

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ESTUDIO DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LAS
REACCIONES DE OXIFUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES
C-H CON DIOXIRANOS

M^a MINERVA BÁGUENA AÑÓ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 23 de
Febrero de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Pedro Molina Buendía
- Dña. María Teresa Picher Uribes
- D. Claudio Palomo Nicolau
- D. Nazario Martín León
- D. Jordi Marquet Cortés

Va ser dirigida per:

Dña. M^a Elena González Núñez

©Copyright: Servei de Publicacions
Ramón Gómez - Ferrer Sapiña

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6218-7

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica

**ESTUDIO DE LA DIASTEREOSELECTIVIDAD
DE LAS REACCIONES DE
OXIFUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H
CON DIOXIRANOS**

Tesis Doctoral
Minerva Báguena Año
Valencia, 2004

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Química
por la Universidad de Valencia**

Minerva Báguena Añó

DIRIGIDA POR

Dra. M^a Elena González Núñez

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido financiado con fondos de la Dirección General de Universidades. Agradezco al Ministerio de Educación Cultura y Deporte la beca concedida durante este periodo.

Dra. María Elena González Núñez, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia

CERTIFICA QUE: **Minerva Báguena Añó**, Licenciada en Química por la Universidad de Valencia, presenta la Tesis Doctoral, titulada **“Estudio de la diastereoselectividad de las reacciones de oxifuncionalización de enlaces C-H con dioxiranos”**, que ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Octubre de 2004

Fdo. María Elena González Núñez

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	3
1.1 Introducción	5
1.2 Síntesis y aislamiento de dioxiranos	6
1.3 Reactividad y aplicaciones en síntesis	10
1.4 Oxigenación de enlaces C-H no activados	13
1.4.1 Mecanismo de reacción	13
1.4.2 Efecto de los sustituyentes sobre la selectividad de la reacción	17
1.4.2.i Modelos de interacción hiperconjugativa para la interpretación de la diastereoselectividad	18
1.4.2.ii Efecto de los sustituyentes en la reacción de oxigenación de enlaces C-H con TFDO (1b)	22
2. OBJETIVOS	31
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
3.1 Efecto de sustituyentes electrón atractores resonantes en la diastereoselectividad de la oxigenación de adamantanos 2-sustituidos 9i-o	37
3.1.1 Introducción	37
3.1.2 Resultados	38
3.1.3 Discusión	45
3.1.4 Conclusiones	49
3.2 Capacidad hiperconjugativa de los enlaces C-CH ₃ y C-H	51
3.2.1 Introducción	51
3.2.2 Resultados	52
3.2.3 Discusión	53
3.2.4 Conclusiones	62
3.3 Efecto de sustituyentes electrón atractores en la diastereoselectividad de la oxigenación de 2-metiladamantanos 2-sustituidos 13b-g	63
3.3.1 Introducción	63
3.3.2 Resultados	64
3.3.3 Discusión	69
3.3.4 Conclusiones	76

4. CONCLUSIONES	79
5. PARTE EXPERIMENTAL	83
5.1. Organización del capítulo	85
5.2. Aspectos Generales	86
5.3 Preparación de metil(trifluorometil)dioxirano (1b) y valoración iodométrica	86
5.4 Síntesis y caracterización de adamantanos 2-sustituidos 9i-o	88
5.5 Síntesis y caracterización de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituidos 10i-o	96
5.6 Síntesis y caracterización de 2-metiladamantano (11), de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 2-metil-5-adamantanol (12) y 2-metil-2-adamantanol (13a)	102
5.7 Síntesis y caracterización de 2-metiladamantanos 2-sustituidos 13b-g	105
5.8 Síntesis y caracterización de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituidos 14a-g	110
5.9 Determinación de la selectividad <i>Z/E</i> en la oxidación de adamantanos 2-sustituidos 9i-o , 2-metiladamantano (11) y 2-metiladamantanos 2-sustituidos 13b-g con metil(trifluorometil)dioxirano (1b)	120
5.10 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C	123
5.10.1 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de adamantanos 2-sustituidos 9i-o	124
5.10.2 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituidos 10i-o	138
5.10.3 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de 2-metiladamantano (11) y de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 2-metil-5-adamantanol (12)	152
5.10.4. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de 2-metiladamantanos 2-sustituidos 13a-g	157
5.10.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de los isómeros <i>Z</i> y <i>E</i> de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituidos 14a-g	166
5.11 Esquemas de rayos X con elipsoides al 50 %, selección de distancias y ángulos	181
6. BIBLIOGRAFÍA	185

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1 INTRODUCCIÓN

La química de los peróxidos orgánicos se caracteriza por una larga historia y una gran variedad de puntos de contacto interdisciplinares, ya que comprende aspectos biológicos, aplicaciones industriales y aplicaciones en síntesis orgánica. La reactividad característica de algunos peróxidos orgánicos como agentes de oxidación y su versatilidad para reaccionar siguiendo alternativamente mecanismos polares o radicalarios en función de las condiciones de reacción, han propiciado que el estudio de su síntesis, reactividad y mecanismos mediante los cuales dan lugar a reacciones de transferencia de oxígeno, haya alcanzado un alto grado de desarrollo.

En este contexto, a lo largo de las últimas décadas, ha surgido un creciente interés por los peróxidos orgánicos cíclicos de tres eslabones (**1**), denominados dioxiranos según las reglas de nomenclatura de Hantzsch-Widman.¹

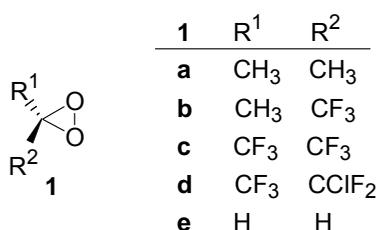


Figura 1

La atención y el esfuerzo investigador que han suscitado² estos compuestos peroxídicos se debe en gran medida a la propiedad que poseen, particularmente dimetildioxirano (DMDO) (**1a**) y metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**), de transferir un átomo de oxígeno a una extensa variedad de sustratos en condiciones muy suaves, con excelentes rendimientos y con un grado elevado de selectividad. Estas propiedades convierten a los dioxiranos en reactivos de oxidación atractivos para su aplicación en síntesis orgánica.² Paralelamente, también se ha desarrollado activamente la investigación de los mecanismos a través de los cuales se produce la transferencia de oxígeno de los dioxiranos a distintos sustratos orgánicos.

El trabajo de investigación descrito en la presente Memoria estudia el efecto de los sustituyentes remotos sobre la diastereoselectividad de las reacciones de oxigenación de enlaces C-H saturados con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**). En el primer apartado de este capítulo se resume la síntesis y reactividad general de los dioxiranos y a continuación se examinan aspectos mecanísticos de la reacción de oxigenación de enlaces C-H con dioxiranos (**1**). Finalmente, se presentan con detalle los antecedentes conocidos sobre el efecto de los sustituyentes sobre la velocidad y selectividad de esta reacción.

1.2 SÍNTESIS Y AISLAMIENTO DE DIOXIRANOS

Aunque el aislamiento y caracterización del primer dioxirano tuvo lugar en el año 1985, la primera referencia bibliográfica en que se mencionan los dioxiranos **1** data de 1899, cuando Baeyer y Villiger^{3a} propusieron un intermedio espirodioxiránico en la reacción de oxidación de la mentona a su correspondiente lactona. Posteriormente se propusieron peróxidos cíclicos de tres eslabones como intermedios reactivos en algunos mecanismos de oxidación de sustratos orgánicos. Por ejemplo, en el año 1972, se describió en una patente^{3b} el aislamiento de dos dioxiranos: perfluorodimetildioxirano **1c** ($R^1, R^2 = CF_3$) y clorodifluorometil(trifluorometil)dioxirano **1d** ($R^1 = CF_3, R^2 = CClF_2$). La síntesis de **1c** y **1d** fue llevada a cabo mediante la oxidación con F_2 de las sales de litio de los hidratos de las cetonas correspondientes, en un intervalo de temperatura entre $-80\text{ }^\circ\text{C}$ y $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Ambos dioxiranos se describen como explosivos e inestables.

En 1978 se detectó el dioxirano más sencillo^{3c} **1e** ($R^1, R^2 = H$) en la ozonólisis de etileno en fase gas a baja temperatura y baja presión y su estructura se estableció de forma inequívoca por espectroscopía de microondas.

Por otra parte, ya en 1974 se había observado^{3d} que las cetonas simples (como por ejemplo acetona) catalizan la descomposición del perácido inorgánico peroxomonosulfato potásico (Caroato), accesible comercialmente como sal triple ($2\text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) en el intervalo de pH 6 - 12 con desprendimiento de oxígeno.

A lo largo de los 10 años siguientes,⁴ se aportaron datos cinéticos y de marcaje isotópico con ^{18}O que demostraron la formación de dioxiranos **1** en la reacción de descomposición de Caroato catalizada por cetonas. El mecanismo propuesto se presenta en la Figura 2, y se inicia con la adición del hidropéroxido **3** al grupo carbonilo de la cetona **2** para dar el intermedio hemiacetálico **4**. Este intermedio puede evolucionar para dar el éster **5** derivado del reordenamiento de Baeyer-Villiger (Figura 2, *vía a*). A pH 7 el intermedio **4** se encuentra en equilibrio con el dianión **6**, que da lugar a la formación del dioxirano **1**, mediante una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular del átomo de oxígeno cargado negativamente sobre el átomo de oxígeno peroxídico del anión sulfato (Figura 2, *vía b*).

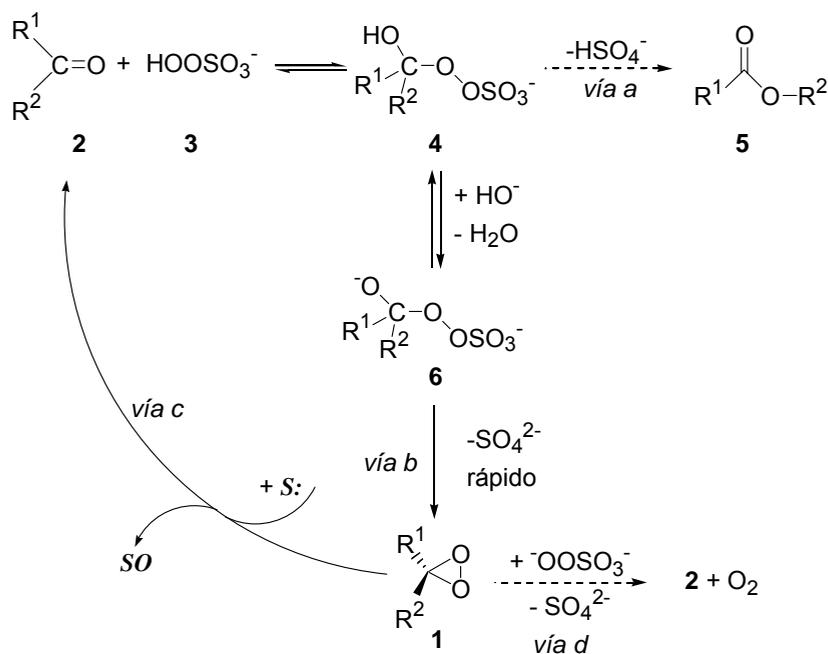


Figura 2. Mecanismo de descomposición de Caroato catalizado por cetonas.

Si la reacción representada en la Figura 2 se lleva a cabo en presencia de un sustrato orgánico con carácter nucleofílico *S*: puede tener lugar una reacción de transferencia de oxígeno del dioxirano intermedio **1** al sustrato *S*: para dar el correspondiente sustrato oxidado *SO* (Figura 2, *vía c*). En este paso de oxidación se regenera la cetona de partida, que puede reaccionar de nuevo con peroxomonosulfato

potásico y originar así un ciclo catalítico. Este procedimiento de oxidación de sustratos mediante dioxiranos generados *in situ*^{5,6} ha encontrado amplia aplicación en síntesis. En particular, el empleo de cetonas quirales⁶ ha permitido llevar a cabo reacciones de transferencia de oxígeno enantioselectivas muy eficaces.

Con posterioridad a estas evidencias cinéticas se pudo demostrar la formación de dioxiranos **1** como especies transitorias en distintos procesos,⁷ como en la reacción de oxigenación de carbenos generados fotoquímicamente a partir de diazocompuestos o diaziridinas en matriz de argón dopada con oxígeno^{7b,c} o en la reacción de cetonas con el derivado bis(trimetilsililado) del ácido de Caro ($\text{Me}_3\text{SiOOSO}_2\text{OSiMe}_3$)^{7f} a través de un mecanismo análogo al descrito para la generación de dioxiranos a partir de peroxomonosulfato potásico. Aunque las evidencias cinéticas de marcaje isotópico con ¹⁸O y la estereoquímica observada permitían establecer la implicación de dioxiranos en el sistema oxidante carato-cetona,⁴ la prueba definitiva del mecanismo propuesto (Figura 2) fue el aislamiento del peróxido cíclico intermedio.

Efectivamente, en 1985 se pusieron a punto las condiciones experimentales que permitieron por primera vez el aislamiento de DMDO (**1a**)⁸ en la reacción de acetona y peroxomonosulfato potásico. La volatilidad del DMDO (**1a**) generado en la disolución tamponada a pH ~ 7 que contiene peroxomonosulfato potásico y acetona, permite arrastrarlo junto con la cetona de partida mediante una corriente de gas inerte. La disolución de DMDO (**1a**) en acetona se condensa a baja temperatura (-80 °C). La concentración de las disoluciones así obtenidas oscila entre 0.06 y 0.1 M. Modificaciones posteriores del procedimiento de síntesis y aislamiento de DMDO (**1a**) permiten disponer de métodos relativamente sencillos y reproducibles para la preparación de este reactivo (Figura 3).⁹

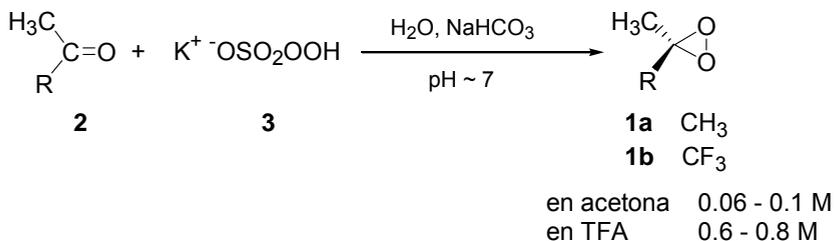


Figura 3

Modificando adecuadamente el procedimiento y las condiciones utilizadas para la síntesis y aislamiento de DMDO (**1a**), en 1988 se aisló por primera vez TFDO (**1b**) en disolución de 1,1,1-trifluoro-2-propanona (trifluoroacetona, TFA).¹⁰ Las concentraciones de TFDO (**1b**) en trifluoroacetona inicialmente oscilaban entre 0.6 y 0.8 M. El sustituyente trifluorometilo confiere al dioxirano **1b** una reactividad elevada, siendo el reactivo de transferencia de oxígeno más potente y versátil conocido.² Posteriormente se ha descrito¹¹ un procedimiento de preparación de disoluciones de TFDO (**1b**) en disolventes inertes clorados o fluorados libres de trifluoroacetona de partida, que ha abierto nuevas perspectivas de estudio en los aspectos sintéticos y mecanísticos de este dioxirano.

El procedimiento de síntesis y aislamiento descrito se ha aplicado a la preparación de una serie de dioxiranos con diferentes sustituyentes¹² con objeto de estudiar con detalle la influencia de la estructura en la estabilidad y propiedades químicas de estos nuevos sistemas heterocíclicos dioxigenados. Sin embargo, solamente los derivados DMDO (**1a**) y TFDO (**1b**) destacan por su reactividad como agentes de transferencia de oxígeno y son, por ello, los que han encontrado una aplicación más extensa en síntesis orgánica.

Cabe mencionar que en 1994 se describió¹³ el aislamiento de dimesitildioxirano (**1f**) por fotooxigenación a $\lambda = 475$ nm del dimesitildiazocompuesto correspondiente en triclorofluorometano a -80 °C (Figura 4).

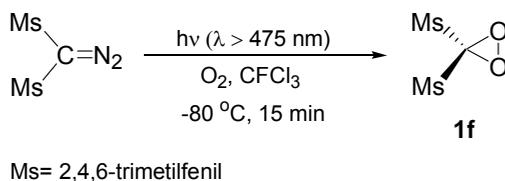


Figura 4

Este dioxirano es sólido a temperatura ambiente y ha sido completamente caracterizado. Aunque la reactividad del dioxirano **1f** aún no ha sido establecida en detalle, las condiciones utilizadas para su aislamiento implican una notable inercia química. En efecto, este procedimiento de síntesis no es aplicable a la preparación de los dioxiranos más reactivos ya que el correspondiente diazocompuesto de partida

sería oxidado por el propio dioxirano generado en el medio de reacción. De la misma forma, la fotooxigenación ($\lambda > 305$ nm) de silildiazometano ha permitido la preparación del correspondiente dioxasilirano.¹⁴

1.3 REACTIVIDAD Y APLICACIONES EN SÍNTESIS

La principal característica de los dioxiranos (**1**) es su capacidad para actuar como agentes de transferencia de oxígeno. Su particular reactividad, que los diferencia de forma inequívoca de cualquier otro tipo de peróxido orgánico conocido, ha sido ampliamente utilizada en síntesis orgánica. En efecto, la existencia de métodos para generar dioxiranos aislados o *in situ*^{5,6} ha permitido llevar a cabo reacciones de transferencia de oxígeno sobre una gran variedad de sustratos orgánicos. Estas reacciones se caracterizan por transcurrir en condiciones muy suaves y no hidrolíticas, dando lugar a los productos con excelentes rendimientos y con elevada quimio-, regio- y estereoselectividad.² Algunas de las aplicaciones de DMDO (**1a**) y TFDO (**1b**) como reactivos de oxidación de sustratos insaturados o que contienen heteroátomos se resumen en la Figura 5.

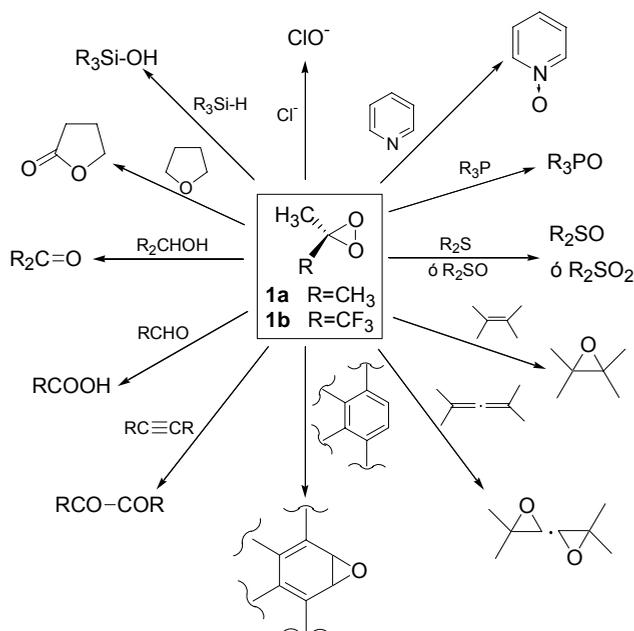


Figura 5

Así, por ejemplo, la oxidación del ión cloruro a ión hipoclorito,^{3c} de yodobenceno y yodometano a los correspondientes yodoxicompuestos;¹⁵ la oxidación de aminas alifáticas y aromáticas¹⁶ y de N,N-dimetilhidrazonas a nitrilos,¹⁷ de fosfinas a óxidos de fosfinas y de fosfitos a fosfatos,¹⁸ de sulfuros a sulfóxidos y de sulfóxidos a sulfonas.¹⁹ Entre las oxidaciones de hidrocarburos insaturados se encuentran la epoxidación de olefinas,^{5,20} la oxidación de alenos,²¹ la oxidación de hidrocarburos aromáticos policíclicos a los correspondientes epóxidos²² y la oxidación de alquinos.²³ Han sido estudiadas con detalle las reacciones de oxidación de aldehídos,²⁴ alcoholes secundarios o primarios,²⁵ éteres cíclicos y acíclicos²⁶ y silanos.²⁷

Por otra parte, se ha mostrado que la protonación de aminas primarias y secundarias,²⁸ así como la coordinación con ácidos de Lewis de aminas terciarias²⁹ protege de manera eficaz el átomo de nitrógeno frente a la oxidación con los dioxiranos **1a** y **1b**, permitiendo la epoxidación selectiva de dobles enlaces de alquenilaminas. Sin embargo, se ha descrito que la oxidación de aminoácidos N-Boc-protectados con el dioxirano más reactivo TFDO (**1b**) da lugar a los correspondientes N-hidroxiaminoácidos.³⁰ También se han utilizado dioxiranos **1** para llevar a cabo la oxidación de enolatos,³¹ de aniones nitronato³² y de compuestos organometálicos.³³ En estos últimos años se han empleado los dioxiranos en la oxidación de nucleósidos,³⁴ imidas³⁵ y encorbatos.³⁶ Destacables y recientes son también la oxidación asimétrica de sililenoléteres con dioxiranos quirales³⁷ y la hidroxilación de anillos aromáticos.³⁸

La extraordinaria eficacia de los dioxiranos como agentes de transferencia de oxígeno se pone particularmente de manifiesto en la posibilidad de oxifuncionalizar de forma directa enlaces C-H terciarios y secundarios de hidrocarburos saturados. La reacción transcurre con excelentes rendimientos y en condiciones muy suaves para dar los correspondientes alcoholes terciarios y cetonas. Aunque este tipo de transformaciones pueden llevarse a cabo con DMDO (**1a**) sobre los sustratos más reactivos,^{39,40} TFDO (**1b**) es el agente de transferencia de oxígeno de elección para llevar a cabo estas transformaciones (Figura 6).^{40,41} Cabe destacar que la reacción de inserción de oxígeno en enlaces C-H tiene lugar con retención completa de la configuración del átomo de carbono sobre el que se produce.^{41c} TFDO (**1b**) permite oxifuncionalizar hidrocarburos sustituidos con grupos electrón atractores y así se ha

podido observar el efecto de los sustituyentes sobre la reactividad y selectividad de la reacción.⁴² El efecto desactivador de los grupos electrón atractores ha permitido llevar a cabo la monohidroxilación de grupos metilo y metileno mediante la trifluoroacetilación *in situ* del alcohol intermedio.^{41e} Por otra parte, la protonación del grupo amino de N-alkilaminas primarias y secundarias protege eficazmente la función amino frente al dioxirano más electrofílico TFDO (**1b**)^{41d} y permite la oxifuncionalización de las posiciones alejadas de la cadena alifática con notable regioselectividad sobre el grupo metileno en posición ϵ .

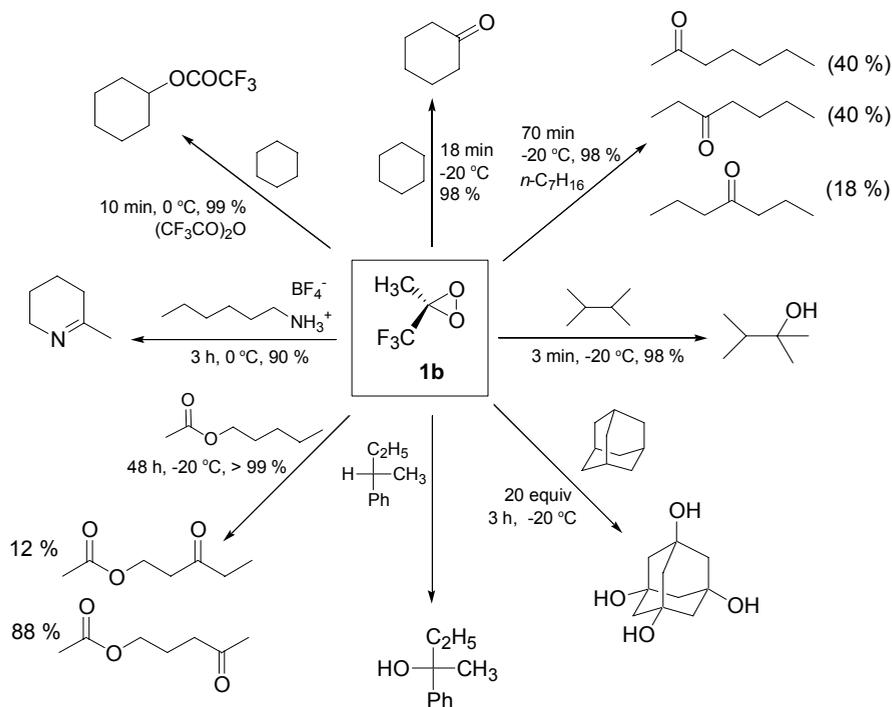


Figura 6

Desde el punto de vista de su aplicación en síntesis orgánica, los dioxiranos presentan una serie de ventajas que los han convertido en los reactivos de elección para realizar una extensa variedad de reacciones de oxidación. Así, la reactividad y la selectividad características de estos peróxidos permiten realizar las oxidaciones con dioxiranos a temperaturas bajas y con cantidades estequiométricas del oxidante. Además, puesto que los productos de la reducción de los dioxiranos **1a** y **1b** son acetona y trifluoroacetona respectivamente, la reacción se produce en condiciones no

hidrolíticas y neutras, lo que permite la preparación de muchos compuestos sensibles, particularmente epóxidos. Finalmente, el procedimiento experimental para la separación y el aislamiento de los productos de reacción, se reduce en la mayoría de los casos a la evaporación del disolvente. Es por ello que, particularmente DMDO (**1a**), ha encontrado una amplia aplicación en síntesis orgánica, y en la actualidad se emplea como un reactivo de oxidación convencional. En el caso de TFDO (**1b**), su elevada reactividad lo hace particularmente adecuado para llevar a cabo reacciones de hidroxilación de enlaces C-H saturados y, en general, para llevar a cabo la oxidación de sustratos fuertemente desactivados.

1.4 OXIGENACIÓN DE ENLACES C-H NO ACTIVADOS

1.4.1 MECANISMO DE REACCIÓN

La información recogida en el apartado anterior muestra que los dioxiranos **1a** y **1b** presentan como principal característica de su reactividad la capacidad de transferir un átomo de oxígeno a sustratos dadores *S*: para dar lugar a productos de oxigenación *SO* junto con la cetona **2** de la que deriva el dioxirano (Figura 7).

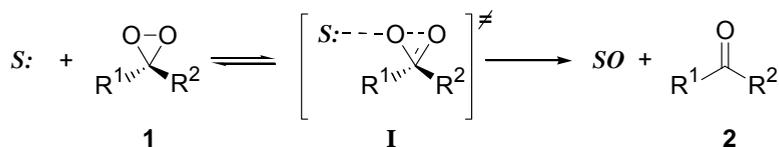


Figura 7

La reacción de oxidación de enlaces C-H no activados es quizás el aspecto de la química de los dioxiranos más interesante tanto desde una perspectiva sintética como mecanística (Figuras 6 y 8). En efecto, la reacción es selectiva, los rendimientos son prácticamente cuantitativos y las condiciones de reacción son muy suaves. De hecho, TFDO (**1b**) es el reactivo más eficaz que se conoce para la oxidación química de alcanos.^{40,41} El estudio del mecanismo de esta reacción y de los factores estéricos y electrónicos que la gobiernan es de gran interés para conocer, controlar y ampliar la utilidad de este proceso.

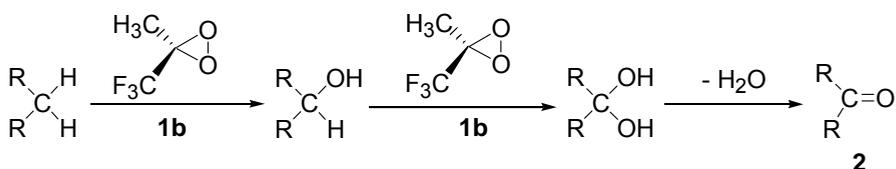


Figura 8

Dentro de los datos experimentales significativos que permiten proponer un mecanismo para esta reacción, cabe indicar en primer lugar que TFDO (**1b**) es significativamente más reactivo que DMDO (**1a**): unas 600 veces en la conversión de cumeno en cumol^{41a} y unas 7.000 veces en la conversión de adamantano en adamantanol.^{41b} Respecto a la reactividad de los alcanos, los datos que se muestran en la Figura 9 son también reveladores respecto al mecanismo. La preferencia de **1b** por reaccionar con los enlaces C-H terciarios es particularmente evidente en el adamantano. Las diferencias encontradas en la velocidad de reacción disminuyen al incrementar la tensión del anillo. En la serie de los alquilbencenos, se observan las siguientes velocidades relativas de inserción de oxígeno con el dioxirano **1a**^{39a} PhCH₃ (1) < PhCH₂CH₃ (24) < PhCH(CH₃)₂ (91). Esta selectividad es mucho más pronunciada que la encontrada en reacciones de abstracción de hidrógeno por el radical *tert*-BuO[•],⁴³ en cuyo caso las velocidades relativas son PhCH₃ (1) < PhCH₂CH₃ (3.2) < PhCH(CH₃)₂ (6.8).

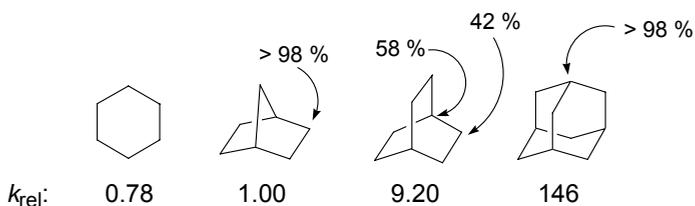


Figura 9. Selectividad y reactividad relativa de TFDO (**1b**) frente a distintos tipos de enlaces C-H de hidrocarburos saturados.

Las reacciones de oxidación de hidrocarburos saturados^{2g,41a,c} con TFDO (**1b**) obedecen una ley cinética de segundo orden: de primer orden con respecto al dioxirano y al sustrato respectivamente. En la mayoría de los casos dan lugar a

correlaciones lineales hasta una conversión de sustrato del orden del 80 %, indicando que el estado de transición del paso determinante de la velocidad de reacción contiene ambos reactantes. Los parámetros cinéticos^{29,41a} para la oxidación de ciclohexano a 0 °C en una mezcla de diclorometano/trifluoroacetona son $k = 2.9 \cdot 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 13.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ y $\Delta S^\ddagger = -15 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Se ha descrito un efecto cinético isotópico k_H/k_D moderado en la oxidación de enlaces C-H de alcanos con TFDO (**1b**)^{41a} ($k_H/k_D = 2.0$ en la oxifuncionalización de ciclohexano vs. ciclohexano- d_{12} a 0 °C en una mezcla diclorometano/trifluoroacetona) y de enlaces Si-H de silanos²⁷ ($k_H/k_D = 2.6$ en la oxifuncionalización de trietilsilano vs. trietilsilano- d_9 a 0 °C en una mezcla diclorometano/trifluoroacetona).

La rigurosa estereoselectividad observada^{41a} en estas reacciones es también indicativa para racionalizar su mecanismo. Así por ejemplo, no se detecta epimerización en la oxifuncionalización de *cis*- y *trans*-decalina o de *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano cuando se generan los respectivos alcoholes terciarios. Asimismo, la reacción de oxidación de (*R*)-2-fenilbutano (**7**) da lugar al correspondiente (*S*)-2-fenilbutanol (**8**),^{41c} es decir, la oxidación transcurre con completa retención de configuración en el átomo de carbono quiral (Figura 10).

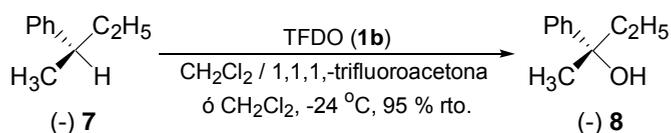


Figura 10

Los datos disponibles respecto a productos y velocidades de reacción, la ausencia de reordenamientos en sustratos sensibles, el efecto cinético isotópico y la estereoselectividad encontrada en estas reacciones, no ajustan con un mecanismo de oxigenación a través de radicales libres o de iones carbenio. Así, y por analogía con la epoxidación de alquenos,²⁰ se propuso para la inserción de oxígeno en enlaces C-H de alcanos y silanos, un mecanismo concertado con un estado de transición de tipo “oxenoide” **II**^{27a,41a,c,g} (Figura 11) en el que los enlaces C-H y C-O están parcialmente rotos y el enlace O-H está casi formado.

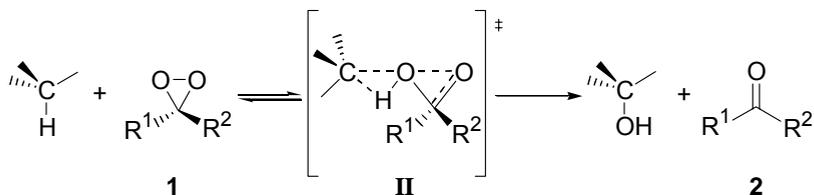


Figura 11

Los resultados de los cálculos teóricos⁴⁴ definen una trayectoria de aproximación del dioxirano al alcano de forma que el átomo de hidrógeno que emigra se encuentra por debajo del plano del anillo del dioxirano (Figura 12). La geometría del estado de transición es de tipo “espiránico”, con el plano del dioxirano prácticamente ortogonal al definido por el enlace C₂-H₁ que se está rompiendo y el O₁ que se va a transferir. En la estructura del estado de transición, el enlace O₁-O₂ (2.011 Å) está sustancialmente roto y el hidrógeno que emigra H₁ se encuentra muy alejado del carbono C₂ (C₂-H₁ = 1.406 Å) y está parcialmente enlazado con O₁ (H₁-O₁ = 1.092 Å). El enlace C₁-O₂ (1.298 Å) es más corto que el enlace C₁-O₁ (1.589 Å) y el ángulo C₂H₁O₁ es de 92°. Los cálculos teóricos predicen una densidad de carga positiva significativa sobre el carbono C₂ y un momento dipolar para este estado de transición de 2.05 D (Figura 12).

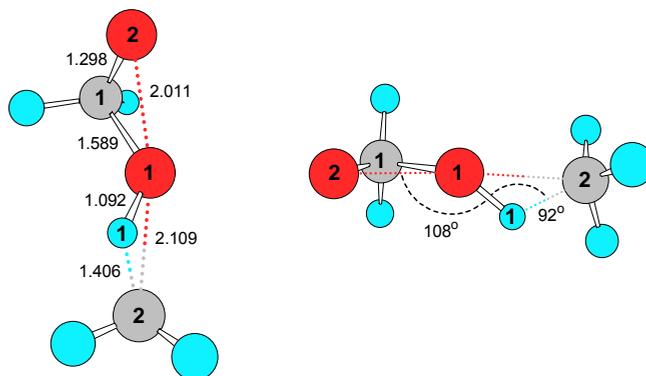


Figura 12. Trayectoria de aproximación del dioxirano (1) al enlace C-H. Geometría, ángulos y longitudes de enlace (Å) en el estado de transición.

El mecanismo concertado de tipo “oxenoide” II (Figura 11) ha sido cuestionado y se ha propuesto una interpretación alternativa que transcurre a través de un paso de abstracción de hidrógeno que da lugar a la formación de radicales intermedios.⁴⁵ La intervención de un mecanismo radicalario justifica la aparición de productos

característicos de este tipo de procesos cuando las reacciones se llevan a cabo en ausencia de oxígeno,^{39g} pero concuerda difícilmente con el conjunto de resultados experimentales descritos acerca de estas reacciones. La medida del efecto cinético isotópico en la inserción de oxígeno en hidrocarburos con DMDO (**1a**) se ha interpretado como una evidencia de la operación conjunta de ambos tipos de mecanismo de reacción,^{39g} de acuerdo con los cálculos teóricos que sugieren dos posibles estados de transición para reacciones de inserción de oxígeno.^{44j}

1.4.2 EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LA SELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN

La influencia de sustituyentes remotos sobre la diastereoselectividad de las reacciones químicas ha sido estudiada extensamente sobre sistemas insaturados, determinando la selectividad π -facial en reacciones de adición de nucleófilos a cetonas⁴⁶ y de electrófilos a alquenos.⁴⁷ Por el contrario, los estudios sobre diastereoselectividad en sistemas saturados son muy escasos,⁴⁸ probablemente porque su característica inercia química dificulta el hallar reactivos adecuados para su funcionalización en condiciones suaves y con elevados rendimientos y selectividad.

Metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**) abre nuevas posibilidades en este campo. Como se ha visto en los apartados anteriores, este peróxido permite llevar a cabo la oxifuncionalización de hidrocarburos saturados⁴¹ en condiciones suaves, con elevada selectividad y excelentes rendimientos. Debido a estas características, TFDO (**1b**) constituye una valiosa herramienta para el estudio del efecto de los sustituyentes sobre la reactividad de la cadena en los hidrocarburos saturados y de las características de la transmisión de estos efectos a lo largo del esqueleto σ .

Por lo general, la diastereoselectividad es el resultado de un balance entre distintos efectos e interacciones que operan simultáneamente, con intensidad variable y, a menudo, en sentido contrario.⁴⁹ Entre estos factores se encuentran los efectos estéricos, las características conformacionales del sustrato, las interacciones por puente de hidrógeno, los efectos de coordinación con iones metálicos o los efectos derivados del carácter electrónico del sustituyente. Estos últimos se clasifican en

función de su modo de transmisión hacia las posiciones reactivas. La transmisión del efecto del sustituyente a través del espacio es de naturaleza electrostática y deriva del campo eléctrico asociado al sustituyente. Por otra parte, la transmisión a través de los enlaces ocurre mediante la polarización sucesiva de los enlaces σ a partir del punto de unión del sustituyente (efecto inductivo), y también mediante la interacción entre orbitales ocupados y vacíos en disposición antiperiplanar que afectan al sustituyente y al enlace sobre el que se produce la reacción (efecto hiperconjugativo). La transmisión hiperconjugativa del efecto del sustituyente posee pues un fuerte carácter direccional.

Los estudios sistemáticos sobre la diastereoselectividad de una reacción se realizan habitualmente sobre sustratos modelo con objeto de reducir el número de factores que modifican la reactividad, tratando así de aislar aquel cuya influencia se pretende determinar. En los apartados anteriores se ha mencionado que los dioxiranos son muy sensibles a los impedimentos estéricos y éstos determinan en muchos casos la selectividad en sus reacciones. Por otra parte, también es conocido que en las reacciones con dioxiranos el cambio de disolvente no afecta de manera notable a la selectividad,⁴¹ lo que permite descartar que el efecto electrostático asociado al sustituyente tenga una influencia significativa en la selectividad observada.

En los siguientes apartados se examinarán los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes sobre la selectividad de las reacciones de oxigenación de enlaces C-H saturados y los distintos modos de transmisión de los mismos a lo largo del esqueleto σ del sustrato. En primer lugar se introducirán los modelos de interacción hiperconjugativa que permiten racionalizar el efecto de sustituyentes remotos sobre la diastereoselectividad y a continuación se revisarán los aspectos conocidos relativos a la influencia de los sustituyentes en la oxigenación de sistemas saturados con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**).

1.4.2.i Modelos de interacción hiperconjugativa para la interpretación de la diastereoselectividad

El estudio de los efectos estereoelectrónicos sobre la diastereoselectividad es un campo clásico de estudio en química orgánica con una importante repercusión

en síntesis orgánica.^{49,50} Como la gran mayoría de estas investigaciones se han focalizado sobre la diastereoselección π -facial en sistemas insaturados, la descripción de los modelos teóricos aplicados implican reacciones de grupos carbonilo y de olefinas.

La primera aproximación a la diastereoselección π -facial, propuesta por Fukui⁵¹ y Klein,⁵² se focaliza en las propiedades del sustrato en el estado fundamental y trata de racionalizar la estereoselectividad en términos de la perturbación del sistema π inducida por un sustituyente asimétrico. Desde esta perspectiva, la estereoselectividad se atribuye a la modificación de la energía relativa de los orbitales frontera implicados en la reacción, de su simetría con respecto a los planos nodales y también a la piramidalización del átomo sp^2 del sistema π inducida por la introducción de un sustituyente asimétrico. A pesar de los distintos puntos de vista⁵³ sobre el origen de la no equivalencia de la extensión orbital, la premisa básica de esta aproximación supone que es posible predecir el sentido de la estereoselección por extrapolación de la distorsión de la simetría del sistema orbital π del sustrato en el estado fundamental impuesta por la disimetría del entorno.

El modelo de Fukui⁵¹ y Klein⁵² fracasa en la racionalización de un gran número de observaciones experimentales, por lo que ha sido desplazado por otras aproximaciones que se centran en la estabilidad relativa de los estados de transición conducentes a los correspondientes productos.⁵⁰ Se considera así que los factores principales que diferencian la energía de dos estados de transición diastereoisoméricos son las interacciones del enlace incipiente con el entorno químico en que éste se encuentra.

En estos modelos se consideran las interacciones entre los orbitales del enlace incipiente σ_{\ddagger} y σ_{\ddagger}^* y los orbitales de los enlaces adyacentes con simetría adecuada σ y σ^* . En el entorno de la teoría de orbitales moleculares se pueden considerar tres tipos de interacciones (Figura 13): la interacción desestabilizadora de cuatro electrones (σ_{\ddagger} , σ) que se denomina tensión torsional (Figura 13, **A**) y las interacciones estabilizadoras enlazantes de dos electrones (σ_{\ddagger} , σ^*) y (σ_{\ddagger}^* , σ)

(Figura 13, **B** y **C**). Cabe señalar que, en el enlace incipiente, la distancia internuclear es aún larga, la superposición orbital que da lugar al enlace no es extensa y tampoco lo es la estabilización derivada de la misma. Es por ello que el orbital σ_{\ddagger} del enlace incipiente posee una energía relativa alta con respecto a los orbitales σ de enlaces completamente formados, mientras que el orbital σ_{\ddagger}^* posee una energía relativa baja con respecto a los orbitales σ^* de enlaces ya formados.

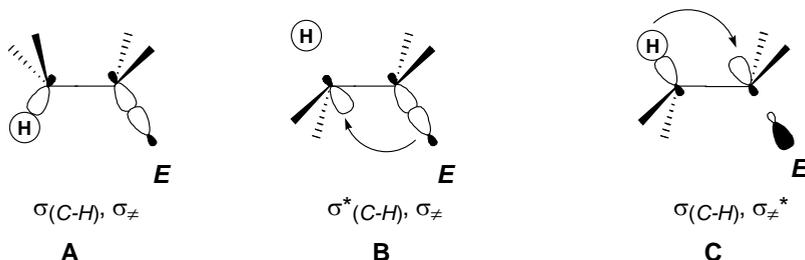


Figura 13. Interacciones hiperconjugativas de los orbitales del enlace incipiente con los orbitales de los enlaces adyacentes con simetría adecuada.

En el caso de una disposición eclipsada del enlace incipiente con los enlaces adyacentes, se ha propuesto que la repulsión torsional puede llegar a ser tan importante como si se tratara de un enlace completamente formado. Los conceptos de enlace incipiente y de sus interacciones torsionales, propuestos por Schleyer⁵⁴ y Felkin,⁵⁵ han alcanzado un importante grado de aceptación y se encuentran en los libros de texto como explicación de la estereoquímica de las adiciones nucleofílicas a ciclohexanonas.

Entre las interacciones orbitales enlazantes, Anh⁵⁶ propuso el modelo que considera la interacción ($\sigma_{\ddagger}, \sigma^*$), entre el orbital ocupado del enlace incipiente y los orbitales antienlazantes σ^* de los enlaces vecinos (Figura 13, **B**). Esta interacción implica la deslocalización hiperconjugativa de la densidad electrónica del enlace incipiente en los orbitales σ^* vacíos de los enlaces vecinos. Este modelo de interacción se suele considerar conjuntamente con el concepto de tensión torsional y se suele designar como modelo de Felkin-Anh.

Finalmente, Cieplak⁵⁷ introdujo un modelo alternativo de estabilización del estado de transición que considera la interacción ($\sigma_{\ddagger}^*, \sigma$). Este modelo es

complementario del anterior e implica la deslocalización hiperconjugativa de la densidad electrónica de los enlaces σ adyacentes en el orbital σ_{\ddagger}^* vacío del enlace incipiente (Figura 13, **C**).

La diastereoselectividad inducida por un sustituyente remoto se interpreta como resultado del efecto que éste ejerce sobre la energía de los orbitales del sistema modelo que interaccionan con los orbitales del enlace incipiente. Puesto que la transmisión hiperconjugativa del efecto del sustituyente depende de la orientación relativa de los enlaces implicados, la intensidad de las interacciones estabilizadoras o desestabilizadoras, ejercidas por los enlaces adyacentes son diferentes para estados de transición diastereoisoméricos y dependen de la orientación del enlace incipiente con respecto al sustituyente remoto. La diastereoselectividad surge de la suma de estas interacciones.

Las distintas hipótesis propuestas para justificar la diastereoselección han sido contrastadas en distintos tipos de reacciones entre los que destacan la adición de nucleófilos a cetonas⁴⁶ y la adición electrofílica a dobles enlaces C=C.⁴⁷ En general, el modelo de Felkin-Anh, que aúna la tensión torsional con la interacción orbital hiperconjugativa ha alcanzado un amplio grado de aceptación;⁴⁹ la hipótesis de Cieplak,⁵⁷ más reciente que las anteriores, ha sido muy controvertida⁵⁰ aunque es el único modelo capaz de racionalizar simultáneamente la estereoselección en reacciones que implican ataques nucleofílicos o electrofílicos sobre sistemas insaturados.^{46,47} Los modelos de Anh y Cieplak se han considerado generalmente como alternativos.

Además de estos modelos, que consideran las interacciones hiperconjugativas entre orbitales del enlace incipiente y de los enlaces adyacentes, también se ha considerado la influencia sobre la estabilidad relativa de los estados de transición de factores electrostáticos y estéricos debidos a los sustituyentes.⁵⁸

La interpretación del efecto de los sustituyentes remotos sobre la diastereoselectividad se realiza, por lo general, considerando interacciones entre orbitales localizados generados a partir de orbitales híbridos. Este modelo

simplificado presenta como ventaja principal su fácil representación, pero es conocido que conduce en ocasiones a conclusiones erróneas. Las energías de los orbitales σ y σ^* derivados de orbitales híbridos son valores promedio y por lo tanto no representan correctamente las energías reales de los orbitales moleculares (OM's)⁵⁹ HOMO y LUMO. Sin embargo, pese a resultar mucho más precisa, la descripción de OM's de moléculas con un número de átomos relativamente elevado origina serias dificultades de representación cuando se aplica a las moléculas en su conjunto, sin que sea fácil discernir qué interacciones pueden tener lugar. Por ello se adopta en ocasiones una representación híbrida entre ambos modelos, surgiendo el concepto de *orbital localizado* o de *fragmento orbital*. Estos términos tienen una definición formal en la literatura de la teoría de la estructura electrónica, pero se utilizan en un sentido amplio para describir un fragmento característico de un OM o grupo de OM's, tal como un enlace σ entre dos átomos determinados, o un orbital atómico p para describir un par de electrones no enlazantes. Un fragmento orbital puede, de hecho, ser propiamente un OM o grupo de OM's que se encuentran centrados en una región de la molécula. Un OM o un grupo de OM's podría describirse así como una combinación lineal de fragmentos orbitales.

1.4.2.ii Efecto de los sustituyentes en la reacción de oxigenación de enlaces C-H con TFDO (1b)

El estudio de las reacciones de oxigenación de enlaces C-H saturados de ésteres^{42a} y sales de amonio alifáticas^{41d} ha permitido observar que la introducción de un grupo electrón atractor *inductivo* sobre la cadena hidrocarbonada tiene como consecuencia una reducción significativa de la velocidad de reacción. Esta observación puede atribuirse a la reducción de la densidad electrónica en el centro reactivo del hidrocarburo provocada por el efecto del sustituyente.

La selectividad de las reacciones de oxidación de ésteres derivados de alcoholes de cadena lineal, pone de manifiesto la atenuación del efecto inductivo con la distancia, apreciándose una preferencia por la oxidación de las posiciones de la cadena más alejadas del sustituyente (Figura 14).^{42a}

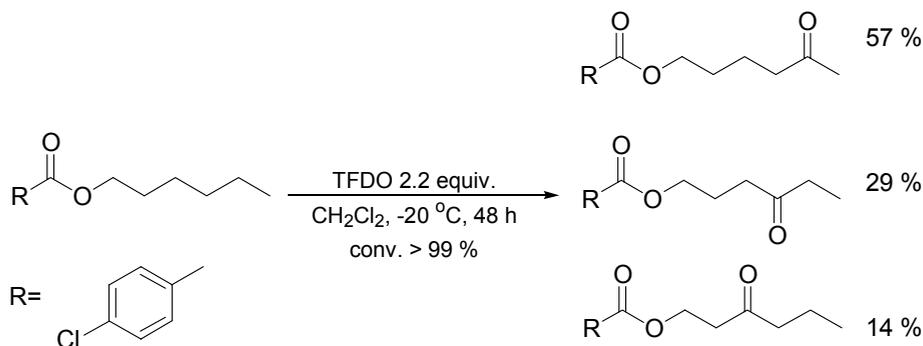


Figura 14

Esta tendencia es análoga en el caso de las sales de amonio cuaternarias derivadas de aminas de cadena lineal. Sin embargo, en el caso de sales de amonio primarias la oxigenación ocurre selectivamente en la posición ϵ de la cadena (Figura 15, A). La regioselectividad observada se ha atribuido^{41d} a la intervención de un enlace por puente de hidrógeno en el estado de transición entre el grupo amonio y el átomo de oxígeno del dioxirano que desarrolla densidad de carga negativa.

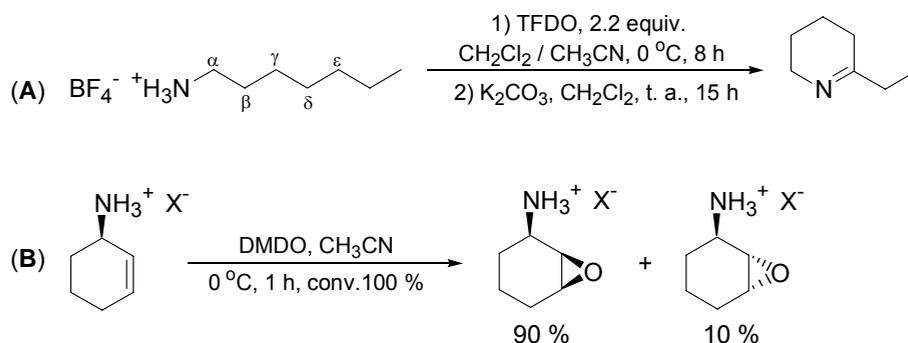


Figura 15

Un efecto similar se observa también en la epoxidación de sales de alquenilamonio alílicas^{28b} (Figura 15, B) en la que tanto la velocidad como la diastereoselectividad de la reacción son controladas simultáneamente por el efecto electrón atractor inductivo del grupo amonio primario, que desactiva el sustrato frente al reactivo electrofílico, y por la capacidad de éste para formar puentes de hidrógeno. Ambos efectos actúan en sentidos inversos y facilitan la reacción sobre determinadas posiciones en función de la geometría.

Cabe señalar que un aumento del efecto electrón atractor inductivo del sustituyente provoca una notable disminución en la velocidad de oxidación, aunque no se modifica el patrón de selectividad. Esta misma tendencia también se ha observado en el caso de la oxidación de los ésteres del ácido trifluoroacético y de los ácidos sulfónicos.^{42a} En ambos casos la velocidad de reacción es notablemente inferior a la observada en la oxidación de ésteres del ácido *p*-clorobenzoico aunque la selectividad sea la misma en todos los casos. Estas observaciones corroboran la ausencia de direccionalidad en el efecto electrón atractor inductivo, por el que se desactivan progresivamente todas las posiciones de la molécula.

Por otra parte, la transmisión *hiperconjugativa* del efecto de los sustituyentes remotos se puso de manifiesto en el estudio de la diastereoselectividad en la oxigenación con TFDO (**1b**) de adamantanos sustituidos en posición C₂ con una variedad de sustituyentes electrón atractores inductivos^{42b} (Figura 16).

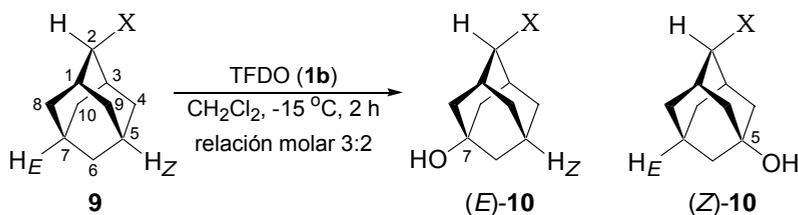


Figura 16

La simetría y rigidez de la estructura de adamantano, junto con la orientación relativa de sus enlaces, permiten diferenciar los entornos químicos de las posiciones C₅ y C₇ de la molécula* mediante la introducción de un sustituyente sobre la posición C₂ (Figura 16, **9**). Los enlaces C-H terciarios son especialmente reactivos, de manera que permiten medir el efecto de los sustituyentes remotos en C₂ sobre la selectividad *Z/E* en la reacción de oxigenación.

* La numeración correcta (IUPAC) de los isómeros hidroxilados **10** atribuye en ambos isómeros la posición 5 al átomo de carbono hidroxilado. Esto induce cierta confusión en la discusión de la diastereoselectividad de estas reacciones y por ello, en esta Memoria, los derivados hidroxilados se han numerado de manera que al átomo de carbono unido al grupo hidroxilo le corresponda la posición C₅ en el isómero *Z* y la posición C₇ en el isómero *E*. En los espectros de RMN-¹³C (Parte Experimental) se utiliza la nomenclatura IUPAC.

En la Figura 17 se muestra la selectividad Z/E ^{42b} encontrada en la reacción de oxigenación de derivados de adamantano sustituidos en C₂ (**9**) (Figura 16) con sustituyentes electrón atractores inductivos (tipo X) en función del parámetro σ_I del sustituyente.

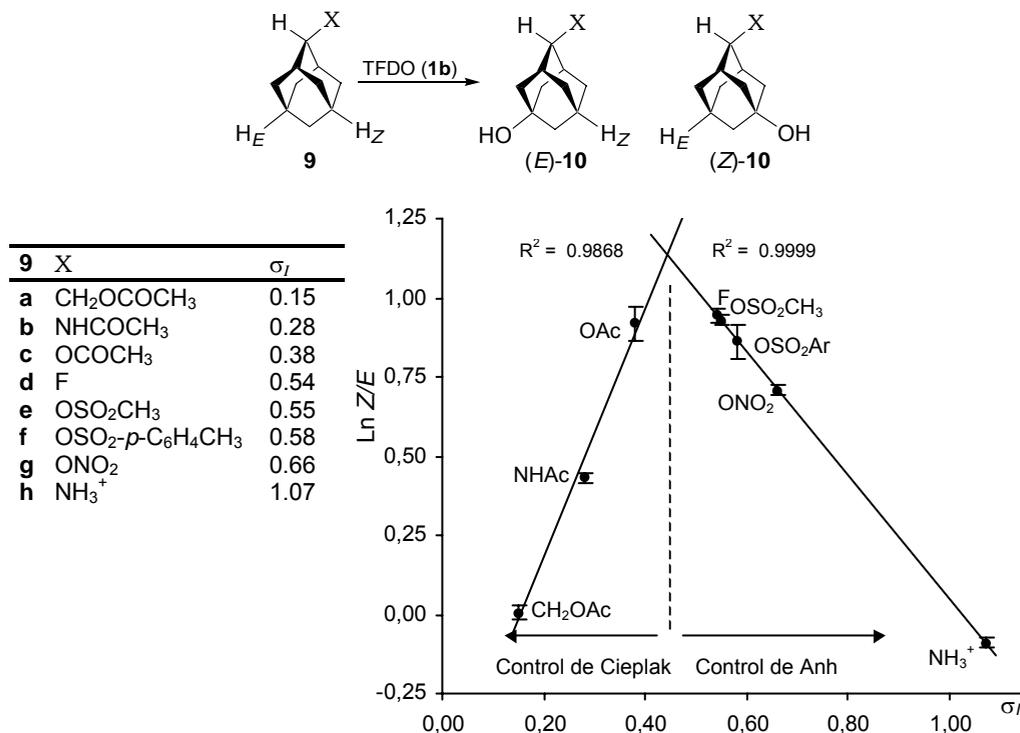


Figura 17. Selectividad en la oxidación de derivados de adamantano 2-sustituidos **9** con TFDO (**1b**). Representación de $\ln Z/E$ vs. σ_I del sustituyente. Las barras de error representan las desviaciones estándar.

La reacción ocurre preferentemente sobre el enlace C-H_Z (posición C₅) excepto en el caso del derivado **9h** (X = NH₃⁺) donde la selectividad es ligeramente inferior a la unidad. La representación de la selectividad frente al efecto electrón atractor creciente del sustituyente muestra dos líneas con pendientes inversas. Así, al aumentar el valor de σ_I del sustituyente la selectividad Z/E se incrementa hasta alcanzar un valor máximo a partir del cual disminuye (Figura 17). El mecanismo aceptado para la reacción de oxigenación es concertado y supone un único paso de inserción electrofílica de oxígeno. Puesto que otras observaciones experimentales no ofrecen evidencias en otro sentido, no cabe en este caso invocar un cambio mecanístico en el paso determinante

de la velocidad de reacción. Como se ve a continuación, estos resultados se han interpretado^{42b} satisfactoriamente considerando la operación conjunta de los modelos de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ para la estabilización hiperconjugativa de los estados de transición diastereoisoméricos.

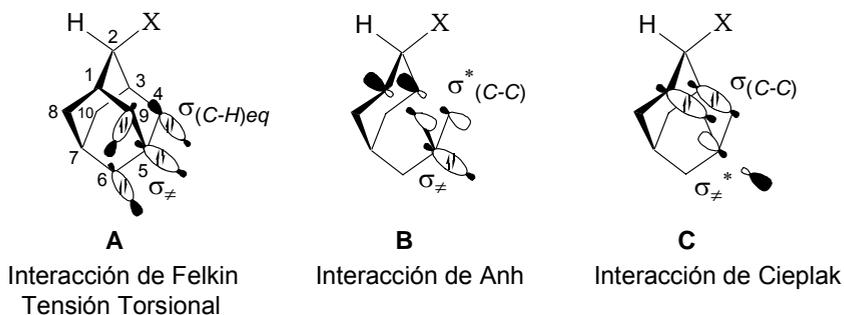


Figura 18. Interacciones hiperconjugativas sobre el enlace C₅-H en la reacción de oxigenación del modelo de adamantano 2-sustituido **9**.

En el caso de los adamantanos sustituidos en posición C₂ (**9**), las interacciones desestabilizadoras de Felkin (σ_+ , σ) sobre los estados de transición en las posiciones C₅-H_Z y C₇-H_E derivarían de la superposición de los orbitales llenos correspondientes a los enlaces C_{4,6,9}-H y C_{6,8,10}-H respectivamente con el orbital σ_+ del enlace incipiente (Figura 18, **A**). Por otra parte, las interacciones hiperconjugativas estabilizadoras de Anh (σ_+ , σ^*) y de Cieplak (σ_+^* , σ) (Figura 18, **B** y **C**) sobre los estados de transición para la oxigenación de las posiciones C-H terciarias C₅-H_Z y C₇-H_E estarán determinadas por la interacción entre los orbitales de los enlaces C₃-C₄ / C₁-C₉ y C₁-C₈ / C₃-C₁₀ respectivamente. Estas consideraciones permiten descartar que la desestabilización de los estados de transición correspondiente al modelo de Felkin pueda influir sobre la selectividad *Z/E* observada, ya que la geometría del sustrato no permite una interacción hiperconjugativa entre los enlaces C₂-H o C₂-X con los enlaces C-H que interactúan con el enlace incipiente (Figura 18, **A**).

La intensidad relativa de la estabilización hiperconjugativa de Anh y Cieplak de los estados de transición *Z* y *E* depende de la diferencia de energía entre orbitales ocupados y vacíos de los enlaces C-C y los orbitales del enlace incipiente con que interaccionan. La energía de los orbitales está modulada en cada caso por su

interacción hiperconjugativa con los enlaces C_2-H o C_2-X respectivamente (Figura 19). El efecto de los sustituyentes remotos sobre la energía de los orbitales vacíos $\sigma^*_{(C-C)}$ y llenos $\sigma_{(C-C)}$ que van a interactuar con el enlace incipiente se muestra en la Figura 19. El efecto más intenso del sustituyente se apreciará en la energía de los orbitales ocupados. La inserción electrofílica de oxígeno en enlaces C-H ocurre a través de un estado de transición electrón-deficiente, con lo que las energías de los orbitales σ_{\ddagger} y σ^*_{\ddagger} del enlace incipiente deben ser bajas si se comparan con las de reacciones no electrofílicas.^{59, 60}

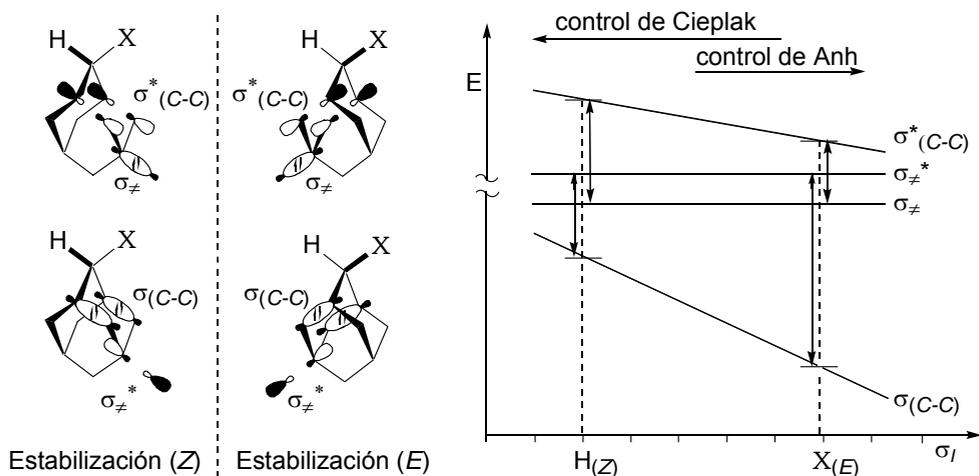


Figura 19. Interacciones hiperconjugativas de Anh y Cieplak para los estados de transición *Z* y *E* en el modelo de adamantano 2-sustituido **9** con sustituyentes tipo X.

La Figura 19 muestra que al aumentar el efecto electrón atractor del sustituyente representado por el valor de σ_I , la diferencia de energía (σ_{\ddagger} , $\sigma^*_{(C-C)}$) decrece progresivamente en la serie mientras que la diferencia de energía (σ^*_{\ddagger} , $\sigma_{(C-C)}$) aumenta. Como consecuencia, al aumentar σ_I la estabilización de Cieplak se debilita progresivamente mientras que la estabilización de Anh se hace más intensa. De acuerdo con este análisis, los estados de transición *Z* se verán estabilizados por interacciones hiperconjugativas con el enlace C_2-H , representado por orbitales cuya energía permanece aproximadamente constante a lo largo de la serie. Por el contrario, la estabilización del estado de transición *E* por hiperconjugación será distinta para cada sustituyente X. Puesto que la pendiente de las líneas que representan las energías de

los orbitales $\sigma_{(C-C)}$ y $\sigma^*_{(C-O)}$ son diferentes, existirá un valor de σ_I para el cual la estabilización hiperconjugativa global derivada del sustituyente X para la oxigenación de la posición E será mínima. Este punto corresponderá al máximo en la selectividad Z/E .

En consecuencia, la tendencia de la selectividad en la rama con pendiente positiva está determinada por la disminución de intensidad de la estabilización hiperconjugativa de Cieplak ejercida por el enlace C_2-X sobre el estado de transición E , frente a una estabilización de Cieplak intensa y constante ejercida por el enlace C_2-H sobre el estado de transición Z . En la rama con pendiente negativa la selectividad viene controlada por el aumento de la estabilización hiperconjugativa de Anh sobre el estado de transición E derivada del carácter electrón atractor creciente del sustituyente, frente a la estabilización de Cieplak constante que experimenta el estado de transición Z ejercida por el enlace C_2-H en todos los casos. Por lo tanto, el modelo de operación conjunta de ambos tipos de interacciones hiperconjugativas permite en este caso racionalizar el cambio de pendiente en la representación de la selectividad Z/E frente a σ_I del sustituyente remoto sin requerir un cambio en el mecanismo de la reacción.

Esta interpretación también se aplicó al estudio de la diastereoselectividad en la monooxigenación de grupos metileno de ciclohexanos monosustituídos,^{42c} si bien en este modelo el requisito de la homogeneidad conformacional del sustrato restringe el número de sustituyentes que pueden estudiarse. En este caso los resultados muestran que los sustituyentes electrón dadores favorecen la oxigenación de los enlaces C-H ecuatoriales en posiciones C_3 y C_4 mientras que los electrón atractores incrementan la reactividad de los enlaces C-H axiales (Figura 20).

En este caso, la diastereoselectividad deriva del balance entre la interacción hiperconjugativa ejercida por los enlaces C-C del anillo de ciclohexano sobre el estado de transición ecuatorial, y la que ejercen los enlaces $C-H_{ax}$ sobre el estado de transición axial. La geometría establece en este caso que la energía de los orbitales correspondientes a los enlaces C-C está modulada por el sustituyente, mientras que la energía de los orbitales pertenecientes a los enlaces $C-H_{ax}$ no se ve perturbada y permanece constante a lo largo de la serie.

La selectividad ecuatorial/axial observada (Figura 20) muestra que para los grupos electrón dadores inductivos, la interacción de Cieplak debida al sustituyente sobre los estados de transición ecuatoriales es más intensa que la ejercida por los enlaces C-H_{ax} sobre los estados de transición axiales. Esta tendencia disminuye al aumentar el valor de σ_I del sustituyente y, en consecuencia, la selectividad ecuatorial/axial disminuye. El reducido número de sustituyentes que pueden estudiarse no permite poner en evidencia el aumento progresivo de la interacción de Anh, aunque esta puede ser el origen de la falta de ajuste lineal al representar $\ln \text{eq/ax}$ frente a σ_I .

