R. 8390

T-449

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA

ESTUDIO SOBRE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA REDUCCION DE CICLOHEXANONAS

Memoria presentada por el Licenciado
Jerónimo Vida Gutiérrez, para optar
al grado de Licenciado en Farmacia.

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Y FARMACEUTICA

Los Directores:

Fdo: Felipe Alcudia González
Catedrático del Dpto.
de Química Orgánica y
Farmacéutica. Facultad de
Farmacia. Universidad de
Sevilla.

y

José Manuel Llera Fernández
Profesor Titular del Dpto.
de Química Orgánica y
Farmaceútica. Facultad de
Farmacia. Universidad de
Sevilla.

Vº Bº El Director Dpto.:

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

El autor desea expresar su agradecimiento:

A los Profesores D.Felipe Alcudia González y D. José Manuel Llera Fernández por la dirección y ayuda prestadas.

Al Prof. D.Francisco Zorrilla Benítez, por la realización de los espectros de ^{1}H-RMN.

Al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla por los espectros realizados.

A los compañeros del Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica que me ofrecieron su ayuda en todo momento.

Al C.I.C.Y.T. por la financiación del Proyecto de Investigación, "Aplicaciones de la Síntesis Asimétrica a la preparación de Compuestos de Interés Biológico", PB87-0919, fecha de resolución 28/7/88, dentro del cual se incluye la presente Memoria.

A mis padres

INDICE

1. INTRODUCCION.....1

2. SINTESIS.....7
2.1 Antecedentes bibliográficos.....9
2.1.1 Métodos de síntesis de 3-cetotioéteres.....9
2.1.2 Métodos de síntesis de sulfonas.....9
2.2 Síntesis de 3-fenilsulfenilciclohexanona.....12
2.3 Síntesis de 3-fenilsulfonilciclohexanona.....12
2.4 Síntesis de alquilciclohexanonas.....13
2.5 Asignación configuracional *cis*, *trans*.....14
2.5.1 Introducción.....14
2.5.2 Espectroscopía de ^{13}C-RMN aplicada a γ-hidroxitioderivados y alquilciclohexanoles.....16
2.5.2.1 Factores determinantes de los valores de desplazamiento químico en ^{13}C-RMN.....16
2.5.2.2 Asignación de los valores de δ y discusión de espectros.....21
2.5.3 Asignación de la configuración mediante ^{1}H-RMN.....26

3. ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CICLOHEXANONAS POR HIDRUROS METALICOS.....28
3.1 Antecedentes bibliográficos.....28
3.1.1 Factores que influyen en la estereoselectividad.....28

3.1.2 Aspectos teóricos de la estereoselectividad. Teorías propuestas y evaluación de las mismas.....37
3.2 Discusión de los resultados.....57
3.2.1 Introducción.....57
3.2.2 Reducciones con K- y L-Selectridas.....61
3.2.3 Reducciones con hidruros metálicos de tamaño intermedio.....65
3.2.4 Reducciones con hidruros de boro no voluminosos.....74
3.2.5 Reducciones con hidruros de aluminio.....79

4. PARTE EXPERIMENTAL.....89
4.1 Métodos generales.....89
4.2 Síntesis 3-fenilsulfenilciclohexanona (**1**).....92
4.3 Síntesis 3-fenilsulfonilciclohexanona (**2**).....92
4.4 Síntesis 3-*terc*-butilciclohexanona (**3**).....93
4.5 Procedimientos generales de reducción de ciclohexanonas con hidruros metálicos.....94
4.5.1 Con borohidruro sódico.....94
4.5.2 Con borohidruro sódico y cloruro de zinc...94
4.5.3 Con borohidruro sódico y cloruro de litio..94
4.5.4 Con cianoborohidruro sódico.....95
4.5.5 Con hidruro de litio y aluminio.....95
4.5.6 Con hidruro de diisobutilaluminio.....95
4.5.7 Con hidruro de diisobutilaluminio y cloruro de zinc.....96
4.5.8 Con tri-*sec*-butilborohidruro de litio; de potasio; trietilborohidruro de litio ó diborano.....96
4.5.9 Con hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio.....96
4.5.10 *Cis*- y *trans*-3-fenilsulfenilciclohexanol (**5**-*cis* + **5**-*trans*).....97
4.5.11 *Cis*- y *trans*-3-fenilsulfonilciclohexanol

(6-*cis* + 6-*trans*) 98
4.6 Análisis de los alcoholes isómeros 100

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES 103

6. BIBLIOGRAFIA 105

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

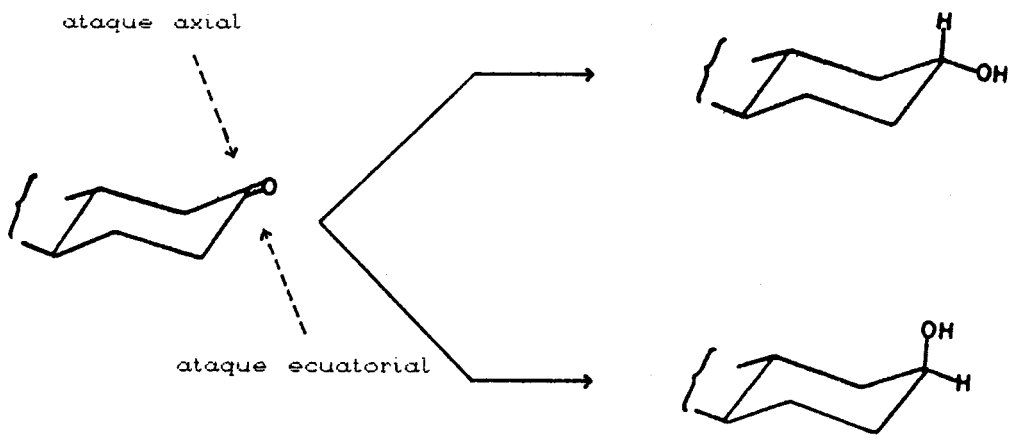
En la última década el aspecto más estudiado de las reacciones químicas ha sido la estereoselectividad. Ello se debe a la demanda creciente de compuestos estereoisómeros homogéneos en los diversos campos de aplicación de sustancias orgánicas, y particularmente en el área de los productos farmacéuticos.

Aunque la estereoselectividad de una reacción, en su mayoría, se descubre sin una programación científica, para obtener resultados satisfactorios se hace necesario el estudio sistemático y lo más detallado posible del macanismo de reacción para comprender las implicaciones estereoquímicas de la propia reacción. Sólo cuando se conocen cómo influyen los diferentes factores en el mecanismo y estereoquímica de una reacción, se podrán hacer con una base científica, las modificaciones precisas para conseguir procesos altamente estereoselectivos.

En este área, el estudio de la estereoquímica y mecanismos de la reducción de cetonas por hidruros metálicos, ha venido ocupando gran atención durante casi las cuatro últimas décadas[1]. En concreto, la reducción de cetonas cíclicas de seis miembros ha sido el fenómeno estereoquímico al que mayor atención se le ha prestado. Desde el principio este estudio ha constituído un claro problema y un reto al ingenio, tanto por la planificación de experimentos para investigar los problemas del mecanismo y la estructura del estado de transición, como por la creación de ideas especulativas

capaces de explicar el origen de la variación de la selectividad. Sin embargo, ninguna de las distintas interpretaciones que se han sugerido para explicar los resultados estereoquímicos ha resultado ser completamente satisfactoria para todas las situaciones.

La distinción estereoquímica entre los productos formados en la reducción se ilustra en el **ESQUEMA 1.1**. Las conclusiones generales que se han podido establecer sólo permiten realizar predicciones cualitativas sobre la estereoselectividad de éstas reducciones.



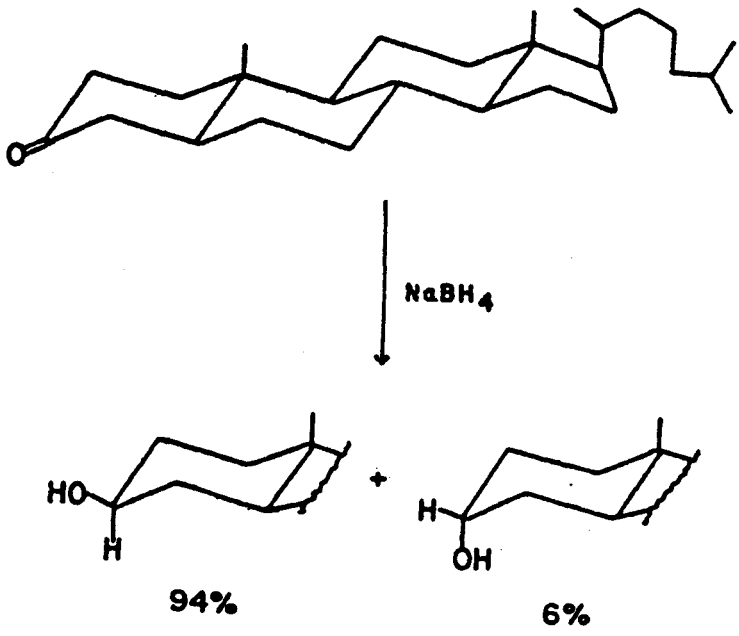
ESQUEMA 1.1

En este sentido, se ha establecido que la dirección preferida (axial o ecuatorial) de ataque de un hidruro a un grupo carbonilo de un ciclo, depende tanto del volumen estérico del hidruro como del tamaño de los sustituyentes que rodean a dicho carbonilo. Así, en ciclohexanonas estéricamente no impedidas en el entorno del grupo carbonilo, el ataque de un hidruro pequeño ($NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ó $LiAlH_4$) se produce fundamentalmente en dirección axial para dar lugar al ciclohexanol con el grupo hidroxilo en posición ecuatorial[2] (**ESQUEMA 1.2**).

	Ataque axial	Ataque ecuatorial
$NaBH_4$	87	13
$NaBH_3CN$	84	16
$LiAlH_4$	92	8

ESQUEMA 1.2

La reducción de 3-cetoesteroides (como por ejemplo, colestan-3-ona) con borohidruro sódico, da lugar a un 94% de ataque axial rindiendo como producto mayoritario el alcohol ecuatorial[3] (ESQUEMA 1.3).



ESQUEMA 1.3

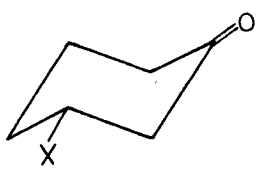
Por el contrario, en cetonas estéricamente impedidas o

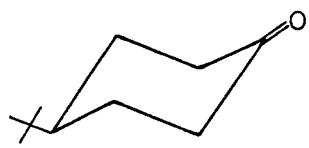
utilizando hidruros metálicos más voluminosos, la preferencia del ataque axial disminuye a menudo drásticamente. La razón de esta preferencia no está muy clara, siendo la teoría de la tensión torsional[2c,2d] una de las explicaciones que mayor aceptación ha tenido, aunque también existen otras teorías[1] que más adelante comentaremos.

Entre las teorías que introducen los factores estereoelectrónicos como responsables de la estereoselectividad, la última que ha recibido mayor aceptación es la que se refiere a la estabilización del estado de transición por transferencia de carga propuesta por Cieplak[1f].

El objetivo de este trabajo es el estudio sistemático de reducciones con hidruros metálicos de distintos sustratos en los que se modifican las propiedades electrónicas de uno de los enlaces involucrados en la estabilización estereoelectrónica del estado de transición sin modificar las interacciones estéricas, ofreciendo, de esta manera, un método eficaz para conocer cómo operan los efectos estereoelectrónicos y constatar la validez de la teoría de Cieplak.

Para ello, hemos llevado a cabo la reducción con diferentes hidruros metálicos, de 3-X-ciclohexanona (X= SPh, SO_2Ph, ^tBu) y 4-*terc*-butilciclohexanona, cuyas estructuras se indican el **ESQUEMA 1.4**.

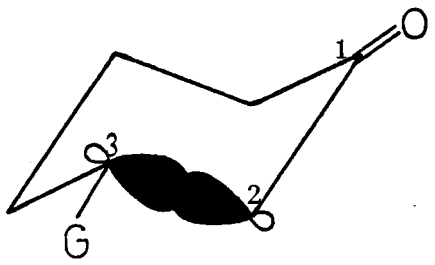




X	SPh	SO_2Ph	^tBu	
Comp.	**1**	**2**	**3**	**4**

ESQUEMA 1.4

Como se verá en el capítulo 3 de esta Memoria, la energía relativa del orbital de enlace $\sigma(C_2-C_3)$ está estrechamente relacionada con la estereoquímica de la reducción (**ESQUEMA 1.5**).



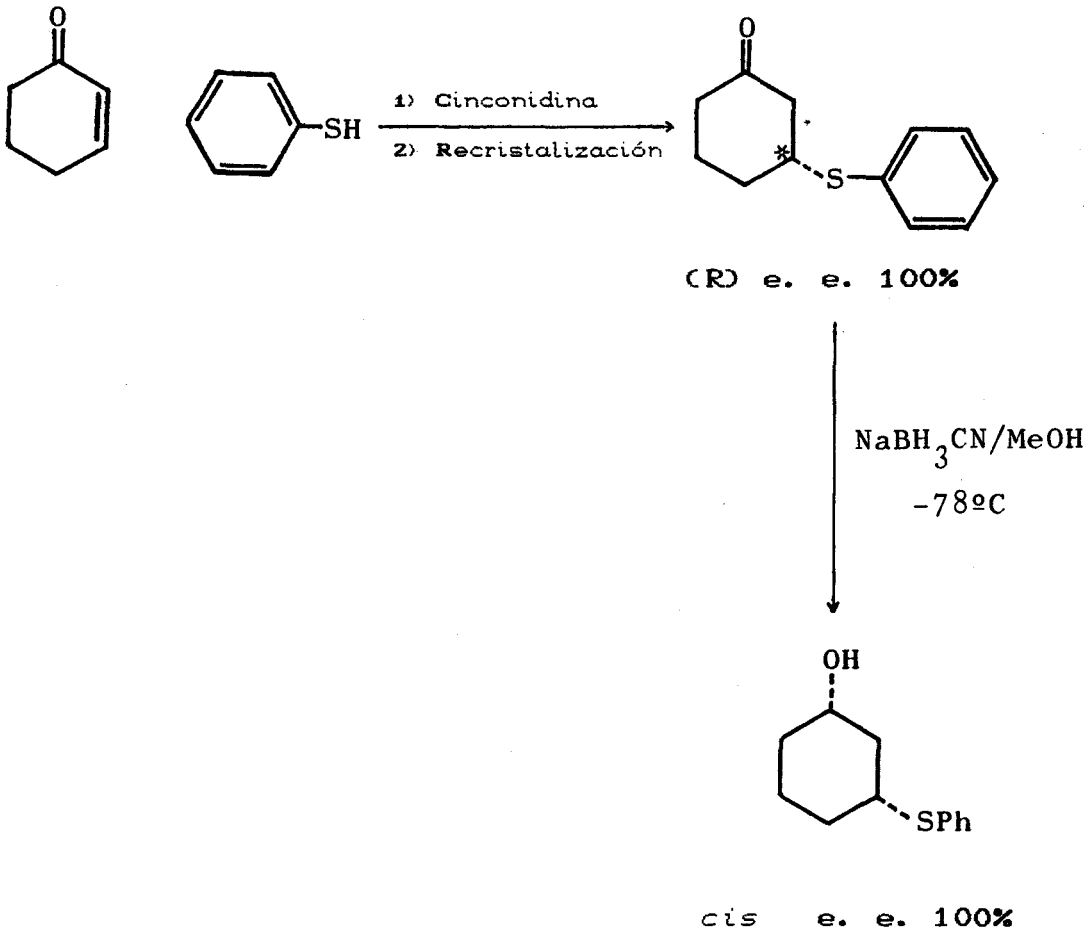
G: Aceptor de electrones ⇒ disminuye la energía de $\sigma(C_2-C_3)$

G: Donador de electrones ⇒ aumenta la energía de $\sigma(C_2-C_3)$

ESQUEMA 1.5

Obviamente, los sustituyentes, con diversas propiedades electrónicas sobre C-3, modificarán el nivel energético del orbital σ(C-C) sin afectar el "entorno" estérico del grupo carbonilo. Así, cualquier modificación encontrada en la estereoselectividad de la reducción podrá asociarse con toda certeza a un efecto de tipo estereoelectrónico.

La elección de una función azufre en posición β obedece a la gran versatilidad de dicha función en síntesis orgánica y la posibilidad de conseguir la síntesis enantioselectiva de 3-ariltiociclohexanonas[4], pudiendo ser usado para sintetizar ciclohexanoles quirales funcionalizados, muy difundidos en compuestos de interés biológico y farmacéutico[5] (**ESQUEMA 1.6**).

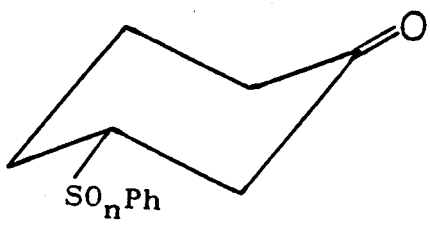

O
SH
1) Cinconidina
2) Recristalización
O
S
(R) e. e. 100%
NaBH3CN/MeOH
-78ºC
OH
SPh
cis e. e. 100%

ESQUEMA 1.6

2. SINTESIS

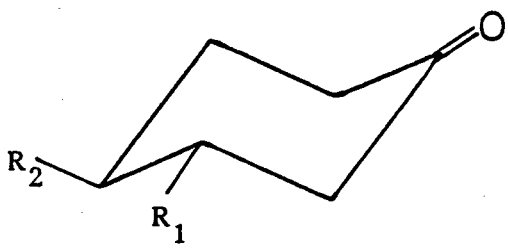
2. SINTESIS

En este apartado se consideran, en primer lugar, los principales procedimientos descritos en la literatura para la obtención de tioderivados γ-oxigenados, y en segundo lugar, los métodos de síntesis utilizados para la preparación de los compuestos que se estudian en la presente Memoria, cuyas estructuras se indican en las **FIGURAS 2.1** y **2.2**.



1 n=0
2 n=2

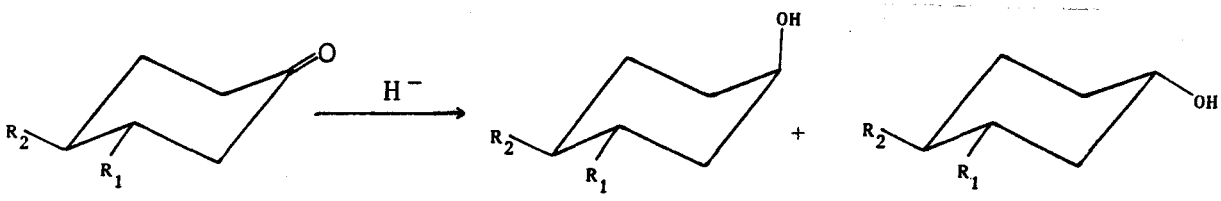
FIGURA 2.1: Estructura de los 3-cetotioderivados.



3 $R_1={}^tBu$; $R_2=H$
4 $R_1= H$; $R_2={}^tBu$

FIGURA 2.2: Estructura de las alquilciclohexanonas.

Por otra parte, también se considerarán los distintos métodos espectroscópicos que hemos utilizado con objeto de asignar las configuraciones relativas de los alcoholes **5-8**, que proceden de las reducciones con hidruros metálicos de los diferentes sustratos **1-4** (**ESQUEMA 2.1**).



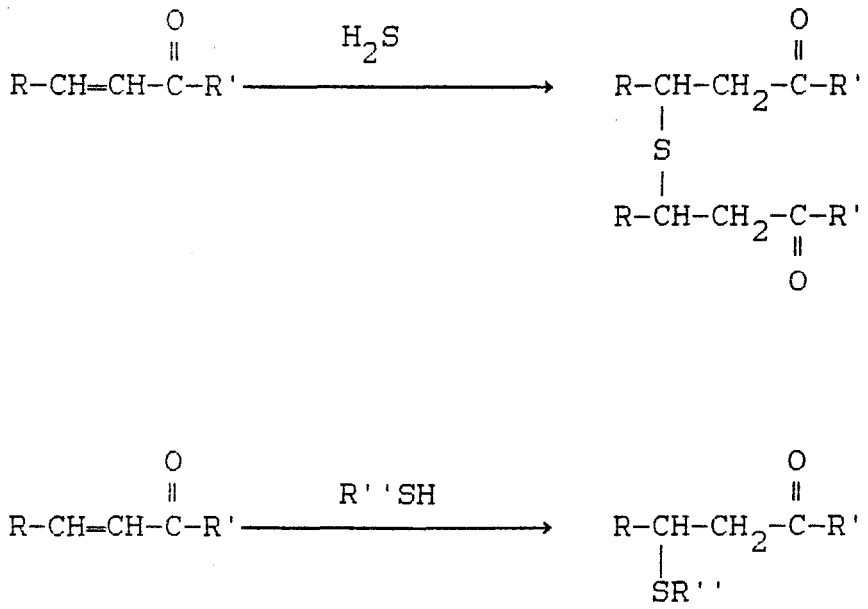
Sustrato	R_1	R_2	Alcohol axial	Alcohol ecuatorial
1	SPh	H	**5**-*trans*	**5**-*cis*
2	SO_2Ph	H	**6**-*trans*	**6**-*cis*
3	^tBu	H	**7**-*trans*	**7**-*cis*
4	H	^tBu	**8**-*cis*	**8**-*trans*

ESQUEMA 2.1

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1.1 METODOS DE SINTESIS DE 3-CETOTIOETERES

Existen muy pocas referencias en la bibliografía sobre la síntesis de 3-cetotioéteres. El único procedimiento descrito consiste en la adición de tioles ó H_2S a cetonas α,β-insaturadas[6] (**ESQUEMA 2.2**).



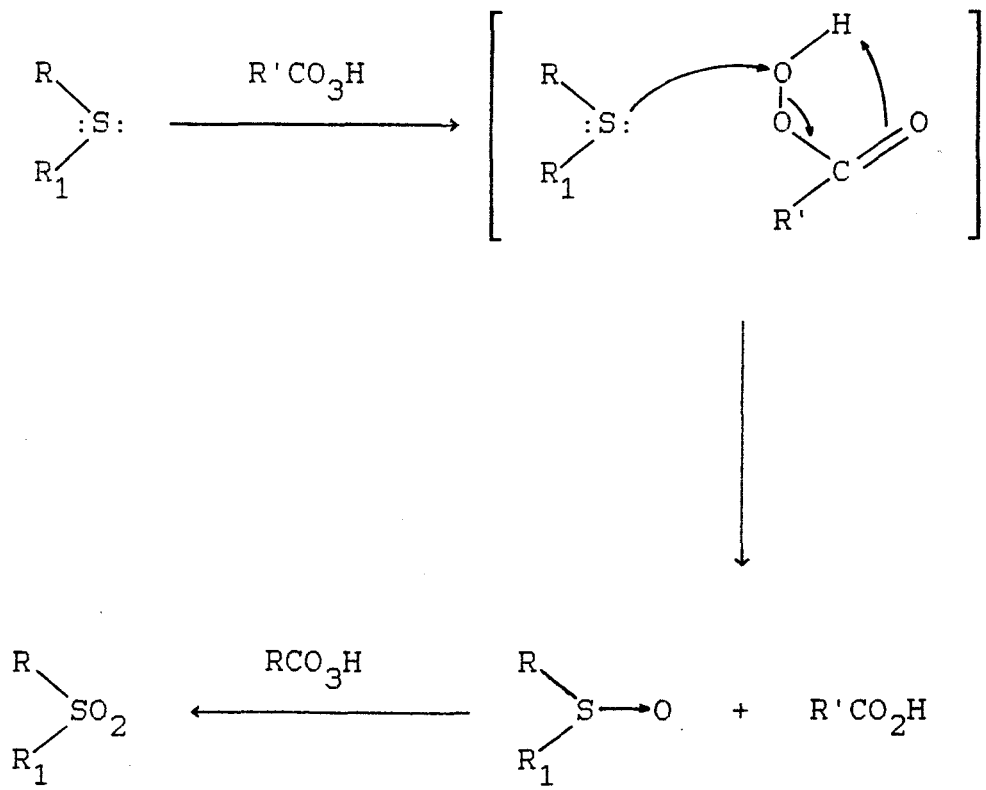
ESQUEMA 2.2

2.1.2 METODOS DE SINTESIS DE SULFONAS

En la literatura aparecen descritos numerosos procedimientos para la obtención de sulfonas. De todos ellos, los que implican la oxidación de los tioéteres correspondientes, constituyen el grupo más importante. El átomo de azufre puede ser oxidado tanto por la acción de reactivos electrofílicos como nucleofílicos[7]:

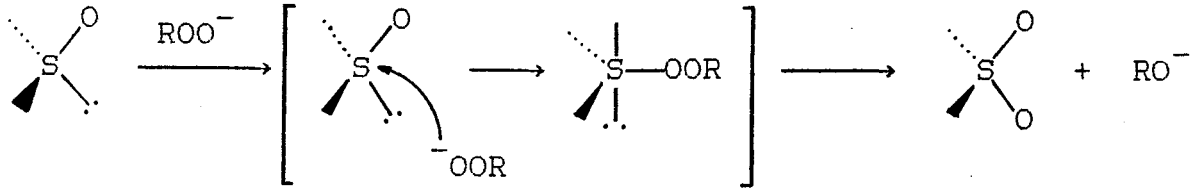
a) Oxidación electrofílica.- Los perácidos, principalmente el ácido m-cloroperbenzóico[8], junto con el agua oxigenada[9,10], el ozono[7] y el tetróxido de dinitrógeno[7] son algunos de los principales agentes oxidantes electrofílicos.

