

00584



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES EN LA
REDUCCION DIASTEREOSELECTIVA DE LAS 2,9-
DIARILAZAADAMANTANONAS Y EN LA
TRANSPOSICION DE 1,5 A 1,3 DICETONAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A :
M. en C. FEDERICO JESUS JIMENEZ CRUZ



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

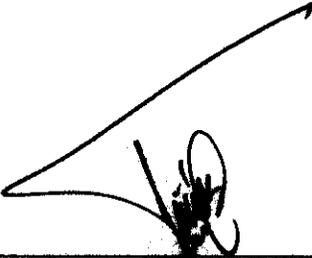
JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	Dra. Gloria Pérez Cendejas
PRIMER VOCAL	Dra. Sara Meza Galindo
SEGUNDO VOCAL	Dr. Carlos Amador Bedolla
TERCER VOCAL	Dr. Marco Antonio Mora Delgado
SECRETARIO	Dr. Roberto Martínez
PRIMER SUPLENTE	Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
SEGUNDO SUPLENTE	Dr. Jesús Gracia Fadrique

ESTE TEMA SE DESARROLLO EN EL DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA DEL INSTITUTO DE QUIMICA, U.N.A.M. CON EL APOYO ECONOMICO (CONCEDIDO COMO BECA) DE LA DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS DEL PERSONAL ACADEMICO (DGAPA).

Dr. RAUL REMIGIO CETINA ROSADO† (qepd)
ASESOR DEL TEMA


Dr. MANUEL FERNANDO RUBIO ARROYO
ASESOR SUSTITUTO


M. en C. FEDERICO JESUS JIMENEZ CRUZ
SUSTENTANTE

Este trabajo esta dedicado a los que influyeron en gran medida en mi formación académica: Maestro Manuel Vázquez Islas, Dr. Humberto Estrada Ocampo†, Maestra Socorro Chávez de Soberón†, Maestro Manuel Gavaldón†, Maestro Guillermo James Molina, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dra. Lidia Rodríguez Hahn†, Dr. Gustavo García de la Mora, Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo, Dr. Luis Angel Maldonado Graniel, Dr. Raúl Cetina Rosado† (mi maestro en todos los sentidos).

A mi familia.

A M. Jicotlán, Oaxaca

A la memoria del Dr. Cetina

Agradezco la asistencia técnica del
M. en C. Héctor Ríos Olivares (RMN-200 y 300), M. en C. Isabel Chávez (RMN-500),
M. en C. Javier Perez Flores(EM), Ing. Luis Velasco (EM),
Dr. Ruben A. Toscano (RX) y Q. Rocío Patiño (IR);
así como el tiempo concedido en la supercomputadora Cray YMP464 de la
Dirección General de Servicios de Computo Académico (DGSCA-UNAM);
así como los valiosos comentarios del Dr. G. Cuevas.

CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. DIASTEREOSELECTIVIDAD FACIAL EN LA REDUCCION DE LAS
2,9-DIARILAZAADAMANTAN-4-ONAS.
 - a) *ANTECEDENTES*
 - b) *METODOLOGIA*
 - c) *RESULTADOS Y DISCUSION*
3. TRANSPOSICION DE 1,5 A 1,3 DICETONAS. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS
DE 2-[5-ARIL-3,5-DIOXOPENTIL] MALONATO DE DIMETILO.
 - a) *ANTECEDENTES*
 - b) *METODOLOGIA*
 - c) *RESULTADOS Y DISCUSION*
4. CONCLUSIONES
5. PARTE EXPERIMENTAL Y METODOS DE CALCULO.
6. BIBLIOGRAFIA
7. ANEXO

RESUMEN

En este trabajo se describe el desarrollo de los siguientes proyectos:

1. El diseño, la síntesis y la caracterización de las *2,9-diaril-azaadamantanonas* como moléculas de prueba para el estudio de la selectividad facial en la adición nucleofílica (reducción con borohidruro de sodio) sobre el grupo carbonilo. Se hace énfasis en la presencia del nitrógeno en el esqueleto tricíclico y su efecto hacia el grupo carbonilo (hiperconjugación); así como de la presencia de los grupos fenilo sustituidos (efecto de los sustituyentes como monitores de la transferencia electrónica y el posible efecto estérico). Como resultado, se encontró una marcada preferencia del ataque nucleofílico por la cara *en* o *anti* (75-94%) en la adición de borohidruro de sodio a las *2,9-diaril-azaadamantanonas*, ahí se involucraron los efectos estéricos y electrónicos en la explicación del comportamiento.

2. Las propiedades fisicoquímicas de los *2-[5-aril-3,5-dioxopentil]-malonatos de dimetilo*. En esta parte se describe la síntesis de estos sistemas por medio de un nuevo método para preparar β -dicetonas: la *transposición de 1,5 a 1,3 dicetonas*, así como la caracterización de los intermediarios y productos. También aquí se mostraron algunos alcances y limitaciones en esta reacción. Por otro lado, se estudió el equilibrio de la tautomería ceto-enol a las β -dicetonas obtenidas, mediante estudios de espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), de Relaciones Lineales de Energía Libre, de la determinación de las constantes de equilibrio y de estudios estructurales.

Las conclusiones obtenidas en ambos estudios encontraron apoyo en evidencias experimentales y teóricas.

Algunas secciones de este trabajo de tesis fueron publicadas en revistas de alcance internacional, ver referencias 53, 60, 61.

ABSTRACT

The present work describes two studies:

1. The design, synthesis and characterization of the novel *2,9-diaryl-azaadamantanones* as a molecular probes for the study on facial selectivity in the nucleophilic addition (sodium borohydride reduction) to carbonyl group. During this study, the effect of the nitrogen atom on the tricyclic framework was emphasized toward the C=O (hyperconjugative effect). The presence of the two aryl groups as electronic and steric monitor was also studied. The highly preferential attack at the *en* face (75-94%) in the reduction with sodium borohydride of *2,9-diaryl-azaadamantanones* in methanol was also described where steric and electronic effects are involved.

2. The physicochemical properties of the novel β -diketones named as *dimethyl 2-[5-aryl-3,5-dioxopentyl]-malonates* were described. This phase of the study outlined the synthesis of this class of compounds by a novel method of preparation: *1,5* \rightarrow *1,3* diketone rearrangement. In addition, the full characterization of the intermediates and products involved here was carried out. Some of the scopes and limitations in the reaction were described. On the other hand, a keto-enol tautomerism study was performed on the obtained β -diketones by using NMR spectroscopic methods, linear free energy relationships, equilibrium constants determination and structural analyses.

Conclusions for both studies are well-supported by both experimental and theoretical evidences.

Part of this work was published in international journals, see references 53, 60, 61.

1. Introducción

Durante varias generaciones, los fenómenos de la Química Orgánica han tratado de ser explicados con el auxilio de disciplinas tales como la Fisicoquímica, la Espectroscopía, la Mecánica Cuántica, entre otras. Esto ha conducido a una ciencia, que se describe en la Fisicoquímica Orgánica.

Cuantificar fenómenos tales como la resonancia en los sistemas aromáticos, la reactividad química, el equilibrio químico, el enlace químico, el efecto de los sustituyentes en los diferentes sistemas orgánicos, etc., ha llevado a diseñar interesantes modelos experimentales y teóricos que apoyan o no a las diferentes hipótesis. Hablar de los fenómenos que suceden en las moléculas como tal, implican estudios en el estado basal y en sus formas excitadas. Hablar de los fenómenos que suceden durante las transformaciones químicas y los cambios correspondientes en la conectividad de los enlaces químicos, así como sus propiedades energéticas asociadas, implican estudios de reactividad química. En química orgánica se ven involucrados aspectos estereoquímicos, del efecto de los sustituyentes, de regioselectividad y de la explicación de la proporción de productos y subproductos; lo que conduce al estudio de los intermediarios reactivos y de las estructuras de transición involucradas y que describen un *mecanismo de reacción*. El auxilio de técnicas para determinar constantes de rapidez y/o de equilibrio completan el espectro de posibilidades para apoyar o desechar alguna hipótesis. En la actualidad se suma el auxilio de la Química Computacional, con la que se puede calcular parámetros geométricos y energéticos de las moléculas y de las estructuras de transición; así como algunas otras propiedades, utilizando una gran gama de métodos (semiempíricos, *ab initio*, etc) con el software y recursos necesarios para tal fin.

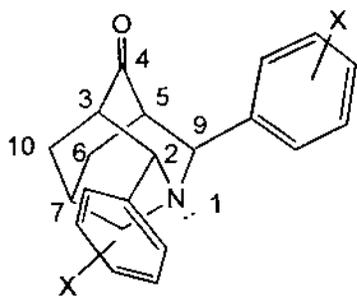
Hombres de ciencia, tales como van't Hoff, Hammett, Ingold, Taft, Hammond, Cram, Hoffmann, Marcus, Fukui, Eliel, etc. han dejado una larga huella, pionera en la mayoría de los casos, que aun sigue creando interesantes discusiones y generando más conocimiento.

Las hipótesis planteadas para la posible explicación de un fenómeno, lleva a proponer modelos experimentales y teóricos; es decir, a proponer moléculas de prueba (modelos moleculares) para explorar dichas hipótesis.

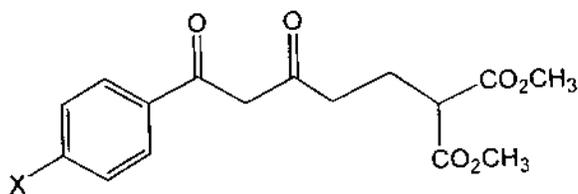
El objeto del presente trabajo es estudiar:

1. El diseño, síntesis y caracterización de las *2,9-diaril-azaadamantanonas* y su aplicación como molécula de prueba a los diferentes estudios de selectividad facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo (reducción con borohidruro de sodio). En este estudio se hace énfasis de la presencia del nitrógeno en el esqueleto tricíclico y su efecto hacia el grupo carbonilo (hiperconjugación); así como de la presencia de los grupos fenilo (efecto de los sustituyentes como monitores de la transferencia electrónica y el posible efecto estérico). Las conclusiones obtenidas encontraron apoyo en resultados experimentales y teóricos. Es importante hacer notar que en 1999 la revista "*Chemical Reviews*" dedicó un número especial [1] a los diferentes estudios de selectividad facial que han sido aplicados a varias moléculas de prueba (incluyendo adamantanonas y azaadamantanonas); así como los modelos para explicarlos, desde el descrito por Cram hasta el de Ahn-Felkin, Cieplak y otros.
2. Las propiedades fisicoquímicas de *2-[5-aril-3,5-dioxopentil]-malonato de dimetilo*. En esta parte se describe la síntesis de estos sistemas por medio de un nuevo método para preparar β -dicetonas: *la transposición de 1,5 a 1,3 dicetonas*, así como la caracterización de los compuestos implicados. También se describe aquí algunos alcances y limitaciones de la reacción. Por otro lado, este interesante modelo molecular fue sujeto a un estudio del equilibrio de la tautomería-enol, mediante estudios por espectroscopía de RMN, el cálculo de las constantes de equilibrio, así como estudios estructurales. Las conclusiones obtenidas encontraron apoyo en resultados experimentales y teóricos.

Cabe destacar, que los compuestos estudiados no han sido descritos.



2,9-diaril-azaadamantanonas



2-[5-aryl-3,5-dioxopentilo]-malonato de dimetilo

De este modo, el presente trabajo involucró el siguiente marco teórico:

- Los fenómenos de hiperconjugación en azaadamantanonas.
- la estereoselectividad facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo en cetonas cíclicas rígidas [1].
- la transposición de 1,5 dicetonas (1-aryl-1-oxo-2,2-dicarbometoxi-heptan-6-onas) a 1,3 dicetonas que involucran una intermediario del tipo aldol.
- la tautomería ceto-enol en 1,3-dicetonas y cálculo de las constantes de equilibrio [2].

En los subsecuentes capítulos se describen los antecedentes, metodología, resultados y conclusiones para cada estudio, así como la parte experimental y los métodos de cálculo.

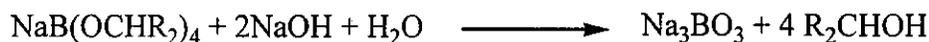
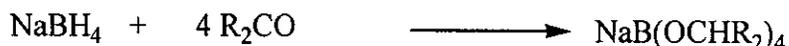
2. Diastereoselectividad facial en la
reducción de las
2,9-Diarilazaadamantan-4-onas

ANTECEDENTES

Reducción con borohidruro de sodio de aldehídos y cetonas

La reducción con borohidruro de sodio de aldehídos y cetonas es una de las reacciones más importantes en química orgánica preparativa; así como también con el hidruro doble de litio y aluminio [3]. Las anteriores también han sido muy utilizadas como reacciones modelo en estudios mecanísticos de la adición nucleofílica, entre otras reacciones [4,5,6].

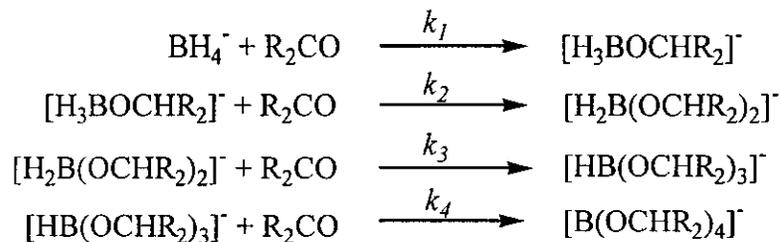
El borohidruro de sodio (NaBH_4) es un reductor más suave y selectivo que el hidruro doble de litio y aluminio. La mayoría de las cetonas son reducidas con este reactivo en una proporción de 4:1; la cinética de esta reacción presenta una ecuación de rapidez de segundo orden, en la que el orden parcial para el borohidruro y la cetona es de uno, respectivamente:



$$\frac{dx}{dt} = k(A-x)(B-4x)$$

$A=[\text{NaBH}_4]$ inicial; $B=[\text{Cetona}]$ inicial y x = cantidad de borohidruro consumido al tiempo t .

Se ha propuesto un mecanismo que involucra la transferencia de hidruro en cuatro pasos secuenciales, sugiriendo al primero como el paso determinante de la reacción [4a]:



Wigfield aseveró que este mecanismo contiene un serio obstáculo para la racionalización de la estereoquímica, ya que se postulan cuatro agentes reductores

diferentes y que cada uno es responsable de la estereoquímica del alcohol producido; es decir que, es poco probable que cada agente reductor de cada paso presente la misma estereoselectividad [4a].

Como una alternativa, se ha propuesto otro mecanismo secuencial, en el que se postula la desproporción parcial o completa de los alcohiborohidruros:



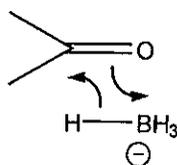
(por simplicidad las ecuaciones no se balancearon) [4a]

Wigfield aseguró que este mecanismo involucraría solo al $NaBH_4$ (producto de desproporcionar los alcohiborohidruros) como agente reductor, lo cual simplifica la comprensión de la estereoquímica del alcohol producido.

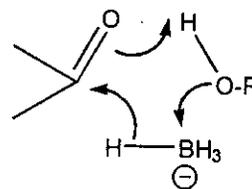
Por otro lado, se han propuesto tres diferentes geometrías para describir el estado de transición del mecanismo de reducción con borohidruro:



A



B



C

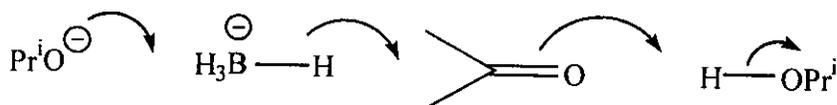
El mecanismo **C** difiere del **B** por la incorporación de una molécula del disolvente protónico, mientras que el papel del disolvente en el mecanismo **A** podría tanto protonar al oxígeno del carbonilo como formar un enlace con el boro que potencialmente quedará electrónicamente deficiente, pero también podrían suceder ambas situaciones o ninguna [4b]. Es claro que los tres mecanismos presentaran diferentes implicaciones en la estereoselectividad de la reacción.

La participación del disolvente protónico en la reacción ha sido demostrada ya que el tetralcohiborohidruro producto de la reacción tiene grupos alcohoxi derivados del ataque del disolvente sobre el boro [4b]. Esta evidencia no es compatible con el mecanismo de los cuatro centros **B**. Por otro lado, se encuentra el papel que juega el disolvente en la

cinética de la reacción. Al efectuar la reacción en diglima anhidra y con 2-propanol como reactivo y no como disolvente, se encontró que el orden total de la reacción fue de 7/2 y para el 2-propanol se encontró un orden parcial de 3/2 [4c].

$$\text{rapidez} = k [\text{cetona}] [\text{BH}_4^-] [\text{i-PrOH}]^{3/2}$$

Esta evidencia no es compatible con los mecanismos cíclicos B y C, e implica enfocar la atención al mecanismo acíclico A. Wigfield y colaboradores sugirieron la siguiente posibilidad para el mecanismo acíclico en la que interviene el disolvente [4c]:



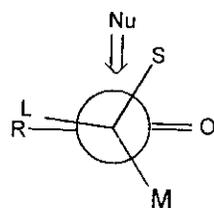
Resumiendo, de acuerdo con Wigfield, para racionalizar la estereoselectividad de la reducción con NaBH_4 debe considerarse que la proporción estereoquímica de los productos puede estar definida por reducciones secuenciales que involucren dos o más especies reductoras, un mecanismo probablemente acíclico y un mecanismo que involucre la participación del disolvente. La influencia del catión (Na^+) no es importante [4a].

Modelos para explicar el origen de la estereoselectividad facial en la Adición Nucleofílica al grupo carbonilo.

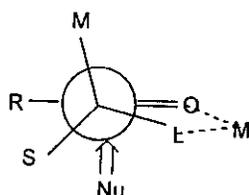
Se describirán ahora los modelos, teorías e hipótesis que han tratado de explicar esta estereoselectividad facial.

El modelo de Cram (1952) [7] describe el estado de transición más favorecido para el ataque nucleofílico a cetonas y aldehídos acíclicos cuya rotación está restringida por el tamaño de los sustituyentes cercanos al carbonilo.

La conformación preferida en la cual ocurre la reacción tiene al grupo adyacente más grande (L) en posición eclipsada con el grupo R y el nucleófilo ataca por la región en la que se encuentra el grupo más pequeño (S) y perpendicular al plano descrito por el grupo R, el C del carbonilo, el carbono que lleva a los sustituyentes L, S, y M y finalmente el sustituyente L.

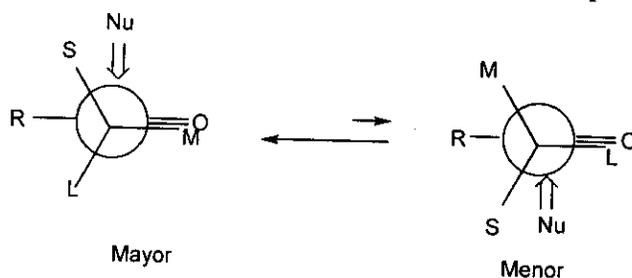


El modelo del Quelato de Cram (1952) [8] describe al estado de transición más favorecido cuando ocurre la quelación de un catión metálico por parte del oxígeno del grupo carbonilo y uno de los sustituyentes del carbono adyacente, de este modo el sustrato queda con una conformación anclada.



Dicha conformación, describe dos diferentes caras; así, el ataque nucleofílico se efectúa preferencialmente por el lado del grupo pequeño (S). Cabe destacar que no todos los sustratos cumplen con este modelo.

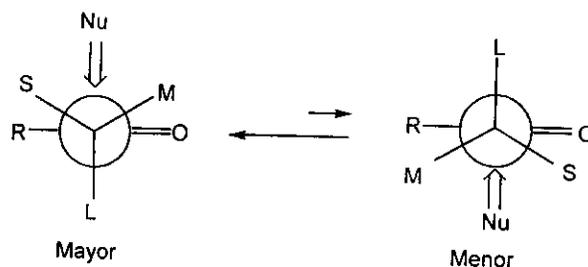
El modelo de Karabatsos (1967) [9] sugiere que en la introducción del nucleófilo éste se acerca al carbonilo por la cara en la que se hace más ostensible el grupo más pequeño (S) pero, en adición al modelo de Cram, sugirió que la conformación preferida para el ataque nucleofílico tiene al sustituyente de tamaño (M) eclipsado con el carbonilo :



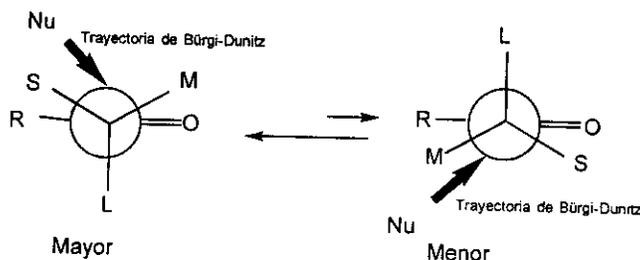
Los modelos anteriores no pueden explicar el efecto de variar el tamaño del grupo R adyacente al carbonilo en la selectividad de la región de ataque nucleofílico.

El modelo de Felkin (1968) [10], propone que el ataque nucleofílico procedería por donde se genere menor tensión torsional en el estado de transición, de modo que el grupo más grande (L) se encuentra perpendicular al plano del carbono del carbonilo, por lo que el ataque se favorecería por la región antiperiplanar a dicho grupo. Además se supone que las interacciones de los grupos pequeño (S) y mediano (M) son mayores con el grupo (R) que

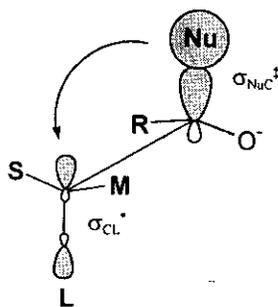
con el **O** del carbonilo; así, la conformación de transición más favorecida sería la que tenga el grupo mediano (**M**) localizado cerca del **O** del carbonilo.



Ahn y Eisenstein (1977) [11] efectuaron cálculos *ab initio* (HF/STO-3G) que apoyan la propuesta de Felkin, ya que dicho modelo fue el de menor energía con respecto a otros que también se calcularon, para lo cual Ahn, además hizo una segunda contribución : consideró que el ataque nucleofílico sigue la trayectoria de Bürgi-Dunitz (ángulo de $105 \pm 5^\circ$ para $Nu-C-O$) [12]. Considerando los dos conformeros, y teniendo al grupo grande (**L**) perpendicular al plano del carbono del grupo carbonilo, el nucleófilo se acercará preferentemente inclinado hacia el lado del grupo pequeño (**S**) y no por el del grupo mediano (**M**). Este resultado teórico es lo que se conoce como el modelo de Ahn-Felkin.

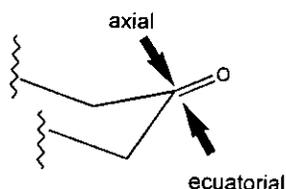


Además, se consideraron los factores electrónicos definidos por el grupo (**L**); así, el orbital σ_{CL}^* está alineado de forma paralela con los orbitales π y π^* del grupo carbonilo, permitiendo la deslocalización de la densidad electrónica por hiperconjugación del centro de reacción σ_{Nuc}^\ddagger hacia σ_{CL}^* .



Estudios en cetonas cíclicas.

La preferencia del ataque axial comparado con el de la dirección ecuatorial de un nucleófilo, como el borohidruro de sodio, en ciclohexanonas de conformación flexible y en ausencia de efecto estérico se ha tratado de explicar de diferentes maneras [4].



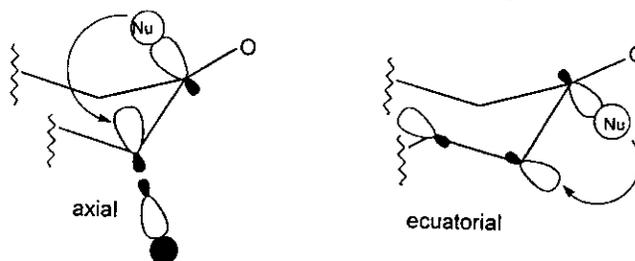
Una de estas teorías, propuesta por Dauben (1956) [13a] es conocida como "*CONTROL EN EL DESARROLLO DE LOS PRODUCTOS*" y explica que en el ataque axial se involucra un "*estado de transición tardío*" mientras que, para el ataque ecuatorial se justificó como favorecido por el impedimento estérico y se conoció como "*CONTROL ESTERICO EN EL ACERCAMIENTO*" que se generaría en las reacciones con un "*estado de transición temprano*", de acuerdo con el postulado de Hammond [13b].

Considerando la geometría antiperiplanar propuesta por Ahn en las reacciones de ciclohexanonas [6a], el ataque nucleofílico sobre la cara por la cual se tiene acceso a la dirección ecuatorial se ve entorpecido por la tensión torsional.

Klein (1973) [5, 14] fue el primero en considerar que el LUMO que involucra al carbono y al oxígeno del carbonilo podría ser facialmente disimétrico e influiría en la selectividad facial. Se sabe ahora que en la ciclohexanona la hiperconjugación del orbital π^* del carbonilo con el enlace C-H axial adyacente generaría un LUMO con diferente alcance facial. Con esto se entiende por qué puede favorecerse el ataque axial de un nucleófilo. Esta asimetría con respecto al plano puede presentarse también con el HOMO y aceptarla, por ende como explicación a la preferencia ya conocida del ataque axial. Esto se ha comprobado mediante cálculos *ab initio*, y no solo para el LUMO, sino que también para el HOMO [15].

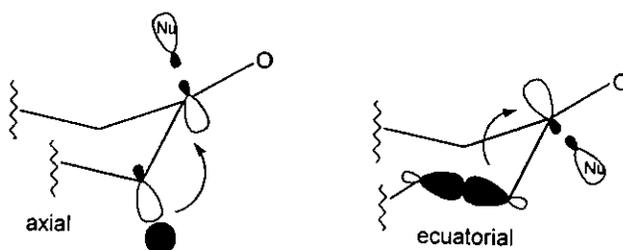
El modelo de Ahn-Felkin aplicado a ciclohexanonas, implica que el enlace que se va a formar se estabiliza en el estado de transición por deslocalización de los orbitales σ^* hacia

los orbitales antiperiplanares σ^* y suponiendo que un ataque de tipo axial generaría un cierto *aplanamiento* del anillo de la porción del carbonilo [5].



Así, la tensión torsional se ve minimizada en el estado de transición y permite visualizar la disimetría facial del plano del carbonilo.

Hipótesis de Cieplak. Esta hipótesis considera que el estado de transición en el ataque nucleofílico sobre el carbonilo se estabiliza por la deslocalización antiperiplanar de los enlaces σ adyacentes al carbonilo, hacia el orbital σ^* en el enlace que se está formando [16].

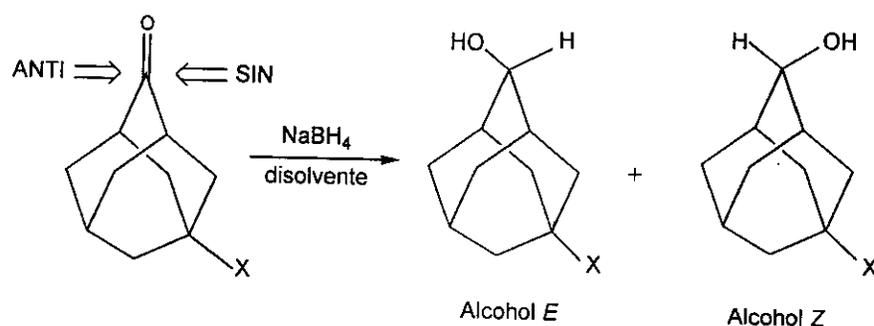


Para formarse una imagen clara de un carbonilo facialmente disimétrico, Cieplak otorga gran importancia a la capacidad donadora de los orbitales σ adyacentes al carbonilo. Así el ataque axial se ve favorecido porque los enlaces C-H son mejores donadores que los enlaces C-C en las interacciones por hiperconjugación (según el orden de Baker-Nathan). Cieplak hace énfasis en la importancia del efecto de Baker-Nathan [17] en su hipótesis, en la que dicho efecto describe el hecho de que grupos p-alkilo facilitan la reacción de bromuros de bencilo con piridina (en acetona) en el orden $\text{Me} > \text{CH}_3\text{CH}_2 > (\text{CH}_3)_2\text{CH} > (\text{CH}_3)_3\text{C}$, sugiriendo que los enlaces C-H de los grupos podrían conjugarse con un centro deficiente en electrones con respecto a él.

Estudios en Adamantan-2-onas sustituidas en C-5.

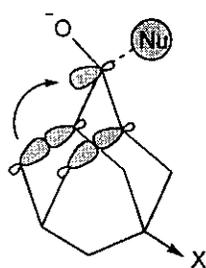
Las adamantan-2-onas han sido muy utilizadas como modelo estereoquímico para la adición nucleofílica, ya que es una molécula rígida; que no presenta problemas de tipo conformacional y no podría ocurrir un *aplanamiento* significativo del sistema por deformación de los ángulos diedro, como señala le Noble [5]. Además, solo existen enlaces C-C adyacentes al carbonilo, por lo que el orden de Baker-Nathan [17] se ve minimizado. Dicho sustrato, es entonces, el ideal para establecer la magnitud de los efectos electrónicos y reduciendo a la vez la distorsión, en la selectividad facial.

le Noble (1987) y sus colaboradores, encontraron que la reducción de diferentes adamantan-2-onas sustituidas en el C-5 con borohidruro de sodio, mostraron una estereoselectividad facial; así, las cetonas con sustituyentes electroattractores favorecían la formación de los correspondientes alcoholes *E*, mientras que los electrodonadores favorecían los alcoholes *Z* [18].

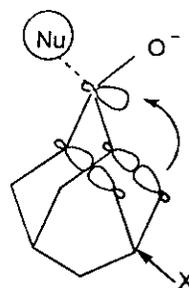


Esta estereoselectividad facial ha sido explicada por le Noble en términos de la hipótesis de Cieplak, ya que la reacción ocurre con ataque por la cara opuesta al enlace preferentemente más rico en electrones en contra de lo que electrostáticamente puede esperarse, es decir, se refuerza con la ayuda que favorezca la deslocalización preferente del enlace σ con mayor riqueza electrónica hacia el orbital σ^* del enlace C-Nu que se formaría al atacar el nucleófilo al carbono del carbonilo.

Esta suposición puede conciliarse más fácilmente si se supone que el corrimiento electrónico hacia el oxígeno del carbonilo se estabiliza con este tipo de hiperconjugación.



Ataque sin



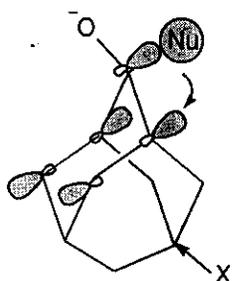
Ataque anti

Estas interacciones son las que generarían la disimetría facial del centro de reacción en las adamantan-2-onas.

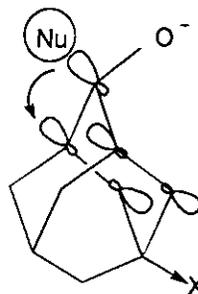
Adcock y Trout (1991) [19], informan que el efecto de hiperconjugación es un factor estereoinductivo importante, tomando como evidencia la medida de los desplazamientos químicos de ^{19}F en 2-fluoro-adamantanos E y Z sustituidos en el C-5.

Sin embargo, el mismo grupo de Adcock (1994), en otros estudios para la reducción y metilación de 2-adamantanonas sustituidas en el C-5 [20], concluyen que no es necesario buscar apoyo en un estado de transición que se estabilice por hiperconjugación en concordancia con el modelo de Cieplak para explicar estas reacciones, ya que el estudio de correlaciones lineales entre el logaritmo de la razón $[Z]/[E]$ para la reducción y la metilación frente a una constante polar ($\Delta\sigma_{\text{F}}$) efectuado por Adcock, sugiere un modelo donde opera el efecto electrostático de campo.

Si atendemos al modelo de Anh-Felkin para el caso de las adamantan-2-onas, tendremos que la deslocalización electrónica en el estado de transición ocurriría del orbital $\sigma_{\text{NuCO}}^{\dagger}$ hacia el orbital σ_{CC}^* de menor riqueza electrónica.



Ataque sin



Ataque anti

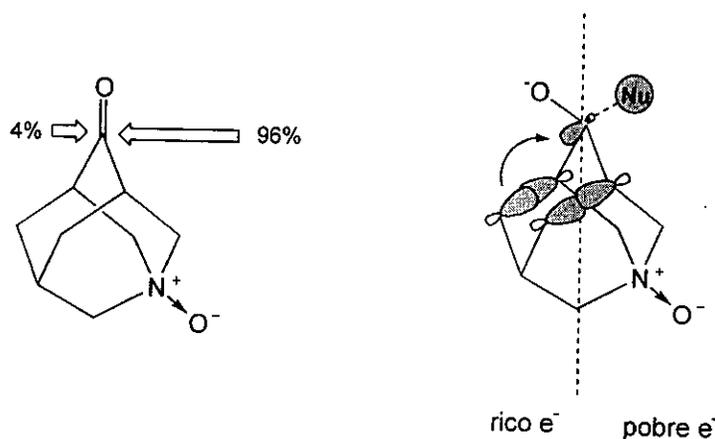
Al parecer, la lógica del modelo de Anh-Felkin contradice a los resultados experimentales.

Houk y Paddon-Row (1987, 1993) [21] mediante cálculos *ab initio* y semiempíricos han encontrado un fuerte apoyo para el modelo electrónico de Anh-Felkin, mientras que

Coxon, Houk y Luibrand (1995) [6] al efectuar cálculos *ab initio* para la reducción de las 2-adamantanonas con AlH_3 (utilizado como modelo para simular al LiAlH_4) mostraron evidencias que apoyan el tipo deslocalización generado por la hiperconjugación al formarse el complejo activado. Además, los enlaces adyacentes al grupo carbonilo antiperiplanares a la entrada del nucleófilo manifiestan alargamientos y presentan distorsiones en el anillo, consistentes con la minimización de la tensión torsional. Entonces, la selección facial se ve influida tanto por los efectos electrónicos como los torsionales.

Estudios en azaadamantanona y análogos.

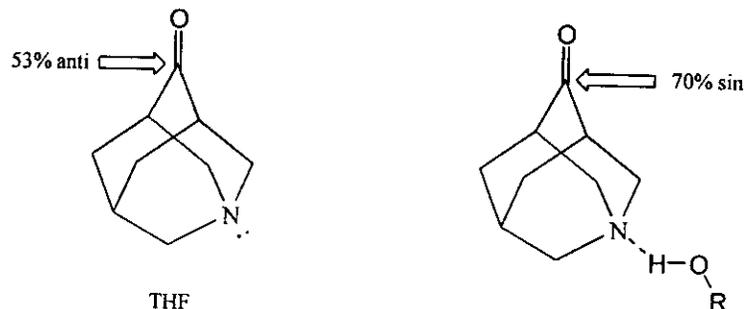
le Noble (1992) [22] informó que la diastereoselectividad facial para el N-óxido de la azaadamantanona presenta una preferencia por el ataque *sin* de 96 % respecto del 4% de ataque *anti* en la reducción con borohidruro de sodio.



Este resultado fue descrito como un excelente ejemplo donde opera el modelo de Cieplak. Como se observa en la figura, la gran capacidad electroatrayente del grupo isoelectrónico N-óxido crea un gran efecto de desprotección electrónica en los enlaces adyacentes a él; de este modo, los enlaces opuestos a la cara electrónicamente pobre, contribuyen en mayor forma a la asistencia electrónica del orbital $\sigma_{\text{C}^*}^*$ en el estado de transición.

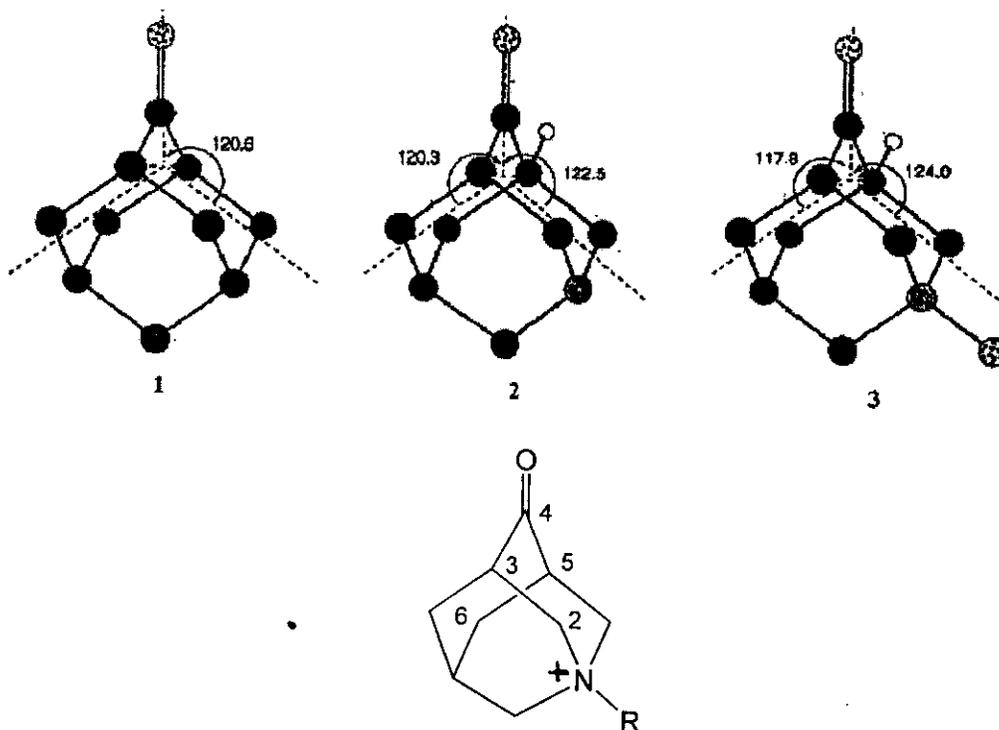
Por otro lado, Senda (1996) [23] informó que existe un efecto de los disolventes en la reducción con diferentes hidruros en la azaadamantanona. Así, la proporción del ataque *anti* sucedió en un 53% cuando la reducción se efectuó con el hidruro doble de litio y aluminio en THF (disolvente no protónico) y un 70% de ataque *sin* cuando se efectuó con

borohidruro de sodio en diferentes alcoholes, a saber etanol, isopropanol y *n*-butanol (disolventes protónicos).



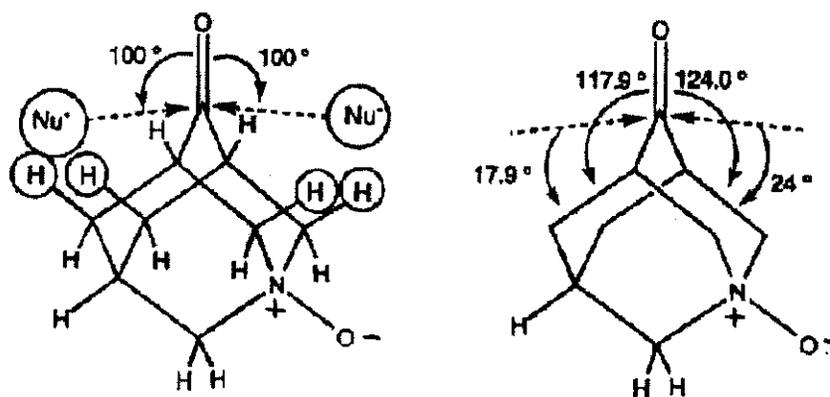
Senda concluyó que el efecto de la hiperconjugación del par libre electrónico del N hacia el carbonilo favorece la riqueza electrónica en dicha cara y por lo tanto la ligera preferencia por el ataque *anti*. La otra conclusión considera que los disolventes protónicos se asocian con el átomo de nitrógeno mediante un puente de hidrógeno, lo cual hace que el heteroátomo presente menor capacidad para la transferencia electrónica hacia el carbonilo y se favorezca el ataque *sin*. Estos autores han sugerido que ambos resultados están de acuerdo con el modelo de Cieplak.

Gung (1996) [24] aduce que le Noble supone una geometría simétrica para considerar que el modelo Cieplak opere, descartando entonces algún factor de tipo estérico. Este mismo autor, al calcular los parámetros geométricos por métodos *ab initio*, informó que las estructuras de la azaadamantanona y su N-óxido presentan una geometría no simétrica o mas bien distorsionada. En la siguiente figura, Gung comparó la geometría calculada con el método *ab initio* HF/6-31G* de la adamantanona **1**, la azaadamantanona **2** y el N-óxido **3**, ahí se muestran los ángulos diedros para C2C3C4O, C6C5C4O.

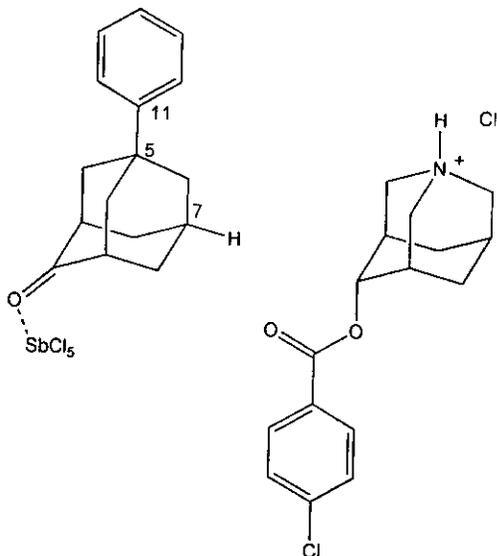


De acuerdo con lo anterior, estos resultados involucran un aplanamiento en la cara asociada a la piperidinona y en consecuencia, el carbonilo tiende a inclinarse ligeramente hacia el anillo de la ciclohexanona.

Gung concluye que el efecto estructural debe tomarse en cuenta antes que involucrar otros factores electrónicos; entonces, la proporción de productos observada (96/4 sin:anti) es debida a la distorsión que presenta la estructura [24, 25]. A continuación, se muestra las diferencias entre las interacciones estéricas para los ataques sin y anti en el N-óxido de la azaadamantanona.



Cabe destacar que, debido a las propiedades de cristal plástico para adamantanona y sus derivados sustituidos en C-5, no existen datos de cristalografía de Rayos X, e inclusive para la azaadamantanona; sin embargo, se han informado los de un complejo de $\text{SbCl}_5 \cdot 5$ -fenil-2-adamantanona [26] o 4- α -(p-clorobenzoiloxi)-1-azaadamantano [27].

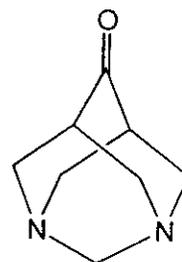
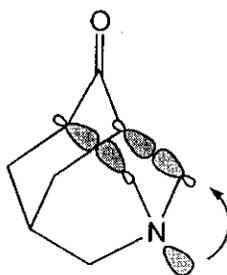
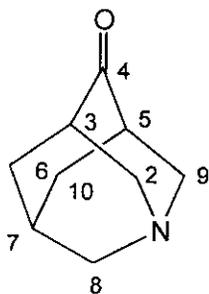


En el primer ejemplo, se hace énfasis en la mejor capacidad donadora por hiperconjugación del enlace C7-H hacia el carbonilo que forma el complejo con SbCl_5 . Ahí se detectó un acortamiento en la longitud de las distancias de los enlaces adyacentes a C7-H y un aplanamiento sobre el mismo C7 (pérdida de la configuración piramidal). Además, el grupo carbonilo se encuentra deformado debido a las interacciones estéricas que induce el SbCl_5 . Así, para que se lleve al cabo el ataque nucleofílico, el grupo carbonilo es normalmente activado por complejación metálica o protonación, y asistido electrónicamente, la disimetría facial le induciría la diferente capacidad hiperconjugativa con la que los enlaces C5-C11 y C7-H puedan contribuir. En el segundo ejemplo, un derivado del azaadamantanol, se hace énfasis en la geometría deformada para la estructura: el anillo que describe al sistema de piperidina se encuentra más aplanado que aquel que describe al ciclohexano.

Hiperconjugación en la azaadamantanona

El esqueleto tricíclico con un heteroátomo en la azaadamantanona ha permitido mostrar evidencias de transiciones electrónicas a través de los enlaces, tal como Dekkers (1973) [28] lo ha informado. En dicho documento, se describe la transferencia de carga del

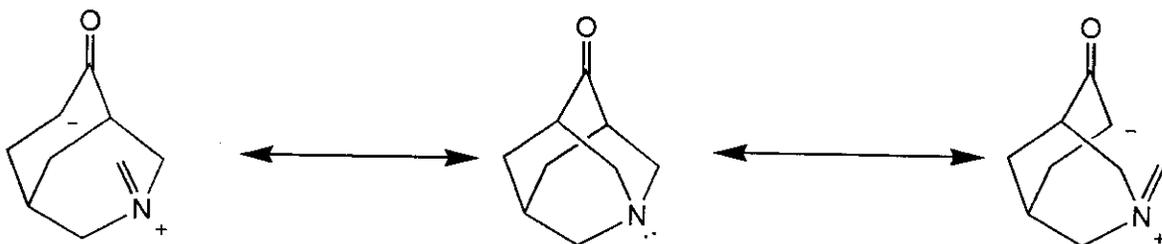
orbital n_N al $\pi_{C=O}$ ($n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$) a través de los orbitales σ_{C2C3} y σ_{C5C9} , las cuales se basan en observaciones debidas a la espectroscopia de UV, IR y la RMN de ^{13}C .



diazadamantanona

En el espectro de UV, se observan las transiciones R ($n \rightarrow \pi^*$) y K ($\pi \rightarrow \pi^*$) a 290 ($\epsilon_{max}=33$) y 243 ($\epsilon_{max}=1366$) nm, respectivamente, la primera es característica del grupo carbonilo y con absorptividad molar muy pequeña debido a que la transición $n \rightarrow \pi^*$ se considera "prohibida" por la débil retención del electrón n al orbital π^* , es decir el orbital más bajo y sin ocupar en el grupo carbonilo; la segunda presenta naturaleza de estar conjugada con un grupo vinilo, y Dekkers así lo confirma al comparar con la adamantanona, la cual solo presenta la primera. Por otro lado, Senda [23], al comparar la azaadamantanona con la diazadamantanona, observa que el aumento en el número de nitrógenos lleva a la señal del carbono del carbonilo en la RMN de ^{13}C a desplazamientos químicos de campo mas alto (3-4 ppm) y una disminución en la frecuencia de estiramiento para el mismo grupo C=O de 20-30 cm^{-1} , lo cual se atribuye a las interacciones que discutimos ahora. Su influencia es clara para definir la disimetría facial en la azaadamantanona debido a aspectos electrónicos.

La hiperconjugación negativa por parte del par libre de electrones en el nitrógeno, puede también ser evidenciada por la disminución en la longitud del enlace N-C y un discreto alargamiento de los enlaces adyacentes:



Las distancias del enlace (*ab initio* HF/6-31G*) para N-C en la azaadamantanona y su N-óxido son 1.457 y 1.484 Å, respectivamente y la de los enlaces adyacentes C2C3 o C5C9 son 1.542 (adamantanona), 1.546 (azaadamantanona) y 1.535 Å (N-óxido) [24].

Nuevos modelos que explican el origen de la estereoselectividad facial.

En estos últimos años se han sumado dos nuevas propuestas para explicar la disimetría facial en las reacciones de adición nucleofílica:

- Modelo EFOE (del inglés *Exterior Frontier Orbital Model Extension*) de Tomoda.
- Modelo de complejación del oxígeno del carbonilo de Yadav.

Modelo EFOE de Tomoda. Descrito por S. Tomoda (1997) [29]

Este modelo describe que el origen de la diastereoselectividad facial radica en la diferencia de los valores para las constantes de rapidez en el ataque de las diferentes diasterocaras.

Una descripción simple de la reactividad química se delinea en la ecuación que propusieron Salem y Klopman, [30], la cual expresa a la fuerza impulsora de una reacción química mediante la suma de 3 términos independientes, a saber:

$$\Delta E = \underbrace{-\sum (q_a + q_b)\beta_{ab}S_{ab}}_{1er.termino} + \underbrace{\sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{r_{kl}}}_{2o.termino} + \underbrace{\sum_r \sum_s^{ocup\ no\ ocup} - \sum_s \sum_r^{ocup\ no\ ocup} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{3er.termino}$$

q_a, q_b = poblaciones electrónicas en el orbital atómico a o b

β = integral de resonancia; S = integral de interpenetración

Q_k, Q_l = Densidades electrónicas totales en el átomo k o l

r_{kl} = distancia entre los átomos k y l

E_r = Nivel de Energía del orbital molecular (OM) r

c = coeficientes para cada uno de los orbitales

El primer término de la ecuación se denomina *término de repulsión por intercambio*, el cual corresponde a las interacciones entre los orbitales ocupados en los

reactivos. Este término lleva a la desestabilización del sistema y su signo es por lo tanto negativo. Es considerado generalmente como el efecto estérico en química orgánica.

El segundo término es el *término de la interacción electrostática*, que es especialmente importante en reacciones iónicas. Este término puede ser de signo positivo o negativo dependiendo del tipo de interacción entre los sitios de reacción con carga.

El tercer término es el *término de la interacción donador-aceptor en los orbitales*, el cual dirige siempre a la estabilización del sistema reactante; en la que, la interacción de los orbitales de frontera entre los reactivos contribuyen de manera más importante.

De estos tres términos, Salem y Klopman apuntan que el primer y tercer términos serán particularmente importantes en las reacciones orgánicas comunes.

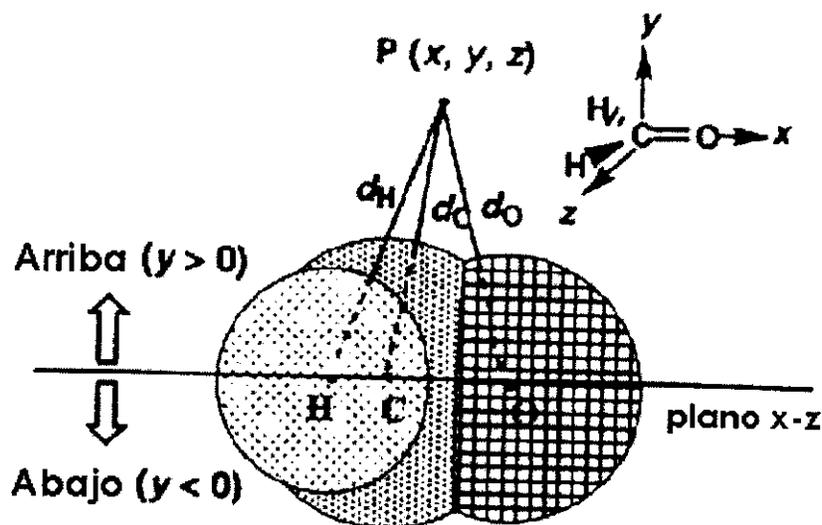
El modelo *EFOE* se enfoca también en el primer y tercer términos de esta ecuación.

La evaluación cuantitativa de estos dos términos condujo a dos nuevas cantidades que se describen a continuación.

PDAS (del inglés *π -Plane-Divided Accesible Space*) *Espacio Accesible en el Plano π -Dividido*.

Esta cantidad se enfoca al espacio tridimensional fuera de la superficie de van der Waals (*vdW*) de la molécula reactante, y se basó en la propuesta de que el volumen del espacio externo más cercano al centro de reacción contiene la información de tipo estérico en el sustrato, ya que este volumen es precisamente el espacio tridimensional necesario para que un reactivo acceda al centro de reacción del sustrato. Este volumen exterior se calcula para cada una de las dos caras que describen al plano π .

La superficie molecular está definida por un ensamblaje de esferas atómicas con el tamaño del radio de *vdW*.



La integración del espacio exterior tridimensional para el PDAS del carbono del carbonilo se llevó al cabo bajo las condiciones descritas a continuación. El punto tridimensional $P(x, y, z)$ fuera de la superficie de repulsión es el más cercano a la superficie del carbono del carbonilo (centro de reacción en el plano xz), la distancia entre P y la superficie de vdW del $C=O$ (d_C) es la más corta comparada con las distancias de P a las otras superficies atómicas, a saber d_H y d_O . Si el punto está localizado arriba del plano del carbonilo ($y > 0$), el espacio en este punto se asigna como *ESPACIO - ARRIBA DEL CARBONILO*.

La integración o suma de tales puntos define al *PDAS* para el *ESPACIO - ARRIBA DEL CARBONILO*. La integración espacial está limitada a 5 ua (2.65 Å) de la superficie molecular, en donde la cantidad de una función de onda electrónica es desdeñable en este límite. El plano del carbonilo está definido como el plano en el cual se incluye a ambos átomos del enlace π ($C=O$) y el cual es paralelo con el vector que conecta a los átomos en las posiciones α . Los radios de vdW informados por Bondi [31] fueron empleados para la definición de la superficie molecular. El procedimiento de cálculo comienza con la optimización de la estructura. Utilizando las coordenadas cartesianas de la estructura optimizada, el cálculo del *PDAS* se lleva a cabo. Tomoda evaluó que los valores de *PDAS* para la ciclohexanona son de 19.4 y 47.2 au³, en las caras axial y ecuatorial respectivamente, sugiriendo que la cara axial está mucho más impedida estéricamente que la cara ecuatorial.

EFOE (del inglés *Exterior Frontier Orbital Electron Density*) *Densidad Electrónica del Orbital Exterior de Frontera.*

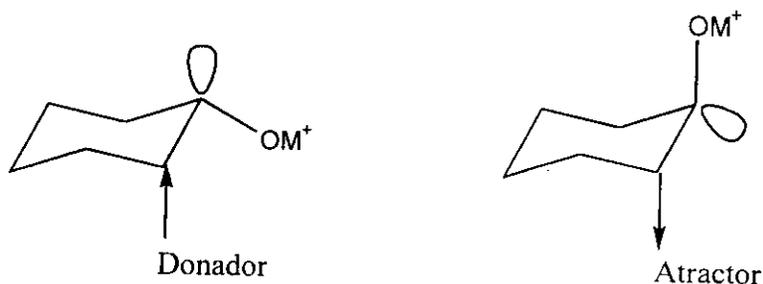
Esta cantidad representa al tercer término en la ecuación de Salem y Klopman. Así, la densidad del *EFOE* en el plano dividido por el enlace π , está definido como la suma de los valores de la densidad en un orbital de frontera, el *HOMO* para la adición electrofílica o el *LUMO* para la adición nucleofílica, sobre los puntos específicos exteriores a una de las caras del plano π del C=O del sustrato y satisfaciendo la siguiente condición: *el valor absoluto total de las funciones de onda pertenecientes al carbono del carbonilo hace una contribución máxima al valor total de la función de onda del orbital molecular de frontera, FMO, en dicho punto.* Esta condición garantiza que el vector para la fuerza impulsora en el hidruro u otro reactivo está totalmente dirigido al centro sp^2 de reacción. Esta integración de la probabilidad de la densidad en el *FMO* (Ψ^2_{FMO}) sobre el subespacio tridimensional (Ω) que satisface la condición anterior conduce a una medida cuantitativa razonable del tercer término de la ecuación de Salem y Klopman. Los valores de la densidad del *EFOE* son expresadas en porcentaje por normalización de la función de onda (Ψ_{FMO}) a 100:

$$\text{densidad EFOE (\%)} = 100 \times \int \Psi^2_{FMO} d\Omega$$

Los valores de las densidades *EFOE* (usando el *LUMO*) para las caras axial y ecuatorial en la ciclohexanona son 1.940 y 0.249 %, respectivamente, sugiriendo que la aproximación axial está más favorecida de acuerdo con la observación experimental.

Modelo de complejación del oxígeno del carbonilo. Descrito por V. K. Yadav y A. Jeyaraj (1999) [32]

Este modelo propone que el origen de la selectividad facial π en cetonas cíclicas se puede predecir con base en la complejación que sufre el oxígeno del carbono del carbonilo y la posterior piramidalización en el carbono del carbonilo.



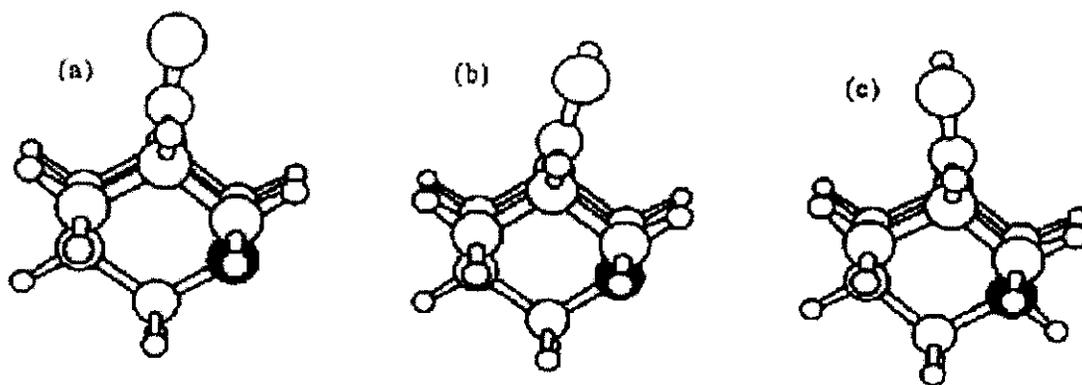
Las principales características se describen a continuación:

- La complejación catiónica del carbonilo precede al ataque nucleofílico.
- Dicha complejación causa piramidalización en el carbono del carbonilo.
- En consecuencia a la piramidalización, el orbital p electrónicamente pobre en el carbono del carbonilo ($p_{C=O}$) se orienta de tal manera que es antiperiplanar al enlace más electrodonante o a un orbital de un par electrónico adyacente a dicho carbono.
- En la ausencia de otros efectos, incluyendo la tensión torsional, el nucleófilo es conducido electrostáticamente a este orbital p en cualesquiera de las caras.

En el caso de la azaadamantanona [32 b], el ángulo diedro definido por C2C3C4O (D1) es ligeramente menor (120.88°) con respecto al diedro definido por C6C3C4O (D2) (122.10°). Cuando ocurre la protonación del oxígeno del carbonilo, D1 se ve reducido por 12° y de manera concomitante D2 se incrementa por 15° . Esto sugiere que $p_{C=O}$ tendría una orientación ecuatorial (la cara *anti* de la molécula). Por lo tanto, el ataque ecuatorial sería el preferido y los enlaces C2C3 y C9C5, con orientación antiperiplanar al $p_{C=O}$, son electrónicamente más ricos que C3C6 y C10C5.

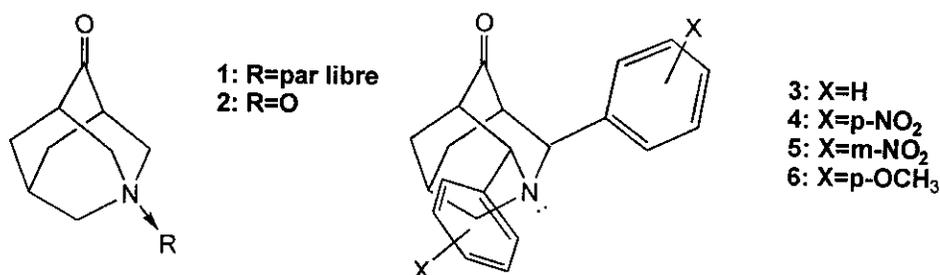
Sin embargo, cuando se protona el O del carbonilo y el N en el heterociclo, D1 aumenta y D2 disminuye por 14° en ambos diedros. El ataque axial es entonces el favorecido, como experimentalmente se ha informado. [22, 23]

La geometría optimizada para estas tres posibilidades que Yadav calculó, se muestran a continuación:



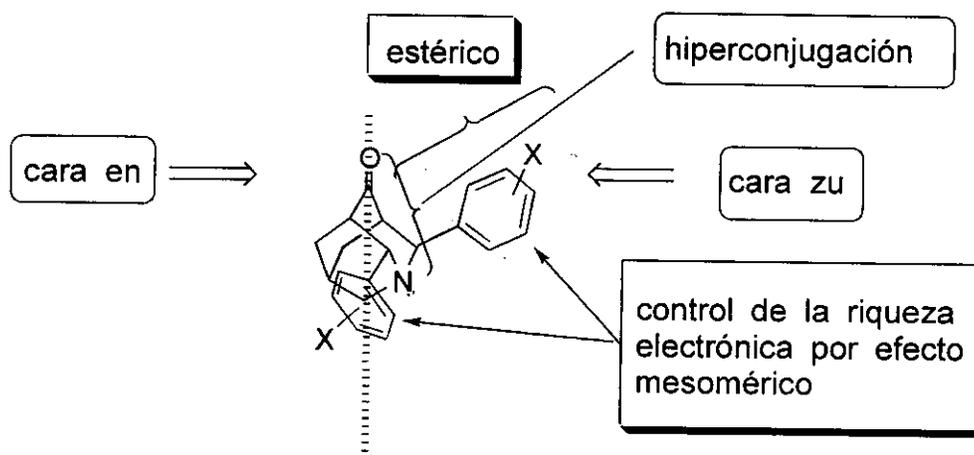
Este modelo se ha usado para explicar otros sistemas, tales como 3-oxa-, 3,5-dioxa, y 3-tia-ciclohexanonas [33 a], 3-ax y 3-ec-halociclohexanonas [33 b], ciclohexanonas 4-sustituidas [32 a], así como 5-bora-2-adamantanonas [32 b].

