

50524
22



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

ESTUDIO DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD FACIAL EN LA
ADICION NUCLEOFILICA A LAS
2,9-DIARILAZAADAMANTANONAS Y SUS N-OXIDOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
ARIADNA NATALIA / CERVANTES NEVAREZ

DIRECTOR: DR. FEDERICO JESUS JIMENEZ CRUZ
ASESOR: M. en C. RODOLFO CARREON SANCHEZ

MEXICO, D. F.

2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

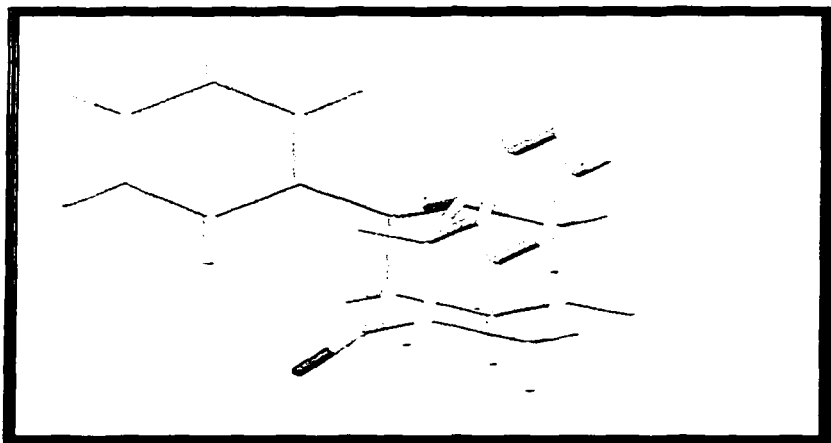
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (a) señor (ita):

ARIADNA NATALIA CERVANTES NEVÁREZ

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Estudio de la Diastereoselectividad Facial en la Adición Nucleofílica a 2, 9-Diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.



- PRESIDENTE Q.F.B. EVANGELINA MERCADO MARÍN
- VOCAL* DR. FEDERICO JESÚS JIMÉNEZ CRUZ
- SECRETARIO M. en C. LUIS RODOLFO CARREÓN SÁNCHEZ
- SUPLENTE Q. GUADALUPE MIRANDA JIMENO
- SUPLENTE Q. MARTHA TRINIDAD JULIETA OLIVEROS



[Handwritten signatures and scribbles over horizontal lines]
 U. Oliveros

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
 México, D.F. a, 15 de octubre de 2002.

[Handwritten signature]

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
 c.c.p. Interesado

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La juventud es algo más que una etapa en la vida, es una actitud mental frente a ella. Ser joven es tener temple en la voluntad, calidez y altura en la imaginación, vigor en las emociones. Solo seremos viejos cuando hayamos perdido nuestros ideales. Seremos jóvenes en la medida de nuestra fe, de la confianza en nosotros mismos y en tanto la esperanza alienta nuestro ánimo. Mientras nuestro corazón sea capaz de recibir mensajes de belleza, de alegría y de entusiasmo, seguiremos siendo jóvenes. Solo habremos envejecido si al corazón lo cubren las nieves del escepticismo y los hielos de la derrota

Rudyard Kipling

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mi madre Lydia Nevárez Rivera.
Gracias por que siempre confiaste en mi
y me apoyaste incondicionalmente
tanto en mi vida personal como académica.
Y de esta forma el fruto de esa confianza
se ve reflejada en la culminación de ésta
etapa de mi vida.

A mi hijo Said Padilla Cervantes.
Gracias a ti corazón, llegue a
cumplir mis metas y me impulsaste
a seguir adelante. Te quiero mucho.

A Manuel E. Espinoza Sánchez.
Te agradezco que nunca perdiste la
fe en mi y me ayudaste a ser una
mejor persona.

A mis maestros y amigos.
M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez y
Dr. Federico Jesús Jiménez Cruz.

Siempre sentí el apoyo brindado
por parte de ustedes y las valiosas
contribuciones a mi persona,
compartiendo experiencias, conocimientos
y ayuda en momentos difíciles.

A mi amiga Isaura Sánchez Arteaga.
Gracias por tu paciencia, apoyo y
Consejos que me impulsaron a ser
más conciente y perseverante.

Agradezco la amable asistencia técnica del M. C. Héctor Ríos Olivares y la Q.
Ángeles Peña en RMN-300, de la Q. Rocío Patiño en IR, del M.C. Simón
Hernández Ortega en Cristalografía de rayos X, así como del M.C. Javier Pérez
Flores en Espectroscopia de Masas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

TABLA DE CONTENIDO

PAGS.

<i>Abreviaturas</i>	I
<i>Glosario</i>	III
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. MARCO TEÓRICO.	6
2.1. <i>Compuestos Carbonílicos.</i>	6
2.2. <i>Características del Grupo Carbonilo en Aldehídos y Cetonas.</i>	7
2.3. <i>Reacciones de Adición Nucleofílica en Cetonas y Aldehídos.</i>	7
2.4. <i>Modelos para Explicar el Origen de la Estereoselectividad Facial en la Adición Nucleofílica al Grupo Carbonilo.</i>	14
2.5. <i>Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas.</i>	26
2.6. <i>Ecuación de Hammett.</i>	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	31
4. OBJETIVOS.	32
4.1. <i>Objetivo General.</i>	32
4.2. <i>Objetivos Específicos.</i>	32
5. HIPÓTESIS.	33
6. MATERIAL Y EQUIPO.	34
7. PARTE EXPERIMENTAL.	35
7.1. <i>Ruta de Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos.</i>	35
7.2. <i>Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas.</i>	39
7.3. <i>Síntesis de los N-óxidos de las 2,9-diarilazaadamantanonas.</i>	43
7.4. <i>Estudios de Diastereoselectividad Facial.</i>	44
7.5. <i>Preparación de los 2,9-aril-azaadamantan-4-oles E-OH y Z-OH y los N-óxidos de los 2,9-aril-azaadamantan-4-oles Z-OH.</i>	45
7.6. <i>Determinación de la Proporción E/Z en los 2,9-diarilazaadamantan-4-oles.</i>	45
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	
8.1. <i>RMN de ¹H y ¹³C de las 2,9-diarilazaadamantanonas 4a-4i.</i>	46
Tabla 1. <i>RMN de ¹H (CDCl₃), δ, ppm y J en Hz, para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de las cetonas 4a-4e.</i>	46

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

TABLA DE CONTENIDO

PAGS.

Tabla 2. RMN de ^1H (CDCl_3), δ , ppm y J en Hz, para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de las cetonas 4f-4i.	47
Tabla 3. Asignación para los protones aromáticos (δ , ppm y J en Hz) en los fenilos axial y ecuatorial de las cetonas 4a-4h.	50
Tabla 4. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de las cetonas 4a-4f.	51
Tabla 5. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de las cetonas 4g-4i.	52
8.2. RMN de ^1H y ^{13}C de los N-óxidos de las 2,9-diarilazaadamantanonas 5a-5d.	53
Tabla 6. RMN de ^1H (CDCl_3), (δ , ppm y J en Hz) para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de los N-óxidos para las cetonas 5a-5d.	53
Tabla 7. Asignación para los protones aromáticos (δ , ppm y J en Hz) en los fenilos axial y ecuatorial de los N-óxidos de las cetonas 5a-5d.	54
Tabla 8. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de los N-óxidos de las cetonas 5a-5d.	54
8.4. Estructura del Esqueleto Tricíclico de las 2,9-diarilazaadamantanonas: <i>Distorsión de la Geometría.</i>	55
8.5. Diastereoselectividad Facial en la Adición Nucleofílica de Hidruro a las 2,9-diarilazaadamantanonas y su N-óxido.	59
Tabla 9. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los Z y E 2-ec, 9-ax-diaril-azaadamantanoles en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico, sustituyente X en posición <i>para</i> .	61
Tabla 10. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado) δ , ppm y J en Hz para los Z y E 2-ec, 9-ax-diaril-azaadamantanoles en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico, sustituyente X en posición <i>meta</i> .	62
Tabla 11. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los N-óxidos Z 2-ec, 9-ax-diaril-azaadamantanoles en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico.	63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA DE CONTENIDO

PAGS.

Tabla 12. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los N-óxidos Z 2-ec, 9-ax-diaril-azaadamantanoles, asignaciones en el sistema aromático.	64
Tabla 13. Distribución de isómeros en la reducción de las cetonas ^[7] 13a-13d y 4a-4g con NaBH_4 en metanol.	65
9. CONCLUSIONES.	70
10. ANEXOS.	72
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	92

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo.
AMCPB	Ácido metacloro peroxibenzoico o perbenzoico.
DCM	Diclorometano.
DME	1,2-Dimetoxietano.
EM (IE)	Espectrometría de masas de impacto electrónico.
EtOH	Etanol.
IR	Espectroscopia de infrarrojo.
LAH	Hidruro de litio aluminio.
MeOH	Metanol.
p-TosMIC	p-Toluensulfonilmetilenoisocianuro.
RMN ¹³C	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de carbono 13.
RMN ¹H	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1.
t-BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potasio.
THF	Tetrahidrofurano.
R	Grupo alquilo.
S	Grupo pequeño.
M	Grupo mediano.
L	Grupo grande.
OM	Oxígeno unido a un metal
π	Enlace pi. Enlace covalente formado por la superposición lateral de orbitales atómicos.
σ	Enlace sigma. Unión covalente formada por la superposición frontal de orbitales atómicos. Orbital enlazante; es aquel orbital molecular que si está ocupado, contribuye a rebajar la energía de la molécula.
σ^*	Orbital antienlazante. Recibe este nombre porque cuando está ocupado, aumenta la energía de la molécula en relación con los átomos separados.
σ^\ddagger	Orbital en estado de transición.
$\sigma^{\ddagger*}$	Orbital antienlazante en estado de transición.
σ_{CL}	Orbital antienlazante al grupo mayor.

Ariadna Natalia Cervantes Nevárez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

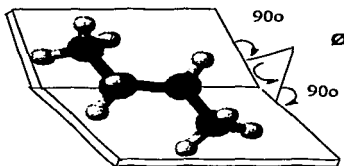
σ_{CC}	Orbital antienlazante carbono-carbono.
σ_{CH}	Orbital antienlazante carbono-hidrógeno.
σ_{Nu}	Orbital en estado de transición del nucleófilo.
s	señal simple.
sa	señal ancha.
d	doblete.
da	doblete ancho.
t	tripleto.
dd	doble de doble.
ddd	doble de doble de doble.
m	señal múltiple.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Glosario

Ángulo de enlace. Es el ángulo descrito por tres átomos unidos a través de dos enlaces químicos contiguos.

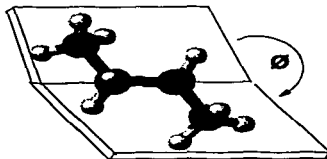
Ángulo diedro. El ángulo diedro entre dos planos se define como el ángulo entre las normales de esos planos. Un ángulo diedro es calculado para dos planos en un grupo de cuatro átomos conectados.



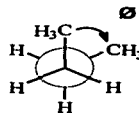
Ángulo diedro

Ángulo de torsión. Es el ángulo que hay entre los dos planos que describen un grupo de cuatro átomos conectados a través de tres enlaces en una molécula. Cabe destacar que la suma del ángulo diedro y el de torsión es de 180° ; ambos son complementarios.

El ángulo diedro se ha utilizado en la literatura para describir una molécula, pero el término correcto que se debe aplicar es el ángulo de torsión.



Ángulo de torsión



Centro estereogénico, (centro quiral). Átomo (usualmente carbono) que está unido a cuatro grupos distintos y por lo tanto es quiral. Estos centros pueden ser átomos con cuatro sustituyentes diferentes cuando el átomo central es carbono con hibridación sp^3 o cuando es azufre, arsénico, silicio, fósforo y nitrógeno; este último en algunas sales cuaternarias que forman parte de anillos bicíclicos.

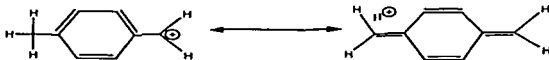
Conformación. Forma tridimensional exacta de una molécula en un momento dado, suponiendo que se detiene la rotación alrededor de un enlace sencillo.

Complejo activado. Está relacionado con la estructura de transición entre reactivos y productos en una reacción y está situado en el punto de máxima energía en una curva de reacción

Diastereoisómeros. Término que indica la relación entre estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí, son estereoisómeros con la misma configuración con uno o más centros estereogénicos, pero difieren en el resto de tales centros.

Disimétrico. Son moléculas que carecen de los elementos de simetría, plano de reflexión, punto de simetría y los ejes de rotación-reflexión; sin embargo, una molécula disimétrica pudiera poseer uno o más ejes simples de simetría.

Efecto Baker-Nathan. Describe el efecto que facilita la reacción entre los bromuros de bencilo con piridina (en acetona) por los grupos p-alquilo: a mayor número de C-H mayor valor de rapidez de reacción; de acuerdo con el siguiente orden $CH_3 > CH_2CH_2 > (CH_2)_2CH > (CH_2)_3C$, sugiriendo que los enlaces C-H de los grupos podrían conjugarse con un centro deficiente en electrones con respecto a él.



Efecto inductivo. Efecto de atracción de electrones que se transmite a través de enlaces sigma debido a un dipolo cercano. Los elementos electronegativos tienen un efecto inductivo atrayente de electrones, mientras que en los elementos electropositivos tienen efecto donador de electrones.

Efecto por resonancia. Efecto debido al cual los sustituyentes donan o atraen densidad electrónica por medio de la superposición de orbitales p con enlaces π vecinos.

Enlace axial. Enlace perpendicular al plano imaginario del anillo de un ciclohexano en su conformación de silla.

Enlace ecuatorial. Enlace que se encuentra en lo que podría considerarse el ecuador del anillo del ciclohexano.

Entgegen (*E*). Término alemán que significa opuesto y que se utiliza para describir la estereoquímica de un doble enlace carbono-carbono.

Espectro COSY. Correlación espectroscópica homonuclear.

Espectro DEPT. Desacoplamiento protón.

Espectro HETCOR. Correlación espectroscópica heteronuclear.

Espectro NOESY. Espectroscopia del efecto nuclear de Over-Hauser.

Estado de transición. Punto de máxima energía en una curva de reacción donde se encuentra el complejo activado.

Esterespecifico. Calificativo que indica que se produce un solo estereoisómero, en vez de una mezcla, en una reacción dada.

Ariadna Nolasco Prieto y Nolasco
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estereoisómero. Son isómeros que tienen el mismo número de átomos de carbono e idénticos sustituyentes, pero difieren en la manera en que sus átomos se orientan en el espacio.

Estereoquímica. Rama de la química relacionada con el estudio de la configuración tridimensional de las moléculas y los átomos involucrados.

Estereoselectivo. Calificativo que indica que se produce una mezcla de estereoisómeros, prefiriendo a uno de ellos en mayor proporción en una reacción dada.

Estereoquímica *anti*. Se refiere a los lados opuestos de un doble enlace o de una molécula. Una reacción de adición *anti* es aquella en la cual los dos extremos de un doble enlace son atacados por caras opuestas.

Estereoquímica *sin*. Una reacción de adición *sin* es aquella en la cual los dos extremos del doble enlace son atacados del mismo lado.

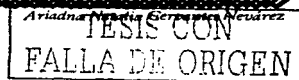
Grupo protector. Grupo que se introduce en una molécula para proteger un grupo funcional sensible contra la reacción que ocurre en otro sitio de la molécula. Después de desempeñar su función protectora, el grupo se elimina.

Hiperconjugación. Interacción estabilizadora débil que resulta de la superposición de un orbital *p* con un enlace π vecino.

HOMO. Acrónimo de *highest occupied molecular orbital*, es decir, orbital molecular ocupado de mayor energía.

Isómeros. Compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero diferente estructura.

Longitud de enlace. Distancia entre dos átomos unidos por un enlace químico.



LUMO. Acrónimo de *lowest unoccupied molecular orbital*, que significa orbital molecular desocupado de más baja energía.

Nucleófilo. Especie con afinidad por los núcleos deficientes de electrones, que dona un par de electrones a un electrófilo en una reacción polar, con la consecuente formación de un enlace.

Orbital. Volumen de espacio en el cual es más probable encontrar un electrón. Los orbitales se describen matemáticamente por medio de funciones de onda, las cuales definen el comportamiento de los electrones alrededor del núcleo. *El principio de Pauli* afirma que cada orbital puede ser ocupado por un máximo de dos electrones, si sus espines están apareados.

Orbital híbrido. Orbital que se deduce matemáticamente de una combinación de los orbitales atómicos (*s*, *p*, *d*) en su estado basal.

Orbital sp^3 . Orbital híbrido que se deduce matemáticamente de la combinación de un orbital atómico *s* con tres orbitales atómicos *p*. Los cuatro orbitales híbridos sp^3 que resultan están dirigidos hacia los vértices de un tetraedro, con ángulos de 109° entre sí.

Zusammen (Z). Término alemán que significa juntos y que designa la estereoquímica de un doble enlace carbono-carbono.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

viii

1. INTRODUCCIÓN.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La química del grupo carbonilo deriva en la presencia de un centro deficiente de electrones y la capacidad de transferir la carga electrónica hacia el oxígeno (figura 1).

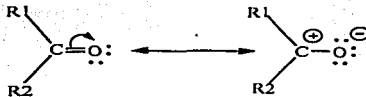


Fig. 1. Transferencia de electrones del grupo carbonilo.

Además de los electrones de doble enlace carbono-oxígeno (C-O), el átomo de oxígeno de un grupo carbonilo tiene cuatro electrones no enlazantes en su órbita de valencia exterior, el oxígeno tiene mayor densidad electrónica que el carbono debido a que es más electronegativo. Esto se manifiesta por un momento dipolar permanente y por una tendencia a ceder electrones, es decir, el oxígeno del carbonilo actúa como un centro básico y cualquier especie deficiente en electrones (cationes y ácidos de Lewis) puede actuar como aceptor de sus electrones. Un compuesto carbonílico en presencia de un ácido se protona, el grado de protonación depende de la fuerza del ácido.^[1]

Las cetonas pueden ser acíclicas y cíclicas como la acetona, acetofenona, ciclohexanona, alcanfor y carvona, de estructura rígida como la adamantanona y azaadamantanona, etc.

Debido a que las cetonas y los aldehídos son sujeto de adición nucleofílica hacia el carbono del carbonilo, pueden considerarse como excelentes modelos para estudiar aspectos estereoquímicos en dicha reacción, considerando que el nuevo centro con hibridación sp^3 sea quiral (figura 2).

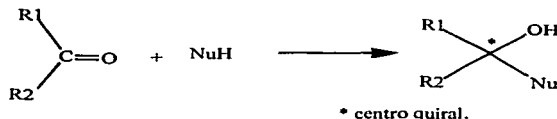


Fig. 2. Reacción de adición nucleofílica.

Excepto en cetonas simétricas, las dos caras de un compuesto carbonílico no son idénticas (figura 3), por lo que el ataque de un reactivo nucleofílico puede dar dos productos estereoquímicamente diferentes.



Fig. 3. Caras de un grupo carbonilo.

Esto nos lleva a proponer para el ataque nucleofílico al grupo carbonilo, las siguientes posibilidades estereoquímicas para dicha reacción:

a) **Enantioselectividad facial.** La definición en cada cara o faz, define como producto de adición nucleofílica a una mezcla de enantiómeros, prefiriendo a uno de ellos en mayor proporción (figura 4).

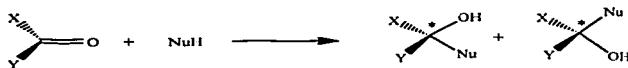


Fig. 4. Representación de una reacción de enantioselectividad facial.

b) **Enantiospecificidad facial.** La definición preferencial de cada cara o faz define como producto de adición nucleofílica a sólo uno de los enantiómeros (figura 5).

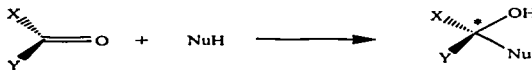


Fig. 5. Representación de una reacción de enantiospecificidad facial.

c) Diastereoselectividad facial. La definición en cada cara o faz define como producto de adición nucleofílica a una mezcla de diastereoisómeros, prefiriendo a uno de ellos en mayor proporción (figura 6).

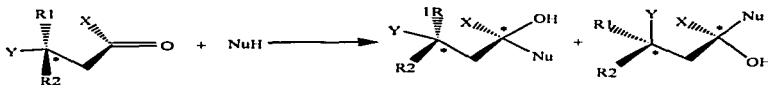


Fig. 6. Representación de una reacción de diastereoselectividad facial.

d) Diastereoespecificidad facial. La definición preferencial de cada cara o faz define como producto de adición nucleofílica a sólo uno de los diastereoisómeros (figura 7).

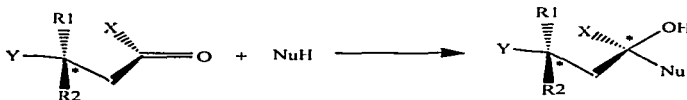


Fig. 7. Representación de una reacción de diastereoespecificidad facial.

La importancia que han logrado los estudios de estereoselectividad facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo, se refleja en las diferentes propuestas que diversos grupos de investigación han desarrollado. Es importante hacer notar que en 1999 la revista "Chemical Reviews" dedicó un número especial^[2] 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las adamantanonas 5-sustituídas (1) (figura 8) han sido utilizadas para el estudio de los efectos electrónicos en la selectividad diastereofacial,^[2] debido a la ausencia de efectos conformacionales propios de su estructura rígida. Inicialmente, los estudios en adamantanonas 5-sustituídas produjo una idea del efecto electrónico que los sustituyentes influyen en la estereoquímica de tal proceso.^[3]

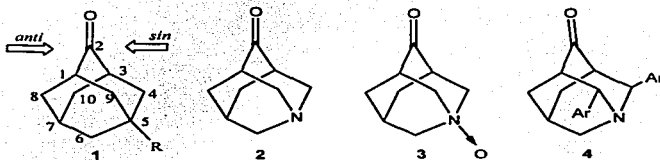


Fig. 8.

