculas tan sencillas como el ciclohexano.



5



La hidrogenación de 5, produce la 1,1-dimetil-4,4-dibencil-ciclohexan 6. El espectro de masas (Fig. 29), muestra M^+ 306 (que corresponde al producto 6), y una señal M/e 304 (que equivaldría a M^+ del producto 5). Sin embargo, esta señal es anómala, ya que en la resonancia (Fig. 7), no aparecen señales de hidrógenos vinílicos.

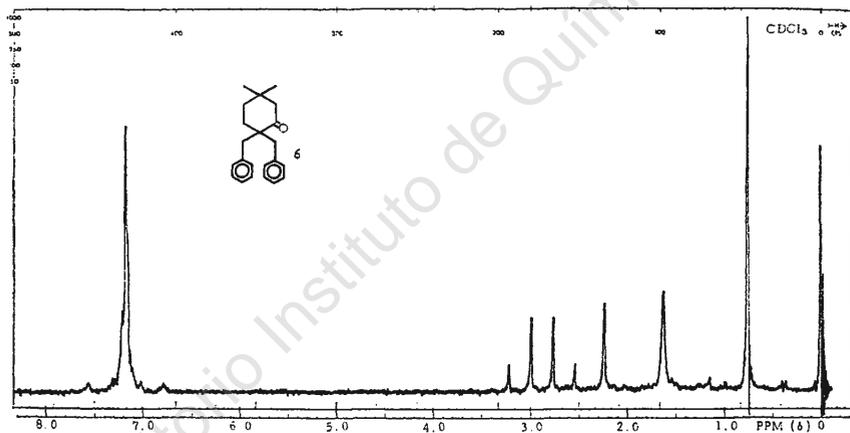
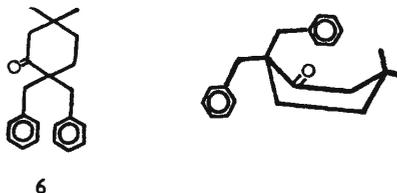


Figura 7

Se propone la conformación de bote para el producto 6, ya que los dos metilos dan una señal simple, angosta a 0.76, protegida por los anillos aromáticos (Fig. 7). Los dos metilenos contiguos del anillo, dan una señal simple, ancha, en 1.63. Sigue la señal simple del metileno α a la cetona, en 2.23; la señal cuádruple del sistema AB de los dos metilenos bencilicos, está centrada a 2.86, que prueba la asimetría del C_1 y la identidad de los grupos bencilo, producida por la rápida interconversión de bote a bote.



La reducción con un exceso de NaBH_4 de 1, produce una mezcla de los dioles 7a y 7b en relación 9:1.

El 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3e,5e-diol 7a, que es cristalino, muestra en su resonancia (Fig. 8), señales separadas para los metilos, a 0.63 y 1.0, que indican que uno de ellos es axial y está protegido por un anillo aromático. Sigue una señal simple, a 1.23, correspondiente a los dos hidrógenos de los alcoholes equivalentes (intercambiables con D_2O). Las señales localizadas entre 1.16 y 2.0, corresponden a los metilenos del anillo. A 2.98 aparece una señal simple, de los dos metilenos bencílicos. La señal doble de doble, centrada a 3.47, corresponde a los dos hidrógenos axiales H_x en las bases de los oxhidrilos y que es la parte X de un sistema ABX con $J_{\text{AX}} = 11$; $J_{\text{BX}} = 5.5$ Hz. Finalmente localizados entre 7.08 y 7.58 aparecen los hidrógenos de los dos anillos aromáticos, como señal múltiple.

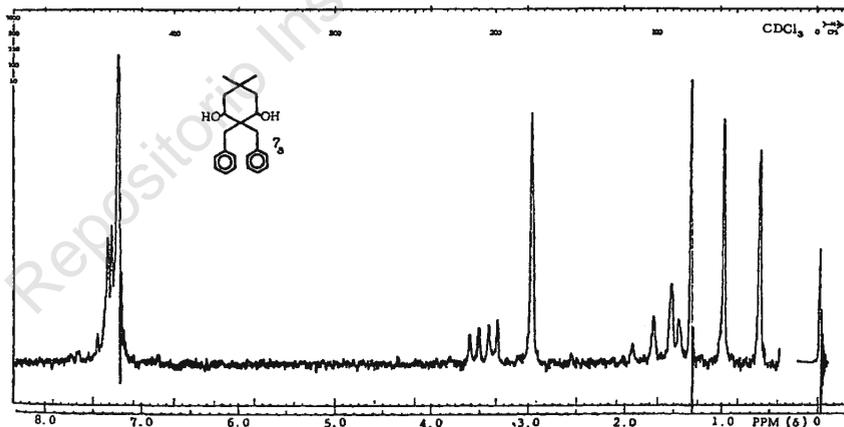


Figura 8

En la figura 9, en la gráfica inferior A, se tiene el espectro normal a 100 MHz, entre 0 y 5 ppm. Al agregar D_2O desaparece la señal del H del OH en 1.43. B es al irradiar en 3.47 (H_x), la señal de los metilenos, centrada a 1.55, cambia a doble de doble ($J_{AB} = 14$), (sistema AB). C es al irradiar simultáneamente en 1.4 y 1.75 (metilenos del anillo), la señal H_x en 3.47 cambia a simple. D, al irradiar en 1.75 (H_a), cambia la señal de la base del alcohol a 3.47 a una señal doble ($J_{BX} = 5.5$) y la del metilo axial en 0.6, se adelgaza al perder el acoplamiento en M con H_A . E, al irradiar en 1.4 (H_B), cambia la señal de H_x a doble con $J_{AX} = 11$.

Los metilenos dan una señal simple a 2.98, que indica que su desplazamiento químico es igual (o casi igual) y que están insertados a un átomo de carbono simétrico (no quirálico). Esto se confirma por el hecho de que a temperaturas superiores a 130° , (Fig. 10), en que el puente de hidrógeno con los anillos bencénicos se rompe, y la molécula adquiere una mayor energía vibracional, se puede observar una pequeña diferencia en el desplazamiento químico de los dos metilenos del bencilo, aún cuando esta diferencia no es tan grande como la que permite diferenciar a los dos metilos. El resultado es que se ven dos señales de los metilenos bencílicos, pero que no forman un sistema AB debido a que la simetría no se altera, y que la elevación de la temperatura no afecta la rigidez de la molécula.

Al determinar el IR en CCl_4 a varias concentraciones se observa la señal del OH libre a $3\ 624$ y la del OH asociado, a $3\ 584\ cm^{-1}$, lo que da $\Delta\nu = 40\ cm^{-1}$. El valor de $\Delta\nu$ para un puente de hidrógeno entre los dos alcoholes en el ciclohexan-1,3-diol,⁸ es de 75 a $80\ cm^{-1}$. Ya que el valor observado para $\Delta\nu$ es de $40\ cm^{-1}$, corresponde a un puente de hidrógeno entre cada alcohol y los electrones π de cada uno de los anillos aromáticos.⁶

Debido a que la señal de uno de los metilos es ancha y más baja que la del otro, se consideró primero que podía deberse a la interacción, a través del espacio, entre los dos H_x y uno de los metilos. Sin embargo, al hacer la determinación del efecto nuclear de Overhauser (ENO),** se encuentran resultados negativos. De

** En inglés NOE (Nuclear Overhauser Effects).

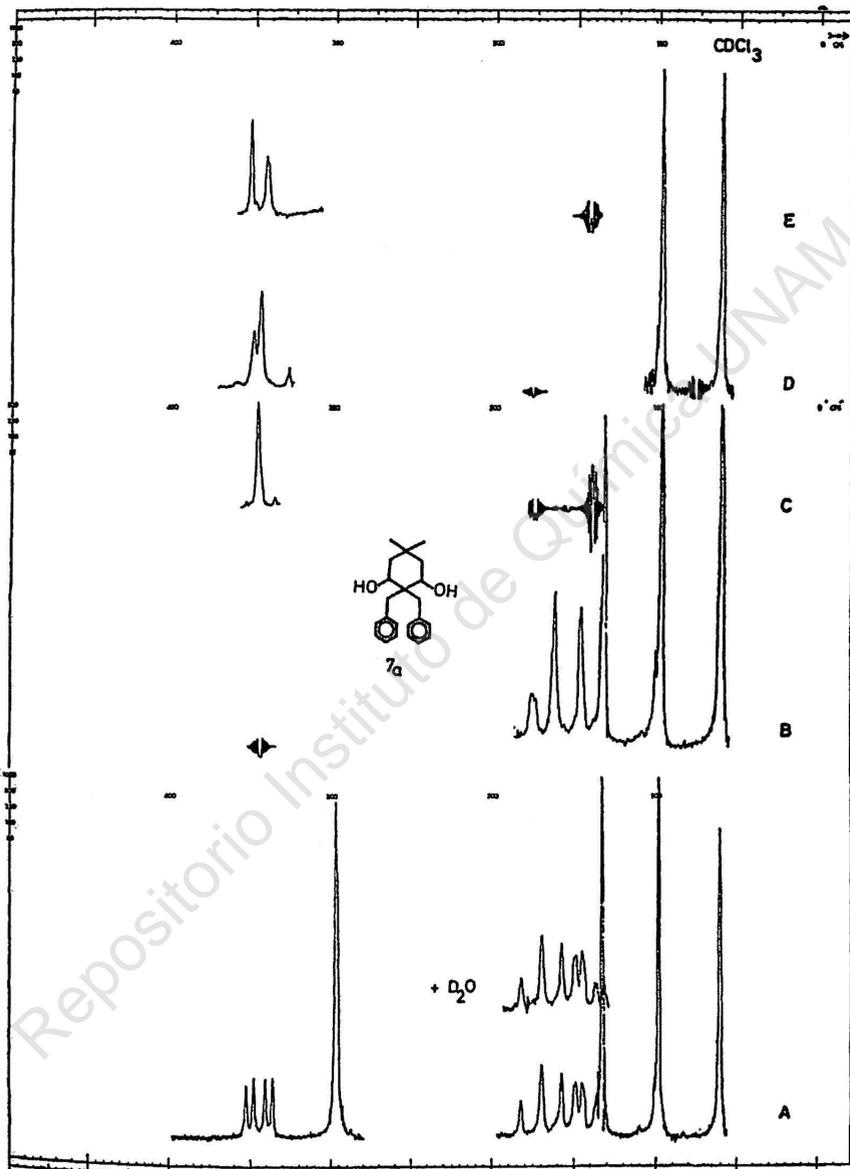


Figura 9

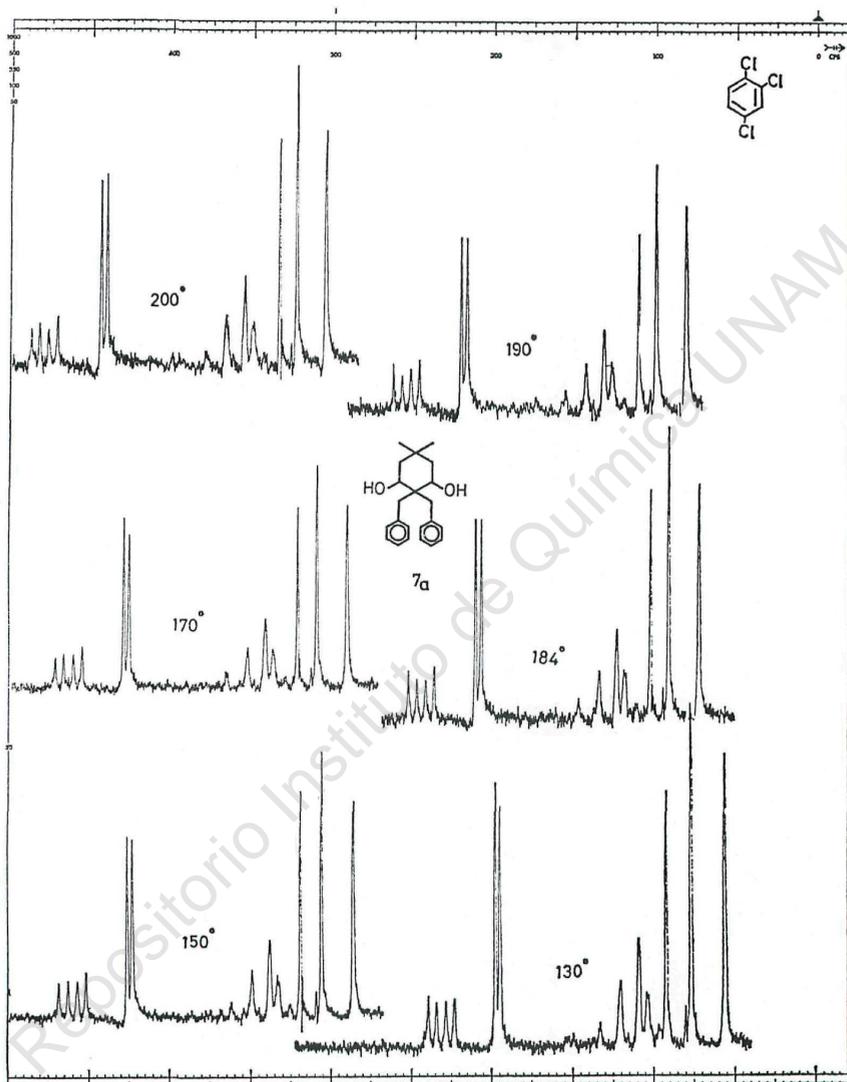
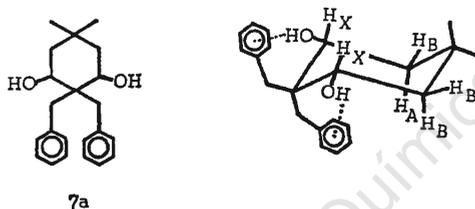


Figura 10*

* Se toma como referencia la señal de H_x que en CDCl_3 está centrada a 3.47.

ello se deduce que la señal del metilo es más ancha y más baja debido al acoplamiento en M con H_A lo cual se comprueba al irradiar H_A (Fig. 9, D).