METODOLOGIA



Partiendo de la hipótesis de Cieplak [15] y de las consideraciones estéricas, estructurales y electrónicas en la azaadamantanona **1** [24], así como en los resultados de la reducción con hidruro de las mismas [22, 23], se propuso construir moléculas análogas a la azaadamantanona (**3-6**) tomando en cuenta las siguientes características:

1. Sistema tricíclico rígido de la adamantanona
2. Presencia de un heteroátomo (N) localizado como cabeza de puente
3. Capaz de ser susceptible a medir efectos electrónicos y estéricos [24]
4. Que el fenómeno de la hiperconjugación pueda manifestarse en el estado basal, de acuerdo con lo expuesto en las referencias 23, 25, 28.
5. Que puedan verificarse aspectos geométricos en el modelo molecular asociados a los electrónicos.
6. La presencia de dos grupos arilo cuya posición este en los carbonos adyacentes al N, cuya influencia se refleje en los efectos anteriormente descritos en la adición nucleofílica del hidruro, induciendo la diastereoselectividad en ambas caras.



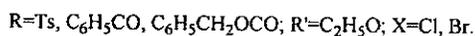
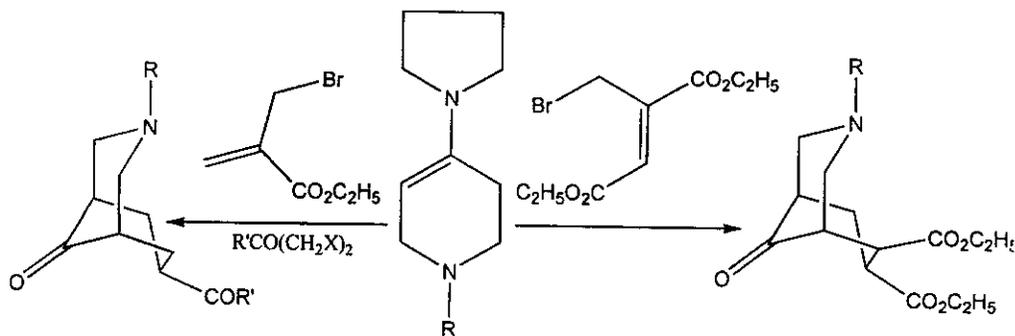
A continuación se describe cada etapa en esta parte del proyecto.

Preparación de Azaadamantanonas y análogos.

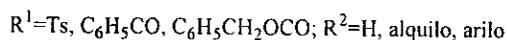
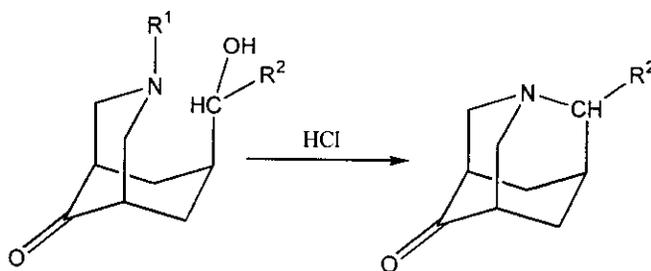
Se han informado diversos métodos para la síntesis del esqueleto tricíclico de las azaadamantanonas, destacando los siguientes [34]:

a. La alquilación intramolecular de los derivados de 3-azabicyclo [3.3.1] nonano.

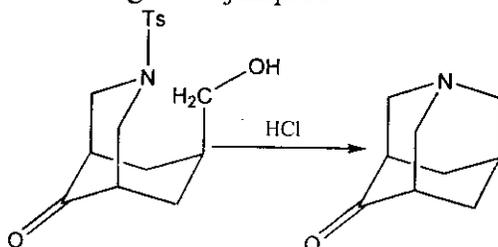
Está basado en la α,α' -anillación de las enaminas derivadas de 4-piperidinonas con ésteres de los ácidos β -bromometaacrílico, β,β' -dibromo isobutírico, bromometilfumárico o 2-benzoílo-1,3-dicloropropano, donde el producto de reacción son diferentes 3-azabicyclo[3.3.1]nonanonas.

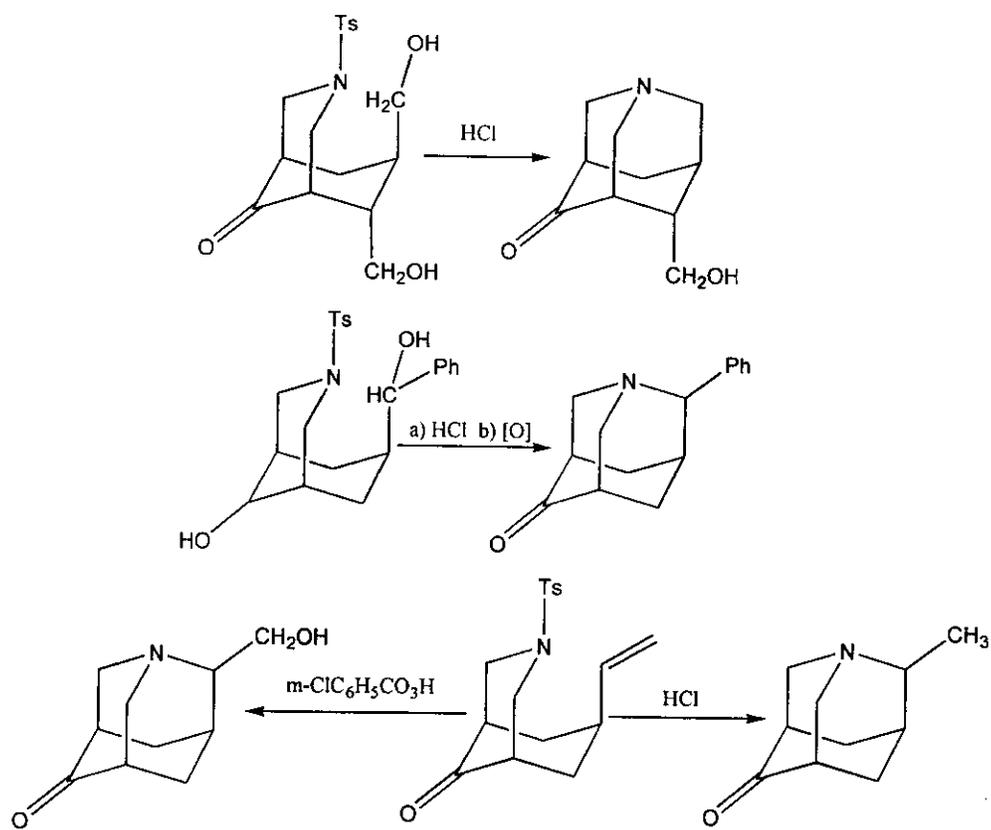


La reducción de los grupos éster en los compuestos descritos conducen a los derivados apropiados para la formación de los azaadamantanos. De esta forma cuando son calentados con ácido acético saturado con cloruro de hidrógeno seco, toma lugar la disociación entre el enlace del nitrógeno y el grupo tosilo y la alquilación intramolecular de forma simultanea, con la formación de la azaadamantanona correspondiente.



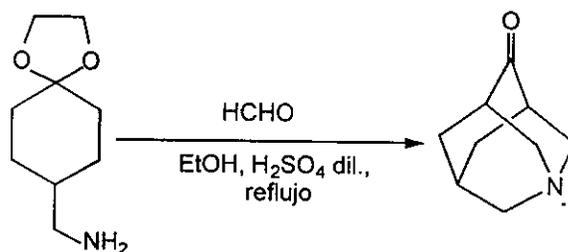
A continuación, se describen algunos ejemplos.





b. Condensación de la 4-(aminometilo)ciclohexanona con formaldehído.

Se fundamenta en la reacción de tipo Mannich que puede suceder entre la 4-(aminometilo)ciclohexanona o el aminocetal equivalente y formaldehído (como paraformaldehído o trioxano). Esta reacción ocurre con rendimientos de 40-50%.

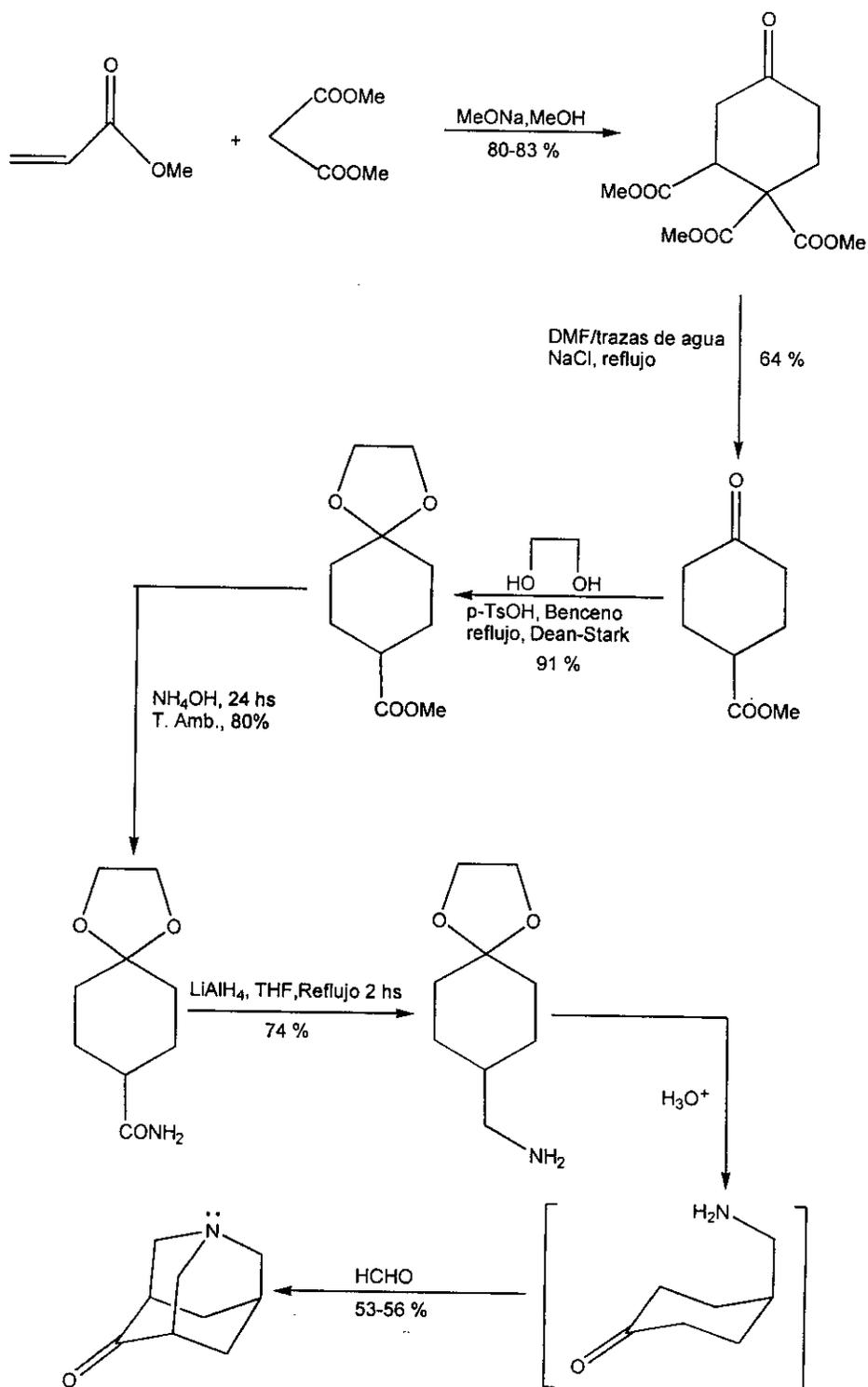


Se han descrito dos estrategias para la síntesis del aminocetal que conduce a la azaadamantanona.

1) La descrita por Black en 1981 [35]:

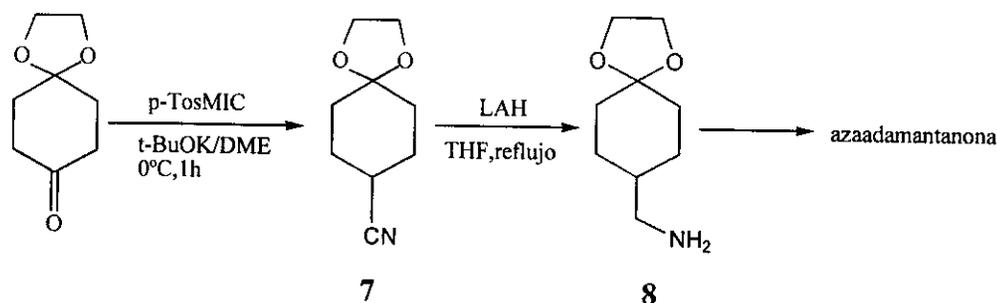
Consiste, primero, en la condensación de acrilato de metilo y malonato de dimetilo para obtener la ciclohexanona trisustituida con grupos éster. Este producto al ser sometido a la descarbometoxilación de Krapcho [36] conduce al cetoéster, el cual al proteger el carbonilo de la cetona con la formación del espiro-dioxolano, es sometido a agitación con una solución de

hidróxido de amonio, para obtener la amida. La reducción de la amida con hidruro de litio y aluminio produce el aminocetal. Al someter a reflujo el aminocetal con el formaldehído o alguno de sus precursores en solución de ácido sulfúrico al 20%, produce la azaadamantanona.



2) La descrita por Becker y Flynn en 1992 [37]:

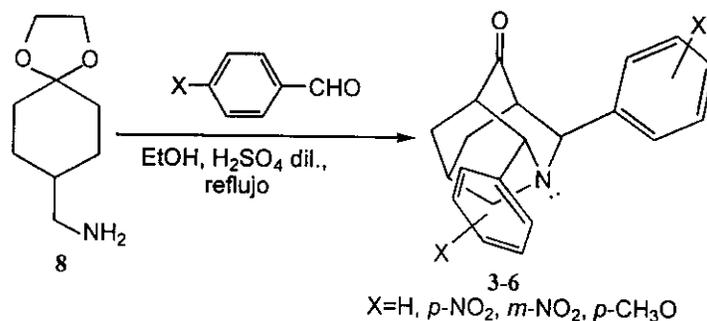
Esta toma como producto de partida a la etilencetal de la ciclohexan-1,4-diona, la cual es un producto comercial.



La reacción del cetocetal con el *p*-toluensulfonilmetilenoisocianuro (*p*-TosMIC) bajo las condiciones de Van Leusen [38], conduce al nitrilo 7. La reducción de 7 con hidruro de litio y aluminio bajo condiciones de reflujo en tetrahidrofurano anhidro, conduce al aminocetal 8, precursor de la azaadamantanona.

Síntesis de las 2,9-diaril-azaadamantanonas 3-6.

Con base en la técnica b2, se diseñó la preparación de nuestros modelos, lo que se describe a continuación.



El aminocetal 8 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Becker [37]. Dicho compuesto, se sometió a reflujo con los diferentes benzaldehídos sustituidos utilizando etanol como disolvente y cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado. En la *sección experimental* se muestran los detalles de la preparación del aminocetal, así como de las 2,9-diaril-azaadamantanonas 3-6 y los rendimientos de los productos de reacción. La purificación se llevo a cabo por cromatografía de columna y posterior recristalización de cada compuesto, los cuales se caracterizaron por IR, RMN de ¹H y ¹³C, espectrometría de masas de alta y baja resolución y análisis elemental.

Experimentos de diastereoselectividad facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo.

Estos experimentos se llevaron a cabo utilizando la reducción con borohidruro de sodio en metanol como reacción de adición nucleofílica de prueba. Las reacciones se llevaron a cabo a 25°C por adición de una solución de borohidruro de sodio a una solución de las cetonas **3-6**. El análisis de la proporción de los alcoholes se realizó por medio de la integración de las señales del H base del alcohol (*CHOH*) en la RMN de ^1H , que previamente se asignaron mediante el estudio de RMN que se describe más adelante. Más detalles se describen la *sección experimental*.

RESULTADOS Y DISCUSION

RMN de ^1H y ^{13}C de las 2,9-diarilizaadamantanonas.

La asignación para las señales de RMN de ^1H y ^{13}C de las cetonas 3-6 se basó en el análisis de los espectros COSY, HETCOR o HMQC, HMBC y NOESY, así como el experimento DEPT para determinar el nivel de protonación de las señales de ^{13}C . En las Tablas 1-3 se describen la asignación de estas cetonas.

Tabla 1. RMN de ^1H (CDCl_3), δ , ppm y J en Hz, para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de las cetonas 3-6

	3	4	5	6 ^a
H-2	4.00, 1H, sa	3.89, 1H, sa	3.92, 1H, sa	3.97, 1H, sa
H-3	3.06, 1H, sa	3.11, 1H, sa	3.12, 1H, sa	2.99, 1H, sa
H-5	3.38, 1H, sa	3.42, 1H, sa	3.43, 1H, sa	3.32, 1H, sa
H-6ec	2.46, 1H, ddd ($J_{6ec,6ax}=-12.9$, $J_{6ec,7}=6$, $J_{6ec,5}=3$)	2.50, 1H, ddd ($J_{6ec6ax}=-13.2$; $J_{6ec7}=6$; $J_{6ec5}=3$)	2.51, 1H, ddd ($J_{6ec6ax}=-13.2$; $J_{6ec7}=6$; $J_{6ec5}=3$)	2.40, 1H, ddd ($J_{6ec6ax}=-12.9$; $J_{6ec7}=5.7$, $J_{6ec5}=2.4$)
H-6ax	2.32, 1H, da, ($J_{6ax,6ec}=-12.9$, $J_{6ax7}=3$; $J_{6ax5}=6$)	2.38, 1H, ddd ($J_{6ax6ec}=-13.2$; $J_{6ax7}=6$; $J_{6ax5}=3$)	2.40, 1H, ddd ($J_{6ax6ec}=-13.2$; $J_{6ax7}=6$; $J_{6ax3}=3$)	2.28, 1H, ddd ($J_{6ec6ax}=-12.9$; $J_{6ax7}=5.7$; $J_{6ax3}=2.4$)
H-7	1.69, 1H, sa.	1.79, 1H, sa	1.80, 1H, sa	1.66, 1H, sa
H-8	3.48, 1H, dt ($J_{8,8'}=-13.5$, $J_{8,7}=J_{8,6}=2.4$)	3.41, 1H, ddd ($J_{8,8'}=-13.5$, $J_{8,7}=2.4$, $J_{8,6}=4.5$)	3.43, 1H, ddd, ($J_{8,8'}=-13.8$, $J_{8,7}=2.7$, $J_{8,6}=2.1$)	3.45, 1H, ddd, ($J_{8,8'}=-13.5$, $J_{8,7}=2.4$, $J_{8,6}=2.1$)
H-8'	3.17, 1H, da, ($J_{8,8'}=-13.5$)	3.26, 1H, da ($J_{8,8'}=-13.5$)	3.28, 1H, da ($J_{8,8'}=-13.8$)	3.11, 1H, da ($J_{8,8'}=-13.5$)
H-9	4.75, 1H, sa	4.81, 1H, sa	4.82, 1H, sa	4.69, 1H, sa
H-10ec	2.43, 1H, ddd ($J_{10ec,10ax}=-12.9$, $J_{10ec,7}=6$, $J_{10ec,3}=3$)	2.33, 1H, ddd ($J_{10ec,10ax}=-13.2$; $J_{10ec7}=6$; $J_{10ec3}=3$)	2.35, 1H, ddd ($J_{10ec10ax}=-10.4$; $J_{10ec7}=6$; $J_{10ec3}=3$)	2.43, 1H, ddd ($J_{10ec10ax}=-12.9$; $J_{10ec7}=5.7$, $J_{10ec3}=2.4$)
H-10ax	1.92, 1H, ddd, ($J_{10ax,10ec}=-12.9$, $J_{10ax,7}=6$, $J_{10ax,3}=3$)	2.02, 1H, ddd ($J_{10ax10ec}=-13.2$; $J_{10ax7}=6$; $J_{10ax3}=3$)	2.02, 1H, ddd ($J_{10ax10ec}=-10.4$; $J_{10ax7}=6$; $J_{10ax3}=3$)	1.89, 1H, ddd ($J_{10ax10ec}=-12.9$; $J_{10ax7}=5.7$; $J_{10ax3}=2.4$)

^a CH_3O en el fenilo axial: 3.79 (s); en el fenilo ecuatorial: 3.74 (s).

Tabla 2. Asignación para los protones aromáticos (δ , ppm y J en Hz) en los fenilos axial y ecuatorial de las cetonas 3-6

3	4	5	6
	Sistema AABB	Sistema ABCD	Sistema AABB
H-c = 7.31, 2H, dd ($J_{cb}=7.5, J_{cd}=7.2$), H-d =7.19, 1H, d ($J_{cd}=7.2$). H-c' = 7.36, 2H, ($J_{c'd'}=7.5, J_{c'b'}=7.2$) H-d' ; 7.21, 1H, d ($J_{c'd'}=7.5$).	H-c , 8.19, 2H, d ($J=9.0$) H-c' , 8.23, 2H, d ($J=9.0$)	H-b , 8.51, 1H, dd, ($J_{bd}=1.0, J_{bf}=1.0$); H-b' , 8.30, 1H, dd, ($J_{b'd'}=1.0, J_{b'f'}=1.0$) H-d , 8.10, 1H, ddd, ($J_{de}=8.1$, $J_{db}=1.0, J_{df}=1.0$); H-d' , 1H, 8.13, ddd, ($J_{d'e'}=7.8$, $J_{d'b'}=1.0, J_{d'f'}=1.0$)	H-c , 6.83, 2H, d ($J=9.0$) H-c' , 6.88, 2H, d ($J=9.0$) H-b , 7.47, 2H, d ($J=9.0, J_B=0.9$)
H-b , 7.58, 2H, dd ($J_{b,c}=7.5; J_B=1.0$).	H-b , 7.77, 2H, dd ($J=9.0, J_B=0.9$)	H-f , 7.90, 1H, ddd, ($J_{f'e'}=7.8, J_{fd'}=1.0$, $J_{fb'}=1.0$); H-f' , 7.80, 1H, ddd, ($J_{fe}=8.1$, $J_{fd}=1.0, J_{fb}=1.0$)	H-b , 7.34, 2H, d ($J=9.0, J_B=0.9$)
H-b' , 7.46, 2H, dd ($J_{b'e'}=7.2, J_B=1.0$)	H-b' , 7.62, 2H, dd ($J=9.0; J_B=0.9$)	H-e , 7.52, 1H, dd, ($J_{ed}=8.1, J_{ef}=7.8$); H-e' , 7.57, 1H, dd, ($J_{e'd'}=8.1; J_{e'f'}=7.8$)	

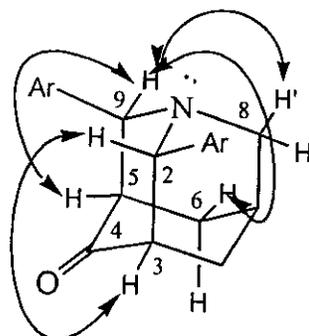
Tabla 3. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de las cetonas 3-6.

	3	4	5 ^a	6 ^b
C-a	140.50 (s)	147.24 (s)	142.20 (s)	158.52 (s)
C-a'	139.40 (s)	146.44(s)	141.12 (s)	158.14 (s)
C-d	127.18 (d)	147.38 (s)	122.64 (d)	132.67 (s)
C-d'	126.61 (d)	147.02(s)	122.30 (d)	131.25 (s)
C-b	126.93 (d)	127.97(d)	122.24 (d)	127.98 (d)
C-b'	126.79 (d)	127.67 (d)	121.81 (d)	127.77 (d)
C-c	128.58 (d)	123.98 (d)	148.97 (s)	113.84 (d)
C-c'	128.48 (d)	123.84 (d)	148.78 (s)	113.68 (d)
C-2	59.06 (d)	59.54 (d)	58.99 (d)	58.29 (d)
C-3	47.88 (d)	47.72 (d)	47.66 (d)	47.88 (d)
C-4	214.92 (s)	212.58 (s)	212.49 (s)	215.16 (s)
C-5	48.04 (d)	47.66 (d)	47.66 (d)	48.10 (d)
C-6	39.44 (t)	38.87 (t)	38.87 (t)	39.29 (t)
C-7	26.28 (d)	25.84 (d)	25.90 (d)	26.16 (d)
C-8	52.73 (t)	53.00 (t)	52.82 (t)	52.32 (t)
C-9	69.76 (d)	69.22 (d)	69.08 (d)	69.27 (d)
C-10	32.93 (t)	32.60 (t)	32.47 (t)	32.73 (t)

^a C-e, 129.68 (d), C-e'129.87, (d), C-f, 132.78 (d), C-f'132.90, (d) ^b CH_3O en el fenilo.

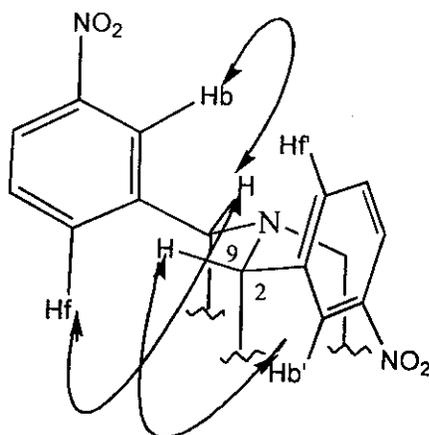
axial: 55.48 (q); CH_3O en el fenilo ecuatorial: 55.15 (q). ^c multiplicidad entre paréntesis.

La asignación de las señales en los espectros de RMN de ^1H para los compuestos 3-6 comenzó por la que corresponde a los protones bencílicos H-2 y H-9. Tomando como ejemplo a la cetona 5 (*m*-nitrofenilo), dichas señales se muestran como dos singuletes anchos (3.9 y 4.8 ppm). El análisis del espectro NOESY muestra que H-9 tiene una interacción con los protones H-5, H-6ec y H-8', y H-2 con su vecino H-3.



De este modo H-9 aparece a campo mas bajo (δ 4.8 ppm) respecto de H-2 (δ 3.9 ppm). La conectividad protón-protón se estableció evaluando el espectro COSY; de este modo, se observan las correlaciones H-9/H-5 y H-5 con los hidrógenos magnéticamente diferenciables H-6ec y H-6ax, ambos con el mismo tipo de acoplamiento, ddd. H-2 mostró correlación con H-3 y con los protones H-10ec y H-10ax. El singulete ancho que presenta un desplazamiento químico de 1.80 ppm correlacionó con H-6 y H-10, por lo que fue asignado como H-7. Las señales con desplazamiento químico de 3.43 (ddd, $J= 2.1, 2.7, 13.8$ Hz) y 3.28 (da, $J=13.8$ Hz) ppm correlacionaron con H-7; entonces, corresponden a H-8 y H-8', respectivamente. La interacción del efecto NOE H-9/H-8' confirma lo anterior.

La parte aromática fue asignada por la interacciones NOE entre H-2 con los protones H-b' y H-f' en el arilo ecuatorial y las correspondientes H-9/H-b y H-9/H-f del arilo axial.



Los demás hidrógenos de ambos sistemas aromáticos fueron establecidos mediante el análisis del espectro COSY; así, se observaron las correlaciones H-f/H-e, H-f'/H-e', H-e/H-d y H-e'/H-d'. El análisis para las cetonas fue similar, pero a diferencia de la cetona **5**, en las otras se observa el acoplamiento bencílico de H-b/H-9 y H-b'/H-2 (ver tabla 2).

Para el análisis de los espectros de RMN de Carbono-13, se consideró la asignación hecha en la RMN de ¹H; así, la correlación en dos dimensiones entre ¹³C-¹H (HETCOR o HMQC) y la confirmación mediante el experimento DEPT llevó a dichas asignaciones. (Tabla 3)

Para confirmar la posición de los carbonos cuaternarios en la cetona **5** fue necesario analizar el espectro HMBC, en la que se observan las correlaciones de H-e con los carbonos con δ 142.20 y δ 148.78 ppm, y H-e' con las señales con δ 141.12 y δ 148.97 ppm. Las señales desplazadas a campo más alto (δ 141.12 y δ 142.20 ppm) mostraron correlación H-2 y H-9 respectivamente. Lo anterior nos conduce a la siguiente asignación en los carbonos cuaternarios de los arilos: C-a' (δ 141.12), C-a (δ 142.20), C-c (δ 148.78) y C-c' (δ 148.97). A continuación se discutirá los desplazamientos en la RMN ¹³C como monitor de los efectos electrónicos e hiperconjugativos en los modelos **3-6**.

Análisis de la RMN de ^{13}C y los efectos electrónicos y de la hiperconjugación en 2,9-diarilazaadamantanonas.

La interacción del heteroátomo (N) en la azaadamantanona **1**, hacia el carbonilo (C-4), se manifiesta con una serie de observaciones, tales como, la del par electrónico libre del N hacia los enlaces adyacentes, explicados mediante mecanismos de hiperconjugación $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-C}}$. [22, 23, 28] Uno de los objetivos que se propusieron fue diseñar moléculas análogas (**3-6**) que pudieran servir como un medio para cuantificar y diferenciar estas interacciones y su posible efecto hacia la estereoselectividad facial en la adición nucleofílica.

Para las cetonas **3-6** (con la configuración de los arilos 2-axial-9-ecuatorial), se presenta que las señales de la RMN de ^1H y de ^{13}C en la posición 9 aparecen a campo más bajo que las de la posición 2. Se observó un comportamiento similar para las posiciones subsiguientes 5 y 3. En la tabla 4, se muestran los valores del desplazamiento químico de estas posiciones de manera comparativa. Aunque éstas posiciones son fuertemente influenciadas por la configuración de los arilos, se asume que se manifiesta un mayor enriquecimiento en las posiciones 2 y 3, ya que se postula que una cantidad preferente de transferencia de carga del orbital n_{N} hacia el orbital $\pi_{\text{C=O}}$ a través del orbital σ_{C2C3} ; es decir, aunque ambas interacciones $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C2C3}}$ y $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C9C5}}$ son posibles, la primera es más favorecida.

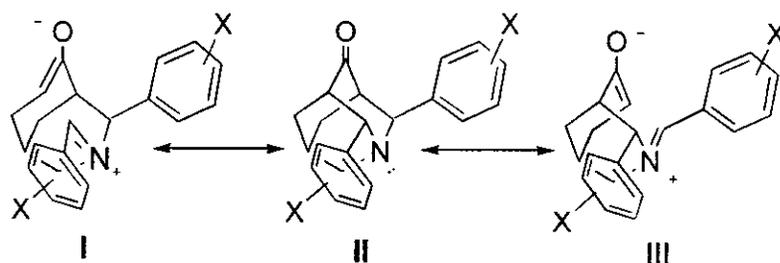
La señal del carbono del carbonilo en la RMN de ^{13}C presenta un desplazamiento hacia campo alto en el siguiente orden: **5**>**4**>**3**>**6**. Se presume que el desplazamiento químico de estas señales está influenciado por los dos efectos hiperconjugativos a través de los enlaces C2-C3 y C9-C5 y la mejor deslocalización electrónica se muestra para los valores de $\delta_{\text{C=O}}$ de las cetonas **4** y **5** en comparación con las cetonas **3** y **6**. Se puede atribuir que las características electroattractoras del grupo NO_2 en los arilos de **4** y **5**, contribuyen de menor forma al enriquecimiento electrónico de las posiciones bencílicas, y las interacciones $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CC}}$ sean más importantes, al contrario de las cetonas **3** y **6**, de hecho en **7** ($\delta_{\text{C=O}}=215.16$ ppm) existe un efecto mesomérico en competencia por parte del CH_3O del arilo que amortiguaría la transferencia de carga $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CC}}$. Los valores informados para C=O en azaadamantanona **1** y diazaadamantanona son 213.98 y 210.82 ppm, respectivamente [23]; de este modo se informa que la razón de este comportamiento en la

diazaadamantanona se debe a que ocurre una mejor deslocalización electrónica de los pares electrónicos libres de los dos átomos de N. [23] En comparación, los valores de $\delta_{C=O}$ en las cetonas 3-6 reflejan la transferencia de la carga del heteroátomo hacia los enlaces adyacentes.

Tabla 4. Tabla comparativa en los desplazamientos químicos δ (ppm) de la RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3) para las cetonas 4-7 en posiciones seleccionadas.

Cetona	Posición				
	9	2	5	3	4
3	4.76	4.00	3.38	3.06	-
	69.76	59.06	48.04	47.88	214.92
4	4.81	3.89	3.42	3.11	-
	69.22	59.54	47.72	47.67	212.58
5	4.82	3.92	3.44	3.12	-
	69.08	59.00	47.66	47.66	212.49
6	4.68	3.96	3.30	2.99	-
	69.27	58.29	48.10	47.88	215.16

A continuación, se muestran las dos posibilidades para la hiperconjugación negativa del N en nuestros modelos, describiendo la estructura resonante preferida I.



De lo anterior, se deriva que la distancia del enlace N-C2 sea menor que N-C9 y de manera proporcional C2-C3 mayor que C9-C5. A continuación analizaremos los aspectos estructurales de estas cetonas y las discusión de los parámetros geométricos.

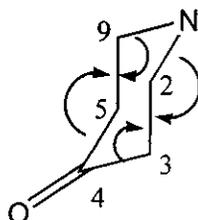
Estudio estructural del esqueleto tricíclico de las 2,9-diarilazaadamantanonas: distorsión en la geometría.

Se han llevado a cabo diferentes estudios en la geometría para modelos rígidos como indicamos en los antecedentes y cabe recordar que no se ha informado la cristalografía de Rayos X de sistemas como la azaadamantanona 1 o adamantanona, solo se han informado de la 3,5-difenil-diazaadamantanona [39] y el complejo $SbCl_5 \cdot 5$ -fenil-2-adamantanona, [26] que pudieran dar una evidencia experimental de su geometría. Nosotros presentamos nuestro estudio estructural, calculando los parámetros geométricos con diferentes niveles de teoría: semiempírico AM1 [40], *ab initio* HF/3-21G^(*) y HF/6-31G* [41]. Para efectuarlos, se utilizaron los paquetes de cálculo MOPAC 6.0 [42], SPARTAN 4.0.2 [43], Gaussian 92 [44] y Gaussian 98W [45]. (Ver Anexo para más detalles)

En la tabla 5 se muestran los valores calculados de los parámetros geométricos de las cetona 3-6 así como de los valores obtenidos por cristalografía de Rayos X para la cetona 5. (Ver Anexo para más detalles) Se muestran, además, los trazos de las geometrías obtenidas al nivel de cálculo RHF/6-31G* visualizadas con el programa MOLDRAW [46] y el trazo ORTEP de la geometría de Rayos X de la cetona 5.

Los valores calculados reflejan una reducción en la longitud del enlace N-C2 respecto de N-C9 y de manera concomitante un alargamiento en las longitudes de enlace C2-C3 sobre C9-C5. En el estado sólido, se observa que los valores de la cetona 5 son consistentes con los respectivos valores calculados, excepto para las longitudes de enlace C2-C3 y C9-C5, donde d_{C9-C5} es más grande.

Los ángulos de enlace NC2C3 presentan valores ligeramente mayores que su contraparte NC9C5, aunque en el estado sólido es ligeramente mayor el ángulo NC9C5.

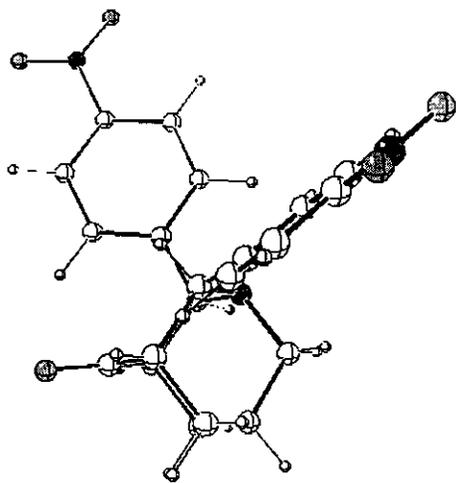


Por otro lado, los valores del ángulo C2C3C4 son menores en comparación con los definidos por C9C5C4.

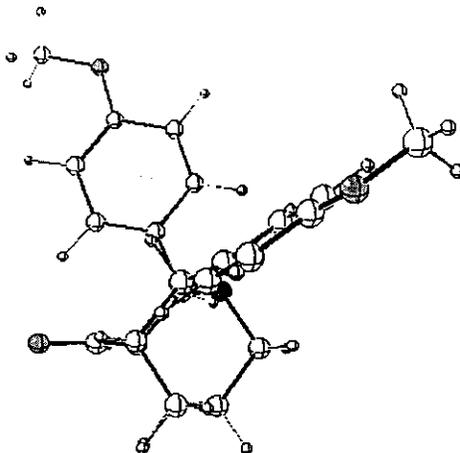
Tabla 5. Parámetros geométricos seleccionados para las cetonas 3-6 calculados con los métodos semiempírico AMI y *ab initio* HF/3-21 G^(*) y HF/6-31G^{*}, así como los obtenidos por cristalografía de Rayos X para la cetona 5.

	AMI						RHF/3-21G ^(*)						RHF/6-31G [*]						Rayos X	
	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6	5	6		
NC2 ^a	1.4816	1.4820	1.4819	1.4818	1.4813	1.4810	1.4812	1.4820	1.4687	1.4680	1.4686	1.4691	1.4714							
NC9	1.4819	1.4820	1.4821	1.4822	1.4823	1.4821	1.4821	1.4834	1.4691	1.4685	1.4685	1.4700	1.4734							
C2C3	1.5538	1.5529	1.5531	1.5540	1.5557	1.5547	1.5549	1.5560	1.5529	1.5525	1.5522	1.5533	1.5505							
C9C5	1.5516	1.5505	1.5507	1.5516	1.5499	1.5486	1.5488	1.5503	1.5490	1.5482	1.5482	1.5493	1.5685							
C3C4	1.5164	1.5170	1.5171	1.5163	1.5146	1.5141	1.5154	1.5145	1.5184	1.5191	1.5193	1.5182	1.5075							
C5C4	1.5140	1.5143	1.5147	1.5140	1.5119	1.5121	1.5126	1.5119	1.5172	1.5174	1.5180	1.5171	1.5015							
C5C4C3 ^b	112.29	112.28	112.31	112.30	112.57	112.59	112.60	112.56	112.63	112.63	112.65	112.55	113.43							
NC9C5	110.80	110.88	110.81	110.76	109.02	109.23	109.18	108.98	109.59	109.79	109.74	109.54	110.13							
NC2C3	110.56	110.71	110.69	110.55	108.86	109.14	109.19	108.85	109.45	109.67	109.73	109.41	110.73							
NC8C7	112.35	112.32	112.32	112.36	110.16	110.14	110.11	110.21	111.15	111.12	111.09	111.17	111.73							
C9C5C4	109.43	109.36	109.26	109.48	109.42	109.27	109.14	109.39	109.79	109.56	109.43	109.73	107.33							
C2C3C4	107.02	106.84	106.61	107.01	106.90	106.52	106.19	106.83	106.83	106.46	106.09	106.75	106.13							
C6C5C4	107.40	107.50	107.61	107.37	107.59	107.76	108.04	107.63	106.76	106.99	107.27	106.81	108.53							
C10C3C4	107.36	107.49	107.49	107.35	108.36	108.58	108.69	108.45	107.49	107.79	107.87	107.59	108.93							
C9C5C4 ^c	125.28	124.69	124.68	125.34	123.16	123.16	122.12	123.77	127.14	125.96	124.92	126.71	122.35							
C2C3C4O	-123.60	-123.00	-122.42	-123.61	-122.57	-121.60	-120.56	-122.26	-125.18	-123.97	-122.89	-124.75	-121.58							
C6C5C4O	-117.31	-118.83	-118.83	-117.61	-118.71	-119.72	-120.78	-118.94	-116.22	-117.47	-118.54	-116.58	-120.94							
C10C3C4O	117.64	117.96	118.48	117.61	118.48	119.52	120.54	118.74	115.86	117.15	118.17	116.26	120.39							
NC9C5C4	55.67	55.66	55.71	55.57	55.99	55.95	55.96	56.05	54.66	54.72	54.71	54.70	57.04							
NC2C3C4	-60.50	-60.60	-60.82	-60.54	-60.53	-60.77	-60.97	-60.61	-60.37	-60.61	-60.88	-60.44	-59.47							
C7C6C5C4	-59.21	-59.19	-59.09	-59.22	-59.41	-59.34	-59.17	-59.44	-59.72	-59.61	-59.44	-59.74	-57.66							
C7C10C3C4	59.72	59.67	59.69	59.71	59.05	58.86	58.93	58.97	59.60	59.37	59.44	59.52	58.06							

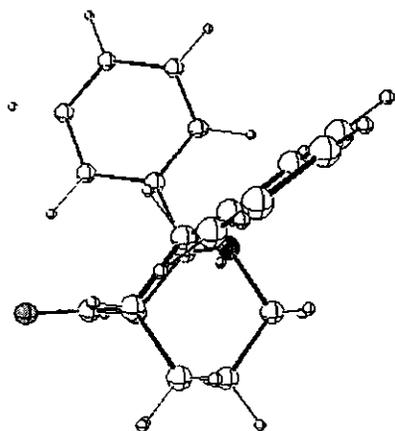
^a Longitud de enlace (Å) ^b Angulos de enlace (°) ^c Angulo diedro (°)



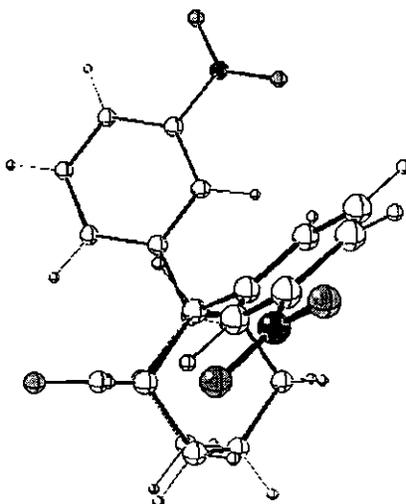
4



6



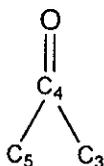
3



5

Geometría Optimizada (RHF/6-31G*) para las estructuras 3-6

El valor del ángulo del enlace C5C4C3 ($C\alpha COC\alpha'$) presenta un valor medio de 112° en las diferentes cetonas en los diferentes niveles de cálculo, en el caso del valor determinado en el estado sólido para la cetona **5** es de 113.43° .

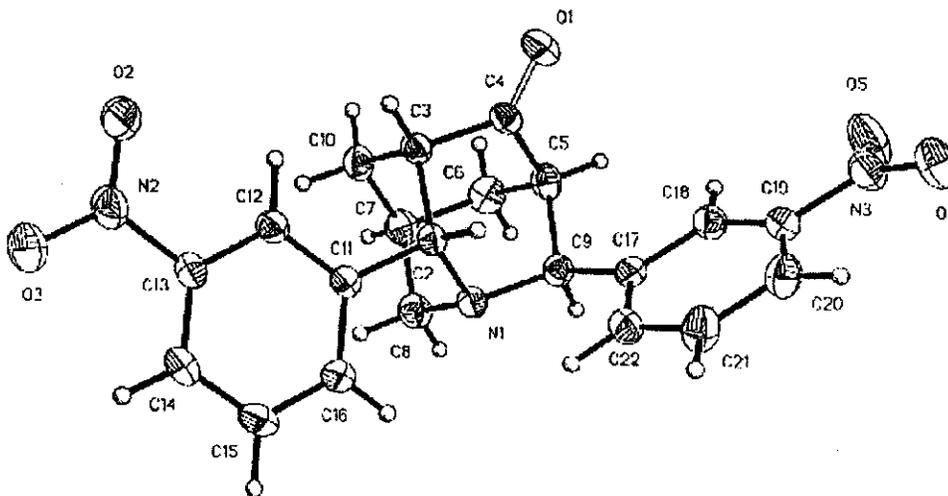


El hecho de que, es energéticamente más favorable para un centro sp^2 adoptar una forma piramidal en un sistema distorsionado como el de la adamantanona [24, 47], hace pensar que el origen de esta, es la mutua contracción en los carbonos α al carbono del carbonilo por los dos anillos que constituyen el triciclo; en el caso de la azaadamantanona y su N-óxido por los anillos de la ciclohexanona y el de la piperidinona.



piramidalización del carbonilo

El ángulo de enlace $C\alpha COC\alpha'$ calculado para la ciclohexanona es de 115.4° , en la adamantanona es de 112.18° y en la azaadamantanona de 112° . [24] El alejamiento del valor ideal de 120° para el ángulo de enlace en el carbono trigonal planar sp^2 es justificable por la estructura rígida. Se aduce pues, que para *liberar* algo de ésta tensión, el carbono adopte la configuración piramidal y se refleje en la compresión del ángulo $C\alpha COC\alpha'$.

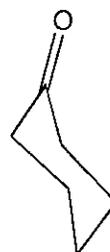


Trazo ORTEP para el compuesto **5**.

Los diferentes valores para el ángulo diedro en la 2,9-diarilazaadamantanonas que definen a las dos diastereocaras pueden mostrarnos la geometría aplanada o fruncida en los anillos de ciclohexanona o piperidinona:



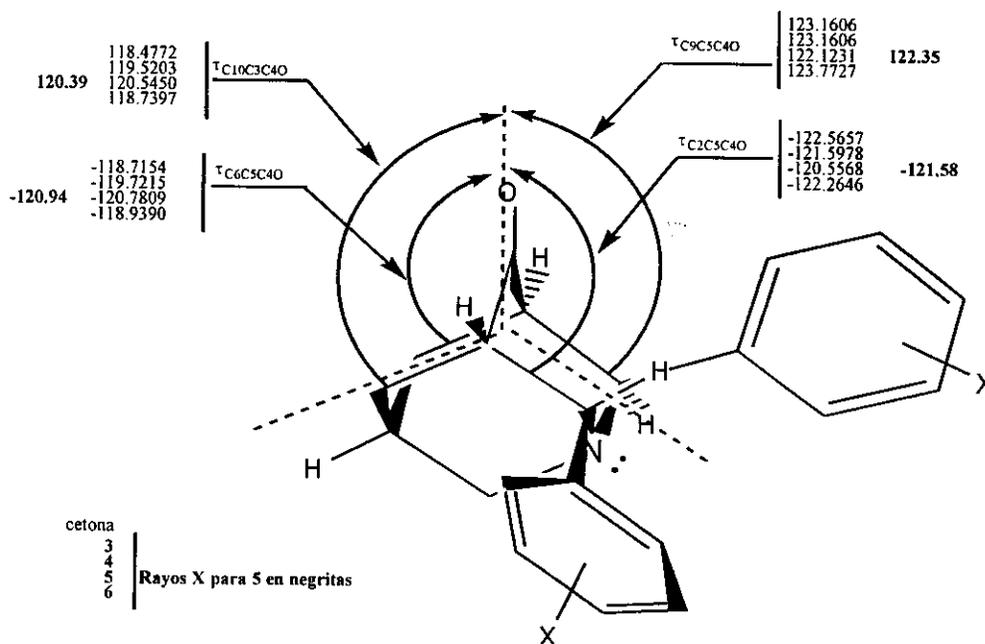
geometría aplanada



geometría fruncida

Como revisamos en los antecedentes, el diedro definido por C2C3C4O en la azaadamantanona y el N-óxido muestra el aplanamiento de la cara asociada a la piperidinona (122.5 y 124.0 °)

En el caso de las cetonas 3-6, cuya particularidad de poseer un arilo ecuatorial situado en el C-2 y un arilo axial en el C-9; genera, además de los dos diedros que definen las diastereocaras, otros dos que define los dos sectores definidos por la configuración de cada uno de los arilos. (Ver el siguiente esquema)



Valores de los diedros definidos para las dos diastereocaras y para los dos sectores definidos por la configuración de los arilos. Los valores en negritas corresponden a los determinados por cristalografía de Rayos X.

Así, se observa en el esquema que $\tau_{C9C5C4O} > \tau_{C2C3C4O}$ y a su vez que τ_{cara} de la piperidinona $> \tau_{cara}$ de la ciclohexanona, por lo que el anillo de la piperidinona tiene geometría aplanada y ligeramente más marcada en la sección del arilo axial. Aunque no existe una explicación satisfactoria para describir el origen de la conformación / piramidalización en las ciclohexanonas, existen dos posibilidades: una electrónica (hiperconjugación) y otra en términos éstericos. [47]

Así, una posible explicación donde se concilie la hiperconjugación negativa del N hacia los enlaces adyacentes que siguen el camino hacia el carbonilo, puede considerarse de acuerdo con el esquema de la página 37.

Al menos en las geometrías calculadas (fase gaseosa) es evidente el hecho. El resultado de las interacciones $n_N \rightarrow \sigma^*_{C2C3}$ y $n_N \rightarrow \sigma^*_{C9C5}$ dirigen al acortamiento del enlace C-N y el alargamiento de C2C3 y C9C5 y las implicaciones que deriven hacia los otros parámetros (ángulos de enlace y diedro).

Las aproximaciones que la química computacional proporciona para interpretar la información química contenida en la función de onda a través de los valores de los coeficientes (C_{ir}) en los diferentes niveles de teoría, pueden estimar las diferentes propiedades asociadas. El significado físico de la función de onda se manifiesta al elevar a la segunda potencia la misma: la probabilidad de localizar un electrón en una posición dada está definida por el cuadrado de la función de onda en dicho punto. El análisis de población electrónica intenta determinar el número de electrones asociados con un átomo u orbital en particular. [48, 49]

A continuación se justifica la hipótesis con base en el análisis de orbitales moleculares y posteriormente con base en los resultados del análisis de población de orbitales naturales de enlace (del inglés Natural Bond Orbital: NBO). [50, 51]

En la figura mostrada en la página 45, se muestran los orbitales moleculares de frontera para las cetonas 3-6 calculados al nivel HF/3-21G*, donde se observa que las contribuciones más importantes para el HOMO (orbital molecular más alto ocupado) son las definidas en los arilos, aunque en el esqueleto tricíclico se notan contribuciones importantes en N-C2 y C2-H1 en 3, 5, 6 y en 5 en la mayoría de los enlaces, pero en mayor proporción en el arilo axial. La preferencia en la contribución del HOMO en los enlaces adyacentes al arilo ecuatorial muestra una mayor contribución electrónica en esa zona, lo



HOMO (fila superior) y LUMO (fila inferior) para las cetonas 3-6

Tabla 7. Orden de unión para algunos enlaces seleccionados en las cetonas 3-6.

enlace	3	4	5	6
N-C2	0.96307 ^a	0.96381	0.96351	0.96256
	0.87451 ^b	0.87839	0.87693	0.87389
	1.00485 ^c	1.00698	1.00605	1.00432
N-C9	0.96289	0.96326	0.96363	0.96218
	0.88478	0.88743	0.88759	0.88347
	1.00364	1.00469	1.00470	1.00256
C2C3	0.94148	0.94302	0.94286	0.94140
	0.84486	0.84555	0.84620	0.84478
	0.97767	0.97852	0.97867	0.97739
C9C5	0.94218	0.94389	0.94347	0.94218
	0.84864	0.84896	0.84978	0.84914
	0.98065	0.98182	0.98163	0.98054
C3C4	0.91905	0.91731	0.91804	0.91923
	0.85554	0.85412	0.85487	0.85582
	0.98932	0.98721	0.98777	0.98944
C5C4	0.91920	0.91775	0.91766	0.91924
	0.83779	0.83612	0.83604	0.83773
	0.98859	0.98790	0.98781	0.98861

^a Mulliken (AM1). ^b Mulliken (HF/3-21G*). ^c Löwdin (HF/3-21G*).

En la tabla 7 se describen los valores del orden de unión (BO, del inglés bond order) para los enlaces involucrados en las interacciones $n_N \rightarrow \sigma^*_{C2C3}$ y $n_N \rightarrow \sigma^*_{C9C5}$, con el método semiempírico AM1 se observa que BO_{N-C2} es ligeramente mayor que BO_{N-C9} y BO_{C2C3} es ligeramente menor que BO_{C9C5} , lo cual esta de acuerdo con nuestra hipótesis. Sin embargo, los valores calculados con el método *ab initio* HF/3-21G* muestran que $BO_{N-C9} > BO_{N-C2}$ utilizando el método de Mulliken, al contrario de lo que esperamos; con el método de Löwdin se obtiene que $BO_{N-C9} < BO_{N-C2}$, como debería esperarse. Con ambos métodos (Mulliken y Löwdin) $BO_{C9C5} > BO_{C2C3}$.

Tabla 8. Valores de ocupación electrónica y energía para los orbitales naturales de enlaces seleccionados (NBO) en las cetonas 3-6, calculados con el método *ab initio* HF/6-31G*.

NBO	Ocupación	Energía (ua)
BD(1) N1-C2		
3	1.9787	-0.9036
4	1.9786	-0.9300
5	1.9788	-0.9360
6	1.9787	-0.8910
BD(1) N1-C9		
3	1.9785	-0.9049
4	1.9783	-0.9312
5	1.9782	-0.9362
6	1.9785	-0.9010
BD(1) C2-C3		
3	1.9705	-0.7788
4	1.9704	-0.8040
5	1.9705	-0.8089
6	1.9703	-0.7751
BD(1) C9-C5		
3	1.9711	-0.7849
4	1.9708	-0.8103
5	1.9713	-0.8145
6	1.9707	-0.7815
LP(1) N1		
3	1.9203	-0.4409
4	1.9212	-0.4683
5	1.9216	-0.4727
6	1.9200	-0.4377

En la tabla 8 se muestran los valores de la ocupación electrónica y la energía para los orbitales naturales de enlace involucrados en la hiperconjugación. Ahí se nota que, la ocupación electrónica en el N-C2 es ligeramente mayor que N-C9 y C9-C5 es mayor que C2-C3, como se esperaría.

Cabe destacar que en este tipo de análisis, se determina una estructura más cercana a la de Lewis, es decir los orbitales presentan a los pares electrónicos localizados en cada enlace y en los pares libres. La hibridación de los átomos y el peso de cada uno en cada par electrónico localizado del enlace es calculado en esta estructura idealizada de Lewis. La ocupación electrónica se encuentra dentro de éste intervalo: $0 \leq \text{ocupación} \leq 2$. Por otro lado, una estructura de Lewis normal no tendría ningún orbital de antienlace, la presencia de estos muestran una desviación en las estructuras de Lewis normales. [51]

Tabla 9. Valores de la carga natural (análisis NBO) en los átomos seleccionados para las cetonas 3-6.

átomo	3	4	5	6
N	-0.57	-0.57	-0.57	-0.58
C2	-0.04	-0.04	-0.04	-0.03
C9	-0.03	-0.03	-0.03	-0.02
C3	-0.34	-0.34	-0.34	-0.34
C5	-0.35	-0.35	-0.35	-0.35
C4	0.70	0.70	0.70	0.70
O	-0.63	-0.62	-0.62	-0.63

Además, es notable que los valores para las cargas naturales (tabla 9) en el átomo C2 de las cetonas 3-6 son mayores que en C9 y que los correspondientes al átomo C5 son mayores que en C3. El valor correspondiente para C4 (carbono del carbonilo) es similar para las cuatro cetonas estudiadas.

Lo notable de las interacciones hiperconjugativas $n_N \rightarrow \sigma^*_{C2C3}$ y $n_N \rightarrow \sigma^*_{C9C5}$ es que juegan un papel importante en el análisis NBO. [50] Estas interacciones representan las débiles desviaciones de una estructura de Lewis y constituyen efectos de no covalencia. Estas interacciones son manifestadas en una variedad de formas en el análisis NBO entre otras por los cambios en los valores de la energía del término de segundo orden (teoría de perturbaciones) asociada con las interacciones descritas en la matriz de Fock. Esto es llevado a cabo por inspección de todas las posibles interacciones entre los orbitales naturales de enlace (NBO's) del tipo Lewis llenos (*donadores*) y los NBO's sin características del tipo Lewis vacíos (*aceptores*) y estimar su importancia energética por medio de la teoría de perturbación de segundo orden. Estas interacciones conducen a una pérdida en la ocupación del NBO localizado en la estructura de Lewis, y para cada uno de los orbitales naturales de enlace *donador* (i) y *aceptor* (j), la energía de estabilización $E(2)$ asociada con la deslocalización $i \rightarrow j^*$ está estimada como:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = \frac{q_i F(i,j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i}$$

en la que q_i es la ocupación del orbital donador, ϵ_i , ϵ_j son los elementos diagonales (energías de los orbitales) y $F(i, j)$ los elementos no diagonales del NBO en la matriz de

Fock. [50, 51] En el archivo de salida de análisis NBO, en la sección que describe lo anterior, el encabezado indica que solo se incluyen la energía de las interacciones que exceden al límite de 0.5 kcal/mol.

Tabla 10. Interacciones deslocalizantes seleccionadas para las cetonas 3-6, calculadas con el análisis del término de segundo orden de la energía en la teoría de perturbaciones a la Matriz de Fock, en análisis de *NBO* (RHF/6-31G**/RHF/6-31G**).

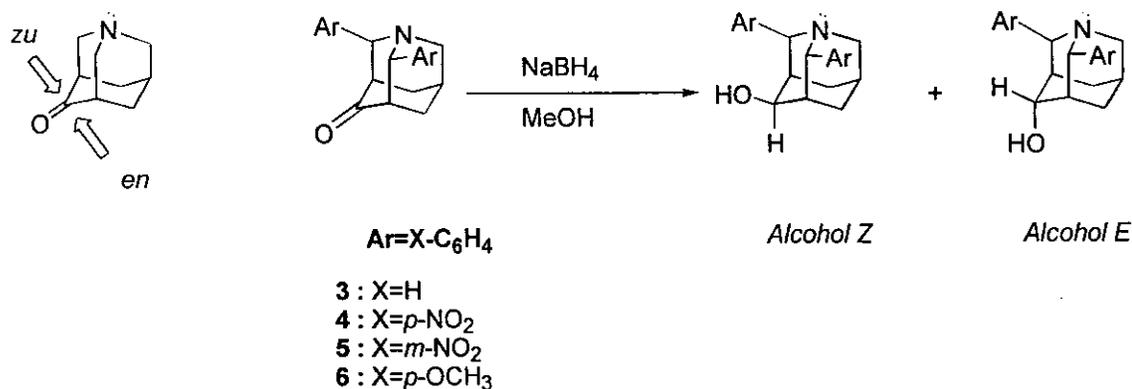
Orbital donador	Orbital aceptor	E(2) Kcal/mol
LP(1) N1	BD*(1) C2-C3	
	3	9.64
	4	9.59
	5	9.60
LP(1) N1	BD*(1) C9-C5	
	3	9.78
	4	9.66
	5	9.65
BD(1) C2-C3	BD*(1) C4-O	
	3	2.35
	4	2.30
	5	2.28
BD(1) C2-C3	BD*(1) C4-O	
	3	2.36
	4	2.30
	5	2.28
BD(1) C2-C3	BD*(2) C4-O	
	3	3.79
	4	3.98
	5	3.84
BD(1) C9-C5	BD*(1) C4-O	
	3	3.87
	4	2.16
	5	2.05
BD(1) C9-C5	BD*(1) C4-O	
	3	2.10
	4	2.15
	5	2.15
BD(1) C9-C5	BD*(2) C4-O	
	3	3.61
	4	3.76
	5	3.67
BD(1) C9-C5	BD*(2) C4-O	
	3	3.66
	4	3.61
	5	3.66

En la tabla 10, se muestran que los valores de E(2) para la interacción del par libre de N hacia el orbital natural de antienlace C9-C5 es ligeramente mayor que su contraparte dirigida hacia el orbital natural de antienlace C2-C3, es decir existe mayor ocupación en C9-C5 que en C2-C3 (tabla 8) como consecuencia de la mayor deslocalización del par libre del N hacia el enlace adyacente N-C2 que en N-C9. Los valores de E(2) para la interacción entre los orbitales naturales de enlace C2-C3 y C9-C5 hacia los C4-O (C=O) son mayores en el primero que en el segundo, como es de esperarse.

Diastereoselectividad facial en la adición nucleofílica de hidruro a la 2,9-diarilazaadamantanonas

Como se describió en los antecedentes, la selectividad facial en diferentes cetonas rígidas tales como adamantanonas, azaadamantanona y su N-óxido han sido explicados en términos de los modelos de Cieplak y el de Anh-Felkin, así como en términos de efectos estéricos causados por la distorsión de la geometría en azaadamantanona **1** y el N-óxido **2**.

Nuestro modelo consistió en la adición nucleofílica de hidruro (borohidruro de sodio) a las 2,9-diarilazaadamantanonas, utilizando metanol como disolvente.



La mezcla de la reacción fue analizada con la técnica de RMN de ¹H y ¹³C. La distribución de productos diastereoisoméricos (alcohol *Z* y *E*) se determinó por integración de las señales correspondientes al H4 (base del alcohol) en los espectros de la RMN de ¹H.

A continuación se describe la asignación de la RMN de los alcoholes diastereoisoméricos (tabla 11) y la proporción de los alcoholes (Tabla 12).

La asignación para la mezcla de los alcoholes *Z*- y *E*-**4** y *Z*- y *E*-**5**, fue posible asignarla por medio de los experimentos NOESY, la diferenciación entre ambos isómeros fue claramente realizada de acuerdo con las correlaciones H2/H9ax y H2/H10ax en el isómero *Z*.