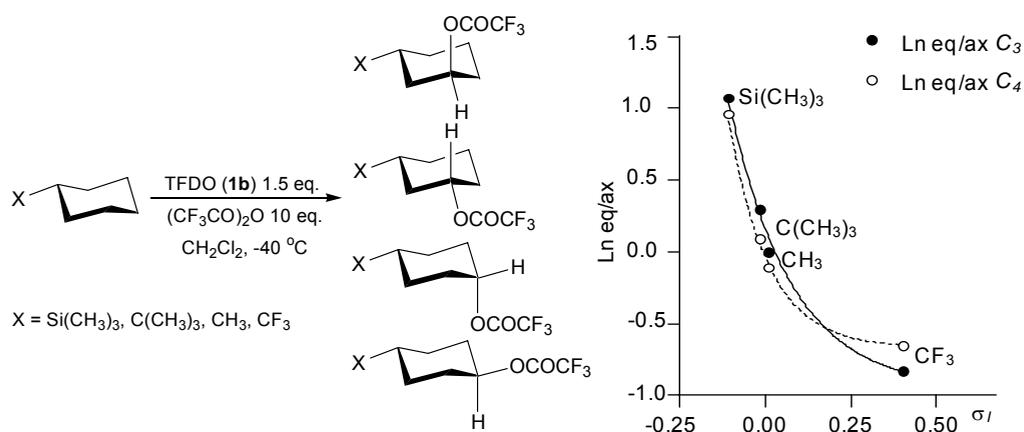


Figura 20. Selectividad ecuatorial/axial en la monooxigenación del modelo de ciclohexano monosustituido.

Los resultados de estos estudios ofrecen nuevas perspectivas en la interpretación de la estereoselectividad de las reacciones orgánicas sobre sustratos saturados, y en particular permiten proponer la operación conjunta de dos modelos de estabilización hiperconjugativa del estado de transición que hasta entonces se habían considerado como mutuamente excluyentes.

2. OBJETIVOS

Los datos conocidos sobre la velocidad y selectividad de las reacciones de oxigenación de sistemas saturados con metil(trifluorometil)dioxirano, señalan que los sustituyentes remotos pueden ejercer una influencia significativa sobre el curso de la reacción. Los estudios anteriores del grupo de investigación sobre los sistemas modelo ciclohexano monosustituido y adamantano 2-sustituido, han puesto de manifiesto que la diastereoselectividad de la reacción depende de manera consistente del carácter electrónico del sustituyente remoto y esta dependencia ha sido interpretada en términos de la operación conjunta de los modelos de Anh y Cieplak para la estabilización hiperconjugativa de los estados de transición diastereoisoméricos. La correlación de los datos de diastereoselectividad *Z/E* en la oxigenación de adamantanos sustituidos en posición C₂ con grupos electrón atractores inductivos con los valores de σ_I del sustituyente, reflejan la intensidad relativa de las interacciones de Anh y Cieplak en función del efecto electrón atractor inductivo del sustituyente.

El trabajo de investigación que se describe en la presente Memoria supone una ampliación del estudio del efecto de sustituyentes remotos sobre la diastereoselectividad de la reacción de oxigenación sobre el modelo de adamantano 2-sustituido, cuyos objetivos concretos son:

(1) Estudio del efecto de sustituyentes electrón atractores resonantes sobre la diastereoselectividad de la oxigenación de adamantanos 2-sustituidos con metil(trifluorometil)dioxirano.

(2) Comparación de la capacidad hiperconjugativa de los enlaces C-H y C-CH₃ en la oxigenación de 2-metiladamantano.

(3) Comparación de la capacidad hiperconjugativa de los enlaces C-H y C-CH₃ en la oxigenación de 2-metiladamantanos 2-sustituidos.

(4) Verificación del modelo de operación conjunta de las interacciones estabilizadoras de Anh y Cieplak; revisión y ampliación del mismo en función de resultados experimentales.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 EFECTO DE SUSTITUYENTES ELECTRÓN ATRACTORES RESONANTES EN LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LA OXIGENACIÓN DE ADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 9i-o

3.1.1 INTRODUCCIÓN

En el apartado anterior se han descrito los estudios de nuestro grupo sobre el efecto de sustituyentes remotos en la diastereoselectividad de la oxigenación de sistemas saturados con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**), realizados sobre el modelo de adamantano 2-sustituido **9a-h** con una serie de sustituyentes cuyo σ_I está comprendido en el intervalo de 0.15 a 1.07 unidades.^{42b} El conjunto de sustituyentes estudiado es homogéneo, puesto que todos ellos son electrón atractores inductivos y se caracterizan por disponer de un par de electrones, enlazante o no enlazante, sobre el átomo unido al átomo de carbono C₂. Estos sustituyentes se han designado como sustituyentes tipo X: y muestran un efecto consistente y característico sobre la diastereoselectividad de la reacción de oxigenación del sustrato modelo que depende de su carácter electrón atractor cuantificado por el parámetro σ_I . Las tendencias observadas se han interpretado satisfactoriamente a través de un modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas estabilizadoras de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ sobre los estados de transición diastereoisoméricos que se originan por la presencia del sustituyente remoto en posición C₂, es decir, el hidrógeno para el estado de transición Z y el grupo X: para el estado de transición E.

Con objeto de verificar la generalidad de nuestro modelo, nos planteamos ampliar nuestro estudio a otros sustituyentes con carácter electrónico diferente. El nuevo grupo de sustituyentes elegido tiene también carácter electrón atractor inductivo con valores de σ_I en el intervalo de 0.15 a 1.07 unidades, pero disponen de un orbital vacío de energía relativamente baja sobre el átomo unido al carbono C₂. Estos sustituyentes son electrón atractores resonantes y

se designan como sustituyentes de tipo Z.* Dentro de los sustituyentes tipo Z utilizados en el presente estudio se encuentran cloro (**9i**) y trifluorometilo (**9l**). Aunque estos sustituyentes no suelen considerarse como electrón atractores resonantes, ambos disponen de un orbital vacío de baja energía que puede interactuar con los enlaces adyacentes. Así, el átomo de cloro dispone de orbitales vacíos y el grupo trifluorometilo dispone de un orbital antienlazante $\sigma^*_{(C-F)}$. Cabe señalar que el sustituyente cloro (**9i**) posee un carácter dual ya que dispone de pares de electrones no enlazantes. Sin embargo, en el presente estudio su carácter electrón atractor resonante es dominante.

Las observaciones experimentales se interpretan satisfactoriamente en términos de nuestro modelo de estabilización de los estados de transición diastereoisoméricos considerando que el sustituyente modifica el carácter electrónico del enlace C-H en posición α . Los resultados y su discusión se describen en los siguientes apartados.

3.1.2 RESULTADOS

El modelo de adamantano permite una cierta flexibilidad en la funcionalización de la posición C₂. Los sustituyentes de tipo Z utilizados en el presente estudio fueron Cl (**9i**), COCH₃ (**9j**), COOCH₃ (**9k**), CF₃ (**9l**), CN (**9m**), SO₂CH₃ (**9n**) y NO₂ (**9o**). Los sustratos de partida **9i-o** se prepararon a partir de 2-adamantanona, 2-adamantanol y 2-adamantilamina (Figura 21) siguiendo procedimientos habituales de modificación de grupos funcionales. 2-Cloroadamantano (**9i**) se preparó por reacción de 2-adamantanol con ácido clorhídrico concentrado y cloruro cálcico.⁶¹ 2-Adamantanocarbonitrilo (**9m**) se obtuvo por reacción de 2-adamantanona con tosilmetilisocianuro y *tert*-butóxido potásico.⁶² La reacción de 2-adamantanocarbonitrilo (**9m**) con ácido clorhídrico concentrado en ácido acético glacial permite obtener el ácido 2-adamantanocarboxílico.⁶³ La reacción de metillitio con ácido 2-adamantanocarboxílico o, alternativamente con 2-adamantanocarbonitrilo (**9m**), permitió obtener 2-adamantilmetilcetona (**9j**).⁶⁴

* Los sustituyentes se designan, en general, como W, los sustituyentes electrón atractores inductivos como X; y los sustituyentes electrón atractores resonantes como Z.

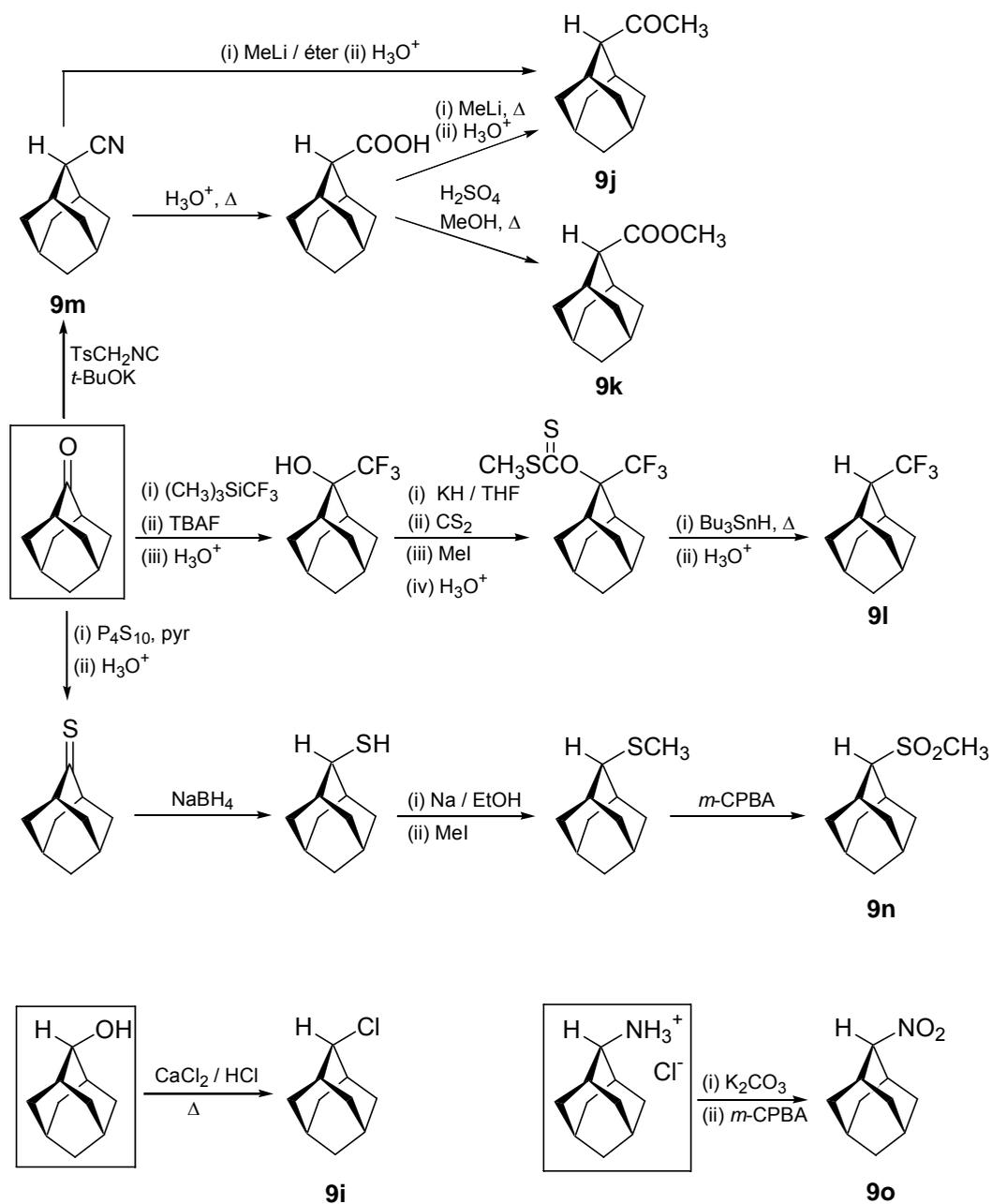


Figura 21

2-Adamantanocarboxilato de metilo (**9k**) se preparó por esterificación de ácido 2-adamantanocarboxílico con metanol y ácido sulfúrico a reflujo.⁶⁵ 2-Trifluorometil-2-adamantanol se obtuvo por reacción de 2-adamantanona con trifluorometiltrimetilsilano y fluoruro de tetrabutilamonio.⁶⁶ Ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo se preparó por reacción de 2-trifluorometil-2-adamantanol con hidruro potásico, disulfuro de carbono y yoduro de metilo.⁶⁷ Trifluorometiladamantano (**9l**) se preparó por reacción de ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo con hidruro de tributilestaño seguido de hidrólisis ácida.⁶⁷ 2-Adamantanotona se obtuvo por reacción de 2-adamantanona con pentasulfuro de fósforo y piridina.⁶⁸ 2-Adamantilmetilsulfona (**9n**) se sintetizó por reducción de 2-adamantanotona con borohidruro sódico en 1,2-dimetoxietano, seguida de reacción de 2-adamantanotiol con etóxido sódico y yoduro de metilo en etanol anhidro y finalmente oxidación del 2-(metiltio)adamantano resultante con ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano.⁶⁹ 2-Nitroadamantano (**9o**) se obtuvo por oxidación de 2-adamantilamina con ácido *m*-cloroperbenzoico.⁷⁰ Los detalles experimentales así como el análisis estructural de los compuestos sintetizados se describen en la Parte Experimental.

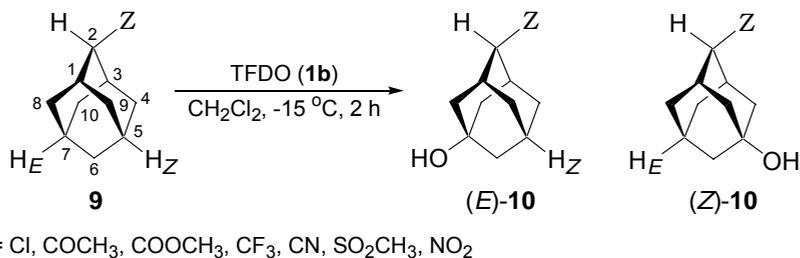


Figura 22

El estudio del efecto de los sustituyentes planteado requiere la caracterización de los isómeros hidroxilados (*Z*-**10**) y (*E*-**10**) para cada uno de los sustratos de partida incluida la determinación inequívoca de sus tiempos de retención en cromatografía de gases. Los productos de oxidación de los enlaces C₅-H y C₇-H se prepararon adicionando una alícuota de una disolución de TFDO (**1b**) en diclorometano sobre una disolución del sustrato en el mismo disolvente, con una relación inicial **9:1b** 1:1, a -15 °C durante 2 horas hasta que el análisis

iodométrico⁷² de la mezcla indicó la conversión completa del oxidante (Figura 22). Los productos se separaron por cromatografía en columna y los isómeros se caracterizaron inequívocamente por espectroscopía de RMN-¹³C.

Los espectros de RMN-¹³C de los derivados de adamantano sustituidos en posiciones C₂ y C₅ ó C₇ muestran patrones de señales característicos y bien diferenciados.⁷¹ Sobre esta base pueden identificarse inequívocamente los isómeros *Z* y *E* de los derivados hidroxilados **10i-o**. La asignación del patrón de señales característico en RMN-¹³C de cada diastereoisómero se realizó con ayuda de la estructura de rayos X obtenida para varios representantes de cada serie. Los patrones de señales de RMN-¹³C para los isómeros *Z* y *E* fueron consistentes a lo largo de toda la serie de sustituyentes. Así por ejemplo, los isómeros *Z* muestran las señales correspondientes a los átomos de carbono C_{4,9} a campo más alto que los isómeros *E*; mientras que las señales de los átomos de carbono C_{8,10} muestran un patrón inverso. (Figura 23 y Tabla 1). Estas mismas diferencias han sido a su vez constatadas en la caracterización espectroscópica de una amplia variedad de productos isómeros *Z* y *E* descritos en la bibliografía.⁷¹

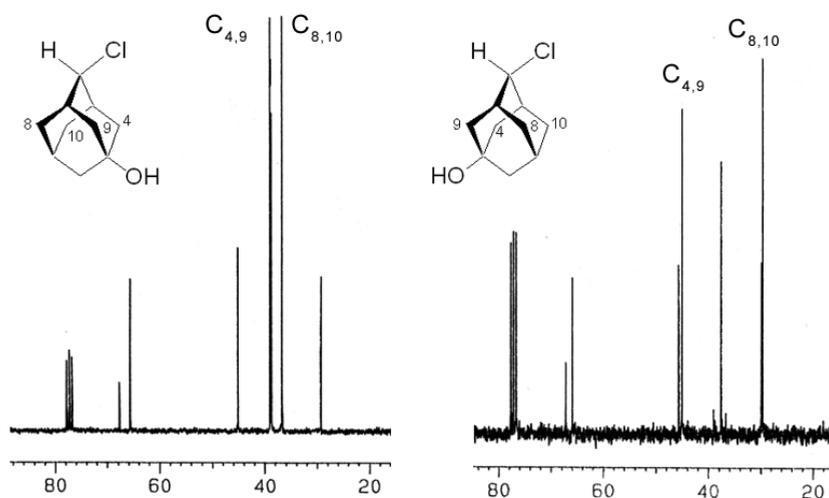


Figura 23. Región entre 80 y 20 ppm de los espectros de RMN-¹³C* de los isómeros hidroxilados (*Z*)-**10i** y (*E*)-**10i**.

* En los espectros de RMN-¹³C la numeración de los átomos de carbono sigue las reglas IUPAC.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN-¹³C de los carbonos C_{4,9} y C_{8,10} para los isómeros hidroxilados (*Z*)-**10** y (*E*)-**10** (señales en ppm y acoplamientos en Hz).

10 <i>Z</i>	Isómero <i>Z</i>		Isómero <i>E</i>	
	C _{4,9}	C _{8,10}	C _{4,9}	C _{8,10}
i Cl	38.76	36.47	44.89	29.50
j COCH ₃	41.18	36.62	45.55	31.83
k COOCH ₃	41.35	36.31	45.15	31.68
l CF ₃	40.06 (<i>q</i> , <i>J</i> = 1)	37.26	46.00	30.54 (<i>q</i> , <i>J</i> = 1)
m CN	40.97	35.06	44.04	31.67
n SO ₂ CH ₃	39.48	37.37	45.85	29.93
o NO ₂	39.85	35.29	43.68	30.67

Una vez identificados plenamente los dos isómeros **10** para cada sustituyente puede plantearse la determinación de la diastereoselectividad en la oxigenación de los adamantanos **9i-o**. Las reacciones de oxidación se llevaron a cabo a -15 °C, adicionando una alícuota de una disolución de TFDO (**1b**) en diclorometano sobre una disolución del sustrato (**9i-o**) en el mismo disolvente, con una relación molar inicial **9:1b** de 3:2 y una concentración 0.03 M de sustrato. Las reacciones se mantuvieron a -15 °C durante 2 horas hasta que el análisis iodométrico⁷² de la mezcla indicó la conversión completa del oxidante. La relación *Z/E* se determinó mediante el análisis directo de la mezcla de reacción por cromatografía de gases. Los resultados mostrados en la Tabla 2 son el promedio de al menos tres experimentos distintos (Véanse detalles en la Parte Experimental).

Tabla 2. Selectividad *Z/E* en la oxidación de adamantanos 2-sustituidos **9i-o** con TFDO (**1b**).

9 <i>Z</i>	σ_p	$(\sigma_I)^{73}$	(<i>Z</i>)- 10 /(<i>E</i>)- 10
i Cl	0.22	(0.47)	1.99±0.02
j COOCH ₃	0.43	(0.32)	1.47±0.04
k COCH ₃	0.50	(0.30)	1.28±0.02
l CF ₃	0.51	(0.40)	1.33±0.00
m CN	0.65	(0.57)	1.14±0.01
n SO ₂ CH ₃	0.70	(0.59)	1.34±0.03
o NO ₂	0.77	(0.67)	1.93±0.01

La representación de $\text{Ln } Z/E$ frente al parámetro σ_I del sustituyente se muestra en la Figura 24, donde se recogen también los datos correspondientes a la serie de sustituyentes de tipo X: para su comparación. La Figura 24 muestra que, en general, la oxigenación es preferente sobre el enlace C₅-H para dar el alcohol Z. Sin embargo este parece ser el único paralelismo entre ambas series ya que, a simple vista, el gráfico que se obtiene al representar los puntos correspondientes a los sustituyentes tipo Z no es consistente con el obtenido para los sustituyentes tipo X:. Así, sustituyentes que poseen valores de σ_I similares, como por ejemplo F (**9d**), OSO₂CH₃ (**9e**), Cl (**9i**), CN (**9m**) y SO₂CH₃ (**9n**) dan lugar a valores de $\text{Ln } Z/E$ significativamente diferentes. El valor de la relación Z/E para sustituyentes tipo Z es, en general, más bajo que el encontrado para sustituyentes tipo X: con valores de σ_I similares.

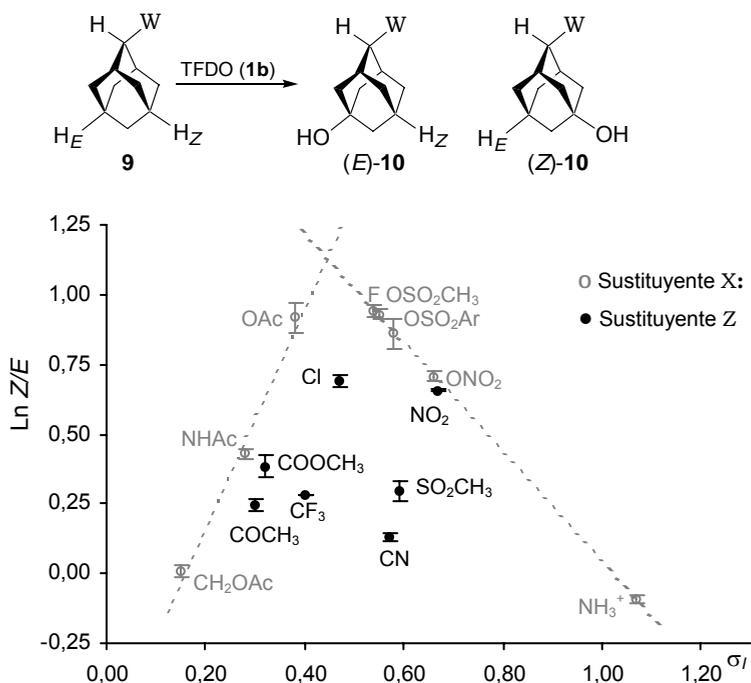


Figura 24. Selectividad en la oxidación de derivados de adamantano 2-sustituídos **9** con TFDO (**1b**). Representación de $\text{Ln } (Z-10)/(E-10)$ vs. σ_I (○) para sustituyentes tipo X: y σ_I (●) para sustituyentes tipo Z.

La diastereoselectividad de la reacción pone en evidencia el distinto carácter electrónico de los sustituyentes tipo X: y tipo Z. Atendiendo a esta indicación, y

considerando que los sustituyentes tipo *Z* son electrón atrectores resonantes, representamos los datos de $\ln Z/E$ de esta serie frente al parámetro σ_p , que refleja el carácter electrónico resonante de los sustituyente tipo *Z* (Figura 25). Sorprendentemente, esta representación muestra una tendencia consistente donde los datos se ajustan a dos líneas de correlación con pendientes opuestas y complementarias a las observadas para la serie de sustituyentes tipo *X*:

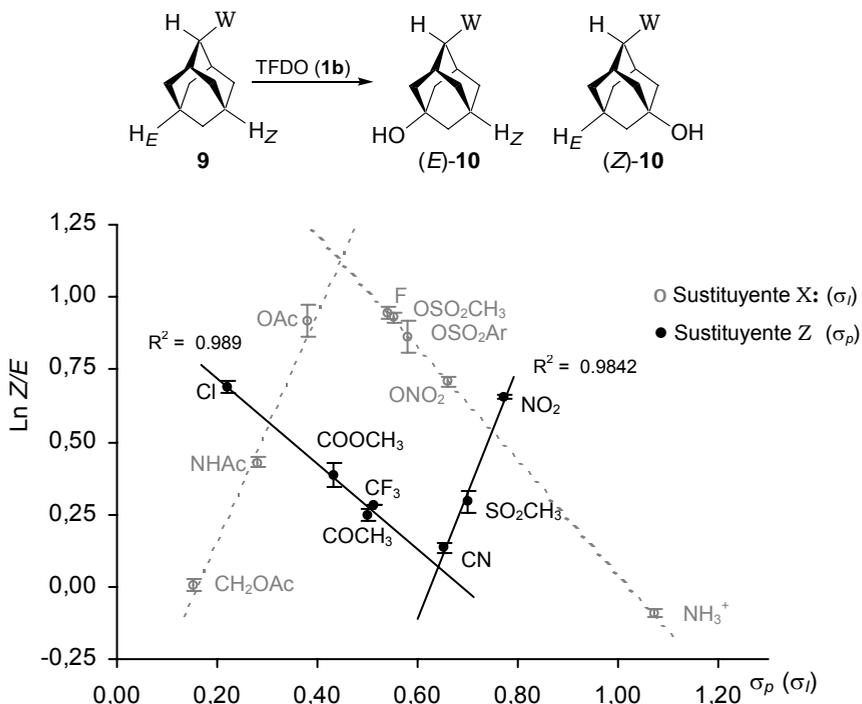


Figura 25. Selectividad en la oxidación de derivados de adamantano 2-sustituidos **9** con TFDO (**1b**). Representación de $\ln (Z)-10/(E)-10$ vs. σ_I (○) para sustituyentes tipo *X*: y σ_p (●) para sustituyentes tipo *Z*.

La representación de $\ln Z/E$ frente al parámetro σ_p resulta en una línea de tendencia en forma de V. Así, con el aumento progresivo del efecto electrón atractor *resonante* del sustituyente *Z* la relación *Z/E* disminuye inicialmente para, después de pasar por un valor mínimo, aumentar seguidamente. Esta correlación resulta sorprendente ya que representa la evolución de la diastereoselectividad de una reacción que ocurre sobre un sistema saturado, mientras que el parámetro σ_p ha sido definido y cuantificado para sistemas aromáticos.

La interpretación de estos resultados exige, pues, justificar la discriminación entre sustituyentes tipo *Z* y tipo *X*: la correlación encontrada entre $\ln Z/E$ y el parámetro σ_p y las dos líneas de tendencia inversas observadas para cada tipo de sustituyente.

3.1.3 DISCUSIÓN

El modelo que justifica la diastereoselectividad de una reacción química en base a la estabilización hiperconjugativa diferenciada de los estados de transición diastereoisoméricos, requiere que la transmisión del efecto de los sustituyentes ocurra mediante interacciones entre orbitales vacíos y llenos de enlaces alternos en disposición antiperiplanar. La geometría del sistema de adamantano 2-sustituido **9** supone que los estados de transición *Z* y *E* se estabilizan por interacciones hiperconjugativas con los enlaces remotos C_2-H y C_2-Z respectivamente (Figura 26).

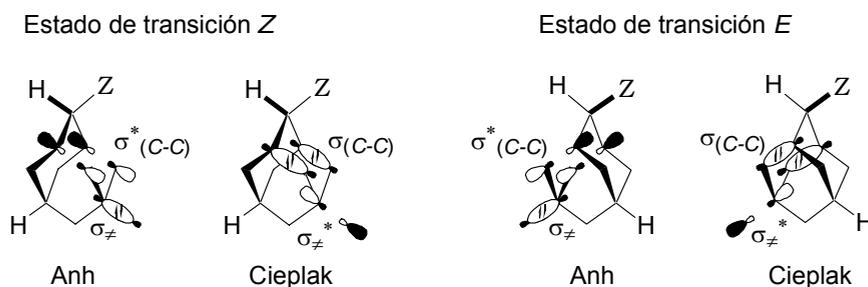


Figura 26. Interacciones hiperconjugativas de Anh y Cieplak en el modelo de adamantano 2-sustituido **9**.

Así, cuando el enlace entre C_2 y el sustituyente remoto tenga carácter electrón aceptor, la interacción hiperconjugativa dará lugar a una disminución de la energía de los orbitales correspondientes a los enlaces C-C en posición antiperiplanar. Este efecto será más intenso sobre los orbitales llenos que sobre los vacíos (Figura 19). Por tanto, el aumento del carácter electrón aceptor del enlace remoto tendrá como consecuencia una disminución del efecto estabilizador de la interacción de Cieplak y, contrariamente, un aumento del efecto estabilizador de la interacción de Anh. Así, el modelo de operación conjunta de ambos tipos de

interacciones supone que la diastereoselectividad depende simultáneamente del carácter electrónico de los enlaces C_2-Z y C_2-H . Por lo tanto, cabe concluir que al depender la diastereoselectividad del parámetro σ_p del sustituyente, ha de existir una relación entre el carácter electrónico de los enlaces C_2-Z y C_2-H y la presencia en el sustituyente Z de un orbital vacío de energía relativamente baja.

Los requerimientos de simetría y orientación de la interacción entre orbitales,⁵⁹ señalan que la transmisión del efecto resonante del sustituyente Z hacia las posiciones reactivas en el modelo de adamantano 2-sustituido **9i-o** solamente puede tener lugar indirectamente, a través del enlace C_2-H , en posición α con respecto al sustituyente Z . El efecto del sustituyente de tipo Z sobre el enlace C_2-H adyacente se puede interpretar en términos de la interacción de un orbital vacío de baja energía con los orbitales del enlace C_2-H (Figura 27).

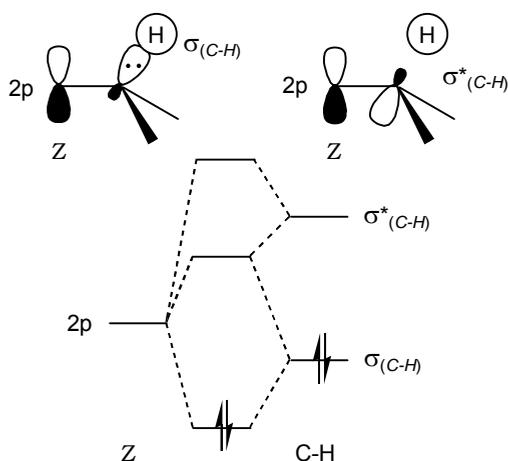


Figura 27. Diagrama de interacción de un orbital vacío de baja energía con los orbitales de un enlace $C-H$ en posición α .

La interacción del orbital vacío del sustituyente Z con los orbitales $\sigma_{(C-H)}$ y $\sigma^*_{(C-H)}$ supone una disminución en la energía del orbital ocupado $\sigma_{(C-H)}$ y del orbital vacío $\sigma^*_{(C-H)}$. Consecuentemente,⁵⁹ el carácter electrónico del enlace C_2-H se verá modificado por la presencia del sustituyente electrón aceptor Z haciéndose peor electrón donador y mejor electrón aceptor. La intensidad de la interacción va

a depender de la energía del orbital vacío que interacciona con el enlace C₂-H. Cuanto mayor sea el valor de σ_p del sustituyente Z, menor será la energía del orbital vacío que interacciona y, por tanto, más intenso será el efecto observado. Este modelo de interacción es el que justifica la acidez de los enlaces C-H en posición α de grupos electrón atractores resonantes como carbonilo, sulfona, ciano o nitro.⁵⁹ Efectivamente, la acidez de un enlace C-H supone la interacción del orbital vacío $\sigma^*_{(C-H)}$ con un par de electrones en un orbital no enlazante de una base de Lewis, y por tanto, cuanto menor es la energía del orbital vacío $\sigma^*_{(C-H)}$, mayor es la acidez del hidrógeno.

La diastereoselectividad encontrada en la reacción de oxigenación del modelo de adamantano 2-sustituido con sustituyentes tipo Z (**9i-o**) refleja, pues, la modificación del carácter electrónico del enlace C₂-H inducida por el sustituyente. El aumento progresivo del efecto electrón atractor resonante del sustituyente Z, cuantificado por su valor de σ_p , como hemos visto, tiene como consecuencia la disminución de las energías de los orbitales $\sigma_{(C-H)}$ y $\sigma^*_{(C-H)}$ del enlace C₂-H. En este sentido el átomo de hidrógeno en posición C₂ se comporta como un átomo con valor de σ_I variable en función del valor de σ_p del sustituyente Z adyacente. Así, los valores de σ_I del átomo de hidrógeno en C₂ serán siempre positivos y variarán en un intervalo amplio, pudiendo alcanzar incluso un valor mayor que el σ_I correspondiente al sustituyente Z. Es decir, el enlace C-H puede llegar a actuar como un electrón aceptor más eficaz que el enlace C-Z.

Las interacciones hiperconjugativas dependen del efecto de los sustituyentes H y Z en posición C₂ sobre las energías relativas de los orbitales de los enlaces C-C en disposición antiperiplanar. En la Figura 28 se muestra un diagrama cualitativo que refleja el efecto que sustituyentes progresivamente más electrón atractores ejercen sobre las energías de los orbitales de los enlaces adyacentes. Las energías de los orbitales σ_{\neq} y σ^*_{\neq} del enlace incipiente son muy próximas debido a que el enlace no se encuentra aún completamente formado. La estabilización hiperconjugativa total para cada sustituyente será la suma de las interacciones de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ que corresponden al valor de σ_I del mismo.

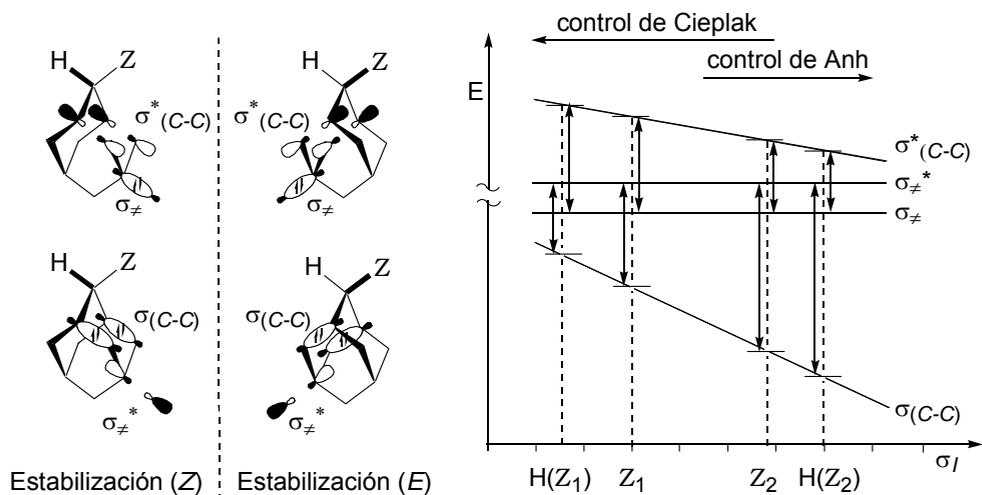


Figura 28. Interacciones hiperconjugativas de Anh y Cieplak para los estados de transición *Z* y *E* en el modelo de adamantano 2-sustituido **9** con sustituyentes tipo *Z*.

La diastereoselectividad observada en la reacción de oxigenación resulta del balance entre la estabilización hiperconjugativa que ejerce el enlace C_2 -*Z* sobre el estado de transición *E*, definida por el valor de σ_I del sustituyente *Z*, y la estabilización hiperconjugativa que ejerce el enlace C_2 -H sobre el estado de transición *Z*, definida por el valor formal de σ_I del átomo de hidrógeno. Este valor es variable y depende, como se ha indicado, del efecto electrón atractor resonante del grupo *Z*. Por lo tanto, la diastereoselectividad de la reacción es función de la diferencia entre el valor de σ_I del átomo de hidrógeno y el valor de σ_I del sustituyente *Z* situados en posición C_2 . El valor de esta diferencia depende a su vez del valor de σ_p del sustituyente *Z*.

Así, la línea de correlación con pendiente negativa corresponde a una región donde los valores de σ_I del hidrógeno en posición C_2 son menores que el valor de σ_I del sustituyente *Z* (sustituyente Z_1 en la Figura 28). Al aumentar el valor de σ_p del sustituyente *Z*, el valor de σ_I del hidrógeno en C_2 aumenta progresivamente y en consecuencia la diferencia entre los valores de σ_I de H y *Z* disminuye progresivamente. La diastereoselectividad está controlada principalmente por

la interacción hiperconjugativa de Cieplak y la tendencia observada muestra que la capacidad del enlace C₂-H para proporcionar estabilización de Cieplak al estado de transición Z decrece progresivamente al aumentar el valor de σ_p del sustituyente Z.

Con el aumento del valor de σ_p del sustituyente Z se alcanza un punto en el cual los valores de σ_I de H y Z son idénticos. Este punto corresponde a la mínima selectividad observada. A partir de este punto, el valor de σ_I del hidrógeno en posición C₂ es mayor que el valor de σ_I del sustituyente Z, y por tanto según crece el valor de σ_p del sustituyente Z la diferencia entre los valores de σ_I de H y Z es cada vez más grande (sustituyente Z₂ en Figura 28). En esta región la diastereoselectividad está controlada preferentemente por la estabilización de Anh y la línea de tendencia muestra que el enlace C₂-H es cada vez más eficaz en la estabilización del estado de transición Z.

3.1.4 CONCLUSIONES

Los resultados ponen de manifiesto la perturbación ejercida por grupos electrón atractores resonantes sobre el carácter electrónico de los enlaces C-H en posición α . Así, el átomo de hidrógeno del enlace C₂-H en el modelo de adamantano 2-sustituido con grupos electrón atractores resonantes (tipo Z) se comporta como un grupo cuyo valor de σ_I es variable y dependiente del valor de σ_p del sustituyente Z. De esta manera, el modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas de Anh y Cieplak en la estabilización de los estados de transición diastereoisoméricos, permite racionalizar el hecho de que exista una correlación entre la diastereoselectividad de la oxigenación en un sistema saturado con el parámetro σ_p de un sustituyente remoto. Además, el modelo permite explicar el cambio encontrado en la pendiente de la línea de correlación sin que implique un cambio en el mecanismo de la reacción.

3.2 CAPACIDAD HIPERCONJUGATIVA DE LOS ENLACES C-CH₃ Y C-H.

3.2.1 INTRODUCCIÓN

El estudio del efecto de sustituyentes remotos descrito en los apartados anteriores se ha realizado sobre el modelo de adamantano sustituido en posición C₂ con grupos electrón atractores inductivos (**9a-h**) (tipo X:) y resonantes (**9i-o**) (tipo Z). Los resultados con los sustituyentes tipo Z (**9i-o**) muestran que el carácter electrónico del enlace C-H puede verse intensamente modificado por el sustituyente Z, llegando a actuar como sustituyente electrón aceptor hiperconjugativo.*

Con objeto de ampliar el intervalo de valores de σ_I cubierto en el estudio e introducir un sustituyente de carácter electrón donador inductivo, nos planteamos el estudio de la selectividad en la oxigenación de 2-metiladamantano (**11**) con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**). La introducción del sustituyente metilo ($\sigma_I = -0.01$)⁷³ en posición C₂ del adamantano genera un nuevo enlace C-H terciario con un entorno diferente a los demás enlaces C-H terciarios del sistema modelo. El estudio permite así examinar las diferencias en la activación de cada uno de ellos. Por otra parte, 2-metiladamantano (**11**) ofrece la oportunidad de comparar el carácter hiperconjugativo a larga distancia de los enlaces C₂-H y C₂-CH₃, aspecto que ha sido objeto de una extensa controversia surgida de la aplicación de los modelos de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ de la estabilización hiperconjugativa del estado de transición al análisis de la diastereoselectividad de las reacciones orgánicas.

* Los sustituyentes tipo X: también deben modificar el carácter electrónico del enlace C₂-H, ya que en la línea de correlación con pendiente positiva la relación *Z/E* unidad corresponde aproximadamente al sustituyente acetoximetilo, cuyo valor de σ_I es 0.15 (Figura 25). Este punto correspondería a una igualdad en el efecto electrón atractor de los dos sustituyentes en C₂ de manera que, en esta serie, el átomo de hidrógeno en C₂ se comporta como un sustituyente con σ_I de aproximadamente 0.15. Las líneas de tendencia parecen señalar que el cambio de sustituyente en la serie tipo X: (electrón atractor inductivo) modifica al enlace C₂-H mucho menos que en la serie de sustituyentes tipo Z (electrón atractor resonante).

3.2.2 RESULTADOS

2-Metiladamantano (**11**) fue preparado mediante hidrogenación de metilenoadamantano en metanol, a temperatura ambiente y sobre un catalizador de paladio sobre carbono.⁷⁴ A su vez metilenoadamantano fue preparado por reacción de 2-adamantanona con el iluro derivado del bromuro de metiltrifenilfosfonio, en éter anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁷⁵ Los derivados hidroxilados (*Z*)-2-metil-5-adamantanol y (*E*)-2-metil-5-adamantanol ((*Z*)-**12** y (*E*)-**12**) se obtuvieron por procedimientos análogos a partir de 5-hidroxi-2-adamantanona.⁷⁴ Los isómeros se separaron por cromatografía de columna y se caracterizaron por espectroscopía de RMN-¹³C, mostrando los patrones de señales característicos de los derivados de adamantano disustituidos en posiciones C₂ y C₅ o C₇.⁷¹ La estructura del isómero (*Z*)-2-metil-5-adamantanol ((*Z*)-**12**) fue confirmada por difracción de rayos X. 2-Metil-2-adamantanol (**13a**) se preparó por adición de metililitio sobre 2-adamantanona⁷⁶ y fue identificado por espectroscopía de RMN-¹³C y por difracción de rayos X. Los detalles experimentales y la caracterización de los productos se recogen en la Parte Experimental.

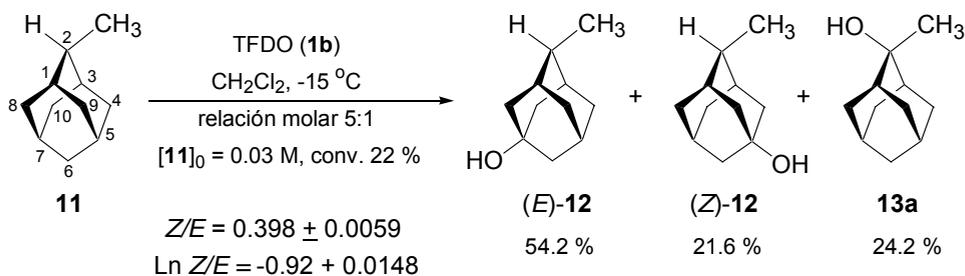


Figura 29

Las reacciones de oxigenación se llevaron a cabo a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionando una alícuota de una disolución de TFDO (**1b**) en diclorometano sobre una disolución de 2-metiladamantano (**11**) en el mismo disolvente. La relación molar inicial **11:1b** fue 5:1 con una concentración inicial de sustrato de 0.03 M. La relación *Z/E* se determinó por análisis directo de la mezcla de reacción por cromatografía de gases, y la identificación de los productos se realizó por comparación con las muestras

auténticas, preparadas por el procedimiento señalado anteriormente.

La reacción de oxidación de 2-metiladamantano (**11**) es mucho más rápida que las oxidaciones de derivados 2-sustituídos con grupos electrón atractores **9**. La activación que ejerce el grupo electrón donador sobre el sustrato resulta en una elevada tendencia a la sobreoxidación de manera que, con objeto de evitar la distorsión de la relación *Z/E* que provocaría la oxidación de los derivados hidroxilados, las reacciones se llevaron a cabo con una relación molar inicial **11:1b** 5:1, más elevada que la utilizada con los sustratos desactivados **9i-o**. En la Figura 29 se muestran los resultados de la reacción de oxigenación, que son el promedio de, al menos, tres experimentos diferentes.

Los resultados muestran la oxigenación preferente del enlace C₇-H, que da lugar a la obtención mayoritaria del isómero *E*. La reacción de oxigenación tiene lugar también sobre el enlace C₂-H, en una proporción similar a la observada sobre el enlace C₅-H. No se observan, sin embargo, los productos derivados de la oxidación de los enlaces C_{1,3}-H. Este resultado es significativo puesto que se trata de dos enlaces C-H terciarios, en principio análogos a los enlaces C₅-H y C₇-H que, además, se encuentran más próximos al sustituyente electrón donador que éstos y en una proporción estadística más alta. Estas observaciones experimentales señalan una activación significativa y diferenciada de los enlaces C₂-H, C₅-H y C₇-H terciarios frente a los enlaces C_{1,3}-H, que debe tener su origen en los distintos entornos químicos de cada uno y en la activación que ejerce sobre ellos el sustituyente electrón donador en posición C₂. No cabe atribuir la baja reactividad de los enlaces C_{1,3}-H exclusivamente al impedimento estérico ejercido por el grupo metilo, ya que la posición C₂-H, más próxima, sí sufre la reacción de oxigenación.

3.2.3 DISCUSIÓN

El modelo de operación conjunta de las interacciones de An^h⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ para la estabilización de los estados de transición diastereoisoméricos descrito en apartados anteriores predice una relación *Z/E* menor que la unidad para los

sustituyentes electrón donadores inductivos (σ_I menor que cero).⁷³ Los datos experimentales obtenidos en la oxidación de 2-metiladamantano (**11**) se ajustan al modelo y el valor de $\ln Z/E$ obtenido correlaciona muy bien con los datos correspondientes a los sustituyentes de tipo X: (sustituyentes electrón atractores y donadores inductivos) (Figura 30).

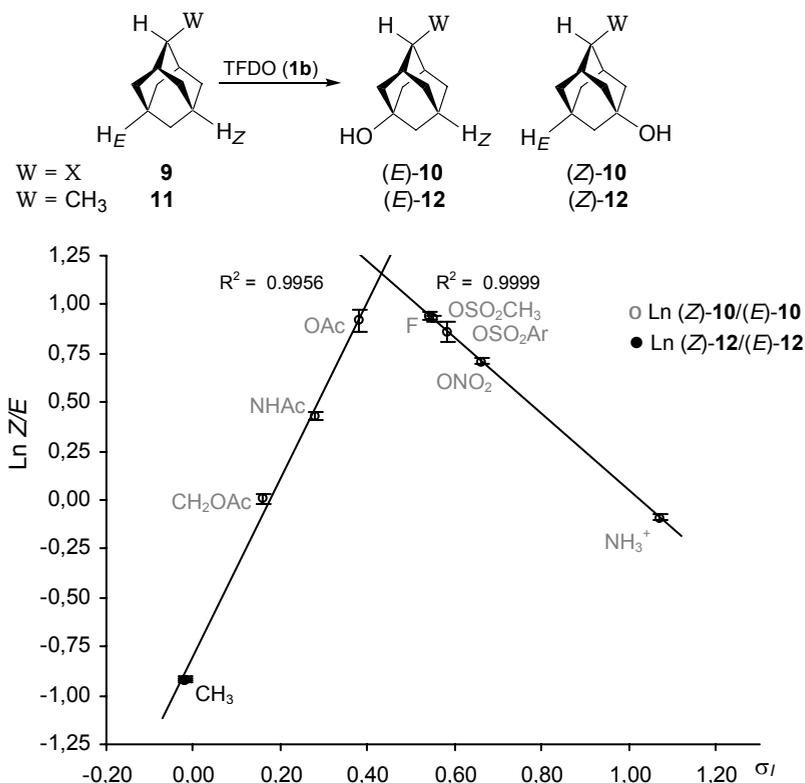


Figura 30. Selectividad en la oxidación de 2-metiladamantano (**11**) con TFDO (**1b**). Representación de $\ln(Z-12)/(E-12)$ vs. σ_I (●) y $\ln(Z-10a-h)/(E-10a-h)$ vs. σ_I (○).^{42b}

Efectivamente, el modelo predice que los sustituyentes con valores de σ_I negativos en posición C₂ deben ejercer una estabilización de tipo Cieplak más intensa que la estabilización que proporciona el enlace C₂-H (Figura 31). Puesto que en esta región la interacción de tipo Anh no es significativa, el balance corresponde a una estabilización de Cieplak del estado de transición E más intensa que la correspondiente al estado de transición Z (Figura 31).

Así, tanto nuestro modelo como los resultados obtenidos en la oxigenación de 2-metiladamantano (**11**) indican que el enlace C-CH₃ es un electrón donador hiperconjugativo más eficaz que el enlace C-H. Esta conclusión, que es correcta si se habla de hidrocarburos no sustituidos, debe manejarse con cautela, ya que como hemos mostrado en el capítulo anterior, el carácter electrónico de un enlace puede verse modificado por los sustituyentes adyacentes. Como consecuencia, la adopción de un enlace C-H como patrón de referencia para establecer el carácter electrón donador o aceptor hiperconjugativo de un sustituyente requiere la definición de su entorno químico.

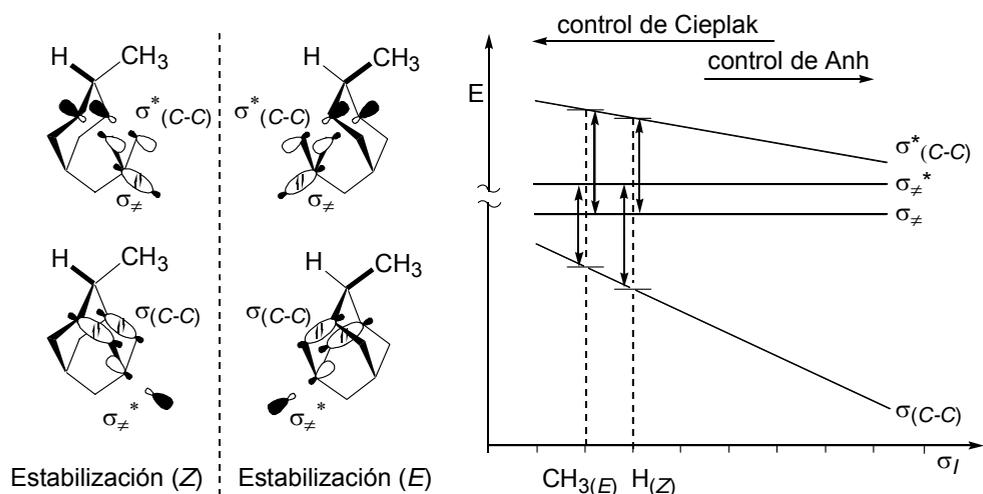


Figura 31. Interacciones hiperconjugativas de Anh y Cieplak para los estados de transición *Z* y *E* en el modelo de 2-metiladamantano (**11**).

Por otra parte, la reactividad relativa de los distintos enlaces C-H terciarios de 2-metiladamantano (**11**) y, en particular, la ausencia de oxigenación en los enlaces C_{1,3}-H, es también un aspecto significativo de las observaciones experimentales. Los enlaces C₂-H, C₅-H_Z, C₇-H_E y C_{1,3}-H son todos ellos terciarios pero sus entornos químicos son diferentes (Figura 32). En los siguientes apartados se examinará la reactividad relativa de estas posiciones, agrupando por una parte los enlaces C_{1,3}, C₅-H y C₇-H, similares en cuanto a su entorno, y en otra el enlace C₂-H, con entorno químico diferente.

Reactividad relativa de los enlaces $C_{1,3}\text{-H}$, $C_5\text{-H}$ y $C_7\text{-H}$

Los enlaces $C_5\text{-H}_Z$, $C_7\text{-H}_E$ y $C_1\text{-H}$ y $C_3\text{-H}$ (Figura 32 **A**, **B**, **C** y **C'** respectivamente) se encuentran en las posiciones terciarias de la molécula de adamantano. Estos enlaces se encuentran en disposición antiperiplanar con respecto a tres enlaces C-C, pertenecen a tres de los anillos de ciclohexano fusionados y son ecuatoriales en cada uno de ellos. El examen de los *entornos químicos a larga distancia* permite diferenciarlos. Así, el enlace $C_5\text{-H}_Z$ (Figura 32, **A**) se encuentra en relación hiperconjugativa con los enlaces $C_8\text{-H}$ y $C_{10}\text{-H}$ secundarios y con el enlace $C_2\text{-H}$ terciario. El enlace $C_7\text{-H}_E$ (Figura 32, **B**) interacciona con los enlaces $C_4\text{-H}$ y $C_9\text{-H}$ secundarios y con el enlace $C_2\text{-CH}_3$. Finalmente, los enlaces $C_1\text{-H}$ y $C_3\text{-H}$ se encuentran respectivamente en relación hiperconjugativa a larga distancia con los enlaces $C_4\text{-H}/C_6\text{-H}/C_{10}\text{-H}$, y $C_6\text{-H}/C_8\text{-H}/C_9\text{-H}$, todos ellos secundarios (Figura 32, **C** y **C'**). Por lo tanto, el factor que diferencia a los enlaces $C_{1,3}\text{-H}$ de los enlaces $C_5\text{-H}_Z$ y $C_7\text{-H}_E$ se encuentra en las relaciones hiperconjugativas a larga distancia.

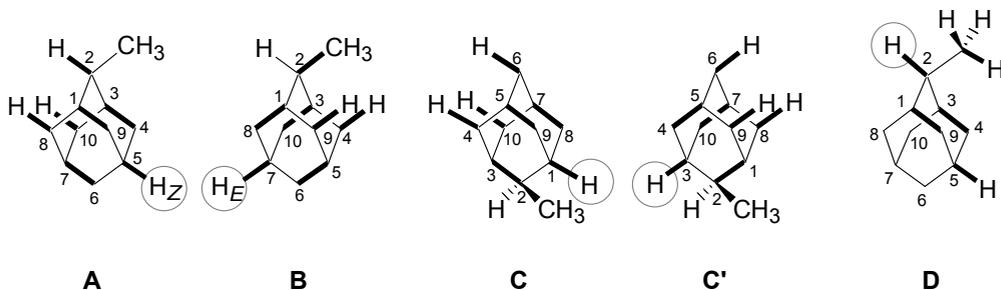


Figura 32. Entornos químicos y relaciones hiperconjugativas de los enlaces $C_5\text{-H}_Z$ (**A**), $C_7\text{-H}_E$ (**B**), $C_1\text{-H}$ (**C**), $C_3\text{-H}$ (**C'**) y $C_2\text{-H}$ (**D**).

A la luz de este análisis, la ausencia de oxigenación en la posición $C_1(C_3)\text{-H}$ sugiere que los enlaces C-H terciarios ejercen un efecto hiperconjugativo electrón donador más intenso que los enlaces C-H secundarios. Esta conclusión concuerda, por ejemplo, con la reactividad relativa de enlaces C-H secundarios y terciarios en reacciones de abstracción de hidruro o de abstracción de un átomo de hidrógeno de hidrocarburos saturados.⁴⁹ Efectivamente, la reactividad de los enlaces C-H de los hidrocarburos refleja la energía relativa del orbital ocupado $\sigma_{(C-H)}$, que aumenta con el grado de sustitución del átomo de carbono con grupos alquilo. Esto es

consecuencia directa de los efectos electrón donador inductivo e hiperconjugativo de los grupos alquilo sobre los átomos y enlaces adyacentes, y representa un ejemplo más de modificación del carácter electrónico de un enlace C-H por los sustituyentes adyacentes.

El examen de las *relaciones espaciales* de los enlaces C_5-H_Z , C_7-H_E y $C_{1,3}-H$ terciarios y los enlaces adyacentes ponen también de manifiesto un factor significativo de las interacciones hiperconjugativas en sistemas saturados. Los tres enlaces C-C que se encuentran en disposición antiperiplanar con respecto a los enlaces C_1-H y C_3-H no son equivalentes, ya que uno de ellos (C_2-C_3/C_1-C_2) se encuentra sustituido por el grupo metilo (Figura 32, **C** y **C'**). Si en el caso de los enlaces C-H el grado de sustitución del átomo de carbono modifica su carácter electrón donador hiperconjugativo, cabría esperar que la sustitución con un grupo metilo sobre el átomo de carbono C_2 supusiera también un incremento del carácter electrón donador hiperconjugativo de los enlaces $C_2(CH_3)-C_1$ y $C_2(CH_3)-C_3$ con respecto a los restantes enlaces no sustituidos. Si fuera así, los enlaces C_1-H y C_3-H estarían recibiendo un efecto donador hiperconjugativo adicional que no se constata en los resultados de la reacción de oxigenación.

Esta aparente discrepancia tiene su justificación en que la orientación del grupo metilo respecto a los enlaces C_1-H y C_3-H , no es la adecuada para facilitar la estabilización hiperconjugativa de los estados de transición correspondientes. La falta de alineación del grupo metilo en estos casos se puede visualizar mejor si se adopta el modelo de enlace de valencia para la descripción de las interacciones hiperconjugativas (Figura 33), suponiendo que el ataque electrofílico sobre el enlace C-H genera una deficiencia electrónica sobre el átomo de carbono de la posición reactiva.*

En la Figura 33 se muestran tres de las formas resonantes que describen la estabilización hiperconjugativa de la deficiencia electrónica derivada del ataque

* Este modelo representaría la deslocalización electrónica correspondiente a la estabilización de Cieplak. La estabilización de Anh estaría representada por la deslocalización de una densidad de carga negativa a lo largo del esqueleto σ . Puesto que nos encontramos en una región dominada por la hiperconjugación de Cieplak, se examinará solamente este modelo.

electrofílico sobre las posiciones C_1 -H o C_3 -H (Figura 33, I-IIIa). Estas formas resonantes describen la deslocalización de la densidad de carga positiva a lo largo del esqueleto σ de la molécula de 2-metiladamantano (**11**), y representan la respuesta del resto de la molécula a la demanda electrónica del centro reactivo. El análisis muestra que el grupo metilo en C_2 no contribuye a dicha respuesta, puesto que no interviene de manera significativa en la estabilización de ninguna de las formas resonantes implicadas, ni contribuye directamente en alguna de ellas. Efectivamente, en la forma resonante **Ia** el enlace C_2 -CH₃ es ortogonal respecto al orbital vacío de C_1 y en la forma resonante **IIa** el sustituyente metilo se encuentra sobre un fragmento de la molécula que no está directamente unido al carbono electrónicamente deficiente.

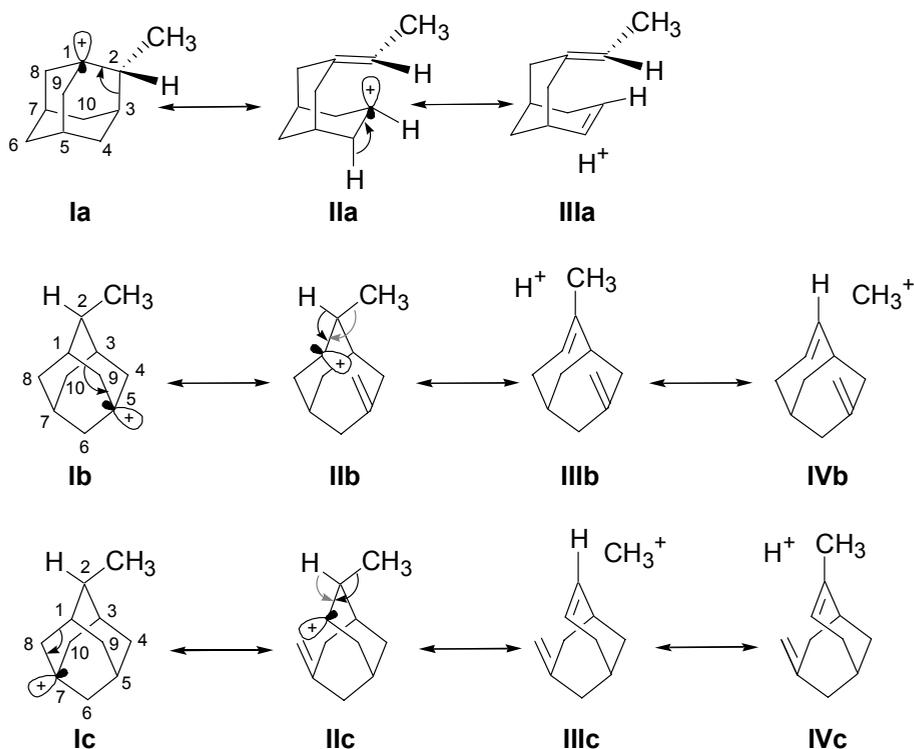


Figura 33

Por el contrario, las formas resonantes correspondientes a la oxigenación de los enlaces C_5 -H_Z y C_7 -H_E (Figura 33, I-IVb y I-IVc respectivamente) muestran

relaciones estereoelectrónicas distintas entre los centros con deficiencia electrónica y el sustituyente metilo en C_2 . En estos casos, todos los enlaces implicados se encuentran dentro del plano de simetría de la molécula o en un plano paralelo. Así, las formas resonantes **IIb** y **IIc**, con deficiencia electrónica en las posiciones $C_{1,3}$ se encuentran estabilizadas por interacción hiperconjugativa con los enlaces C_2-CH_3 y C_2-H que, en este caso, tienen la orientación espacial adecuada para ejercerla. El conjunto de las formas resonantes **I-IVb** y **I-IVc** refleja que los dos sustituyentes en C_2 contribuyen a deslocalizar la deficiencia electrónica. Debe observarse que la estructura de la especie carbocaciónica que posee la deficiencia de carga adyacente al enlace C_2-CH_3 es distinta para las formas resonantes correspondientes al ataque electrofílico sobre las posiciones $C_{1,3}-H$ por un lado y C_5-H_Z/C_7-H_E por otro, y también lo son las orientaciones relativas entre el centro deficiente y los sustituyentes de C_2 . Efectivamente, la forma resonante **Ia** corresponde a un carbocación sobre un átomo de carbono trisustituido y los sustituyentes de C_2 están comprendidos en un plano aproximadamente perpendicular al orbital vacío. En las formas resonantes **IIb** y **IIc**, correspondientes a la oxigenación en C_5-H_Z y C_7-H_E , el centro deficiente es un átomo de carbono secundario y el orbital vacío se alinea paralelo al plano CH_3-C_2-H . Los productos derivados de la oxigenación de los enlaces C_1-H y C_3-H serían enantiómeros entre sí, mientras que los productos derivados de la oxigenación en C_5-H_Z y C_7-H_E poseen un plano de simetría que comprende los átomos de carbono C_5 , C_7 y C_2 .

El análisis de la deslocalización de la deficiencia electrónica sobre el esqueleto de adamantano señala que el grupo metilo en posición C_2 no participa en la activación de las posiciones $C_{1,3}-H$ frente al ataque electrofílico, y en consecuencia estas son menos reactivas que las posiciones C_5-H y C_7-H . Este examen muestra que las interacciones a través de los enlaces poseen un fuerte carácter direccional y que, como consecuencia, dependen en gran medida de la simetría de la molécula y de la orientación de los enlaces implicados.

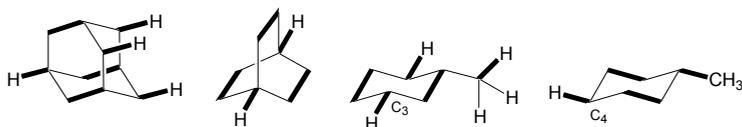
Finalmente, no se puede descartar que la presencia de un grupo metilo en la posición adyacente del enlace $C_{1,3}-H$ ejerza un impedimento estérico que dificulte su reacción con el dioxirano.

Reactividad de la posición C₂-H

La reactividad relativa del enlace terciario C₂-H es ligeramente superior que la correspondiente al enlace C₅-H. El enlace C₂-H es un enlace C-H terciario sobre uno de los carbonos secundarios del esqueleto de adamantano (Figura 32, **D**). Así, el enlace C₂-H es antiperiplanar con respecto a dos enlaces C-C y un enlace C-H del grupo metilo, pertenece a dos de los anillos de ciclohexano fusionados del esqueleto de adamantano y ocupa una posición ecuatorial en un anillo y una posición axial en el otro. A larga distancia, existe una relación hiperconjugativa entre el enlace C₂-H y enlace C₅-H_Z terciario (Figura 32, **D**). La deslocalización de la densidad de carga positiva derivada del ataque electrofílico sobre la posición C₂-H no será, por tanto, tan eficaz como en el caso de la oxigenación de los enlaces C₅-H_Z y C₇-H_E, donde la carga positiva puede deslocalizarse sobre un número mayor de enlaces y átomos.*

Por otra parte, la orientación axial del enlace C₂-H con respecto a uno de los anillos de ciclohexano origina un impedimento estérico frente al ataque electrofílico del oxidante que no existe para el ataque sobre los enlaces C₅-H_Z y C₇-H_E (Figura 34). La aproximación del dioxirano (**1**) a un enlace C-H estará determinada por la interacción del orbital antienlazante $\sigma^*_{(O-O)}$ del dioxirano (**1**) con el orbital ocupado $\sigma_{(C-H)}$ del adamantano.

* El aumento de la reactividad de un enlace C-H está relacionada directamente con las posibilidades de deslocalización de la deficiencia electrónica sobre enlaces y átomos adyacentes. Así por ejemplo, la reactividad relativa de los enlaces C-H terciarios frente a los secundarios es mucho más alta para adamantano que para 2,2,2-biciclooctano, de acuerdo con la mayor capacidad de deslocalización de la densidad de carga positiva en la molécula de adamantano.



El ejemplo más evidente lo proporciona la monooxigenación de metilciclohexano,^{42c} donde la relación ecuatorial/axial en el grupo metileno en C₃ es más alta que en el grupo metileno en C₄. Este resultado puede atribuirse a una estabilización hiperconjugativa de tipo Cieplak más eficaz del estado de transición ecuatorial en C₃ que en C₄, que estaría relacionada con una mejor deslocalización de la deficiencia electrónica en el primer caso.

Es posible así definir tres trayectorias de aproximación límite,^{42c,44} que discurren en los planos que contienen al enlace C-H y bisectan los ángulos formados por los enlaces entre el átomo de carbono y sus sustituyentes (Figura 34, **A**).