De acuerdo con los datos anteriores se propone una conformación de silla rígida con los dos OH ecuatoriales y con puentes de hidrógeno con los electrones π de cada uno de los anillos aromáticos.



El *1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3a,5e-diol 7b*, muestra en la resonancia a 100 MHz (Fig. 11), (gráfica inferior) una señal simple a 1.01, correspondiente a los dos metilos; los dos hidrógenos de los alcoholes aparecen en 1.2 y se intercambian D_2O ; las señales centradas en 1.59 corresponden a los metilenos del anillo. La señal de los dos metilenos bencílicos, es característica de un sistema AB ($J = 14$ Hz); la señal doble de doble, centrada a 4.13, se debe a la parte X de un sistema ABX, con $J_{AX} = 7$ $J_{BX} = 5$ Hz; finalmente los anillos aromáticos muestran una señal múltiple a 7.3.

La siguiente gráfica muestra el efecto al agregar D_2O : la señal de la base del alcohol, que tenía interacción con el H del OH se simplifica y se puede ver claramente la señal doble de doble, centrada en 4.13. La señal en 1.2 del H del OH desaparece. La gráfica A muestra el efecto al irradiar en 1.6 (metilenos del anillo): la señal de la base del alcohol se hace simple. B es al irradiar en 4.13 (base del alcohol): las 8 señales de los metilenos del anillo, centradas en 1.59, se cambian a doble de doble, característica de un sistema AB ($J_{AB} = 13.5$).

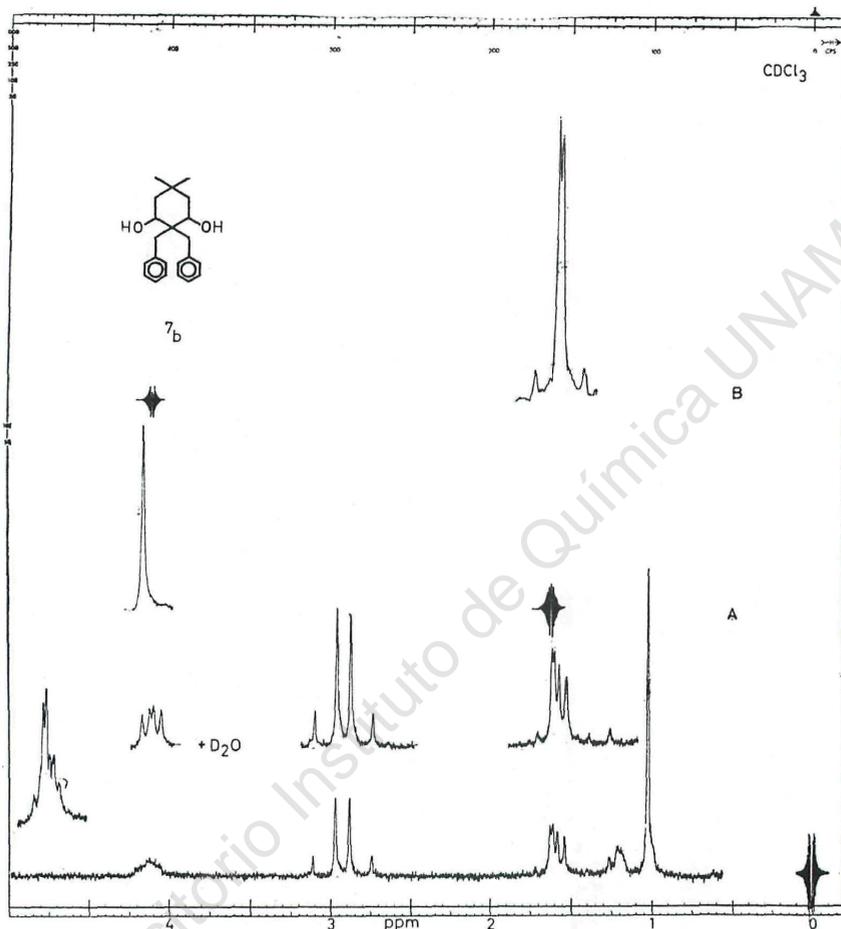
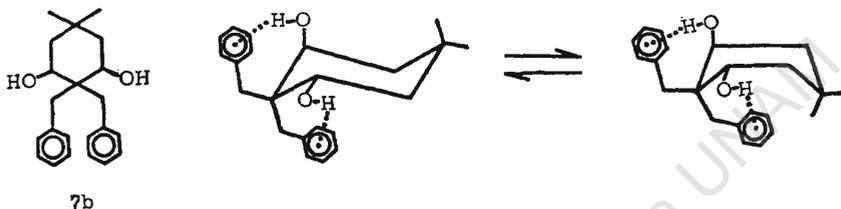


Figura 11

Al determinar el IR en CCl_4 a varias concentraciones,* se observa una banda de OH libre a 3627 cm^{-1} y otra de OH asociado, de intensidad doble, a 3596 cm^{-1} , dando un valor para $\Delta\nu$ de 31 cm^{-1} lo cual sugiere que existen dos puentes de hidrógeno entre

* Estas determinaciones se hicieron en la Universidad de Delaware y no se reproducen en este trabajo.

los grupos OH y los electrones π de los anillos aromáticos, y que uno de los OH es axial y el otro ecuatorial, de acuerdo con las siguientes fórmulas que



indican que la mitad de la molécula es rígida por los sistemas bicíclicos de los puentes de hidrógeno y la otra mitad oscila tan rápidamente de la forma de silla a la de bote, que no se pueden diferenciar ni cuando la rmn se lleva a cabo a bajas temperaturas (Fig. 12).

El análisis de la rmn (Fig. 11) está de acuerdo con la existencia de estas dos conformaciones que se interconvierten rápidamente, por las siguientes razones:

1) Se ve solamente una señal simple para los dos metilos a 1.01, que indica que están interconvirtiéndose rápidamente en medios que son esencialmente similares y que no están expuestos, a conos de protección de los anillos aromáticos. En la estructura 7a, el OH ecuatorial no se interpone al efecto del cono de protección del anillo aromático ecuatorial sobre el metilo transanular axial, lo que produce un desplazamiento hacia campos más altos de la señal del metilo (0.63). En cambio, un grupo OH axial en la misma posición, interfiere en este cono de protección y hace que la señal del metilo aparezca en 1.0. Este es el caso que se presenta en la estructura 7b y, efectivamente, la señal del metilo aparece en 1.01, lo cual está de acuerdo con el hecho de que tanto en la forma de silla como de bote, el metilo axial es paralelo al grupo OH más próximo.

2) Los metilenos del anillo cambian de medio rápidamente, pero interfieren uno con otro escindiéndose y, a su vez, son escin-

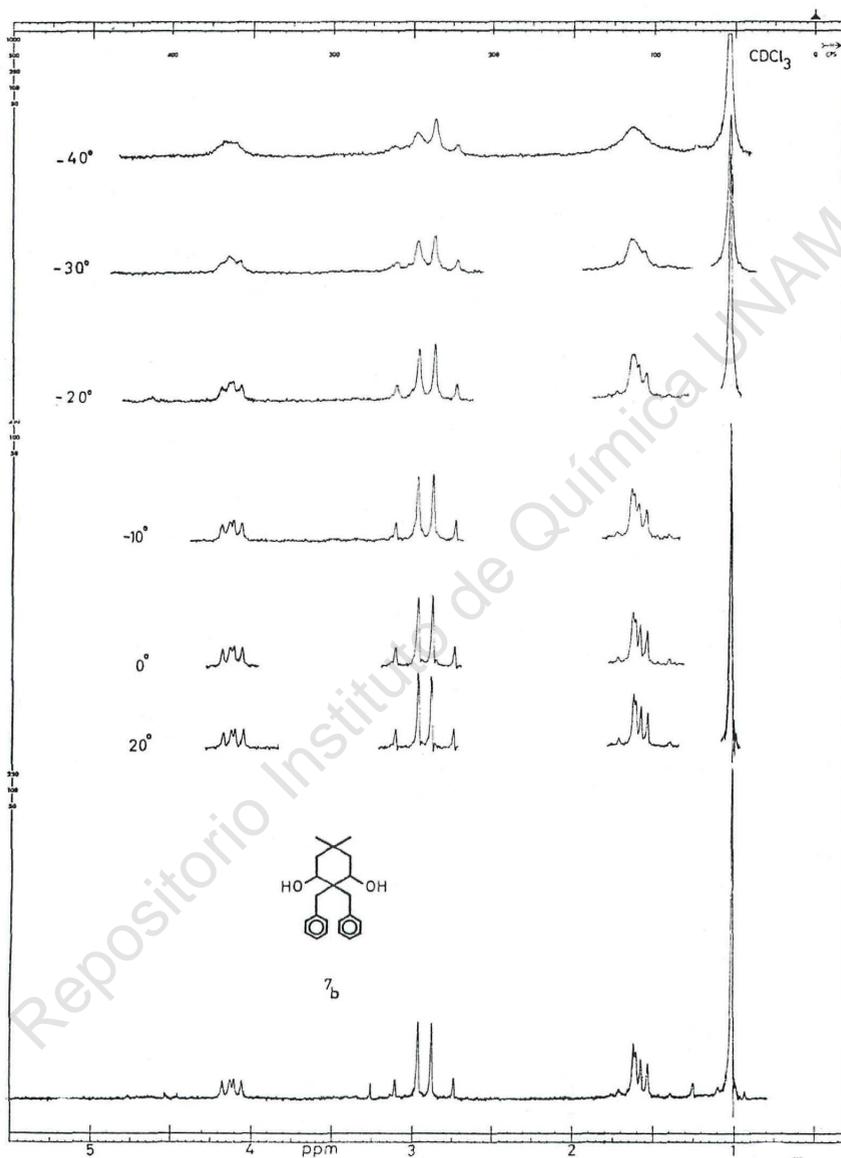


Figura 12

didos por los H de los OH, dando una señal doble de doble centrada en 1.59, característica de un sistema AB.

3) Los hidrógenos de los metilenos de los bencilos no son idénticos, lo cual significa que su rotación en la ligadura al anillo está restringida, de manera que cada uno de los hidrógenos se encuentra en un medio diferente, e indica que está unidos a un centro quirálico. Esta diferenciación es bien conocida (se les designa hidrógenos diasterómeros) y lleva al sistema AB que se observa en 2.93, que apoya la suposición de que los dos bencilos están involucrados en puentes de hidrógeno, restringiendo la rotación de los metilenos, y que ambos son esencialmente iguales, porque los dos metilos en la posición *para* son idénticos por la rápida interconversión de la molécula de silla a bote.

Puede uno preguntarse, ¿por qué la estructura **7a** prefiere una conformación rígida de silla, mientras que **7b** se interconvierte rápidamente (en forma única en esta serie) de la forma de silla a la de bote? La respuesta se debe encontrar en el efecto estérico y ponderal de la velocidad de interconversión conformacional de los sustituyentes en anillos grandes, bien establecido en el caso de anillos pequeños. En la forma de silla de **7a**, donde ambos oxhidrilos son ecuatoriales, no hay interacción repelente con el metilo axial. En **7b**, la interacción repelente en la forma de silla se aligera tomando la forma de bote.

Al hacer el dimesilato de la mezcla de los dioles y cristalizarlo, se obtuvo un producto puro, que corresponde, de acuerdo con sus datos espectroscópicos, al dimesilato del dialcohol **7a**, o sea el 1,1-dimetil-4,4-dibencil-3e,5e-dimesilciclohexano **8**. Muestra en su rmn (Fig. 13), señales en 0.68 y 1.04 para los dos metilos del anillo; para los dos metilenos del anillo corresponden señales múltiples localizadas entre 1.5 y 2.5; después tres señales simples a 2.82 (metileno de un bencilo), 2.97 (metilos de los mesilatos) y 3.12 (metileno del otro bencilo). Los metilenos de los dos bencilos son diferentes por influencia de los grupos mesilo, aun cuando están en posición ecuatorial. La señal doble de doble, centrada a 4.65, se debe a la parte X de un sistema ABX, con $J_{AX} = 11$ y $J_{BX} = 5$ Hz. Finalmente los anillos aromáticos dan una señal múltiple, centrada a 7.35 ppm.