Varias moléculas como las adamantanonas sustituidas (1), azaadamantanonas (2) y su N-óxido (3) (figura 8) han sido estudiadas como modelos de prueba para la selectividad π facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo,^[2,3,4] los cuales han sido explicados en términos de las propuestas teóricas de Ahn-Felkin^[5] o Cieplak,^[6] las que describiremos mas adelante. Los estudios estructurales en azaadamantanonas y su N-óxido han sido utilizadas para describir el ataque preferencial *syn* en la reducción con borohidruro de sodio, por lo cual es posible diferenciar las dos caras.

En nuestro grupo de investigación se diseñaron las 2,9-diarilazaadamantan-4-onas (4) (figura 9) como modelo de prueba para el estudio de la selectividad facial en la adición nucleofílica con borohidruro de sodio en metanol,^[7] en la que se demostró un ataque preferencial a la cara de la ciclohexanona y los efectos involucrados en esta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

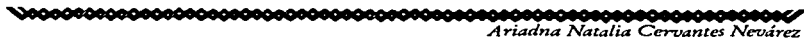
El presente trabajo describe la síntesis de las 2,9-diarilazaadamantan-4-onas y sus correspondientes N-óxidos con diferentes sustituyentes en los arilos, con el objeto de utilizarlos como moléculas de prueba en estudios de estereoselectividad facial en la reducción con borohidruro de sodio. Dicho modelo, fue diseñado para cuantificar cómo afectarían a la selectividad facial los efectos estérico, electrónico y de los sustituyentes en los arilos. Se analizará la proporción de productos y se discutirán los modelos de Ahn-Felkin,^[5] Cieplak^[6] y puramente éstericos aplicados a nuestros resultados.

Cabe destacar que la mayoría de las arilazaadamantanonas y sus correspondientes N-óxidos son moléculas nuevas y no han sido descritas en estudios de diastereoselectividad facial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. MARCO TEÓRICO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



2.1. Compuestos Carbonílicos.

Los miembros de la familia de compuestos que contienen el grupo carbonilo se denominan compuestos carbonílicos y se clasifican en (figura 9):

- Aldehídos y cetonas sencillas, tales como acetaldehído y acetona.
- Aldehídos y cetonas α,β insaturadas, tales como acroleína y metilvinilcetona.
- Aldehídos y cetonas aromáticas, tales como benzaldehído y acetofenona.
- Cetonas bis- α,β -insaturadas.
- Quinonas y diarilcetonas, tales como la benzofenona.
- Ácidos carboxílicos, tales como el acético y diversos derivados de ácidos carboxílicos, como haluros de acilo, anhídridos, ésteres, lactonas, amidas y lactamas.
- Ácidos carboxílicos α,β -insaturados y sus derivados.

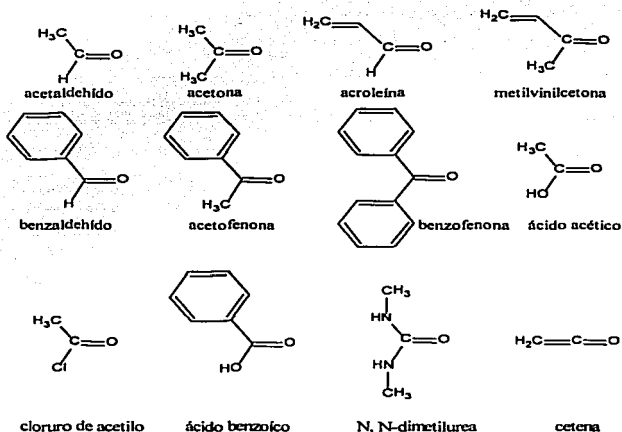


Figura 9. Compuestos carbonílicos representativos.

2.2. Características del Grupo Carbonilo en Aldehídos y Cetonas.

Para los aldehídos y cetonas sencillas, el momento dipolar es de aproximadamente 2.5 D y se atribuye casi enteramente al carácter dipolar del enlace carbono-oxígeno. La longitud de enlace es aproximadamente 1.22 Å y se toma como la característica del grupo carbonilo aislado (figura 1). Para estos compuestos, el espectro infrarrojo presenta una banda fuerte (correspondiente a la vibración de tensión y estiramiento del grupo carbonilo) a 1705 – 1740 cm^{-1} . La frecuencia típica de las cetonas es 1715 cm^{-1} y la de los aldehídos 1730 cm^{-1} .

En el caso de aldehídos y cetonas cíclicas, pueden manifestarse interacciones con la función carbonílica no sólo a través del enlace σ (efecto inductivo), sino a través del enlace π (efecto electrónico de resonancia). El solapamiento lateral entre el sistema del enlace π C=C y el sistema del enlace π C=O produce un orbital molecular que abarca a los cuatro átomos (figura 10).



Fig. 10. Representación del enlace valencia de cetonas y aldehídos α , β -insaturados.

2.3. Reacciones de Adición Nucleofílica en Cetonas y Aldehídos.

La reacción más común de las cetonas y los aldehídos para formar derivados, es la adición nucleofílica, que es la adición de un nucleófilo y un protón en el doble enlace C=O. La reactividad del grupo carbonilo la produce la electronegatividad del átomo de oxígeno, la cual genera una polarización entre el doble enlace carbono-oxígeno. El átomo de carbono electrofílico del carbonilo presenta una hibridación sp^2 y es plano, dejándolo relativamente sin impedimento y abierto al ataque desde ambas caras del doble enlace.

Sí un nucleófilo ataca al grupo carbonilo, el átomo de carbono cambia su hibridación de sp^2 a sp^3 y los electrones del enlace π son desplazados hacia el átomo de oxígeno, dando un intermediario tetrahédrico (anión alcóxido), que puede protonarse para dar el producto de adición nucleofílica (figura 11).

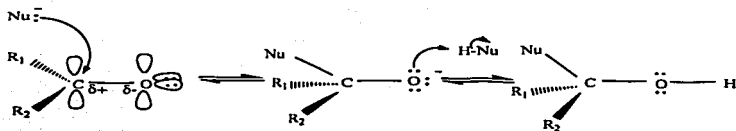


Fig. 11.

Para mostrar ejemplos de la adición nucleofílica a cetonas y aldehídos; un reactivo de Grignard ataca al átomo del carbono electrofílico del carbonilo para producir un alcóxido intermediario. La protonación subsiguiente produce un alcohol (figura 12).

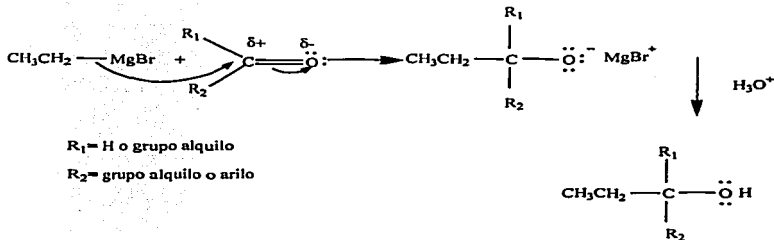


Fig. 12.

La reducción de una cetona o un aldehído con hidruros es otro ejemplo de adici3n nucleofílica, en donde el i3n hidruro (H^-) actúa como el nucle3filo. El ataque por el i3n hidruro da un alc3xido que se protona para dar un alcohol (figura 13).

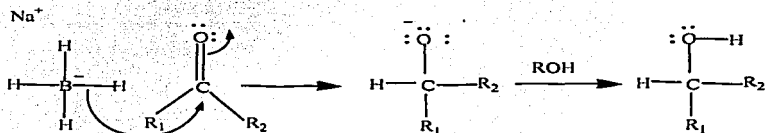


Fig. 13.

Los nucle3filos d3biles pueden agregarse a grupos carbonilo activados bajo condiciones 3cidas.¹⁸¹ Un grupo carbonilo es una base d3bil y se puede protonar en una soluci3n 3cida. Un grupo carbonilo que est3 protonado (o ligado a alg3n otro electr3filo) es fuertemente electr3filico e invita al ataque de nucle3filos d3biles como el agua y los alcoholes (figura 14).

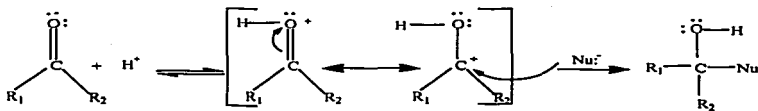


Fig. 14.

2.3.1 Reacción con borohidruro de sodio.

El borohidruro de sodio (NaBH_4) es un reductor más suave y selectivo que el hidruro de litio y aluminio. La mayoría de las cetonas son reducidas con este reactivo en una proporción 4:1; la cinética de esta reacción presenta una ecuación de rapidez de segundo orden, en la que el orden parcial del borohidruro y la cetona es de uno, respectivamente (figura 15).

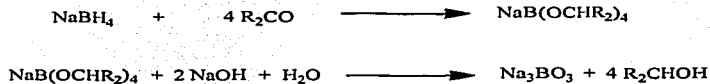


Fig. 15.

Se ha propuesto un mecanismo que involucra la transferencia de hidruro en cuatro pasos secuenciales, sugiriendo al primero como paso determinante de la reacción (figura 16).

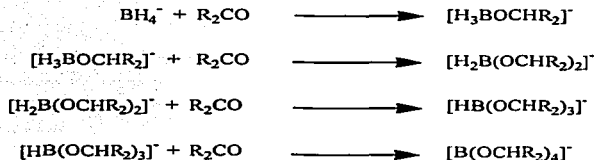


Fig. 16.

Wigfield aseveró que este mecanismo contiene un serio obstáculo para la racionalización de la estereoquímica, ya que se postulan cuatro agentes reductores diferentes y 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.^[9a]

Como una alternativa, se ha propuesto otro mecanismo secuencial, en el que se postula la desproporción parcial o completa de los alcoiborohidruros (figura 17).



Fig. 17

(por simplicidad las ecuaciones no se balancearon)^[9a]

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

Se han propuesto tres diferentes geometrías para describir el estado de transición del mecanismo de reducción con borohidruro (figura 18).

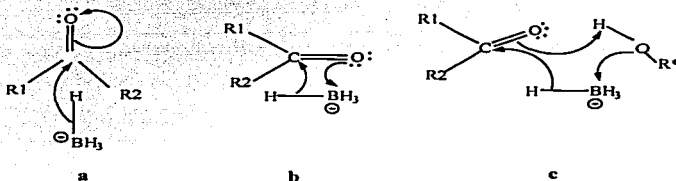


Fig. 18.

El mecanismo **c** es diferente del **b** sólo por la incorporación de la molécula de disolvente protónico, mientras que para el mecanismo **a** podría protonar tanto al oxígeno del carbonilo como la formación de un enlace con el boro, podrían suceder ambas cosas o ninguna.^[9a]

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Los reactivos organometálicos utilizan al litio o al magnesio, que reaccionan con los halogenuros de alquilo, de vinilo y de arilo, para formar compuestos organometálicos.

Debido a la característica de ser carbaniones, los reactivos de Grignard y los de organolitio son nucleófilos y bases fuertes. Las reacciones nucleofílicas más útiles son aquellas en las que se adicionan al grupo carbonilo. El carbono del carbonilo es electrofílico y puede ser atacado por un nucleófilo que desplaza la carga negativa sobre el átomo de oxígeno electronegativo (figura 20).

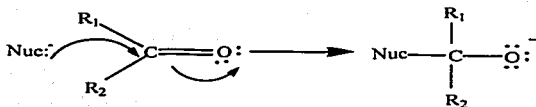


Fig. 20.

El producto de este ataque nucleofílico es un ión alcóxido, que es una base fuerte, con la adición de agua o de un ácido diluido se protona al alcóxido y forma al alcohol (figura 21).

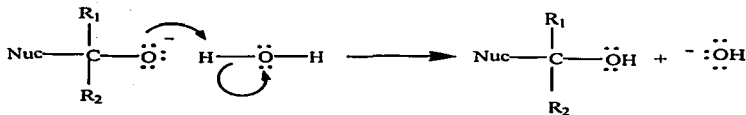


Fig. 21.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4. Modelos para Explicar el Origen de la Estereoselectividad Facial en la Adición Nucleofílica al Grupo Carbonilo.

2.4.1. Estudios en cetonas acíclicas.

Los modelos para explicar el origen de la estereoselectividad facial en la adición nucleofílica al grupo carbonilo se resumen a continuación:

a. Modelo de Cram^[10] (1952). 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 (figura 22).

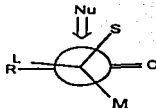


Fig. 22.

b. Modelo de Quelato de Cram^[11] (1952). Describe el 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 tal forma que el sustrato queda con una conformación anclada. El ataque sucede, preferencialmente por el lado menos impedido (figura 23).

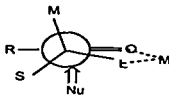


Fig. 23.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c. Modelo de Karabatos¹¹²¹ (1967). Sugiere que la entrada del nucleófilo sucede por la cara en la que se encuentra el grupo más pequeño pero, en adición al modelo de Cram, sugirió que la conformación preferida para el ataque nucleofílico tiene al sustituyente de tamaño mediano eclipsado con el carbonilo (figura 24).



Fig. 24.

Los modelos anteriores no explican el efecto al variar el tamaño del sustituyente adyacente al carbonilo en la selectividad de la región del ataque nucleofílico por lo que se describen otros modelos a continuación:

d. Modelo de Felkin¹¹³¹ (1968). Propone que el ataque nucleofílico procedería por donde se genera menor tensión torsional en el estado de transición, de modo que el grupo más grande se encuentra perpendicular al plano del carbono del carbonilo, así, el ataque se favorecería por la región antiperiplanar a dicho grupo. Supone que las interacciones de los grupos pequeño (S) y mediano (M) son mayores con el grupo (R) que con el oxígeno (O) del carbonilo, por lo que la conformación más favorecida sería la que tenga el grupo (M) cerca del oxígeno (O) del carbonilo (figura 25).



Fig. 25.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e. Ahn y Eisenstein^[5] (1977). Dichos autores, al realizar cálculos *ab initio* que apoyan la propuesta de Felkin, encontraron que el modelo de menor energía con respecto a los demás debe considerar que el ataque nucleofílico sigue la trayectoria de Bürgi-Dunitz (ángulo de $105 \pm 5^\circ$ para un C-O) (figura 26).



Fig. 26.

El nucleófilo se acercará preferencialmente inclinado hacia el lado del grupo pequeño (S) y no por el del grupo mediano (M). El resultado teórico se conoce como el modelo de Ahn-Felkin. También se consideraron los factores estereoelectrónicos definidos por el grupo (L), por lo que el orbital σ_{CL}^* está alineado de manera paralela con los orbitales π y π^* del grupo carbonilo, permitiendo la deslocalización de la densidad electrónica por hiperconjugación del centro de la reacción σ_{Nu}^* hacia σ_{CL}^* (figura 27).

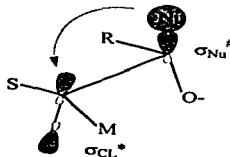


Fig 27.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4.2. Estudios en cetonas cíclicas.

Se ha tratado de explicar de diferentes maneras la preferencia del ataque axial comparado con el de la dirección ecuatorial de un nucleófilo en ciclohexanonas de conformación flexible y en ausencia de efecto estérico.

a. Klein^[14] (1973). Consideró por primera ocasión que el LUMO que involucra al carbono y al oxígeno del carbonilo podría ser disimétrico e influiría en la selectividad facial.

b. El Modelo de Ahn-Felkin^[15] 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^*_{C-Nu} hacia los orbitales antiperiplanares σ^*_{C-H} (condición que cumple el ataque axial) y suponiendo que un ataque de tipo axial generaría un aplanamiento del anillo de la porción del carbonilo (figura 28).

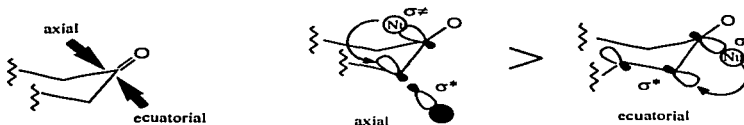


Fig. 28.

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

c. Hipótesis de Cieplak^[16] Considera que el estado de transición en el ataque nucleofílico sobre el carbonilo se estabiliza por deslocalización antiperiplanar de los enlaces σ adyacentes al carbonilo, hacia el orbital σ^* en el enlace que se está formando (figura 29).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 29.

Cieplak otorga gran importancia a la capacidad donadora de los orbitales σ adyacentes al carbonilo. El ataque axial se ve favorecido por que los enlaces C-H son mejores donadores que los enlaces C-C en las interacciones por hiperconjugación, de acuerdo con el efecto Baker-Nathan.^[15]

2.4.3. Estudios en adamantan-2-onas sustituidas en C-5.

Estas moléculas han sido muy utilizadas como modelo estereoquímico para la adición nucleofílica, por ser una molécula rígida que no presenta problemas de tipo conformacional, además sólo existen enlaces C-C adyacentes al carbonilo, por lo que el orden de Baker-Nathan^[15] se ve disminuido.

le Noble y sus colaboradores^[16] (1986), descubrieron que la reducción con borohidruro de sodio de diferentes adamantan-2-onas sustituidas en el C-5 mostraba una estereoselectividad facial; por lo que las cetonas con sustituyentes electroattractores favorecían la formación del alcohol E (ataque *sin*) y los electrodonadores favorecían los alcoholes Z (ataque *anti*) (figura 30). Esta estereoselectividad facial fué explicada por le Noble en términos de la hipótesis de Cieplak.

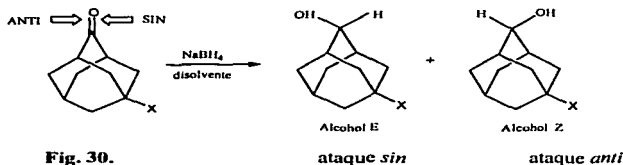


Fig. 30.

Si se aplica el modelo de Ahn-Felkin para las adamantan-2-onas, la deslocalización electrónica en el estado de transición ocurriría del orbital σ_{NuCO}^* hacia el orbital σ_{CC}^* de menor riqueza electrónica, cuya predicción conduce a un ataque *anti* preferencial con grupos electrodonadores (figura 31).

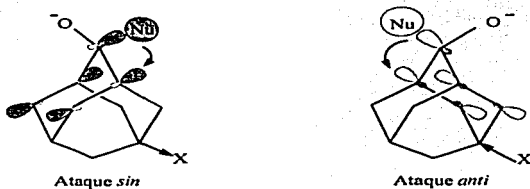


Fig. 31.

Sin embargo los resultados experimentales no concuerdan con el modelo teórico propuesto por Ahn-Felkin. Otros estudios han demostrado que la selección facial se ve influida por efectos electrónicos como los torsionales. Coxon, Houk y Luibrand^[17] (1995), al realizar cálculos *ab initio* para la reducción de las 2-adamantanonas con hidruro de aluminio (AlH_3) mostraron evidencias que apoyan el tipo de deslocalización producido por la hiperconjugación al formarse el complejo activado. También se encontró que los enlaces adyacentes al grupo carbonilo antiperiplanares a la entrada del nucleófilo presentan alargamientos y distensiones en el anillo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4.4. Estudios en azaadamantanonas y sus análogos.

En 1992, le Noble^[19] dio a conocer que la diastereoselectividad facial para el N-óxido de la azaadamantanona presenta una preferencia por el ataque *sin* de 96 % respecto al 4 % del ataque *anti* en la reducción con borohidruro de sodio (figura 32).

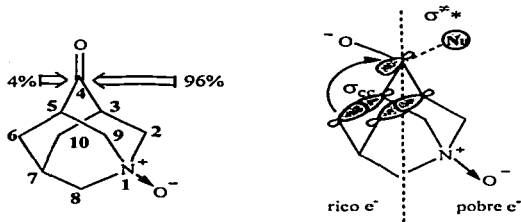


Fig. 32.

En la figura 32 se observa la gran capacidad electroatrayente del grupo isoelectrónico N-óxido, ya que crea un gran efecto de desprotección electrónica en los enlaces adyacentes a él, de esta manera, los enlaces opuestos a la cara electrónicamente pobre, contribuyen a la asistencia electrónica del orbital σ^{*} en el estado de transición, de acuerdo con Cieplak.

Senda^[19] (1996), informó que hay efecto de los disolventes en la reducción con diferentes hidruros en la azaadamantanona, por lo que concluyó que el efecto de la hiperconjugación del par libre electrónico del N hacia el carbonilo favorece la riqueza electrónica en dicha cara y hay poca preferencia por el ataque anti; otra de las conclusiones considera que los disolventes protónicos se asocian con el átomo de nitrógeno mediante un puente de hidrógeno, lo que hace que el heteroátomo presente una menor capacidad para la transferencia electrónica hacia el carbonilo y se favorezca el ataque *sin* (figura 33).

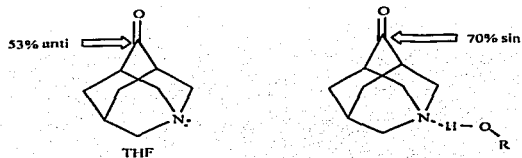


Fig. 33.

Tanto Senda como le Noble concuerdan con el modelo de Cieplak, sin embargo, Gung^[20] (1996) aduce que le Noble supone una geometría simétrica para considerar que el modelo de Cieplak opere, descartando algún factor de tipo estérico. Con base en estudios para determinar los parámetros geométricos por métodos *ab initio*, informó que las estructuras de las azaadamantanonas y su N-óxido presentan geometría 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), se muestran los ángulos de torsión para C2C3C4O, C6C5C4O.

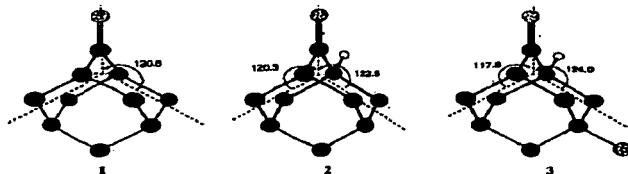


Fig. 34.

El grado de distorsión de 2 es menor que el de 3, pero el fenómeno de hiperconjugación negativa aparece en 2. Las distancias en el enlace C-N en 2 (1.451 Å) son considerablemente mas cortas que en 3 (1.484 Å) (figura 34).

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

Gung concluye que el efecto estructural debe tomarse en cuenta antes de involucrar otros factores electrónicos; por lo que la proporción de productos observada (96/4 *sin:anti*) es debida a la distorsión que presenta la estructura.^[20, 21] En la figura 35 se muestran las diferencias entre las interacciones estéricas para los ataques *sin* y *anti* en el N-óxido de la azaadamantanona.