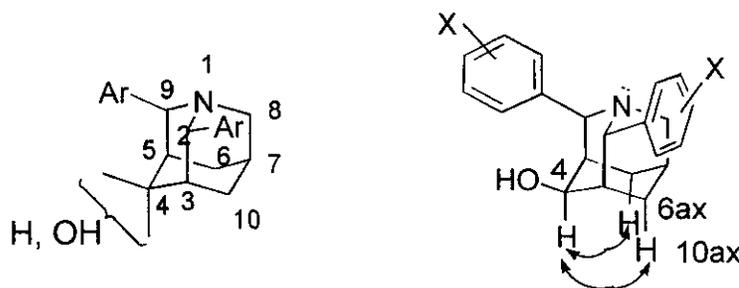


Tabla 11. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) para los *Z* y *E* 2-ec,9-ax-diaril-azaadamantanos en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico^a

	Z-3	Z-4	E-4	Z-5	E-5	Z-6
H2 ^b	4.60	4.53	3.77	4.51	3.78	4.51
H3 ^b	2.31	2.35	2.43	2.36	2.45	2.24
H4 ^c	4.30 (3.0)	4.40 (3.3)	4.10 ^b	4.42 (3.3)	4.13 ^b	4.26 (3.0)
H5 ^b	2.77	2.85	2.73	2.87	2.74	2.69
H6 ^d	2.08	2.11	2.11	2.11	2.11	2.03
ax	(3,6,12.6)	(2.4,5.4,12.9)	(2.4,5.4,12.9)	(2.7,6,12.9)	(2.7,6,12.9)	(3,6,12)
H6 ^d	2.22	2.24	2.24	2.24	2.24	2.17
ec	(3,6,12.6)	(2.4,5.4,12.9)	(2.4,5.4,12.9)	(2.7,6,12.9)	(2.7,6,12.9)	(3,6,12)
H7 ^b	1.53	1.64	1.58	1.64	1.58	1.48
H8 ^e	3.33 (13.2)	3.26 (13.8)	3.24 (13.5)	3.26 (13.8)	3.26 (13.8)	3.28 (13.5)
H8 ^g	2.94 (13.2)	3.00 (13.8)	3.04 (13.5)	3.01 (13.8)	3.04 (13.8)	2.89 (13.5)
H9 ^b	4.42	4.47	4.59	4.48	4.60	4.35
H10 ^e	1.71 (12.9)	1.75 (13.5)	1.89 (12.9)	1.77 (13.8)	1.89 (12.6)	1.68 (12.6)
H10 ^d	2.13 (3,6,13)	2.02 (3,5.7,13.5)	2.59 (3,6,12.9)	2.06 (2.7,5.7,13.8)	2.60 (2.7,6,12.6)	2.08 (2.7,6,12.6)
C2	52.6	52.1	58.0	51.5	57.4	52.0
C3	35.3	34.7	34.9	34.5	34.8	35.4
C4	76.3	75.1	69.9	75.1	69.7	76.6
C5	35.9	34.8	33.7	34.3	33.6	35.9
C6	38.0	36.6	31.1	36.6	31.2	38.2
C7	27.3	25.4	25.8	25.5	25.9	27.5
C8	54.9	54.0	53.9	53.9	53.7	54.9
C9	66.9	65.5	66.7	65.2	66.3	66.6
C10	31.4	30.0	24.6	29.9	24.6	31.6

^a Asignaciones para el sistema aromático: ^1H NMR: Z-3: 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=7.5, 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J=7.5, 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); (Z+E)-4: 8.30-8.16 (m, 8H), 7.82-7.73 (m, 8H); (Z+E)-5: 8.54-8.44 (m, 4H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.06-7.96 (m, 6H), 7.65 (dd, $J=7.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=7.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=7.8, 8.1$ Hz, 1H); Z-6: 7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H) 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR: Z-3: 126.4, 126.6, 126.9, 127.4, 128.7, 129.3, 143.2, 144.1; Z-4: 123.4, 123.8, 126.4, 127.3, 146.3, 146.6, 149.6, 150.3; E-4: 123.8, 123.9, 126.9, 127.5, 146.7, 146.8, 148.3, 148.5; Z-5: 121.1, 121.2, 121.5, 121.6, 129.0, 129.6, 131.8, 132.8, 144.0, 144.7, 148.3, 148.9; E-5: 121.1, 121.7 (2C), 121.9, 129.7, 132.3, 133.0, 142.1, 142.8; Z-6: 114.3, 114.8, 127.8, 128.6, 135.3, 136.3, 159.1, 159.4.
^bSingulete ancho. ^cTriplete ancho. ^dddd. ^eDoblete ancho. ^fValores de J (Hz) entre paréntesis.

Para la mezcla de los alcoholes *Z*- y *E*-3 y *Z*- y *E*-6, al encontrarse que es muy alta la proporción del isómero *Z* (>90%), no fue posible asignar completamente al isómero *E*, sin embargo, las señales para H4, H3 y H5 pudieron ser lo suficientemente claras para la integración: *E*-3: H4, δ 4.03; H3, δ 2.43; H5, δ 2.69 ppm y *E*-6: H4, δ 4.04; H3, δ 2.37; H5, δ 2.58 ppm. (Ver figuras en el ANEXO) El uso de las demás técnicas de dos dimensiones en RMN (COSY, DEPT, HETCOR) permitieron la asignación completa, descrita en la tabla 11. (Ver ANEXO)

Tabla 12. Distribución de isómeros en la reducción de las cetonas 3-6 con NaBH₄ en metanol

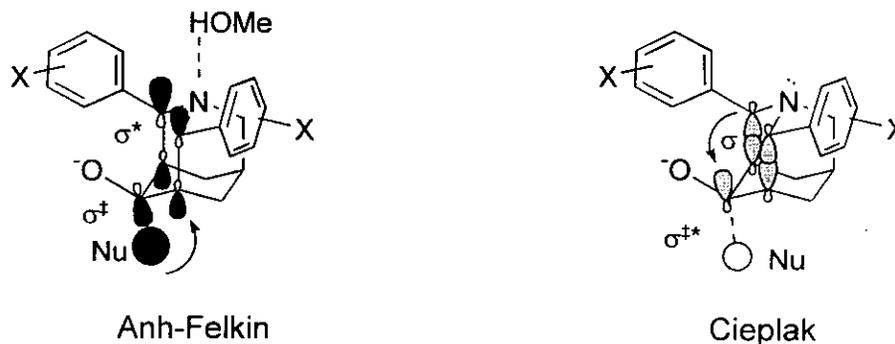
cetona	X	σ^a	% <i>Z</i>	% <i>E</i>
3	H	0	94	6
4	<i>p</i> -NO ₂	0.78	75	25
5	<i>m</i> -NO ₂	0.71	79	21
6	<i>p</i> -CH ₃ O	-0.27	92	8

^a Constantes de Hammett del sustituyente. Referencia 52.

Los resultados de la tabla 12, muestran que el producto mayoritario es el isómero *Z* en una proporción de 75-94%, es decir, existe una preferencia en el ataque del nucleófilo por la cara *en* o *anti*.

Aparentemente, la diastereoselectividad está influenciada por: a) la configuración en los arilos de las posiciones 2- y 9- del esqueleto tricíclico, es decir efecto estérico, b) la donación electrónica del par libre del nitrógeno (hiperconjugación) y c) el efecto remoto del sustituyente en los arilos.

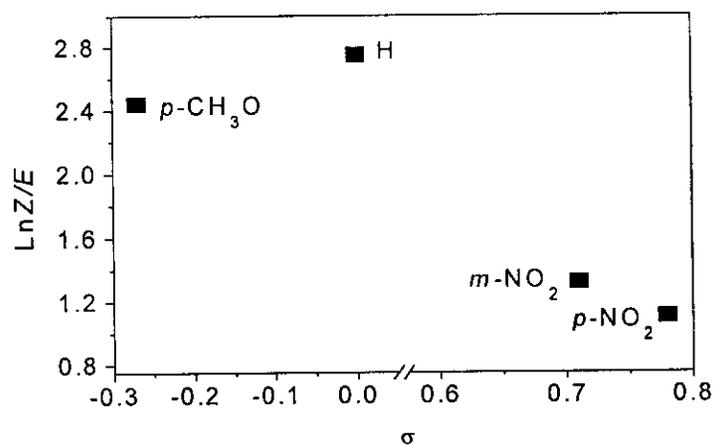
De acuerdo con los modelos de Anh-Felkin y Cieplak descritos en la introducción, podemos llegar a la siguiente explicación. El esquema abajo descrito, muestra el modelo de Anh-Felkin y el de Cieplak aplicados a nuestras moléculas:



De acuerdo con Senda [23], el efecto de disolvente (metanol) es el responsable de la preferencia del ataque *zu* en la azaadamantanona debido al enlace de hidrógeno entre el disolvente y el nitrógeno del sustrato. Consecuentemente, los orbitales de los enlaces adyacentes σ_{C2C3} y σ_{C9C5} sienten el efecto atractor de lo anterior. En nuestros modelos moleculares de prueba, éste efecto estaría descrito de acuerdo con Anh-Felkin, de modo que, los orbitales en los enlaces σ_{C2C3} y σ_{C9C5} serían pobres electrónicamente y así la asistencia por hiperconjugación al nivel del estado de transición de σ_{NuC4}^{\ddagger} hacia los orbitales de antienlace σ_{C2C3}^* y σ_{C9C5}^* en orientación antiperiplanar. [53]

Al contrario, si suponemos que el nitrógeno tiene poca habilidad para complejarse con el disolvente debido a que es una zona congestionada por los arilos y entonces la transferencia electrónica del N hacia los enlaces adyacentes se habilita, el modelo de Cieplak parece operar, es decir la asistencia antiperiplanar por hiperconjugación de σ_{C2C3} y σ_{C9C5} hacia σ_{NuC4}^{\ddagger} .

El efecto de los sustituyentes en los arilos es claro, como mostramos en un trazo de Hammett entre el ln de la proporción [Z]/[E] en función de la constante de Hammett del sustituyente. [50]



Trazo del ln Z/E en función de la constante de Hammett

Estos resultados fueron comunicados previamente por nosotros [53] y a continuación reflexionaremos una posible explicación estructural de acuerdo con la propuesta de Yadav. [32]

Senda informó que, en el modelo de complejación con el disolvente en la reducción de la azaadamantanona, puede ser razonado en términos de Cieplak, ya que serían más

favorables las interacciones antiperiplanares de σ_{C10C3} y σ_{C6C5} hacia σ_{NuC4}^+ , lo cual explica el ataque preferente por la cara *zu*. Los resultados que nosotros mostramos no concilian con ésta hipótesis. También debe ser tomada en cuenta la geometría distorsionada de nuestro modelo. Tomando en consideración los aspectos geométricos y la propuesta de Yadav (ver los Antecedentes) revisaremos los siguientes eventos: (a) las cetonas sin complejar (b) las cetonas con el O del carbonilo protonado, (c) las cetonas con la protonación del N y (d) ambas, O del carbonilo y N protonados. Para tal efecto se calcularon las geometrías de las diferentes cetonas 3-6 con las opciones b, c, d. Cabe destacar que la protonación del oxígeno del carbonilo genera dos posibilidades: la protonación hacia el arilo axial (OH_{pro-ax}) y la protonación hacia el arilo ecuatorial (OH_{pro-ec}). Estos cálculos se efectuaron con el métodos semiempírico AM1 en las cetonas 3-6 y *ab initio* HF/3-21G* en las cetonas 3 y 4. Los resultados se describen en las Tablas 13 y 14.

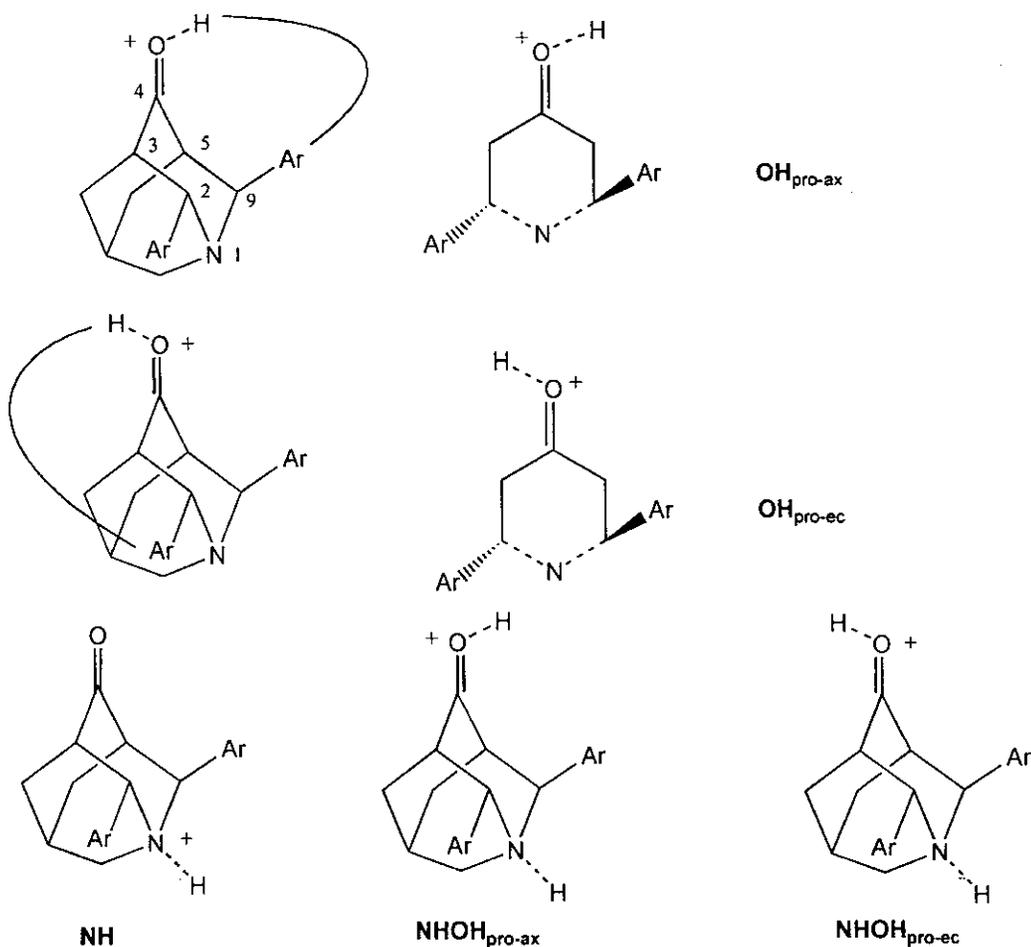


Tabla 13. Parámetros geométricos seleccionados y calor de formación calculados con el método semiempírico AM1 para los diferentes grados de protonación en las cetonas 3-6

cetonas	OH _{pro-ax}						NH						NHOH _{pro-ax}						NHOH _{pro-ec}					
	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6
NC2 ^a	1.4707	1.4721	1.4731	1.4705	1.4687	1.4702	1.4710	1.4661	1.5228	1.5219	1.5222	1.5239	1.5239	1.5227	1.5237	1.5260	1.5224	1.5215	1.5218	1.5245	1.5245	1.5239	1.5239	1.5275
NC9	1.4687	1.4701	1.4708	1.4686	1.4700	1.4713	1.4718	1.4712	1.5253	1.5245	1.5252	1.5270	1.5221	1.5214	1.5216	1.5247	1.5248	1.5239	1.5239	1.5275	1.5275	1.5239	1.5239	1.5275
C2C3	1.5831	1.5771	1.5757	1.5853	1.5859	1.5813	1.5789	1.5952	1.5415	1.5421	1.5420	1.5414	1.5476	1.5473	1.5478	1.5479	1.5496	1.5497	1.5502	1.5500	1.5500	1.5485	1.5485	1.5471
C9C5	1.5833	1.5771	1.5765	1.5860	1.5802	1.5751	1.5735	1.5814	1.5405	1.5408	1.5407	1.5406	1.5498	1.5494	1.5512	1.5504	1.5465	1.5460	1.5485	1.5471	1.5471	1.5485	1.5485	1.5471
C3C4C5 ^b	116.41	116.35	116.12	116.42	116.45	116.36	116.31	116.43	112.12	112.09	112.09	112.16	115.68	115.59	115.44	115.79	115.64	115.54	115.46	115.77	115.77	115.46	115.46	115.77
C2C3C4C ^c	-119.4	-122.6	-123.1	-117.9	-120.1	-121.8	-123.8	-119.5	-122.6	-122.2	-123.3	-122.9	-128.9	-129.7	-129.3	-128.3	-130.1	-130.2	-130.6	-129.2	-129.2	-130.6	-130.6	-129.2
C9C5C4O	120.2	124.0	124.8	118.6	121.2	123.0	125.3	120.7	125.5	125.01	126.5	125.9	132.4	133.3	133.2	131.8	132.5	132.6	132.8	131.7	131.7	132.8	132.8	131.7
C10C3C4O	123.9	120.4	119.7	125.3	123.2	121.5	119.3	124.0	116.2	116.7	115.3	115.9	111.5	110.7	110.8	112.0	110.3	110.2	109.9	111.2	111.2	109.9	111.2	111.2
C6C5C4O	-124.4	-120.8	-120.1	-126.0	-123.4	-121.7	-119.5	-123.8	-116.4	-116.9	-115.6	-116.1	-111.2	-110.4	-110.6	-111.8	-110.9	-110.9	110.7	-111.8	-111.8	110.7	110.7	-111.8
Calor de Formación ^d	192.91	214.23	209.55	115.79	192.77	213.81	210.51	115.98	168.24	193.36	192.23	90.17	415.66	452.25	445.75	334.55	416.19	452.64	445.54	335.05	335.05	445.54	445.54	335.05

^a longitud de enlace (Å), ^b ángulo de enlace (°), ^c ángulo diedro (°), ^d kcal/mol

Tabla 14. Parámetros geométricos seleccionados y otras propiedades calculadas al nivel *ab initio* HF/3-21G* para las diferentes protonaciones en la cetona **3** (normal) y **4** (*itálica*).

	OH _{pro-ax}	OH _{pro-ec}	NH	NHOH _{pro-ax}	NHOH _{pro-ec}
NC2 ^a	1.4648 <i>1.4670</i>	1.4611 <i>1.4627</i>	1.5409 <i>1.5395</i>	1.5391 <i>1.5375</i>	1.5361 <i>1.5348</i>
NC9	1.4588 <i>1.4623</i>	1.4650 <i>1.4664</i>	1.5436 <i>1.5433</i>	1.5382 <i>1.5374</i>	1.5409 <i>1.5400</i>
C2C3	1.6063 <i>1.5875</i>	1.5985 <i>1.5912</i>	1.5405 <i>1.5412</i>	1.5433 <i>1.5431</i>	1.5474 <i>1.5479</i>
C9C5	1.6123 <i>1.5933</i>	1.5885 <i>1.5808</i>	1.5361 <i>1.5362</i>	1.5429 <i>1.5428</i>	1.5402 <i>1.5400</i>
C3C4C5 ^b	117.4022 <i>117.2121</i>	117.3946 <i>117.3252</i>	112.7564 <i>112.7500</i>	117.1243 <i>117.0462</i>	117.0445 <i>116.9364</i>
C2C3C4O ^c	-107.4618 <i>-118.5269</i>	-120.5047 <i>-122.8395</i>	-121.3402 <i>-120.4646</i>	-134.6839 <i>-135.2691</i>	-133.3125 <i>-133.4068</i>
C9C5C4O	108.3991 <i>120.0750</i>	121.5633 <i>123.9731</i>	124.2190 <i>123.3292</i>	138.3294 <i>139.1197</i>	135.4053 <i>135.5686</i>
C10C3C4O	136.1923 <i>124.6596</i>	123.1034 <i>120.6968</i>	116.8734 <i>117.8192</i>	105.3044 <i>104.7212</i>	106.6801 <i>106.6201</i>
C6C5C4O	-136.6465 <i>-124.8803</i>	-123.1362 <i>-120.7603</i>	-117.3273 <i>-118.2183</i>	-105.2510 <i>-104.6307</i>	-107.6011 <i>-107.4940</i>
Energía Total ^d	-931.9328 <i>-1336.4937</i>	-931.9335 <i>-1336.4954</i>	-931.9823 <i>-1336.5366</i>	-932.1995 <i>-1336.7332</i>	-932.2003 <i>-1336.7339</i>
Momento dipolar ^e	19.5907 <i>24.2753</i>	17.6090 <i>22.4216</i>	5.5789 <i>9.5745</i>	41.6449 <i>44.5846</i>	39.13405 <i>42.0701</i>
E _{HOMO} ^f	-2.2879 <i>-0.1184</i>	-2.4098 <i>-1.3587</i>	-0.2316 <i>-0.4395</i>	-0.3181 <i>-0.0808</i>	-0.3663 <i>-0.1162</i>
E _{LUMO} ^g	0.4650 <i>0.2629</i>	0.6852 <i>0.0955</i>	0.3565 <i>0.0041</i>	0.1056 <i>0.1069</i>	0.0830 <i>0.1110</i>

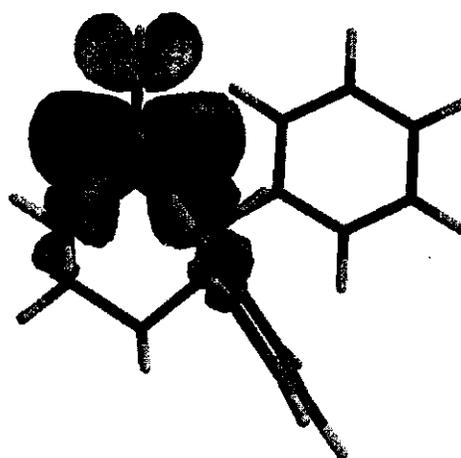
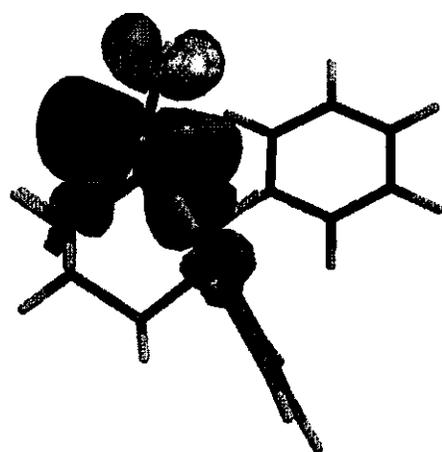
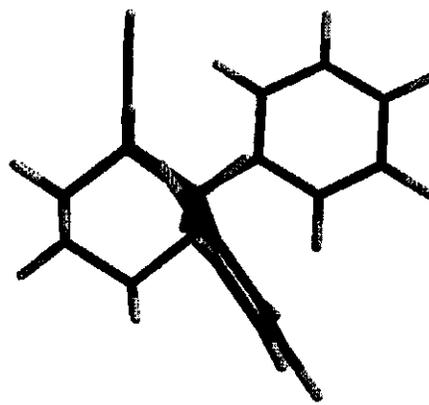
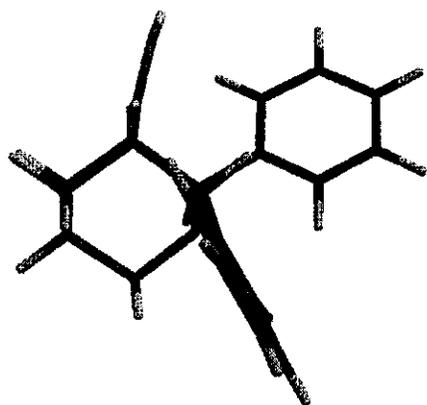
^a longitud de enlace (Å), ^b ángulo de enlace (°), ^c ángulo diedro (°), ^d hartree, ^e Debye, ^{f,g} eV

Como se indicó en los antecedentes, los diedros definidos por los átomos que describen las dos diastereocaras en las azaadamantanonas, son definidos para nuestros modelos por C2C3C4O (*D1a*), C9C5C4O (*D1b*), C10C3C4O (*D2a*), C6C5C4O (*D2b*); es decir, *D1a* y *D1b* a la cara *zu*, *D2a* y *D2b* a la cara *en*. De acuerdo con la propuesta de Yadav, un incremento en la magnitud de estos diedros al ocurrir la protonación implica un incremento en la selectividad del ataque del nucleófilo por esa cara. Experimentalmente encontramos una preferencia en el ataque del nucleófilo por la cara *en* o *anti* en una

proporción de 75-94% para nuestros modelos. Esto quiere decir que si aplicamos el modelo de Yadav a nuestros modelos moleculares, se espera un incremento en el valor de los diedros $D2a$ y $D2b$. La tabla 13 muestra que con el método semiempírico AM1, se observa que dicho incremento en $D2a$ y $D2b$ es para las cetonas **3** y **6** (H y $p-OCH_3$) con protonación en el oxígeno del carbonilo orientado hacia el arilo axial en 4.5° y 7.4° , respectivamente; y, **3** y **6** con protonación en el oxígeno del carbonilo orientado hacia el arilo ecuatorial en 3.0 y 4.5° . Los otros niveles de protonación predicen una selectividad inversa a la observada, inclusive para las cetonas **4** y **5** ($p-NO_2$ y $m-NO_2$), en las que, aunque la selectividad experimental es menor que para **3** y **6**, sigue siendo por la cara *en* de manera importante.

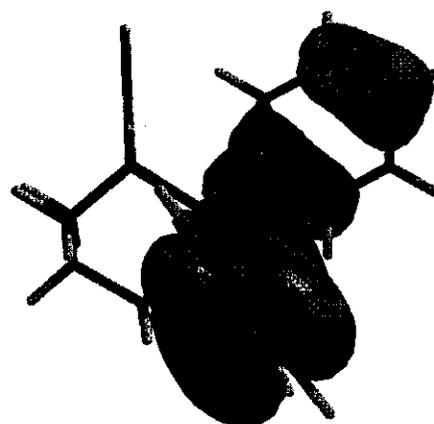
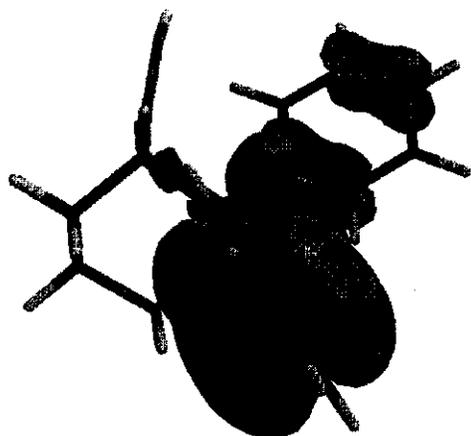
La inspección de los cálculos *ab initio* al nivel HF/3-21G* mostraron un incremento en $D2a$ y $D2b$ para las cetonas **3** y **4** (H y $p-NO_2$) con protonación en el oxígeno del carbonilo orientado hacia el *arilo axial* en 28° y 6° , respectivamente; y además, **3** y **4** con protonación en el oxígeno del carbonilo orientado hacia el arilo ecuatorial en 2° y 3° . Los resultados con este nivel de teoría son más representativos que con los efectuados con el método semiempírico AM1. Tomando en consideración lo anterior, los modelos de protonación OH_{pro-ax} y OH_{pro-ec} predicen de manera acertada la selectividad experimental, sin embargo, el primer modelo hace la mejor descripción. En las figuras que posteriormente se muestran, describimos la geometría y los trazos del HOMO y LUMO para la cetona **3** sin protonar y para cada uno de los diferentes modelos de protonación en la misma, calculados con el método *ab initio* HF/3-21G* y visualizados con el paquete SPARTAN. Ahí, es claro que el modelo $3-OH_{pro-ax}$ tiene mayor disponibilidad para el ataque por la cara *en* y el trazo del LUMO muestra una mayor contribución hacia dicha diastereocara. También se muestran los trazos para la cetona **4** y como en el caso anterior, el modelo $4-OH_{pro-ax}$ tiene mayor disponibilidad para el ataque por la cara *en* aunque de manera más modesta, como lo manifiesta la disminución al 75 % del ataque *en*.

Por otro lado, la protonación del nitrógeno, descrita en la hipótesis de Senda [23], manifiesta de manera importante una selectividad por la cara *zu* en la 2,9-diarilazaadamantanonas **3-6** (AM1) y **3** y **4** (HF/3-21G*), modelos NH, *contraria* a lo observado experimentalmente por nosotros; es decir, incremento de los diedros $D1a$ y $D1b$ y una mayor contribución en el LUMO en la diastereocara *zu*.



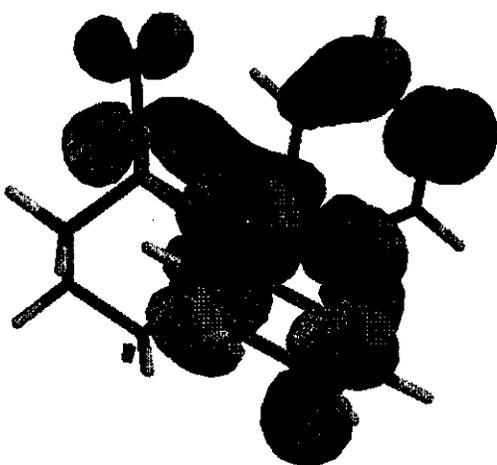
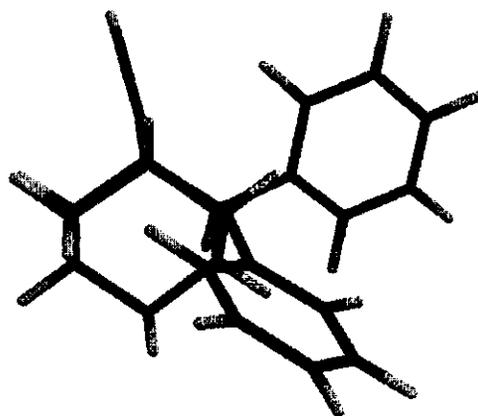
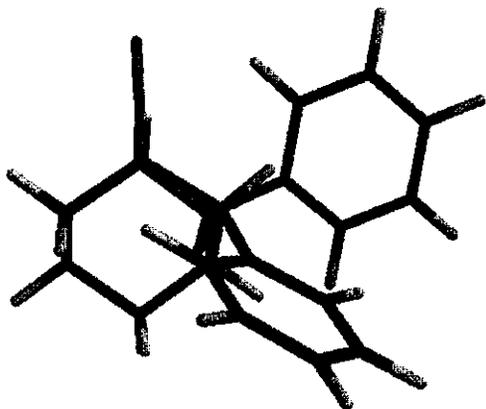
LUMO

LUMO

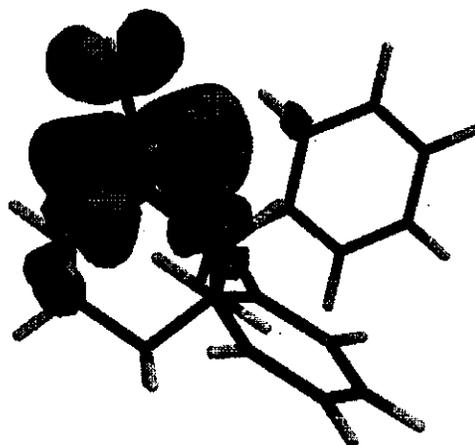


HOMO
3-OH_{pro-ax}

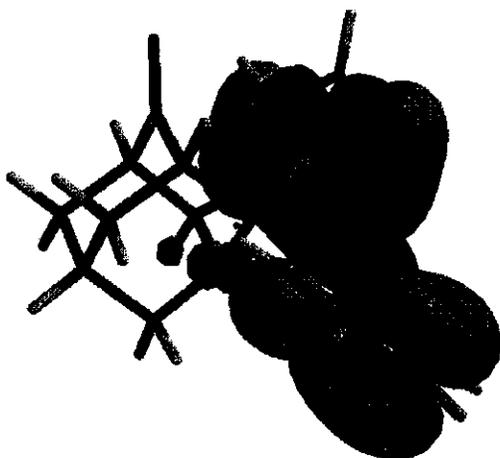
HOMO
3-OH_{pro-ec}



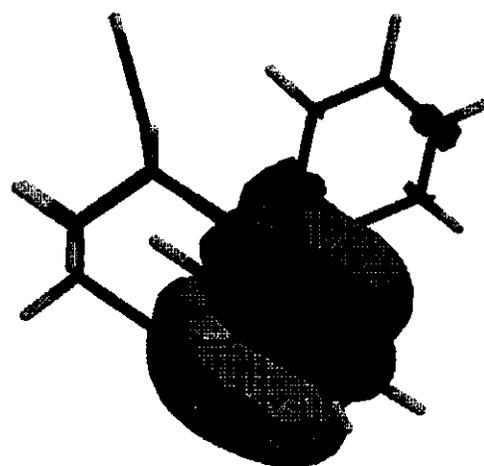
LUMO



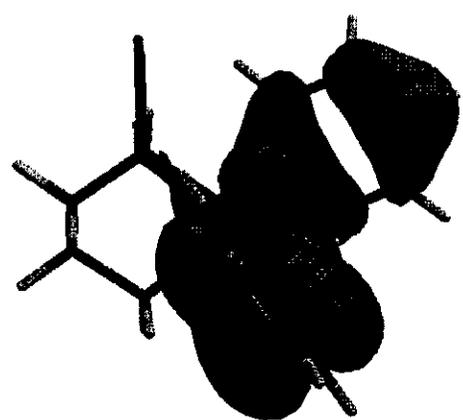
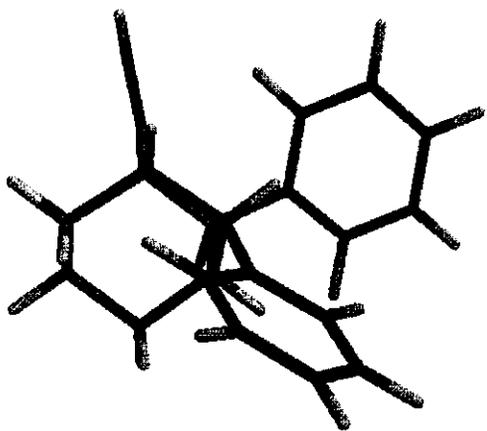
LUMO



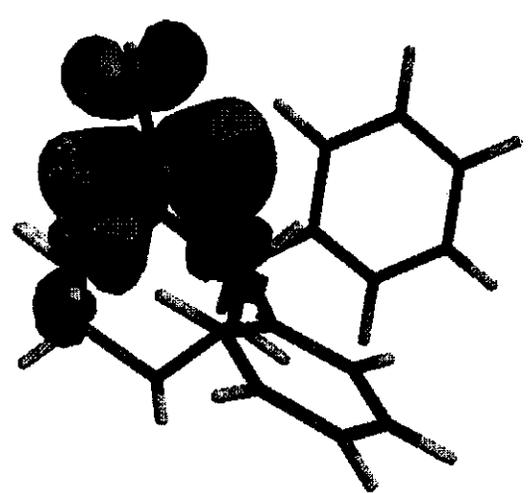
HOMO
3-NH



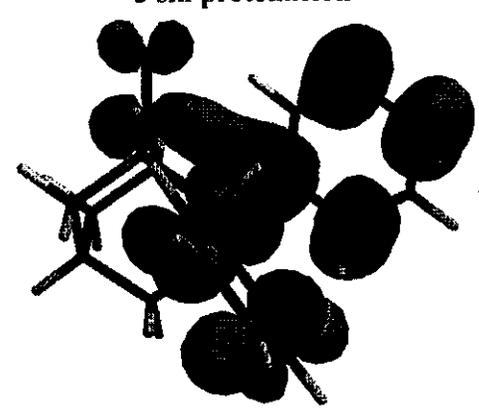
HOMO
3-NHOH_{pro-ax}



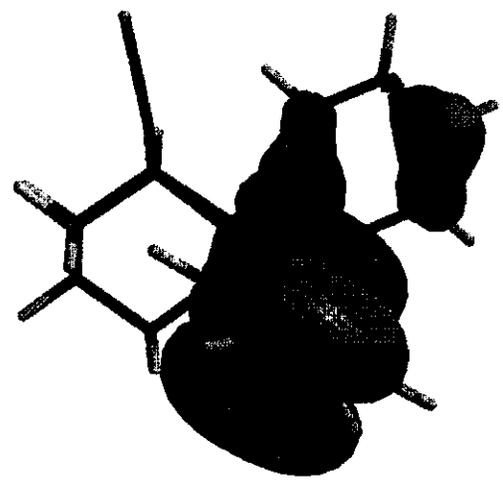
HOMO
E=-8.85519 eV
3 sin protonación



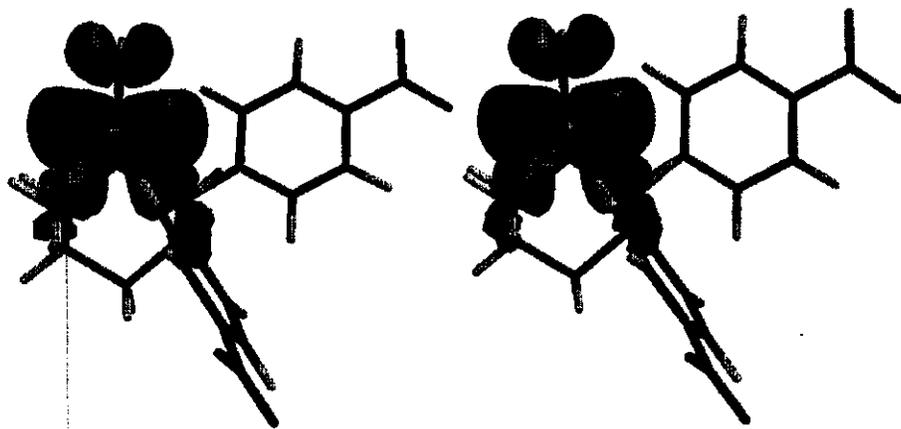
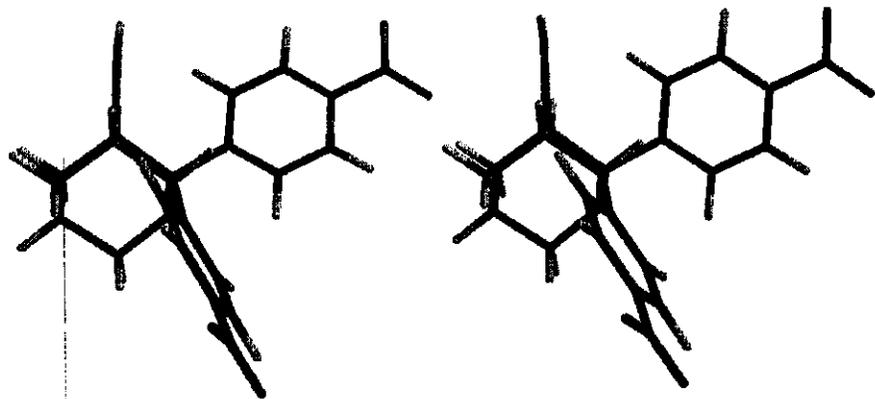
LUMO



LUMO
E=3.68282 eV
3 sin protonación

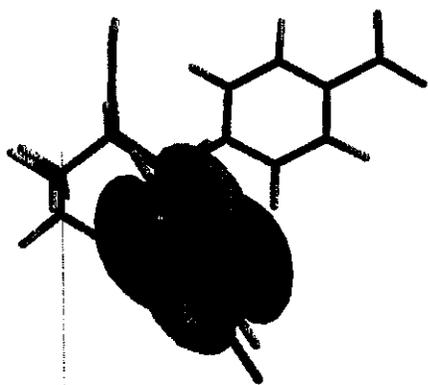


HOMO
3-NHOH_{pro-cc}

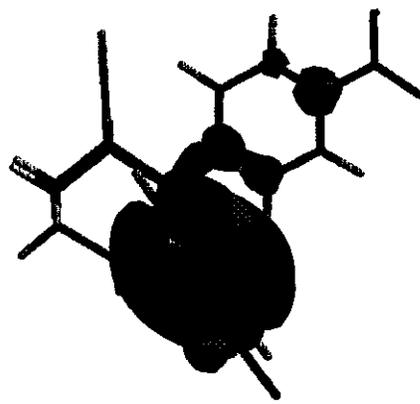


LUMO

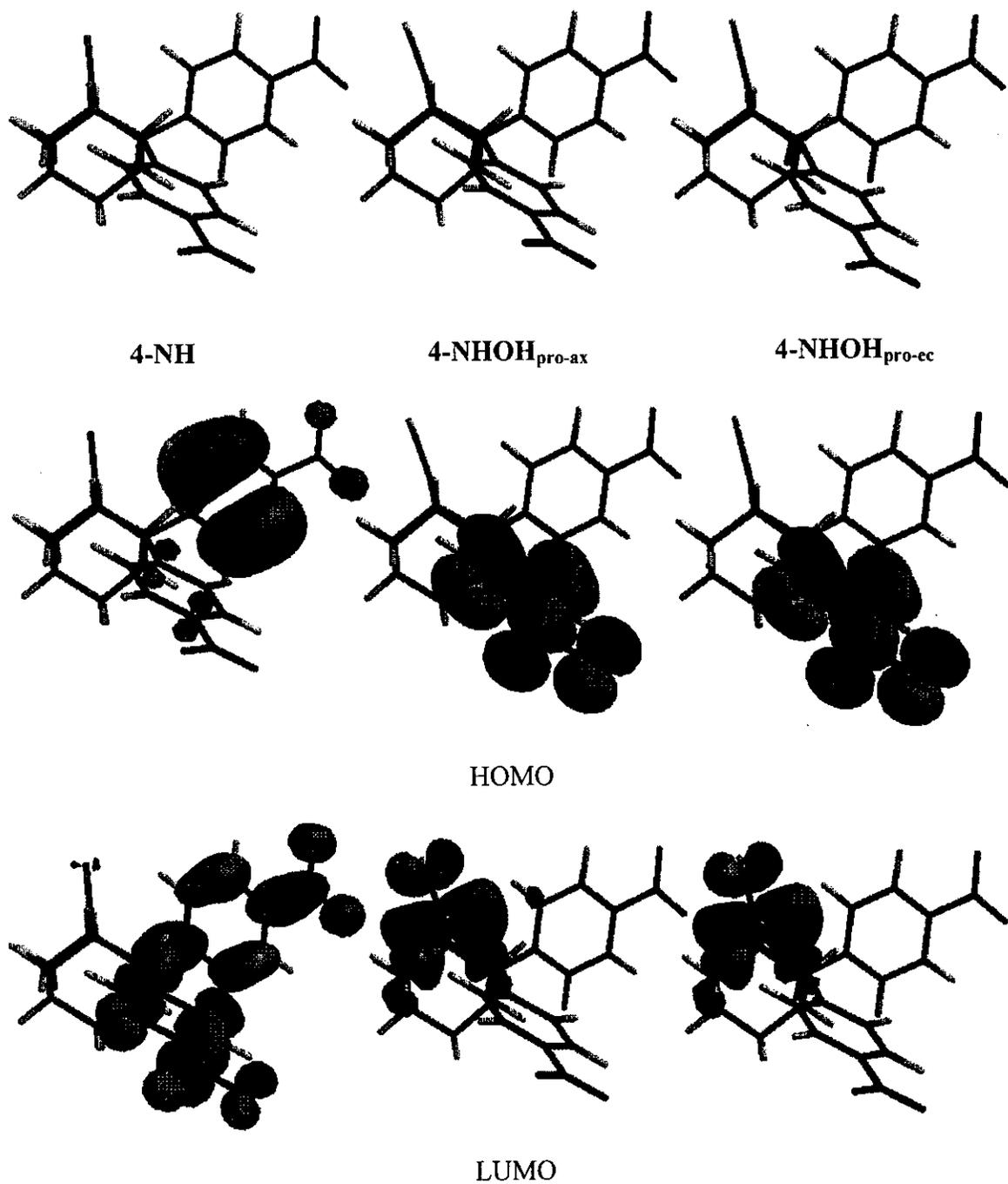
LUMO



HOMO
4-OH_{pro-ax}



HOMO
4-OH_{pro-cc}



Del mismo modo, cuando suceden ambas protonaciones (N^+-H y $C=O^+-H$), modelos $NHOH_{pro-ax}$ y $NHOH_{pro-ec}$, es observado el mismo comportamiento de los modelos NH , es decir, se predice el ataque por la cara *zu* y el incremento de los diedros $D1$ es dramática. Además, cabe destacar que la contribución al LUMO es mayor para esa diastereocara.

Esto nos hace reflexionar que, al menos con esta interpretación, no es plausible la protonación en el heteroátomo, ya que invertiría la selectividad facial observada experimentalmente y por lo tanto la hipótesis aplicando el modelo de Anh-Felkin (ver el esquema de la página 52) no predeciría nuestros resultados. En cambio, la pre-protonación del O del carbonilo y de manera preferente hacia el arilo axial predice de mejor manera la selectividad facial observada experimentalmente. El modelo de Cieplak también predice de manera correcta la selectividad facial de nuestros resultados, en la que puede postularse que, la riqueza de los enlaces adyacentes σ_{C2C3} y σ_{C9C5} que asisten con orientación antiperiplanar hacia el orbital σ^{*}_{NuC4} al nivel del estado de transición, son en parte, consecuencia de la hiperconjugación del par libre del nitrógeno hacia estos y el efecto remoto de los sustituyentes en los arilos (efecto electrónico), además del efecto estérico promovido por la disposición espacial de los arilos.

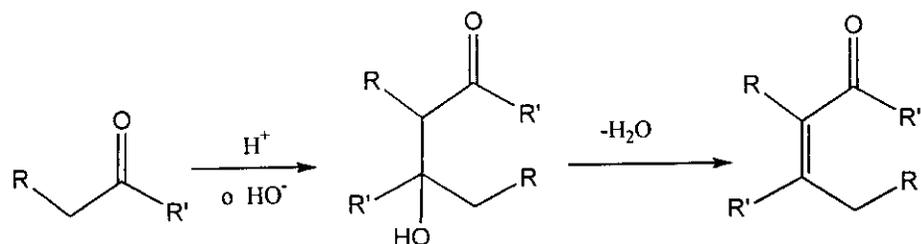
3. Transposición de 1,5 a 1,3 dicetonas.

Propiedades físicoquímicas
de 2-[5-aryl-3,5-dioxopentil]-malonato
de dimetilo

ANTECEDENTES

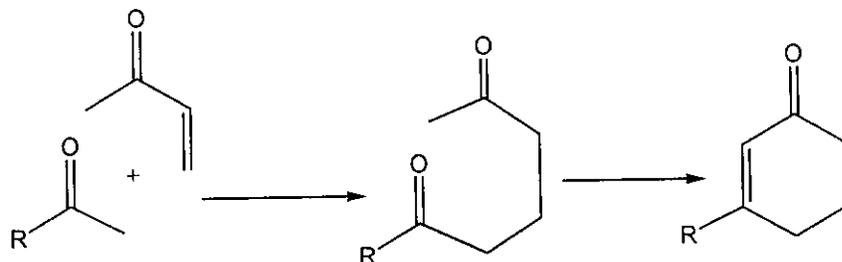
Secuencia de reacciones de adición de Michael-aldólica intramolecular-deshidratación: anillación de Robinson.

La reacción aldólica es una transformación química que se define como la condensación entre dos compuestos carbonílicos de la clase de los aldehídos o de las cetonas:

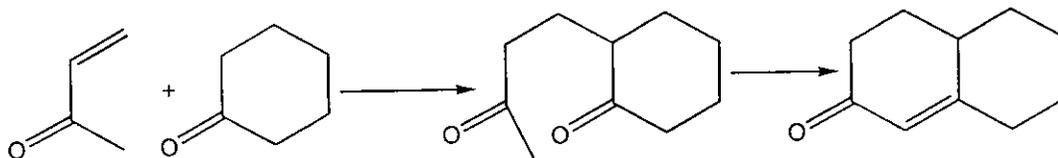


El producto de condensación puede sufrir deshidratación y conducir a la formación de la cetona α,β -insaturada. La reacción es catalizada por bases o ácidos. [54, 55, 56]

Cuando esta secuencia se lleva a cabo en compuestos dicarbonílicos en la que estos se encuentren favorablemente dispuestos para una reacción intramolecular, se pueden obtener cicloalquenonas de 5 o 6 miembros. Para el caso del ciclo de 6 miembros, la 1,5-dicetona es producto de la reacción de adición de Michael a la metilvinilcetona.



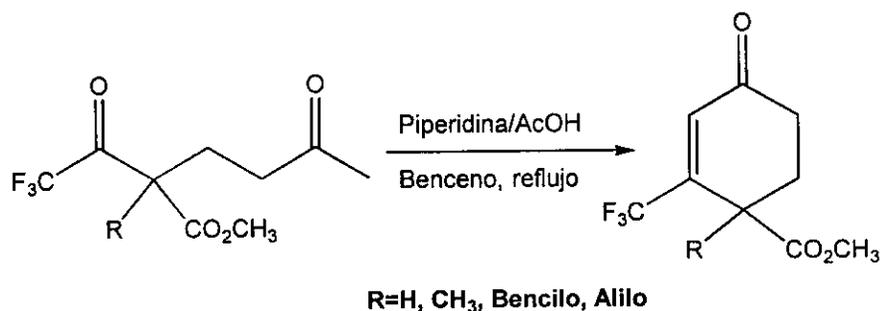
Un caso particular es la reacción de anillación de Robinson [54, 57] que se describe a continuación:



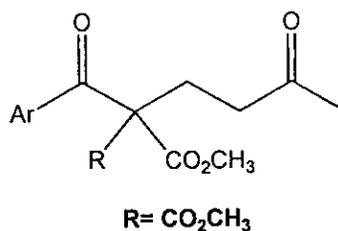
En la secuencia anterior, la reacción de adición puede llevarse a cabo con hidróxido de trimetilbencilamonio (Triton B) y la reacción aldólica mediante $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ o pirrolidina/ácido acético.[54]

De hecho, el paso donde sucede la secuencia aldol/deshidratación puede ser llevado a cabo con bases acuosas, pero en la mayoría de los casos las condiciones casi neutras de las sales de ácidos carboxílicos de aminas secundarias (acetato de pirrolidinio o piperidinio) son de más ventaja. [55]

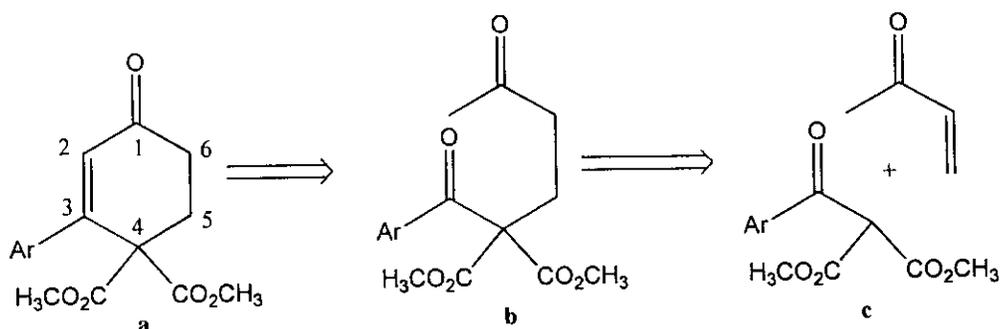
Por ejemplo, las 1- CF_3 -1,5-dicetonas al ser sometidas a reflujo con acetato de piperidonio y benceno como disolvente generó las correspondientes 3- CF_3 -2-ciclohexenonas con rendimientos aceptables. [58]



A continuación discutiremos el caso en el que las 1,5-dicetonas tienen la característica de poseer dos grupo electroattractores adyacentes al grupo carbonilo sujeto a adición nucleofílica, y además, en lugar del grupo trifluorometilo, se encuentra ligado un grupo arilo.



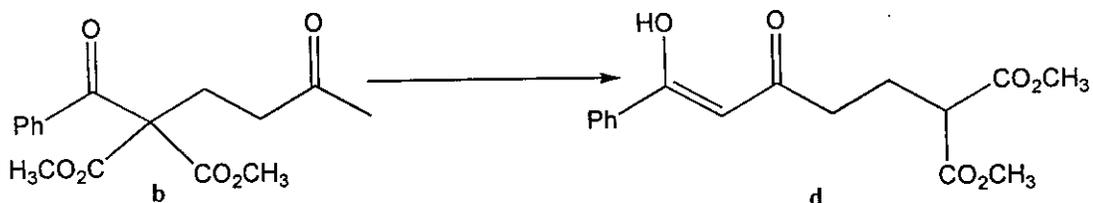
Uno de los intermediarios para la síntesis de las diarilazaadamantanonas fue 3-aril-4-dicarbometoxil-ciclohexanonas **a**. Para tal fin, se planteó la siguiente propuesta para su construcción:



El esquema anterior describe la desconexión del enlace C2-C3 (retroaldol-deshidratación) y C4-C5 (retro-adición de Michael).

Las condiciones de reacción más convenientes para la transformación de la 1,5-dicetona **b** a la ciclohexenona **a** consistirían en someter a reflujo una mezcla de **b** con cantidades catalíticas de una amina (pirrolidina o piperidina) y ácido acético en benceno y sometiendo la mezcla de reacción a reflujo. [55] Previamente se intentó lo anterior en condiciones básicas (MeONa, MeOH), pero el sustrato **b** sufrió una escisión del enlace C3-C4, generando ArCOOCH_3 y $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$. [59]

Bajo las condiciones descritas (acetato de piperidonio y reflujo con benceno), no se obtuvo el compuesto **a**, en su lugar se obtuvo la 1,3-dicetona **d**: [60, 61]

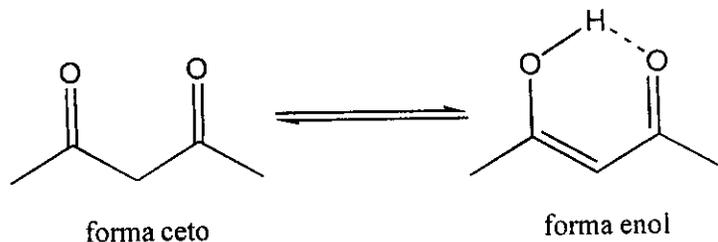


El producto se evidenció mediante los correspondientes estudios espectroscópicos y otras pruebas (FeCl_3 /vire a rojo intenso). Nosotros consideramos ésta reacción como una transposición de 1,5 a 1,3-dicetonas. [60]

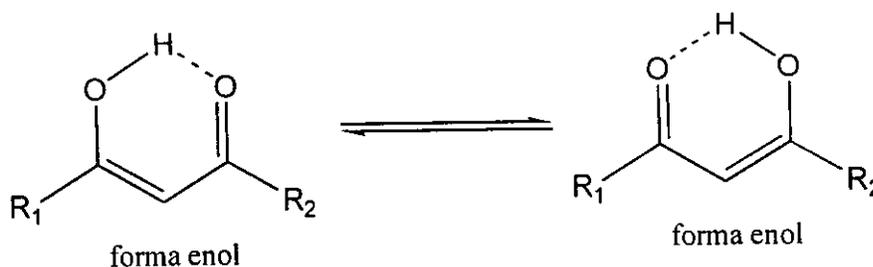
Estos resultados nos condujeron a llevar al cabo el estudio de la reacción con más detalle y que se describirá en la sección de Discusión.

Tautomería Ceto-Enol en 1,3 dicetonas

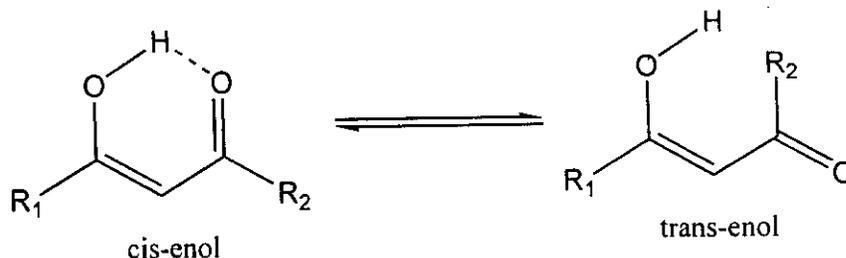
Las 1,3-dicetonas existen como dos tautómeros que se intercambian en un equilibrio como el que sigue:



A su vez, en 1,3-dicetonas no simétricas, existe un rápido intercambio entre las formas enólicas:



Aunado a lo anterior, es posible pensar en 2 isómeros conformacionales: [2]

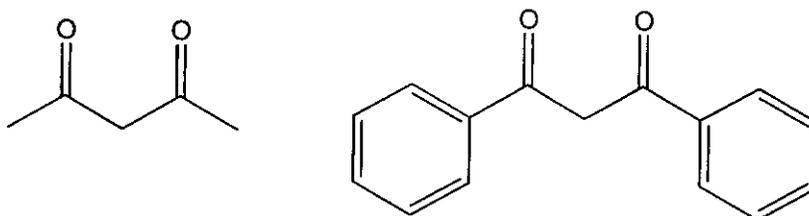


La determinación de las constantes de equilibrio ceto-enol han sido el centro de los estudios de este tipo de tautomerismo en Físicoquímica Orgánica. De hecho, la mayor parte de los compuestos β -dicarbonílicos se encuentran enolizados en una cantidad en la que la forma ceto y la forma enol estén presentes en concentraciones que permitan medir el equilibrio.

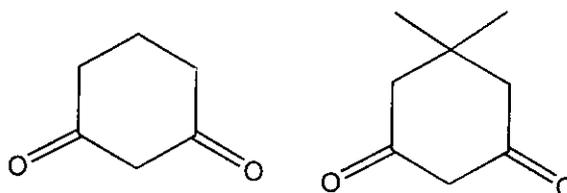
La determinación de las constantes de equilibrio [62] ha involucrado una gran variedad de métodos, desde titulométricos [63] hasta instrumentales como UV [64], RMN [65] y cromatografía de líquidos (HPLC). [66]

En la mayoría de las β -dicetonas, la proporción de la forma enol es mayoritaria. Los porcentajes de la forma enol, determinadas por RMN (CDCl_3) para la acetilacetona y la

dibenzoilacetona son 81 y 100%, respectivamente. [67] Otro valor informado para la acetilacetona es 81.4%. [65a]

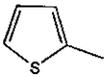


En 1,3-ciclohexandionas, se mostró que con el incremento de las concentraciones, la forma dimérica del enol llega a dominar; además de que el desplazamiento químico de el protón del oxhidrilo del enol también varía. [68]



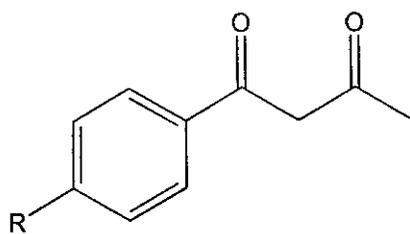
1,3-ciclohexandionas

La sensibilidad a la concentración es evidente cuando se determinaron las constantes de equilibrio por medio de HPLC, como se muestra a continuación: [66]

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}^1\text{-CCH}_2\text{-C-R}^2 \end{array}$	K CDCl ₃ (0.01M)	K CDCl ₃ (0.1M)
(1) R ¹ =Me, R ² =OEt	0.29	0.15
(2) R ¹ = R ² = Me	6.0	5.3
(3) R ¹ =Ph, R ² =Me	14	36
(4) R ¹ = R ² = Ph	24	23
(5) R ¹ =  , R ² =CF ₃	10.1	9.7

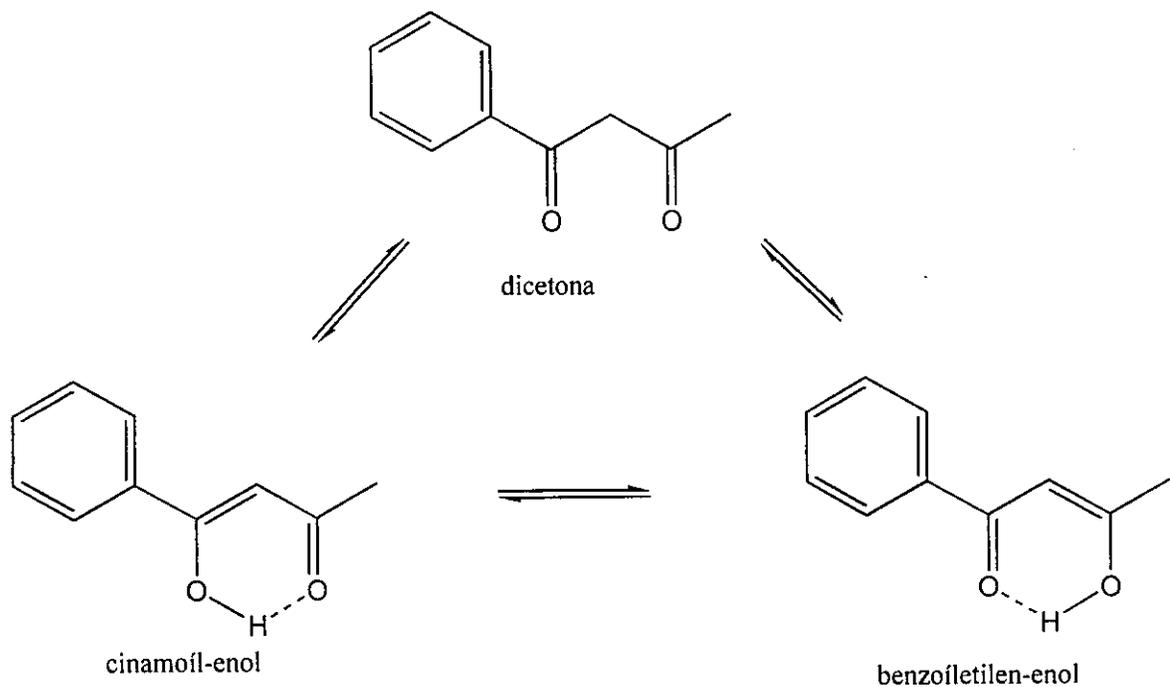
Valores de K (Enol/Ceto) a 25°C

En el caso de las benzoilacetonas con sustituyentes en C4, se encontró un marcado efecto de los sustituyentes hacia las constantes de equilibrio, como puede notarse en la relación lineal de energías libres de Hammett:



$$\log K = 0.629 \sigma + 1.019$$

El equilibrio se ve favorecido por los grupos electroattractores (mayor contenido de la forma enol). Estos resultados se obtuvieron por integración de las áreas en RMN de ^1H en CDCl_3 . [69] Ahí se describe que es más favorecida la forma cinamoíl-enol:



y además existe una dependencia moderada de la concentración hacia el equilibrio.