Por reducción en frío con NaBH_4 del producto **5**, se obtuvo el

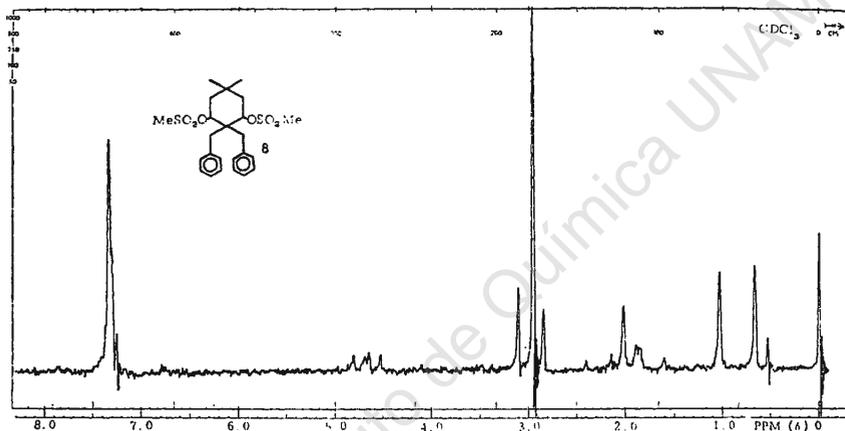
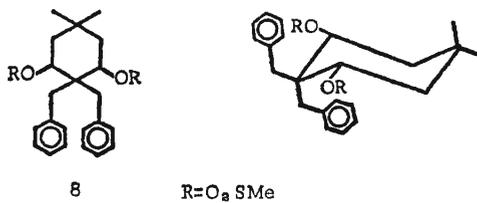


Figura 13

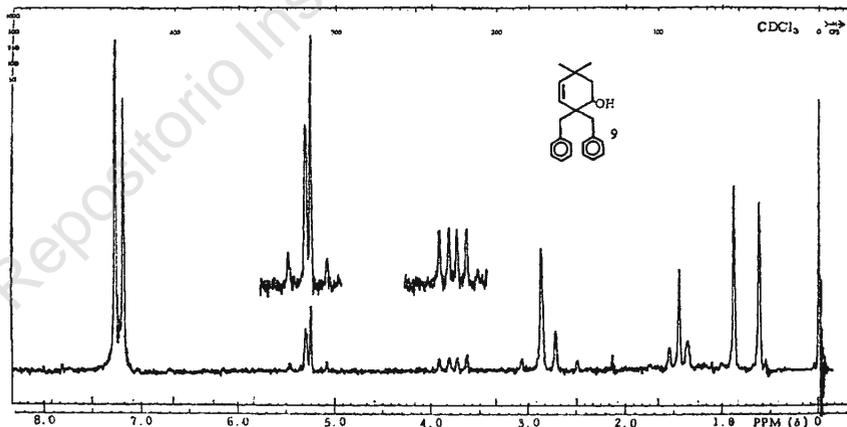


Figura 14

1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-en-5e-ol 9. La rnmn (Fig. 14), muestra lo siguiente: dos señales simples a 0.6 y 0.9, correspondiente a los dos metilos del anillo; varias señales entre 1.0 y 2.0, correspondientes al metileno del anillo; en 1.5 se encuentra una señal simple del OH; cuatro señales entre 2.4 y 3.2, corresponden a los metilenos de los bencilos; una señal doble de doble centrada a 3.75, corresponde a la parte X de un sistema ABX, con $J_{AX} = 12$ y $J_{BX} = 5$ Hz; cuatro señales centradas a 5.25, corresponden a un sistema AB

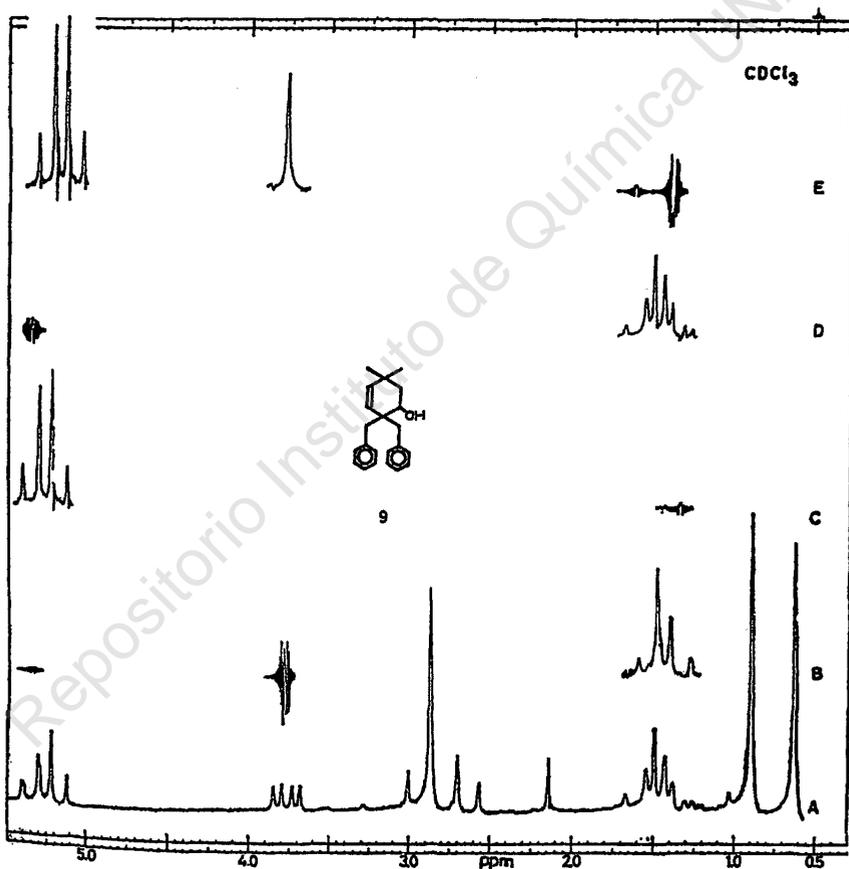


Figura 15

($J_{AB} = 10$ Hz) debido a los dos hidrógenos vinílicos del anillo; finalmente, dos señales simples a 7.2 y 7.3 de los anillos aromáticos.

La Fig. 15, que es la rmn de 9 a 100 MHz con doble y triple irradiación (Tabla II), muestra:

En la gráfica A, se ve que el metileno del anillo es un sistema AB en el que H_B tiene, a su vez, un acoplamiento en M con H_V (hidrógeno vinílico).

Los dos grupos bencílicos son diferentes, ya que uno de los metilenos forma parte de un sistema AB mientras que el otro da una

T A B L A II

Posición y caracterización de las señales de rmn de la
1,1-dimetil-4,4-dibencíliciclohex-2-en-5e-ol 9.

Señal	Posición ppm	Número de protones	Multiplicidad	Interacciones (J, Hz).
CH_3	0.62	3	simple	
CH_3	0.9	3	simple	
H_B	1.35	1	doble de doble de doble	Con H_A ($J = 12.5$), con H_X ($J = 12$) y en M con H_V ($J_4 \sigma = 1.1$)
OH	1.5	1	simple	
H_A	1.6	1	doble	Con H_B ($J = 12.5$), con H_X ($J = 5$).
$H_{b'}$	2.63	1	doble	Con $H_{a'}$ ($J = 13.5$).
$\varphi-CH_2$	2.87	2	simple	
$H_{a'}$	2.94	1	doble	Con $H_{b'}$ ($J = 13.5$).
H_X	3.75	1	doble de doble	Con H_A ($J = 12$), con H_B ($J = 5$).
$H_{V'}$	5.17	1	doble	Con H_V ($J = 10$).
H_V	5.36	1	doble de doble	Con $H_{V'}$ ($J = 10$) y en M con H_B ($J_4 \sigma = 1.1$).
φ_1	7.2	5	simple	
φ_2	7.3	5	simple	

señal simple. En la parte A del sistema vinílico AB se ve el acoplamiento en M con H_B .

En la gráfica B, al irradiar simultáneamente en 5.3 (donde están los protones vinílicos) y en 3.75 (donde está la base del OH), la señal compleja del metileno se simplifica a un sistema AB con $J_{gem} = 12$ Hz.

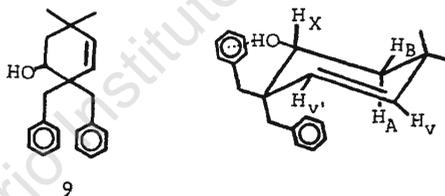
En C se muestra el resultado de irradiar a 1.35 (donde está H_B). La parte A de los protones vinílicos pierde el acoplamiento en M, quedando un sistema AB, $J_{vic} = 10$ Hz.

D muestra que al irradiar H_V (en 5.35), las señales de H_B pierden su acoplamiento en M, quedando un sistema ABX.

Finalmente E, muestra que al irradiar simultáneamente en 1.3 y en 1.54, se simplifica la señal H_X (base del alcohol) dando una señal simple, y la señal de los hidrógenos vinílicos se simplifican como en C.

Debido a la magnitud de las constantes de acoplamiento, H_X es axial, como se explicó en el caso de la cetoalcohol 2.

Con base en las observaciones anteriores, se le ha asignado a 9 la conformación de silla deformada.



Por calentamiento con colidina del dimesilato 8, se obtuvo el 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexa-2,5-dieno 10. La rmn en CCl_4 (Fig. 16), muestra un espectro muy sencillo formado por cuatro señales: a 0.38, la señal simple de los dos metilos, equivalentes y con una protección casi igual que en el caso de la dicetona 1; a 2.65 aparece la señal simple de los dos metilos bencílicos; a 5.25, otra señal simple corresponde a los dos hidrógenos vinílicos, y a 7.03, la señal simple de los dos anillos aromáticos.

Cuando la rmn de 10 se determina a diferentes temperaturas (Fig. 17), en dimetilformamida, se observa, en primer lugar que el

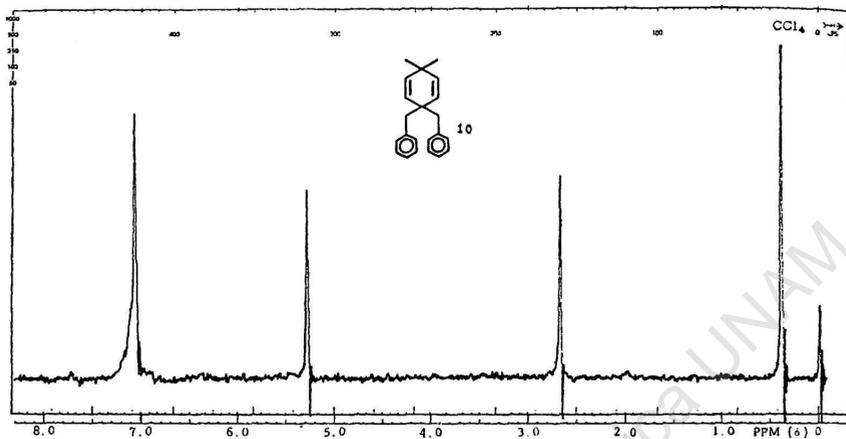
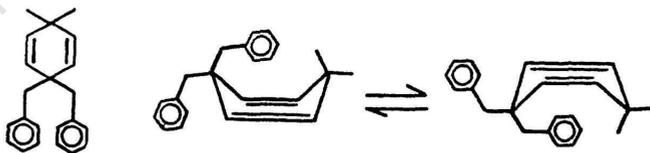


Figura 16

disolvente hace que la señal de los hidrógenos vinílicos (que en CCl_4 era simple), la convierta en un sistema AB con $J = 10$, porque la dimetilformamida se orienta sobre la doble ligadura,⁹ confiriéndole carácter distinto a H_v y a $H_{v'}$. La señal de los metilos no llega a abrirse ni a -60° . El aumento de temperatura (de -60 a 150°) hace a la señal cada vez más fina, desplazándola ligeramente hacia campos más bajos. Esto indica una velocidad cada vez mayor de interconversión bote a bote. La señal de los metilenos bencílicos tampoco llega a diferenciarse a baja temperatura. Sin embargo, no cambia apreciablemente de posición. La señal de los dos anillos aromáticos no sufre otro cambio que el que se espera a bajas temperaturas en que se pierde resolución.

En consecuencia de lo anterior, la molécula **10** tiene la conformación de bote,¹⁰ y que está en equilibrio bote-bote, sin pasar nunca por conformación de silla.



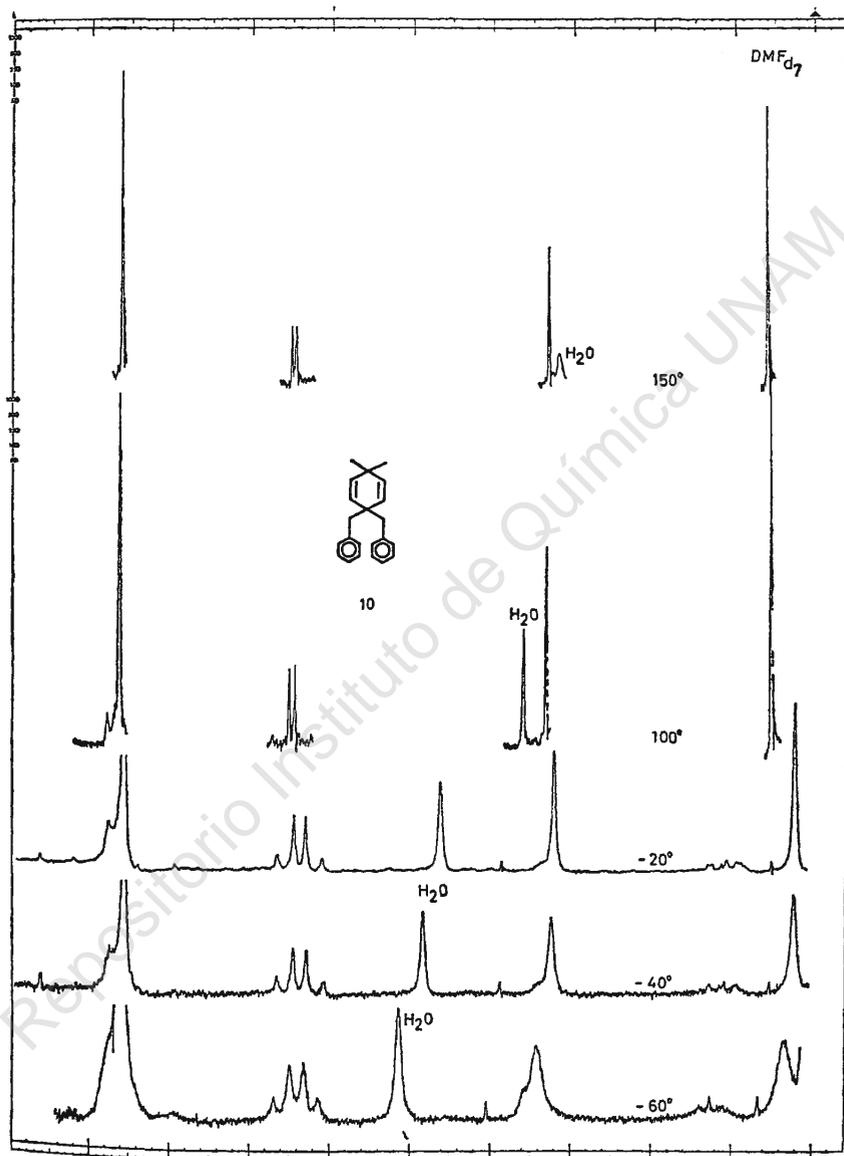


Figura 17

Se preparó el 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-eno **11**. Su *rmn* (Fig. 18), muestra una señal simple en 0.9 para los dos metilos, casi sin protección de los grupos aromáticos; en 2.0 sale la señal simple de dos metilenos del anillo; luego, a 2.66, la señal simple de los dos metilenos bencilicos; a 5.0 está la señal ancha de los protones vinílicos y a 7.1 aparece la señal múltiple de los dos anillos aromáticos. A baja temperatura (-60°) no se ven cambios apreciables.