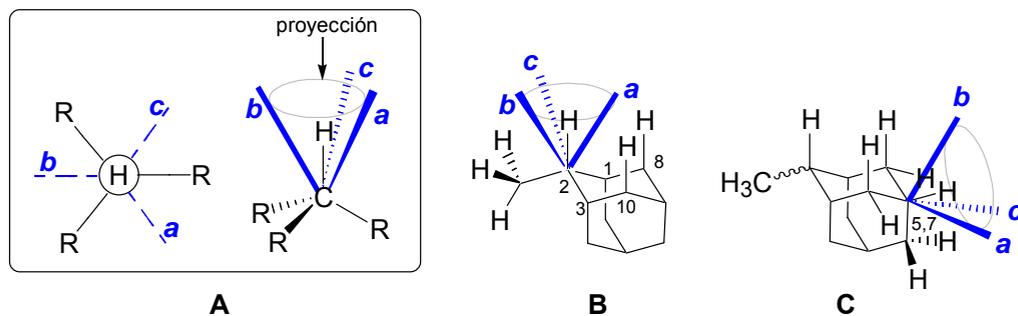


Figura 34. **A.** Trayectorias de aproximación del dioxirano a un enlace C-H. **B.** Trayectorias de aproximación del dioxirano al enlace C₂-H de 2-metiladamantano (**11**). **C.** Trayectorias de aproximación del dioxirano al enlace C₅(C₇)-H de 2-metiladamantano (**11**).

Este análisis puede extenderse al enlace C₂-H de la molécula de adamantano. En este caso la trayectoria en el plano que bisecta el ángulo C₁-C₂-C₃ (Figura 34 **B**, trayectoria *a*) se encuentra impedida por los enlaces C₈-H y C₁₀-H axiales, mientras que las trayectorias en los planos que bisectan los ángulos H₃C-C₂-C₃ (Figura 34 **B**, trayectoria *b*) y H₃C-C₂-C₁ (Figura 34 **B**, trayectoria *c*) se encuentran estéricamente menos impedidas. En el caso del ataque electrofílico sobre los enlaces C₅-H_Z y C₇-H_E (Figura 34 **C**) no se encuentra un impedimento estérico similar dado que estos enlaces son ecuatoriales respecto a los tres anillos de ciclohexano fusionados a los que pertenecen.

Estos factores contribuyen a dificultar el ataque electrofílico sobre el enlace C₂-H terciario que, por otra parte, está activado por el efecto electrón donador inductivo del grupo metilo en C₂. Cabe señalar, sin embargo, que en mayor o menor medida todos los enlaces C-H terciarios están activados por la presencia de tres grupos alquilo contiguos. La interpretación de la mayor reactividad del enlace C₂-H frente al C₅-H_Z en términos del efecto electrón donador inductivo del grupo metilo, llevaría a sugerir que éste ejerce un efecto electrón donador

inductivo superior al de los grupos alquilo que forman parte de la estructura policíclica. Esta es una afirmación que requiere una comprobación experimental de la que no se dispone por el momento. Por otra parte, si bien la capacidad de un enlace C-H como electrón donador hiperconjugativo es menor que la de un enlace C-C, es preciso considerar que el grupo metilo en posición C₂ ofrece *tres enlaces C-H* en disposición adecuada para ejercer el efecto donador hiperconjugativo. Los datos experimentales disponibles por el momento no permiten clarificar de manera convincente la reactividad relativa del enlace C₂-H en comparación con el enlace C₅-H_Z.

3.2.4 CONCLUSIONES

La selectividad *Z/E* en la oxigenación de 2-metiladamantano (**11**) con TFDO (**1b**) se ajusta al modelo de operación conjunta de las interacciones de Anh y Cieplak para la estabilización del estado de transición y muestra que la capacidad hiperconjugativa electrón donadora de un enlace C-CH₃ es mayor que la de un enlace C-H. Los datos muestran que el carácter electrónico de un enlace C-H depende de los sustituyentes adyacentes y que la capacidad hiperconjugativa depende, a su vez, de la orientación relativa del sustituyente y de la simetría del entorno.

3.3 EFECTO DE SUSTITUYENTES ELECTRÓN ATRACTORES EN LA DIASTEREOSELECTIVIDAD DE LA OXIGENACIÓN DE 2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 13b-g

3.3.1 INTRODUCCIÓN

Los resultados presentados en los capítulos anteriores muestran que la introducción de un sustituyente en la posición C_2 del adamantano provoca una disimetría en los entornos químicos que resulta en una selectividad Z/E significativa en la reacción de inserción de oxígeno con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**). La dependencia de la selectividad en función del carácter electrónico del sustituyente se interpreta de manera satisfactoria en términos de nuestro modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ para la estabilización del estado de transición. Este modelo refleja la respuesta hiperconjugativa global de la molécula del sustrato a la demanda electrónica del estado de transición, que resulta en una deslocalización de la deficiencia electrónica en todo el entorno del sistema saturado. Los resultados experimentales muestran, además, que la introducción de un sustituyente puede perturbar el carácter electrónico del enlace C-H adyacente y modificar significativamente su comportamiento hiperconjugativo a larga distancia.

Los resultados obtenidos en la oxigenación de 2-metiladamantano (**11**) indican que, de acuerdo con las predicciones de nuestro modelo, el enlace C-CH₃ se comporta como un sustituyente electrón donador hiperconjugativo más eficaz que el enlace C-H. Sin embargo, esta conclusión no puede considerarse en términos absolutos dado que las características electrónicas de los enlaces C-H dependen de su entorno químico.

Con objeto de profundizar sobre estos aspectos, nos planteamos realizar un estudio comparativo del efecto a larga distancia de los enlaces C-H y C-CH₃ sobre la diastereoselectividad de la inserción de oxígeno con TFDO (**1b**) en sistemas saturados sustituidos. El sustrato modelo estudiado con este fin fue

2-metiladamantano sustituido en posición C₂ con diferentes grupos funcionales (**13b-g**). Los resultados muestran nuevamente que la introducción de un grupo funcional altera de forma significativa las características del enlace adyacente, modificando su capacidad de ejercer interacciones hiperconjugativas a larga distancia.

3.3.2 RESULTADOS

La preparación de derivados de 2-metiladamantano 2-sustituidos **13b-g** presentó ciertas dificultades por la elevada tendencia de estos sistemas a sufrir reacciones de eliminación con formación de metilenoadamantano. Este proceso restringe el número de sustituyentes que pueden emplearse en esta fase de nuestro estudio (Figura 35). Sin embargo, dado que se trata de estudiar comparativamente ambos sistemas, los datos experimentales son suficientes y han permitido extraer conclusiones significativas.

2-Metil-2-adamantilamina se preparó por reacción de metilenoadamantano con trimetilsililazida, ácido trifluorometanosulfónico y sílice en diclorometano⁷⁷ seguida de reducción de la 2-metil-2-adamantilazida obtenida con hidruro de litio y aluminio en THF seco.⁷⁸ N-(2-metil-2-adamantil)acetamida (**13b**) se obtuvo por dos procedimientos, el primero mediante acetilación de 2-metil-2-adamantilamina con anhídrido acético en diclorometano y el segundo por reacción de 2-metil-2-adamantanol (**13a**) con ácido sulfúrico en acetonitrilo.⁷⁹ Acetato de 2-metil-2-adamantilo (**13c**) se preparó por acetilación de 2-metil-2-adamantanol (**13a**) con anhídrido acético y dimetilaminopiridina.⁸⁰ 2-Fluoro-2-metiladamantano (**13d**) se preparó por adición de ácido fluorhídrico en piridina a metilenoadamantano.⁸¹ 2-Cloro-2-metiladamantano (**13f**) se preparó por reacción de metilenoadamantano con cloruro de oxalilo y alúmina en diclorometano.⁸² 4-Clorobencenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (**13e**) y 2-metil-2-nitroadamantano (**13g**),⁷⁰ se prepararon por tratamiento de 2-metil-2-adamantilamina con ácido *p*-clorobencenosulfónico y ácido *m*-cloroperbenzoico respectivamente. Los detalles se recogen en la Parte Experimental.

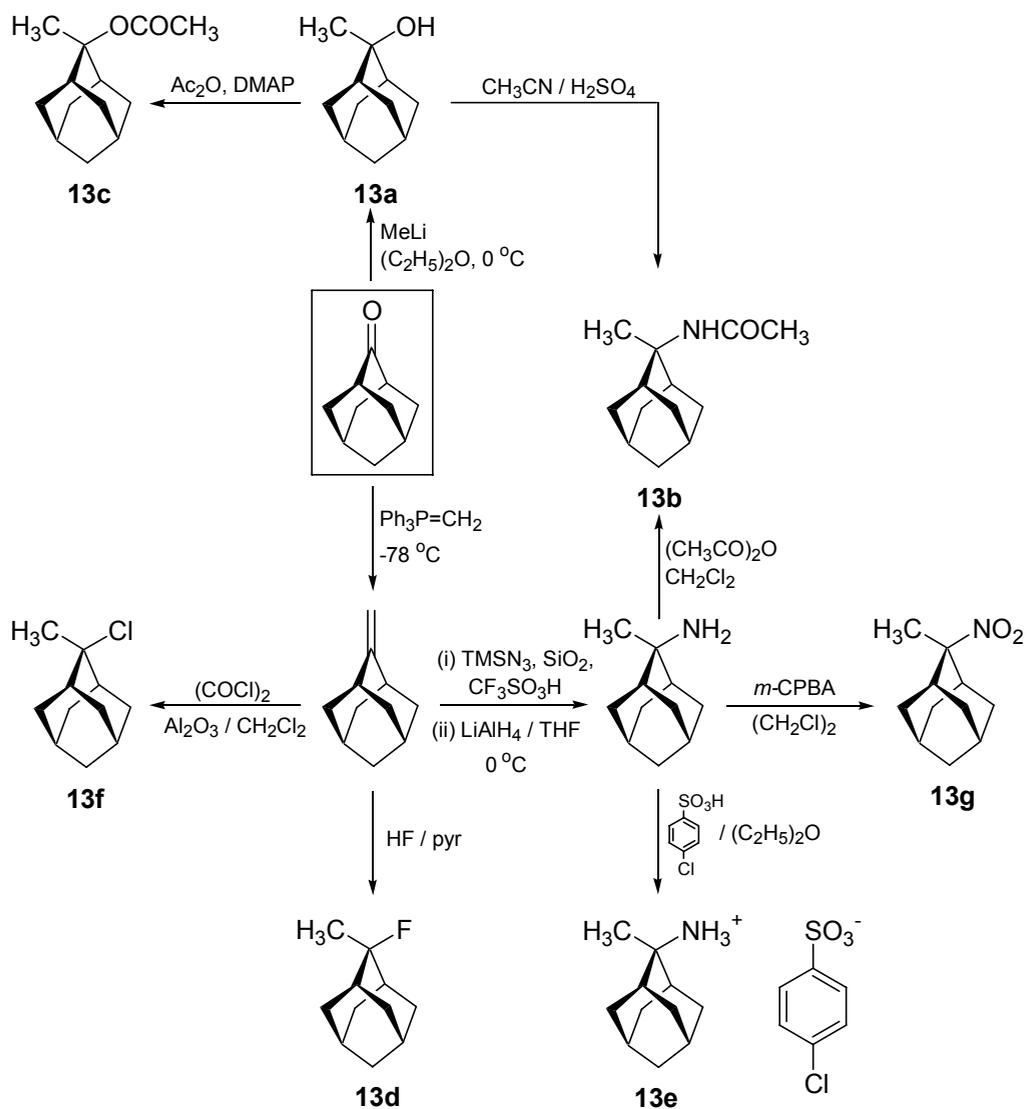


Figura 35

El estudio de la diastereoselectividad de la reacción de oxigenación de derivados de 2-metiladamantano 2-sustituídos **13b-g** requiere la caracterización de los correspondientes derivados hidroxilados *Z* y *E*. Los derivados (*Z*)- y (*E*)-acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo ((*Z*)- y (*E*)-**14c**), (*Z*)- y (*E*)-4-clorobenzenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((*Z*)- y (*E*)-**14e**) y (*Z*)- y (*E*)-2-metil-2-nitro-5-adamantanol ((*Z*)- y (*E*)-**14g**) se prepararon por oxigenación con TFDO (**1b**) de los compuestos de partida (**13c**, **13e** y **13g**) y los derivados (*Z*)- y (*E*)-*N*-(5-hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((*Z*)- y (*E*)-**14b**),⁷⁹ (*Z*)- y (*E*)-2-fluoro-2-metil-5-adamantanol ((*Z*)- y (*E*)-**14d**),⁸¹ y (*Z*)- y (*E*)-2-cloro-2-metil-5-adamantanol ((*Z*)- y (*E*)-**14f**)⁸² se prepararon a partir de metileno-5-adamantanol, aplicando el mismo procedimiento utilizado en la síntesis de los sustratos de partida. La inestabilidad de los derivados de 2-metiladamantano 2-sustituídos impidió la separación de los isómeros hidroxilados excepto en el caso de los sustituyentes acetamida (**14b**) y nitro (**14g**). En los demás casos, los isómeros hidroxilados *Z* y *E* se caracterizaron por los espectros de RMN-¹³C de mezclas de ambos isómeros en diferentes proporciones. Las estructuras de los derivados hidroxilados (*Z*)- y (*E*)-*N*-(5-hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((*Z*)- y (*E*)-**14b**) y (*E*)-2-metil-2-nitro-5-adamantanol ((*E*)-**14g**), se confirmaron por difracción de rayos X. Los detalles se recogen en la Parte Experimental.

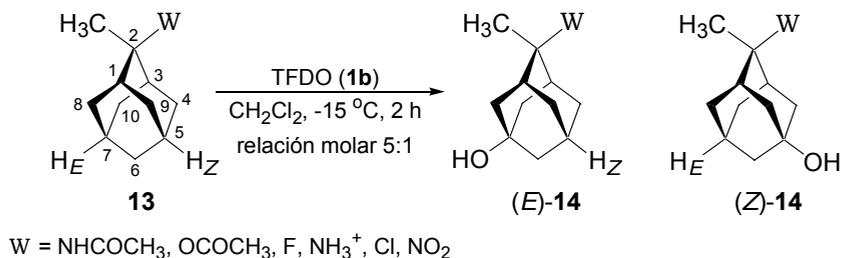


Figura 36

Las reacciones de oxigenación se llevaron a cabo a -15 °C, adicionando una alícuota de una disolución valorada de TFDO (**1b**) en diclorometano sobre una disolución del correspondiente sustrato en el mismo disolvente, con una relación molar inicial **13:1b** de 5:1 y una concentración inicial 0.03 M de sustrato. Las reacciones se mantuvieron a -15 °C durante 2 horas comprobando que la conversión del oxidante era completa por análisis iodométrico de la mezcla de reacción.⁷²

La relación Z/E se determinó mediante análisis directo de la mezcla de reacción por cromatografía de gases. En el caso de 4-clorobenzenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio (**14e**), se procedió a la trifluoroacetilación de la mezcla de reacción antes de analizarla por cromatografía de gases. Los detalles se recogen en la Parte Experimental.

El efecto de introducir un grupo metilo electrón donador a cambio de un hidrógeno en la posición C_2 del adamantano provoca un incremento de la velocidad de reacción y de la tendencia a la sobreoxidación. Con objeto de evitar la distorsión de los valores de la selectividad Z/E , las oxigenaciones se llevaron a cabo en defecto de dioxirano (relación molar inicial **13:1b** de 5:1). Los resultados se muestran en la Tabla 3 y son el promedio de, al menos, tres experimentos diferentes.

Tabla 3. Selectividad Z/E en la oxidación de 2-metiladamantano 2-sustituidos **13b-g** con TFDO (**1b**).

13	W	σ_I (σ_p) ⁷³	(Z)- 14 /(E)- 14
b	NHCOCH ₃	0.28	1,38±0,07
c	OCOCH ₃	0.38	2,43±0,04
d	F	0.54	2,53±0,00
e	NH ₃ ⁺	1.07	1,16±0,06
f	Cl	0.47 (0.22)	2,11±0,11
g	NO ₂	0.67 (0.77)	2,24±0,01

La representación de la selectividad encontrada en la oxigenación de derivados de 2-metiladamantano 2-sustituidos **13b-g** frente al parámetro σ_I del sustituyente se muestra en la Figura 37. A efectos de comparación, se representa también la selectividad obtenida con el modelo de adamantano 2-sustituido **9** y los mismos sustituyentes. Ambas representaciones muestran un paralelismo significativo, dando lugar a valores de selectividad similares en ambos modelos. El dato sobre el derivado 2-cloro-2-metiladamantano (**13f**) refleja también la diferencia en el carácter electrónico de los sustituyentes X: y Z, ya que el valor de selectividad encontrado se separa de la tendencia observada para los grupos tipo X: La selectividad Z/E en la serie de sustituyentes tipo X: (**13b-e**) sigue

la misma tendencia observada en el modelo de adamantano 2-sustituido **9a-h**: el aumento del efecto electrón atractor del sustituyente provoca inicialmente un incremento en la selectividad pero, tras alcanzarse un valor máximo, la selectividad disminuye. En el caso de los sustituyentes tipo Z (**13f-g**) los datos disponibles no permiten definir la tendencia en todo el intervalo de valores de σ_I , aunque la similitud entre los datos de selectividad obtenidos con los observados para el sistema de adamantano 2-sustituido **9i-o** sugieren que el comportamiento debiera ser similar.

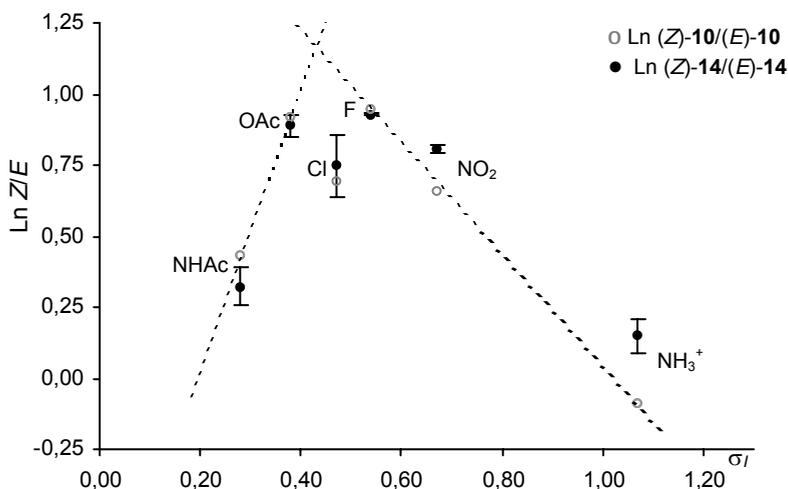


Figura 37. Selectividad en la oxidación de 2-metiladamantanos 2-sustituidos **13b-g** con TFDO (**1b**). Representación de $\ln(Z-14)/(E-14)$ vs. σ_I (●). A efecto comparativo se representa $\ln(Z-10)/(E-10)$ vs. σ_I (○) para los mismos sustituyentes.

Los datos experimentales recogidos en la Tabla 3 y en la Figura 37 indican que la selectividad Z/E encontrada en la oxigenación de 2-metiladamantanos 2-sustituidos con grupos tipo X: (**13b-e**) no es consistentemente *mayor* que la observada para sus análogos adamantanos 2-sustituidos **9a-h**, como cabría esperar de una superior capacidad donadora hiperconjugativa del enlace C-CH₃ respecto al enlace C-H. Así, en el caso del sustituyente amida, el derivado 2-metiladamantano 2-sustituido **13b** muestra una selectividad Z/E *menor* que su análogo adamantano 2-sustituido **9b**. Sin embargo, al aumentar el efecto electrón atractor del sustituyente esta diferencia disminuye progresivamente hasta que finalmente la tendencia

se invierte. Así cuando el sustituyente es un grupo amonio, el derivado 2-metiladamantano 2-sustituido **13e** muestra una selectividad *Z/E* mayor que su análogo adamantano 2-sustituido **9h**. En el caso de sustituyentes tipo *Z* se observa que, tanto para cloro como para nitro, la selectividad *Z/E* encontrada para el derivado 2-metiladamantano 2-sustituido **13f** (*Z* = Cl) y **13g** (*Z* = NO₂) es mayor que en el caso del sistema análogo de adamantano 2-sustituido **9i** (*Z* = Cl) y **9o** (*Z* = NO₂). En este grupo de sustituyentes no es posible apreciar la tendencia de la selectividad en función de la variación del carácter electrónico del sustituyente.

3.3.3 DISCUSIÓN

La introducción de un grupo metilo en posición C₂ provoca la activación del sistema frente a la oxigenación electrofílica con TFDO (**1b**), lo que puede atribuirse al efecto electrón donador inductivo del sustituyente metilo. Este mismo efecto ha sido constatado con anterioridad en estudios sobre la reactividad de sistemas saturados con metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**).^{41d, 42}

La tendencia general de la selectividad *Z/E* frente al carácter electrónico del sustituyente observada en el modelo de 2-metiladamantano 2-sustituido con grupos tipo X: (**13b-e**), se ajusta al modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas de Anh⁵⁶ y Cieplak.⁵⁷ Efectivamente (Figura 37), la selectividad muestra una región donde el aumento del efecto electrón atractor del sustituyente provoca la progresiva debilitación de la estabilización de tipo Cieplak del estado de transición *E* ejercida por el enlace C-X, frente a la estabilización del estado de transición *Z* ejercida por el enlace C-CH₃, que permanece aproximadamente constante a lo largo de la serie de sustituyentes tipo X: ensayados. La selectividad alcanza un valor máximo cuando la estabilización del estado de transición *E* derivada de las interacciones de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ se hace mínima, debido a la variación en las energías relativas de los enlaces adyacentes implicados en la transmisión hiperconjugativa del efecto del sustituyente (Figuras 17 y 19). A partir de este punto, la interacción hiperconjugativa de Anh⁵⁶ ejercida por el enlace C-X se hace dominante y creciente, el estado de

transición E recibe de nuevo interacciones estabilizadoras de los enlaces adyacentes y, como consecuencia, la selectividad comienza a descender. El número de sustituyentes electrón atractores resonantes (tipo Z) que han podido ensayarse es insuficiente para permitir visualizar el modelo propuesto en este caso. Sin embargo los datos experimentales parecen indicar una tendencia similar a la observada para el modelo de adamantano 2-sustituido **9i-o**. De ser así, indicaría que los sustituyentes tipo Z modifican de manera significativa el carácter electrónico del enlace $C-CH_3$, que podría actuar como aceptor hiperconjugativo en el caso de grupos adyacentes con valor de σ_p elevado.

Teniendo en cuenta que el grupo metilo posee un valor de σ_I de -0.01 , el modelo propuesto predice que un enlace $C-CH_3$ es un electrón donador hiperconjugativo más eficaz que un enlace $C-H$, aspecto que ha sido discutido en el capítulo anterior. Así, la aplicación directa del modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas estabilizadoras de Anh^{56} y $Cieplak^{57}$ predice una mayor preferencia por la oxigenación del enlace $C-H_Z$ en el sistema de 2-metiladamantano 2-sustituido **13** que en el sistema de adamantano 2-sustituido **9**. Sin embargo, si comparamos los datos de selectividad Z/E en ambos modelos se encuentra una desviación respecto a la pauta esperada. Tomando como referencia el enlace $C-X$ en posición C_2 y aplicando directamente el modelo de operación conjunta de las interacciones hiperconjugativas de Anh^{56} y $Cieplak^{57}$ los datos experimentales muestran que el enlace $C-CH_3$ es mejor o peor donador hiperconjugativo que el enlace $C-H$, dependiendo del efecto electrón atractor inductivo del sustituyente X : Esta conclusión parece inconsistente con nuestro modelo de interpretación de la selectividad en estos sistemas. Sin embargo, los resultados disponibles hasta este momento señalan que el carácter electrónico de un enlace puede verse afectado de manera significativa por los grupos funcionales y enlaces adyacentes, de manera que la racionalización de la selectividad Z/E observada en los modelos de 2-metiladamantano 2-sustituido **13** y adamantano 2-sustituido **9** requiere el examen de las interacciones entre los sustituyentes CH_3 y X :, y sus consecuencias sobre el carácter electrónico de los enlaces $C-CH_3$ y $C-X$.

Examinaremos en primer lugar el efecto que provoca la sustitución de un átomo de hidrógeno por un sustituyente X: sobre las características electrónicas de un enlace C-CH₃ en posición α . El diagrama de interacción de orbitales correspondiente a la formación de un enlace C-CH₃ entre el átomo de carbono C₂ de 2-metiladamantano (**11**) y el grupo metilo, se muestra en la Figura 38 **A** como la interacción entre los orbitales sp³ de dos átomos de carbono que, dada la similitud entre los sustituyentes de cada uno, poseen energías similares. La interacción da lugar a un orbital enlazante $\sigma_{(C-CH_3)}$ y un orbital antienlazante $\sigma^*_{(C-CH_3)}$. El diagrama correspondiente a la formación de un enlace entre un grupo metilo y el átomo de carbono C₂ en el modelo de 2-metiladamantano 2-sustituido **13** se muestra en la Figura 38 **B**. En este caso, la introducción de un grupo electrón atractor inductivo X: sobre el átomo de carbono C₂ provoca un incremento de su electronegatividad, de manera que la energía relativa del orbital sp³ que va a formar el enlace con el grupo metilo será más baja que en el caso anterior.

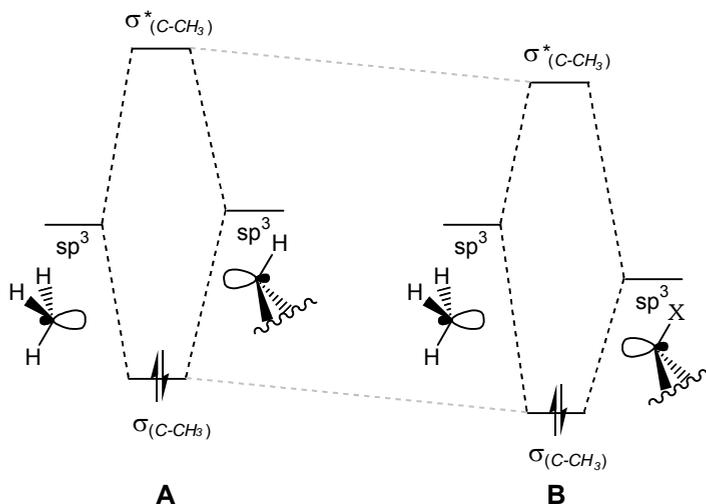


Figura 38. A. Interacción de orbitales H₃C y C-H. **B.** Interacción de orbitales H₃C y C-X.

La teoría de interacción de orbitales⁵⁹ establece que la energía de estabilización resultante de la interacción de orbitales correspondientes a dos átomos del segundo periodo con distinta electronegatividad, está dominada

por un valor grande de la integral de energía y , como consecuencia, los orbitales moleculares que describen los enlaces entre átomos de carbono y otros átomos de electronegatividad creciente, poseen energías progresivamente más bajas. Así por ejemplo, la energía de los orbitales $\sigma_{(C-X)}$ y $\sigma^*_{(C-X)}$ correspondiente a los enlaces C-C, C-N, C-O y C-F, decrece al avanzar en la serie.^{59,60} Por lo tanto, la teoría de interacción de orbitales predice que en 2-metiladamantano (**11**) la introducción de un sustituyente X: electrón atractor inductivo en la posición C₂ provocará una disminución del carácter electrón donador del enlace C-CH₃.

La selectividad *Z/E* de la reacción representa el balance de la capacidad hiperconjugativa de los enlaces C-CH₃ y C-X y, por lo tanto, es necesario examinar también la perturbación que ejerce el grupo metilo sobre el enlace C-X. Al sustituir el átomo de hidrógeno en posición C₂ del modelo de adamantano 2-sustituido **9** por un grupo metilo, éste ejercerá sobre el enlace C-X los efectos derivados de su carácter electrón donador inductivo e hiperconjugativo.

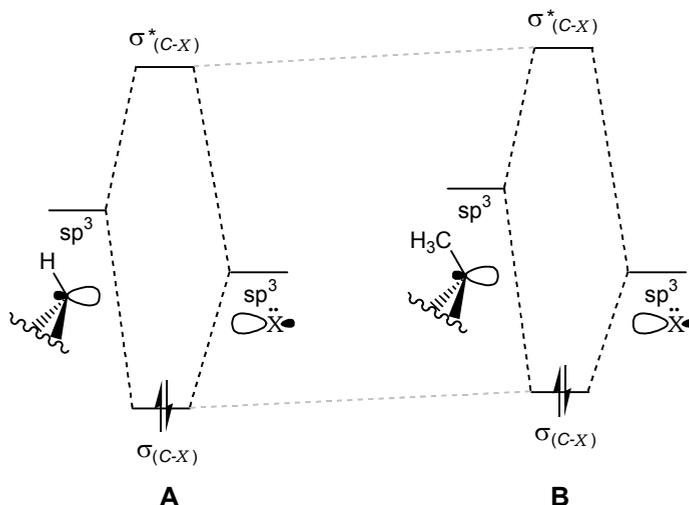


Figura 39. Efecto inductivo del grupo CH₃ sobre la formación del enlace C-X. **A.** Interacción de orbitales C-H y X: **B.** Interacción de orbitales C-CH₃ y X:.

Los diagramas de interacción de orbitales correspondientes a la formación de un enlace C₂-X en adamantano y 2-metiladamantano (**11**), se muestran en la

Figura 39. La formación del enlace C-X supone la interacción entre el orbital sp^3 del sustituyente X: y el orbital sp^3 del átomo de carbono C_2 . El efecto electrón donador *inductivo* del grupo metilo induce una disminución de la electronegatividad del átomo de carbono C_2 en el sistema 2-metiladamantano 2-sustituido **13** si lo comparamos con idéntico carbono en **9**. La diferencia de energía no será muy grande y dado que la energía de estabilización está determinada fundamentalmente por la integral de energía, la teoría de interacción de orbitales predice un aumento del carácter electrón donador del enlace C-X

El efecto electrón donador *hiperconjugativo* del grupo metilo sobre el enlace C-X es, sin embargo, mucho más intenso (Figura 40). En este caso la interacción entre el orbital ocupado $\pi(CH_3)$ con los orbitales ocupado $\sigma_{(C-X)}$ y vacío $\sigma^*_{(C-X)}$ del enlace C-X, provocará un aumento en las energías de éstos (Figura 40). Como consecuencia, la sustitución del átomo de hidrógeno en posición C_2 por un grupo metilo, transformará al enlace C-X en un enlace mejor electrón donador hiperconjugativo y peor electrón aceptor.

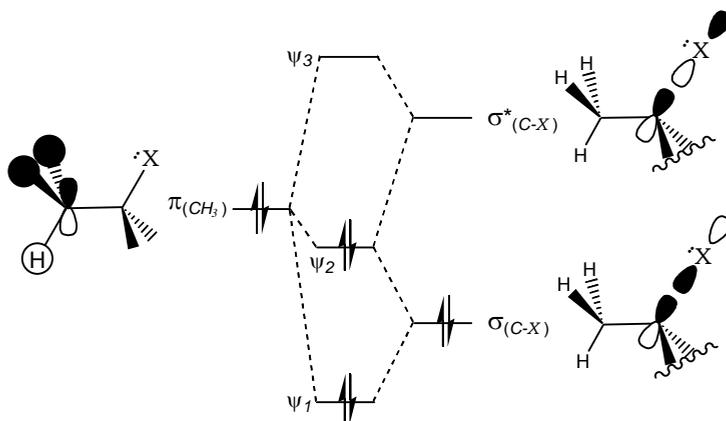


Figura 40. Interacción del orbital $\pi(CH_3)$ del grupo CH_3 con los orbitales del enlace C-X.

Por otra parte, la interacción hiperconjugativa del grupo metilo con el enlace C-X provoca un acortamiento del enlace C- CH_3 y un aumento del carácter s del átomo de carbono del grupo CH_3 . Esta interacción reduce consiguientemente el carácter electrón donador hiperconjugativo del enlace C- CH_3 . Cabe señalar

en este contexto que el enlace C_2-H no tiene posibilidad de ejercer una interacción hiperconjugativa con el sustituyente C_2-X . La modificación de su carácter electrónico, por tanto, solo puede atribuirse al carácter inductivo del sustituyente.*

En resumen, un sustituyente X : reduce el carácter electrón donador hiperconjugativo del enlace $C-CH_3$, mientras que el grupo metilo incrementa el carácter electrón donador hiperconjugativo del enlace $C-X$ y reduce su capacidad como electrón aceptor. La diastereoselectividad Z/E en los sistemas de adamantano 2-sustituido **9** y 2-metiladamantano 2-sustituido **13** refleja la perturbación mutua de los sustituyentes metilo y X : (Figura 37).

Así, en la región de la gráfica dominada por la interacción hiperconjugativa electrón donadora de Cieplak⁵⁷ se observa que la selectividad del sistema 2-metiladamantano 2-sustituido **13** es menor que la del sistema adamantano 2-sustituido **9**. Esta observación está de acuerdo con la menor capacidad electrón donadora del enlace $C-CH_3$ provocada por el sustituyente X : y con la mayor capacidad electrón donadora del enlace $C-X$ debida al grupo metilo. Esto debilita la estabilización de Cieplak⁵⁷ del estado de transición Z y refuerza la estabilización de Cieplak del estado de transición E . La diferencia de estabilidad de ambos estados de transición disminuye al aumentar el efecto electrón atractor del sustituyente, ya que la estabilización de Cieplak⁵⁷ y de Anh⁵⁶ del estado de transición varían en sentidos contrarios.

En la región dominada por la estabilización de Anh sobre el estado de transición E , el enlace $C-X$ actúa como aceptor hiperconjugativo. En el caso de sustituyentes fuertemente electrón atractores inductivos la estabilización de tipo Anh⁵⁶ del estado de transición E es predominante. En estos casos, la inhibición de la capacidad hiperconjugativa electrón aceptor del enlace $C-X$ provocada por el grupo metilo en posición C_2 , dificulta la estabilización del estado de transición E si la

* Los sustituyentes de tipo X : que se consideran en el presente estudio poseen un carácter electrón donador resonante débil. La oxigenación de 2-adamantanol se produce exclusivamente sobre el enlace C_2-H para dar la correspondiente cetona.

comparamos con el sistema adamantano 2-sustituido **9**. Como consecuencia, la tendencia se invierte y la selectividad Z/E es mayor para los derivados de 2-metiladamantano 2-sustituidos **13**.

Para los sustituyentes de tipo Z , cloro y nitro, hemos de considerar también el carácter electrón atractor resonante de estos grupos y su efecto sobre los enlaces adyacentes. El valor de σ_p del sustituyente cloro indica que los enlaces C-CH₃ o C-H adyacentes poseen un carácter electrón donador hiperconjugativo menor con respecto al sistema de referencia. La relación Z/E encontrada es por ello menor de lo que correspondería a su valor de σ_I . Por otra parte, el valor de σ_I del cloro se encuentra en una región en que la interacción de Cieplak⁵⁷ es débil y la interacción de Anh⁵⁶ comienza a ser significativa. Es decir, la estabilización del estado de transición E deriva del carácter electrón aceptor del enlace C-Cl. La sustitución del átomo de hidrógeno en posición C₂ en el modelo adamantano 2-sustituido **9** por un grupo metilo en posición C₂ en el modelo de 2-metiladamantano 2-sustituido **13** da lugar a la inhibición de la estabilización de Anh⁵⁶ sobre el estado de transición E . El balance de estos efectos supone que la selectividad Z/E del sistema de 2-metiladamantano 2-sustituido **13** es mayor que la correspondiente al sistema de adamantano 2-sustituido **9**.

El caso del sustituyente nitro es análogo. Debido a su valor de σ_I , el grupo nitro en C₂ estabiliza el estado de transición E mediante una interacción electrón aceptor hiperconjugativa de Anh⁵⁶ dominante. Esta interacción se encuentra inhibida en el modelo 2-metiladamantano 2-sustituido **13** con respecto al sistema de adamantano 2-sustituido **9** y por ello, la relación Z/E es mayor en el primero. En términos del modelo de operación conjunta de las interacciones de Anh⁵⁶ y Cieplak,⁵⁷ el fuerte carácter electrón atractor resonante del grupo nitro origina que los enlaces C-H o C-CH₃ en posición α actúen como electrón aceptores hiperconjugativos en la estabilización del estado de transición Z . La interpretación de los resultados experimentales no requiere modificar esta propuesta. La valoración comparada del efecto de los sustituyentes tipo Z sobre el carácter electrónico de los enlaces C-H y C-CH₃ requeriría un mayor número de sustituyentes.

La interpretación de los datos de selectividad Z/E en los modelos de adamantano 2-sustituido **9** y 2-metiladamantano 2-sustituido **13** en términos del modelo de operación conjunta de las interacciones de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ para la estabilización de estados de transición diastereoisoméricos, requiere que el carácter electrónico de los enlaces C-H y C-CH₃ en posición C₂ no varíe de manera significativa a lo largo de la serie de sustituyentes. Sin embargo, las consideraciones realizadas en los párrafos anteriores indican claramente que la introducción de sustituyentes tipo X: sobre el átomo de carbono C₂ modifica en distinta medida la energía de los orbitales σ y σ^* de los enlaces C-H o C-CH₃ adyacentes. Esta perturbación supone un cambio progresivo del carácter electrónico de estos enlaces referido a su capacidad hiperconjugativa a lo largo de la serie. Al incrementar el carácter electrón atractor del sustituyente tipo X:, la energía del orbital sp^3 del átomo de carbono C₂ y del orbital $\sigma^*_{(C-X)}$ que interaccionan disminuyen (Figuras 39 y 40).

Sin embargo, la selectividad Z/E es el resultado de un balance entre la estabilización del estado de transición Z debida a los enlaces C-H o C-CH₃ y la estabilización del estado de transición E debida al enlace C-X. En consecuencia, la variación del carácter electrónico de los enlaces C-H y C-CH₃ compite con la variación del carácter electrónico del enlace C-X. La variación del carácter electrónico del propio enlace C-X al avanzar a lo largo de la serie de sustituyentes debe ser, necesariamente, muy superior a la variación inducida por el grupo X sobre el carácter electrónico de los enlaces adyacentes. Por ello la interacción hiperconjugativa a larga distancia de éstos puede considerarse, comparativamente, como aproximadamente constante.

3.3.4 CONCLUSIONES

Los datos experimentales señalan que el carácter electrónico de un enlace químico depende de las interacciones que experimenta con los sustituyentes adyacentes. En base a la extraordinaria selectividad de metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (**1b**) pueden ponerse de manifiesto los sutiles efectos del entorno químico sobre el carácter electrónico de los sustituyentes remotos reflejados en su influencia

sobre la selectividad de las reacciones de oxigenación de sistemas saturados. Los resultados se interpretan satisfactoriamente en términos del modelo de operación conjunta de las interacciones de Anh⁵⁶ y Cieplak⁵⁷ para la estabilización de los estados de transición diastereoisoméricos correspondientes.

4. CONCLUSIONES

(1) El modelo de operación conjunta de las interacciones de Anh y Cieplak para la estabilización hiperconjugativa del estado de transición, permite racionalizar de manera consistente la diastereoselectividad observada en las reacciones de oxigenación con metil(trifluorometil)dioxirano de adamantanos 2-sustituidos y 2-metiladamantanos 2-sustituidos.

(2) El carácter donador o aceptor hiperconjugativo de un enlace C-W no depende solamente de la naturaleza del grupo W, sino también de los restantes sustituyentes unidos al átomo de carbono. Así, los resultados muestran que: (a) el carácter electrónico del enlace C-H se modifica por la presencia de grupos electrón atractores resonantes sobre el átomo de carbono, de tal manera que el hidrógeno puede llegar a actuar como aceptor hiperconjugativo, y (b) los grupos CH₃ y W en el modelo de 2-metiladamantano 2-sustituido influyen recíprocamente sobre las características hiperconjugativas de los enlaces C₂-CH₃ y C₂-W.

(3) Los efectos de los sustituyentes a larga distancia a través de los enlaces poseen un fuerte carácter direccional y, como consecuencia, dependen en gran medida de la simetría de la molécula y de la orientación relativa de los enlaces implicados.

(4) La extraordinaria sensibilidad que muestra la reacción de oxigenación de enlaces C-H con metil(trifluorometil)dioxirano frente al efecto de los sustituyentes remotos, permite evidenciar los modos de transmisión del efecto de los sustituyentes en sistemas saturados y comparar el carácter electrónico de los enlaces C-H y C-CH₃.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 ORGANIZACIÓN DEL CAPÍTULO

Esta sección, dedicada a la descripción de los procedimientos experimentales utilizados en la presente Memoria, se estructura en los siguientes apartados:

5.2 Aspectos generales

5.3 Preparación de metil(trifluorometil)dioxirano (**1b**) y valoración iodométrica

5.4 Síntesis y caracterización de adamantanos 2-sustituidos **9i-o**

5.5 Síntesis y caracterización de los isómeros *Z* y *E* de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituidos **10i-o**

5.6 Síntesis y caracterización de 2-metiladamantano (**11**), de los isómeros *Z* y *E* de 2-metil-5-adamantanol (**12**) y 2-metil-2-adamantanol (**13a**)

5.7 Síntesis y caracterización de 2-metiladamantanos 2-sustituidos **13b-g**

5.8 Síntesis y caracterización de los isómeros *Z* y *E* de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituidos **14a-g**

5.9 Determinación de la selectividad *Z/E* en la oxidación de adamantanos 2-sustituidos **9i-o**, 2-metiladamantano (**11**) y 2-metiladamantanos 2-sustituidos **13b-g** con metil(trifluorometil)dioxirano (**1b**)

5.10 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C

5.10.1 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de adamantanos 2-sustituidos **9i-o**

5.10.2 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de los isómeros *Z* y *E* de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituidos **10i-o**

5.10.3 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de 2-metiladamantano (**11**) y de los isómeros *Z* y *E* de 2-metil-5-adamantanol (**12**)

5.10.4. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de 2-metiladamantanos 2-sustituidos **13a-g**

5.10.5 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de los isómeros *Z* y *E* de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituidos **14a-g**

5.11 Esquemas de rayos X con elipsoides al 50 %, selección de distancias y ángulos

5.2 ASPECTOS GENERALES

Los disolventes empleados se han purificado por procedimientos descritos⁸³ y destilado antes de ser usados. 2-Adamantanona (Aldrich) se ha utilizado previa purificación por columna de sílice con hexano como eluyente, 2-adamantanol (Aldrich), cloruro de 2-adamantilamonio (Aldrich) y 5-hidroxi-2-adamantanona (Aldrich) se han utilizado sin purificación previa. 1,1,1-Trifluoroacetona (Aldrich) empleada para la síntesis de TFDO (**1b**) se ha purificado por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a reflujo, seguido de destilación.

Los espectros de RMN de 1H y ^{13}C se han obtenido en un espectrómetro Bruker AC 300. Los análisis por cromatografía de gases se han llevado a cabo con un cromatógrafo de gases Fisons serie 9000 equipado con una columna capilar SGE-BPX5 (longitud: 30 m, diámetro interno: 0.22 mm, espesor del film: 0.22 μ m). Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas se han realizado con un cromatógrafo de gases Agilent 6890N equipado con una columna capilar Agilent HP5MS (longitud: 30 m, diámetro interno: 0.25 mm, espesor del film: 0.25 μ m) y acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar Agilent 5973N.

5.3 PREPARACIÓN DE METIL(TRIFLUOROMETIL)DIOXIRANO (**1b**) Y VALORACIÓN IODOMÉTRICA

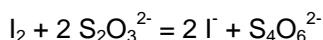
Síntesis de metil(trifluorometil)dioxirano (TFDO) (1b**) en disolución de trifluoroacetona.**^{10,42a} La preparación de TFDO (**1b**) se lleva a cabo en ausencia de luz empleando un aparato de vidrio ámbar. El aparato para la síntesis consiste en un matraz de fondo redondo de 250 mL y de 4 bocas, equipado con un agitador mecánico, un embudo cerrado para la adición de sólidos y una entrada de gases. Sobre el matraz se conectan sucesivamente una bola Kjendahl, una columna Vigreux, un refrigerante encamisado, un matraz colector y finalmente, una trampa enfriada con nitrógeno líquido. El refrigerante se enfría a -80 °C por medio de un

criostato. El aparato se purga con argón durante 10 minutos. El matraz se carga con una disolución de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 3 % en agua bidestilada (30 mL) y 30 g de bicarbonato sódico (0.36 mol). La mezcla se enfría a 0 °C con un baño de hielo y agua. Sobre esta disolución se añade de una vez trifluoroacetona (32 mL, 0.36 mol) y seguidamente Caroato (sal triple $2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, 55 % en perácido) (60 g, 98 mmol) en dos porciones. Después de ca. 15 minutos se recogen 16-20 mL de una disolución amarilla de TFDO (**1b**) en trifluoroacetona, con concentración variable entre 0.6 M y 0.8 M (valoración iodométrica).⁷² La disolución así obtenida se seca sobre sulfato magnésico anhidro a 0 °C y se almacena a -20 °C y en ausencia de luz.

Preparación de TFDO (1b) en disolución libre de trifluoroacetona.¹¹ En un matraz de fondo redondo de 100 mL que contiene ca. 15 mL de diclorometano y ca. 20 mL de una disolución al 3% de ácido sulfúrico en agua bidestilada, enfriado a 0 °C y protegido de la luz, se añade una disolución 0.8 M de TFDO (**1b**) en trifluoroacetona (16 mL, 12.8 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a 0 °C por medio de un agitador magnético durante ca. 10 minutos. En caso de encontrar dificultades en la separación de las dos fases (debido a la polimerización de la trifluoroacetona) se adicionan pequeñas porciones de agua a la mezcla de reacción y se agita hasta que la turbidez desaparece. Se separa la fase acuosa sobrenadante, se repite el lavado con agua ácida otras tres o cuatro veces y finalmente se lava con agua bidestilada. La fase orgánica amarilla que contiene el dioxirano **1b** se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se almacena a -20 °C en ausencia de luz. Por este procedimiento se obtienen ca. 15 mL de TFDO ca. 0.77 M (valoración iodométrica)⁷² libre de trifluoroacetona con un rendimiento ca. 99 %. La valoración iodométrica de TFDO (**1b**) se lleva a cabo como se describe a continuación.

Valoración iodométrica de las disoluciones de metil(trifluorometil)dioxirano (1b).⁷² En un matraz erlenmeyer con una mezcla de 10 mL de disolución acuosa de yoduro potásico al 10 % y 5 mL de una mezcla de acetona:ácido acético 2:3 (en volumen) enfriada a 0 °C, se adiciona una alícuota (generalmente 0.1 mL) de la disolución de dioxirano **1b**. El yodo liberado se valora con una disolución acuosa

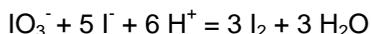
estandarizada de tiosulfato potásico (generalmente ca. 0.01 N). La iodometría de peróxidos está gobernada por las ecuaciones siguientes:⁸⁴



La concentración de dioxirano se calcula por medio de la ecuación siguiente:

$$M(\text{ROOR}) = V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \times N(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) / V(\text{ROOR}) \times 2$$

La normalidad de la disolución de tiosulfato sódico empleada para valorar el yodo liberado se determina por normalización con una disolución acuosa de yodato potásico 0.100 N (Aldrich) por medio del procedimiento siguiente: en un matraz erlenmeyer se añade una alícuota (2 mL) de la disolución de yodato potásico 0.100 N a una mezcla de 3 mL de una disolución acuosa de ácido sulfúrico 3 N y 10 mL de una disolución acuosa de yoduro potásico al 10 %. El yodo liberado se valora con la disolución de tiosulfato potásico. La normalidad se establece como se muestra a continuación:



$$N(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = V(\text{KIO}_3) \times N(\text{KIO}_3) / V(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) \times 2$$

5.4 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE ADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 9i-o

Síntesis de 2-cloroadamantano⁶¹ (9i) [7346-41-0]. En un matraz de 10 mL provisto de refrigerante, se disuelven 0.51 g (3.3 mmol) de 2-adamantanol y 0.16 g (1.4 mmol) de cloruro cálcico en 3 mL de ácido clorhídrico al 35 %. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre 10 mL de agua/hielo y se extrae con diclorometano

(2 x 15 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 x 15 mL) y con agua (1 x 15 mL) hasta pH neutro. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco que se purifica por sublimación (0.49 g, 86 % de rendimiento).

2-Cloroadamantano (9i): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 68.26, 38.11, 37.66, 35.75, 30.93, 27.39, 26.80; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 170 (16, [M⁺]), 135 (36), 134 (100), 93 (23), 92 (38), 91 (21), 79 (28); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₅Cl 170.0862, encontrada 170.0866.

Síntesis de ácido 2-adamantanocarboxílico⁶³ [15897-81-1]. En un matraz de 250 mL se disuelven 2.0 g (12.4 mmol) de 2-adamantanocarbonitrilo (**9m**) en 40 mL (0.70 mol) de ácido acético glaciar. A continuación se adicionan 100 mL de ácido clorhídrico al 35 % y la mezcla se lleva a reflujo durante 24 horas. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se concentra a vacío. El residuo se redissuelve en diclorometano y se lava con agua (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido presenta un ligero color amarillo que se elimina tratándolo en disolución de acetato de etilo con carbón activo en caliente durante 3 minutos. La mezcla se filtra en caliente y el producto cristaliza obteniéndose un sólido blanco (2.1 g, 94 % de rendimiento).

Ácido 2-adamantanocarboxílico: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 181.16, 49.44, 38.05, 37.32, 33.55, 29.37, 27.37; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 180 (44, [M⁺]), 162 (66), 137 (28), 135 (54), 134 (100), 93 (29), 91 (27), 80 (21), 79 (43); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₆O₂ 180.1150, encontrada 180.1112.

Síntesis de 2-adamantilmetilcetona⁶⁴ (**9j**) [22635-58-1]. *Procedimiento A:* En un matraz de 100 mL de 2 bocas se disuelve bajo atmósfera inerte 1.0 g (5.5 mmol) de ácido 2-adamantanocarboxílico en 40 mL de éter dietílico seco. La disolución se lleva a reflujo y se adicionan lentamente 6.3 mL (10.1 mmol) de una disolución 1.6 M de metillitio en éter dietílico. La mezcla se mantiene a reflujo durante 20 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría a temperatura ambiente y se adicionan 40 mL de ácido sulfúrico al 10 %. La fase acuosa se extrae con éter dietílico (2 x 20 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de bicarbonato

sódico (1 x 30 mL) y agua destilada (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un aceite que se purifica por destilación a vacío (110 °C, 0.37 mmHg) (0.59 g, 60 % de rendimiento).

Procedimiento B: En un matraz de 50 mL enfriado a 0 °C se disuelven 0.30 g (1.9 mmol) de 2-adamantanocarbonitrilo (**9m**) en 30 mL de THF seco, a continuación se adicionan lentamente, bajo atmósfera inerte, 1.3 mL (2.1 mmol) de una disolución 1.6 M de metilitio en éter dietílico. Tras agitar durante 2 horas se añaden 10 mL de agua acidificada (pH ~ 5) con ácido clorhídrico al 35 %. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 1-2 horas. El avance de la hidrólisis de la imina se sigue tomando alícuotas de la mezcla de reacción que se tratan con bicarbonato sódico, se secan con sulfato magnésico anhidro y se monitorizan por cromatografía de gases. Una vez finalizada la hidrólisis, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (1 x 30 mL) y agua destilada (1 x 30 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano:acetato de etilo 50:1 como eluyente, obteniéndose un aceite incoloro (0.28 g, 84 % de rendimiento).

2-Adamantimetilcetona (9j): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 211.04, 57.69, 38.31, 37.22, 33.29, 29.21, 27.57, 27.53, 27.49; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 178 (37, [M⁺]), 163 (20), 135 (100), 93 (21), 79 (21); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O 178.1357, encontrada 178.1355.

Síntesis de 2-adamantanocarboxilato de metilo⁶⁵ (9k) [22635-52-5]. En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte, se disuelven 0.45 g (2.5 mmol) de ácido 2-adamantanocarboxílico en 10 mL de metanol anhidro. Tras adicionar 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla se lleva a reflujo y se mantiene a esta temperatura durante 15 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar, se vierte sobre 15 mL de agua/hielo y se añade bicarbonato sódico sólido hasta pH ~ 7. La mezcla se extrae con diclorometano (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite que se destila a vacío (80 °C, 0.37 mmHg) (0.46 g, 95 % de rendimiento).

2-Adamantanocarboxilato de metilo (9k): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 175.09, 51.30, 49.51, 38.07, 37.35, 33.55, 29.51, 27.43, 27.38; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 194 (43, [M⁺]), 163 (14), 162 (76), 135 (55), 134 (100), 93 (20), 91 (20), 79 (25); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O₂ 194.1307, encontrada 194.1265.

Síntesis de 2-trifluorometil-2-adamantanol⁶⁶ [118143-23-0]. En un matraz de 100 mL de 2 bocas bajo atmósfera inerte, se disuelve 1.0 g (6.7 mmol) de 2-adamantanona en 20 mL de THF seco. La mezcla se enfría a 0 °C y se adicionan gota a gota 1.5 mL (10.1 mmol) de trifluorometiltrimetilsilano a través de un septum. A continuación se adicionan lentamente 0.70 mL (0.70 mmol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF, observándose que la reacción toma color amarillo. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación durante 2 días. Pasado este tiempo se añaden 40 mL de ácido clorhídrico al 10 % y se mantiene en agitación durante 5 horas. A continuación, el crudo de la reacción se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), la fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de alúmina neutra, utilizando hexano como fase móvil para eluir el material de partida no reaccionado y después diclorometano para eluir el producto, que se cristaliza de diclorometano (1.4 g, 95 % de rendimiento).

2-Trifluorometil-2-adamantanol: sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 127.12 (q, *J* = 287 Hz), 75.96 (q, *J* = 26 Hz), 38.27, 33.25 (q, *J* = 3 Hz), 33.20, 32.51, 26.92, 26.20; RMN-¹⁹F (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -76.14; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 220 (1, [M⁺]), 203 (13), 202 (100), 160 (36) 151 (89), 91 (20), 79 (25); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₅OF₃ 220.1075, encontrada 220.1124.

Síntesis de ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo⁶⁷ [335379-32-3]. En un matraz de 50 mL de dos bocas bajo atmósfera inerte, se introduce hidruro potásico al 35 % en peso en aceite mineral. El aceite mineral se elimina mediante sucesivos lavados con pentano y el hidruro se seca a vacío hasta peso constante (0.40 g, 10.0 mmol). Tras adicionar 20 mL de THF seco y enfriar a 0 °C, se adiciona gota a gota una disolución de 1.0 g (4.5 mmol) de 2-trifluorometil-2-adamantanol en la mínima cantidad de THF seco (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos hasta que cesa la evolución de

gas. Se adicionan entonces 1.2 mL (19.9 mmol) de disulfuro de carbono y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se trata con 1.0 mL (16.1 mmol) de yoduro de metilo y se mantiene a reflujo durante una hora más. Tras enfriar a temperatura ambiente, se adicionan 1 mL de ácido acético y 10 mL de agua y la mezcla se extrae con 20 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido al 10 % (1 x 15 mL), bicarbonato sódico saturado (1 x 15 mL) y agua destilada (1 x 15 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El aceite amarillo obtenido se purifica por cromatografía en columna de alúmina neutra con hexano como eluyente (1.3 g, 93 % de rendimiento).

Ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo: aceite amarillo; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 211.92, 125.34 (q, *J* = 290 Hz), 94.07 (q, *J* = 28 Hz), 37.86, 33.93, 33.60, 31.87, 26.37, 26.01, 19.77; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 310 (2, [M⁺]), 204 (19), 203(100), 161 (28), 147 (20), 127 (26), 91 (34), 79 (24), 55 (25), 47 (32); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₃H₁₇OS₂F₃ 310.0673, encontrada 310.0669.

Síntesis de 2-trifluorometiladamantano⁶⁷ (9I) [70422-19-4]. En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte se disuelven 0.50 mL (1.9 mmol) de hidruro de tributilestaño en 5 mL de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo y se adiciona gota a gota una disolución de 0.50 g (1.6 mmol) de ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo en 5 mL de tolueno. La mezcla se mantiene a reflujo hasta que ésta se decolora completamente. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata con 10 mL de ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado (1 x 15 mL) y con salmuera (1 x 15 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna de alúmina neutra, con hexano como eluyente (0.15 g, 46 % de rendimiento).

2-Trifluorometiladamantano (9I): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 128.11 (q, *J* = 281 Hz), 47.92 (q, *J* = 25 Hz), 38.97, 37.76, 32.04, 27.83, 27.25 (q, *J* = 2 Hz), 26.98; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 204 (100, [M⁺]), 135 (21), 93 (28), 80 (22), 79 (44); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₅F₃ 204.1125, encontrada 204.1116.

Síntesis de 2-adamantanocarbonitrilo⁶² (9m) [35856-00-9]. En un matraz de 50 mL de dos bocas provisto de termómetro y tubo de cloruro cálcico, se disuelve 1.0 g (6.7 mmol) de 2-adamantanona, 0.66 mL (11.3 mmol) de etanol absoluto y 1.7 g (8.7 mmol) de tosilmetilisocianuro en 25 mL de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se mantiene en un baño de hielo mientras se adicionan 1.9 g (16.9 mmol) de *t*-butóxido potásico en porciones controlando que la temperatura no supere los 10 °C. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras los cuales se calienta a 35 – 40 °C durante 30 minutos más. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se filtra a vacío. El sólido se lava con 40 mL de 1,2-dimetoxietano, el filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, con hexano:acetato de etilo 10:1 como eluyente (0.89 g, 83 % de rendimiento).

2-adamantanocarbonitrilo (9m): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 122.34, 37.06, 36.76, 36.66, 33.13, 30.42, 26.93, 26.78; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 161 (91, [M⁺]), 134 (100), 119 (24), 118 (42), 95 (26), 93 (35), 92 (26), 91 (24), 81 (33), 80 (29), 79 (50), 77 (24), 67 (24), 41 (21), 39 (20); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₅N 161.1204, encontrada 161.1185.

Síntesis de 2-adamantanotiona⁶⁸ [23695-65-0]. En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte y protegido de la luz se disuelven 1.5 g (10.0 mmol) de 2-adamantanona en 15 mL de piridina anhidra. Sobre esta mezcla se adicionan 0.56 g (1.3 mmol) de pentasulfuro de fósforo. El conjunto se agita a 90 °C durante al menos 11 horas. Una vez enfriada la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre 45 mL de éter de petróleo y se lava sucesivamente con agua destilada (4 x 30 mL), ácido clorhídrico 2 N (2 x 30 mL) y agua destilada (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano como eluyente, obteniéndose un sólido color naranja (1.5 g, 90 % de rendimiento).

2-Adamantanotiona: sólido naranja; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 270.82, 57.48, 41.14, 36.54, 27.39; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 166 (100, [M⁺]), 133 (18), 124 (18), 91 (38); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₄S 166.0816, encontrada 166.0772.

Síntesis de 2-adamantanotiol⁶⁹ [23695-66-1]. En un matraz de 100 mL de dos bocas provisto de termómetro, se prepara una disolución de 1.5 g (9.0 mmol) de 2-adamantanotona en 40 mL de 1,2-dimetoxietano. Sobre esta disolución se adicionan en porciones 0.20 g (5.3 mmol) de borohidruro sódico controlando que la temperatura no supere los 35 – 40 °C. La reacción se mantiene a temperatura ambiente y bajo agitación durante 30 minutos. Pasado este tiempo se adicionan 5 mL de agua destilada y se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta pH ácido (pH ~ 2). La mezcla se diluye con 10 mL adicionales de agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (1 x 30 mL), se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose un aceite incoloro (1.5 g, 99 % de rendimiento).

2-Adamantanotiol: aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 46.52, 38.91, 37.88, 35.69, 30.90, 27.81, 27.00; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 168 (28, [M⁺]), 166 (28), 135 (100), 91 (21), 79 (20); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₆S 168.0973, encontrada 168.0979.

Síntesis de 2-(metiltio)adamantano^{69b} [30979-72-7]. En un matraz de 250 mL se preparan 100 mL de una disolución 0.13 M de etóxido sódico en etanol anhidro a temperatura ambiente. Se adiciona una disolución de 1.5 g (8.9 mmol) de 2-adamantanotiol en 15 mL de etanol anhidro. La mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, tras la cual se enfría a 0 °C y se trata con 0.56 mL (9.0 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se mantiene en agitación a 0 °C durante una hora más. El disolvente se concentra a vacío y el residuo se disuelve en 30 mL de una mezcla de diclorometano:agua (2:1). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 30 mL) y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación del disolvente permite obtener un aceite incoloro que se purifica por destilación a vacío (95 °C, 0.37 mmHg) (1.4 g, 86 % de rendimiento).

2-(Metiltio)adamantano: aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 54.91, 38.69, 37.78, 32.46, 31.89, 27.73, 27.55, 14.92; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 182 (80, [M⁺]), 167 (2), 136 (23), 135 (100), 93 (33), 79 (28), 67 (22); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈S 182.1113, encontrada 182.1102.

Síntesis de 2-adamantimetilsulfona^{69b} (9n) [23695-67-2]. En un matraz de 250 mL de dos bocas bajo atmósfera inerte se disuelven 1.4 g (7.7 mmol) de 2-(metiltio)adamantano en 30 mL de diclorometano. La disolución se enfría a 0 °C, se adiciona gota a gota una disolución de 3.4 g (15.2 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico al 77 % (valoración iodométrica)⁷² en 60 mL de diclorometano. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene bajo agitación a esta temperatura durante una hora. El crudo de reacción se lava sucesivamente con una disolución saturada de carbonato sódico (3 x 30 mL) y agua (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano:acetato de etilo 4:1 como eluyente (1.1 g, 67 % de rendimiento).

2-Adamantimetilsulfona (9n): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 68.06, 39.94, 38.97, 37.06, 31.34, 28.14, 27.45, 26.74; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 214 (1, [M⁺]), 136(26), 135 (100), 94 (32), 79 (28), 67 (22); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈SO₂ 214.1012, encontrada 214.0989.

Síntesis de 2-nitroadamantano⁷⁰ (9o) [54564-31-7]. En un matraz de 25 mL se prepara una disolución de 1.0 g (5.3 mmol) de cloruro de 2-adamantilamonio en 25 mL de diclorometano y se adicionan sobre ella 3.5 g (25.3 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Los sólidos resultantes se filtran y la disolución se concentra a sequedad obteniéndose 0.80 g de 2-adamantilamina. Este sólido se disuelve en 60 mL de 1,2-dicloroetano y se adiciona gota a gota sobre una disolución a reflujo de 4.2 g (18.7 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico al 77 % (valoración iodométrica)⁷² en 30 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla se mantiene a reflujo durante 30 minutos. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se lava con hidróxido sódico 1 N (3 x 50 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice, con hexano como fase móvil para eluir 2-adamantilamina y 2-nitrosoadamantano y con hexano:acetato de etilo 9:1 para eluir el producto (0.84 g, 88 % de rendimiento).

2-Adamantilamina: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 55.59, 37.89, 37.60, 34.48, 30.70, 27.64, 27.25; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 151 (58, [M⁺]), 150 (100), 134

(49), 92 (42), 91 (22), 79 (22); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₇N 151.1361, encontrada 151.1355.

2-Nitroadamantano (9o): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 88.54, 36.93, 32.01, 31.09, 26.60; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 181 (1, [M⁺]), 135 (100), 93 (27), 91 (31), 79 (30), 67 (24); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₅NO₂ 181.1103, encontrada 181.1119.

5.5 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXIADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 10i-o

Hidroxilación de derivados de adamantano 2-sustituidos 9i-o con metil(trifluorometil)dioxirano (1b). Procedimiento general. En un matraz de vidrio ámbar de 25 mL con tapón roscado SVL15, enfriado a -15 °C, se prepara una disolución de 0.15 g (0.88 mmol) de 2-cloroadamantano (**9i**) en 4.8 mL de diclorometano. A continuación se adiciona de una vez un equivalente de TFDO (**1b**) (disolución en diclorometano 0.15 M, 5.8 mL). La mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura protegida de la luz. El avance de la reacción se sigue por iodometría⁷² hasta que el título peroxídico se mantiene constante (aproximadamente 2 horas). El disolvente se evapora y el crudo se cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente hexano:acetato de etilo (2:1): el isómero (*Z*)-2-cloro-5-adamantanol ((*Z*)-**10i**) eluye primero y el isómero (*E*)-2-cloro-5-adamantanol ((*E*)-**10i**) eluye después.

Las condiciones de separación por cromatografía de columna utilizadas para cada isómero han sido: (*Z*)- y (*E*)-2-(5-hidroxiadamantil)metilcetona ((*Z*)- y (*E*)-**10j**) (sílice, hexano:acetato de etilo 4:1), (*Z*)- y (*E*)-5-hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((*Z*)- y (*E*)-**10k**) (sílice, hexano:acetato de etilo 7:3), (*Z*)- y (*E*)-2-trifluorometil-5-adamantanol ((*Z*)- y (*E*)-**10l**) (sílice, hexano), (*Z*)- y (*E*)-5-hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo ((*Z*)- y (*E*)-**10m**) (alúmina neutra, diclorometano), (*Z*)- y (*E*)-5-hidroxi-2-adamantilmetilsulfona ((*Z*)- y (*E*)-**10n**) (alúmina neutra, hexano:acetato de etilo 4:6), (*Z*)- y (*E*)-2-nitro-5-adamantanol ((*Z*)- y (*E*)-**10o**) (sílice, hexano:acetato de etilo 95:5). El isómero *Z* eluye antes que el isómero *E*, excepto para 5-hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo (**10m**) donde el orden es inverso.

Los isómeros (*Z*)- y (*E*)-5-hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((*Z*)- y (*E*)-**10k**) no se han separado completamente por columna cromatográfica y han sido caracterizados en una mezcla ca. 60:40 enriquecida en el isómero (*Z*)-**10k**. Para los isómeros de 2-trifluorometil-5-adamantanol (**10l**) el isómero (*Z*)-**10l** ha sido caracterizado de una mezcla 75:25 y el isómero (*E*)-**10l** de una mezcla 45:55. En el caso de 5-hidroxi-2-adamantilmetilsulfona (**10n**) sólo se ha podido aislar puro el isómero (*Z*)-**10n** y el isómero (*E*)-**10n** ha sido caracterizado de una mezcla ca. 40:60 enriquecida en este isómero.