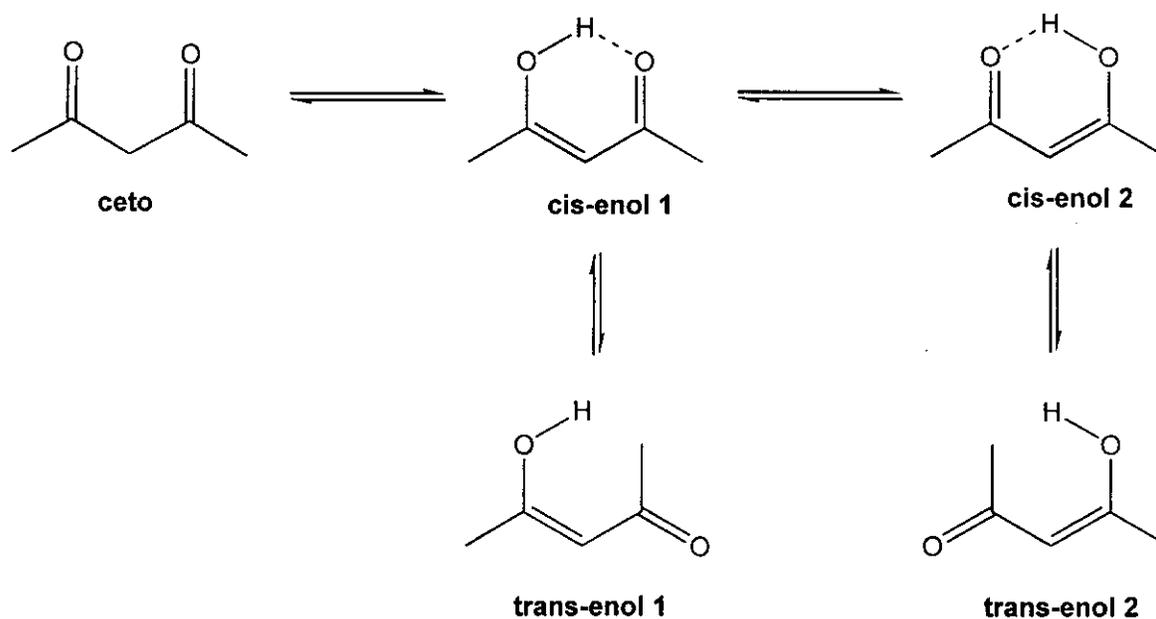
En el caso de la benzoilacetona, se demostró que el porcentaje del enol se incrementó con la adición de un surfactante, al determinarse estos en solución acuosa en medio ácido a 25°C , por medio de determinaciones en el UV-VIS. [70]

Se han desarrollado otras metodologías para obtener la constante de equilibrio. [71, 72]

El efecto de los disolventes sobre la proporción de las formas tautoméricas enol y ceto en compuestos β -dicarbonílicos, dependen de la polaridad de estos. Ya que las moléculas de enol son menos polares que el tautómero ceto, a menor polaridad en el disolvente mayor será la proporción de enol. [62]

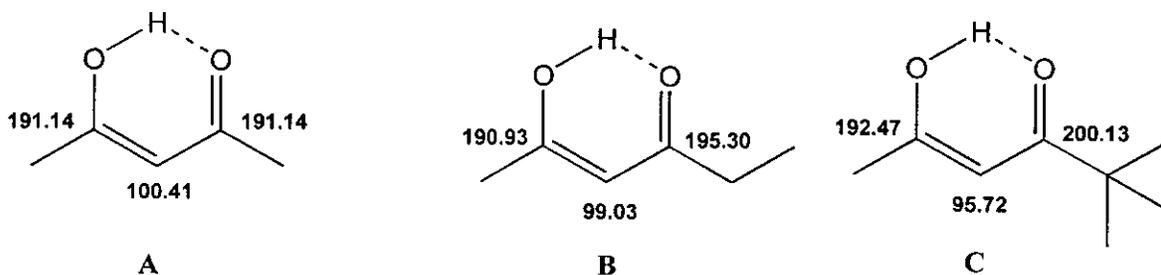
Por otro lado, es notable que el contenido de enol de los compuestos β -dicarbonílicos depende de manera importante de la concentración, estas variaciones son debidas a cambios en las propiedades dieléctricas del medio [62] y se ha hecho énfasis en el significado de estos efectos en las determinaciones del equilibrio ceto-enol por RMN. [73]

En la RMN de los compuestos β -dicarbonílicos se manifiestan las señales de los dos tautómeros (enol y ceto).



Cabe destacar que las formas *cis-enol 1* y *cis-enol 2* en equilibrio presentan a su vez un equilibrio con su forma *trans-enol 1* y *trans-enol 2*, respectivamente. [62]

En RMN, la forma enólica *trans* es raramente observada, siendo la forma *cis* más estable al poseer la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular, además el equilibrio de las formas *cis-enol 1* y *2* se manifiestan en RMN de ^{13}C como una señal promedio, en el caso de las β -dicetonas no simétricas, se manifiestan como dos señales promedio. [72]



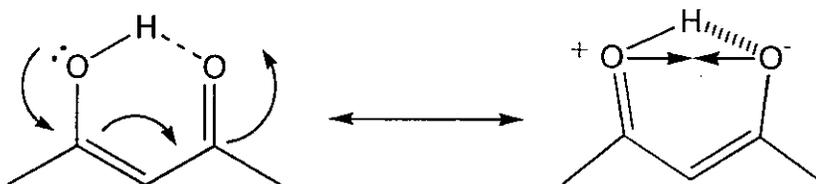
Las dicetonas **A**, **B**, **C**, son un ejemplo de la discusión anterior. El desplazamiento químico de la señal del H enólico oscila entre 15 –16.5 ppm y también se ve afectado por la concentración y la temperatura, como muestra del efecto de estas variables al equilibrio y a las variaciones de las estructuras participantes en el mismo.

Estudios estructurales en β-dicetonas.

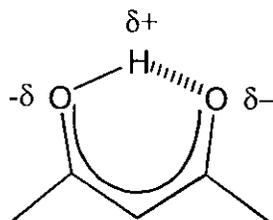
Los estudios en el estado sólido que han recibido las β-dicetonas, para mostrar los aspectos estructurales de las mismas, ha tomado una importancia sin precedente. La importancia del enlace de hidrógeno (*eH*) en la estabilización de la forma enol, se manifiesta de manera clara en los datos obtenidos mediante cristalografía de rayos X. [74]

Recientemente, Gilli y colaboradores (1989) [75] propusieron un modelo para explicar los aspectos estructurales en la forma enol de las β-dicetonas y el *eH* presente, a saber, el **modelo del enlace de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB**: del inglés *Resonance Assisted Hydrogen Bonding*) para explicar el acortamiento de las distancias observadas entre O-H...O y N-H...H en sistemas conjugados neutros que contienen *eH*. En diversos ejemplos de enoles en β-dicetonas en las que la distancia O-H...O ($d_{O...O}$) se encuentra entre 2.37 a 2.7 Å podría ser relacionado con a deslocalización π del sistema O=C-C=C-O-H. [74, 75]

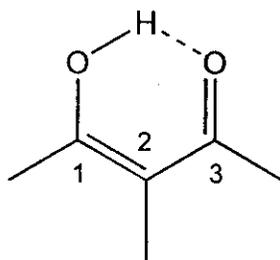
Se propuso que el mecanismo sinérgico para explicar la formación de un *RAHB* puede implicar dos pasos: a) un primer paso en el que las cargas parciales del isómero resonante conduce a la atracción entre los dos heteroátomos y así un acortamiento de $d_{O...O}$.



b) un segundo paso, en el que el hidrógeno central parcialmente positivo que se mueve hacia el eH aceptor negativamente cargado el cual conduce a una desaparición de las cargas opuestas y permitir que la deslocalización π proceda.

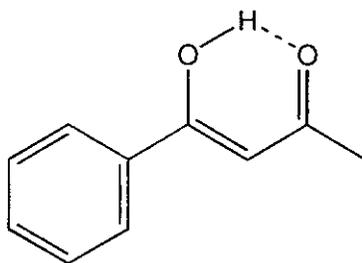


El acortamiento de la $d_{O...O}$ coincide con alargamiento de d_{O-H} [75, 76] De acuerdo con Gilli, las estructuras de las β -dicetonas se pueden clasificar en ocho clases, de aquellas, las que muestran interés para nosotros son las de la clase 1 (*cis*- β -dicetonas): [74]



clase 1: *cis*- β -dicetonas

La característica principal de los compuestos de la clase 1 es el eH intramolecular. En la benzoílaceton, los parámetros geométricos determinados por cristalografía de rayos X muestra las evidencias de lo anterior.



$$d_{O...O} = 2.485 (4) \text{ \AA}$$

$$d_{O-H} = 1.24 (1) \text{ \AA}$$

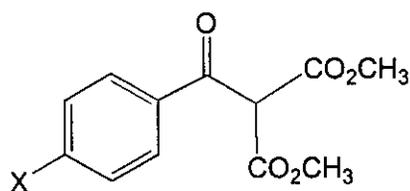
Los cálculos efectuados a diferentes niveles de teoría muestran que los parámetros geométricos son consistentes con el modelo del RAHB. [76]

Ya que nuestro marco teórico está fijado, describiremos nuestro estudio con los modelos preparados con la transposición 1,5 a 1,3 dicetonas, así como la reacción misma

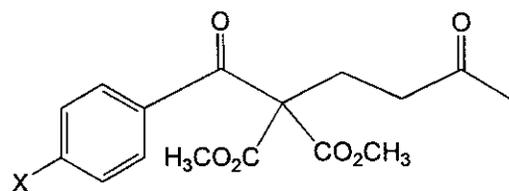
DISCUSION

Compuestos

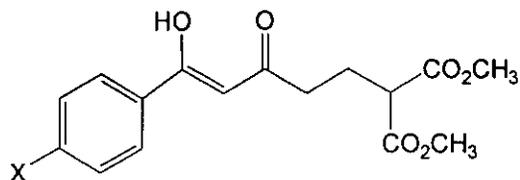
A continuación describiremos los compuestos involucrados en esta sección:



- 8=H
- 9=F
- 10=Cl
- 11=Br
- 12=CH₃O
- 13=CH₃
- 14=(CH₃)₃C
- 15=CF₃
- 16=Fenilo
- 17=NO₂



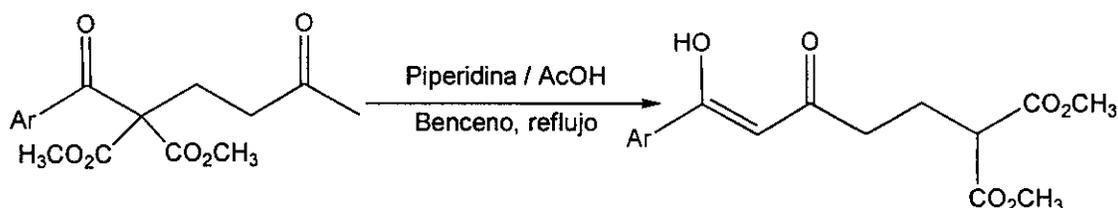
- 18=H
- 19=F
- 20=Cl
- 21=Br
- 22=CH₃O
- 23=CH₃
- 24=(CH₃)₃C
- 25=CF₃
- 26=Fenilo
- 27=NO₂



- 28=H
- 29=F
- 30=Cl
- 31=Br
- 32=CH₃O
- 33=CH₃
- 34=(CH₃)₃C
- 35=CF₃
- 36=Fenilo
- 37=NO₂

Transposición de 1,5 a 1,3-dicetonas. [60, 61]

Como se mencionó en la sección de *Antecedentes*, cuando se sometió a las 1,5 dicetona con dos grupos electroattractores (CO₂CH₃) adyacentes al aroilo bajo las condiciones para una reacción aldólica en medio casi neutro (piperidina/ácido acético) se obtuvieron las 1,3-dicetonas **28-37**.

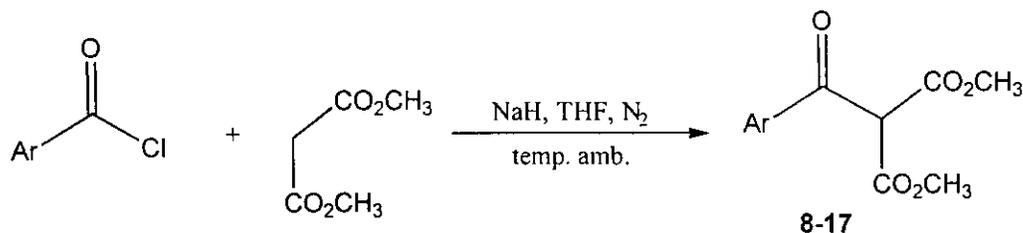


En sí, la metodología para la preparación de estas dicetonas consta de tres etapas: 1) la C-aroilación del anión del malonato de dimetilo (obtenida por reacción de malonato de dimetilo y un exceso de hidruro de sodio en tetrahidrofurano anhidro, ver sección experimental) a temperatura ambiente, que conducen a los benzoílmalonatos **8-17** sustituidos en C₄; 2) la adición tipo Michael bajo condiciones de catálisis básica (Triton B y en el caso del derivado nitrado trietilamina) de los benzoílmalonatos **8-17** a metilvinilcetona (MVC) utilizando como disolvente tetrahidrofurano anhidro y a temperatura ambiente, que conducen a las 1,5 dicetonas **18-27**, después de purificarlas por recristalización, y 3) el reflujo en benceno de las 1,5 dicetonas **18-27** con piperidina y ácido acético en cantidades catalíticas por 18 a 48 h y posterior purificación conducen a las 1,3 dicetonas **28-37**. (Más detalles en la parte experimental) Rendimiento y tiempos de reacción en la tabla 15. [61]

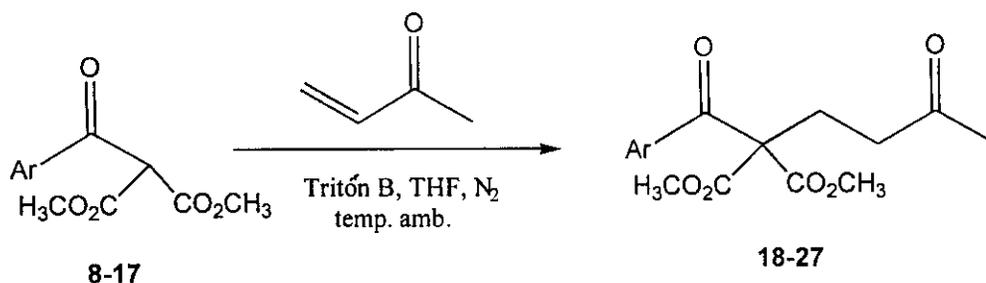
Table 15. Rendimiento y tiempos de reacción para los compuestos sintetizados.

Sustituyente	tiempo (h)	Rend. (%)	tiempo (h)	Rend. (%)	tiempo (h)	Rend. (%)			
H	8	3.0	87	18	48	80	28	24	60
F	9	2.5	85	19	24	81	29	18	60
Cl	10	2.5	88	20	24	78	30	24	62
Br	11	3.0	61	21	24	66	31	48	57
CH ₃ O	12	3.0	72	22	48	67	32	48	55
CH ₃	13	3.0	90	23	48	88	33	48	51
(CH ₃) ₃ C	14	3.0	92	24	48	89	34	48	56
CF ₃	15	2.5	89	25	24	85	35	24	47
C ₆ H ₅	16	3.0	92	26	24	88	36	24	51
NO ₂	17	2.5	87	27	72	64	37	24	41

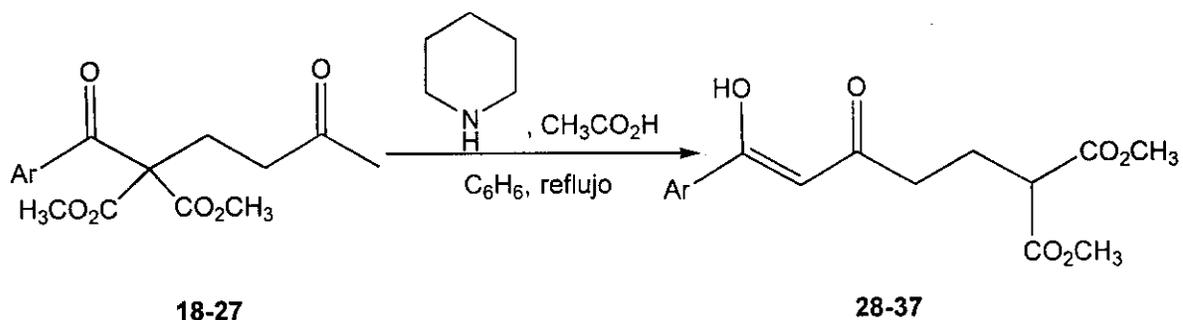
Etapa 1



Etapa 2

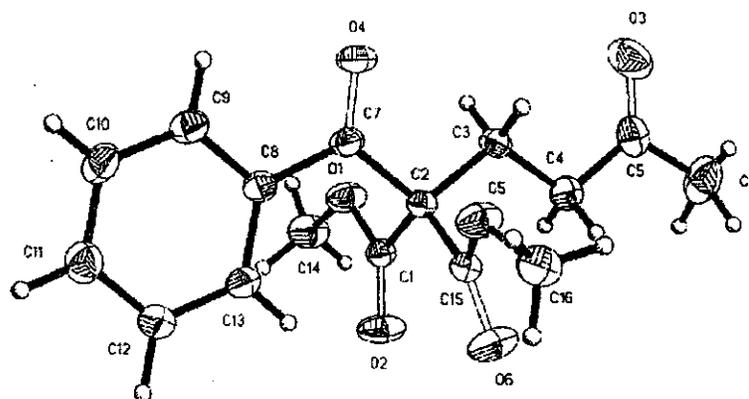


Etapa 3



Los compuestos fueron caracterizados por IR, RMN de ^1H y ^{13}C , además por espectrometría de masas y EM de alta resolución o análisis elemental (ver sección experimental). En la RMN de ^1H , las 1,3-dicetonas **28-37** presentaron un singulete en δ 6.1-6.2 ppm y un singulete ancho en δ 15.7-16.1 ppm, que corresponden al protón vinílico y el H del oxhidrilo del enol, respectivamente. Además, se presenta un singulete en δ 3.7-3.8 ppm para los metilos del éster y un triplete en 3.5-3.6 ppm para el protón del CH perteneciente al malonato. El triplete en 2.5-2.6 ppm y el cuarteto en 2.2-2.3 ppm fueron atribuidos a los metilenos ligados al CO y al grupo malonato respectivamente. El grupo arilo fue confirmado para cada sustituyente en particular. (Ver ANEXO) Las señales de la

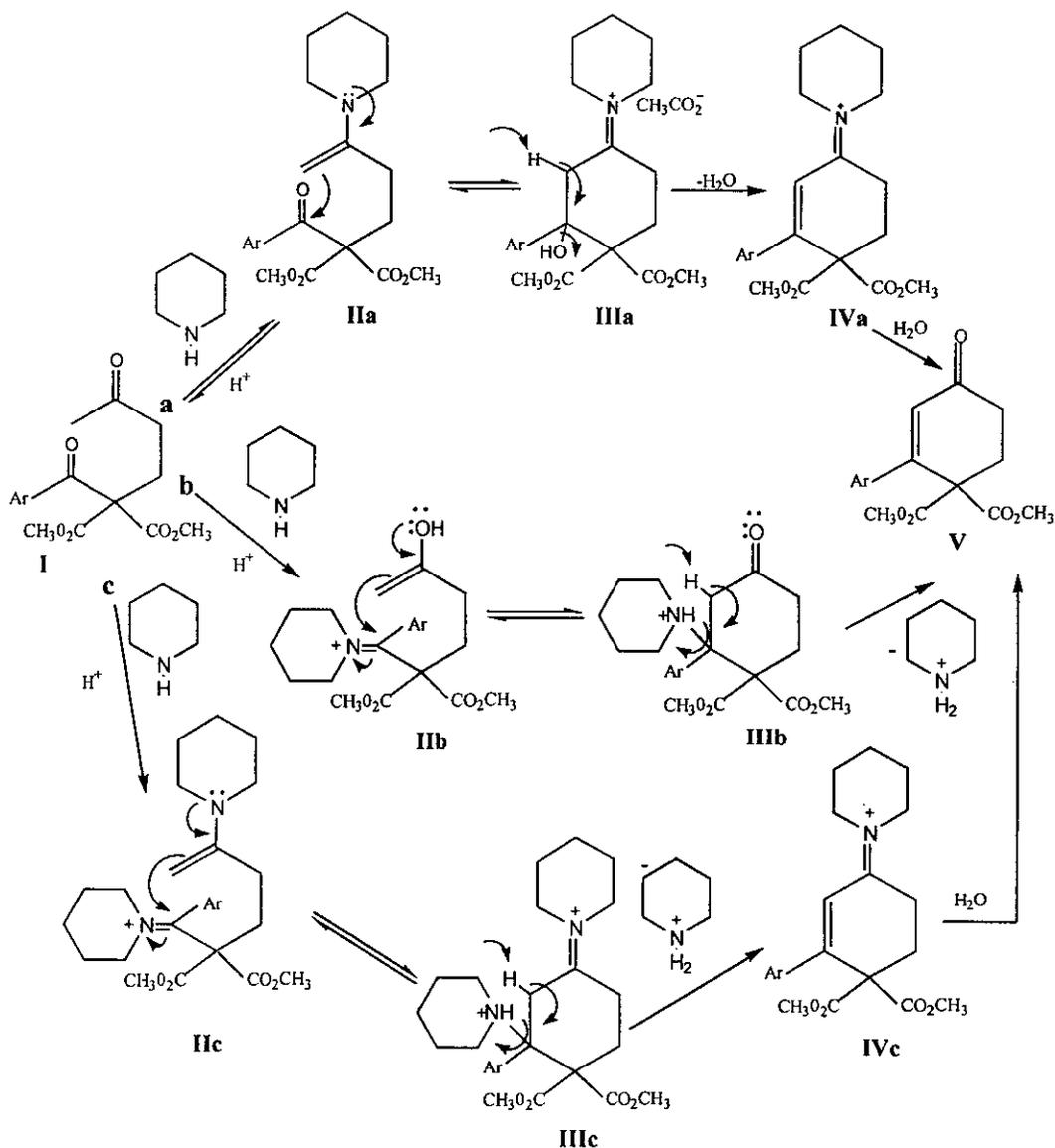
RMN de ^{13}C fueron asignadas con la ayuda del experimento DEPT. Debido a las características no simétricas de las dicetonas **28-37**, son concebibles dos formas tautómeras de la forma enólica, de modo que en el espectro de RMN de ^{13}C estos compuestos mostraron dos señales en la región de los carbonilos a δ 195-180 ppm, y una señal para el carbono del protón vinílico a δ 96 ppm. La espectrometría de masas de los compuestos **28-37** se llevó a cabo mediante la técnica de impacto electrónico; sin embargo, para las 1,5-dicetonas **18-27** no fue posible la determinación del pico que corresponde al ión molecular con dicha técnica. Aparentemente, las fuertes condiciones de ionización del impacto electrónico permitieron la fácil ruptura de débil enlace aroílcarbonilo – malonato. El pico del ión molecular para las 1,5-dicetonas **18-27** se observó con la técnica de ionización química. [61] Además, para la 1,5 dicetona **18**, se obtuvo la estructura obtenida por cristalografía de Rayos X. (Ver sección experimental y ANEXO)



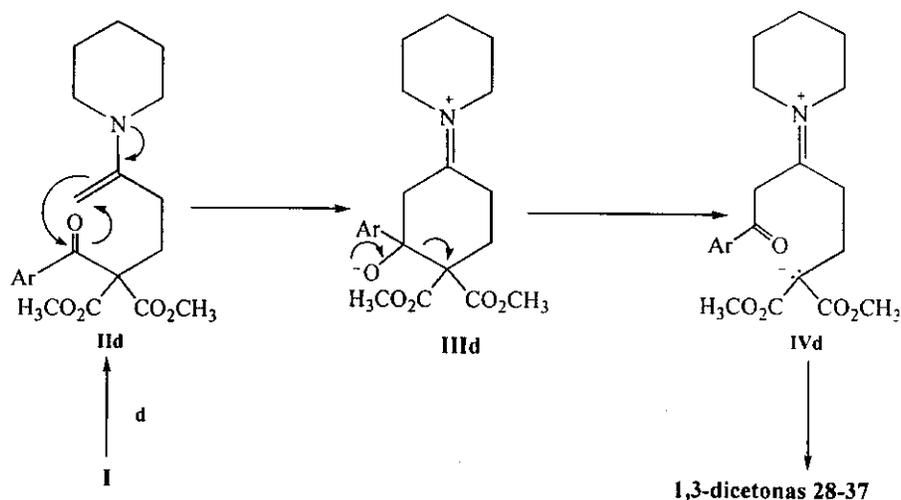
Trazo ORTEP para la 1,5 dicetona **18**.

Una explicación plausible para la transposición de 1,5 a 1,3-dicetonas se plasma en el esquema de la página siguiente. Si partimos del mecanismo informado para la condensación aldólica al utilizar la sal de ácido carboxílico de una amina se postula la intervención de una enamina como intermediario. [77] Si aplicamos esta idea a las 1,5 dicetonas **18-27** y postulamos que el producto sería la ciclohexenona **V**, existen tres posibilidades: a) la formación de la enamina **IIa** en el carbonilo adyacente al metilo, la cual a través de los intermediarios **IIIa** y **IVa** conducirían a la ciclohexenona **V**; b) la formación de la sal de imonio **Iib** en el carbonilo adyacente al arilo, en la que la adición de la forma enólica de la metilcetona a la sal de imonio conducirían al intermediario **IIIb** y finalmente

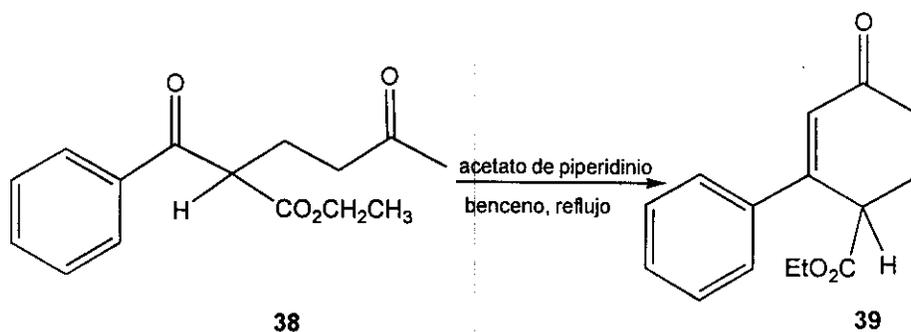
la eliminación a **V**; o c) la formación de la enamina y sal de imonio **IIc**, la cual a través de **IIc** y **IVc** conducirían a **V**.



Si tomamos al camino **a**, el cual es mas adecuado para llegar a los productos observados, podemos postular un camino **d**, en el que la enamina **IIc** conduce al intermediario clave **IIId**, el cual presenta la posibilidad de ocurrir una reacción de tipo retro-aldol forzando la ruptura del enlace C-C, donde la formación del anión malonato es la fuerza impulsora que la conduce. [60] La protonación e hidrólisis de la sal de imonio **IVd** completa la secuencia de eventos hacia las 1,3-dicetonas **28-37**.

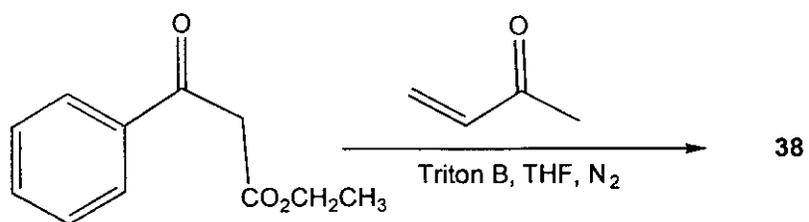


El hecho de que las 1,5-dicetonas **18-27** cuenten con la presencia de dos grupos electroattractores adyacentes al grupo carbonilo susceptible de adición nucleofílica hace pensar que la presencia de solo uno conduciría a la ciclohexenona. La 1,5-dicetona **38** que se encuentra relacionada con la **18**, presenta un solo grupo electroattractor (CO_2Et), al ser sometido a las condiciones de la transposición 1,5 a 1,3-dicetonas genera la ciclohexenona **39**.



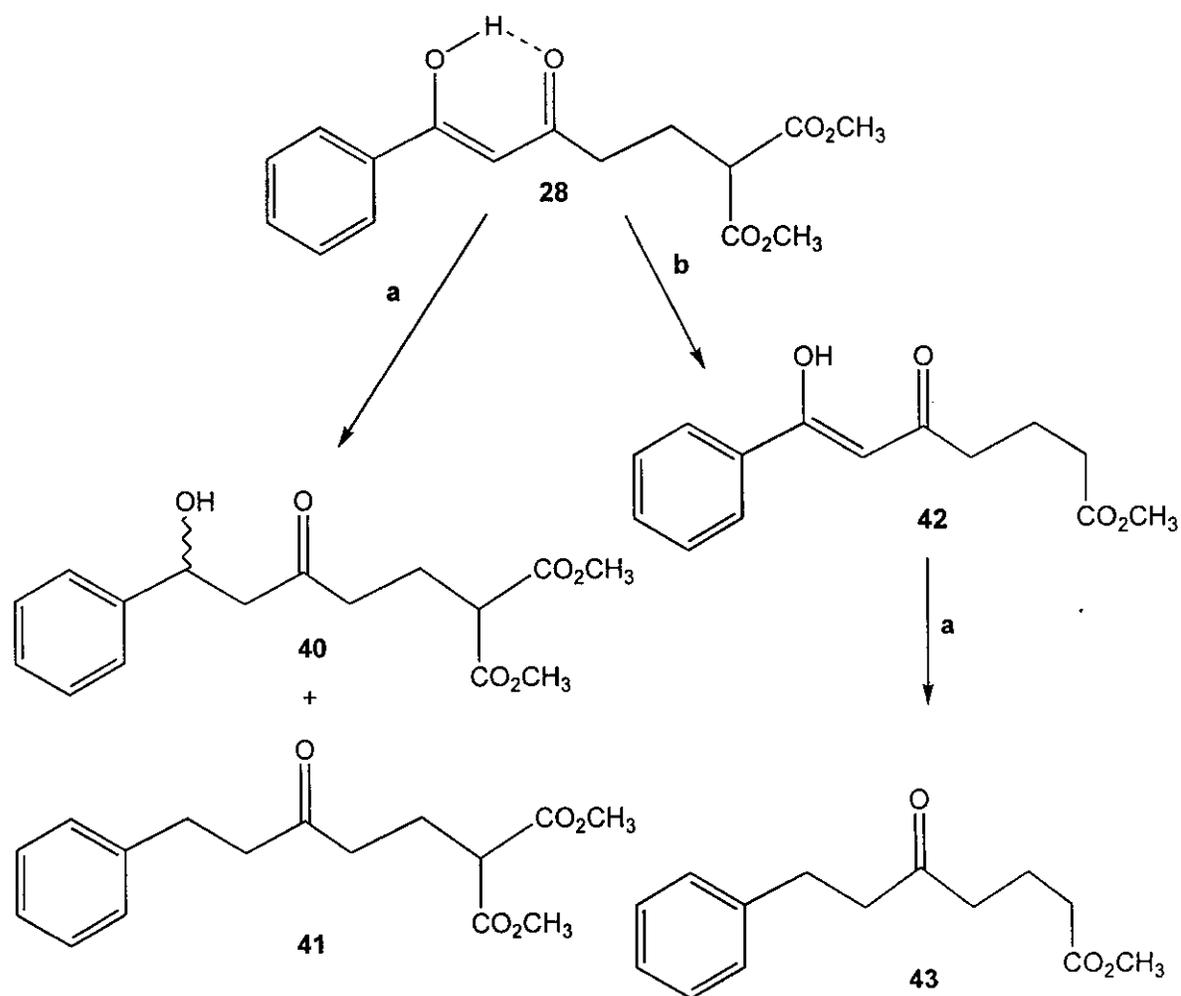
La cetona **39** ha sido descrita y su síntesis fue directa a partir de benzoílaceto de etilo y MVC con Triton B en *t*-butanol acuoso, donde se produjo, además, el aldol, es decir la mezcla del producto de la reacción aldólica (sólido) y el de la deshidratación del aldol mismo (aceite). [78] La 1,5 dicetona **38** se preparó a partir de benzoílaceto de etilo y MVC en condiciones básicas, de acuerdo con el siguiente esquema. En nuestro caso solo obtenemos productos únicos con rendimientos considerables, 88% de **39** y 80% de **38**.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



De esta forma el papel del malonato en los sustratos **18-27** es fácilmente entendido, un solo grupo electroattractor no es suficiente para promover la transposición, la presencia de dos lo impulsa.

Transformaciones en las 1,3 dicetonas



a. H₂, 5% Pd-C, EtOH, 30 h; b. LiCl, DMF-H₂O, reflujo, N₂, 24 h

La presencia del malonato y del sistema β -dicetona sugieren diversas posibilidades de transformaciones químicas de utilidad en síntesis orgánica (heterociclos [79] y formación de enaminonas [80]), así como ligante en síntesis de complejos metálicos. [81, 82] A continuación describiremos algunas transformaciones químicas efectuadas en el sustrato **28**.

La hidrogenación catalítica a presión atmosférica de la dicetona **28** con Pd al 5% soportado en carbón utilizando etanol como disolvente por 30 h a temperatura ambiente conduce a una mezcla del cetol **40** y la cetona **41**, con un rendimiento combinado de 70 %. Los compuestos **40** y **41** fueron separados por cromatografía de capa fina preparativa, y posteriormente se caracterizaron por IR, RMN de ^1H , ^{13}C , EMIQ de baja y alta resolución, y los experimentos DEPT, COSY, HETCOR. Cabe destacar, que es conocida la hidrogenólisis de alcoholes del tipo bencílico a su correspondiente alquilbenceno [83], por lo que es posible que al formarse **40** se inicia la hidrogenólisis del cetol conduciendo a **41**.

Al trabajar con la sección del malonato, se efectuó la reacción de descarbometoxilación bajo las condiciones descritas por Krapcho. [36, 84] De este modo **28** se sometió a reflujo con cloruro de litio en DMF-agua bajo atmósfera inerte obteniéndose la dicetona **42** con un rendimiento de 48%. La hidrogenación catalítica de la dicetona **42** bajo las mismas condiciones que **28** conducen al δ -cetoéster **43**, producto de la hidrogenólisis del cetol, el cual no se observa. Los compuestos **42** y **43** se caracterizaron por IR, RMN de ^1H , ^{13}C , EMIQ de baja y alta resolución, y los experimentos DEPT, COSY, HETCOR.

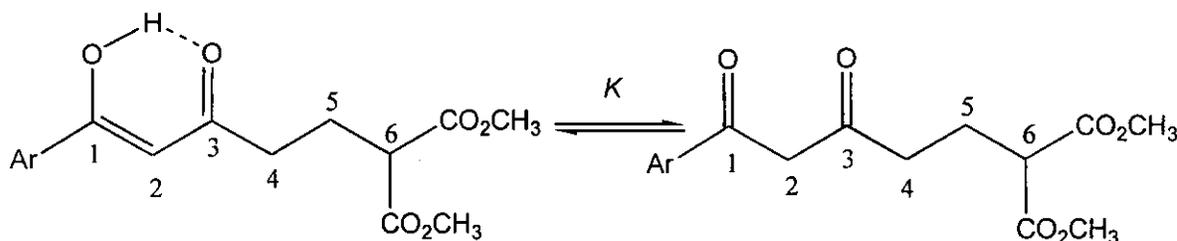
Resumiendo, la preparación de las 1,5 y 1,3-dicetonas aquí descritas pueden obtenerse a partir de materias primas accesibles. Aunque existen diferentes métodos para preparar las β -dicetonas [85], al menos para preparar esta clase compuestos aquí mostrada, se presentan con mayor ventaja. La reacción de transposición de 1,5 a 1,3 dicetonas ha sido clasificada en *Current Chemical Reactions*. [86]

Propiedades fisicoquímicas y tautomería ceto-enol en 2-[5-aril-3,5-dioxopentil] malonatos de dimetilo

Las 1,3 dicetonas **28-37**, como modelos fisicoquímicos, presentan interesantes propiedades, principalmente por la parte enólica. En los antecedentes revisamos los aspectos más importantes de la tautomería ceto-enol. Ahora, revisaremos estos aspectos en las dicetonas **28-37** y el efecto de los sustituyentes remotos en el equilibrio ceto-enol; así como el estudio de RMN de ^1H y ^{13}C como monitor de los efectos electrónicos de los diversos sustituyentes. [87]

En la sección anterior se describieron las asignaciones de la RMN de ^1H más importantes, sin embargo, la información que nos puede otorgar la RMN de ^{13}C sobre la estructura carbonada implica una gran ventaja sobre la de ^1H . [87] El efecto de los sustituyentes en sistemas aromáticos ha sido medido a través de relaciones de Hammett. [88] Aunque esta relación establece una confrontación entre dos sistemas que implican reactividad química al nivel de energías libres desde el punto de vista termodinámico o cinético, [89] también pueden establecerse con sistemas que describen propiedades físicas, las cuales no están relacionadas con la reactividad. [90]

Nuestro modelo de estudio describe un sistema aromático en interacción por conjugación con el sistema β -dicarbonilo que describe al tautómero cis-enol:



Es evidente que los carbonos adyacentes y subsecuentes al arilo sentirían el efecto del sustituyente remoto del mismo. Este puede medirse al utilizar como monitor las correlaciones entre el desplazamiento químico de la RMN de ^{13}C de dichas posiciones y la constante del sustituyente de Hammett (σ_p). [52]

La tabla 16 muestra los valores de δ (ppm) de la RMN de ^{13}C de las β -dicetonas **28-37** para las posiciones C1 a C6 en CDCl₃ y DMSO-d₆. Como mencionamos en los antecedentes, el incremento en la polaridad del disolvente permite desplazar de manera

Tabla 16. Valores de δ (ppm) de la RMN de ^{13}C de las β -dicetonas 28-37 para las posiciones C1 a C6 en CDCl_3 y DMSO-d_6 .

X	CDCl_3						DMSO-d_6					
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1	C2	C3	C4	C5	C6
H	182.61 ^a	96.25	195.50	36.44	24.29	50.62	180.6 ^a	96.4	196.9	35.9	23.7	49.9
F	182.19	95.94	194.65	36.22	24.37	50.62	195.1 ^b	52.7	204.6	39.7	22.0	49.6
Cl	181.46	96.17	195.53	36.41	24.27	50.61	180.6	96.2	195.9	35.6	23.8	50.0
Br	181.46	96.20	195.68	36.45	24.27	50.61	193.6	52.7	204.4	39.7	22.0	49.6
OCH ₃	183.58	95.31	193.22	35.98	24.55	52.60	179.6	96.5	196.8	35.9	23.7	50.0
CH ₃	183.11	95.85	194.68	36.30	24.42	50.66	194.1	52.7	204.3	39.8	22.0	49.7
t-Bu	182.89	95.94	194.89	36.55	24.39	50.65	179.6	96.5	197.1	35.9	23.6	49.9
CF ₃	179.03	96.97	197.03	36.76	24.08	50.56	194.3	52.7	204.4	39.7	22.0	49.6
Ph	182.25	96.21	195.41	36.50	24.37	50.68	182.3	95.2	194.1	35.5	23.9	50.0
NO ₂	178.10	97.60	197.98	37.02	23.96	52.63	193.1	52.5	204.3	40.1	22.0	49.6
							181.5	95.9	196.0	35.7	23.8	50.0
							194.6	52.7	204.6	39.7	22.1	49.6
							181.2	96.0	196.1	35.8	23.8	50.0
							194.4	52.7	204.5	39.7	22.1	49.6
							177.7	97.5	198.6	36.3	23.4	49.9
							194.7	52.9	204.4	39.7	22.0	49.6
							180.4	96.4	196.8	35.9	23.7	49.9
							194.6	52.8	204.6	39.7	22.0	49.6
							176.4	98.0	198.9	36.4	23.3	49.9
							194.1	52.9	203.9	39.7	21.9	49.6

^a valores para la forma enol. ^b valores para la forma diceto en negritas.

discreta el equilibrio hacia la forma diceto, de este modo, es posible observar con toda certeza las dos formas tautómeras (diceto y enol) en DMSO-d₆, a diferencia de los espectros en CDCl₃. (Ver ANEXO)

Es bastante claro que el efecto del disolvente en los desplazamientos químicos para la forma enol sería evidente. En la tabla 17, se describe esta variación a través de la siguiente igualdad: $\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{DMSO-d}_6}$.

Tabla 17. $\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{DMSO-d}_6}$ para la forma enol de la RMN de ¹³C de las β-dicetonas **28-37** para las posiciones C1 a C6.

X	C1	C2	C3	C4	C5	C6
H	2.01	-0.15	-1.40	0.54	0.59	0.72
F	1.59	-0.26	-1.25	0.62	0.57	0.62
Cl	1.86	-0.33	-1.27	0.51	0.57	0.61
Br	1.86	-0.30	-1.42	0.55	0.67	0.71
OCH₃	1.28	0.11	-0.88	0.48	0.65	2.60
CH₃	1.61	-0.05	-1.32	0.60	0.62	0.66
t-Bu	1.69	-0.06	-1.21	0.75	0.59	0.65
CF₃	1.33	-0.53	-1.57	0.46	0.68	0.66
Ph	1.85	-0.19	-1.39	0.60	0.67	0.78
NO₂	1.70	-0.40	-0.92	0.62	0.66	2.73

Así, en las señales del C1 se observa un efecto de protección diamagnética al cambiar de CDCl₃ a DMSO-d₆, es decir, las señales en DMSO-d₆ aparecen a campo más alto. En las señales que corresponden a C2 y C3 el efecto es de desprotección (valores negativos de $\Delta\delta$) con el cambio de disolvente. En C4, C5 y C6 se observa de nuevo un efecto de protección diamagnética al cambiar de CDCl₃ a DMSO-d₆ (valores positivos de $\Delta\delta$).

En la tabla 18 se hace notar los cambios en los desplazamientos químicos de la RMN de ¹³C (DMSO-d₆) entre las formas enolona y dicetona de **28-37** en las posiciones C1 a C6.

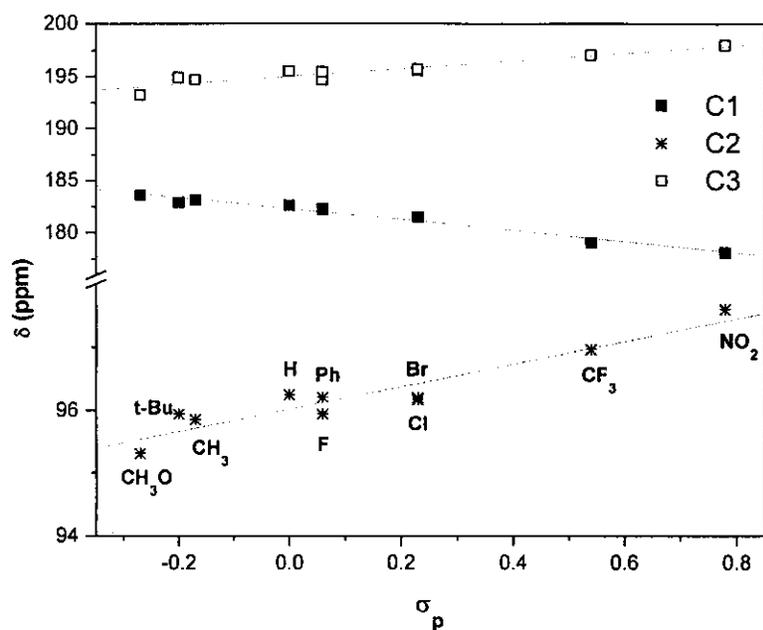
Tabla 18. $\Delta\delta = \delta_{\text{enol}} - \delta_{\text{ceto}}$ de la RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) de las β -dicetonas **28-37** para las posiciones C1 a C6.

X	C1	C2	C3	C4	C5	C6
H	-14.5	43.7	-7.7	-3.8	1.7	0.3
F	-13.0	43.5	-8.5	-4.1	1.8	0.4
Cl	-14.5	43.8	-7.5	-3.9	1.7	0.3
Br	-14.7	43.8	-7.3	-3.8	1.6	0.3
OCH₃	-10.8	42.7	-10.2	-4.6	1.9	0.4
CH₃	-13.1	43.2	-8.6	-4.0	1.8	0.4
t-Bu	-13.2	43.3	-8.4	-3.9	1.7	0.4
CF₃	-17.0	44.6	-5.8	-3.4	1.4	0.3
Ph	-14.2	43.6	-7.8	-3.8	1.7	0.3
NO₂	-17.7	45.1	-5.0	-3.3	1.4	0.3

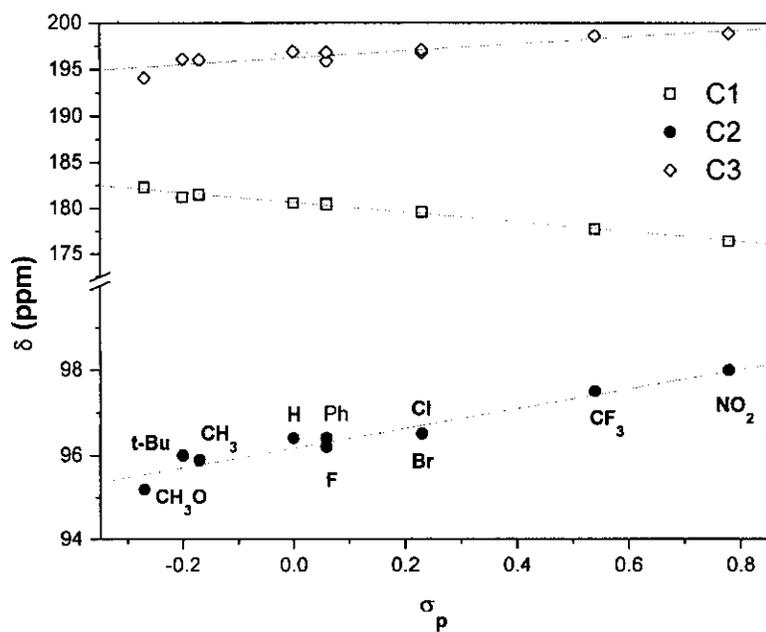
El efecto comparativo entre las dos formas tautómeras es bastante notable para las posiciones C1 (de =C-OH a ArCO), C2 (de =CH- a -CH₂) y C3 (=C-OH \rightleftharpoons COCH₂ a COCH₂). Los valores de $\Delta\delta$ en C1 y C3 presentan un efecto de desprotección magnética (valores negativos que muestran desplazamientos a campo bajo de las señales del tautómero ceto), mientras que en C2 las señales se desplazan a campo mas alto como es obvio esperarse. En C4 los valores de $\Delta\delta$ son negativos (desplazamientos a campo bajo de las señales del tautómero ceto), y en C5 y C6 los valores de $\Delta\delta$ son positivos (desplazamientos a campo alto de las señales del tautómero ceto).

A continuación, se muestra el efecto de los sustituyentes remotos en los arilos hacia la estructura carbonada mediante las correlaciones entre el desplazamiento químico de la RMN de ^{13}C y la constante de Hammett del sustituyente (σ_p) en la posición *para*. [52]

De acuerdo con los trazos descritos a continuación, se muestran las correlaciones de característica lineal entre el desplazamiento y la σ_p , es decir del tipo $\delta = \rho \sigma_p + \text{constante}$. En este tipo de relaciones, $\rho > 0$ significa un desplazamiento hacia campo bajo causado por el efecto remoto de los sustituyentes con tendencia hacia los electroattractores y $\rho < 0$ significa un desplazamiento hacia campo alto causado por el efecto remoto de los sustituyentes con tendencia hacia los electrodonadores. [91]



Trazo de δ (ppm) de las señales correspondientes al C1, C2 y C3 en función de σ_p para la forma enolona de las β -dicetonas **28-37** en CDCl_3 .



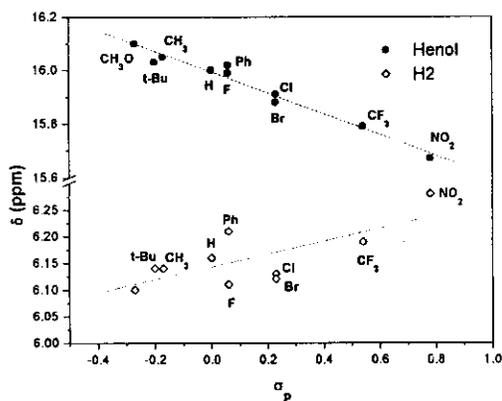
Trazo de δ (ppm) de las señales correspondientes al C1, C2 y C3 en función de σ_p para la forma enolona de las β -dicetonas **28-37** en DMSO-d_6 .

Tabla 19. Relaciones lineales obtenidas por análisis de regresión lineal para las señales correspondientes al C1, C2 y C3 para la forma enolona de las β -dicetonas **28-37** en CDCl_3 y DMSO-d_6 . (r : coeficiente de correlación)

posición	CDCl_3	DMSO-d_6
C1	$\delta = -5.264 \sigma_p + 182.33$ $r = -0.98396$	$\delta = -5.298 \sigma_p + 180.66$ $r = -0.99175$
C2	$\delta = 1.789 \sigma_p + 96.02$ $r = 0.94292$	$\delta = 2.298 \sigma_p + 96.17$ $r = 0.96558$
C3	$\delta = 3.698 \sigma_p + 194.99$ $r = 0.93813$	$\delta = 3.746 \sigma_p + 196.25$ $r = 0.90890$

De los trazos y las relaciones expuestas en la tabla 19, el incremento de la capacidad electroattractora del sustituyente remoto en el C4 del arilo conduce a que las señales en el C1 presenten desplazamiento hacia campo alto, C2 y C3 presenten desplazamiento hacia campo bajo. No presentaron buenas correlaciones con los carbonos de las demás posiciones, por lo que es de esperarse que el efecto remoto llega hasta el sistema de la enolona, además de que prueba una marcada preferencia por el sistema cinamoíl-enol sobre el benzoíletilen-enol por conjugación entre el sistema aromático y el enólico. Es obvio entonces que las relaciones lineales para la forma diceto no serían exitosas. En la siguiente página se muestran los trazos del desplazamiento químico y la constante σ_p de Hammett para la forma diceto, donde se muestra lo dicho.

El hidrógeno del oxhidrilo enólico y el que esta ligado al enol (H2) también presentan relaciones lineales con la constante de Hammett.



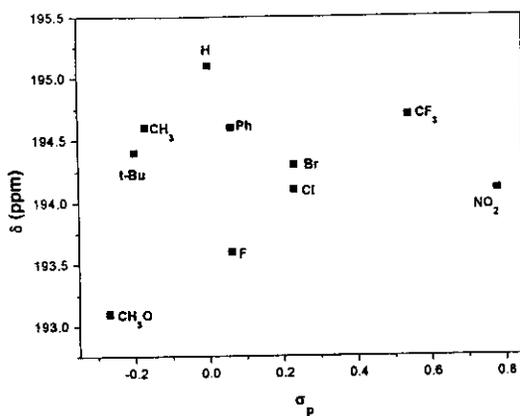
Trazo de δ (ppm) de las señales correspondientes al Henol y H2 en función de σ_p para la forma enolona de las β -dicetonas **28-37** en CDCl_3 .

$$\text{Henol: } \delta = -0.391 \sigma_p + 15.99$$

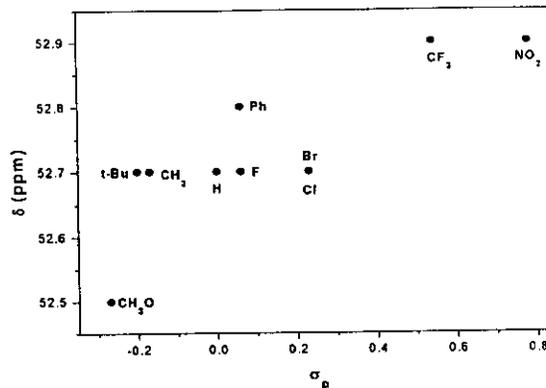
$$r = -0.98156$$

$$\text{H2: } \delta = 0.120 \sigma_p + 6.14$$

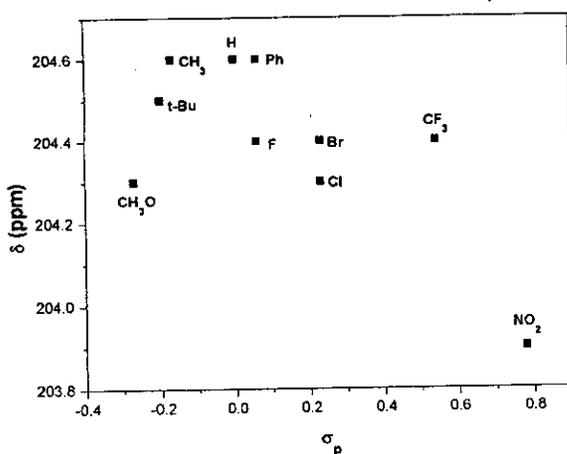
$$r = 0.72849$$



C1



C2



C3

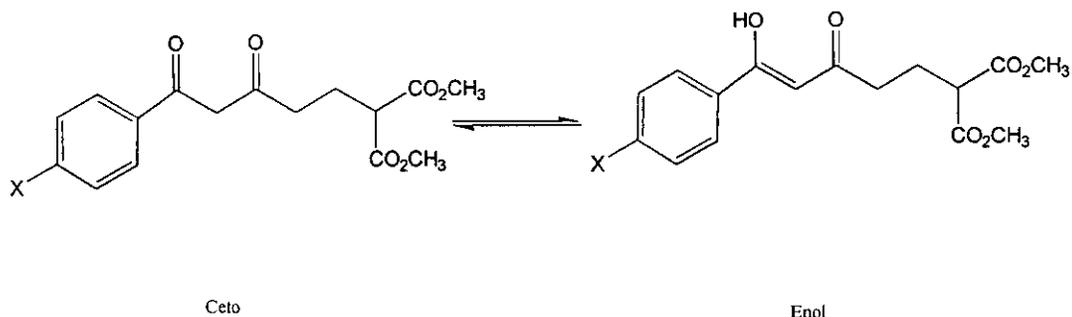
Trazo de δ (ppm) de las señales correspondientes al C1, C2 y C3 en función de σ_p para la forma diceto de las β -dicetonas 28-37 en DMSO-d₆.

Aunque el coeficiente de correlación es bajo para la correlación con H2, es de notarse que el efecto de los sustituyentes en el desplazamiento químico de estas señales de actúa desplazándolas hacia campo bajo, en el caso del H del oxhidrilo enólico las señales se desplazan a campo alto con el incremento de la capacidad electroattractora del sustituyente remoto en el C4 del anillo. En el caso del H del oxhidrilo enólico se ha interpretado, para las benzoilacetonas, que los desplazamientos hacia campo alto se deben al sucesivo debilitamiento del enlace de hidrógeno intramolecular aunado con un incremento de la presencia del *trans*-enol con el incremento de la habilidad electroattractora del sustituyente.

[69]

Constantes de equilibrio en las dicetonas 28-37

Para la determinación de las constantes de equilibrio, los experimentos se efectuaron en DMSO-d₆ como disolvente, de manera que pudiéramos evidenciar a los dos tautoméros y así poder seleccionar las señales en RMN de ¹H que representen a cada tautoméromo y efectuar el cálculo de la constante del equilibrio por integración de éstas:

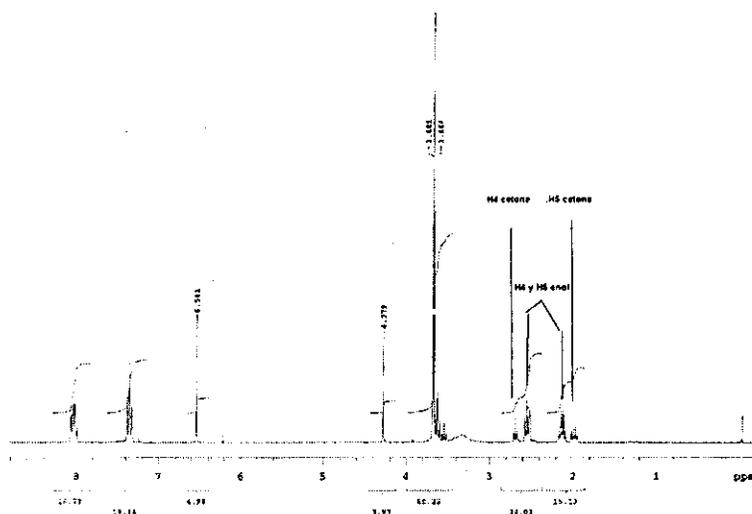


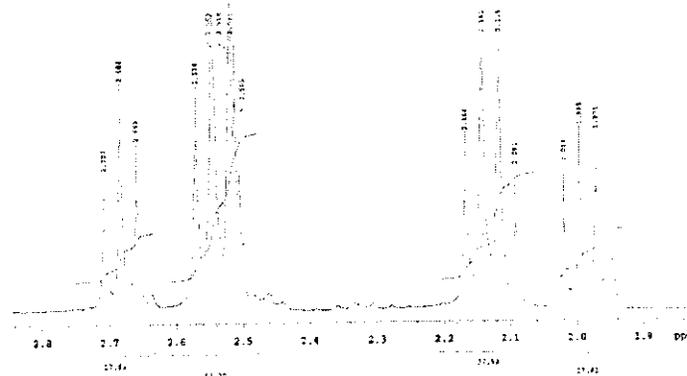
$$K_{Enol} = \frac{[Enol]}{[Ceto]} = \frac{I_{Enol}}{I_{Ceto}}$$

En el caso de tomar a la forma ceto como producto:

$$K_{Ceto} = \frac{[Ceto]}{[Enol]} = \frac{I_{Ceto}}{I_{Enol}}$$

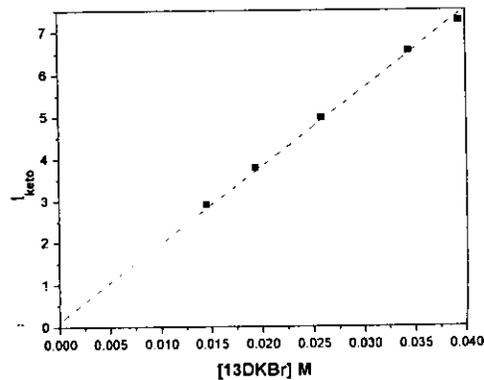
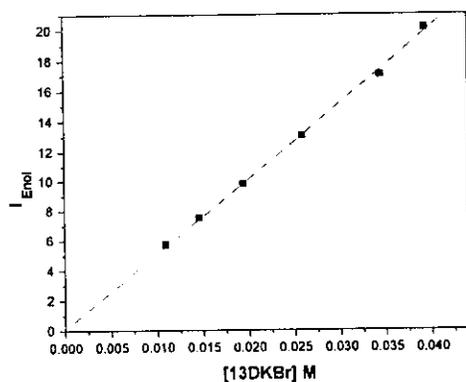
En la región de 2.9-1.8 ppm se presentan dos grupos de señales que corresponden al CH₂ adyacente al C=O y la correspondiente al CH₂ adyacente al malonato de dimetilo, que fue la seleccionada para nuestro estudio. A continuación mostramos dichas señales en la RMN de ¹H:





Ambos grupos de señales presentan a la forma ceto y a la forma enólica, las cuales integran cada una para 2 hidrógenos. Como se mencionó anteriormente, se seleccionó la señal del CH₂ adyacente al malonato, ya que la otra presenta la interferencia de la señal residual del disolvente (δ 2.50 ppm). Así, la ecuación que define a la constante de equilibrio utilizando a la integración de las señales de RMN es válida. Las dicetonas se purificaron por recristalización o cromatografía de capa fina preparativa y secadas a alto vacío a 50 °C. El disolvente se secó sobre mallas moleculares. Se prepararon las disoluciones de 20 a 30 mg de cada 1,3-dicetona y 0.8 ml de DMSO-d₆, expresando la concentración en mol L⁻¹.

Se determinó el espectro de RMN de ¹H a la solución y posteriormente por diluciones sucesivas de esta, a diferentes concentraciones. Se determinó la curva de calibración para cada sustituyente. Es conocido que estas determinaciones son dependientes de la concentración. A continuación se dan ejemplo de las curvas de calibración para la Integral de la señal del Enol y de la Cetona en función de la concentración de cada 1,3-dicetona.