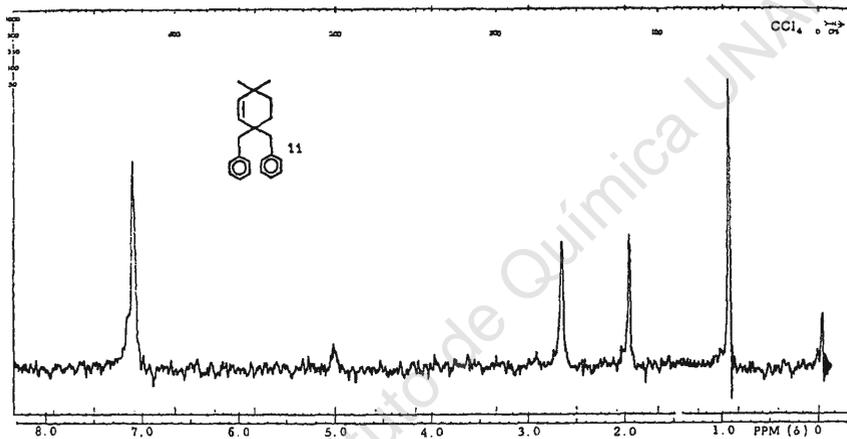
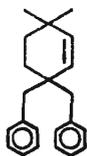


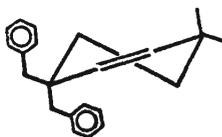
Figura 18

Se considera que **11** oscila rápidamente entre dos conformaciones de bote deformado, ya que los dos metilos dan una señal simple a 0.9 y que los metilos de los bencilos y los metilenos del anillo, dan señales casi simples. Los botes deben estar deformados de manera que se prevenga considerablemente la protección de los anillos bencilicos sobre los metilos durante las interconversiones de bote a bote. Esto se hace evidente al comparar el espectro de este compuesto con los del compuesto **10** (Figs. 16 y 17), en los que se ve la protección de los anillos en todas las conformaciones de bote. Esto es, algunas de las conformaciones de **11** en las que los metilos están expuestos a los conos de protección de los anillos bencilicos son menos estables y ocurren menos frecuentemente cuando hay una interconversión rápida entre conformaciones de bote deformado. Además, aún cuando el átomo de carbono en el

que están insertados los dos bencilos es quirálico, la diferencia en el desplazamiento químico entre los dos hidrógenos bencílicos diastereoméricos es muy pequeña y, en consecuencia, la absorción aparece como una señal simple, en vez de un cuarteto clásico para un sistema AB, como sucede en los casos comunes.



11



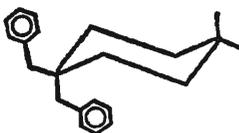
Por hidrogenación de 11 se obtiene el 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexano 12, cuya rmn está en la Fig. 19. El primer espectro, en CDDl_3 , muestra dos señales en 0.93 y 1.03, que corresponden a los dos metilos del anillo, que no son equivalentes y que casi no tienen protección. Siguen varias señales entre 1.1 y 2.0 que corresponden a los cuatro metilenos del anillo. En 2.5 y 2.60 hay dos señales simples de los metilenos bencílicos y en 7.16 está la señal simple de los anillos aromáticos.

El segundo espectro de la Fig. 19 está en CCl_4 , que esencialmente es igual al anterior, con excepción de que las señales de los metilos y la de los metilenos bencílicos se corren ligeramente. Al determinar la rmn a altas temperaturas (en dimetilformamida) se ve que los metilos del anillo siguen siendo diferentes, aun a 140° .

Se asigna la conformación de silla, rígida aun a 140° , con una barrera rotacional muy alta para el paso de silla a silla:



12



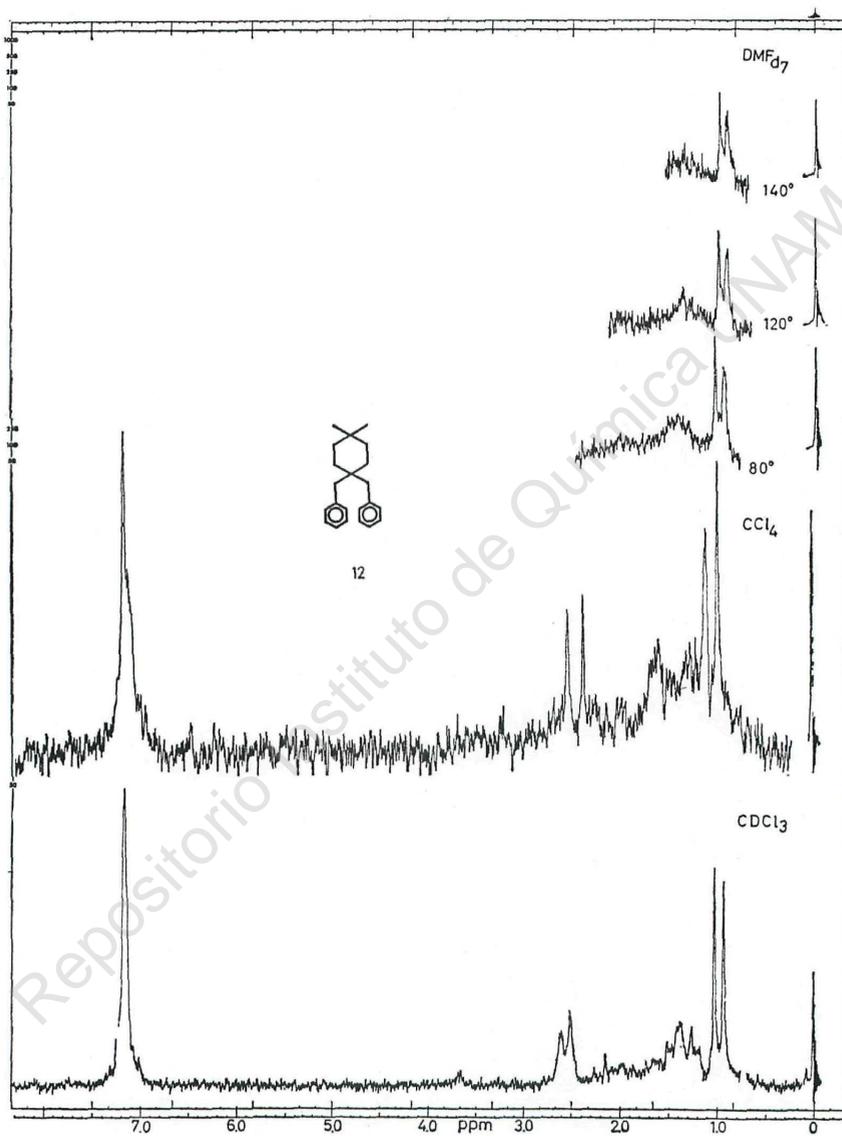


Figura 19

Se sintetizó el 3,3-dimetil-6,6-dibencil-biciclo-[3,3,0]-hexano 13. Su *rmn* en CDCl_3 (Fig. 20), muestra dos señales separadas para los metilos, en 0.94 y 1.11; varias señales entre 1.2 y 1.9, correspondientes a los dos metilenos del anillo y los dos hidrógenos del ciclopropano; siguen dos señales simples en 2.4 y 2.59, de los metilenos de los dos grupos bencilo. Finalmente, la señal simple en 7.25 de los dos anillos aromáticos. Al determinar la *rmn* en CS_2 a bajas temperaturas (Fig. 21)* o en triclorobenceno, a altas temperaturas (Fig. 22),

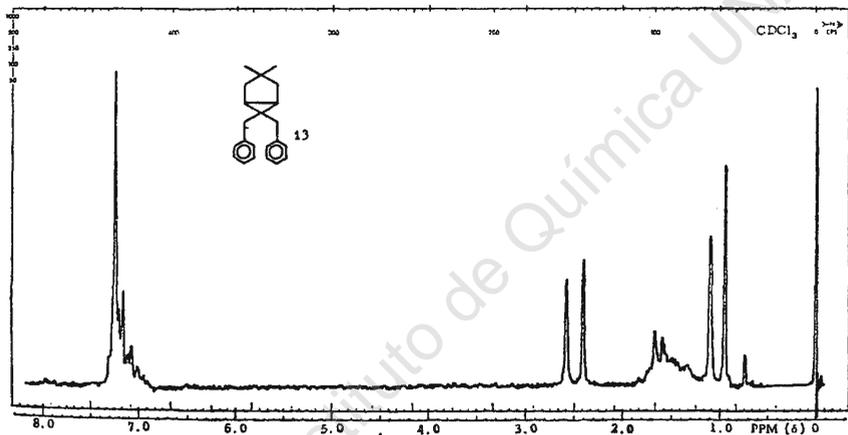


Figura 20

se ve que las señales no varían de posición ni de multiplicidad entre -60 y 196° . Esta extraordinaria rigidez de la molécula hace suponer que sólo puede adoptar una conformación: el anillo de cinco miembros es casi plano, obligado por el anillo del ciclopropano, que está fuera del plano. La pequeña protección que muestran los dos metilos se debe a la que les confiere el anillo del ciclopropano,¹² y no a la de los anillos aromáticos. Si se construye la molécula con modelos de Dreiding, se ve que los anillos aromáticos no pueden estar cerca de los metilos, debido a un gran impedimento estérico. Por lo tanto, 13 tiene esta conformación:

* Se toma como referencia la señal de los metilenos bencilicos, que en CDCl_3 aparecen en 2.4 y 2.59 ppm.



13

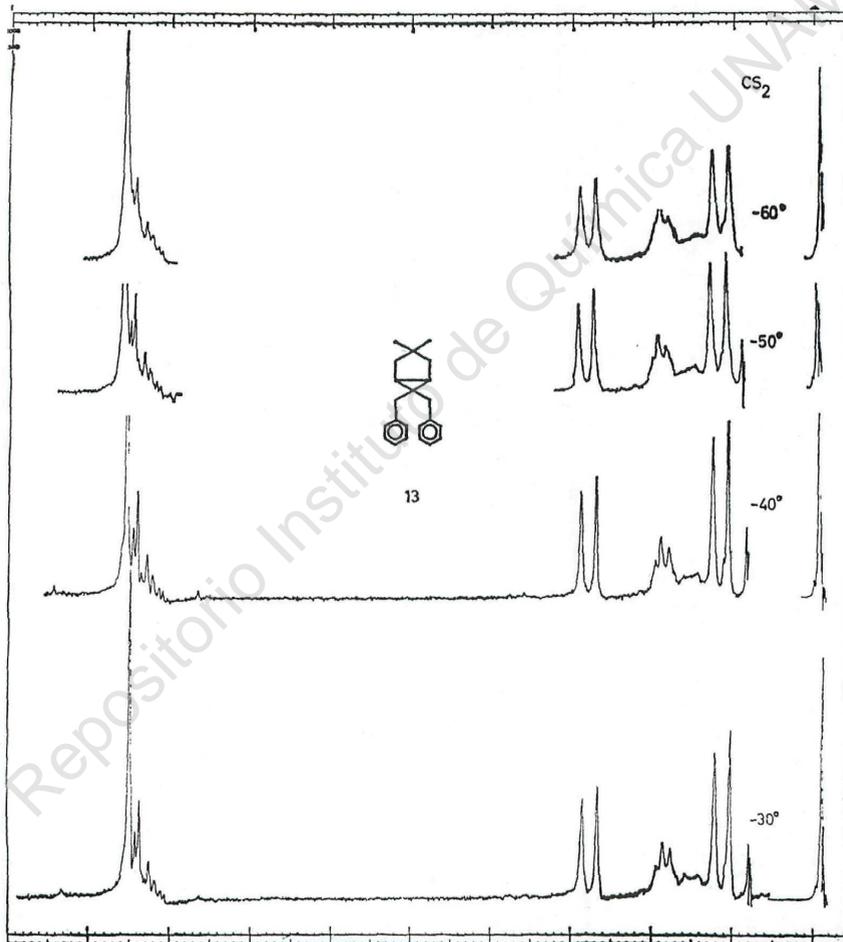
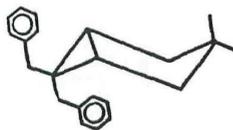