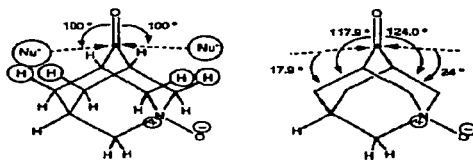


Fig. 35.

2.4.5. Modelo de complejación del oxígeno del carbonilo.

Este modelo fue descrito por V. K. Yadav y A. Jeyaraj^[22] (1999), el cual propone que el origen de la selectividad facial π en cetonas cíclicas se puede predecir con base en la coordinación que sufre el oxígeno del carbono del carbonilo y la posterior piramidalización en el carbono del carbonilo (figura 36).

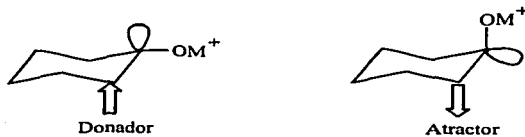


Fig. 36.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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^[22 b] **2**, el ángulo de torsión definido por C2C3C4O (**D1**) es ligeramente menor (120.88°) con respecto al ángulo de torsión definido por C6C3C4O (**D2**) (122.10°). Cuando ocurre la protonación del oxígeno del compuesto **2a**, **D1** se ve reducido por 12° (108.88°) y **D2** se incrementa por 15° (137.10°). 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 oxígeno del carbonilo y el nitrógeno en el heterociclo **2b**, **D1** aumenta y **D2** disminuye por 14°, es decir, 134.88° y 108.10° respectivamente. El ataque axial es entonces el favorecido, como experimentalmente se ha informado.^[19, 20]

La geometría optimizada (RHF/6-31 G**) para estas tres posibilidades que Yadav calculó e ilustra lo anterior, se muestran a continuación (figura 37).

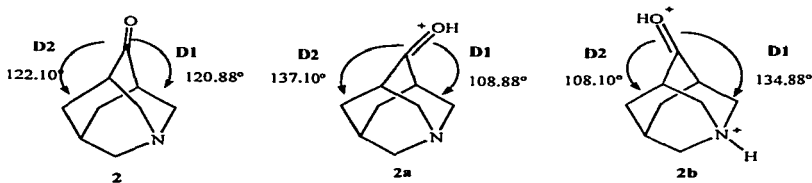


Fig. 37.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4.6. Estudios en 2,9-diarilazaadamantanonas.

Jiménez-Cruz y colaboradores^[7] (2000), encontraron que al efectuar la reducción de las 2,9-diaril-azaadamantanonas con borohidruro de sodio en metanol; hubo una preferencia por el ataque a la cara *anti* de dichas cetonas (figura 38).

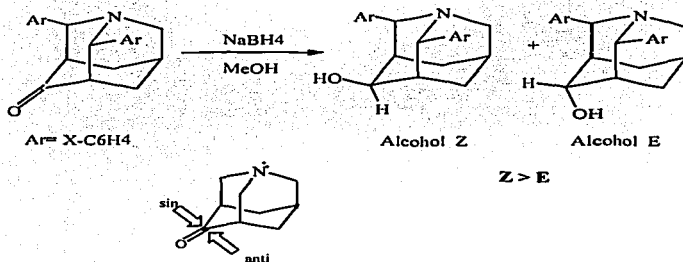


Fig. 38.

Dicha diastereoselectividad facial es influenciada por la configuración de los grupos arilos en las posiciones 2 y 9 (efecto estérico), la donación electrónica desde el nitrógeno (hiperconjugación) y el efecto del sustituyente en el arilo.^[9]

Así, cuando los grupos arilo presentan grupos donadores (H, CH₃O) la selectividad por el ataque *anti* es aproximadamente 90 %, mientras que con grupos electroattractores (*m*-NO₂ y *p*-NO₂) la selectividad es de aproximadamente 75 %.

Nuestro grupo de investigación^[23] (2001), por medio de experimentos de cristalografía por difracción de rayos X calculó los ángulos de torsión para la 2,9-bis(3-nitrofenil)-1-azaadamantan-4-ona, obteniéndose los siguientes resultados.

Los ángulos de torsión usados para describir las dos caras de la molécula son por el lado de la arilpiperidinona C9C5C4O1 122.0° (diferencia de 3°) y C2C3C4O1 -122.0° , que fueron mayores a el lado de la ciclohexanona C6C5C4O1 -119.8° y C10C3C4O1 119.9° , como se observa en la figura 39.

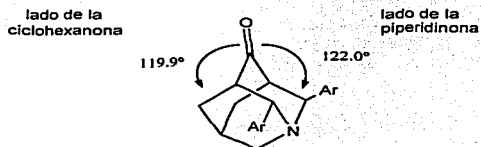


Fig. 39.

Los ángulos de torsión pueden ser utilizados para describir la relación del grupo carbonilo y la estereodiferenciación de las caras adyacentes. Sin embargo, la relación que hay entre los ángulos que describen a ambas caras y el ataque *anti* del borohidruro en dichas cetonas, se contradicen; por lo que, no solo el efecto estérico y la distorsión de la molécula influyen en la adición nucleofílica, sino también el efecto electrónico de los sustituyentes.

2.5. Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas.

La síntesis de las 2,9-diarilazaadamantan-4-onas involucran a la reacción de Mannich (figura 40), la cual involucra tres componentes: una especie iminio que es formada con una amina (usualmente secundaria) (6) y un compuesto carbonílico (7), el cual es atrapado por una especie donadora de electrones (forma enol de un compuesto carbonílico 8) para formar un compuesto β -aminocarbonílico (9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

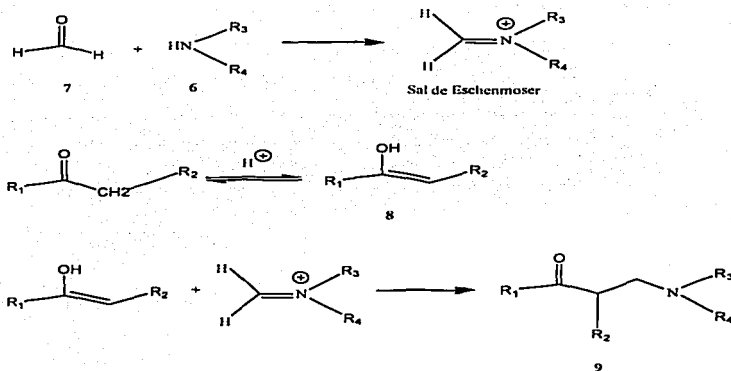


Fig. 40. Reacción general de Mannich.

El mecanismo de la reacción de Mannich consiste en un ataque nucleofílico sobre una sal de iminio por parte del enol de un compuesto con metileno activo. Como consecuencia de lo anterior, se puede esperar que las cetonas asimétricas reaccionarán principalmente en la posición α más sustituida, que corresponde al enol más estable.^[24, 25]

Aplicando esta reacción a la preparación de las 2,9-diarilazaadamantanonas, se propone el mecanismo de reacción (figura 42) de la reacción general (figura 41):

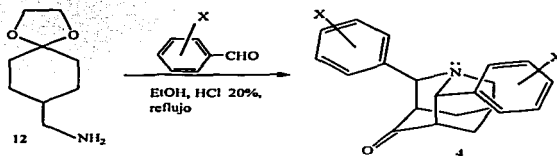


Fig 41.

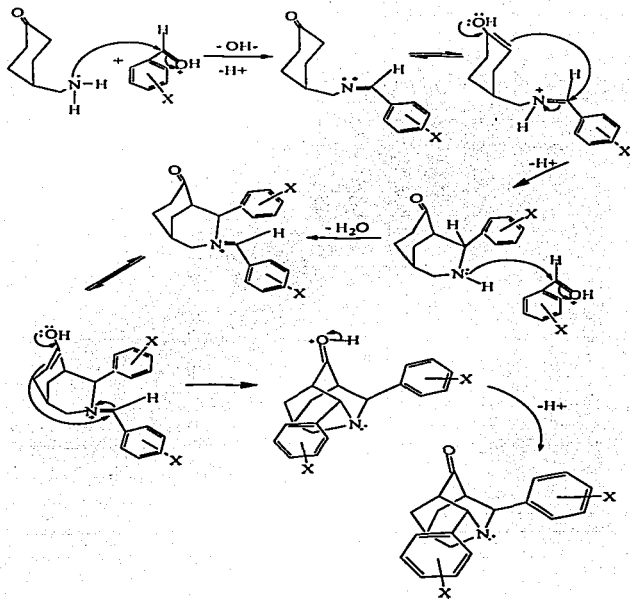


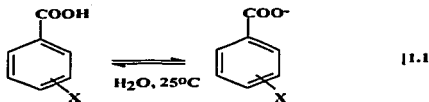
Fig. 42.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.6. Ecuación de Hammett.

Los factores electrónicos, tales como el sitio de reacción y las interacciones estéricas entre los sustituyentes, suelen ser complicados de entender y de cuantificar. De este modo, se han desarrollado diversas estrategias que han conducido a expresiones que se conocen como relaciones de estructura-actividad o mejor si son expresiones de primer orden, a saber, relaciones lineales de energía libre. El análisis de variables que describan energéticamente una reacción (ΔG por ejemplo o su expresión relacionada K , constante de equilibrio o k , constante de rapidez) y constantes que describan un sustituyente, se conoce como análisis correlacional.^[27]

La constante de Hammett sirve para evaluar las reacciones en términos cuantitativos, involucra la elucidación y la contribución de los efectos inductivos y de resonancia, para los sustituyentes *meta* y *para* en ácidos benzoicos.



$$\sigma_X = \log K - \log K_0 = -pK_a + (pK_a)_0 \quad [1.2]$$

La constante del sustituyente σ , puede ser definida por [1.2] para el equilibrio [1.1], el cual es una combinación del tamaño y el efecto que proporciona el sustituyente, en este caso K es la constante de equilibrio para el ácido benzoico sustituido y K_0 es la constante de equilibrio para el ácido benzoico.

El valor de pK_a es afectado por el disolvente y la temperatura. La constante del sustituyente σ se designó arbitrariamente en solución acuosa a 25° C.

En la tabla A se muestran las constantes de los sustituyentes calculados de la ecuación (1.2) para los diferentes grupos.^[27]

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla A. Constantes de sustituyentes para diversos grupos.

Substituyente	σ_m	σ_p	Substituyente	σ_m	σ_p
N(CH ₃) ₂	-0.21	-0.83	NH ₂	-0.16	-0.66
OCH ₃	0.12	-0.27	OCH ₂ CH ₃	0.10	-0.24
CH ₃	-0.07	-0.17	CH ₂ CH ₃	-0.07	-0.15
CH(CH ₃) ₂	-0.07	-0.15	C(CH ₃) ₃	-0.10	-0.20
F	0.34	0.06	Cl	0.37	0.23
Br	0.39	0.23	I	0.35	0.28
COOC ₂ H ₅	0.37	0.45	COCH ₃	0.38	0.50
CN	0.56	0.66	NO ₂	0.71	0.78
⁺ N(CH ₃) ₃	0.88	0.82	CF ₃	0.43	0.54

Existe una correlación lineal entre la reactividad de los sustituyentes *meta* (*m*) y *para* (*p*) del fenilo con los valores de la constante de Hammett. Para el equilibrio de una reacción se escribe la ecuación :

$$\log K / K_0 = \sigma \rho \quad \text{Ecuación de Hammett}$$

en donde *K* es la constante de equilibrio o rapidez de la reacción con un sustituyente *m* o *p* en un derivado de benceno y *K*₀ es la constante para un derivado sin sustituir.

La correlación de las gráficas para los sustituyentes revela que la disociación de los ácidos benzoicos responde de la misma manera a la influencia de los sustituyentes *m* y *p*, la pendiente de la línea de correlación es referida como ρ que es igual a la constante de reacción que muestra la *sensibilidad* de la reacción o el equilibrio de los efectos electrónicos del sustituyente, por definición ρ es igual a 1.00 para la disociación de el ácido benzoico en agua a 25° C. La ecuación de Hammett correlaciona los cambios de energía en las reacciones o el equilibrio con las disociaciones del benceno y se representa como una relación lineal de energía libre.^[28]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así el efecto de los sustituyentes puede clasificarse como:

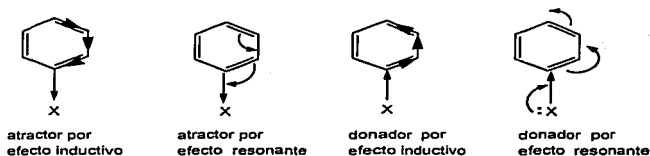


Fig. 43.

Los valores de la constante σ del sustituyente presentan valores *negativos* para los donadores y *positivos* para los moderadamente y altamente atractores de electrones. Los grupos donadores como el CH_3O o $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ estabilizan con eficiencia las cargas positivas, mientras que los grupos atractores como CO_2CH_3 , CN o NO_2 estabilizan con efectividad a las cargas negativas.^[29]

Con base en lo anterior la *sensibilidad* ρ , es la pendiente de la línea recta ajustada para los puntos que entren en la tendencia (considerando un coeficiente de correlación r tal que $0.90 < r < 0.99$) y se interpreta de este modo: un valor positivo de ρ implica que los grupos electroatractores estabilizan el desarrollo de la carga negativa, así que puede interpretarse como un posible desarrollo de carga negativa en el estado de transición (en reacciones químicas) o en los productos (equilibrio químico) con valores de $K > 1$, ya que $K = [\text{producto}]/[\text{reactivos}]$. En el caso de valores de ρ negativos, se considera que los grupos donadores favorecen el desarrollo de carga positiva, por lo que puede interpretarse como un posible desarrollo de carga positiva en el estado de transición (en reacciones químicas) o que el equilibrio químico no sea favorable hacia los reactivos por el desarrollo de carga positiva.

Es factible efectuar correlaciones entre propiedades físicas o espectroscópicas como ν (frecuencia en IR), δ (desplazamiento químico en RMN) y otras con valores de σ de Hammett, siempre y cuando la comparación sea en un sistema de tipo $\text{X-C}_6\text{H}_5\text{-Y}$ y su interpretación se base en el efecto inductivo, resonante o combinado sobre el centro sensible y a dichas variables por los sustituyentes X.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ya que en el trabajo descrito por Cieplak^[6] y Jiménez-Cruz^[7,23] se muestran los aspectos preliminares del estudio, en la presente tesis se intentarán contestar preguntas como: ¿Qué pasaría con otros sustituyentes en el anillo?, ¿Como resultaría la selectividad facial si el nitrógeno de la azaadamantanona se presenta con el grupo isoelectrónico N-óxido? y ¿Realmente solo opera el efecto estérico, el de Cieplak, electrónico o de hiperconjugación?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. OBJETIVOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1 Objetivo General.

1. Realizar el estudio de la diastereoselectividad facial en la adición nucleofílica a 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos.

4.2 Objetivos Específicos.

1. Efectuar la síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos, utilizando diferentes arilos sustituidos a los reportados.^[7]
2. Caracterizar a las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos por diversas técnicas espectroscópicas (IR, RMN ¹H y ¹³C y cristalografía por difracción de rayos X).
3. Utilizar a las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos como moléculas de prueba en estudios de selectividad facial en la adición nucleofílica.
4. Explicar el origen de la diastereoselectividad facial en la adición nucleofílica a las 2,9-diarilazaadamantanonas con base en datos experimentales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. HIPÓTESIS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es posible sintetizar las 2,9-diarilazaadamantanonas con otros sustituyentes que no sean los ya informados por Jiménez-Cruz.¹⁷¹

La adición nucleofílica al grupo carbonilo en las 2,9-diarilazaadamantanonas se llevará a cabo en una proporción considerable por la cara *anti* cuando los sustituyentes en el grupo fenilo sean electrodonadores y disminuirá cuando sean electroattractores.

En el caso de los N-óxidos se espera que esta selectividad se incremente de acuerdo con la hipótesis de Cieplak,¹⁶¹ ya que la presencia del N-óxido disminuirá en forma notable la riqueza electrónica de la cara *anti*; por otro lado, tomando en consideración aspectos estructurales y el efecto estérico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. MATERIAL Y EQUIPO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL	EQUIPO E INSTRUMENTOS	REACTIVOS
Agitadores magnéticos	Aparato de secado Ace- Abderhalden	Acetato de etilo
Agujas de transferencia	Balanza semianalítica	Ácido clorhídrico
Anillos metálicos	Bomba para alto vacío	Alcohol etílico
Cámara de elución	Canastillas térmicas	Benzaldehído
Columnas cromatográficas	Desecadores	4-Bromobenzaldehído
Columnas Vigraux	Estufa	3-Bromobenzaldehído
Embudos de adición	Lámpara UV	Celita
Embudos büchner	Recirculador	4-Clorobenzaldehído
Embudos de separación	Reostatos	Dióxido de carbono sólido
Embudos de tallo corto	Rotavapor	Diclorometano
Espátulas	Sistema de destilación a vacío y fraccionada	1,2-Dimetoxietano
Fascos de 30 mL	Termómetros	Éter etílico
Jeringas de vidrio	Aparato de destilación Kügelrohr	Etilencetal de la 1,4- ciclohexanodiona
Mangueras para vacío y agua		4-Fluorobenzaldehído
Matraces Erlenmeyer de 25, 50, 150, 250 y 500 mL.		3-Fluorobenzaldehído
Matraces kitazato de 50, 250 y 500 mL.		Gel de sílice 70-230, 200- 400
Matraces redondos 24/40 de 50, 100 y 250 mL; de 14/35 de 5, 10, 25, 100 mL		Hexano
Papel filtro		Hidróxido de potasio
Papel pH		Hidróxido de sodio
Papel parafilm		Hidruro de litio aluminio
Pinzas de tres dedos con nuez		Iodo metálico
Pinzas de presión		2-Metil-2-propanol
Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL.		4-Metoxibenzaldehído
Pipetas Pasteur		4-Nitrobenzaldehído
Placas para CCF		3-Nitrobenzaldehído
Propipeta		Nitrógeno
Refrigerantes 24/40 y 14/35		Potasio
Soporte universal		Sulfato de sodio
Tapones septum		Ter-Butóxido de potasio
Trampas para vacío		4-ter-Butilbenzaldehído
Vasos de precipitados		Tetrahidrofurano
Vidrios de reloj		α,β,α - Trifluoro- <i>m</i> -tolualde- hído
		<i>p</i> -Tolualdehído
		<i>p</i> -Toluensulfonilmetileniso- nitrilo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. PARTE EXPERIMENTAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.1 Ruta de Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos.

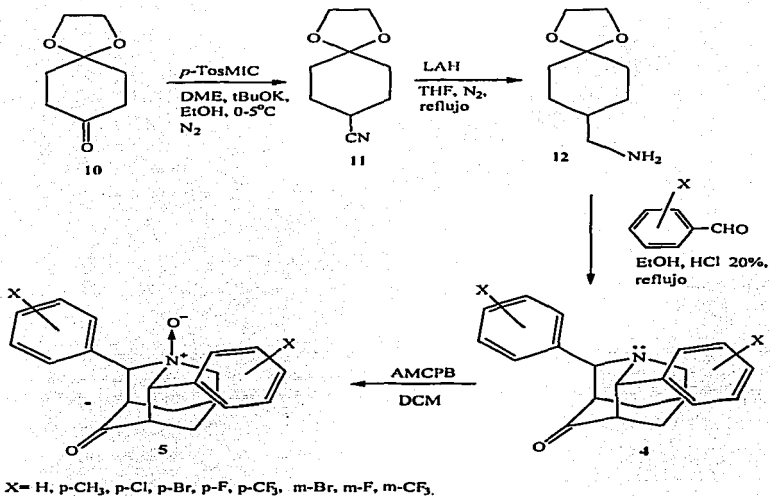


Fig. 44. Ruta de síntesis.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Los reactivos fueron adquiridos de la casa Aldrich. La pureza así como el avance de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina (CCF). Los experimentos de RMN ^1H y ^{13}C se determinaron en CDCl_3 , en equipos de 300 MHz (Varian VXR-300 y Bruker-300), el desplazamiento químico (δ) se informa en ppm tomando en cuenta como referencia la señal del tetrametilsilano (TMS); en la descripción de los espectros se utilizaron los símbolos s= señal simple, sa= señal ancha, d= doblete, da= doblete ancho, t= triplete, dd= doble de doble, ddd= doble de doble de doble y m= multiplete. La espectroscopia de IR se determinó en un equipo FT-Nicolet Serie SX y se informan en cm^{-1} . Los disolventes (tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano) fueron destilados el mismo día de su utilización sobre hilo de sodio y benzofenona, guardados en atmósfera inerte (N_2). El metanol utilizado para las reducciones, fue destilado de metóxido de sodio y guardado en atmósfera inerte (N_2). Se utilizó gel de sílice Merck de malla 70-230 para purificaciones en columna, para CCF se utilizó cromatofolio de gel de sílice 60 con indicador fluorescente marca ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄, MACHEREY NAGEL DUREN, como eluyente hexano-acetato de etilo 70:30 y 80:20, como reveladores se utilizaron vapores de Yodo o lámpara de U.V.

Para las reacciones en condiciones anhidras, el material se secó en estufa a 110°C por una noche y se utilizó como gas inerte nitrógeno de alta pureza LINDE. El término utilizado TA indica temperatura ambiente, *se secó* significa que las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y *se concentró* significa que las evaporaciones del disolvente se efectuaron a presión reducida mediante un evaporador rotatorio marca Büchi.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

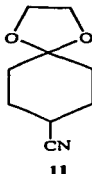
Etilencetal de la 4-ciano-ciclohexanona (Cianocetal, 11).

1,4-Dioxaespiro [4,5]decano-8-carbonitrilo.¹²⁵¹

*Reacción de Van Leusen:*¹³⁰¹ En un matraz de 500 mL se disuelven 0.064 moles del etilencetal de la 1,4-ciclohexanodiona **10** en 1,2-dimetoxietano anhidro bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y con agitación. La mezcla se coloca en un baño de hielo-sal. Se agregaron 0.083 mol de *p*-Toluensulfonilmetilenoisocianuro (*p*-TOSMIC) y posteriormente 10 mL de Etanol anhidro. Después de 10 minutos, se agregaron 0.1523 mol de *t*-butóxido de potasio¹ en 4 porciones cada 10 minutos. La solución café oscura pasa a ser una suspensión de color café claro. Se continuó con agitación en baño de hielo-sal por 1 h, posteriormente 6 h a TA. Al término del tiempo de reacción se concentró hasta sequedad, mediante una destilación con presión reducida, utilizando una canastilla de calentamiento. Al residuo sólido se le agregó 200 mL de una solución saturada de sal y se agitó vigorosamente por 30 minutos. La suspensión resultante se filtró sobre una capa de celita con auxilio de vacío. El filtrado se sometió a extracción con éter etílico (4 x 150 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de sal (500 mL), se secaron y se evaporaron. El crudo con aspecto de aceite café oscuro se destiló en un equipo Kúgelrohr (100-103°C, 2 mmHg). Se obtuvo un aceite incoloro y transparente. Rendimiento 42%.