La oxidación con ácido m-cloroperbenzóico es un proceso muy suave, que se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos del tipo cloruro de metileno y cloroformo. En el **ESQUEMA 2.3** se detalla el mecanismo de reacción de la oxidación de sulfuros por perácidos, que transcurre a través de un proceso de tipo pericíclico.



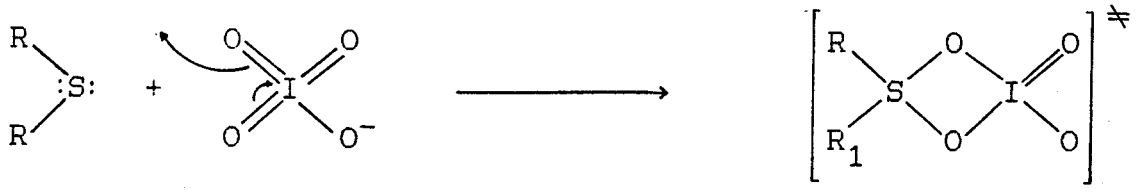
ESQUEMA 2.3

b) Oxidación nucleofílica.- Entre los principales reactivos oxidantes nucleofílicos se encuentran el metaperyodato sódico o potásico[11], el permanganato potásico[7], los superóxidos y los aniones peróxidos[7], cuyo mecanismo se indica en el **ESQUEMA 2.4**.



ESQUEMA 2.4

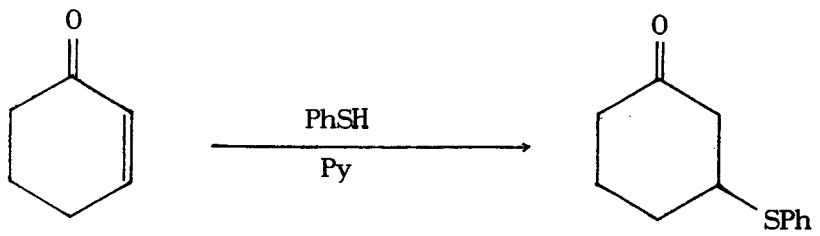
El metaperyodato sódico, en medio acuoso, alcohol-agua o soportado sobre alúmina a baja temperatura, es un reactivo muy adecuado. El mayor inconveniente de este procedimiento radica generalmente en la baja solubilidad de la mayoría de los compuestos órganicos del azufre en disoluciones acuosas. La oxidación, al igual que en los glicoles, transcurre a través de un mecanismo pericíclico (**ESQUEMA 2.5**).



ESQUEMA 2.5

2.2 SINTESIS DE 3-FENILSULFENILCICLOHEXANONA

El cetotioeter **1**, se ha preparado por adición nucleofílica de tiofenol a ciclohexanona, utilizando como catalizador piperidina[12] (**ESQUEMA 2.6**).



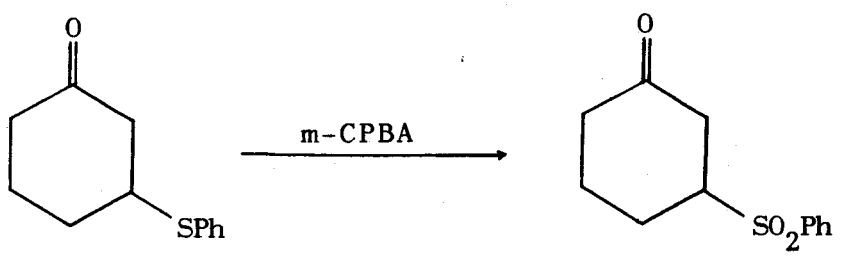
1

ESQUEMA 2.6

La purificación del producto se realiza mediante cromatografía en columna a presión sobre gel de sílice, eluyendo con éter-hexano (1:4).

2.3 SINTESIS DE 3-FENILSULFONILCICLOHEXANONA

Este compuesto se ha obtenido por oxidación del cetotioeter **1**, utilizando un exceso de ácido m-cloroperbenzóico (m-CPBA) (2,5 equivalentes) (**ESQUEMA 2.7**).



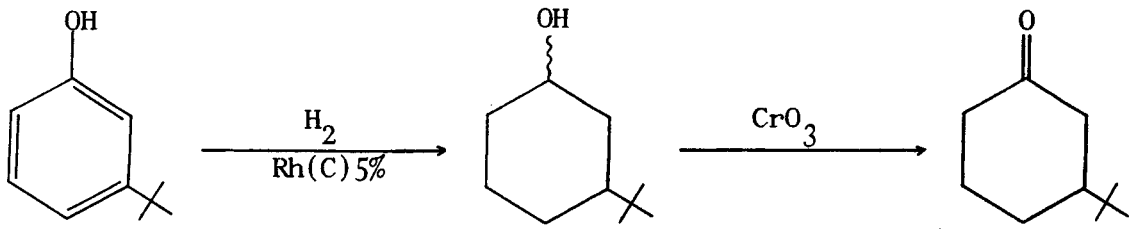
1

ESQUEMA 2.7

Esta sustancia es un sólido que no puede purificarse por cromatografía en columna debido a que sufre una ligera descomposición, por lo que se recurre a la cristalización en éter-hexano.

2.4 SINTESIS DE ALQUILCICLOHEXANONAS

La 3-*terc*-butilciclohexanona ha sido preparada modificando el método descrito por Djerassi y col[13] (**ESQUEMA 2.8**).



ESQUEMA 2.8

Para ello se parte de m-*terc*-butilfenol comercial, el cual se somete a hidrogenación catalítica en metanol usando rodio sobre carbono al 5% como catalizador. Se obtiene una mezcla de *cis* y *trans*-3-*terc*-butilciclohexanoles en proporción 68:32 según se determinó por cromatografía de gases.

La mezcla de alcoholes se transforma posteriormente con buen rendimiento, en la 3-*terc*-butilciclohexanona mediante oxidación con CrO_3 en cloruro de metileno. En este proceso se utiliza además una suspensión de celita, con objeto de facilitar la separación de las sales de cromo y poder aislar facilmente la cetona.

La otra alquilciclohexanona utilizada en esta Memoria (4-*terc*-butilciclohexanona), es un producto comercial que fue utilizada ,tal cual la suministra Aldrich ,en los diferentes ensayos de reducción.

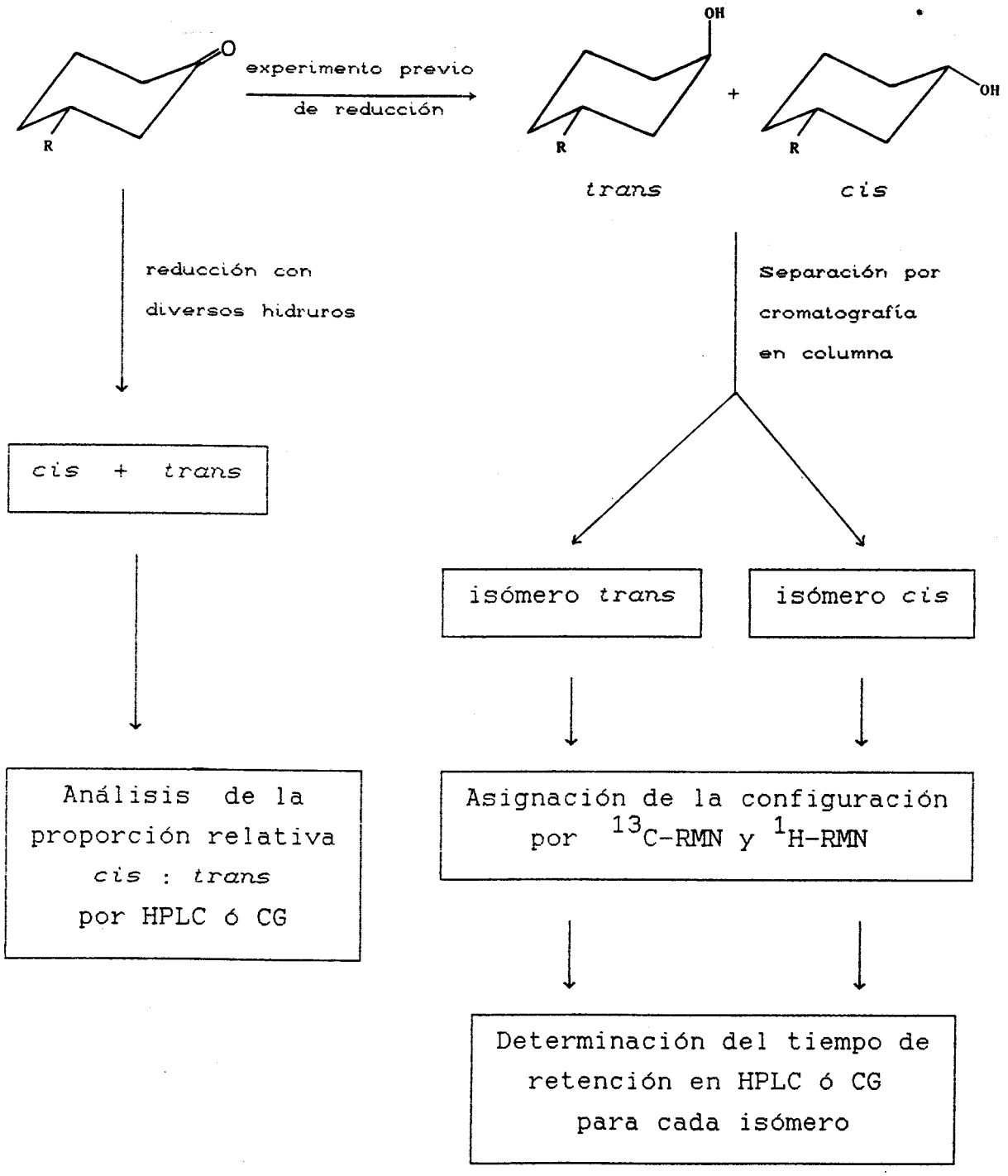
2.5 ASIGNACION CONFIGURACIONAL *CIS, TRANS*

2.5.1 INTRODUCCION

En este apartado se llevará a cabo una discusión sobre las distintas técnicas espectroscópicas utilizadas (^{13}C-RMN y ^{1}H-RMN) para la asignación de la configuración *cis* y *trans* de los alcoholes obtenidos de la reducción de 3-X-ciclohexanonas (X= PhS, $PhSO_2$, ^{t}Bu) y 4-*terc*-butilciclohexanona.

Una vez asignada de forma inequívoca la configuración relativa *cis/trans* de los alcoholes, se hace necesaria la puesta a punto de un método analítico rápido que permita la determinación de las proporciones en que se forman en la reducción de los 3-cetotioderivados con los diferentes agentes reductores.

Para llevar a cabo el análisis de las mezclas de los alcoholes *cis* y *trans* se elige la Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) o la Cromatografía de Gases (GC). Así, al objeto de identificar cromatográficamente cada estereoisómero se procede a su separación previa, de acuerdo con los procedimientos que se detallan en la Parte Experimental, para determinar los correspondientes tiempos de retención. En el **ESQUEMA 2.9** se detalla el procedimiento seguido.


O
R
experimento previo
de reducción
OH
R
+
OH
R
trans
cis
reducción con
diversos hidruros
Separación por
cromatografía
en columna
cis + trans
isómero trans
isómero cis
Análisis de la
proporción relativa
cis : trans
por HPLC ó CG
Asignación de la configuración
por 13C-RMN y 1H-RMN
Determinación del tiempo de
retención en HPLC ó CG
para cada isómero

ESQUEMA 2.9

2.5.2 ESPECTROSCOPIA DE ^{13}C-RMN APLICADA A γ-HIDROXITIO-DERIVADOS Y ALQUILCICLOHEXANOLES

La espectroscopía de ^{13}C-RMN constituye generalmente una técnica de gran utilidad para llevar a cabo asignaciones configuracionales en sustratos cíclicos, debido a que los compuestos de esta naturaleza suelen existir en un número limitado de conformaciones y a que el efecto de los sustituyentes sobre el desplazamiento químico de los diversos átomos de carbono en cada una de estas conformaciones está en muchos casos bien establecido sobre compuestos modelos.

La información acerca del efecto que los sustituyentes ejercen sobre el desplazamiento químico de un carbono puede extraerse directamente de los espectros obtenidos a temperatura ambiente cuando el compuesto modelo es monoconformacional, o bien bajando la temperatura de la muestra hasta congelar el equilibrio conformacional en los casos en que exista una rápida interconversión entre confórmeros en las condiciones normales de registro de los espectros. La mayoría de los alcoholes descritos en esta Memoria son monoconformacionales, lo cual simplifica el análisis de los espectros.

2.5.2.1 Factores determinantes de los valores de desplazamiento químico en ^{13}C-RMN

Raynes[14], basándose en un criterio puramente químico y considerando mecanismos de transmisión de los efectos, clasifica los efectos de los sustituyentes en dos grandes grupos:

a) Efectos que se transmiten a través de los enlaces: inductivo, de resonancia e hiperconjugativo.

b) Efectos que se transmiten a través del espacio: de anisotropía, de campo y estéricos.

A continuación se comentarán los efectos que un sustituyente determinado provoca en cada átomo de carbono, en función de su posición relativa dentro de la cadena carbonada, posición α, β, γ, etc. (**FIGURA 2.3**).

$$\overset{\alpha}{X}-\overset{\beta}{C}-\overset{\gamma}{C}-C-\cdots\cdots$$

FIGURA 2.3

A) Efecto α.-

La anisotropía, los pares de electrones no compartidos, la carga nuclear efectiva y el número cúantico principal, entre otros, son algunos de los factores, que se han aducido, para intentar explicar la naturaleza de este efecto.

Desde un punto de vista práctico, se considera que los factores que modifican el desplazamiento químico de un átomo de carbono que soporta un sustituyente son, fundamentalmente, la electronegatividad y la influencia estérica que ejerce este último sobre el átomo de carbono considerado.

Generalmente se observa, que a medida que aumenta la electronegatividad de un sustituyente determinado se icrementa el desapantallamiento. Por otra parte, para un mismo sustituyente, cuanto mayor es su volumen estérico más grande es el apantallamiento observado. En el balance de ambos factores suele prevalecer el desapantallante[15].

En cuato a sustratos cíclicos, como es nuestro caso,* los efectos α_{ec} suelen ser más desapantallantes que los efectos α_{ax}. El carbono del anillo que porte un sustituyente axial está estéricamente más impedido y, por tanto, más apantallado (**FIGURA 2.4**).

$\delta_{ax} < \delta_{ec}$

FIGURA 2.4

B) **Efecto** β.-

Aunque el origen del efecto β no está muy claro, en la mayoría de los casos es desapantallante y no depende en gran medida de la naturaleza del grupo que lo origina[15]. En compuestos cíclicos, el efecto β_{ax} es siempre algo más apantallante que el β_{ec} debido fundamentalmente a razones estéricas[15] (**FIGURA 2.5**).

$\delta_{ax} < \delta_{ec}$

FIGURA 2.5

C) Efecto γ.-

Existen dos orientaciones relativas posibles, en confórmeros alternados, para un sustituyente **X** y un átomo de carbono en posición γ, tal como se recoge en la **FIGURA 2.6**.

"γ-gauche" "γ-anti"

FIGURA 2.6

En cada disposición, el sustituyente afecta de forma diferente el valor de desplazamiento químico del átomo de carbono γ, por lo que se suele distinguir entre efecto "γ-gauche" y "γ-anti".

C.1) Efecto γ-gauche.-

Se suele admitir que el origen de este efecto es fundamentalmente de tipo estérico[15], considerándose que las interacciones estéricas repulsivas entre el átomo de hidrógeno, directamente unido al carbono γ, y el sustituyente **X** originan un flujo de carga negativa hacia dicho átomo de carbono, que provoca su apantallamiento (**FIGURA 2.7**).

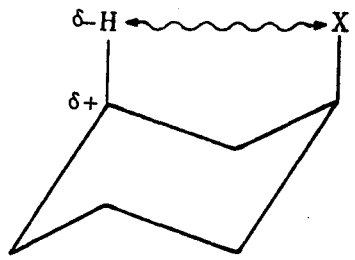


FIGURA 2.7

Cuando el sustituyente es un heteroátomo (O, N, F, S, Cl) el efecto es un poco mayor (1 a 5 ppm.).

C.2) Efecto γ-anti.-

Este efecto origina tanto apantallamiento como desapantallamiento, según los casos, y hasta el momento no existe ninguna interpretación que explique de manera satisfactoria su naturaleza.

Eliel y col.[16], sobre la base de que el apantallamiento inducido por los heteroátomos de la segunda fila del Sistema Periódico (X= N, O, F) es considerablemente más acusado que el originado por el propio átomo de carbono y los heteroátomos del tercer periodo (X= S, Cl), tomaron en consideración el efecto hiperconjugativo del par de electrones del heteroátomo del segundo periodo sobre el orbital sp^3 del carbono C_α que provoca un aumento de la densidad electrónica sobre $C\gamma$, como factor responsable del apantallamiento observado (**FIGURA 2.8**).

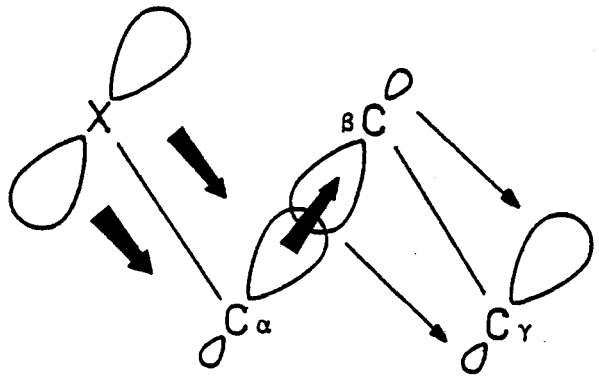


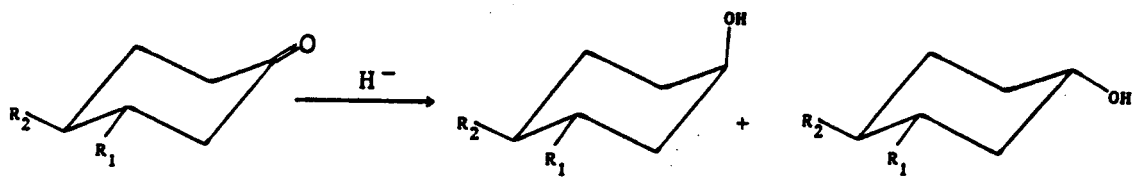
FIGURA 2.8

2.5.2.2 Asignación de los valores de δ y discusión de espectros

En este apartado realizaremos, en primer lugar, la asignación de la configuración de los alcoholes **5**, **6**, **7** y **8**, que proceden de las reducciones de las cetonas objeto de estudio. Posteriormente, se llevará a cabo la asignación completa de los espectros, para los que hemos utilizado técnicas DEPT y cálculo de desplazamientos químicos, y se comprobará que las asignaciones de la configuración realizadas son coherentes.

En todos los alcoholes estudiados el carbono más desapantallado debe ser aquel que porta el grupo hidroxilo como sustituyente (**ESQUEMA 2.9**) ya que el OH es el sustituyente más electronegativo y, como se apuntó anteriormente, su efecto desapantallante de tipo α ha de ser superior. Los valores de desplazamiento químico, encontrados experimentalmente para C-1 en las cuatro parejas de isómeros, resultaron

ser: 69.5 y 66.7 ppm para **5** (R_1= SPh, R_2= H); 69.1 y 65.1 ppm para **6** (R_1= SO_2Ph, R_2= H); 71.8 y 67.4 ppm para **7** (R_1= ^{t}Bu, R_2= H) y 71.3 y 66.0 ppm para **8** (R_1= H, R_2= ^{t}Bu).



Sustrato	R_1	R_2	Alcohol axial	Alcohol ecuatorial
1	SPh	H	**5**-*trans*	**5**-*cis*
2	SO_2Ph	H	**6**-*trans*	**6**-*cis*
3	^{t}Bu	H	**7**-*trans*	**7**-*cis*
4	H	^{t}Bu	**8**-*cis*	**8**-*trans*

ESQUEMA 2.9

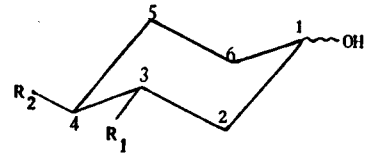
Como comentamos en el apartado anterior, el efecto α de un sustituyente ecuatorial es normalmente más desapantallante que el provocado por dicho sustituyente en disposición axial. En la literatura puede encontrarse que los efectos provocados por un grupo hidroxilo[17] son α_{ax}= +38.93 y α_{ec}= +44.13 ppm indicando que C-1 debe estar $\simeq$ 5 ppm más apantallado en el alcohol axial. De esta forma podemos afirmar que los alcoholes ecuatoriales, en cada pareja de isómeros, son aquellos que presentan la señal de resonancia para C-1 a mayor valor de δ (69.5 ppm para **5**; 69.1 ppm para los isómeros **6**; 71.8 ppm para **7** y 71.3 ppm en el caso del isómero **8**).

Teniendo en cuenta esta asignación, los datos de ^{13}C-RMN obtenidos para los compuestos **5-8** están recogidos en la tabla **2.1**. Los espectros se han asignado por aplicación de experimentos DEPT (las señales de los carbonos primarios y terciarios se obtienen con fase distinta a las señales

correspondientes a los carbonos secundarios). Los valores entre paréntesis se han calculado teóricamente a partir de los desplazamientos químicos de los compuestos modelos (ciclohexano y *terc*-butilciclohexano) modificados por los efectos que provocan los distintos sustituyentes. Estos efectos aditivos se han extraido de la literatura y se encuentran recogidos en la tabla **2.2**.

Según puede observarse en la tabla **2.1**, la comparación entre los valores de desplazamientos químicos calculados y observados experimentalmente, permite asegurar que la configuración de los alcoholes **5-8** es la indicada.

TABLA 2.1 : Valores de δ (ppm) obtenidos para los carbonos de los alcoholes **5-8**



Compuesto	OH	R_1	R_2	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Otros
5 *cis*	ecuatorial	H	SPh	69.5	42.0	44.0	32.2	23.4	34.4	134.1, 132.0,
				(71.5)[b]	(42.5)	(43.3)	(32.5)	(25.1)	(35.0)	128.4 y 126.6[a]
5 *trans*	axial	H	SPh	66.7	39.9	42.7	33.4[c]	20.3	32.1[c]	135.1, 131.9,
				(66.3)[b]	(39.9)	(38.7)	(33.4)	(20.5)	(32.5)	128.8 y 126.7[a]
6 *cis*	ecuatorial	H	SO_2Ph	69.1	34.3	61.9	24.6	22.5	34.3	137.1, 133.1,
				(69.7)[b]	(34.8)	(61.0)	(24.8)	(23.3)	(34.4)	129.0 y 128.9[a]
6 *trans*	axial	H	SO_2Ph	65.1	31.8[d]	58.5	25.1	18.7	31.6[d]	137.5, 133.5,
				(64.5)[b]	(32.3)	(56.3)	(25.7)	(18.7)	(31.8)	129.0 y 128.9[a]
7 *cis*	ecuatorial	H	^{t}Bu	71.8	37.5[d]	47.0	26.5	24.5	36.1[d]	32.4 y 27.6[e]
				(71.6)[b]	(36.4)	(46.4)	(26.4)	(25.2)	(35.4)	
7 *trans*	axial	H	^{t}Bu	67.4	34.2[d]	41.1	27.3	20.8	32.9[d]	32.2 y 27.4[e]
				(66.4)[b]	(33.8)	(41.8)	(27.3)	(20.5)	(32.9)	
8 *trans*	ecuatorial	^{t}Bu	H	71.3	36.4	25.8	47.5	25.8	36.4	32.4 y 27.7[e]
				(71.0)[b]	(35.9)	(25.6)	(47.2)	(25.6)	(35.9)	
8 *cis*	axial	^{t}Bu	H	66.0	33.6	21.0	48.3	21.0	33.6	32.6 y 27.5[e]
				(65.8)[b]	(33.4)	(21.0)	(48.1)	(21.0)	(33.4)	

a: **Desplazamientos químicos para los carbonos aromáticos.**

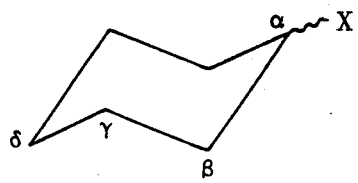
b: **Valores calculados entre paréntesis.**

c: **La asignación de C-4 y C-6 puede estar invertida.**

d: **La asignación de C-2 y C-6 puede ser la contraria.**

e: **Desplazamientos químicos para los carbonos del grupo ^{t}Bu.**

TABLA 2.2: Efectos provocados por los sustituyentes presentes en los alcoholes **5-7** sobre el desplazamiento químico de los carbonos del ciclohexano.



X	Disposición	Efectos[a] α	β	γ	δ
OH[b]	ecuatorial	+44.13	+8.52	-2.27	-1.50
	axial	+38.93	+5.95	-6.98	-0.59
SPh[c]	ecuatorial	+17.94	+6.29	-0.26	-1.15
	axial	+17.83	+3.67	-5.92	-0.28
SO_2Ph[c]	ecuatorial	+35.56	-1.34	-2.07	-1.76
	axial	+34.58	-0.25	-4.74	-1.00
^tBu[b]	ecuatorial	+21.03	+0.22	-0.24	-0.75

a: Valor base ciclohexano 27.66 ppm

b: Referencia 17

c: Valores para los grupos SMe y SO_2Me, tomados de la ref. 18

2.5.3 ASIGNACION DE LA CONFIGURACION MEDIANTE ^{1}H-RMN

Las constantes de acoplamiento entre los protones hidroxílicos y los protones en el átomo de carbono vecinal pueden obtenerse a partir de espectros registrados en dimetilsulfóxido. Los valores de estas constantes dependen de la magnitud del ángulo diedro entre los protones acoplados. En ciclohexanoles, las constantes de acoplamiento (J) para los grupos hidroxilo axiales y ecuatoriales, medidas en DMSO-d_6 , resultan ser significativamente distintas[19] (**FIGURA 2.9**) siendo la J para un compuesto con el grupo hidroxilo en

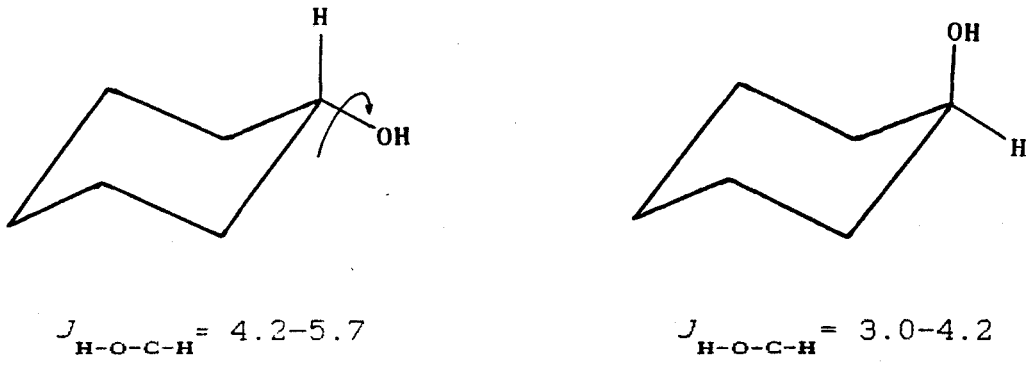


FIGURA 2.9

disposición ecuatorial mayor que la del isómero con el grupo hidroxilo axial.

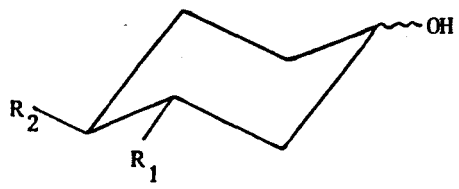
La explicación de este comportamiento se basa en el hecho de que en el derivado ecuatorial existe libre giro en torno al enlace C-O mientras que en el isómero axial dicha rotación se encuentra estéricamente impedida. Así, en el primer caso se observará un valor de J típico de sustratos con libre giro ($J \simeq 5$ Hz).

Por otra parte, los desplazamientos químicos de los protones hidroxílicos en los isómeros axiales son general-

mente menores que los de los derivados con la función alcohólica en disposición ecuatorial.

En la tabla **2.3** se recogen los valores de J y δ para los protones hidroxílicos de los alcoholes **5-8** estudiados en esta Memoria. Según puede observarse, la asignación de las configuraciones en cada pareja de isómeros resulta perfectamente coherente con la realizada anteriormente mediante ^{13}C-RMN. Así, los isómeros **5**-*cis*, **6**-*cis*, **7**-*cis*, y **8**-*trans* en los que el hidroxilo es ecuatorial, presentan la señal de resonancia del protón hidroxílico a menor campo, con una J_{CHOH} mayor que los correspondientes isómeros en los que el OH se dispone en axial.

TABLA 2.3: Valores de J y δ para los protones hidroxílicos



Compuesto	Configur.OH	R_2	R_1	J_{HCOH} (Hz)	δ(ppm)
5 *cis*	ecuatorial	H	SPh	4.65	4.61
5 *trans*	axial	H	SPh	3.75	4.49
6 *cis*	ecuatorial	H	SO_2Ph	4.82	4.76
6 *trans*	axial	H	SO_2Ph	3.40	4.45
7 *cis*	ecuatorial	H	^{t}Bu	4.64	4.41
7 *trans*	axial	H	^{t}Bu	3.42	4.13
8 *trans*	ecuatorial	^{t}Bu	H	4.40	4.37
8 *cis*	axial	^{t}Bu	H	3.17	4.08

3. ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CICLOHEXANONAS POR HIDRUROS METALICOS

3. ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CICLOHEXANONAS POR HIDRUROS METALICOS

3.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

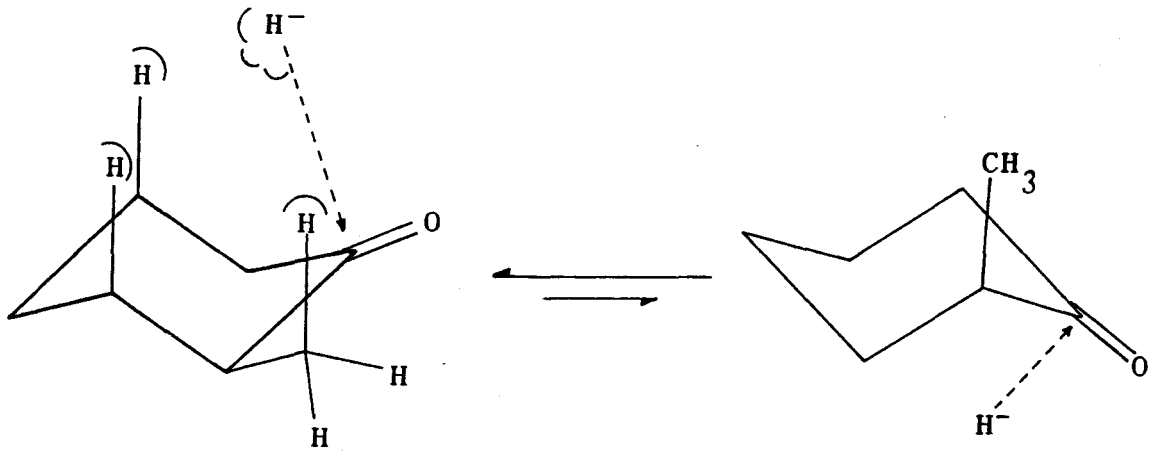
3.1.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTEREOSELECTIVIDAD

Los estudios llevados a cabo sobre la estereoquímica de la reducción de ciclohexanonas con hidruros metálicos, han permitido concluir que la dirección preferida del ataque (axial o ecuatorial) del hidruro metálico está en función del volumen del reductor y del impedimento estérico alrededor del grupo carbonilo de la cetona.

La preferencia del ataque axial por hidruros pequeños ($NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $LiAlH_4$) en ciclohexanonas no impedidas es un hecho bien conocido aunque, como ya dijimos en la introducción de esta Memoria, la razón para tal descriminación no está clara, y ésto ha llevado a que se propongan un gran número de teorías.

La estereoselectividad de estas reacciones, no se ve sustancialmente afectada por la presencia de sustituyentes de naturaleza alquílica en las posiciones ecuatoriales del ciclo. Así, la existencia de un grupo alquilo en la posición 2 de la ciclohexanona, sólo hace disminuir ligeramente la estereoselectividad de la reducción. Por ejemplo, la reacción de la 2-metilciclohexanona con $NaBH_4$ da lugar a una mezcla 30/70 de *cis* y *trans*-2-metilciclohexanol[2d].

Este resultado se puede explicar teniendo en cuenta que la 2-metilciclohexanona no es conformacionalmente homogénea (**ESQUEMA 3.1**). Si la conformación reactiva es **IE**, en el ataque axial del nucleófilo se producen tres interacciones de tipo 1,3-*sin*-diaxial que lo dificultan. Se obtendrá, como consecuencia, una mayor proporción de *cis*-2-metilciclohexanol de lo que cabría esperar sin tener en cuenta esta nueva interacción 1,3-*sin*-diaxial.

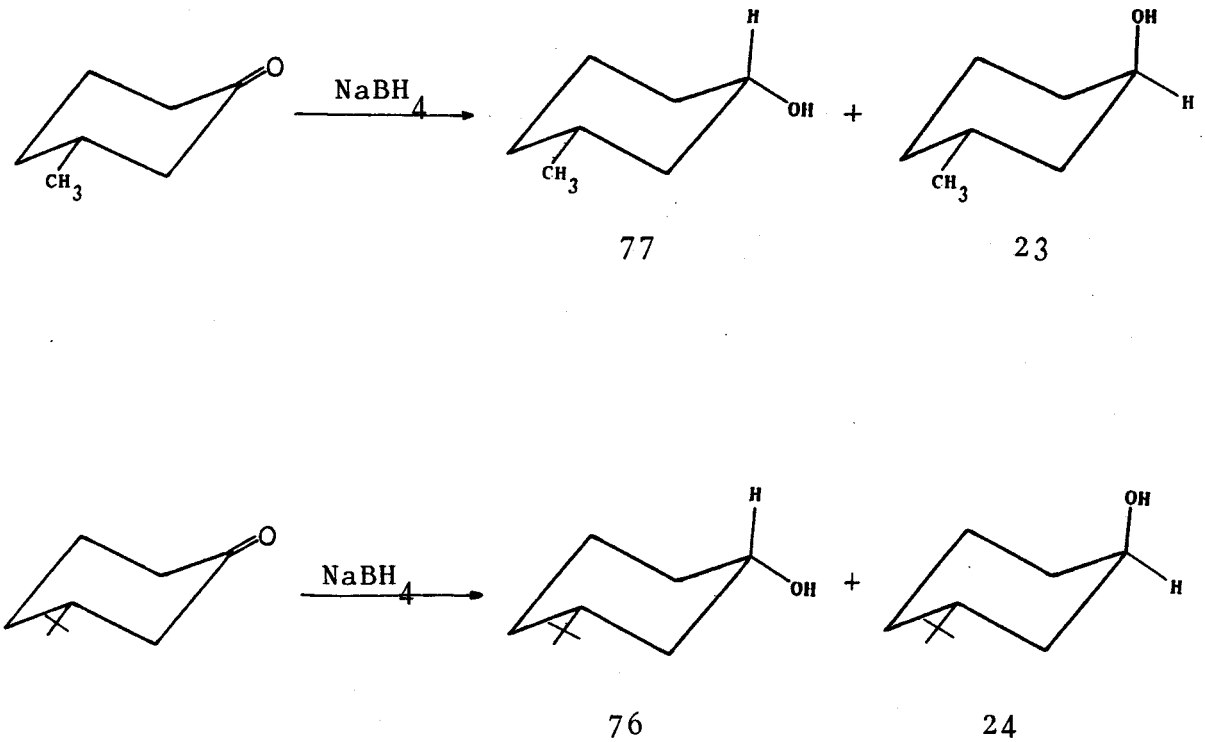


IE **IA**

ESQUEMA 3.1

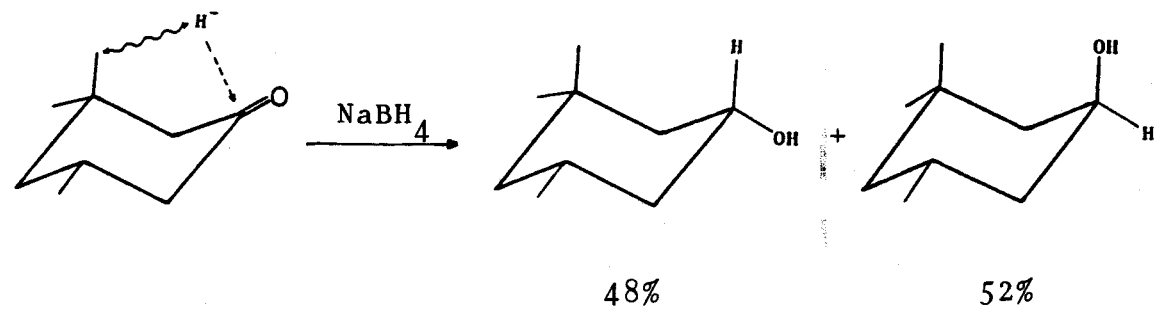
Por otra parte, la mayor proporción del isómero *cis* podría también explicarse por ataque axial del hidruro sobre el confórmero **IA**, que sólo existe en un 5% en el equilibrio conformacional del sustrato a temperatura ambiente.

Otros ejemplos de la influencia de sustituyentes alquílicos en posición ecuatorial, se encuentran en la reducción de 3-metilciclohexanona y 3-*terc*-butilciclohexanona con $NaBH_4$[20] obteniéndose una mezcla en proporción 77/23 y 76/24 de alcoholes *cis* y *trans*, respectivamente (**ESQUEMA 3.2**).



ESQUEMA 3.2

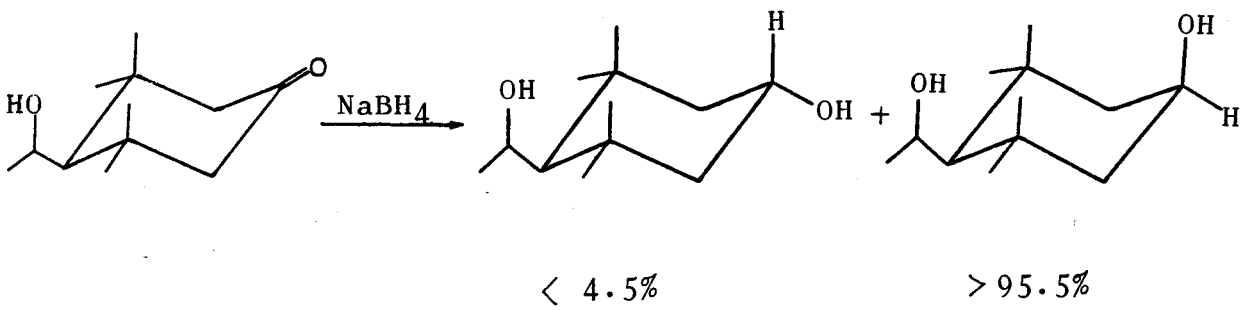
Sin embargo, esta estereoselectividad disminuye drásticamente por la presencia de algún sustituyente en posición axial sobre C-3 ó C-5. La reducción de 3,3,5-trimetilciclohexanona con borohidruro sódico (**ESQUEMA 3.3**), muestra que la estereoselectividad no sólamente disminuye, sino que incluso se invierte la proporción de los estereoisómeros formados, debido a la introducción de un grupo metilo axial[3].



ESQUEMA 3.3

Este resultado es completamente lógico, ya que el ataque axial del hidruro está estéricamente impedido por el sustituyente alquílico en C-3.

La introducción de un segundo grupo metilo axial invierte la estereoselectividad completamente, siendo el ataque ecuatorial el más favorecido. La reducción de 4-hidroxietil-3,3,5,5-tetrametilciclohexanona por borohidruro sódico, produce al menos un predominio del 95,5% del epímero que corresponde al ataque ecuatorial del borohidruro[21] (**ESQUEMA 3.4**).



ESQUEMA 3.4

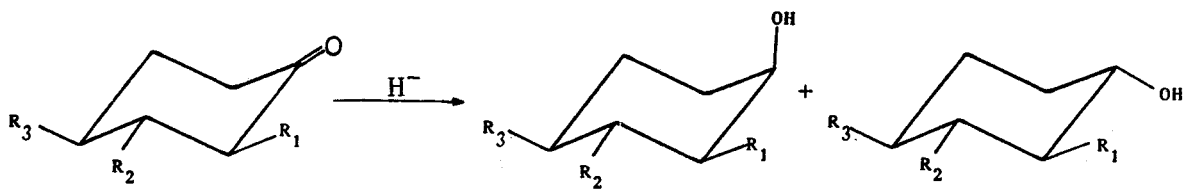
Entre otros ejemplos de cetonas estéricamente impedidas, que se reducen para dar una alta estereoselectividad en favor del alcohol axial, se encuentran los 11-cetoesteroides[22].

Este comportamiento general de la esteroselectividad ha sido formulado por Barton[23] en los siguientes términos: "La reducción (de ciclohexanonas) con borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio, conduce en general al epímero ecuatorial si el grupo ceto no está impedido estéricamente, y al epímero polar (axial) si está impedido o muy impedido".

Además de la estructura de la ciclohexanona, la naturaleza del agente reductor es también una variable que determina la estereoquímica de la reducción.

Los hidruros más voluminosos muestran una gran preferencia por el ataque ecuatorial en todas las alquilciclohexanonas, dando alcoholes axiales casi isoméricamente puros[24]. De este tipo de hidruros, los que proporcionan más alta estereoselectividad son el tri-*sec*-butilborohidruro de litio y potasio[24], el trisiamilborohidruro de litio[25], el dimesitilborohidruro de litio[26] y el tri-*iso*-propoxiborohidruro de potasio[27].

En el ataque axial, aparecen unas nuevas interacciones estéricas, entre el reactivo al aproximarse al grupo carbonilo en dirección axial y los hidrógenos *sin*-diaxiales sobre C-3 y C-5. Estas interacciones son tan severas, que superan la tensión torsional que se produce en el ataque ecuatorial. Los resultados obtenidos en las reducciones de alquilciclohexanonas[24] con tri- *sec*-butilborohidruro de litio (Tabla **3.1**) confirman lo anterior.

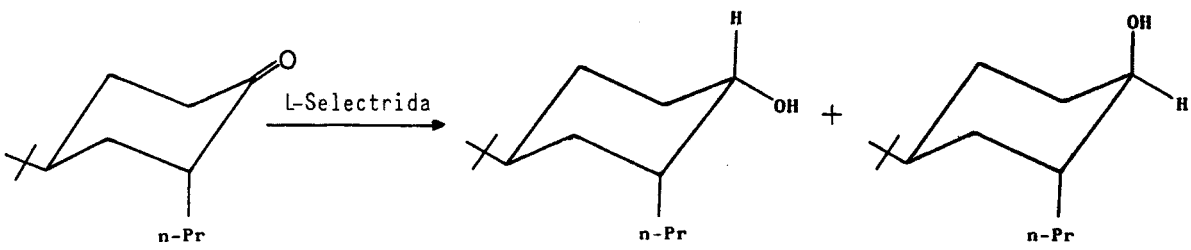


> proporción

cetona		alcohol	%
2-metilciclohexanona	$R_1=CH_3$; $R_2=R_3=H$	*cis*	99
3-metilciclohexanona	$R_1=R_3=H$; $R_2=CH_3$	*trans*	89
4-metilciclohexanona	$R_1=R_2=H$; $R_3=CH_3$	*cis*	85
4-*terc*-butilciclohexanona	$R_1=R_2=H$; $R_3={}^{t}Bu$	*cis*	93

TABLA 3.1

Sin embargo, si existe sobre C-2 un grupo alquilo en posición axial, se dificulta el ataque ecuatorial, favoreciéndose la aproximación axial del reactivo voluminoso. Así, la reducción de la *trans*-4-*terc*-butil-2-n-propilciclohexanona con tri-*sec*-butilborohidruro de litio conduce a la formación mayoritaria del isómero **IIE** que se debe producir por ataque axial del hidruro[28,29] (**ESQUEMA 3.5**).



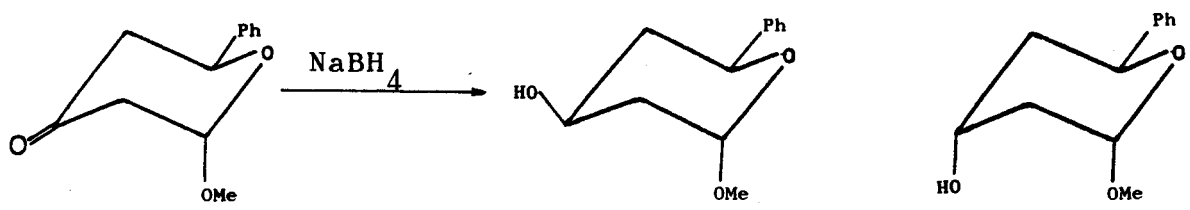
IIE	IIA
87%	13%

ESQUEMA 3.5

Los resultados, hasta ahora comentados, hacen referencia a la influencia de la estructura de ciclohexanonas alquilsustituidas sobre la estereoselectividad de la reducción con hidruros metálicos, donde los factores estéricos se presentan como los principales responsables de la estereoselectividad. Mientras que en este campo existe una amplia bibliografía, se disponen de muy pocos datos sobre los efectos de la sustitución de ciclohexanonas por grupos electron-donador o electron-atrayente[16,30]. Además, los primeros estudios sistemáticos de los efectos de tal sustitución, no resultan adecuados para extraer conclusiones generales[31].

Recientemente, esta situación ha cambiado con la aparición de varios trabajos referentes al efecto de la sustitución de ciclohexanonas y sistemas análogos por grupos electronegativos. Los resultados obtenidos en estos trabajos difieren, y a veces son contradictorios, con los expuestos anteriormente para ciclohexanonas alquilsustituidas.

Así por ejemplo, en la reducción con $NaBH_4$ de la piranona **IIIA**[33], en la cual el grupo metoxilo está en posición axial, se obtiene una mayor proporción del alcohol ecuatorial (**ESQUEMA 3.6**), a pesar del impedimento estérico que ejerce el grupo metoxilo.

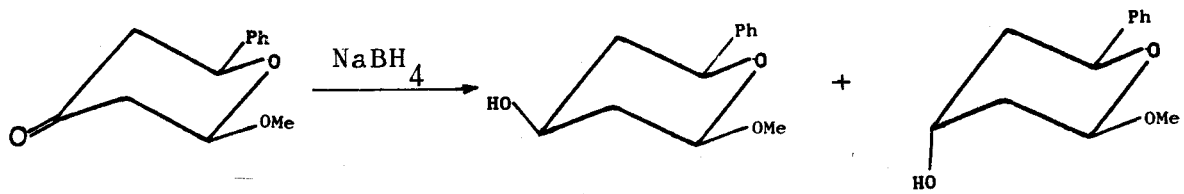


IIIA 2 : 1

ESQUEMA 3.6

Cuando los sustituyentes electronegativos están en posición ecuatorial, y el factor del impedimento estérico no influye, se observa una mayor proporción de ataque axial con respecto a los sustituyentes alquílicos.

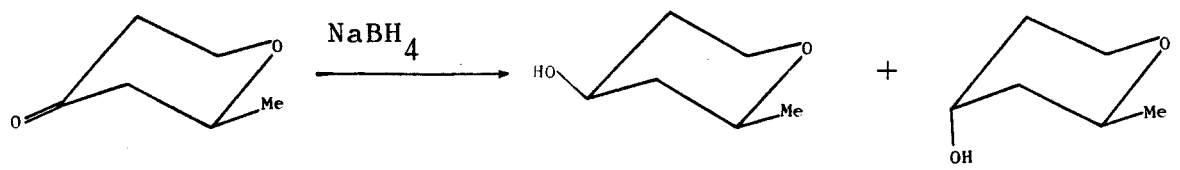
Así, la reducción de la piranona **IIIE** con $NaBH_4$ conduce a la formación mayoritaria del isómero que se produce por ataque axial del hidruro[33] (**ESQUEMA 3.7**).



IIIE	96.2%	3.7%

ESQUEMA 3.7

Sin embargo, la reducción de la 2-metiltetrahidropiranona **IV E** con $NaBH_4$, conduce a una menor proporción del alcohol ecuatorial (**ESQUEMA 3.8**). (El grupo fenilo no actúa como un sustituyente más electronegativo que el atomo de hidrógeno)[36].



IVE	92.5	7.5[34]
	81	19[35]

ESQUEMA 3.8

Otro ejemplo encontrado en la literatura[37], corresponde a la estereoquímica de la reducción con hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio de decalonas con

sustituyentes polares en C-3 (**FIGURA 3.1**).

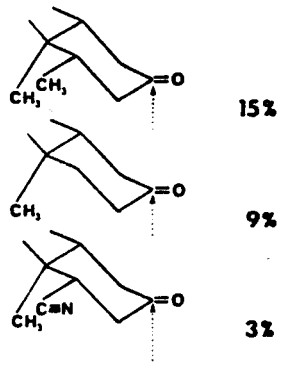


FIGURA 3.1

Como se observa, el aumento en la electronegatividad del sustituyente en posición 3, hace que la aproximación del hidruro por la cara axial sea mayor.

Con los hidruros voluminosos los resultados son más espectaculares, ya que la preferencia del hidruro por el ataque ecuatorial menos impedido, observado en las ciclohexanonas alquilsustituidas, se invierte completamente como consecuencia de la sustitución de un grupo electrón-donador por otro electrón-atrayente (**FIGURA 3.2**)[30].

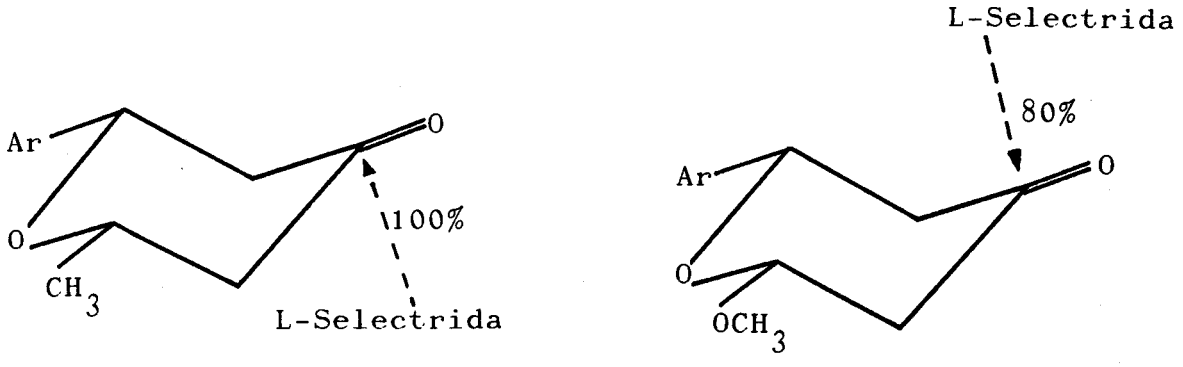


FIGURA 3.2

3.1.2 ASPECTOS TEORICOS DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD. TEORIAS PROPUESTAS Y EVALUACION DE LAS MISMAS

Para explicar la estereoquímica de la reducción de ciclohexanonas por hidruros metálicos, se han postulado numerosas teorías a lo largo de las tres últimas décadas. A continuación se recogen, por orden cronológico, las de mayor interés, así como un análisis crítico de las mismas.

A) Control por el desarrollo del producto. Control por aproximación estérica (Dauben, Fouken y Noyce 1956)[38]

El control por el desarrollo del producto, fue propuesto para justificar la formación del alcohol más estable (ecuatorial) en la reducción de ciclohexanonas no impedidas. El control por aproximación estérica se aplicó al ataque preferentemente ecuatorial sobre cetonas impedidas, que origina el alcohol axial.

En esencia, esta teoría admite que, si el factor dominante en la reducción es la facilidad del ataque por el agente reductor, entonces el ataque ecuatorial estará favorecido,resultando el acohol axial (control por aproximación estérica), mientras que si el factor dominante es la estabilidad del producto, entonces se formará el alcohol ecuatorial, termodinámicamente más estable.

La interpretación más usual de ambos términos se basa en el uso de estados de transición. Dauben visualizó la formación de un complejo inicial, pues el nucleófilo se aproxima al enlace π del grupo carbonilo, seguido de la formación de los productos. Además sugirió que la transferencia del hidruro en el complejo, produce rehibridación del

átomo de carbono carbonílico de sp^2 a sp^3.

Generalmente se acepta que el control por el desarrollo del producto, necesita un estado de transición "tardío", parecido a los productos, mientras que el control por aproximación estérica necesita un estado de transición "precoz", parecido a los reactivos. Si el estado de transición es parecido a los reactivos, (control por aproximación estérica) la diferencia de la estabilidad de los productos en los dos estados de transición diasteroméricos (ataque axial contra ecuatorial) sería mínima, y la relación de los productos estaría presumiblemente controlada por la facilidad de aproximación al grupo carbonilo, de este modo se favorece el ataque ecuatorial y en consecuencia la formación del alcohol axial. Por otra parte, si el estado de transición es más parecido a los productos, (control por el desarrollo del producto) entonces el estado de transición diasteromérico más favorable sería el que conduce al producto termodinámicamente más estable (alcohol ecuatorial).

En el caso de una cetona no impedida, tal como la 4-*terc*-butilciclohexanona, Dauben sugiere que el desarrollo de hibridación sp^3 es el factor controlante, observándose el control por el desarrollo del producto . Por otra parte, el metilo axial en C-3 de la 3,3,5-trimetilciclohexanona impide el acercamiento axial del nucleófilo; de esta manera decrece la facilidad de formación de este complejo. Esto hace que se favorezca el ataque ecuatorial y el control por aproximación estérica determina la estereoquímica de la reducción.

Si se admite esta interpretación, las cetonas no impedidas estéricamente serían reducidas a través de un estado de transición parecido a los productos (control por el desarrollo del producto), mientras que las impedidas lo serían a través de un estado de transición parecido a los reactivos (control de aproximación estérica).

La principal objeción de esta teoría estiba en que ambos conceptos no pueden aplicarse a reducciones con un único hidruro, es decir, el cambio de un tipo de control a otro para explicar la variación de la estereoselectividad, en la reducción de una cetona por un único agente reductor, no está de acuerdo con el mecanismo experimental demostrado. Por otra parte, no hay evidencia para sugerir que una variación en la estructura de la cetona provoque un cambio en la naturaleza del estado de transición.

B) Efecto de los hidrógenos axiales en C-2 y C-6 (Richer, 1965)[39]

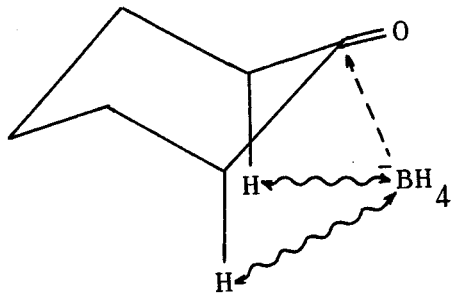
En esta teoría, el predominio del ataque axial en ciclohexanonas no impedidas, se justifica por la importancia estérica de los hidrógenos axiales en C-2 y C-6.

Se basa en que el grupo carbonilo en una cetona cíclica, no está situado simétricamente entre los hidrógenos ecuatoriales y axiales sobre C-2 y C-6. En efecto, el grupo CO está casi eclipsado por los hidrógenos ecuatoriales.

Así, en la aproximación axial, un grupo atacante (que forma un ángulo de 90° con el grupo CO) no está dificultado por los hidrógenos ecuatoriales sobre C-2 y C-6, mientras que en el ataque ecuatorial (en un águlo de 90° con el CO), el grupo entrante puede estar significativamente impedido por los hidrógenos axiales en C-2 y C-6 (**FIGURA 3.3**).

De este modo, las diferentes proporciones de estereo-isómeros pueden justificarse como consecuencia del balance entre el efecto de los sustituyentes axiales en C-2 y C-6, por un lado, y los sustituyentes axiales en C-3 y C-5 por

otro, que dificultan el ataque ecuatorial y el ataque axial, respectivamente.



Repulsión estérica

FIGURA 3.3

C) Tensión torsional (Cherest y Felkin, 1968)[2c,2d,40]

La premisa inicial de esta teoría es contraria a la expuesta en el apartado **A)**. Así, Cherest y Felkin sugieren que el estado de transición en la adición nucleofílica a cetonas es siempre parecido a los reactivos tanto en ciclohexanonas impedidas como no impedidas, y que los factores que controlan los resultados estereoquímicos de estas reducciones serán los mismos en cada caso. Introducen el concepto de tensión torsional para explicar la gran preferencia por el ataque axial de hidruros en la 4-*terc*-butilciclohexanona. Como se muestra en la **FIGURA 3.4**, el ataque ecuatorial sobre una ciclohexanona introduce tensión torsional entre los enlaces axiales C-H (H_a en C-2 y C-6) y el enlace que se está formando C-R' en C-1, para evitar que ambos enlaces queden eclipsados. El ataque axial produce impedimento estérico entre el nucleófilo entrante (R') y los sustituyentes axiales (R) en C-3 y C-5. Cuando R es hidrógeno, como en la 4-*terc*-butilciclohexanona, la tensión torsional es mayor que

el impedimento estérico, y en consecuencia, el nucleófilo prefiere atacar por el lado axial. Cuando R es metilo, como en la 3,3,5-trimetilciclohexanona, se incrementa el impedimento estérico para el ataque axial y el reactivo se acerca por el lado ecuatorial.

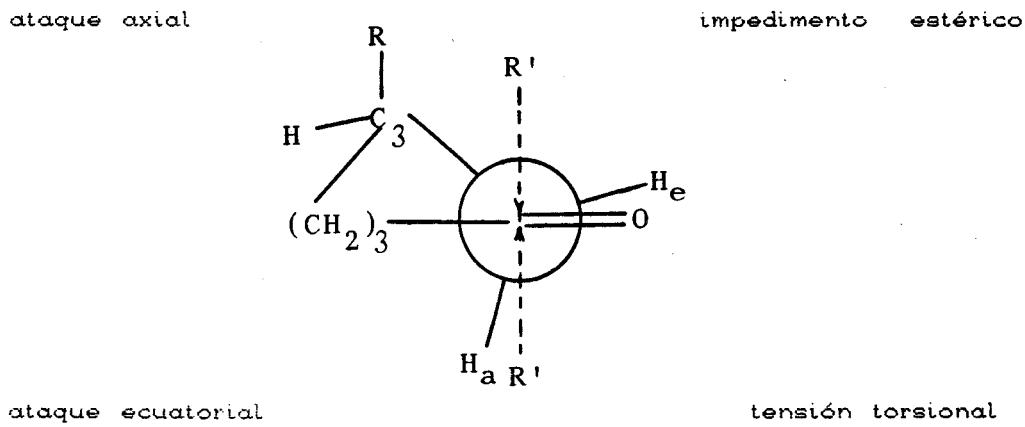


FIGURA 3.4

Se admite que, a pesar de ser incipiente, el enlace R'-C sufre una gran repulsión torsional como consecuencia del eclipsamiento con los enlaces σ(C-H) vecinales. Es más, esta repulsión se considera tan severa como si el enlace estuviese formado, en particular en reacciones donde la geometría del estado de transición o la geometría molecular impone tal eclipsamiento[2c].

Esta teoría ha sido ampliamente admitida y difundida en numerosos textos de Química Orgánica para explicar la estereoquímica de la adición nucleofílica a ciclohexanonas[41]. Ha sido corroborada por estudios estructurales de ciclohexanonas y heterociclohexanonas[42], y por modelos de campo de fuerza en adiciones nucleofílica a compuestos carbonílicos alicíclicos y acíclicos[43,44].

Otras teorías que incluyen la tensión torsional entre el enlace C=O y los dos enlaces ecuatoriales C-H (H_e en **FIG. 3.4**) sobre C-2 y C-6 de la 4-*terc*-butilciclohexanona[45], han sido menos aceptadas.

Resumiendo, la teoría de la tensión torsional propone que la preferencia por el ataque axial es el resultado de la desestabilización del estado de transición correspondiente al ataque ecuatorial, debido a las interacciones repulsivas del enlace incipiente con los enlaces axiales C_2-H y C_6-H . Este modelo no atribuye nigún papel a las interacciones con los enlaces C-C del anillo, ya que supone que el aplanamiento del anillo impide el eclipsamiento en el estado de transición axial. Además, según esta teoría, el control estereoelectrónico sería relevante en estados de transición con gran densidad electrónica, dado que dicho efecto depende de la repulsión entre orbitales ocupados.

Esta teoría presenta las siguientes objeciones:

(I) Primero, la naturaleza del control estereoelectrónico es probablemente la misma en reacciones de muy diferente grado de eclipsamiento del estado de transición según han demostrado Cieplak y colaboradores[36]. Sin tener en cuenta el grado de influencia estérica, tanto en reacciones de sistemas de ciclohexano como de adamantano, se encontraron estereoselectividades similares en adiciones de nucleófilos al grupo carbonilo, probablemente por ataque al doble enlace en ángulo obtuso, y en epoxidaciones o adiciones de carbeno al correspondiente metilen derivado[46], donde el reactivo ataca al doble enlace en ángulo agudo y no se produce eclipsamiento. En otras palabras, las diferencias en el ángulo de ataque del reactivo (ángulo obtuso o agudo) y, consecuentemente, el grado de eclipsamiento, no parece ser relevante.

Según Felkin, la principal contribución a la diferencia de energía entre los estados de transición axial y ecuatorial sería una interacción desestabilizante en el último, debido al eclipsamiento del enlace incipiente y los enlaces C-H axiales. Sin embargo, esta contribución es despreciable según el modelo recientemente propuesto por Houk[44]. Los parámetros torsionales seleccionados para las interacciones entre el enlace incipiente y el enlace C-H, no son muy diferentes de los potenciales torsionales standar CH-CH en el campo MM2 [(0.000, 0.000, 0.300) contra (0.000, 0.000, 0.237)]. Los ángulos torsionales formados entre el enlace incipiente y los enlaces C_2-H y C_6-H durante el ataque ecuatorial son $\simeq$ 45°, en lugar de $\simeq$ 0° imaginado por Felkin. En otras palabras, hay muy poco, si lo hay, eclipsamiento del enlace incipiente con los enlaces C-H o C-C del anillo en cualquiera de los estados de transición presentados por el modelo de Houk.

(II) La segunda objeción consiste en que el modelo de Felkin no logra predecir el efecto de los sustituyentes electronegativos en los reactivos nucleofílicos, en la estereoquímica de la adición a ciclohexanonas, los cuales tienden a favorecer un mayor predominio del ataque axial. La hipótesis de la tensión torsional recurre a interacciones de dos orbitales moleculares doblemente ocupados, $\sigma(C\text{-}H_{ax})$ y σ(C-H) incipiente, conduciendo a una desestabilización neta de cuatro electrones, la cual aumenta con el solapamiento de los dos orbitales moleculares y con la media de sus energías. Por consiguiente, es de esperar que el carbanión estabilizado sea menos selectivo axialmente que los alquil metales. La sustitución electronegativa del carbanión disminuirá la energía del orbital $\sigma_{\#}$ del enlace incipiente y consecuentemente la desestabilización del estado de transición ecuatorial. Dicho de otro modo, un enlace incipiente con baja densidad electrónica sufriría una interacción repulsiva menos severa con los enlaces C_2-H y C_6-H.

Esta predicción se contradice con los resultados obtenidos por Cieplak[36]. El control estereoelectrónico en la adición a ciclohexanonas parece ser mayor cuando el estado de transición es deficiente en electrones, y no cuando tiene gran densidad electrónica.

D) Interacción entre orbitales (Klein, 1973, 1974)[47,48]

Una explicación completamente distinta para justificar la preferencia del ataque axial de nucleófilos sobre ciclohexanonas no impedidas (predominio del ataque ecuatorial en la adición electrofílica) fue propuesta por Klein en 1973. Esta teoría ha sido también desarrollada por Anh[49-51], Liotta[52], Ashby y Boone[53].

Se considera que las interacciones entre el orbital π del grupo carbonilo y los orbitales de los enlaces β C-C (C_2-C_3 ; C_6-C_5) dan origen a una densidad electrónica asimétrica en las dos caras del grupo carbonilo, que es mayor en la cara ecuatorial (**FIGURA 3.5**).

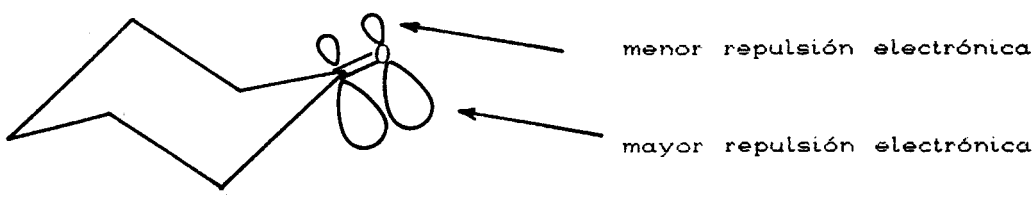


FIGURA 3.5

Por lo tanto, el predominio del ataque axial en adiciones nucleofílicas, es atribuido a una menor repulsión electrónica entre los electrones del enlace π y el nucleófilo entrante cuando ataca por esta dirección.

Para que la adición de un nucleófilo a una cetona tenga lugar, el HOMO (orbital molecular ocupado de más alta energía) del nucleófilo, con un par de electrones, ha de interaccionar con el LUMO (orbital molecular desocupado de más baja energía) de la cetona, que actúa como aceptor. En la teoría de la deformación del orbital π del grupo carbonilo, se intenta predecir, al menos cualitativamente, el tamaño y la forma del LUMO sobre el plano del grupo carbonilo. La cara de dicho grupo en la que el LUMO está más aumentado o deformado, se considera como el lado favorecido de ataque por un nucleófilo. En principio, la deformación del orbital π^* (LUMO en la reacción) se podría provocar por interacción con los orbitales σ ó σ^* de los enlaces en β.

Los LUMOs para la ciclohexanona que provienen de interacciones simétricas σ^*(del enlace β)$-\pi^*$, están representados en la **FIGURA 3.6**.

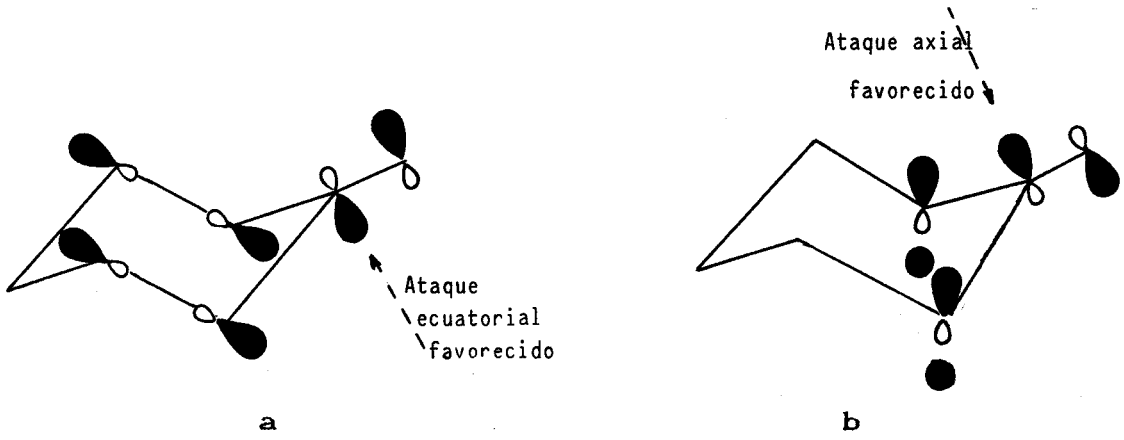


FIGURA 3.6

El LUMO de **a** que resulta de la interacción σ^*(C-C en β)$-\pi^*$, favorece el ataque ecuatorial, mientras que el LUMO de **b**, que resulta de la interacción σ^*(C-H en β)$-\pi^*$, favorece el ataque axial.

El LUMO en **a** está deformado hacia el lado ecuatorial

porque el orbital π^* se solapa, o coincide en parte, con el gran lóbulo posterior de los orbitales σ^* de los enlaces β (C_2-C_3) y (C_5-C_6) del anillo de ciclohexanona. La deformación del LUMO en **b** puede ser explicada de forma similar, usando los orbitales σ^* de los enlaces axiales C-H en C_2 y C_6.

Si fueran usados los orbitales σ de los enlaces β(C-C), el LUMO estaría deformado hacia el lado axial porque los lóbulos de los orbitales σ(C-C) en posición β serían más grandes entre los átomos de carbono C_2-C_3 y C_5-C_6. De esta manera π^* se deformaría hacia el lado axial ya que solaparía mejor con los orbitales σ(C-C)en β. De forma análoga, si la interacción del LUMO de la cetona fuera con los orbitales σ(C-H_{ax}) en β, la deformación del orbital π^* sería hacia el lado ecuatorial (**FIGURA 3.7**).

FIGURA 3.7

La interacción σ^*-π^* se considera más significativa que la σ-π^*, porque el orbital σ^* está más cerca en energía a π^* que σ. La selección del orbital σ^* (C-C ó C-H) que está implicado en dicha interacción, no puede realizarse teóricamente.

El ataque axial por hidruros metálicos complejos se observa normalmente en ciclohexanonas no impedidas, y el LUMO en **b** explicaría los resultados experimentales. Sin embago, la

selección del LUMO en **b** se hace realmente después de conocidos los resultados experimentales.

Aunque los orbitales del enlace C-C en posición β son más polarizables[48], los orbitales axiales del enlace C-H poseen mejor geometría[53] para solapar con los orbitales π^* del grupo carbonilo. El enlace C=O, está pocos grados(3,3 a 12,7)[54,55] por debajo del plano de los enlaces C-H ecuatorial en C_2 y C_6 , así los orbitales axiales σ^*(C-H) están más exactamente paralelos a los orbitales π^* del grupo CO (esto es, más exactamente perpendicular al plano del grupo carbonilo) que los orbitales del enlace C-C en β. Usando orbitales σ^* que estén más exactamente paralelos al orbital π^* de CO, se ha conseguido predecir mejor la deformación del LUMO en la dirección del ataque observado experimentalmente por hidruros con varios modelos de ciclohexanonas, ciclopentanonas y cetonas bicíclicas[53].

Anh ha sugerido[49], que en cetonas asimétricas la deformación del orbital provoca que la densidad electrónica π sea más grande por una cara del grupo carbonilo que por la otra. El ataque de un nucleófilo por la cara más positiva es favorecido a causa de la atracción de Coulomb.

Más recientemente, Anh ha indicado[51] que esta deformación del orbital puede ser importante si el estado de transición es alcanzado al principio. Incluso en este caso, la estabilización de la deformación del orbital no sobrepasa las 2 Kcal/mol, lo cual es pequeño comparado con las 5-10 Kcal/mol de estabilización extra producida por lo que Anh llama el "efecto antiperiplanar", que se expone más adelante (apartado **E**).

La crítica a esta teoría deriva de su incapacidad para explicar ciertos resultados experimentales. Klein propone que

la hiperconjugación de los enlaces C-C del anillo con el enlace π del grupo carbonilo, produce una distribución asimétrica de la nube electrónica π. Como consecuencia de esta interacción el HOMO de la cetona estará más extendido en la cara ecuatorial, mientras que el LUMO lo estará por la cara axial. Por lo tanto, los reactivos electrófilicos que han de interaccionar con el HOMO de la cetona, preferirán el ataque ecuatorial por razones tanto estéricas como estereoelectrónicas, y no habrá ningún efecto que provoque el ataque axial de un electrófilo. Los reactivos nucleofílicos, por otro lado, preferirán el ataque axial dado que han de interaccionar con el LUMO de la cetona, excepto aquellos que sean muy voluminosos. De este modo, dicha teoría predice preferencias opuestas para reactivos electrofílicos y nucleofílicos en reacciones de adición a ciclohexanonas.

La segunda predicción que puede efectuarse, a patir de los postulados de esta teoría, es que sustituyentes electronegativos en los enlaces C-C disminuirán la asimetría de la densidad electrónica π (debido a una disminucióm de la hiperconjugación) y, por consiguiente, se reducirán las preferencias de ataque esperadas, tanto para electrófilos cómo nucleófilos.

Los datos bibliográficos contradicen claramente ambas predicciones de Klein. La preferencia por el ataque axial se observa no sólamente en adiciones nucleofílicas a cetonas, olefinas[56] e iones carbonio[57]. Esta preferencia se observa también en la epoxidación con perácidos[58] y en numerosas reacciones, tales como adiciones de yodo-azida y I_2-$(SCN)_2$[59], reducciones con diimida[60], sustituciones y adiciones radicalarias[61] y en cicloadiciones (2+2) de enófilos deficientes en electrones[62].

En cuanto al efecto de la sustitución en los enlaces

C-C, se obtiene un resultado completamente opuesto al predicho por el modelo de Klein[46,63].

E) Antiperiplanaridad de los hidrógenos axiales en C-2 y C-6 (Anh y col. 1976,1977)[51,55]

La razón de la preferencia por el ataque axial, es la consecuencia de la estabilización especial que proporciona la antiplanaridad entre el enlace que se forma por ataque del hidruro sobre la cetona y los enlaces del sustrato.

El efecto antiperiplanar se produce cuando el enlace que se está formando C_1-H y el enlace C_2-L (L es un sustituyente voluminoso) son antiperiplanares (**FIGURA 3.8**), a causa del buen solapamiento entre los orbitales π^* y $\sigma^*(C_2\text{-L})$, que da lugar a una estabilización del orbital π^*, y por tanto la hace más reactiva, ya que la conformación del sustrato que tiene el LUMO de menor energía es la que reacciona más facilmente.

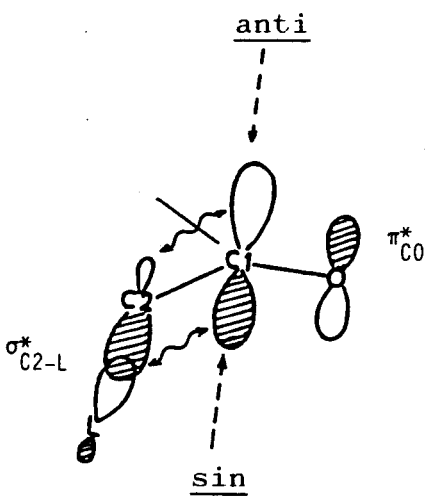


FIGURA 3.8

Por otro lado, el ataque sinperiplanar también dará lugar al mismo solapamiento favorable entre π^* y $\sigma^*(C_2\text{-}L)$. No obstante, el ataque *anti* es favorecido por las siguientes razones:

a) mientras el ataque *anti* con respecto a L lleva a un solapamiento en fase entre H^- y $\sigma^*(C_2\text{-}L)$, el ataque *sin* lleva a un solapamiento fuera de fase entre H^- y $\sigma^*(C_2\text{-}L)$ (**FIGURAS 3.9** y **3.10**).

b) el ataque *sin* implica un eclipsamiento de los enlaces $C_1\text{-}H$ y $C_2\text{-}L$[51].

Dependiendo de los sustituyentes en C-2, el efecto antiperiplanar aumenta al disminuir la energía del orbital $\sigma^*(C\text{-}L)$, así dicho efecto aumenta en el siguiente orden:

$$Cl > CH_3 > H$$

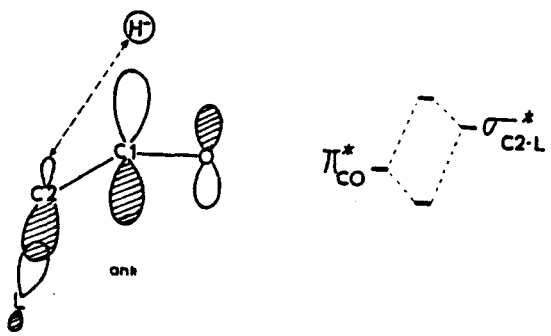


FIGURA 3.9

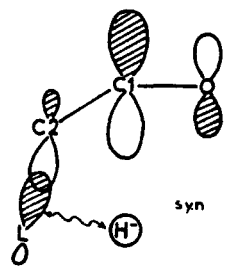


FIGURA 3.10

Anh corroboró la operatividad del efecto antiperiplanar mediante cálculos "ab initio" (STO-3G) de varias geometrías de los estados de transición resultantes del ataque nucleofí-

lico al grupo carbonilo. El estado de transición con la energía más favorable que conduce al producto mayoritario y minoritario, coincide con la conformación dada por Felkin[2c].

Los modelos de Felkin (**FIGURA 3.11**) fueron ideados para explicar la inducción asimétrica en adiciones nucleofílicas a cetonas acíclicas, pero pueden ser usados en situaciones similares con cetonas cíclicas[40].

FIGURA 3.11

Por otra parte, la presencia de un centro sp^2 (el carbono carbonílico), produce un aplanamiento del anillo de ciclohexano. Si el anillo sufre aplanamiento, el ataque axial sufre un acercamiento antiperiplanar con los enlaces C_2-H_{ax} y C_6-H_{ax}. Además el plegamiento del anillo hace que en el ataque ecuatorial no pueda existir antiperiplanaridad con los enlaces C_2-C_3 y C_5-C_6. De este modo Anh llega a la siguiente regla[55]: el aplanamiento del anillo favorece el ataque axial.

Al igual que comentamos en el modelo de Felkin (apartado **3.1.2 C**), esta teoría falla en predecir los efectos de la sustitución por grupos electronegativos en los nucleófilos. La preferencia por el ataque axial del nucleófilo en este modelo, se debe a la deslocalización del enlace incipiente en los orbitales σ^* de los enlaces C_2-H y C_6-H axiales, los cuales están en mejor disposición antiperiplanar que los enlaces C-C del anillo debido al aplanamiento. De este modo, dicho efecto es máximo cuando el estado de transición tenga

gran densidad electrónica, o sea, los carbaniones estabilizados mostrarían una preferencia menor por el ataque axial. Por tanto, esta teoría tampoco consigue predecir el efecto de la sustitución electronegativa de los nucleófilos (la cual provoca una mayor aproximación axial).

Por otro lado, esta teoría tampoco justifica los resultados de la sustitución por grupos electronegativos sobre los enlaces C_2-C_3 de la cetona. Así, si asumimos que hay una menor interacción estabilizante entre el enlace incipiente y los orbitales σ^*(C-C), la sustitución electronegativa en estos enlaces provocaría el ataque ecuatorial de los nucleófilos debido al aumento de la estabilización del estado de transición ecuatorial, cosa que es contraria a los resultados obtenidos recientemente por Cieplak[36] y por nosotros en esta Memoria.

F) Efecto estérico del hidrógeno axial en C-4 (Wigfield y Gowland, 1977)[64]

Un nucleófilo por ataque ecuatorial se encuentra con tres hidrógenos axiales (C-2, C-4, y C-6), por contra, hay solamente dos hidrógenos axiales (C-3 y C-5) que se oponen al ataque axial.

Basándose en la demostración del mecanismo de la reducción con $NaBH_4$, el modelo molecular incluye el ataque a 126° mejor que a 90°.[65] como fuera reconocido anteriormente. Esto sugiere que la influencia estérica del hidrógeno axial en C-4 podría ser tan fuerte como la del hidrógeno C-2 y C-6 y que una explicación simple y puramente estérica del predominio del ataque axial podría ser la interacción con tres hidrógenos axiales en el ataque ecuatorial, frente a la interacción con solo dos hidrógenos axiales en el ataque

axial (**FIGURA 3.12**).

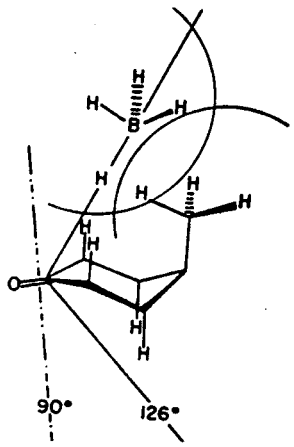


FIGURA 3.12

Tanto en la teoría de Richer (apartado **B**) como en la de Wigfield, se considera que los efectos estéricos son los únicos responsables de la preferencia por el ataque axial en ciclohexanonas no impedidas estéricamente. Sin embargo, en la reducción de 4-*terc*-butilciclohexanona, con hidruros de diferente volumen estérico ($LiAlH_4$, $LiAl(^tBuO)_3H$) no hay variación en la estereoselectividad, lo cual significa que no sólamente son los efectos estéricos los responsables de la preferencia por el ataque axial.

G) Teoria de la estabilización del estado de transición por transferencia de carga a través de donación de electrones (Cieplak, 1981)[1f]

Se postula, que la característica crítica del estado de transición es la existencia de un orbital $\sigma^*_{\#}$ vacante de baja energía, asociado con el enlace σ(C-H) que se está formando por ataque del hidruro sobre el grupo carbonilo.

La deslocalización electrónica en ese orbital estabilizará el estado de transición, aumentando la velocidad de la reacción (**FIGURA 3.13**).

FIGURA 3.13

La estereoquímica de la adición nucleofílica sobre la ciclohexanona está determinada por dos factores de acuerdo con este modelo:

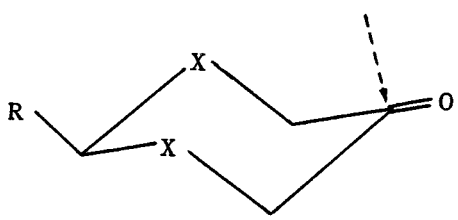
a) el impedimento estérico, el cual favorece la aproximación ecuatorial

b) la donación electrónica de los enlaces σ(C-C) y σ(C-H) de la ciclohexanona al orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H), lo cual favore la aproximación axial ya que los enlaces C-H son mejores donadores de electrones.

Consecuentemente, la estructura del nucleófilo, el catión metálico acomplejado con el oxígeno carbonílico y el disolvente, pueden influir en la estereoselectividad de la racción por modificación de la energía de $\sigma^*_{\#}$. Además, esta teoría ofrece un camino simple y consistente, que explica los efectos cinéticos y estereoquímicos del llamado "sustituyente polar", los cuales no pueden ser explicados en términos de interacciones estéricas o electrostáticas, pero parece ser que está controlado por el solapamiento y la diferencia en energía entre los orbitales donadores de electrones y el orbital $\sigma^*_{\#}$. Por tanto, a partir de esta teoría se pueden deducir una serie de reglas:

1) La sustitución por un resto alquílico, donador de elctrones, en posición β,β', produce una mayor proporción de ataque ecuatorial debido al aumento de la energía de los orbitales σ(C-C). Mientras que la sustitución de un grupo metileno en posición β,β' por un heteroátomo, produce una menor proporción de ataque ecuatorial por disminución de la energía de dichos orbitales. La donación electrónica en el caso de la sustitución heteroatómica aumenta según el orden: (**TABLA 3.1**)

$$\sigma_{C-O} < \sigma_{C-N} < \sigma_{C-C} < \sigma_{C-S}$$



R	X	X	CH_3MgI	H^-
^{t}Bu	CH_2	CH_2	45	
Ph	O	O	98	
Ph	CH_2	CH_2		96
Ph	S	S		15

TABLA 3.1: Porcentaje de ataque axial

2) La sustitución electronegativa en el nucleófilo produce un aumento en el predominio del ataque axial, debido a la disminución de la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$. Por contra, la sustitución por un grupo electrón-donador incrementa la aproximación ecuatorial incluso en el caso de nucleófilos relativamente pequeños.

3) Los cationes metálicos que acomplejan al grupo carbonilo durante el estado de transición y que estabilizan el par de electrones libres que se desarrolla en el oxígeno carbonílico, incrementarán la aproximación axial.

4) La donación electrónica por el disolvente o por un soluto (por ejemplo, un anión inorgánico) aumentará la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$ y por tanto , producirá un aumento en la aproximación ecuatorial del hidruro.

5) Los sustituyentes electronegativos en posición β,β', deben aumentar el ataque axial debido a la disminución de la energía del orbital σ(C-C) dado que su interacción con el orbital $\sigma^*_{\#}$ será menos efectiva. La demostración de este punto es el objetivo principal de esta Memoria.

En un trabajo recientemente publicado por Cieplak[36], se demuestra que la preferencia del ataque axial a ciclohexanonas, tanto de reactivos electrófilos como nucleófilos, es debido a efectos estereoelectrónicos. Este efecto se hace mayor cuando el estado de transición y los enlaces del anillo son deficientes en electrones.

La sustitución electronegativa tanto en el reactivo, como en el sustrato en C-3, aumenta el porcentaje de ataque axial, y este efecto puede ser lo suficientemente importante como para eliminar el efecto del impedimento estérico. En efecto, la combinación de los efectos de las dos sustituciones puede resultar en una inversión completa de la estereoquímica de adición nucleofílica a la ciclohexanona.

La teoría de Cieplak parece ser la única capaz de explicar la mayoría de datos experimentales sobre adiciones tanto de nucleófilos como de electrófilos sobre un doble enlace C=X. Sin embargo, todavía existen algunos puntos de discordia en ciertos resultados experimentales.

En la mayoría de los libros de texto, la teoría más universalmente aceptada hasta la aparición del trabajo de Cieplak, ha sido una "mezcla" de las teorías de Felkin, Klein y Anh.

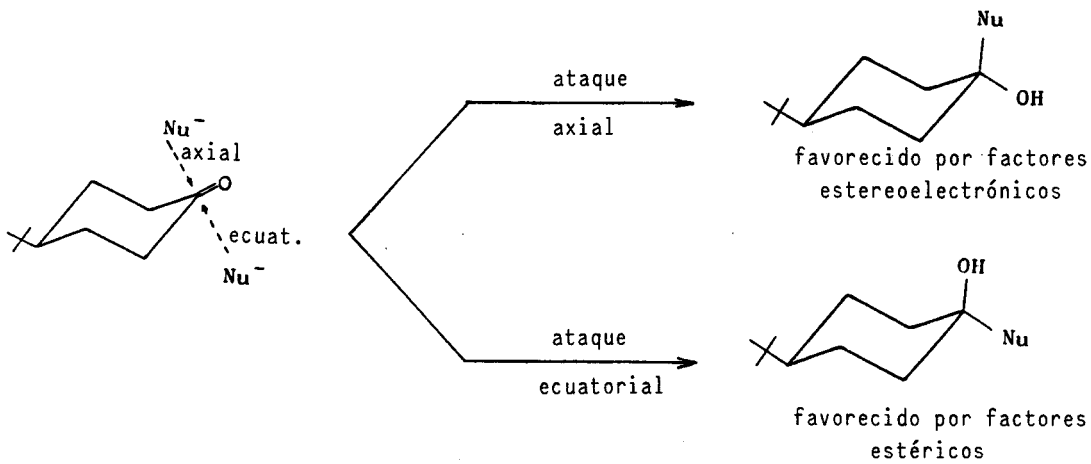
En esta Memoria nosotros aportamos nuevos resultados que únicamente pueden explicarse admitiendo la validez de la teoría de Cieplak.

3.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS

3.2.1 INTRODUCCION

En este apartado se comentan los resultados obtenidos en las reducciones de los 3-cetotioderivados **1** y **2**, y de las alquilciclohexanonas **3** y **4**.

Como se ha mencionado previamente, la teoría de Cieplak explica la estereoselectividad observada en la adición de nucleófilos a cetonas considerando al mismo tiempo los factores estéricos y los estereoelectrónicos. Atendiendo exclusivamente a efectos de tipo estérico, los nucleófilos se adicionan al grupo carbonilo por la dirección ecuatorial (**ESQUEMA 3.9**), mientras que los factores estereoelectrónicos favorecen el ataque axial sobre la cetona.



ESQUEMA 3.9

Para el caso de la reducción ($Nu^- = H^-$), que es lo que nos ocupa, la explicación de este fenómeno es la siguiente:

Los factores estereoelectrónicos suponen una estabilización del estado de transición por interacción entre el orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H), que comienza a formarse por ataque del

hidruro sobre el grupo carbonilo, y los orbitales σ(C-H) (en el ataque axial) ó σ(C-C) (en el ataque ecuatorial) que están en disposición β con respecto a la cetona (**FIGURA 3.14**).

Estado de transición **A** para el ataque axial

Estado de transición **B** para el ataque ecuatorial

$$\sigma(C\text{-}H) \xrightarrow{\text{Estabilización}} \sigma^{*}_{\#}(C\text{-}H)$$

$$\sigma(C\text{-}C) \xrightarrow{\text{Estabilización}} \sigma^{*}_{\#}(C\text{-}H)$$

FIGURA **3.14**

Puesto que los orbitales σ(C-H) poseen mayor energía que los σ(C-C)[36,66], la interacción con el orbital de alta energía $\sigma^{*}_{\#}$(C-H), será más efectiva en el ataque axial que en el ecuatorial. Por tanto, el estado de transición **A** será más estable que el **B** y el hidruro tenderá a adicionarse por la parte superior del grupo carbonilo.

Por otra parte, los efectos estéricos favorecen el ataque ecuatorial ya que en el ataque axial, el hidruro sufre

repulsión estérica con los sustituyentes en β con respecto al grupo carbonilo (**FIGURA 3.15**).

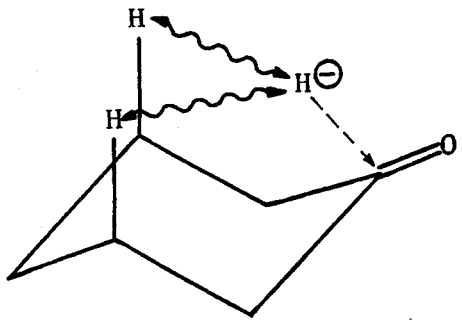
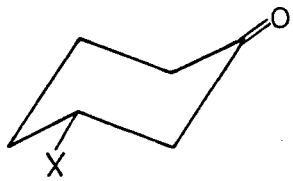


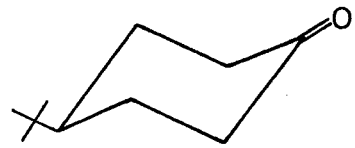
FIGURA 3.15

El balance entre factores estéricos y estereoelectrónicos justifica la estereoselectividad observada en cada caso particular. De esta forma, los hidruros con poco impedimento estérico tienden a atacar axialmente sobre cetonas poco impedidas, ya que prevalecen los fenómenos de tipo estereoelectrónico. Cuando el hidruro es muy voluminoso, o el grupo carbonilo se encuentra estéricamente impedido, el ataque se producirá ecuatorialmente, puesto que los factores estéricos "superan" a los estereoelectrónicos.

De acuerdo con esta teoría, cualquier modificación del orbital σ(C-C), alterará la estereoselectividad de la reducción, aunque no cambie los efectos estéricos. En la presente Memoria, se estudia la reducción de ciclohexanonas 3-X-sustituidas (X= SPh, SO_2Ph, ^{t}Bu, H) (**ESQUEMA 3.10**), con objeto de modificar las propiedades electrónicas del orbital σ(C-C) y analizar el efecto que produce esta variación sobre la estereoselectividad de la reacción. Se toman como orbitales base los σ(C-C) de la 4-*terc*-butilciclohexanona, sustrato que posee en β un hidrógeno, cuya sustitución por un grupo atractor de electrones (SPh, SO_2Ph) dará lugar a una

disminución de la energía del orbital σ(C-C) mientras que, si dicha sustitución se realiza por un grupo donador de electrones (^{t}Bu), cabe esperar un aumento de la energía de este orbital[36,67,68].





1: X= SPh

2: X= SO_2Ph

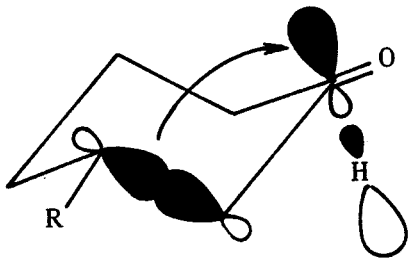
3: X= ^{t}Bu

4

ESQUEMA 3.10

Por tanto, en los sustratos **1** y **2**, la interacción estereo-electrónica σ(C-C)$\longrightarrow \sigma^*_{\#}$(C-H), operativa en el estado de transición ecuatorial (**B**, en la **FIGURA 3.14**), será menos efectiva que en la cetona **4**, ocurriendo lo inverso para **3**.

Así, atendiendo a la electronegatividad de los distintos sustituyentes sobre C-3, el orden esperado para la proporción de ataque axial será SO_2Ph > SPh > H > ^{t}Bu (**FIGURA 3.16**).



<u>R</u>: SO_2Ph, SPh, H, ^{t}Bu

Energía del orbital σ(C-C):	SO_2Ph < SPh < H < ^{t}Bu
% ataque axial:	SO_2Ph > SPh > H > ^{t}Bu

FIGURA 3.16

Nosotros hemos llevado a cabo la reducción de los compuestos **1-4** con hidruros metálicos de diversa naturaleza y tamaño estérico. Por otra parte, todas las reducciones se han realizado a temperatura ambiente y a -78°C, ya que es bien sabido que una disminución de la temperatura de reacción conlleva normalmente un aumento en la estereoselección.

A continuación pasaremos a considerar los resultados obtenidos. Comentaremos primeramente las reducciones llevadas a cabo con hidruros voluminosos, dado que en ellas los resultados han sido más concluyentes.

3.2.2 Reducciones con K- y L-Selectridas

Selectrida es el nombre comercial del tri-*sec*-butilborohidruro de litio (L-Selectrida) o de potasio (K-Selectrida):

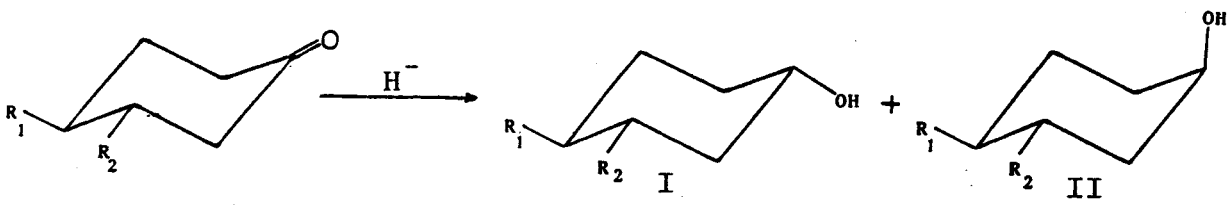
$$M\ HB(-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-CH_2-CH_3)_3 \quad ; \quad M= Li,\ K$$

Ambos hidruros son muy voluminosos, por lo que prefieren el ataque ecuatorial sobre las cetonas cíclicas originando el alcohol axial en mayor proporción. En la tabla **3.2** se encuentran recogidos los resultados obtenidos en la reducción de las cetonas **1-4** con K- y L-Selectridas.

En primer lugar se observa que la proporción de alcohol axial **II**, el cual deriva del ataque ecuatorial sobre el compuesto carbonílico, aumenta conforme lo hace la energía relativa del orbital $\sigma(C_2-C_3)$. En la tabla **3.3** se han resumido estos resultados. Unicamente en los derivados carbonados **3** y **4** parece no existir variación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estos compuestos la reacción es tan estereoselectiva que la variación en la energía del

orbital $\sigma(C_2-C_3)$, prácticamente no afecta el curso estereoquímico de la reducción.

TABLA 3.2: Resultados obtenidos en la reducción de **1-4** con L-Selectrida y K-Selectrida.

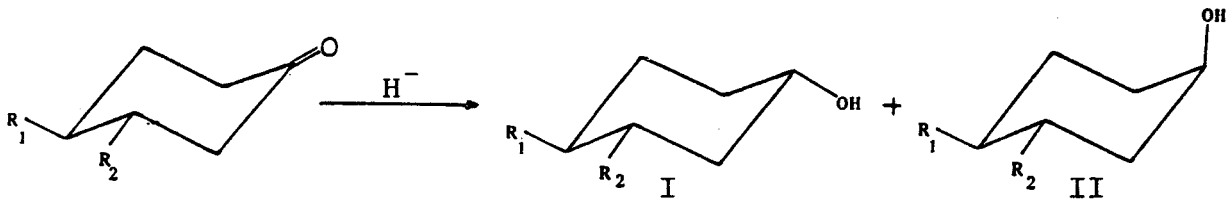


Comp.	R_1	R_2	Temper. °C	% alc. ecuat. I	% alc. ax. II
1	H	SPh	20	25[a] (18.5)[b]	75 (81.5)
			-78	22.5 (9.5)	77.5(90.5)
2	H	SO_2Ph	20	40 (24)	60 (76)
			-78	43.5 (15.5)	56.5(84.5)
3	H	^tBu	20	3 (2)	97 (98)
			-78	<1 (<1)	>99(>99)
4	^tBu	H	20	3 (2)	97 (98)
			-78	2 (1)	98 (99)

a: Resultados obtenidos con L-Selectrida.

b: Resultados obtenidos con K-Selectrida (corresponde a los valores entre paréntesis).

TABLA 3.3: Porcentaje de ataque ecuatorial expresado en % de alcohol II, a temperatura ambiente.



Compuesto	R_1	R_2^a	L-Selectrida	K-Selectrida
2	H	SO_2Ph	60	76
1	H	SPh	75	81.5
4	^tBu	H	97	98
3	H	^tBu	97	98

a: Los sustratos 1-4, están ordenados de mayor a menor capacidad atractora de electrones del grupo R_2.

Estos resultados están plenamente de acuerdo con las previsones comentadas anteriormente de la teoría de Cieplak. Así, las cetonas 3 y 4, con una energía muy elevada del orbital σ(C-C), proporcionan el alcohol axial casi cuantitativamente (97-98%). La función de azufre en C-3 en las cetonas 1 y 2, provoca una disminución en la energía del orbital σ(C-C), por lo que aumenta la proporción de ataque axial. Obsérvese que en la cetona 2 (R_2= SO_2Ph) se produce únicamente un 60% de ataque ecuatorial en la reducción con L-Selectrida.

Otro dato digno de mención es que existen diferencias significativas cuando se comparan los resultados obtenidos con L- y K-Selctrida. El hecho de que las reducciones sean más estereoselectivas con K-Selectrida que con L-Selectrida,también puede explicarse dentro del marco de esta teoría. Así, el contraión Li^+ en la L-Selectrida, coordina más eficazmente con el grupo carbonilo de la cetona que el K^+ de la K-Selectrida (**FIGURA 3.17**).

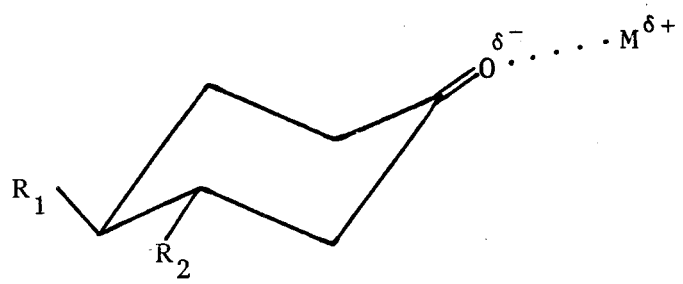


FIGURA 3.17

Esta coordinación origina una disminución de la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) que se forma por ataque del hidruro sobre la cetona. El descenso en la energía de este orbital de antienlace debido a la presencia del ión litio, incrementa el control estereoelectrónico de la reacción, lo cual, como se comentó anteriormente, favorecerá el ataque axial del hidruro y, como consecuencia, producirá un descenso en la proporción del isómero axial, mayoritario en la reducción con este tipo de hidruro voluminoso, cuando se utilize L-Selectrida.

3.2.3 Reducciones con hidruros metálicos de tamaño intermedio

En este apartado consideraremos las reducciones llevadas a cabo con los hidruros que, por su estructura, pueden considerarse hidruros complejos de un tamaño inferior a las Selectridas comentadas anteriormente. Por otra parte, el "tamaño" efectivo de estos agentes reductores los hace más voluminosos que los que podríamos denominar "hidruros pequeños", y que consideraremos en el próximo apartado.

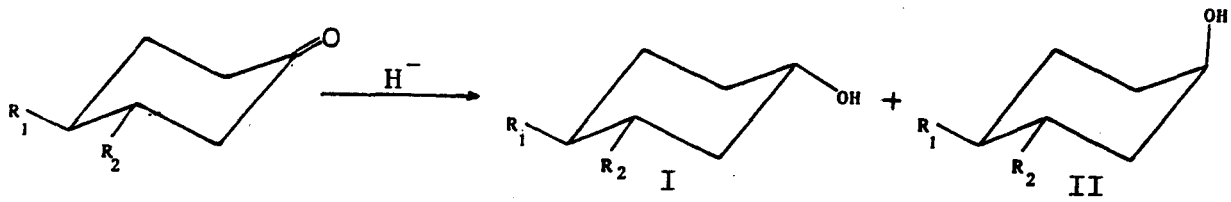
El DIBAL (hidruro de di-*iso*-butilaluminio; $^{i}Bu_2AlH$) y el Superhidruro (trietilborohidruro de litio; Et_3BHLi) son dos agentes reductores ampliamente utilizados en síntesis, ya que reducen la mayoría de las funciones orgánicas, a menudo con alta selectividad. Dado el volumen de los sustituyentes carbonados en estos reductores , pueden clasificarse dentro del grupo de hidruros de tamaño intermedio.

Los resultados obtenidos en las reducciones de las cetonas **1-4** con estos hidruros, se encuentran recogidos en la tabla **3.4**. Con objeto de facilitar una visión global de los resultados, hemos resumido estos resultados en la tabla **3.5**.

Según puede observarse, el comportamiento de las cetonas **1-4**, cuando se emplea Superhidruro como reductor, está dentro de lo esperado atendiendo a la teoría de Cieplak. Es decir, a medida que aumenta la capacidad atractora de electrones del sustituyente en C-3, ($^{t}Bu < H < SPh < SO_2Ph$) se produce un incremento en la tendencia al ataque axial reflejado en el aumento de la proporción de alcohol I.

Para este hidruro pueden observarse diferencias en la proporción de alcohol I entre los sustratos **3** y **4**, contrariamente a lo que se observó con las Selectridas, como corres-

TABLA 3.4: Resultados obtenidos en la reducción de las cetonas 1-4 con DIBAL y Superhidruro.



Comp.	R_1	R_2	Hidruro	T[a] (°C)	% I	% II
1	H	SPh	DIBAL	20	70	30
				-78	82.5	17.5
			$DIBAL/ZnCl_2$	20	87	13
			Superhidruro	20	86	14
				-78	94	6
2	H	SO_2Ph	DIBAL	20	85	15
				-78	88	12
			$DIBAL/ZnCl_2$	20	93	7
			Superhidruro	20	90	10
				-78	94	6
3	H	^{t}Bu	DIBAL	20	71.5	28.5
				-78	73	27
			$DIBAL/ZnCl_2$	20	85	15
			Superhidruro	20	68.5	31.5
				-78	84	16
4	^{t}Bu	H	DIBAL	20	81	19
				-78	83	17
			$DIBAL/ZnCl_2$	20	92	8
			Suprhidruro	20	77	23
				-78	88	12

TABLA 3.5: Porcentaje de alcohol ecuatorial, **I**, a temperatura ambiente.

Compuesto	R_2^a	Superhidruro	DIBAL	DIBAL/ZnCl
2	SO_2Ph	90	85	93
1	SPh	86	70	87
4	H	77	81	92
3	^tBu	68.5	71.5	85

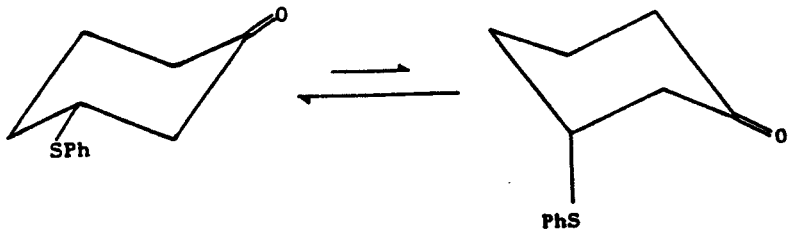
a: Los sustratos **1-4** están ordenados de mayor a menor capacidad atractora de electrones del sustituyente sobre C-3.

ponde al hecho de que las reducciones no son "tan estereoselectivas" y las modificaciones en las energías de los orbitales se ven reflejadas en la variación de los resultados experimentales.

En cuanto a las reducciones con DIBAL, merecen un estudio más detallado. Así, mientras que las reducciones de las cetonas **2**, **3** y **4** dan lugar a los resultados esperados (aumento de la estereoselectividad en el sentido **3** < **4** < **2**), el comportamiento del cetotioéter **1** se aparta considerablemente del "teórico" atendiendo a las propiedades electrónicas del grupo feniltio y al comportamiento observado con las Selectridas y Superhidruro.

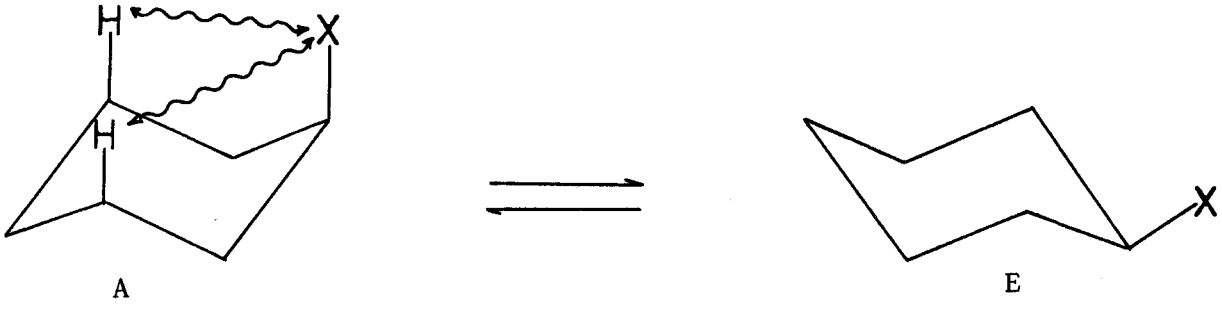
Esta aparente anomalía puede resolverse atendiendo a que el cetotioéter **1** no posee un comportamiento monoconformacional, pudiendo existir dos conformaciones **1e** y **1a**, con una orientación diferente del sustituyente en C-3 (**ESQUEMA 3.11**).

Con objeto de analizar este punto, vamos a comentar



ESQUEMA 3.11

brevemente qué se entiende por compuesto monoconformacional y por tamaño estérico relativo de un determinado sustituyente. Es bien conocido que un derivado monosutituido de ciclohexano puede existir, en principio, como mezcla en equilibrio de dos conformaciones silla. Una conformación, o isómero conformacional, posee el sustituyente en disposición axial (**A**), mientras que en el otro confórmero el sustituyente se dispone en ecuatorial (E) (ESQUEMA 3.12). Ambas conformaciones se intercambian rápidamente a temperatura ambiente.



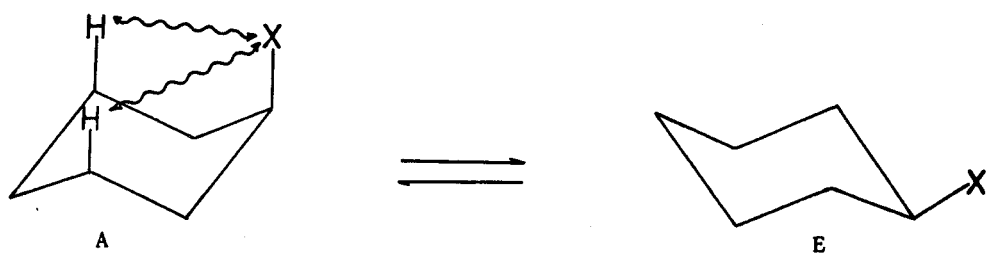
ESQUEMA 3.12

El equilibrio **A** ⇌ **E** está desplazado hacia el componente termodinámicamente más estable que suele ser el ecuatorial (**E**), puesto que en el confórmero axial (**A**) el sustituyente

sufre repulsión estérica con los hidrógenos axiales en posición γ (**ESQUEMA 3.12**). La posición del equilibrio conformacional depende fundamentalmente de la inestabilidad del confórmero **A**, es decir, de la cuantía de la interacción desestabilizante entre el grupo **X** y los dos hidrógenos axiales, o lo que es lo mismo, del tamaño estérico efectivo del sustituyente en cuestión.

La isomería conformacional de ciclohexanos monosustituidos ha sido estudiada por Winstein y Holness[69], definiendo un parámetro estérico de los sustituyentes, el "valor A", que es la diferencia de energía libre en Kcal/mol entre las dos formas sillas del ciclohexano sustituido. En la tabla **3.6** se recogen los valores A de los grupos presentes en los compuestos de esta Memoria.

TABLA 3.6: "Valores A" en Kcal/mol para los grupos presentes en las cetonas **1-4**.

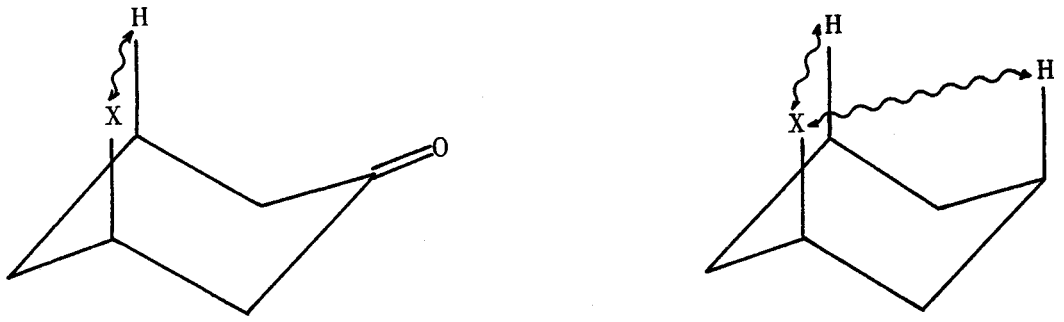


X	Valor A	% ecuatorial (20°C)	Referencia
SPh	1.00	85	70
SO_2Ph	2.50	99	71
^tBu	>4.2	>99.9	72

$$\text{"Valor A"} = -\Delta G = + RT \ln \frac{|\text{ecuatorial}|}{|\text{axial}|} \qquad [1]$$

Estos valores proporcionan una idea aproximada del tamaño de los grupos. De la ecuación [1] puede deducirse la proporción en que cada isómero participa en el equilibrio a 20°C. Según puede observarse, el grupo *terc*-butilo (^{t}Bu) y el fenilsulfonilo (SO_2Ph) son lo suficientemente voluminosos, como para asegurar que únicamente el confórmero ecuatorial está presente en el equilibrio a temperatura ambiente (es decir, son compuestos monoconformacionales). En cuanto a la función SPh, la proporción de confórmero axial alcanza el 15% y habrá que tenerla en cuenta a la hora de explicar los resultados experimentales.

En los derivados de ciclohexanona existe otro efecto conformacional que hay que considerar. Según puede observarse en la **FIGURA 3.18**, un sustituyente axial en C-3 sobre una ciclohexanona no sufre más que una repulsión 1,3-paralela con un hidrógeno, lo cual, si lo comparamos con el análogo ciclohexánico, implicaría una menor inestabilidad de este confórmero de la que cabría esperar de su "valor A"[73].



X: SPh

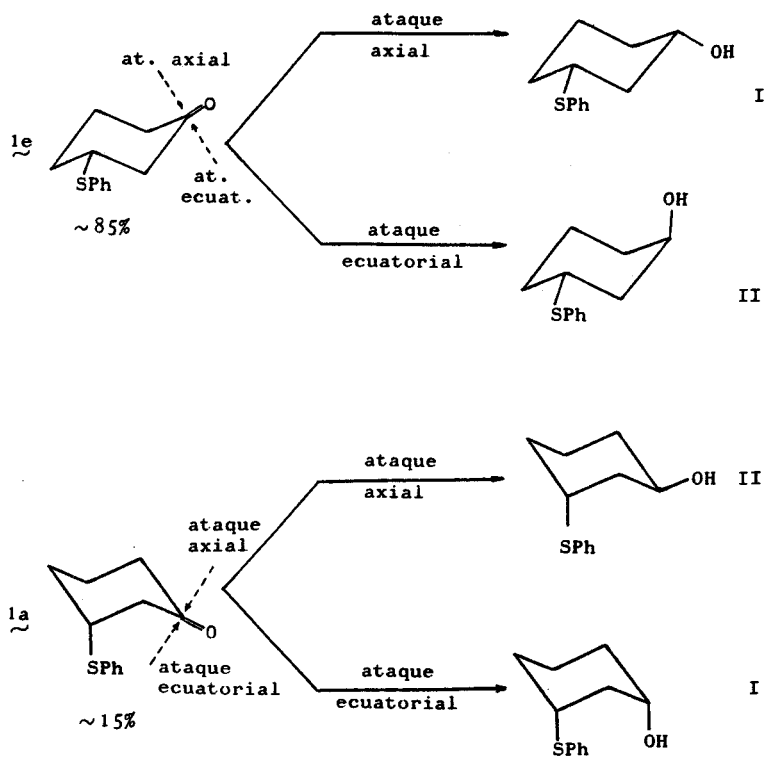
FIGURA 3.18

El comportamiento conformacional de 3-etilsulfenilciclohexanona (X= SEt en la **FIGURA 3.18**) y 2,2-dimetil-3-etilsulfenilciclohexanona ha sido evaluado experimental[74] y teóricamente[75], llegándose a la conclusión de que el grupo

SEt existe en disposición axial en ≃ 17%. Este resultado es similar al obtenido del "valor A" para el grupo SPh (15%, los grupos SPh, SMe y SEt pueden considerarse estéricamente similares[70,74,75]).

De todo lo anteriormente expuesto, puede concluirse que en el cetotioéter **1** habrá que considerar la participación del confórmero axial (≃ 15%) para interpretar los resultados de las reducciones. Sin embargo, en las cetonas **2**, **3** y **4** el comportamiento ha de ser monoconformacional según se deduce del "valor A" de los sustituyentes.

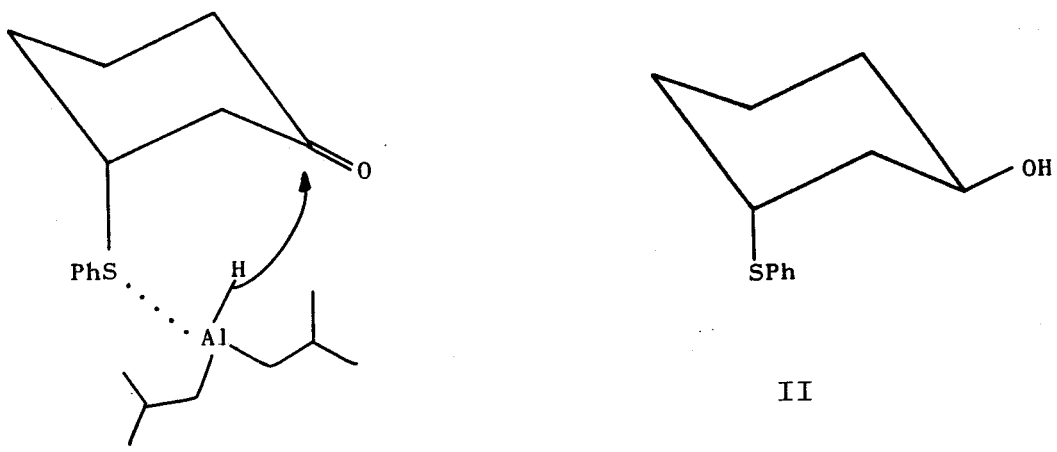
Hasta el presente, no hemos tenido en cuenta que la cetona **1** puede reducirse en las conformaciones **1e** y/o **1a**. (ESQUEMA 3.13).



ESQUEMA 3.13

El ataque axial sobre el confórmero **1e** conduce al alcohol *cis* **I**, mientras que el ataque ecuatorial origina el isómero *trans* **II**. Si la reducción se produce sobre el ≃ 15% de isómero axial, los resultados estereoquímicos serían inversos, estando además el ataque axial estéricamente impedido. Es decir, la participación en ≃ 15% del confórmero **1a** llevaría consigo un aumento en la proporción de alcohol *cis* **I**, por lo que, a primera vista este hecho no explicaría los resultados obtenidos con DIBAL ya que la reducción del cetotioéter **1** resultó ser la menos estereoselectiva.

Los resultados con DIBAL pueden explicarse considerando el caracter electrofílico del aluminio en este reductor[76]. Así, el DIBAL con caracter electrofílico, puede quelatar con el átomo de azufre (nucleófilo) en la conformación **1a**. Esta asociación daría lugar a un ataque intramolecular del hidruro conduciendo al isómero **II**, con lo que la estereoselectividad de la reducción se vería reducida (**ESQUEMA 3.14**).

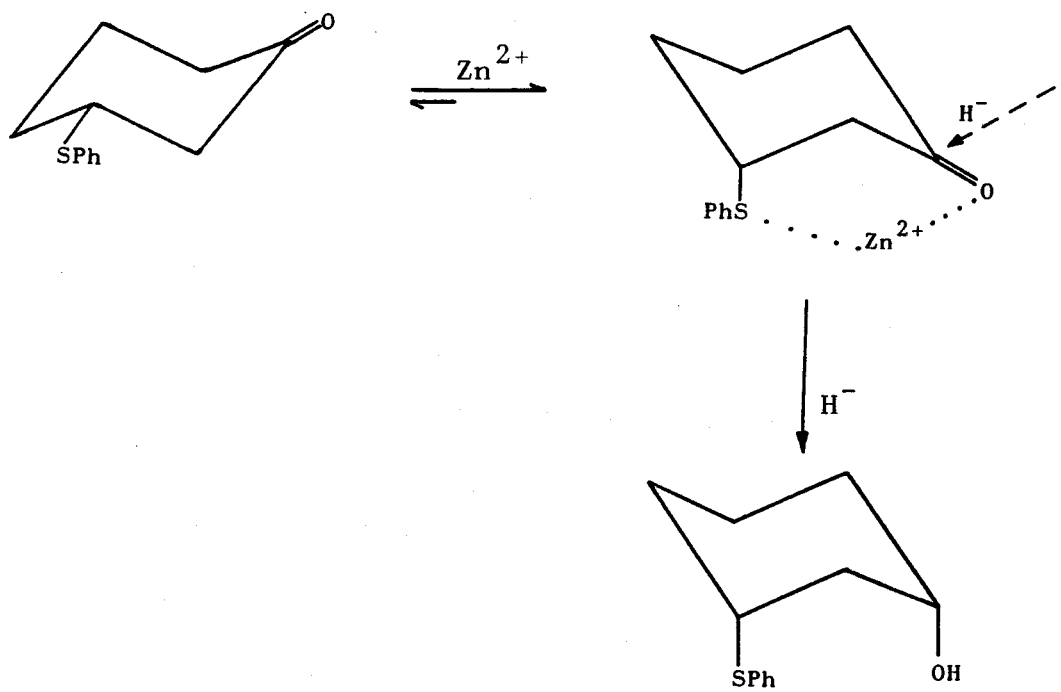


ESQUEMA 3.14

Resumiendo lo que acabamos de exponer, las reducciones de las cetonas **2**, **3** y **4** pueden explicarse dentro del marco de la teoría de Cieplak, atendiendo a los efectos estéricos y estereoelectrónicos presentes en un confórmero con el

sustituyente en C-3 en disposición ecuatorial. Sin embargo, en el caso del tioéter **1**, hay que tener en cuenta la participación (≃ 15%) de una conformación con el sustituyente en axial que tiende a aumentar la proporción de alcohol *cis*, a no ser que se utilize un reductor, como el DIBAL, capaz de quelarse con el azufre, en cuyo caso se aumenta ligeramente la proporción de alcohol *trans*.

Con objeto de demostrar la operatividad de la quelación, hemos llevado a cabo la reducción con DIBAL en presencia de cloruro de zinc ($ZnCl_2$). Se ha demostrado[76] que el catión Zn^{2+} es capaz de quelatar el azufre de un tioéter y el oxígeno carbonílico, por lo que, en principio era previsible que el equilibrio conformacional del cetotioéter **1** se desplazara hacia el confórmero quelatado **1a** (**ESQUEMA 3.15**) cuya reducción, por la única cara disponible del grupo carbonilo, originaría el alcohol *cis* en una alta proporción.



ESQUEMA 3.15

Los resultados obtenidos con DIBAL/$ZnCl_2$ están recogidos en la tabla **3.5**, y parecen indicar que en nuestro sustrato la quelación entre el carbonilo y el azufre, mediada por el catión Zn^{2+}, no es significativa. Según puede observarse en la tabla **3.5**, las reducciones de las cetonas **1-4** con DIBAL/Zn^{2+} son más estereoselectivas que cuando se emplea únicamente DIBAL. Este hecho puede explicarse atendiendo a que el Zn^{2+} es capaz de coordinar con el grupo carbonilo de las cetonas. Como comentámos en el apartado anterior, la presencia de metales capaces de coordinar con el oxígeno carbonílico, disminuyen la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H), aumentando el control orbitálico de la reacción y por tanto la proporción de alcohol *cis* **I**. Este punto será corroborado con los resultados que comentaremos en el siguiente apartado.

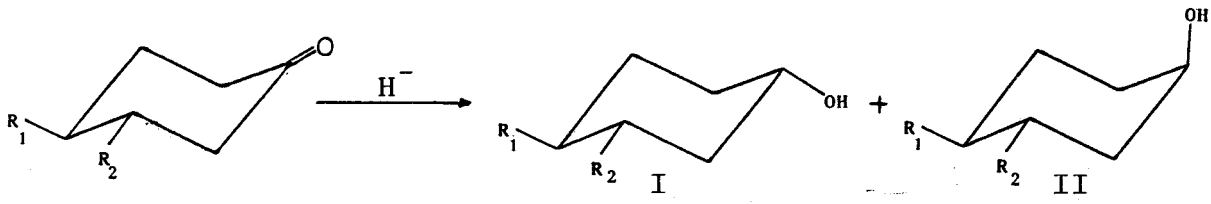
3.2.4 Reducciones con hidruros de boro no voluminosos

Dentro de este apartado, comentaremos las reducciones efectuadas con borohidruro sódico ($NaBH_4$), cianoborohidruro sódico ($NaBH_3CN$) y diborano (B_2H_6). Todos ellos pueden clasificarse como hidruros pequeños, por lo que cabe esperar una alta proporción de alcohol ecuatorial.

Por otra parte, también incluiremos en este apartado las reducciones llevadas a cabo en presencia de sales inorgánicas (LiCl y $ZnCl_2$). Como hemos comentado en el apartado **3.3.2**, la presencia de metales que coordinan con el oxígeno carbonílico debe modificar la estereoselectividad de la reducción, debido a un incremento en el control orbitálico de la reacción.

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla **3.7**, mientras que un resumen de los mismos se reseña en la tabla **3.8**.

TABLA 3.7: Resultados obtenidos en la reducción de las cetonas **1-4** con hidruros de boro poco voluminosos



Comp.	R_1	R_2	Hidruro	% I		% II	
1	H	SPh	$NaBH_4$	84.5[a]	(95.5)[b]	15.5	(4.5)
			$NaBH_4/ZnCl_2$	89.5		10.5	
			$NaBH_4/LiCl$	89		11	
			$NaBH_3CN$	96	(99)	4	(1)
			B_2H_6	92	(98)	8	(2)
2	H	SO_2Ph	$NaBH_4$	93	(98)	7	(2)
			$NaBH_4/ZnCl_2$	93		7	
			$NaBH_4/LiCl$	94		6	
			$NaBH_3CN$	98	(96.5)	2	(3.5)
			B_2H_6	92	(97)	8	(3)
3	H	^{t}Bu	$NaBH_4$	78.5	(87.5)	21.5	(12.5)
			$NaBH_4/ZnCl_2$	88		12	
			$NaBH_4/LiCl$	81		19	
			$NaBH_3CN$	91	(97)	9	(3)
			B_2H_6	82	(96.5)	18	(3.5)
4	^{t}Bu	H	$NaBH_4$	83	(97)	17	(3)
			$NaBH_4/ZnCl_2$	93.5		6.5	
			$NaBH_4/LiCl$	90		10	
			$NaBH_3CN$	97	(>99)	3	(<1)
			B_2H_6	92	(99)	8	(1)

a: Reducciónes a temperatura ambiente.
b: Reducciones a -78°C.

TABLA 3.8: Porcentaje de alcohol ecuatorial a T^{a} ambiente

Comp.	R_1	R_2	BH_4Na	BH_4Na/Zn^{2+}	BH_4Na/Li^+	BH_3CNNa	B_2H_6
2	H	SO_2Ph	93	93	94	98	92
1	H	SPh	84.5	89.5	89	96	92
4	^{t}Bu	H	83	93.5	90	97	92
3	H	^{t}Bu	78.5	88	81	91	82

a: Los sustituyentes R_2 se han ordenado de mayor a menor electronegatividad.

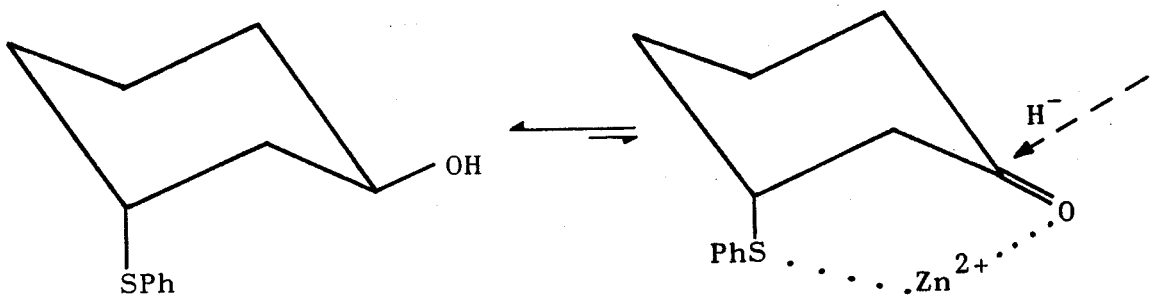
Los resultados obtenidos con BH_4Na están totalmente de acuerdo con las previsiones de la teoría de Cieplak. Así, la estereoselectividad, a favor del ataque axial, disminuye paulatinamente conforme lo hace la capacidad atractora de electrones del sustituyente sobre el compuesto carbonílico de partida.

Cuando las reducciones se llevan a cabo en presencia de sales inorgánicas (Zn^{2+}, Li^+), la estereoselectividad se ve incrementada ligeramente como es de esperar de un aumento en el control orbitálico de las reducciones. Este aumento no es significativo en el caso de la sulfona **2**, para la que la proporción de alcohol ecuatorial permanece prácticamente inalterada al añadir $ZnCl_2$ o LiCl.

No hemos encontrado ninguna razón evidente para explicar esta falta de *sensibilidad* a la presencia de iones metálicos pero, al igual que comentamos anteriormente para las reducciones con Selectridas de las alquilcetonas **3** y **4**, la estereoselectividad para la sulfona **2** es demasiado elevada como para que un ligero incremento en el control orbitálico de la reacción, se traduzca en una variación apreciable de

los resultados estereoquímicos.

Por otra parte, el resultado de las reducciones llevadas a cabo con $NaBH_4/ZnCl_2$ sobre la cetona **1**, cuando se comparan con la cetona **4**, parece indicar la existencia de una pequeña proporción de confórmero quelatado **1a** sobre el que es imposible el ataque axial (**ESQUEMA 3.16**).

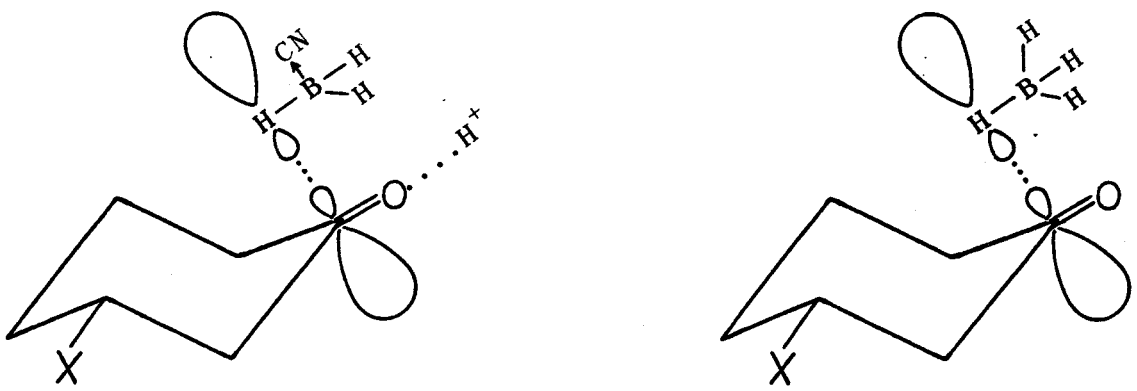


ESQUEMA 3.16

Los resultados obtenidos con cianoborohidruro sódico ($NaBH_3CN$) están también de acuerdo con la teoría de Cieplak, si bien las diferencias encontradas entre las cuatro cetonas no es muy grande (este hecho puede explicarse, como se mencionó anteriormente, atendiendo a la alta estereoselectividad con que transcurren las reducciones, lo cual parece hacer a las reducciones "poco sensibles" a pequeños cambios estereoelectrónicos).

Un dato digno de mención es que todas las reducciones llevadas a cabo con $NaBH_3CN$ son más estereoselectivas que las realizadas con borohidruro sódico ($NaBH_4$), hecho que aún es más significativo si se tiene en cuenta que el cianoborohidruro es algo más voluminoso que el borohidruro y, de acuerdo con el bien conocido axioma de Barton[23], debería de ser menos estereoselectivo. Dos factores estereoelectrónicos

pueden ser aducidos para explicar este fenómeno. En primer lugar, la naturaleza química del cianoborohidruro exige, que las reducciones se lleven a cabo en medio ácido (pH= 4-5). Los iones H^+, presentes en el medio ácido de la reacción, podrían protonar al grupo carbonilo de la cetona produciendo, al igual que los iones Li^+ ó Zn^{2+}, una disminución en la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) (**FIGURA 3.19**). Adicionalmente, la presencia del grupo ciano, electrón atrayente, en el cianoborohidruro sódico, ha de provocar, de acuerdo con la teoría de Cieplak[1f,36], un incremento en el control orbitálico de las reducciones ya que, de nuevo, la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) disminuye (**FIGURA 3.19**).



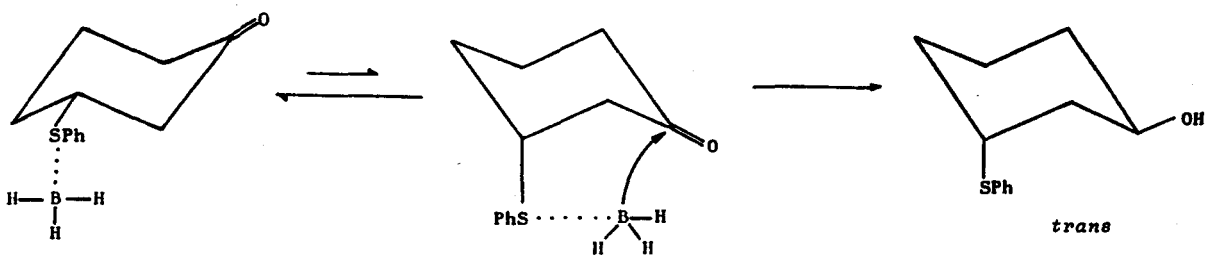
$$E_{\sigma^*_{\#}(C-H)_{cianoborohidruro}} < E_{\sigma^*_{\#}(C-H)_{borohidruro}}$$

FIGURA 3.19

Por último, quedan por comentar, los resultados obtenidos con diborano (B_2H_6). Según puede observarse en la tabla **3.8**, la proporción de alcohol ecuatorial es idéntica para las cetonas **1**, **2** y **4**, mientras que la reducción es menos

estereoselectiva para la alquilcetona **3**.

Al igual que se comentó para el DIBAL (apartado **3.3.3**), la naturaleza electrófila del boro en este hidruro, podría explicar los resultados obtenidos para el cetotioéter **1**. Así, la coordinación entre el boro del hidruro y el azufre, conduciría a una conformación **1a** en la que el ataque del hidruro originaría el alcohol *trans* (**ESQUEMA 3.17**). La pequeña proporción en la que se produciría esta coordinación, tendería a reducir ligeramente la estereoselectividad del proceso.



ESQUEMA 3.17

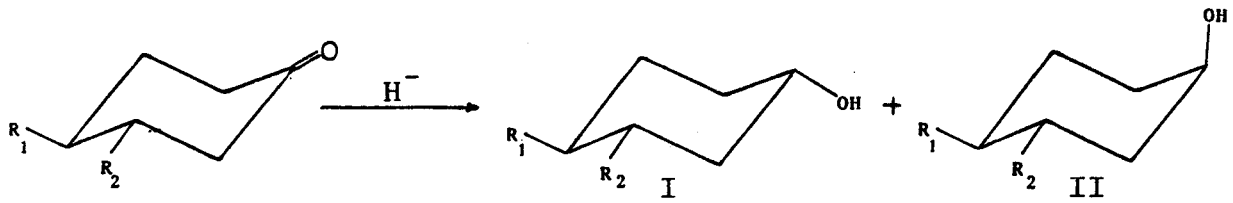
No nos parece lógico que en la cetosulfona **2** esté operando un fenómeno análogo.

3.2.5 Reducciones con hidruros de aluminio

En este apartado comentaremos los resultados obtenidos en las reducciones con hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$, LAH) y con hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio ($LiAl(O^tBu)_3H$).

En la tabla 3.9 se encuentran recogidos los resultados obtenidos con ambos hidruros, los cuales se han resumido en la tabla 3.10.

TABLA 3.9: Resultados obtenidos en la reducción de las cetonas 1-4 con hidruros de aluminio.



Comp.	R_1	R_2	Hidruro	T[a] (°C)	% I	% II
1	H	SPh	$LiALH_4$	20	93.5	6.5
				-78	97.5	2.5
			$LiAl(O^tBu)_3H$	20	91.5	8.5
				-78	99	1
2	H	SO_2Ph	$LiALH_4$	20	89	11
				-78	97.5	2.5
			$LiAl(O^tBu)_3H$	20	93.5	6.5
				-78	98.5	1.5
3	H	^tBu	$LiALH_4$	20	90	10
				-78	96.4	3.6
			$LiAl(O^tBu)_3H$	20	86.5	13.5
				-78	95	5
4	^tBu	H	$LiALH_4$	20	95	5
				-78	98	2
			$LiAl(O^tBu)_3H$	20	92	8
				-78	99	1

TABLA 3.10: Pocentaje de alcohol ecuatorial a $T^{\underline{a}}$ ambiente.

Compuesto	R_1	R_2^a	$LiAlH_4$	$LiAl(O^tBu)_3H$
2	H	SO_2Ph	89	93.5
1	H	SPh	93.5	91.5
4	^tBu	H	95	92
3	H	^tBu	90	86.5

a: Los sustituyentes R_2 se han ordenado de mayor a menor poder atractor de electrones

Según puede observarse en esta tabla, los resultados con hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio están dentro de las previsiones de la teoría de Cieplak, observándose un aumento en la proporción de alcohol ecuatorial (ataque axial) conforme aumenta el poder atractor de electrones del sustituyente sobre C-3. Sin embargo los resultados obtenidos con hidruro de aluminio y litio (LAH) no son coherentes con la naturaleza electrónica de los sustituyentes, sobre todo es totalmente inexplicable que la reducción de la cetona **2** (R_2= SO_2Ph) resulte menos estereoselectiva que con la cetona **3** (R_2 = ^tBu).

El primer punto importante a considerar en las reducciones con estos hidruros es que el hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio, con tres grupos *terc*-butóxidos muy voluminosos, prefiera el ataque axial sobre todas las cetonas estudiadas. Como comentamos en la introducción de este capítulo, los hidruros voluminosos atacan ecuatorialmente sobre el grupo carbonilo de una cetona cíclica ya que los efectos estéricos prevalecen sobre los estereoelectrónicos. Por otra parte, al igual que comentamos en las reducciones con hidruros de boro no voluminosos (sección **3.3.4**), la

sensibilidad de la estereoselectividad a los cambios en las propiedades electrónicas de los sustituyentes en C-3 es relativamente baja si se comparan con los efectos observados en las reducciones con Selectridas ó Superhidruro.

Con objeto de explicar ambos factores vamos a considerar de manera semicuantitativa la teoría de Cieplak.

A igualdad de efectos estéricos, la estereoselectividad de la reducción de cetonas cíclicas está controlada por la interacción estereoeletrónica de un orbital molecular ocupado con un orbital vacante. La energía de estabilización de esta interacción (SE) es inversamente proporcional a la separación de energía entre los orbitales que interaccionan ($E_{\sigma_i} - E_{\sigma_j}$) y directamente proporcional al cuadrado del solapamiento de los orbitales (S^2_{ij}) (ecuación [2]).

$$SE = \frac{2\,K^2\,S^2_{ij}}{E_{\sigma_i} - E_{\sigma_j}} \qquad [2]$$

Asumiendo que la estereoselección está determinada por la diferencia entre la cuantía de esta interacción, SE, en los estados de transición axial y ecuatorial, podemos formular la ecuación [3], en la que K_{ax} y K_{ec} son las constantes

$$\%\ \text{estereoselección} = \frac{\%\ \text{ataque axial}}{\%\ \text{ataque ecuatorial}} = \log \frac{K_{ax}}{K_{ec}}$$

$$\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto (SE_{ax} - SE_{ec}) \qquad [3]$$

de velocidad de los ataques axial y ecuatorial respectivamente.

Si consideramos ahora que la integral de solapamiento entre los orbitales, S_{ij} , es idéntica para ambos estados de transición, tendríamos la ecuación [4].

$$\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto \frac{1}{E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CH}}} - \frac{1}{E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CC}}}$$

$$\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto \frac{E_{\sigma_{CH}} - E_{\sigma_{CC}}}{(E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CH}})\,(E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CC}})} \qquad [4]$$

Como la energía del orbital de antienlace $\sigma^*_{\#}$(C-H) es alta, comparada con las energías de los orbitales de enlace σ_{CC} y σ_{CH} , la ecuación [4] puede resumirse de la siguiente forma:

$$E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CH}} \simeq E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CC}} = \Delta E$$

$$\boxed{\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto \frac{E_{\sigma_{CH}} - E_{\sigma_{CC}}}{\Delta E^2}} \qquad [5]$$

De la ecuación [5] pueden derivarse todas las previsiones que hemos venido utilizando de la teoría de Cieplak. Así, para las reducciones llevadas a cabo con el mismo hidruro, la única variable, en nuestro caso, es $E_{\sigma_{CC}}$ ($\Delta E \simeq$ cte).

$$\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto E_{\sigma_{CH}} - E_{\sigma_{CC}} \qquad [6]$$

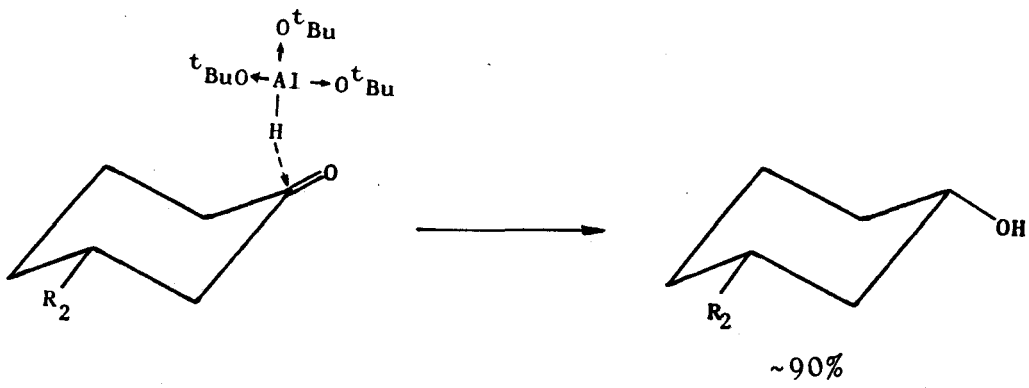
Teniendo en cuenta esta ecuación, K_{ax} (% de ataque axial) ha de aumentar linealmente conforme disminuye la energía del

orbital σ_{CC}. Es decir, K_{ax} ha de aumentar para cetonas con un sustituyente electronegativo sobre C-3.

Por otra parte, si consideramos ahora que $E_{\sigma}(C-C)$ es constante, la ecuación [6] puede expresarse en función de ΔE

$$\log \frac{K_{ax}}{K_{ec}} \propto \frac{1}{E_{\sigma^*} - E_{\sigma_{CH}}} \qquad [7]$$

De la ecuación [7] se deduce que una disminución en la energía del orbital de antienlace $\sigma^*_{\#}(C-H)$, provocará un aumento en la relación K_{ax}/K_{ec}, es decir, un aumento en la proporción de ataque axial. Esto es lo que ocurre en presencia de iones como Li^+ y Zn^{++}, los cuales, por coordinación con el grupo carbonilo, disminuyen la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$. Este mismo efecto es operativo cuando se introducen grupos electronegativos sobre el hidruro y podría explicar el hecho de que el hidruro de tri-*terc*-butoxi-aluminio y litio prefiera el ataque axial sobre cetonas cíclicas (ver tabla **3.10**) a pesar de estar estéricamente muy impedido (**ESQUEMA 3.18**). Así los grupos ^{t}BuO- retiran electrones del aluminio provocando un descenso en la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$ (C-H) que conlleva a un aumento en la relación K_{ax}/K_{ec}.



ESQUEMA 3.18

El último punto, que puede inferirse de este análisis más profundo de las implicaciones de la teoría de Cieplak, tiene que ver con lo que hemos denominado *sensibilidad* de la estereoselectividad de la reacción a cambios en la energía del orbital σ_{CC}.

Matemáticamente, la *sensibilidad* de estas reducciones a cambios en la energía del orbital σ_{CC}, puede expresarse como la derivada parcial de la estereoselectividad ($\log K_{ax}/K_{ec}$) con respecto a la energía del orbital σ_{CC}.

$$\frac{d\,(\log K_{ax}/K_{ec})}{d\,E_{\sigma_{CC}}} = \textit{sensibilidad} \qquad [8]$$

Si la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) es relativamente elevada, se puede aplicar la ecuación [6], deducida anteriormente. Derivando esta ecuación con respecto a la energía del orbital σ_{CC}, obtendríamos :

$$\textit{sensibilidad} = \frac{d\,(\log K_{ax}/K_{ec})}{d\,E_{\sigma_{CC}}} = -1 \qquad [9]$$

Para este caso la *sensibilidad* de la reacción con respecto a la energía del orbital σ_{CC} sería relativamente elevada puesto que la representación gráfica de $\log K_{ax}/K_{ec}$ frente a $E_{\sigma(CC)}$ daría una línea recta con pendiente -1.

Si, por el contrario, la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) es relativamente baja, no podríamos realizar la simplificación de la que deriva la ecuación [6]. Para este caso la *sensibilidad*, a partir de la ecuación [4] sería:

$$\frac{d\,(\log K_{ax}/K_{ec})}{d\,E_{\sigma_{CC}}} = \frac{1}{(E_{\sigma^*_{\#}} - E_{\sigma_{CC}})^2} \qquad [10]$$

De la ecuación [10] se deduce que, a medida que disminuya la energía del orbital σ_{CC} la *sensibilidad* decrece significativamente. Es decir, cuanto más baja sea la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H), menos *sensible* será la relación K_{ax}/K_{ec} a cambios en la energía del orbital σ_{CC}, aunque el proceso estará más controlado por efectos estereoelectrónicos.

De lo que acabamos de exponer cabe deducir que únicamente observaremos cambios apreciables en la estereoselectividad de las reducciones, en aquellos casos en los que la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) sea relativamente elevada.

Los resultados que nosostros hemos obtenido en las reducciones de las cetonas **1-4** con los diferentes hidruros metálicos, pueden ahora explicarse teniendo en cuenta las ecuaciones de *sensibilidad* [9] y [10]. El que sea válida una u otra ecuación, es decir, el que observemos *sensibilidad* de las reducciones a cambios en la energía del orbital σ_{CC}, depende exclusivamente de la energía relativa del orbital que se forma en la reducción, $\sigma^*_{\#}$(C-H). La energía de este orbital depende de:

1) La presencia de iones metálicos que coordinen con el grupo carbonilo de la cetona. Como hemos comentado anteriormente, este efecto disminuye la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) y, por tanto, aumenta la proporción de ataque axial, disminuyendo la *sensibilidad* de la reducción a cambios en $E_{\sigma(CC)}$.

2) La sustitución por grupos electronegativos en el

hidruro. El cambio en la estructura de un hidruro metálico de HML_x (M, metal; L, sustituyente) a $HML_{x-n}L'_n$, siendo L' más electrón atrayente que L, provoca un descenso en la energía de $\sigma^*_{\#}$(C-H) que provoca un aumento del ataque axial y una disminución en la *sensibilidad* de la reacción. De forma análoga, si L' es más donador de electrones que L, la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H) aumentará, disminuyendo la proporción de ataque axial y observándose un aumento en la *sensibilidad* de la reacción.

3) La naturaleza del átomo metálico, M, del hidruro HML_x. En general, la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H), cuando se utilizan hidruros de aluminio y de boro, disminuye en el orden B > Al. Por tanto, las reducciones llevadas a cabo con hidruros de aluminio han de ser menos *sensible* a cambios en la energía del orbital σ_{CC}.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, los resultados obtenidos por nosotros resultan completamente lógicos. Así, la *sensibilidad* mayor de la estereoselectividad a cambios en la energía del orbital σ_{CC}, la encontramos para las Selectridas (MHB(*sec*-Bu)$_3$), Superhidruro (Et_3BHLi), y DIBAL ($^iBu_2ALH$), que son hidruros de boro y aluminio con sustituyentes alquilo, donadores de electrones (alta energía de $\sigma^*_{\#}$(C-H) ⇒ validez de la ecuación [9]). Con el resto de los hidruros empleados, la *sensibilidad* de las reducciones fue menor como corresponde a una disminución de la energía del orbital $\sigma^*_{\#}$(C-H).

Queda por comentar los resultados obtenidos con hidruro de aluminio y litio. Según puede obserbarse en la tabla **3.10**, no parece existir ninguna relación entre la energía relativa del orbital σ_{CC} y la estereoselectividad de la reducción. En

una serie de publicaciones recientes, Houk[44,77] propuso un nuevo modelo, basado en cálculos MM2, para explicar la estereoselectividad de adiciones nucleofílicas sobre cetonas cíclicas utilizando datos experimentales de reducciones con hidruro de aluminio y litio. El modelo de Houk concluye con la validez de la teoría de Felkin, criticando los postulados de Cieplak. Los resultados encontrados por nosotros parecen indicar que el hidruro de aluminio y litio no es un buen hidruro para estudiar la influencia de factores estereoelectrónicos sobre la estereoselectividad de las reducciones de cetonas cíclicas. Existen datos bibliográficos[1a] que indican que las reducciones llevadas a cabo con LAH transcurren a través de un estado de transición muy "precoz". En estas circunstancias, el nuevo enlace C-H formado ha de estar muy polarizado lo que implica que la energía del orbital $\sigma^{*}_{\#}$(C-H) es muy baja (*sensibilidad* muy pequeña). Con un estado de transición "tan temprano" en la coordenada de reacción, la geometría de la cetona de partida ha de ser crucial para explicar la estereoselectividad ya que el estado de transición es muy parecido al reactivo. Por tanto, pequeñas modificaciones en la geometría de la cetona de partida, lo cual depende de la naturaleza de los sustituyentes y grado de sustitución del compuesto carbonílico, podrían influir sobre la estereoselectividad de la reacción. Se concluye, por tanto, que el hidruro de aluminio y litio no ha de utilizarse en el estudio de este tipo de efectos estereoelectrónicos. Coincidiendo con el último trabajo de Houk[78]: "los efectos estereoelectrónicos son de poca importancia en las reducciones con LAH de cetonas cíclicas".

4. PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 METODOS GENERALES

Los disolventes han sido evaporados a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm de mercurio a temperaturas inferiores a 60°C.

Para la cromatografía en capa fina (utilizada con caracter analítico cualitativo) se han empleado cromatofolios de aluminio Merck de sílica gel 60 F_{254} (0.2 mm de espesor). Como reveladores se han empleado:

a) Radiación ultravioleta (λ= 254 nm), proporcionada por una lámpara Uvatom.

b) Revelador por inmersión compuesto de:

anisaldehido	25 mL
ácido sulfúrico concentrado	25 mL
ácido acético	1 mL
etanol de 95%	450 mL

c) Revelador por inmersión compuesto de:

molibdato amónico (VI) tetrahidratado	12.5 g
sulfato de cerio hidratado	5 g
ácido sulfúrico acuoso al 10%	500 mL

La cromatografía "flash" se ha utilizado con fines preparativos (separación y purificación), según la técnica descrita en la literatura[79], empleándose sílica gel Merck 60 (230-400 mesh ASTM). El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones se refieren a volumen/volumen.

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Gallenkamp (MFB-595) y están sin corregir.

Los espectros de IR se han registrado en un espectrómetro Bomen 100 Michelson. Los espectros de muestras sólidas se han realizado en pastillas de KBr anhidro, mientras que para las sustancias líquidas y siruposas se han empleado placas de NaCl. De cada compuesto se dan sólo las bandas de absorción consideradas como más características, expresando su posición en cm^{-1}.

Los espectros de masas (MS) se han registrado en un espectrómetro Kratos MS-80-RFA, utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) e ionización química (CI). A los compuestos **2**, **6**-*cis* y **6**-*trans* se les han realizado espectros de alta resolución (HR). Para cada compuesto se indican los fragmentos más importantes (m/e), y entre paréntesis la intensidad relativa de los mismos respecto del pico base.

Los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN se han registrado en un espectrómetro Bruker WP-80-SY. Los valores de desplazamientos químicos se expresan en ppm (escala δ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, mientras que las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz).

Los análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se han realizado en un cromatógrafo líquido Waters

Associates Modelo 440 equipado con una columna de acero LiChrospher 100 RP-18 (5μm) en LiChroCART 125-4, una bomba modelo 6000 A, un inyector modelo U6K y un detector ultravioleta (λ= 254).

La cromatografía de gases se ha realizado en un KONIC-2000-C equipado con un detector de ionización de llama.

4.2 SINTESIS DE 3-FENILSULFENILCICLOHEXANONA (1)

A una disolución de 5.11 mL (5.509 g, 0.05 moles) de tiofenol (recientemente destilado) en 75 mL de cloroformo, se le añaden dos gotas de piperidina. A esta mezcla se añaden 4.15 mL (4.1336 g, 0.043 mmoles) de ciclohexanona (destilada). Después de 30 minutos se lava la disolución sucesivamente con ácido sulfúrico 2 N, sosa y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano/éter (4:1), obteniéndose 7.09 g (80%) de **1**. P.e. 119-120°C/0.5 mm Hg.

IR (película) $\nu_{máx}$: 3060, 2941, 1713, 1581, 1476, 1441, 746, 695 cm^{-1}.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 7.5-7.1 (m, 5H, C_6H_5S); 3.6-3.2 (m, 1H, CHS); 2.8-1.5 (m, 8H, CH).

4.3 SINTESIS DE 3-FENILSULFONILCICLOHEXANONA (2)

A una disolución de 3-fenilsulfenilciclohexanona (0.5 g, 2.42 mmoles) en 50 mL de cloroformo, se añade ácido *m*-cloroperbenzóico del 85% (1.23 g, 6.06 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico hasta que las aguas de lavado permanezcan alcalinas, y posteriormente con agua. Se seca la fase clorofórmica sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica por recristalización de éter/hexano. Rendimiento cuantitativo. P.f. 69-70°C.

IR (KBr)$\nu_{máx}$: 3030, 2965, 2940, 1711, 1548, 1448, 1416, 1308, 1146.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 8.0-7.3 (m, 5H, $C_6H_5SO_2$); 3.5-3.0 (m, 1H, $CHSO_2$); 2.7-1.5 (m, 8H, CH).

EM, z/e (abun. rel.): M^+ 238 (0.7), 125 (6.0) 110 (9.6), 98 (7.2), 97 (100.0), 96 (30.1).

HRMS Calculado para $C_{12}H_{14}SO_3$: 238.0667
Encontrado: 238.0668.

4.4 SINTESIS DE 3-*TERC*-BUTILCICLOHEXANONA (3)

Una disolución de *m-terc*-butilfenol (5 g, 33.28 mmoles) en metanol (50 mL) se agita 2 horas a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi), en presencia de 0.5 g de rodio al 5% sobre carbono como catalizador. Se obtienen 5 g de una mezcla de *cis* y *trans*-3-*terc*-butilciclohexanol en proporción 68:32 según se determinó por cromatografía de gases.

La mezcla de alcoholes (5 g, 32 mmoles) se disuelve en cloruro de metileno (120 mL) y éter (40 mL) y se añade 5 g de celita, manteniendo la mezcla con una buena agitación. La mezcla resultante se enfría a 0°C y se añade lentamente óxido de cromo (8 g, 80 mmoles). Después de 30 minutos se añade éter (100 mL) y celita (10 g) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos, luego se filtra a través de celita. El filtrado se concentra y destila. Rendimiento 92.3%[13].

4.5 PROCEDIMIENTOS GENERALES DE REDUCCION DE CICLOHEXANONAS CON HIDRUROS METALICOS

4.5.1 Con borohidruro sódico ($NaBH_4$)

Sobre la ciclohexanona (0.1258 mmoles) disuelta en metanol seco (1 mL) se adiciona, con agitación y a la temperatura deseada, borohidruro sódico (1.76 mg, 0.0467 mmoles). Una vez terminada la reacción (unos cinco minutos) se añade agua y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente, obteniédose la mezcla de *cis*- y *trans*-ciclohexanoles correspondientes.

4.5.2 Con borohidruro sódico y cloruro de zinc ($NaBH_4$ + $ZnCl_2$)

Sobre una disolución de la ciclohexanona (0.1258 mmoles) en metanol seco (1 mL) se añade cloruro de zinc (34.28 mg, 0.2516 mmoles), y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se añade a continuación el borohidruro sódico (6.6 mg, 0.1761 mmoles). Cuando la reducción ha terminado, se añade agua y se agita durante una hora. Se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente.

4.5.3 Con borohidruro sódico y cloruro de litio ($NaBH_4$ + LiCl)

Igual procedimiento que en **4.5.2**, añadiendo dos equivalentes de cloruro de litio en lugar de $ZnCl_2$.

4.5.4 Con cianoborohidruro sódico ($NaBH_3CN$)

Sobre una disolución de la ciclohexanona (0.1258 mmoles) en metanol (2 mL) se adiciona, a la temperatura deseada, cianoborohidruro sódico (8.69 mg, 0.1383 mmoles). Se añaden, a continuación, trazas de naranja de metilo y una disolución 5 N de HCl en metanol hasta que la mezcla tome un color rojizo permanente (pH ácido). Una vez terminada la reacción, se añade agua a la mezcla y se agita durante una hora. Se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente.

4.5.5 Con hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$)

Sobre una disolución de la cetona (0.1258 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL) se adiciona, a la temperatura deseada y bajo atmósfera de nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (4.77 mg, 0.1258 mmoles). Una vez terminada la reducción (unos cinco minutos) se añaden gota a gota unos mililitros de disolución saturada de cloruro amónico hasta pH ligeramente ácido, ácido clorhídrico 3 N hasta pH ácido y agua. Se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad.

4.5.6 Con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL; $(i\text{-Bu})_2AlH$)

Sobre una disolución de la ciclohexanona (0.1258 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL), se adiciona, a la temperatura deseada y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de DIBAL 1 M en tetrahidrofurano (251 μl, 0.2516 mmoles). Cuando la reacción se da por terminada, se añade solución saturada de bicarbonato sódico y se agita durante 15 minutos, se añade HCl 3 N hasta pH= 4 y se extrae con cloruro de metileno.

4.5.7 Con hidruro de diisobutilaluminio y cloruro de zinc (DIBAL + $ZnCl_2$)

Sobre una disolución de la ciclohexanona (0.1258 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL), se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno cloruro de zinc (34.28 mg, 0.251 mmoles), y se agita durante una hora. Transcurrido este tiempo se añade una disolución de DIBAL 1 M en tetrahidrofurano (251 μl, 0.2516 mmoles). Una vez finalizada la reacción, se añade solución saturada de bicarbonato sódico y se agita durante 15 minutos, se adiciona HCl 3 N hasta pH= 4 y se extrae con cloruro de metileno.

4.5.8 Con tri-*sec*-butilborohidruro de litio (L-Selectrida; $Li(sec\text{-}Bu)_3BH$), de potasio (K-Selectrida; $K(sec\text{-}Bu)_3BH$), trietilborohidruro de litio (Superhidruro; $LiEt_3BH$) ó diborano (B_2H_6)

Sobre una disolución de la cetona (0.1258 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL), se adiciona, a la temperatura deseada y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución 1 M en tetrahidrofurano del hidruro (150 μl, 0.1509 mmoles). Una vez terminada la reacción (unos cinco minutos) se añade gota a gota 0.1 mL de NaOH al 15% y 0.1 mL de agua oxigenada al 30% y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente se añade agua y se extrae con cloruro de metileno.

4.5.9 Con hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio ($LiAl(^tBuO)_3H$)

Sobre una disolución de la ciclohexanona (0.1258 mmoles) en tetrahidrofurano seco (2 mL), se adiciona, a la

temperatura deseada y bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de hidruro de tri-*terc*-butoxialuminio y litio 1 M en tetrahidrofurano (150 μl, 0.1509 mmoles). Una vez finalizada la reducción se añade gota a gota unos mililitros de solución saturada de cloruro amónico y HCl 3 M hasta pH ácido. Se extrae con cloruro de metileno.

4.5.10 Síntesis de *Cis*- y *trans*-3-fenilsulfenilciclohexanol (5-*cis* + 5-*trans*)

La mezcla de diastereoisómeros se obtiene con un rendimiento cuantitativo por reducción de **1**, y se separan por cromatografía flash eluyendo con éter/hexano (1:4), obteniendose los dos isómeros en forma de sirupo amarillento.

Isómero 5-*cis*

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 7.5-7.1 (m, 5H, C_6H_5S); 3.6 (m, 1H, CHO); 3.0 (m,1H, CHS); 2.4-1.1 (m, 9H, OH, CH).

DMSO-d_6: δ_{OH}= 4.61 ppm; J= 4.65 Hz.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)δppm: 134.1, 132.0, 128.4, 126.6, 69.5, 44.0, 42.0, 34.4, 32.2, 23.4.

EM, z/e (abun. rel.): M^+ 208 (32.4), 111 (8.3), 110 (100.0), 109 (10.2), 81 (29.2), 80 (10.4), 66 (5.1), 55 (9.0), 41 (5.6).

Isómero 5-*trans*

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 7.5-7.1 (m, 5H, C_6H_5S); 4.1 (m, 1H, CHO); 3.55(m, 1H, CHS); 2.1-1.3 (m, 9H, OH, CH).

DMSO-d_6: δ_{OH}= 4.49 ppm; J= 3.75 Hz.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)δppm: 135.1, 131.9, 128.8, 126.7, 66.7, 42.7, 39.9, 33.4, 32.1, 20.3.

EM. z/e (abun. rel.): M^+ 208 (40.9), 112 (5.5), 111 (9.4), 110 (100.0), 109 (11.1), 97 (5.2), 81 (31.2), 77 (5.5), 69 (7.4), 66 (5.5), 65 (5.4), 57 (9.8), 55 (14.1).

4.5.11 Síntesis de *Cis*- y *trans*-3-fenilsulfonilciclohexanol (6-*cis* + 6-*trans*)

Se obtienen a partir de 2 por los métodos de reducción anteriormente descritos. La separación de la mezcla de alcoholes isómeros se realiza por cromatografía flash eluyendo con éter/hexano (7:3), obteniéndose los dos isómeros en forma de sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

Isómero 6-*trans*

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 8.0-7.4 (m, 5H, $C_6H_5SO_2$); 4.1-4.3 (m, 1H, CHO); 3.6-3.2 (m, 1H, $CHSO_2$), 2.7 (sa, 1H, OH); 2.3-1.1 (m, 8H, CH).

DMSO-d_6: δ_{OH}= 4.45 ppm; J= 3.40 Hz.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)δppm: 137.5, 133.5, 129.0, 128.9, 65.1, 58.5, 31.8, 31.6, 25.1, 18.7.

EM, z/e (abun. rel.): M^+ 240 (0.1), 143 (25.6), 99 (27.0), 98 (6.0), 97 (6.1), 96 (5.7), 82 (7.1), 81 (100.0), 80 (11.6), 79 (9.5), 78 (14.0), 77 (14.0), 68 (10.8), 55 (12.9), 51 (5.1).

HRMS Calculado para $C_{12}H_{16}SO_3$: 240.0820
Encontrado: 240.0810.

Isómero 6-cis

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δppm: 8.0-7.4 (m, 5H, $C_6H_5SO_2$); 3.7-3.4 (m, 1H, $CHSO_2$); 3.2-2.7 (m, 1H, CHO); 2.4-1.0 (m, 9H, OH, CH).
DMSO-d_6: δ_{OH}= 4.76 ppm; J= 4.82 Hz.

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)δppm: 137.1, 133.1, 129.0, 128.9, 69.1, 61.9, 34.3, 24.6, 22.5.

EM, z/e (abun. rel.): M^+ 240 (0.1), 143 (24.7), 110 (7.8), 99 (28.0), 96 (6.7), 82 (7.1), 81 (100.0), 80 (9.3), 79 (8.6), 78 (15.3), 77 (14.5), 68 (12.0), 57 (6.8), 55 (13.4).

HRMS Calculado para $C_{12}H_{16}SO_3$: 240.0820
Encontrado: 240.0809.

4.6 ANALISIS DE LOS ALCOHOLES ISOMEROS

Una vez asignada la configuración relativa de cada alcohol por los procedimientos espectroscópicos descritos, en el capítulo 2.5, se procede a la determinación de la proporción relativa *cis:trans* de los alcoholes obtenidos mediante los distintos métodos de reducción anteriormente descritos.

Las técnicas de análisis que hemos utilizado son la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para los alcoholes **5** y **6**, y la cromatografía de gases (GC) para **7** y **8**.

Antes de proceder a la determinación de la proporción *cis:trans* en cada reducción, hay que identificar qué isómero corresponde a cada pico del cromatograma. Para ello, se introducen individualmente los alcoholes con la configuración ya asignada, y se determinan los tiempos de retención (t_R) de cada uno de ellos. Una vez que podemos identificar cada pico mediante los t_R , tenemos que comprobar si los dos isómeros están siendo detectados con la misma sensibilidad, es decir, si la respuesta del detector es directamente proporcional a la concentración de la muestra. Así, se inyecta en el cromatógrafo una mezcla preparada con igual proporción de cada isómero *cis*, *trans*, y se comprueba que la desviación de las áreas de los picos es menor del ± 2% , por tanto, no es necesario realizar curva de calibrado.

Finalizada esta operación, estamos en condiciones de determinar la proporción relativa de los alcoholes *cis:trans* en cada reducción. De este modo, la mezcla de reacción sin purificar y diluida convenientemente, se inyecta en el cromatógrafo con las condiciones de separación determinadas previamente. En cada caso, la muestra fue inyectada tres veces para comprobar su reproductibilidad, y la media de las áreas relativas de los picos procedentes de las tres inyecciones, nos da la relación entre los alcoholes

cis:*trans*.

En las **TABLAS 4.1** y **4.2**, están resumidas las condiciones de separación para cada pareja de alcoholes isómeros según la técnica utilizada (HPLC ó GC).

TABLA 4.1: Condiciones de separación por HPLC

Muestra	5-*cis* + 5-*trans*
Columna	LiChroCART 125-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 μm)
Eluyente	Agua/metanol 50/50 (v/v)
Flujo	1 mL/min
t_R (min)	5-*cis*: 22 5-*trans*: 26.5

Muestra	6-*cis* + 6-*trans*
Columna	LiChroCART 125-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 μm)
Eluyente	Agua/acetonitrilo 70/30 (v/v)
Flujo	0.2 mL/min
t_R (min)	6-*cis*: 16 6-*trans*: 19

a: Se inyecta una muestra de 10μl con una concentración de 0.8 mg/ml.

TABLA 4.2: Condiciones de separación por GC

Muestra	7-*cis* + 7-*trans*	8-*cis* + 8-*trans*
Columna	Carbowax	10% DECA
$T^{\underline{a}}$ inyec.	200°C	200°C
$T^{\underline{a}}$ horno	80°C	80°C
$T^{\underline{a}}$ detec.	200°C	200°C
Flujo		
t_R (min)	7-*cis*: 7-*trans*:	8-*cis*: 8-*trans*:

a: Se inyecta una muestra de 5 μl con una concentración de 5 mg/ml.

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

PRIMERA.- Se describe la preparación de la 3-fenilsulfonilciclohexanona, por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzóico de la 3-fenilsulfenilciclohexanona.

SEGUNDA.- Para la preparación de la 3-fenilsulfenilciclohexanona y la 3-*terc*-butilciclohexanona se han modificado los procedimientos descritos previamente en la Bibliografía.

TERCERA.- Se describe, por primera vez, la síntesis de los alcoholes *cis*- y *trans*-3-fenilsulfenilciclohexanoles y *cis*- y *trans*-3-fenilsulfonilciclohexanoles.

CUARTA.- La asignación configuracional de los estereoisómeros *cis*- y *trans*-3-X (X= SPh, SO_2Ph y ^tBu) ciclohexanoles se ha realizado a partir de sus datos espectroscópicos de ^{13}C y ^1H-RMN.

QUINTA.- Los hidruros de boro muy voluminosos, como la K- y L-Selectrida, reducen estereoselectivamente las 3-X-ciclohexanonas (X= H, ^tBu, SPh y SO_2Ph) dando el alcohol axial con rendimientos del 60 al 99%.

SEXTA.- Los hidruros de boro de tamaño pequeño, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y diborano, y los de tamaño intermedio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) y el trietilborohidruro de litio

(Superhidruro) producen en la reducción de las 3-X-ciclohexanonas (X= H, ^{t}Bu, SPh y SO_2Ph) los correspondientes alcoholes ecuatoriales con rendimientos del 70 al 99%.

SEPTIMA.- La reducción de las 3-X-ciclohexanonas (X= H, ^{t}Bu, SPh y SO_2Ph) con hidruros de aluminio, tetrahidroaluminato de litio e hidrotri-*terc*-butoxialuminato de litio, transcurre con un alto exceso diastereomérico (80-98%).

OCTAVA.- Los resultados de la estereoselección se racionalizan de acuerdo con la teoría de Cieplak, en base a las diferencias de energía entre los estados de transición diastereoméricos ocasionadas, por un lado, por los factores estéricos -que en el caso de hidruros de boro voluminosos son determinantes- y, por otra parte, a la diferente interacción donador-aceptor de los orbitales $\sigma(C_2-H)$ y $\sigma(C_6-H)$, en el ataque axial, y de los orbitales $\sigma(C_2-C_3)$ y $\sigma(C_5-C_6)$, en el ataque ecuatorial, con el orbital de antienlace $\sigma^*(C-H)$, que se forma en el proceso de reducción. La diferencia de estas interacciones donador-aceptor se afectan por la electronegatividad de los sustituyentes en C-3, por la coordinación del oxígeno con los cationes presentes, por la naturaleza del átomo central del hidruro y por los sustituyentes del mismo.

6. BIBLIOGRAFIA

5.- BIBLIOGRAFIA

1.- De revistas recientes ver:

a) D.C. Wigfield, *Tetrahedron*, **35**, 449 (1979).

b) J.R. Boone, E.C. Ashby, *Top. Stereochem.*, **11**, 53 (1979).

c) A. Hajos, "Complex Hydrides", Ed. Elsevier, New York, 1979, cap. 4.

d) H.C. Brown, S.Krishnamurthy, *Tetrahedron*, **35**, 567 (1979).

e) M.R. Giddings, J. Hudec, *Can. J. Chem.*, **59**, 459 (1981).

f) A. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4540 (1981).

2.- a) E.L. Eliel, Y. Senda, *Tetrahedron*, **26**, 2411 (1970).

b) P.T. Lansbury, J. Mackeay, *J. Org. Chem.*, **28**, 1940 (1963).

c) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 2199 (1968).

d) M. Cherest, H. Felkin, C. Frajerman, *Tetrahedron Lett.*, 379 (1971).

3.- D.C. Wigfield, D.J. Phelps, *J. Org. Chem.*, **41**, 2396 (1976).

4.- H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 417 (1981).

5.- I.R. Hooper, "Aminoglycosides Antibiotics", H. Umezawa, I.R. Hooper, Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1982, p. 1.

6.- E.g.F. Challenger, "Aspects of the Organic Chemistry of Sulphur", Butterworths, London, 1959, p. 12.

7.- S. Oae en "Organic Sulfur Chemistry. Theoretical and Experimental advances", Ed. Elsevier, Amsterdam (1985), cap. 1.

8.- M.K. Koloustian, N. Dennis, S. Mager, S.A. Evans, F. Alcudia, E.L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 956 (1976).

9.- M. Gadzar, S. Smiles, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1834 (1908).
O. Hinsberg, *Chem. Ber.*, **41**, 2828 (1908).

10.- R. Connor, "Organic Chemistry", Ed. H. Gilman, 2nd. Ed., Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1943.

11.- N.J. Leonard, L.R. Johnson, *J. Org. Chem.*, **27**, 282 (1962).
C.R. Johnson, J.E. Keiser, "Org. Synthesis", Vol. V, 791 (1973).

12.- P. Chamberlain, G.H. Witham, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 130 (1972).

13.- C. Djerassi, E.J. Warawa, R.E. Wolff, E.J. Eisenbrann, *J. Org. Chem.*, **25**, 917 (1960).

14.- W.T. Raynes, *Mol. Phys.*, **20**, 321 (1971).

15.- F.W. Wehrli, T. Wirthlin, "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra", Heyden and Son Ltd., London 1978, cap. 2.

16.- E.L. Eliel, W.F. Bailey, L.D. Kopp, R.L. Wileey, D.M. Grant, R. Bertrand, K.A. Christensen, D.K. Dalling, M.W. Duch, E. Wenkert, F.M. Schell, D.W. Dalling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 322 (1975).

17.- H.J. Schneider, V. Hoppen, *J. Org. Chem.*, **43**, 3866 (1978).

18.- E.L. Eliel, D. Kandasamy, *J. Org. Chem.*, **41**, 3899 (1976).

19.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Ed. Alhambra, Madrid, 1980, p. 115.

20.- B. Rickborn, M.T. Wuenthoff, *J. Am. Soc.*, **92**, 6894 (1970).

21.- D.C. Wigfield, G.W. Buchanan, C.M.E. Ashley, S. Feiner, *Can. J. Chem.*, **54**, 3536 (1976).

22.- A.V. Kamernitsky, A.A. Akhrem, *Tetrahedron*, **18**, 705 (1962).

23.- D.H.R. Barton, *J. Chem. Soc.*, 1027 (1953).

24.- a) H.C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7159 (1972).
b) C.A. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Chem. Soc.*, Chem. Commun., 391, (1973).
c) C.A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4100 (1973).

25.- S. Krishnamurthy, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3383 (1976).

26.- J. Hooz, S. Akiyama, F.J. Cedar, M.T. Bennett, R.M. Tuggle, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 274 (1974).

27.- C.A. Brown, *J. Org. Chem.*, **39**, 3913 (1974).

28.- R.O. Hutchins, Wei-Yang Su, R. Sivakumar, F. Cistone, Y.P. Stercho, *J. Org. Chem.*, **48**, 3412 (1983).

29.- R.O. Hutchins, *J. Org. Chem.*, **42**, 920 (1977).

30.- a) A. Calvet, J. Levisalles, *Tetrahedron Lett.*, 2157 (1972).
b) C. Agami, A. Kazakos, J. Levisalles, *Tetrahedron Lett.*, 2035 (1975).
c) G. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2814 (1972).
d) H. Kwart, T. Takeshita, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2833 (1962).
e) G. Di Maio, W. Li, E. Vecchi, *Tetrahedron*, **41**, 4891 (1985).

31.- Ref. 1e: asignación equivocada de la estructura de los diastereoisómeros.
Ref. 30 a,b: los sustituyentes en C-3 son axial.
Ref. 30 c: el uso del grupo 2-*terc*-butil para fijar la conformación de la ciclohexanona ha sido cuestionado, cf. referencias en ref. 15.
Ref. 30 d,e: los sustratos son conformacionalmente flexibles.

32.- a) J.B. Lambert, R.R. Clikeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4203 (1976).
b) J.B. Lambert, K.M. Taba, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5828 (1981).
c) K. Bergesen, B.M. Carden, M.J. Cook, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1001 (1978).

d) L.A. Gorthey, M. Vairamani, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **50**, 4173 (1985).

e) J.P. Bowen, N.L. Allinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1830 (1987).

33.- S. Danishefsky, M.E. Langer, *J. Org. Chem.*, **50**, 3672 (1985).

34.- G. Catelani, L. Monti, M. Ugazio, *J. Org. Chem.*, **45**, 919 (1980).

35.- D.C. Wigfield, S. Feiner, *Can. J. Chem.*, **56**, 789 (1978).

36.- A.S. Cieplak, B.D. Tait, C.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8447 (1989).

37.- C. Agami, M. Fadlallah, A. Kazakos, J. Levisalles, *Tetrahedron*, **35**, 969 (1979).

38.- W.G. Dauben, G.J. Fouken, D.S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2579 (1956).

39.- J-C. Richer, *J. Org.Chem.*, **30**, 324 (1965).

40.- M. Cherest, H. Felkin, *Tetrahedron Letters*, 2205 (1968).

41.- a) T.H. Lowry, K.S. Richardson, "Mechanism and Theory in Organic Chemistry", 3ª ed., Harper Row, New York, 1978, p. 693.

b) F.A. Carey, R.J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", 2ª ed., Plenum Press, New York, 1984, parte A, p. 150-152.

42.- Y.M. Kobayashi, J. Lambrecht, J.C. Jochims, U. Burkert, *Chem. Ber.*, **111**, 3442 (1978).

43.- a) W.T. Wipke, P. Gund, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8107 (1976).
b) J.C. Perlberger, P. Muller, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6316 (1977).

44.- a) Y.-D. Wu, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 908 (1987).
b) Y.-D. Wu, K.N. Houk, B.M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5560 (1987).

45.- J. Klein, D. Lichtenburg, *J. Org. Chem.*, **35**, 2654 (1970).

46.- S. Srivastava, W.J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5873 (1987).

47.- J. Klein, *Tetrahedron Letters*, 4307 (1973).

48.- J. Klein, *Tetrahedron*, **30**, 3349 (1974).

49.- N.T. Anh, O. Eisenstein, J.M. Lefour, M.R. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6146 (1973).

50.- N.T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Letters*, 155 (1976).

51.- N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977).

52.- C. Liotta, *Tetrahedron Letters*, 519, 523 (1975).

53.- E.C. Ashby, J.R. Boone, *J. Org. Chem.*, **41**, 2890 (1976).

54.- N.L. Allinger, M.T. Tribble, N.A. Miller, *Tetrahedron*, **28**, 1173 (1972).

55.- J. Huet, Y. Maroni-Barnaud, N.T. Anh, J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* Letters, 159 (1976).

56.- D. Kruger, A.E. Sopchik, C.A. Kingsbury, *J. Org. Chem.*, **49**, 778 (1983).

57.- a) F.A. Carey, H.S. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2578 (1968).
b) S.D. Elakovich, J.G. Traynham, *J. Org. Chem.*, **38**, 873 (1973).
c) M.P. Doyle, C.C. McOsker, *J. Org. Chem.*, **43**, 693 (1978).

58.- a) R.G. Carlson, N.S. Behn, *J. Org. Chem.*, **32**, 1363 (1987).
b) A. Sevin, J.M. Cense, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 963 (1974).

59.- a) R.C. Cambie, J.L. Jurlina, P.S. Rutlege, P.D. Woodgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 315 (1982).
b) R.C. Cambie, P.S. Rutlege, G.A. Staange, P.D. Woodgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 553 (1983).

60.- S. Siegel, G M. Foreman, D. Johnson, *J. Org. Chem.*, **40**, 3589 (1975).

61.- a) F.R. Jensen, L.H. Gale, J.E. Rodgers, *J. Am. Chem Soc.*, **90**, 5793 (1968).
b) J.G. Traynham, A.G. Lane, N.S. Bhacca, *J. Org. Chem.*, **34**, 1302 (1969).
c) J.-C. Richer, C. Lamarre, *Can. J. Chem.*, **53**, 3005 (1975).

62.- a) E. Dunkelblum, *Tetrahedron*, **32**, 975 (1976).
b) P. Picard, J. Moulines, M. Lecoustre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, *II*, 65 (1984).

63.- a) C.K. Cheung, L.T. Tseng, M.-H. Lin, S. Srivastava, W.J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1598 (1986).
b) M.-H. Lin, C.K. Cheung, W.J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6562 (1988).
c) W.-S. Chung, N.J. Turro, S. Srivastava, H. Li, W.J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7882 (1988).
d) M.-H. Lin, J.E. Silver, W.J. le Noble, *J. Org. Chem.*, **53**, 5155 (1988).
e) W.J. le Noble, comunicación personal.

64.- D.C. Wigfield, F.W. Gowland, *J. Org. Chem.*, 1108 (1977).

65.- H.B. Burgi, J.M. Lehn, G. Wipff, *J. Am Chem. Soc.*, **96**, 1956 (1974).

66.- a) R.R. Fraser, M. Stanciulescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1580 (1987).
b) H.C. Brown, M. Periasamy, P.T. Perumal, *J. Org. Chem.*, **49**, 2754 (1984).

67.- N.D. Epiotis, W.R. Cherry, S. Shaik, R.L. Yates, F. Bernardi, *Top. Curr. Chem.*, **70**, (1977).

68.- N.D. Epiotis, R.L. Yates, J.R. Larson, Ch.R. Kirmaier, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8379 (1977).

69.- S. Winstein, N.J. Holness, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5562 (1955).

70.- El "valor A" reseñado en la tabla corresponde al del grupo metilsulfenil (MeS; ver referencia 18).

71.- E.L. Eliel, E.W. Della, M. Rogic, *J. Org. Chem.*, **30**, 855 (1965).

72.- N.L. Allinger, L.A. Freiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2393 (1960).

73.- M. Hanack, "COnformation Theory", Academic Press, New York-London, 1985, p. 152.

74.- L.A. Gorthey, M. Vairamani, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **50**, 4173 (1985).

75.- J.Ph. Bowen, N.L. Allinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1830 (1987).

76.- M.C. Carreño, E. Dominguez, J.L. García Ruano, A. Rubio, *J. Org. Chem.*, **52**, 3619 (1987).

77.- Y.D. Wu, K.N. Houk, "Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations", W. Bartmann, K.B. Sharpless, Eds.; VCH, RFD, 1987, p. 247.

78.- D. Mukherjee, Y.D. Wu, F.R. Fronczek, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3328 (1988).

79.- W. Clark Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).