Figura 21

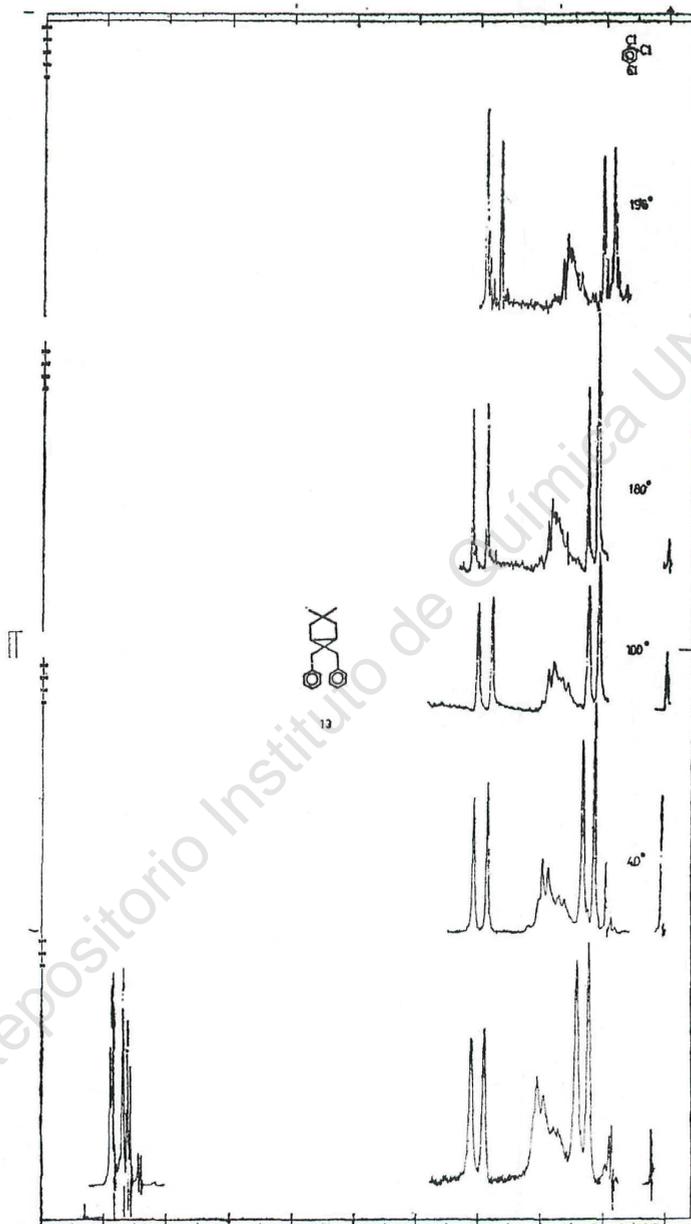


Figura 22

Entre los subproductos que se obtuvieron en estas síntesis, y que están descritos en la parte experimental, tiene interés el 1,1-dimetil-3-[1',1'-dibencilmetileno]ciclopentan-5-ona **14**, cuya rmn (Fig. 23) muestra una señal simple en 1.15 para los dos metilos, equivalentes. A 2.21 hay una señal simple, correspondiente al metileno del anillo, α a la cetona. En 2.53 hay otra señal simple correspondiente al otro metileno del anillo. En 3.33, la señal simple corresponde a uno de los metilenos bencílicos, estando el otro, como señal simple, en 4.05. Finalmente salen los dos anillos aromáticos como señal simple en 7.13. En el infrarrojo da banda de cetona en anillo de 5 conjugada a una doble ligadura exocíclica (1720 cm^{-1}).

Con base a estos datos se considera que la molécula es casi plana.

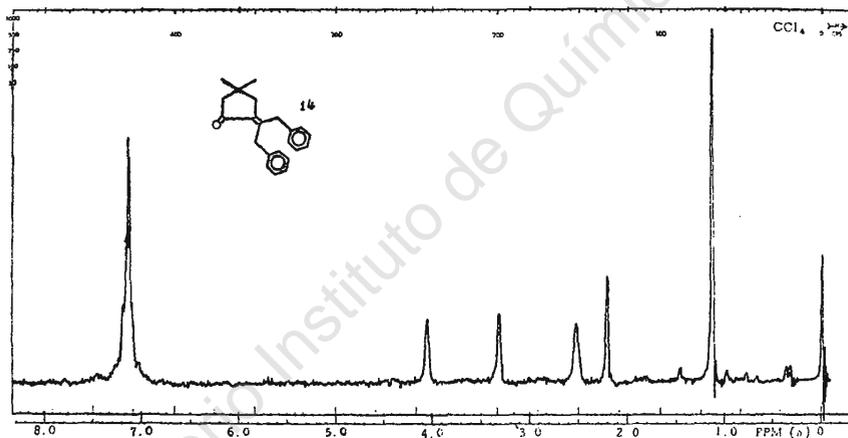


Figura 23

PARTE EXPERIMENTAL*

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3,5-diona **1**. Su síntesis, IR, rmn y EM fueron publicados anteriormente.¹ La Fig. 1 muestra la rmn con mejor resolución.

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3e-ol-5-ona **2**. En el trabajo anterior se describió también su síntesis.¹ En la Fig. 2 se encuentra

* Ver nota en la página 40.

la nueva rmn y en la Fig. 3, la rmn a 100 MHz y el efecto al desacoplar las señales por medio de doble irradiación.

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohex-3e-mesil-5-ona 3. Siguiendo el método de Stork,¹³ que prepara un mesilato en frío, utilizando benceno y piridina como disolventes, cuando se trató 2 en esas condiciones no reaccionó. Utilizando solamente piridina, calentando a ebullición hasta que en la cromatoplaca la mancha que corresponde al reactivo 2 desaparece (8 a 12 horas), se obtiene el mesilato 3 con buen rendimiento. Se purificó por recrystalizaciones. Utilizando 11 g de 2, 50 ml de piridina y 5 g de cloruro de mesilo, se obtuvieron 8.3 g de producto 3. P. F. 139-140°; IR, Fig. 24; rmn, Fig. 4; EM, Fig. 25. No se obtiene M⁺ sino [M-OSO₂CH₃]⁺ 304.

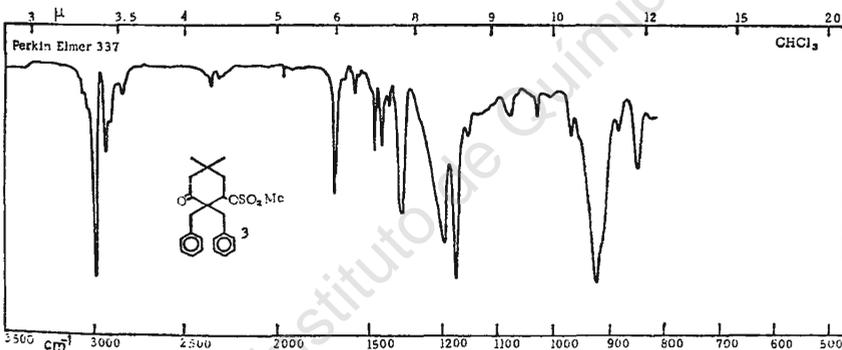


Figura 24

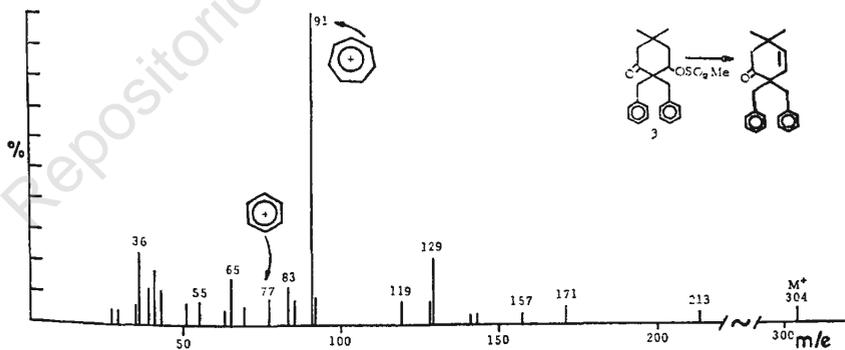


Figura 25

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3a-metoxi-5-ona 4. Al calentar a ebullición 1 g del mesilato 3, con 2 g de borohidruro de sodio en 10 ml de metanol, se esperaba obtener el producto 5 o el 6 (*vide infra*). Sin embargo, se obtuvieron siete productos, de los cuales sólo se pudieron identificar al producto recuperado 3 y al derivado 4 (40 mg), en el que el grupo mesilo fue sustituido por un metoxilo axial. El resto de los productos fue el resultado de la ruptura del anillo, siendo ácidos o aldehidos que no se identificaron. El producto 4, que es un líquido, se purificó en cromatoplasas. IR, Fig. 26; rmn, Fig. 5; EM, Fig. 27, M^+ 336. Calculado para $C_{23}H_{28}O_2$, PM, 336. 45.

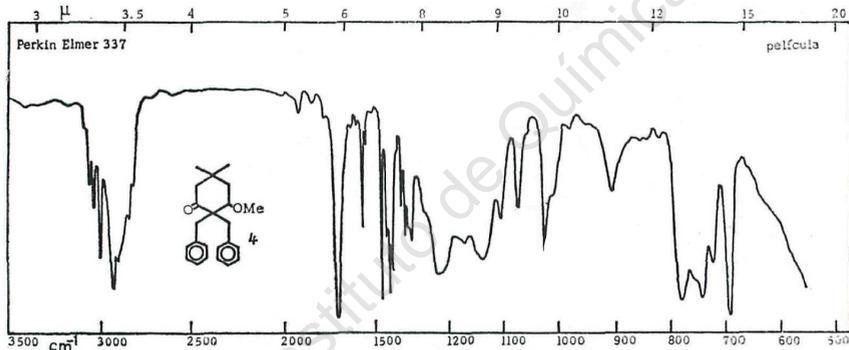


Figura 26

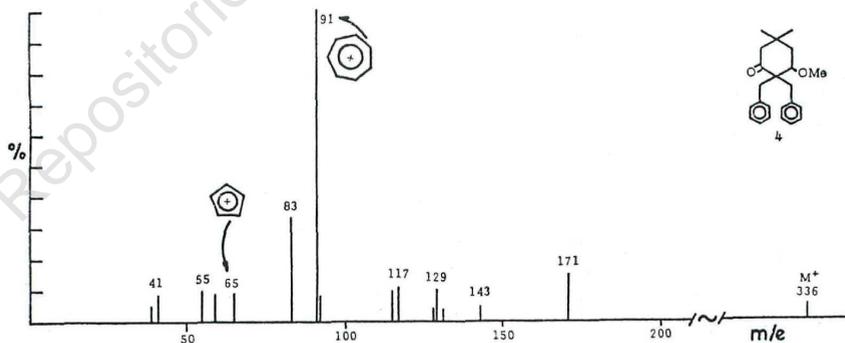


Figura 27

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-en-5-ona 5. Una solución de 5 g del monomesilato 3 en 50 ml de colidina, se calentó a ebullición durante 62 horas. Después de proceder en la forma usual, se observó en cromatoplaque que había dos manchas juntas, que se podían separar al tratar la mezcla con Girard T.¹⁴ Por lo tanto, el producto crudo se disolvió en 10 ml de ácido acético, se agregaron 5 g de Girard T y se calentó a ebullición durante 5 horas. Procediendo en la forma usual se separaron las dos fracciones: la insoluble en agua y la soluble.

La parte insoluble se evaporó a sequedad y el residuo se destiló

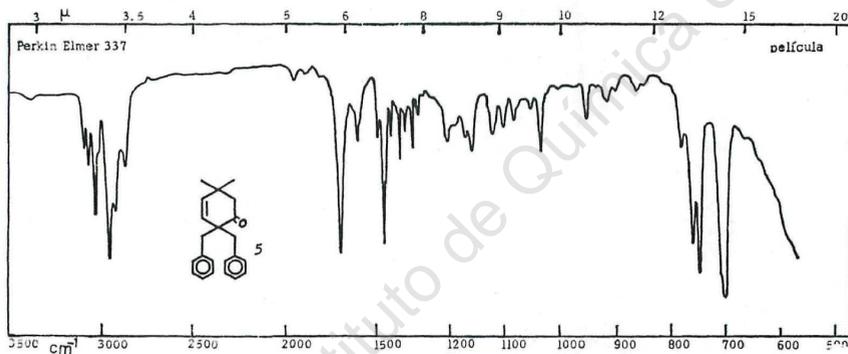


Figura 28

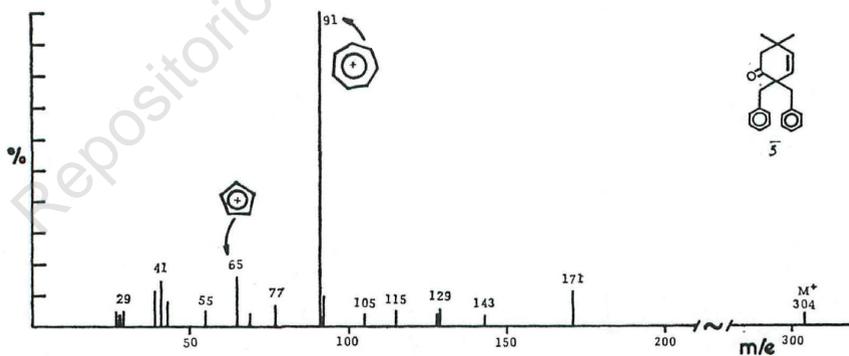


Figura 29

al vacío (150° y 0.1 mm);* líquido a temperatura ambiente. IR, Fig. 28; rnm, Fig. 6; EM, Fig. 29, M^+ 304. (Calculado para $C_{22}H_{24}O$, PM, 304.41).