IR (película) (v)cm⁻¹: 2239, 1136, 1104. Espectro 1 (ver ANEXO).

RMN de ¹H δ (ppm): 3.95 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 2.65 (m, 1H, CH₂CH(CN)CH₂), 2.01-1.90 (m, 4H, CH₂C(O₂)CH₂), 1.89-1.78 (m, 2H, CH₂CH(CN)CH₂), 1.68-1.56 (m, 2H, CH₂CH(CN)CH₂).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

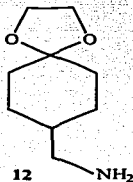
¹En un matraz bola de tres bocas provisto de un refrigerante, un septum y una llave con flujo de nitrógeno, se agregan 0.523 mol de 2-Metil-2-propanol y se adicionan en pequeños trozos 0.349 mol de potasio metálico (el cual se encontraba en aceite mineral) y con agitación, se enfría en un baño de hielo-sal, posteriormente se mantiene en reflujo por 1 h, para luego dejar la reacción 12 h en agitación, se evaporó el disolvente a sequedad con alto vacío.

Aminocetal (12)**1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-8-il-metilamina.¹²⁵¹**

En un matraz seco se suspendieron 1.50 equivalentes de hidruro de litio y aluminio en 250 mL de THF anhidro (vía cánula) bajo atmósfera inerte de nitrógeno y baño de hielo. A la suspensión se adicionó con agitación 1.0 equivalente del cianocetal **11** durante 1 h. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se sometió a reflujo bajo atmósfera inerte, posteriormente se continuó la agitación a TA. Después se adicionó gota a gota una mezcla de agua-THF 1:1 hasta que el hidruro desaparezca (suspensión blanca en forma de gel), se genera hidrógeno por lo que se continúa con la atmósfera inerte. Se adicionó sosa acuosa al 15% hasta que se forma una especie de grumos blancos. Se filtró al vacío sobre celita, la pasta en el embudo Büchner se lavó con 3 porciones de 20 mL de THF. Se concentró el filtrado hasta la mitad de su volumen. El concentrado se sometió a extracción con diclorometano (3 x 120 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de sal, se secó y concentró. El crudo se destiló al vacío en un equipo Kügelrohr (112-118°C, 0.5 mmHg). El aminocetal destilado se guardó bajo nitrógeno y refrigeración. Rendimiento 75%.

IR (película) (v)cm⁻¹: 3367, 3304, 1105. Espectro 2 (ver ANEXO).

RMN de ¹H δ (ppm): 3.94 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 2.57 (d, 2H, J= 6 Hz, CH₂NH₂), 1.80-1.66 (m, 4H, CH₂C(O₂)CH₂), 1.60-1.47 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 1.39-1.13 (m, 3H, CH₂CHCH₂), 1.06 (s, 2H, NH₂).

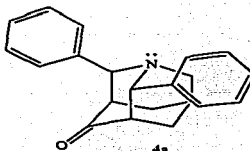


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

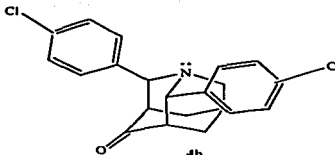
7.2. Síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas¹⁷¹ 4a-4i.

Procedimiento general: 3.50 mmol del benzaldehído sustituido en 3- o 4- se disolvió en 10 mL de etanol y 3 gotas de ácido clorhídrico acuoso al 20%, se sometió a reflujo por 1 h, posteriormente se adicionó una solución del aminocetal **12** (1.75 mmol) en 10 mL de etanol a la solución caliente y el reflujo continuó de 24 hasta 120 h, dependiendo del sustituyente del benzaldehído. A continuación se trató a la mezcla de reacción con solución de hidróxido de sodio al 20% hasta pH= 8-9, se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL), se lavó con 20 mL de solución saturada de cloruro de sodio, se secó el extracto y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción, con aspecto de goma cristalina, y previamente adsorbido en celita, se purificó mediante cromatografía de columna por gradiente, con gel de sílice de malla 70-230 y utilizando mezclas de acetato de etilo-hexano (desde 1:99, hasta 30:70) como eluyente. Las muestras se secaron en una pistola de secado de Abderhalden a 70°C con alto vacío.

4a: 2-ec,9-ax-bis-fenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm⁻¹: 2934, 1709; RMN ¹H y ¹³C descritos en las tablas 1, 3 y 4 de resultados. Rendimiento 9 %.

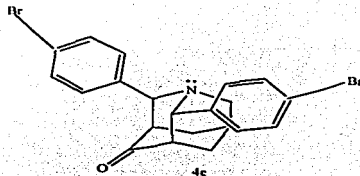


4b: 2-ec,9-ax-bis-(4-clorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm⁻¹: 2937, 1709, 1592, 1488; Espectro 3 (ver ANEXO). RMN ¹H Espectro 6 (ver ANEXO) y ¹³C descritos en las tablas 1, 3 y 4 de resultados. Rendimiento 17%.

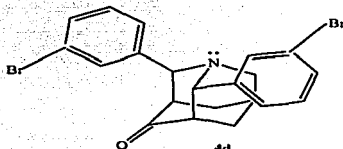


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

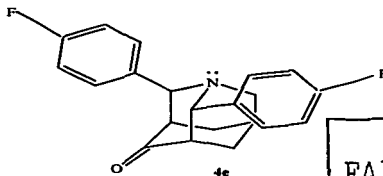
4c: 2-ec,9-ax-bis-(4-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2937, 1709, 1588, 1485; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 1, 3 y 4 de resultados. Rendimiento 6%.



4d: 2-ec,9-ax-bis-(3-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2925, 1707, 1593, 1471. Espectro 4 (ver ANEXO); RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 1, 3 y 4 de resultados. Rendimiento 10%.

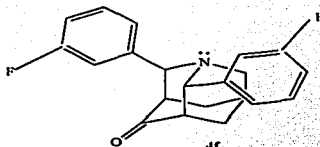


4e: 2-ec,9-ax-bis-(4-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2935, 1711, 1601, 1506; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 1, 3 y 4 de resultados. Rendimiento 10%.

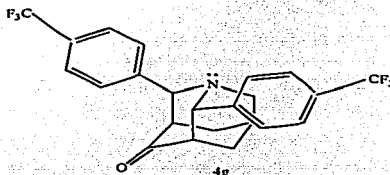


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

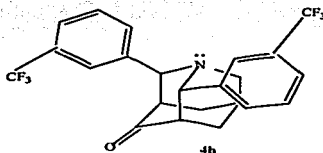
4f: 2-ec,9-ax-bis-(3-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2934, 1712, 1612, 1485; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 2-4 de resultados. Rendimiento 17%.



4g: 2-ec,9-ax-bis-(4-trifluorometilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2941, 1715, 1618, 1448; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 2, 3 y 5 de resultados. Rendimiento 8 %.

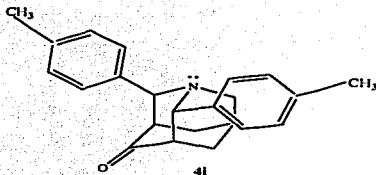


4h: 2-ec,9-ax-bis-(3-trifluorometilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2935, 1715, 1595, 1445; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 2, 3 y 5 de resultados. Rendimiento 8 %.

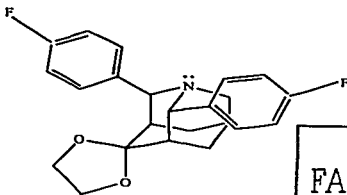


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4i: 2-ec,9-ax-bis-(4-metilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.^{1,3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm^{-1} : 2932, 1712, 1512, 1448; RMN ^1H y ^{13}C descritos en las tablas 2, 3 y 5 de resultados. Rendimiento 15 %.



La reacción de síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas, contiene además de éstas, productos secundarios como lo son los etilencetales, de los cuales, se pudo purificar en la síntesis de 2-ec,9-ax-bis-(4-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.^{1,3,7}] decan-4-ona 4e, el Etilencetal de la 2-ec, 9-ax-bis-(4-fluorofenil)-azaadamantan-4-ona. RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) 1.50 (1H, sa), 1.95 (2H, sa), 2.0 (1H, da, $J = 12.9 \text{ Hz}$), 2.13 (1H, sa), 2.36 (1H, ddd, $J = 12.9, 6.0, 3.0 \text{ Hz}$), 2.59 (1H, sa), 2.84 (1H, da, $J = 12.9 \text{ Hz}$), 3.24 (1H, da, $J = 12.9 \text{ Hz}$), 3.70-3.85 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.27 (1H, sa), 4.45 (1H, sa), 6.97 (2H, t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.07 (2H, t, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.46 (2H, dd, $J = 8.1, 5.7 \text{ Hz}$), 7.54 (2H, dd, $J = 8.1, 5.7 \text{ Hz}$) y RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) 25.7, 28.2, 35.3, 36.3, 36.7, 53.3, 55.7, 63.9, 64.2, 66.9, 110.7, 114.2 (2C, d, $J_{\text{CF}} = 22 \text{ Hz}$), 115.1 (2C, d, $J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$), 126.9 (2C, d, $J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$), 128.1 (2C, d, $J_{\text{CF}} = 8 \text{ Hz}$), 136.7, 137.8, 161.2 (d, $J_{\text{CF}} = 244 \text{ Hz}$), 161.3 (d, $J_{\text{CF}} = 244 \text{ Hz}$).



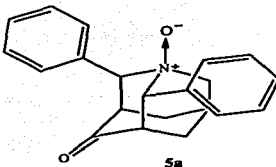
Etilencetal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

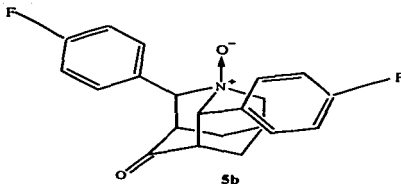
7.3. Síntesis de los *N*-óxidos de las 2,9-diarilazaadamantanonas¹⁴¹ 5a-5d.

Los *N*-óxidos se prepararon a partir de una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0.248 mmol considerando que el AMCPB tiene una pureza de 50%) en diclorometano, a esta mezcla se le adicionó gradualmente una solución de la 2,9-diarilazaadamantanona **4a**, **4d**, **4e** ó **4h** (0.103mmol) en diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Se purificó en cromatoplaca, utilizando Etanol como eluyente.

5a: *N*-óxido de la 2-ec,9-ax-bisfenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. RMN ¹H Espectro 9 (ver ANEXO) y ¹³C descritos en las tablas 6, 7 y 8 de los resultados. Rendimiento 70 %.

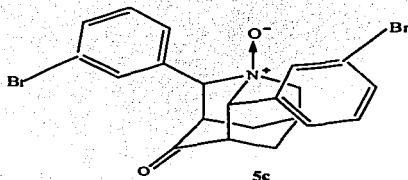


5b: *N*-óxido de la 2-ec,9-ax-bis-(4-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. RMN ¹H y ¹³C descritos en las tablas 6, 7 y 8 de los resultados. Rendimiento 83 %.

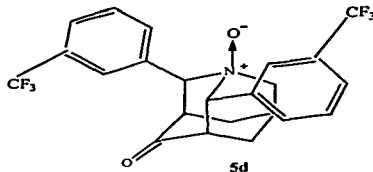


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5c: *N*-óxido de la 2-*ec*,9-*ax*-bis-(3-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. RMN ¹H y ¹³C descritos en las tablas 6, 7 y 8 de los resultados. Rendimiento 69 %.



5d: *N*-óxido de la 2-*ec*,9-*ax*-bis-(3-trifluorometilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona. IR (KBr) (ν) cm⁻¹: 2927, 1723, 1601, 1449. Espectro 5 (ver ANEXO); RMN ¹H y ¹³C descritos en las tablas 6, 7 y 8 de los resultados. Rendimiento 78 %.



7.4. Estudios de Diastereoselectividad Facial.

Los estudios se llevarán a cabo utilizando la reacción de adición nucleofílica con borohidruro de sodio en metanol (figura 45).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

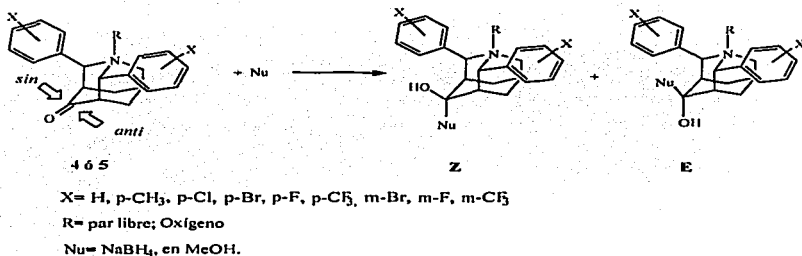


Fig. 45.

7.5. Preparación de los 2,9-aril-azaadamantan-4-oles *E*-OH y *Z*-OH y los *N*-óxidos de los 2,9-aril-azaadamantan-4-oles *Z*-OH.

0.05 mmol de cetona 4 ó 5, se disolvieron en 0.5 mL de metanol, 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 h se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL), se lavó con agua (8 mL) y se extrajo con diclorometano. 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 , de éste análisis se determinó la proporción de cada uno de los alcoholes diastereoisoméricos.

7.6. Determinación de la Proporción *E/Z* en los 2,9-diarilazaadamantan-4-oles.

Se determinaron relacionando a 100 la suma de las integrales para las señales de RMN de ^1H que corresponden al H en C4 (*CHOH*) y/o de las señales del H ligados a C3 y C5 en los *E* y *Z* arilazaadamantanos. Los resultados se dan en porcentaje para cada diastereoisómero. Tabla 13 de resultados. Espectro 16 (Ver ANEXO).

45-A

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.1. RMN de ^1H y ^{13}C de las 2,9-diarilizaadamantanonas (4a-4i).

La asignación para las señales de RMN de ^1H y ^{13}C de las cetonas 4a-4i y los N-óxidos 5a-5d se basó en el análisis de los espectros COSY, HETCOR, NOESY, así como en el experimento DEPT, para determinar el nivel de protonación de las señales de ^{13}C . La asignación absoluta de las señales de RMN para el análogo con $\text{X} = m\text{-NO}_2^{[33]}$ nos auxilió para el estudio de estos espectros. En las tablas 1-5 se describe la asignación de las cetonas y en las tablas 6-8 los correspondientes N-óxidos.

- 4a: X=H 4f: X=m-F
 4b: X=p-Cl 4g: X=p-CF₃
 4c: X=p-Br 4h: X=m-CF₃
 4d: X=m-Br 4i: X=p-CH₃
 4e: X=p-F

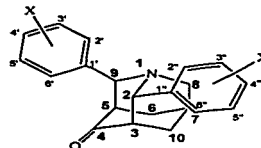


Tabla 1. RMN de ^1H (CDCl_3), δ , ppm y J en Hz, para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de las cetonas 4a-4e.

	4a	4b	4c	4d	4e
H-2	4.00, sa	3.89, sa	3.88, sa	3.92, sa	3.91, sa
H-3	3.06, sa	3.00, sa	3.00, sa	3.01, sa	3.01, sa
H-5	3.38, sa	3.32, sa	3.31, sa	3.31, sa	3.33, sa
H-6ec	2.46, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	2.44, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	2.44, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	2.43, ddd $J = 12.5, 6.0, 3.0$	2.44, ddd $J = 13.0, 5.9, 2.9$
H-6ax	2.32, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	2.32, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	2.31, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	2.31, ddd $J = 12.5, 6.0, 3.0$	2.31, ddd $J = 13.0, 5.9, 2.9$
H-7	1.69, sa	1.70, sa	1.71, sa	1.72, sa	1.70, sa
H-8	3.48, da $J = 13.5, 2.4$	3.42, da $J = 13.5$	3.42, da $J = 13.8$	3.44, dd $J = 13.5, 4.5$	3.43, da, $J = 13.5$
H-8'	3.17, da $J = 13.5$	3.15, da $J = 13.5$	3.16, da $J = 13.8$	3.16 da, $J = 13.5$	3.15, da, $J = 13.5$
H-9	4.75, sa	4.69, sa	4.67, sa	4.68, sa	4.70, sa
H-10ec	2.43, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	2.36, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	2.36, ddd $J = 13.5, 5.9, 2.9$	2.31, ddd $J = 12.5, 6.0, 3.0$	2.39, ddd $J = 12.9, 5.5, 2.9$
H-10ax	1.92, ddd $J = 12.9, 6.0, 3.0$	1.92, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	1.92, ddd $J = 13.5, 5.9, 2.9$	1.93, ddd $J = 12.5, 6.0, 3.0$	1.92, ddd $J = 12.9, 5.5, 2.9$

sa : señal ancha, da : doblete ancho, dd : doble de dobles, ddd : doble de doble de doble.

Tabla 2. RMN de ^1H (CDCl_3), δ , ppm y J en Hz, para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de las cetonas **4f-4i**.

	4f	4g	4h	4i
H-2	3.93, sa	3.95, sa	3.92, sa	3.98, sa
H-3	3.00, sa	3.09, sa	3.09, sa	3.80, sa
H-5	3.32, sa	3.41, sa	3.40, sa	3.34, sa
H-6ec	2.44, ddd $J = 12.9, 6.0, 2.9$	2.49, ddd $J = 13.0, 6.0, 2.9$	2.48, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	2.41, ddd $J = 13.0, 6.1, 2.9$
H-6ax	2.30, ddd $J = 12.9, 6.0, 2.9$	2.45, ddd $J = 13.0, 6.0, 2.9$	2.44, ddd $J = 12.9, 5.9, 2.9$	2.32, ddd $J = 13.0, 6.1, 2.9$
H-7	1.7, sa	1.77, sa	1.75, sa	1.66, sa
H-8	3.46, da $J = 13.5$	3.45, da $J = 13.5$	3.42, da $J = 13.5$	3.47, da $J = 13.0$
H-8'	3.17, da $J = 13.5$	3.25, da $J = 13.5$	3.22, da $J = 13.5$	3.13, da $J = 13.0$
H-9	4.70, sa	4.80, sa	4.78, sa	4.70, sa
H-10ec	2.40, ddd $J = 12.9, 6.0, 2.9$	2.37, ddd $J = 13.0, 5.7, 2.6$	2.35, ddd $J = 13.0, 6.1, 2.9$	2.40, ddd $J = 13.0, 5.3, 2.6$
H-10ax	1.91, ddd $J = 12.9, 6.0, 2.9$	1.97, ddd $J = 13.0, 5.7, 2.6$	1.98, ddd $J = 13.0, 6.1, 2.9$	1.92, ddd $J = 13.0, 5.3, 2.6$

sa : señal ancha, da : doblete ancho, dd : doble de dobles, ddd : doble de doble de doble.

La asignación de las señales en los espectros de RMN de ^1H para los compuestos **4a-4i** comenzó por lo que corresponde a los protones benílicos H-2 y H-9. Tomando como ejemplo la cetona **4b** (*p*-clorofenil), dichas señales se muestran como dos señales anchas (3.89 y 4.69 ppm). El análisis del espectro NOESY muestra que H-9 tiene interacción con los protones H-5, H-6ec y H-8', y H-2 con su vecino H-3, como se ve en la figura 46.

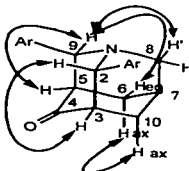


Figura 46.

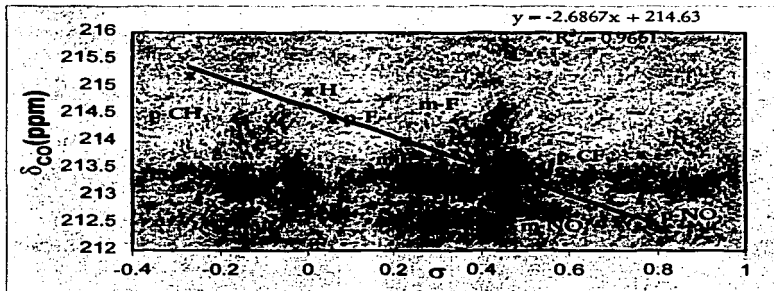
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De esta manera H-9 aparece a campo más bajo (δ 4.69 ppm) respecto de H-2 (δ 3.89 ppm). La conectividad protón-protón se estableció evaluando el espectro COSY (ver ANEXO, espectro 7); de este modo, se observan las correlaciones H-9/H-5 y H-5 con los hidrógenos magnéticamente diferenciables H-6_{ec} y H-6_{ax}, ambos con el mismo tipo de acoplamiento, *ddd*. H-2 mostró correlación con H-3 y con los protones H-10_{ec} y H-10_{ax}. La señal ancha que presenta un desplazamiento químico de 1.70 ppm correlacionó con H-6 y H-10, por lo que fué asignado como H-7. Las señales con desplazamiento químico de 3.42, (da, $J = 13.5 \text{ Hz}$) y 3.15, (da, $J = 13.5 \text{ Hz}$) ppm correlacionaron con H-7 que corresponden a H-8 y H-8', respectivamente.^[33]

En el caso de las señales de los protones, para las cetonas N-óxido se asignaron tomando el mismo criterio de las azaadamantanonas 4a-4i.

El efecto de la hiperconjugación se ve reflejado en la interacción del heteroátomo (N) en la azaadamantanona 4, hacia el carbonilo (C-4), el cual se manifiesta en observaciones como, la del par electrónico libre del N hacia los enlaces adyacentes. Una manera de monitorear el efecto del sustituyente presentes en los anillos de las posiciones C-2 y C-9 y su modulación hacia el efecto de la hiperconjugación del nitrógeno cabeza de puente es verificando alguna propiedad con la constante del sustituyente atribuida a Hammett.^[26] Así al efectuar el trazo del desplazamiento químico (ppm) de la señal del carbono del carbonilo y las constantes de Hammett se obtiene una relación lineal. (Gráfica 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Grafica 1. δ_{CO} (ppm) en función de la constante de Hammett.