Caracterización de los isómeros *Z* y *E* de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituídos 10i-o. La caracterización de los isómeros *Z* y *E* de los productos hidroxilados se ha llevado a cabo por espectroscopía de RMN-¹³C. Los datos disponibles⁷¹ de los espectros de RMN-¹³C de los derivados de adamantano 2,5-disustituídos muestran unos patrones característicos para cada isómero, lo que permite su identificación inequívoca. Las tablas 4 y 5 recogen los datos de RMN-¹³C para los compuestos (*Z*)-**10i-o** y (*E*)-**10i-o** respectivamente. Una vez caracterizados, se han asignado inequívocamente para cada uno de los isómeros (*Z*)-**10i-o** y (*E*)-**10i-o** los tiempos de retención en cromatografía de gases.

(*Z*)-2-Cloro-5-adamantanol ((*Z*)-10i**):** sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 67.43, 65.39, 44.91, 38.76, 38.52, 36.47, 29.04; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 186 (20, [M⁺]), 96 (21), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₅OCl 186.0811, encontrada 186.0812. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: C₁₀H₁₅OCl; Prisma incoloro de dimensiones 0.75 x 0.42 x 0.35 mm, tetragonal, I4₁/a, a = 23.604(4), b = 23.604(4), c = 13.515(3) Å, V = 7530(2) Å³, Z = 32, 2 θ max = 56°. Condiciones de adquisición de datos: difractor Siemens-P4, T = 293(2) K, Mo K α (λ = 0.71073 Å), ω -scans, 4331 reflexiones independientes de las 8848 medidas (Rint = 0.0639). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F² (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 220 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para el grupo hidroxilo y un modelo *riding* para el resto, R₁[I > 2 σ (I)] = 0.0393, wR₂ (todos los datos) = 0.0942, máximo $\Delta\rho$ = 0.222 eÅ⁻³.

(*E*)-2-Cloro-5-adamantanol ((*E*)-10i**):** sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 66.99, 65.78, 45.47, 44.89, 37.41, 29.74, 29.50; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 186

(25, [M⁺]), 96 (16), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₀H₁₅OCl 186.0811, encontrada 186.0814.

(Z)-2-(5-Hidroxiadamantil)metilcetona ((Z)-10j): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 210.20, 67.54, 56.02, 44.56, 41.18, 36.62, 31.69, 29.94, 27.36; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 194 (7, [M⁺]), 150 (10), 77 (20), 73 (49), 43 (100), 39 (24); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O₂ 194.1306, encontrada 194.1304. *Determinación estructural por difracción de rayos X*: Datos del cristal: C₁₂H₁₈O₂; Prisma incoloro de dimensiones 0.75 x 0.62 x 0.60 mm, monoclinico, P2₁/c, a = 8.355(2), b = 11.4931(12), c = 10.8936(13) Å, β = 90.204(15)°, V = 1046.1(3) Å³, Z = 4, 2θmax = 56°. Condiciones de adquisición de datos: difractor Nonius CAD4, T = 293(2) K, Mo Kα (λ = 0.71073 Å), ω-scans, 2391 reflexiones independientes de las 4626 medidas (Rint = 0.0207). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F² (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, **1997**), 129 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, R₁[I > 2σ(I)] = 0.0457, wR₂ (todos los datos) = 0.1375, máximo Δρ = 0.159 eÅ⁻³.

(E)-2-(5-Hidroxiadamantil)metilcetona ((E)-10j): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 209.99, 67.90, 56.43, 45.55, 45.00, 31.83, 31.51, 29.93, 27.87; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 194 (9, [M⁺]), 150 (18), 95 (20), 91 (27), 77 (32), 73 (27), 43 (100), 39(30); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O₂ 194.1306, encontrada 194.1304.

(Z)-5-Hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((Z)-10k): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 174.25, 67.37, 51.41, 47.93, 44.71, 41.35, 36.31, 32.03, 29.76; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 210 (63, [M⁺]), 195 (10), 178 (22), 151 (23), 109 (23), 101 (26), 95 (100), 91 (30), 79 (38), 77 (30), 74 (25), 41 (29), 39 (21); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O₃ 210.1256, encontrada 210.1252.

(E)-5-Hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((E)-10k): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 174.34, 67.45, 51.41, 48.24, 45.15, 44.87, 31.99, 31.68, 29.63; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 210 (41, [M⁺]), 195 (7), 178 (38), 147 (18), 116 (20), 101 (32), 95 (100), 91 (48), 79 (41), 77 (49), 73 (67), 59 (44), 41 (49), 39 (45), 29 (27), 15 (34); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₂H₁₈O₃ 210.1256, encontrada 210.1253.

(Z)-2-Trifluorometil-5-adamantanol ((Z)-10l): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz):

δ (ppm) 127.53 (q, $J = 280$ Hz), 67.21, 46.42 (q, $J = 25$ Hz), 45.14, 40.06 (d, $J = 1$ Hz), 37.26, 30.13, 29.99 (q, $J = 2$ Hz); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₅F₃O 220.1075, encontrada 220.1074.

(E)-2-Trifluorometil-5-adamantanol ((E)-10l): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 127.82 (q, $J = 281$ Hz), 67.66, 46.72 (q, $J = 26$ Hz), 46.00, 45.33, 30.54 (q, $J = 1$ Hz), 29.28 (q, $J = 2$ Hz), 29.24; HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₅F₃O 220.1075, encontrada 220.1076.

(Z)-5-Hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo ((Z)-10m): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 121.42, 66.86, 44.16, 40.97, 35.53, 35.06, 33.11, 29.12; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 177 (19, [M⁺]), 95 (100); HRMS (CI⁺): calculada para C₁₁H₁₆NO 178.1232, encontrada 178.1231.

(E)-5-Hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo ((E)-10m): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 121.58, 66.69, 44.59, 44.04, 35.83, 32.87, 31.67, 29.41; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 177 (19, [M⁺]), 120 (20), 95 (100); HRMS (CI⁺): calculada para C₁₁H₁₆NO 178.1232, encontrada 178.1234.

(Z)-(5-Hidroxi-2-adamantil)metilsulfona ((Z)-10n): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 67.02, 66.17, 44.08, 39.83, 39.48, 37.37, 30.88, 29.74; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 230 (1, [M⁺]), 151 (100), 107 (25), 95 (20), 91 (20), HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈SO₃ 230.0977, encontrada 230.0976. *Determinación estructural por difracción de rayos X*: Datos del cristal: C₁₁H₁₈SO₃; Bloque incoloro de dimensiones 0.63 x 0.59 x 0.35 mm, monoclinico, C2/c, $a = 24.440(5)$, $b = 9.935(2)$, $c = 9.545(2)$ Å, $\beta = 107.67(3)^\circ$, $V = 2208.3(8)$ Å³, $Z = 8$, $2\theta_{\max} = 56^\circ$. Condiciones de adquisición de datos: difractor Nonius CAD4, $T = 293(2)$ K, Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å), ω -scans, 2661 reflexiones independientes de las 3196 medidas ($R_{\text{int}} = 0.0205$). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 139 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0346$, wR_2 (todos los datos) = 0.0980, máximo $\Delta\rho = 0.380$ eÅ⁻³.

(E)-(5-Hidroxi-2-adamantil)metilsulfona ((E)-10n): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 67.44, 66.49, 45.85, 44.91, 40.30, 30.27, 29.93, 29.26; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 230 (1, [M⁺]), 151 (100), 107 (20), 91 (22); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈SO₃ 230.0977, encontrada 230.0976. *Determinación estructural por difracción de rayos X*: Datos

del cristal: $C_{11}H_{18}SO_3$; Bloque incoloro de dimensiones 0.55 x 0.46 x 0.30 mm, monoclinico, $C2/c$, $a = 24.277(5)$, $b = 10.130(2)$, $c = 9.365(2)$ Å, $\beta = 105.93(3)^\circ$, $V = 2214.7(8)$ Å³, $Z = 8$, $2\theta_{max} = 56^\circ$. Condiciones de adquisición de datos: difractor Nonius CAD4, $T = 293(2)$ K, Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å), ω -scans, 2679 reflexiones independientes de las 3274 medidas ($R_{int} = 0.0391$). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, **1997**), 139 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0364$, wR_2 (todos los datos) = 0.1044, máximo $\Delta\rho = 0.330$ eÅ⁻³.

(Z)-2-Nitro-5-adamantanol ((Z)-10o): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 86.52, 66.67, 44.34, 39.85, 35.29, 33.70, 28.99; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 197 (1, [M⁺]), 151 (100), 107 (52), 95 (34), 93 (37), 91 (31); HRMS (CI⁻): calculada para C₁₀H₁₄NO₃ 196.0974, encontrada 196.0968.

(E)-2-Nitro-5-adamantanol ((E)-10o): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 87.11, 67.06, 44.78, 43.68, 33.01, 30.67, 28.91; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 197 (8, [M⁺]), 151 (100), 133 (14), 107 (32), 95 (45), 93 (37), 91 (33), 81 (20), 79 (24); HRMS (CI⁻): calculada para C₁₀H₁₄NO₃ 196.0974, encontrada 196.0974.

Tabla 4: Características espectroscópicas de RMN-¹³C de los isómeros *Z* de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituídos (*Z*)-10i-o^(a)

(<i>Z</i>)-10	X:	C _{1,3}	C ₂	C _{4,9}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8,10}	Otros
i	Cl	38.52	65.39	38.76	67.43	44.91	29.04	36.47	
j	COCH ₃	31.69	56.02	41.18	67.54	44.56	29.94	36.62	CO: 210.20 COCH ₃ : 27.36
k	COOCH ₃	32.03	47.93	41.35	67.37	44.71	29.76	36.31	CO: 174.25 COOCH ₃ : 51.41
l	CF ₃	29.99 (q, J = 2)	46.42 (q, J = 25)	40.06 (d, J = 1)	67.21	45.14	30.13	37.26	CF ₃ : 127.53 (q, J = 280)
m	CN	31.11	35.53	40.97	66.86	44.16	29.12	35.06	CN: 121.42
n	SO ₂ CH ₃	30.88	66.17	39.48	67.02	44.08	29.74	37.37	CH ₃ : 39.83
o	NO ₂	33.70	86.52	39.85	66.67	44.34	28.99	35.29	

(a) RMN-¹³C a 75 MHz, cloroformo-*d*₁, δ (ppm), J (Hz).Tabla 5: Características espectroscópicas de RMN-¹³C de los isómeros *E* de 5-hidroxiadamantanos 2-sustituídos (*E*)-10i-o^(a)

(<i>E</i>)-10	X:	C _{1,3}	C ₂	C _{4,9}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8,10}	Otros
i	Cl	37.41	65.78	44.89	66.99	45.47	29.74	29.50	
j	COCH ₃	31.51	56.43	45.55	67.90	45.00	29.93	31.83	CO: 209.99 COCH ₃ : 27.87
k	COOCH ₃	31.99	48.24	45.15	67.45	44.87	29.63	31.68	CO: 174.34 COOCH ₃ : 51.41
l	CF ₃	29.28 (q, J = 2)	46.72 (q, J = 26)	46.00	67.66	45.33	29.24	30.54 (q, J = 1)	CF ₃ : 127.82 (q, J = 281)
m	CN	32.87	35.83	44.04	66.69	44.59	29.41	31.67	CN: 121.58
n	SO ₂ CH ₃	30.27	66.49	45.85	67.44	44.91	29.26	29.93	CH ₃ : 40.30
o	NO ₂	33.01	87.11	43.68	67.06	44.78	28.91	30.67	

(a) RMN-¹³C a 75 MHz, cloroformo-*d*₁, δ (ppm), J (Hz).

5.6 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE 2-METILADAMANTANO (11), DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 2-METIL-5-ADAMANTANOL (12) Y 2-METIL-2-ADAMANTANOL (13a)

Síntesis de metilenoadamantano⁷⁵ [875-72-9]. En un matraz de 50 mL bajo atmósfera inerte se adicionan 3.8 g (10.6 mmol) de bromuro de trifenilmetilfosfonio (secado sobre P₂O₅ a 85 °C al menos durante 48 horas) sobre 25 mL de éter dietílico seco a -78 °C. A esta mezcla se añaden lentamente 4.2 mL (10.5 mmol) de una disolución 2.5 M de *n*-butillitio en hexanos y se deja bajo agitación durante 1 hora hasta alcanzar una temperatura de 0 °C. Cuando la mezcla toma color rojo, característico del iluro formado, se enfría de nuevo a -78 °C y se adiciona lentamente una disolución de 1.1 g (7.3 mmol) de 2-adamantanona en 10 mL de éter dietílico seco. A continuación se calienta a ebullición y se deja reaccionar a esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se hidroliza con 40 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y se agita 1 hora. La fase acuosa se extrae con éter dietílico (4 x 20 mL), la fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El sólido anaranjado obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano como eluyente (1.1 g, 99 % de rendimiento).

Metilenoadamantano: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 158.49, 100.55, 39.64, 39.05, 37.30, 28.27; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 148 (100, [M⁺]), 133 (16), 105 (23), 93 (22), 92 (33), 91 (42), 79 (23); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₆ 148.1252, encontrada 148.1257.

Síntesis de 2-metiladamantano⁷⁴ (11) [700-56-1]. En un matraz de 25 mL se prepara una disolución de 0.25 g (1.7 mmol) de metilenoadamantano en la mínima cantidad de metanol (5 mL). Sobre esta disolución se adicionan 0.1 g de paladio sobre carbono. El matraz se equipa con un globo lleno de hidrógeno y el sistema se deja reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se filtra la mezcla de reacción y el catalizador se lava con 15 mL de diclorometano. La fase orgánica se concentra a vacío. El producto

obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano como eluyente (0.24 g, 95 % de rendimiento).

2-Metiladamantano (11): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 39.34, 38.91, 38.53, 33.67, 31.25, 28.35, 28.02, 18.88; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 150 (76, [M⁺]), 136 (11), 135 (100), 107 (25), 93 (24), 79 (36); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈ 150.1408, encontrada 150.1408.

Síntesis de metileno-5-adamantanol⁷⁵ [135395-65-2]. En un matraz de 250 mL se disuelven bajo atmósfera inerte 9.1 g (25.5 mmol) de bromuro de trifenilmetilfosfonio (secado sobre P₂O₅ a 85 °C al menos durante 48 horas) en 90 mL de éter dietílico seco, se enfría a -75 °C y se adicionan lentamente 9.6 mL (24.0 mmol) de una disolución 2.5 M de *n*-butillitio en hexanos. Se deja bajo agitación a 0 °C durante 30 – 60 minutos hasta que la disolución toma color naranja, característico del iluro. La mezcla se enfría de nuevo a -75 °C, se adiciona lentamente sobre ella una disolución de 1.0 g (6.0 mmol) de 5-hidroxi-2-adamantanona en 50 mL de éter dietílico seco, se calienta a ebullición y se deja reaccionar durante 12 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se hidroliza con 40 mL de una disolución saturada de cloruro amónico, se agita 1 hora y se extrae la fase acuosa con éter dietílico (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite marrón que se purifica por cromatografía en columna de sílice con diclorometano como eluyente (0.92 g, 93 % de rendimiento).

Metileno-5-adamantanol: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 155.24, 102.67, 68.14, 46.38, 44.90, 40.25, 38.11, 30.55; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 164 (100, [M⁺]), 149 (13), 131 (10), 121 (34), 108 (55), 107 (61), 95 (81), 91 (29), 79 (22), 77 (21); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₆O 164.1201, encontrada 164.1200.

Síntesis de los isómeros *Z* y *E* de 2-metil-5-adamantanol⁷⁴ (12) [21365-85-5]. En un matraz de 25 mL se prepara una disolución de 0.40 g (2.4 mmol) de metileno-5-adamantanol en la mínima cantidad de metanol (7 mL). Sobre esta disolución se adicionan 0.15 g de paladio sobre carbono. El matraz se equipa con un globo lleno de hidrógeno y el sistema se deja reaccionar durante 4 días a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se filtra la mezcla de reacción y el catalizador se lava con 20 mL de diclorometano. La fase orgánica se concentra a vacío. El residuo obtenido se redissuelve en diclorometano y se analiza por cromatografía de gases. El análisis indica una conversión completa en una proporción de isómeros *Z/E* de 63:37. Los isómeros se separan por cromatografía en columna de sílice con hexano:acetato de etilo:diclorometano 1:2:1 como eluyente. Se obtienen 0.25 g del isómero *E* que eluye primero y 0.15 g del isómero *Z* que eluye después (99 % de rendimiento). El isómero *Z* se cristaliza de diclorometano/hexano a temperatura ambiente y se identifica inequívocamente por difracción de rayos X.

(Z)-2-Metil-5-adamantanol ((Z)-12): sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 68.49, 46.06, 39.18, 37.60, 37.45, 36.30, 30.28, 18.62; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 166 (66, [M⁺]), 151 (1), 109 (71), 108 (7), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈O 166.1358, encontrada 166.1380. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: C₁₁H₁₈O; Bloque incoloro de dimensiones 0.14 x 0.14 x 0.12 mm, tetragonal, P-42₁c, *a* = 11.8605(17), *b* = 11.8605(17), *c* = 13.451(3) Å, *V* = 1892.1(5) Å³, *Z* = 8, 2θ_{max} = 60°. Condiciones de adquisición de datos: difractor Nonius KappaCCD, *T* = 150(2) K, Mo Kα (λ = 0.71073 Å), ω-scans, 1551 reflexiones independientes de las 15447 medidas (R_{int} = 0.0743). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F² (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 111 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, no quedó determinada la polaridad del cristal, R₁[I > 2σ(I)] = 0.0648, wR₂ (todos los datos) = 0.0483, máximo Δρ = 0.249 eÅ⁻³.

(E)-2-Metil-5-adamantanol ((E)-12): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 68.14, 46.56, 46.06, 37.70, 35.68, 30.64, 29.73, 17.87; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 166 (53, [M⁺]), 151 (1), 109 (42), 108 (55), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈O 166.1357, encontrada 166.1366.

Síntesis de 2-metil-2-adamantanol⁷⁶ (13a) [702-98-7]. En un matraz de 50 mL bajo atmósfera inerte se prepara una disolución de 0.50 g (3.3 mmol) de 2-adamantanona en 20 mL de éter dietílico seco. La disolución se enfría a 0 °C y se adicionan gota a gota 2.4 mL (3.8 mmol) de una disolución 1.6 M de metillitio en éter dietílico. La disolución se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se mantiene durante 12 horas. Pasado este tiempo se hidroliza la mezcla con una disolución saturada de

cloruro amónico (10 mL) y se evapora el éter dietílico a vacío. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (1 x 10 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El sólido obtenido se cristaliza de diclorometano a -78 °C y se identifica por difracción de rayos X (0.50 g, 90 % de rendimiento).

2-Metil-2-adamantanol (13a): sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 73.87, 39.07, 38.28, 35.11, 32.94, 27.50, 27.39, 26.99; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 166 (1, [M⁺]) 151 (100), 133 (6); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₈O 166.1357, encontrada 166.1360. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: C₁₁H₁₈O; Prisma incoloro de dimensiones 0.50 x 0.24 x 0.16 mm, ortorrómbico, Pbcn, a = 18.759(4), b = 9.0849(18), c = 21.231(4) Å, V = 3618.1(13) Å³, Z = 16, 2θ_{max} = 60°. Condiciones de adquisición de datos: difractómetro Nonius KappaCCD, T = 150(2) K, Mo Kα (λ = 0.71073 Å), ω-scans, 5258 reflexiones independientes de las 28293 medidas (R_{int} = 0.0407). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinó de F² (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 221 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, R₁[I > 2σ(I)] = 0.0428, wR₂ (todos los datos) = 0.1200, máximo Δρ = 0.317 eÅ⁻³.

5.7 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE 2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 13b-g

Síntesis de 2-metil-2-adamantilazida⁷⁷ [65218-92-0]. Previamente a la síntesis, se trata sílice grado 40 de Merck (35 – 70 mesh, 675 m²/g) a 120 °C y presión atmosférica durante al menos 48 horas, una vez enfriada a temperatura ambiente se conserva en un frasco seco y cerrado. A continuación se introducen 10 g de sílice estabilizada, 20 mL de diclorometano seco y 0.37 g (2.5 mmol) de metilenoadamantano en un matraz de fondo redondo de 50 mL bajo atmósfera inerte y temperatura ambiente. La mezcla se homogeneiza y se adicionan 6.4 mL (45.8 mmol) de trimetilsililazida al 95 %. Tras agitar durante 10 minutos, se añaden 2 gotas de ácido trifluorometanosulfónico y se deja evolucionar la reacción a temperatura ambiente y bajo agitación vigorosa durante 30 minutos. La mezcla se filtra a vacío y la sílice se lava con 15 mL de diclorometano. La fase orgánica

recogida se lava con una disolución saturada de carbonato potásico (1 x 15 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío (0.48 g, 100 % de rendimiento).

2-Metil-2-adamantilazida: aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 67.15, 38.20, 36.22, 33.88, 33.38, 27.27, 26.81, 23.06; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 191 (0.1, [M⁺]), 149 (100), 133 (2), 93 (21), 81 (20), 80 (25), 79 (27); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇N₃ 191.1422, encontrada 191.1413.

Síntesis de 2-metil-2-adamantilamina.⁷⁸ En un matraz de 25 mL, se enfría a 0 °C y bajo atmósfera inerte 6.7 mL (6.7 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. A continuación se adiciona gota a gota una disolución de 0.50 g (2.6 mmol) de 2-metil-2-adamantilazida en 8.5 mL de THF seco. La reacción se mantiene a temperatura ambiente y bajo agitación durante 24 horas. Pasado este tiempo se adicionan lentamente 2.5 mL de agua destilada y 1.3 mL de hidróxido sódico al 10 % y se agita durante 30 minutos. El crudo de reacción se seca con carbonato potásico anhidro. Tras agitar al menos durante 30 minutos, la mezcla se filtra y el sólido se lava con 10 mL de diclorometano. La fase orgánica se concentra a vacío (0.39 g, 90 % de rendimiento).

2-Metil-2-adamantilamina: aceite amarillo; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 53.03, 39.26, 38.76, 34.52, 32.98, 27.49, 27.45, 27.14; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 165 (1, [M⁺]), 150 (100) 133 (4); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₉N 165.1517, encontrada 165.1492.

Síntesis de N-(2-metil-2-adamantil)acetamida (13b) [110622-59-8]. *Procedimiento A:* En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte se disuelven 0.70 mL (7.4 mmol) de anhídrido acético en 5 mL de diclorometano seco. Se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una disolución de 0.20 g (1.2 mmol) de 2-metil-2-adamantilamina en 10 mL de diclorometano seco. La mezcla se agita a esta temperatura durante 24 horas. Pasado este tiempo se añaden 15 mL de agua/hielo y el crudo se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 15 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Se obtienen 0.17 g (0.82 mmol) de un sólido blanco que se cristaliza de diclorometano/hexano a -78 °C (0.08 g, 32 % de rendimiento).

*Procedimiento B:*⁷⁹ En un matraz de 100 mL de tres bocas equipado con termómetro y un refrigerante conectado a una trampa de hidróxido sódico 2 N, se añaden 0.34 mL (6.1 mmol) de ácido sulfúrico al 95 % sobre 40 mL de acetonitrilo. Se adiciona lentamente una disolución de 0.20 g (1.2 mmol) de 2-metil-2-adamantanol (**13a**) en 10 mL de acetonitrilo manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de los 35 – 45 °C. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 10 mL de agua sobre la mezcla de reacción, se neutraliza con carbonato potásico sólido y se agita durante al menos 1 hora. Se concentra a vacío y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El sólido obtenido se cristaliza de diclorometano/hexano a -78 °C (0.24 g, 96 % de rendimiento).

N-(2-metil-2-adamantil)acetamida (13b): sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 169.08, 58.44, 38.45, 35.31, 33.23, 33.14, 27.47, 26.83, 24.64, 23.04; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 207 (17, [M⁺]), 192 (63), 164 (8), 150 (92), 149 (19), 148 (100), 133 (20), 107 (20), 106 (50), 105 (21), 93 (21), 92 (20), 91 (31), 79 (27), 43 (40), 42 (23); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₃H₂₁NO 207.1623, encontrada 207.1623.

Síntesis de acetato de 2-metil-2-adamantilo⁸⁰ (**13c**) [58081-36-0]. En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte se disuelven 0.22 g (1.3 mmol) de 2-metil-2-adamantanol (**13a**) y 0.64 g (5.2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en 10 mL de diclorometano seco. La disolución se enfría a 0 °C y se adicionan 0.50 mL (5.3 mmol) de anhídrido acético recién destilado (el anhídrido acético se calienta con magnesio a 80 – 90 °C durante 5 días para eliminar trazas de ácido acético y posteriormente se destila bajo atmósfera inerte). La mezcla se agita 24 horas a temperatura ambiente. Se añaden 5 mL de ácido clorhídrico al 10 %. La fase acuosa se extrae con éter dietílico (3 x 15 mL). La fase orgánica se lava con bicarbonato sódico al 20 % (1 x 15 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El aceite amarillo obtenido se destila a vacío (80 °C, 0.37 mmHg) (0.20 g, 73 % de rendimiento).

Acetato de 2-metil-2-adamantilo (13c): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 170.30, 86.77, 38.15, 36.10, 34.42, 33.09, 27.34, 26.70, 22.41, 22.23; EM (EI⁺, 70 eV): m/z

(abund. rel.) 208 (0.1, $[M^+]$), 149 (19), 148 (100), 133 (20), 107 (21), 106 (70), 91 (20); HRMS (EI^+): calculada para $C_{13}H_{20}O_2$ 208.1463, encontrada 208.1449.

Síntesis de 2-fluoro-2-metiladamantano⁸¹ (13d). En un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 25 mL enfriado a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ y provisto de un tubo con cloruro cálcico, se disuelven 50 mg (0.34 mmol) de metilenoadamantano en 5 mL de pentano. Sobre esta disolución se adicionan 0.40 mL (15.4 mmol) de fluoruro de hidrógeno/piridina (70 % de HF) y la mezcla se agita 30 minutos a temperatura ambiente. La fase sobrenadante se lava sucesivamente con una disolución saturada de bicarbonato sódico (3 x 10 mL), ácido clorhídrico 10 % (2 x 10 mL) y agua destilada (1 x 10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío (53 mg, 95 % de rendimiento)

2-Fluoro-2-metiladamantano (13d): sólido blanco; RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 98.8 (d, $J = 172$ Hz), 37.81 (d, $J = 20$ Hz), 37.79, 35.41 (d, $J = 9$ Hz), 33.00 (d, $J = 3$ Hz), 27.38 (d, $J = 2$ Hz), 26.65, 24.48 (d, $J = 28$ Hz); RMN- ^{19}F ($CDCl_3$, 300 MHz): -136.98; EM (EI^+ , 70 eV): m/z (abund. rel.) 168 (34, $[M^+]$), 153 (100), 148 (45), 133 (25), 91 (23), 79 (28); HRMS (EI^+): calculada para $C_{11}H_{17}F$ 168.1314, encontrada 168.1312.

Síntesis de 4-clorobenzenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (13e). En un matraz de 50 mL se adicionan 10 mL de una disolución de 0.13 g (0.61 mmol) de ácido 4-clorobenzenosulfónico en éter dietílico sobre una disolución de 0.10 g (0.61 mmol) de 2-metil-2-adamantilamina en 10 mL de éter. Tras agitar una hora, el sólido blanco formado se filtra y se seca a vacío (0.21 g, 97 % de rendimiento).

4-Clorobenzenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (13e): sólido blanco; RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 143.01, 136.32, 128.50, 127.53, 59.87, 38.25, 35.04, 33.48, 31.77, 26.78, 26.39, 23.44; EM (EI^+ , 70 eV): m/z (abund. rel.) 166 (0.2, $[M^+]$), 150 (100), 134 (1); HRMS (EI^+) ($[M^+]$): calculada para $[C_{11}H_{20}N]^+$ 166.1595, encontrada 166.1559.

Trifluoroacetilación de 4-clorobenzenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (13e). En un matraz de 25 mL se prepara una disolución de 0.21 g (0.59 mmol) de 4-clorobenzenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (13e) en 10 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. Sobre esta disolución se adicionan 0.25 g de carbonato potásico y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

filtra y se concentra a vacío. El residuo obtenido, redissuelto en 15 mL de acetonitrilo, se adiciona sobre una disolución enfriada a 0 °C de 2.3 mL (16.3 mmol) de anhídrido trifluoroacético en 5 mL de acetonitrilo y se mantiene bajo agitación durante 4 horas. A continuación, se adiciona bicarbonato sódico sólido sobre la mezcla de reacción hasta pH neutro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se redissuelve en diclorometano, se filtra y la fase orgánica se concentra a vacío. Se obtienen 0.15 g de un sólido blanco que se identifica por espectroscopía de RMN-¹³C (98 % de rendimiento).

N-(2-metil-2-adamantil)trifluoroacetamida: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 155.79, 115.73 (*J* = 288 Hz), 60.02, 38.08, 34.94, 33.06, 32.94, 27.14, 26.46, 22.53; RMN-¹⁹F (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -76.51; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 261 (29, [M⁺]), 247 (12), 246 (90), 242 (4), 204 (1), 192 (6), 164 (2), 149 (27), 148 (100), 133 (34), 106 (50), 105 (20), 91 (38), 79 (26); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₃H₁₈NOF₃ 261.1340, encontrada 261.1245.

Síntesis de 2-cloro-2-metiladamantano⁸² (13f) [37723-65-2]. Previamente a la síntesis, se trata alúmina neutra de Merck a 120 °C y presión atmosférica durante al menos 48 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente se conserva en un frasco seco y cerrado. A continuación se adicionan 0.19 g (1.3 mmol) de metilenoadamantano y 3 g de alúmina estabilizada sobre 6 mL de diclorometano seco en un matraz de 25 mL. La mezcla se agita, se adicionan lentamente sobre ella 0.24 mL (2.7 mmol) de cloruro de oxalilo al 98 % y se mantiene a temperatura ambiente y bajo agitación vigorosa durante 3 horas. Posteriormente, el crudo de reacción se filtra a vacío y la alúmina se lava con 15 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución saturada de carbonato sódico (2 x 10 mL) y agua (1 x 10 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 mL). Finalmente la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío (0.19 g, 80 % de rendimiento).

2-Cloro-2-metiladamantano (13f): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 81.01, 40.88, 38.84, 34.92, 34.28, 30.61, 27.19, 27.01; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 184 (1, [M⁺]), 169 (1), 149 (47), 148 (100), 93 (20), 91 (22), 79 (20); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇Cl 184.1019, encontrada 184.1013.

Síntesis de 2-metil-2-nitroadamantano⁷⁰ (13g) [110945-01-2]. En un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte se calienta a ebullición una disolución de 0.54 g (2.4 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico al 77 % (valoración iodométrica)⁷² en 5 mL de 1,2-dicloroetano. Se adiciona lentamente sobre ella una disolución de 0.10 g (0.61 mmol) de 2-metil-2-adamantilamina en 10 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla se mantiene en agitación y a reflujo durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se lava con hidróxido sódico 1 N (4 x 5 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice con hexano como eluyente (0.10 g, 85 % de rendimiento).

2-Metil-2-nitroadamantano (13g): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 94.26, 37.69, 34.99, 34.05, 26.55, 26.34, 26.03; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 149 (100, [M⁺ - NO₂]), 133 (2), 117 (1), 103 (1), 93 (21); HRMS (EI⁺) ([M⁺ - NO₂]): calculada para C₁₁H₁₇⁺ 149.0265, encontrada 149.0226.

5.8 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXI-2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 14a-g

Síntesis de los isómeros Z y E de 2-metil-2,5-adamantanodiol⁷⁶ (14a) [165963-57-5]. En un matraz de 100 mL bajo atmósfera inerte y a 0 °C se disuelve 1.0 g (6.0 mmol) de 5-hidroxi-2-adamantanona en 40 mL de éter dietílico seco. Sobre esta disolución se adicionan gota a gota 9.5 mL (15.2 mmol) de una disolución 1.6 M de metilitio en éter dietílico. La mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo, el crudo se hidroliza con 20 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y se concentra a vacío. La fase acuosa se extrae con diclorometano (6 x 10 mL). La fase orgánica se lava con agua destilada (2 x 10 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en diclorometano y se analiza por cromatografía de gases. El análisis indica una conversión completa del producto de partida y una relación Z/E de 65:35. Los isómeros se separan por cromatografía en columna de sílice con acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.28 g del isómero E que eluye primero y 0.58 g

del isómero *Z* que eluye después (78 % de rendimiento). Se cristalizan de diclorometano a -78°C y se identifican por difracción de rayos X y por espectroscopía de RMN- ^{13}C .

(*Z*)-2-Metil-2,5-adamantanodiol ((*Z*)-14a): sólido cristalino; RMN- ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) 73.90, 68.96, 47.45, 43.47, 41.93, 35.42, 32.00, 27.68; RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 72.44, 67.53, 45.52, 41.43, 40.55, 33.57, 29.56, 26.73; EM (EI^+ , 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 182 (11, $[\text{M}^+]$), 168 (12), 167 (100), 164 (25), 149 (23), 95 (61), 43 (35); HRMS (EI^+): calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 182.1307, encontrada 182.1300. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$; Prisma incoloro de dimensiones 0.47 x 0.35 x 0.28 mm, tetragonal, $\text{P4}_32_12_1$, $a = 8.4401(5)$, $b = 8.4402(5)$, $c = 27.7508(5)$ Å, $V = 1976.86(17)$ Å 3 , $Z = 8$, $2\theta_{\text{max}} = 55^{\circ}$. Condiciones de adquisición de datos: difractómetro Nonius KappaCCD, $T = 293(2)$ K, Mo $\text{K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å), ω -scans, 2256 reflexiones independientes de las 13573 medidas ($R_{\text{int}} = 0.0275$). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 119 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto. No quedó determinada la estructura absoluta, $R_1[|I| > 2\sigma(I)] = 0.0352$, wR_2 (todos los datos) = 0.1067, máximo $\Delta\rho = 0.225$ eÅ $^{-3}$.

(*E*)-2-Metil-2,5-adamantanodiol ((*E*)-14a): sólido cristalino; RMN- ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) 74.40, 69.42, 47.58, 43.67, 42.89, 33.46, 31.59, 28.58; RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) 72.95, 68.17, 46.07, 42.27, 40.99, 31.48, 29.18, 27.60; EM (EI^+ , 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 182 (10, $[\text{M}^+]$), 168 (12), 167 (100), 164 (21), 149 (18), 95 (52), 43 (32); HRMS (EI^+): calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 182.1306, encontrada 182.1299. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$; Aguja incolora de dimensiones 0.50 x 0.08 x 0.06 mm, monoclinico, Cc , $a = 32.6859(18)$, $b = 9.8367(6)$, $c = 9.1292(6)$ Å, $\beta = 94.987(3)^{\circ}$, $V = 2924.1(3)$ Å 3 , $Z = 12$, $2\theta_{\text{max}} = 56^{\circ}$. Condiciones de adquisición de datos: difractómetro Nonius KappaCCD, $T = 293(2)$ K, Mo $\text{K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å), ω -scans, 5081 reflexiones independientes de las 7027 medidas ($R_{\text{int}} = 0.0317$). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 361 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto. No quedó determinada la polaridad, $R_1[|I| > 2\sigma(I)] = 0.0743$, wR_2 (todos los datos) = 0.2367, máximo $\Delta\rho = 0.464$ eÅ $^{-3}$.

Síntesis de los isómeros *Z* y *E* de *N*-(5-hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida⁷⁹

(14b). En un matraz de 100 mL de tres bocas equipado con termómetro y un refrigerante conectado a una trampa de hidróxido sódico 2 N, se añaden 0.60 mL (10.7 mmol) de ácido sulfúrico al 95 % y 40 mL de acetonitrilo. Se adiciona gota a gota una disolución de 0.40 g (2.2 mmol) de la mezcla de los isómeros *Z* y *E* de 2-metil-2,5-adamantanodiol (**14a**) en 30 mL de acetonitrilo cuidando que la temperatura de la reacción no supere los 35 – 45 °C. Se mantiene la disolución bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden 10 mL de agua destilada sobre la mezcla de reacción, se neutraliza con carbonato sódico sólido y se agita durante 1 hora. La mezcla se concentra a vacío y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El sólido obtenido se disuelve en diclorometano, el análisis por cromatografía de gases muestra una conversión del producto de partida del 98 % y una relación *Z/E* de 54:46. Los dos isómeros se separan por cromatografía en columna de alúmina neutra con hexano:acetato de etilo 1:1 como eluyente. Se obtienen 0.21 g del isómero *E* que eluye primero y 0.25 g del isómero *Z* que eluye después (94 % de rendimiento). Ambos isómeros se cristalizan de diclorometano a -78 °C y se identifican por difracción de rayos X y RMN-¹³C.

(*Z*)-*N*-(5-hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((*Z*)-14b): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 169.32, 67.22, 57.22, 46.07, 40.56, 37.73, 31.76, 29.69, 24.57, 22.17; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 223 (20, [M⁺]), 209 (13), 208 (96), 205 (10), 190 (4), 180 (6), 166 (100), 164 (54), 149 (11), 146 (12), 107 (31), 106 (46), 95 (23), 91 (21); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₃H₂₁NO₂ 223.1572, encontrada 223.1527. *Determinación estructural por difracción de rayos X para (Z)-C₁₃H₂₁NO₂ · H₂O*: Datos del cristal: C₁₃H₂₃NO₃; Plato incoloro de dimensiones 0.42 x 0.38 x 0.03 mm, monoclinico, P2₁/c, *a* = 12.900(3), *b* = 7.9735(16), *c* = 13.189(3) Å, β = 94.21(3)°, *V* = 1352.9(5) Å³, *Z* = 4, 2 θ _{max} = 53°. Condiciones de adquisición de datos: difractoro Bruker P4, *T* = 150(2) K, Mo K α (λ = 0.71073 Å), ω -scans, 2751 reflexiones independientes de las 10061 medidas (*R*_{int} = 0.0490). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinado de *F*² (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 160 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno del grupo NH y de la molécula de agua se determinó por diferencia de Fourier y se refinó con restricción de las distancias N-H y O-H respectivamente utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto, *R*₁[*I* > 2 σ (*I*)] = 0.0445, *wR*₂ (todos los datos) = 0.1113, máximo $\Delta\rho$ = 0.217 eÅ⁻³.

(E)-N-(5-Hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((E)-14b): sólido blanco cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 169.25, 67.79, 57.45, 45.99, 40.61, 37.56, 31.64, 29.01, 24.58, 23.04; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 223 (20, [M⁺]), 209 (14), 208 (100), 205 (11), 190 (5), 180 (6), 166 (94), 164 (59), 149 (14), 146 (14), 108 (20), 107 (35), 106 (49), 95 (27), 91 (20), 60 (20); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₃H₂₁NO₂ 223.1572, encontrada 223.1527. *Determinación estructural por difracción de rayos X para (E)-C₁₃H₂₁NO₂ · CDCl₃:* Datos del cristal: C₁₄H₂₁DNO₂Cl₃; Plato incoloro de dimensiones 0.42 x 0.42 x 0.08 mm, monoclinico, Cc, $a = 6.8247(14)$, $b = 18.961(4)$, $c = 13.342(3)$ Å, $\beta = 99.46(3)^\circ$, $V = 1702.9(6)$ Å³, $Z = 4$, $2\theta_{\max} = 60^\circ$. Condiciones de adquisición de datos: difractómetro Nonius KappaCCD, $T = 150(2)$ K, Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å), ω -scans, 4892 reflexiones independientes de las 9068 medidas ($R_{\text{int}} = 0.0490$). Procesamiento de datos: solución por métodos directos y refinamiento de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, **1997**), 213 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno del grupo NH se determinó por diferencia de Fourier y se refinó con restricción de las distancias N-H y O-H respectivamente utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto. La molécula de cloroformo está desordenada sobre dos posiciones. Quedó determinada la polaridad (Parámetro de Flack $x = 0.03$ (10), (Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, A39, 876-881)), $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0573$, wR_2 (todos los datos) = 0.1633, máximo $\Delta\rho = 0.991$ eÅ⁻³.

Síntesis de los isómeros Z y E de acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo (14c). En un matraz de vidrio ámbar de 25 mL con tapón roscado SVL15, enfriado a -15 °C, se prepara una disolución de 0.30 g (1.4 mmol) de acetato de 2-metil-2-adamantilo (13c) en 15 mL de diclorometano. A continuación se adiciona a intervalos y bajo agitación 15.2 mL (1.4 mmol) de una disolución 0.095 M de TFDO (1b) en diclorometano y se deja reaccionar hasta que el título peroxídico se mantiene constante⁷² (2 horas aproximadamente). La mezcla de reacción se concentra a vacío. Se obtienen 0.27 g de un sólido blanco que se disuelve en diclorometano y se analiza por cromatografía de gases. El análisis muestra un 78 % de conversión en los isómeros hidroxilados con una relación Z/E de 69:31 (65 % de rendimiento). Estos compuestos son muy inestables por lo que no se pueden separar por cromatografía en columna, por tanto, se identifican sobre el espectro de RMN-¹³C del crudo de reacción.

(Z)-Acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo ((Z)-14c): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 170.42, 84.94, 67.21, 45.40, 40.26, 38.39, 32.81, 29.48, 22.19, 21.21; EM

(EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 165 (5, [M⁺ - OCOCH₃]), 164 (30), 107 (28), 106 (100).

(E)-Acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo ((E)-14c): aceite incoloro; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 170.37, 85.22, 67.68, 45.52, 41.23, 37.96, 31.50, 28.76, 22.15, 21.14; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 165 (5, [M⁺ - OCOCH₃]), 164 (28), 107 (27), 106 (100).

Síntesis de los isómeros Z y E de 2-fluoro-2-metil-5-adamantanol⁸¹ (14d). En un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 50 mL equipado con un tubo de cloruro cálcico, se disuelven 0.20 g (1.2 mmol) de metileno-5-adamantanol en 40 mL de pentano. La disolución se enfría a 0 °C, sobre ella se añaden 0.34 mL (13.1 mmol) de fluoruro de hidrógeno/piridina (70 % en HF) y se agita 30 minutos a esta temperatura. La fase sobrenadante se trata con 3.2 mL (26.9 mmol) de 2,3-dimetil-2-buteno, se agita durante 30 minutos y se concentra a vacío. Se obtienen 0.19 g de un sólido blanco que se redissuelve en diclorometano y se analiza por cromatografía de gases, la conversión es del 98 % y los isómeros hidroxilados se encuentran en una relación Z/E de 72:28 (85 % de rendimiento). La inestabilidad de estos compuestos impide su separación por cromatografía en columna, por lo que se identifican sobre el espectro de RMN-¹³C del crudo de reacción.

(Z)-2-Fluoro-2-metil-5-adamantanol ((Z)-14d): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 96.92 (d, J = 175 Hz), 67.11, 45.01 (d, J = 1 Hz), 40.52 (d, J = 4 Hz), 40.08 (d, J = 19 Hz), 33.87 (d, J = 8 Hz), 29.48 (d, J = 2 Hz), 23.50 (d, J = 27 Hz); RMN-¹⁹F (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -136.20; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 184 (35, [M⁺]), 169 (1), 165 (1), 164 (8), 95 (100), 94 (20); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇OF 184.1263, encontrada 184.1259.

(E)-2-Fluoro-2-metil-5-adamantanol ((E)-14d): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 97.49 (d, J = 174 Hz), 67.94, 45.62, 42.25 (d, J = 9 Hz), 39.52 (d, J = 21 Hz), 31.54 (d, J = 3 Hz), 28.83, 24.39 (d, J = 28 Hz); RMN-¹⁹F (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) -144.22; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 184 (28), 165 (1), 164 (4), 95 (100), 94 (15); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇OF 184.1263, encontrada 184.1258.

Síntesis de los isómeros Z y E de 4-clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio (14e). En un matraz de vidrio ámbar de 25 mL con tapón roscado SVL15, enfriado a -15 °C, se prepara una disolución de 0.30 g (0.84 mmol)

de 4-clorobencenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (**13e**) en 15 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. Sobre esta disolución se adicionan 6.6 mL (0.85 mmol) de una disolución 0.13 M de TFDO (**1b**) en diclorometano. La evolución de la reacción se controla por iodometría⁷² y se observa que a partir de 1 hora el título peroxídico de TFDO (**1b**) se mantiene constante. La disolución se concentra a vacío. Se obtienen 0.25 g de un sólido blanco que se analiza por espectroscopía de RMN-¹³C. La conversión en los isómeros hidroxilados es del 98 % (80 % de rendimiento). Los isómeros se identifican por comparación del patrón de señales de RMN-¹³C de estos isómeros con el patrón de señales de los isómeros *Z* y *E* de **14b** y **14g**, que ya han sido identificados inequívocamente por difracción de rayos X. Se obtiene una relación *Z/E* de 58:42.

(Z)-4-Clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((Z)-14e): sólido blanco; RMN-¹³C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) 146.09, 138.07, 130.36, 129.60, 68.28, 60.35, 47.36, 42.23, 39.73, 32.37, 30.83, 24.91; HRMS (EI⁺): calculada para [C₁₁H₂₀NO]⁺ 182.1545, encontrada 182.1550.

(E)-4-Clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((E)-14e): sólido blanco; RMN-¹³C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) 146.09, 138.07, 130.36, 129.60, 67.91, 60.13, 47.68, 40.87, 40.04, 33.96, 31.29, 24.07; HRMS (EI⁺): calculada para [C₁₁H₂₀NO]⁺ 182.1545, encontrada 182.1550.

Trifluoroacetilación de los isómeros *Z* y *E* de 4-clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio (14e). La mezcla de isómeros **14e** (0.25 g, 0.67 mmol) se disuelve en 10 mL de 2,2,2-trifluoroetanol, se adicionan 0.25 g de carbonato potásico y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se concentra a vacío. El sólido obtenido se disuelve en 15 mL de acetonitrilo, se adiciona sobre una disolución enfriada a 0 °C de 2.3 mL (16.3 mmol) de anhídrido trifluoroacético en 5 mL de acetonitrilo y se mantiene bajo agitación durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se adiciona sobre la mezcla de reacción bicarbonato sódico sólido hasta pH neutro y se concentra a vacío. El residuo se redissuelve en diclorometano, se filtra y la fase orgánica se concentra a vacío. Se obtienen 0.20 g de un sólido blanco (80% de rendimiento). Los isómeros trifluoroacetilados se analizan por cromatografía de gases y por espectroscopía de masas y de RMN-¹³C. La comparación de la relación *Z/E*

de los isómeros trifluoroacetilados con la obtenida para los isómeros *Z* y *E* de 4-clorobenzenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((*Z*)- y (*E*)-**14e**), ya identificados por RMN-¹³C, permite asignar ambos isómeros inequívocamente.

(*Z*)-5-Trifluoroacetato de N-(2-metil-2-adamantil)trifluoroacetamida: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 156.93 (q, *J* = 41 Hz), 155.91 (q, *J* = 38 Hz), 115.83 (q, *J* = 288 Hz), 115.02 (q, *J* = 285 Hz), 85.33, 59.22, 46.06, 39.12, 36.45, 35.18, 29.93, 22.04; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 373 (2, [M⁺]), 372 (8), 358 (100), 260 (25), 259 (26), 244 (10), 147 (20), 146 (53), 131 (40), 106 (39), 105 (46), 91 (31).

(*E*)-5-Trifluoroacetato de N-(2-metil-2-adamantil)trifluoroacetamida: sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 156.86 (q, *J* = 40 Hz), 155.85 (q, *J* = 37 Hz), 115.75 (q, *J* = 288 Hz), 114.98 (q, *J* = 284 Hz), 85.79, 59.71, 45.89, 39.32, 36.39, 34.93, 29.32, 22.70; EM (EI⁺, 70 eV): *m/z* (abund. rel.) 373 (1, [M⁺]), 358 (40), 261 (12), 260 (32), 259 (58), 244 (9), 204 (20), 147 (30), 146 (100), 131 (45), 106 (58), 105 (60), 93 (23), 91 (37), 69 (29).

Síntesis de los isómeros *Z* y *E* de 2-cloro-2-metil-5-adamantanol⁸² (14f**).**

Previamente a la síntesis, se trata alúmina neutra de Merck a 120 °C y presión atmosférica durante al menos 48 horas, una vez enfriada a temperatura ambiente se conserva en un frasco seco y cerrado. A continuación se homogeneizan bajo agitación, en un matraz de 25 mL bajo atmósfera inerte y temperatura ambiente, 2 g de alúmina estabilizada y 0.10 g (0.61 mmol) de metileno-5-adamantanol en 6 mL de diclorometano seco. Se adicionan 0.07 mL (0.79 mmol) de cloruro de oxalilo al 98 % y se agita 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a vacío y la alúmina se lava con abundante diclorometano (al menos 15 mL). La fase orgánica se extrae sucesivamente con una disolución saturada de carbonato sódico (2 x 10 mL) y agua destilada (1 x 10 mL). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 mL). Finalmente, la fase orgánica se lava con cloruro amónico saturado (1 x 10 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. El análisis por cromatografía de gases del residuo (0.13 g) disuelto en diclorometano muestra una conversión del producto de partida del 98 % y una relación *Z/E* de 90:10 (94 % de rendimiento). Estos productos son muy lábiles y no se pueden separar por cromatografía en columna por lo que se identifican sobre el espectro de RMN-¹³C del crudo de reacción y por espectrometría de masas.

(Z)-2-Cloro-2-metil-5-adamantanol ((Z)-14f): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 78.00, 67.30, 45.85, 43.34, 41.69, 33.39, 29.47, 29.14; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 200 (33, [M⁺]), 165 (13), 164 (11), 109 (26), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇ClO 200.0968, encontrada 200.0971.

(E)-2-Cloro-2-metil-5-adamantanol ((E)-14f): sólido blanco; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 77.24, 67.43, 46.54, 42.64, 41.77, 32.77, 29.68, 29.07; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 200 (21), 182 (19), 165 (8), 164 (6), 147 (8), 95 (100); HRMS (EI⁺): calculada para C₁₁H₁₇ClO 200.0968, encontrada 200.0973.

Síntesis de los isómeros Z y E de 2-metil-2-nitro-5-adamantanol (14g). En un matraz de vidrio ámbar de 25 mL con tapón roscado SVL15, enfriado a -15 °C, se prepara una disolución de 0.35 g (1.8 mmol) de 2-metil-2-nitroadamantano (**13g**) en 15 mL de diclorometano y se adicionan 18.9 mL (1.8 mmol) de una disolución 0.095 M de TFDO (**1b**) en diclorometano. Tras 20 horas de reacción a esta temperatura se concentra a vacío. El residuo se redissuelve en diclorometano y se analiza por cromatografía de gases. El análisis muestra una conversión del 77 % y una relación Z/E de 62:38. Los isómeros se separan por cromatografía en columna de sílice con hexano hasta hexano:acetato de etilo 50:1 como eluyente. Se obtienen 0.08 g del isómero E y 0.21 g del isómero Z (77 % de rendimiento). El isómero E, que eluye primero, se cristaliza y se identifica por difracción de rayos X.

(Z)-2-Metil-2-nitro-5-adamantanol ((Z)-14g): sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 92.58, 66.35, 45.08, 41.69, 37.38, 32.66, 28.90, 25.36; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 165 (100, [M⁺ - NO₂]), 164 (25), 147 (10), 107 (33), 95 (33); HRMS (EI⁺): calculada para [C₁₁H₁₇NO₃ - OH]⁺ 194.1181, encontrada 194.1178.

(E)-2-Metil-2-nitro-5-adamantanol ((E)-14g): sólido cristalino; RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 92.99, 67.47, 45.60, 41.04, 37.38, 32.75, 28.21, 26.36; EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) 165 (100, [M⁺ - NO₂]), 147 (10), 107 (29), 95 (31); HRMS (EI⁺): calculada para [C₁₁H₁₇NO₃ - OH - CH₃]⁺ 179.1072, encontrada 179.1052. *Determinación estructural por difracción de rayos X:* Datos del cristal: C₁₁H₁₇NO₃; Estaca incolora de dimensiones 0.48 x 0.07 x 0.04 mm, hexagonal, P3₂, a = 11.6811(17), b = 11.6811(17), c = 6.6739(13) Å, γ = 120°, V = 788.6(2) Å³, Z = 3, 2θ_{max} = 50°. Condiciones de adquisición de datos: difractómetro Nonius KappaCCD, T = 100(2) K, Mo Kα (λ = 0.71073 Å), ω-scans, 1779 reflexiones independientes de las 4860 medidas (Rint = 0.0488). Procesamiento

de datos: solución por métodos directos y refinó de F^2 (programa SHELX97, G. M. Sheldrick, University of Göttingen, **1997**), 138 parámetros, la posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *rigid* para los grupos hidroxilo y metilo y un modelo *riding* para el resto. No quedó determinada la estructura absoluta, $R_1[|I| > 2\sigma(I)] = 0.0366$, wR_2 (todos los datos) = 0.0802, máximo $\Delta\rho = 0.138 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

Tabla 6: Características espectroscópicas de RMN-¹³C de los isómeros Z de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituídos (Z)-14b-g^(a)

(Z)-10	Z	C _{1,3}	C ₂	C _{4,9}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8,10}	CH ₃	Otros
b	NHCOCH ₃	37.73	57.22	40.56	67.22	46.07	29.69	31.76	24.57	CO: 169.32 COCH ₃ : 22.17
c	OCOCH ₃	38.39	84.94	40.26	67.21	45.40	29.48	32.81	22.19	CO: 170.42 OCOCH ₃ : 21.21
d	F	40.08 (d, J = 19)	96.92 (d, J = 175)	40.52 (d, J = 4)	67.11	45.01 (d, J = 1)	29.48 (d, J = 2)	33.87 (d, J = 8)	23.50 (d, J = 27)	
e	NH ₃ ^{+(b)}	39.73	68.28	42.23	60.35	47.36	30.83	32.37	24.91	146.09, 138.07 130.36, 129.60
f	Cl	43.34	67.30	41.69	78.00	45.85	29.47	33.39	29.14	
g	NO ₂	37.38	92.58	41.69	66.35	45.08	28.90	32.66	25.36	

(a) RMN-¹³C a 75 MHz, cloroformo-*d*₁, δ (ppm), J (Hz). (b) Espectro en metanol-*d*₄.

Tabla 7: Características espectroscópicas de RMN-¹³C de los isómeros E de 5-hidroxi-2-metiladamantanos 2-sustituídos (E)-14b-g^(a)

(E)-10	Z	C _{1,3}	C ₂	C _{4,9}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8,10}	CH ₃	Otros
b	NHCOCH ₃	37.56	57.45	40.61	67.79	45.99	29.01	31.64	24.58	CO: 169.25 COCH ₃ : 23.04
c	OCOCH ₃	37.96	85.22	41.23	67.68	45.52	28.76	31.50	22.15	CO: 170.37 OCOCH ₃ : 21.14
d	F	39.52 (d, J = 21)	97.49 (d, J = 174)	42.25 (d, J = 9)	67.94	45.62	28.83	31.54 (d, J = 3)	24.39 (d, J = 28)	
e	NH ₃ ^{+(b)}	40.04	67.91	40.87	60.13	47.68	31.29	33.96	24.07	146.09, 138.07 130.36, 129.60
f	Cl	42.64	67.43	41.77	77.24	46.54	29.68	32.77	29.07	
g	NO ₂	37.38	92.99	41.04	67.47	45.60	28.21	32.75	26.36	

(a) RMN-¹³C a 75 MHz, cloroformo-*d*₁, δ (ppm), J (Hz). (b) Espectro en metanol-*d*₄.

5.9 DETERMINACIÓN DE LA SELECTIVIDAD *Z/E* EN LA OXIDACIÓN DE ADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS **9i-o**, 2-METILADAMANTANO (**11**) Y 2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS **13b-g** CON METIL(TRIFLUOROMETIL)-DIOXIRANO (**1b**)

Las reacciones se llevan a cabo por triplicado, en tres matraces de 25 mL con tapón roscado SVL 15, sumergidos en un baño a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, termostatado mediante un criostato con control externo de temperatura. Cada matraz se carga con una disolución 0.05 M del sustrato en diclorometano a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, y sobre esta disolución, se adiciona de una vez una alícuota de una disolución de metil(trifluorometil)dioxirano (**1b**) en diclorometano. Las cantidades se ajustan para alcanzar una relación molar inicial sustrato:dioxirano de 3:2 y una concentración inicial de sustrato 0.03 M. Las reacciones, protegidas de la luz, se agitan durante dos horas a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las mezclas de reacción se evaporan a vacío para eliminar el dioxirano no reaccionado, y se redisuelven en el mismo volumen de diclorometano. Cada una de las disoluciones resultantes se analiza al menos tres veces por cromatografía de gases; los productos se identifican por comparación con las muestras auténticas, preparadas como se ha descrito previamente.

Las reacciones de oxidación de 2-metiladamantano (**11**) y los derivados de 2-metiladamantano 2-sustituido **13b-g** se llevan a cabo con una relación molar inicial sustrato:dioxirano 5:1. En estos casos las mezclas de reacción se analizan directamente.

Las reacciones de oxidación de 4-clorobenzenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (**13e**) se llevan a cabo sobre una disolución del sustrato en 2,2,2-trifluoroetanol y con relación molar inicial **13e:1b** de 2:1. Las mezclas de reacción se tratan sucesivamente con carbonato potásico y anhídrido trifluoroacético, tal y como se describe en un apartado anterior.

La relación Z/E se determina directamente a partir de las áreas correspondientes a los alcoholes isómeros Z y E . Cada una de las muestras se analiza al menos tres veces. El valor de selectividad Z/E es el promedio de, al menos, tres experimentos independientes.