1,1-Dimetil-3-[1',1'-dibencilmetileno]-ciclopentan-5-ona 14. La parte del Girard, soluble en agua, se hidrolizó con HCl, se procesó como es costumbre y se destiló a 165° y 0.1 mm. Es un líquido; IR, Fig. 30; rnm, Fig. 17; EM, Fig. 31, M^+ 304. (Calculado para $C_{22}H_{24}O$, PM, 304.41). Se identificó como el producto 14, que por tener el grupo cetónico menos protegido, reacciona con el Girard T. Se puede suponer que este producto se forma mediante el siguiente mecanismo:

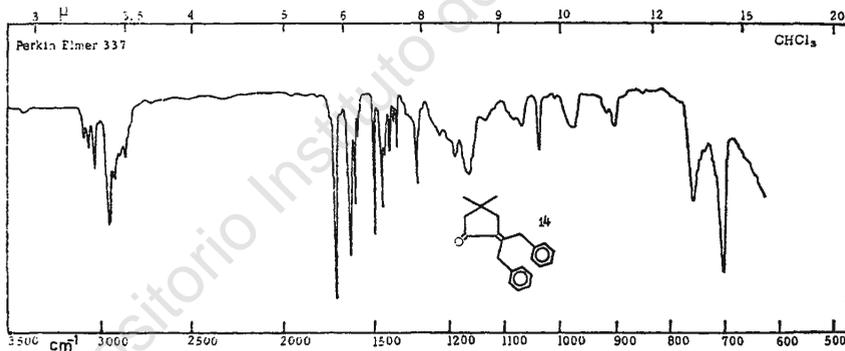
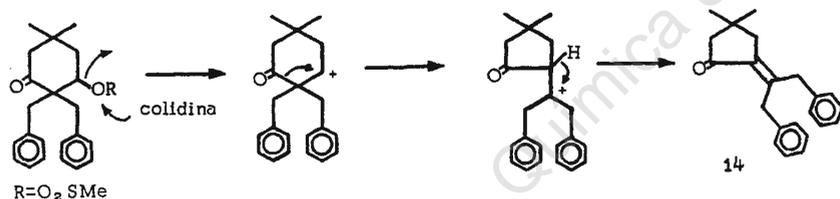


Figura 30

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexan-5-ona 6. Se obtuvo por hidrogenación de 5 (100 mg) con paladio en carbón al 10% (25 mg) en 30 ml de metanol a 400 lb y durante 4 horas a temperatura am-

* Esta temperatura, y las que se dan en adelante, son las del baño, ya que debido a la pequeña cantidad de muestra que se destila, no se puede determinar el punto de ebullición.

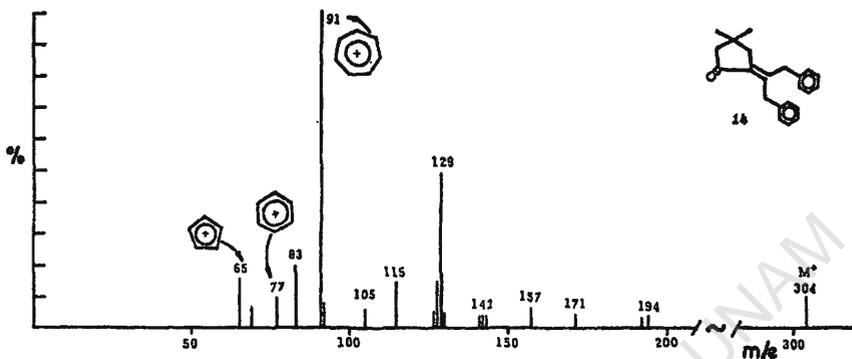


Figura 31

biente. Se obtuvieron 80 mg de producto 6 puro. P. f. 78-79°; IR, Fig. 32; rmn, Fig. 7; EM, Fig. 33, M⁺ 306, (Calculado para C₂₂H₂₆O, PM, 306.43).

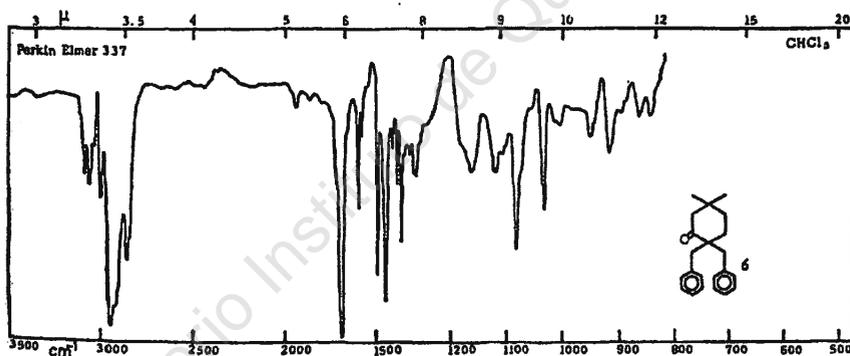


Figura 32

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3e,5e-diol 7a y 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexan-3a,5e-diol 7b. La reducción de 4 g de 1 con 3 g de NaBH₄ en 150 ml de MeOH, calentando a ebullición durante 4 días, agregando de vez en cuando más NaBH₄ y siguiendo la reacción hasta que en el IR no dio banda de carbonilo, produjo 4 g de la mezcla de 7a y 7b; IR, Fig. 34. Por cristalización de éter absoluto-hexano, se obtuvieron 3 g de 7a, p. f. 74-75°; rmn, Figs. 8, 9 y 10; EM, Fig. 35, M⁺ 324. (Calculado para C₂₂H₂₈O₂, PM, 324.44).

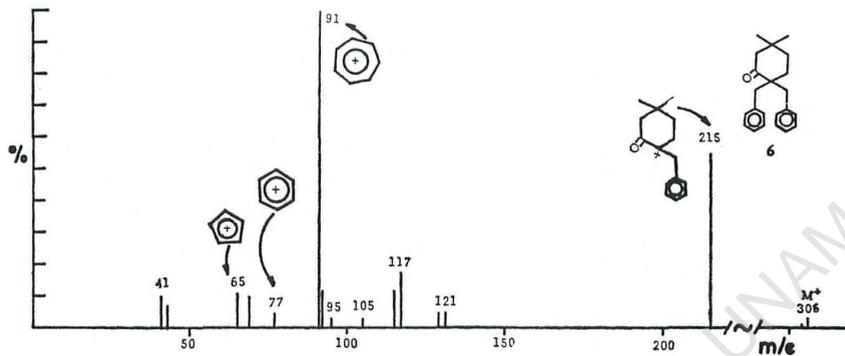


Figura 33

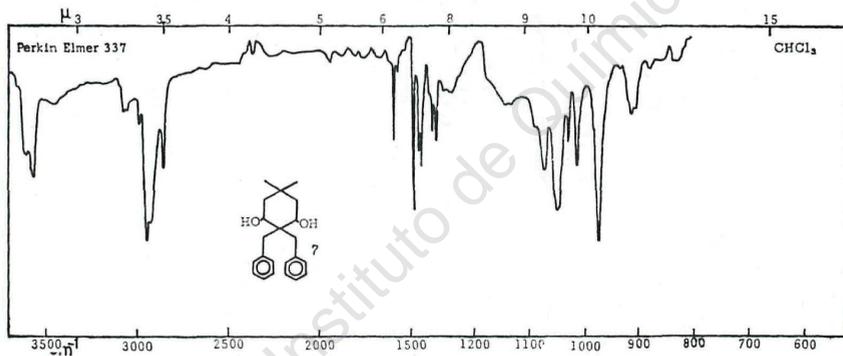


Figura 34

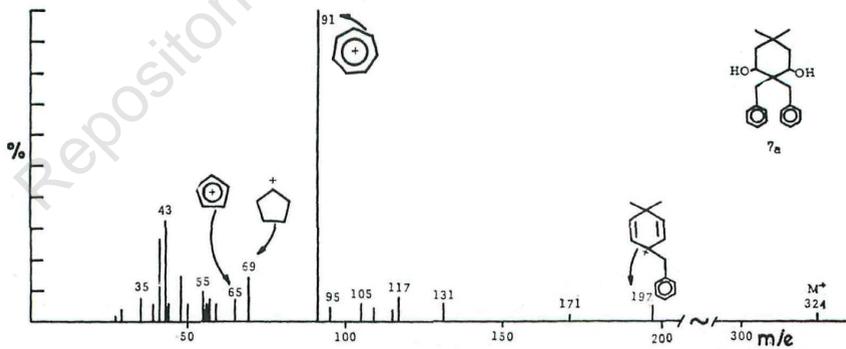


Figura 35

Las aguas madres se destilaron, obteniéndose una mezcla (0.9 g) de 7a (10%) y 7b, que se purificó en cromatoplasas preparativas corriendolas cuatro veces sucesivas con benceno y volviendo a cromatografiar en igual forma (Figs. 11 y 12).

1,1-Dimetil-4,4-dibencil-3e,5e-dimesilciclohexano 8. Se obtuvo en la misma forma que 3 a partir de 7a. P. f. 158-159°; IR, Fig. 36; rmn, Fig. 13; EM, Fig. 37, $[M-2 (OSO_2-CH_3)]^+$ 288.

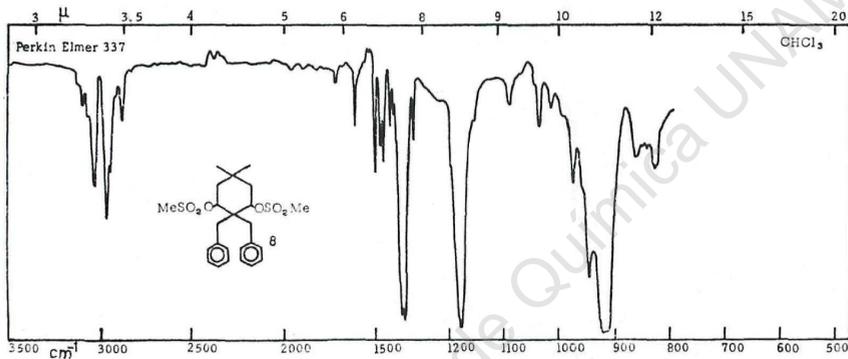


Figura 36

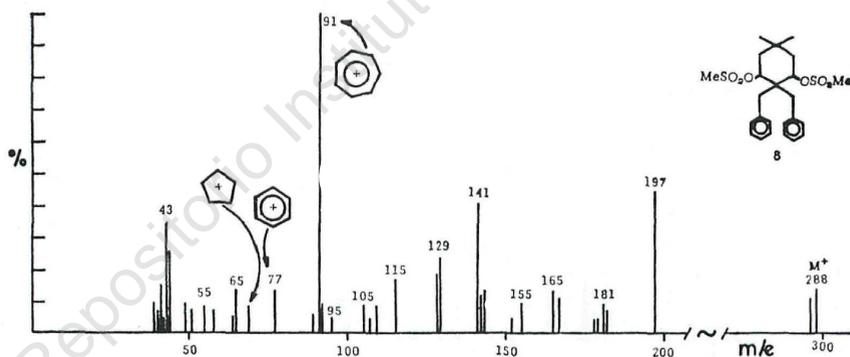


Figura 37

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-en-5e-ol 9. La reducción de 5 (1 g) con NaBH₄ (2.5 g) en MeOH (150 ml), se llevó a cabo después de calentar a ebullición durante 24 horas. Es un producto líquido que se purificó en cromatoplasas, obteniéndose 1 g de 9. IR, Fig.

38; rmn, Figs. 14 y 15; EM, Fig. 39, M^+ 306. (Calculado para $C_{22}H_{26}O$, PM, 306.43).

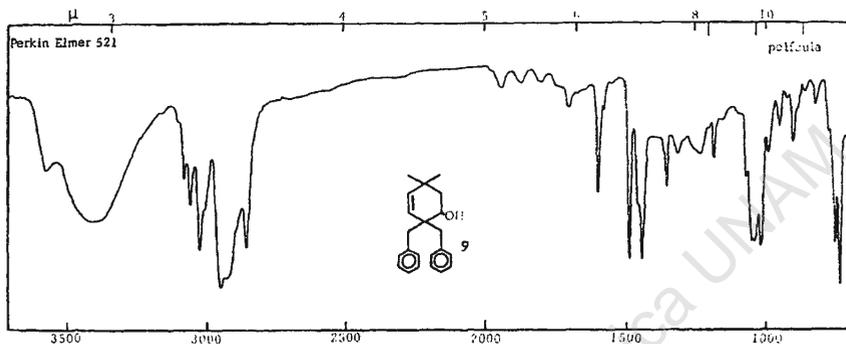


Figura 38

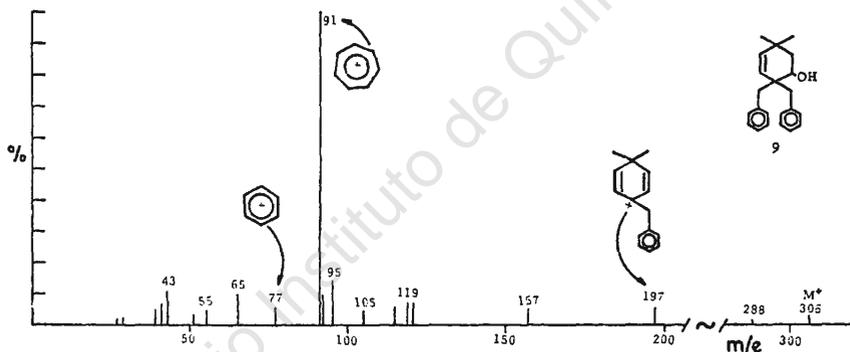


Figura 39

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexa-2,5-dieno 10. Por ebullición del dimesilato 8 (150 mg) durante 3 horas en colidina (5 ml), se obtienen tres productos que se separaron en cromatoplasas; el más polar y el menos polar, son productos de la ruptura del anillo que no se identificaron. La zona intermedia, que se recromatografió hasta obtener una sola mancha, dio 100 mg de 10, líquido. IR, Fig. 40; rmn, Figs. 16 y 17.