El valor del coeficiente de correlación es aceptable y puede tomarse dicha relación como válida. De este modo, su interpretación sería la siguiente: los grupos atrayentes de electrones (con $\sigma > 0.4$) conducen a que la señal del carbonilo se desplace a campo alto. En contraste un incremento en la capacidad donadora de los sustituyentes conduce a que la señal del carbonilo se desplace a campo bajo. Es decir, los carbonilos más desplazados a campo bajo implican que son más desprotegidos en su ambiente magnético, y por lo tanto dicha posición al ser electrónicamente más desprotegida, es más susceptible al ataque nucleofílico. Se postula, entonces que con grupos donadores de electrones el ataque sería más favorable y quizás se lograría que la selectividad fuera por una de las caras, la estéricamente menos impedida.

Para las cetonas **4a-4i** (con la configuración de los arilos 2-axial y 9-ecuatorial), se presenta que las señales de la RMN de ^1H y de ^{13}C en la posición 9 aparecen en campo más bajo que las de la posición 2. Un trabajo más completo se puede ver en un estudio anterior.^[33]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Asignación para los protones aromáticos (δ , ppm y J en Hz) en los fenilos axial y ecuatorial de las cetonas 4a-4i.

	4a	4b	4c	4d	4e	4f ^a	4g	4h ^b	4i
H-2'	7.58, dd $J = 7.5, 1.0$	7.32, dd $J = 6.7, 2.5$	7.48, d $J = 9.2, 4.5$	7.45, sa	7.40, dd $J = 7.9, 5.6$		7.64, d $J = 8.5$	7.92, sa	7.44, d $J = 7.9$
H-2''	7.46, dd $J = 7.2, 1.0$	7.28, dd $J = 6.7, 1.9$	7.42, dd $J = 9.2, 4.5$	7.48, sa	7.53, dd $J = 7.4, 5.9$		7.59, d $J = 7.9$		7.33, d $J = 7.9$
H-3'	7.31, dd $J = 7.5, 7.2$	7.37, d $J = 8.8$	7.31, d $J = 8.2$		6.98, d $J = 8.8, 1.7$ $^4J_{\text{OT}} = 3.2$		7.61, d $J = 6.7$		7.10, d $J = 7.8$
H-3''	7.36, d $J = 7.5, 7.2$	7.49, d $J = 8.8$	7.43, d $J = 7.1$		7.06, d $J = 8.8, 2.0$ $^4J_{\text{OT}} = 3.2$		7.73, d $J = 8.2$		7.15 d $J = 7.9$
H-4'	7.19, d $J = 7.2$			7.73, ddd $J = 8.2, 2.4,$ 1.8.					
H-4''	7.21, d $J = 7.5$			7.62, ddd $J = 7.8, 2.9,$ 1.7.					
H-5'				7.25, dd $J = 8.2, 1.2.$					
H-5''				7.19, dd $J = 7.8, 1.2$					
H-6'				7.39, ddd $J = 8.2, 1.9,$ 0.9					
H-6''				7.33, ddd $J = 7.8, 2.0,$ 0.9					

sa : señal ancha, da : doblete ancho, dd : doble de doble, ddd : doble de doble de doble.

^a 7.36-7.24, m, 4H (H5', H2', H2'', H5''); 7.23-7.14, m, 2H (H4', H4''); 6.99-6.87, m, 2H (H6', H6'').

^b 7.75-7.58, m, 3H (H2', H2'', H4''); 7.55-7.41, m, 4H (H6', H5'', H6'', H5'').

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

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 ^{13}C - ^1H (HETCOR) y la confirmación mediante el experimento DEPT (ver ANEXO, espectro 8) llevó a las siguientes asignaciones en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de las cetonas 4a-4f.

	4a	4b	4c	4d	4e	4f
C-2	59.1	58.7	58.7	58.8	58.4	58.9
C-3	47.9	47.7	47.6	47.7	47.8	47.9
C-4	214.9	214.0	213.7	213.6	214.4	213.8
C-5	48.0	47.8	47.7	47.7	47.9	47.9
C-6	39.4	39.1	39.1	39.1	39.2	39.1
C-7	26.3	26.0	26.0	26.0	26.0	26.0
C-8	52.7	52.6	52.6	52.7	52.5	52.7
C-9	69.8	69.1	69.1	69.1	69.2	69.2
C-10	32.9	32.6	32.6	32.7	32.6	32.8
C-1'	140.5	137.6	131.8	130.6	136.7	143.0, $^3J_{\text{C1'F}} = 6.9$
C-1''	139.4	132.5	131.7	130.5	134.7	142.0, $^3J_{\text{C1''F}} = 6.3$
C-2'	126.9	128.8	128.8	125.2	128.6	114.2
C-2''	126.8	128.6	128.6	123.0	128.4	113.9
C-3'	128.5	128.2	121.5	141.6	115.4	163.5, $^1J_{\text{C3'F}} = 245.2$
C-3''	127.2	128.3	120.7	142.6	115.2	163.2, $^1J_{\text{C3''F}} = 245.2$
C-4'	126.6	132.8	139.3	125.4	162.0,	114.5
C-4''		133.2	138.1	123.2	$^1J_{\text{C4'F}} = 245.8$ 161.6, $^1J_{\text{C4''F}} = 245.2$	113.6
C-5'				130.0		130.1, $^3J_{\text{C5'F}} = 8.1$
C-5''				130.1		130.0, $^3J_{\text{C5''F}} = 7.5$
C-6'				130.2		122.4, $^4J_{\text{C6'F}} = 2.3$
C-6''				130.3		122.0, $^4J_{\text{C6''F}} = 2.9$

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. RMN de ^{13}C en CDCl_3 (δ , ppm) para los carbonos de las cetonas 4g-4i.

	4g ^a	4h	4i
C-2	59.2	58.9	58.9
C-3	47.7	47.6	47.6
C-4	213.4	213.3	213.3
C-5	47.7	47.7	47.7
C-6	39.0	39.0	39.0
C-7	26.0	26.0	26.0
C-8	52.8	52.7	52.7
C-9	69.2	69.2	69.2
C-10	32.6	32.6	32.6
C-1'	129.5,	131.4	131.4
	² $J_{\text{C}^1\text{F}} = 32.2$		
C-1''	129.1,	130.9	130.9
	² $J_{\text{C}^1\text{F}} = 6.9$		
C-2'	127.4	124.0,	124.0,
		³ $J_{\text{C}^2\text{F}} = 3.4$	³ $J_{\text{C}^2\text{F}} = 3.4$
C-2''	127.1	123.6,	123.6,
		³ $J_{\text{C}^2\text{F}} = 3.4$	³ $J_{\text{C}^2\text{F}} = 3.4$
C-3'	125.6,	140.1	140.1
	³ $J_{\text{C}^3\text{F}} = 3.4$		
C-3''	125.7,	141.3	141.3
	³ $J_{\text{C}^3\text{F}} = 3.4$		
C-4'	130.4	124.3,	124.3,
		³ $J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.4$	³ $J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.4$
C-4''	130.0	123.8,	123.8,
		³ $J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.4$	³ $J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.4$
C-5'		129.0	129.0
C-5''		129.2	129.2
C-6'		130.0	130.0
C-6''		130.1	130.1

^a: 124.13, $^1J_{\text{C}^3\text{F}} = 272.3$, 124.0, $^1J_{\text{C}^1\text{F}} = 271.7$

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

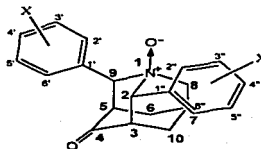
8.2. RMN de ^1H y ^{13}C de los N-óxidos de las 2,9-diarilazaadamantanonas (5a-5d).

5a: X= H

5b: X= *p*-F

5c: X= *m*-Br

5d: X= *m*-CF₃



La presencia del grupo isoelectrónico N-óxido en el esqueleto tricíclico de la azadamantanona genera varios cambios en propiedades magnéticas de los núcleos de cada posición si contrastamos con el de las correspondientes cetonas.

Por ejemplo, en la RMN de ^1H las señales H2 y H9 se encuentran a campo más bajo que en las cetonas, así como también los H8 y H7, de acuerdo con los resultados de la tabla 6.

Tabla 6. RMN de ^1H (CDCl₃) (δ , ppm y *J* en Hz) para los hidrógenos en el esqueleto tricíclico de los N-óxidos para las cetonas 5a-5d.

	5a	5b	5c	5d
H-2	4.75, sa	4.64, sa	4.70, sa	4.72, sa
H-3	3.20, sa	3.21, sa	3.22, sa	3.28, sa
H-5	3.37, sa	3.36, sa	3.36, sa	3.43, sa
H-6cc	2.61, ddd <i>J</i> = 13.2, 6.5, 2.8	2.73, ddd <i>J</i> = 13.0, 6.5, 2.8	2.65, dd <i>J</i> = 13.4, 3.2	2.61, dd <i>J</i> = 13.3, 2.5
H-6ax	2.24, ddd <i>J</i> = 13.2, 6.5, 2.8	2.24, ddd <i>J</i> = 13.0, 6.5, 2.8	2.24, dd <i>J</i> = 13.4, 3.2	2.29, dd <i>J</i> = 13.3, 2.5
H-7	2.64, sa	2.78, sa	2.72, sa	2.74, sa
H-8	4.47, da <i>J</i> = 12.8	4.48, da <i>J</i> = 12.5	4.48, da <i>J</i> = 12.8	4.57, da <i>J</i> = 12.2
H-8'	4.02, da <i>J</i> = 12.8	4.19, da <i>J</i> = 12.5	4.30, da <i>J</i> = 12.8	4.34, da <i>J</i> = 12.2
H-9	4.84, sa	5.30, sa	5.17, sa	5.37, sa
H-10cc	2.68, dd <i>J</i> = 13.4, 6.7	2.83, ddd <i>J</i> = 13.7, 6.6, 3.3	2.83, dd <i>J</i> = 13.4, 2.7	2.86, dd <i>J</i> = 13.5, 2.9
H-10ax	1.97, dd <i>J</i> = 13.4, 6.7	2.05, ddd <i>J</i> = 13.7, 6.6, 3.3	2.02, dd <i>J</i> = 13.4, 2.7	2.06, dd <i>J</i> = 13.5, 2.9

sa : señal ancha, da : doblete ancho, dd : doble de dobles, ddd : doble de doble de doble.

Tabla 7. Asignación para los protones aromáticos (δ , ppm y J en Hz) en los fenilos axial y ecuatorial de los N-óxidos de las cetonas Sa-Sd.

	Sa	Sb	Sc ^a	Sd ^b
H-2'	7.67, dd $J = 7.7, 1.6$	7.70, dd $J = 8.8, 5.2$		8.01, sa
H-2''	7.59, dd $J = 6.5, 1.7$	7.43, dd $J = 8.8, 5.3$		
H-3'	7.38, d $J = 6.0$	6.96, d $J = 8.4$		
H-3''	7.34, d $J = 5.6$	7.06, d $J = 8.6$		
H-4'	7.24, d $J = 8.0$		7.85, d $J = 3.5$	
H-4''	7.27, d $J = 7.2$		7.74, sa	
H-5'			7.14, dd $J = 8.8, 8.0$	7.36, dd $J = 7.9, 7.9$
H-5''			7.26, dd $J = 8.0, 1.9$	7.53, dd $J = 7.6, 7.7$
H-6'				
H-6''				

sa : señal ancha, da : doblete ancho, dd : doble de dobles, ddd : doble de doble de doble.

^a 7.61-7.38, m, 4H (H2', H2'', H6', H6'').

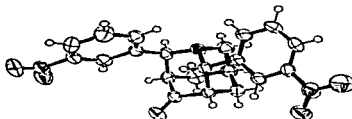
^b 7.91-7.82, m, 3H (H4'', H4', H2''); 7.76-7.68, m, 2H (H6', H6'').

Tabla 8. RMN de ¹³C en CDCl₃ (δ , ppm) para los carbonos de los N-óxidos de las cetonas Sa-Sd.

	Sa	Sb	Sc	Sd
C-2	69.9	68.7	69.4	69.6
C-3	52.1	51.2	51.0	51.5
C-4	210.6	208.9	209.0	208.8
C-5	51.3	51.3	51.5	50.9
C-6	38.8	38.2	38.3	38.1
C-7	30.0	29.8	29.9	29.9
C-8	69.2	67.0	68.3	68.5
C-9	84.4	82.0	83.0	83.1
C-10	31.7	31.5	31.5	31.4
C-1'	133.3	127.8, ¹ J _{C1'F} = 3.3		133.4
C-1''	132.7	127.6, ¹ J _{C1''F} = 3.6		133.1
C-2'	132.7	134.1, ³ J _{C2'F} = 8.4	133.2	126.9, ⁴ J _{C2'F} = 3.3
C-2''	130.1	132.7, ³ J _{C2''F} = 8.3	129.8	125.6, ⁴ J _{C2''F} = 3.5
C-3'	128.3	115.3, ² J _{C3'F} = 21.5		130.7, ² J _{C3'F} = 32.6
C-3''	129.7	115.4, ² J _{C3''F} = 21.3		130.5, ² J _{C3''F} = 32.6
C-4'	128.1	163.7, ¹ J _{C4'F} = 251.5	135.7 (2C)	129.5, ⁴ J _{C4'F} = 4.1
C-4''	128.3	162.9, ¹ J _{C4''F} = 250.8		126.4, ⁴ J _{C4''F} = 3.8
C-5'			129.7	128.9 (2C)
C-5''			122.4	
C-6'			134.3	133.7
C-6''			134.5	134.6

8.4. Estructura del Esqueleto Tricíclico de las 2,9-diarilazaadamantanonas: Distorsión de la Geometría.

Se han llevado a cabo diversos estudios para describir la geometría de estructuras rígidas, como la del esqueleto de la azaadamantanona como ya se indicó en los antecedentes. Se ha reportado la cristalografía de Rayos X para 3,5-difenil-diazaadamantanona^[32] y del complejo $SbCl_5 \cdot 5$ -fenil-2-adamantanona,^[32] que pudiera dar una evidencia experimental de su geometría. En nuestro grupo de trabajo, se realizó un estudio estructural para las cetonas caracterizadas, así como de los parámetros geométricos por cristalografía de difracción de Rayos X en la 2-ec,9-ax-bis-(3-nitrofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona^[33] (**13b**).

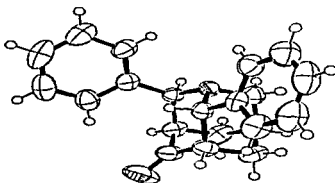


Compuesto **13b**.

Los valores calculados reflejaban una reducción en la longitud de enlace N-C2 respecto de N-C9 y un alargamiento en las longitudes de enlace C2-C3 sobre C9-C5.

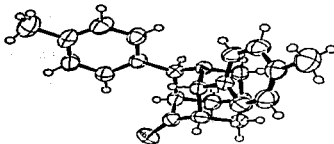
En el presente trabajo, informaremos las estructuras cristalinas de los compuestos **4a**, **4i** y **4d**, a continuación se muestran los trazos ORTEP, lo cual confirma los datos obtenidos con anterioridad para la cetona del estudio anterior^[33] (compuesto **13b**) y la estructura propuesta de acuerdo con los datos de espectroscopia de la sección anterior.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Compuesto 4a.

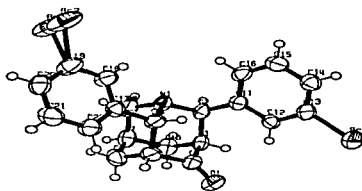
2-ec,9-ax-bis-fenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona.



Compuesto 4i.

2-ec,9-ax-bis-(4-metilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona.

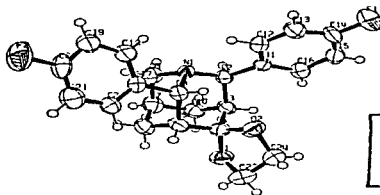
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Compuesto 4d.

2-ec,9-ax-bis-(3-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-4-ona.

Cabe mencionar que, se logró aislar en varias ocasiones un producto secundario de la reacción para la síntesis de las 2,9-diarilazaadamantanonas, en uno de los casos se identificó como el etilen cetal de la 2,9-bis-(4-fluorofenil)-azaadamantan-4-ona. Se caracterizó dicho compuesto por RMN ¹H y ¹³C; cristalografía de rayos X y se muestra el trazo ORTEP en la siguiente figura.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Etilen cetal de la 2,9-bis-(4-fluorofenil)-azaadamantan-4-ona.

Los valores para el ángulo de torsión en las 2,9-diarilazaadamantanonas que definen las dos diastereocaras pueden mostrarnos la geometría aplanada o torcida en los anillos de la ciclohexanona o piperidinona, respectivamente. Como se revisó en los antecedentes, el ángulo de torsión definido por los átomos C2C3C4-O en la azaadamantanona y el correspondiente N-óxido muestra el aplanamiento de la cara asociada a la piperidinona (122.5 y 124.0).

En el caso de las 2,9-diarilazadamantanonas diseñadas, tienen la particularidad de poseer un arilo ecuatorial situado en el C-2 y un arilo axial en el C-9; genera, además de los dos ángulos de torsión que definen las diastereocaras, otros dos que define los dos sectores definidos por la configuración de cada uno de los arilos: C2C3C4-O para el arilo axial y C9C5C4-O para el ecuatorial (figura 47).

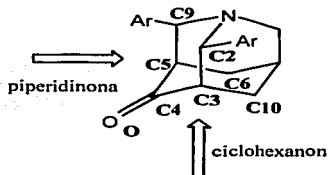
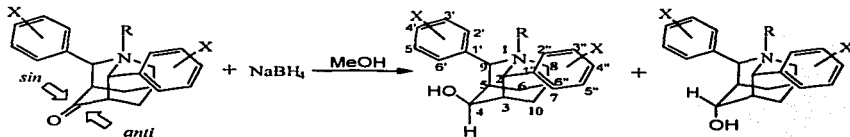


Figura 47.

8.5. Diastereoselectividad Facial en la Adición Nucleofílica de Hidruro a las 2,9-diarilazaadamantanonas y su N-óxido.



X= H, *p*-CH₃, *p*-Cl, *p*-Br, *p*-F, *p*-CF₃, *m*-Br, *m*-F, *m*-CF₃

R= par libre; Oxígeno

4, cuando R = par libre

Z-4

E-4

5, cuando R = Oxígeno

Z-5

4a: X= H

4f: X= *m*-F

5a: X= H

4b: X= *p*-Cl

4g: X= *p*-CF₃

5b: X= *p*-F

4c: X= *p*-Br

4h: X= *m*-CF₃

5c: X= *m*-Br

4d: X= *m*-Br

5d: X= *m*-CF₃

4e: X= *p*-F

La selectividad facial en diferentes cetonas rígidas como adamantanonas, azaadamantanonas y su N-óxido han sido explicados ampliamente en términos de los modelos de Cieplak y el de Anh-Felkin, así como efectos estéricos causados por la distorsión de la geometría en la azaadamantanona 4 y el N-óxido 5.

Nuestra propuesta consistió en la adición nucleofílica de borohidruro de sodio a las 2,9-diarilazaadamantanonas 4a-4h y a los N-óxidos de las 2,9-diarilazaadamantanonas 5a-5d, utilizando metanol como disolvente.

La mezcla de reacción fue analizada con la técnica de RMN de ¹H y ¹³C (ver ANEXO, espectro 13). La distribución de productos diastereoisoméricos (alcohol Z y E) se determinó por integración de las señales correspondientes al H-4 (base del alcohol) en los espectros de la RMN ¹H (ver ANEXO, espectro 16).

Tomando como ejemplo el N-óxido del Z-2-ec, 9-ax-bisfenil-azaadamantol, (5a). El H4 se observa como una señal ancha (δ 3.97 ppm). El análisis del espectro NOESY (ver ANEXO, espectro 18) muestra que H-4 tiene interacción con los protones H-6ax, H-10ax, H-3 y H-5.

El protón H-2 se encuentra en una zona electronegativa debido a que el par de electrones del oxígeno del alcohol ejerce un efecto de desprotección sobre dicho protón, por lo que se desplaza a campo más bajo (δ 5.80 ppm) con respecto al H-9 que se desplaza a campo más alto (δ 4.74 ppm). Ambos se encuentran en una zona electropositiva cercana debida al N-óxido. La conectividad protón-protón se estableció evaluando el espectro COSY (ver ANEXO, espectro 19), por lo que se observan las correlaciones H-5/H-9 y H-3/H-2, las cuatro se muestran como señales anchas con desplazamientos químicos de 2.91, 4.74, 2.52 y 5.80 ppm respectivamente. Se observa la correlación de H-6ec/H-9, el H-6ec presenta el mismo tipo de acoplamiento que el H-6ax dd, por lo que se diferencian magnéticamente los hidrógenos H-6ax (2.27, $J= 12.9$) y H-6ec (1.99, $J= 12.9$). La señal ancha que presenta un desplazamiento químico de 1.43 ppm correlacionó con H-6 y H-10, por lo que fue asignado como H-7. Las señales con desplazamiento químico de 4.16 ($J= 12.7$) y 3.39 ($J= 12.8$) ppm correlacionaron con H-7; entonces corresponden a H-8 y H-8' respectivamente.

Se describe la asignación de señales en la RMN de los alcoholes diastereoisoméricos Z y E 2-ec,9-ax-diaril-azaadamantanoles (tablas 9-10), los N-óxidos de los Z 2-ec,9-ax-diaril-azaadamantanoles (tablas 11-12), así como la proporción de los alcoholes diastereoisoméricos (tabla 13). La asignación para la mezcla de los alcoholes Z y E, fué posible asignarla por medio de los experimentos NOESY, la diferenciación entre ambos isómeros fue claramente realizada de acuerdo con las correlaciones H-4/H-6ax y H-4/H-10ax en el isómero Z (ver la figura 48).

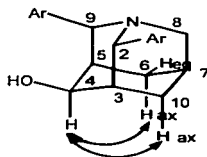


Figura 48.

Tabla 9. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los Z y E 2-ec,9-ax-diaril-azaadamantanos en las diferentes posiciones del esqueleto tricyclico, sustituyente X en posición para.