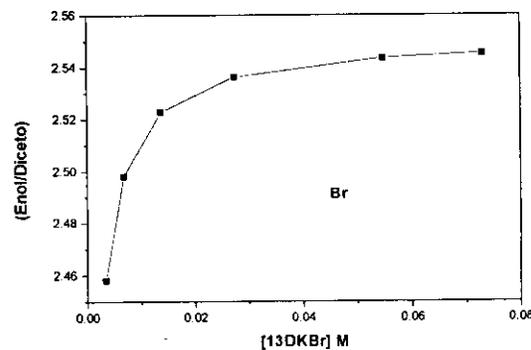
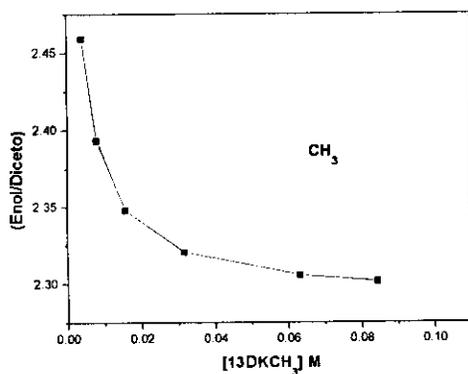
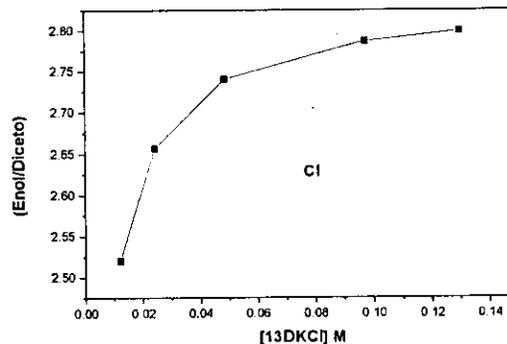
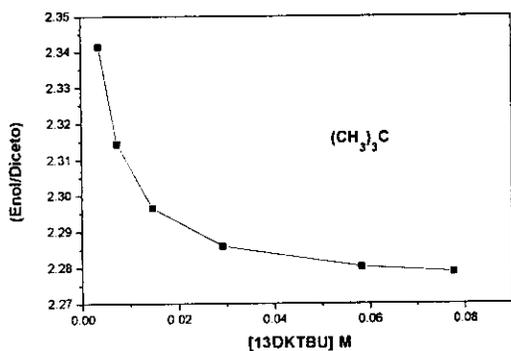
Curva de calibración para I_{Enol} y I_{Ceto} de 13DKBr a 20°C.

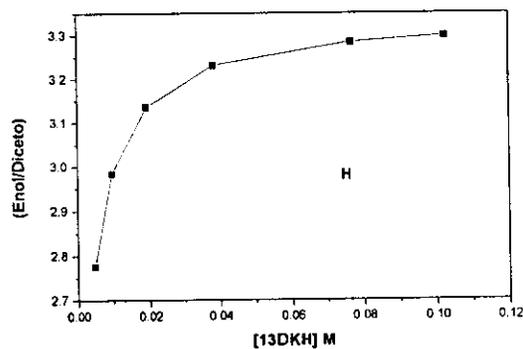
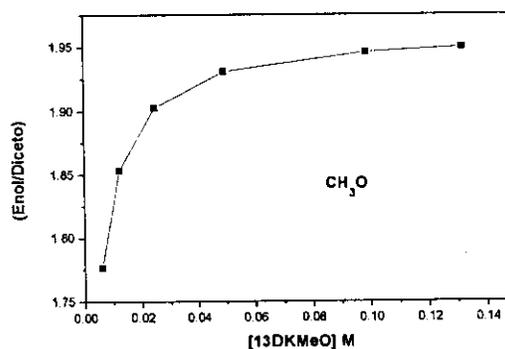
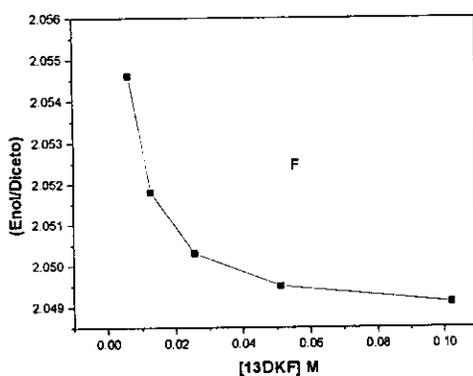
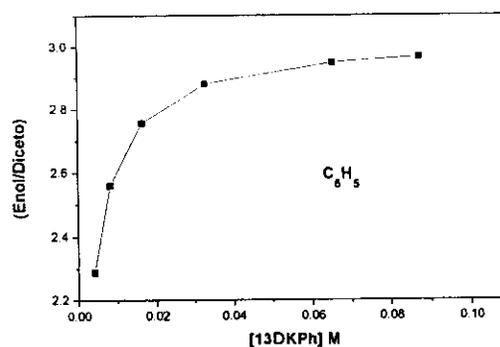
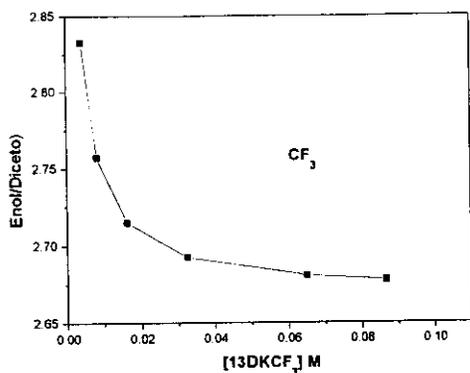
Mediante la hoja de cálculo de Excel y con los resultados de la curva de calibración, los valores de las integrales se corrigen considerando la ecuación de la recta obtenida del trazo de calibración: $I_{\text{enol}} = a [13DKBr] + b$. En la tabla de Excel mostrada a continuación se muestran los valores de concentración del sustrato, los valores de las integrales leídos del espectro, los valores de las integrales corregidos (encabezado en itálicas) y la proporción de $I_{\text{enol}}/I_{\text{keto}}$ calculada con los valores corregidos, es decir la constante K .

[13DKBr] M	<i>I_{Enol}</i>	<i>I_{Keto}</i>	<i>I_{Enol}</i>	<i>I_{Keto}</i>	<i>I_{Enol}/I_{Keto}</i>
0.03933	20.12	7.25	19.8642	7.4063	2.6821
0.03441	17.05	6.55	17.3924	6.4953	2.6777
0.02581	13.03	4.96	13.0717	4.9030	2.6661
0.01936	9.81	3.78	9.8313	3.7087	2.6509
0.01452	7.52	2.91	7.3997	2.8126	2.6309
0.01089	5.71	1.36	5.5760	2.1404	2.6051

Posteriormente se trazaron los valores de K_T en función de la concentración.

A continuación se muestran estos trazos:





Trazos de la proporción [Enol]/[Ceto] en función de la concentración de 1,3-dicetona en mol L⁻¹.

Cabe destacar que el efecto de la concentración hacia la *K* es notable y además el efecto del sustituyente; así, en sustituyentes como H; Br, Cl, Ph y CH₃O la función sigue una tendencia creciente y en sustituyentes como CF₃, F, (CH₃)₃C y CH₃ la función sigue una tendencia decreciente. Parece ser que, el efecto donador por resonancia de los

sustituyentes en p- de la serie con comportamiento creciente incrementan a la proporción de enol a altas concentraciones; mientras que, la capacidad atractora de los sustituyentes en p- de la serie con comportamiento decreciente favorecen a la forma ceto.

Se ha estudiado que en el caso de la benzoinacetona existe una dependencia de K respecto de la concentración, [69] aunque no se efectuaron trazos como los que mostramos. La dependencia K -concentración también fue evidenciada en 1,3-ciclohexanodionas como la dimedona. [68]

Finalmente, se ha informado que para disolventes de baja polaridad, el porcentaje de enol se incrementa con la dilución, pero para disolventes más polares este porcentaje decrece con la dilución. [73]

Ahora revisaremos los parámetros termodinámicos involucrados en este equilibrio químico.

Los siguientes experimentos consistieron en medir la constante K_{Enol} a diferentes temperaturas. Así, se probaron a 20, 35, 50, 65 y 80 °C. Estos experimentos se determinaron manteniendo constante la temperatura dentro del tubo "probe" donde se coloca el tubo con la muestra en el tubo y se llega al equilibrio térmico por espacio de 30 minutos. Al llegar a la temperatura, se toman las lecturas como en el procedimiento descrito en la parte anterior (señal $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ para el enol y la cetona). El valor de ΔG° se obtiene de acuerdo con la expresión:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_T$$

De acuerdo con la ecuación integrada de van't Hoff, se puede estimar el de ΔH° para el equilibrio y a su vez el valor de ΔS° :

$$\ln K_T = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + C$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

En las tablas 20 y 21 se muestran los valores para las constantes del equilibrio ceto \rightleftharpoons enol (K_{enol}) y las constantes para el equilibrio Enol \rightleftharpoons Ceto (K_{ceto}), respectivamente.

Tabla 20. Valores de K_{Enol} a diferentes temperaturas.

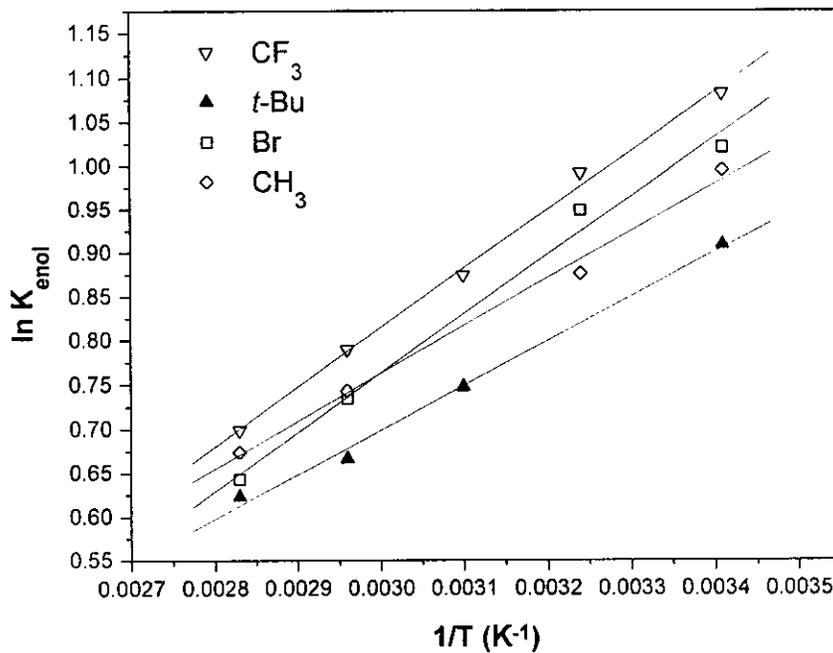
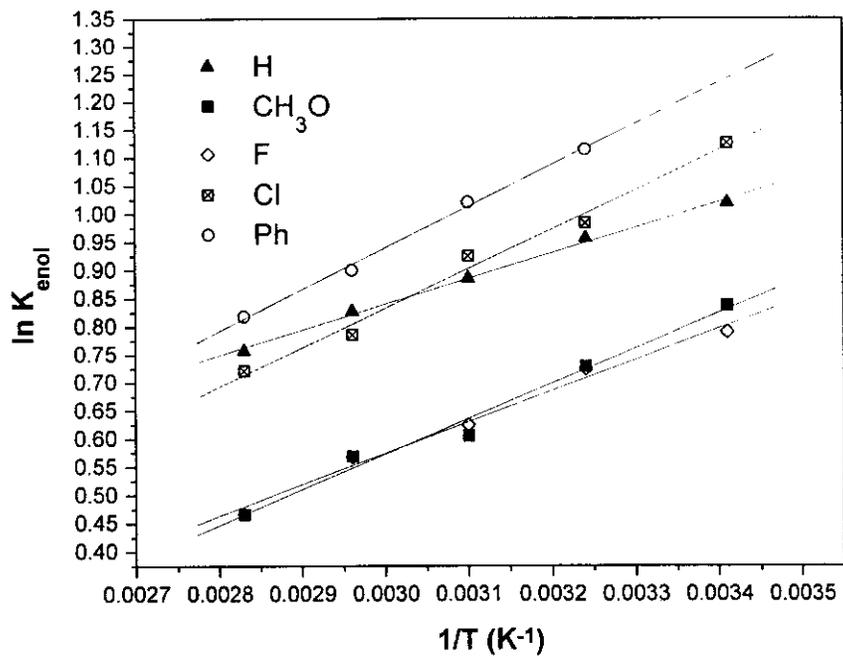
X	20°C	35°C	50°C	65°C	80°C
H	2.772	2.602	2.424	2.286	2.131
F	2.204	2.063	1.869	1.763	1.596
Cl	3.083	2.674	2.522	2.194	2.057
Br	2.775	2.583	2.392	2.085	1.902
OCH ₃	2.310	2.072	1.831	1.766	1.594
CH ₃	2.705	2.400	2.389	2.103	1.962
t-Bu	2.481	2.364	2.111	1.946	1.864
CF ₃	2.951	2.695	2.396	2.202	2.011
Ph	3.134	3.048	2.777	2.461	2.267

Tabla 21. Valores de K_{Ceto} a diferentes temperaturas.

X	20°C	35°C	50°C	65°C	80°C
H	0.3608	0.3712	0.4125	0.4374	0.4694
F	0.4537	0.4848	0.5352	0.5673	0.6267
Cl	0.3244	0.3739	0.3965	0.4559	0.4862
Br	0.3603	0.3872	0.4180	0.4797	0.5259
OCH ₃	0.4329	0.4826	0.5462	0.5664	0.6276
CH ₃	0.3697	0.4166	0.4186	0.4755	0.5097
t-Bu	0.4031	0.4231	0.4736	0.5138	0.5364
CF ₃	0.3388	0.3711	0.4174	0.4542	0.4973
Ph	0.3191	0.3280	0.3602	0.4063	0.4411

Al considerar el equilibrio ceto \rightleftharpoons enol (K_{enol}) se aplicó a la expresión de van't Hoff.

Los trazos de $\ln K_{Enol}$ en función del inverso de la temperatura expresada en °K para las diferentes 1,3-dicetonas se presentan a continuación:



Trazos de $\ln K_{Enol}$ en función de $1/T$.

En la tabla 22 se muestran los datos correspondientes a las rectas descritas en los trazos.

Tabla 22. Datos de las rectas de $\ln K_{Enol}$ en función de $1/T$.

Sustituyente	Ordenada en el origen	Pendiente	Coef. de correlación.
H	-0.5217	453.853	0.99809
CH ₃ O	-1.3108	627.988	0.99124
F	-1.0909	555.215	0.99374
Cl	-1.2700	700.859	0.99396
Ph	-1.2711	736.940	0.99830
CF ₃	-1.2012	671.884	0.99803
(CH ₃) ₃ C	-0.8140	504.134	0.99718
Br	-1.2496	670.830	0.99493
CH ₃	-0.8557	539.456	0.99660

A continuación se resumen algunos de los resultados:

La tabla 23 describe los valores de ΔG° obtenidas a diferentes temperaturas, en la tabla 24 se muestran los valores de ΔH° y ΔS° .

Tabla 23. Valores de ΔG° (kcal/mol) para el equilibrio ceto-enol para los compuestos 28-37, diferentes temperaturas

X	20°C	35°C	50°C	65°C	80°C
H	-0.5936	-0.5856	-0.5638	-0.5554	-0.5306
F	-0.4595	-0.4430	-0.4012	-0.3808	-0.3277
Cl	-0.6553	-0.6021	-0.5937	-0.5276	-0.5059
Br	-0.5941	-0.5807	-0.5598	-0.4936	-0.4508
OCH ₃	-0.4877	-0.4457	-0.3882	-0.3819	-0.3268
CH ₃	-0.5793	-0.5359	-0.5590	-0.4993	-0.4728
t-Bu	-0.5288	-0.5265	-0.4797	-0.4473	-0.4370
CF ₃	-0.6306	-0.6067	-0.5608	-0.5302	-0.4901
Ph	-0.6656	-0.6822	-0.6555	-0.6049	-0.5741

Tabla 24. Valores de ΔH° ¹ y ΔS° ² para el equilibrio ceto-enol a de los compuestos 28-37.

X	ΔH°	ΔS°
H	-0.9019	-1.0367
F	-1.1033	-2.1678
Cl	-1.3927	-2.5237
Br	-1.3331	-2.4832
OCH ₃	-1.2479	-2.6048
CH ₃	-1.0720	-1.7004
t-Bu	-1.0018	-1.6176
CF ₃	-1.3352	-2.3870
Ph	-1.4644	-2.5259

¹ kcal/mol ² u.e.

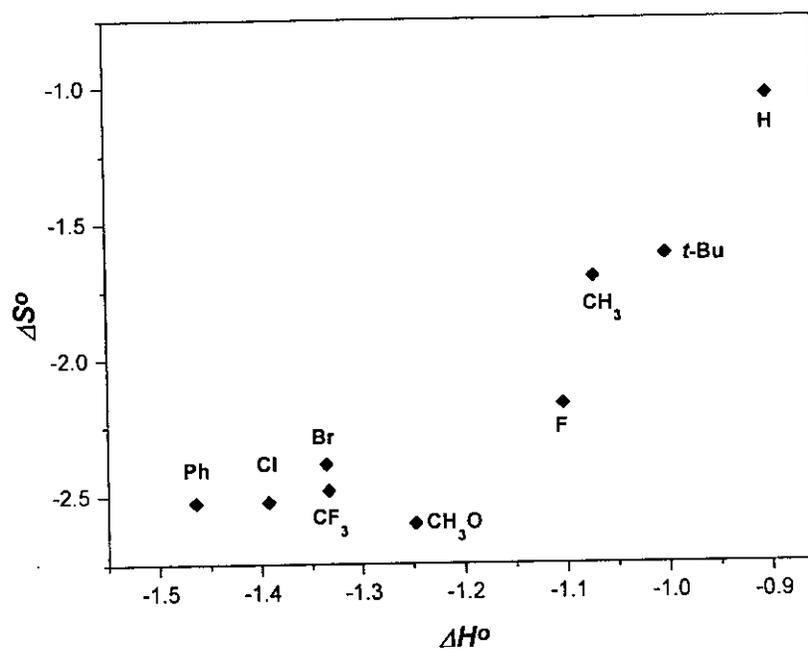
Cabe destacar que, al no observar una curvatura en los trazos de $\ln K$ en función $1/T$, los valores de ΔH° , al menos dentro del intervalo de temperaturas de 293-353 K, no son dependientes de la misma. Por otro lado, los valores de ΔG° disminuyen con el aumento de la temperatura. Una inspección del comportamiento termodinámico del presente equilibrio con respecto al cambio de los sustituyentes, puede ser visualizado al evaluar los trazos de ΔS en función de ΔH . [88, 89, 90]

Grunwald y Leffler [89] establecieron la ley isocinética, la cual propone que los cambios de entalpía son proporcionales a los cambios de entropía:

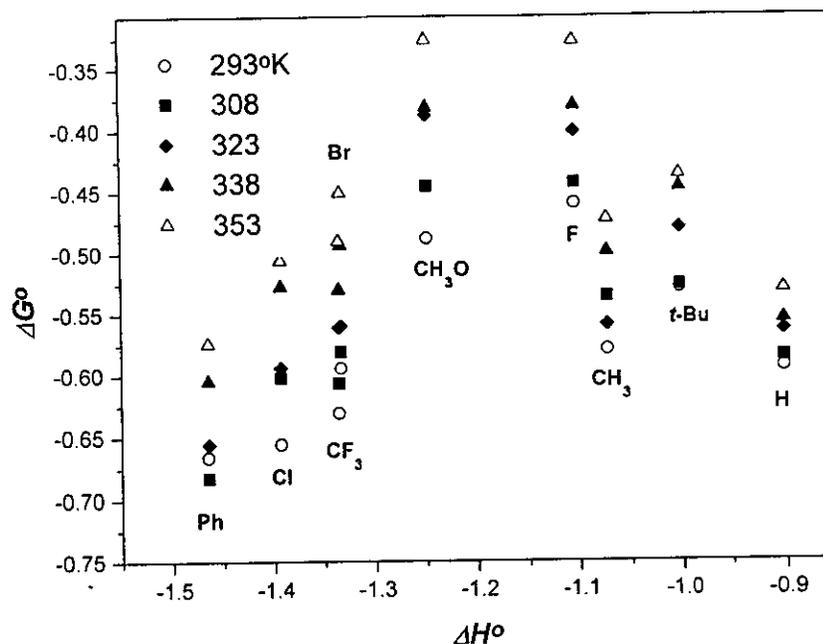
$$\delta_x \Delta H = \beta \delta_x \Delta S$$

Esta relación fundamenta que los cambios del sustituyente en una serie de sustratos operan con el mismo tipo de mecanismo; un cambio en la tendencia de la relación sugiere que se sigue un mecanismo diferente. [88, 92]

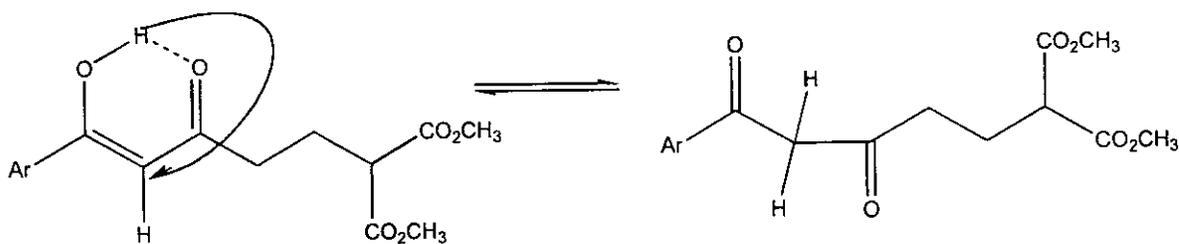
El siguiente trazo muestra la relación entre los valores de la entropía en función de la entalpía. Es evidente que los sustituyentes Ph, Cl, CF₃, Br, CH₃O presentan una tendencia lineal (con valores de ΔS° más negativos) que difiere de la tendencia ascendente del F, CH₃, t-Bu, H (con valores de ΔS° menos negativos). La influencia del efecto por resonancia de los primeros hacia los parámetros termodinámicos del equilibrio contrastan con el incremento del efecto inductivo de los segundos. Recordemos que ambos efectos están presentes en los sustituyentes de la posición 4 del arilo.



El siguiente trazo muestra una relación entre ΔG° y ΔH° para este sistema de estudio con la diferentes temperaturas evaluadas. Ahí es evidente que los sustituyentes Ph, Cl, CF₃, Br, CH₃O presentan una tendencia ascendente (hacia valores de ΔG° menos negativos) y los sustituyentes F, CH₃, *t*-Bu, H siguen una tendencia descendente (hacia valores de ΔG° más negativos). La diferenciación entre los efectos de los sustituyentes discutido anteriormente, puede ser aplicada para la presente.



De hecho, cabe destacar que el equilibrio involucraría una transferencia del H ligado al O del oxhidrilo hacia el C que se sitúa entre el COH y el CO (=CH- → -CH₂-), pero también un cambio conformacional en el sistema, en la que la demanda energética se ve afectada por la demanda de entropía.



También debe ser considerado los equilibrios entre las dos posibles enonas y los conformeros *cis* y *trans* de estos.

Estudios estructurales en las dicetonas 28-37

La presencia del enlace de hidrógeno (*eH*) en la estabilización del tautómero ceto-enol es de gran importancia. Como indicamos en los antecedentes de éste capítulo, Gilli y colaboradores (1989) [75] propusieron el modelo de la asistencia por resonancia al enlace de hidrógeno (RAHB) para explicar el acortamiento de las distancias $d_{O...O}$ y el alargamiento de d_{O-H} en sistemas $O=C-C=C-O-H$, y su relación con la deslocalización π en el sistema.

Se mencionó que la distancia $d_{O...O}$ es de 2.485 Å y la d_{O-H} es de 1.24 Å para la benzoilacetona, molécula análoga a nuestros modelos 28-37. [74]

En esta sección, revisaremos los aspectos estructurales que involucran al *eH* en la β -dicetonas 28-37, utilizando los datos de cristalografía de Rayos X de la dicetona 28 y los parámetros geométricos obtenidos mediante cálculos semiempíricos y *ab initio* HF/3-21G*.

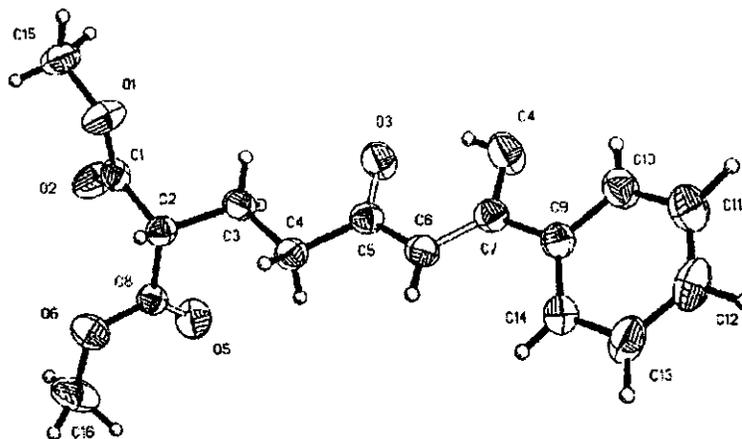
Para tal efecto, se llevó a cabo la optimización de la geometría de la moléculas 28-37. Previamente, se determinó la geometría de la dicetona 28 con los métodos semiempíricos AM1 [40] y PM3 [93]; sin embargo, los valores de los parámetros geométricos que involucran al sistema ceto-enol se encuentran muy alejados del promedio experimental ($d_{O...O}$ y $d_{H...O}$) en el caso de los resultados de AM1, más no así con el método PM3. En la tabla 25, se muestra la confrontación de los datos calculados con los métodos AM1, PM3, HF/3-21G* y los determinados por cristalografía de Rayos X (Ver PARTE EXPERIMENTAL y ANEXO)

Tabla 25. Comparación entre algunos parámetros geométricos seleccionados para la β dicetona 28.

	d_{H-O}^1	$d_{O...O}^1$	$d_{H...O}^1$	d_{C1-C2}^1	d_{C2-C3}^1	$\alpha_{O-H...O}^2$
AM1	0.975	2.8160	2.024	1.3603	1.4539	136.9
PM3	0.966	2.6368	1.803	1.3655	1.4599	142.6
RHF/3-21 G*	0.988	2.5439	1.694	1.3486	1.4432	141.7
Rayos-X	0.967	2.4886	1.657	1.3628	1.4208	142.7

¹ distancia de enlace (Å). ² ángulo de enlace (°)

A continuación mostramos el trazo ORTEP de la β -dicetona 28 descrita en la tabla 25.



Trazo ORTEP de la β -dicetona **28**.

Es notable el acortamiento de $d_{O...O}$ en la dicetona **28**, de acuerdo con los resultados de la cristalografía de rayos X y el calculado en los niveles PM3 y HF/3-21G*. Por esta razón las geometrías para las demás dicetonas se llevaron a cabo con dichos niveles de teoría.

Por otro lado, a continuación se muestran a los tres tautómeros de la dicetona **28** (cinamoil-enol **I**, benzoiletilen-enol **II** y dicetona **III**) y en la tabla 26 se muestran una comparación de los parámetros geométricos y energéticos de estos.

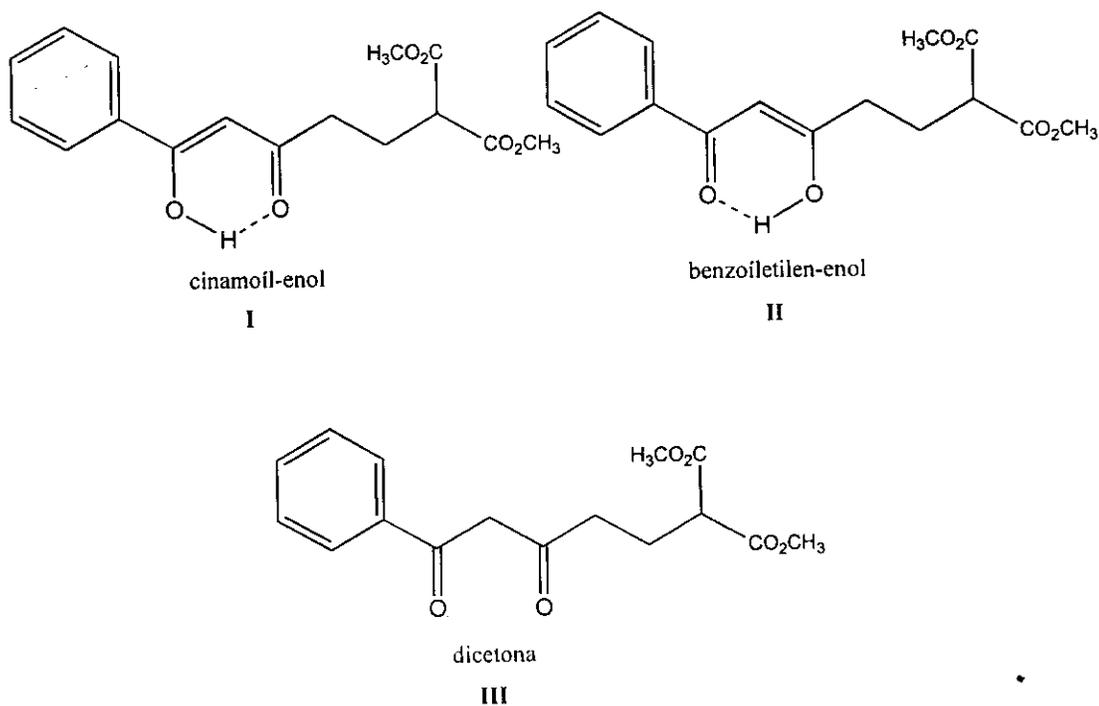


Tabla 26. Comparación entre algunos parámetros geométricos seleccionados para los tres tautómeros de la β dicetona **28** calculados con los métodos PM3 (normal) y HF/3-21G* (itálica)

	d_{H-O}	$d_{O...O}$	$d_{H...O}$	d_{C1-C2}	d_{C2-C3}	$\alpha_{O-H...O}$ ²	ΔH_f^3
I	0.966	2.6368	1.8030	1.3655	1.4599	142.6	-218.270
	<i>0.9875</i>	<i>2.5439</i>	<i>1.6943</i>	<i>1.3486</i>	<i>1.4432</i>	<i>141.7</i>	<i>-1059.655</i> ⁴
II	0.966	2.6340	1.806	1.4631	1.3597	141.7	-218.377
	<i>0.9862</i>	<i>2.5473</i>	<i>1.7120</i>	<i>1.4461</i>	<i>1.3436</i>	<i>139.9</i>	<i>-1059.655</i> ⁴
III	-	3.8643	-	1.5201	1.5209	-	-220.492
	-	<i>4.2485</i>	-	<i>1.5266</i>	<i>1.5241</i>	-	<i>-1059.648</i> ⁴

¹ distancia de enlace (Å). ² ángulo de enlace (°) ³ ΔH_f en Kcal/mol. ⁴ E_{total} en Hartree.

Estos valores geométricos reflejan similitudes entre los dos tautómeros enólicos **I** y **II** calculados con los dos diferentes niveles. También cabe destacar que el calor de formación en los tautómeros sigue el orden que a continuación se describe: **III**, **II**, **I** y para la E_{total} : **I**, **II**, **III**.

De acuerdo con lo anterior, se evaluarán los tautómeros **I** y **III** con los demás sustituyentes.

En la tabla 27 se informan los parámetros geométricos seleccionados para el tautómero **I** de las β -dicetonas **28-37** y en la tabla 28 los del tautómero **III** calculados con el método *ab initio* HF/3-21G*. Cabe destacar que previamente se efectuaron los cálculos para los diferentes arreglos conformacionales en cada tautómero de la dicetona **28**, los conformeros con menor energía fueron seleccionados como plantilla para generar la matriz Z de los demás sustituyentes.

Tabla 27. Parámetros geométricos seleccionados para las β -dicetonas **28-37** en su forma enol calculados con el método *ab initio* HF/3-21G*.

	d_{H-O}	$d_{O...O}$	$d_{H...O}$	d_{C1-C2}	d_{C2-C3}	$\alpha_{O-H...O}$ ²	E_{TOTAL} (hartree)
H	0.9875	2.5439	1.6943	1.3486	1.4432	141.69	-1059.655420
F	0.9879	2.5423	1.6931	1.3478	1.4442	141.59	-1157.979892
Cl	0.9875	2.5440	1.6964	1.3469	1.4455	141.41	-1516.476434
Br	0.9875	2.5439	1.6961	1.3471	1.4452	141.45	-3619.343277
CH₃	0.9877	2.5429	1.6921	1.3496	1.4419	141.83	-1098.477217
CH₃O	0.9882	2.5403	1.6873	1.3510	1.4404	142.06	-1172.910597
CF₃	0.9870	2.5464	1.7018	1.3447	1.4482	141.08	-1393.469574
Ph	0.9875	2.5432	1.6934	1.3489	1.4429	141.72	-1287.925124
(CH₃)₃	0.9876	2.5434	1.6927	1.3497	1.4418	141.82	-1214.934456
NO₂	0.9868	2.5476	1.7053	1.3433	1.4505	-140.81	-1261.945319

¹ distancia de enlace (Å). ² ángulo de enlace (°)

Tabla 28. Parámetros geométricos seleccionados para las β -dicetonas **28-37** en su forma diceto calculados con el método *ab initio* HF/3-21G*.

	$d_{O...O}^1$	d_{C1-C2}^1	d_{C2-C3}^1	α_{C1C1C2}^2	α_{C1C2C3}^2	α_{C2C3C4}^2	E_{TOTAL} (hartree)
H	4.2485	1.5266	1.5241	118.24	109.845	114.665	-1059.648474
F	4.2485	1.5258	1.5245	118.23	109.840	114.713	-1157.972957
Cl	4.2459	1.5252	1.525	118.23	109.854	114.716	-1516.469199
Br	4.2465	1.5253	1.5248	118.23	109.856	114.711	-3619.336415
CH ₃	4.2546	1.5272	1.5236	118.21	109.832	114.665	-1098.470363
CH ₃ O	4.2619	1.5281	1.5228	118.20	109.846	114.695	-1172.903931
CF ₃	4.2409	1.5238	1.5260	118.27	109.897	114.741	-1393.461782
Ph	4.2541	1.5267	1.5240	118.22	109.829	114.686	-1287.918088
(CH ₃) ₃	4.2566	1.5273	1.5235	118.19	109.821	114.669	-1214.927510
NO ₂	4.2306	1.5227	1.5269	118.27	109.845	114.760	-1261.937124

1 distancia de enlace (Å). 2 ángulo de enlace (°)

La disposición conformacional de la forma diceto puede ser visualizada al medir el valor de los diedros que se definen en la siguiente figura y en la tabla 29 se informan dichos valores.

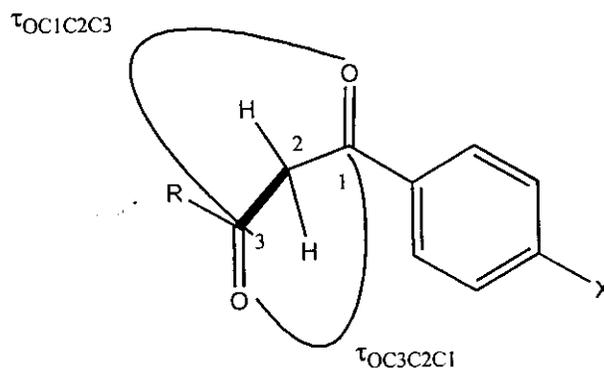


Tabla 29. Diedros (°) que describen la conformación de las β -dicetonas **28-37** en su forma diceto calculados con el método *ab initio* HF/3-21G*.

	$\tau_{OC1C2C3}$	$\tau_{OC3C2C1}$
H	-96.7770	-102.7781
F	-97.9122	-101.5467
Cl	-97.5936	-101.4760
Br	-97.5027	-101.6521
CH ₃	-97.2555	-103.1102
CH ₃ O	-98.2608	-102.9882
CF ₃	-97.4203	-100.8835
Ph	-97.3511	-102.9150
(CH ₃) ₃	-97.3603	-103.2603
NO ₂	-97.2164	-99.8216

El mecanismo sinérgico que explica la presencia de un *eH* asistido por la resonancia (ver ANTECEDENTES) conduce a un primer paso en el que las cargas parciales de los átomos de O generan una atracción discreta que implica el acortamiento de $d_{O1...O3}$. [74, 75]

En la tabla 30 se enlistan las cargas naturales para las dos formas, enol y diceto, mostradas en las siguientes figuras.

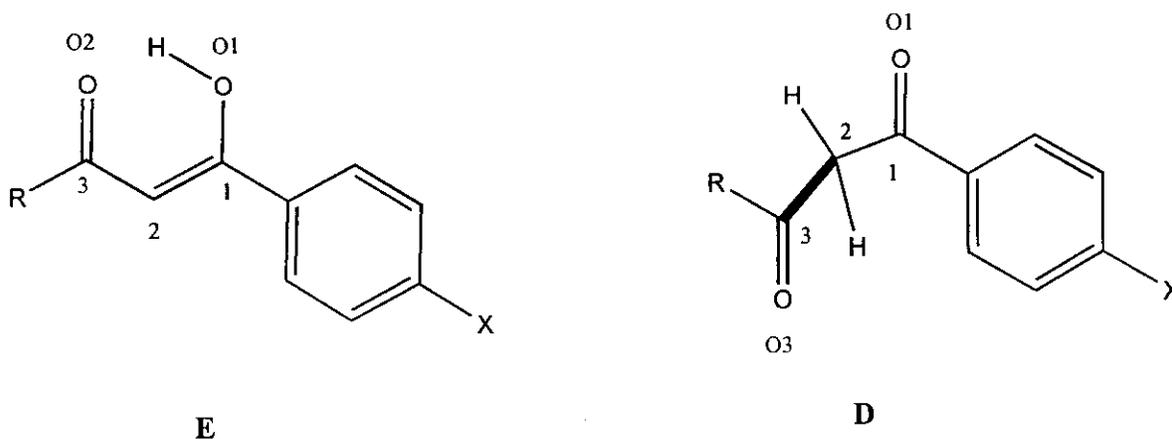


Tabla 30. Cargas naturales seleccionadas para las β -dicetonas **28-37** en sus formas enol (**E**) y diceto (**D**) calculadas con el método *ab initio* HF/3-21G*.

	C1		C2		C3		O1		O3	
	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
H	0.53	0.62	-0.55	-0.64	0.61	0.63	-0.75	-0.56	-0.65	-0.56
F	0.53	0.62	-0.54	-0.64	0.62	0.63	-0.75	-0.56	-0.66	-0.56
Cl	0.53	0.61	-0.54	-0.64	0.62	0.63	-0.74	-0.56	-0.65	-0.56
Br	0.53	0.61	-0.54	-0.64	0.62	0.63	-0.74	-0.56	-0.65	-0.56
CH ₃	0.54	0.62	-0.55	-0.63	0.62	0.63	-0.74	-0.57	-0.66	-0.56
CH ₃ O	0.54	0.62	-0.55	-0.63	0.62	0.63	-0.75	-0.57	-0.66	-0.56
CF ₃	0.52	0.61	-0.53	-0.64	0.62	0.63	-0.74	-0.55	-0.65	-0.56
Ph	0.54	0.61	-0.54	-0.64	0.62	0.63	-0.74	-0.56	-0.66	-0.56
(CH ₃) ₃	0.54	0.62	-0.55	-0.63	0.62	0.63	-0.74	-0.53	-0.66	-0.56
NO ₂	0.51	0.61	-0.52	-0.64	0.62	0.63	-0.74	-0.54	-0.64	-0.56

Ahí, es notable que los valores para las cargas en O1 son mayores que para O3 de la forma enol y prácticamente del mismo valor en la forma diceto. En C1 y C2 los valores son menores para la forma enol que en la forma diceto, en C3 son prácticamente el mismo valor para ambos tautómeros. En C2 los valores negativos indican la riqueza electrónica que compensa a la de las posiciones adyacentes.

La polaridad de la forma enol es mayor que en la forma diceto, excepto para el CH₃O, como puede observarse en la tabla 31. Es claro el reflejo de la deslocalización electrónica sobre esta propiedad fisicoquímica.

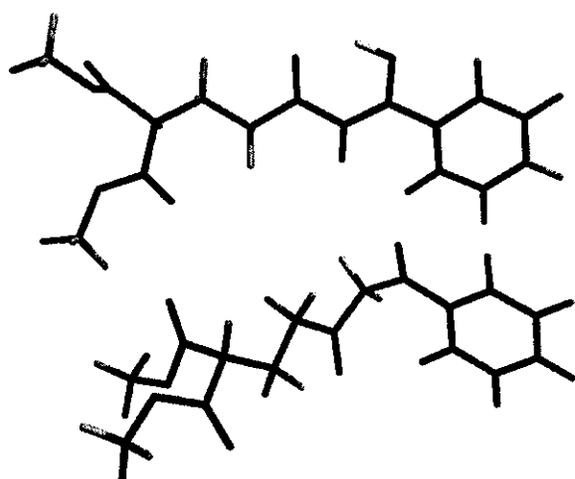
Tabla 31. Valores del momento dipolar (Debye) para las β-dicetonas **28-37** en sus formas enol (E) y diceto (D) calculados con el método *ab initio* HF/3-21G*.

	enolona	dicetona
H	3.376	1.427
F	3.491	2.863
Cl	3.580	2.953
Br	3.434	2.606
CH ₃	3.532	1.399
CH ₃ O	2.612	3.129
CF ₃	4.629	4.437
Ph	3.475	1.451
(CH ₃) ₃	3.611	1.490
NO ₂	6.247	6.346

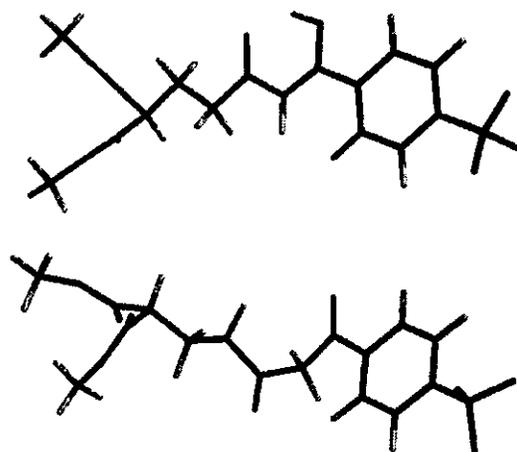
La conjugación electrónica, aunada a la discusión anterior, se manifiesta inspeccionando los trazos de los orbitales HOMO y LUMO que se muestran a continuación para la dicetonas **28** (H), **35** (CF₃), **36** (Ph) y **37** (NO₂).

La localización del HOMO en la forma enol se concentra sobre el anillo aromático y el doble enlace enólico y los átomos de oxígeno; en el caso de la forma diceto se concentra en el anillo aromático y el átomo de oxígeno del primer carbonilo para el caso de los grupos H y Ph, en el caso de los grupo NO₂ y CF₃ solo sobre el anillo aromático.

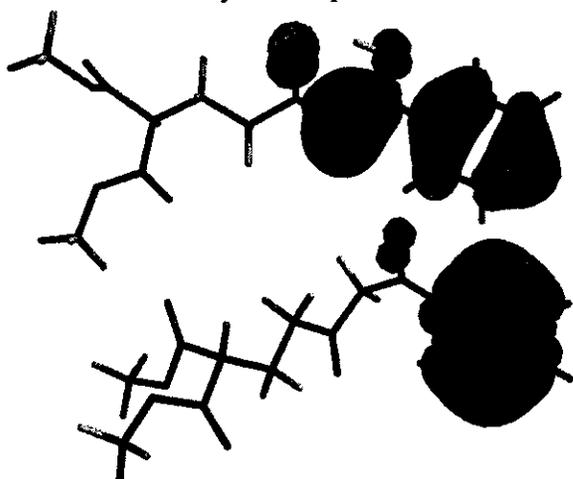
La localización del LUMO en el tautómero enólico se encuentra sobre el anillo aromático, los heteroátomos, el carbono del carbonilo y el doble enlace C2C3, en el caso del tautómero diceto se localiza en el anillo aromático, ambos carbonilo y el enlace C1C2, pero en mayor proporción para **28** (H) que en **36** (Ph).



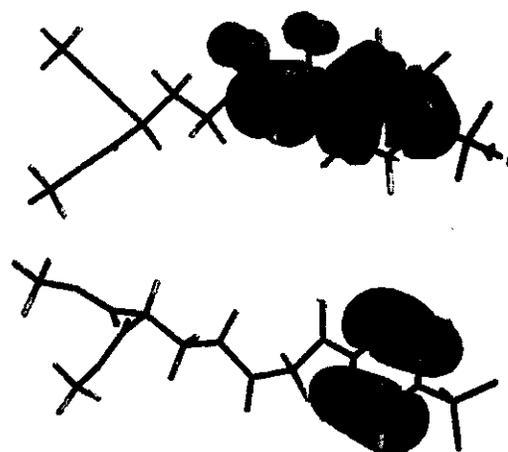
Geometría de los tautómeros
enol y diceto para 28



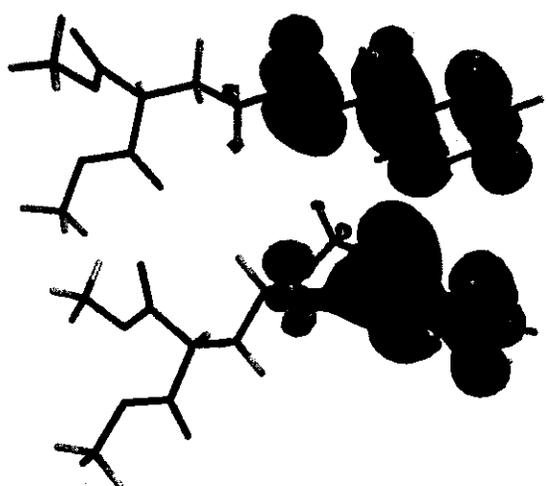
Geometría de los tautómeros
enol y diceto para 35



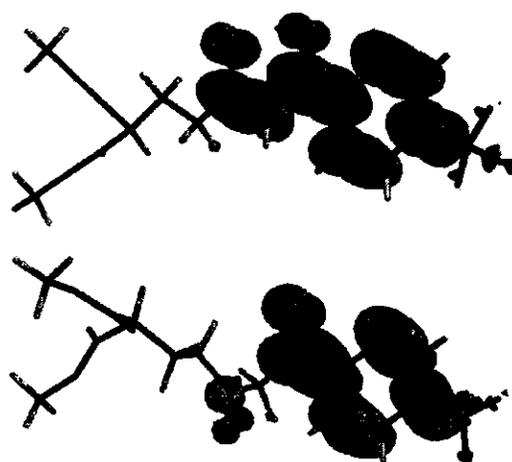
HOMO de los tautómeros enol y diceto para
28



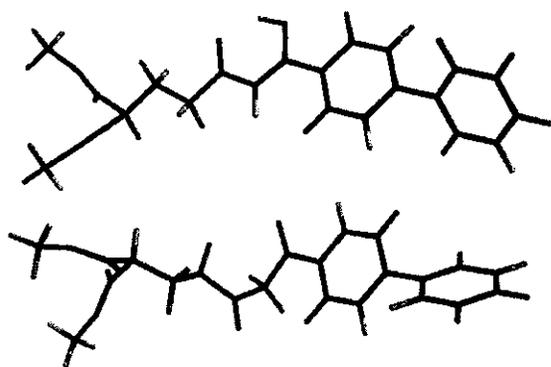
HOMO de los tautómeros
enol y diceto para 35



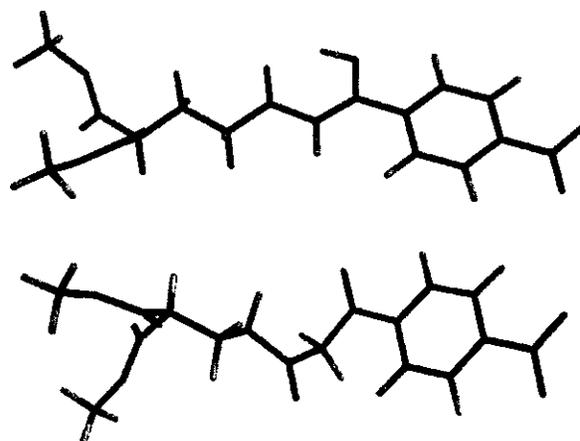
LUMO de los tautómeros enol y diceto para
28



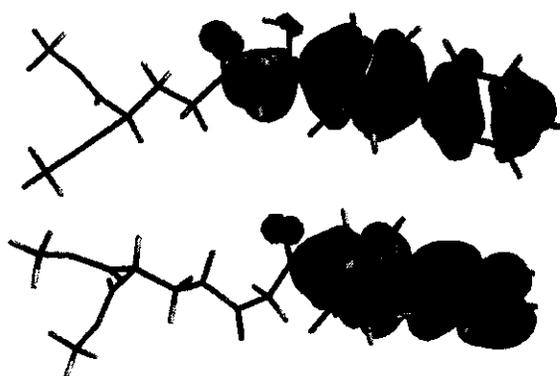
LUMO de los tautómeros
enol y diceto para 35



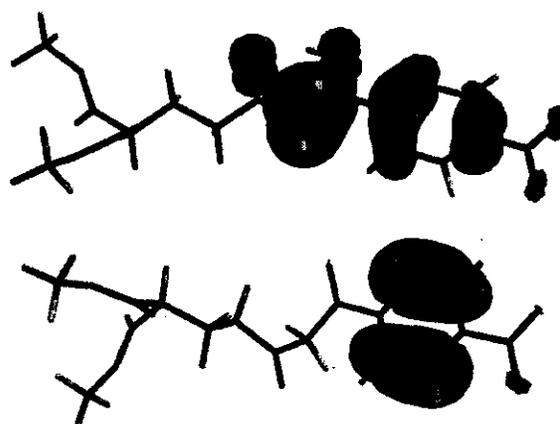
Geometría de los tautómeros
enol y diceto para 36



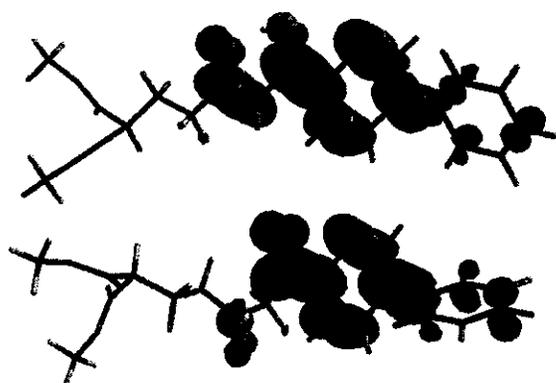
Geometría de los tautómeros
enol y diceto para 37



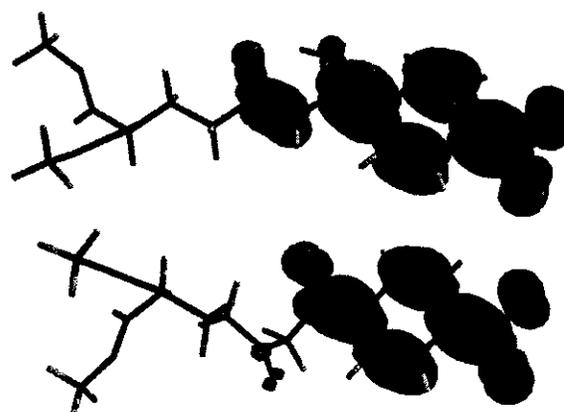
HOMO de los tautómeros enol y diceto para
36



HOMO de los tautómeros
enol y diceto para 37



LUMO de los tautómeros enol y diceto para
36



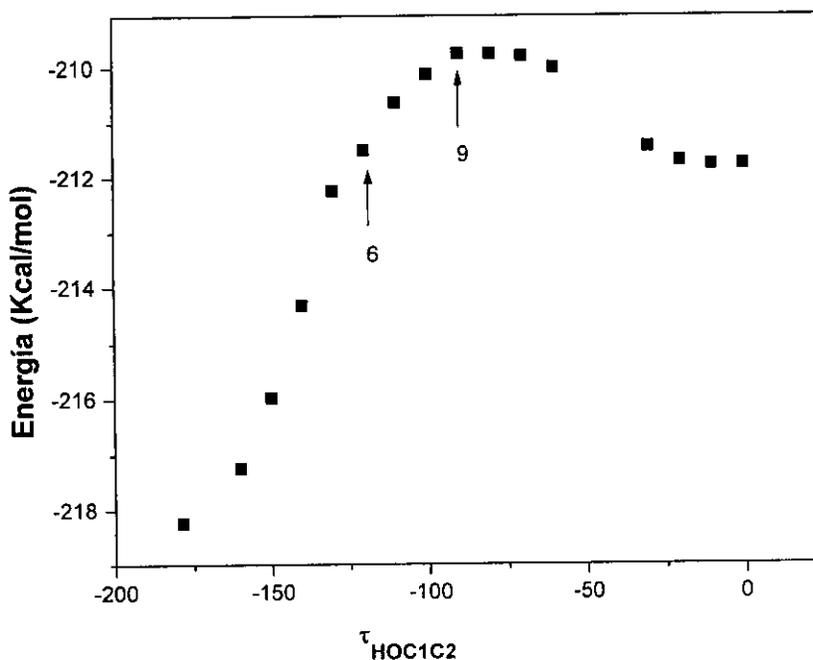
LUMO de los tautómeros enol y diceto para
37

Los valores de energía del HOMO y el LUMO se presentan en la tabla 32.

Tabla 33. Valores de la energía y de los parámetros geométricos para la rotación concertada a través del eje O-C1 en la β -dicetona **28**, con el método PM3.

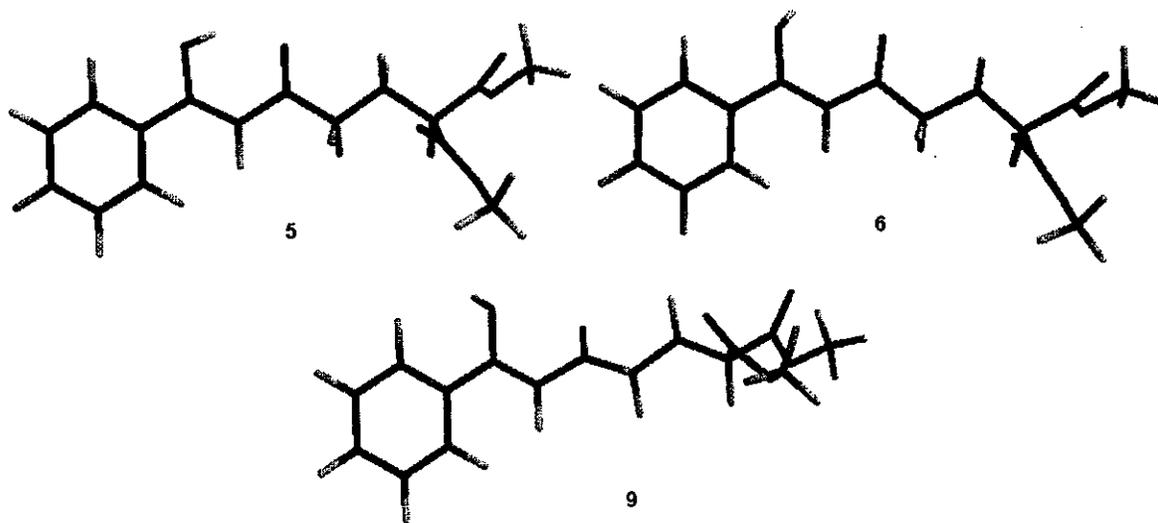
Energía	τ_{HOC1C2}	$d_{\text{O...O}}$	d_{CO}	d_{C1C2}	d_{OH}	$d_{\text{O...H}}$
-218.23592	-178.521	2.636	1.232	1.366	0.967	1.803
-217.23682	-160.011	2.621	1.231	1.365	0.966	1.814
-215.96894	-150.005	2.617	1.231	1.365	0.966	1.849
-214.31737	-140.011	2.577	1.230	1.362	0.965	1.850
-212.24208	-130.010	2.557	1.229	1.362	0.964	1.891
-211.49708	-120.022	2.875	1.220	1.354	0.950	2.458
-210.62955	-110.024	2.875	1.220	1.354	0.950	2.600
-210.12512	-100.026	2.946	1.218	1.350	0.950	2.766
-209.75359	-90.037	2.946	1.218	1.350	0.950	2.918
-209.75480	-79.967	3.084	1.216	1.348	0.950	3.195
-209.80563	-69.966	3.084	1.216	1.348	0.950	3.341
-210.00400	-59.971	3.088	1.215	1.348	0.950	3.481
-211.43522	-30.004	3.201	1.214	1.348	0.953	3.933
-211.69022	-20.003	3.289	1.214	1.348	0.953	4.096
-211.76827	-10.016	3.289	1.214	1.348	0.953	4.162
-211.75375	-0.019	3.178	1.214	1.350	0.952	4.092

La rotación O-C1 fue definida por variación del ángulo diedro H1O1C1C2, dicha rotación cumplió una barrera de 180° . La figura que se muestra a continuación describe el trazo de la Energía en función de la variación del diedro.



Trazo de la Energía en función de los valores del ángulo diedro para la rotación concertada a través del eje O-C1.

Ahí se destaca un máximo descrito en el *punto 9* (-209.75359 kcal/mol) cuyo ángulo diedro es recto. La energía de la barrera de rotación es de **8.482 kcal/mol**. Joesten describió tres tipos de *eH*: uno débil con 3 kcal/mol, uno normal de 3-10 kcal/mol y otro fuerte > 10 kcal/mol. [94] El valor descrito aquí para **28** cae dentro del *eH* normal. Además, cabe destacar que el *punto 6* (-211.49708 kcal/mol) describe el momento en el que sucede la ruptura del *eH*. El *punto 5* (-212.24208 kcal/mol) presenta las siguientes características: las distancias $d_{O...O}$, d_{OH} , $d_{O...H}$ son 2.557, 0.964, 1.891 Å, respectivamente. Estos valores aún describen al *eH* en la molécula **28**. En el *punto 6*, cuyo diedro es de 120°, muestra un cambio drástico en los valores de las distancias $d_{O...O}$, d_{OH} , $d_{O...H}$: 2.875, 0.950, 2.458 Å, respectivamente. La distancia del *eH* cambió de 1.891 → 2.458 Å. A continuación se muestran las estructuras que describen a cada uno de estos puntos. El cambio de energía correspondió a 5.994 → 6.739 kcal/mol.



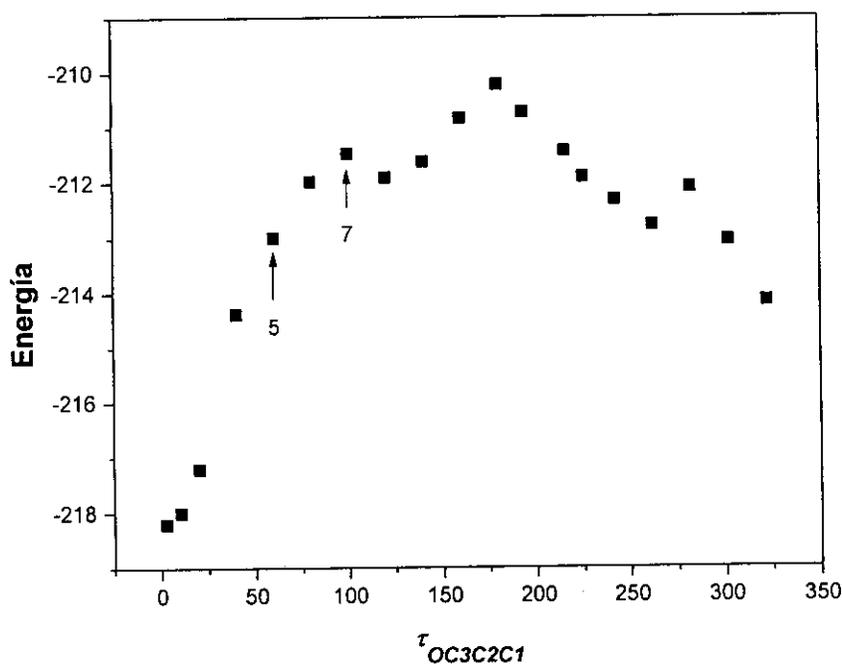
Estructuras que describen a los puntos 5, 6 y 9 en la rotación concertada a través del eje O-C1

En la rotación C2C3 (tabla 34 y trazo descrito más adelante) se definió una barrera de rotación de 360° por variación del diedro O3C3C2C1.

Tabla 34. Valores de la energía y de los parámetros geométricos para la rotación concertada a través del eje C2-C3 en la β -dicetona **28**, con el método PM3.

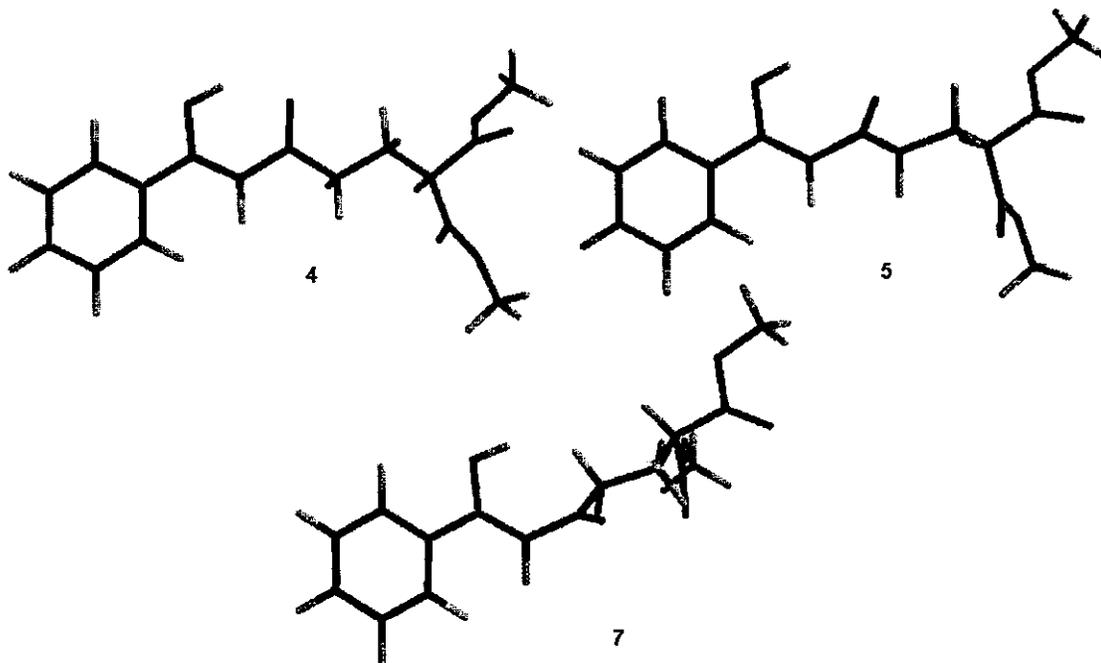
Energía	$\tau_{OC3C2C1}$	$d_{O...O}$	d_{CO}	d_{C1C2}	d_{OH}	$d_{O...H}$
-218.20725	2.337	2.635	1.232	1.365	0.966	1.802
-218.00058	10.188	2.641	1.231	1.365	0.966	1.807
-217.20915	20.211	2.669	1.231	1.364	0.966	1.835
-214.38334	40.208	2.724	1.227	1.361	0.964	1.893
-212.99121	60.229	3.206	1.217	1.352	0.950	2.491
-211.98374	80.206	3.421	1.216	1.350	0.950	2.745
-211.48284	100.244	3.669	1.215	1.350	0.950	3.063
-211.91490	120.193	3.913	1.215	1.351	0.953	3.427
-211.62695	140.136	4.130	1.218	1.353	0.952	3.656
-210.83648	160.006	4.268	1.220	1.355	0.952	3.829
-210.22539	179.953	4.319	1.220	1.355	0.955	3.897

El *punto 7* describe un máximo (-211.48284 kcal/mol) con un diedro de 100 °. La energía de la barrera de rotación es de 6.72 kcal/mol. Sin embargo cabe destacar que los puntos que describen la ruptura del *eH* son 4 \rightarrow 5. El *punto 4* (-214.38334 kcal/mol) presenta que las distancias $d_{O...O}$, d_{OH} , $d_{O...H}$ son 2.724, 0.964, 1.893 Å, respectivamente; mientras que en el *punto 5* (-212.99121 kcal/mol) son 3.206, 0.950 y 2.491 Å. El cambio de energía correspondió a 3.824 \rightarrow 5.216 kcal/mol.



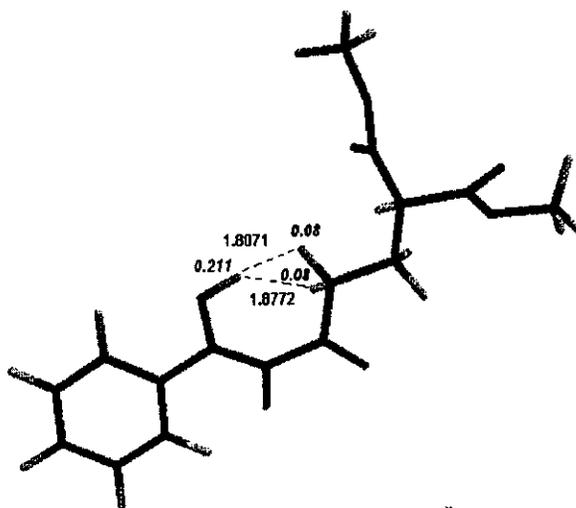
Trazo de la Energía en función de los valores del ángulo diedro para la rotación concertada a través del eje C2-C3.

La siguiente figura describe las estructuras de los puntos involucrados en la discusión.



Estructuras que describen a los puntos 4, 5 y 7 en la rotación concertada a través del eje C2-C3

Esta rotación es muy particular, ya que involucra el movimiento de la parte alifática. Así, se observa otro máximo (*punto 11*) en -210.22539 kcal/mol, con un diedro de 180° . Al efectuar una inspección de la geometría, se observó que existe interacciones entre los hidrógenos del metilo adyacente al carbonilo y el H enólico. (Ver siguiente figura)



Estructuras que describe al punto 11, se muestra las distancias H-H y las cargas naturales.

Complementando la discusión, en ambas barreras de rotación se destaca la disminución del valor de d_{CO} , d_{C1C2} y d_{OH} conforme el eH va perdiendo intensidad y por lo tanto la contribución de estos enlaces a la conjugación por resonancia hacia el eH .

4. Conclusiones

1. En las *2,9-diarilazaadamantanonas* 3-6, la presencia del heteroátomo (N) y los dos arilos con diferente configuración en las posiciones 2- y 9- generan dos aspectos diferentes para estos modelos: a) dos caminos diferentes (N-C2-C3-C4-O y N-C9-C5-C4-O) por donde pueden seguir la transmisión de los efectos electrónicos; pero de manera preferente, el primer camino, b) la diferenciación facial que se pone en evidencia por los aspectos estructurales; así, se observó que $\tau_{C9C5C4O} > \tau_{C2C3C4O}$ y a su vez que $\tau_{cara \text{ de la piperidinona}} > \tau_{cara \text{ de la ciclohexanona}}$, por lo que el anillo de la piperidinona tiene geometría aplanada y ligeramente más marcada en la sección del arilo axial. Existen dos posibilidades para su explicación: una electrónica (hiperconjugación) y otra en términos éstericos. La influencia de ambos efectos sobre la diastereoselectividad en el ataque nucleofílico es ostensible.
2. En la adición con borohidruro de sodio a las *2,9-diarilazaadamantanonas* 3-6, la diastereoselectividad del ataque nucleofílico fue de manera preferente por la cara *en* y está influenciada por: a) el efecto estérico que induce la configuración en los arilos de las posiciones 2- y 9- de esqueleto tricíclico, b) la donación electrónica del par libre del nitrógeno (hiperconjugación) y c) el efecto del sustituyente en los arilos (mayor ataque *en* con los sustituyentes *H* y *p-CH₃O* que con *m-NO₂* y *p-NO₂*). Ya que el nitrógeno tiene poca habilidad para complejarse con el disolvente debido a que es una zona congestionada por los arilos y entonces la transferencia electrónica del N hacia los enlaces adyacentes se habilita, el modelo de Cieplak parece operar, es decir la asistencia antiperiplanar por hiperconjugación de σ_{C2C3} y σ_{C9C5} hacia σ^{*+}_{NuC4} . El modelo de Yadav que explicó mejor nuestros resultados experimentales fue la protonación del oxígeno del carbonilo dirigida hacia el arilo axial (OH_{pro-ax}).
3. Se describió un nuevo método para la síntesis de β -dicetonas con un grupo malonato dentro de la molécula, a través de la transposición 1,5 a 1,3 dicetonas. El intermediario involucrado fue del tipo aldol, en la que puede asegurarse que la presencia de grupos electroattractores adyacentes al arilcarbonilo en las 1,5 dicetonas 18-27 conduce a las 1,3 dicetonas 28-37, pero un solo grupo en las primeras conduce a las ciclohexenonas, producto de la reacción aldólica. La versatilidad de esta reacción, así como de las

posibles transformaciones fue evidente, así como su utilidad potencial en síntesis orgánica.

4. Las propiedades fisicoquímicas de las β -dicetonas 28-37, fueron puestas en evidencia: la tautomería ceto-enol en disoluciones de DMSO fue mejor observada que en disoluciones de CDCl_3 , el efecto remoto de los sustituyentes en la transmisión del efecto resonante de los grupos arilo hacia el sistema enol-ceto mediante relaciones lineales de energía libres con la constante de Hammett, así como en la constantes de equilibrio determinadas a diferentes temperaturas. El modelo de Gilli para los *enlaces de hidrógeno asistidos por la resonancia* (RAHB) fueron puestas en evidencia por los estudios estructurales experimentales y teóricos: el acortamiento de las $d_{\text{O}\dots\text{O}}$ y $d_{\text{O}\dots\text{H}}$, así como el alargamiento de las d_{OH} (oxhidrilo), $d_{\text{C}1\text{C}2}$ (doble enlace) y $d_{\text{C}1\text{O}1}$ (carbonilo). Al efectuar la barrera rotacional que describe la ruptura del enlace de hidrógeno en la dicetona 28, fue evidente la operatividad del modelo de Gilli.

5. Parte Experimental y métodos de cálculo

2-(4-trifluorometil benzoil) malonato de dimetilo (15): IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2958, 1740, 1702, RMN de ^1H δ (ppm): 8.01 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8$ Hz, 2H), 5.31 (s, 1H) CH, 3.82 (s, 6H) CH_3OCO .

2-(4-fenil benzoil) malonato de dimetilo (16): IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2956, 1739, 1688, RMN de ^1H δ (ppm): 7.98 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.65-7.41 (m., 5H), 5.37 (s, 1H) CH, 3.83 (s, 6H) CH_3OCO .

2-(4-nitrobenzoil) malonato de dimetilo (17): IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2958, 1759, 1693, 1539 (s), 1350 (s). RMN de ^1H δ (ppm): 8.04 (d, $J=10$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=10$ Hz, 2H), 5.28 (s, 1H) CH, 3.74 (s, 6H) CH_3OCO .

1,5 dicetonas (18-27)

Procedimiento general para preparar las 1,5 dicetonas 18-27: A una solución de 8-17 (0.2 mol) en 200 mL de THF seco se adicionó una solución de Triton B en metanol al 40% (0.1 eq) y con agitación. Después de 15 minutos, se adicionó a la solución resultante, de color amarillo a pardo, metilvinilcetona (0.219 mol) recién destilada. La agitación continuó por 48 a 72 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se vertió en 200 mL de agua y se adicionó una solución diluída de HCl hasta $\text{pH}=2$. Posteriormente se sometió a extracción con diclorometano (3 x 250 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua (800 mL), solución saturada de sal (800 mL), se secó y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se recrystalizó de acetato de etilo-hexano o metanol-agua. Una segunda recrystalización condujo a los productos puros. El caso de la 1,5 dicetona 27, se siguió el mismo procedimiento pero se utilizó trietilamina como base (0.4 eq) y la mezcla se agitó por 48 h.

2-benzoil-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (18): p.f. 70-72 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2957, 1766, 1723, 1688; RMN de ^1H δ (ppm): 7.81 (dd, 2H, $J=8.5, 1.5$ Hz), 7.6-7.4 (m, 3H) m- and p- H, 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.71-2.53 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.13

(s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.8, 191.9, 168.3, 135.3, 133.2, 128.7, 128.5, 67.7, 53.0, 39.0, 29.9, 27.7; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 307, 105 (100%), 237, 205, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C 62.74, H 5.92. Encontrado C 62.66, H 5.94.

2-(4-fluorobenzol)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (19): p.f. 60-62 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2959, 1767, 1722, 1690; RMN de ^1H δ (ppm): 7.86 (dd, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 5.2$ Hz), 7.10 (dd, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz), 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.67-2.52 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.13 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.6, 190.2, 168.2, 165.5, 132.3, 131.5, 115.7 (J_{CF} in Hz: 3.37, 8.7, 21.8, 254.4) 67.7, 53.1, 38.9, 29.8, 27.7; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 325, 123 (100 %), 255, 223, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_6$: C 59.26, H 5.28, F 5.86. Encontrado C 59.37, H 5.36, F 5.46.

2-(4-clorobenzol)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (20): p.f. 167-170 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2953, 1770, 1722, 1691; RMN de ^1H δ (ppm): 7.76 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.66-2.51 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.13 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.6, 190.5, 168.1, 139.7, 133.7, 130.1, 128.8, 67.6, 53.0, 38.8, 29.8, 27.6; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 341, 139 (100 %), 271, 239, 145.

2-(4-bromobenzol)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (21): p.f. 68-70 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2955, 1776, 1714, 1691; RMN de ^1H δ (ppm): 7.69 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.67-2.53 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.12 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.6, 190.8, 168.1, 134.1, 131.9, 130.2, 128.5, 67.6, 53.2, 38.9, 29.9, 27.6; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 385-387, 183-185 (100 %), 315-317, 283-285, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_6$: C 49.89, H 4.45, Br 20.74. Encontrado: C 50.70, H 4.71, Br 20.34.

2-(4-metoxibenzol)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (22): p.f. 60-62 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2956, 1774, 1716, 1690; RMN de ^1H δ (ppm): 7.81 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 6.90 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.87 (s, 3H) CH_3O , 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.67-2.52

(m, 4H) CH_2CH_2 , 2.12 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.9, 190.0, 168.5, 131.2, 127.9, 116.9, 113.8, 67.6, 55.5, 53.0, 39.0, 29.9, 27.8; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 337, 135 (100 %), 267, 235, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7$: C 60.71, H 5.99. Encontrado C 60.74, H 6.10.

2-(4-metilbenzoi)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (23): p.f. 40-42 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2955, 1770, 1719, 1686; RMN de ^1H δ (ppm): 7.71 (d, $J = 9.00$ Hz), 7.22 (d, $J = 9.00$ Hz), 3.73 (s, 6H) CH_3OCO , 2.67-2.54 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.39 (s, 3H) CH_3Ph , 2.11 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.7, 191.4, 168.4, 144.2, 132.7, 129.2, 128.9, 67.7, 53.0, 39.0, 29.9, 27.8, 21.6 EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 321, 119 (100 %), 251, 219, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C 63.74, H 6.29. Encontrado C 63.94, H 6.37.

2-(4-tertbutilbenzoi)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (24): aceite, IR (película) ν (cm^{-1}): 2958, 1733, 1720, 1687; RMN de ^1H δ (ppm): 7.75 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.75 (s, 6H) CH_3OCO , 2.69-2.52 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.12 (s, 3H) CH_3CO , 1.33 (s, 9H) $(\text{CH}_3)_3\text{C}$; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.9, 191.4, 168.5, 148.5, 132.5, 128.8, 125.5, 67.8, 53.0, 39.1, 35.1, 31.1, 29.9, 27.7; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 363, 161 (100 %), 293, 261, 145.

2-(3-oxobutil)-2-(4-trifluorometilbenzoi)- malonato de dimetilo (25): p.f. 78-80 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2945, 1777, 1716, 1698; RMN de ^1H δ (ppm): 7.70 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.92 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.74 (s, 6H) CH_3OCO , 2.69-2.55 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.14 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.5, 191.0, 168.0, 138.4, 134.0, 129.0, 125.5, 125.9 ($J_{\text{CF}} = 273$ Hz) 67.7, 53.2, 38.9, 29.9, 27.6; EM (IQ^+) m/z: $\text{M}^+ + 1$ 375 (100 %), 305, 273, 173, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_6$: C 54.55, H 4.58. Encontrado: C 54.64, H 4.57.

2-(4-fenilbenzoi)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (26): p.f. 89-91 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2955, 1771, 1717, 1688; RMN de ^1H δ (ppm): 7.89 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.62 (dd, 2H, $J = 1.5, 9.0$ Hz), 7.49-7.40 (m, 3H), 3.76

(s, 6H) CH_3OCO , 2.71-2.58 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.14 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.8, 191.3, 168.4, 145.9, 139.5, 133.9, 130.7, 129.3, 129.0, 127.2, 127.1, 67.8, 53.1, 39.0, 29.9, 27.8; EM (IQ^+) m/z : $\text{M}^+ + 1$ 383, 181 (100 %), 313, 281, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C 69.10, H 5.80. Encontrado: C 69.44, H 5.79.

2-(4-nitrobenzoi)-2-(3-oxobutil) malonato de dimetilo (27): p.f. 176-179 °C, IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2957, 1748, 1726, 1708, 1523, 1351; RMN de ^1H δ (ppm): 8.28 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 7.98 (d, 2H, $J = 9.00$ Hz), 3.75 (s, 6H) CH_3OCO , 2.69-2.52 (m, 4H) CH_2CH_2 , 2.15 (s, 3H) CH_3CO ; RMN de ^{13}C δ (ppm): 206.4, 190.8, 167.8, 150.0, 140.5, 129.8, 123.6, 67.8, 53.4, 38.8, 29.9, 27.5; EM (IQ^+) m/z : $\text{M}^+ + 1$ 352 (100 %), 150, 282, 250, 145. Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C 54.70, H 4.88. Encontrado: C 54.40, H 3.94.

1,3 dicetonas (28-37)

Procedimiento general para la transposición 1,5 a 1,3 dicetonas: A una solución de las 1,5 dicetonas 18-27 (0.065 mol) en benceno (160 mL) se adicionó piperidina (0.016 mol) y ácido acético glacial (0.016 mol). La mezcla se sometió a reflujo por 18-48 h. La solución va adquiriendo un color amarillo claro hasta café. Posteriormente, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó con la técnica de Still [95] de cromatografía rápida, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 60:40. Los productos de la reacción que fueron sólidos se recrystalizaron de metanol-agua. Cabe destacar que puede evitarse el paso de la cromatografía y tratar al crudo con metanol-agua para crystalizar el producto sólido. Posteriormente se puede recrystalizar. Todas las muestras se secaron mediante la pistola de Abderhalden a 50°C y con alto vacío por 3 h.

2-(3,5-dioxo-5-fenilpentil) malonato de dimetilo (28): p.f. 40-42 °C; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3460, 2958, 1745, 1604, 1572; RMN de ^1H δ (ppm): 16.0 (sa, 1H, OH enol), 7.88-7.84 (m, 2H, o- H), 7.48-7.44 (m, 3H, m- and p- H), 6.16 (s, 1H, $\text{CH}=\text{COH}$), 3.75 (s, 6H, CH_3OCO), 3.51 (t, 1H, $J = 7.26$ Hz, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 2.58-

2.50 (t, 2H, COCH₂), 2.35-2.24 (q, 2H, COCH₂CH₂); RMN de ¹³C δ (ppm) : 195.5 (CO), 182.61 (=C-OH), 169.40 (COOCH₃), 134.57 (C ipso), 132.38 (p- C), 128.64 (m- C), 126.98 (o- C), 96.25 (=CH enol), 52.64 (CH₃OOC), 50.62 (CH(COOCH₃)₂), 36.44 (COCH₂), 24.29 (COCH₂CH₂); EMIE m/z : M⁺ 306, 288, 187, 175, 147, 105 (100 %). Anal. Calcd. para C₁₆H₁₈O₆: C 62.74, H 5.92. Encontrado C 62.87, H 6.00.

2-[5-(4-fluorofenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (29): aceite, IR (película) ν (cm⁻¹): 3400, 2958, 1752, 1734, 1602; RMN de ¹H δ (ppm): 15.99 (sa, 1H) OH enol, 7.89 (dd, 2H, 5.4, 9.0 Hz), 7.13 (dd, 2H, 9.0, 9.0 Hz), 6.11 (s, 1H) CH=COH, 3.76 (s, 6H) CH₃OCO, 3.51 (t, 1H, J =7.2 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.53 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂, 2.29 (q, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂; RMN de ¹³C δ (ppm): 194.6, 182.2, 169.4, 165.4 (J_{CF}=252 Hz), 130.9 (J_{CF}=3.0 Hz), 129.4 (J_{CF}=10 Hz), 115.8 (J_{CF}=22 Hz), 95.9, 50.6, 52.7, 36.2, 24.4; EMIE m/z : M⁺ 324, 306, 165, 123 (100 %). EMIE (Alta resolución) calcd. para C₁₆H₁₇FO₆ 324.1008. Encontrado: 324.1009.

2-[5-(4-clorofenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (30): p.f. 53-55 °C, IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3400, 2955, 1752, 1735, 1597; RMN de ¹H δ (ppm): 15.91 (sa, 1H) OH enol, 7.81 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, 9.0 Hz), 6.13 (s, 1H) CH=COH, 3.76 (s, 6H) CH₃OCO, 3.50 (t, 1H, J =7.2 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.54 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂, 2.29 (q, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂; RMN de ¹³C δ (ppm): 195.5, 181.4, 169.4, 138.6, 133.0, 128.3, 128.9, 96.2, 50.6, 52.6, 36.4, 24.2; EMIE m/z : M⁺ 340, 322, 181, 209, 139 (100 %). Anal. Calcd. para C₁₆H₁₇ClO₆: C 56.40, H 5.03. Encontrado: C 56.43, H 4.98.

2-[5-(4-bromofenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (31): p.f. 60-62 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹) 3445, 2961, 2902, 1752, 1733, 1615; RMN de ¹H δ (ppm) : 15.88 (sa, 1H, OH enol), 7.71-7.75 (d, 8.7 Hz, 2H, o- H), 7.57 -7.60 (d, 2H, 8.7 Hz, m- H), 6.12 (s, 1H, CH=COH), 3.76 (s, 6H, CH₃OCO), 3.50 (t, 1H, J =7.5 Hz, CH(COOCH₃)₂), 2.56-2.51 (t, 2H, COCH₂), 2.33-2.25 (q, 2H, COCH₂CH₂); RMN de

^{13}C δ (ppm): 195.68 (CO), 181.46 (=C-OH), 169.37 (COOCH₃), 133.50 (C-Br), 127.20 (C ipso), 131.95 (o- C), 128.50 (m- C), 96.20 (=CH enol), 52.61 (CH₃OOC), 50.61 (CH(COOCH₃)₂), 36.45 (COCH₂), 24.27 (COCH₂CH₂); EMIE m/z : M⁺ 384, M⁺ + 2= 386, 253, 255, 225, 227, 183 (97%), 185 (100 %). Anal. Calcd. para C₁₆H₁₇BrO₆: C 49.89, H 4.45, Br 20.74. Encontrado: C 50.06, H 4.53, Br 20.44.

2-[5-(4-metoxifenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (32): p.f. 36-38 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3434, 2960, 2845, 1750, 1724, 1606, 1512, 1258, 1151; RMN de ^1H δ (ppm) : 16.10 (sa, 1H, OH enol), 7.88-7.83 (d, 9.1 Hz, 2H, m- H), 6.97-6.92 (d, 2H, 9.1 Hz, o- H), 6.10 (s, 1H, CH=COH), 3.87 (s, 3H, CH₃OPh), 3.75 (s, 6H, CH₃OCO), 3.51 (t, 1H, J =7.17 Hz, CH(COOCH₃)₂), 2.54-2.46 (t, 2H, COCH₂), 2.34-2.27 (q, 2H, COCH₂CH₂); RMN de ^{13}C δ (ppm) : 193.22(CO), 183.58 (=C-OH), 169.43 (COOCH₃), 163.16(C- OCH₃), 127.24 (C ipso), 129.12 (o- C), 113.95 (m- C), 95.31 (=CH enol), 55.45 (CH₃OPh), 53.67 (CH₃OOC), 52.60 (CH(COOCH₃)₂), 35.98 (COCH₂), 24.55 (COCH₂CH₂); EMIE m/z : M⁺ 336, 318, 205, 177, 135 (100 %). Anal. Calcd. para C₁₇H₂₀O₇: C 60.71, H 5.99. Encontrado: C 60.70, H 5.90.

2-[5-p-toluoil-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (33): p.f. 36-38 °C, IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3400, 2955, 1750, 1735, 1605; RMN de ^1H δ (ppm): 16.05 (sa, 1H) OH enol, 7.78 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.25 (d, 2H, 9.0 Hz), 6.14 (s, 1H) CH=COH, 3.76 (s, 6H) CH₃OCO, 3.51 (t, 1H, J =7.2 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.52 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂, 2.41 (s, 3H) CH₃Ph, 2.29 (q, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂; RMN de ^{13}C δ (ppm): 194.7, 183.1, 169.41, 143.1, 131.9, 127.0, 129.3, 95.8, 50.6, 52.6, 36.3, 24.4, 21.6; EMIE m/z: M⁺ 320, 302, 189, 161, 119 (100 %). Anal. Calcd. para C₁₇H₂₀O₆: C 63.74, H 6.29. Encontrado: C 63.80, H 6.27.

2-[5-(4-terbutilfenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (34): aceite, IR (pellicula) ν (cm⁻¹): 3400, 2959, 1750, 1736, 1607; RMN de ^1H δ (ppm): 16.03 (sa, 1H) OH enol, 7.80 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.47 (d, 2H, 9.0 Hz), 6.14 (s, 1H) CH=COH, 3.76 (s, 6H) CH₃OCO, 3.51 (t, 1H, J =7.5 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.52 (t, 2H, J=7.5

H_z) COCH₂, 2.29 (q, 2H, J= 7.5 Hz) COCH₂CH₂, 1.34 (s, 9H) (CH₃)₃C; RMN de ¹³C δ (ppm): 194.9, 182.9, 169.4, 156.2, 131.8, 126.9, 125.6, 95.9, 50.6, 52.6, 36.5, 35.0, 31.1, 24.4; EMIE m/z: M⁺ 362, 344, 231, 203, 161 (100 %). EMIE (Alta resolución) calcd. para C₂₀H₂₆O₆ 362.1729. Encontrado: 362.1741.

2-[5-(4-trifluorometilfenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (35): aceite, IR (película) ν (cm⁻¹): 3455, 2957, 1750, 1736, 1607; RMN de ¹H δ (ppm): 15.79 (sa, 1H) OH enol, 7.97 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.71 (d, 2H, 9.0 Hz), 6.19 (s, 1H) CH=COH, 3.76 (s, 6H) CH₃OCO, 3.51 (t, 1H, J =7.2 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.58 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂, 2.30 (q, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂; RMN de ¹³C δ (ppm): 197.0, 179.0, 169.3, 133.6, 137.8, 127.2, 125.6, 122.7 (CF₃, d, J_{CF}=271.5 Hz), 96.9, 50.5, 52.6, 36.8, 24.1; EMIE m/z: M⁺ 374, 356, 243, 215, 173 (100 %). EMIE (Alta resolución) calcd. para C₁₇H₁₇F₃O₆ 374.0977. Encontrado: 374.0952.

2-[5-(p-bifenilo)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (36): p.f. 78-80 °C, IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3447, 2960, 1743, 1735, 1608; RMN de ¹H δ (ppm): 16.02 (sa, 1H) OH enol, 7.95 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.68 (d, 2H, 9.0 Hz), 7.63 (dd, 2H, J=1.8, 8.5 Hz), 7.51-7.38 (m, 3H), 6.21 (s, 1H) CH=COH, 3.77 (s, 6H) CH₃OCO, 3.53 (t, 1H, J =7.5 Hz) CH (COOCH₃)₂, 2.56 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂, 2.31 (q, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂; RMN de ¹³C δ (ppm): 195.4, 182.2, 169.4, 145.2, 133.3, 128.9, 127.5, 139.9, 127.2, 128.1, 127.3, 96.2, 50.7, 52.6, 36.5, 24.4; EMIE m/z: M⁺ 382, 364, 251, 223, 181 (100 %). Anal. Calcd. para C₂₂H₂₂O₆: C 69.10, H 5.80. Encontrado: C 68.94, H 5.79.

2-[5-(4-nitrofenil)-3,5-dioxopentil] malonato de dimetilo (37): p.f. 66-68 °C; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3111, 2954, 1732, 1607, 1520, 1346; RMN de ¹H δ (ppm): 8.28-8.33 (d, 9.04 Hz, 2H, m- H), 8.02-8.07 (d, 2H, 9.04 Hz, o- H), 6.28 (s, 1H, CH=COH), 3.76 (s, 6H, CH₃OCO), 3.52 (t, 1H, J =7.3 Hz, CH(COOCH₃)₂), 2.62-2.52 (t, 2H, COCH₂), 2.33-2.26 (q, 2H, COCH₂CH₂); RMN de ¹³C δ (ppm): 197.75 (CO), 177.10 (=C-OH), 168.71 (COOCH₃), 149.16 (C-NO₂), 139.41 (C ipso), 127.31 (o- C), 123.21 (m- C), 97.20 (=CH enol), 52.06 (CH(COOCH₃)₂), 49.87

(CH₃OOC), 36.45 (COCH₂), 23.26 (COCH₂CH₂); EMIE m/z: M⁺ 351, 220, 192, 150 (100 %).

Adición de Michael de benzoiacetato de etilo a Metilvinilcetona (MVC): 5.36 mmol de benzoiacetato de etilo (recién destilado) se disolvieron en THF anhidro bajo atmósfera inerte de nitrógeno, posteriormente se adicionó una solución de Tritón B en metanol al 40% (0.56 mmol) a TA. Después de agitar 5 minutos, se adicionó MVC recién destilado (6.18 mmol) y la agitación continuó por 36 h (ccf). Después de este tiempo, la mezcla se adicionó a 30 mL HCl diluido al 5%. Se sometió a extracción con diclorometano (3 x 30 mL), a lavado con agua (70 mL) y solución saturada de sal (100 mL) y continuación se secó y se evaporó el disolvente. El aceite crudo se purificó con la técnica de Still de cromatografía rápida,[95] utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 60:40. Rendimiento de **38**: 88%.

2-Benzoil-5-oxo-hexanoato de etilo (38): aceite, IR (película) ν (cm⁻¹): 2983, 2937, 1738, 1717, 1686; RMN ¹H δ (ppm): 8.03 (dd, 2H, *J*=1.2, 8.0 Hz), 7.64-7.44 (m, 3H), 4.44 (dd, 1H, *J*=8.1, 7.9 Hz, ArCOCH), 4.14 (q, 2H, *J*=8.1 Hz, CH₂O₂C), 2.64-2.55 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.30-2.17 (m, 2H, COCH₂CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃CO), 1.17 (t, 3H, CH₃CH₂O); RMN ¹³C δ (ppm): 207.8, 195.2, 135.9, 133.6, 128.7, 61.3, 52.6, 40.5, 29.9, 22.6, 13.9; EMIE m/z: M⁺ 262, 217, 192, 140, 105 (100%). EM (FAB+) (Alta resolución) calcd. para C₁₅H₁₉O₄ (M+H) 263.1283. Encontrado: 263.1280.

Preparación de 39: A una solución de **38** (1.14 mmol) en benceno (10 mL) se añadió piperidina y ácido acético glacial (0.03 mL de cada uno). La mezcla se sometió a reflujo por 36 h. Después de evaporar el disolvente con auxilio del vacío, el residuo se purificó con la técnica de Still de cromatografía rápida, utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo 60:40. Rendimiento de **39**: 80%.

4-carboetoxi-3-fenil-2-ciclohexenona (39): aceite, IR (película) ν (cm^{-1}): 2980, 1730, 1671, 1609; RMN ^1H δ (ppm): 7.51-7.48 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 6.46 (s, 1H, =CHCO), 4.10 (q, 2H, $J=8.1$, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$), 3.96 (dd, 1H, $J=4.8$, 3.9 Hz, ArCOCH), 2.71-2.56 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.53-2.34 (m, 2H, COCH_2CH_2), 1.12 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); RMN ^{13}C δ (ppm): 198.3, 171.5, 155.6, 137.9, 129.9, 128.8, 127.2, 126.3, 61.3, 43.7, 34.1, 26.6, 13.9; EMIE m/z : M^+ 244, 216 (100%), 188, 160, 143, 128, 105. EM (FAB+) (Alta resolución) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3$ ($M+H$) 245.1178. Encontrado: 245.1185.

Hidrogenación catalítica de 28: Una mezcla de la 1,3-dicetona 28 (0.326 mmol) y una cantidad equivalente al 5% en peso del sustrato de Pd-C al 10% en 5 mL de etanol (previamente purgado con N_2) fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno a TA por 32 h. Después de remover el catalizador por filtración de la mezcla a través de celita, el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo aceitoso se aplicó a una placa preparativa de silica gel (0.25 mm) y eluida con hexano/ acetato de etilo 70:30 para obtener 49 mg de 40 y 20 mg 41.

2-(5-hidroxi-3-oxo-5-fenilpentil) malonato de dimetilo (40): aceite, IR (película) ν (cm^{-1}): 3512, 2953, 1751, 1733, 1437; RMN ^1H δ (ppm): 7.33 (m, 5H), 5.15 (dd, 1H, $J=3.8$, 8.6 Hz) PhCHCOH, 3.73 (s, 6H) CH_3OCO , 3.44 (t, 1H, $J=7.2$ Hz) CH (COOCH_3) $_2$, 2.87 (dd, 1H, $J=8.6$, 17 Hz) and 2.75 (dd, 1H, $J=3.8$, 17 Hz) $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, 2.56 (t, 2H, $J=7.2$ Hz) COCH_2CH_2 , 2.18 (q, 2H, $J=7.2$) COCH_2CH_2 ; RMN ^{13}C δ (ppm): 209.5 (CO), 169.4 (COOCH_3), 142.7 (C ipso), 128.5 (m-C), 127.7 (p-C), 125.6 (o-C), 70.0 (CHOH), 52.6 (CH_3OOC), 51.2 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$), 50.2 ($\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 40.4 (COCH_2), 22.2 (COCH_2CH_2); EMIE m/z : M^+ 308, 290, 171, 149, 132 (100%), 105, 100. EMIE (Alta resolución) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 308.1260. Encontrado: 308.1255.

2-(3-oxo-5-fenil pentil) malonato de dimetilo (41): aceite, IR (película) ν (cm^{-1}): 2955, 1736, 1715, 1603; RMN ^1H δ (ppm): 7.33-7.14 (m, 5H), 3.73 (s, 6H) CH_3COO , 3.42 (t, 1H, $J=7.23$ Hz) CH (COOCH_3) $_2$, 2.89 (t, 2H, $J=7.5$ Hz)

COCH₂CH₂Ph, 2.72 (t, 2H, J=7.5 Hz) COCH₂CH₂Ph, 2.49 (t, 2H, J=7.2 Hz) COCH₂CH₂, 2.16 (q, 2H, J=7.2 Hz) COCH₂CH₂; RMN ¹³C δ (ppm): 208.40 (CO), 169.5 (COOCH₃), 140.87 (C-*ipso*), 128.5 (m-C), 128.3 (p-C), 126.1 (o-C), 52.7 (CH₃OOC), 50.3 (CH(COOCH₃)₂), 44.2 (COCH₂CH₂Ph), 39.7 (COCH₂CH₂Ph), 29.7 (COCH₂CH₂), 22.4 (COCH₂CH₂); EMIE m/z: M⁺ 292, 260, 155, 105, 91 (100%), 133, 145. EMIE (Alta resolución) calcd. para C₁₆H₂₀O₅ 292.1311. Encontrado: 292.1305.

Descarbometoxilación de Krapcho de 28: A una solución de la 1,3-dicetona 28 (0.345 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó cloruro de litio (0.517 mmol, 1.5 eq) y agua (0.863 mmol, 2.5 eq). La mezcla se sometió a reflujo y bajo atmósfera de N₂ por 24 h (T=145°C). Posteriormente el disolvente se eliminó por evaporación al alto vacío y el residuo resultante se disolvió en 10 mL de diclorometano. Esta solución se lavó con agua (3 x 10 mL) y solución saturada de sal (2 x 10 mL), la fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo crudo aceitoso se aplicó a una placa preparativa de silica gel (0.25 mm) y se eluyó con hexano/acetato de etilo 70:30 para obtener 48 mg del compuesto 42.

5, 7-dioxo-7-fenil-heptanoato de metilo (42): aceite, IR (película) ν (cm⁻¹): 3490, 2952, 1737, 1603; RMN ¹H δ (ppm): 16.08 (sa, 1H) OH enol, 7.88 (dd, 2H, J=1.8, 8.4), 7.53-7.42 (m, 3H), 6.18 (s, 1H) CH=CHOH, 3.69 (s, 3H) CH₃COO, 2.50 (t, 2H, J=7.4 Hz) COCH₂CH₂, 2.42 (t, 2H, J=7.2 Hz) CH₂CH₂CO₂CH₃, 1.88 (quinteto, 2H, J=7.2 Hz) CH₂CH₂CH₂; RMN ¹³C δ (ppm): 195.76 (CO), 183.30 (PhCO), 173.43 (COOCH₃), 134.91 (C-*ipso*), 132.29 (p-C), 128.61 (o-C), 127.02 (p-C), 96.21 (=C enol), 51.57 (CH₃OOC), 38.20 (COCH₂), 33.18 (CH₂CO₂CH₃), 20.84 (CH₂CH₂CH₂); EMIE m/z: M⁺ 248, 230, 216, 172, 147, 105 (100%). EMIE (Alta resolución) calcd. para C₁₄H₁₆O₄ 248.1049. Encontrado 248.1048.

Hidrogenación catalítica de 42: Una mezcla de la 1,3-dicetona 42 (0.326 mmol) y una cantidad equivalente al 5% en peso del sustrato de Pd-C al 10% en 5 mL de etanol (previamente purgado con N₂) fue agitada bajo atmósfera de hidrógeno a

TA por 24 h. El trabajo de la reacción, que fue similar a la seguida en la hidrogenación de 28, condujo a 28 mg de 43.

5-oxo-7-fenil-heptanoato de metilo (43): aceite, IR (película) ν (cm^{-1}): 2951, 2924, 1736, 1714; RMN ^1H δ (ppm): 7.35-7.15 (m, 5H), 3.66 (s, 3H, CH_3COO), 2.90 (t, 2H, $J=7.5$ Hz, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.72 (t, 2H, $J=7.5$ Hz, CH_2Ph), 2.45 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, COCH_2), 2.31 (t, 2H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1.88 (quinteto, 2H, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C δ (ppm): 209.1 (CO), 173.56 (COOCH_3), 140 (C-*ipso*), 128.49 (m-C), 128.28 (p-C), 126.11 (o-C), 51.51 (CH_3OOC), 44.26 (CH_2Ph), 41.77 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.03 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 29.80 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 18.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); EMIE m/z : M^+ 234, 202, 174, 146, 105, 91 (100%). EMIE (Alta resolución) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 234.1256. Encontrado: 234.1237.

PREPARACION DE LA MEZCLA DE 2,9-ARIL-AZADAMANTAN-4-OLES E- Y Z-

0.05 mmol de cetona, se disolvieron en 0.5 mL de metanol, y se adicionó una solución de 4.5 mg de borohidruro de sodio en 0.5 mL del mismo disolvente, con agitación magnética. Después de 3 hs se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL), se lavó con agua (8 mL). Se secó el extracto orgánico y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a análisis mediante la técnica de RMN de ^1H y ^{13}C . Ahí se determinó la proporción de cada uno de los alcoholes diastereoisómeros.

DETERMINACION DE LA PROPORCION E/Z EN LOS 2,9-DIARIL-AZADAMANTAN-4-OLES.

Se determinaron relacionando a 100 la suma de integrales para las señales de R.M.N. de ^1H que corresponden al H en C-4 (CH-OH) y/o de las señales del H de los carbonos C3 y C5 en los E- y Z- arilazadamantanoles. Los resultados se dan en % para cada diastereoisómero. Ver Anexo.

CRISTALOGRAFIA DE RAYOS X DE 5, 18 Y 28.

Se utilizó un difractómetro de rayos X Siemens P4/PC. Colección de los datos: XSCANS [96], con la radiación Mo $K\alpha$. Programa usado para resolver la estructura: SHELXTL/PC, [97] programa usado para refinar la estructura: SHELX97. [98]

Datos: ver ANEXO.

METODOLOGIA PARA EFECTUAR LOS CALCULOS TEORICOS

La matriz Z para cada una de las estructuras fue construida y minimizada con el método de mecánica molecular MM2 [99] del programa PC MODEL. [100] Los cálculos semiempíricos AM1 [40] se llevaron a cabo con el programa MOPAC 6.0 [42] o SPARTAN 4.0.2 [43]. En este último, las moléculas se editaron con el mismo programa. En el caso de MOPAC 6.0 se utilizaron los comandos AM1, PRECISE, EF, NOINTER y T=tiempo. Para los cálculos efectuados en Gaussian 92 [44] y Gaussian 98W [45], se tomaron las matrices Z de las moléculas optimizadas con el método AM1 (archivo *.arc) y se transformaron a la matriz de entrada con formato de Gaussian con el programa BABEL 1.1 [101] utilizando el protocolo: `babel -iai archivo.inp -og archivo.com o -iai archivo.inp -og archivo.gjf`, en el ambiente MS-DOS, o con la utilidad `newzmat` de Gaussian 98W en ambiente Windows 98. La matriz con el formato resultante se editó en ambiente MS-DOS (comando edit) o el ambiente UNIX (comando vi) o con el editor de Gaussian 98W con ambiente Windows 98. En este caso, los comandos utilizados se tomaron del Manual de Gaussian. [102] Los cálculos *ab initio* HF/3-21G* se llevaron a cabo con el programa SPARTAN 4.0.2 en una estación de trabajo Silicon-Graphics (iris97.iquimica.unam.mx) y los *ab initio* HF/6-31G* se llevaron a cabo con Gaussian 92 (Supercomputadora CRAY YMP464) o Gaussian 98W (PC Compaq Presario 450 MHz) en ambiente Windows 98. La visualización de las geometrías optimizadas se efectuó con SPARTAN 4.0.2 o el programa MOLDRAW. [46]

El análisis de población con Orbitales Naturales de Enlace (NBO), descrito por Weinhold y Reed [50], se efectuó con la versión G92NBO 3.1 [103] instalada en *Gaussian 92*, con un cálculo de energía de punto único al nivel HF/6-31G* sobre una geometría optimizada al nivel HF/6-31G*, utilizando el comando `pop=nbo`. Ya que nuestras moléculas presentan sistemas aromáticos, se utilizó el siguiente protocolo: `$NBO RESONANCE $END`, lo cual permite el análisis de estructuras altamente deslocalizadas. [51] Para activar el comando *RESONANCE* se requirió el uso de una variable interna que permitiera efectuar el cálculo. Esto se efectúa a través del comando `IOp(6/40=1)`, lo cual permite que en la sección de la ruta que sigue el programa, en el nivel 6 (Overlay 6) (que controla las propiedades al utilizar la función de onda) se llega al `IOp(40)` que controla la liga 607 (`L607=lleva a cabo el análisis NBO`). El `IOp(40)` presenta cuatro opciones (0, 1, 2, 3), la 0 describe el análisis NBO por defecto; la 1 lee los datos de entrada para controlar el análisis NBO. [104]

El análisis de energía utilizando el término de segundo orden de la teoría de perturbaciones en el análisis NBO, se lleva a cabo por examen de todas las posibles interacciones entre los orbitales naturales de enlace llenos (donadores) tipo Lewis y los vacíos (aceptores de electrones) del tipo no-Lewis. Para cada orbital donador (i) y aceptor (j), la energía de estabilización $E(2)$ asociada con la deslocalización $i \rightarrow j$ se estima como:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = \frac{q_i (F_{ij})^2}{E_j - E_i}$$

en la que q_i es la ocupación del orbital donador, E_i , E_j son los elementos diagonales (energías de los orbitales) y F_{ij} es el elemento del orbital natural de enlace fuera de la diagonal en la matriz de Fock. En el encabezado del listado de estos resultados se indica que solo se incluyen los valores arriba de 0.5 kcal/mol.

6. Bibliografia

1. Gung, B. W.; le Noble, W. Editores. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, [5].
2. Rappoport, Z. Editor, *The Chemistry of Enols*, John Wiley: Chichester, (1990).
3. a) Brown, W. G. *Org. React.* **1951**, *6*, 649; b) Brown, H. C.; Mead, E. J.; Subba Rao B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6209; c) Brown H. C.; Ichikawa K. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4372.
4. a) Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 449; b) Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3373; c) Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1108.
5. Li, H.; le Noble W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1992**, *111*, 199.
6. a) Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand R. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 418; b) Gung, B. W., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5263 TETRAHEDRON REPORT 395.
7. Cram, D. J.; Knight, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5835.
8. a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. B) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462.
9. Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *80*, 1367.
10. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199.
11. Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.
12. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Sheffer E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065.
13. a) Dauben, W. G.; Fonken, G. S.; Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2579; b) Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
14. Klein, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *44*, 4307.
15. Frenking, G.; Kohler, K. F.; Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *30*, 1146.
16. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540.
17. Baker, J. W.; Nathan, W. S. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1844; b) Glyde, E.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1977**, 678; c) De la Mare, P. B. D. *Tetrahedron* **1959**, *5*, 107.
18. Cheung, C. K.; Tseng, L. T.; Lin, M.-H.; Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1598.
19. Adcock, W.; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3229.
20. Adcock, W.; Cotton, J.; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1867.

21. a) Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908; b) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1990**, 456; c) Fraser, R. R.; Kong, F.; Stanciulescu, M.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4431; d) Paddon-Row, M. N.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10638.
22. Hahn, J. M.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1916.
23. Senda, Y.; Morita, M.; Itoh, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1996**, 221.
24. Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 232.
25. Gung, B. W. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1377.
26. Laube, T.; Stilz, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5876.
27. Fernandez, M. J.; Galvez, E.; Lorente, A.; Soler, J. A.; Florencio, F.; Sanz, J. *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *26*, 349.
28. Dekkers, A. W. J. D.; Verhoeven, J. W.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1691.
29. a) Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9057; b) Tomoda, S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1243. c) Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5303.
30. a) Klopman, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223. b) Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543. c) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons: London, 1977. p. 27 – 32.
31. Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
32. a) Yadav, V. K.; Jeyaraj, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3474. b) Yadav, V. K.; Senthil, G.; Jeyaraj, D. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14211.
33. a) Jeyaraj, D. A.; Yadav, A.; Yadav, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4483. b) Jeyaraj, D. A.; Yadav, V. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6095.
34. Kustenov, A. I.; Zefirov, N. S. *Russian Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 1033.
35. Black, R. M., *Synthesis*, **1981**, 829.
36. Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 957.
37. Becker, D. P.; Flynn, D. L. *Synthesis* **1992**, 1080.
38. Oldenzien, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen A. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114.
39. McCabe, P. H.; Milne, N. J.; Sim, G. A. *Acta Cryst.* **1989**, *C45*, 114.
40. Dewar, M. J. S, Zoebish, E. G. and Stewart J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
41. Hehre, W. J., Radom L., Schleyer P. v. R. and Pople J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley: New York (1986).

42. Stewart, J. J. P. QCPE, program no. 455, Chemistry Department of Indiana (1989)
43. SPARTAN version 4.0.2, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Ave., #370 Irvine, CA 92917 U.S.A. Wavefunction, Inc.
44. Gaussian 92/DFT, Revision F.3, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Robb, M. A.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1993.
45. Gaussian 98, Revision A.6, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, Jr., R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
46. a) Moldraw 1.0 ver. Ugliengo, G. P.; Viterbo, D.; Chiari, G.: www.ch.unito.it/ch/DiplFM/Software/MOLDRAW/moldraw.html b) Ugliengo, P.; Viterbo, D.; Borzani, G. *J. Appl. Cryst.* **1988**, *21*, 75.
47. Laube, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8177.
48. Bachrach, S. M. "Population Analysis and Electron Densities from Quantum Mechanics" en: Lipkowitz, K. B. y Boyd, D. B., editores, "Reviews in Computational Chemistry" V, VCH: New York, 1994, 171-227.
49. Jensen F. "Introduction to Computational Chemistry" Wiley: New York, 1999.
50. Reed, A. E.; Curtis, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899
51. Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. "NBO 3.0 Program Manual", *QCPE Bull.* **1990**, *10*, 58.
52. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165

53. Jiménez-Cruz, F.; Cetina, R.; Ríos Olivares, H. *Chem. Lett.* **2000**, 956.
54. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Parte B*, 3rd. Ed. Plenum Press: New York (1990)
55. Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J., *The Aldol Condensation in: Org. React.* **1968**, *16*, 1.
56. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley: New York (1992) p. 1283.
57. Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3.
58. Begué, J. -P.; Bonnet-Delpon, D.; Dogbeavou, A. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 573.
59. Resultados no publicados.
60. Jiménez-Cruz, F.; Maldonado, L. A.; Cetina, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2685.
61. Jiménez-Cruz, F.; Maldonado, L. A.; Cetina, R.; Ríos Olivares, H. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3439.
62. Toullec, J. "Keto-enol equilibrium constants" en Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols* Wiley: New York (1990) pp 323-398.
63. a) Gero, A. *J. Inorg. Chem.* **1954**, *19*, 469, b) Gero, A. *J. Inorg. Chem.* **1955**, *20*, 1960, c) Bell, R. P.; Davis, G. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 353
64. a) Campbell, R. D.; Gilow, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1440, b) Murthy, A. S. N.; Balasubramaniam, A.; Rao, C. N. R.; Kasturi, T. R. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 2267
65. a) Reeves, L. W. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 1351, b) Smith, W. B. *J. Chem. Educ.* **1964**, *41*, 97.
66. Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 515.
67. Burdett, J. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2105.
68. Yogev, A.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2162.
69. Sardella, D. J.; Heinert, D. H.; Shapiro, B. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2817.
70. Iglesias, E. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12592.
71. Martínez-Richa, A.; Mendoza-Díaz, G.; Joseph-Nathan, P. *Applied Spectr.* **1996**, *50*, 1408.
72. Bolvig, S.; Hansen, P. E. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 467.
73. Emsley, J.; Freeman, N. J. *J. Mol. Struct.* **1987**, *161*, 193.
74. Gilli, G.; Bertolasi, V. "Structural Chemistry" en Rappoport, Z. *The Chemistry of Enols* Wiley: New York (1990) pp 713-764.
75. Gilli, G.; Belluci, F.; Ferreti, V.; Bertolasi, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023.

76. Schiøtt, B.; Iversen, B. B.; Madsen, G. K. H.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12117.
77. Referencia 55, pp 8-9.
78. Walker, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3664.
79. Hadjiantoniou-Maroulis, C. P.; Ikonomou, V.; Parisopoulou, E. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 655.
80. Moss, K. C.; Robinson, F. P. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 505.
81. Fernández-G. J. M.; Enríquez, R. G.; Tobón-Cervantes, A.; Bernal-Uruchurtu, M. I.; Villena-I., R.; Reynolds, W. F.; Yang, J.-P. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 358.
82. a) Li, X; Bancroft, G. M.; Puddephatt, R. J.; Yuan, Z.; Tan, K. H. *Inorg. Chem.* **1996**; *35*, 5040.
83. a) Mitsui, S.; Kudo, Y.; Kobayashi, M. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1921, b) Mitsui, S.; Imaizumi, S.; Esashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2143.
84. a) Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 805; b) Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1982**, 893.
85. a) Hauser, C. R.; Swamer, F. W.; Adams, J. T., *The Acylation of Ketones to Form β -Diketones or β -Keto Aldehydes* in: *Org. React.* **1954**, *8*, 59. b) Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis*, **1983**, 517. c) Youssefyeh, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3901. d) Suzuki, M.; Watanabe, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2095.
86. *Current Chemical Reactions* **1998**, *20*, 217, monografía 110692
87. Duddeck, H. *Topics in Stereochemistry* **1986**, *16*, 219.
88. Johnson, C. D. *The Hammett Equation*, Cambridge: London (1973)
89. Leffler, J. E.; Grundwald, E. *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley: New York (1963)
90. Exner, O. *Correlation Analysis of Chemical Data* Plenum: New York (1988)
91. Jiménez Cruz, F. TESIS DE MAESTRIA. Fac. de Química, UNAM (1997)
92. Spenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reactions Mechanisms*, 2nd Ed.; Mc Graw-Hill: N. Y. (1995).
93. Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 221.
94. Joesten, M. D.; Schaad, L. J. *Hydrogen Bonding*, Marcel Dekker: New York (1974)
95. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

96. Siemens (1994). XSCANS. Version 2.1 b. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.
97. Sheldrick, G. M. (1990). SHELXTL/PC. Release 4.21. Siemens Analytical X-ray Instruments Inc., Madison, Wisconsin, USA.
98. Sheldrick, G. M. (1997). SHELXL97 University of Göttingen, Germany.
99. Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.
100. PCMODEL for Windows Ver. 1.0 Serena Software.
101. Walters, P.; Stahl, M. (1994) Babel version 1.1 University of Arizona, USA.
102. Frisch *Æ.*; Frisch, M. J. *Gaussian 98 User's Reference Gaussian: USA* (1998)
103. Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1 (link 607 en Gaussian 92).
104. www.gaussian.com/iops.htm

7. Anexos

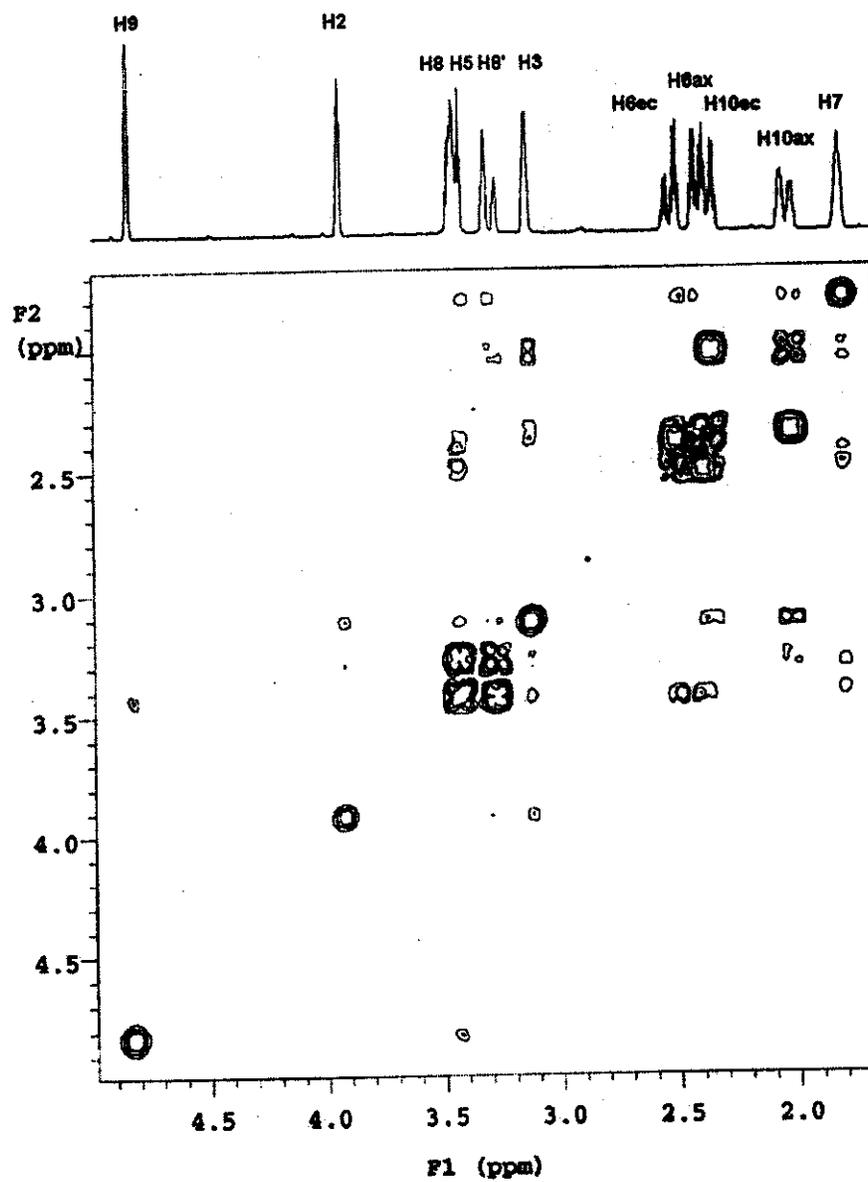


Figura 1. COSY de la parte alifática de 5.

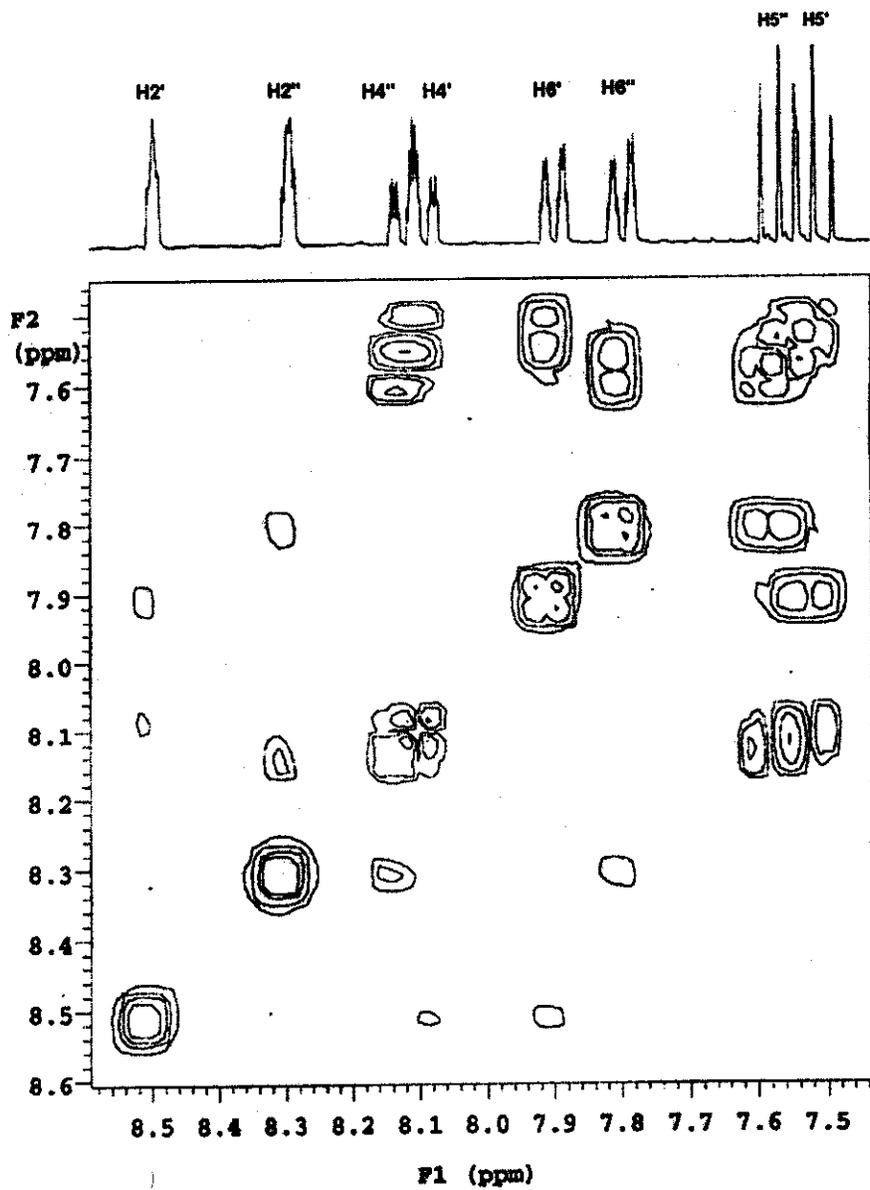


Figura 2. COSY de la región aromática de 5.

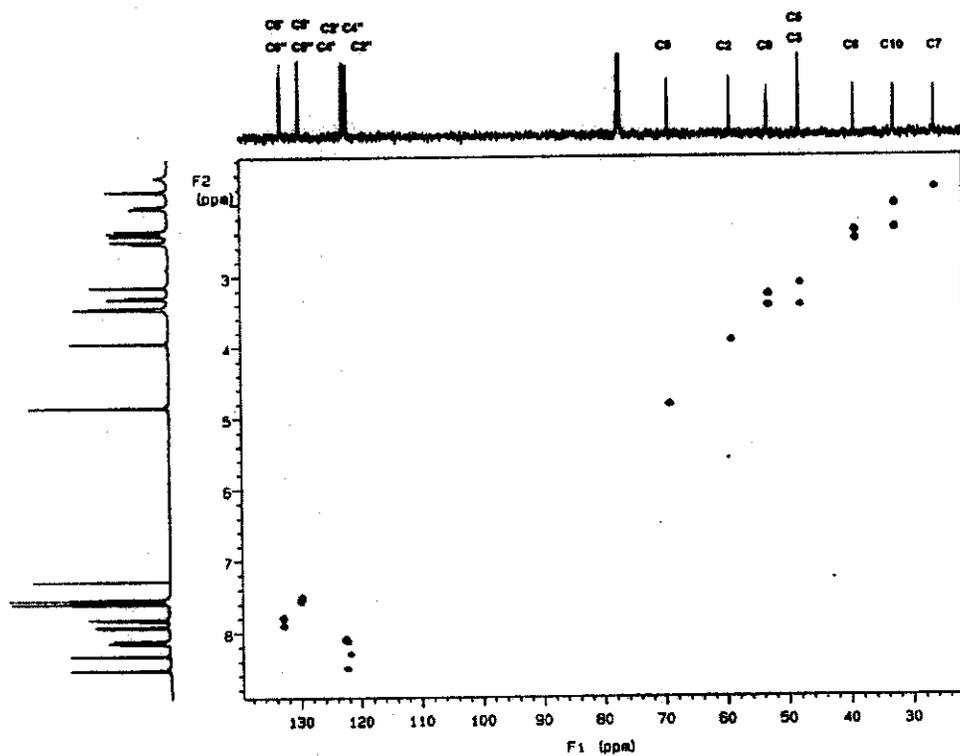


Figura 3. HMQC de la cetona 5.

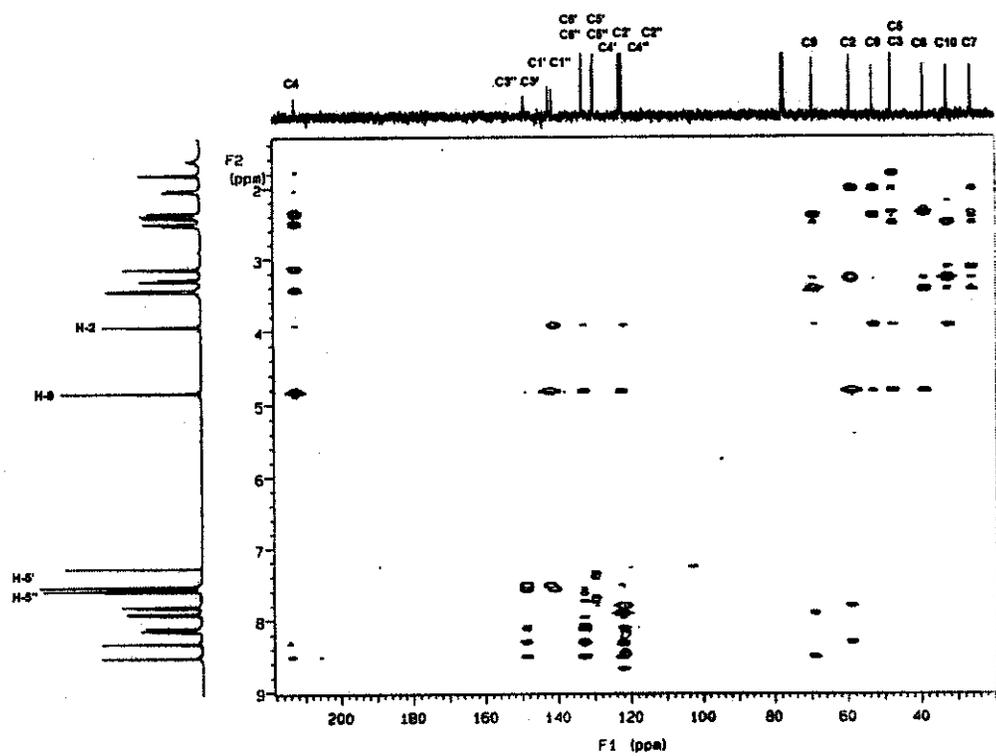
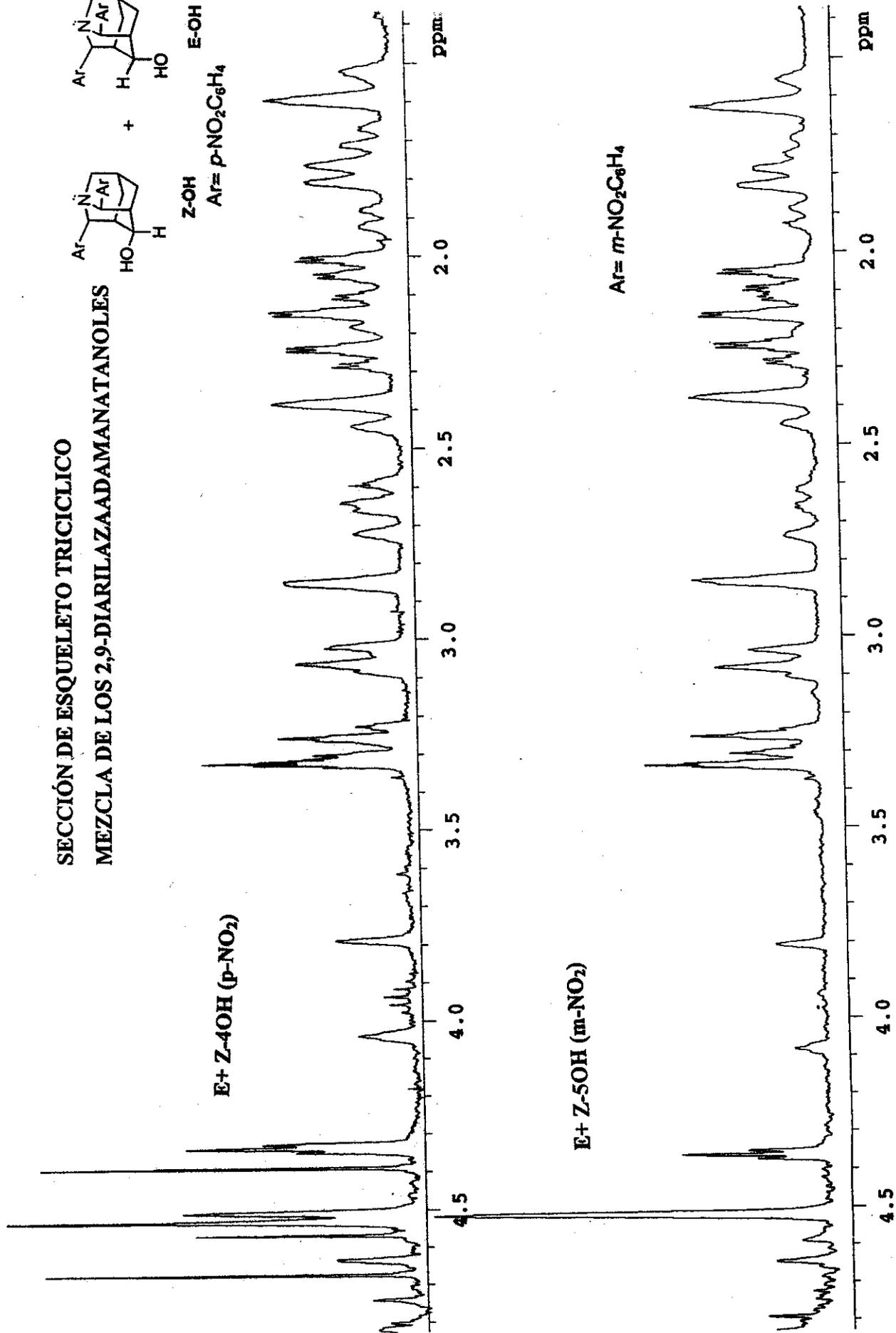
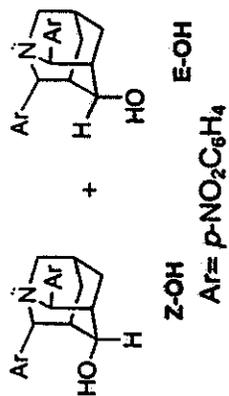


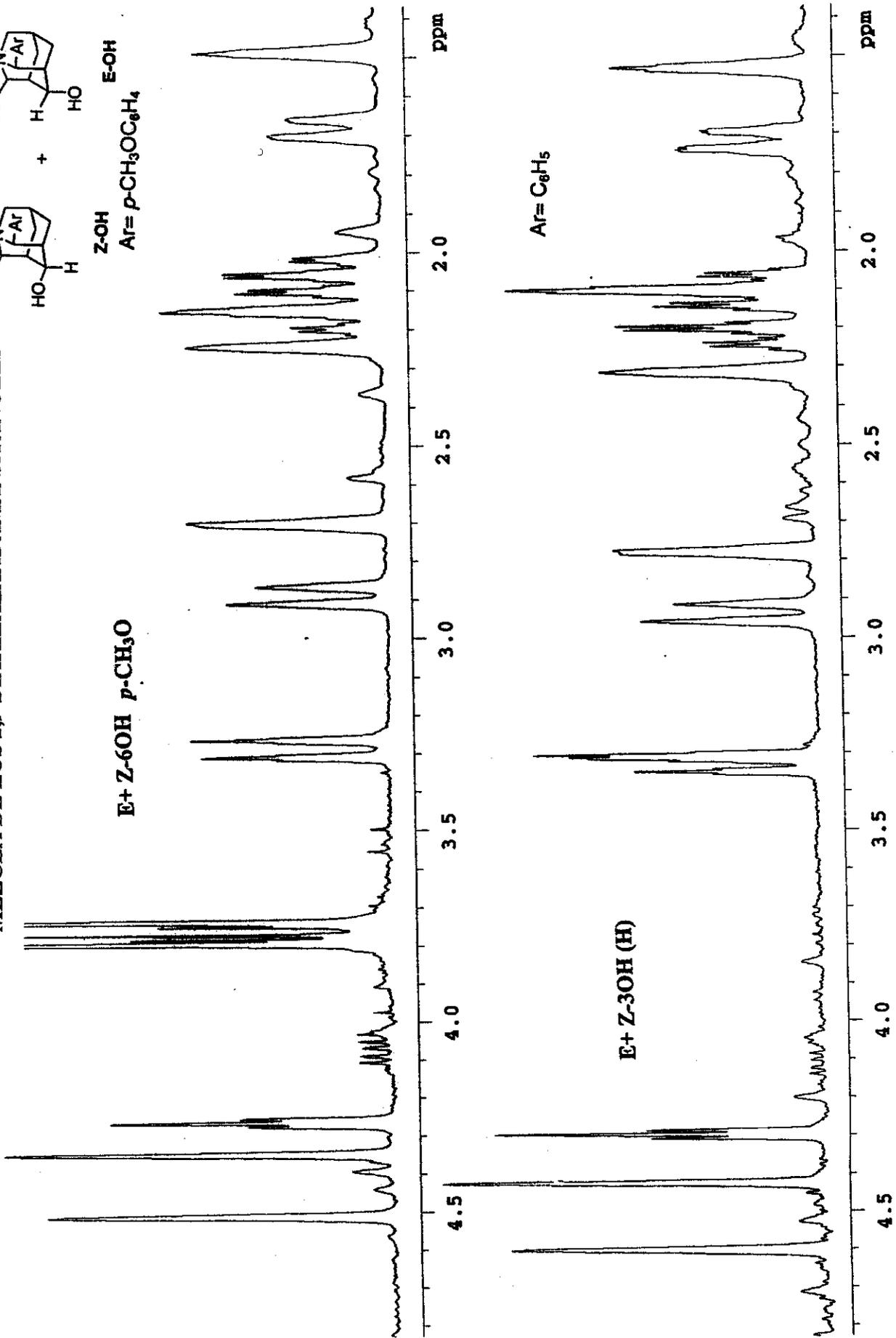
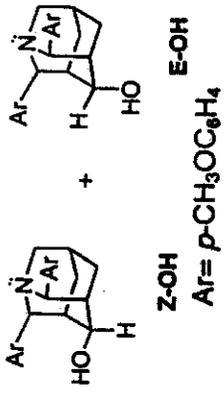
Figura 4. HMBC de la cetona 5.

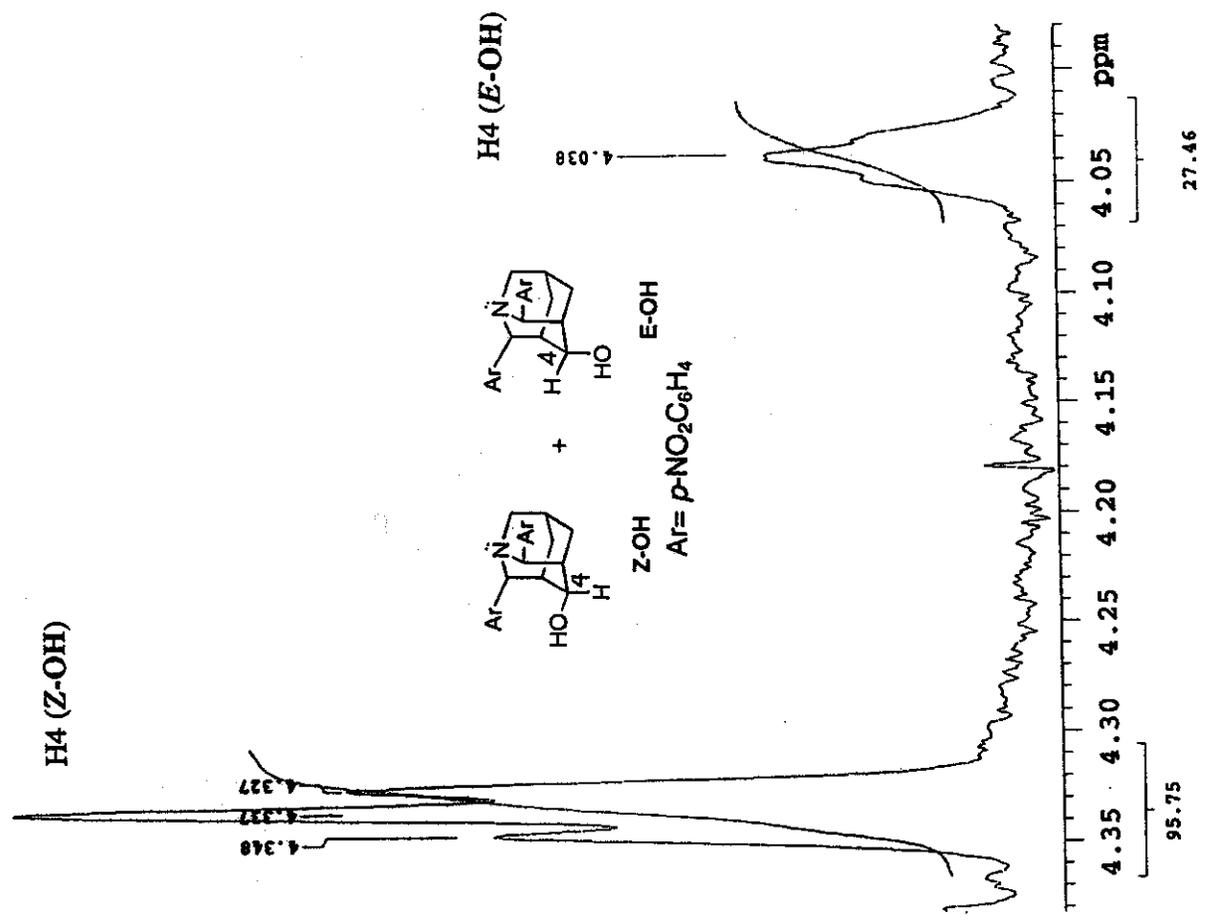
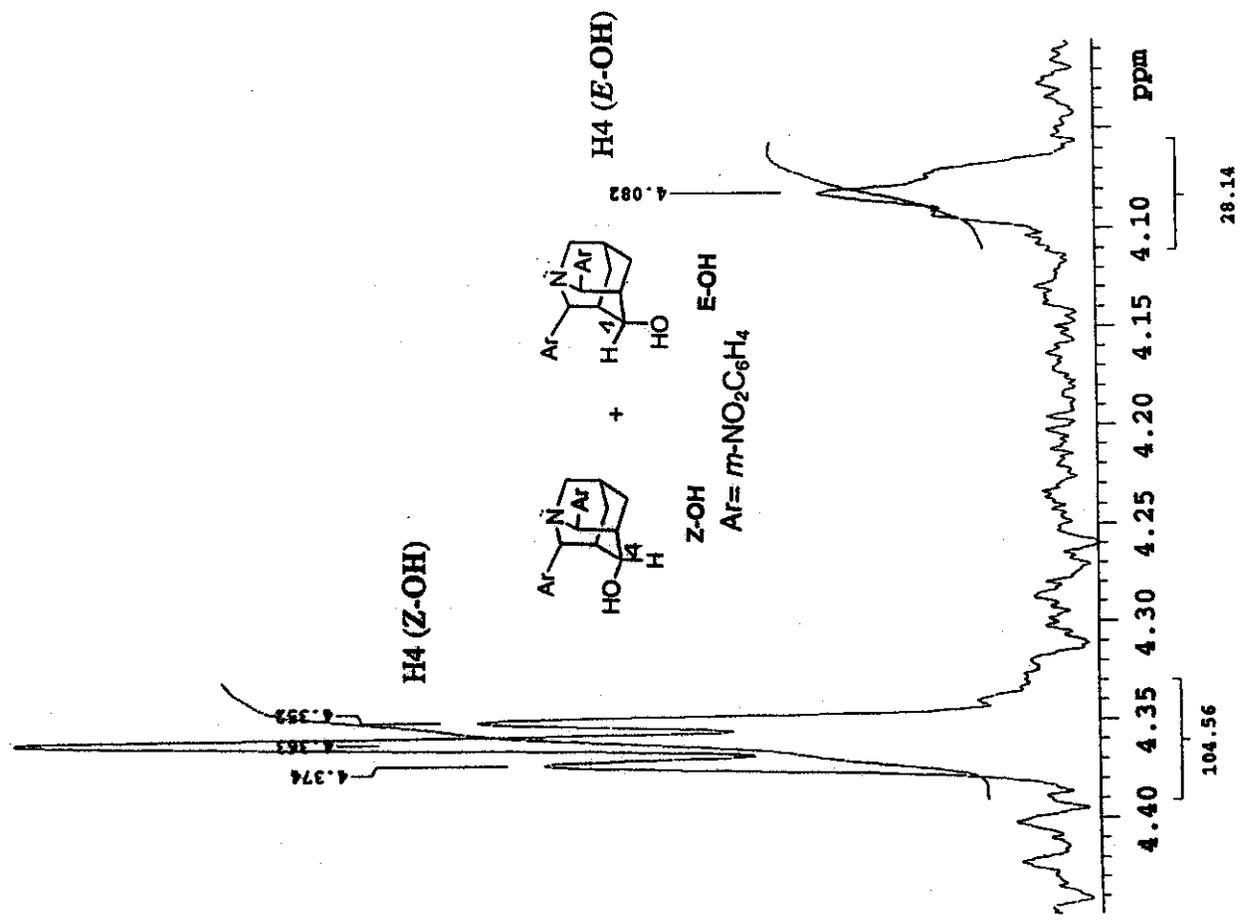
**Mezcla de 2,9-di-arylazaadamantanos y
determinación de la proporción E/Z por RMN
de ^1H .**

SECCIÓN DE ESQUELETO TRICICLICO
 MEZCLA DE LOS 2,9-DIARILAZADAMANTANOLES

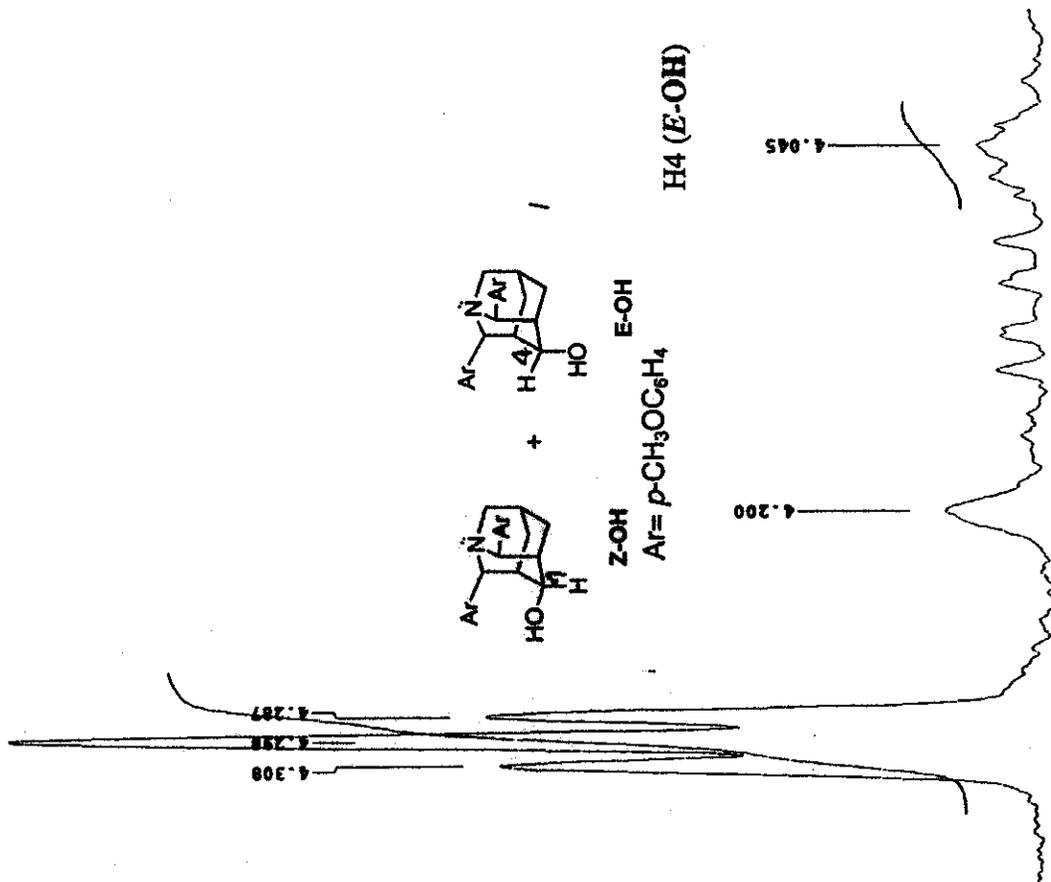


SECCIÓN DE ESQUELETO TRICÍCLICO
MEZCLA DE LOS 2,9-DIARILAZADAMANTANÓLES

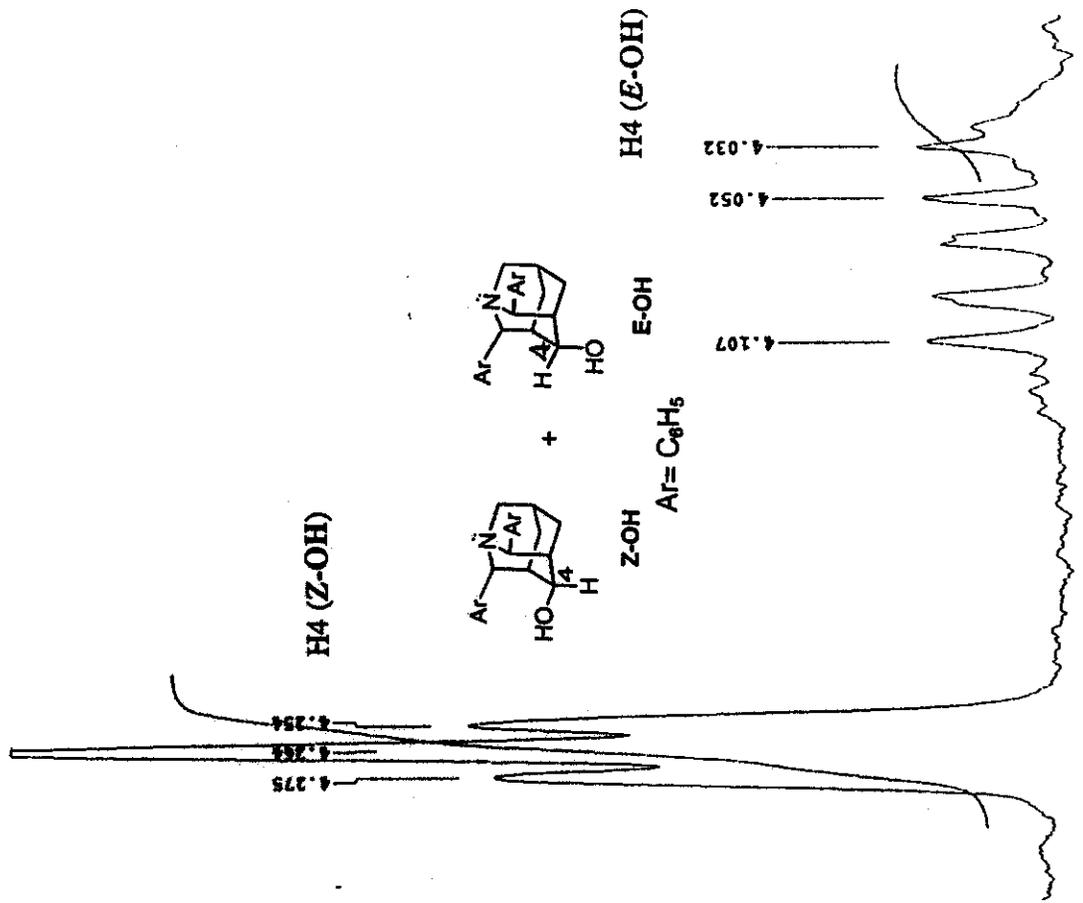


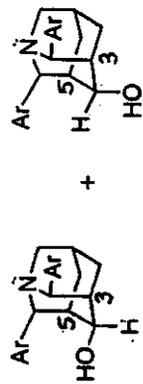


H4 (Z-OH)



H4 (Z-OH)

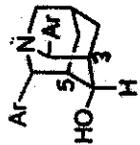
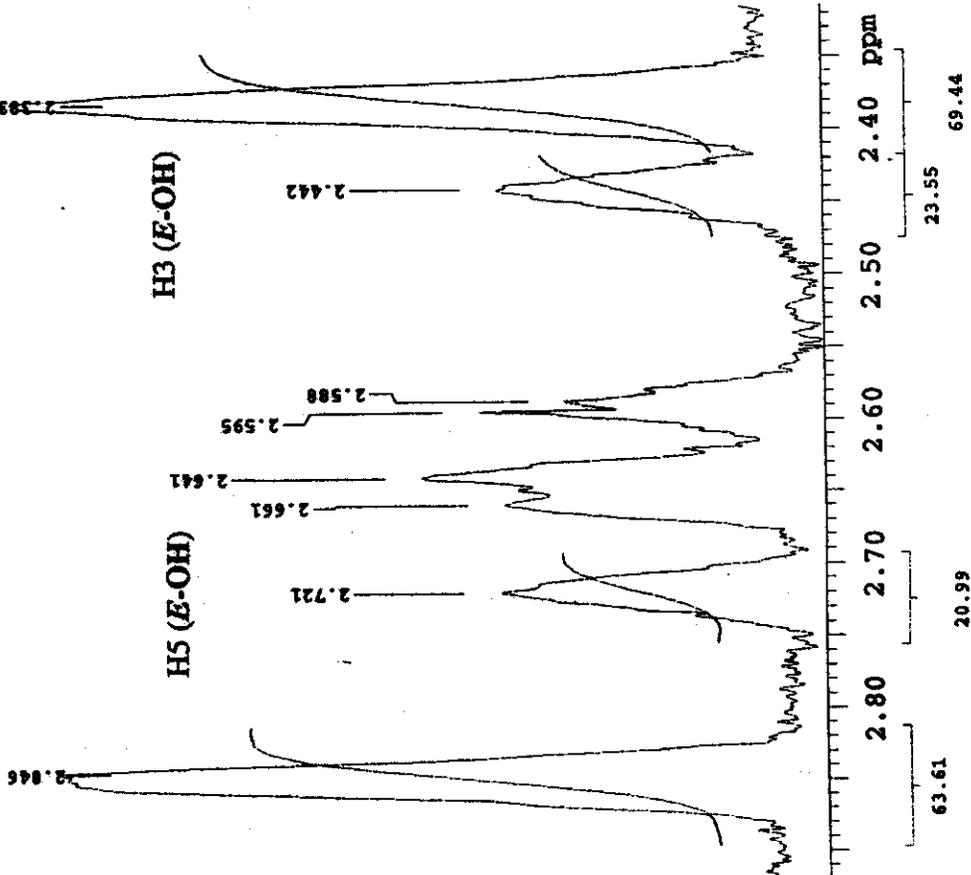




Z-OH
Ar = *p*-NO₂C₆H₄

H5 (Z-OH)

H3 (Z-OH)

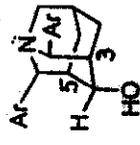
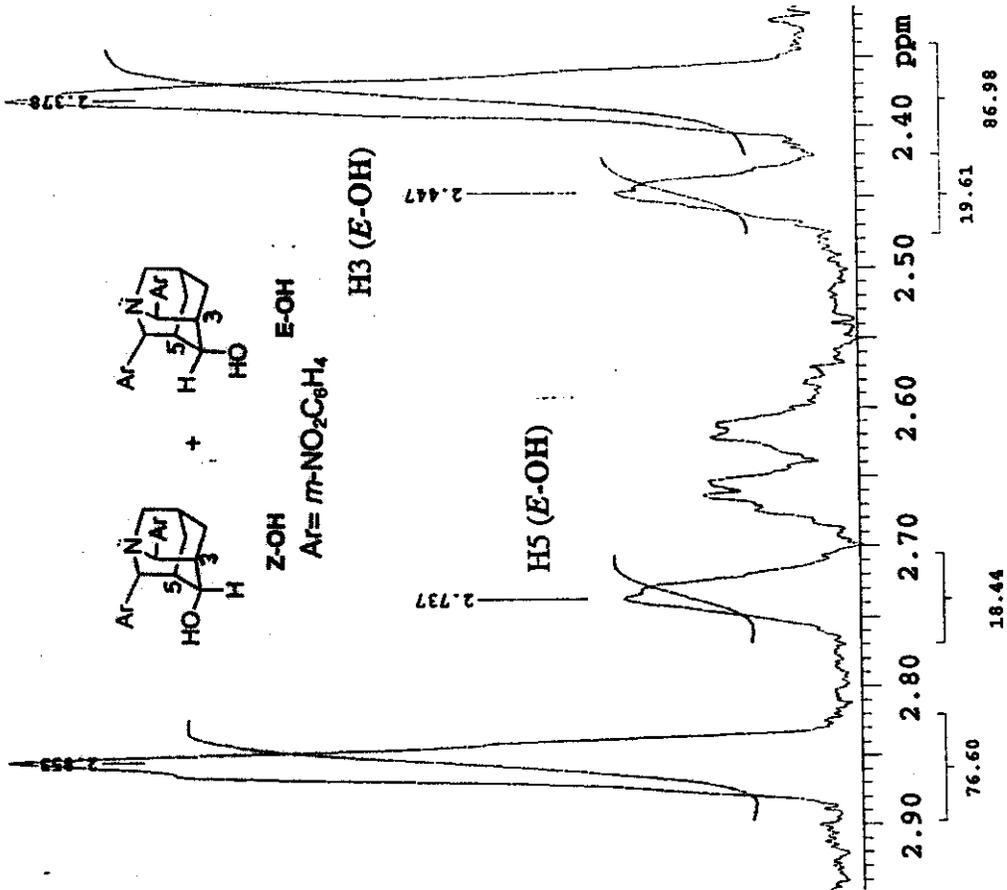


Z-OH

Ar = *m*-NO₂C₆H₄

H5 (Z-OH)

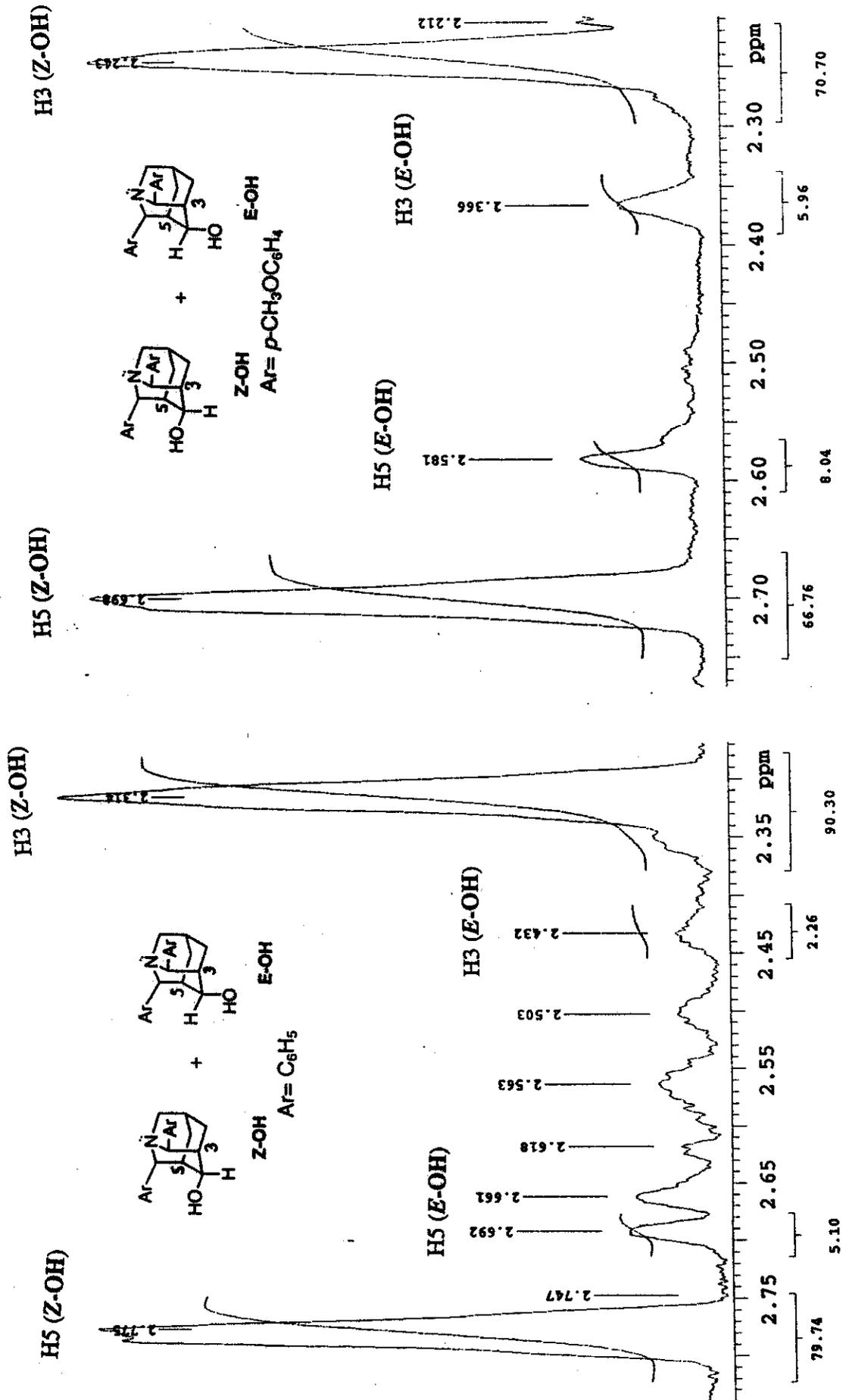
H3 (Z-OH)



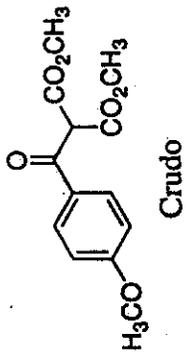
E-OH

H3 (E-OH)

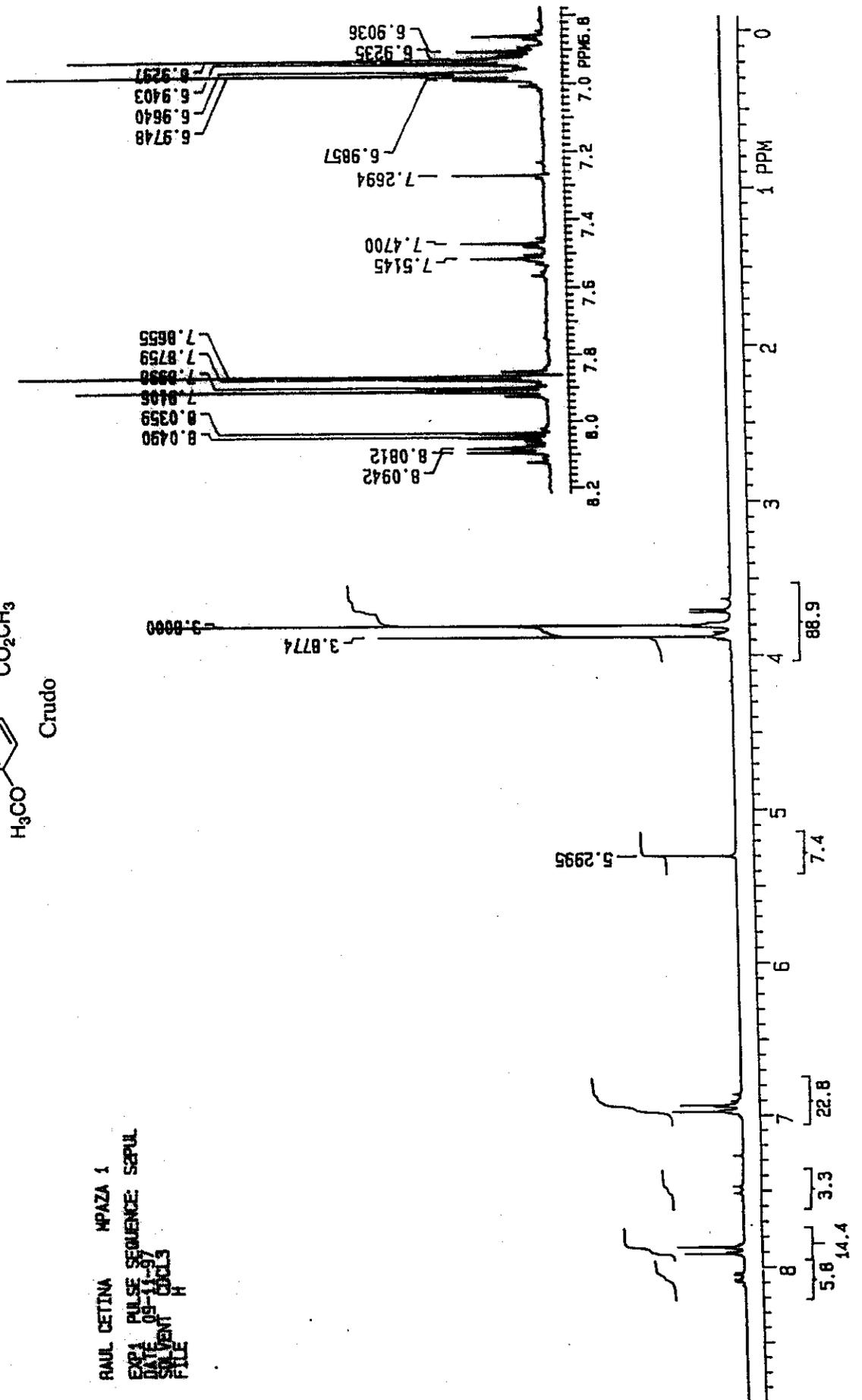
H5 (E-OH)

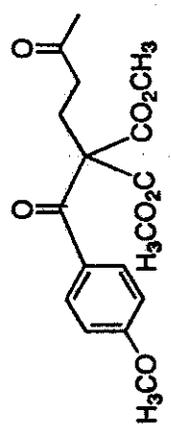


**RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 12, 22 y
32**

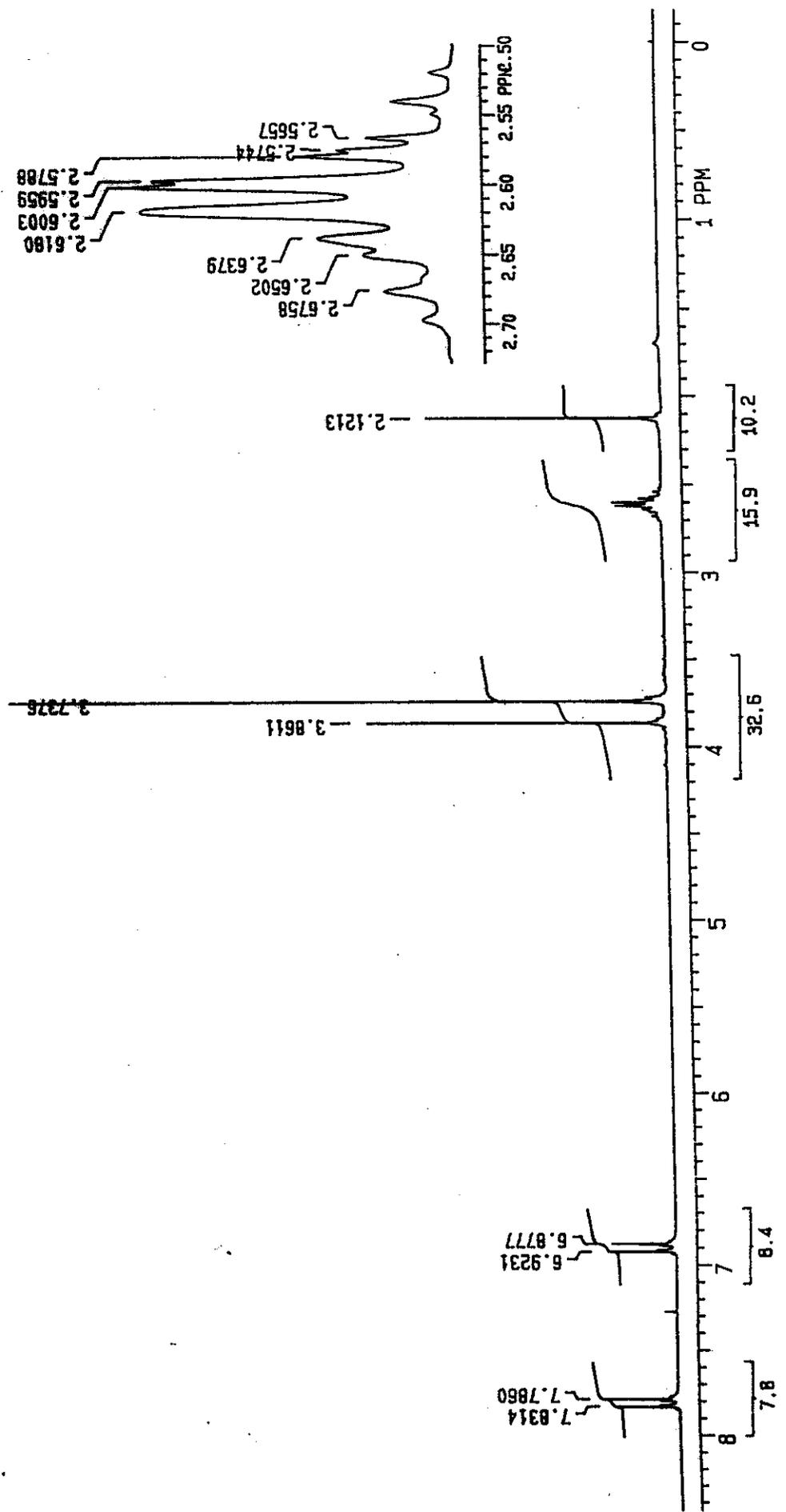


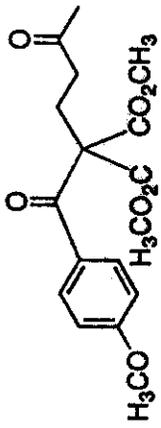
RAUL CETINA NPAZA 1
 EXP1 PULSE SEQUENCE: SEQUL
 DATE 09-11-97
 SOLVENT: CDCL3
 FILE



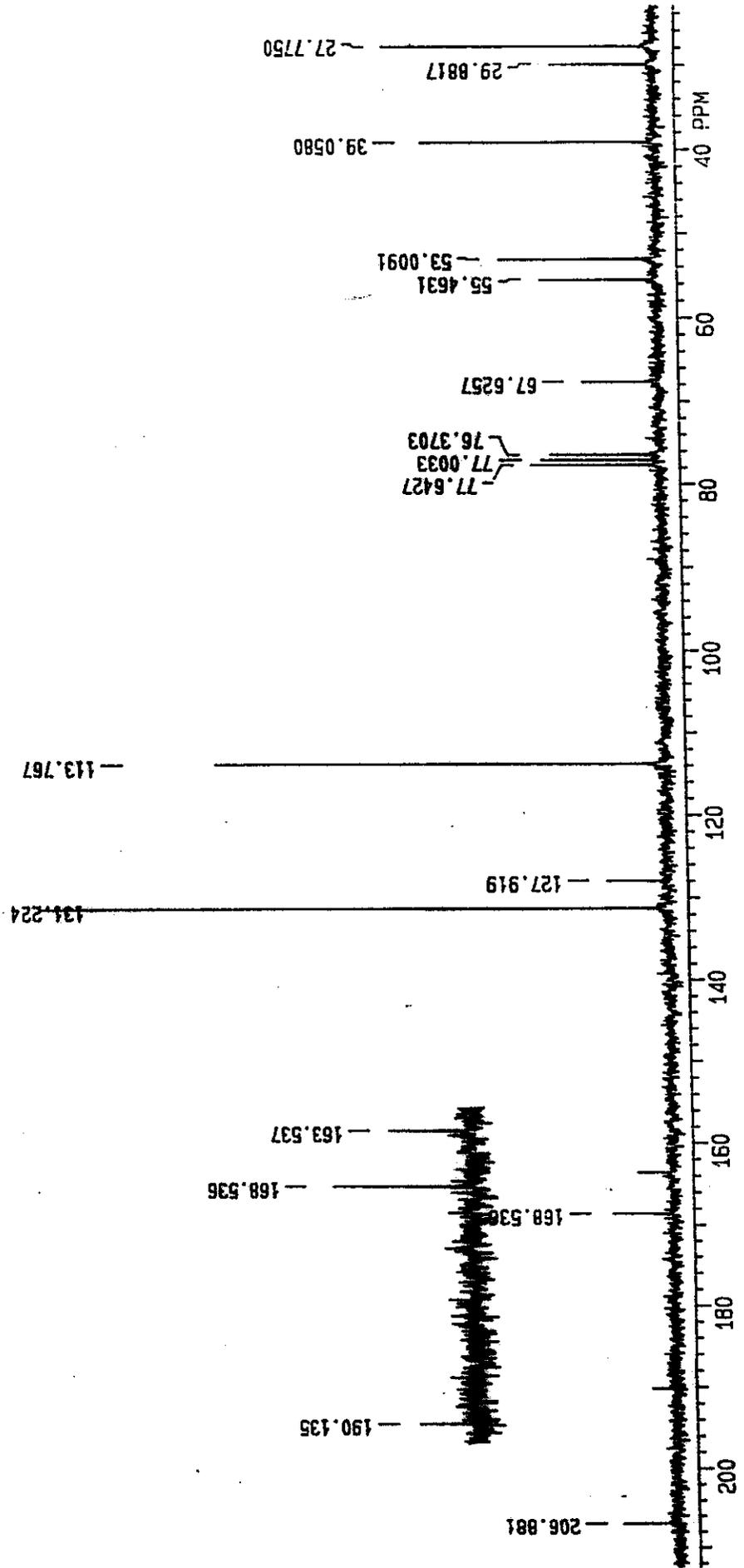


FEDERICO J. MPAZAZ HR

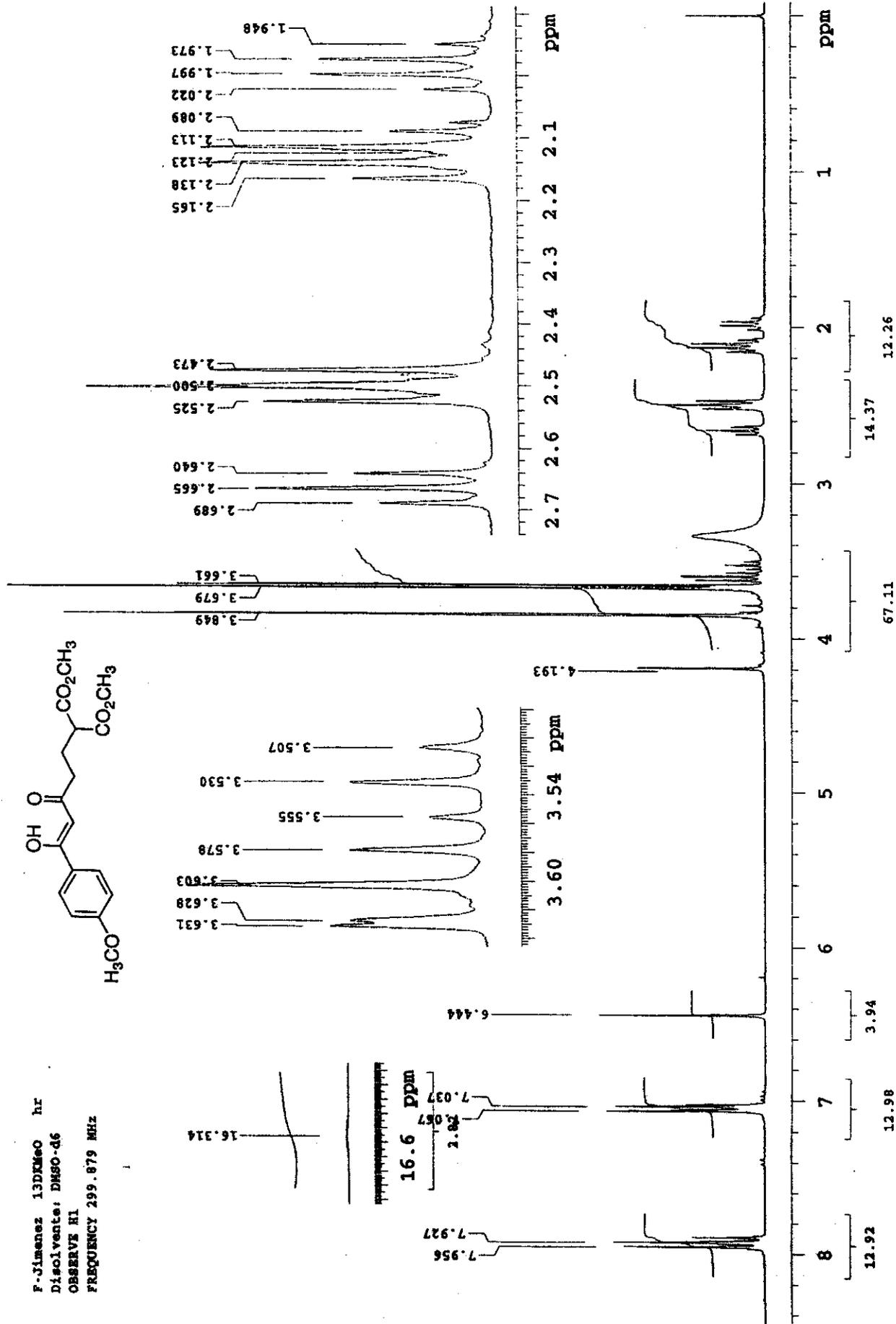
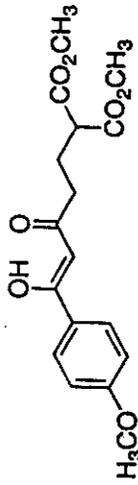




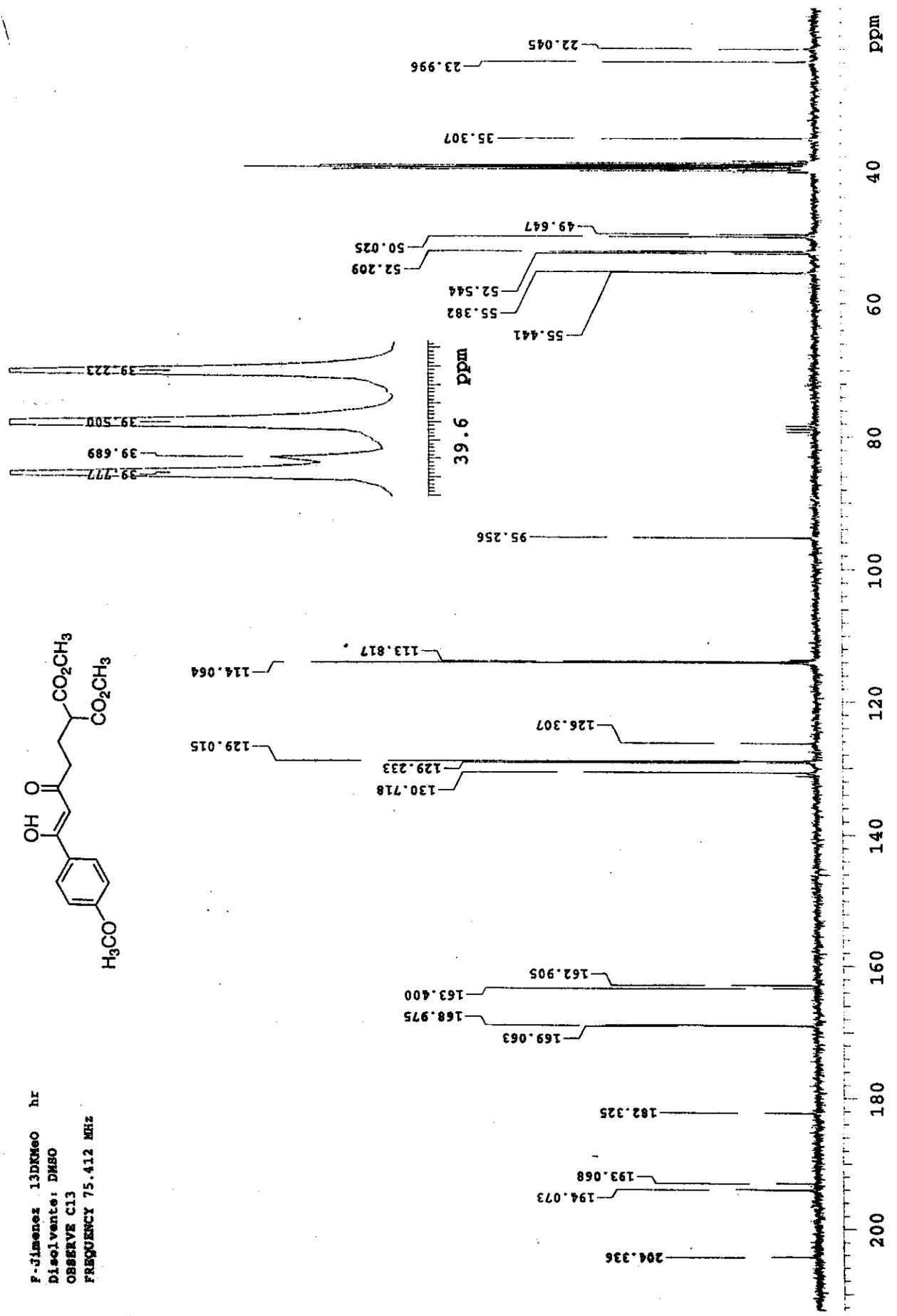
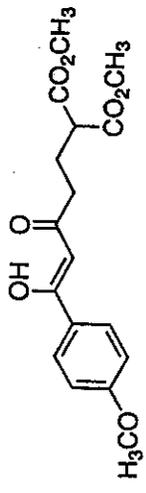
FEDERICO J. NPAZAR HR



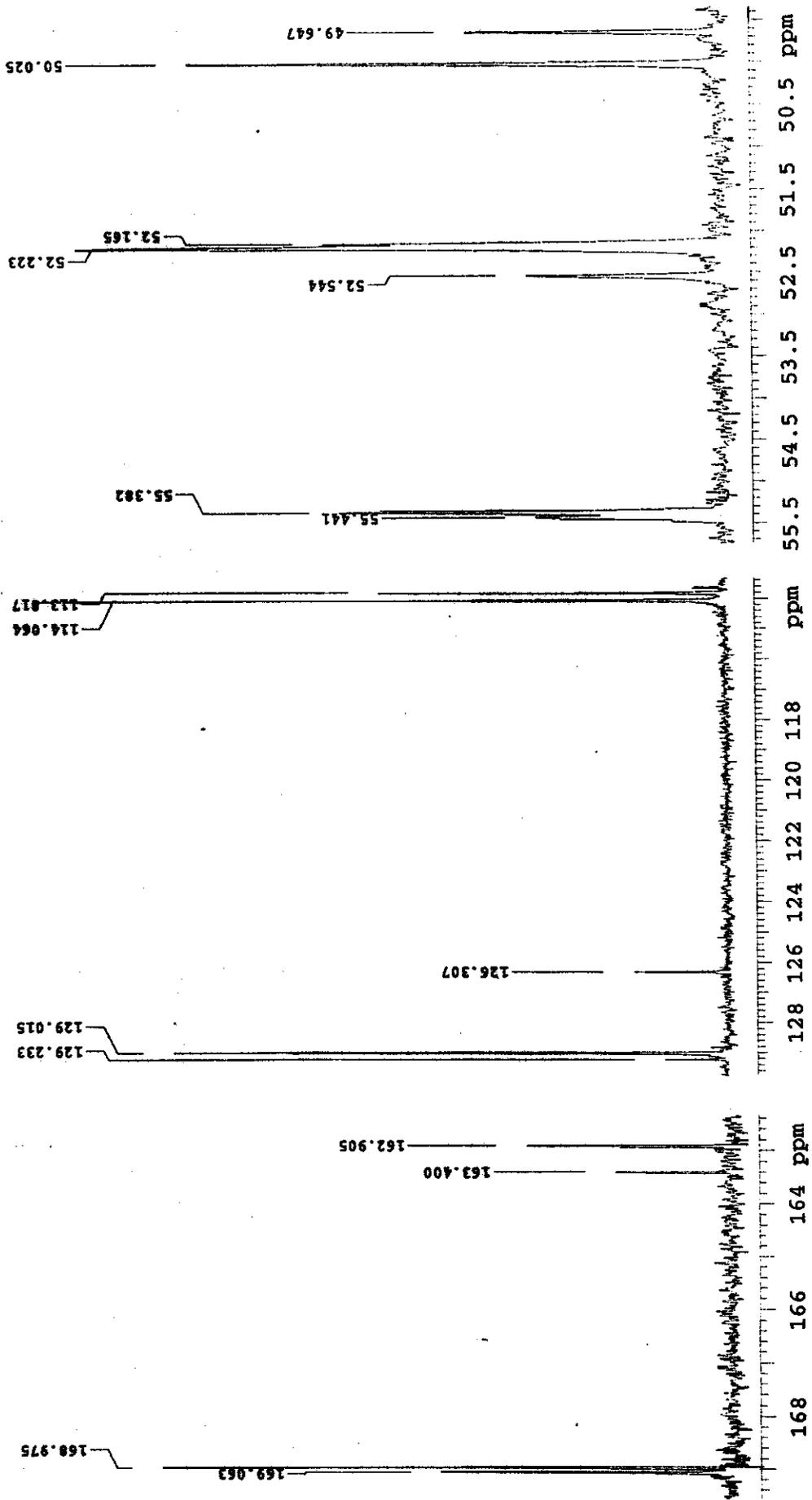
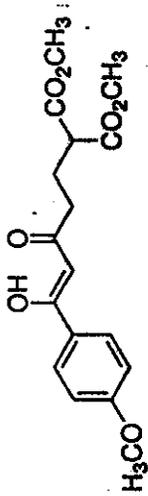
F. Jimenez 13DKMeO hr
 Disolvente: DMSO-d6
 OBSERVE HI
 FREQUENCY 299.879 MHz



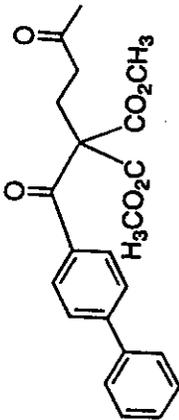
P-jimenez 13DKMeO hr
 Disolvente: DMSO
 OBSERVE C13
 FREQUENCY 75.412 MHZ



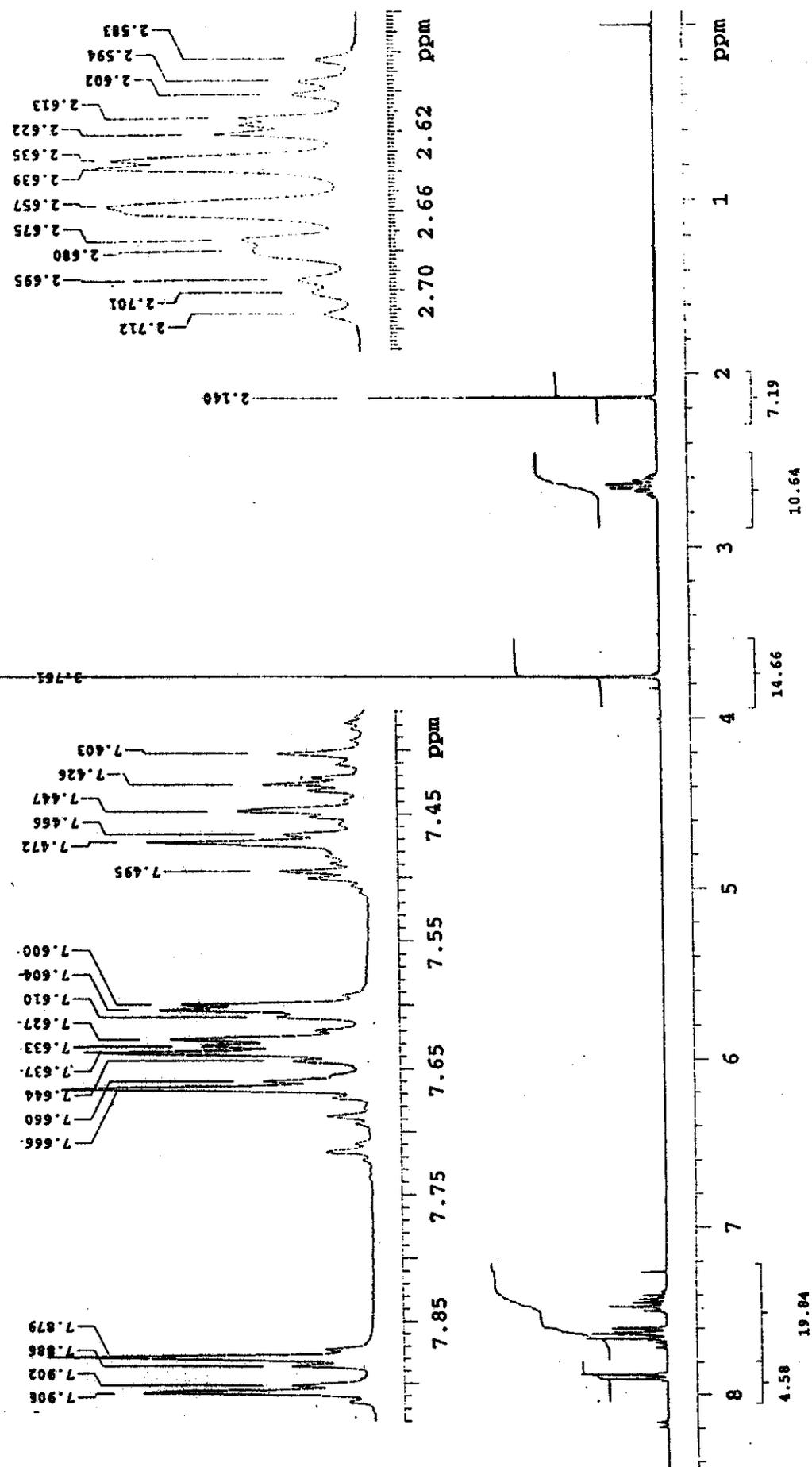
F-Jimenez 13DMeo hr
 Disolvente: DMSO
 OBSERVE C13
 FREQUENCY 75.412 MHz



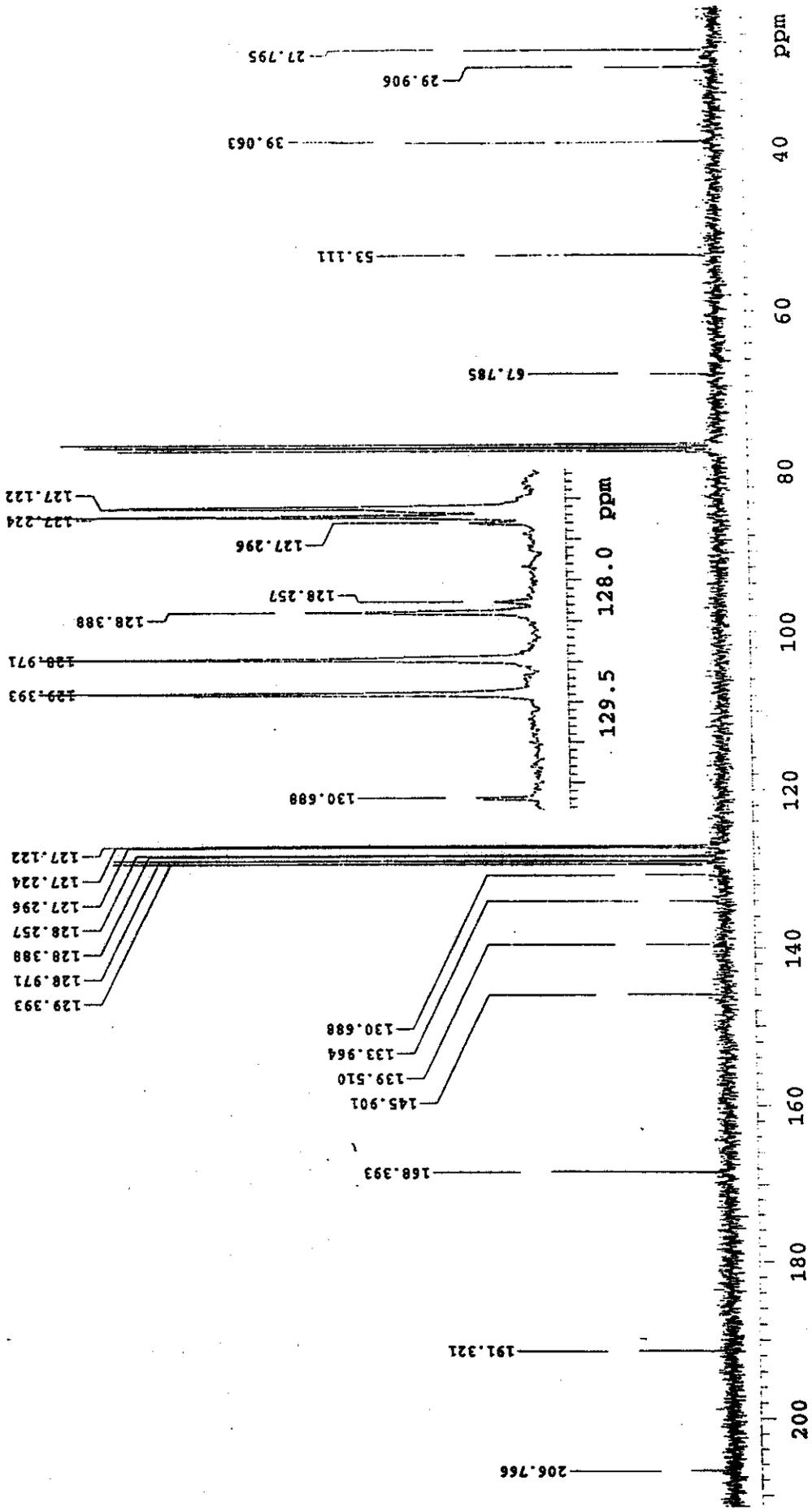
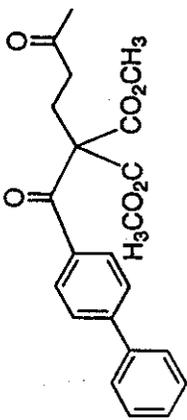
RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 26 y 36

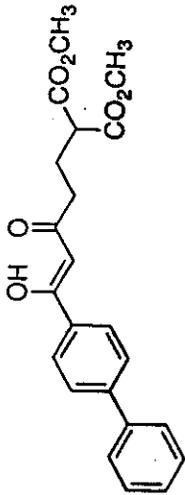


M.C. F. Jimenez 15DKPH-2 hr
 Disolvente: CDCl3
 300 MHz
 Observe: H1

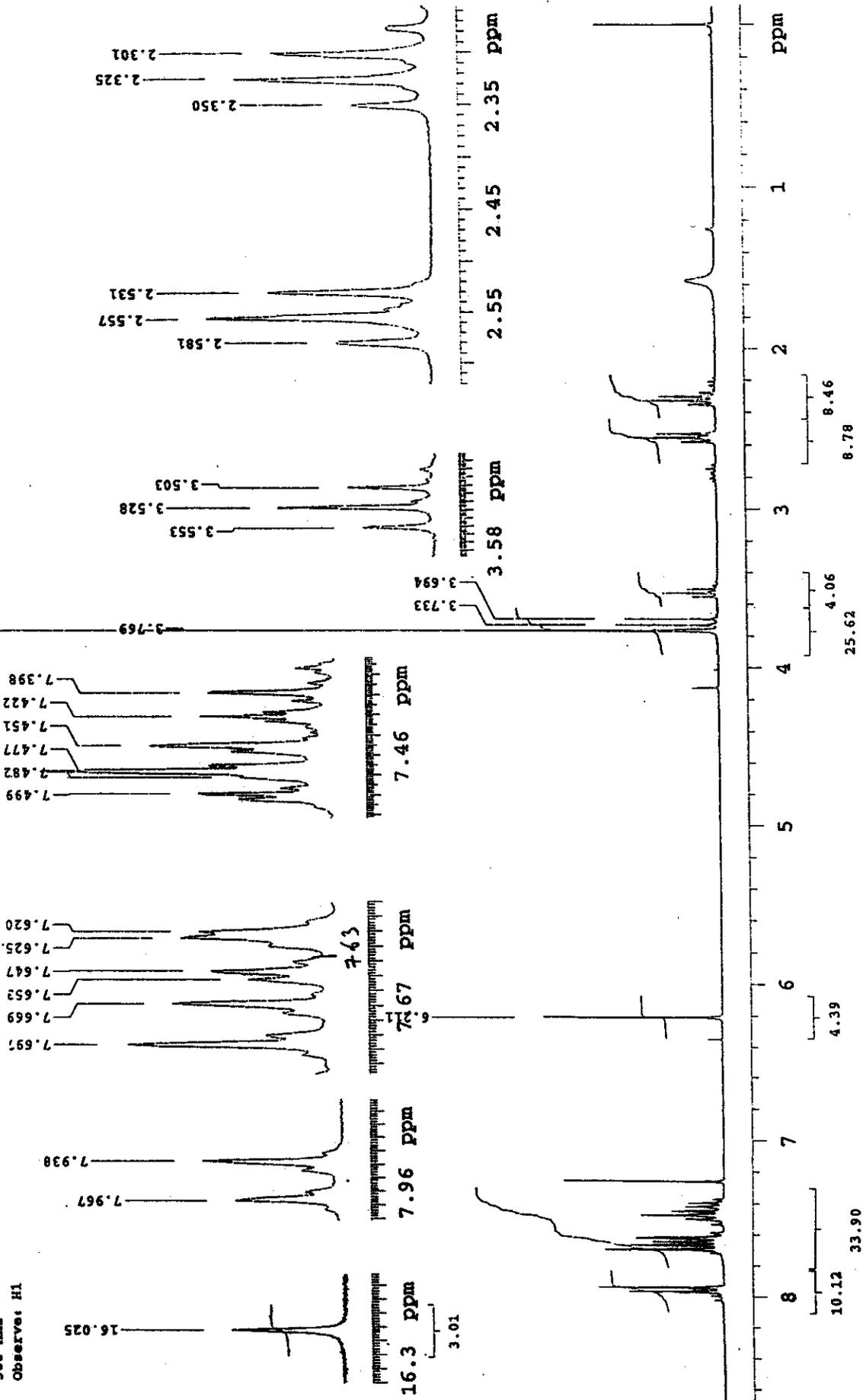


M.C. F. Jimenez 15DKPH-2 hr
 Disolvente: CDCl3
 75 MHz
 Observa: C13

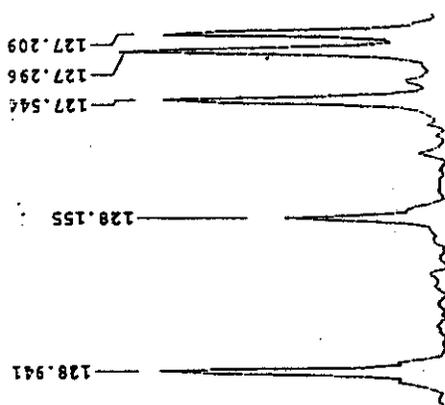
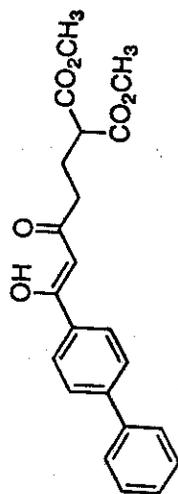




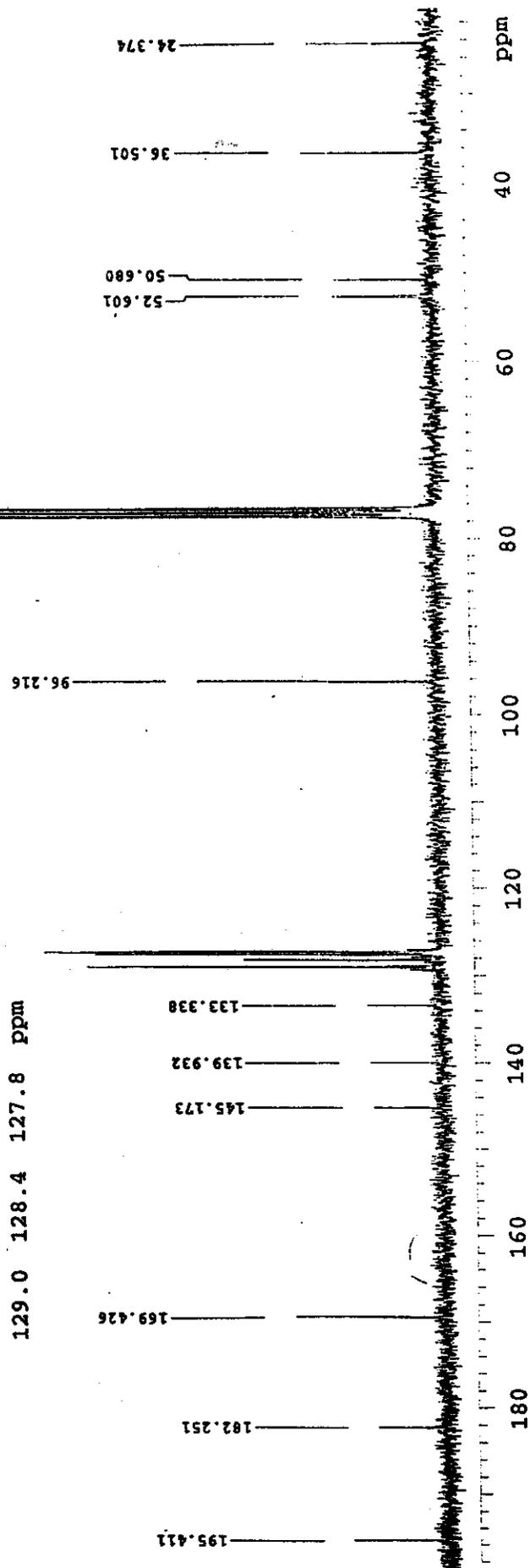
M.C. F. Jimenez 13DKPH hr
 Solvente: CDCl₃
 300 MHz
 Observe: H1



M.C. F. Jimenez 13DRPH hr
Disolvente: CDCl3
75 MHz
Observe: C13



129.0 128.4 127.8 ppm



52.601
50.680

36.501

24.374

**Datos de la cristalografía de Rayos X de la
2,9-di-(m-nitrofenil)-azaadamantanona 5**

Tabla 1. Datos del cristal y del refinamiento de la estructura para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona.

Código de Identificación	C792 (Resuelto por R. A. Toscano)
Formula empírica	$C_{21}H_{19}N_3O_5$
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13.318(1) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 15.217(2) Å $\beta = 90^\circ$ c = 17.965(1) Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	3640.8(6) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.435 mg/m ³
Coefficiente de Absorción	0.104 mm ⁻¹
F(000)	1648
Tamaño del cristal	0.60 x 0.30 x 0.30 mm (Prisma-amarillo)
(θ) rango para la colección de los datos	1.50 a 24.98°
Indices (rangos)	$-1 \leq h \leq 15, -1 \leq k \leq 18, -1 \leq l \leq 21$
Reflexiones colectadas	4007
Reflexiones Independientes	3192 ($R_{int} = 0.0333$)
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados a la matriz total sobre F^2
Datos / restricciones / parámetros	3192 / 0 / 263
Bondad del ajuste sobre F^2	1.028
Indices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0584, wR2 = 0.1297$
Indices R (todos los datos)	$R1 = 0.1215, wR2 = 0.1598$
Coefficiente de extinción	0.0011(5)
Diff. mas grande pico y agujero	0.301 y -0.244 eÅ ⁻³

Table 1. Crystal data and structure refinement for
2,9-bis(3-nitrophenyl)-1-azaadamantan-4-one.

Identification code	c792 (Solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	$C_{21}H_{19}N_3O_5$
Formula weight	393.39
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	$a = 13.318(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 15.217(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 17.965(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3640.8(6) \text{ \AA}^3$
Z	8
Density (calculated)	1.435 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.104 mm^{-1}
F(000)	1648
Crystal size	0.60 x 0.30 x 0.30 mm (Yellow-prism)
θ range for data collection	1.50 to 24.98°
Index ranges	$-1 \leq h \leq 15$, $-1 \leq k \leq 18$, $-1 \leq l \leq 21$
Reflections collected	4007
Independent reflections	3192 ($R_{\text{int}} = 0.0333$)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3192 / 0 / 263
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0584$, $wR_2 = 0.1297$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1215$, $wR_2 = 0.1598$
Extinction coefficient	0.0011(5)
Largest diff. peak and hole	0.301 and -0.244 e\AA^{-3}

Tabla 2. Parámetros de las coordenadas atómicas [$x \cdot 10^{-4}$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{Å}^2 \cdot 10^3$] para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona. U (eq) está definido como un tercio del trazo del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
O(1)	640(2)	175(2)	2902(2)	58(1)
N(1)	2619(2)	1871(2)	3749(2)	38(1)
C(2)	2799(2)	918(2)	3713(2)	36(1)
C(3)	2400(2)	533(2)	2970(2)	40(1)
C(4)	1292(3)	734(2)	2953(2)	40(1)
C(5)	1062(3)	1699(2)	2993(2)	46(1)
C(6)	1578(3)	2157(3)	2341(2)	55(1)
C(7)	2711(3)	1984(3)	2367(2)	50(1)
C(8)	3111(3)	2317(3)	3117(2)	50(1)
C(9)	1533(3)	2055(2)	3733(2)	42(1)
C(10)	2909(3)	996(3)	2313(2)	48(1)
C(11)	3897(2)	708(2)	3878(2)	38(1)
C(12)	4352(2)	-46(2)	3610(2)	39(1)
C(13)	5344(2)	-210(2)	3802(2)	41(1)
C(14)	5895(3)	324(3)	4250(2)	47(1)
C(15)	5442(3)	1065(3)	4524(2)	50(1)
C(16)	4456(3)	1256(3)	4343(2)	46(1)
N(2)	5802(2)	-1009(2)	3508(2)	60(1)
O(2)	5283(2)	-1549(2)	3192(2)	82(1)
O(3)	6712(2)	-1083(3)	3574(3)	115(2)
C(17)	1002(3)	1736(2)	4435(2)	42(1)
C(18)	-32(3)	1630(3)	4440(2)	44(1)
C(19)	-503(3)	1349(3)	5085(2)	47(1)
C(20)	-1(3)	1165(3)	5737(2)	56(1)
C(21)	1030(3)	1285(3)	5728(2)	61(1)
C(22)	1517(3)	1571(3)	5097(2)	52(1)
N(3)	-1602(3)	1261(3)	5074(2)	59(1)
O(4)	-2021(2)	943(2)	5610(2)	79(1)
O(5)	-2056(2)	1551(3)	4538(2)	101(2)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona.

O(1)-C(4)	1.220(4)	N(1)-C(2)	1.471(4)
N(1)-C(9)	1.473(4)	N(1)-C(8)	1.476(4)
C(2)-C(11)	1.527(4)	C(2)-C(3)	1.550(5)
C(3)-C(4)	1.507(5)	C(3)-C(10)	1.533(5)
C(4)-C(5)	1.501(5)	C(5)-C(6)	1.527(5)
C(5)-C(9)	1.568(5)	C(6)-C(7)	1.532(5)
C(7)-C(10)	1.529(6)	C(7)-C(8)	1.535(5)
C(9)-C(17)	1.524(5)	C(11)-C(12)	1.382(5)
C(11)-C(16)	1.396(5)	C(12)-C(13)	1.389(5)
C(13)-C(14)	1.359(5)	C(13)-N(2)	1.459(5)
C(14)-C(15)	1.370(5)	C(15)-C(16)	1.385(5)
N(2)-O(2)	1.214(4)	N(2)-O(3)	1.223(5)
C(17)-C(18)	1.387(5)	C(17)-C(22)	1.395(5)
C(18)-C(19)	1.386(5)	C(19)-C(20)	1.377(6)
C(19)-N(3)	1.471(5)	C(20)-C(21)	1.386(6)
C(21)-C(22)	1.377(6)	N(3)-O(4)	1.213(4)
N(3)-O(5)	1.219(5)		
C(2)-N(1)-C(9)	110.3(3)	C(2)-N(1)-C(8)	110.3(3)
C(9)-N(1)-C(8)	109.5(3)	N(1)-C(2)-C(11)	110.7(3)
N(1)-C(2)-C(3)	110.7(3)	C(11)-C(2)-C(3)	114.6(3)
C(4)-C(3)-C(10)	108.9(3)	C(4)-C(3)-C(2)	106.1(3)
C(10)-C(3)-C(2)	109.7(3)	O(1)-C(4)-C(5)	122.7(3)
O(1)-C(4)-C(3)	123.9(3)	C(5)-C(4)-C(3)	113.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)	108.5(3)	C(4)-C(5)-C(9)	107.3(3)
C(6)-C(5)-C(9)	108.2(3)	C(5)-C(6)-C(7)	110.0(3)
C(10)-C(7)-C(6)	109.7(3)	C(10)-C(7)-C(8)	108.6(3)
C(6)-C(7)-C(8)	108.1(3)	N(1)-C(8)-C(7)	111.7(3)
N(1)-C(9)-C(17)	112.3(3)	N(1)-C(9)-C(5)	110.1(3)
C(17)-C(9)-C(5)	113.9(3)	C(7)-C(10)-C(3)	109.1(3)
C(12)-C(11)-C(16)	118.1(3)	C(12)-C(11)-C(2)	121.7(3)
C(16)-C(11)-C(2)	120.1(3)	C(11)-C(12)-C(13)	118.7(3)
C(14)-C(13)-C(12)	123.5(3)	C(14)-C(13)-N(2)	119.2(3)
C(12)-C(13)-N(2)	117.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)	117.9(3)
C(14)-C(15)-C(16)	120.4(4)	C(15)-C(16)-C(11)	121.3(4)
O(2)-N(2)-O(3)	123.2(4)	O(2)-N(2)-C(13)	119.7(3)
O(3)-N(2)-C(13)	117.0(4)	C(18)-C(17)-C(22)	117.5(3)
C(18)-C(17)-C(9)	120.2(3)	C(22)-C(17)-C(9)	122.2(3)
C(19)-C(18)-C(17)	119.4(3)	C(20)-C(19)-C(18)	123.7(3)
C(20)-C(19)-N(3)	118.5(4)	C(18)-C(19)-N(3)	117.8(4)
C(19)-C(20)-C(21)	116.4(4)	C(22)-C(21)-C(20)	121.2(4)
C(21)-C(22)-C(17)	121.8(3)	O(4)-N(3)-O(5)	122.9(4)
O(4)-N(3)-C(19)	118.8(4)	O(5)-N(3)-C(19)	118.1(4)

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona.

El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	42(1)	67(2)	64(2)	1(2)	-7(1)	-13(1)
N(1)	34(1)	37(2)	43(2)	2(1)	2(1)	0(1)
C(2)	32(2)	37(2)	40(2)	1(2)	2(2)	2(1)
C(3)	33(2)	38(2)	49(2)	-1(2)	-4(2)	0(2)
C(4)	37(2)	51(2)	33(2)	3(2)	-4(2)	-6(2)
C(5)	37(2)	55(2)	47(2)	9(2)	-1(2)	8(2)
C(6)	62(2)	56(2)	48(2)	10(2)	-7(2)	8(2)
C(7)	49(2)	53(2)	48(2)	9(2)	8(2)	-5(2)
C(8)	47(2)	45(2)	57(2)	5(2)	5(2)	-5(2)
C(9)	38(2)	40(2)	47(2)	0(2)	1(2)	4(2)
C(10)	41(2)	62(2)	42(2)	-3(2)	5(2)	0(2)
C(11)	33(2)	41(2)	39(2)	1(2)	-1(2)	-2(2)
C(12)	35(2)	39(2)	43(2)	-1(2)	-3(1)	0(2)
C(13)	33(2)	40(2)	50(2)	6(2)	1(2)	0(2)
C(14)	31(2)	57(2)	53(2)	7(2)	-4(2)	-3(2)
C(15)	44(2)	59(2)	46(2)	-1(2)	-11(2)	-13(2)
C(16)	41(2)	48(2)	50(2)	-8(2)	-4(2)	0(2)
N(2)	41(2)	51(2)	88(3)	-2(2)	-6(2)	9(2)
O(2)	52(2)	48(2)	145(3)	-23(2)	0(2)	5(2)
O(3)	50(2)	107(3)	189(5)	-61(3)	-36(2)	37(2)
C(17)	41(2)	40(2)	44(2)	-7(2)	0(2)	2(2)
C(18)	41(2)	49(2)	43(2)	1(2)	-4(2)	1(2)
C(19)	42(2)	48(2)	52(2)	-7(2)	4(2)	-8(2)
C(20)	56(2)	66(3)	46(2)	5(2)	10(2)	5(2)
C(21)	53(2)	91(3)	39(2)	5(2)	-1(2)	15(2)
C(22)	36(2)	71(3)	49(2)	-9(2)	-3(2)	1(2)
N(3)	48(2)	75(3)	55(2)	1(2)	2(2)	-14(2)
O(4)	65(2)	88(2)	84(2)	14(2)	21(2)	-18(2)
O(5)	48(2)	183(4)	73(2)	17(3)	-5(2)	-21(2)

Tabla 5. Parámetros para las coordenadas de los hidrógenos [$\times 10^4$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2408	659	4105	44
H(3)	2511	-89	2949	48
H(5)	350	1798	2985	55
H(6A)	1453	2778	2364	66
H(6B)	1308	1939	1881	66
H(7)	3042	2286	1967	60
H(8A)	3820	2208	3144	60
H(8B)	3007	2939	3155	60
H(9)	1462	2683	3725	50
H(10A)	2644	773	1853	58
H(10B)	3618	885	2322	58
H(12)	3990	-446	3296	47
H(14)	6581	186	4363	56
H(15)	5812	1449	4847	60
H(16)	4150	1782	4534	55
H(18)	-418	1744	3999	53
H(20)	-350	962	6172	68
H(21)	1415	1168	6169	73
H(22)	2230	1664	5111	62

Tabla 6. Angulos diedros [°] para 2,9-bis-(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona.

C9 N1 C2 C11	-169.1(3)	N1 C2 C11 C12	-154.4(3)
C8 N1 C2 C11	69.8(3)	C3 C2 C11 C12	-28.3(4)
G9 N1 C2 C3	62.6(3)	N1 C2 C11 C16	29.2(4)
C8 N1 C2 C3	-58.4(3)	C3 C2 C11 C16	155.3(3)
N1 C2 C3 C4	-59.5(3)	C16 C11 C12 C13	-1.4(5)
C11 C2 C3 C4	174.4(3)	C2 C11 C12 C13	-177.9(3)
N1 C2 C3 C10	58.0(4)	C11 C12 C13 C14	1.0(5)
C11 C2 C3 C10	-68.1(4)	C11 C12 C13 N2	-179.7(3)
C10 C3 C4 O1	120.4(4)	C12 C13 C14 C15	-0.1(5)
C2 C3 C4 O1	-121.6(4)	N2 C13 C14 C15	-179.4(3)
C10 C3 C4 C5	-58.8(4)	C13 C14 C15 C16	-0.4(6)
C2 C3 C4 C5	59.3(4)	C14 C15 C16 C11	-0.1(6)
O1 C4 C5 C6	-120.9(4)	C12 C11 C16 C15	1.0(5)
C3 C4 C5 C6	58.2(4)	C2 C11 C16 C15	177.6(3)
O1 C4 C5 C9	122.3(4)	C14 C13 N2 O2	170.2(4)
C3 C4 C5 C9	-58.5(4)	C12 C13 N2 O2	-9.2(6)
C4 C5 C6 C7	-57.7(4)	C14 C13 N2 O3	-12.2(6)
C9 C5 C6 C7	58.5(4)	C12 C13 N2 O3	168.4(4)
C5 C6 C7 C10	60.3(4)	N1 C9 C17 C18	-162.3(3)
C5 C6 C7 C8	-58.0(4)	C5 C9 C17 C18	-36.4(5)
C2 N1 C8 C7	60.0(4)	N1 C9 C17 C22	20.2(5)
C9 N1 C8 C7	-61.5(4)	C5 C9 C17 C22	146.1(4)
C10 C7 C8 N1	-59.6(4)	C22 C17 C18 C19	-1.6(6)
C6 C7 C8 N1	59.4(4)	C9 C17 C18 C19	-179.3(3)
C2 N1 C9 C17	67.3(4)	C17 C18 C19 C20	0.2(6)
C8 N1 C9 C17	-171.1(3)	C17 C18 C19 N3	178.8(4)
C2 N1 C9 C5	-60.6(4)	C18 C19 C20 C21	0.7(7)
C8 N1 C9 C5	60.9(4)	N3 C19 C20 C21	-177.9(4)
C4 C5 C9 N1	57.0(4)	C19 C20 C21 C22	-0.1(7)
C6 C5 C9 N1	-59.9(4)	C20 C21 C22 C17	-1.4(7)
C4 C5 C9 C17	-70.1(4)	C18 C17 C22 C21	2.3(6)
C6 C5 C9 C17	173.0(3)	C9 C17 C22 C21	179.8(4)
C6 C7 C10 C3	-60.1(4)	C20 C19 N3 O4	-7.7(6)
C8 C7 C10 C3	57.9(4)	C18 C19 N3 O4	173.6(4)
C4 C3 C10 C7	58.1(4)	C20 C19 N3 O5	169.0(4)
C2 C3 C10 C7	-57.6(4)	C18 C19 N3 O5	-9.7(7)

**Datos de la cristalografía de Rayos X de la
1,5 dicetona 18**

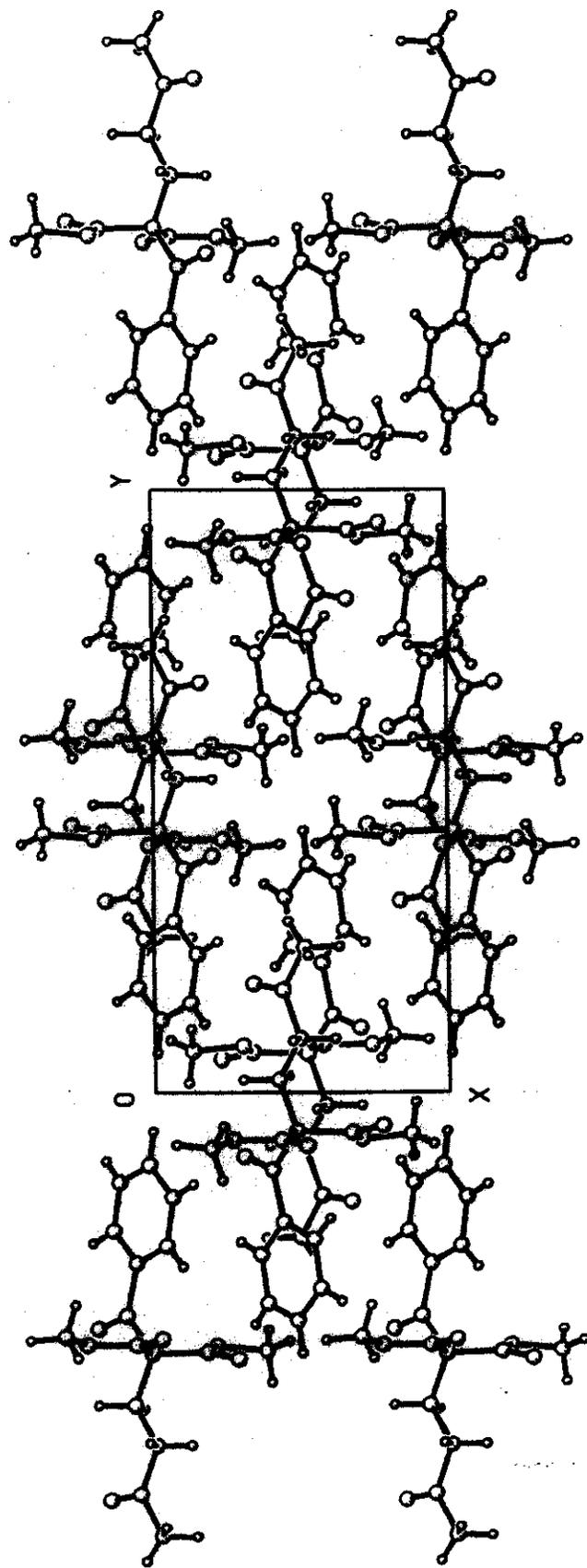


Tabla 1. Datos del cristal y del refinamiento de la estructura para 2-benzoil-2-metoxicarbonil-5-oxohexanoato de metilo.

Código de Identificación	15dkh (Resuelto por R. A. Toscano)
Formula empírica	$C_{16}H_{18}O_6$
Peso Formula	306.30
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 8.134(1) \text{ Å} \quad \alpha = 90^\circ$ $b = 16.618(1) \text{ Å} \quad \beta = 98.67(1)^\circ$ $c = 11.436(1) \text{ Å} \quad \gamma = 90^\circ$
Volumen	$1528.1(2) \text{ Å}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1.331 mg/m^3
Coefficiente de Absorción	0.102 mm^{-1}
F(000)	648
Tamaño del cristal	0.68 x 0.60 x 0.40 mm (Bloque-Incoloro)
(θ) rango para la colección de los datos	1.50 a 25.50°
Indices (rangos)	$0 \leq h \leq 9, 0 \leq k \leq 20, -13 \leq l \leq 13$
Reflexiones colectadas	3051
Reflexiones Independientes	2845 ($R_{int} = 0.0528$)
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados a la matriz total sobre F^2
Datos / restricciones / parámetros	2845 / 0 / 254
Bondad del ajuste sobre F^2	1.011
Indices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0525, wR2 = 0.1128$
Indices R (todos los datos)	$R1 = 0.0963, wR2 = 0.1360$
Coefficiente de extinción	0.0162(19)
Diff. mas grande pico y agujero	0.307 y -0.184 eÅ^{-3}

Table 1. Crystal data and structure refinement for Methyl, 2-benzoyl-2-methoxycarbonyl-5-oxohexanoate.

Identification code	15dkh (Solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	$C_{16}H_{18}O_6$
Formula weight	306.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
Unit cell dimensions	$a = 8.134(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 16.618(1) \text{ \AA}$ $\beta = 98.67(1)^\circ$ $c = 11.436(1) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1528.1(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Density (calculated)	1.331 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.102 mm^{-1}
F(000)	648
Crystal size	0.68 x 0.60 x 0.40 mm colorless-block
θ range for data collection	1.50 to 25.50°
Index ranges	$0 \leq h \leq 9$, $0 \leq k \leq 20$, $-13 \leq l \leq 13$
Reflections collected	3051
Independent reflections	2845 ($R_{int} = 0.0528$)
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2845 / 0 / 254
Goodness-of-fit on F^2	1.011
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0525$, $wR2 = 0.1128$
R indices (all data)	$R1 = 0.0963$, $wR2 = 0.1360$
Extinction coefficient	0.0162(19)
Largest diff. peak and hole	0.307 and -0.184 e\AA^{-3}

Tabla 2. Parámetros de las coordenadas atómicas [$\times 10^4$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 2-benzoil-2-metoxicarbonil-5-oxohexanoato de metilo. U (eq) esta definido como un tercio del trazo del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-2364(2)	5791(2)	3305(2)	56(1)
O(2)	155(3)	5883(2)	4339(2)	65(1)
O(3)	-1630(4)	3196(2)	1261(2)	87(1)
O(4)	-1992(3)	6064(1)	465(2)	64(1)
O(5)	2000(2)	5766(2)	1149(2)	57(1)
O(6)	2729(3)	5546(2)	3065(2)	68(1)
C(1)	-717(3)	5786(2)	3421(2)	37(1)
C(2)	-192(3)	5640(2)	2209(2)	35(1)
C(3)	-796(4)	4791(2)	1774(2)	40(1)
C(4)	-59(4)	4114(2)	2573(3)	48(1)
C(5)	-629(4)	3294(2)	2134(3)	56(1)
C(6)	100(6)	2591(2)	2844(5)	81(1)
C(7)	-1043(3)	6281(2)	1320(2)	40(1)
C(8)	-689(3)	7154(2)	1551(2)	37(1)
C(9)	-1463(4)	7705(2)	732(2)	45(1)
C(10)	-1244(4)	8516(2)	905(3)	52(1)
C(11)	-236(4)	8800(2)	1893(3)	54(1)
C(12)	556(4)	8264(2)	2718(3)	53(1)
C(13)	335(4)	7444(2)	2544(2)	44(1)
C(14)	-3089(5)	5930(3)	4374(3)	65(1)
C(15)	1688(3)	5662(2)	2233(2)	37(1)
C(16)	3698(4)	5685(2)	926(3)	57(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para 2-benzoil-2-metoxicarbonil-5-oxohexanoato de metilo.

O(1)-C(1)	1.326(3)	O(1)-C(14)	1.454(4)
O(2)-C(1)	1.187(3)	O(3)-C(5)	1.201(4)
O(4)-C(7)	1.206(3)	O(5)-C(15)	1.314(3)
O(5)-C(16)	1.448(4)	O(6)-C(15)	1.190(3)
C(1)-C(2)	1.530(3)	C(2)-C(15)	1.526(4)
C(2)-C(3)	1.551(3)	C(2)-C(7)	1.561(3)
C(3)-C(4)	1.515(4)	C(3)-H(3A)	0.98(3)
C(3)-H(3B)	0.98(3)	C(4)-C(5)	1.501(4)
C(4)-H(4A)	0.93(3)	C(4)-H(4B)	0.96(3)
C(5)-C(6)	1.494(5)	C(6)-H(6A)	0.95(4)
C(6)-H(6B)	0.86(5)	C(6)-H(6C)	0.95(4)
C(7)-C(8)	1.494(4)	C(8)-C(13)	1.390(4)
C(8)-C(9)	1.391(4)	C(9)-C(10)	1.370(4)
C(9)-H(9)	0.94(3)	C(10)-C(11)	1.376(4)
C(10)-H(10)	0.89(3)	C(11)-C(12)	1.384(4)
C(11)-H(11)	0.94(3)	C(12)-C(13)	1.385(4)
C(12)-H(12)	1.01(3)	C(13)-H(13)	0.94(3)
C(14)-H(14A)	0.98(4)	C(14)-H(14B)	0.99(4)
C(14)-H(14C)	0.92(4)	C(16)-H(16A)	0.95(3)
C(16)-H(16B)	0.94(4)	C(16)-H(16C)	0.92(4)
C(1)-O(1)-C(14)	116.6(2)	C(15)-O(5)-C(16)	118.6(2)
O(2)-C(1)-O(1)	123.2(3)	O(2)-C(1)-C(2)	127.7(3)
O(1)-C(1)-C(2)	109.0(2)	C(15)-C(2)-C(1)	113.31(19)
C(15)-C(2)-C(3)	107.2(2)	C(1)-C(2)-C(3)	108.5(2)
C(15)-C(2)-C(7)	109.9(2)	C(1)-C(2)-C(7)	108.9(2)
C(3)-C(2)-C(7)	108.96(19)	C(4)-C(3)-C(2)	113.9(2)
C(4)-C(3)-H(3A)	111.2(17)	C(2)-C(3)-H(3A)	107.0(17)
C(4)-C(3)-H(3B)	109.8(17)	C(2)-C(3)-H(3B)	106.4(17)
H(3A)-C(3)-H(3B)	108(2)	C(5)-C(4)-C(3)	113.5(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	106(2)	C(3)-C(4)-H(4A)	113(2)
C(5)-C(4)-H(4B)	107(2)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.8(19)
H(4A)-C(4)-H(4B)	107(3)	O(3)-C(5)-C(6)	120.6(3)
O(3)-C(5)-C(4)	122.5(3)	C(6)-C(5)-C(4)	116.8(3)
C(5)-C(6)-H(6A)	116(3)	C(5)-C(6)-H(6B)	115(3)
H(6A)-C(6)-H(6B)	120(4)	C(5)-C(6)-H(6C)	109(3)
H(6A)-C(6)-H(6C)	80(3)	H(6B)-C(6)-H(6C)	111(4)
O(4)-C(7)-C(8)	121.1(2)	O(4)-C(7)-C(2)	119.3(2)
C(8)-C(7)-C(2)	119.6(2)	C(13)-C(8)-C(7)	118.5(3)
C(13)-C(8)-C(7)	123.8(2)	C(9)-C(8)-C(7)	117.7(2)
C(10)-C(9)-C(8)	121.0(3)	C(10)-C(9)-H(9)	122.2(19)
C(8)-C(9)-H(9)	116.8(19)	C(9)-C(10)-C(11)	120.3(3)
C(9)-C(10)-H(10)	121(2)	C(11)-C(10)-H(10)	119(2)
C(10)-C(11)-C(12)	119.9(3)	C(10)-C(11)-H(11)	121(2)
C(12)-C(11)-H(11)	119(2)	C(11)-C(12)-C(13)	119.9(3)
C(11)-C(12)-H(12)	119.0(19)	C(13)-C(12)-H(12)	121.1(19)
C(12)-C(13)-C(8)	120.5(3)	C(12)-C(13)-H(13)	118.4(19)
C(8)-C(13)-H(13)	121.2(18)	O(1)-C(14)-H(14A)	109(2)
O(1)-C(14)-H(14B)	104(2)	H(14A)-C(14)-H(14B)	114(3)
O(1)-C(14)-H(14C)	111(2)	H(14A)-C(14)-H(14C)	106(3)
H(14B)-C(14)-H(14C)	112(3)	O(6)-C(15)-O(5)	124.1(3)
O(6)-C(15)-C(2)	126.9(2)	O(5)-C(15)-C(2)	108.8(2)
O(5)-C(16)-H(16A)	104(2)	O(5)-C(16)-H(16B)	111(2)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109(3)	O(5)-C(16)-H(16C)	108(2)

H(16A) -C(16) -H(16C)

112 (3)

H(16B) -C(16) -H(16C)

113 (3)

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 2-benzoil-2-metoxicarbonil-5-oxohexanoato de metilo.

El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	37(1)	88(2)	42(1)	-10(1)	5(1)	2(1)
O(2)	47(1)	115(2)	31(1)	-10(1)	0(1)	-6(1)
O(3)	115(2)	57(2)	81(2)	-11(1)	-8(2)	-19(2)
O(4)	76(2)	54(1)	50(1)	-1(1)	-30(1)	-5(1)
O(5)	43(1)	90(2)	37(1)	-1(1)	7(1)	2(1)
O(6)	39(1)	116(2)	46(1)	4(1)	-2(1)	6(1)
C(1)	39(1)	36(1)	35(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(2)	38(1)	36(1)	30(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(3)	41(2)	40(2)	38(1)	-5(1)	2(1)	-4(1)
C(4)	49(2)	43(2)	50(2)	0(1)	6(1)	0(1)
C(5)	59(2)	46(2)	66(2)	-4(2)	19(2)	-2(2)
C(6)	67(2)	46(2)	128(4)	13(2)	7(3)	2(2)
C(7)	38(1)	46(2)	35(1)	1(1)	-3(1)	1(1)
C(8)	33(1)	40(1)	37(1)	1(1)	4(1)	-2(1)
C(9)	44(2)	51(2)	39(1)	7(1)	0(1)	-2(1)
C(10)	51(2)	48(2)	55(2)	15(1)	1(1)	5(1)
C(11)	52(2)	45(2)	63(2)	3(2)	8(1)	-2(1)
C(12)	52(2)	47(2)	55(2)	-5(1)	-7(2)	-5(1)
C(13)	43(2)	44(2)	43(2)	3(1)	-7(1)	1(1)
C(14)	51(2)	96(3)	51(2)	-15(2)	13(2)	4(2)
C(15)	38(1)	36(1)	35(1)	-3(1)	0(1)	0(1)
C(16)	43(2)	74(2)	55(2)	-13(2)	15(1)	-5(2)

Tabla 5. Parámetros para las coordenadas de los hidrógenos [$\times 10^4$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{Å}^2 \times 10^3$] para 2-benzoil-2-metoxycarbonil-5-oxohexanoato de metilo.

	x	y	z	U(eq)
H(3A)	-2010(4)	4793(18)	1700(2)	48
H(3B)	-480(4)	4725(17)	990(3)	48
H(4A)	-300(4)	4155(19)	3340(3)	57
H(4B)	1130(4)	4117(19)	2630(3)	57
H(6A)	1280(6)	2570(3)	3020(4)	98
H(6B)	-460(5)	2150(3)	2710(4)	98
H(6C)	230(6)	2730(3)	3660(4)	98
H(9)	-2150(4)	7494(18)	70(3)	54
H(10)	-1690(4)	8870(2)	360(3)	63
H(11)	-90(4)	9350(2)	2040(3)	64
H(12)	1260(4)	8480(2)	3450(3)	63
H(13)	890(4)	7091(19)	3120(3)	53
H(14A)	-2750(5)	6460(2)	4690(3)	78
H(14B)	-4300(5)	5870(2)	4120(3)	78
H(14C)	-2690(5)	5570(2)	4950(3)	78
H(16A)	3750(4)	6040(2)	280(3)	68
H(16B)	4460(4)	5850(2)	1580(3)	68
H(16C)	3850(4)	5160(2)	720(3)	68

Tabla 6. Angulos diedros [°] para 2-benzoil-2-metoxycarbonil-5-oxohexanoato de metilo.

C(14)-O(1)-C(1)-O(2)	0.5(5)
C(14)-O(1)-C(1)-C(2)	-179.5(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(15)	-2.7(4)
O(1)-C(1)-C(2)-C(15)	177.3(2)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	116.2(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-63.8(3)
O(2)-C(1)-C(2)-C(7)	-125.3(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	54.7(3)
C(15)-C(2)-C(3)-C(4)	61.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-61.3(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.7(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-179.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-O(3)	-3.1(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	177.4(3)
C(15)-C(2)-C(7)-O(4)	117.0(3)
C(1)-C(2)-C(7)-O(4)	-118.3(3)
C(3)-C(2)-C(7)-O(4)	-0.1(4)
C(15)-C(2)-C(7)-C(8)	-63.9(3)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	60.8(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	178.9(2)
O(4)-C(7)-C(8)-C(13)	177.2(3)
C(2)-C(7)-C(8)-C(13)	-1.9(4)
O(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.4(4)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	179.5(2)
C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.0(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177.7(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.6(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.3(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.2(5)
C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.6(5)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.9(4)
C(7)-C(8)-C(13)-C(12)	-177.7(3)
C(16)-O(5)-C(15)-O(6)	4.2(5)
C(16)-O(5)-C(15)-C(2)	-170.7(3)
C(1)-C(2)-C(15)-O(6)	23.4(4)
C(3)-C(2)-C(15)-O(6)	-96.2(3)
C(7)-C(2)-C(15)-O(6)	145.5(3)
C(1)-C(2)-C(15)-O(5)	-161.9(2)
C(3)-C(2)-C(15)-O(5)	78.5(3)
C(7)-C(2)-C(15)-O(5)	-39.8(3)

**Datos de la cristalografía de Rayos X de la
1,3 dicetona 28**

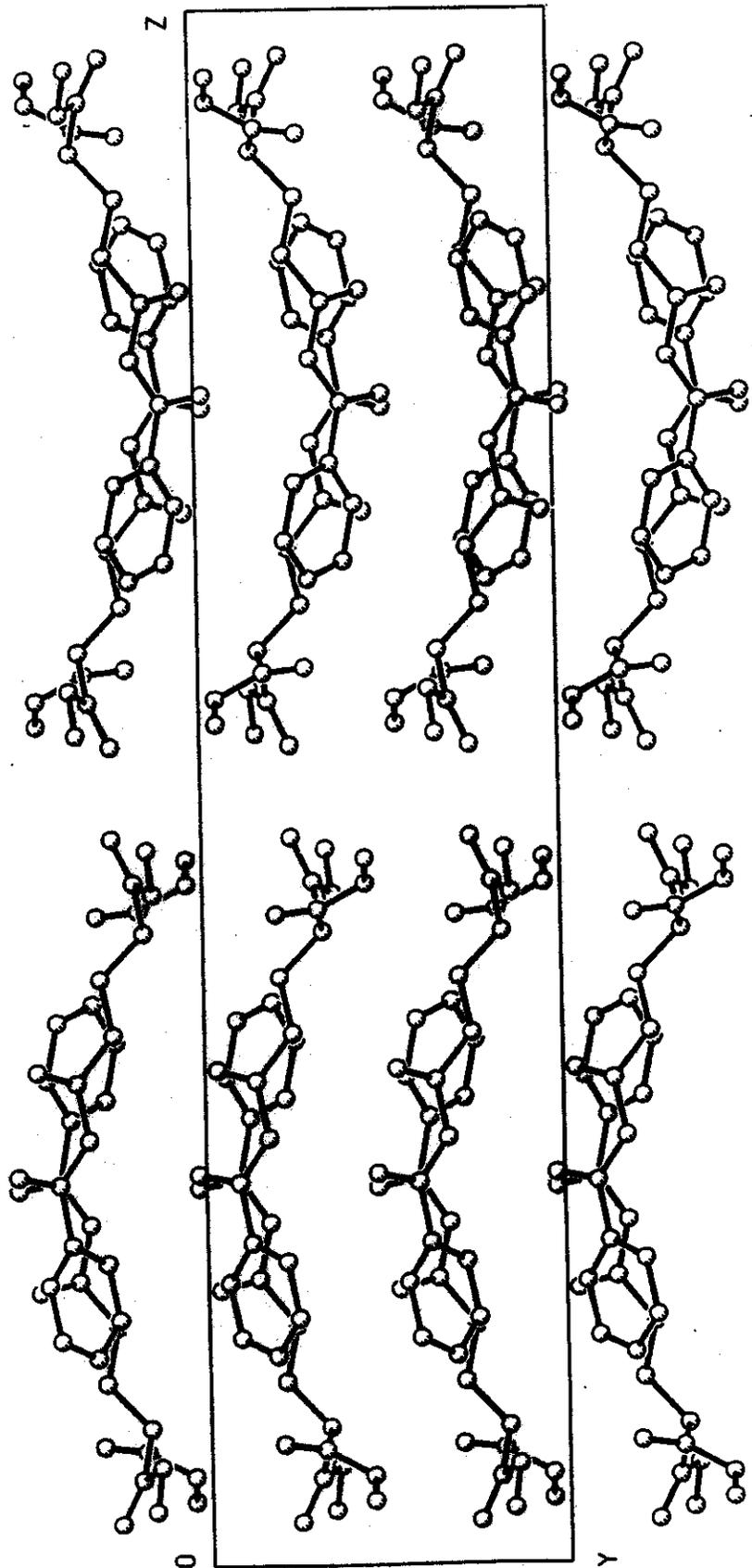


Tabla 1. Datos del cristal y del refinamiento de la estructura para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo.

Código de Identificación	13dkhs (Resuelto por R. A. Toscano)
Formula empírica	C ₁₆ H ₁₈ O ₆
Peso Formula	306.30
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.245(1) Å α = 90 ° b = 8.309(1) Å β = 90 ° c = 36.614(3) Å γ = 90 °
Volumen	1528.1(2) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.306 mg/m ³
Coefficiente de Absorción	0.100 mm ⁻¹
F(000)	1296
Tamaño del cristal	0.60 x 0.48 x 0.20 mm (Placas-Incoloras)
(θ) rango para la colección de los datos	1.50 a 25.50°
Indices (rangos)	0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 10, -44 ≤ l ≤ 0
Reflexiones colectadas	2890
Reflexiones Independientes	2890 (R _{int} = 0.0000)
Método de Refinamiento	Mínimos cuadrados a la matriz total sobre F ²
Datos / restricciones / parámetros	2890 / 0 / 254
Bondad del ajuste sobre F ²	1.022
Indices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0733, wR2 = 0.1298
Indices R (todos los datos)	R1 = 0.2311, wR2 = 0.1989
Coefficiente de extinción	0.0027(7)
Diff. mas grande pico y agujero	0.216 y -0.218 eÅ ⁻³

Table 1. Crystal data and structure refinement for Methyl 7-hydroxy-2-methoxycarbonyl-5-oxo-6-heptenoate.

Identification code	13dkhs (Solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	$C_{16}H_{18}O_6$
Formula weight	306.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pbca
Unit cell dimensions	$a = 10.245(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.309(1) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 36.614(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3116.8(5) \text{ \AA}^3$
Z	8
Density (calculated)	1.306 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.100 mm^{-1}
F(000)	1296
Crystal size	0.60 x 0.48 x 0.20 mm colorless-plates
θ range for data collection	1.50 to 25.50°
Index ranges	$0 \leq h \leq 12$, $0 \leq k \leq 10$, $-44 \leq l \leq 0$
Reflections collected	2890
Independent reflections	2890 ($R_{\text{int}} = 0.0000$)
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2890 / 0 / 254
Goodness-of-fit on F^2	1.022
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0733$, $wR_2 = 0.1298$
R indices (all data)	$R_1 = 0.2311$, $wR_2 = 0.1989$
Extinction coefficient	0.0027(7)
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.218 e\AA^{-3}

Tabla 2. Parámetros de las coordenadas atómicas [$\times 10^4$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo. U (eq) esta definido como un tercio del trazo del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1737(4)	1395(7)	5654(1)	85(2)
O(2)	3230(4)	2512(7)	5292(1)	94(2)
O(3)	2887(5)	4654(6)	6792(1)	82(2)
O(4)	2689(6)	5218(7)	7457(1)	99(2)
O(5)	5895(5)	2960(7)	5792(1)	89(2)
O(6)	5567(4)	458(6)	5590(1)	77(1)
C(1)	2925(6)	1920(8)	5576(2)	61(2)
C(2)	3829(6)	1666(9)	5902(2)	57(2)
C(3)	3514(7)	2876(9)	6196(2)	62(2)
C(4)	4223(7)	2536(10)	6560(2)	60(2)
C(5)	3695(6)	3573(9)	6864(2)	59(2)
C(6)	4080(6)	3238(9)	7228(2)	61(2)
C(7)	3535(6)	4067(8)	7510(2)	60(2)
C(8)	5225(6)	1798(9)	5759(2)	57(2)
C(9)	3761(6)	3754(8)	7904(1)	60(2)
C(10)	2925(7)	4408(10)	8162(2)	76(2)
C(11)	3070(9)	4093(12)	8526(2)	91(3)
C(12)	4041(9)	3105(11)	8640(2)	86(3)
C(13)	4896(9)	2464(10)	8397(2)	85(2)
C(14)	4743(7)	2785(9)	8025(2)	71(2)
C(15)	772(8)	1556(13)	5367(2)	91(3)
C(16)	6860(9)	432(14)	5428(3)	104(3)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo.

O(1)-C(1)	1.323(7)	O(1)-C(15)	1.447(8)
O(2)-C(1)	1.193(6)	O(3)-C(5)	1.249(7)
O(4)-C(7)	1.306(7)	O(4)-H(4)	0.96(7)
O(5)-C(8)	1.191(7)	O(6)-C(8)	1.322(7)
O(6)-C(16)	1.451(9)	C(1)-C(2)	1.524(8)
C(2)-C(3)	1.510(9)	C(2)-C(8)	1.526(8)
C(2)-H(2)	1.02(6)	C(3)-C(4)	1.541(8)
C(3)-H(3A)	0.93(6)	C(3)-H(3B)	1.16(6)
C(4)-C(5)	1.508(9)	C(4)-H(4A)	0.93(6)
C(4)-H(4B)	1.01(6)	C(5)-C(6)	1.420(8)
C(6)-C(7)	1.362(8)	C(6)-H(6)	0.89(6)
C(7)-C(9)	1.482(8)	C(9)-C(14)	1.363(9)
C(9)-C(10)	1.386(9)	C(10)-C(11)	1.366(9)
C(10)-H(10)	0.84(7)	C(11)-C(12)	1.357(11)
C(11)-H(11)	0.92(7)	C(12)-C(13)	1.358(11)
C(12)-H(12)	1.01(6)	C(13)-C(14)	1.395(9)
C(13)-H(13)	0.95(7)	C(14)-H(14)	0.91(6)
C(15)-H(15A)	0.99(7)	C(15)-H(15B)	1.00(8)
C(15)-H(15C)	0.95(7)	C(16)-H(16A)	0.95(8)
C(16)-H(16B)	1.05(8)	C(16)-H(16C)	1.05(8)
C(1)-O(1)-C(15)	116.3(6)	C(7)-O(4)-H(4)	111(5)
C(8)-O(6)-C(16)	116.5(7)	O(2)-C(1)-O(1)	124.3(6)
O(2)-C(1)-C(2)	125.4(6)	O(1)-C(1)-C(2)	110.2(5)
C(3)-C(2)-C(1)	109.7(5)	C(3)-C(2)-C(8)	113.4(6)
C(1)-C(2)-C(8)	107.0(5)	C(3)-C(2)-H(2)	112(3)
C(1)-C(2)-H(2)	105(3)	C(8)-C(2)-H(2)	109(3)
C(2)-C(3)-C(4)	113.2(6)	C(2)-C(3)-H(3A)	112(4)
C(4)-C(3)-H(3A)	105(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	109(3)
C(4)-C(3)-H(3B)	108(3)	H(3A)-C(3)-H(3B)	109(5)
C(5)-C(4)-C(3)	111.3(6)	C(5)-C(4)-H(4A)	107(4)
C(3)-C(4)-H(4A)	110(4)	C(5)-C(4)-H(4B)	113(3)
C(3)-C(4)-H(4B)	105(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	111(6)
O(3)-C(5)-C(6)	121.6(6)	O(3)-C(5)-C(4)	119.5(5)
C(6)-C(5)-C(4)	118.8(6)	C(7)-C(6)-C(5)	120.0(6)
C(7)-C(6)-H(6)	121(4)	C(5)-C(6)-H(6)	119(4)
O(4)-C(7)-C(6)	121.9(6)	O(4)-C(7)-C(9)	112.2(6)
C(6)-C(7)-C(9)	125.8(6)	O(5)-C(8)-O(6)	125.2(6)
O(5)-C(8)-C(2)	124.3(6)	O(6)-C(8)-C(2)	110.4(6)
C(14)-C(9)-C(10)	117.7(6)	C(14)-C(9)-C(7)	122.4(6)
C(10)-C(9)-C(7)	119.8(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121.5(7)
C(11)-C(10)-H(10)	123(5)	C(9)-C(10)-H(10)	116(5)
C(12)-C(11)-C(10)	119.9(7)	C(12)-C(11)-H(11)	124(4)
C(10)-C(11)-H(11)	116(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.4(7)
C(11)-C(12)-H(12)	123(4)	C(13)-C(12)-H(12)	117(4)
C(12)-C(13)-C(14)	119.5(8)	C(12)-C(13)-H(13)	121(4)
C(14)-C(13)-H(13)	119(4)	C(9)-C(14)-C(13)	121.0(7)
C(9)-C(14)-H(14)	121(4)	C(13)-C(14)-H(14)	118(4)
O(1)-C(15)-H(15A)	105(4)	O(1)-C(15)-H(15B)	111(5)
H(15A)-C(15)-H(15B)	121(6)	O(1)-C(15)-H(15C)	104(5)
H(15A)-C(15)-H(15C)	121(7)	H(15B)-C(15)-H(15C)	93(7)
O(6)-C(16)-H(16A)	112(6)	O(6)-C(16)-H(16B)	107(4)
H(16A)-C(16)-H(16B)	134(6)	O(6)-C(16)-H(16C)	115(4)
H(16A)-C(16)-H(16C)	94(7)	H(16B)-C(16)-H(16C)	90(6)

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo.
 El factor exponencial del desplazamiento anisotrópico toma la forma:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	59(3)	123(5)	74(3)	20(3)	-11(2)	-13(3)
O(2)	76(3)	143(5)	62(2)	27(3)	-9(2)	-19(4)
O(3)	100(4)	81(4)	65(2)	4(3)	-4(2)	30(3)
O(4)	123(4)	109(4)	64(2)	0(3)	-1(3)	56(4)
O(5)	81(4)	90(4)	94(3)	-9(3)	20(3)	-29(3)
O(6)	73(3)	80(4)	79(3)	6(3)	17(2)	6(3)
C(1)	64(4)	72(5)	46(3)	-4(3)	13(3)	-3(4)
C(2)	53(4)	66(4)	51(3)	3(3)	-2(3)	1(4)
C(3)	58(4)	69(5)	60(3)	2(3)	4(3)	12(4)
C(4)	54(4)	72(5)	55(3)	0(3)	2(3)	-3(4)
C(5)	55(4)	63(5)	60(4)	4(3)	5(3)	0(4)
C(6)	56(4)	65(5)	60(3)	-1(3)	1(3)	6(4)
C(7)	61(4)	53(4)	67(4)	2(4)	-2(3)	4(4)
C(8)	59(4)	62(5)	51(3)	1(3)	2(3)	2(4)
C(9)	63(4)	64(5)	53(3)	2(3)	3(3)	-1(4)
C(10)	77(6)	86(7)	66(4)	-3(4)	15(4)	0(5)
C(11)	101(7)	106(7)	65(4)	0(5)	20(4)	2(6)
C(12)	120(7)	85(6)	52(4)	6(4)	-12(4)	-21(6)
C(13)	106(7)	88(6)	63(4)	-5(4)	-23(4)	1(6)
C(14)	74(5)	75(5)	65(4)	-12(4)	-3(3)	1(5)
C(15)	59(5)	127(8)	87(5)	-6(6)	-18(4)	0(6)
C(16)	87(6)	112(9)	111(6)	21(6)	46(5)	29(6)

Tabla 5. Parámetros para las coordenadas de los hidrógenos [$\times 10^4$] y desplazamientos isotrópicos equivalentes [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	2540(8)	5390(10)	7200(18)	119
H(2)	3660(6)	510(7)	5985(14)	68
H(3A)	2630(6)	2890(8)	6256(14)	75
H(3B)	3820(5)	4150(8)	6098(14)	75
H(4A)	5100(6)	2780(8)	6536(15)	72
H(4B)	4090(6)	1340(8)	6604(15)	72
H(6)	4650(6)	2450(8)	7270(15)	73
H(10)	2350(7)	5030(9)	8080(18)	91
H(11)	2460(8)	4550(10)	8679(17)	109
H(12)	4170(6)	2790(8)	8905(17)	103
H(13)	5570(7)	1750(10)	8473(18)	103
H(14)	5340(6)	2370(8)	7869(16)	86
H(15A)	1130(7)	940(9)	5159(17)	109
H(15B)	510(7)	2710(9)	5340(2)	109
H(15C)	-30(7)	1260(10)	5481(19)	109
H(16A)	7240(9)	-610(11)	5440(2)	124
H(16B)	6910(7)	1380(10)	5240(19)	124
H(16C)	7600(8)	970(10)	5590(2)	124

Tabla 6. Enlaces de hidrógeno para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo [Å y °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(4)-H(4)...O(3)	0.96(7)	1.65(7)	2.488(6)	142(7)

Tabla 7. Angulos diedros [°] para 7-hidroxi-2-metoxicarbonil-5-oxo-6-heptanoato de metilo.

C(15)-O(1)-C(1)-O(2)	0.5(11)
C(15)-O(1)-C(1)-C(2)	-179.8(7)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	105.9(8)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-73.8(7)
O(2)-C(1)-C(2)-C(8)	-17.5(10)
O(1)-C(1)-C(2)-C(8)	162.8(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	170.5(6)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	-69.9(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-169.4(6)
C(3)-C(4)-C(5)-O(3)	-7.0(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	169.7(6)
O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	2.2(10)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-174.5(6)
C(5)-C(6)-C(7)-O(4)	-2.4(10)
C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	174.6(6)
C(16)-O(6)-C(8)-O(5)	-0.8(10)
C(16)-O(6)-C(8)-C(2)	177.9(6)
C(3)-C(2)-C(8)-O(5)	-19.9(9)
C(1)-C(2)-C(8)-O(5)	101.1(7)
C(3)-C(2)-C(8)-O(6)	161.3(5)
C(1)-C(2)-C(8)-O(6)	-77.7(6)
O(4)-C(7)-C(9)-C(14)	-169.7(7)
C(6)-C(7)-C(9)-C(14)	13.0(11)
O(4)-C(7)-C(9)-C(10)	12.8(9)
C(6)-C(7)-C(9)-C(10)	-164.4(7)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(12)
C(7)-C(9)-C(10)-C(11)	177.3(7)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.8(14)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	2.0(14)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.2(13)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	0.1(11)
C(7)-C(9)-C(14)-C(13)	-177.4(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	1.1(13)