5.10 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C

5.10.1 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE ADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 9i-o

5.10.2 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXIADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 10i-o

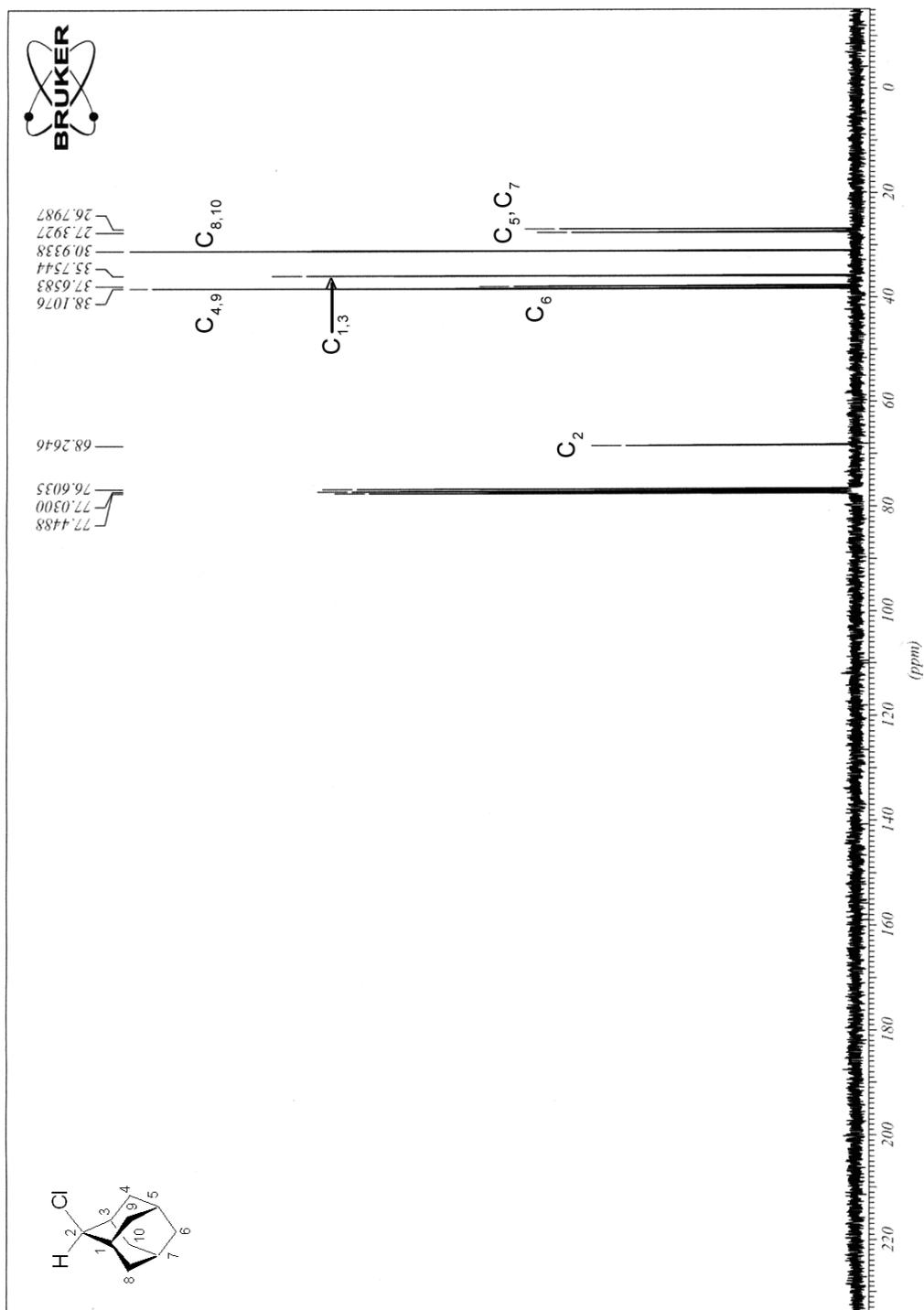
5.10.3 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE 2-METILADAMANTANO (11) Y DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 2-METIL-5-ADAMANTANOL (12)

5.10.4. ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE 2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 13a-g

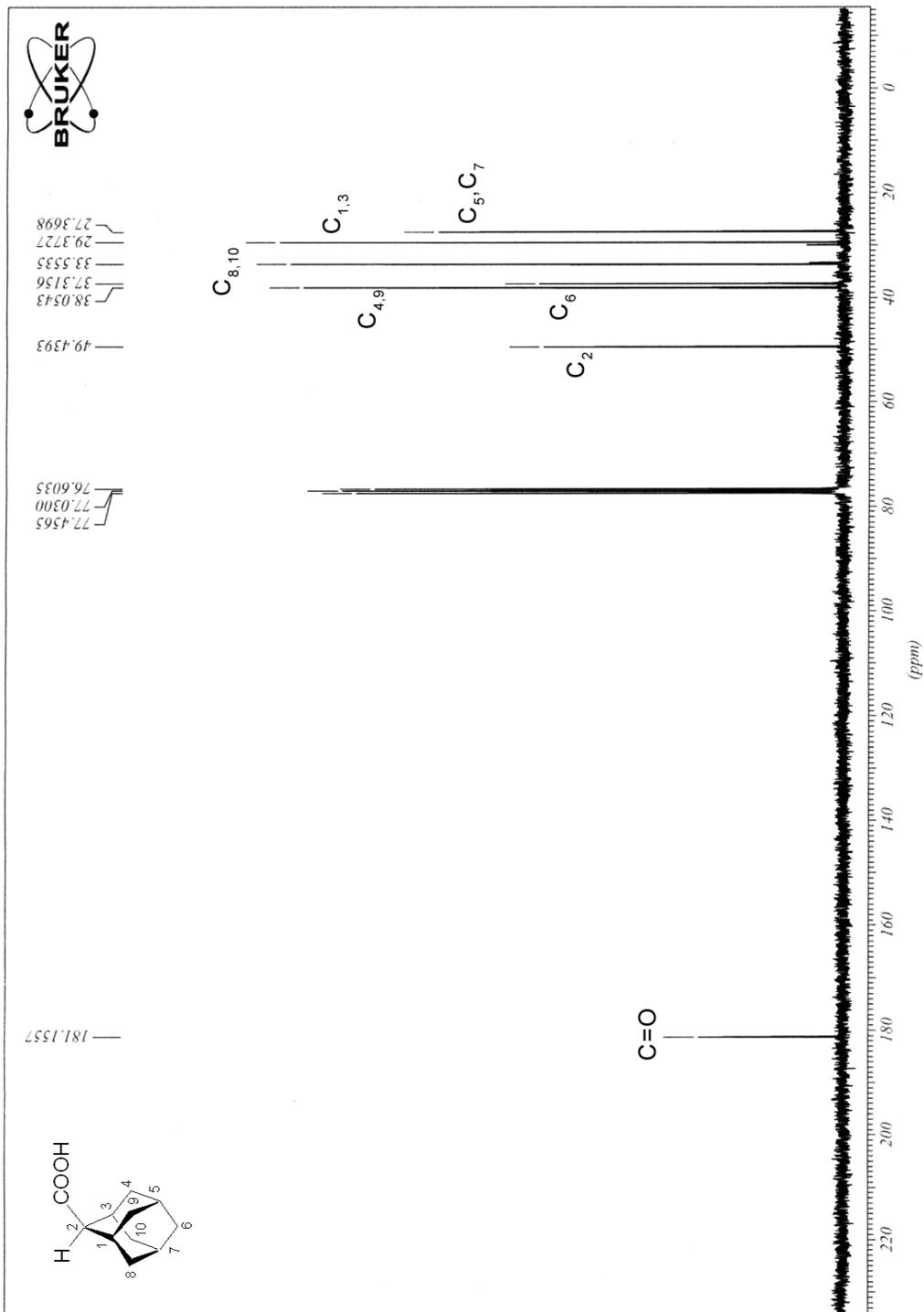
5.10.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXI-2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 14a-g

5.10.1 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE ADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 9i-o

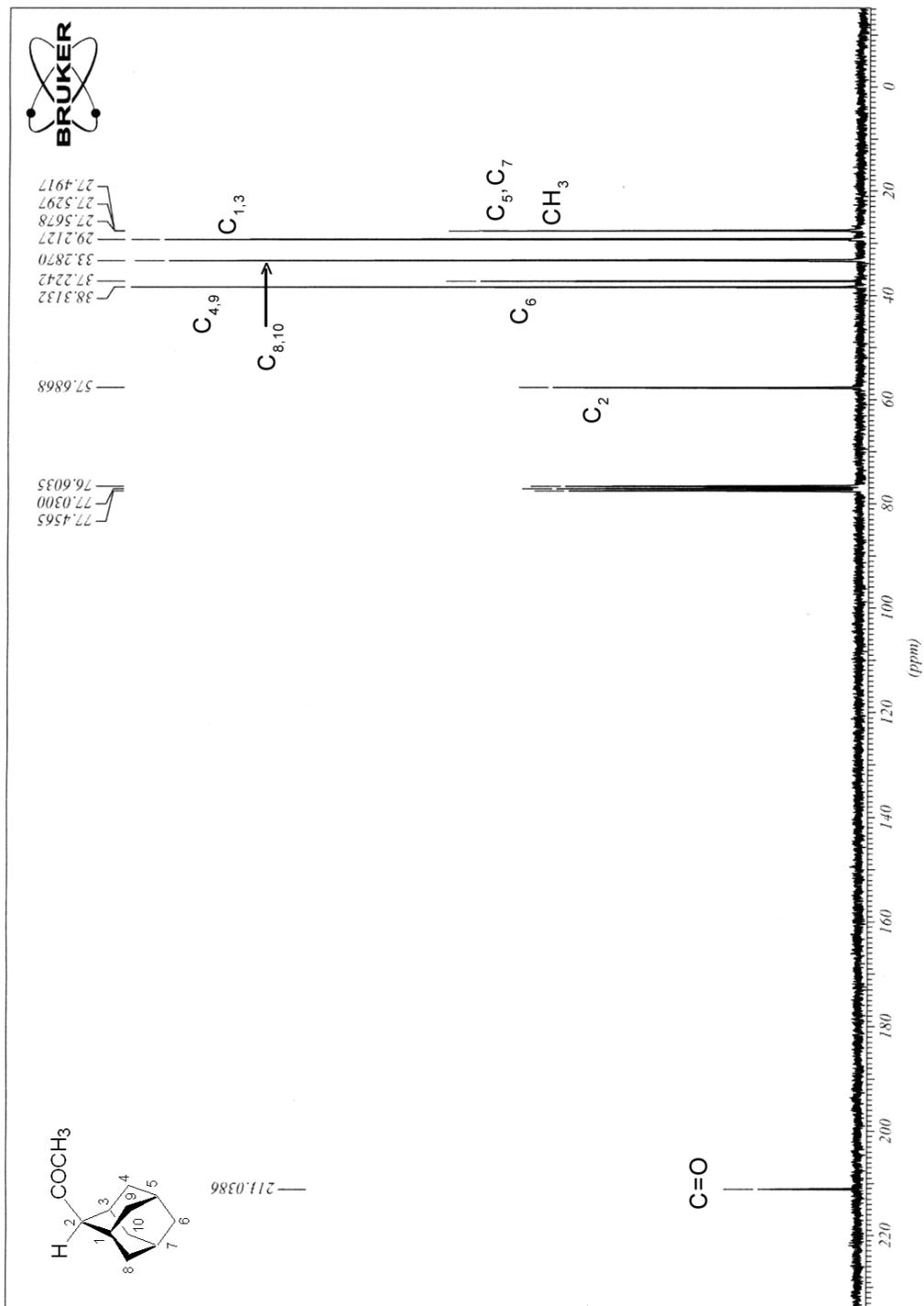
2-Cloroadamantano (9i)



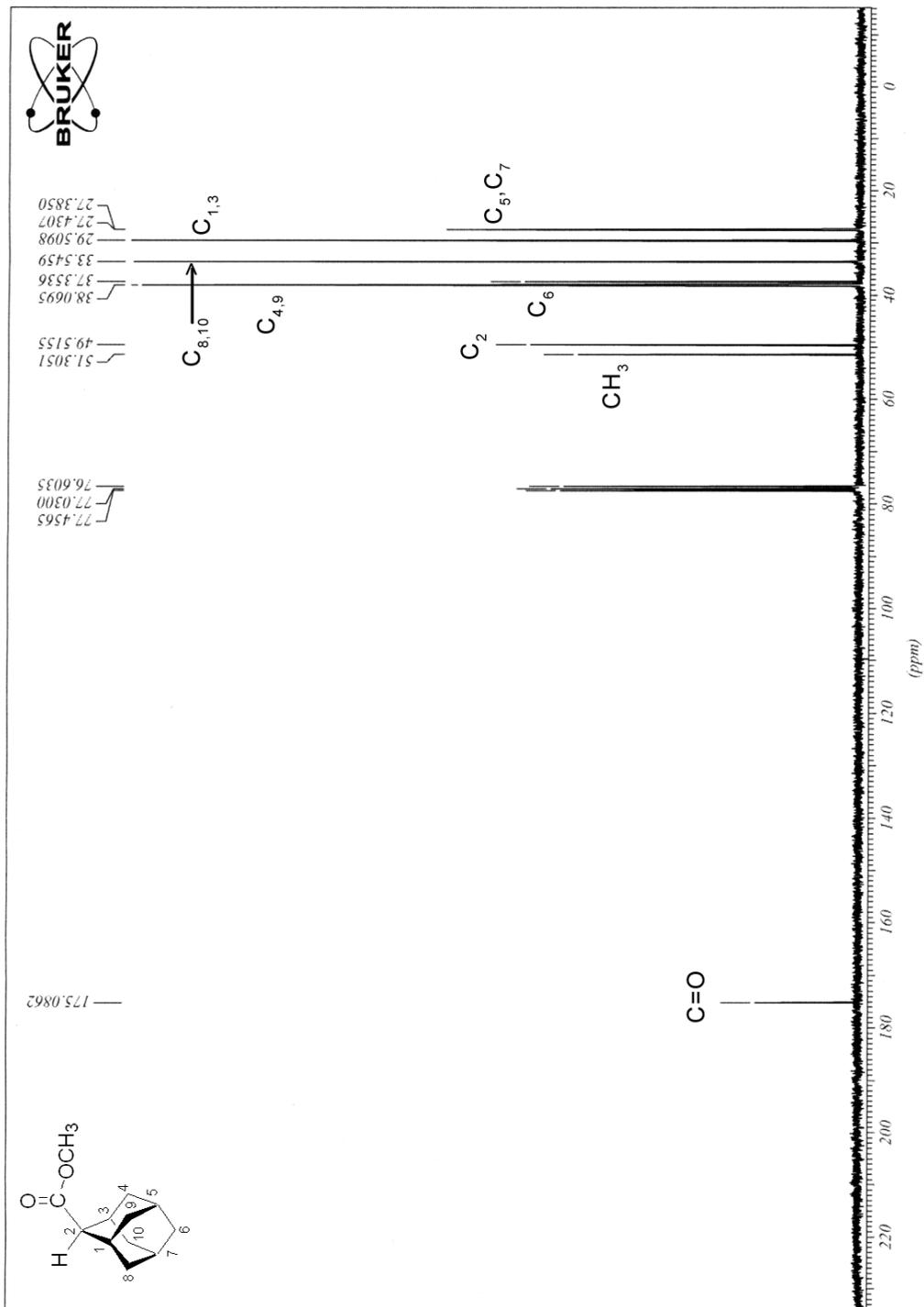
Ácido 2-adamantanocarboxílico



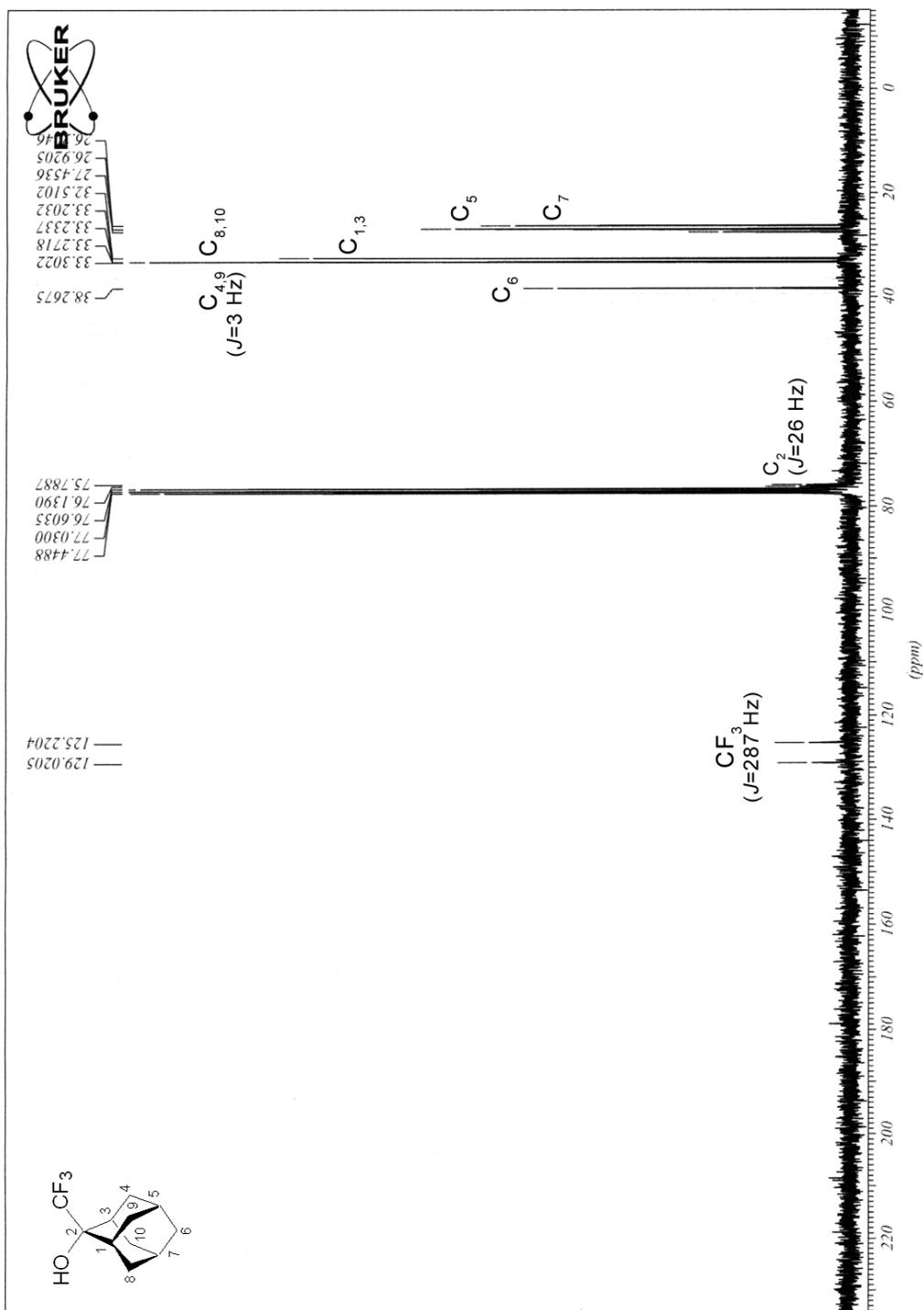
2-Adamantilmetilcetona (9j)



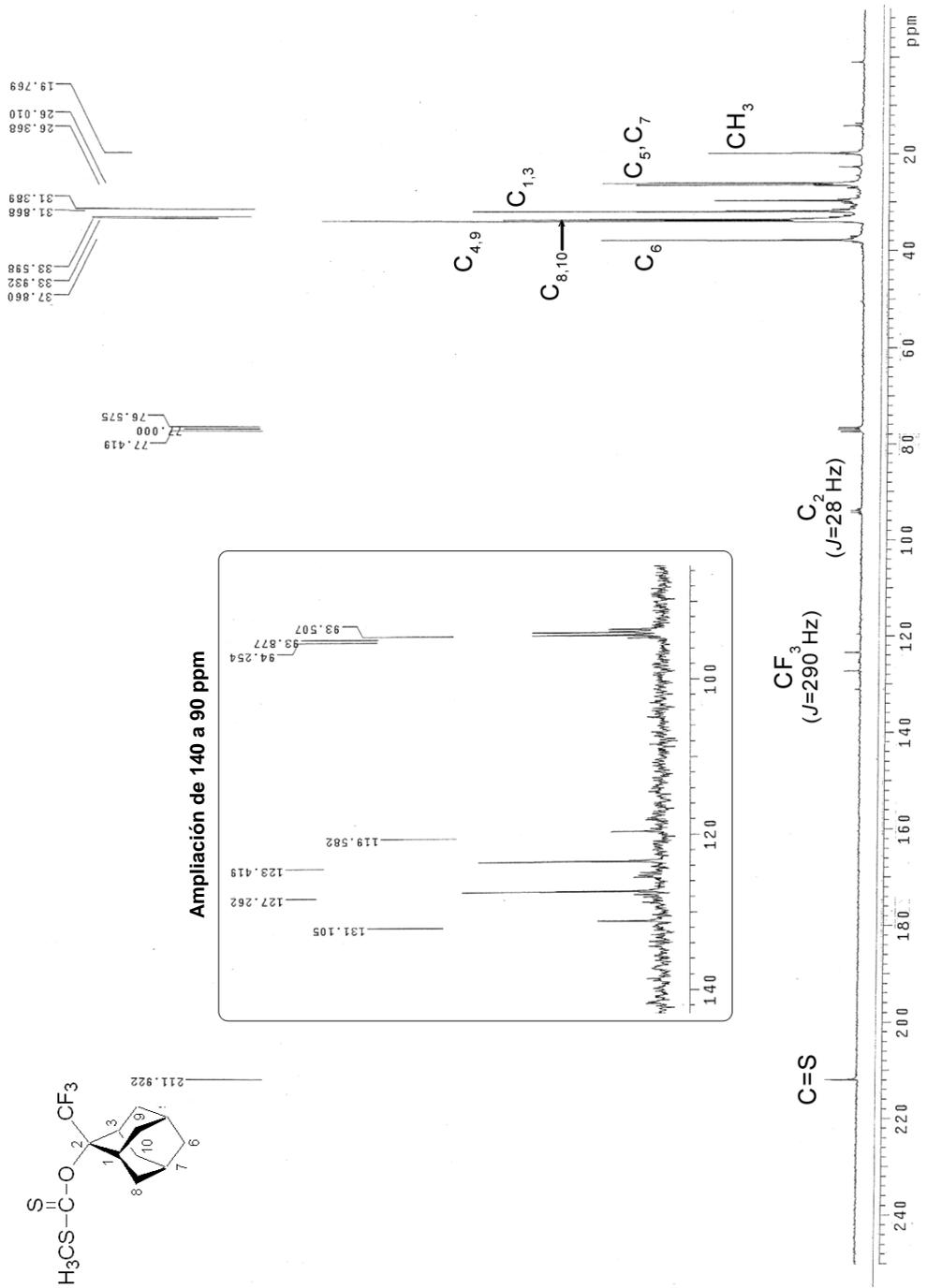
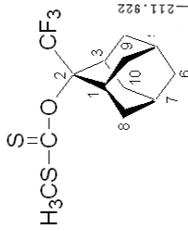
2-Adamantanocarboxilato de metilo (9k)



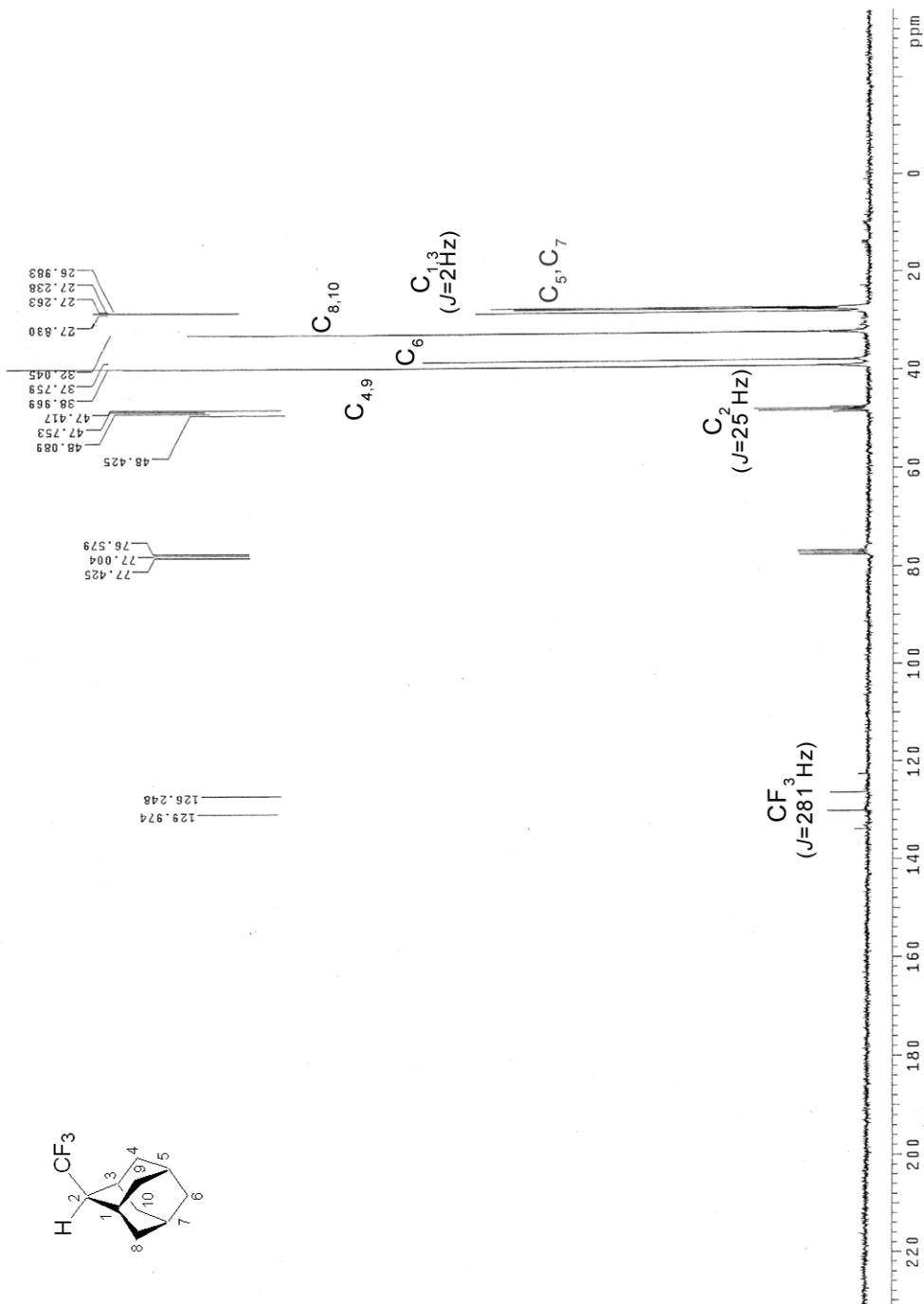
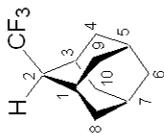
2-Trifluorometil-2-adamantanol



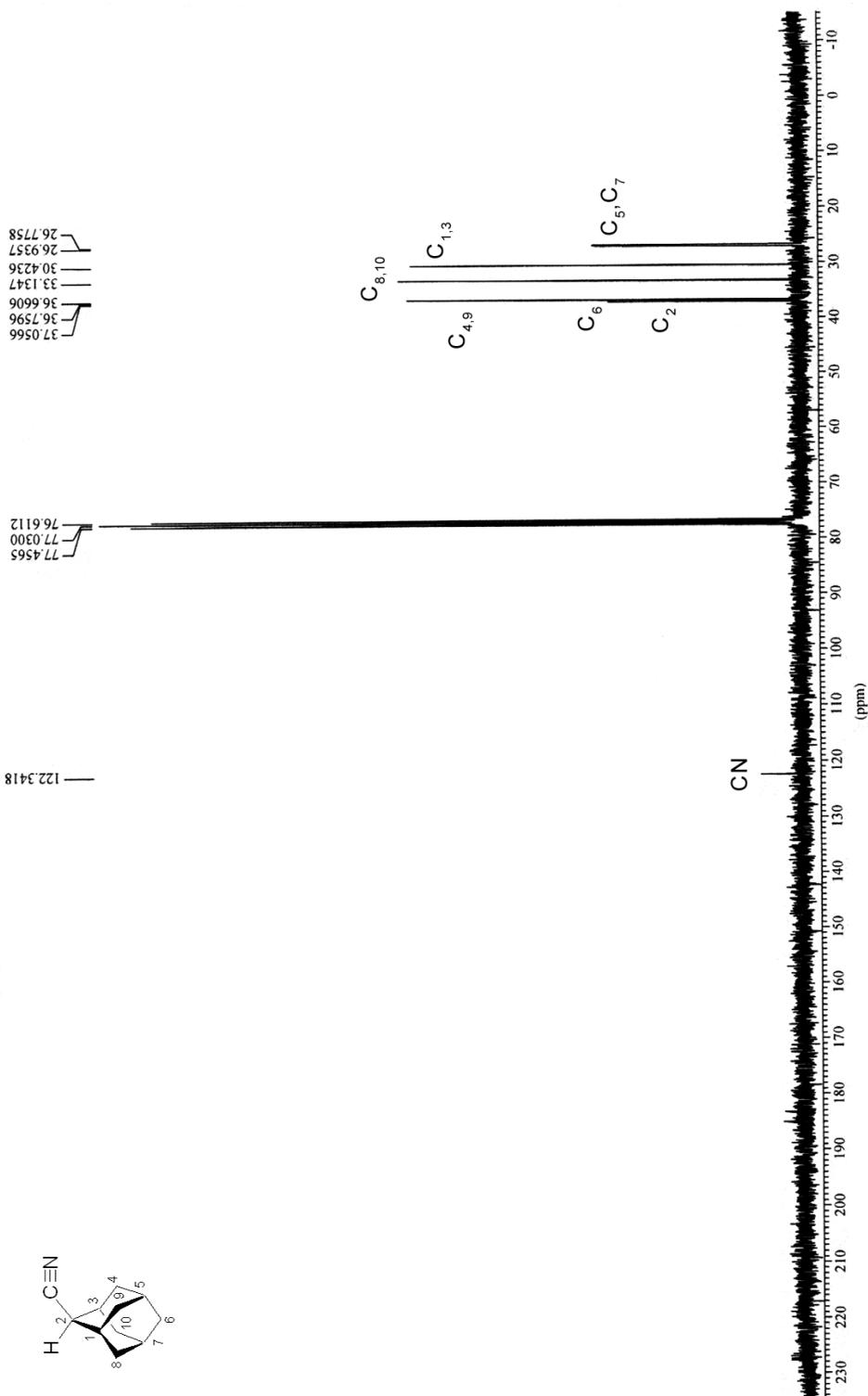
Ditiocarbonato de O-[(2-trifluorometil)-2-adamantil]-S-metilo



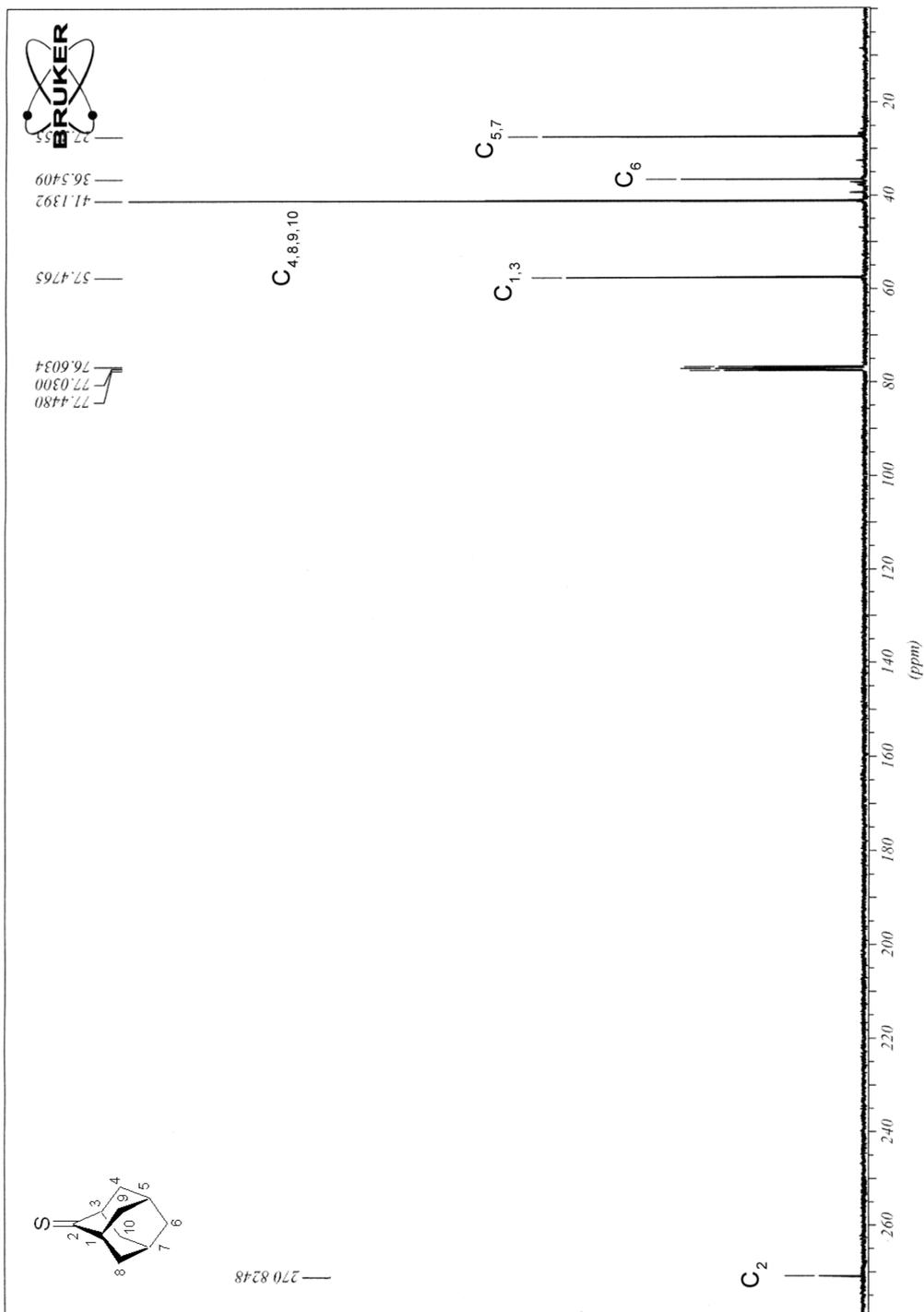
2-Trifluorometiladamantano (9I)



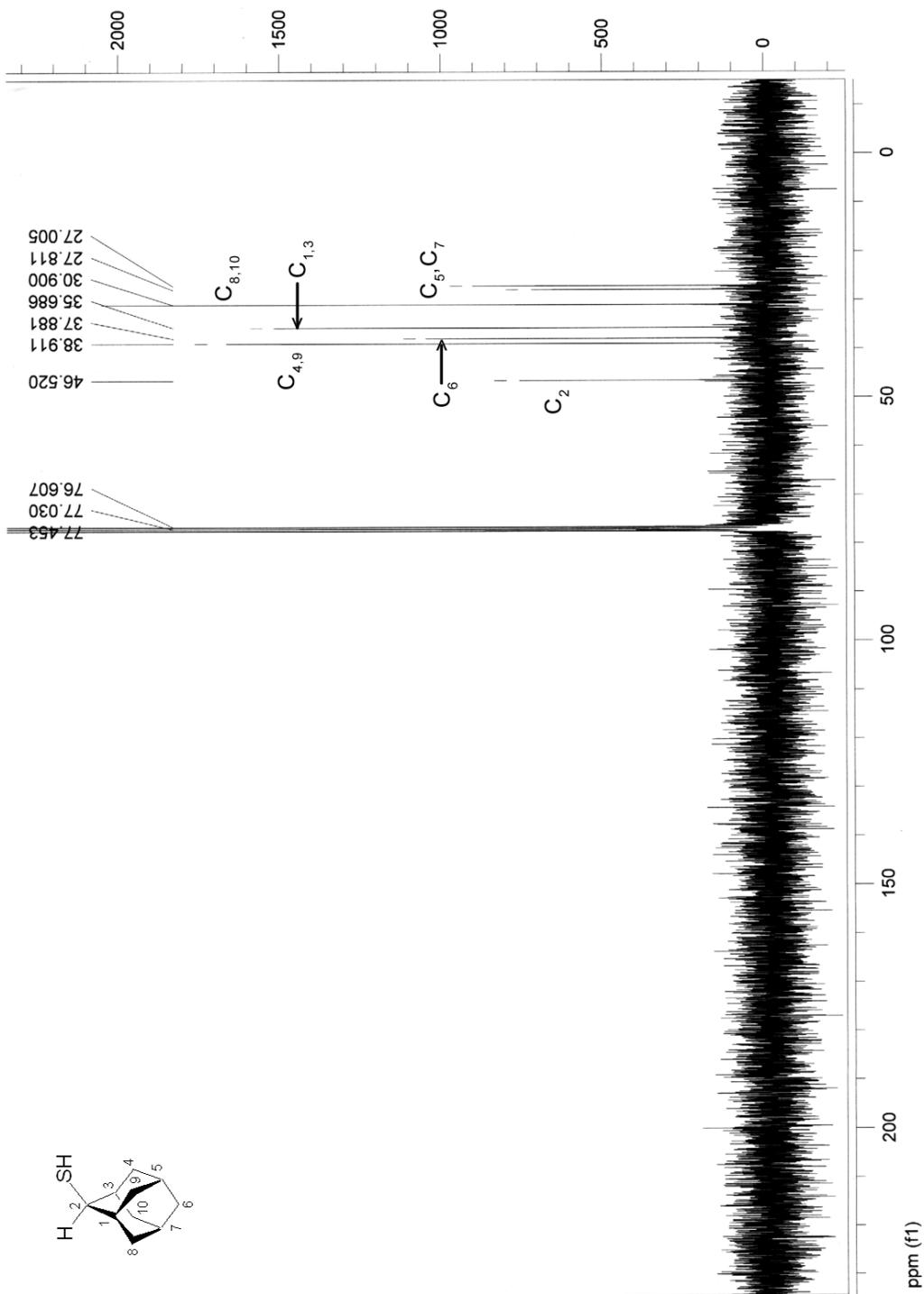
2-Adamantanocarbonitrilo (9m)



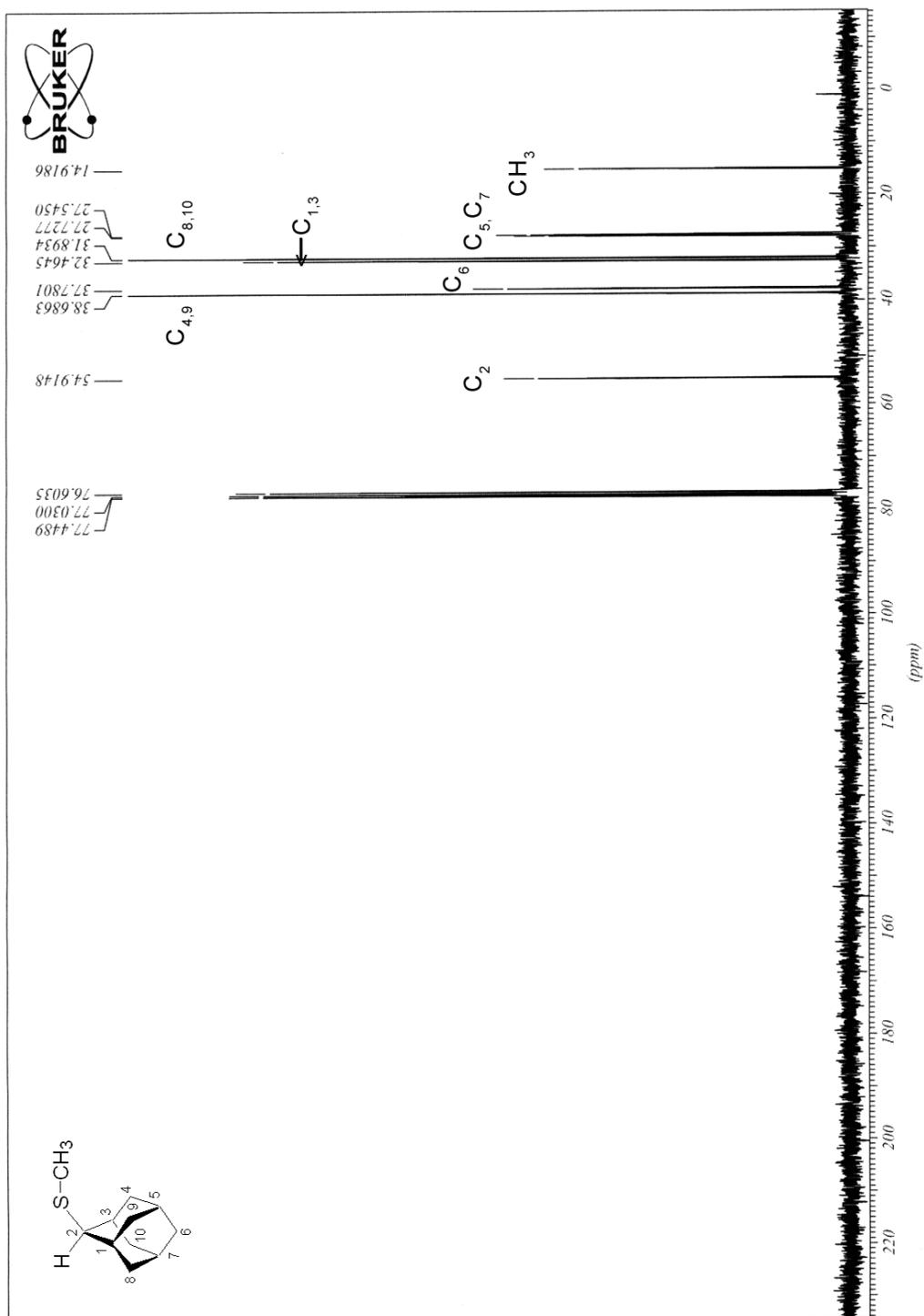
2-Adamantanotiona



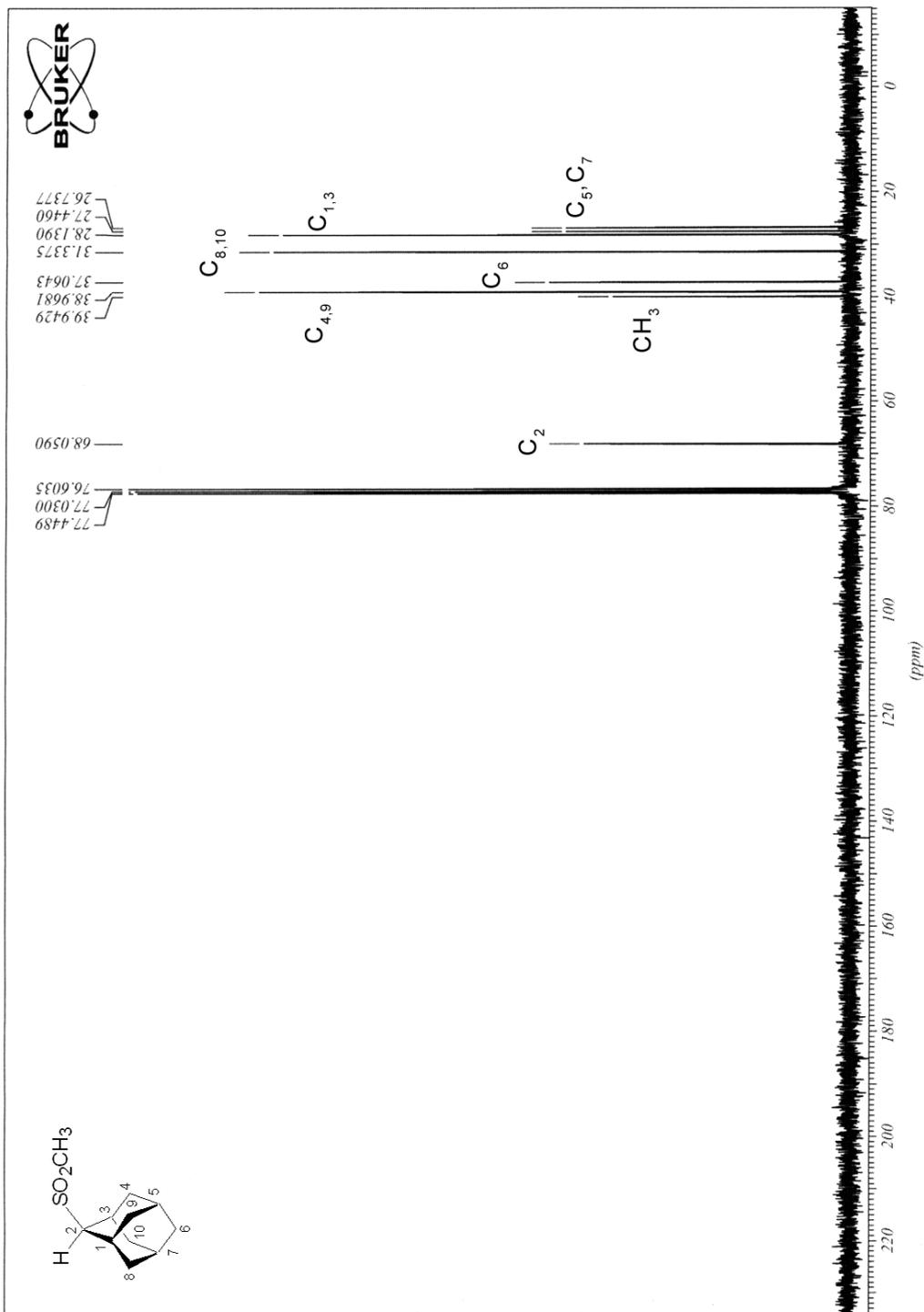
2-Adamantanotiol



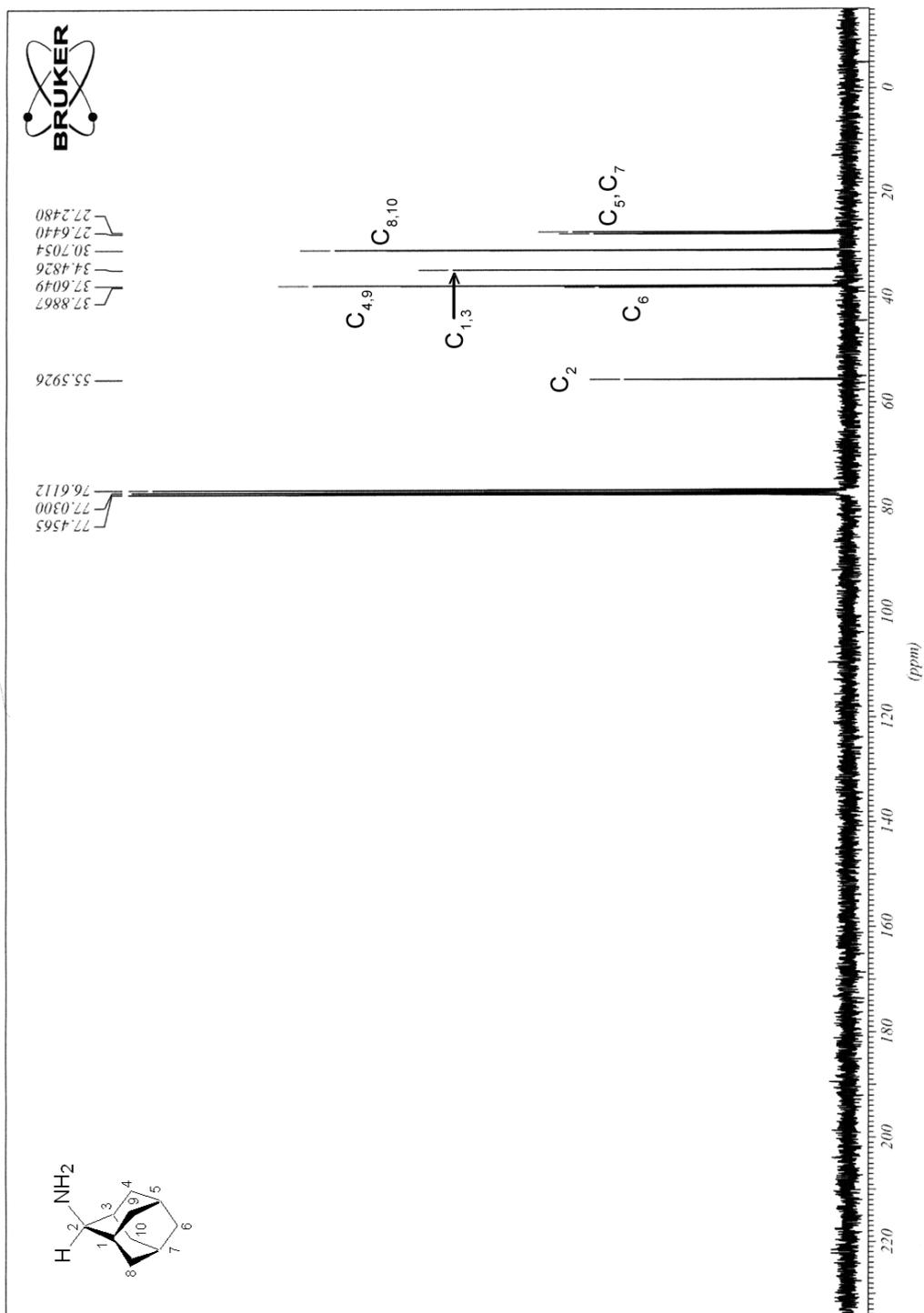
2-(Metiltio)adamantano



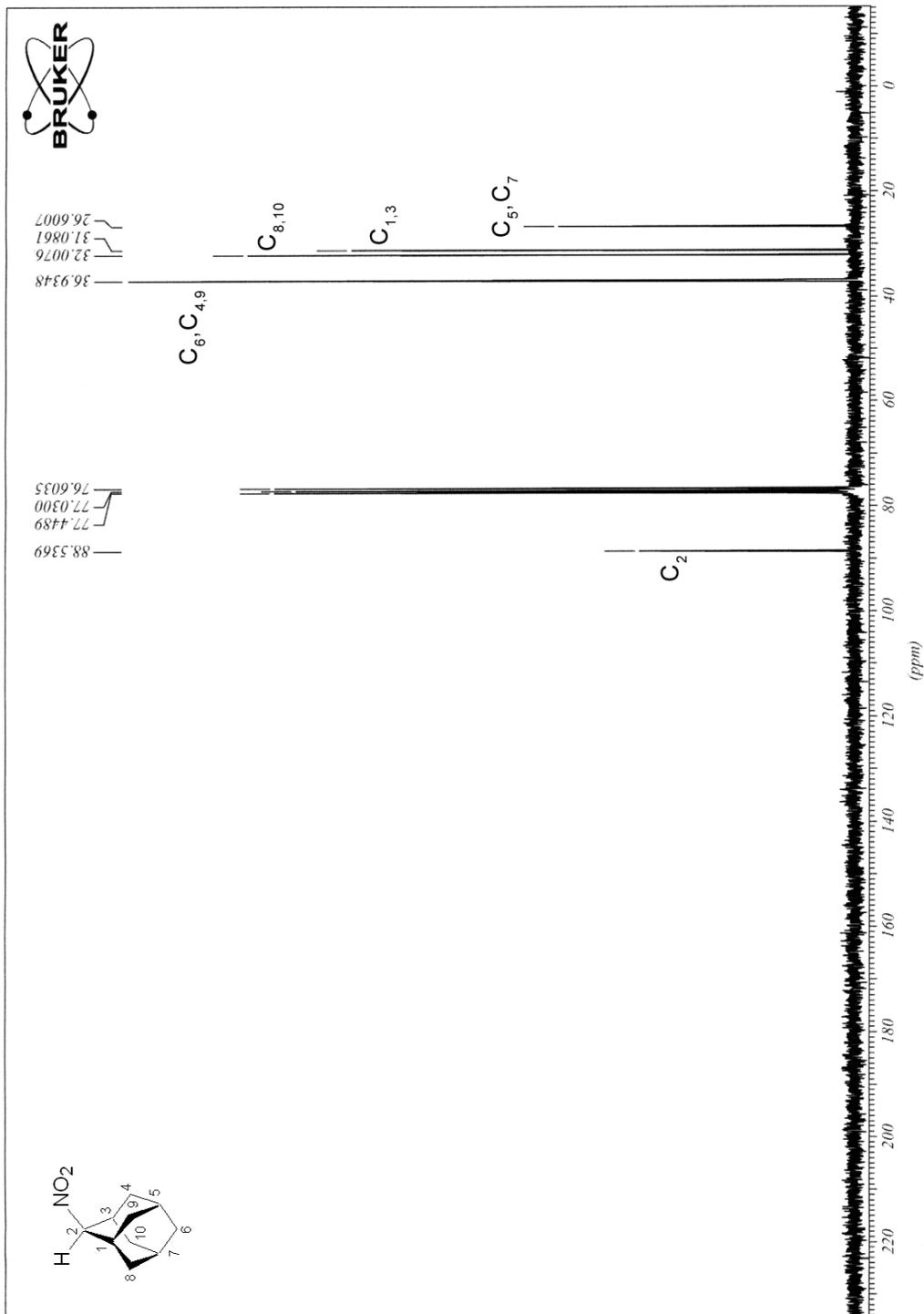
2-Adamantilmethylsulfona (9n)



2-Adamantilamina

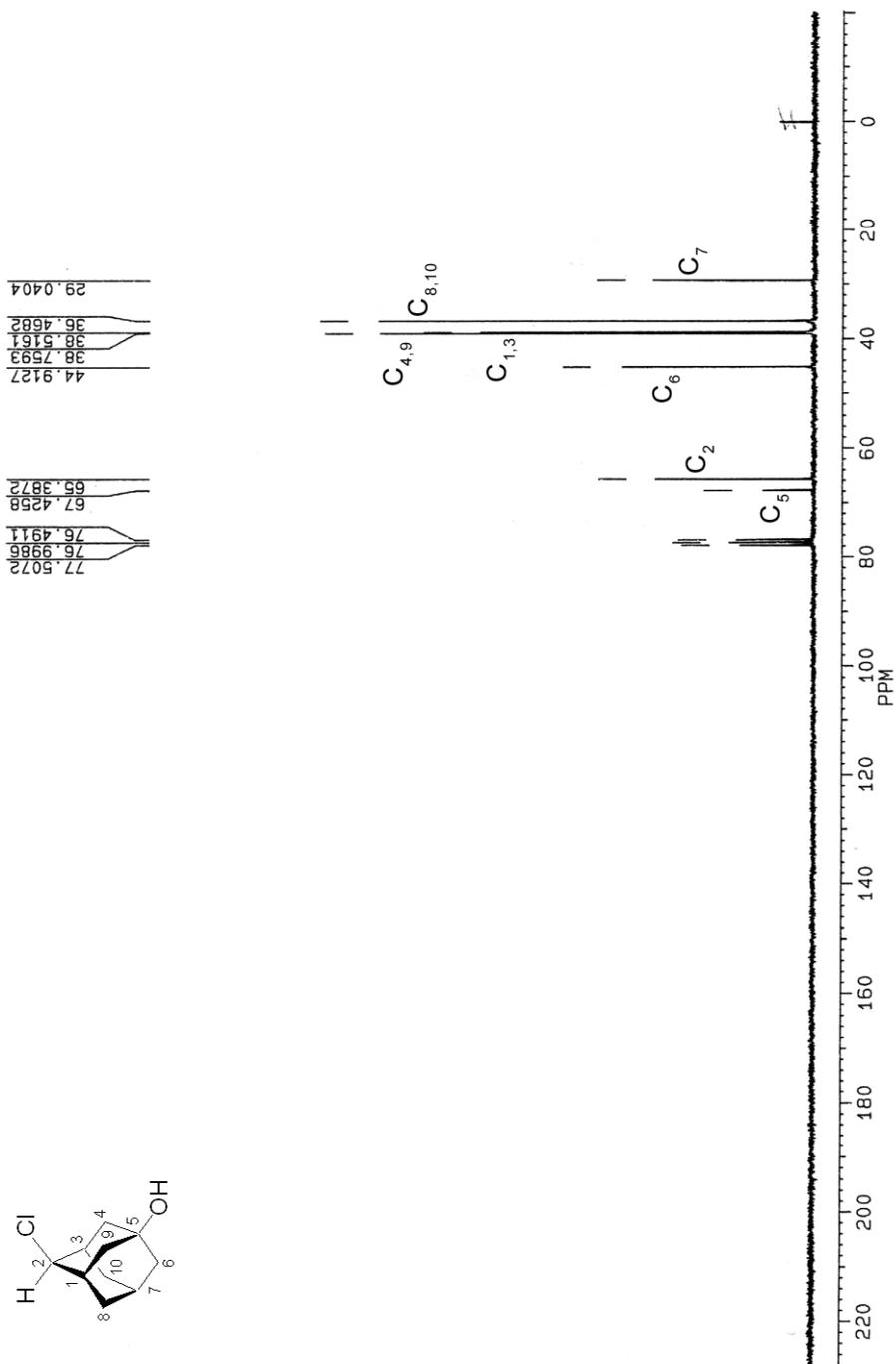
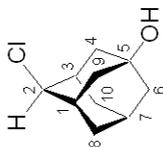


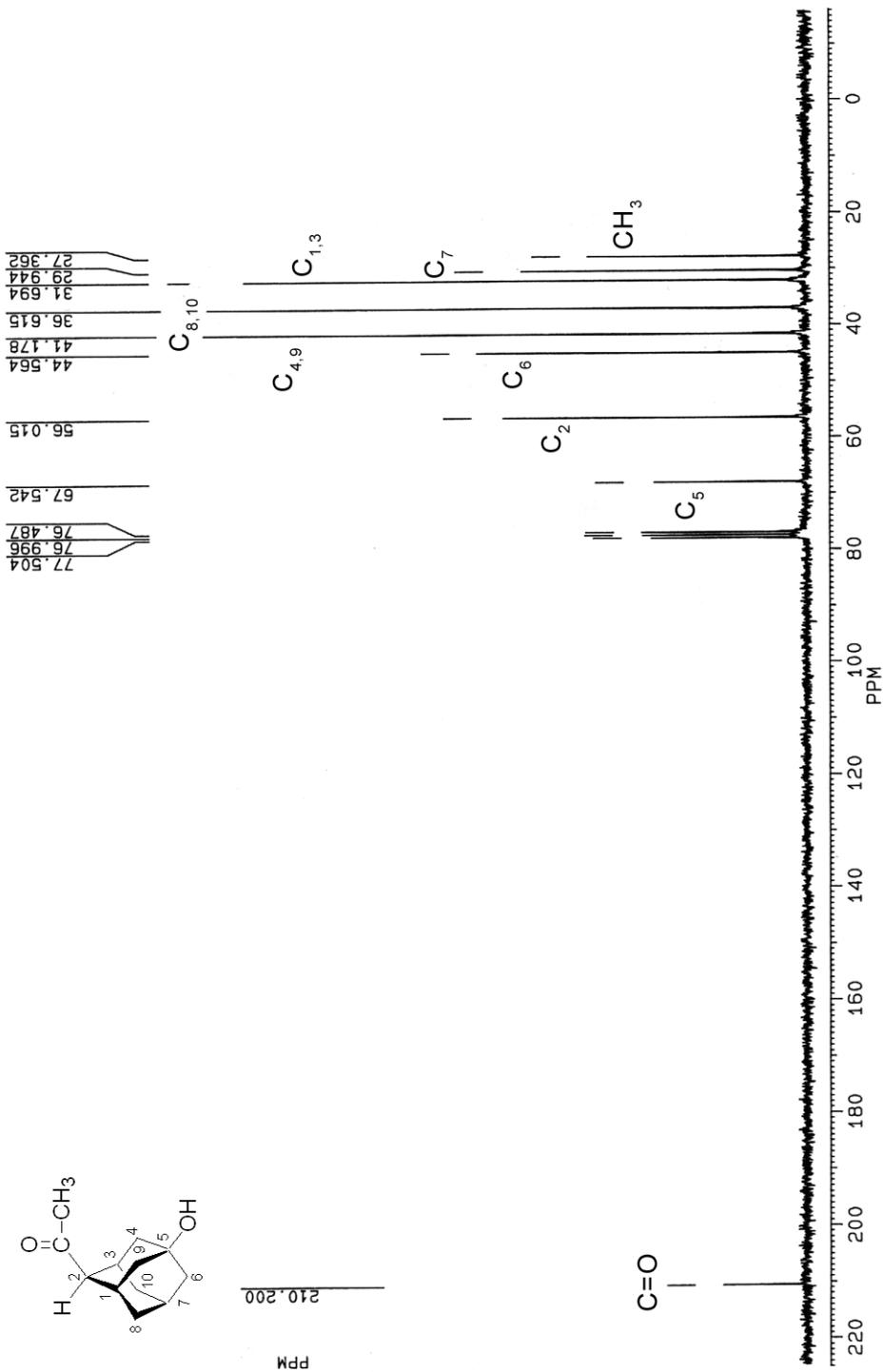
2-Nitroadamantano (9o)

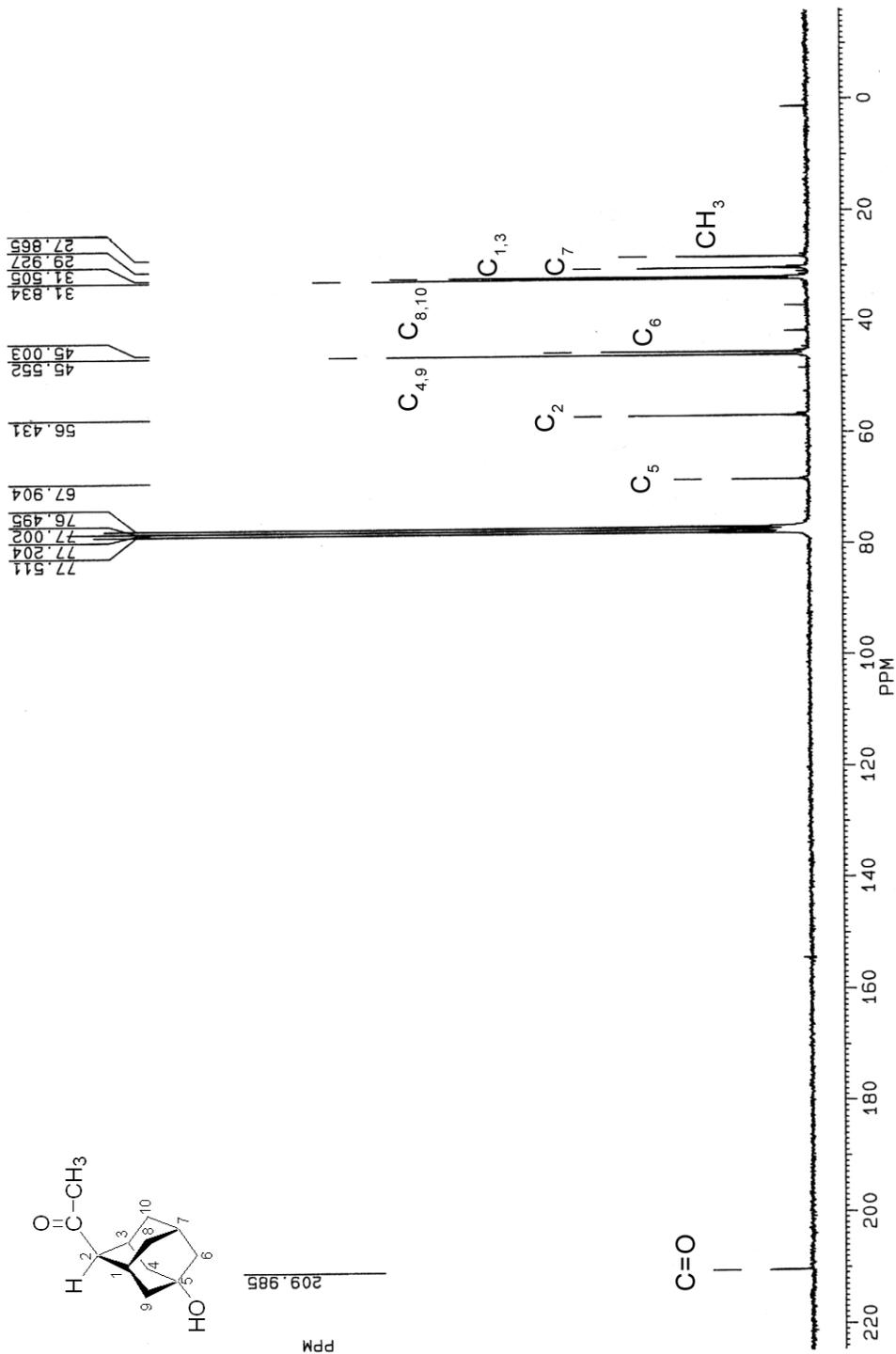


5.10.2 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXIADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 10i-o

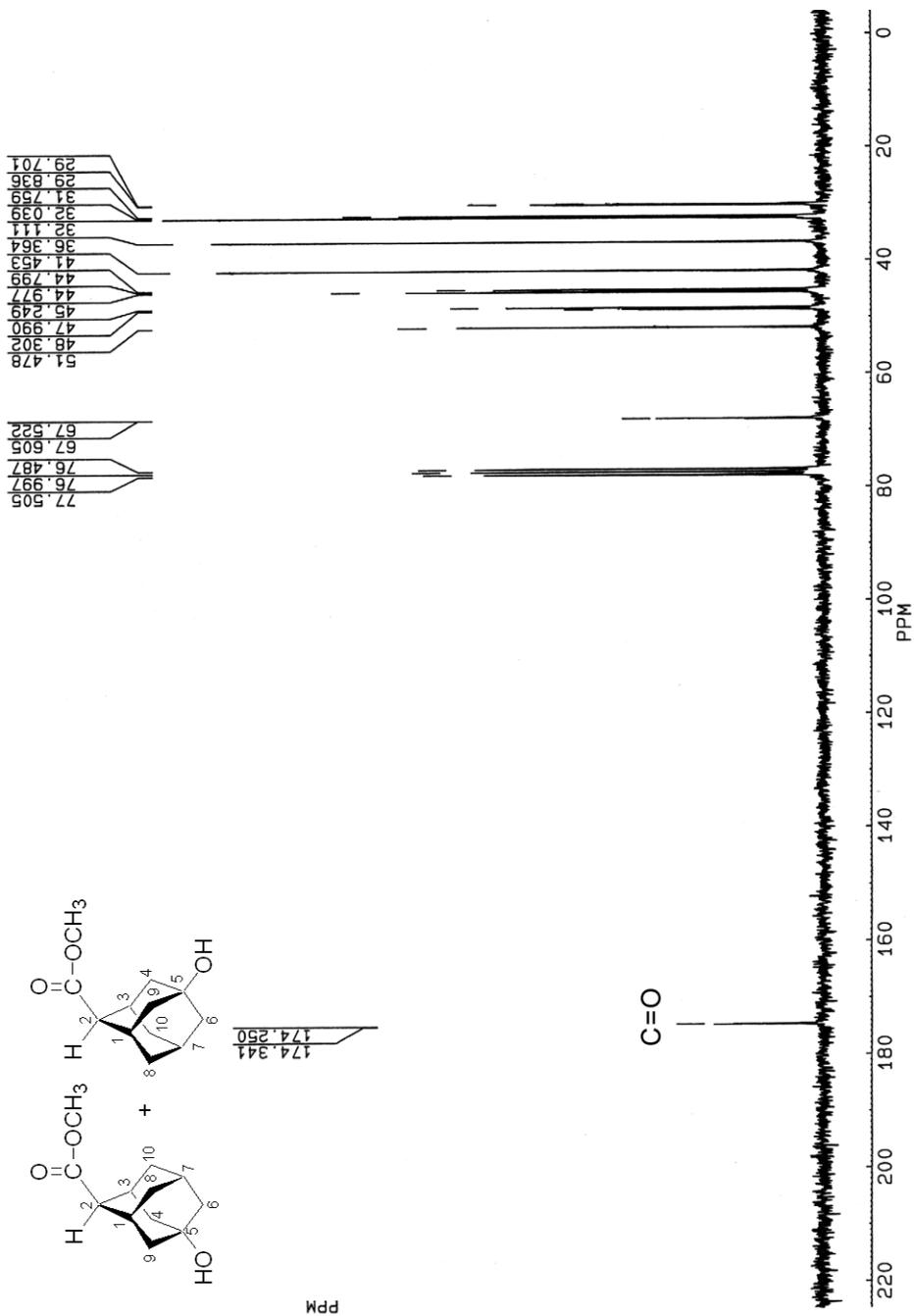
(Z)-2-Cloro-5-adamantanol ((Z)-10i)



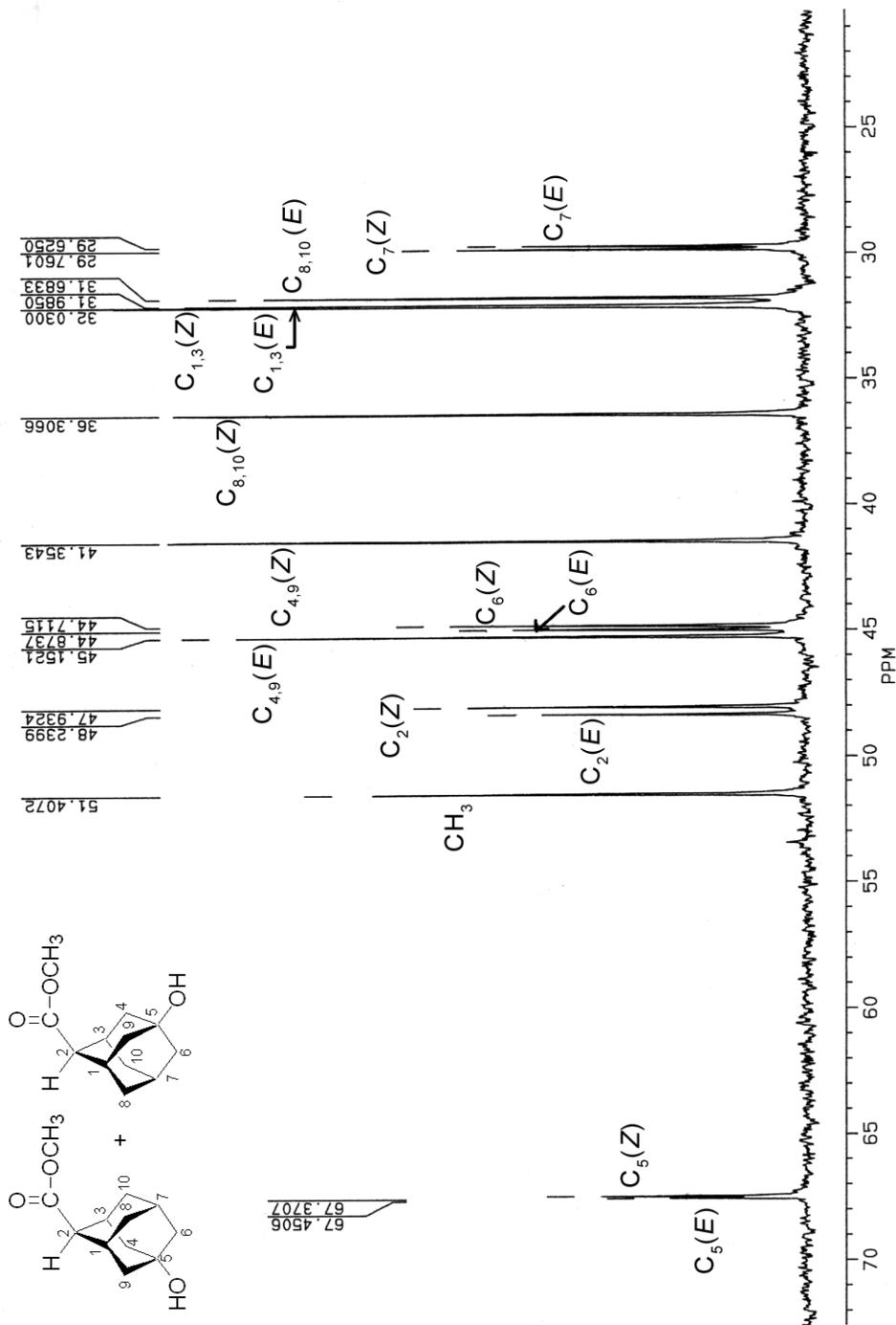
(Z)-2-(5-Hidroxi-2-adamantil)metilcetona ((Z)-10j)

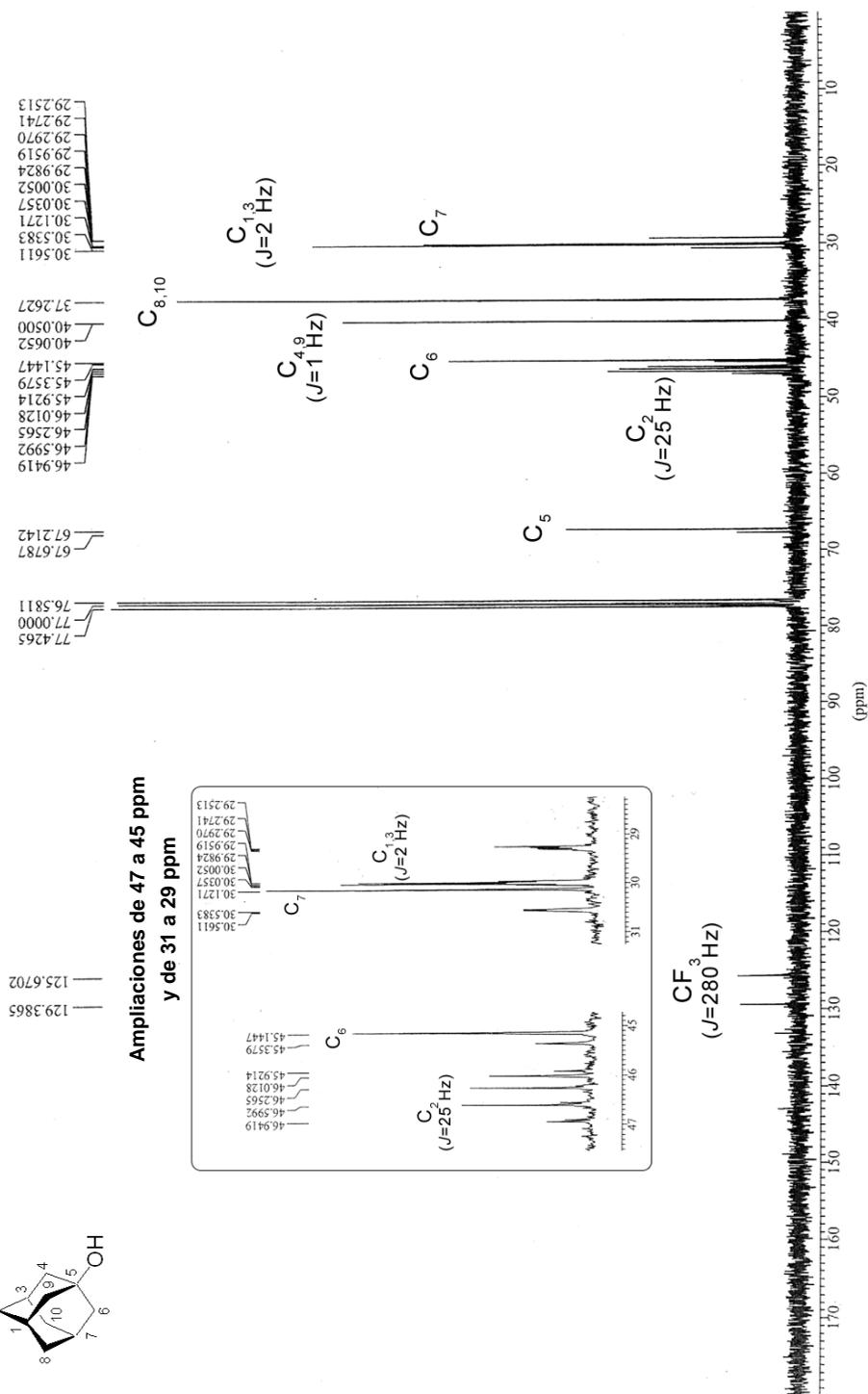
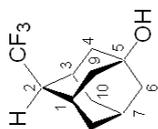
(E)-2-(5-Hidroxi-2-adamantil)metilcetona ((E)-10j)

(Z)- y (E)-5-Hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((Z)- y (E)-10k) (Mezcla ca. 60:40)

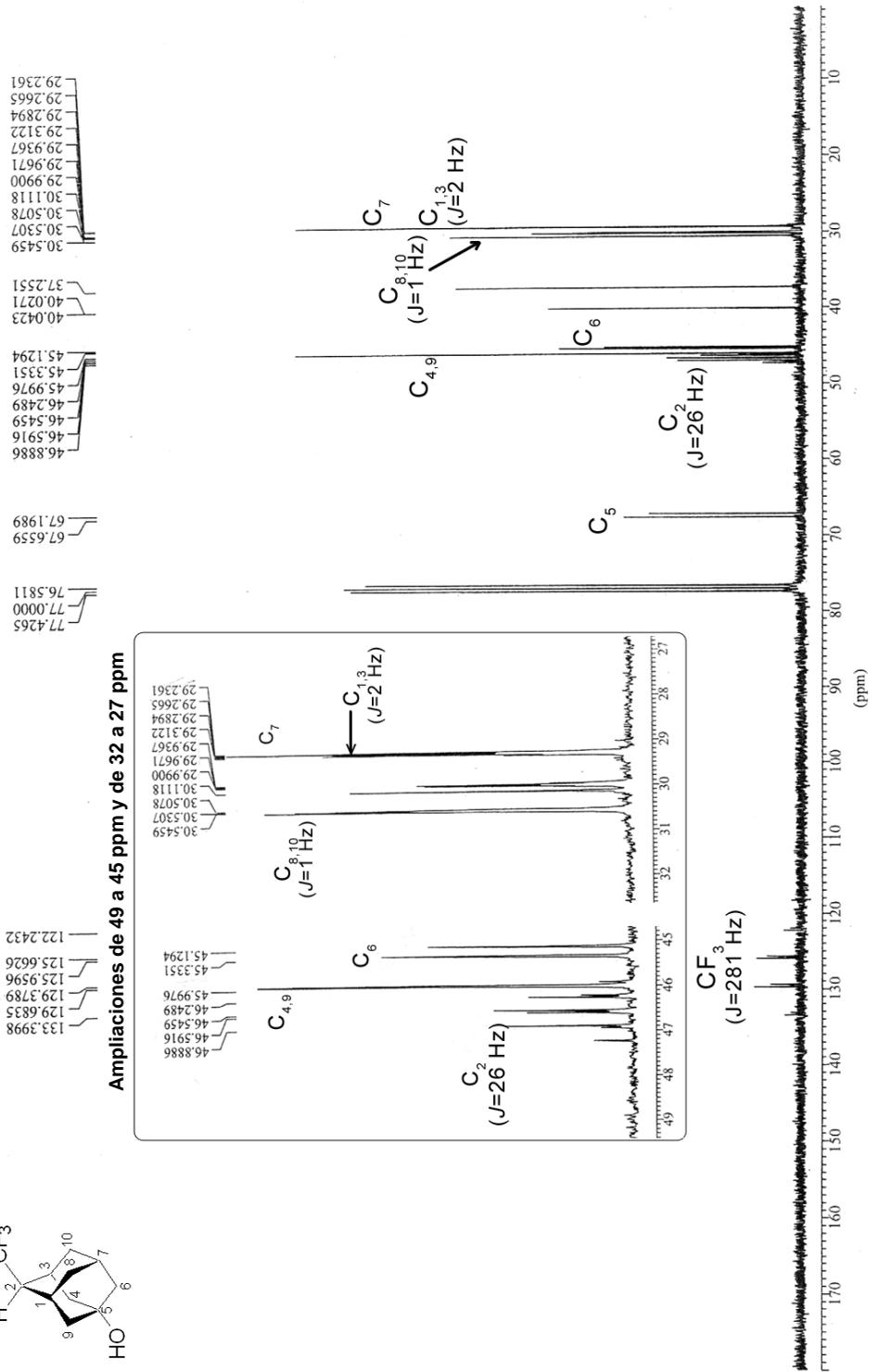
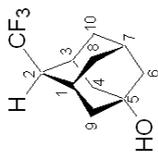


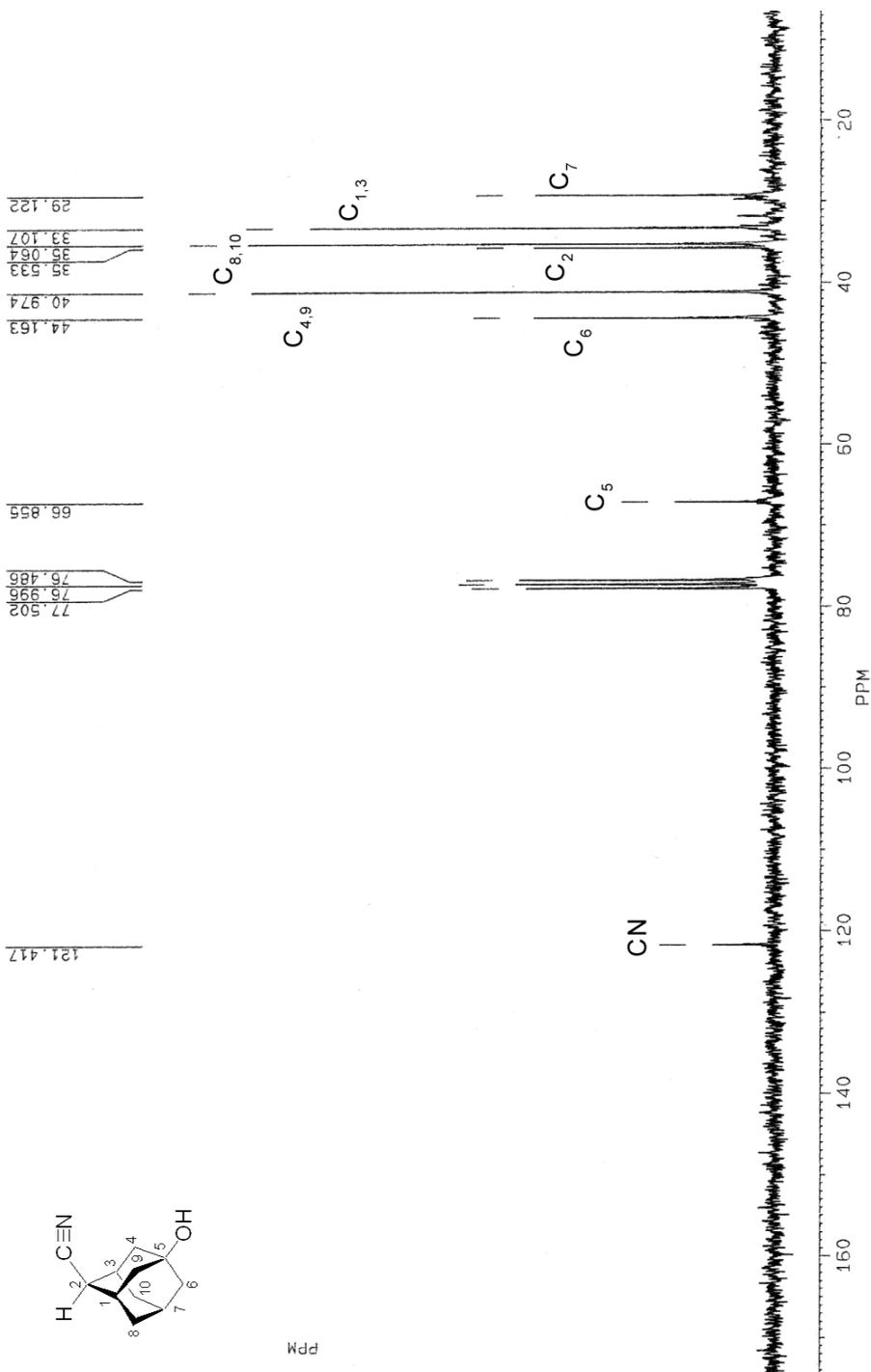
(Z)- y (E)-5-Hidroxi-2-adamantanocarboxilato de metilo ((Z)- y (E)-10k) (Mezcla ca. 60:40, ampliación de 70 a 25 ppm)

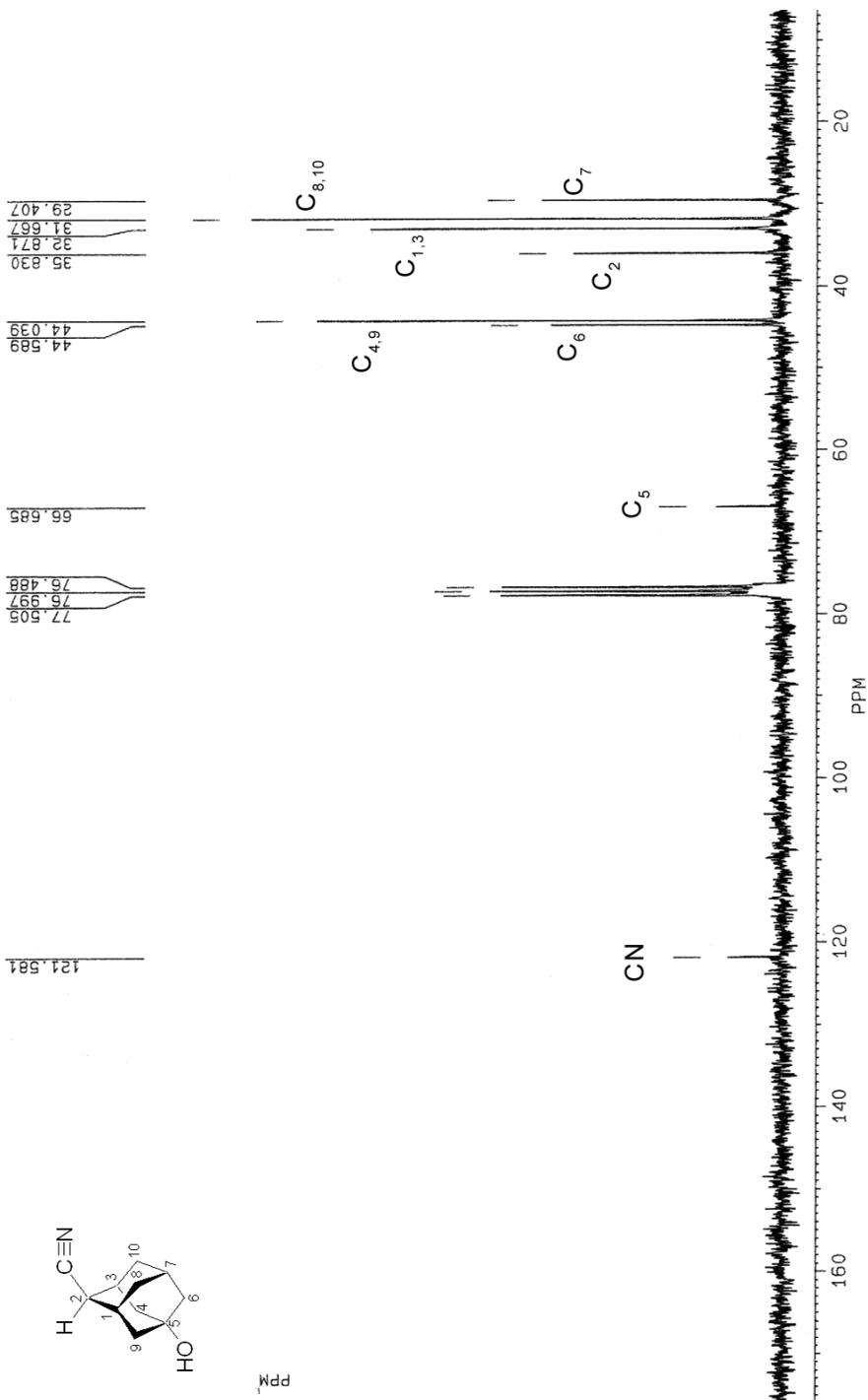


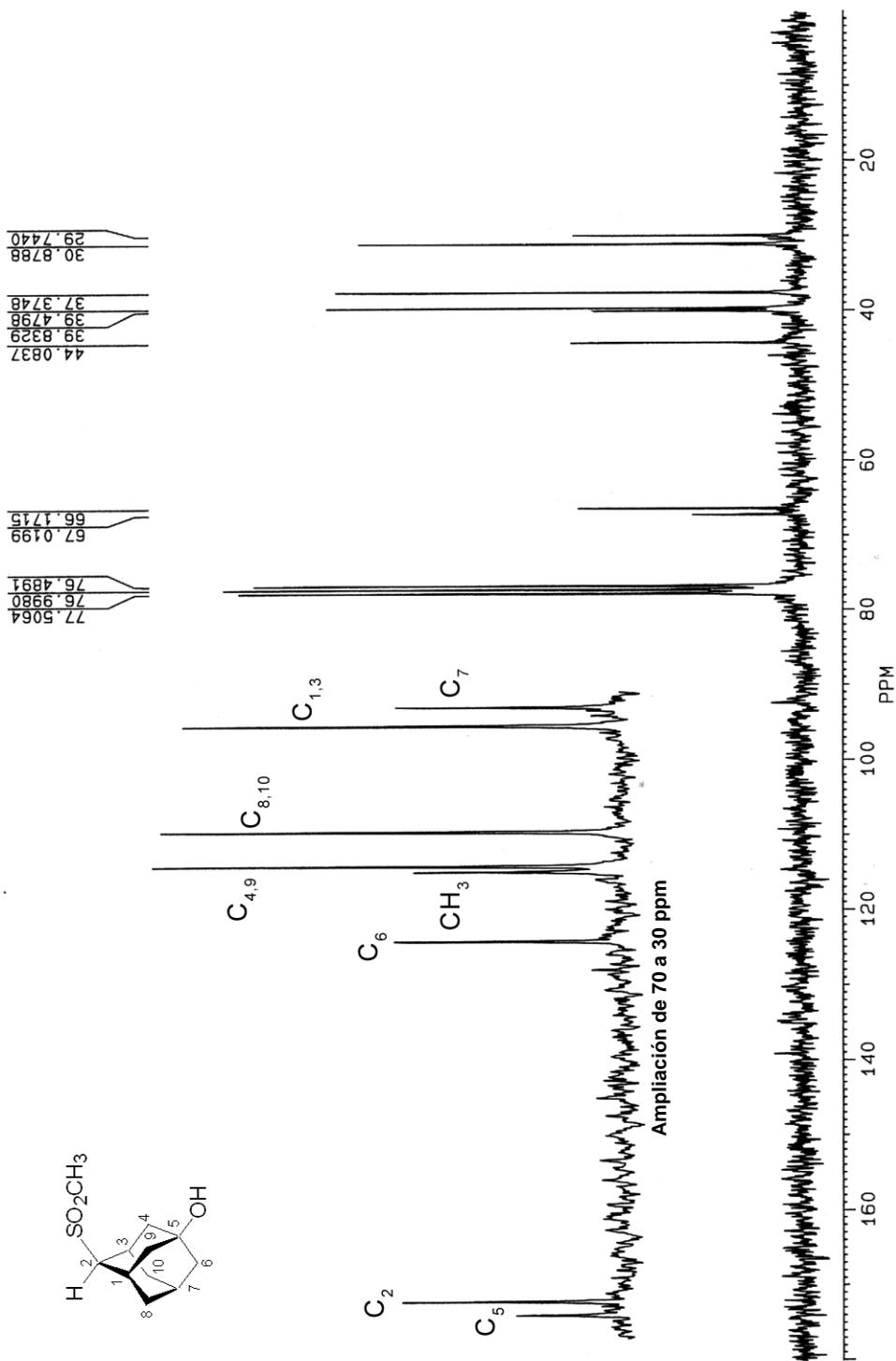
(Z)-2-Trifluorometil-5-adamantanol ((Z)-10) (Mezcla ca. 75:25)

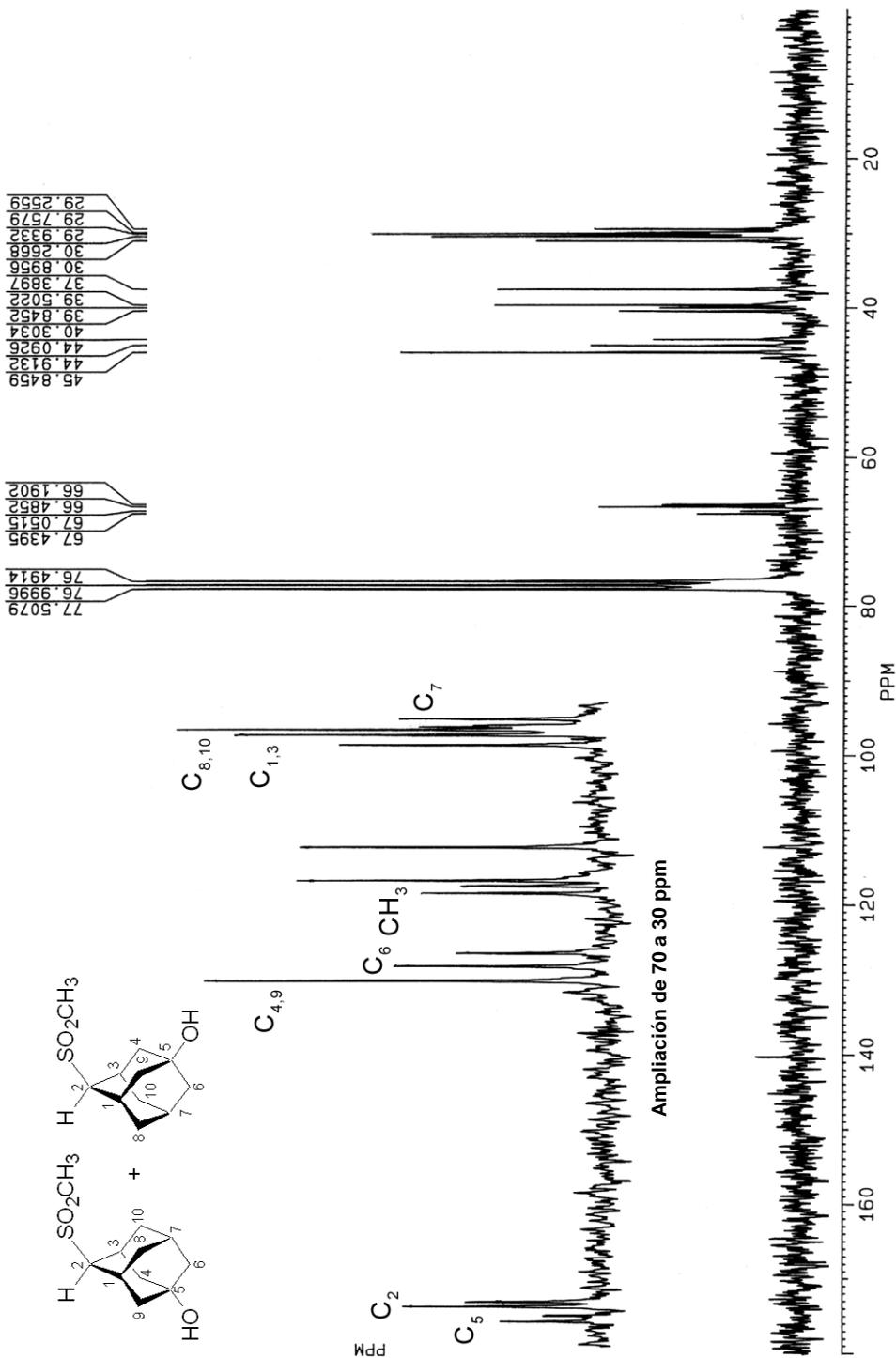
(E)-2-Trifluorometil-5-adamantanol ((E)-10) (Mezcla ca. 45:55)

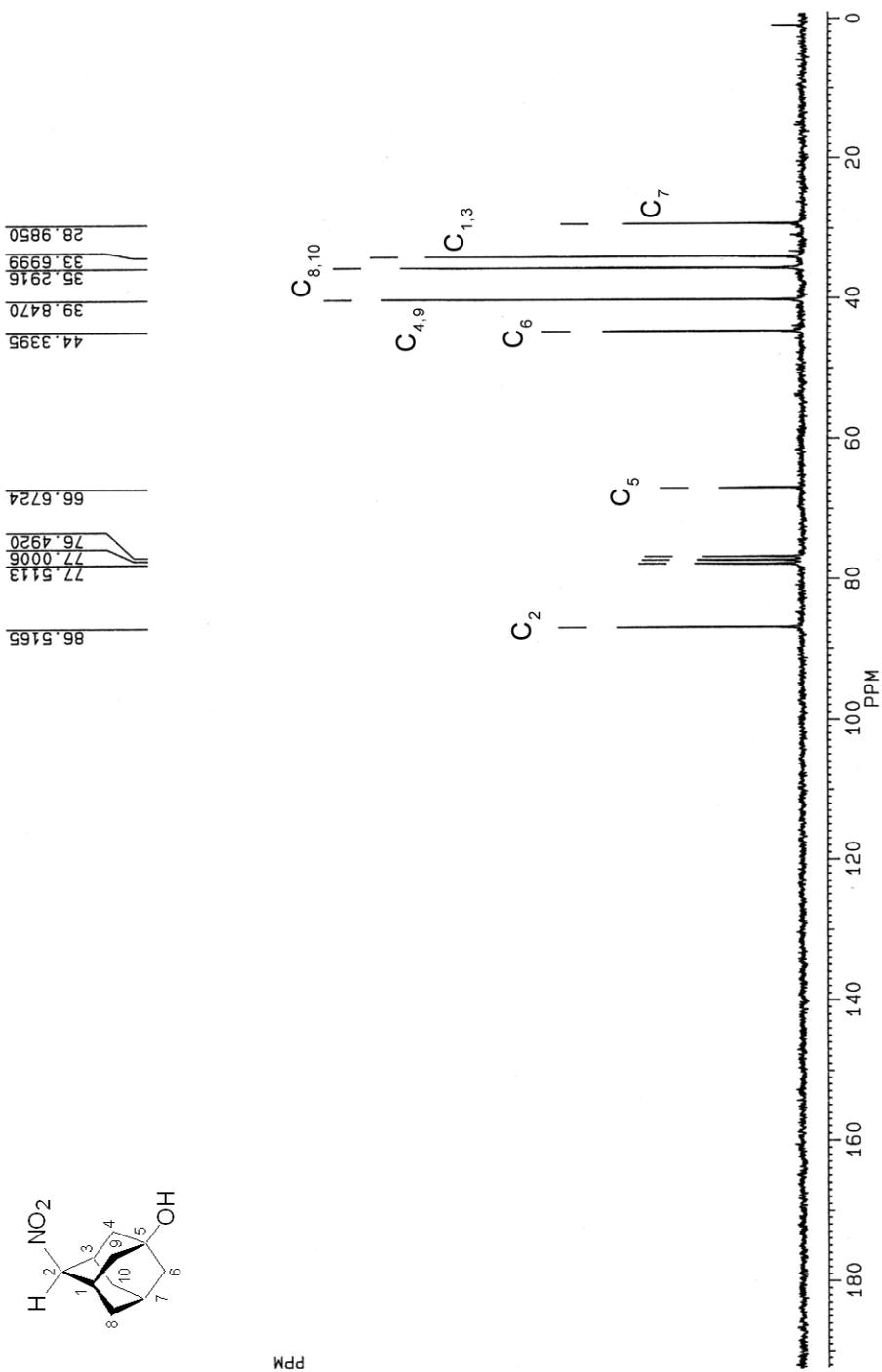
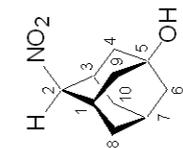


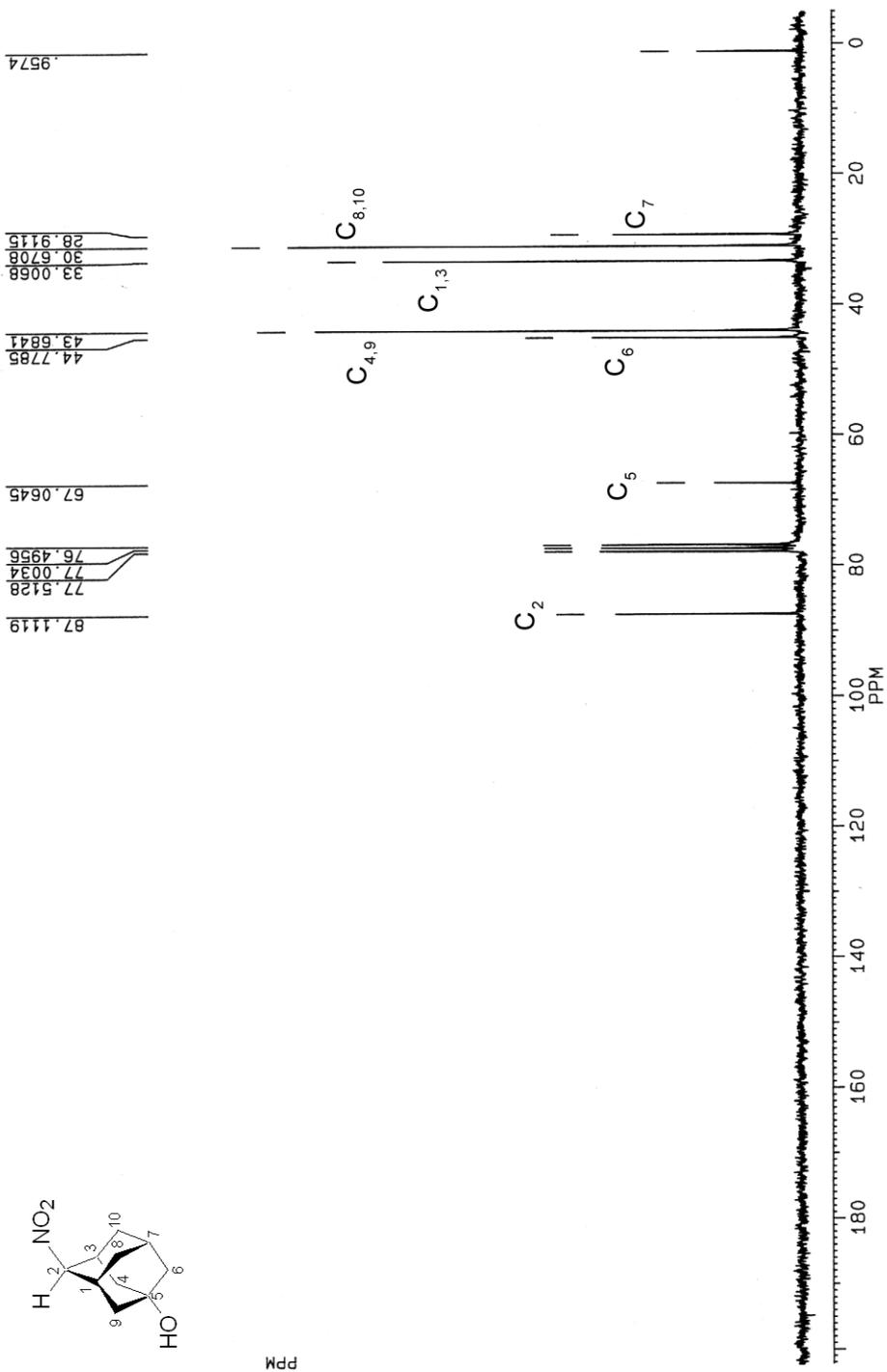
(Z)-5-Hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo ((Z)-10m)

(E)-5-Hidroxi-2-adamantanocarbonitrilo ((E)-10m)

(Z)-5-Hidroxi-2-adamantil)metilsulfona ((Z)-10n)

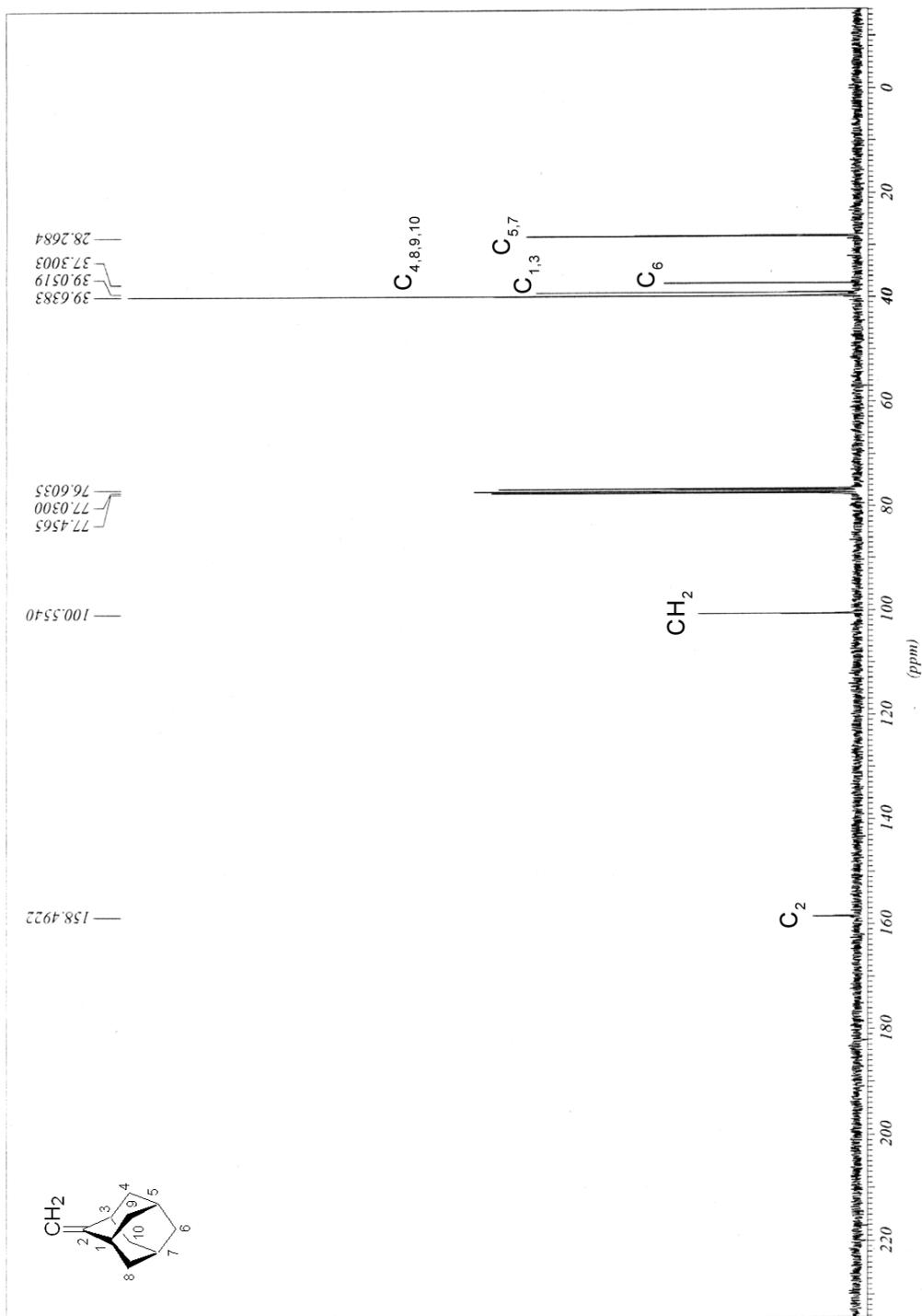
(E)-(5-Hidroxi-2-adamantil)metilsulfona ((E)-10n) (Mezcla ca. 40:60)

(Z)-2-Nitro-5-adamantanol ((Z)-10o)

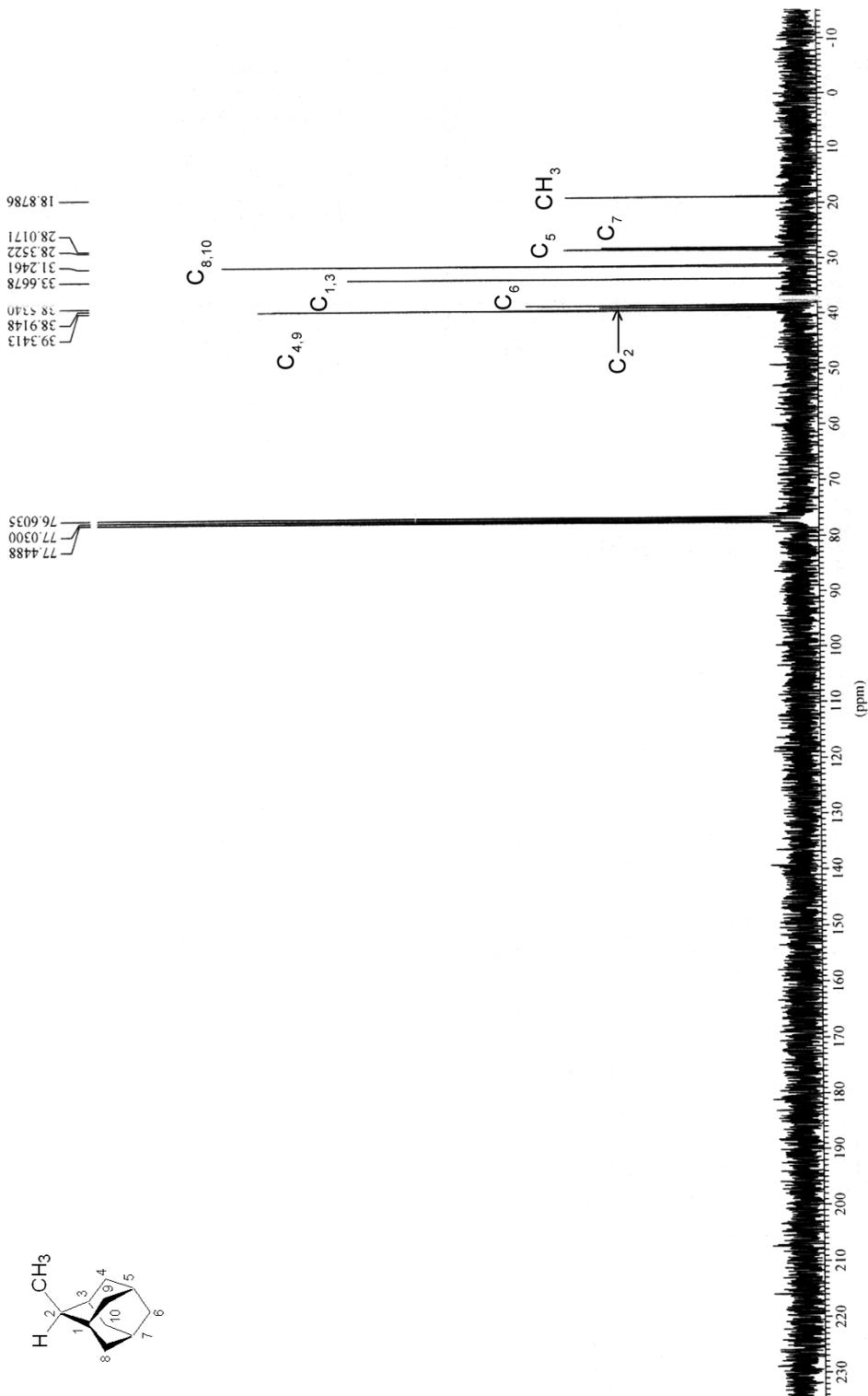
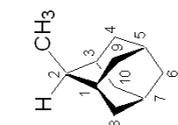
(E)-2-Nitro-5-adamantanol ((E)-10o)

5.10.3 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE 2-METILADAMANTANO (11) Y DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 2-METIL-5-ADAMANTANOL (12)

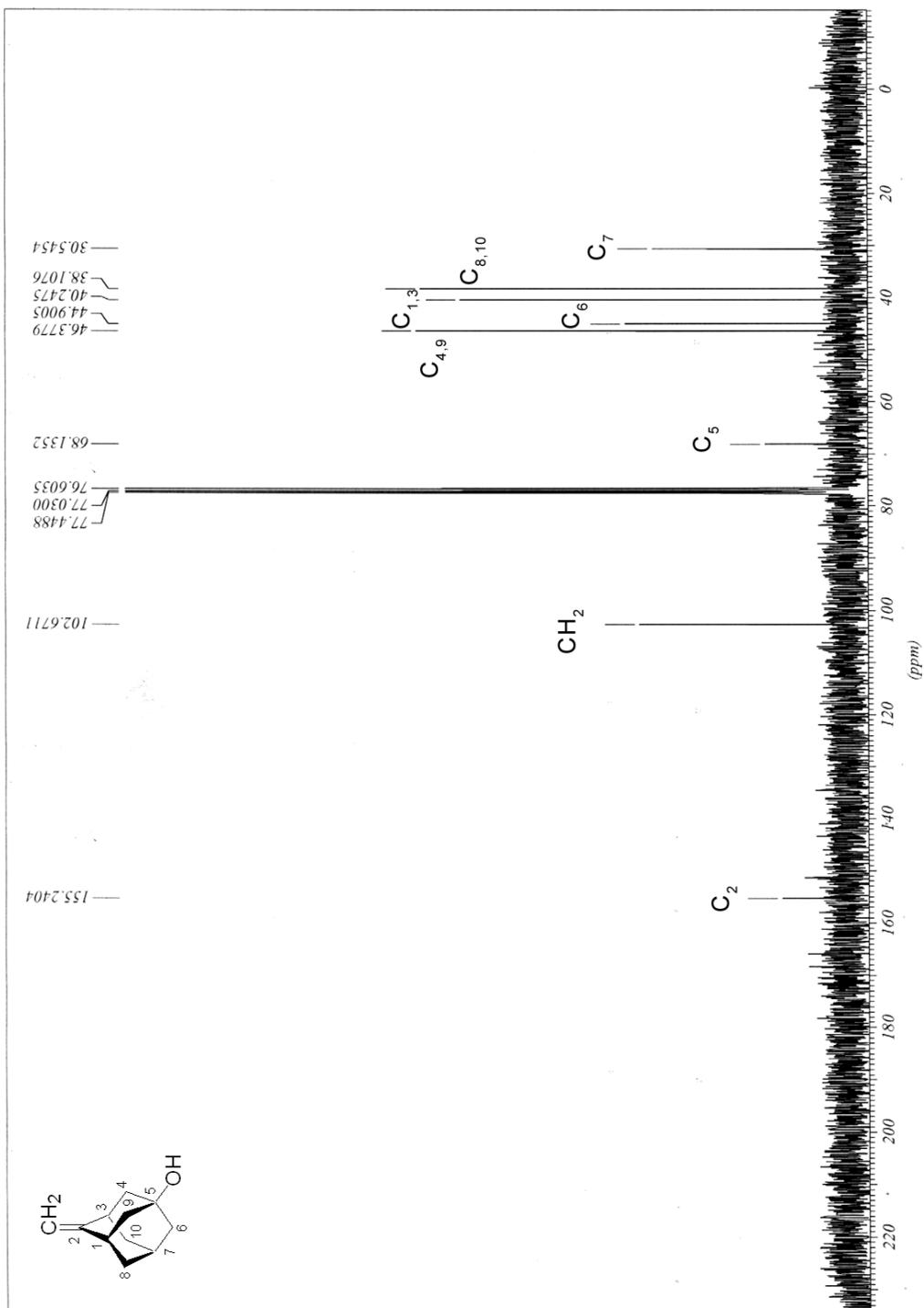
Metilenoadamantano

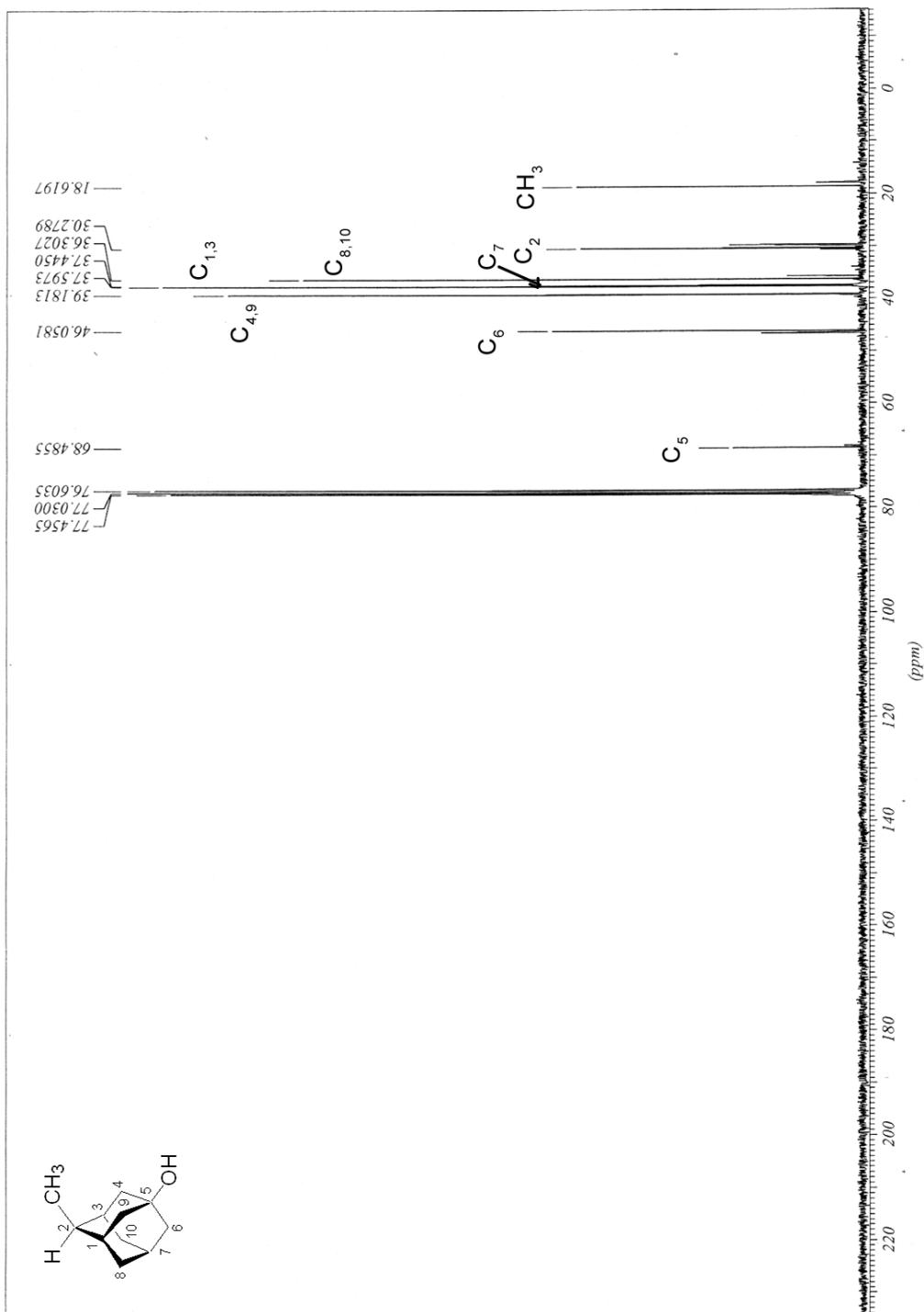


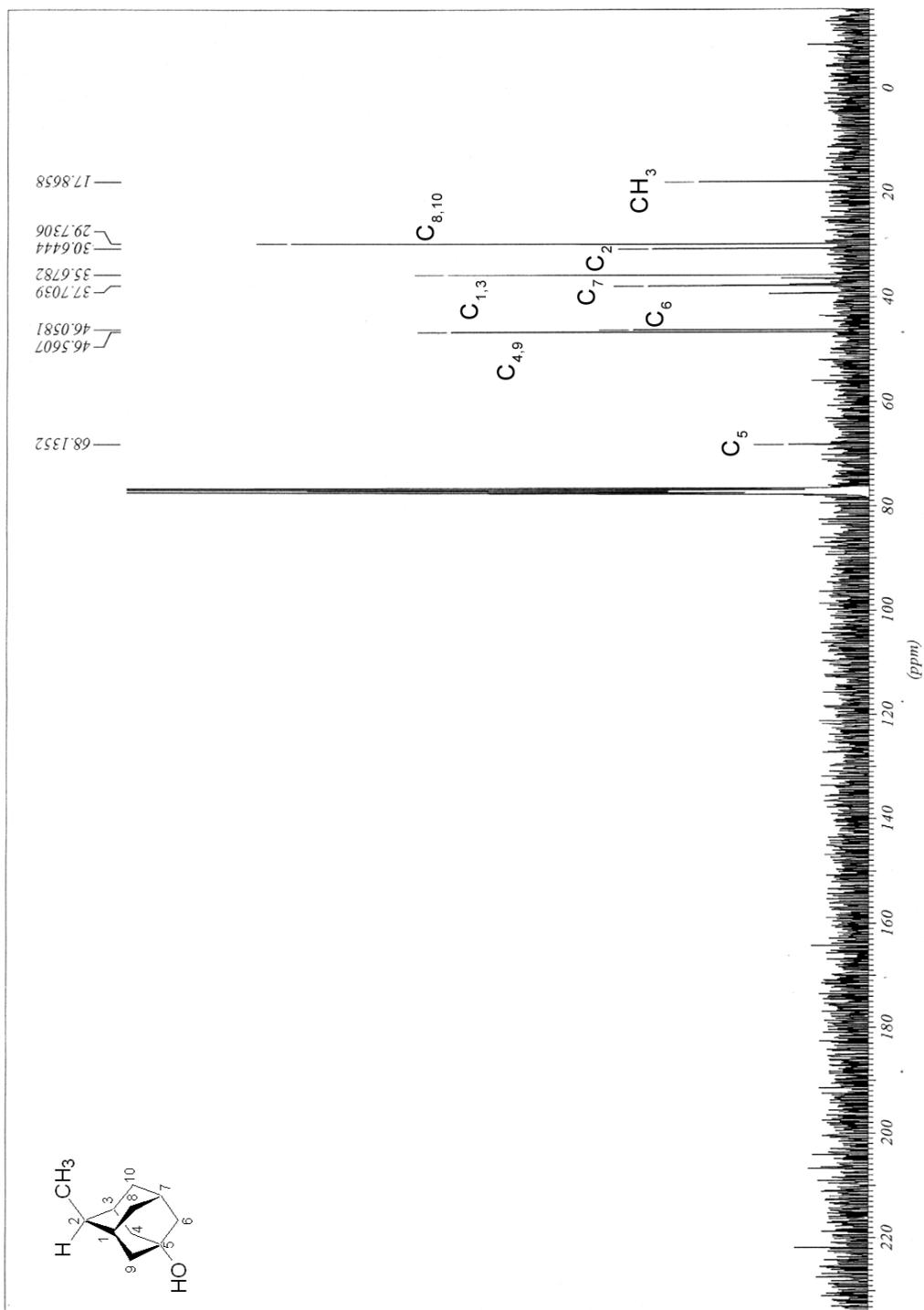
2-Metiladamantano (11)



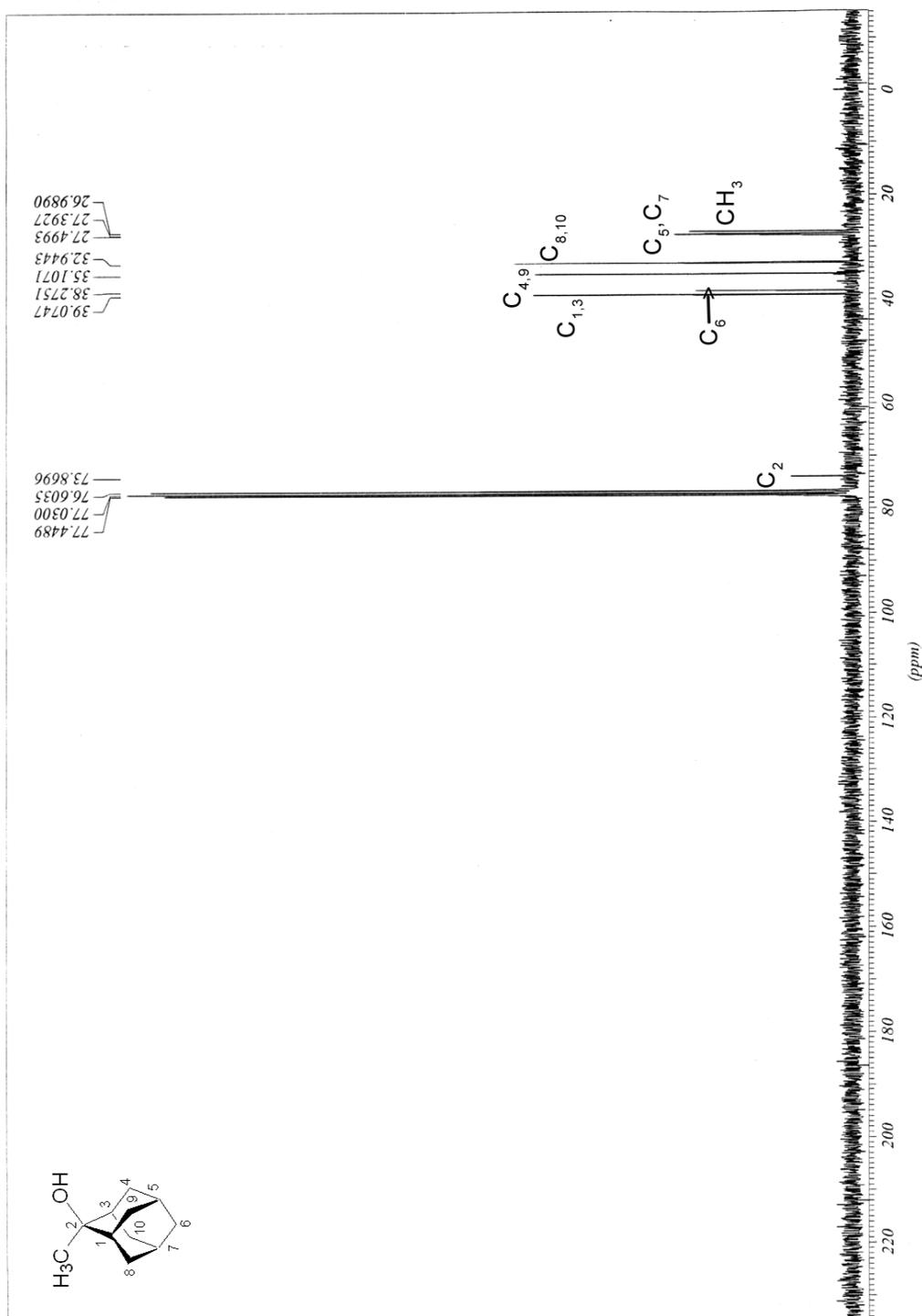
Metileno-5-adamantanol



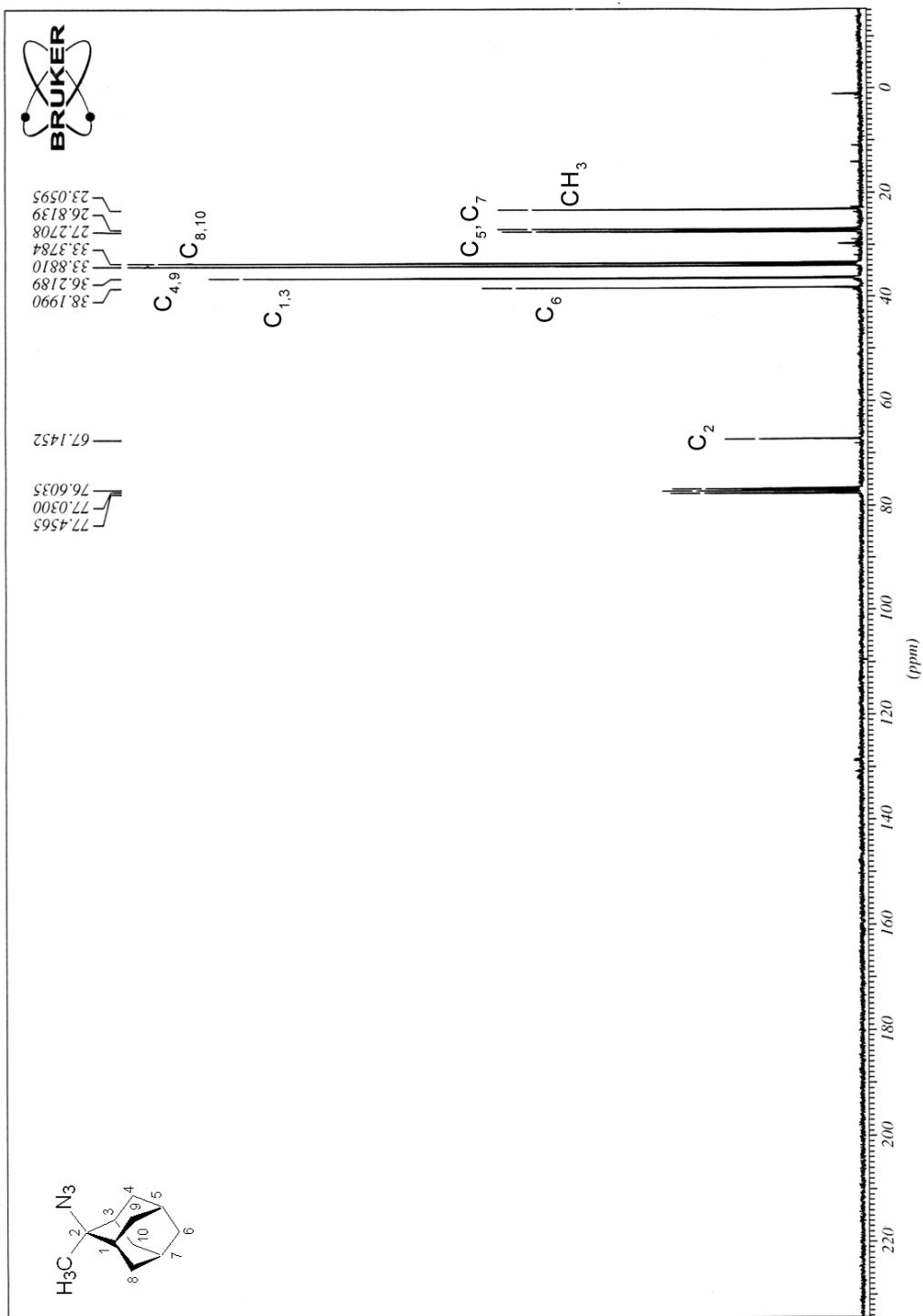
(Z)-2-Metil-5-adamantanol ((Z)-12)

(E)-2-Metil-5-adamantanol ((E)-12)

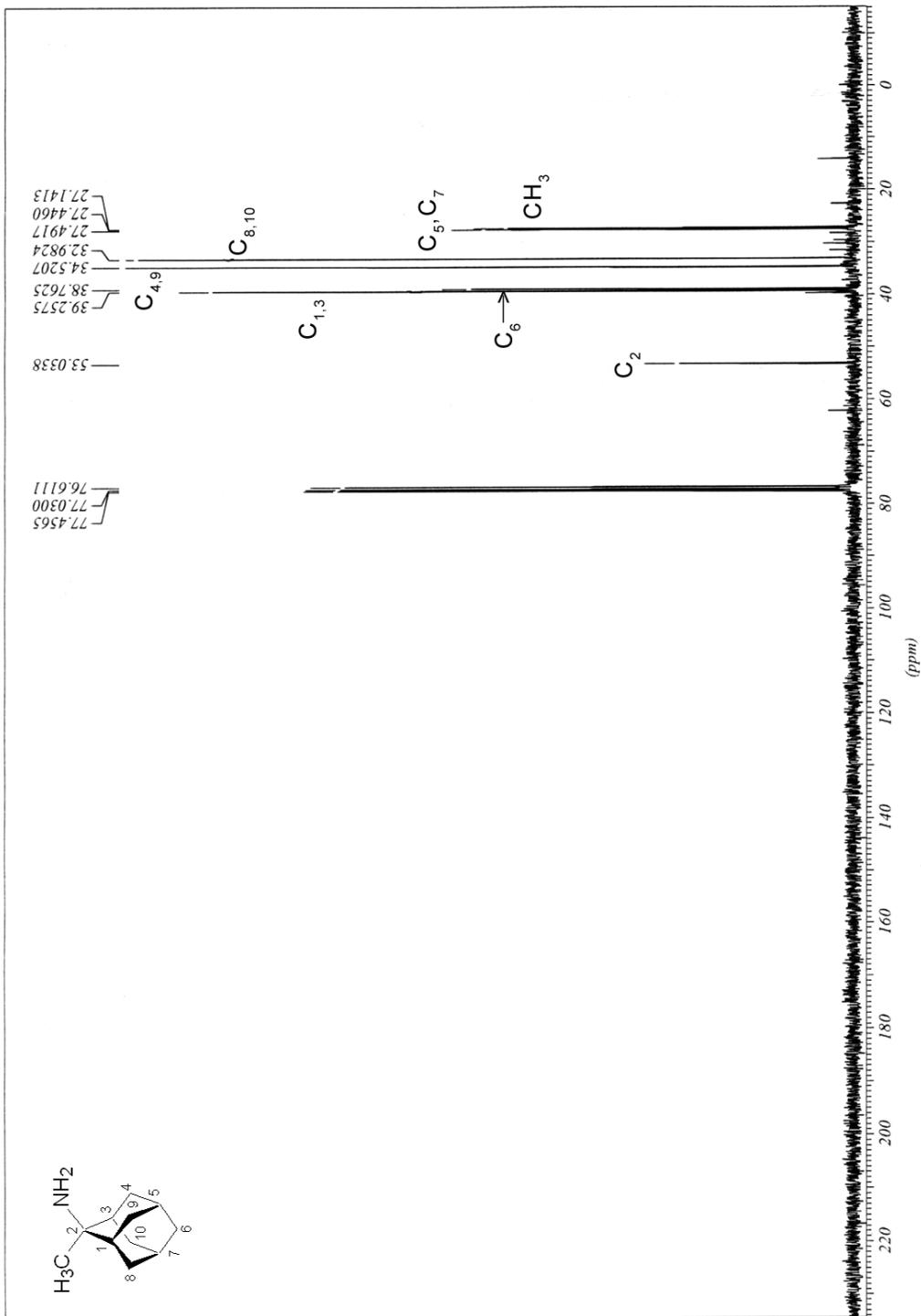
5.10.4. ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE 2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 13a-g

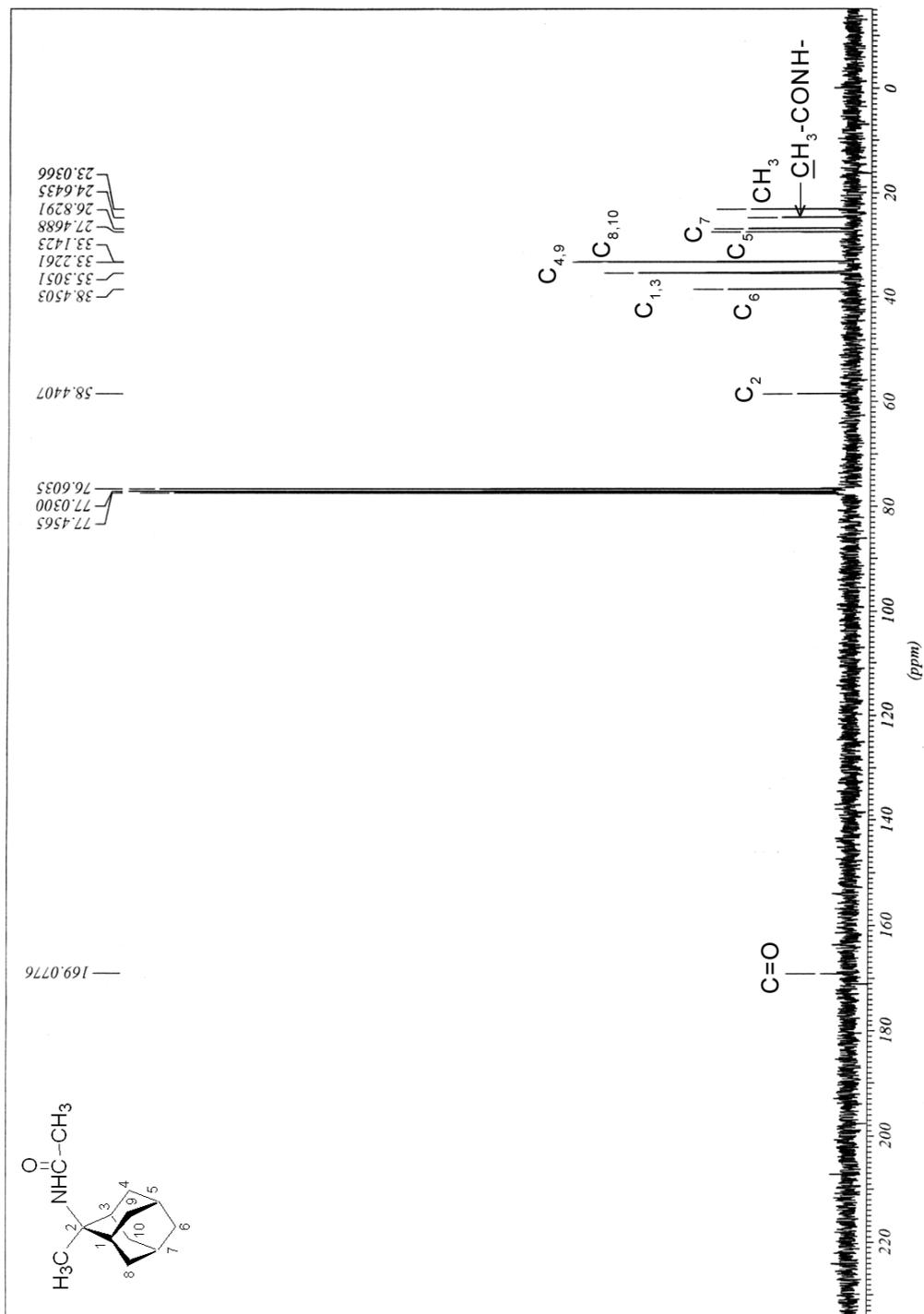
2-Metil-2-adamantanol (13a)