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohex-2-eno 11. Al tratar de hacer un Wolf-Kishner para obtener el monoalcohol saturado, utilizando 3.0 g de 2, se obtuvieron muchos productos, que se cromatografiaron

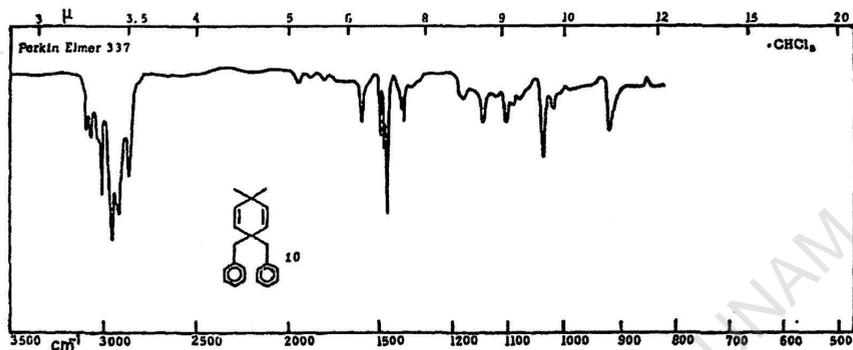


Figura 40

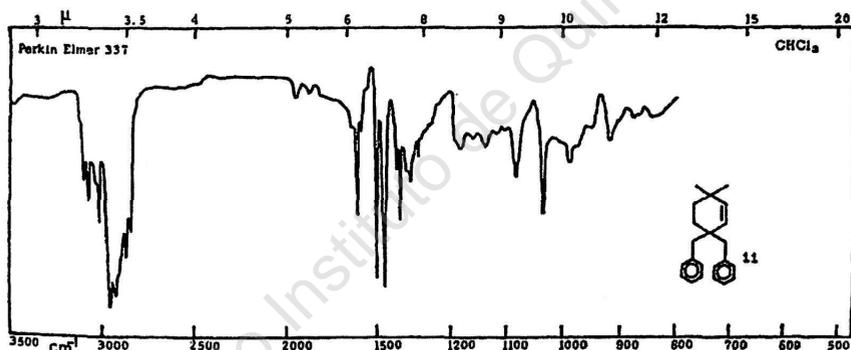


Figura 41

en columna de sílice. Solamente los dos menos polares, después de 7 cromatografías, se pudieron obtener puros. De estos dos, el más polar, fue 11 (20 mg). IR, Fig. 41; rnm, Fig. 18; EM, Fig. 42, M^+ 290. (Calculado para $C_{22}H_{26}$, 290.43).

2,2,5-Trimetil-5-bencil-6-fenilhexano 15. La fracción menos polar anterior, se identificó como 15 por sus constantes: IR, Fig. 43; rnm, Fig. 44; EM, Fig. 45, M^+ 294. (Calculado para $C_{22}H_{30}$, PM, 294.46).

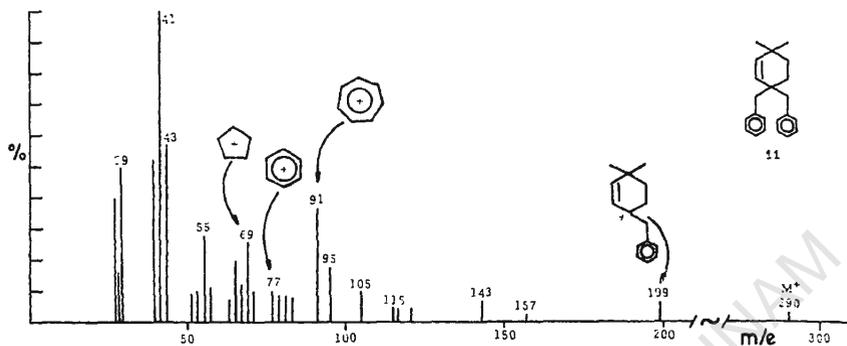


Figura 42

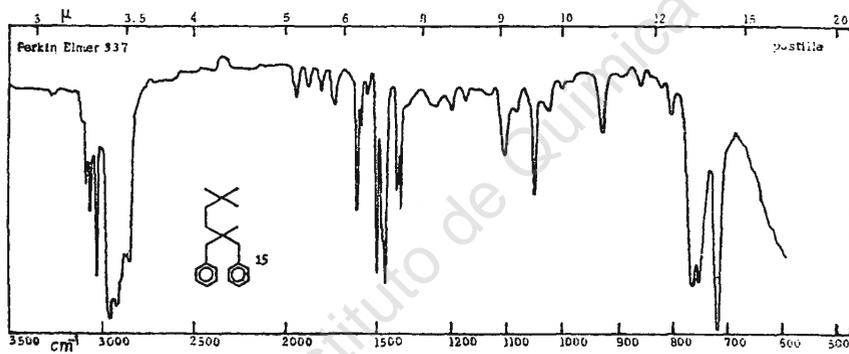


Figura 43

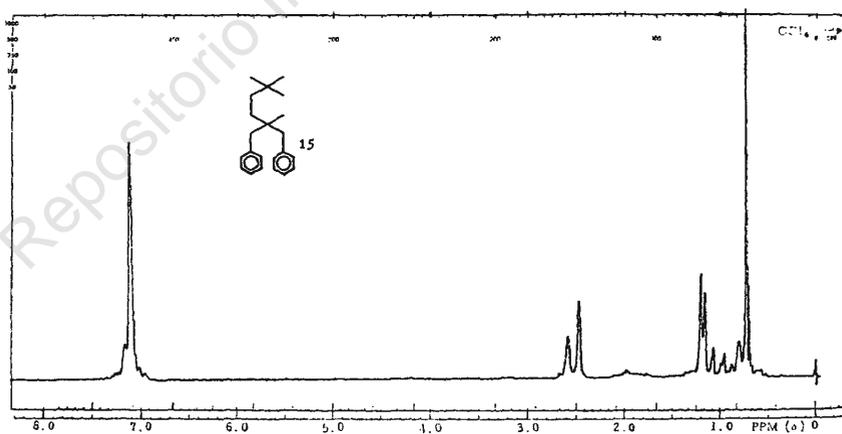


Figura 44

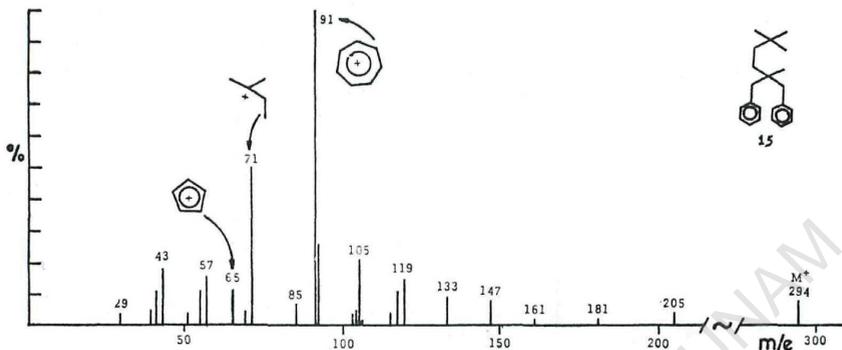


Figura 45

1,1-Dimetil-4,4-dibencilciclohexano 12. Por hidrogenación de 11 (15 mg) con 5 mg de Pd/C, en 10 ml de MeOH, a presión y temperatura ambiente (582 mm y 22°) durante 12 horas, se obtuvieron, después de purificar en cromatoplaça 12 mg de 12, con lo que se hizo rmn, Fig. 19 y EM, Fig. 46, M⁺ 292. (Calculado para C₂₂H₂₈, PM 292.44).

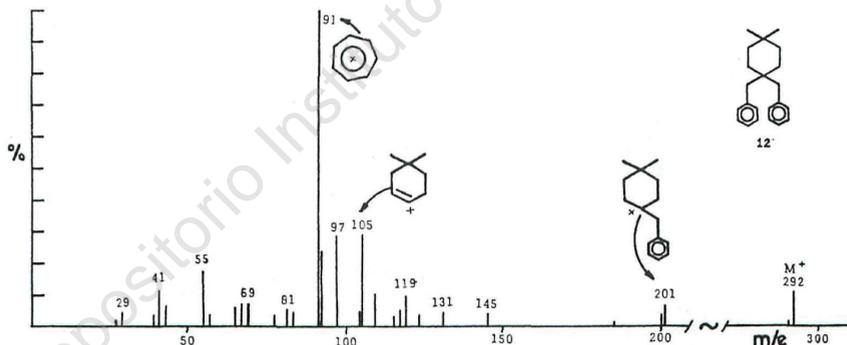


Figura 46

3,3-Dimetil-6,6-dibencil-biciclo-[3,1,0]-hexano 13. Al hacer la reacción de Birch con 1 g de 8 disueltos en 40 ml de THF, que se agregaron a la solución de 1 g de sodio en 200 ml de NH₃ líquido y 10 ml de etanol absoluto, y después de proceder en la forma usual y purificar en cromatoplaça, se obtuvieron 370 mg de 13.

IR, Fig. 47; rmn, Figs. 20, 21 y 22; EM, Fig. 48, M^+ 290. (Calculado para $C_{33}H_{28}$, PM 290.46).

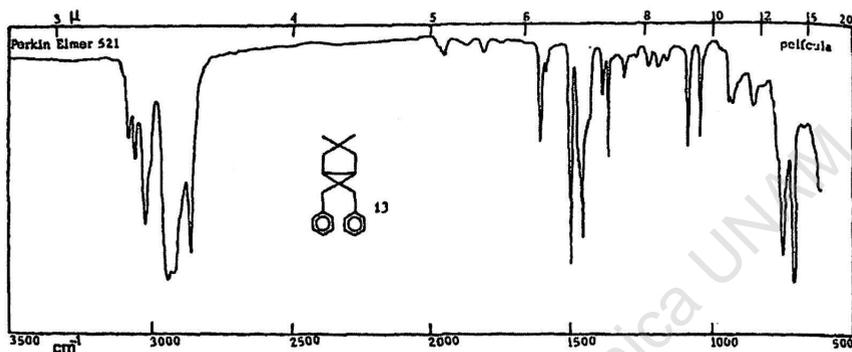


Figura 47

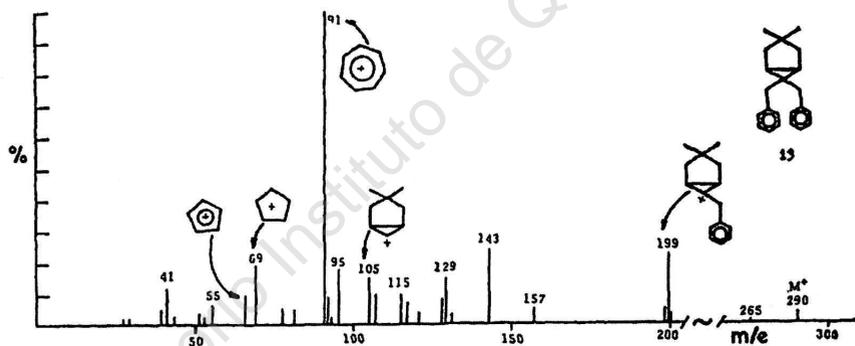


Figura 48

3,3-Dimetil-6-bencil-7-fenilhept-5-en-1-ol 16. Al calentar a ebullición durante 2 horas al mesilato 3 (1 g) con hidruro de litio y aluminio (1 g) en 100 ml de THF, y proceder en la forma usual, se obtuvieron, después de destilar a 175-200° y 0.01 mm, 0.8 g del producto 16.

Se obtiene el mismo producto y con iguales rendimientos, si 3 se reduce con $NaBH_4$ en diglima. IR, Fig. 49; rmn, Fig. 50; EM, Fig. 51, M^+ 308. (Calculado para $C_{22}H_{28}O$, PM 308.44).