	Z-4b	E-4b	Z-4c	E-4c	Z-4e	E-4e	Z-4g	E-4g
H-2 ^b	4.42	3.68	4.44	3.71	4.48	3.75	4.46	3.77
H-3 ^b	2.24	2.24	2.27	2.32	2.27	2.32	2.26	
H-4 ^c	4.26 (6.1)	4.00	4.29 (6.2)	4.02	4.29 (6.1)	4.04	4.29 (5.9)	4.08
H-5 ^b	2.69	2.56	2.72	2.59	2.74	2.59	2.73	2.59
H-6 ^a ax	2.02 (13.0, 5.8, 3.1)		2.06 (13.0, 5.9, 3.0)		2.14 (12.8, 6.0, 3.0)		2.03 (12.8, 6.0, 3.0)	
H-6 ^c ec	2.14 (13.0, 5.8, 3.1)		2.19 (13.0, 5.9, 3.0)		2.05 (12.8, 6.0, 3.0)		2.17 (12.8, 6.0, 3.0)	2.51 (11.4, 2.7)
H-7 ^b	1.48	1.42	1.53	1.46	1.52	1.45	1.56	1.50
H-8 ^d	3.22 (13.5)	3.30	3.27 (13.4)		3.28 (13.4, 4.1)	3.32	3.29 (13.5)	
H-8 ^e	2.88 (13.5)	2.96 ^a	2.92 (13.4)		2.92 (13.4)		2.90 (13.5)	
H-9 ^b	4.32		4.34		4.37		4.38	
H-10 ^a ax	1.67 (12.6)	1.78 (11.7)	1.71 (12.9)	1.82 (12.0)	1.70 (12.8)	1.83 (13.0)	1.67 (13.0)	1.78 (13.0)
H-10 ^d ec	2.08 (12.6, 2.8)		2.14 (12.9, 5.8, 2.9)		2.14 (12.8, 6.0, 3.0)		2.05 (13.0, 7.5, 2.9)	1.82 (13.0)
C-2	52.12	58.10	52.15	58.14	51.88	57.86	51.24	57.28
C-3	35.01	35.43	34.91	34.80	35.07	35.56	34.39	34.81
C-4	75.74	70.51	75.71	70.50	75.94	70.65	75.67	70.08
C-5	35.34	34.44	35.29	34.35	35.39	34.52	34.60	33.69
C-6	37.67	32.25	37.59	32.17	37.73	32.30	36.90	31.34
C-7	27.00	27.33	26.90	27.22	27.00	27.33	25.62	26.02
C-8	54.71	54.51	54.67	54.50	54.62	54.39	53.88	53.64
C-9	66.36	67.29	66.32	67.27	66.28	67.24	64.92	66.34
C-10	31.17	25.53	31.10	25.48	31.14	25.50	30.08	24.67

^aAsignaciones para el sistema aromático: ¹H RMN: (Z + E)-4b: 7.55-7.49 (m, 8H), 7.33-7.18 (m, 8H); (Z + E)-4c: 7.51-7.47 (m, 8H), 7.40-7.37 (m, 8H); (Z + E)-4e: 7.62-7.54 (m, 8H), 7.10-6.93 (m, 8H); (Z + E)-4g: 7.74-7.26 (m, 16H). ¹³C RMN: Z-4b: 132.6, 132.0, 128.9, 128.2, 129.3, 128.5, 142.7, 141.8; E-4b: 133.0, 132.8, 129.2, 128.3, 129.4, 128.4, 141.0, 140.7; Z-4c: 120.5, 120.0, 131.5, 128.6, 132.3, 129.3, 143.2, 142.3; E-4c: 121.0, 120.8, 128.8, 132.4, 129.5, 141.4, 141.1; Z-4e: 139.7, 138.7, 115.6, 114.8, 115.9, 115.1, 164.1, 160.8; E-4e: 137.7, 137.5, 115.8, 116.2, 163.8, 160.5; Z-4g: 125.1, 124.1, 129.7, 128.9, 130.0, 129.4, 144.7, 144.3; E-4g: 125.3, 124.6, 129.1, 130.1, 129.3, 143.5, 143.4. ^bSeñal ancha. ^cDoblete ancho. ^ddd. ^eddd. ^fTriplete. ^gValores de J (Hz) entre paréntesis.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl₃) y metanol deuterado) δ , ppm y J en Hz para los Z y E 2-ec,9-ax-diiril-azaadamantanos en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico, sustituyente X en posición *meta*.

	Z-4a	Z-4d	E-4d	Z-4f	E-4f	Z-4h	E-4h
H-2 ^a	4.60	4.49	3.76	4.51	3.79	4.52	3.79
H-3 ^b	2.31	2.26	2.32	2.27	2.32	2.34	2.39
H-4 ^f	4.30, (3.0)	4.29, (6.2)	4.03	4.29, (6.2)	4.04	4.35 (5.9)	4.10
H-5 ^b	2.77	2.72	2.59	2.72	2.59	2.83	2.69
H-6 ^c ax	2.08, ^c (12.6, 6.0, 3.0)	2.07, (12.8, 5.9, 2.9)		2.14, (12.8, 5.8, 2.9)		2.07, (13.0, 7.1, 3.0)	
H-6 ^c ec	2.22, (12.6, 6.0, 3.0)	2.14, (12.8, 5.9, 2.9)		2.06, (12.8, 5.8, 2.9)		2.18, (13.0, 7.1, 3.0)	
H-7 ^b	1.53	1.55	1.48	1.54	1.47	1.60	1.54
H-8 ^c	3.33, (13.2)	3.27, ^d (13.4, 4.2)		3.29, (13.4)	3.27, (13.2)	3.30 (13.5)	
H-8 ^c	2.94, (13.2)	2.94, (13.4)		2.94, (13.4)		2.96 (13.5)	
H-9 ^b	4.42	4.38		4.38	4.48	4.46	4.56
H-10 ^d ax	1.71, ^e (12.9)	1.72, (12.8, 2.19)	1.83, (12.3)	1.72, (12.8)	1.83, (10.3)	1.71 (13.0)	1.82 (11.2)
H-10 ^e ec	2.13, (13.0, 6.0, 3.0)	2.19, (12.8, 5.9, 2.9)	2.55, ^c (5.9)	2.19, (12.8, 6.0, 3.0)	2.55, ^c (2.9)	2.22 (13.0, 6.0, 3.0)	2.56 ^c (12.8)
C-2	52.60	52.29	58.25	52.41	58.36	51.55	57.59
C-3	35.30	34.99	35.36	35.14	35.49	34.54	34.86
C-4	76.30	75.56	70.44	75.66	70.52	75.58	70.08
C-5	35.90	35.49	35.46	35.58	34.62	34.65	33.74
C-6	38.00	37.53	32.10	37.59	32.15	36.83	31.28
C-7	27.30	26.88	27.19	26.90	27.23	25.59	25.97
C-8	54.90	54.71	54.50	54.76	54.54	53.92	53.70
C-9	66.90	66.32	67.24	66.43	67.37	65.24	63.53
C-10	31.40	31.07	25.45	31.16	25.53	30.05	24.63

^aAsignaciones para el sistema aromático: ^1H RMN: Z-4a: 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (4, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (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)-4d: 7.79-7.47 (m, 8H), 7.41-7.15 (m, 8H); (Z + E)-4f: 7.39-7.21 (m, 8H), 6.97-6.79 (m, 8H); (Z + E)-4h: 7.74-7.26 (m, 16H). ^{13}C RMN: Z-4a 126.4, 126.6, 126.9, 127.4, 128.7, 129.3, 143.2, 144.1; Z-4d: 130.5, 129.7, 125.9, 125.3, 130.9, 130.2, 130.0, 129.3; E-4d: 130.7, 126.2, 125.3, 131.0; Z-4f: 147.0, 146.2, 113.7, 113.0, 166.2, 165.6, 114.1, 113.4, 122.8, 122.2, 130.8, 130.7; E-4f: 145.3, 145.0, 163.0, 162.4, 114.6, 123.0, 122.3, 130.0, 129.9; Z-4h: 132.4, 146.5, 145.9, 128.7, 128.3, 130.1, 129.6; E-4h: 145.1, 144.9, 129.1, 127.9, 129.9. ^cSeñal ancha. ^dDoblete ancho. ^edd. ^fddd. ^gTriplete. ^hValores de J (Hz) entre paréntesis.

Tabla 11. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los N-óxidos de los Z-2-cc,9-ax-diaril-azaadamantanos en las diferentes posiciones del esqueleto tricíclico.

	Z-5a	Z-5b	Z-5c	Z-5d
H-2 ^b	5.80	5.56	5.61	5.74
H-3 ^b	2.52	2.50	2.47	2.60
H-4 ^f	3.97 ^b	4.00, (5.5)	3.97, (5.7)	4.05, (5.9)
H-5 ^b	2.91	2.86	2.89	2.99
H-6 ^e ax	1.99, ^e (12.9)	2.00, (13.0, 6.1, 3.2)	1.98, (13.1, 6.1, 3.1)	2.05, (13.1, 6.1, 3.1)
H-6 ^e ec	2.27, ^e (12.9)	2.26, (13.2, 6.1, 3.2)	2.26, (13.1, 6.1, 3.1)	2.33, (13.1, 6.1, 3.1)
H-7 ^b	2.43	2.43	2.43	2.48
H-8 ^c	4.16, (12.8)	4.07, (12.7)	4.09, (12.8)	4.10, (13.0)
H-8 ^c	3.39, (12.8)	3.39, (12.7)	3.41, (12.8)	3.49, (13.0)
H-9 ^b	4.74	4.72	4.71	4.86
H-10 ^e ax	1.73, (13.0)	1.77, ^e (13.4, 6.3, 3.2)	1.75, (10.9)	1.83, (13.5)
H-10 ^d ec	2.54, (13.0)	2.53, (13.4)	2.48, ^e (10.9, 3.6)	2.53, (13.5, 6.3, 3.4)
C-2	69.69	69.19	69.41	69.47
C-3	43.64	43.76	43.85	43.75
C-4	72.83	73.05	72.69	72.59
C-5	44.06	44.02	43.93	43.82
C-6	36.07	36.31	35.86	35.86
C-7	30.54	30.86	30.69	30.74
C-8	71.80	71.85	72.28	72.39
C-9	86.04	86.30	85.66	85.63
C-10	28.23	28.48	28.33	28.51

^bSeñal ancha. ^cDoblete ancho. ^ddd. ^eddd. ^fTriplete. ^gValores de J (Hz) entre paréntesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 12. RMN de ^1H y ^{13}C (CDCl_3 y metanol deuterado), δ (ppm) para los N-óxidos de los Z-2-ec,9-ax-diaril-azaadamantanos, asignaciones en el sistema aromático.

	Z-5a	Z-5b	Z-5b	Z-5d
H-2 ^{cc}	7.99, (7.6)	8.08, ^a (8.9, 5.4)	8.32, (3.6)	8.69, ^a (2H)
H-2 ^{cc}	7.75, (6.7)	7.73, ^a (9.2, 4.6)	7.97, (1.7)	
H-3 ^{cc}	7.33, (7.7)	7.10, (8.7)		
H-3 ^{cc}	7.38, (7.6)	7.02, (8.9)		
H-4 ^{bb}	7.26 (2H), (7.1)		7.72, ^d (7.9, 0.8)	8.05, ^c (6.3)
H-4 ^{dd}			7.94, (4.0, 2.0)	8.19, ^e (6.1)
H-5 ^{dd}			7.24, (8.0, 7.3)	7.65, (7.6, 6.6)
H-5 ^{dd}			7.30, (7.9, 9.0)	7.57, (6.1, 5.1)
H-6 ^{cc}			7.51, (8.5, 1.9, 0.9)	7.55 ^b
H-6 ^{cc}			7.41, (8.0, 1.8, 0.9)	7.53 ^b
C-1 ^g	137.59		122.97	138.84
C-1 ^{gg}	136.12		122.36	137.41
C-2 ^g	131.54	133.30	134.78	125.89
C-2 ^{gg}	130.72	132.29	134.30	($^3J_{\text{C}^2\text{F}} = 3.5$) 124.66
C-3 ^g	128.33	115.03, ($^3J_{\text{C}^3\text{F}} = 21.04$)	140.05	($^3J_{\text{C}^3\text{F}} = 3.8$)
C-3 ^{gg}	128.93	115.73, ($^3J_{\text{C}^3\text{F}} = 21.34$)	138.65	
C-4 ^g	127.71 (2C)		130.05	128.81, ($^3J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.8$)
C-4 ^{gg}			129.98	128.19, ($^3J_{\text{C}^4\text{F}} = 3.8$)
C-5 ^g			130.16	129.84, ($^3J_{\text{C}^5\text{F}} = 3.8$)
C-5 ^{gg}			130.74	129.03
C-6 ^g			132.20	134.92 (2C)
C-6 ^{gg}			130.98	

^aSeñal ancha. ^cDoblete ancho. ^ddd. ^eddd. ^fTriplete. ^gValores de J (Hz) entre paréntesis.

En la mezcla de los alcoholes Z- y E- 4a-4h, al encontrar que es muy alta la proporción del isómero Z (>80%), no fue posible asignar las señales completamente al isómero E, sin embargo, las señales para H4, H3 y H5 fueron claras para la integración (ver ANEXO, espectro 13).

Ariadna Natalia Cervantes Nevarez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El uso de las técnicas de dos dimensiones en RMN (NOESY, COSY, HETCOR) y DEPT permitieron la asignación completa descritas en las tablas 9 y 10. (ver ANEXO, espectros 14 y 15).

Tabla 13. Distribución de isómeros en la reducción de las cetonas **1a-1c**, **4a^[7]** y **4b-4h** con NaBH₄ en metanol:

cetona	X	σ^b	%Z	%E
13a^a	<i>p</i> -NO ₂	0.78	75	25
13b^a	<i>m</i> -NO ₂	0.71	79	21
13c^a	<i>p</i> -CH ₃ O	-0.27	92	8
4a^a	H	0	94	6
4b	<i>p</i> -Cl	0.23	82	18
4c	<i>p</i> -Br	0.23	92	8
4d	<i>m</i> -Br	0.39	80	20
4e	<i>p</i> -F	0.06	87	13
4f	<i>m</i> -F	0.34	73	27
4g	<i>p</i> -CF ₃	0.54	83	17
4h	<i>m</i> -CF ₃	0.43	88	12

^a Resultados tomados de la literatura^[7].

^b Constantes de Hammett del sustituyente^[28].

Los resultados de la tabla 13, 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 *anti*.

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

De acuerdo con los modelos de Anh-Felkin y Cieplak descritos en el marco teórico, se puede llegar a la siguiente explicación. En la figura 49, se muestra el modelo de Anh-Felkin (a) y el de Cieplak (b) aplicados a nuestras moléculas:

Ariadna Patricia Cerro y María Nevaréz

TRUJOS CON
FALLA DE ORIGEN

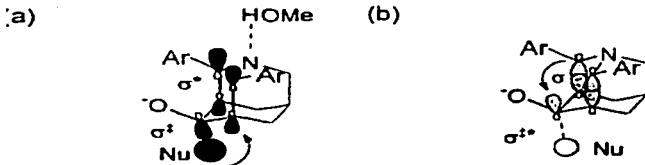
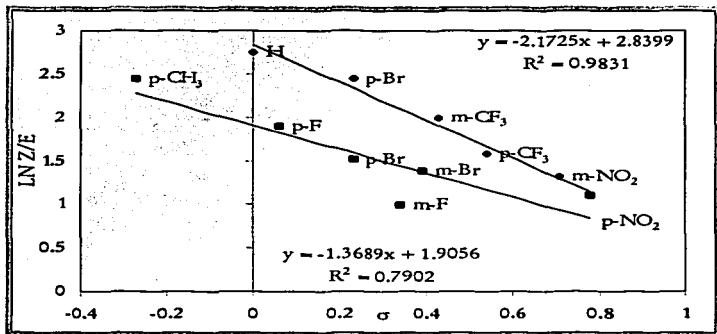


Figura 49.

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 es el que opera, es decir, se genera la asistencia antiperiplanar por hiperconjugación de σ_{C2C3} y σ_{C9C5} hacia el σ^{*}_{NuC4} .

Sin embargo, de acuerdo con Senda,^[19] el efecto del disolvente (metanol) es el responsable de la preferencia del ataque *syn* en la azadamantona como consecuencia del 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, este 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} hacia los orbitales de antienlace σ^{*}_{C2C3} y σ^{*}_{C9C5} en orientación antiperiplanar.^[17]

El efecto de los sustituyentes en los arilos es claro, como se muestra en los siguientes trazos de Hammett entre \ln de la proporción $[Z]/[E]$ en función de la constante de Hammett del sustituyente^[26](Gráfica 2).



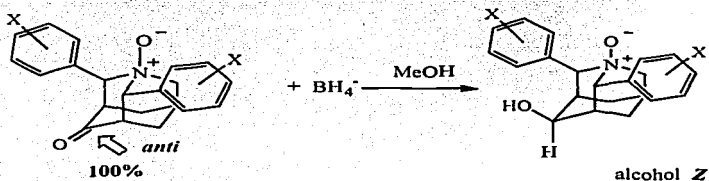
Grafica 2. $\ln Z/E$ en función de la constante de Hammett

El significado de este trazo implica que los grupos atrayentes de electrones disminuyen la selectividad en la formación del alcohol *Z*, es decir el ataque *anti*, favoreciendo modestamente (15-25 %) el ataque *sin*. El hecho de que se presenten dos trazos lineales, puede interpretarse como dos comportamientos de acuerdo al tipo de sustituyente; sin embargo, para nuestros fines lo importante es la tendencia y justificación que a continuación describimos: un incremento en la capacidad atrayente de los sustituyentes ligados a los fenilos disminuye de manera modesta la selectividad facial por la cara *anti*.

Para verificar el efecto que tiene el átomo de nitrógeno cuando está libre y cuando está protonado, ya sea por complejación con el disolvente protónico u otra entidad, una manera es efectuar el estudio de selectividad facial en modelos como el N-óxido de las difenilazaadamantanonas. De hecho, en nuestra hipótesis se propone lo siguiente: "En el caso de los N-óxidos, se espera que esta selectividad se incremente de acuerdo con la hipótesis de Cieplak,¹⁶¹ ya que la presencia del N-óxido, disminuirá en forma notable la riqueza electrónica de la cara *anti*; por otro lado, tomando en consideración aspectos

estructurales y efecto estérico". Si sucediese lo contrario, deberíamos de pensar muy seriamente en la posibilidad de que opera el modelo de Anh-Felkin.

En el caso de los N-óxidos 5a-5d, la adición nucleofílica del hidruro sucede por la cara *anti* en un 100 % produciendo solo el alcohol Z, de acuerdo con la siguiente figura:



X= H, p-F, m-Br, m- CF_3

Figura 50.

Si el efecto de Cieplak fuera cierto, la cara más rica electrónicamente sería la *anti*, por lo que se predice un ataque por la cara *sin*; es decir, al nivel del estado de transición, la asistencia de los enlaces σ_{C10C3} y σ_{C6C5} hacia el σ^*_{N1C4} estabilizaría dicho ataque:

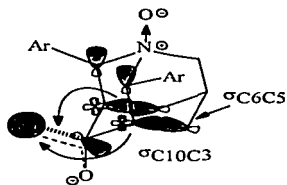


Figura 51. Efecto stereoelectrónico que explica el efecto Cieplak para el N-óxido.

De acuerdo con los resultados anteriores, la predicción de Cieplak es falsa. Por supuesto, debe tomarse en cuenta el efecto estérico que producen los dos grupos arilo presentes en la cara *sin*, aunque cabe recordar que su presencia no impide que haya un ataque cuando el nitrógeno de estas cetonas no se presenta como N-óxido. Si atendemos al modelo de Ahn-Felkin, la selectividad que se predice con éste, corresponde con los resultados que obtuvimos. También recordemos que, el modelo de Ahn-Felkin da importancia al efecto estérico sobre la selectividad facial.^[5,13,16,17] Es importante hacer notar que el efecto de los sustituyentes (es decir el efecto electrónico inducido por los arilos) que se observa en las cetonas con el átomo de nitrógeno libre no se observa en el caso de los N-óxidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

69-A

9. CONCLUSIONES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ariadna Natalia Cervantes Nevárez

⊙. Es posible sintetizar productos análogos a los ya informados por Jiménez-Cruz¹⁷⁾, ya que se lograron sintetizar ocho productos nuevos con el esqueleto tricíclico de la azadamantanonona: 2-ec,9-ax-bis-(4-clorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4b), 2-ec,9-ax-bis-(4-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4c), 2-ec,9-ax-bis-(3-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4d), 2-ec,9-ax-bis-(4-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4e), 2-ec,9-ax-bis-(3-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4f), 2-ec,9-ax-bis-(4-trifluorometil) fenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4g), 2-ec,9-ax-bis-(3-trifluorometil) fenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4h), 2-ec,9-ax-bis-(4-metilfenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona (4i). Se lograron sintetizar cuatro N-óxidos: 2-ec,9-ax-bisfenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona N-óxido (5a), 2-ec,9-ax-bis-(4-fluorofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona N-óxido (5b), 2-ec,9-ax-bis-(3-bromofenil)-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona N-óxido (5c) y 2-ec,9-ax-bis-(3-trifluorometil) fenil-1-azatriciclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-4-ona N-óxido (5d).

⊙. Se caracterizaron las 2,9-diarilazaadamantanonas y sus N-óxidos por técnicas espectroscópicas como IR, RMN ¹H, ¹³C (HETCOR, COSY, NOESY, DEPT) y cristalografía por difracción de rayos X.

⊙. En las 2,9-diarilazaadamantanonas 4a-4i 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 $\tau_{C9C5C4-O} > \tau_{C2C3C4-O}$ 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 estéricos. La influencia de ambos efectos sobre la diastereoselectividad en el ataque nucleofílico es ostensible.

Ⓞ. En la adición de borohidruro de sodio a las 2,9-diarilazaadamantanonas **4a-4h**, la diastereoselectividad del ataque nucleofílico fue de manera preferente por la cara *anti* y está influenciada por: a) el efecto estérico que induce la configuración en los arilos de las posiciones 2 y 9 del esqueleto tricíclico, b) la donación electrónica del par libre del nitrógeno (hiperconjugación) y c) el efecto del sustituyente en los arilos que puede interpretarse como sigue: un incremento en la capacidad atrayente de los sustituyentes ligados a los fenilos disminuye de manera modesta la selectividad facial por la cara *anti*.