2-Metil-2-adamantilazida

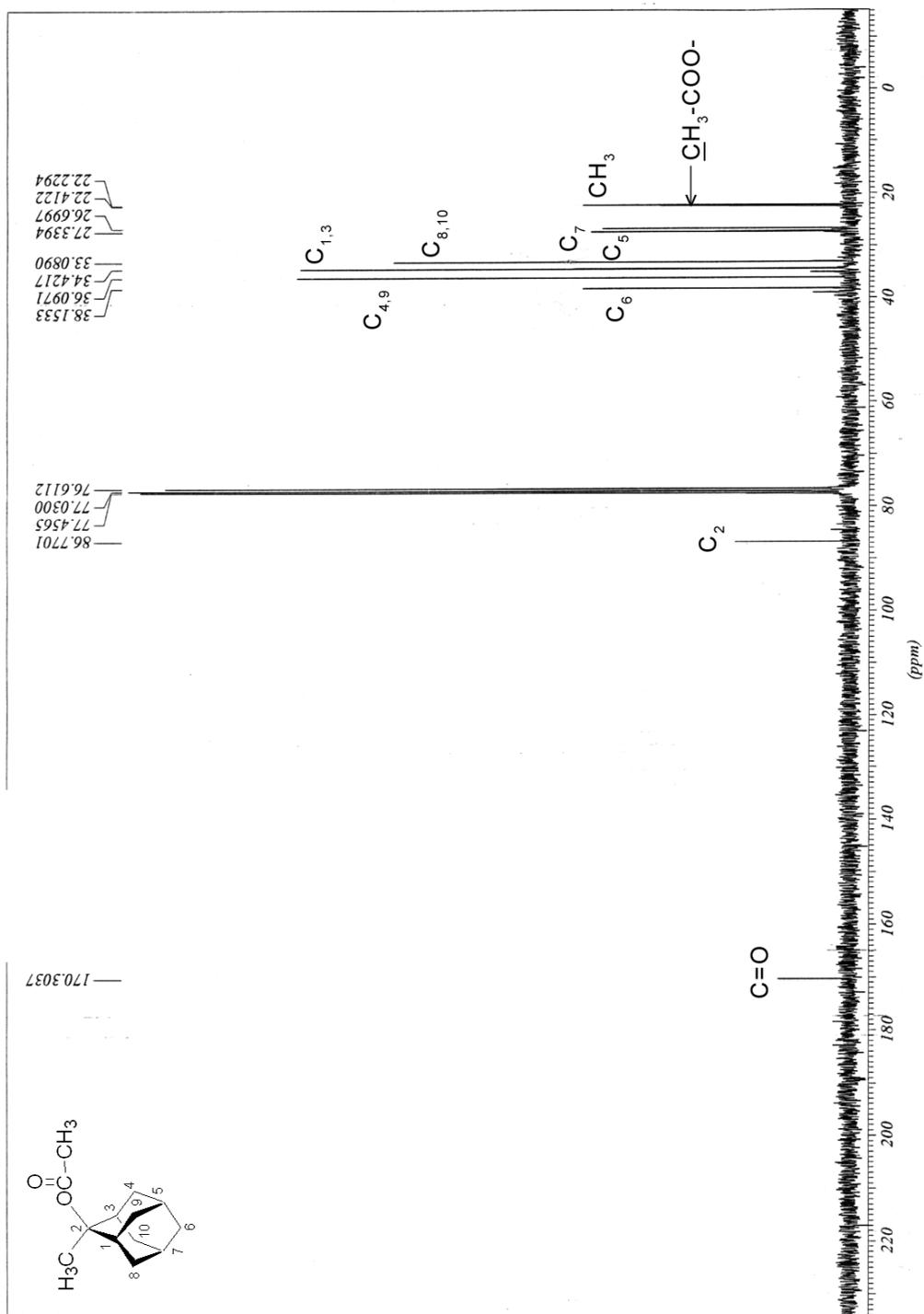


2-Metiladamanantilamina

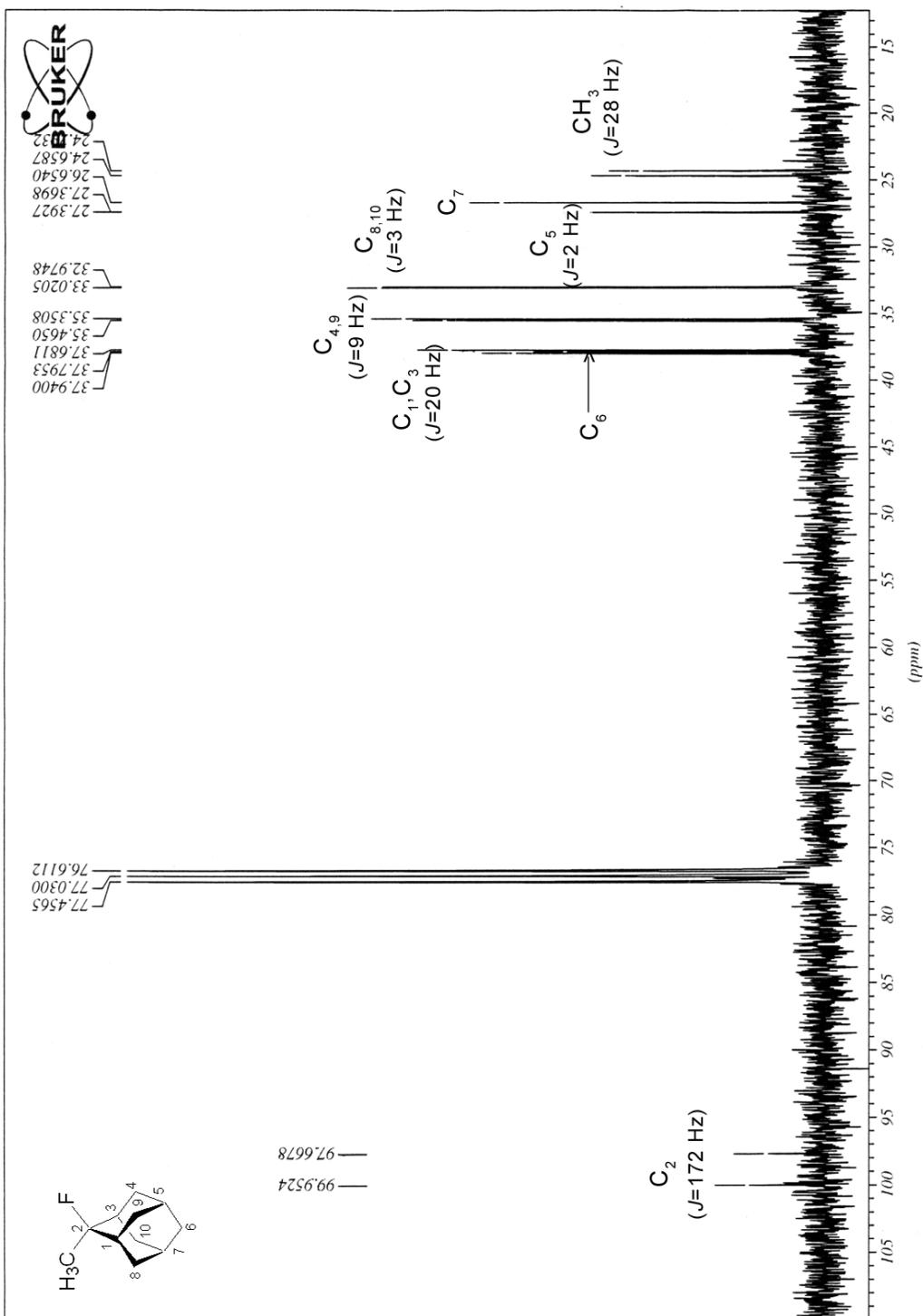


N-(2-Metil-2-adamantil)acetamida (13b)

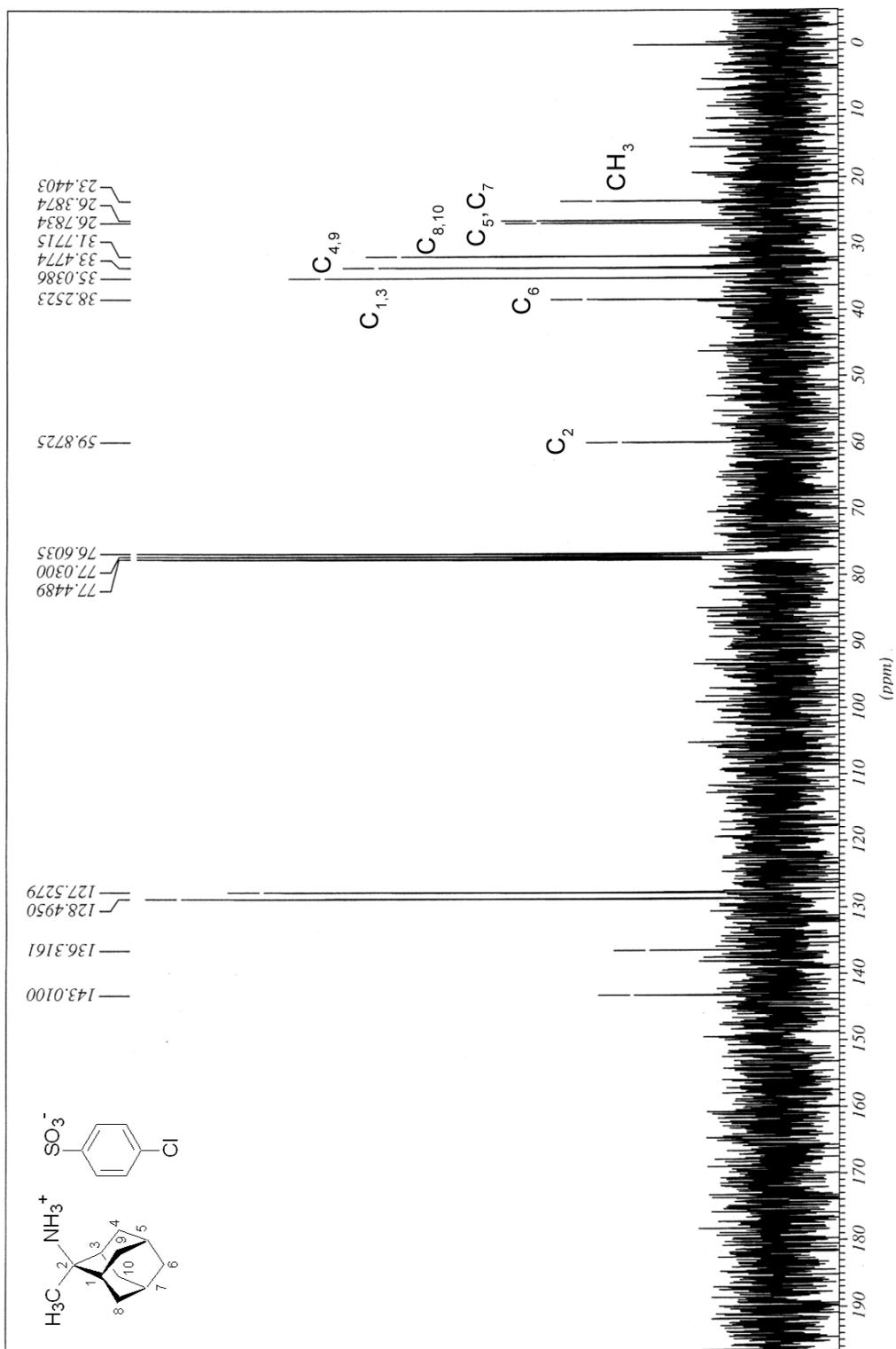
Acetato de 2-metil-2-adamantilo (13c)



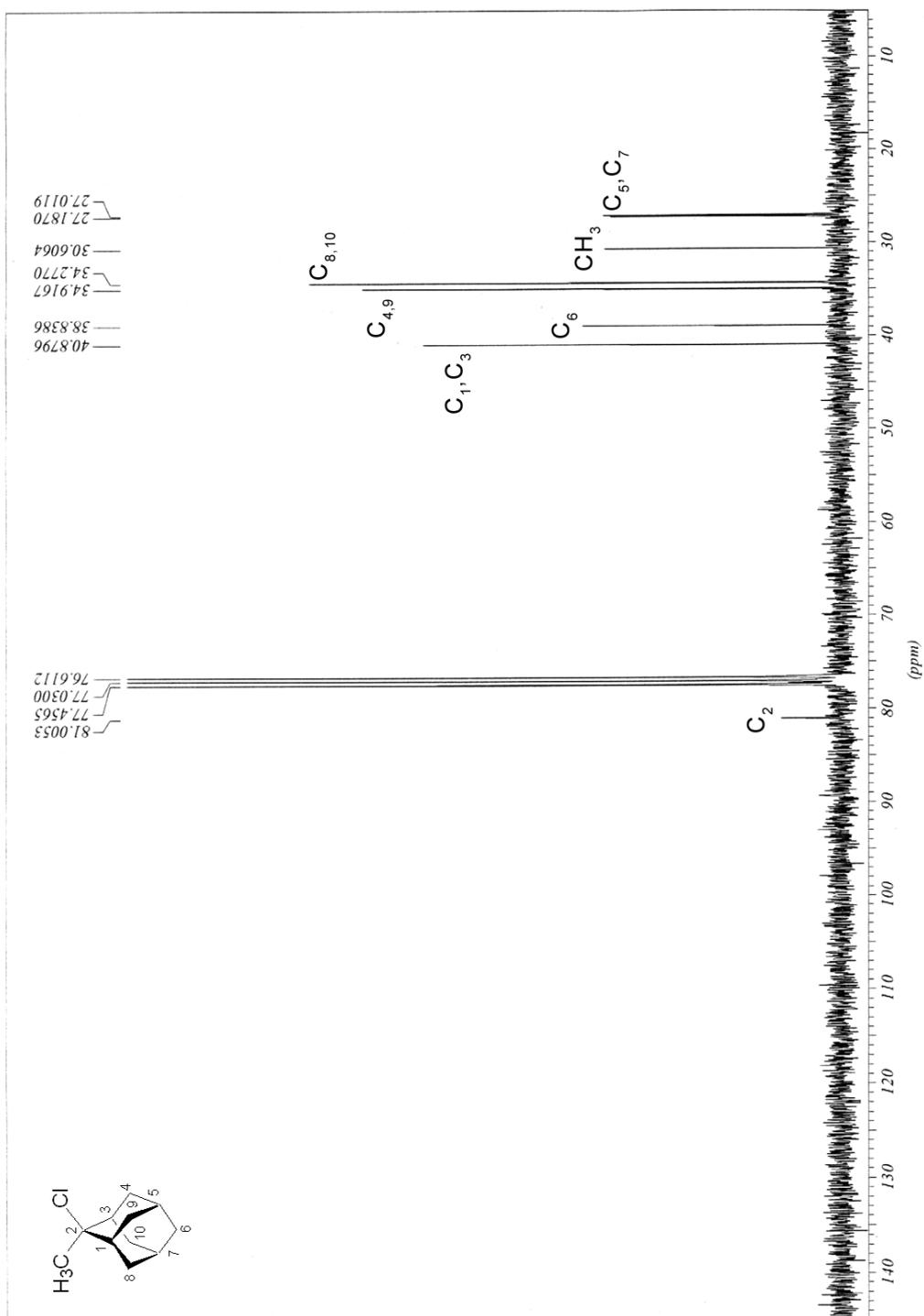
2-Fluoro-2-metiladamantano (13d)



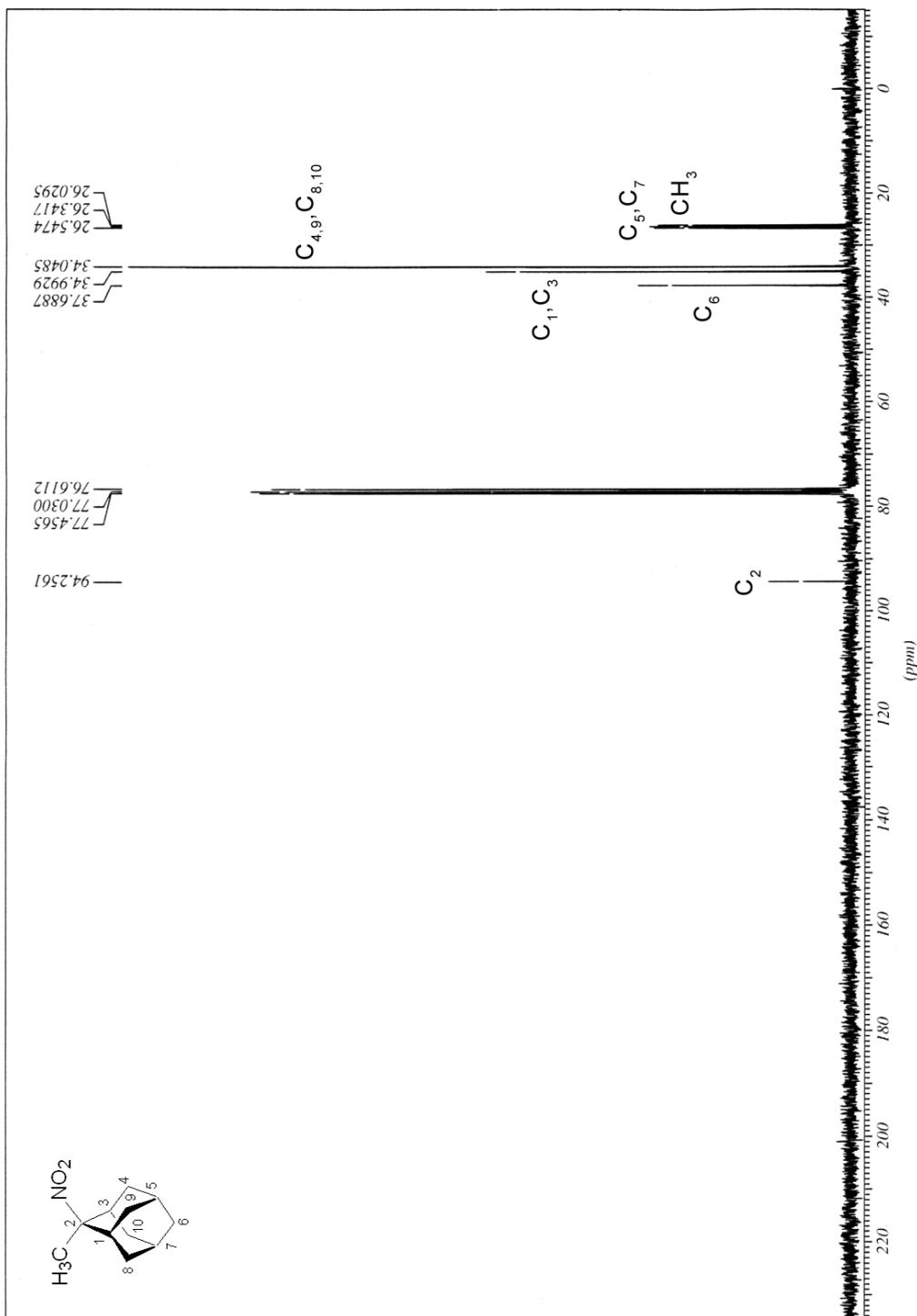
4-Clorobencenosulfonato de 2-metil-2-adamantilamonio (13e)



2-Cloro-2-metiladamantano (13f)

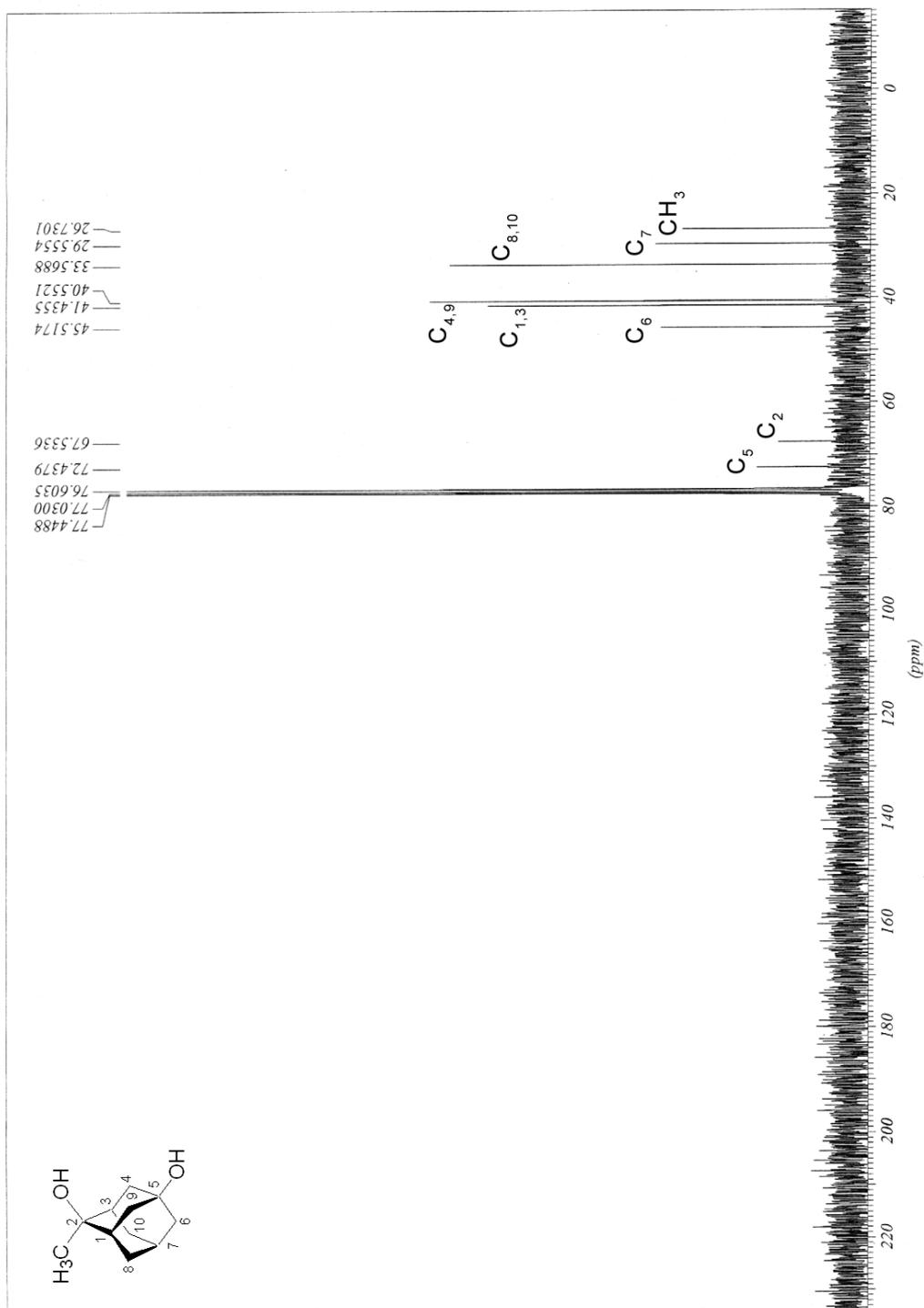


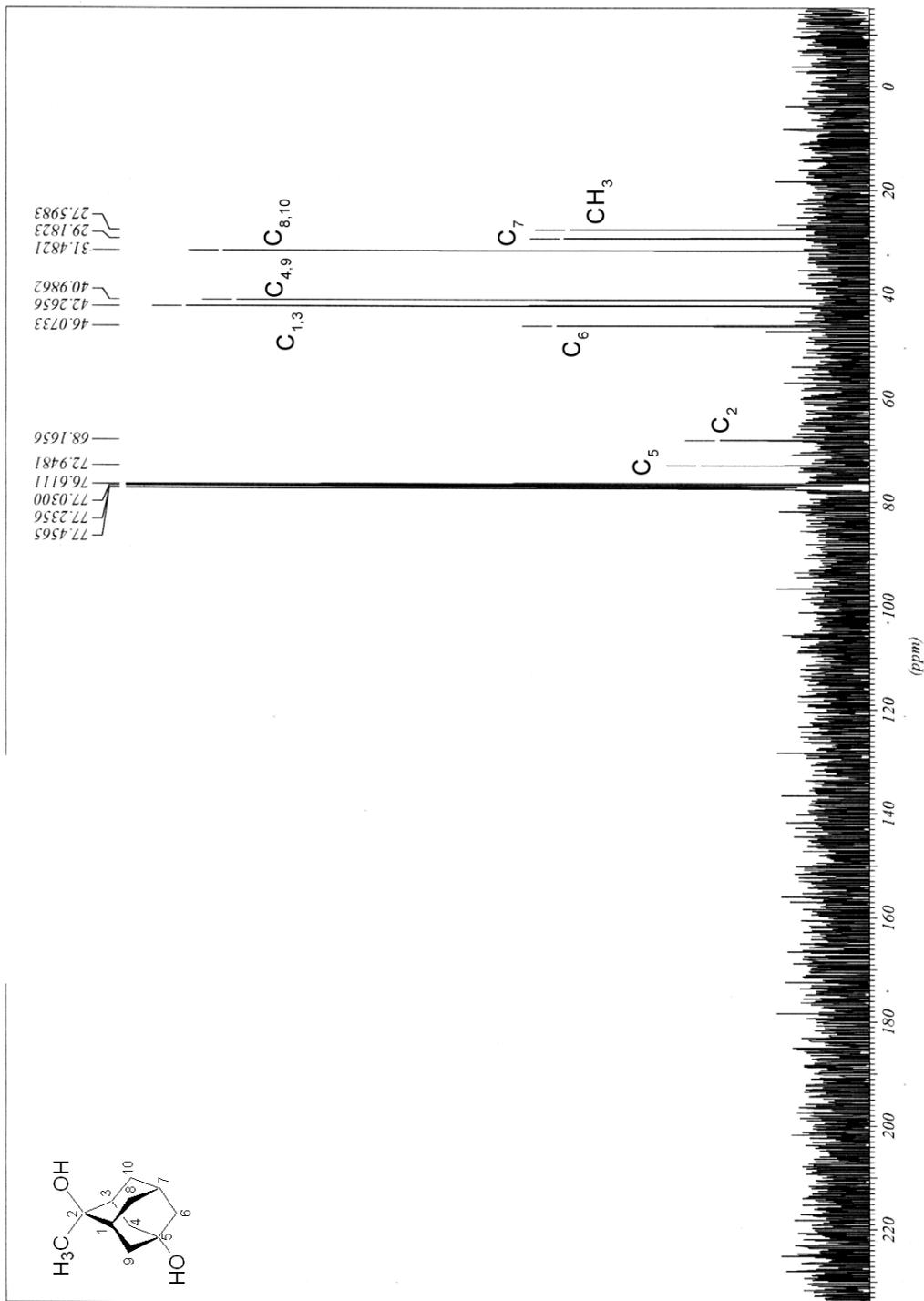
2-Metil-2-nitroadamantano (13g)

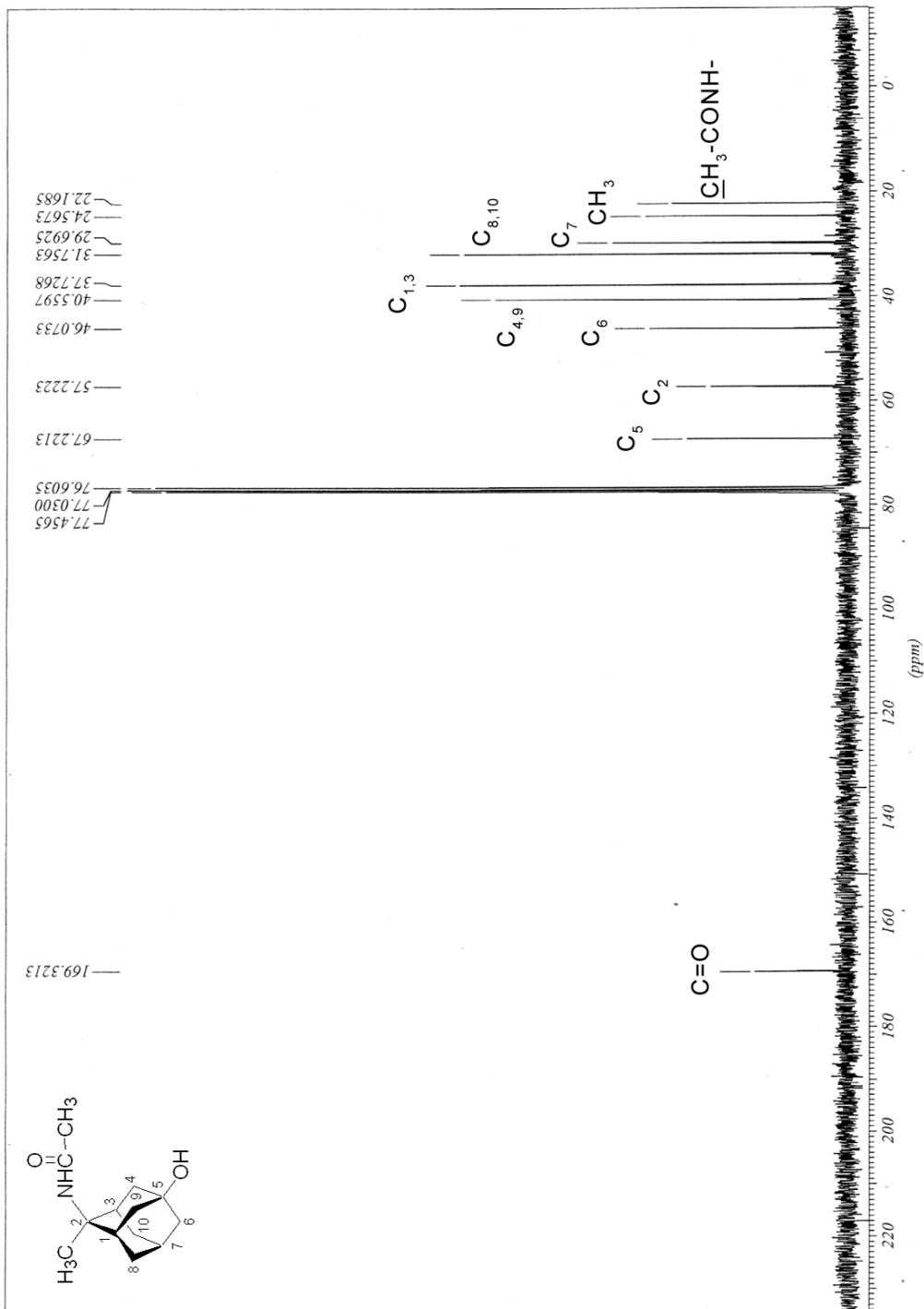


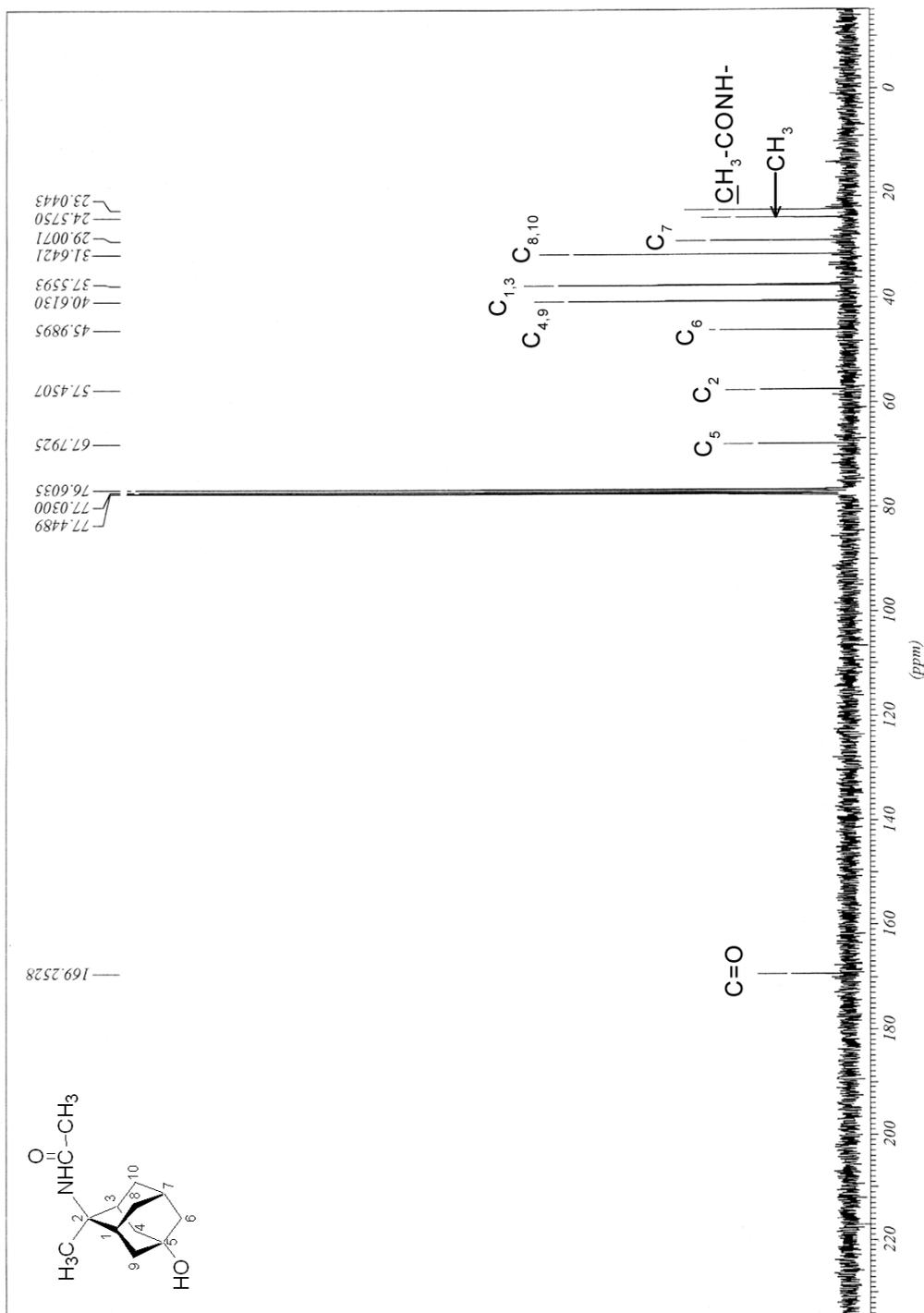
5.10.5 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C DE LOS ISÓMEROS Z Y E DE 5-HIDROXI-2-METILADAMANTANOS 2-SUSTITUIDOS 14a-g

(Z)-2-Metil-2,5-adamantanodiol ((Z)-14a)

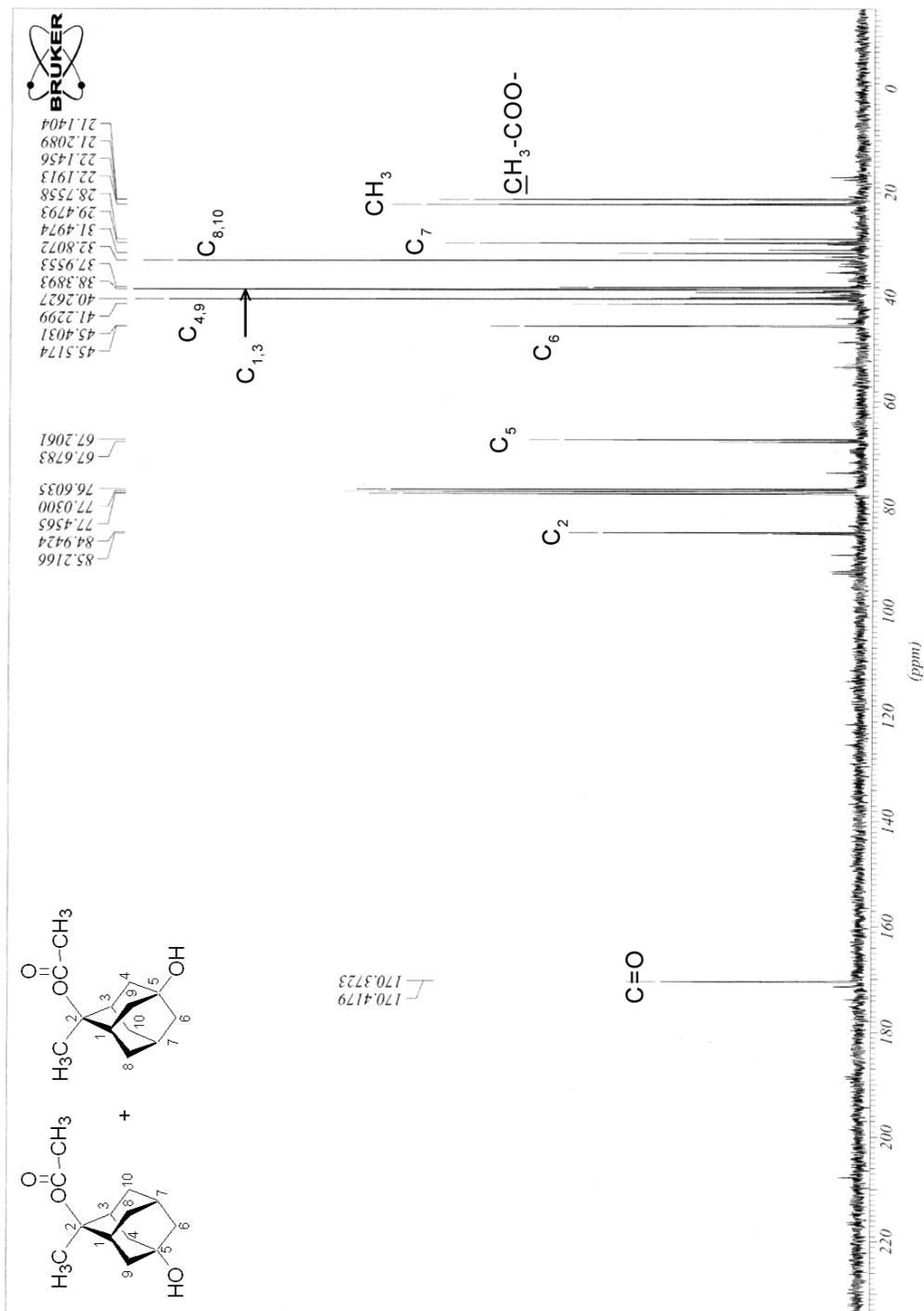


(E)-2-Metil-2,5-adamantanodiol ((E)-14a)

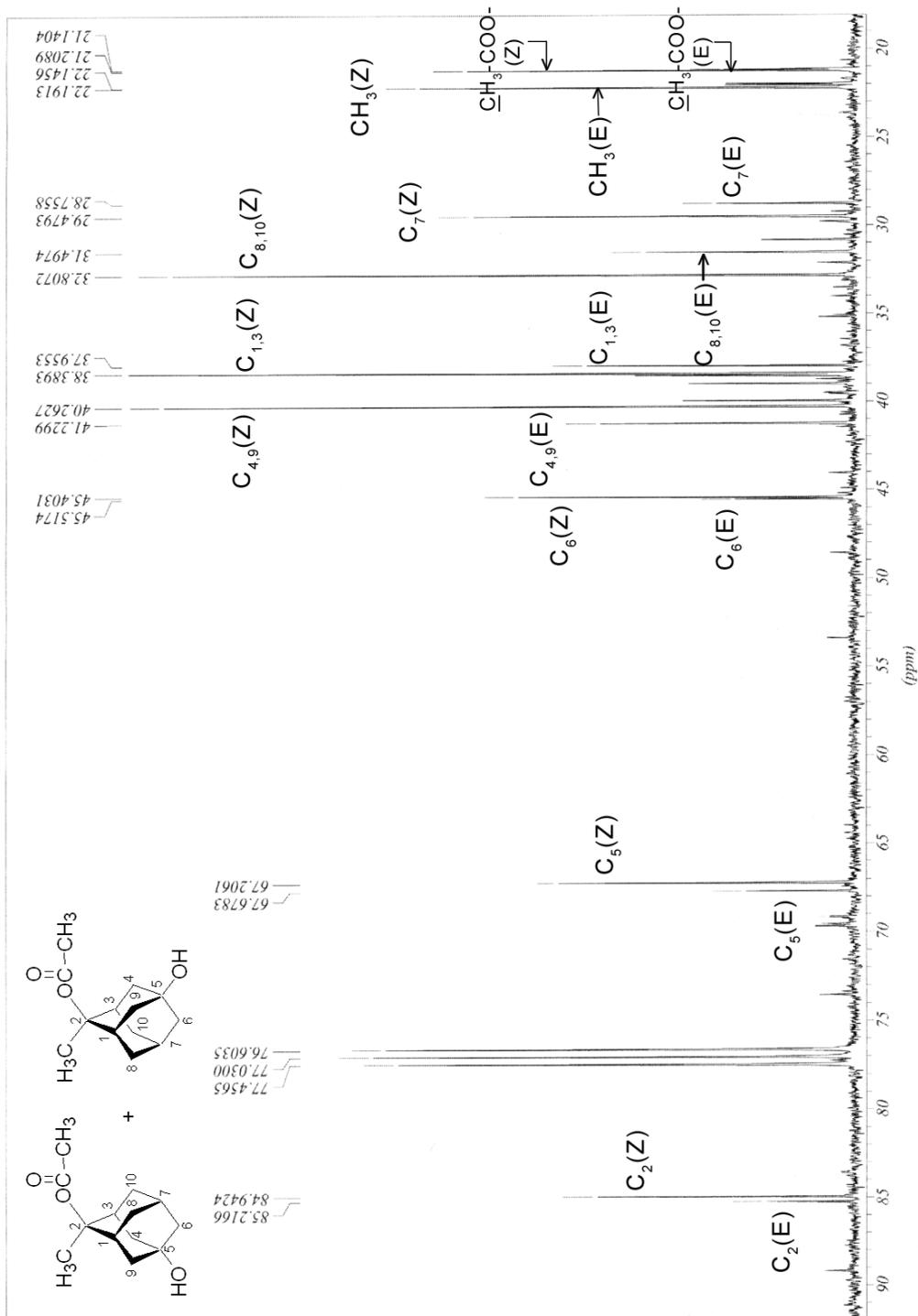
(Z)-N-(5-Hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((Z)-14b)

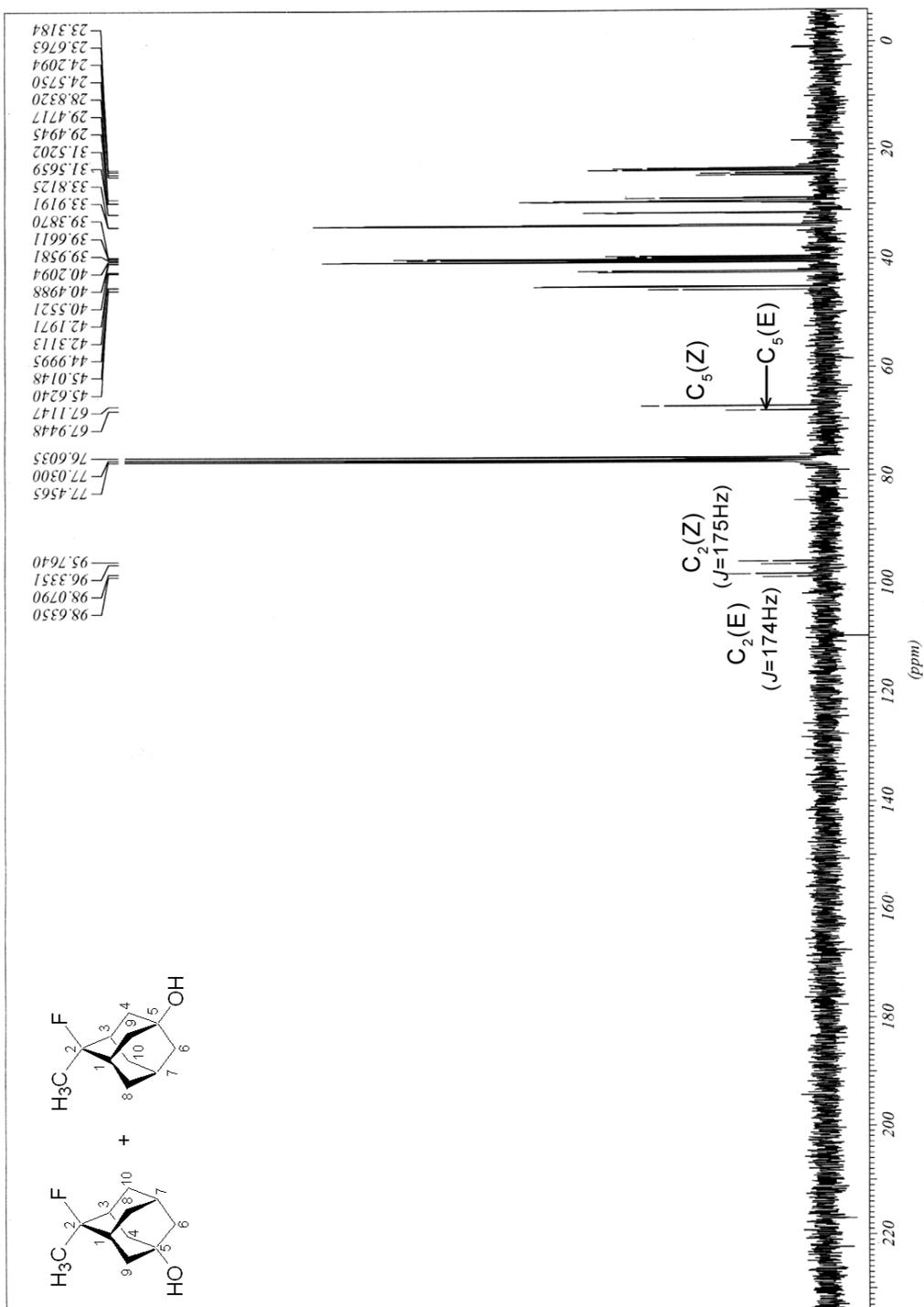
(E)-N-(5-Hidroxi-2-metil-2-adamantil)acetamida ((E)-14b)

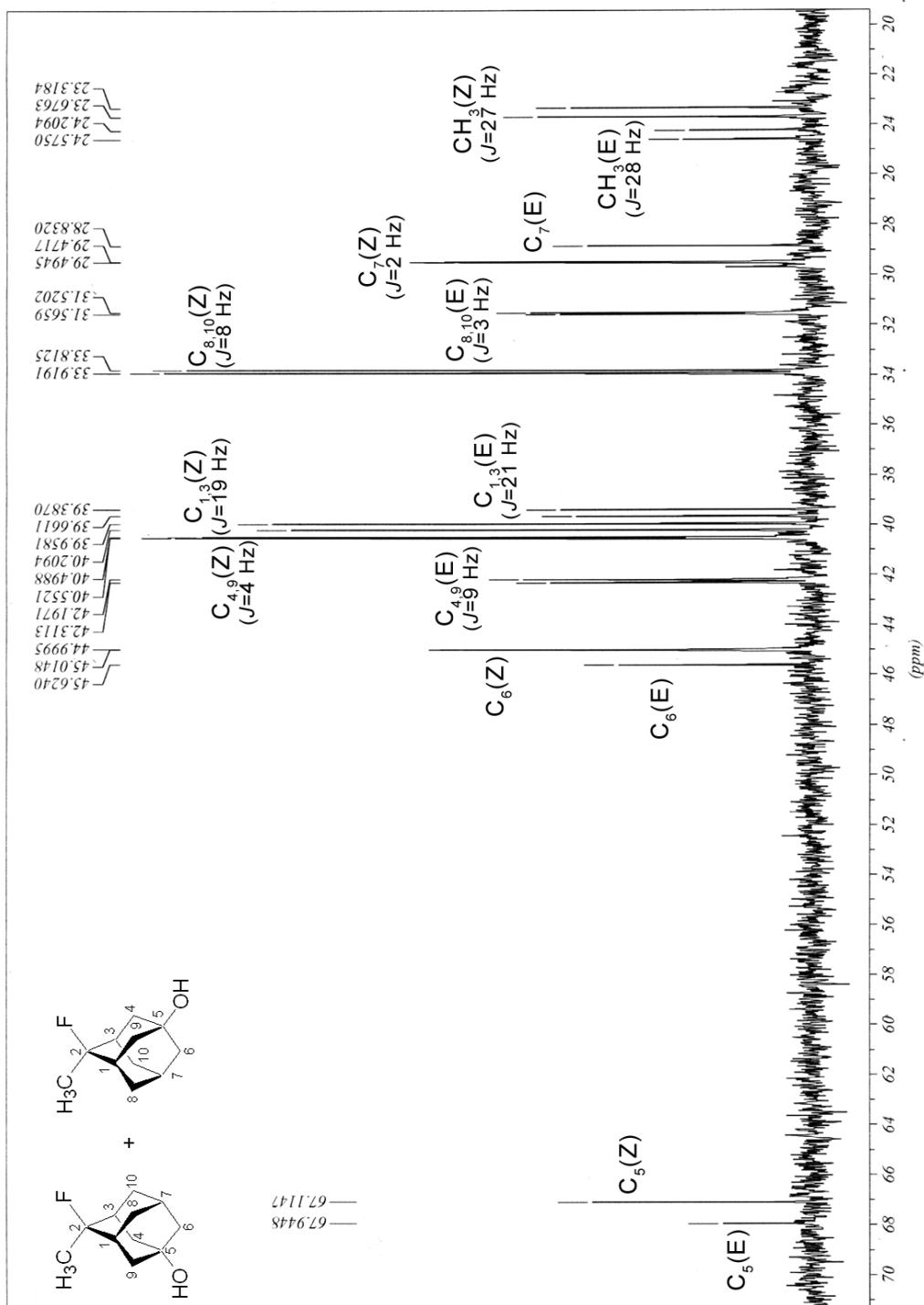
(Z)- y (E)-Acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo ((Z)- y (E)-14c) (Mezcla ca. 70:30)



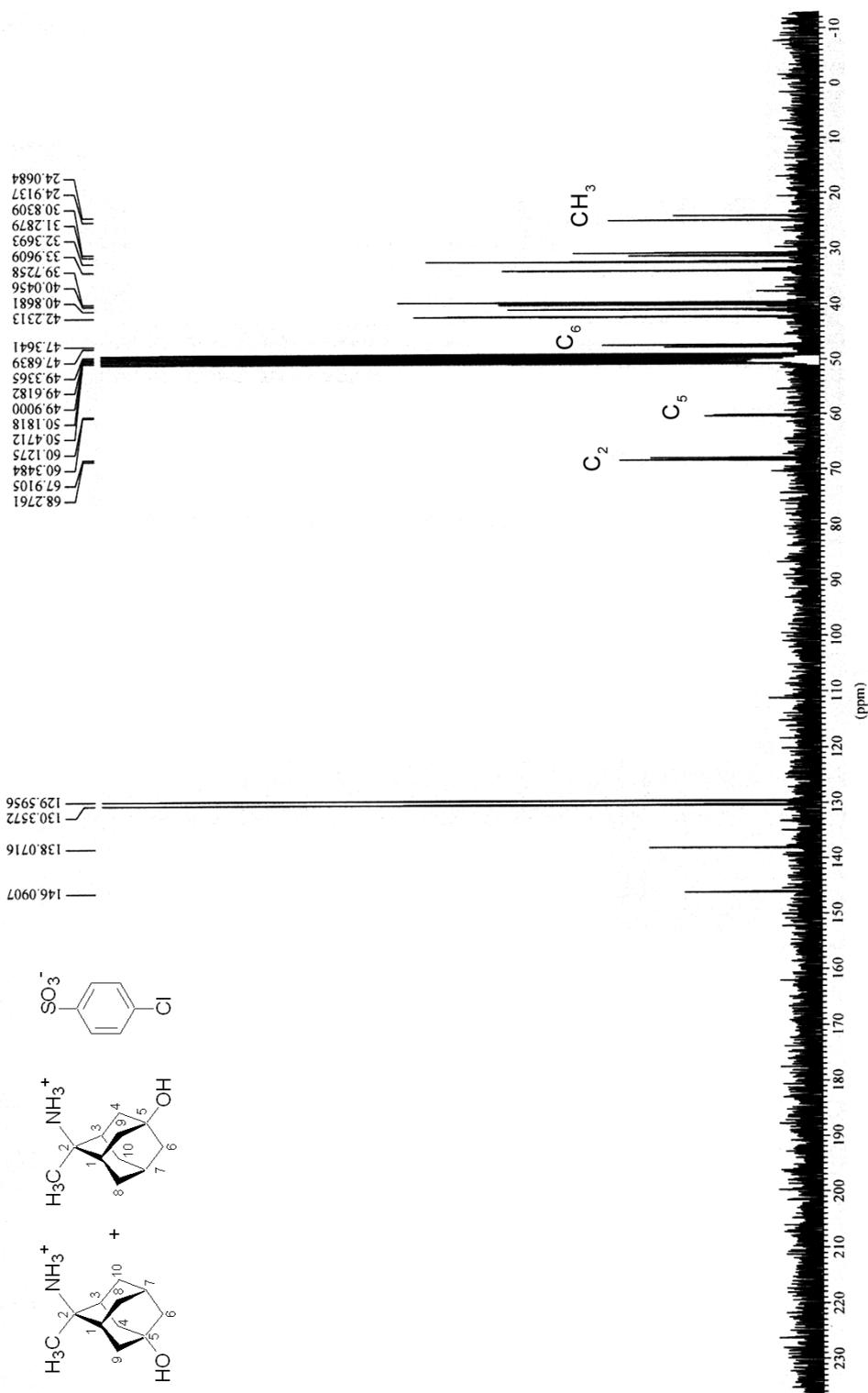
(Z)- y (E)-Acetato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilo ((Z)- y (E)-14c) (Mezcla ca. 70:30, ampliación de 90 a 20 ppm)



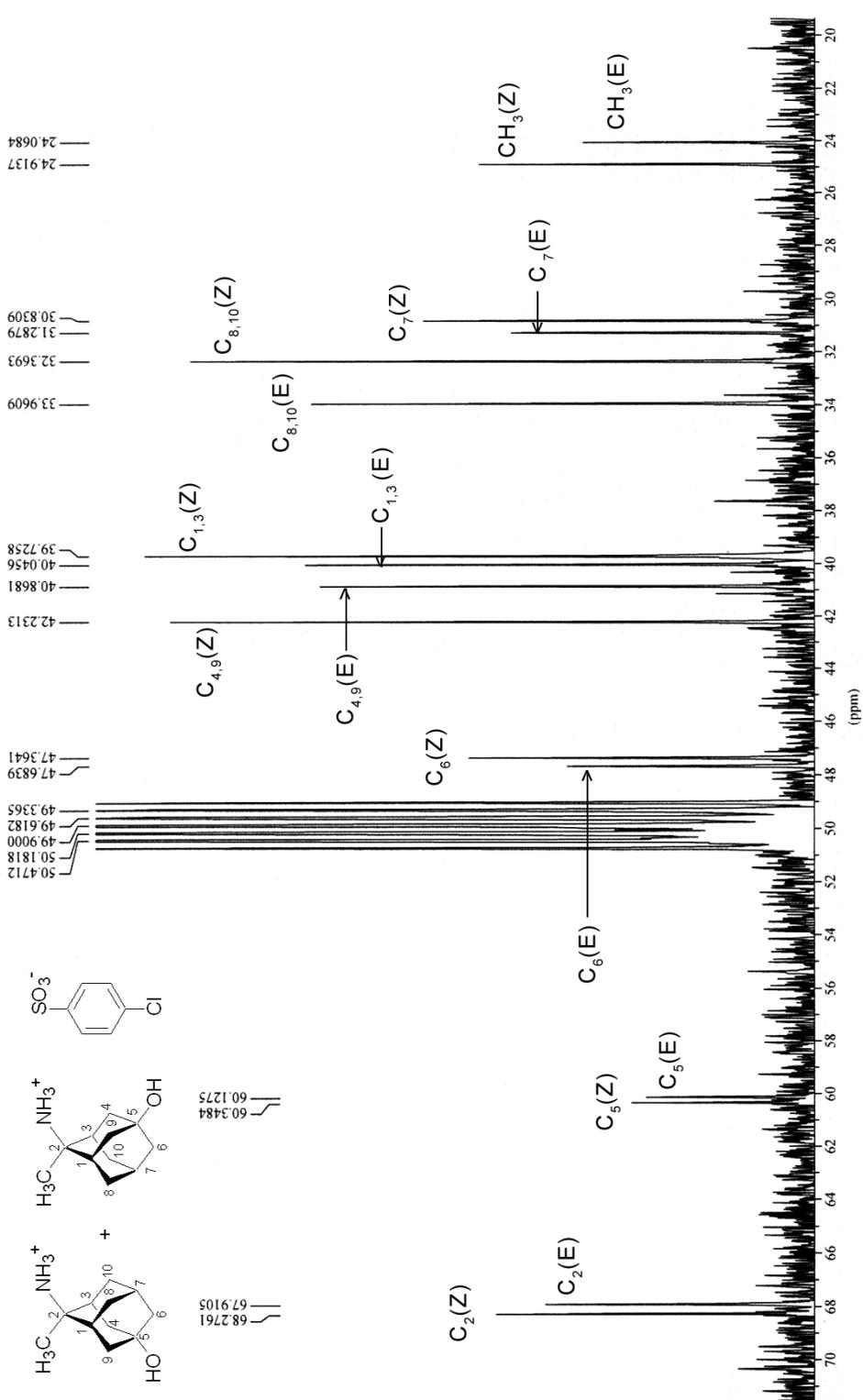
(Z)- y (E)-2-Fluoro-2-metil-5-adamantanol ((Z)- y (E)-14d) (Mezcla ca. 70:30)

(Z)- y (E)-2-Fluoro-2-metil-5-adamantanol ((Z)- y (E)-14d) (Mezcla ca. 70:30, ampliación de 70 a 20 ppm)

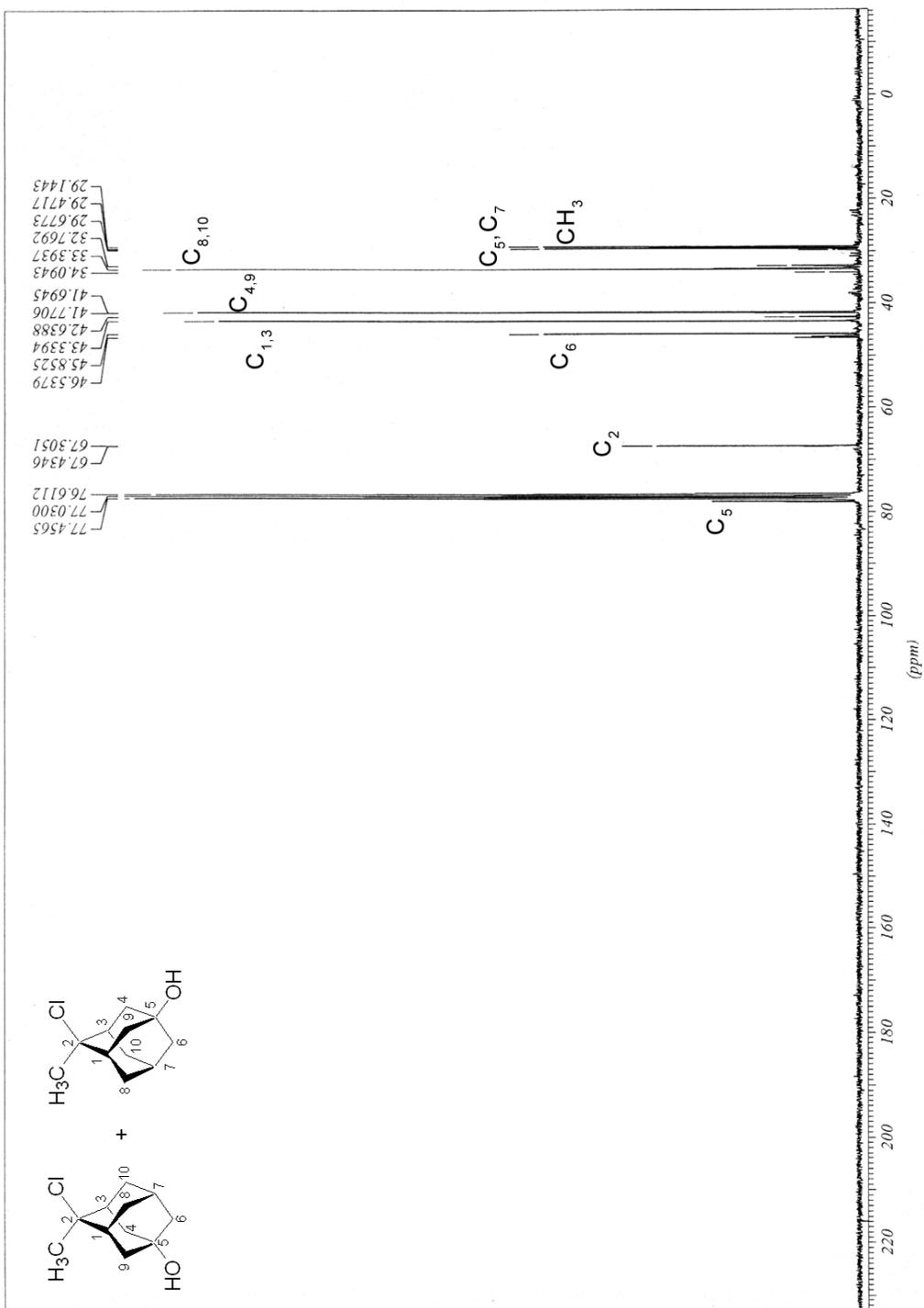
(Z) y (E)-4-Clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((Z)- y (E)-14e) (Mezcla ca. 60:40)



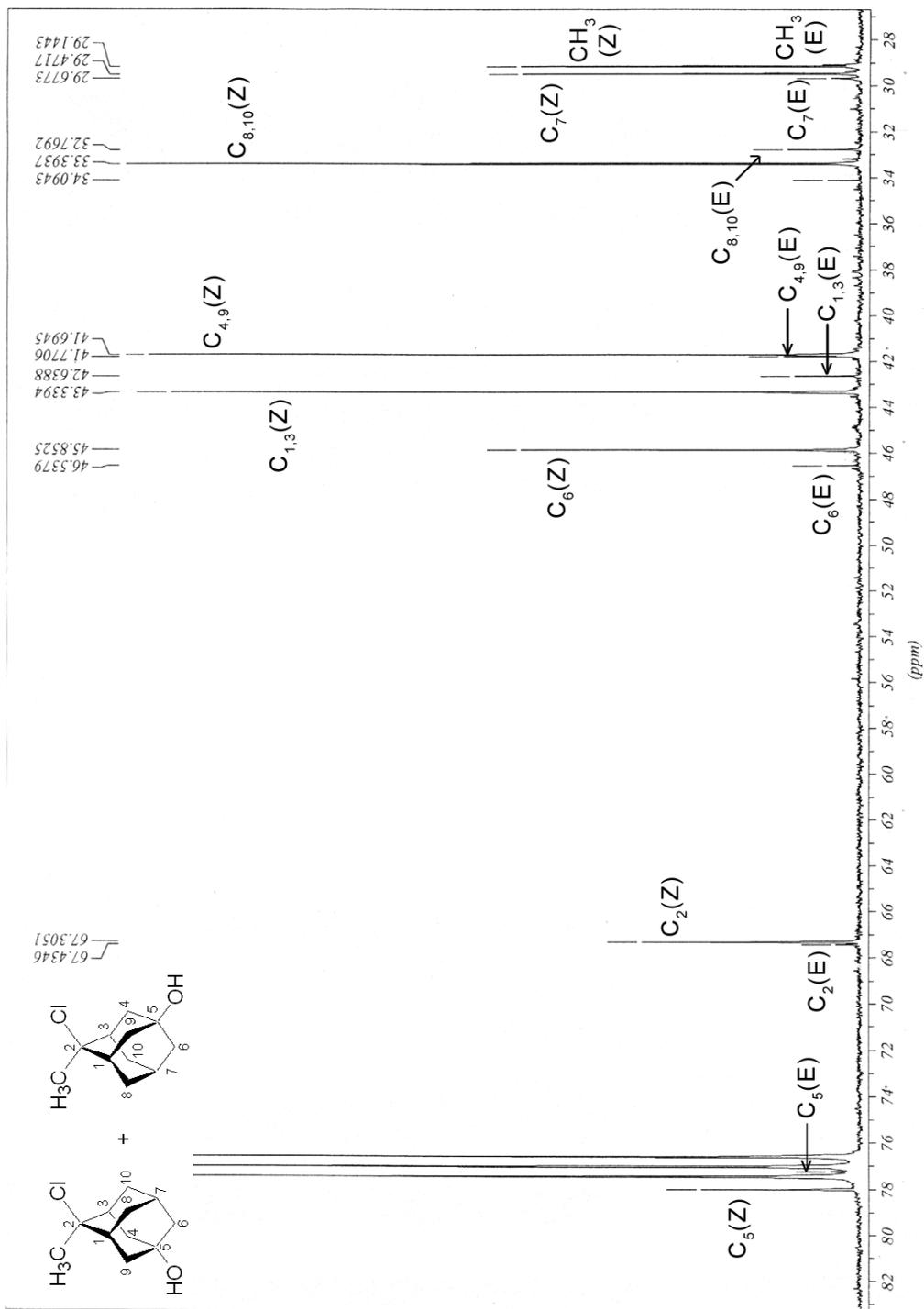
(Z)- y (E)-4-Clorobencenosulfonato de 5-hidroxi-2-metil-2-adamantilamonio ((Z)- y (E)-14e)
 (Mezcla ca. 60:40, ampliación de 70 a 20 ppm)