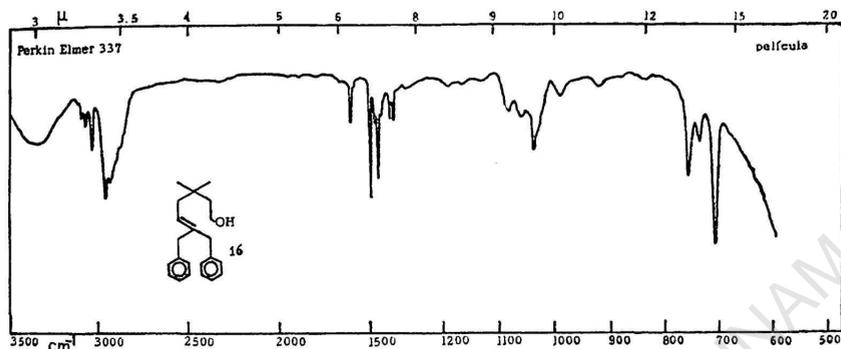


Figura 49

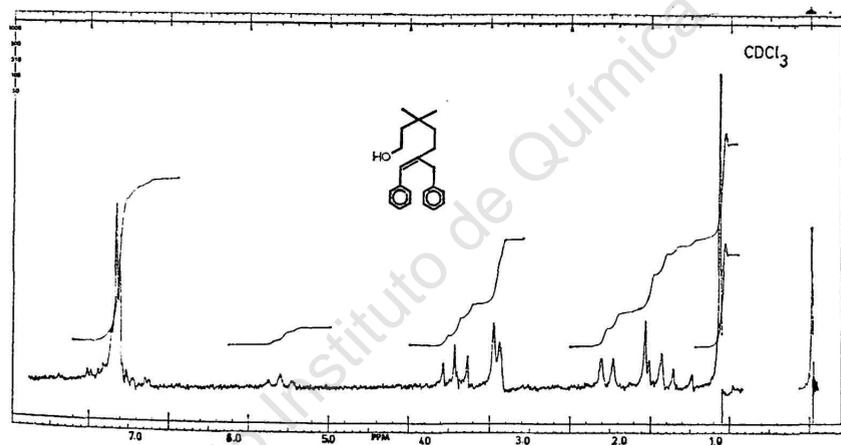


Figura 50

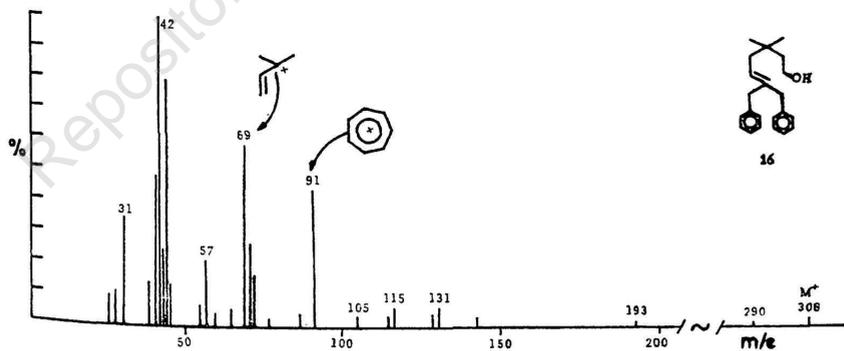


Figura 51

3,3-Dimetil-6-bencil-7-fenilhept-5-en-1-oico 17. Cuando se calienta a ebullición durante 12 horas el mesilato 3 (500 mg) con bicarbonato de potasio (1.5 g) en 10 ml de agua y 50 ml de MeOH, se agregan 50 mg de NaI, y se prosigue la ebullición 2.5 horas más, después de proceder en la forma usual, en las cromatoplasas se observan dos manchas. Una muy polar y otra con el mismo Rf que el de la cetona 5. Al analizar los productos se ve que, efectivamente, esta zona corresponde a 5 (150 mg). La zona polar, dio 350

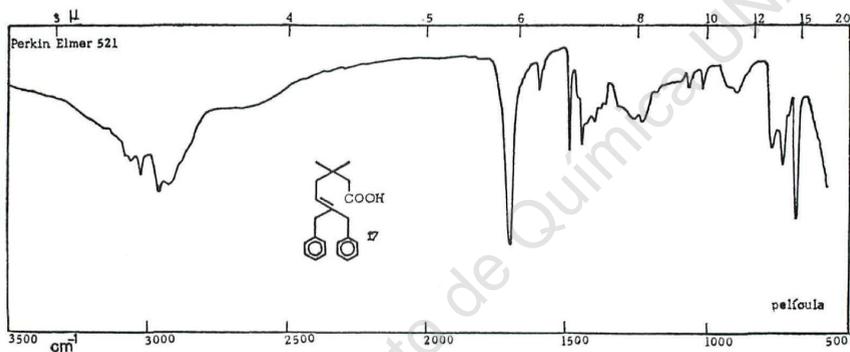


Figura 52

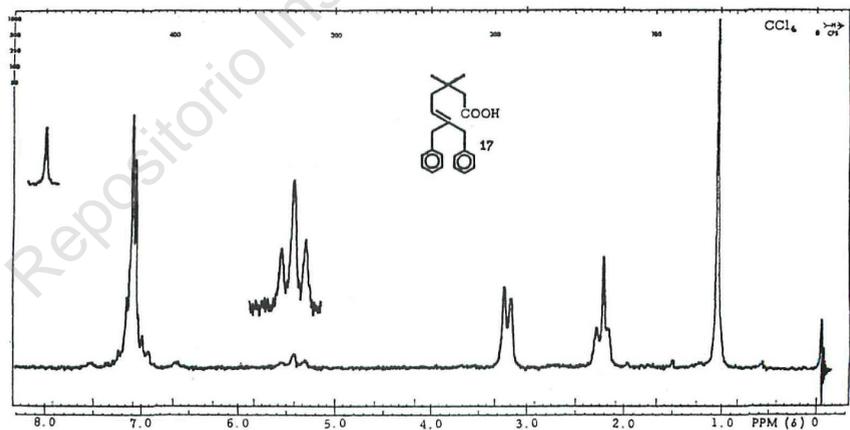


Figura 53

mg de 17 que se identificó por su IR, Fig. 52; rnm, Fig. 53; EM, Fig. 54, M^+ 322. (Calculado para $C_{22}H_{20}O_2$, PM 322.43).

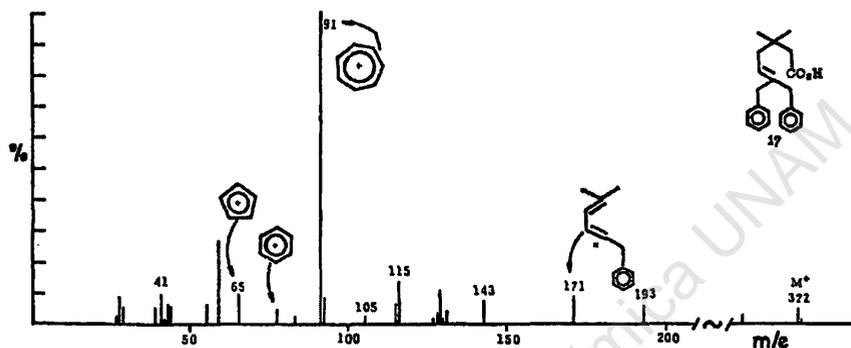


Figura 54

Ester terbutílico del ácido 17 (18). Cuando se trata al mesilato 3 (150 mg) con 250 mg de t-butilato de potasio sublimado y 10 ml de benceno seco durante 7 horas con agitación, a temperatura ambiente, y se procede después en la forma usual, se obtuvieron 145 mg de 18. IR, Fig. 55; rnm, Fig. 56.

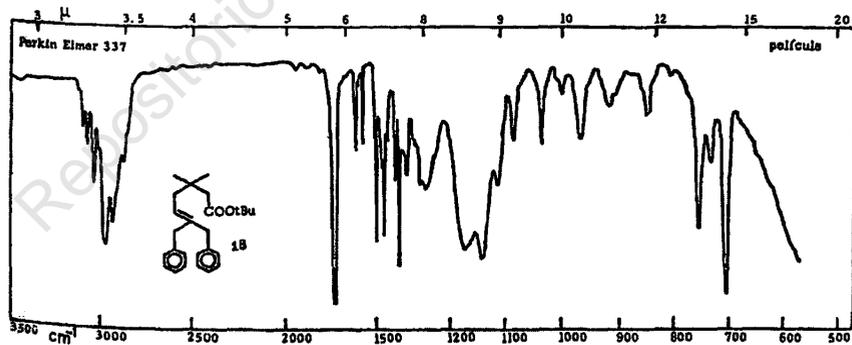


Figura 55

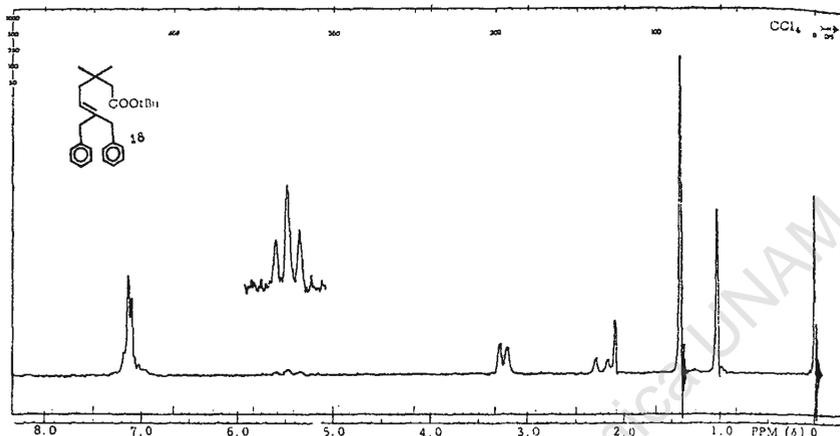


Figura 56

RESUMEN

Se han desarrollado métodos para la preparación de 13 derivados del anillo del 1,1-dimetil-4,4-dibencilciclohexano conteniendo una variedad de sustituyentes en la posición 3 o en las posiciones 3 y 5. Las estructuras y preferencias de conformación de cada uno de estos compuestos ha sido establecida mediante técnicas de *rmn*, aplicando doble y triple irradiación y determinaciones a bajas y a altas temperaturas, absorción en el infrarrojo y espectro de masas. Estos datos se reproducen totalmente, con las explicaciones adecuadas en los casos pertinentes. Se discuten los factores de sustitución que parecen determinar las preferencias conformaciones del anillo así como la magnitud de las barreras de interconversión.

ABSTRACT

Experimental procedures have been developed for the preparation of 13 new derivatives of the 1,1-dimethyl-4,4-dibenzylcyclohexane ring, where a variety of functional substituents are bonded at the C_3 and/or C_5 positions. The structures and conformational preferences of each of these have been established by means of

NMR techniques, applying spin decouplings and high and low temperature determinations, infrared absorption and mass spectra determinations. These data are presented in full and illustrated where pertinent. The factors of substitution which appear to control the conformational preferences of the ring and the magnitude of the barriers to interconversion are discussed at some length.

BIBLIOGRAFIA

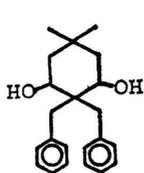
1. E. Cortés y F. Walls. *Este Boletín*, 17, 165 (1965).
2. N. L. Allinger and H. M. Blatter. *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 994 (1961); C. Djerassi, E. J. Warawa, J. M. Berdahl y E. J. Eisenbraun. *Ibid.*, 83, 3334 (1961).
3. K. M. Willman y F. G. Bordwell. *Tetrahedron Letters*, 1703 (1963).
4. N. S. Bhacca y D. H. Williams. *Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry*, p. 47. Holden Day, Inc., 1964.
5. *Ibid.*, p. 121.
6. P. J. Krueger y H. D. Mettee. *Can. J. Chem.*, 42, 288 (1964).
7. L. Joris y P. R. Schleyer. *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 4599 (1968).
8. L. P. Kuhn. *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 2492 (1952).
9. N. S. Bhacca, D. H. Williams, *Loc. cit.*, pág. 162.
10. D. J. Atkinson y M. J. Perkins. *Tetrahedron Letters*, 2335 (1969; R. W. Gleason y J. T. Snow. *J. Org. Chem.*, 34, 1963 (1969).
11. Ernest L. Eliel. *Stereochemistry of carbon compounds*, p. 239. Mc Graw Hill, 1962.
12. R. R. Sauers y P. E. Sonnet. *Chem. and Ind.*, 786 (1966); J. Tadanier y W. Cols, *J. Org. Chem.*, 27, 4610 (1962); S. Forsen y T. Norin, *Tetrahedron Letters*, 39, 2845 (1964).
13. G. Stork. *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 384 (1953).
14. A. Girard y G. Sandulesco. *Helv. Chim. Acta* 19, 1095 (1936).

ERRATA, CORRIGENDA, ADENDA.

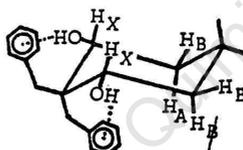
Página

- 102 7) Para que el H de la base del OH muestre constante/ de acoplamiento de uno de los anillos aromáticos;⁶ cuando se determina el IR en /s
/i
- 106 hexan/6. El espectro de masas (Fig. 29), muestra M^+ 306 (que corresponde a la /-5-ona /M
108 irradiar en 1.75 (H_d), cambia la señal de la base del alcohol a /A

111



7a



/A

- 125 Se sintetizó el 3,3-dimetil-6,6-dibencil-biciclo-[3,3,0]-hexano 13. Su /1
- 128 dimetil-3-[1',1'-dibencilmetilen]-ciclopentan-3-ona 14, cuya rnm (Fig. /4
- 132 1,1-Dimetil-3-[1',1'-dibencilmetilen]-ciclopentan-3-ona 14. La parte /4
- 172 2. M. C. Rock, F. Walls y H. Kwart, *Ibid.* 21, / (1969). /102
- 175 C_4 y C_6 . Centrada en 1.96 está la señal múltiple de los hidrógenos de C_5 . /d
- 178 alílicos aparece como /os señales dobles centradas a 2.4 y 2.1 y el resto de /d
- 179 y Kwart,⁴ han reportado una /iferencia de 0.58 ppm en la posición de las se- /d
- 181 Figura 12.—La señal doble de doble, centrada en 5.06 se debe al hidrógeno en la base del mesilato, con $J_{ax} = 10$ y $J_{bx} = 6$ Hz. Estas constantes de acoplamiento hacen suponer que el grupo mesilo está en posición ecuatorial. La señal en 3.0 se debe a los hidrógenos del mesilo y la múltiple cen-

{ $J_{ax} = J_{bx} = 4$ Hz. Ya que la molécula se mueve libremente podemos suponer que estas constantes son el promedio de las dos conformaciones.

- 213 dos influencias tienden a cancelarse mutuamente, lo cual /a