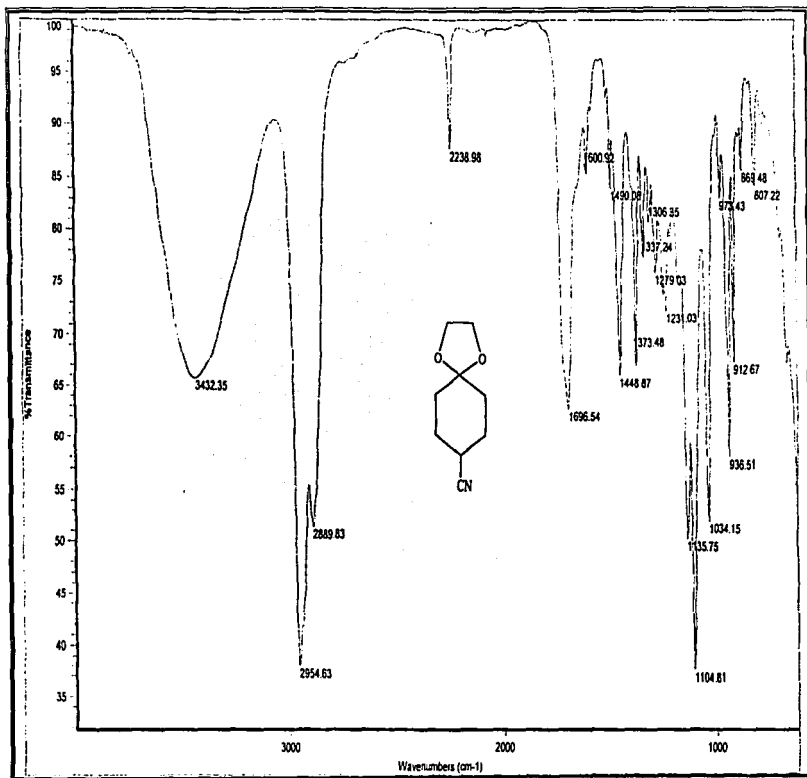
Ⓞ. En el caso de los N-óxidos la selectividad facial presenta una preferencia por el ataque *anti* del 100% (preferencia en la formación del alcohol *Z*) y no como se propone de acuerdo con el modelo de Cieplak. La selectividad que se predice con nuestros resultados, corresponde con el modelo de Ahn-Felkin; que además, da importancia al efecto estérico sobre la selectividad facial. Es importante hacer notar que el efecto de los sustituyentes (es decir el efecto electrónico inducido por los arilos) que se observa en las cetonas con el átomo de nitrógeno libre no se observa en el caso de los N-óxidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

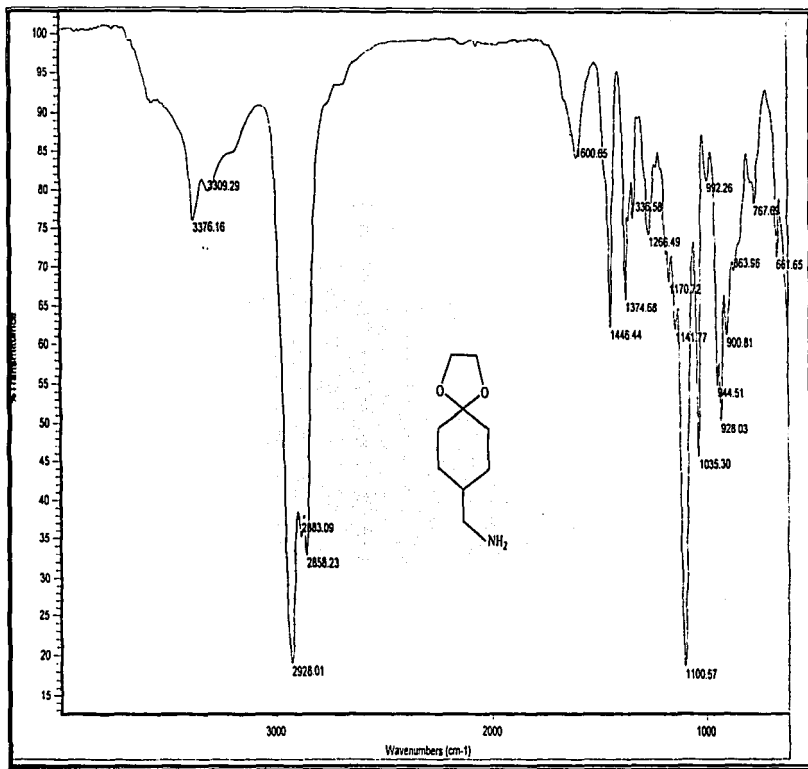
10. ANEXOS.

~~SECRET~~
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



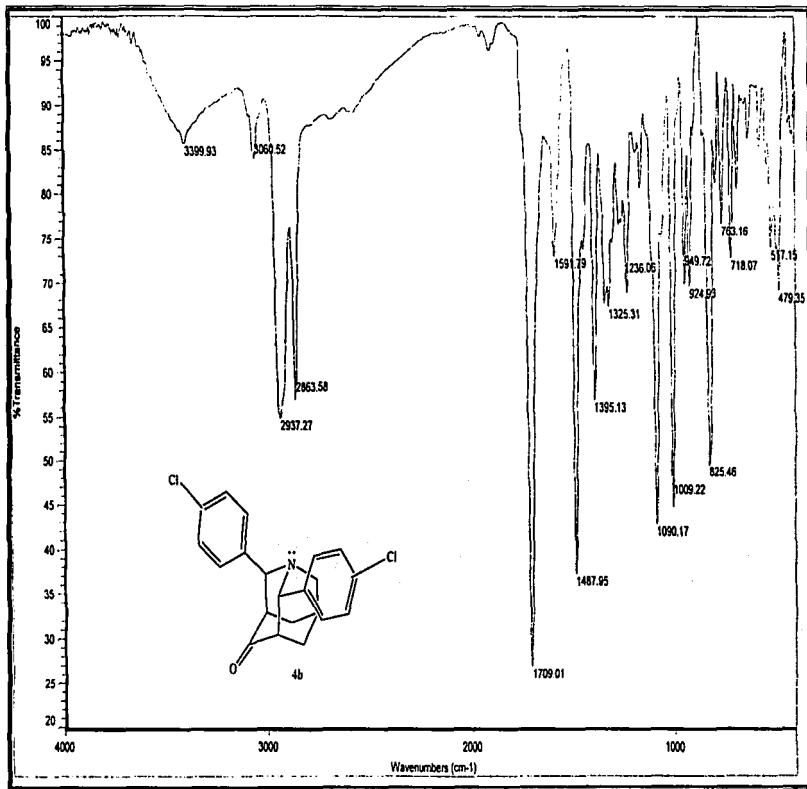
Espectro I. IR (película) del Cianocetal (11).



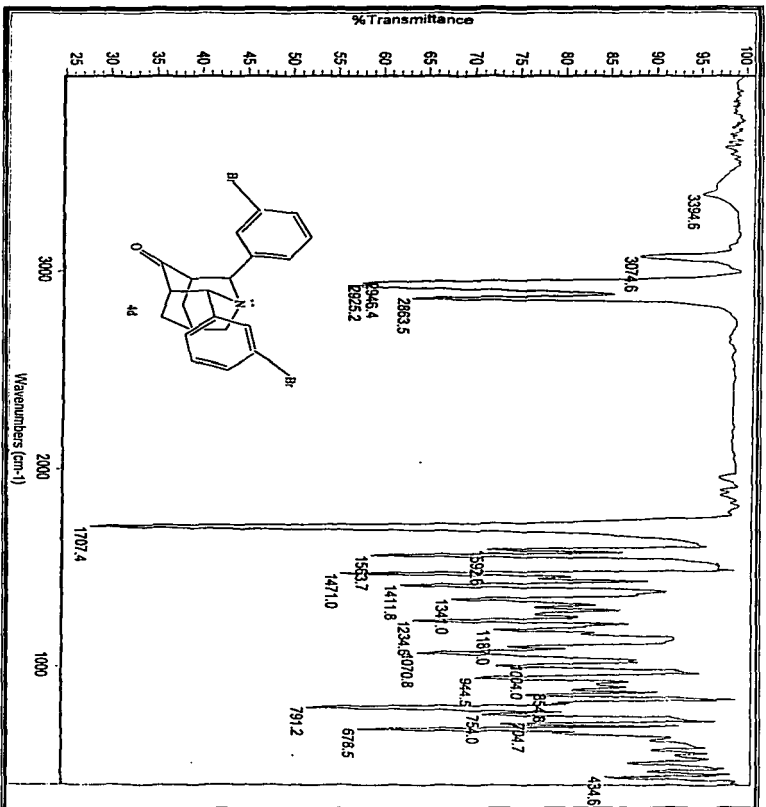
Espectro 2. IR (película) del Aminocetal (12).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

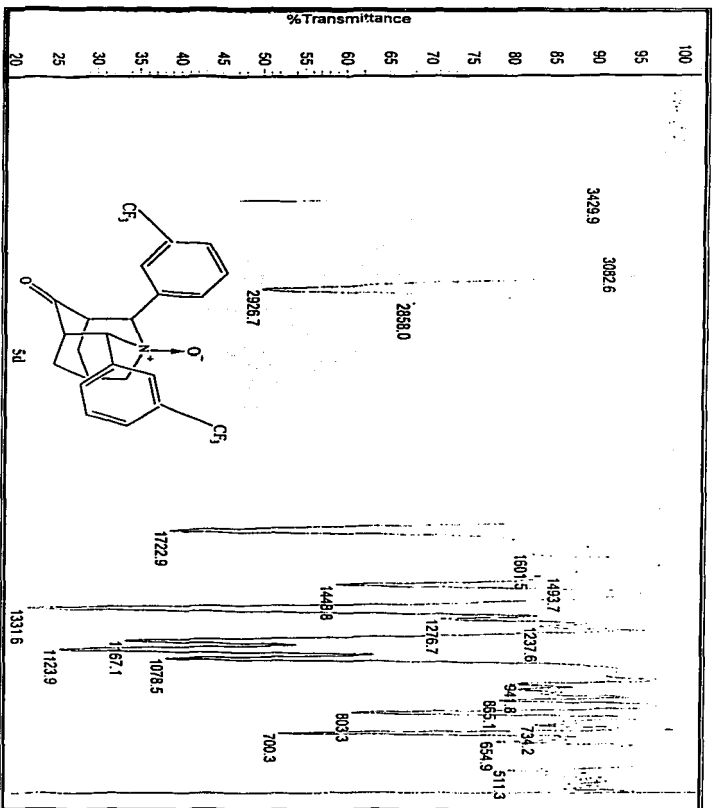
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 3. IR (KBr/pastilla) de la Azaadamantona 4b.

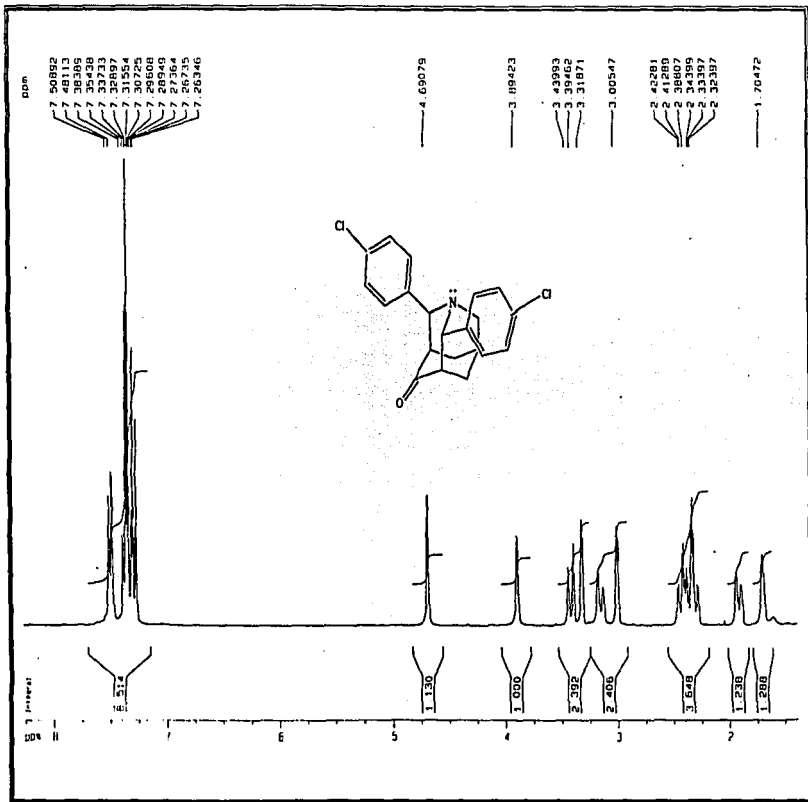


Espectro 4. IR (KBr/pastilla) de la Azadamananona 4d.

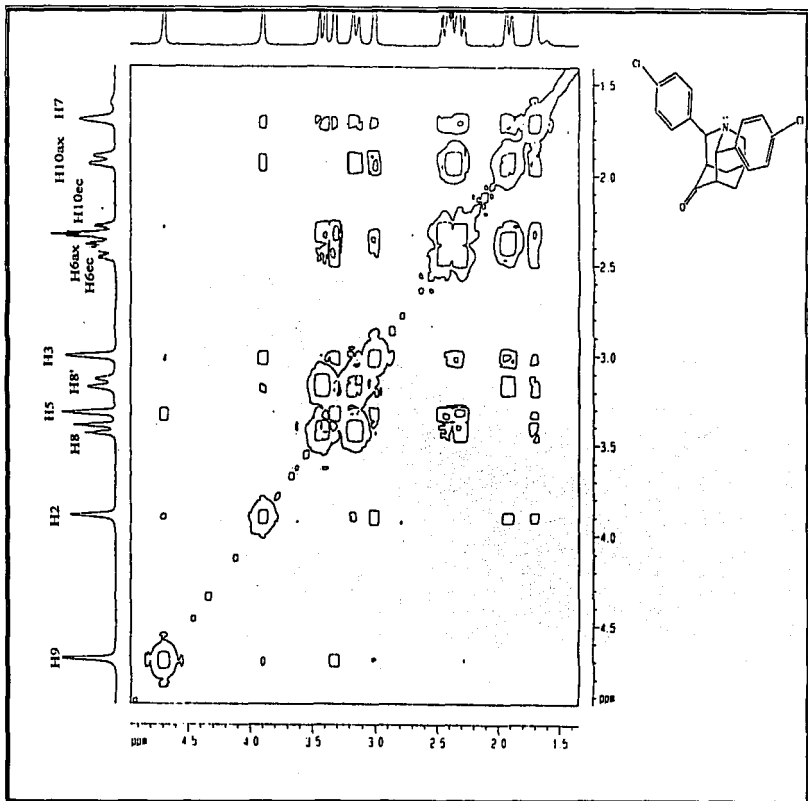


Espectro 5. IR (KBr/pastilla) de la Azaradamantanonona Si.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



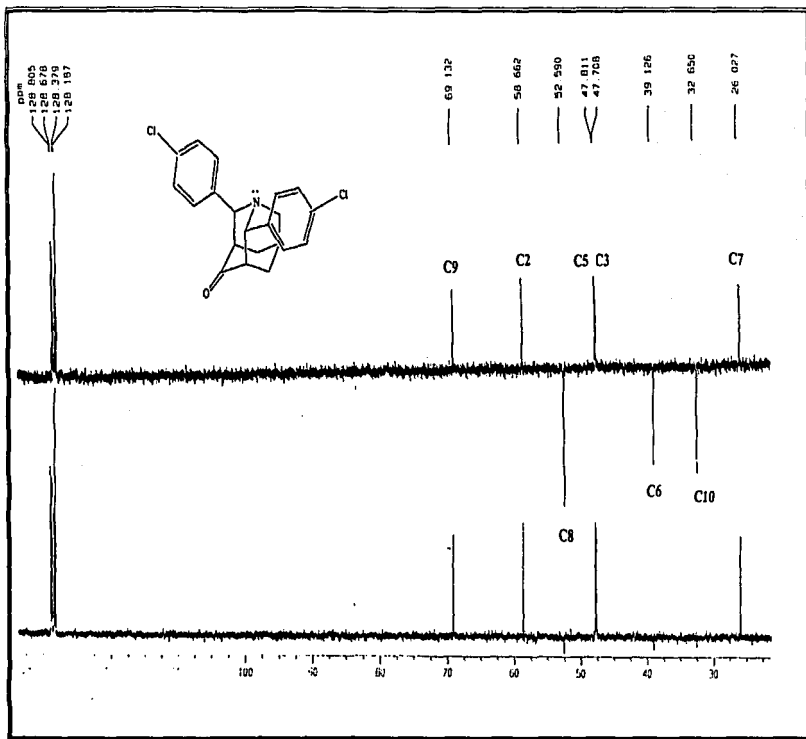
Espectro 6. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la Azaadamantona 4b.



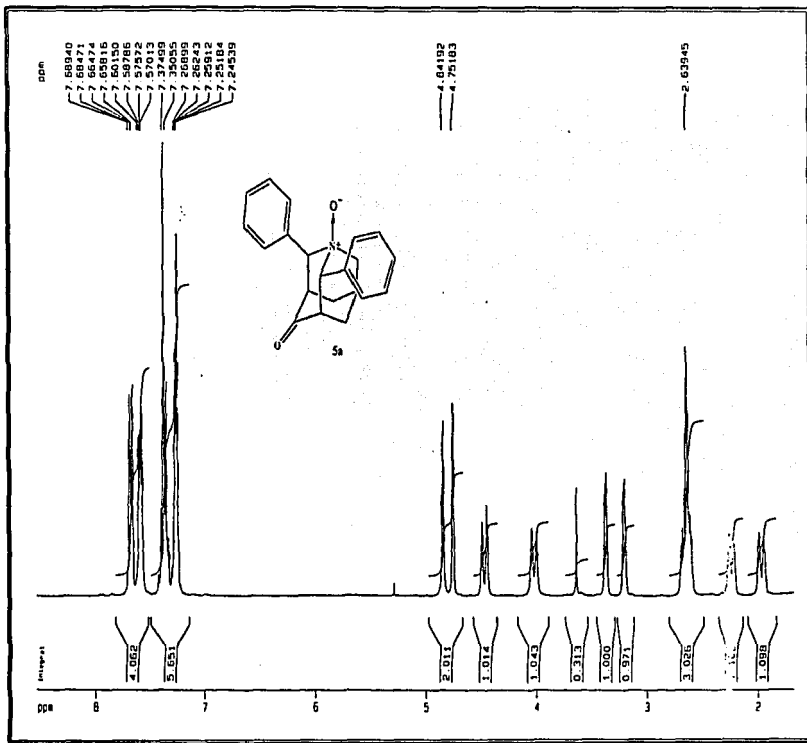
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Espectro 7. COSY de la Azaadamantona 4b.

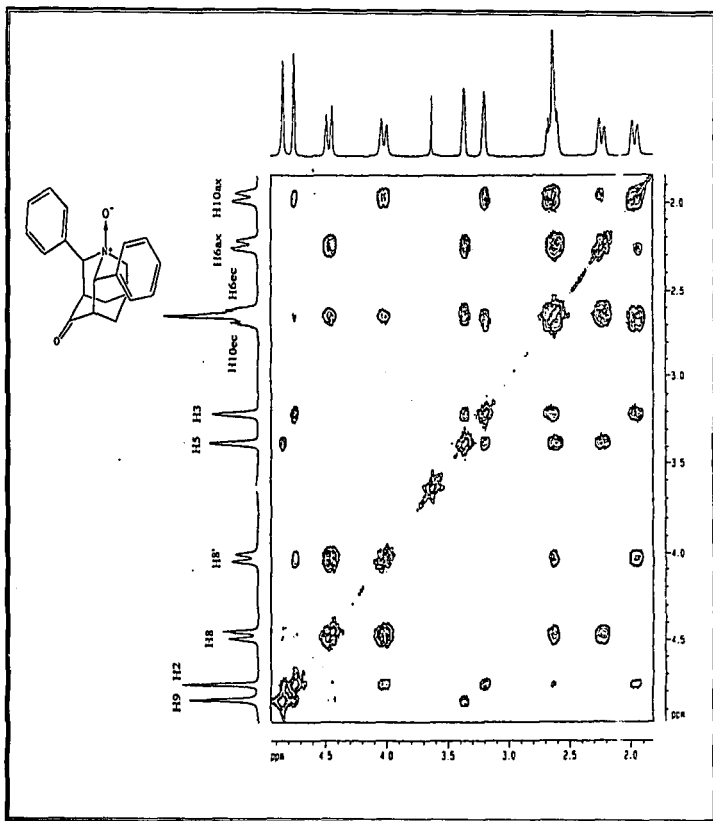
ESTA TESIS NO SE
DE LA PALMA DE
ORIGEN



Espectro 8. DEPT editado de la Azaadamantanona 4b.

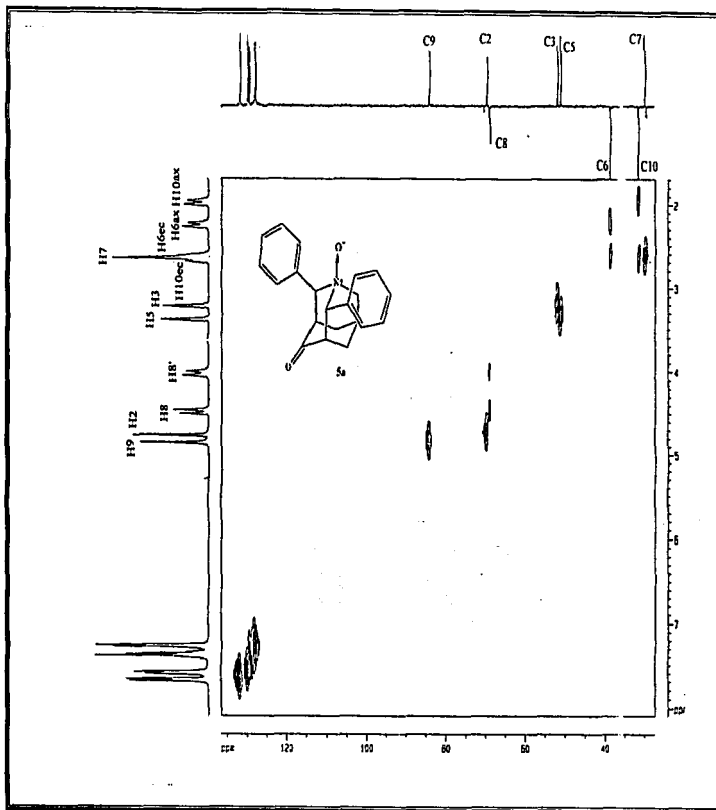


Spectro 9. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del N-óxido de la Azaadamantanona 5a.