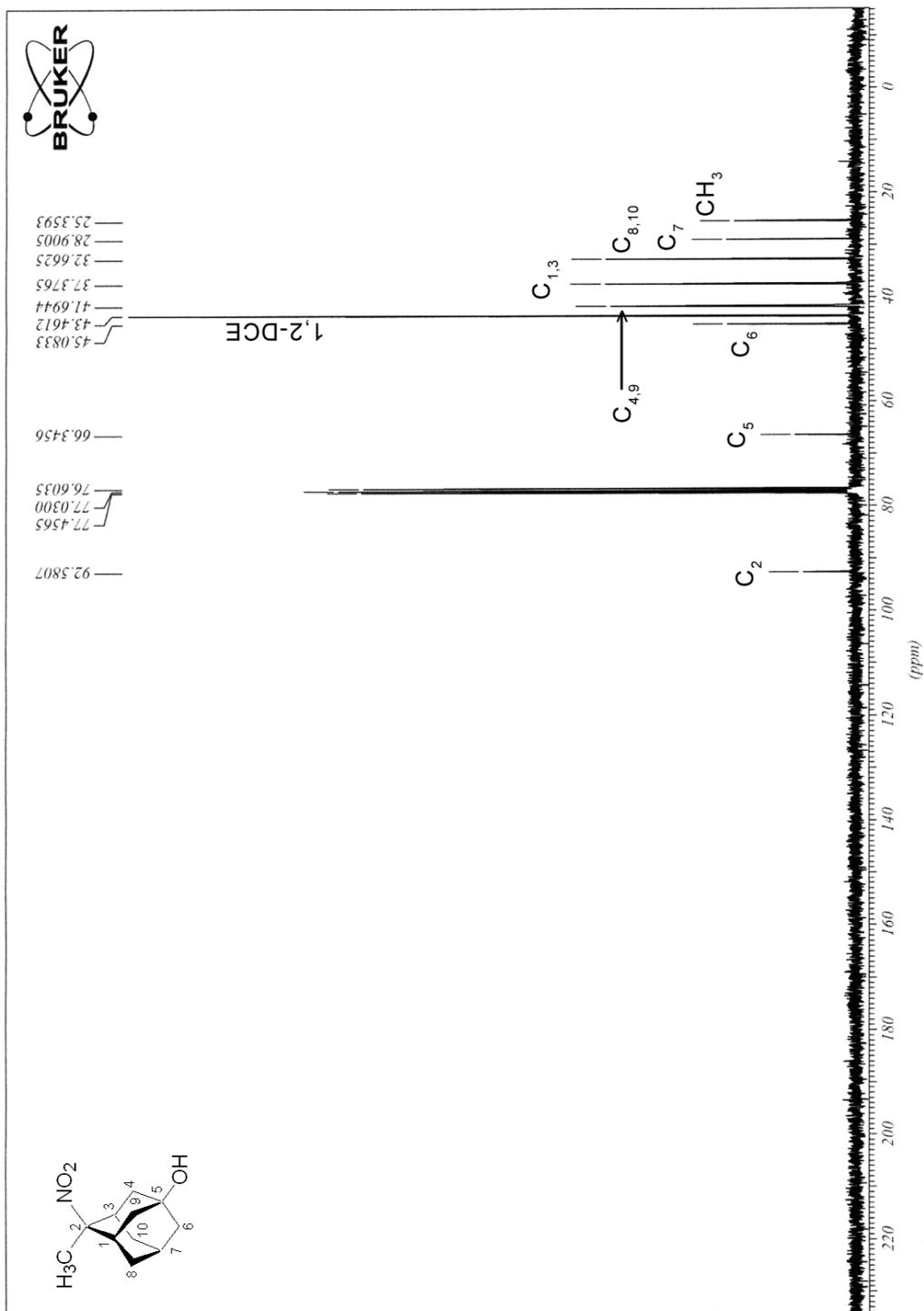


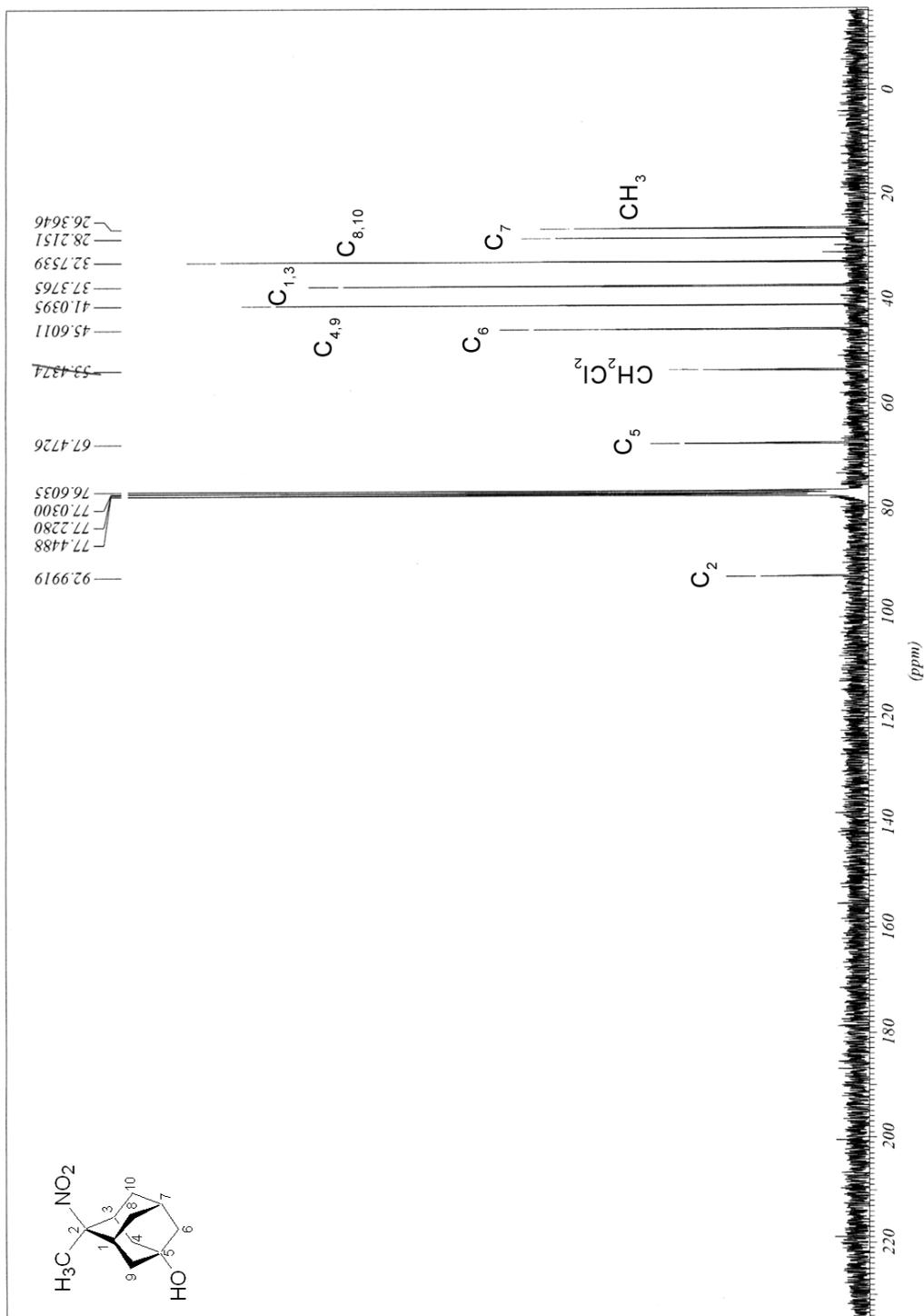
(Z)- y (E)-2-Cloro-2-metil-5-adamantanol ((Z)- y (E)-14f) (Mezcla ca. 90:10)



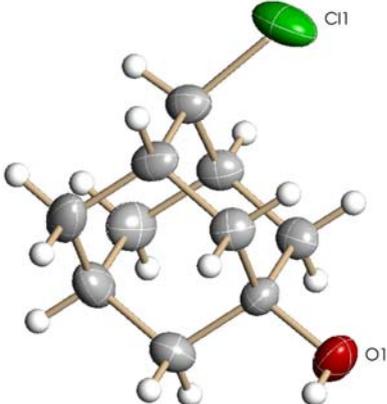
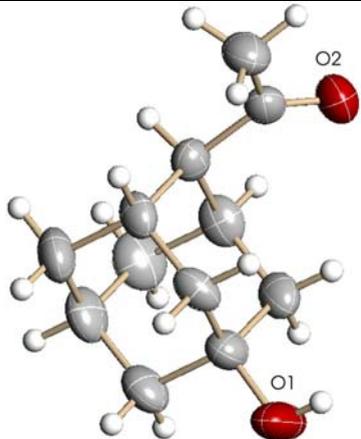
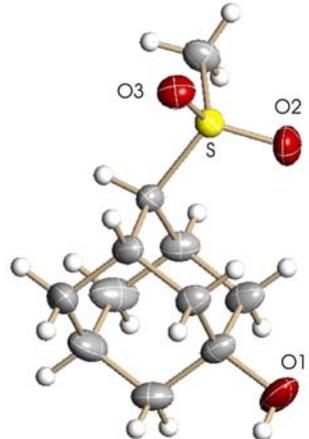
(Z)- y (E)-2-Cloro-2-metil-5-adamantanol ((Z)- y (E)-14f) (Mezcla ca. 90:10, ampliación de 80 a 28 ppm)

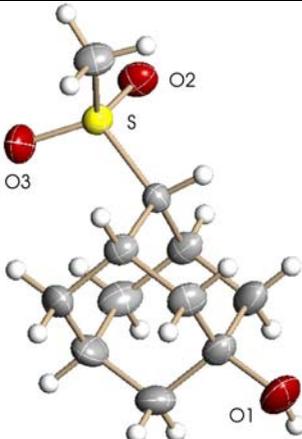
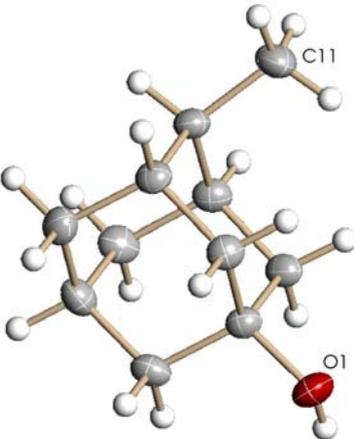
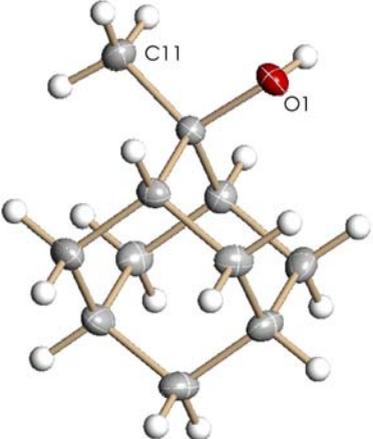


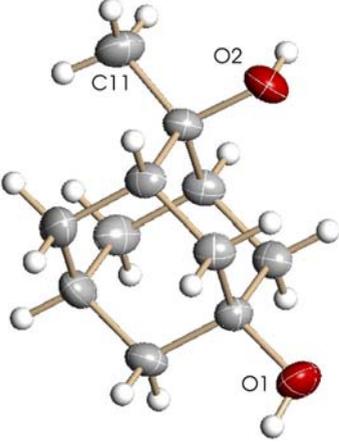
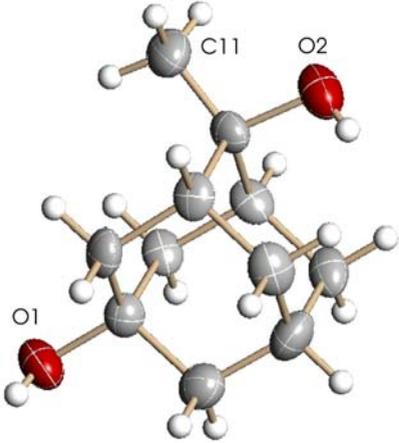
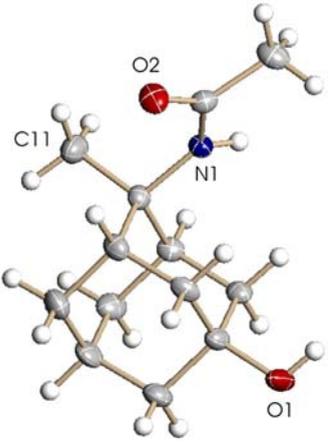
(Z)-2-metil-2-nitro-5-adamantanol ((Z)-14g)

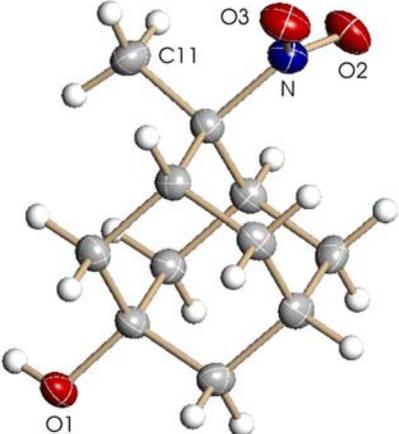
(E)-2-Metil-2-nitro-5-adamantanol ((E)-14g)

5.11 ESQUEMAS DE RAYOS X CON ELIPSOIDES AL 50 % DE PROBABILIDAD. SELECCIÓN DE DISTANCIAS (Å) Y ÁNGULOS (°)

 <p>Una de las dos moléculas de la unidad asimétrica del compuesto (Z)-10i</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>Cl(1)-C(2)</td><td>1.8129(18)</td></tr> <tr><td>Cl(1A)-C(2A)</td><td>1.8091(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(7)</td><td>1.4373(18)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(7A)</td><td>1.4373(18)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>110.25(12)</td></tr> <tr><td>C(1A)-C(2A)-C(3A)</td><td>110.37(14)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-Cl(1)</td><td>110.74(12)</td></tr> <tr><td>C(1A)-C(2A)-Cl(1A)</td><td>111.34(12)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-Cl(1)</td><td>111.05(12)</td></tr> <tr><td>C(3A)-C(2A)-Cl(1A)</td><td>110.57(14)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>108.45(12)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>111.03(12)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>109.17(13)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(5A)-C(4A)</td><td>110.82(12)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(5A)-C(6A)</td><td>107.59(13)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(5A)-C(9A)</td><td>110.05(14)</td></tr> </tbody> </table>	Cl(1)-C(2)	1.8129(18)	Cl(1A)-C(2A)	1.8091(17)	O(1)-C(7)	1.4373(18)	O(1A)-C(7A)	1.4373(18)	C(1)-C(2)-C(3)	110.25(12)	C(1A)-C(2A)-C(3A)	110.37(14)	C(1)-C(2)-Cl(1)	110.74(12)	C(1A)-C(2A)-Cl(1A)	111.34(12)	C(3)-C(2)-Cl(1)	111.05(12)	C(3A)-C(2A)-Cl(1A)	110.57(14)	O(1)-C(5)-C(4)	108.45(12)	O(1)-C(5)-C(6)	111.03(12)	O(1)-C(5)-C(9)	109.17(13)	O(1A)-C(5A)-C(4A)	110.82(12)	O(1A)-C(5A)-C(6A)	107.59(13)	O(1A)-C(5A)-C(9A)	110.05(14)		
Cl(1)-C(2)	1.8129(18)																																		
Cl(1A)-C(2A)	1.8091(17)																																		
O(1)-C(7)	1.4373(18)																																		
O(1A)-C(7A)	1.4373(18)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	110.25(12)																																		
C(1A)-C(2A)-C(3A)	110.37(14)																																		
C(1)-C(2)-Cl(1)	110.74(12)																																		
C(1A)-C(2A)-Cl(1A)	111.34(12)																																		
C(3)-C(2)-Cl(1)	111.05(12)																																		
C(3A)-C(2A)-Cl(1A)	110.57(14)																																		
O(1)-C(5)-C(4)	108.45(12)																																		
O(1)-C(5)-C(6)	111.03(12)																																		
O(1)-C(5)-C(9)	109.17(13)																																		
O(1A)-C(5A)-C(4A)	110.82(12)																																		
O(1A)-C(5A)-C(6A)	107.59(13)																																		
O(1A)-C(5A)-C(9A)	110.05(14)																																		
 <p>Compuesto (Z)-10j</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.4260(18)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(11)</td><td>1.2163(16)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>108.96(11)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>111.25(12)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>111.05(12)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>107.18(11)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(11)-C(12)</td><td>120.42(13)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(11)-C(2)</td><td>121.11(13)</td></tr> <tr><td>C(12)-C(11)-C(2)</td><td>118.39(12)</td></tr> </tbody> </table>	O(1)-C(5)	1.4260(18)	O(2)-C(11)	1.2163(16)	C(1)-C(2)-C(3)	108.96(11)	O(1)-C(5)-C(4)	111.25(12)	O(1)-C(5)-C(9)	111.05(12)	O(1)-C(5)-C(6)	107.18(11)	O(2)-C(11)-C(12)	120.42(13)	O(2)-C(11)-C(2)	121.11(13)	C(12)-C(11)-C(2)	118.39(12)																
O(1)-C(5)	1.4260(18)																																		
O(2)-C(11)	1.2163(16)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	108.96(11)																																		
O(1)-C(5)-C(4)	111.25(12)																																		
O(1)-C(5)-C(9)	111.05(12)																																		
O(1)-C(5)-C(6)	107.18(11)																																		
O(2)-C(11)-C(12)	120.42(13)																																		
O(2)-C(11)-C(2)	121.11(13)																																		
C(12)-C(11)-C(2)	118.39(12)																																		
 <p>Compuesto (Z)-10n</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>S-O(3)</td><td>1.4425(10)</td></tr> <tr><td>S-O(2)</td><td>1.4431(11)</td></tr> <tr><td>S-C(11)</td><td>1.7635(15)</td></tr> <tr><td>S-C(2)</td><td>1.7935(14)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.4361(17)</td></tr> <tr><td>O(3)-S-O(2)</td><td>116.70(7)</td></tr> <tr><td>O(3)-S-C(11)</td><td>107.89(7)</td></tr> <tr><td>O(2)-S-C(11)</td><td>108.19(7)</td></tr> <tr><td>O(3)-S-C(2)</td><td>107.32(6)</td></tr> <tr><td>O(2)-S-C(2)</td><td>111.73(6)</td></tr> <tr><td>C(11)-S-C(2)</td><td>104.23(7)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>109.77(10)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-S</td><td>111.70(10)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-S</td><td>116.01(9)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>108.17(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>110.51(12)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>109.48(12)</td></tr> </tbody> </table>	S-O(3)	1.4425(10)	S-O(2)	1.4431(11)	S-C(11)	1.7635(15)	S-C(2)	1.7935(14)	O(1)-C(5)	1.4361(17)	O(3)-S-O(2)	116.70(7)	O(3)-S-C(11)	107.89(7)	O(2)-S-C(11)	108.19(7)	O(3)-S-C(2)	107.32(6)	O(2)-S-C(2)	111.73(6)	C(11)-S-C(2)	104.23(7)	C(1)-C(2)-C(3)	109.77(10)	C(1)-C(2)-S	111.70(10)	C(3)-C(2)-S	116.01(9)	O(1)-C(5)-C(4)	108.17(13)	O(1)-C(5)-C(6)	110.51(12)	O(1)-C(5)-C(9)	109.48(12)
S-O(3)	1.4425(10)																																		
S-O(2)	1.4431(11)																																		
S-C(11)	1.7635(15)																																		
S-C(2)	1.7935(14)																																		
O(1)-C(5)	1.4361(17)																																		
O(3)-S-O(2)	116.70(7)																																		
O(3)-S-C(11)	107.89(7)																																		
O(2)-S-C(11)	108.19(7)																																		
O(3)-S-C(2)	107.32(6)																																		
O(2)-S-C(2)	111.73(6)																																		
C(11)-S-C(2)	104.23(7)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	109.77(10)																																		
C(1)-C(2)-S	111.70(10)																																		
C(3)-C(2)-S	116.01(9)																																		
O(1)-C(5)-C(4)	108.17(13)																																		
O(1)-C(5)-C(6)	110.51(12)																																		
O(1)-C(5)-C(9)	109.48(12)																																		

 <p>Compuesto (<i>E</i>)-10n</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>S-O(2)</td><td>1.4407(12)</td></tr> <tr><td>S-O(3)</td><td>1.4408(12)</td></tr> <tr><td>S-C(11)</td><td>1.7586(16)</td></tr> <tr><td>S-C(2)</td><td>1.7935(14)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.4364(19)</td></tr> <tr><td>O(2)-S-O(3)</td><td>117.11(8)</td></tr> <tr><td>O(2)-S-C(11)</td><td>107.70(8)</td></tr> <tr><td>O(3)-S-C(11)</td><td>107.95(8)</td></tr> <tr><td>O(2)-S-C(2)</td><td>107.75(7)</td></tr> <tr><td>O(3)-S-C(2)</td><td>111.56(7)</td></tr> <tr><td>C(11)-S-C(2)</td><td>103.90(8)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>109.92(11)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-S</td><td>114.85(9)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-S</td><td>112.74(10)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>110.20(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>110.87(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>107.29(14)</td></tr> </tbody> </table>	S-O(2)	1.4407(12)	S-O(3)	1.4408(12)	S-C(11)	1.7586(16)	S-C(2)	1.7935(14)	O(1)-C(5)	1.4364(19)	O(2)-S-O(3)	117.11(8)	O(2)-S-C(11)	107.70(8)	O(3)-S-C(11)	107.95(8)	O(2)-S-C(2)	107.75(7)	O(3)-S-C(2)	111.56(7)	C(11)-S-C(2)	103.90(8)	C(1)-C(2)-C(3)	109.92(11)	C(1)-C(2)-S	114.85(9)	C(3)-C(2)-S	112.74(10)	O(1)-C(5)-C(4)	110.20(13)	O(1)-C(5)-C(6)	110.87(13)	O(1)-C(5)-C(9)	107.29(14)
S-O(2)	1.4407(12)																																		
S-O(3)	1.4408(12)																																		
S-C(11)	1.7586(16)																																		
S-C(2)	1.7935(14)																																		
O(1)-C(5)	1.4364(19)																																		
O(2)-S-O(3)	117.11(8)																																		
O(2)-S-C(11)	107.70(8)																																		
O(3)-S-C(11)	107.95(8)																																		
O(2)-S-C(2)	107.75(7)																																		
O(3)-S-C(2)	111.56(7)																																		
C(11)-S-C(2)	103.90(8)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	109.92(11)																																		
C(1)-C(2)-S	114.85(9)																																		
C(3)-C(2)-S	112.74(10)																																		
O(1)-C(5)-C(4)	110.20(13)																																		
O(1)-C(5)-C(6)	110.87(13)																																		
O(1)-C(5)-C(9)	107.29(14)																																		
 <p>Compuesto (<i>Z</i>)-12</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.442(3)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.518(3)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>113.44(19)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>113.49(19)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>108.22(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>108.58(16)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>111.06(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>108.74(18)</td></tr> </tbody> </table>	O(1)-C(5)	1.442(3)	C(2)-C(11)	1.518(3)	C(11)-C(2)-C(1)	113.44(19)	C(11)-C(2)-C(3)	113.49(19)	C(1)-C(2)-C(3)	108.22(17)	O(1)-C(5)-C(4)	108.58(16)	O(1)-C(5)-C(6)	111.06(17)	O(1)-C(5)-C(9)	108.74(18)																		
O(1)-C(5)	1.442(3)																																		
C(2)-C(11)	1.518(3)																																		
C(11)-C(2)-C(1)	113.44(19)																																		
C(11)-C(2)-C(3)	113.49(19)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	108.22(17)																																		
O(1)-C(5)-C(4)	108.58(16)																																		
O(1)-C(5)-C(6)	111.06(17)																																		
O(1)-C(5)-C(9)	108.74(18)																																		
 <p>Una de las dos moléculas de la unidad asimétrica del compuesto 13a</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(1)-C(2)</td><td>1.4457(11)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(2A)</td><td>1.4492(12)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.5256(14)</td></tr> <tr><td>C(2A)-C(11A)</td><td>1.5244(14)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(2)-C(11)</td><td>106.78(8)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(2)-C(1)</td><td>105.16(7)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>113.48(8)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(2)-C(3)</td><td>111.40(8)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>111.86(8)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>108.00(8)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(2A)-C(11A)</td><td>106.41(8)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(2A)-C(1A)</td><td>107.43(8)</td></tr> <tr><td>C(11A)-C(2A)-C(1A)</td><td>112.50(8)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(2A)-C(3A)</td><td>108.79(7)</td></tr> <tr><td>C(11A)-C(2A)-C(3A)</td><td>113.19(8)</td></tr> <tr><td>C(1A)-C(2A)-C(3A)</td><td>108.31(8)</td></tr> </tbody> </table>	O(1)-C(2)	1.4457(11)	O(1A)-C(2A)	1.4492(12)	C(2)-C(11)	1.5256(14)	C(2A)-C(11A)	1.5244(14)	O(1)-C(2)-C(11)	106.78(8)	O(1)-C(2)-C(1)	105.16(7)	C(11)-C(2)-C(1)	113.48(8)	O(1)-C(2)-C(3)	111.40(8)	C(11)-C(2)-C(3)	111.86(8)	C(1)-C(2)-C(3)	108.00(8)	O(1A)-C(2A)-C(11A)	106.41(8)	O(1A)-C(2A)-C(1A)	107.43(8)	C(11A)-C(2A)-C(1A)	112.50(8)	O(1A)-C(2A)-C(3A)	108.79(7)	C(11A)-C(2A)-C(3A)	113.19(8)	C(1A)-C(2A)-C(3A)	108.31(8)		
O(1)-C(2)	1.4457(11)																																		
O(1A)-C(2A)	1.4492(12)																																		
C(2)-C(11)	1.5256(14)																																		
C(2A)-C(11A)	1.5244(14)																																		
O(1)-C(2)-C(11)	106.78(8)																																		
O(1)-C(2)-C(1)	105.16(7)																																		
C(11)-C(2)-C(1)	113.48(8)																																		
O(1)-C(2)-C(3)	111.40(8)																																		
C(11)-C(2)-C(3)	111.86(8)																																		
C(1)-C(2)-C(3)	108.00(8)																																		
O(1A)-C(2A)-C(11A)	106.41(8)																																		
O(1A)-C(2A)-C(1A)	107.43(8)																																		
C(11A)-C(2A)-C(1A)	112.50(8)																																		
O(1A)-C(2A)-C(3A)	108.79(7)																																		
C(11A)-C(2A)-C(3A)	113.19(8)																																		
C(1A)-C(2A)-C(3A)	108.31(8)																																		

 <p>Compuesto (Z)-14a</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(2)-C(2)</td><td>1.4458(14)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.4422(14)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.5315(17)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(2)-C(11)</td><td>107.06(10)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(2)-C(3)</td><td>108.75(10)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>112.25(10)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(2)-C(1)</td><td>107.79(10)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>112.78(11)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-C(1)</td><td>108.06(9)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>109.16(10)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>109.54(9)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>109.67(10)</td></tr> </tbody> </table>	O(2)-C(2)	1.4458(14)	O(1)-C(5)	1.4422(14)	C(2)-C(11)	1.5315(17)	O(2)-C(2)-C(11)	107.06(10)	O(2)-C(2)-C(3)	108.75(10)	C(11)-C(2)-C(3)	112.25(10)	O(2)-C(2)-C(1)	107.79(10)	C(11)-C(2)-C(1)	112.78(11)	C(3)-C(2)-C(1)	108.06(9)	O(1)-C(5)-C(4)	109.16(10)	O(1)-C(5)-C(6)	109.54(9)	O(1)-C(5)-C(9)	109.67(10)																																																
O(2)-C(2)	1.4458(14)																																																																								
O(1)-C(5)	1.4422(14)																																																																								
C(2)-C(11)	1.5315(17)																																																																								
O(2)-C(2)-C(11)	107.06(10)																																																																								
O(2)-C(2)-C(3)	108.75(10)																																																																								
C(11)-C(2)-C(3)	112.25(10)																																																																								
O(2)-C(2)-C(1)	107.79(10)																																																																								
C(11)-C(2)-C(1)	112.78(11)																																																																								
C(3)-C(2)-C(1)	108.06(9)																																																																								
O(1)-C(5)-C(4)	109.16(10)																																																																								
O(1)-C(5)-C(6)	109.54(9)																																																																								
O(1)-C(5)-C(9)	109.67(10)																																																																								
 <p>Una de las tres moléculas de la unidad asimétrica del compuesto (E)-14a</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(2)-C(2)</td><td>1.465(5)</td><td>O(2A)-C(2A)-C(3A)</td><td>108.7(3)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.448(5)</td><td>O(2A)-C(2A)-C(1A)</td><td>109.5(3)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.450(7)</td><td>C(3A)-C(2A)-C(1A)</td><td>110.0(4)</td></tr> <tr><td>O(2A)-C(2A)</td><td>1.439(5)</td><td>O(2A)-C(2A)-C(11A)</td><td>105.7(4)</td></tr> <tr><td>O(1A)-C(5A)</td><td>1.426(5)</td><td>C(3A)-C(2A)-C(11A)</td><td>111.7(4)</td></tr> <tr><td>C(2A)-C(11A)</td><td>1.578(6)</td><td>C(1A)-C(2A)-C(11A)</td><td>111.3(3)</td></tr> <tr><td>O(2B)-C(2B)</td><td>1.438(6)</td><td>O(1A)-C(5A)-C(4A)</td><td>110.4(4)</td></tr> <tr><td>O(1B)-C(5B)</td><td>1.383(6)</td><td>O(1A)-C(5A)-C(6A)</td><td>110.3(4)</td></tr> <tr><td>C(2B)-C(11B)</td><td>1.494(9)</td><td>O(1A)-C(5A)-C(9A)</td><td>106.9(3)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-O(2)</td><td>107.1(4)</td><td>O(1B)-C(2B)-C(11B)</td><td>110.1(5)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>114.9(4)</td><td>O(1B)-C(2B)-C(3B)</td><td>108.0(4)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(2)-C(3)</td><td>107.9(3)</td><td>C(11B)-C(2B)-C(3B)</td><td>114.8(5)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>115.7(4)</td><td>O(1B)-C(2B)-C(1B)</td><td>108.6(4)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(2)-C(1)</td><td>105.4(3)</td><td>C(11B)-C(2B)-C(1B)</td><td>105.2(6)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-C(1)</td><td>105.2(4)</td><td>C(3B)-C(2B)-C(1B)</td><td>110.1(4)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>106.8(3)</td><td>O(1B)-C(5B)-C(4B)</td><td>118.1(6)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>109.9(4)</td><td>O(1B)-C(5B)-C(6B)</td><td>105.8(5)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>113.3(4)</td><td>O(1B)-C(5B)-C(9B)</td><td>107.6(4)</td></tr> </tbody> </table>	O(2)-C(2)	1.465(5)	O(2A)-C(2A)-C(3A)	108.7(3)	O(1)-C(5)	1.448(5)	O(2A)-C(2A)-C(1A)	109.5(3)	C(2)-C(11)	1.450(7)	C(3A)-C(2A)-C(1A)	110.0(4)	O(2A)-C(2A)	1.439(5)	O(2A)-C(2A)-C(11A)	105.7(4)	O(1A)-C(5A)	1.426(5)	C(3A)-C(2A)-C(11A)	111.7(4)	C(2A)-C(11A)	1.578(6)	C(1A)-C(2A)-C(11A)	111.3(3)	O(2B)-C(2B)	1.438(6)	O(1A)-C(5A)-C(4A)	110.4(4)	O(1B)-C(5B)	1.383(6)	O(1A)-C(5A)-C(6A)	110.3(4)	C(2B)-C(11B)	1.494(9)	O(1A)-C(5A)-C(9A)	106.9(3)	C(11)-C(2)-O(2)	107.1(4)	O(1B)-C(2B)-C(11B)	110.1(5)	C(11)-C(2)-C(3)	114.9(4)	O(1B)-C(2B)-C(3B)	108.0(4)	O(2)-C(2)-C(3)	107.9(3)	C(11B)-C(2B)-C(3B)	114.8(5)	C(11)-C(2)-C(1)	115.7(4)	O(1B)-C(2B)-C(1B)	108.6(4)	O(2)-C(2)-C(1)	105.4(3)	C(11B)-C(2B)-C(1B)	105.2(6)	C(3)-C(2)-C(1)	105.2(4)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	110.1(4)	O(1)-C(5)-C(4)	106.8(3)	O(1B)-C(5B)-C(4B)	118.1(6)	O(1)-C(5)-C(6)	109.9(4)	O(1B)-C(5B)-C(6B)	105.8(5)	O(1)-C(5)-C(9)	113.3(4)	O(1B)-C(5B)-C(9B)	107.6(4)
O(2)-C(2)	1.465(5)	O(2A)-C(2A)-C(3A)	108.7(3)																																																																						
O(1)-C(5)	1.448(5)	O(2A)-C(2A)-C(1A)	109.5(3)																																																																						
C(2)-C(11)	1.450(7)	C(3A)-C(2A)-C(1A)	110.0(4)																																																																						
O(2A)-C(2A)	1.439(5)	O(2A)-C(2A)-C(11A)	105.7(4)																																																																						
O(1A)-C(5A)	1.426(5)	C(3A)-C(2A)-C(11A)	111.7(4)																																																																						
C(2A)-C(11A)	1.578(6)	C(1A)-C(2A)-C(11A)	111.3(3)																																																																						
O(2B)-C(2B)	1.438(6)	O(1A)-C(5A)-C(4A)	110.4(4)																																																																						
O(1B)-C(5B)	1.383(6)	O(1A)-C(5A)-C(6A)	110.3(4)																																																																						
C(2B)-C(11B)	1.494(9)	O(1A)-C(5A)-C(9A)	106.9(3)																																																																						
C(11)-C(2)-O(2)	107.1(4)	O(1B)-C(2B)-C(11B)	110.1(5)																																																																						
C(11)-C(2)-C(3)	114.9(4)	O(1B)-C(2B)-C(3B)	108.0(4)																																																																						
O(2)-C(2)-C(3)	107.9(3)	C(11B)-C(2B)-C(3B)	114.8(5)																																																																						
C(11)-C(2)-C(1)	115.7(4)	O(1B)-C(2B)-C(1B)	108.6(4)																																																																						
O(2)-C(2)-C(1)	105.4(3)	C(11B)-C(2B)-C(1B)	105.2(6)																																																																						
C(3)-C(2)-C(1)	105.2(4)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	110.1(4)																																																																						
O(1)-C(5)-C(4)	106.8(3)	O(1B)-C(5B)-C(4B)	118.1(6)																																																																						
O(1)-C(5)-C(6)	109.9(4)	O(1B)-C(5B)-C(6B)	105.8(5)																																																																						
O(1)-C(5)-C(9)	113.3(4)	O(1B)-C(5B)-C(9B)	107.6(4)																																																																						
 <p>Compuesto (Z)-14b · H₂O. La molécula de agua se ha omitido</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>N(1)-C(12)</td><td>1.336(2)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)</td><td>1.480(2)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.434(2)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)</td><td>1.243(2)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.534(2)</td></tr> <tr><td>C(12)-N(1)-C(2)</td><td>127.05(14)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(11)</td><td>106.56(13)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(3)</td><td>106.29(12)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>112.19(13)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(1)</td><td>111.46(12)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>112.72(14)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-C(1)</td><td>107.48(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>110.88(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>107.17(13)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>110.71(13)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)-N(1)</td><td>123.35(15)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)-C(13)</td><td>120.91(14)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(12)-C(13)</td><td>115.72(14)</td></tr> </tbody> </table>	N(1)-C(12)	1.336(2)	N(1)-C(2)	1.480(2)	O(1)-C(5)	1.434(2)	O(2)-C(12)	1.243(2)	C(2)-C(11)	1.534(2)	C(12)-N(1)-C(2)	127.05(14)	N(1)-C(2)-C(11)	106.56(13)	N(1)-C(2)-C(3)	106.29(12)	C(11)-C(2)-C(3)	112.19(13)	N(1)-C(2)-C(1)	111.46(12)	C(11)-C(2)-C(1)	112.72(14)	C(3)-C(2)-C(1)	107.48(13)	O(1)-C(5)-C(4)	110.88(13)	O(1)-C(5)-C(6)	107.17(13)	O(1)-C(5)-C(9)	110.71(13)	O(2)-C(12)-N(1)	123.35(15)	O(2)-C(12)-C(13)	120.91(14)	N(1)-C(12)-C(13)	115.72(14)																																				
N(1)-C(12)	1.336(2)																																																																								
N(1)-C(2)	1.480(2)																																																																								
O(1)-C(5)	1.434(2)																																																																								
O(2)-C(12)	1.243(2)																																																																								
C(2)-C(11)	1.534(2)																																																																								
C(12)-N(1)-C(2)	127.05(14)																																																																								
N(1)-C(2)-C(11)	106.56(13)																																																																								
N(1)-C(2)-C(3)	106.29(12)																																																																								
C(11)-C(2)-C(3)	112.19(13)																																																																								
N(1)-C(2)-C(1)	111.46(12)																																																																								
C(11)-C(2)-C(1)	112.72(14)																																																																								
C(3)-C(2)-C(1)	107.48(13)																																																																								
O(1)-C(5)-C(4)	110.88(13)																																																																								
O(1)-C(5)-C(6)	107.17(13)																																																																								
O(1)-C(5)-C(9)	110.71(13)																																																																								
O(2)-C(12)-N(1)	123.35(15)																																																																								
O(2)-C(12)-C(13)	120.91(14)																																																																								
N(1)-C(12)-C(13)	115.72(14)																																																																								

 <p>Compuesto (<i>E</i>)-14b · CDCl₃. La molécula de disolvente se ha omitido.</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>N(1)-C(12)</td><td>1.333(3)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)</td><td>1.482(3)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.435(3)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)</td><td>1.244(3)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.527(3)</td></tr> <tr><td>C(12)-N(1)-C(2)</td><td>126.50(18)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(11)</td><td>107.83(16)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(3)</td><td>106.27(16)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(3)</td><td>111.90(19)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(2)-C(1)</td><td>111.27(17)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-C(1)</td><td>112.33(17)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-C(1)</td><td>107.12(16)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>110.6(2)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>110.95(18)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>106.99(17)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)-N(1)</td><td>123.5(2)</td></tr> <tr><td>O(2)-C(12)-C(13)</td><td>120.7(2)</td></tr> <tr><td>N(1)-C(12)-C(13)</td><td>115.8(2)</td></tr> </tbody> </table>	N(1)-C(12)	1.333(3)	N(1)-C(2)	1.482(3)	O(1)-C(5)	1.435(3)	O(2)-C(12)	1.244(3)	C(2)-C(11)	1.527(3)	C(12)-N(1)-C(2)	126.50(18)	N(1)-C(2)-C(11)	107.83(16)	N(1)-C(2)-C(3)	106.27(16)	C(11)-C(2)-C(3)	111.90(19)	N(1)-C(2)-C(1)	111.27(17)	C(11)-C(2)-C(1)	112.33(17)	C(3)-C(2)-C(1)	107.12(16)	O(1)-C(5)-C(4)	110.6(2)	O(1)-C(5)-C(6)	110.95(18)	O(1)-C(5)-C(9)	106.99(17)	O(2)-C(12)-N(1)	123.5(2)	O(2)-C(12)-C(13)	120.7(2)	N(1)-C(12)-C(13)	115.8(2)
N(1)-C(12)	1.333(3)																																				
N(1)-C(2)	1.482(3)																																				
O(1)-C(5)	1.435(3)																																				
O(2)-C(12)	1.244(3)																																				
C(2)-C(11)	1.527(3)																																				
C(12)-N(1)-C(2)	126.50(18)																																				
N(1)-C(2)-C(11)	107.83(16)																																				
N(1)-C(2)-C(3)	106.27(16)																																				
C(11)-C(2)-C(3)	111.90(19)																																				
N(1)-C(2)-C(1)	111.27(17)																																				
C(11)-C(2)-C(1)	112.33(17)																																				
C(3)-C(2)-C(1)	107.12(16)																																				
O(1)-C(5)-C(4)	110.6(2)																																				
O(1)-C(5)-C(6)	110.95(18)																																				
O(1)-C(5)-C(9)	106.99(17)																																				
O(2)-C(12)-N(1)	123.5(2)																																				
O(2)-C(12)-C(13)	120.7(2)																																				
N(1)-C(12)-C(13)	115.8(2)																																				
 <p>Compuesto (<i>E</i>)-14g</p>	<table border="0"> <tbody> <tr><td>O(1)-C(5)</td><td>1.441(3)</td></tr> <tr><td>N-O(2)</td><td>1.224(2)</td></tr> <tr><td>N-O(3)</td><td>1.229(2)</td></tr> <tr><td>N-C(2)</td><td>1.544(3)</td></tr> <tr><td>C(2)-C(11)</td><td>1.533(3)</td></tr> <tr><td>O(2)-N-O(3)</td><td>123.30(19)</td></tr> <tr><td>O(2)-N-C(2)</td><td>118.18(18)</td></tr> <tr><td>O(3)-N-C(2)</td><td>118.40(18)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-C(11)</td><td>113.64(18)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(11)</td><td>113.73(19)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-C(3)</td><td>109.29(17)</td></tr> <tr><td>C(1)-C(2)-N</td><td>108.97(16)</td></tr> <tr><td>C(3)-C(2)-N</td><td>108.78(17)</td></tr> <tr><td>C(11)-C(2)-N</td><td>102.04(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(4)</td><td>110.36(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(6)</td><td>107.39(17)</td></tr> <tr><td>O(1)-C(5)-C(9)</td><td>110.61(18)</td></tr> </tbody> </table>	O(1)-C(5)	1.441(3)	N-O(2)	1.224(2)	N-O(3)	1.229(2)	N-C(2)	1.544(3)	C(2)-C(11)	1.533(3)	O(2)-N-O(3)	123.30(19)	O(2)-N-C(2)	118.18(18)	O(3)-N-C(2)	118.40(18)	C(3)-C(2)-C(11)	113.64(18)	C(1)-C(2)-C(11)	113.73(19)	C(1)-C(2)-C(3)	109.29(17)	C(1)-C(2)-N	108.97(16)	C(3)-C(2)-N	108.78(17)	C(11)-C(2)-N	102.04(17)	O(1)-C(5)-C(4)	110.36(17)	O(1)-C(5)-C(6)	107.39(17)	O(1)-C(5)-C(9)	110.61(18)		
O(1)-C(5)	1.441(3)																																				
N-O(2)	1.224(2)																																				
N-O(3)	1.229(2)																																				
N-C(2)	1.544(3)																																				
C(2)-C(11)	1.533(3)																																				
O(2)-N-O(3)	123.30(19)																																				
O(2)-N-C(2)	118.18(18)																																				
O(3)-N-C(2)	118.40(18)																																				
C(3)-C(2)-C(11)	113.64(18)																																				
C(1)-C(2)-C(11)	113.73(19)																																				
C(1)-C(2)-C(3)	109.29(17)																																				
C(1)-C(2)-N	108.97(16)																																				
C(3)-C(2)-N	108.78(17)																																				
C(11)-C(2)-N	102.04(17)																																				
O(1)-C(5)-C(4)	110.36(17)																																				
O(1)-C(5)-C(6)	107.39(17)																																				
O(1)-C(5)-C(9)	110.61(18)																																				

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher, J. H.; Dermer, O. C.; Fox, R. B. "Nomenclature of Organic Compounds, Principles and Practice"; *Advances in Chemistry Series, No. 126*, American Chemical Society, Washington, D. C., **1974**.

2. (a) Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205. (b) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187. (c) Curci, R. en *Advances in Oxygenated Processes*, JAI Press Inc., Greenwich, CT, **1990**, Vol. 2, Cap. I, pág.1. (d) Adam, W.; Hadjirapoglou, L. P.; Curci, R.; Mello, R. en *Organic Peroxides*, John Wiley & Sons, New York, **1992**, Cap. 4, pág. 195. (e) Adam, W.; Hadjirapoglou, L. *Top. Curr. Chem.* **1993**, *164*, 45. (f) Crandall, J. K. en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1995**; vol. 5, pp 3622-3624. (g) Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 811. (h) Adam, W.; Smerz, A. K. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 581. (i) Denmark, S. E.; Wu, Z. *Synlett* **1999**, *S1*, 847. (j) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488. (k) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497.

3. (a) Baeyer, A.; Villiger, V. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3625. (b) Talbott, R. L.; Thompson, P. G. *US Pat.* **1972**, 3.632.606. (c) Suenram, R. D.; Lovas, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5117. (d) Montgomery, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7820.

4. (a) Edwards, J. O.; Pater, R. H.; Curci, R.; Di Furia, F. *Photochem. & Photobiol.* **1979**, *30*, 63. (b) Curci, R.; Fiorentino, M.; Troisi, L.; Edwards, J. O.; Pater, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758. (c) Gallopo, A. R.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1684.

5. (a) Cicala, G.; Curci, R.; Fiorentino, M.; Laricchiuta, O. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2670. (b) Corey, P. F.; Ward, F. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1925. (c) Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; DePue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391. (d) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887. (e) Frohn, M.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6425. (f)

Hashimoto, N.; Kanda, A. *Organic Process Research & Development* **2002**, *6*, 405. (g) Lee, W.-D.; Chiu, C.-C.; Hsu, H.-L.; Chen, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6657. (h) Kan, J. T. W.; Toy, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6357.

6. (a) Curci, R.; Fiorentino, M.; Serio, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 155. (b) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491. (c) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224. (d) Yang, D.; Jiao, G.-S.; Yip, Y.-C.; Wong, M.-K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1635. (e) Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2749. (f) Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, *14*, 1979. (g) Solladié-Cavallo, A.; Bouérat, L.; Jierry, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *23*, 4557. (h) Tian, H.; She, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 715. (i) Tian, H.; She, X.; Xu, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1929. (j) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792. (k) Denmark, S. E.; Matsushashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3479. (l) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Domínguez-Fernández, B.; Hayter, B. R.; Wailes, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610. (m) Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3993. (n) Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 631. (o) Stearman, C. J.; Behar, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1943. (p) Wong, M.-K.; Chung, N.-W.; He, L.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 158. (q) Sartori, G.; Armstrong, A.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartorio, R.; Bigi, F.; Domínguez-Fernández, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3232. (r) Chan, W.-K.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M.; Wong, M.-K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6576. (s) Li, W.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2853. (t) Shing, T. K. M.; Leung, Y. C.; Yeung, K. W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2159. (u) Bez, G.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7403. (v) Imashiro, R.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216.

7. (a) Agopovich, J. W.; Gillies, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5047. (b) Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 255. (c) Ganzer, G. A.; Sheridan, R. S.; Liu, M. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1517. (d) Dunkin, I. R.; Shields, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 154. (e) Rahman, M.; McKee, M. L.; Shevlin, P. B.; Szytyrbicka, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4002. (f) Camporeale, M.; Fiorani, T.; Troisi, L.; Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O.

J. Org. Chem. **1990**, *55*, 93. (g) Hu, S.-W.; Lü, S.-M.; Wang, X.-Y. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 8485.

8. Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847.

9. (a) Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377. (b) Ferrer, M.; Gibert, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3585. (c) Gibert, M.; Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8643.

10. Mello, R.; Fiorentino, M.; Sciacovelli, O.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3890.

11. (a) Adam, W.; Curci, R.; González-Núñez, M. E.; Mello, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7654.

12. (a) Murray, R. W.; Singh, M.; Jeyaraman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1346. (b) Kraka, E.; Konkoli, Z.; Cremer, D.; Fowler, J.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10595.

13. (a) Kirshfeld, A.; Muthusamy, S.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2212. (b) Sander, W.; Schroeder, K.; Muthusamy, S.; Kirschfeld, A.; Kappert, W.; Boese, R.; Kraka, E.; Sosa, C.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7265. (c) Sander, W.; Block, K.; Kappert, W.; Kirschfeld, A.; Sengodagounder, M.; Schroeder, K.; Sosa, C. P.; Kraka, E.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2618.

14. Bornemann, H.; Sander, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6727.

15. (a) Asensio, G.; Andreu, C.; Boix-Bernardini, C.; Mello, R.; González-Núñez, M. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2125. (b) Kuposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2719.

16. (a) Coburn, M. D. *J. Het. Chem.* **1989**, 26, 1883. (b) Crandall, J. K.; Reix, T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6759. (c) Bissereet, P.; Seemann, M.; Rohmer, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2687. (d) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Muñoz-Torrero, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1917. (e) Brik, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5519. (f) Adam, W.; van Barneveld, C.; Golsch, D. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2377. (g) Murray, R. W.; Singh, M.; Rath, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1611. (h) Miaskiewicz, K.; Teich, N. A.; Smith, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6493. (i) Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messegueur, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15877. (j) Dyker, G.; Hölzer, B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12557. (k) Katritzky, A. R.; Maimait, R.; Denisenko, S. N.; Steel, P. J.; Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5585.

17. Altamura, A.; D'Accolti, L.; Detomaso, A.; Dinoi, A.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2009.

18. Kataoka, M.; Hattori, A.; Okino, S.; Hyodo, M.; Asano, M.; Kawai, R.; Hayakawa, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 815.

19. (a) Murray, R. W.; Jeyaraman, R.; Pillay, M. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 746. (b) Colonna, S.; Gaggero, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6233. (c) Adam, W.; Hadjarapoglou, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 469. (d) Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7877. (e) Adam, W.; Golsch, D. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1111. (f) Ballistreri, F. P.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; Bonchio, M.; Conte, V.; Di Furia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8041. (g) Asensio, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2299. (h) Patonay, T.; Adam, W.; Lévai, A.; Kövér, P.; Németh, M.; Peters, E.-M.; Peters, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2275. (i) González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Royo, J.; Ríos, J. V.; Asensio, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9154. (j) Lévai, A. *Arkivoc* **2003**, (xiv), 14. (k) Oshida, H.; Ishii, A.; Nakayama, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1695.

20. (a) Murray, R. W.; Pillay, M. K.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3007. (b) Baumstark, A. L.; Vasquez, P. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3437. (c) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Ogilvie, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112,

4988. (d) Bujons, J.; Camps, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5235. (e) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Mincione, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2182. (f) Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Peters, K.; Sauter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8603. (g) Zhang, X.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8867. (h) Baumstark, A. L.; Harden, D. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7615. (i) Iyer, R. S.; Coles, B. F.; Raney, K. D.; Thier, R.; Guengerich, F. P.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1603. (j) Nemes, C.; Lévai, A.; Patonay, T.; Tóth, G.; Boros, S.; Halász, J.; Adam, W.; Golsch, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 900. (k) Adam, W.; Hadjarapoglou, L.; Mielke, K.; Treiber, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5625. (l) Adam, W.; Ahrweiler, M.; Balci, M.; Cakmak, O.; Saha-Möller, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1429. (m) Bartels, A.; Jones, P. G.; Liebscher, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3673. (n) Adam, W.; Prechtel, F.; Richter, M. J.; Smerz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4991. (o) Murray, R. W.; Singh, M.; Williams, B. L.; Moncrieff, H. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1830. (p) Guerriero, A.; D'Ambrosio M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *8*, 1985. (q) Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Silva, V. L. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *17*, 3213. (r) Adam, W.; Schambony, S. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 79. (s) Lévai, A.; Kočevár, M.; Tóth, G.; Simon, A.; Vraničar, L.; Adam, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *11*, 1830. (t) Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Forlani, R.; Maietti, S.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5802. (u) Guiard, S.; Giorgi, M.; Santelli, M.; Parrain, J.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3319. (v) Fan, C. L.; Lee, W.-D.; Teng, N.-W.; Sun, Y.-C.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9816. (w) D'Accolti, L.; Fusco, C.; Rella, M. R.; Curci, R. *Synthetic Comm.* **2003**, *33*, 3009. (x) Haraguchi, K.; Kubota, Y.; Tanaka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1831. (y) Fawcett, J.; Griffith, G. A.; Percy, J. M.; Uneyama, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1277.

21. (a) Crandall, J. K.; Batal, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1338. (b) Crandall, J. K.; Rambo, E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5929. (c) Crandall, J. K.; Batal, D. J.; Sebesta, D. P.; Lin, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1153. (d) Crandall, J. K.; Reix, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2513. (e) Crandall, J. K.; Rambo, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7027.

22. (a) Agarwal, S. K.; Boyd, D. R.; Jennings, W. B.; McGuckin, R. M.;

O'Kane, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 123. (b) Mello, R.; Ciminale, F.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Prencipe, T.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6097. (c) Adam, W.; Balci, M.; Kiliç, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8544. (d) Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2647.

23. (a) Curci, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Mello, R.; Ballistreri, F. P.; Failla, S.; Tomaselli, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7929. (b) Murray, R. W.; Singh, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5076.

24. Baumstark, A. L.; Beeson, M.; Vasquez, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5567.

25. (a) Mello, R.; Cassidei, L.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Hümmer, W.; Jäger, V.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2205. (b) D'Accolti, L.; Detomaso, A.; Fusco, C.; Rosa, A.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3600. (c) Kovač, F.; Baumstark, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8751. (d) Bovicelli, P.; Lupattelli, L.; Sanetti, A.; Mincione, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3031. (e) Ballini, R.; Papa, F.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3507. (f) Bovicelli, P.; Truppa, D.; Sanetti, A.; Bernini, R.; Lupattelli, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14301.

26. (a) Curci, R.; D'Accolti, L.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Adam, W.; González-Núñez, M. E.; Mello, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4225. (b) Csuk, R.; Dörr, P. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9983. (c) Bovicelli, P.; Lupattelli, L.; Fracassi, D.; Mincione, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 935. (d) Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Casas, J.; Messeguer, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2981.

27. (a) Adam, W.; Mello, R.; Curci, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 890. (b) Malisch, W.; Hofmann, M.; Kaupp, G.; Käß, H.; Reising, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 12, 3235. (c) Malisch, W.; Hofmann, M.; Nieger, M.; Schöller, W. W.; Sundermann, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 12, 3242. (d) Grabovskii, S. A.; Kabal'nova, N. N.; Shereshovets, V. V.; Chatgililoglu, C. *Organometallics* **2002**, 21, 3506.

28. (a) Asensio, G.; Mello, R.; Boix-Bernardini, C.; González-Núñez, M. E.; Castellano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3692. (b) Asensio, G.; Boix-Bernardini, C.; Andreu, C.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Edwards, J. O.; Carpenter, G. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4705.

29. Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 293.

30. Detomaso, A.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 755.

31. (a) Adam, W.; Prechtel, F. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2369. (b) Adam, W.; Prechtel, F. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 667. (c) Adam, W.; Müller, M.; Prechtel, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2358. (d) Krause, N.; Laux, M.; Hoffmann-Röder, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9613. (e) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A.; Canisius, J. *Synthesis* **2002**, *12*, 1759.

32. Adam, W.; Makosza, M.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C. G. *Synlett* **1998**, *12*, 1335.

33. (a) Adam, W.; Prechtel, F.; Azzena, U.; Hindahl, K.; Malisch, W. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1409. (b) Lluch, A. M.; Jordi, L.; Sánchez-Baeza, F.; Ricart, S.; Camps, F.; Messeguer, A.; Moretó, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3021. (c) Christian, P. W. N.; Gil, R.; Muñoz-Fernández, K.; Thomas, S. E.; Wierzchlejski, A. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1569. (d) Griffiths, S. L.; Perrio, S.; Thomas, S. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1847. (e) Adam, W.; Jekö, J.; Lévai, A.; Nemes, C.; Patonay, T.; Sebök, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3669. (f) Gibert, M.; Ferrer, M.; Lluch, A. M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1591. (g) Malisch, W.; Vögler, M.; Schumacher, D.; Nieger, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 2891. (h) Butenschön, H. *Pure & Appl. Chem.* **2002**, *74*, 57.

34. (a) Davies, R. J. H.; Stevenson, C.; Kumar, S.; Lyle, J.; Cosby, L.; Malone, J. F.; Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Hunter, A. P.; Stein, B. K. *Chem. Comm.* **2002**, *13*, 1378. (b) Haraguchi, K.; Takeda, S.; Tanaka, H. *Org. Lett.* **2003**,

5, 1399.

35. Adam, W.; Zhang, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *1*, 147.

36. (a) Adam, W.; Bosio, S. G.; Wolff, B. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 819. (b) Adam, W.; Bosio, S. G.; Turro, N. J.; Wolff, B. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1704.

37. Solladié-Cavallo, A.; Lupattelli, P.; Jierry, L.; Bovicelli, P.; Angeli, F.; Antonioletti, R.; Klein, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6523.

38. (a) Bernini, R.; Mincione, E.; Sanetti, A.; Mezzetti, M.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1087. (b) Bovicelli, P.; Mincione, E.; Antonioletti, R.; Bernini, R.; Colombari, M. *Synthetic Comm.* **2001**, *31*, 2955.

39. (a) Murray, R. W.; Jeyaraman, R.; Mohan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2470. (b) van Heerden, F. R.; Dixon, J. T.; Holzapfel, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7399. (c) Bissere, P.; Rohmer, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1131. (d) Adam, W.; Pechtl, F.; Richter, M. J.; Smerz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8427. (e) Branan, B. M.; Wang, X.; Jankowski, P.; Wicha, J.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6874. (f) Murray, R. W.; Gu, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5673. (g) Asensio, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Boix, C.; Royo, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2373. (h) Iida, T.; Yamaguchi, T.; Nakamori, R.; Hikosaka, M.; Mano, N.; Goto, J.; Nambara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *18*, 2229. (i) Judd, T. C.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4683. (j) Boyer, F.-D.; Descoins, C. L.; Thanh, G. V.; Descoins, C.; Prangé, T.; Ducrot, P.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1172. (k) Colandrea, V. J.; Rajaraman, S.; Jiménez, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 785. (l) Lovely, C. J.; Du, H.; He, Y.; Dias, H. V. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 735.

40. (a) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Mincione, E.; Prencipe, T.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5052. (b) Bovicelli, P.; Gambacorta, A.; Lupattelli, P.; Mincione, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7411. (c) Curci, R.; D'Accolti, L.; Detomaso, A.; Fusco, C.; Takeuchi, K.; Ohga, Y.; Eaton, P. E.; Yip, Y.-C.

Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 4559. (d) Bovicelli, P.; Lupattelli, P.; Fiorini, V.; Mincione, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6103. (e) Kuck, D.; Schuster, A.; Fusco, C.; Fiorentino, M.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2375. (f) Curci, R.; Detomaso, A.; Prencipe, T.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8112. (g) Curci, R.; Detomaso, A.; Lattanzio, M. E.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11089. (h) Fusco, C.; Fiorentino, M.; Dinoi, A.; Curci, R.; Krause, R. A.; Kuck, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8681. (i) Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7087.

41. (a) Mello, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749. (b) Mello, R.; Cassidei, L.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3067. (c) Adam, W.; Asensio, G.; Curci, R.; González-Núñez, M. E.; Mello, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 953. (d) Asensio, G.; González-Núñez, M. E.; Boix-Bernardini, C.; Mello, R.; Adam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7250. (e) Asensio, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Castellano, G.; Corral, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 217. (f) Yang, D.; Wong, M.-K.; Wang, X.-C.; Tang, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6611. (g) Kazakov, D. V.; Barzilova, A. B.; Kazakov, V. P. *Chem. Comm.* **2001**, *2*, 191. (h) D'Accolti, L.; Fusco, C.; Lucchini, V.; Carpenter, G. B.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9063. (i) D'Accolti, L.; Kang, P.; Khan, S.; Curci, R.; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4649. (j) Wong, M.-K.; Chung, N.-W.; He, L.; Wang, X.-C.; Yan, Z.; Tang, Y.-C.; Yang, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6321. (k) D'Accolti, L.; Dinoi, A.; Fusco, C.; Russo, A.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7806.

42. (a) Asensio, G.; Castellano, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5564. (b) González-Núñez, M. E.; Royo, J.; Castellano, G.; Andreu, C.; Boix, C.; Mello, R.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 831. (c) González-Núñez, M. E.; Castellano, G.; Andreu, C.; Royo, J.; Báguena, M.; Mello, R.; Asensio, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7487.

43. Walling, C.; Thaler, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3877.

44. (a) Bach, R. D.; Andrés, J. L.; Su, M.-D.; McDouall, J. J. W. *J. Am.*

Chem. Soc. **1993**, *115*, 5768. (b) Gluknovtsev, M. N.; Canepa, C.; Bach, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10528. (c) Shustov, G. V.; Rauk, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5413. (d) Du, X.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6480. (e) Fokin, A. A.; Tkachenko, B. A.; Korshunov, O. I.; Gunchenko, P. A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11248. (f) Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadè, M.; Rastelli, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2739. (g) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2588. (h) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3884. (i) Song, J.; Khait, Y. G.; Wang, H.; Hoffmann, M. R. *J. Chem. Physics* **2003**, *118*, 10065. (j) Freccero, M.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadè, M.; Rastelli, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 811.

45. (a) Vanni, R.; Garden, S. J.; Banks, J.; Ingold, K. U. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7999. (b) Bravo, A.; Fontana, F.; Fronza, G.; Minisci, F.; Zhao, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 254.

46. (a) le Noble, W. J.; Srivastava, S.; Cheung, C. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1099. (b) Laube, T.; Stilz, H. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5876. (c) Lin, M.-H.; Silver, J. E.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5155. (d) Li, H.; le Noble, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4391 (e) Hahn, J. M.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1916. (f) Song, I. H.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 58. (g) Kaselj, M.; Adcock, J. L.; Luo, H.; Zhang, H.; Li, H.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7088. (h) Gonikberg, E. M.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7751. (i) Jones, C. D.; Kaselj, M.; Salvatore, R. N.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2758. (j) Kaselj, M.; Gonikberg, E. M.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3218.

47. (a) Caramella, P.; Rondan, N. G.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2438. (b) Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5874. (c) Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Jarstfer, M. B.; Ohlmeyer, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6139. (d) Lau, J.; Gonikberg, E. M.; Hung, J.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11421.

48. Fukunishi, K.; Kohno, A.; Kojo, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4369.

49. (a) Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper & Row Publishers, 3^a Ed., New York, **1987**. (b) Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*, Longman Scientific, Essex, **1995**. (c) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, Plenum Publishing Corporation, 4^a Ed., New York, **2000**.

50. (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y.- D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, Y.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, 231, 1108. (b) Adcock, W.; Cotton, J; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1867. (c) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organics Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**, 37-39. (d) Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand, R. T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 418. (e) Vedejs, E.; Dent, W. H., III; Kendall, J. T.; Oliver, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3556. (f) Gung, B. W.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 5263. (g) Fraser, R. R.; Faibish, N. C.; Kong, F.; Bednarski, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6164. (h) Adcock, W.; Lünsmann, D.; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7231. (i) *Chem. Rev.* **1999**, 99(5), completo. (j) Mehta, G.; Singh, S. R.; Balanarayan, P.; Gadre, S. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2297.

51. (a) Fukui, K.; Inagaki, S. *Chem. Letters* **1974**, 509. (b) Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1975**. (c) Inagaki, S.; Fujimoto, H.; Fukui, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4054.

52. (a) Klein, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4307. (b) Klein, J. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3349. (c) Eisenstein, O.; Klein, J.; Lefour, J. M. *Tetrahedron* **1979**, 35, 225.

53. (a) Corey, E. J.; Burke, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5418. (b) Brown, K. L.; Damm L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3108. (c) Burgess, E. M.; Liotta, C. L. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1703. (d) Paquette, L. A.; Charumilind, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3749.

54. Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 699.

55. (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199. (b) Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2205.

56. (a) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dâu, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.

57. (a) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540. (b) Hart, D. J.; Hong, W. P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3670. (c) Johnson, C. R.; Tait, B. D.; Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5875. (d) Meyers, A. I.; Romine, J. L.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7245. (e) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447. (f) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018. (g) Cieplak, A. S.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9226.

58. (a) Wong, S. S.; Paddon-Row, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *5*, 327. (b) Frenking, G.; Köhler, K. F.; Reetz, R. T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9005. (c) Paddon-Row, M. N.; Wu, Y. D.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10638. (d) Paquette, L. A.; Branam, B. M.; Rogers, R. D.; Bond, A. H.; Lange, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5992.

59. (a) Jorgensen, W. L.; Salem, L. *The Organic Chemist's Book of Orbitals*, Academic Press, New York, **1973**. (b) Albright, T. A.; Burdett, J. K.; Whangbo, M.-H. *Orbital Interactions in Chemistry*, Wiley, New York, **1985**. (c) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **1987**. (d) Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1994**. (e) Pross, A. *Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.

60. Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175.

61. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific and technical, (5^a edición), **1989**, 557.

62. (a) Oldenziel, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3114. (b) Oldenziel, O. H.; Wildeman, J.; van Leusen A. M. *Organic Syntheses* **1989**, CV 6, 41.

63. (a) Fărcașiu, D. *Synthesis* **1972**, *11*, 615. (b) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific and technical, (5^a edición), **1989**, 671.

64. (a) House, H. O.; Bare, T. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 943. (b) Jorgenson, M. J. *Organic Reactions*, Vol. 18, Ed. John Wiley & Sons, New York, **1970**, Cap. 1.

65. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific and technical, (5^a edición), **1989**, 700.

66. (a) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393. (b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (c) Ramaiah, P.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. *Organic Syntheses* **1998**, CV 9, 711.

67. (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15. (c) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609. (d) Iacono, S.; Rasmussen, J. M. *Organic Syntheses* **1990**, CV 7, 139. (e) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733. (f) Blazejewski, J.-C.; Diter, P.; Warchol, T.; Wakselman, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 859.

68. (a) Greidanus, J. W. *Can. J. of Chem.* **1970**, *48*, 3530. (b) Ramnath, N.; Ramesh, V.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 214. (c) Falk, K. J.; Steer, R. P. *Can. J. of Chem.* **1988**, *66*, 575.

69. (a) Greidanus, J. W.; Schwalm, W. J. *Can. J. of Chem.* **1969**, *47*,

3715. (b) Greidanus, J. W. *Can. J. of Chem.* **1970**, *48*, 3593.

70. Gilbert, K. E.; Borden, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 659.

71. (a) Cheung, C. K.; Tseng, L. T.; Lin, M.-H.; Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1598. (b) Xie, M.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3836. (c) Adcock, W.; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3229. (d) Adcock, W.; Trout, N. A. *Magn. Res. Chem.* **1998**, *36*, 181. (e) Adcock, W.; Clark, C. I.; Trout, N. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3362. (f) Seidl, P. R.; Leal, K. Z.; Yoneda, J. D. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 801. (g) Morcombe, C. R.; Zilm, K. W. *J. Mag. Res.* **2003**, *162*, 479. (h) Anderson, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8494.

72. Adam, W.; Asensio, G.; Curci, R.; González-Núñez, M. E.; Mello, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8345.

73. Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1981**, *13*, 119.

74. (a) Overman, L. E.; Jessup, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5179. (b) Cortese, N. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3985. (c) Baker, R.; Boyes, R. H. O.; Broom, D. M. P.; O'Mahony, M. J.; Swain, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1613. (d) Taylor, E. C.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3618.

75. (a) Wittig, G.; Schoellkopf, U. *Organic Syntheses* **1973**, CV 5, 751. (b) Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3987. (c) Leopold, E. J. *Organic Syntheses* **1990**, CV 7, 259. (d) Bodepudi, V. R.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2001.

76. (a) Fry, J. L.; Engler, E. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4628. (b) Di Maio, G.; Solito, G.; Vari, M. R.; Vecchi, E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7237.

77. Breton, G. W.; Daus, K. A.; Kropp, P. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6646.

78. (a) Belmar, J.; Jimenez, C.; Rodriguez, J. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **2001**, *46*, 301. (b) Lee, J. K.; Kim, S. Y.; Kim, S. U.; Kim, J. H. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2002**, *35*, 181

79. Ritter, J. J.; Kalish, J. *Organic Syntheses* **1973**, CV 5, 471.

80. Salomon, R. G.; Salomon, M. F.; Zagorski, M. G.; Reuter, J. M.; Coughlin, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1008.

81. Olah, G. A.; Watkins, M. *Organic Syntheses* **1989**, CV 6, 628.

82. Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Tubergen, M. W.; Kepler, K. D.; Wilson, V. P.; Craig, S. L.; Baillargeon, M. M.; Breton, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3071.

83. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, (3^d Ed.); New York, **1988**.

84. Harris, D. C. *Análisis Químico Cuántico*, Ed. Iberoamérica: México, D. F., **1992**.