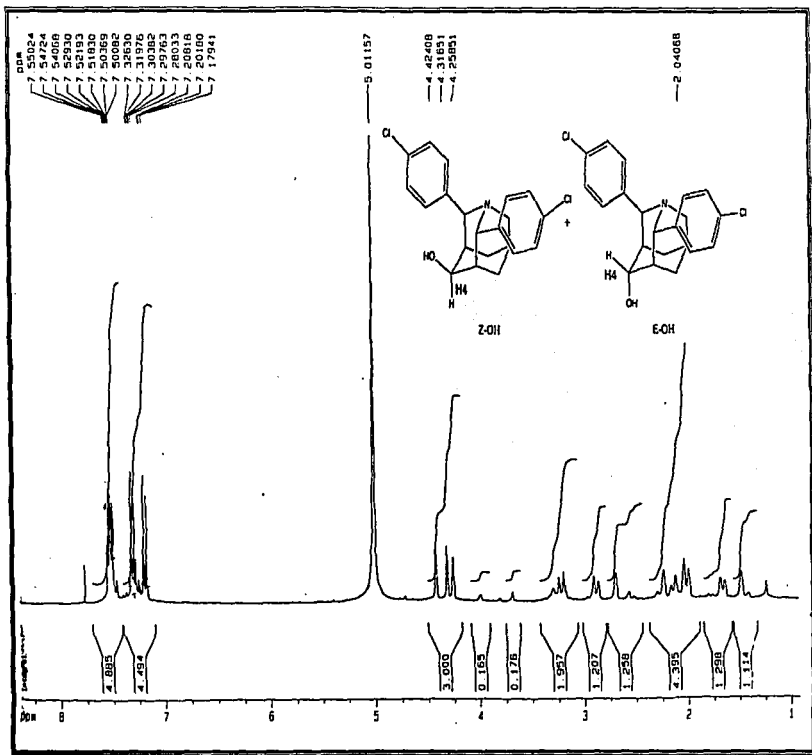
Espectro 10. COSY del N-óxido de la Azaadamantanona 5a.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



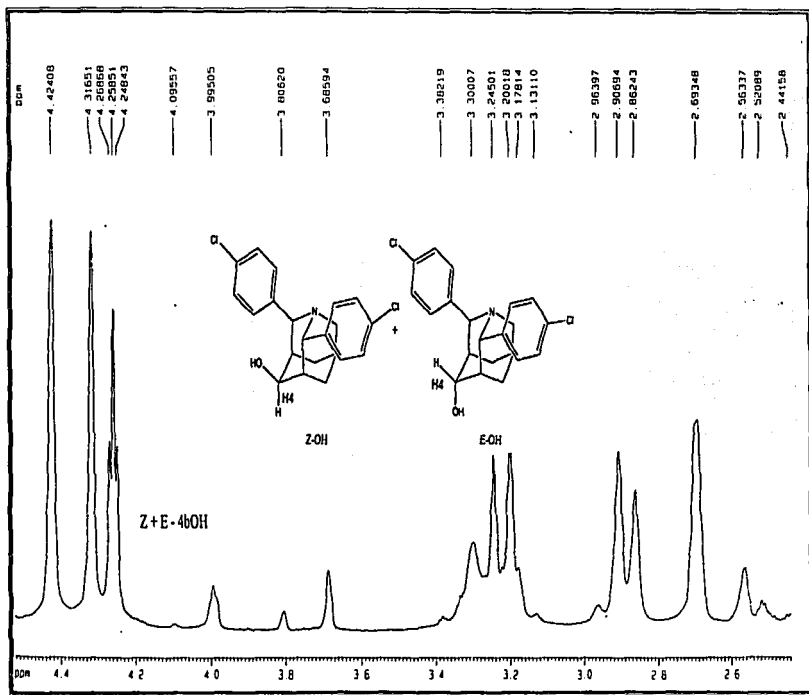
Espectro 11. HETCOR del N-óxido de la Azaadamantanona 5a.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



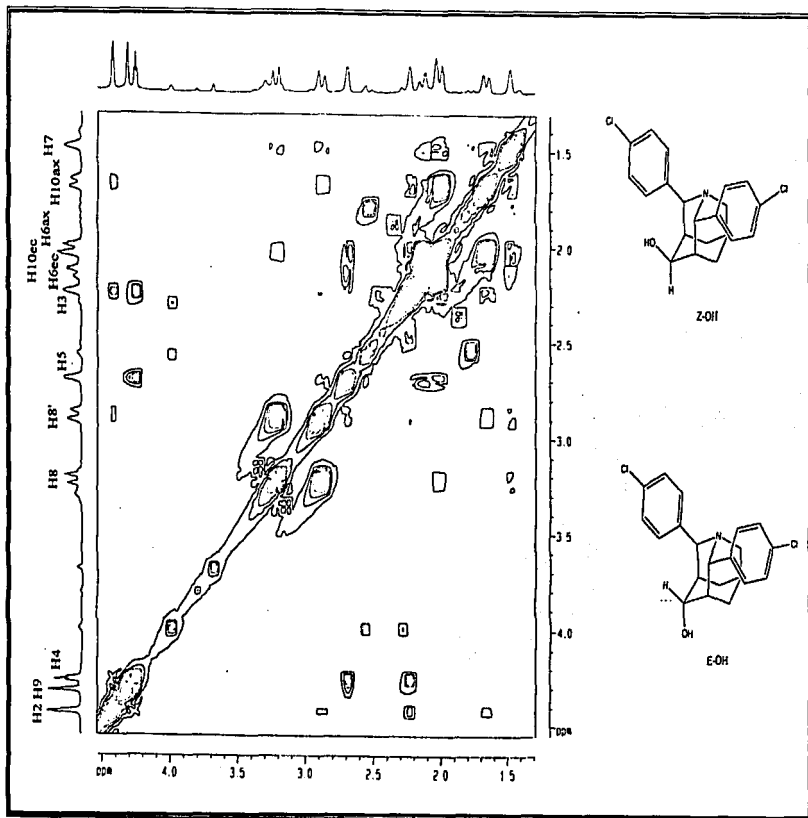
Espectro 12. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de los 2,9-dicloro-2,9-diazadamantoles Z-4b y E-4b.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



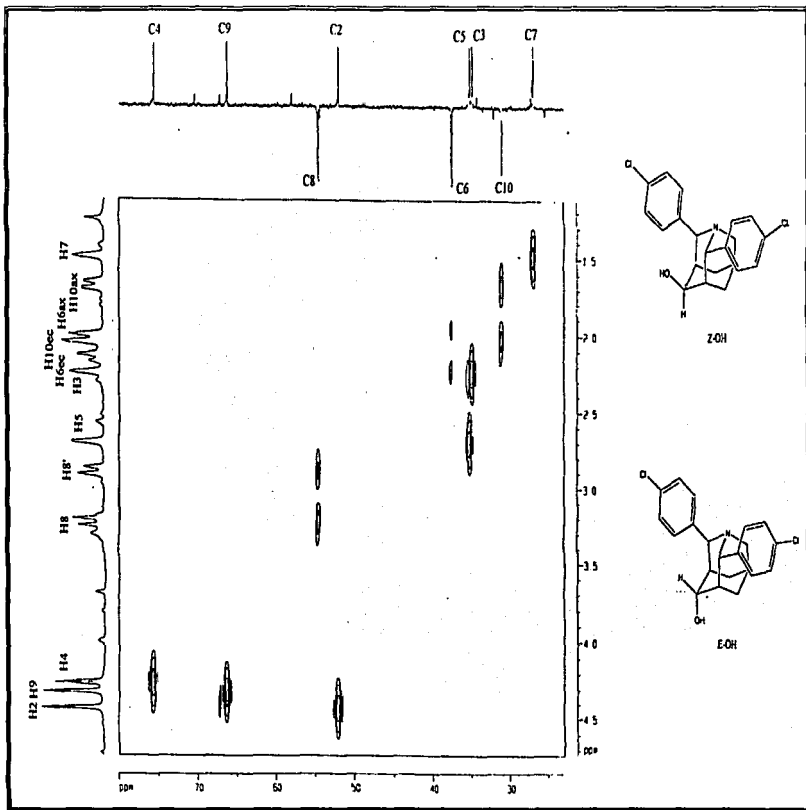
Espectro 13. Sección del esqueleto tricíclico de los 2,9-diarilazaadamantoles Z-4b y E-4b.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

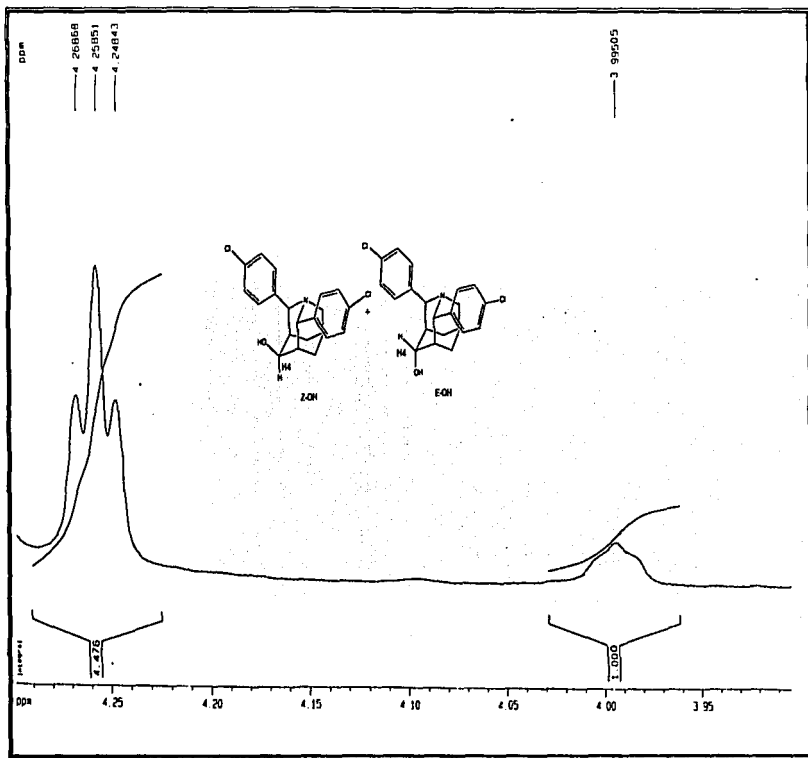


Espectro 14. COSY de los 2,9-diarilazaadamantoles Z-4b y E-4b.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



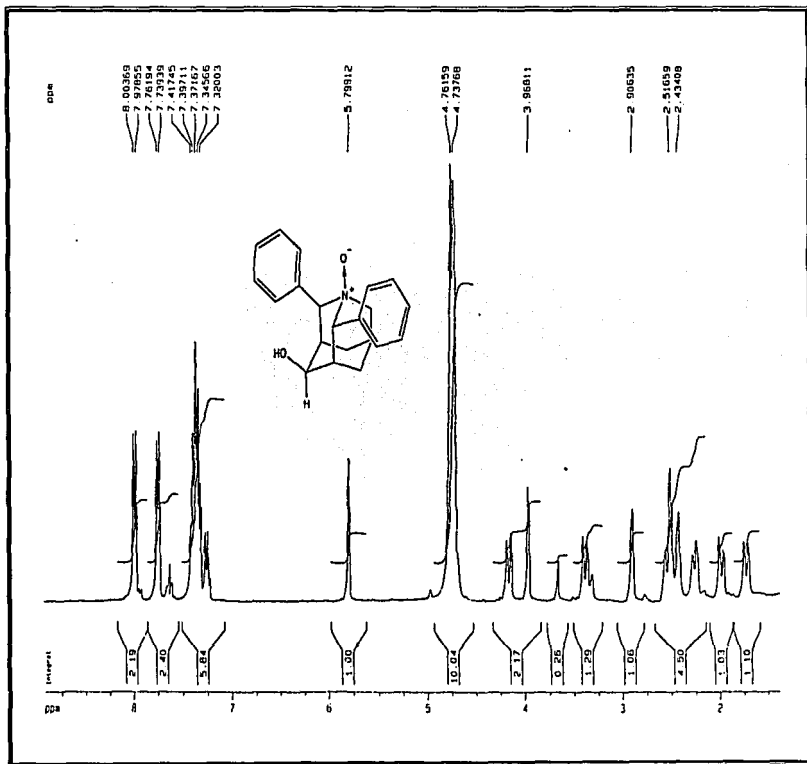
Espectro. 15 HETCOR de los 2,9-diarilazaadamantoles Z-4b y E-4b.



Espectro 16. Sección del esqueleto tricíclico de los 2,9-diarilazaadamantoles Z-4b y E-4b.

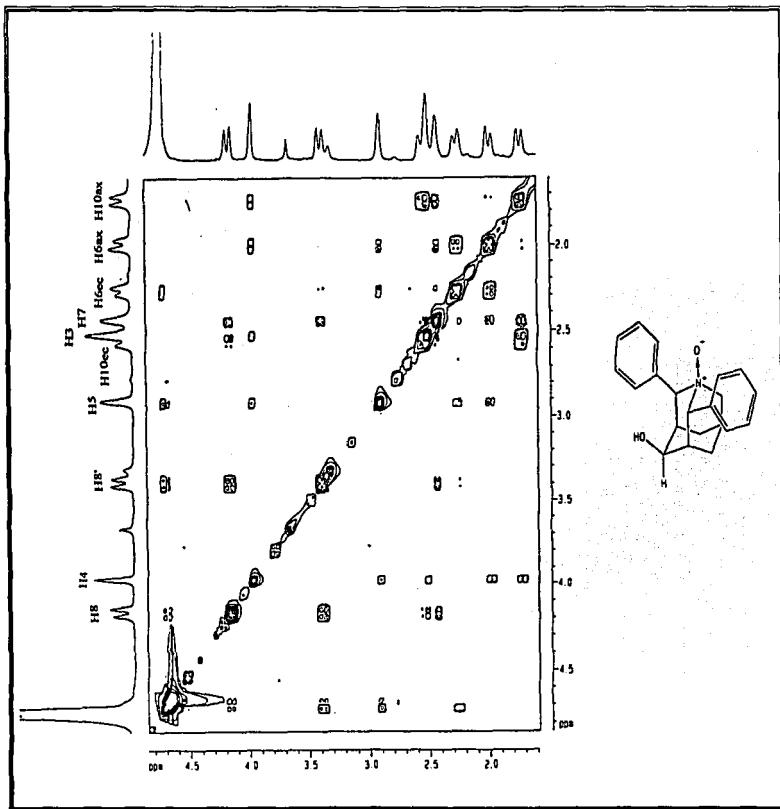
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

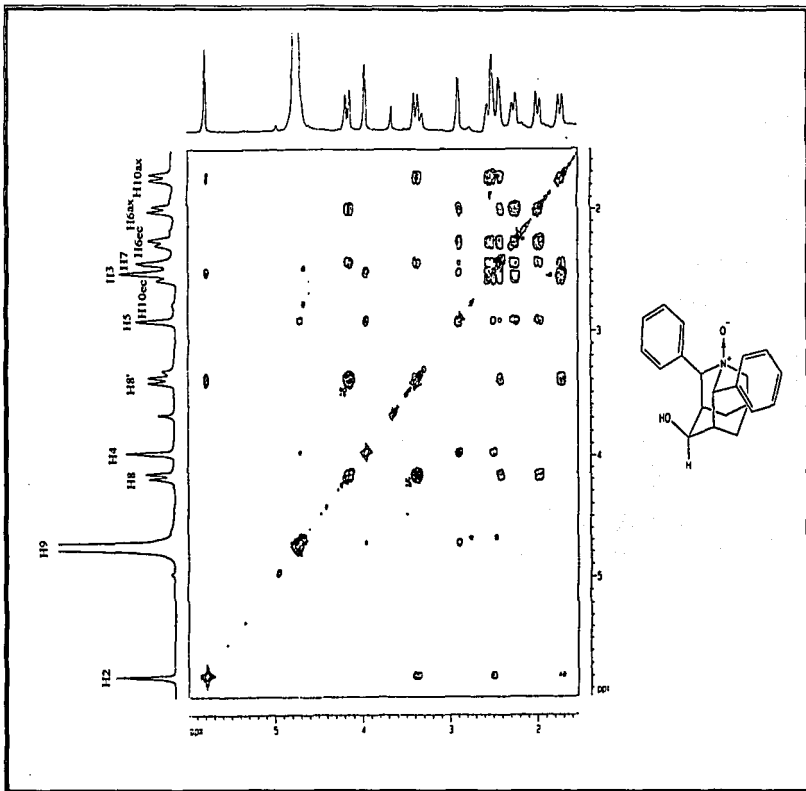


Espectro 17. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del N-óxido del 2,9-diarilazadamantol, Z-5a.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

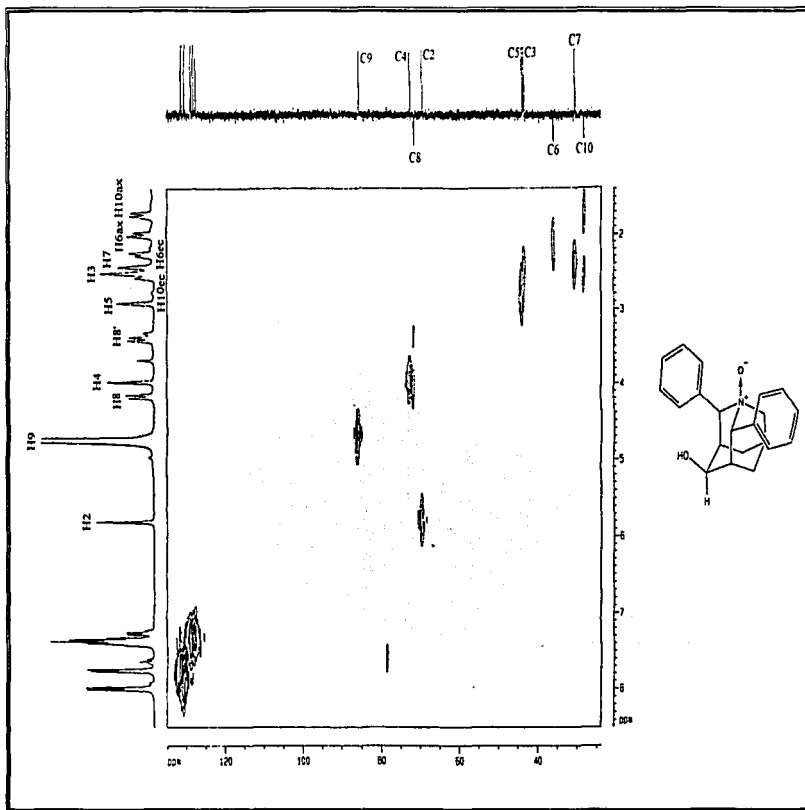


Espectro 18. NOESY del N-óxido del 2,9-diarilazaadamantol, Z-5a.



Espectro 19. COSY del N-óxido del 2,9-diarilzaadamantol, Z-5a.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 20. HETCOR del N-óxido del 2,9-diazirizadamantol, Z-5a.

92

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Ariadna Natalia Cervantes Neodtz
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

93

1. Gutsche, D. C. *La Química de los Compuestos Carbonílicos*. Ed. Alhambra. España. 1976, 1-20, 32-35.
2. Gung, B. W.; le Noble, W. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1377-1410.
3. Li, H.; le Noble, W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1992, 111, 199.
4. Kasej, M.; Chung, W. S.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.* 1999, 99, 1387.
5. Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* 1977, 1, 61.
6. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 4540.
7. Jiménez-Cruz, F.; Cetina, R.; Ríos Olivares, H. *Chem. Lett.* 2000, 956.
8. Wade, L. G. *Química Orgánica*. 2ª. Ed. Prentice-Hall Hispanoamericana. 1993, 956.
9. 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.
10. Cram, D. J.; Knight, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5835.
11. a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5828; b) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* 1993, 26, 462.
12. Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 80, 1367.
13. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* 1968, 18, 2199.
14. Klein, J. *Tetrahedron Lett.* 1973, 44, 4307.
15. 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.
16. Cheung, C. K.; Tseng, L. T.; Lin, M. H.; Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 1598.
17. Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand R. T. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 418.
18. Hahn, J. M.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1916.

Arriadna Natalia Comasas Navarres

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Senda, Y.; Morita, M.; Itoh, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1996**, 221.

20. Gung, B. W.; Wolf, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 232.

21. Gung, B. W. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1377.

22. 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.

23. Jiménez-Cruz, F., Cetina, R., Hernández-Ortega, S., Toscano, A. R. and Ríos-Olivares, H., *Acta Cryst. C* **57**. **2001**, 868.

24. Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*. John Wiley & Sons, INC. **1992**, 100-106.

25. Norman, R. O. C. *Principles of Organic Synthesis*. 2a Ed. London Chapman and Hall. **1978**, 275-277.

26. Exner, O. *Correlation Analysis of Chemical Data*. Plenum Press. New York. **1988**, 55-82.

27. Jaffé, H. H. *Chem. Rev.* **1958**, *53*, 191.

28. Johnson, C. D. *The Hammett Equation*. Cambridge University Press. Great Britain. **1973**, 1-23.

29. Jackson, R. A. *Mecanismos de las reacciones Orgánicas*. Ed. Manual Moderno, México, **1978**.

30. Oldenzien, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen A. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114; Becker, D. P.; Flynn, D. L. *Synthesis*. **1992**, 1080.

31. Mc Cabe, P. H.; Milne, N. J.; Sim, G. A. *Acta Cryst.* **1989**, *C45*, 114.

32. Laube, T.; Stiltz, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5876.

33. Jiménez-Cruz, F., Ríos-Olivares, H. and Rubio-Arroyo M, *J. Mol. Struct.* **2002**, *604*, 261-268.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN