

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



* 5 3 0 9 5 4 9 5 8 3 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**NUEVOS TIPOS DE CARBOCATIONES
NO CLÁSICOS**

Directores:

Prof.Dr.A. García Martínez

Prof.Dr.E. Teso Vilar

Tesis Doctoral

M^a Elena Rodríguez Herrero

Madrid, 1994

Este trabajo se ha desarrollado en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

Esta Memoria se ha llevado a cabo bajo la dirección de los Profesores Dr. D.A. García Martínez y Dr.D.E. Teso Vilar, a quienes agradezco su continua dedicación y ayuda.

Asimismo, quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado durante la realización de este trabajo, así como a mis compañeros de laboratorio y a Luis García Risco que me han animado continuamente.

Por último dar las gracias de forma muy especial a mi familia y a Luis a quienes dedico esta Tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE.

I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

I.1.	CARBOCATIONES σ -DESLOCALIZADOS.....	1
I.1.1.	ESTUDIOS SOLVOLÍTICOS.....	1
I.1.2.	ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS.....	17
I.1.3.	ESTUDIOS TEÓRICOS: CÁLCULOS SEMI- EMPÍRICOS Y AB INITIO.....	24
I.2.	CARBOCATIONES CABEZA DE PUENTE.....	26
I.2.1.	REACTIVIDAD DE DERIVADOS CABEZA DE PUENTE.....	26
I.2.1.1.	<u>Carbocationes cabeza de puente</u>	32
I.2.2.	INFLUENCIA DE LOS EFECTOS ESTÉRICOS EN PROCESOS S_N1	37
I.2.3.	RELACIÓN ESTRUCTURA-REACTIVIDAD EN DERIVADOS CABEZA DE PUENTE.....	40
I.2.4.	ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DEL ESPACIO.....	49
I.2.5.	ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DE ENLACES FRENTE A ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DEL ESPACIO.....	54
I.3.	SOLVOLISIS DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE.....	56
I.4.	CARBOCATIONES α -CARBONIL-2-NORBORNÍLICOS.....	60
I.5.	CARBOCATIONES CABEZA DE PUENTE α Y β -CARBONÍLICOS.....	63
I.6.	DERIVADOS 1-NORBORNENÍLICOS.....	68

I.7.	ACTIVIDAD VIROSTÁTICA DE AMINAS CABEZA DE PUENTE.....	70
II.	OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.	
II.1.	OBJETIVOS.....	73
II.2.	METODOLOGÍA.....	76
III.	PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS.	
III.1.	SÍNTESIS DE 1-METIL-2-NORBORNANONA (170a).....	81
III.2.	SÍNTESIS DE 2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXI- NORBORNANOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	82
III.3.	PREPARACIÓN DE 2,2-DIMETIL-3- METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (213).....	83
III.4.	PREPARACIÓN DE 4,7,7- TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).....	85
III.5.	PREPARACIÓN DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).....	86
III.6.	PREPARACIÓN DE CANFENILONA (226), 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225b), 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-3-NORBORNANONA (227), 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225c) Y 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225a).....	87

III.7. PREPARACIÓN DE 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (231) Y 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).....	88
III.8. PREPARACIÓN DE 3,3-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (235) Y 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).....	89
III.9. SÍNTESIS DE 4-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).....	92
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	
IV.1. RELACIONES ESTRUCTURA-REACTIVIDAD EN CARBOCATIONES 1-NORBORNÍLICOS.....	95
IV.1.1. EFECTO DE GRUPOS METILO SOBRE LA VELOCIDAD DE SOLVOLISIS.....	95
IV.1.2. ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANO (116), 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO(117), 2-EXO Y ENDO-1-METIL-1-TRIFLILOXI- NORBORNANO (267 Y 268).....	99
IV.1.3. ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1- TRIFLILOXINORBORNANO (216).....	107

IV.1.4.	ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (246), 3,3- DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235) Y 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXI- NORBORNANO (240).....	115
IV.2.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MEDIANTE CÁLCULOS DE CAMPO DE FUERZAS.....	122
IV.3.	EVALUACIÓN DE LA ASISTENCIA σ MEDIANTE EL PRINCIPIO DE ADITIVIDAD.....	129
IV.4.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MEDIANTE CÁLCULOS SEMI-EMPÍRICOS (AM1).....	132
IV.5.	SOLVOLISIS DE 2- Y 3-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANOS (225c, 225a, 225b Y 227). SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE DERIVADOS DEL BICICLO [2.1.1] HEXANO, Y DE DERIVADOS 1,3-CICLOPENTÁNICOS.....	137
IV.6.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2 Y 3-OXO-1- TRIFLILOXINORBORNANOS (225c, 225b Y 227).....	140
IV.7.	SOLVOLISIS DE (1R, 2S)-7,7- DIMETIL-2-HIDROXI-1- TRIFLILOXINORBORNANO (326).....	146

IV.8. SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXINOBORNENO (211a), 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (231) Y 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINOBORNENO (211c).....148

IV.9. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211a), 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (231) Y 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211c).....150

V. APLICACIONES SINTÉTICAS.

V.1. REACCIÓN DE TRIFLATOS CON NITRILOS.....154

V.2. REACCIÓN DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE CON ACETONITRILO. PREPARACIÓN DE 1-ACETAMIDO-METILIDENNORBORNANOS.....157

V.3. PREPARACIÓN DE 1-ACETAMIDO-2,2,3-*ENDO*-TRIMETILNORBORNANO (360) Y 1-ACETAMIDO-2,2,3-*EXO*-TRIMETILNOBORNANO (359).....159

V.4. PREPARACIÓN DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDEN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (202), 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (204) Y 2,2,3-TRIMETIL-1-N-ETILNORBORNILAMINA (203).....160

V.5. ACTIVIDAD VIROSTÁTICA.....162

V.6. ACTIVIDAD ANTIPARKINSONIANA.....165

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

VI.1. SÍNTESIS DE TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).....167

VI.1.1. SÍNTESIS DE ÁCIDO
2-*ENDO*-5-NORBORNENCARBOXÍLICO(220)...167

VI.1.2. SÍNTESIS DE ÁCIDO
2-*ENDO*-NORBORNANOCARBOXÍLICO (221).....167

VI.1.3. SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-*EXO*-
BROMO-1-NORBORNANOCARBOXÍLICO (222)...167

VI.1.4. PREPARACIÓN DE $\phi_3\text{SnH}$168

VI.1.5. SÍNTESIS DE ÁCIDO
1-NORBORNANOCARBOXÍLICO (178).....168

VI.1.6. SÍNTESIS DE 1-BENZOILNORBORNANO
(223).....168

VI.1.7. SÍNTESIS DE BENZOATO DE
1-NORBORNILO (224).....169

VI.1.8. SÍNTESIS DE 1-NORBORNANOL (217).....169

VI.1.9. SÍNTESIS DEL TRIFLATO DE
1-NORBORNILO (116).....170

VI.2. SÍNTESIS DE 2-*EXO*- Y *ENDO*-
METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267, 268).....171

VI.2.1. REACCIÓN DE 2-NORBORNANONA (176)
CON YODURO DE METILMAGNESIO.....171

VI.2.2. SÍNTESIS DE 1-METIL-
2-NORBORNANONA (170a).....171

VI.2.3. REACCIÓN DE 1-METIL-2-
NORBORNANONA (170a) CON
 Tf_2O172

VI.2.4.	SÍNTESIS DE 2-EXO- Y 2-ENDO- METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267 Y 268).....	173
VI.3.	SÍNTESIS DE 4-METIL-1- TRIFLILOXINORBORNANO (246).....	175
VI.3.1.	SÍNTESIS DE (3-METIL-3-VINIL)- 1-CICLOPENTENILTRIMETILSILILÉTER (248).....	175
VI.3.2.	SÍNTESIS DE 3-METIL-3- VINILCICLOPENTANONA(249).....	175
VI.3.3.	SÍNTESIS DE 3-(2-BROMOETIL)- 3-METILCICLOPENTANONA (250).....	176
VI.3.4.	SÍNTESIS DE 3-(2-YODOETIL)- 3-METILCICLOPENTANONA (251).....	176
VI.3.5.	PREPARACIÓN DEL CATALIZADOR [Fe(DBM) ₃].....	177
VI.3.6.	SÍNTESIS DE 4-METIL-1-NORBORNANOL (245).....	177
VI.3.7.	SÍNTESIS DE 4-METIL-1- TRIFLILOXINORBORNANO (246).....	177
VI.4.	PREPARACIÓN DE CANFENILONA, DE 2- Y DE 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBOR- NANOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	179
VI.5.	SÍNTESIS DE 7,7-DIMETIL-1- TRIFLILOXINORBORNANO (117).....	180
VI.5.1.	SÍNTESIS DE CANFENILONA (226).....	180

VI.5.2.	REACCIÓN DE CANFENILONA (226) CON ANHÍDRIDO TRIFLUOROMETANO-SULFÓNICO.....	180
VI.5.3.	REACCIÓN DE 7,7-DIMETIL-1,2-EXO-BISTRIFLILOXINORBORNANO (230) CONNaCN/HMPT.....	181
VI.5.4.	SÍNTESIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).....	182
VI.6.	SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (210b).....	183
VI.6.1.	REACCIÓN DEL ALCANFOR (170b) CON Tf ₂ O.....	183
VI.7.	SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (213).....	184
VI.7.1.	ISOMERIZACIÓN DE 3,3-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (210b).....	184
VI.8.	SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235).....	185
VI.8.1.	PREPARACIÓN DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225b).....	185
VI.8.2.	PREPARACIÓN DE 1-HIDROXIMETIL-5,5-DIMETILBICICLO[2.1.1]HEXANO (233)....	186
VI.8.3.	SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235).....	186
VI.9.	SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).....	188

VI.9.1.	OZONOLISIS DE 2-METILIDEN- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (210a).....	188
VI.9.2.	REACCIÓN DE 2-OXO-1- TRIFLILOXINORBORNANO (225c) CON YODURO DE METILMAGNESIO.....	189
VI.9.3.	SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).....	189
VI.10.	SÍNTESIS DE 4,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).....	191
VI.10.1.	REACCIÓN DE ALCANFOR (170b) CON Tf ₂ O Y NaI.....	191
VI.10.2.	SÍNTESIS DE 4,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO(216).....	192
VI.11.	SÍNTESIS DE 2,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO (211c).....	193
VI.11.1.	REACCIÓN DE FENCONA (226) CON ANHÍDRIDO TRIFLUOROMETANOSULFÓNICO.....	193
VI.12.	SÍNTESIS DE ALCOHOLES Y ÉTERES CABEZA DE PUENTE COMO PATRONES.....	195
VI.12.1.	REACCIÓN DE 1-TRIFLILOXI- NORBORNANOS CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO.....	195
VI.12.2.	SÍNTESIS DE ÉTERES CABEZA DE PUENTE.....	195
VI.13.	SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANOS Y 1-TRIFLILOXINORBORNENOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	196

VI.13.1.	SOLVOLISIS DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).....	197
VI.13.2.	SOLVOLISIS DE 2-EXO- Y ENDO- METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267 Y 268).....	198
VI.13.3.	SOLVOLISIS DE 4-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).....	202
VI.13.4.	SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).....	205
VI.13.5.	SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (235).....	206
VI.13.6.	SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).....	209
VI.13.7.	SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).....	215
VI.13.8.	SOLVOLISIS DE 2-METIL- 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO (211a).....	220
VI.13.9.	SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNENO (231).....	223
VI.13.10.	SOLVOLISIS DE 2,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO (211c).....	226
VI.14.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANOS Y -1-TRIFLILOXINORBORNENOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	229
VI.14.1.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).....	230
VI.14.2.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-EXO-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (267).....	231

VI.14.3.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2- <i>ENDO</i> -METIL- 1-TRIFLILOXINOBORNANO (268).....	234
VI.14.4.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).....	237
VI.14.5.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).....	240
VI.14.6.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).....	242
VI.14.7.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINOBORNANO (235).....	246
VI.14.8.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).....	250
VI.14.9.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-METIL- 1-TRIFLILOXINORBORNENO(211a).....	253
VI.14.10.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO(231).....	256
VI.14.11.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,7,7-TRIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNENO (211c).....	259
VI.15.	SÍNTESIS DE (1 <i>R</i>)-2,2-DIMETIL-3-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (227).....	262

VI.16.	SÍNTESIS DE (1 <i>R</i>)-7,7-DIMETIL-2-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (225a).....	263
VI.17.	SOLVOLISIS DE LOS CETOTRIFLATOS 225c, 225b Y 227. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	264
VI.17.1.	SOLVOLISIS DE 2-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (225c).....	265
VI.17.2.	SOLVOLISIS DE (1 <i>R</i>)-3,3-DIMETIL- 2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225b).....	268
VI.17.3.	SOLVOLISIS DE (1 <i>R</i>)-2,2-DIMETIL-3-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (227).....	271
VI.18.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2- Y 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	274
VI.18.1.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-OXO- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (225c).....	274
VI.18.2.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL- 2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225b).....	278
VI.18.3.	MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL- 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (227).....	282
VI.19.	SÍNTESIS DE ÁCIDO (1 <i>S</i>)-5,5- DIMETIL-BICICLO[2.1.1]HEXAN- 1-CARBOXÍLICO (ent. 304).....	284
VI.19.1.	SÍNTESIS DE (1 <i>R</i>)-2-EXO- HIDROXI-7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (326).....	284

VI.19.2.	SOLVOLISIS DE (1R)-2-EXO- HIDROXI-7,7-DIMETIL- 1-TRIFLILOXINORBORNANO (326).....	285
VI.19.3.	PREPARACIÓN DE ÁCIDO (1S)-5,5- DIMETILBICICLO[2.1.1] HEXAN- 1-CARBOXÍLICO (ent. 304).....	285
VI.20.	SÍNTESIS DE (1R)- Y (1S)-2,2- DIMETIL-3-METILIDÉN-1-N- ETILNORBORNILAMINA (202).....	286
VI.20.1.	REACCIÓN DE 2,2-DIMETIL-3- METILIDÉN-1-TRIFLILOXI- NORBORNANO (213) CON ACETONITRILO....	286
VI.20.2.	REDUCCIÓN DE 2,2-DIMETIL- 3-METILIDEN-1-N-NORBOR- NILACETAMIDA (351).....	286
VI.21.	SÍNTESIS DE 2,2,3-TRIMETIL-1-N- ETILNORBORNILAMINA(203).....	288
VI.21.1.	SÍNTESIS DE 2,2,3-TRIMETIL-1- NORBORNILACETAMIDA (359 Y 360).....	288
VI.21.2.	REDUCCIÓN DE 2,2,3-TRIMETIL-1- NORBORNILACETAMIDA (359 Y 360).....	288
VI.22.	SÍNTESIS DE (1S)-7,7-DIMETIL-2- METILIDÉN-1-N-ETILNORBORNILAMINA(204).....	290
VI.22.1.	REACCIÓN DE 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN- 1-TRIFLILOXINORBORNANO CON ACETONITRILO (210c).....	290
VI.22.2.	REDUCCION DE 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN- 1-N-NORBORNILACETAMIDA (353).....	290

VII. CONCLUSIONES.....293

VIII. BIBLIOGRAFÍA.....296

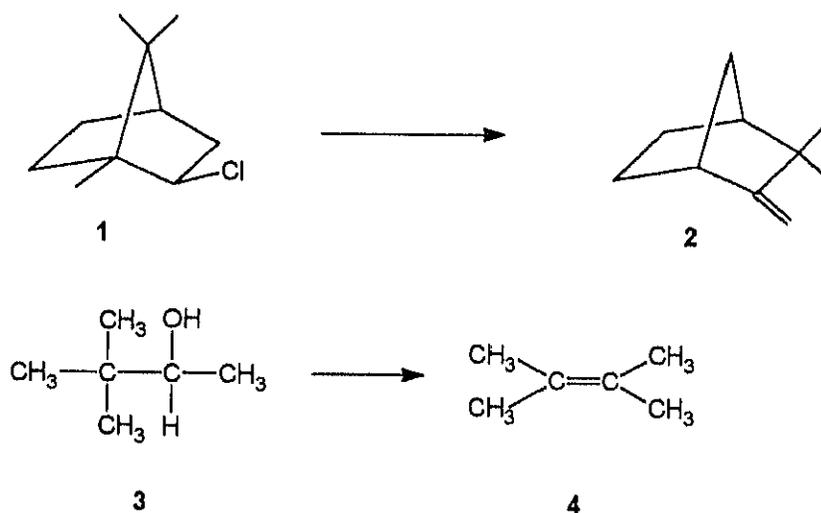
I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

I.1. CARBOCATIONES σ -DESLOCALIZADOS.

I.1.1. ESTUDIOS SOLVOLÍTICOS.

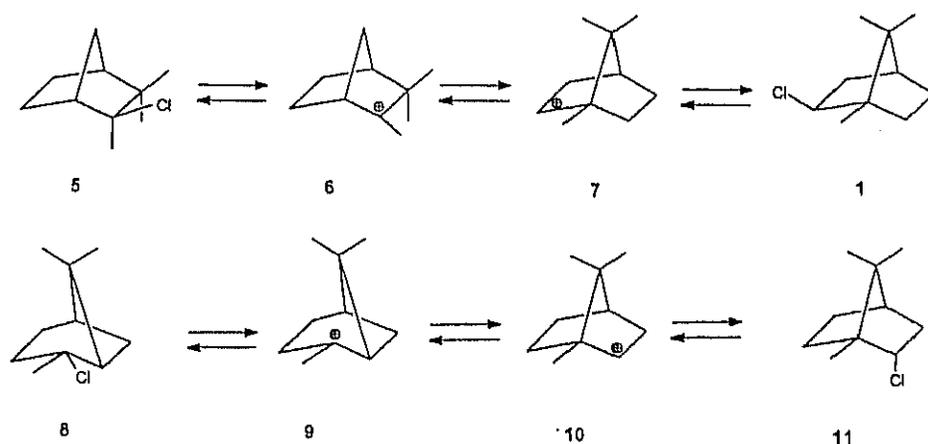
La gran facilidad que presentan los terpenos derivados del norbornano para dar lugar a transposiciones¹, ha facilitado enormemente el desarrollo de la teoría de los iones carbonio y del concepto de ión no clásico.

Fue Wagner² el primer investigador que demostró, en 1899, la existencia de transposiciones en la formación de canfeno (2) a partir de cloruro de isobornilo (1) y de 2,3-dimetil-2-buteno (4) a partir de 3,3-dimetil-2-butanol (3) (esquema 1).



Esquema 1

Posteriormente, Meerwein y col.³ llevaron a cabo numerosas investigaciones en el campo de los terpenos, como por ejemplo la transposición de hidrocloreto de canfeno (2-*exo*-cloro-2,3,3-trimetilnorbornano) (5) a cloruro de isobornilo (2-*exo*-cloro-1,7,7-trimetilnorbornano) (1) y la del hidrocloreto de α -pineno (2-cloro-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano) (8) a cloruro de bornilo (2-*endo*-cloro-1,7,7-trimetilnorbornano) (11), sugiriendo por primera vez la formación de cationes como intermedios en tales transposiciones (esquema 2).



Esquema 2

Meerwein amplió el estudio de tales transposiciones fuera del campo de los terpenos bicíclicos, primeramente a compuestos monocíclicos y posteriormente a compuestos acíclicos, generalizando las deducciones de Wagner y estableciendo las transposiciones como una posibilidad en Química Orgánica. La característica general de éstas consiste en la ionización del sustrato de partida, seguida de un reordenamiento de enlaces.

El mecanismo propuesto por Meerwein para las transposiciones que tenían lugar en los sistemas bicíclicos estudiados por él, no explicaba el hecho de que, siendo imágenes especulares los carbocationes 7 y 10 implicados en ellas (véase esquema 2), los productos finales fuesen epímeros; por tanto, la estructura de dichos carbocationes debería de ser más complicada que la supuesta en un principio.

En 1939, Wilson y col.⁴ sugieren la existencia de un único estado de transición, suficientemente estable, que representaría de mejor manera los carbocationes intermedios implicados en dichas transposiciones como especies resonantes (12 y 13) y no como equilibrios (figura 1).

Admitiendo esta hipótesis, es evidente que los carbocationes 7 y 10 (esquema 2) no representan adecuadamente los intermedios reactivos que conducen a 1 y 11.

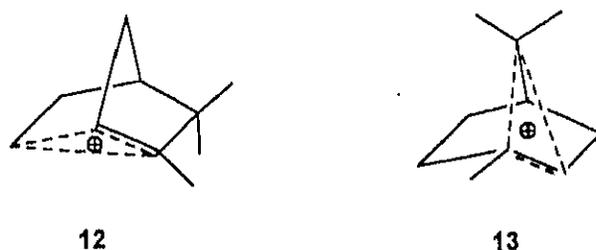
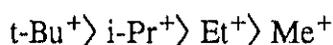


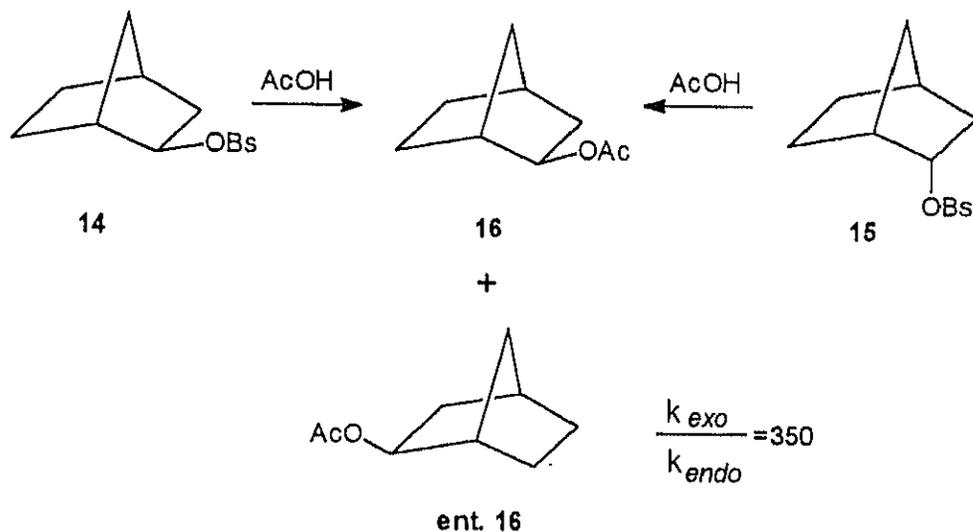
Figura 1

Poco a poco, el estudio de los carbocationes ha ido adquiriendo cada vez más importancia, hasta llegar a ser una de las áreas más investigadas en Química Orgánica⁵.

Desde principios de siglo es sabido que un centro carbocatiónico en una estructura saturada confiere a ésta una gran reactividad, estabilizándose por transposición, eliminación o reacción con diversos nucleófilos. También es conocido desde hace tiempo el hecho de que estos centros catiónicos pueden reducir su deficiencia electrónica, bien deslocalizando la carga a lo largo de su estructura, bien interaccionando con nucleófilos o bien con el propio disolvente. En 1941 se propone por primera vez, y en 1943 se acepta plenamente⁶, el fenómeno de la hiperconjugación como una de las causas que explican el conocido orden de estabilidad de los carbocationes de la serie alquílica:



La hipótesis de Wilson, en un principio, no tuvo mucho éxito y fue olvidada hasta que, 10 años después, Winstein y Trifan estudiaron detenidamente la acetólisis de los brosilatos de *exo*- y *endo*-2-norbornilo (14 y 15)⁷ (esquema 3), encontrando resultados sorprendentes:



Esquema 3

a) El isómero *exo* (14) reacciona más rápidamente que el isómero *endo* (15).
 b) En ambos casos el único producto de reacción es 2-*exo*-acetoxinorbornano (16).

c) La solvolisis del isómero *exo* (14) transcurre con racemización, mientras que en el caso del isómero *endo* (15) existe un cierto grado de retención de la configuración.

Winstein y Trifan explican estos resultados proponiendo la formación del carbocatión deslocalizado (17) (figura 2) con estructura tipo puente, simétrico, con orbitales tricéntricos.

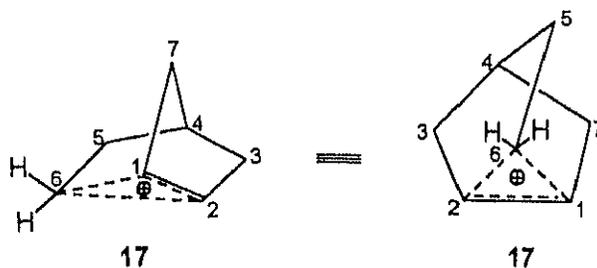
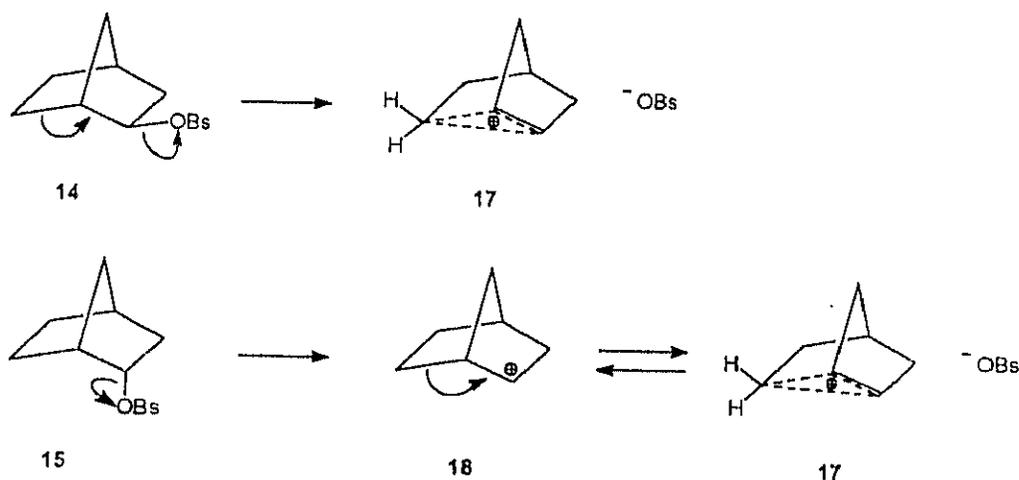


Figura 2

La formación de este carbocatión (17) estaría favorecida por la asistencia σ del enlace C_1-C_6 (esquema 4), que en el caso del isómero *exo* (14) se sitúa en posición antiperiplanar respecto del grupo saliente.



Esquema 4

Esta hipótesis explicaba también la inercia solvolítica del isómero *endo* (15), pues en este caso la disposición del enlace C_1-C_6 no es antiperiplanar a la del enlace C_2-OBs , por tanto no se produce tal asistencia y el brosilato *endo* (15) solvoliza a través de un carbocatión clásico (18), representado en el esquema 4, con posterior isomerización a 17.

El ataque único por la cara *exo* queda justificado en base a la estructura 17, ya que el ataque por la cara *endo* está impedido por los enlaces parciales C_1-C_6 y C_2-C_6 ; además, al tener un plano de simetría tal carbocatión (17), las posiciones 1 y 2 son enantióticas, produciéndose una racemización total.

En el caso del brosilato *endo* (15), la reacción transcurre con un grado de retención entre el 3 y el 13%, dependiendo del disolvente, debido a que el carbocatión clásico 18 puede ser atrapado por el disolvente en cierto grado antes de isomerizarse al no clásico 17, de acuerdo con un proceso S_N2 , que posteriormente se denominó k_s^8 .

La estructura propuesta por Winstein representa enlaces tricéntricos de dos electrones (como en las clásicas formas de Lewis), resultando el átomo de carbono

C_6 pentacoordinado. Este contraste con las estructuras de Lewis indujo a Roberts⁹ a proponer el término de "no clásicos" para este tipo de carbocationes. A partir de este momento, surge un nuevo concepto para explicar las estabilidades de los carbocationes que, poco a poco, va imponiéndose a los conocidos efectos conjugativo e hiperconjugativo. Se postula la existencia de estructuras puenteadas o tricéntricas resultantes de la participación de enlaces σ en la deslocalización de la carga¹⁰. La acogida de esta nueva teoría entre los químicos de la época fue enorme y el término carbocatión no clásico o ión carbonio fue rápidamente aceptado para diferenciar este tipo de cationes de los clásicos o carbenio. A este respecto conviene insistir en los conceptos "clásico" y "no clásico" cuando se refieren a la estructura de un carbocatión. Pueden utilizarse para ello las definiciones que han establecido H.C.Brown¹¹ y P.v.R.Schleyer¹¹:

-Se llama catión carbenio o carbocatión clásico a una especie cargada positivamente que puede representarse de forma adecuada por una estructura de Lewis que involucra solamente dos electrones y dos centros de enlace. En este grupo se engloban también los carbocationes conjugados con enlaces π , como los alílicos y ciclopropenílicos.

-Se denomina carbocatión no clásico o ión carbonio a una especie cargada positivamente que no se puede representar adecuadamente por una estructura de Lewis. Estos carbocationes poseen uno o más átomos de carbono o hidrógeno puente, uniendo los dos centros de deficiencia electrónica. Los átomos puente tienen una coordinación superior a la normal (5 ó más para el átomo de carbono; 2 ó más para el átomo de hidrógeno).

La teoría de los carbocationes no clásicos experimentó un rápido desarrollo a partir de los años cincuenta y sucesivamente se propusieron nuevas estructuras, algunas de ellas de gran complejidad, para representar un buen número de carbocationes, como se muestra en la figura 3¹².

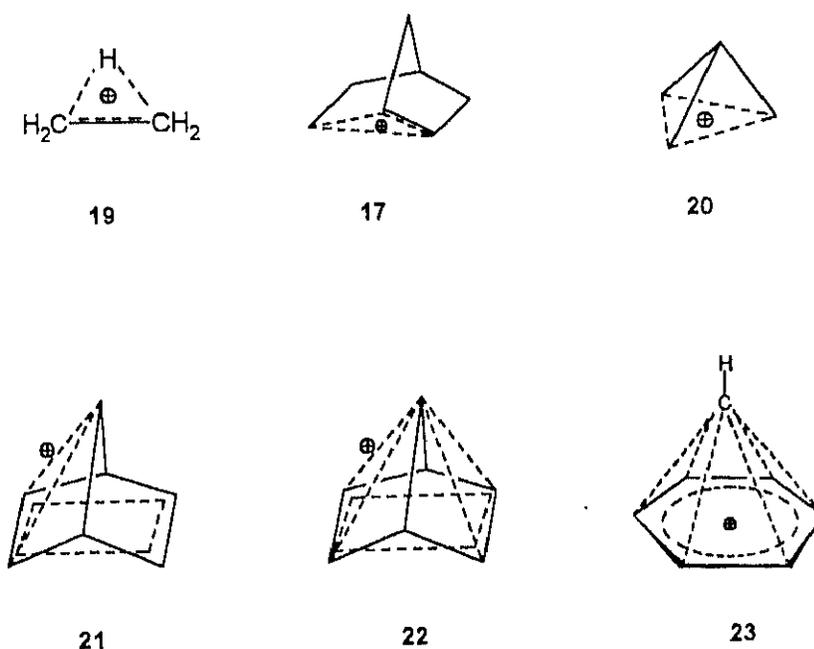


Figura 3

Sin embargo, según crítica de H.C.Brown, esta teoría se impuso de manera tan rotunda que se postularon estructuras no clásicas para todo tipo de carbocationes¹⁰, con la única excepción del metilo, sin los suficientes datos que avalasen dichas afirmaciones. Así, H.C.Brown aparece como máximo detractor de esta teoría, abriendo una encendida polémica que ha llevado a una revisión exhaustiva de datos y experimentos, encaminada a establecer inequívocamente la estructura de una serie de carbocationes.

Son numerosos los cationes que se han estudiado a este respecto durante los últimos cuarenta años. Entre ellos pueden citarse el 2-norbornilo (17), 2-norbornenilo, 3-nortricicilo, 7-norbornadienilo, 7-norbornilo, ciclopropilmetilo (20), etc. De todos ellos es el 2-norbornilo (17) el que ha despertado mayor interés, y del que se dispone de mayor número de datos, siendo el representante por excelencia de esta polémica.

El catión 2-norbornilo (17), en efecto, es un catión secundario "especialmente" estabilizado, pues sus tosilatos presentan muy poca sensibilidad a la nucleofilia del medio (no participación del disolvente)¹³ y una considerable dependencia de su velocidad de solvolisis con el poder ionizante de éste, al igual que sucede con derivados terciarios. Una consideración que es importante tener en cuenta

al realizar su estudio, es hasta que punto o en que condiciones solvoliza un derivado secundario a través de un carbocatión como intermedio y siguiendo por tanto un mecanismo S_N1 ¹⁴.

Es de todos conocido que existen numerosos procesos solvolíticos de derivados terciarios que transcurren por vía carbocatónica (K_c en la nomenclatura de von Schleyer), pero esto no está tan bien definido para derivados secundarios, pues aquí puede actuar un mecanismo K_s de asistencia por parte del disolvente.

Así, Hughes e Ingold¹⁵ consideran que las solvolisis en disolventes acuosos del cloruro de isopropilo y haluros secundarios similares, representan el punto de transición entre los mecanismos S_N1 y S_N2 .

Sin embargo, Winstein considera que los derivados secundarios solvolizan a través de un mecanismo K_c en el caso de que el nucleófilo sea un buen grupo saliente (sulfonatos) y que el disolvente sea poco nucleófilo¹⁶. Consecuentemente, la acetolisis de aril-sulfonatos secundarios como el brosilato de 2-norbornilo, debería seguir un mecanismo de tipo K_c .

Más recientemente, se ha observado^{8,17} que las acetolisis de diversos arilsulfonatos secundarios transcurran con una apreciable participación del disolvente (mecanismo K_s), como sucede con el tosilato de isopropilo, que no cumple la ecuación de Winstein-Grundwald ($\log k/k_0 = mY + lN$).

Así, von Schleyer⁸ propone como estructura base para un mecanismo K_c puro, la del tosilato de 2-adamantilo ($m = 0.91$)¹⁶ ($l = 0$).

En esta molécula, por impedimento estérico, la formación del carbocatión está libre de la participación del disolvente⁸, por tanto, si comparamos las variaciones de velocidad de diferentes tosilatos al variar de disolvente frente a la variación de velocidad de solvolisis del tosilato de 2-adamantilo frente a esos mismos disolventes, tendremos una medida de la participación de éstos en dichos procesos solvolíticos (figura 4).

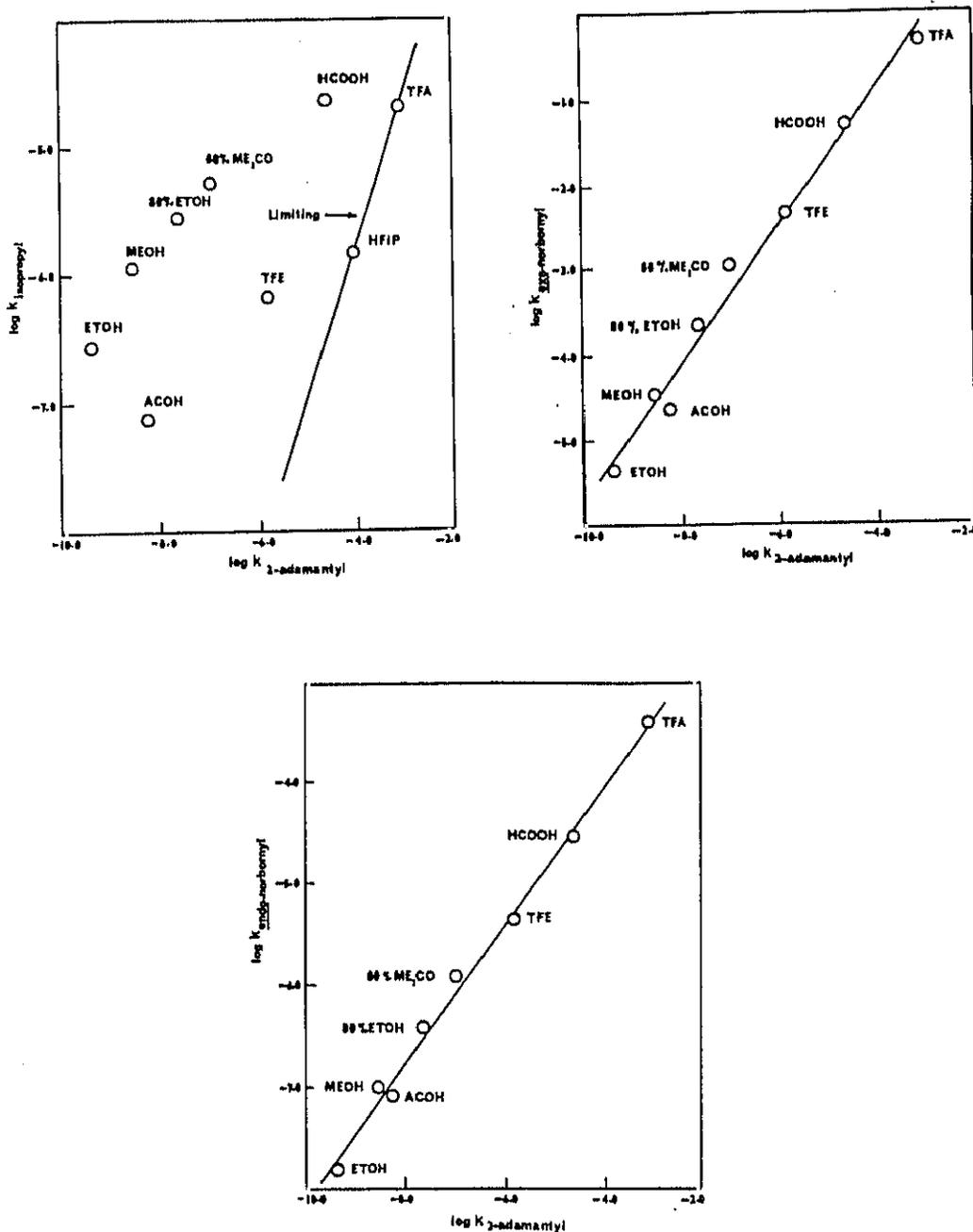


Figura 4

Como se muestra en las gráficas¹³ anteriores, para la solvolisis del tosilato de 2-propilo m es bajo y no hay correlación ($m = 0.44$), mientras que para los tosilatos de *exo*- y *endo*-2-norbornilo ($m = 0.75$ y 0.69 respectivamente) existe una buena correlación, lo que apoya un mecanismo K_c .

Por tanto, mientras el tosilato de isopropilo solvoliza con asistencia del disolvente en la formación del carbocatión, los tosilatos de *exo*- y *endo*-2-norbornilo, solvolizan por vía carbocatiónica sin participación del disolvente, aunque con valores de \underline{m} inferiores a los que presenta el tosilato de 2-adamantilo.

Esto viene a demostrar, que el catión 2-norbornilo no es un carbocatión secundario normal pues sus tosilatos presentan muy poca sensibilidad a la nucleofilia del disolvente y una considerable dependencia de su velocidad de solvolisis con el poder ionizante del medio, como sucede con los derivados terciarios.

Asimismo, medidas termodinámicas realizadas por espectrometría de masas de ión-ciclotrón (ICR), en equilibrios iónicos en fase gaseosa, muestran que el catión 2-norbornilo (**18**) es unas 11,4 Kcal/mol más estable que el ciclopentilo (**27**)¹⁸ e incluso más estable que el *tert*butilo; por tanto, no se comporta como un catión secundario típico.

Estos mismos cálculos termodinámicos muestran también que, por el contrario, los cationes terciarios 2-alkil-2-norbornílicos (**28**), no presentan esta estabilización especial, siendo mucho más similares a otros carbocationes de tipo terciario (figura 5).

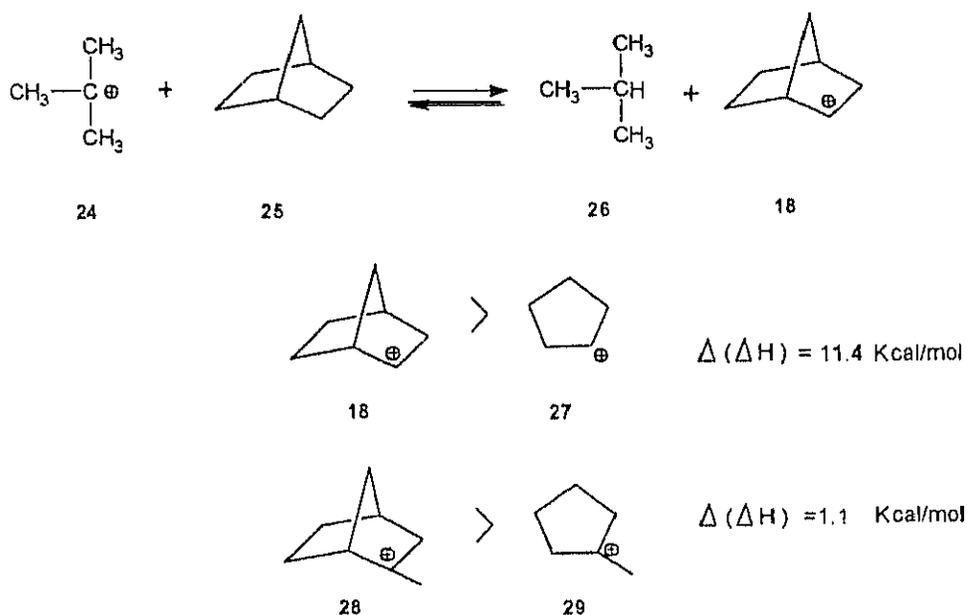


Figura 5

Razonamientos análogos se han efectuado para otros tipos de carbocationes con estructuras puenteadas, pero el caso del catión 2-norbornilo (**18**) es bastante más complicado. La controversia sobre la estructura de este carbocatión ha acaparado la atención de muchos científicos en los últimos 30-40 años, habiéndose propuesto numerosas estructuras para representarlo (figura 6).

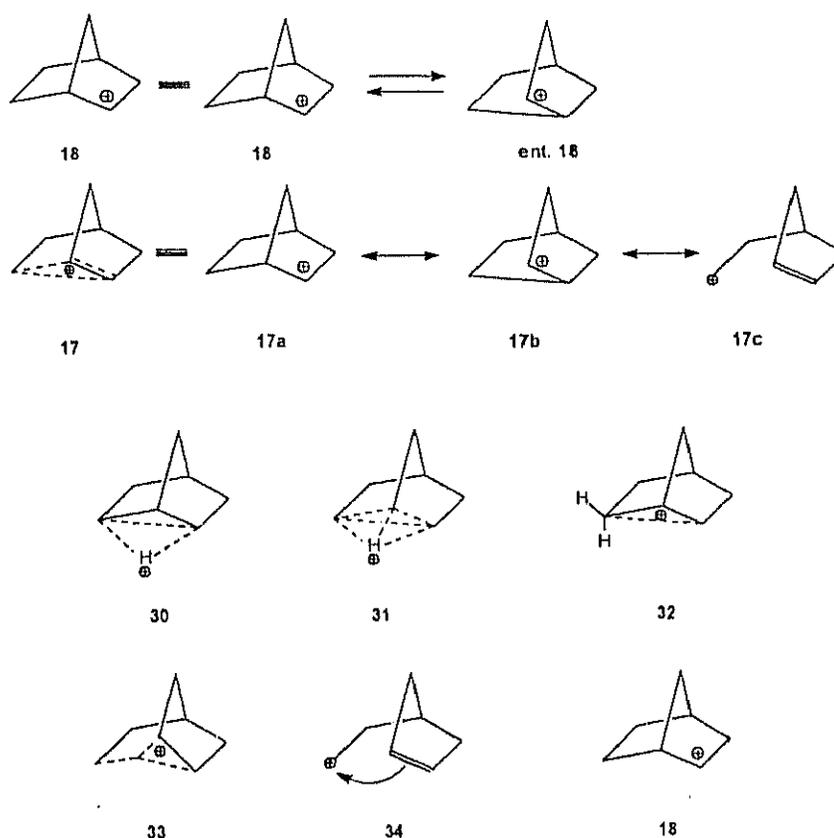


Figura 6

De todas ellas, la más aceptada es la estructura tricéntrica **17** propuesta por Winstein⁷, que se trata de un híbrido de resonancia entre tres estructuras canónicas; Winstein considera además la especie protonada **30**.

Olah y Schleyer suponen que los cationes 2-norbornílicos pueden presentar estructuras diferentemente puenteadas debido a diferentes grados de asistencia σ en la formación de dichos carbocationes. Es por ello que el estudio de la influencia de los sustituyentes es de vital importancia para determinar su verdadera estructura.

Como se ha podido comprobar en multitud de experimentos descritos en la bibliografía, la solvolisis de derivados 2-*exo*-norbornílicos transcurre con racemización total a una velocidad netamente superior que la de los isómeros *endo*. Además, tanto uno como otro isómero conducen únicamente a productos *exo*-sustituídos. Este hecho se ha atribuido a la protección de la cara *endo* por los enlaces parciales del puente.

Sin embargo, H.C.Brown¹² y otros autores consideran que la racemización puede ser debida a que el carbocatión clásico originalmente formado puede experimentar una rápida transposición de Wagner-Meerwein degenerada (a otra estructura del mismo contenido energético) antes de ser atrapado por el nucleófilo. Tal interconversión o equilibrio entre especies clásicas debería presentar, según H.C.Brown, una barrera energética muy pequeña (figura 7).

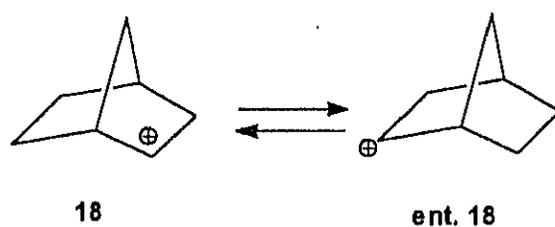
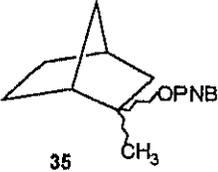
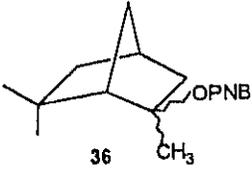
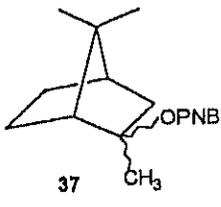
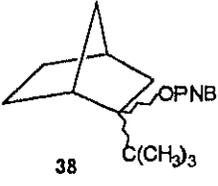


Figura 7

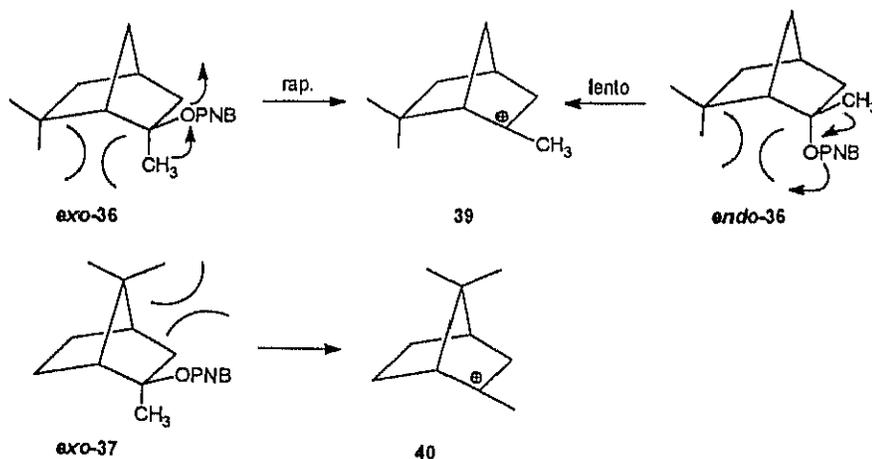
H.C.Brown y col. han realizado un gran número de experimentos cinéticos con derivados de *exo* y *endo*-2-norbornilo, justificando los diferentes valores observados en sus velocidades de solvolisis en base a factores de tipo estérico, que van a jugar un papel decisivo en la velocidad de ionización de los sustratos *exo* y *endo*, sin necesidad de considerar, al menos como único efecto, la asistencia σ del enlace C₁-C₆ en dicha ionización¹⁹. Así, Brown sugiere que para sustratos norbornílicos 2-sustituídos, la estabilización del carbocatión originado por el isómero *exo* es debida a efectos inductivos, conjugativos e hiperconjugativos y no a la formación de estructuras no clásicas. La baja velocidad de solvolisis que presentan los isómeros *endo* se debería entonces a impedimentos estéricos que dificultan su ionización.

En la tabla 1 se recogen algunos ejemplos en los que se muestra la influencia de estos efectos estéricos.

Tabla 1

SUSTRATO	k_{rel}	k_{exo}/k_{endo}	Ref.
 35	1	884	19b
 36	726	$3.63 \cdot 10^6$	19b
 37	4	6.1	19b
 38	—	470	19a

En el caso de (36) la gran diferencia de velocidades de solvolisis entre los isómeros *endo* y *exo* puede atribuirse a que en el isómero *exo*, la interacción estérica entre los metilos *endo* (tensión B) de los carbonos 2 y 6, favorece la salida del grupo OPNB, aliviándose dicha interacción, mientras que en el isómero *endo* ocurriría lo contrario (esquema 5). Por otra parte, la introducción de un grupo gem-dimetilo en posición 7 dificulta la ionización del isómero *exo* (37) por impedimento estérico, con lo cual las dos constantes de velocidad son muy similares (esquema 5).



Esquema 5

Por tanto, la cuestión que se plantea al describir cationes no clásicos como el 2-norbornilo (17) es si la estructura tricéntrica simétrica representa el estado de transición en el equilibrio de cationes no simétricos (clásicos) y se trata de un máximo de energía, o bien debe considerarse como un intermedio, representando entonces un mínimo de energía²⁰ (figura 8).

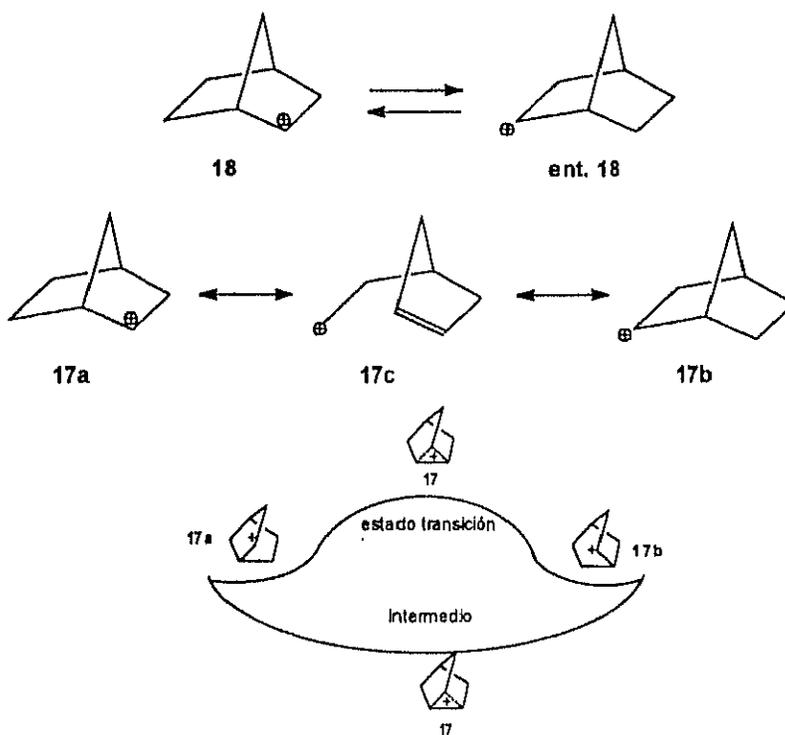
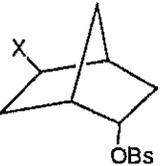
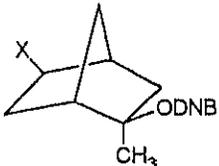


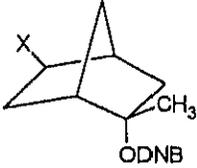
Figura 8

Mientras el gran valor de las relaciones solvolíticas k_{exo}/k_{endo} aún en presencia de sustituyentes estabilizantes en C_2 (como en el caso de **35**) parece indicar la ausencia de una participación σ no clásica, el efecto inductivo de sustituyentes en la posición 5 (la más alejada del centro catiónico, la cual excluye efectos estéricos) sobre la relación k_{exo}/k_{endo} constituye una prueba contundente en favor de una participación σ del enlace C_1-C_6 ²¹. Según estudios efectuados por Lenoir y col.²¹, la presencia de un grupo ciano en posición 5 produce una disminución de velocidad de solvolisis de diversos derivados 2-norbornílicos, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2

SUSTRATO	DISOLVENTE	T(°C)	$k(s^{-1})$	k_H/k_{CN}
	EtOH (60%)	75		1790
14: X=H			1.29	
41: X=CN			$7.10 \cdot 10^{-4}$	
	EtOH (60%)	75		78.2
15: X=H			$2.30 \cdot 10^{-3}$	
42: X=CN			$2.94 \cdot 10^{-5}$	
	Me ₂ CO (60%)	75		90.3
43: X=H			$4.20 \cdot 10^{-3}$	
44: X=CN			$4.65 \cdot 10^{-9}$	

(Continuación Tabla 2)

	Me ₂ CO (60%)	75	23.5
45: X=H			$2.80 \cdot 10^{-5}$
46: X=CN			$1.19 \cdot 10^{-6}$

La diferencia de velocidades que se observa en **14** y **41** es de atribuir al efecto -I del grupo -CN que elimina parcialmente la asistencia σ del enlace C₁-C₆ en la formación del carbocatión. La deceleración observada es mucho menor en el caso de los isómeros *endo*, donde la participación σ es mucho menos importante. Lo mismo sucede en el caso de **43** y **45**, donde únicamente es inhibido el efecto hiperconjugativo del enlace C₁-C₆.

1.1.2. ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS.

Una metodología importante de trabajo en el estudio de carbocationes consiste en la aplicación de métodos espectroscópicos. Así, Olah^{22,23c} y Saunders^{23a,23c} han desarrollado métodos para generar cationes 2-norbornílicos en medios superácidos a bajas temperaturas.

El estudio de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN en estas condiciones²³ permite asegurar irrefutablemente la estructura no clásica para el catión 2-norbornilo (17). El espectro de ¹H-RMN del catión 2-norbornilo (17)^{23c} (figura 8) en medios superácidos a -100°C (173°K) muestra tres señales a δ (ppm) 4.95 (4H), 2.82 (1H) 1,93 (6H), lo cual indica que las migraciones de hidruro 3,2 están congeladas, mientras que las migraciones 6,1,2 y la transposición de Wagner-Meerwein, si es que ésta existe, son todavía rápidas a esta temperatura en la escala de tiempos de la RMN.

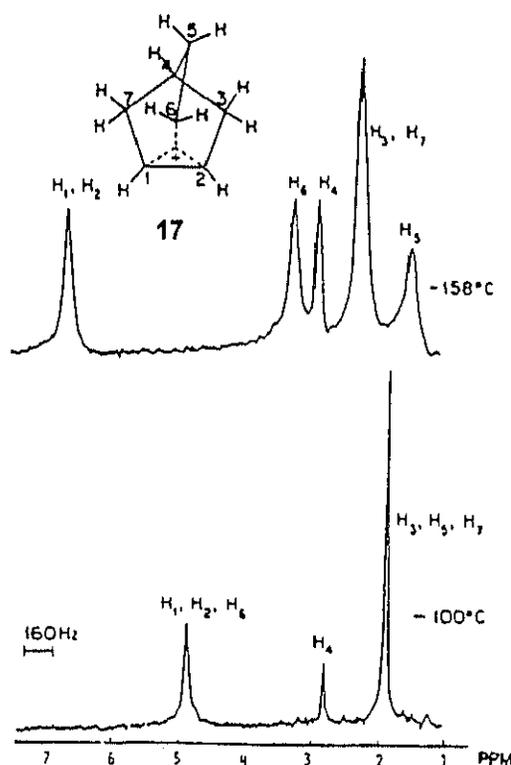


Figura 9

Bajando la temperatura hasta -158°C (115°K), la señal a δ 4,92 ppm se desdobra en dos señales a 6,75 y 3,17 ppm en relación 2:2. La señal a campo más alto se ensancha y desdobra finalmente en las señales a 2.13 y 1.37 ppm en relación 4:2, mientras que la señal a 2.82 ppm permanece inalterada, lo cual indica que a esta temperatura las migraciones 6,1,2 también se han congelado, pero no la transposición de Wagner-Meerwein, caso de que ésta exista. Es decir, el catión 2-norbornilo (17) presenta la estructura simétrica puenteada, o bien la transposición de Wagner-Meerwein es aún muy rápida a esa temperatura con una barrera de menos de 3 Kcal/mol. El estudio del espectro ^{13}C -RMN (figura 10) del mismo catión 17 conduce a idénticas conclusiones. A -80°C (193°K) aparecen tres señales a δ 91.7, 37.7 y 30.8 ppm, lo que indica que las migraciones 3,2 de hidruro están congeladas, pero no las 6,1,2 ni la transposición de Wagner-Meerwein, (caso de que ésta exista) que aún son rápidas a esta temperatura.

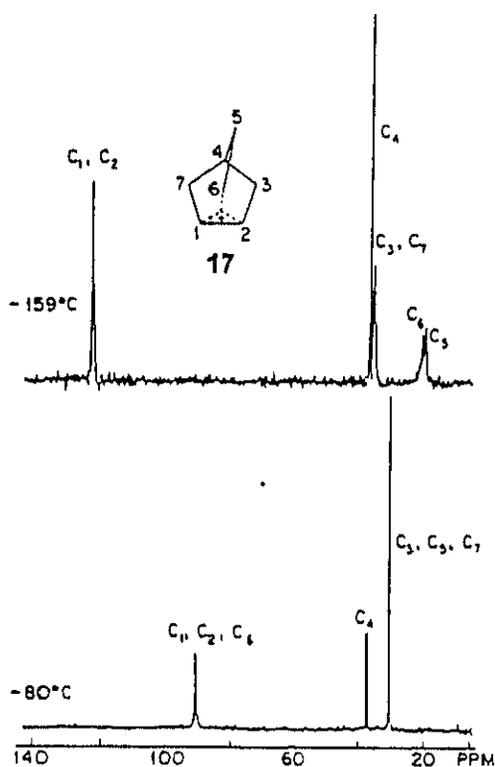


Figura 10

Enfriando hasta -159°C (114°K) las señales a 91.7 y a 30.8 ppm se desdoblán en dos grupos, dando lugar al espectro de la parte superior, donde C_1 y C_2 son isocronos, lo que indica que, o el carbocatión es tricéntrico simétrico (17), o bien la barrera energética para la transposición de Wagner-Meerwein es muy pequeña ($\ll 0.2$ Kcal/mol).

Yannoni y col.^{23d} han estudiado el espectro ^{13}C -RMN del catión 2-norbornilo (17) en el intervalo de temperaturas comprendido entre 5 y 200°K (figura 11), utilizando la técnica CPMASM (cross polarization magic angle spinning method).

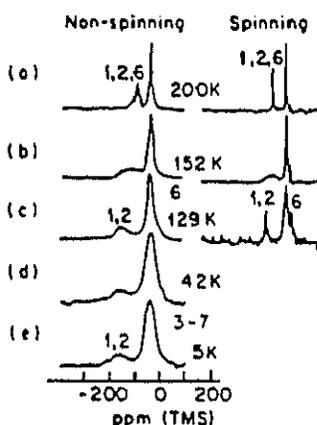


Figura 11

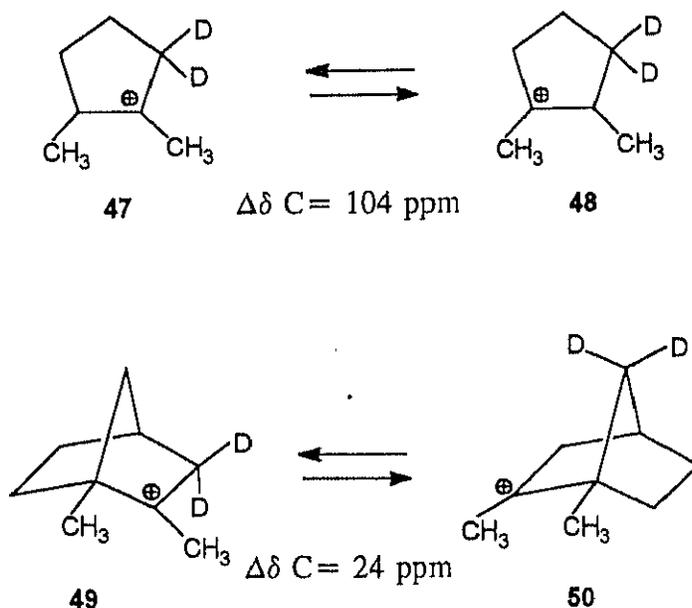
A 150°K la señal a bajo campo comienza a ensancharse debido a la congelación de las migraciones de hidruro, quedando únicamente la correspondiente a C_1 y C_2 . De 129°K a 5°K el espectro no se altera con el enfriamiento, lo que significa que el catión 2-norbornilo (17) representa una especie con un solo mínimo energético cuya barrera para la transposición de Wagner-Meerwein entre especies clásicas, si estas existieran, sería menor de 0.2 Kcal/mol. Dado que las energías conocidas para este proceso son superiores (del orden de 3 ó 4 Kcal/mol), esta prueba asegura irrefutablemente la estructura no clásica puenteada (17) frente a la clásica (18).

Según estudios efectuados por M. Saunders^{23c}, la perturbación isotópica producida al sustituir asimétricamente ciertos carbocationes, con deuterio, permite distinguir entre sistemas con un mínimo de energía o dos mínimos degenerados en rápido equilibrio.

En un sistema degenerado tal como el del norbornilo u otros carbocationes afines, aunque los iones experimenten una rápida interconversión, la introducción de un isótopo como el deuterio en determinadas posiciones, hace que las energías de las dos especies en equilibrio sean ligeramente diferentes y que la constante de equilibrio difiera notablemente de la unidad, apareciendo diferentes concentraciones de dichas especies.

Esto se traduce en que en el espectro de ¹³C-RMN la señal de coalescencia aparece desplazada como consecuencia de la sustitución por deuterio.

Los desplazamientos que se observan pueden superar 100 ppm (figura 12). Tal es el caso de carbocationes como el 1,2-dimetilciclopentilo (47) y el 1,2,-dimetilnorbornilo (49), que son considerados como clásicos y por tanto, representativos de equilibrios rápidos entre especies tricoordinadas.



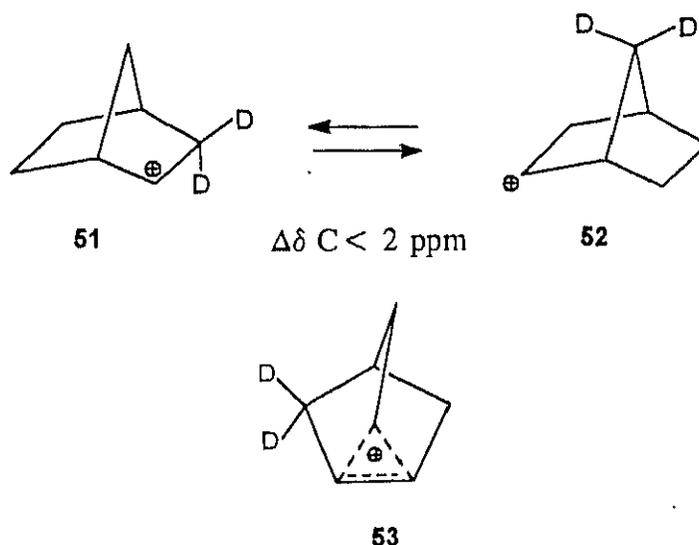


Figura 12

Sin embargo, en el caso del catión 2-norbornilo 3,3-dideuterado (51) el desdoblamiento observado no supera las 2 ppm, lo cual está de acuerdo con la estructura no clásica tricéntrica para el catión 2-norbornilo (17), es decir, se trata de una única especie con un mínimo energético.

Olah y col.^{22b} han estudiado el espectro ESCA del catión 2-norbornilo en medios superácidos. Dicho espectro ESCA muestra dos señales con una relación de intensidades 2:5, lo que apoya la estructura no clásica, ya que la clásica hubiera supuesto un espectro con relación de señales 1:6. En el caso del 2-metil-2-norbornilo (28), considerado como clásico, la relación de señales es 1:7.

En la figura 13 se muestran los espectros teóricos para la estructura clásica y no clásica, así como el experimental.

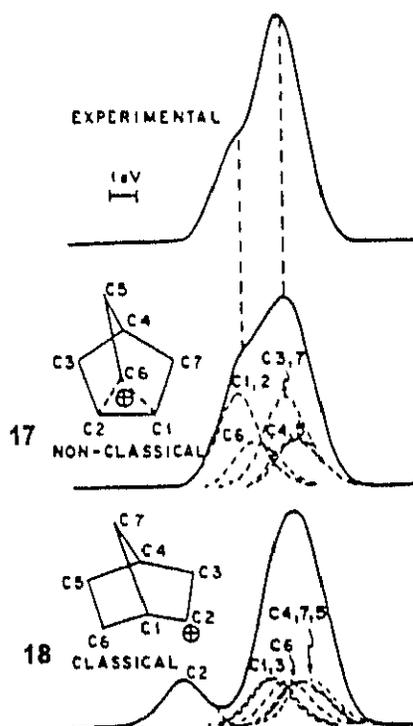


Figura 13

Aunque este espectro ha sido muy discutido por otros autores como H.C.Brown y G.M.Kramer, es de destacar que Grunthner^{23c} ha reestudiado dicho espectro ESCA en un espectrofotómetro electrónico de rayos X utilizando técnicas de alto vacío (de alta resolución), demostrando su reproducibilidad.

Además, los resultados obtenidos por el estudio de los espectros ESCA están de acuerdo con los estudios teóricos llevados a cabo por Allen y Goetz²⁴ sobre las estructuras clásica (18) y no clásica del catión 2-norbornilo (17) mediante los métodos STO-3G y STO-4.31G. La concordancia entre el espectro calculado y el obtenido experimentalmente para el catión no clásico, es muy buena y claramente diferente para el espectro calculado en el caso del catión no clásico.

Recientemente, Schleyer y col. han desarrollado una nueva técnica experimental que permite el estudio de intermedios reactivos de corta vida media, como carbocationes, en matrices criogénicas de SbF_5 por espectroscopía infrarroja.

Por medio de esta técnica, estos autores junto con W.Koch y col.²⁵, han grabado el espectro de infrarrojo del catión 2-norbornilo (17), encontrando notables

diferencias con el del 2-*exo*-cloronorbornano (**54**) precursor, sobre todo en la región comprendida entre 1440 y 1340 cm^{-1} (figura 14).

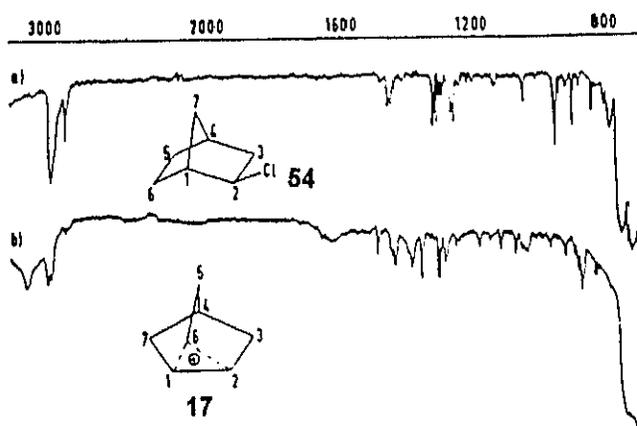


Figura 14

La concordancia de los datos del espectro real con el obtenido por cálculos teóricos (MP2/G-31G^{*}) para la estructura no clásica pone de manifiesto una vez más la naturaleza tricéntrica del catión 2-norbornilo (**17**).

Por otra parte, recientemente, se ha obtenido por primera vez una sal estable del catión 1,2,4,7-*anti*-tetrametil-2-norbornilo (**55**) lo que ha permitido su estudio por difracción de rayos X²⁶, demostrándose que posee una geometría distorsionada respecto del esqueleto del norbornano, lo que constituye una prueba inequívoca de una estructura tricéntrica no clásica (figura 15).

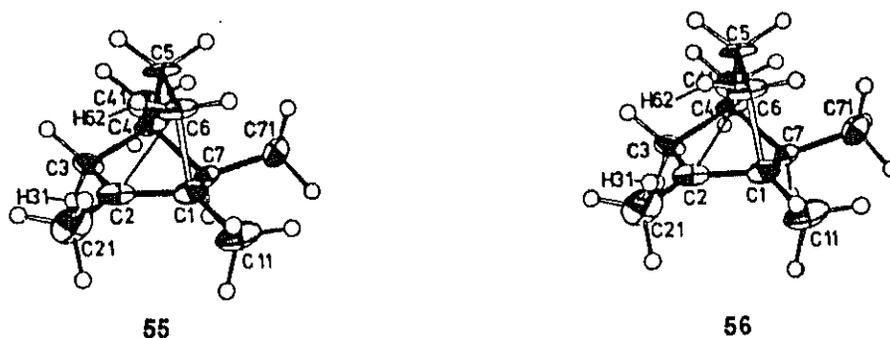


Figura 15

I.1.3. ESTUDIOS TEÓRICOS: CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS Y AB INITIO.

La mayoría de los datos experimentales y teóricos han establecido claramente la estructura no clásica para el catión 2-norbornilo; no obstante en lo concerniente a métodos teóricos, hasta fechas muy recientes, los intentos llevados a cabo para computar energías, longitudes y ángulos de enlace para la geometría de la estructura clásica, han sido inadecuados o han fallado.

Muy recientemente, P.v.R. Schleyer y col.²⁷ han efectuado cálculos ab initio (MP2/G-31G*) acerca de la estructura clásica del catión 2-norbornilo. Su geometría, optimizada por este método correlaciona muy bien con la del norbornano. La estructura constituye un punto estacionario rigurosamente definido y puede utilizarse como modelo para el catión 2-norbornilo clásico.

La energía de la estructura clásica es 13.6 Kcal/mol más alta que la de la no clásica, lo cual está de acuerdo con las estimaciones realizadas en fase gaseosa.

La estructura clásica (57) (figura 16) puede utilizarse también para predecir los desplazamientos químicos de ¹³C-RMN del catión 2-norbornilo clásico. Según los autores, la comparación de los desplazamientos químicos calculados para ambas estructuras, la clásica y tricéntrica con los obtenidos experimentalmente, confirman una vez más la estructura simétrica no clásica para el catión 2-norbornilo.

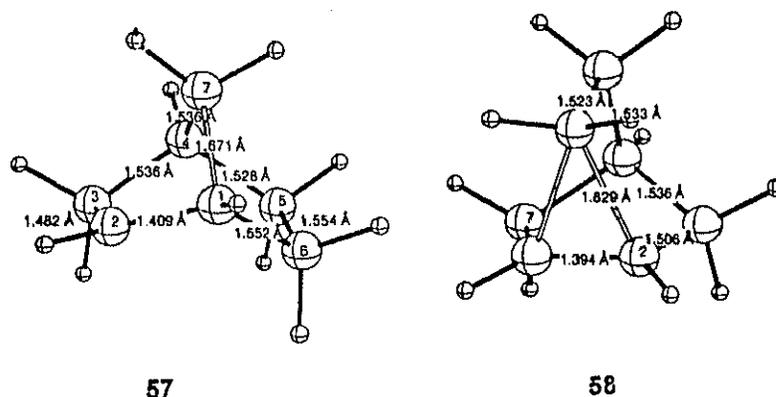


Figura 16

Los métodos espectroscópicos y cálculos teóricos parecen demostrar inequívocamente la estructura deslocalizada; no obstante, H.C. Brown aún la cuestiona, insistiendo en que las condiciones en que se graban los espectros (medios superácidos y bajas temperaturas) no son equiparables a las de los medios solvolíticos. Según este autor, todas las estructuras no clásicas propuestas para un buen número de carbocationes (véase figura 3) no tienen razón de ser y únicamente admite como caso no resuelto el caso concreto del catión 2-norbornilo (17).

Resulta así interesante realizar un estudio de la estructura de carbocationes considerados tradicionalmente inestables, como son los cationes cabeza de puente, ya que cualquier factor estabilizante se pone de manifiesto de forma clara al estudiar la correlación estructura-reactividad en la solvolisis de sus correspondientes derivados precursores.

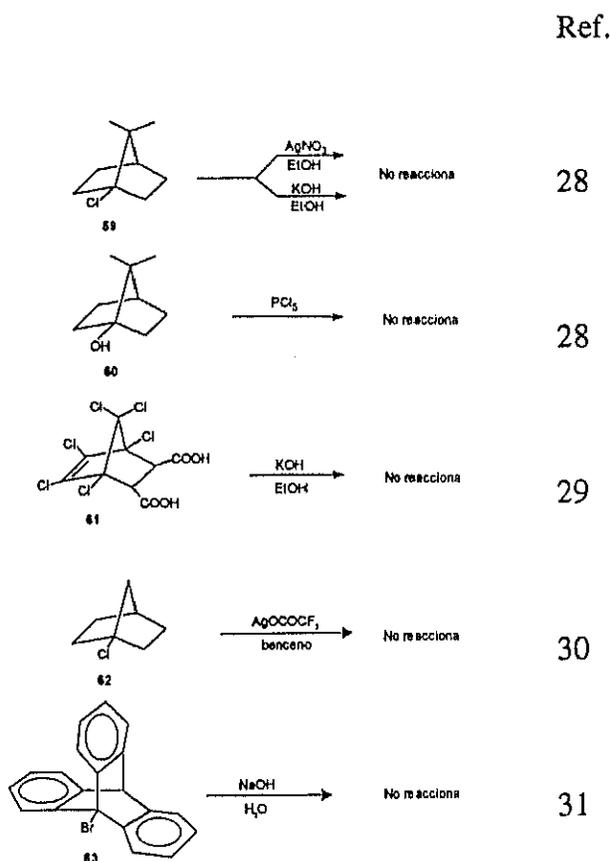
Dentro de los carbocationes cabeza de puente, los carbocationes 1-norbornílicos son los más estudiados en la bibliografía, aunque con el serio inconveniente de que su formación, así como la síntesis de sus precursores, no es fácil como se verá más adelante. Por ello, hasta la fecha, no ha sido posible llevar a cabo un completo estudio de la correlación estructura-reactividad en derivados 1-norbornílicos diferentemente sustituidos.

I.2. CARBOCATIONES CABEZA DE PUENTE.

I.2.1. REACTIVIDAD DE DERIVADOS CABEZA DE PUENTE.

El interés del estudio de la química de los derivados cabeza de puente en esqueletos bicíclicos fue puesta de manifiesto por primera vez por Bartlett y Knox²⁸. Estos autores advirtieron la extrema falta de reactividad de los derivados cabeza de puente de apocanfilo y tripticilo en reacciones de sustitución nucleófila.

La bibliografía abunda en ejemplos cualitativos de esta escasa o nula reactividad de derivados cabeza de puente del biciclo [2.2.1] heptano y del tripticilo, como se muestra en el esquema 6.

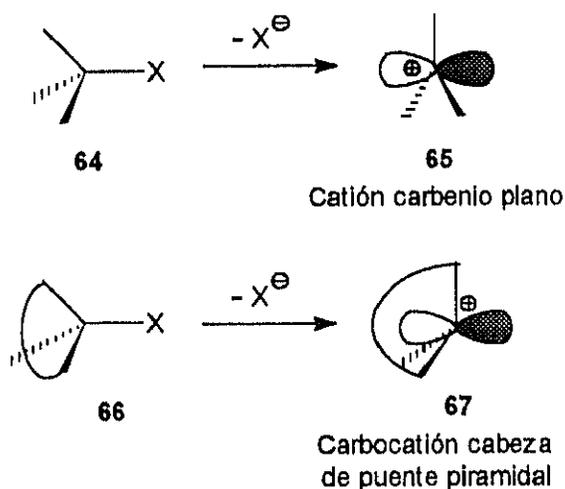


Esquema 6

La inercia reactiva de estos compuestos deriva de dos importantes factores:

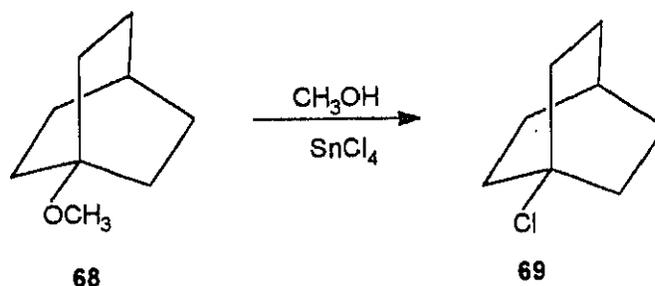
a) La imposibilidad del sustrato bicíclico para experimentar la inversión de Walden (dada su estructura rígida) y por tanto, de dar reacciones de sustitución nucleófila bimolecular.

b) La inestabilidad de los carbocationes formados en procesos S_N1 , derivada de su geometría no planar, ya que la rigidez de la estructura bicíclica impide que éstos adopten la configuración trigonal plana requerida por la hibridación sp^2 (esquema 7).



Esquema 7

Así pues, la característica más distintiva de los derivados cabeza de puente es su baja reactividad general, derivada de la estructura no plana de los carbocationes generados en procesos S_N1 . Es necesario puntualizar, sin embargo, que en el caso del bromuro de tripticilo (**63**) la inercia reactiva no solamente reside en la geometría no planar del carbocatión intermedio menos tenso, sino que también es necesario tener en cuenta la desestabilización producida por el efecto $-I$ de los anillos aromáticos. Según Bartlett y col.³², los derivados de tripticilo reaccionan unas 10^9 veces más lentamente que los del biciclo [2.2.2] octilo. La mayor reactividad de este último sistema³³, menos tenso, se muestra en el esquema 8.



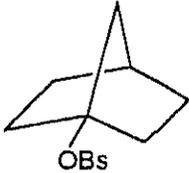
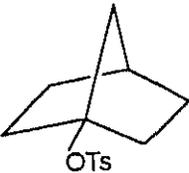
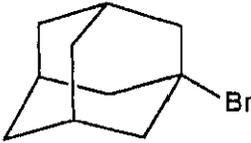
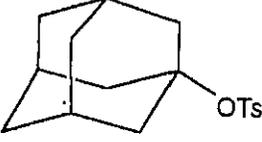
Esquema 8

La inercia reactiva que presentan los derivados del 1-biciclo [2.2.1] heptilo corresponde a una situación límite dentro de la falta de reactividad general de los derivados cabeza de puente; no obstante, se han publicado datos cinéticos de la solvolisis del bromuro (70)^{34,35}, brosilato (71)³⁵ y tosilato (72)³⁵ de 1-norbornilo, así como del brosilato de apocanfilo (73)³⁶ y del cloruro de 1-norbornilo (62) en condiciones extremas (m-cresol a 322 °C)³⁷. En la tabla 3 se muestran las velocidades de solvolisis de estos derivados así como del bromuro (74) y tosilato (75) de 1-adamantilo.

Tabla 3

SUSTRATO	DISOLVENTE / T(°C)	k(s ⁻¹)	Ref.
 62	m-Cresol / 322		37
 70	EtOH (80%) / 25.0	7.00·10 ⁻¹⁶	34

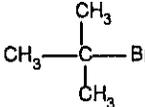
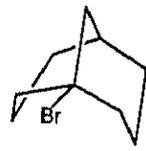
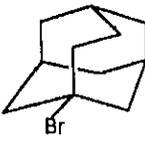
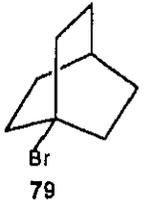
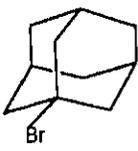
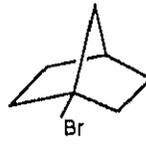
(Continuación tabla 3)

 71	HOAc/NaOAc / 25.0	$2.78 \cdot 10^{-14}$	35
 72	HOAc/NaOAc / 25.0	$9.00 \cdot 10^{-15}$	35
 73	Dioxano (70%) / 200.1	$4.44 \cdot 10^{-5}$	36
 74	EtOH(80%) / 25.0	$4.38 \cdot 10^{-7}$	35
 75	HOAc / 25.0	$5.86 \cdot 10^{-4}$	35

Estos datos cinéticos junto con los recogidos en la tabla 4, donde se establece una comparación entre derivados terciarios de cadena abierta como el bromuro de

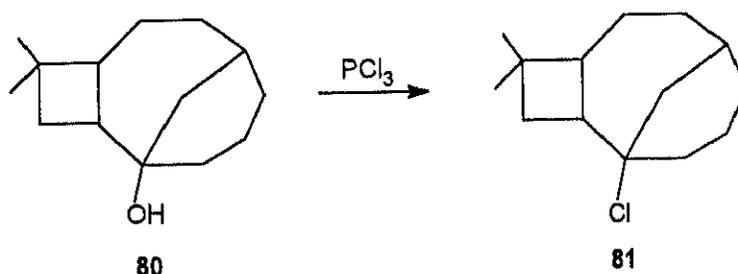
tercbutilo y otros derivados cabeza de puente³⁵, ponen de manifiesto la dificultad con que estos sustratos reaccionan por vía unimolecular.

Tabla 4

SUSTRATO	k_{rel} (EtOH 80%)	SUSTRATO	k_{rel} (EtOH 80%)
 76	1	 78	10^{-2}
 77	0.5	 79	10^{-6}
 74	10^{-3}	 70	10^{-13}

Los datos de la tabla 4 muestran, además, que a medida que aumenta el tamaño del esqueleto bicíclico y disminuye la tensión angular, los correspondientes derivados cabeza de puente son más reactivos, ya que aumenta la estabilidad del catión intermedio al adoptar éste una geometría más cercana a la trigonal plana, requerida por la hibridación sp^2 , que le es más propia. Este aspecto se discutirá con más detalle en el apartado I.2.1.1.

Las posiciones cabeza de puente en sistemas policíclicos de gran número de eslabones se comportan como centros terciarios normales, debido a que la pequeña tensión existente determina que el carbocatión formado sea plano o casi plano. En esta clase de sistemas, las reacciones a través de cationes carbenio (o carbonio) transcurren con facilidad³⁸ (esquema 9).



Esquema 9

A pesar de su baja reactividad, los derivados cabeza de puente han desempeñado un importante papel en el desarrollo de la Química Orgánica-Física, ya que son sustratos especialmente adecuados para la investigación de procesos $\text{S}_{\text{N}}1$, dado que la rigidez del esqueleto molecular impide procesos bimoleculares así como participación del disolvente (procesos k_{s}) que interviene en muchas ocasiones en la solvolisis de derivados terciarios y sobre todo secundarios³⁹. Su intervalo de reactividades comprende más de 22 órdenes de magnitud⁴⁰.

Por otra parte, la competencia con procesos de eliminación está muy limitada debido a la imposibilidad de formación de olefinas anti-Bredt, muy desfavorecidas energéticamente. Esto hace de los derivados cabeza de puente sustratos idóneos para el estudio de relaciones estructura-reactividad. Dicho estudio ha podido llevarse a cabo fundamentalmente gracias al empleo de buenos grupos salientes como el trifluorometilosulfonato, según se verá posteriormente.

I.2.1.1. Carbocationes cabeza de puente.

Como se acaba de exponer en el anterior apartado, los esqueletos bicíclicos pequeños como el biciclo [2.2.1] heptano, han representado un papel fundamental en la historia de la Química Orgánica-Física, ya que mantienen relaciones espaciales bien definidas entre los sustituyentes insertos en ellos y además poseen especiales características de tensión y ángulos de enlace. Su importancia se pone de manifiesto por el hecho de que la estructura plana de los cationes carbenio se dedujo, en primera instancia⁴¹, de la observación de la enormemente reducida reactividad de compuestos como los que se han citado anteriormente, (véase tabla 4), en los que la tensión angular obliga al carbocatión a adquirir una estructura claramente no planar con la consiguiente disminución de su estabilidad⁴².

Un ión carbenio es más estable en una conformación con hibridación sp^2 , situando los tres grupos alquilo en un plano separados por ángulos de 120° y acomodando su deficiencia electrónica en un orbital p perpendicular a éste. Este tipo de hibridación mantiene a los tres grupos o ligandos lo más alejados posible, minimizándose las repulsiones entre ellos, al mismo tiempo que permite una hiperconjugación efectiva con los enlaces C-H y C-C vecinos. Esta geometría es similar a la que adoptan moléculas isoelectrónicas como trihaluros de boro y trialquilboranos (figura 17).

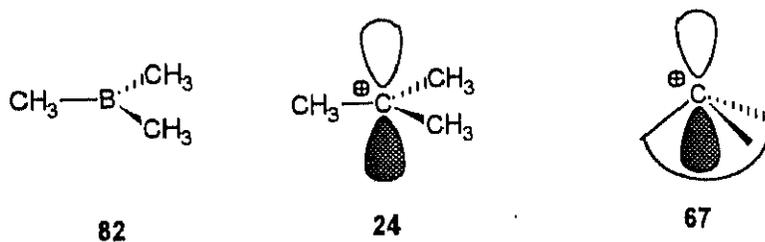
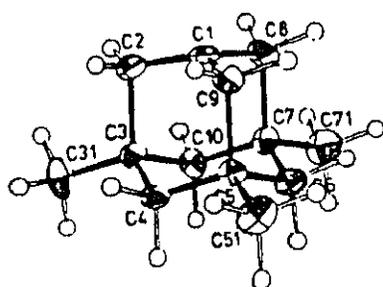


Figura 17

De acuerdo con esto los carbocationes cabeza de puente, necesariamente no planos, son inestables y difíciles de generar; poseen una energía de tensión adicional que no existe o es más pequeña (salvo algunas excepciones) en el correspondiente precursor neutro.

Evidentemente, cuanto mayor es la energía de tensión del esqueleto bicíclico, más se aleja el correspondiente carbocatión cabeza de puente de la planaridad adquiriendo un cierto grado de piramidalidad o carácter sp^3 . Así, los espectros de rayos X de carbocationes en sistemas bicíclicos poco tensos, como el 3,5,7-trimetil-1-adamantilo (**83**)⁴³ muestran que, aunque el carbocatión no adquiere una estructura totalmente plana, su desviación de esta situación ideal es solo de 2° (figura 18).



83

Figura 18

El catión 1-adamantilo (**84**) está estabilizado por hiperconjugación con los enlaces C-C en posición β (figura 19), ya que la hiperconjugación con los enlaces C-H no es favorable puesto que violaría la regla de Bredt.

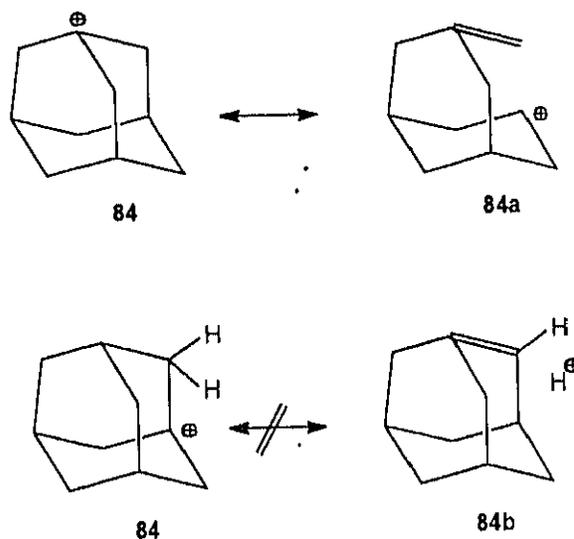


Figura 19

No obstante, también se ha postulado que el catión 1-adamantilo (**84**) puede estar estabilizado por interacciones a través del espacio, como se verá más adelante.

Recientemente⁴⁴ se ha podido comprobar que el carbocatión 1-biciclo [4.4.4] tetradecenilo (**85**) está estabilizado por el átomo de hidrógeno de la cabeza de puente opuesta, formado por un enlace C-H-C tricéntrico con dos electrones. La estabilidad de carbocationes tan poco tensos como éstos es comparable a la de otros terciarios alquílicos como el *terc*butilo, lo que permite que puedan ser estudiados espectroscópicamente en medios superácidos.

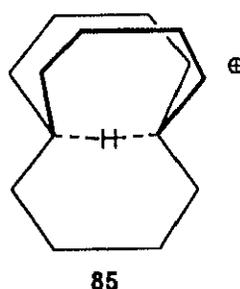


Figura 20

Sin embargo, otros carbocationes más tensos como 3-noradamantilo (**86**), 1-norbornilo (**87**) o cubilo (**88**), debido a la rigidez del esqueleto bicíclico, no pueden adquirir hibridación sp^2 , y son especies altamente reactivas. Análogamente a lo que sucede en el caso del catión 1-adamantilo (**84**), el catión 1-norbornilo (**87**) tampoco puede estabilizarse por hiperconjugación con los enlaces C-H (figura 21), ya que también violaría la regla de Bredt.

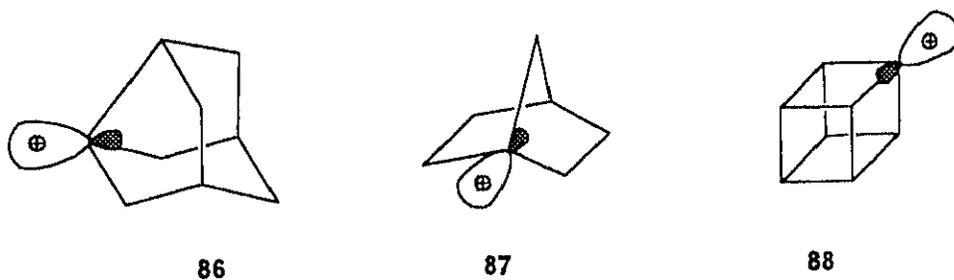


Figura 21

Las mismas consideraciones pueden aplicarse al caso del catión 3-noradamantilo (**86**) que, al igual que el 1-norbornilo (**87**), no ha podido observarse directamente en disolución (figura 22).

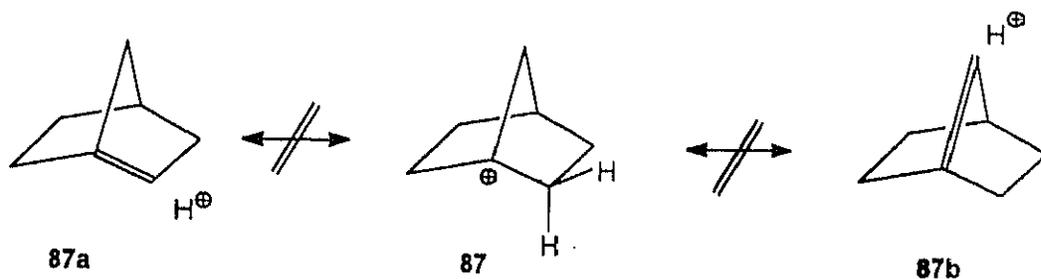


Figura 22

Otro carbocatión que ha despertado notable interés en fechas recientes es el cubilo (**88**), propuesto por Eaton y col.^{45a,45b} como intermedio en la solvolisis del triflato de cubilo. Estos autores han encontrado además, que el triflato de cubilo es mucho más reactivo que el de 1-norbornilo, lo cual está de acuerdo con los resultados de los cálculos ab initio efectuados por Hrovat y Borden^{45c}, que indican que el catión cubilo (**88**) es más estable que el 1-norbornilo (**87**), no obstante, tampoco ha podido ser observado directamente en disolución (medios superácidos).

Ya que el catión cubilo (**88**) podría estabilizarse por deslocalización de carga a través de los enlaces C-C, se ha sugerido^{45a,45b} que puede considerarse como un catión no clásico de tipo ciclopropilcarbinilo (figura 23).

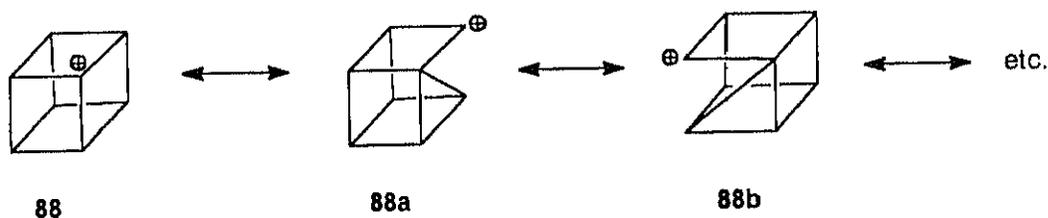


Figura 23

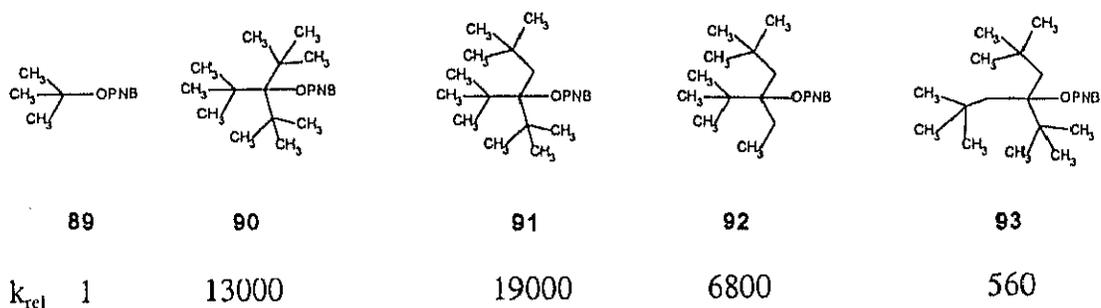
Recientemente, Olah y col.⁴⁶ han llevado a cabo alquilaciones Friedel-Crafts de benceno y derivados monosustituídos, con 1-cloronorbornano, 3-bromo- ó cloronoradamantano y fluorocubanos en presencia de tricloruro de aluminio o trifluoruro de boro, encontrando que las reacciones transcurren con facilidad a temperatura ambiente o inferiores a ésta, con rendimientos moderados. Estos autores proponen como intermedios, complejos fuertemente polarizados del correspondiente haluro cabeza de puente con tricloruro de aluminio o trifluoruro de boro, en equilibrio con el carbocatión cabeza de puente.

Según estos autores, tales carbocationes (figura 22), debido a su tensión, no pueden adquirir hibridación sp^2 , por lo que su centro catiónico posee un orbital sp^3 vacío que no puede estabilizarse adecuadamente por hiperconjugación; por tanto son altamente reactivos y de corta vida, no pudiéndose observar en medios superácidos.

I.2.2. INFLUENCIA DE LOS EFECTOS ESTÉRICOS EN PROCESOS S_N1 .

Cuando una reacción es mucho más rápida o mucho más lenta que lo que cabría esperar en base a los efectos electrónicos de los sustituyentes (efectos inductivo, conjugativo, hiperconjugativo, frangomérico, anquimérico), puede pensarse que la velocidad de dicha reacción está influenciada por efectos estéricos. El carácter decelerante de éstos en procesos S_N2 está bien definido desde hace varias décadas⁴⁷.

Los efectos estéricos, sin embargo, pueden producir aumentos de la velocidad de solvolisis en procesos S_N1 . El átomo de carbono unido directamente al grupo saliente en un haluro de alquilo o en un éster presenta hibridación sp^3 y por tanto ángulos de enlace próximos a 110° , pero cuando adquiere hibridación sp^2 en el proceso de ionización, dichos ángulos aumentan hasta 120° . Si los tres grupos alquilo de un derivado terciario son suficientemente voluminosos, el ángulo tetrahédrico se ve forzado o distorsionado, apareciendo una tensión en los tres enlaces, denominada tensión B (de back-strain)⁴⁸. Dicha tensión se alivia al incrementarse el ángulo entre enlaces durante el proceso de ionización de la molécula para dar lugar al carbocatión (o ión carbenio), lo que da lugar a un aumento de la velocidad de solvolisis. En la figura 24 se muestran los valores de constantes de velocidad de solvolisis relativas (tomando como 1 la del p-nitrobenzoato de tercbutilo) de varios derivados terciarios, en acetona acuosa del 60% a $40^\circ C$, donde se pone de manifiesto el efecto acelerante de la tensión B⁴⁹.



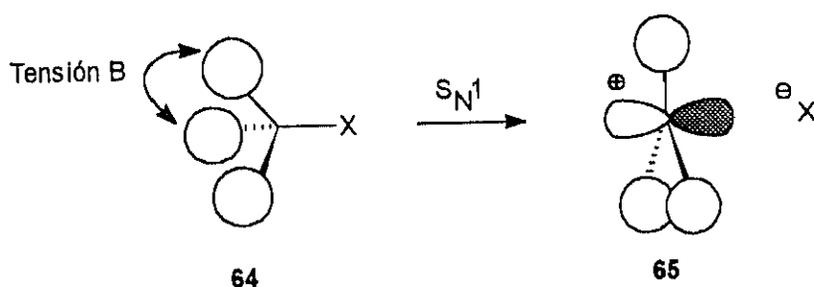


Figura 24

También se han observado aumentos de velocidades de solvolisis debidos a la tensión de enlaces producida por interacción o congestión estérica entre el grupo saliente y el sustrato⁵⁰. A este tipo de tensión se le denomina tensión F (F-strain) y depende de los tamaños del grupo saliente y del sustrato. Evidentemente, es mayor para sulfonatos y benzoatos que para derivados halogenados.

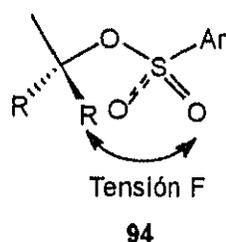


Figura 25

Existen otros tipos de tensión, como la tensión interna o tensión I (I-strain)^{51,52} que se pone de manifiesto en sistemas cíclicos como consecuencia del eclipsamiento entre distintos grupos o sustituyentes. Así, el 1-cloro-1-metilciclopentano (**96**) solvoliza más rápidamente que el cloruro de *tert*-butilo (**95**) y que el 1-cloro-1-metilciclohexano (**97**)⁵², debido a que en la formación del catión carbenio intermedio se libera tensión debida al eclipsamiento entre los grupos.

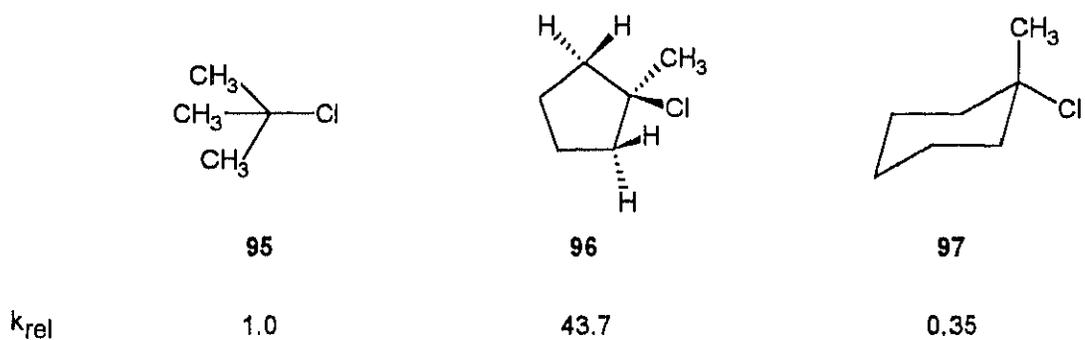


Figura 26

Existen más tipos de tensiones, pero los más importantes, dentro del contexto de nuestro estudio, son los tres que acabamos de mencionar; de todas ellas nos volveremos a ocupar más adelante.

I.2.3. RELACIÓN ESTRUCTURA-REACTIVIDAD EN DERIVADOS CABEZA DE PUENTE.

La relación existente entre la estructura y la reactividad de derivados cabeza de puente ha sido objeto de estudio por parte de varios autores.

Así, Bartlett^{28,31a,53} y Doering⁵⁴ llegaron a la conclusión de que la no planariedad era el factor más importante a tener en cuenta en la química de los carbocationes cabeza de puente, sugiriendo que sería posible estimar las reactividades relativas de varios sistemas calculando la energía de tensión necesaria para transformarlos en una estructura plana.

El desarrollo de métodos computacionales y su aplicación al análisis conformacional ha permitido realizar medidas cuantitativas de la influencia de la tensión de enlaces sobre la velocidad de solvolisis de derivados cabeza de puente. Schleyer y Gleicher⁵⁵ han calculado la energía de tensión en hidrocarburos policíclicos y sus correspondientes carbocationes, llegando a la conclusión de que puede representarse como la suma de varios términos independientes

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{cambio long. enlace}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{no enlace}}$$

La energía total se minimiza como una función de la geometría del sistema considerado. La energía estérica de una molécula es, en principio, la suma de valores de energías parciales debidas a:

- a) Desviaciones de las longitudes y ángulos de enlace de sus valores ideales.
- b) Interacciones de tipo torsional.
- c) Interacciones a través del espacio o de "no enlace".

Los estudios sistemáticos acerca de la solvolisis de derivados cabeza de puente llevados a cabo por Schleyer y col.⁵⁶ durante la década de los años 60, permitieron a estos autores explicar las variaciones observadas en las velocidades de solvolisis, medidas en términos de cambios de tensión en la molécula (determinados por mecánica molecular) producidos al cambiar la hibridación del átomo de carbono cabeza de puente de sp^3 , en el estado inicial, a sp^2 en el estado de transición.

Los valores de las diferencias de energías de tensión entre el estado inicial (tomando como base el hidrocarburo) y el final (el carbocatión), calculados por estos autores, presentan una buena correlación lineal con las velocidades de solvolisis medidas experimentalmente.

En la figura 27 se muestra la representación gráfica de la variación de la velocidad de solvolisis (expresada como logaritmo de las constantes relativas) frente a la energía de tensión ΔH_{st} .

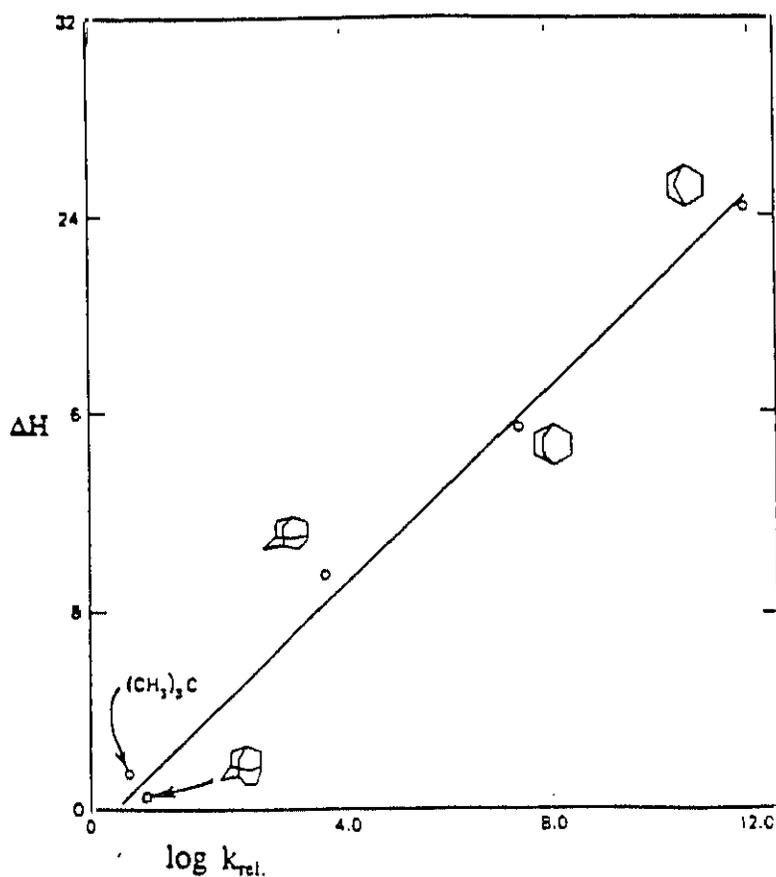


Figura 27

En la tabla 5 se recogen los valores de los diferentes parámetros de la ecuación, expresados como diferencia de energía de tensión entre el carbocatión y el hidrocarburo.

Tabla 5: Componentes del incremento de tensión^a (Kcal/mol)

SUSTRATO	LONGITUD DE ENLACE	CAMBIO ÁNGULO DE ENLACE	VAN DER WAALS	TORSIONAL
t-butilo	-0.06	0.145	-0.230	3.000
3-Homoadamantilo	0.337	-1.508	1.087	0.317
1-Adamantilo	-0.120	8.140	1.776	0.376
1-Biciclo[2.2.2]octilo	0.123	8.157	4.337	0.317
1-Biciclo[2.2.1]heptilo	1.040	23.286	0.461	-0.398

a) Tensión en iones carbenio de hidrocarburos.

La investigación realizada por Schleyer y Bingham⁵⁷, no obstante, reveló dos aspectos o comportamientos un tanto enigmáticos:

-Por una parte, encontraron diferentes correlaciones lineales (con diferentes pendientes) en el estudio de la solvolisis de cloruros ($m=3.12$), bromuros ($m=2.44$), p-toluensulfonatos (tosilatos) ($m=1.11$) y trifluorometanosulfonatos (triflatos) ($m=0.94$).

-En segundo lugar, uno de los compuestos ensayados, el p-toluensulfonato de perhidrotriquinaceno (**98**) solvolizaba unas 10^9 veces más lentamente de lo que cabía esperar en base a los cálculos teóricos basados en las diferencias de energía de tensión, según se muestra en la gráfica de la figura 24 donde se refleja la correlación entre la diferencia de energía de tensión entre el carbocatión y el hidrocarburo y las velocidades de solvolisis relativas de varios derivados cabeza de puente policíclicos^{56a,57}. En este caso se ha introducido una corrección debida al uso de diferentes grupos salientes ($X = -Cl, -OTs, -OTf$).

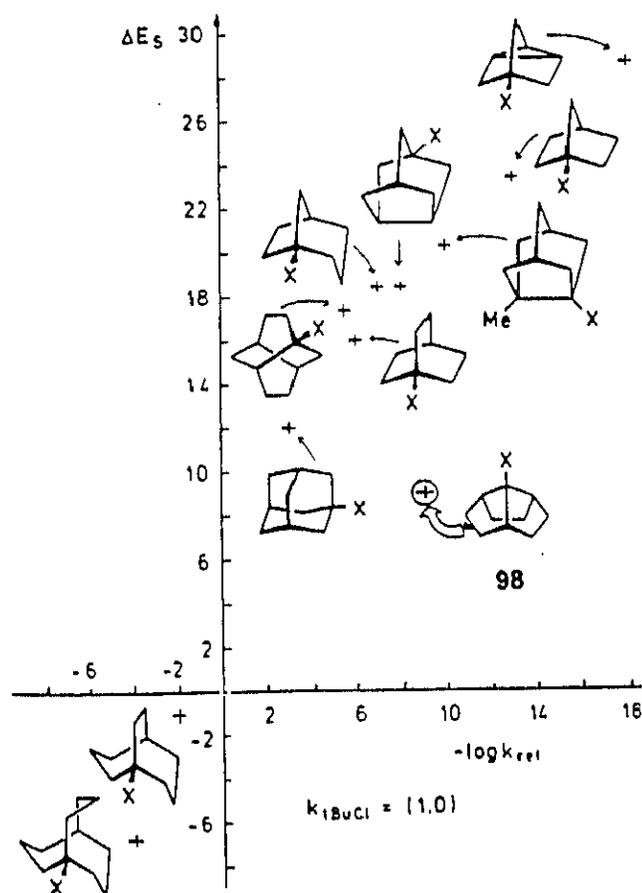


Figura 28

La primera anomalía se atribuyó al modelo computacional. En efecto, las diferentes pendientes de las rectas de correlación se obtuvieron como consecuencia de utilizar como grupo saliente "virtual" el hidrógeno, que es el sustituyente menos voluminoso de todos los posibles y por lo tanto no presenta interacciones estéricas (tensión frontal o tensión F)^{49,58} con el esqueleto molecular, a diferencia de otros grupos salientes "reales", particularmente los sulfonatos, que sí la experimentan a veces. De acuerdo con esta hipótesis, las diferencias de velocidades de solvolisis entre los componentes de un grupo determinado de compuestos tienden a ser mayores para los sulfonatos que para los cloruros.

La inesperada baja reactividad del sistema derivado del perhidrotriquinaceno se atribuye a que, en este caso, la estabilización por hiperconjugación con los orbitales σ de los enlaces C-C en posición β es inexistente⁵⁹, al no ser éstos.

coplanares con el orbital p del carbocatión (**99**), mientras que en los otros casos, como el catión 1-adamantilo (**84**), sí que se produce esta estabilización (figura 29).

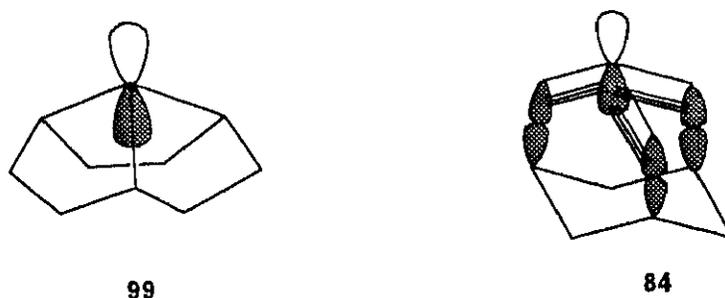


Figura 29

Estudios recientes "ab initio" (SCF-G-31 G')⁶⁰ demuestran que la estructura de este catión muestra una cierta helicidad, que hará posible la hiperconjugación parcial con 3 enlaces C-C, lo cual rebaja su energía considerablemente. Por tanto, la falta de correlación es debida a un artefacto de la técnica MM2 (figura 30).

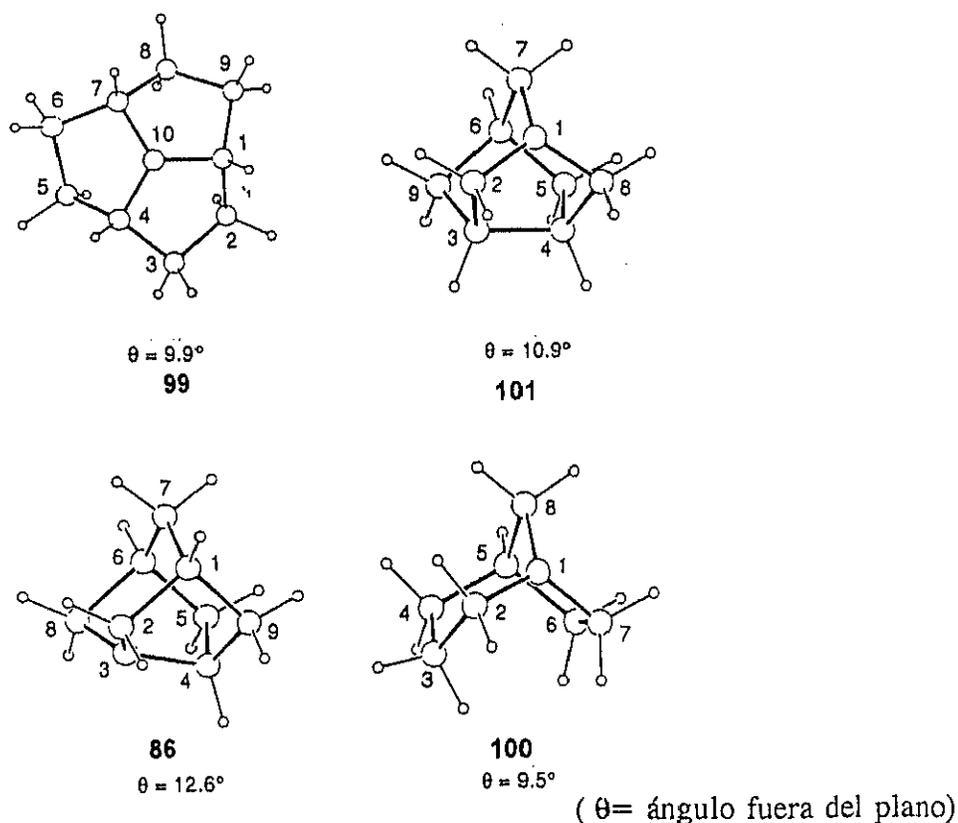


Figura 30

La existencia de esta fuerte estabilización por hiperconjugación se ha puesto de manifiesto en los espectros de $^1\text{H-RMN}^{61}$ y $^{13}\text{C-RMN}^{62}$ del catión 1-adamantilo (84) en medios superácidos.

La separación de la energía de tensión en diferentes componentes, como tensión F (frontal), tensión B y tensión I (tensión interna)⁶³ ha sido importante en orden a una mayor racionalización de los efectos estéricos en las velocidades de solvolisis, pero según Müller y Mareda⁶⁴, dado que se ha generalizado el uso de cálculos "ab initio" y semiempíricos, esta factorización de efectos se ha hecho innecesaria. Según estos mismos autores, debe admitirse que la influencia de la tensión F únicamente podría ponerse de manifiesto si en los cálculos se utilizase un modelo de grupo saliente no adecuado. Si los cálculos relativos a la tensión tienen en cuenta el grupo saliente para el cual se han determinado las constantes de velocidad, entonces no debe incluirse ningún factor estérico debido a la presencia de dicho grupo en la energía estérica total de la molécula que se está estudiando.

Los cálculos efectuados por Schleyer y Bingham pusieron de manifiesto que la mecánica molecular podría considerarse como un método fiable para el estudio de las relaciones energía estérica-reactividad; no obstante, desde esos primeros estudios, los programas de mecánica molecular mejoraron notablemente y fue posible incluir en éstos diferentes grupos funcionales.

Los cálculos de Schleyer se actualizaron utilizando el programa MM2 de Allinger⁶⁵, si bien al extender la aplicación del método a derivados terciarios de cadena abierta, los resultados no fueron satisfactorios.

Müller y col.^{64a} decidieron investigar el problema de la tensión F en la solvolisis de derivados cabeza de puente, utilizando el programa MM2⁶⁵. Para ello, simulaban esta tensión F en varias series de sustratos cabeza de puente, utilizando diferentes modelos de grupos salientes con creciente tamaño (-H, -Cl, -OH, -CH₃, -OCH₂CH₃, -OC(CH₃)₃ y C(CH₃)₃). Seleccionaron 14 sustratos de los estudiados por Schleyer y Bingham^{56,57}, de manera que se cubriese el mayor rango de constantes de velocidad, con la excepción de los derivados nortricclicólicos y tricclicólicos. Las constantes de velocidad se seleccionaron para cloruros y p-toluensulfonatos y se transformaron en energías libres de activación (ΔG^\ddagger) relativas (tomando como 0 la del derivado de 1-adamantilo). De esta manera evitaron la ambigüedad originada en las variaciones observadas en el caso de los tosilatos y bromuros, pudiendo

establecer una escala de reactividad en el rango completo de constantes de velocidad. Así, obtuvieron una excelente correlación en la representación de ΔG^\ddagger frente a $\Delta E_{\text{est}}(\text{R}^\oplus\text{-RH})$ para los casos de la solvolisis de cloruros y tosilatos, con pendientes respectivas de 0.69 y 0.77. Esta sorprendente similitud les llevó a la conclusión de que los sustratos con ambos grupos funcionales podían incluirse en la misma recta de correlación (figura 31).

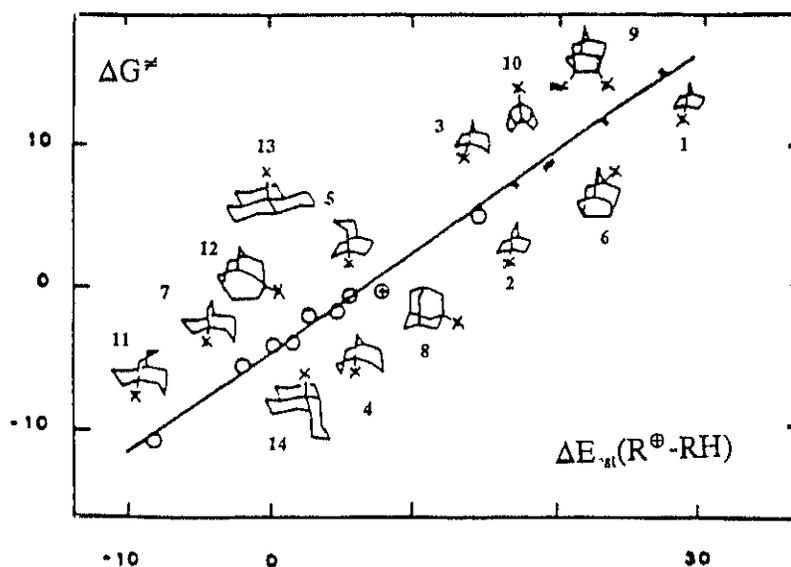


Figura 31

Utilizando otros modelos de grupo saliente obtuvieron correlaciones semejantes, aunque ligeramente peores ($-\text{Cl}$: $r=0.989$, $\sigma=0.97$; $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$: $r=0.989$, $\sigma=1.25$). A medida que se incrementan los requerimientos estéricos del grupo saliente va empeorando la calidad de la representación gráfica, aunque sigue siendo muy aceptable aún con grupos como $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ($r=0.990$) y $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ($r=0.990$). En este último caso es necesario excluir los sustratos 13 y 14 (la numeración es la correspondiente a la figura 31) (figura 32).

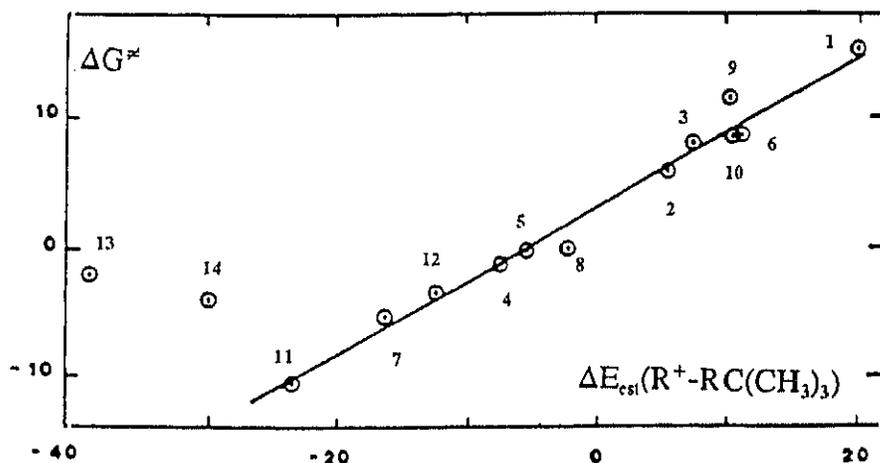


Figura 32

El último caso es particularmente importante, ya que el grupo $C(CH_3)_3$ es mucho más voluminoso que el OTs y por tanto debería sobreestimar notablemente la tensión F en el sustrato. Así, basándose en estos resultados, Müller y col.⁶⁶ llegaron a la conclusión de que, contrariamente a la hipótesis de Schleyer y Bingham, las variaciones en la tensión F deberían ser muy pequeñas en las series de derivados cabeza de puente estudiados (excepto en los casos de 13 y 14 (según la figura 30) donde sí podría ponerse de manifiesto) y por tanto no pueden explicar el hecho de que se obtuvieran diferentes pendientes al ensayar distintos grupos salientes.

Los cálculos efectuados por Müller y col. eliminaban las causas que producían estas anomalías observadas por Schleyer y Bingham, que se debían fundamentalmente a deficiencias del programa de cálculo; no obstante, como se ha dicho anteriormente, tampoco el programa MM2 de Allinger dio resultados satisfactorios al ampliar el método a sustratos terciarios normales ya que en éstos, aunque el rango de reactividad es mucho más pequeño, las variaciones estructurales son muy acusadas. Además aparecen complicaciones debidas a la participación del disolvente⁶⁷, asistencia anquímica⁶⁸, tensión F ^{49,58}, etc. El mecanismo de solvolisis puede variar notablemente con la estructura y por tanto su reactividad no depende exclusivamente (o al menos como factor más importante) de las variaciones de tensión. Como consecuencia de esto, los cálculos de mecánica molecular se ven afectados por importantes errores.

Muy recientemente^{69,56b,56c,56d}, Müller ha ampliado este estudio con objeto de eliminar estas deficiencias, calculando la energía estérica o de tensión con el programa UNICAT-4⁷⁰. Esta energía estérica (ΔE_{est}) se define en este caso como la diferencia entre las energías del carbocatión considerado y su correspondiente bromuro $\Delta E_{est}(R^+-R-Br)$.

Los valores obtenidos utilizando este método correlacionan muy bien con las velocidades de solvolisis según la ecuación:

$$\log k = -0.394 \Delta E_{est}(R^+-R-Br) + 1.074$$

Esta correlación se cumple no sólo para derivados cabeza de puente sino también para otros derivados terciarios, tal como se muestra en la figura 33.

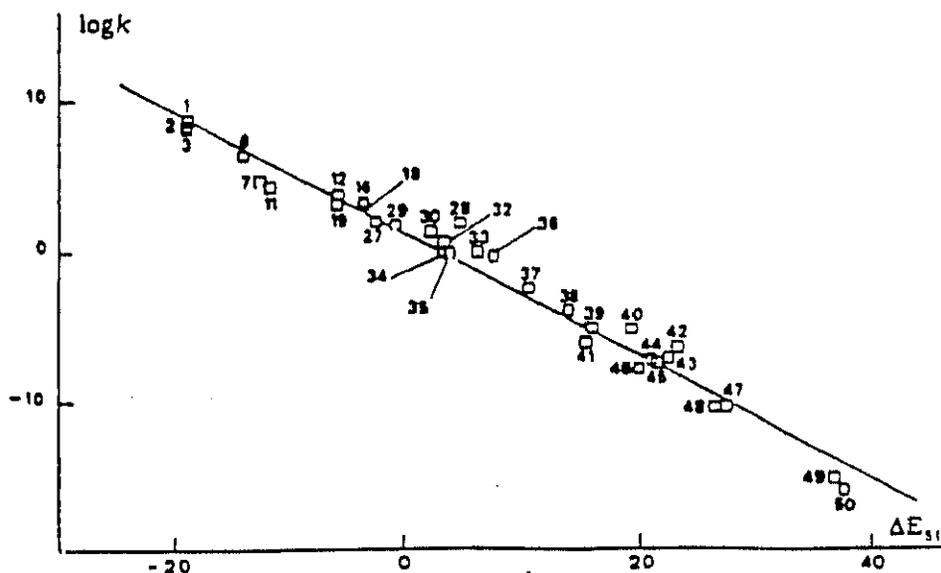


Figura 33

I.2.4. ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DEL ESPACIO

Los estudios llevados a cabo hasta la fecha sobre correlaciones estructura-reactividad en derivados cabeza de puente han puesto de manifiesto que existe una clara correlación entre el aumento de la tensión de enlaces del sistema bicíclico y la disminución de la velocidad de solvolisis; no obstante, estos estudios, efectuados mayoritariamente por Schleyer y Müller, no incluyen series de derivados cabeza de puente de biciclo [n.1.1] alcanos que son especialmente tensos.

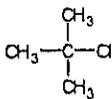
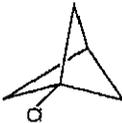
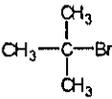
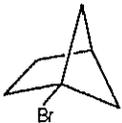
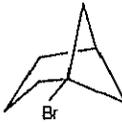
Es precisamente en estos sistemas más tensos que el del norbornano donde se encuentran interesantes excepciones que no cumplen la correlación antes indicada.

Hace más de 25 años, Wiberg y col.⁷¹ fueron los primeros autores que observaron que el 1-clorobiciclo [1.1.1] pentano (**102**) solvolizaba, sorprendentemente, unas 3 veces más rápidamente que el cloruro de *tert*-butilo en etanol acuoso del 80%, dando lugar únicamente a productos de fragmentación.

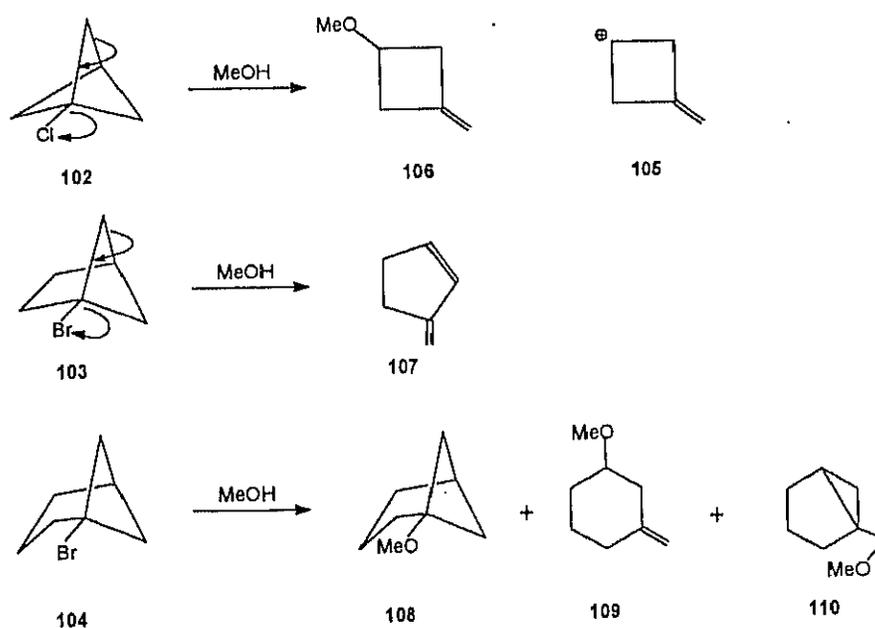
También en el caso de la solvolisis del 1-bromobiciclo [2.1.1] hexano (**103**), estudiado anteriormente por estos mismos autores, se observó la formación de productos de fragmentación exclusivamente, si bien la velocidad de reacción era considerablemente menor que la del bromuro de *tert*-butilo⁷².

Posteriormente, Ernest W. Della y col.⁷³ encontraron que el 1-bromobiciclo [3.1.1] heptano (**104**) solvolizaba unas 8 veces más rápidamente que el bromuro de *tert*-butilo, dando lugar a productos de retención estructural y de fragmentación.

Tabla 6

			
	95	102	
k_{rel} (MeOH)	1	3	
			
	76	103	104
k_{rel} (MeOH)	1	10^{-6}	8

Wiberg y Williams sugirieron que la inesperadamente alta velocidad de solvolisis (de acuerdo con la tensión del esqueleto bicíclico) observada en el caso de **102** podría atribuirse a la fuerza impulsora proporcionada por la fragmentación del anillo de cuatro miembros que aliviaría considerablemente la tensión del biciclo, con la consiguiente formación de un catión 3-metilidenciclobutilo (**105**) en un proceso concertado con la salida del nucleófilo (esquema 10). Es decir, que la reacción transcurriría según un proceso k_A , con aceleración frangomérica.



Esquema 10

Actualmente se ha podido comprobar que los derivados del biciclo [1.1.1] pentano⁷⁴, biciclo [3.1.1] hexano (en general, derivados de biciclo [n.1.1] alcanos)⁷³ y del cubano⁴⁵, solvolizan más rápidamente que lo que cabría esperar en base a su considerable tensión. Salvo en el caso del cubano, estas solvolisis transcurren con formación de productos de transposición.

Según cálculos teóricos y estudios efectuados por Della y Grob^{73,74} basados en los efectos inductivos de los sustituyentes en posición 3 (la cabeza de puente opuesta al centro catiónico), los resultados obtenidos en el caso de los biciclo [n.1.1] alcanos se explican en base a la estabilización de la carga positiva del carbono cabeza de puente por el lóbulo trasero del orbital sp^3 de la cabeza de puente opuesta,

ya que en estos sistemas que poseen anillo de ciclobutano, los dos átomos de carbono cabeza de puente se encuentran lo suficientemente cerca como para que se produzca este solapamiento de orbitales. A este fenómeno se le conoce como "estabilización a través del espacio" (figura 34). De acuerdo con esta nueva explicación, la solvolisis no transcurre con un mecanismo K_A sino K_c , a través de un carbocatión estable, que posteriormente se fragmenta.

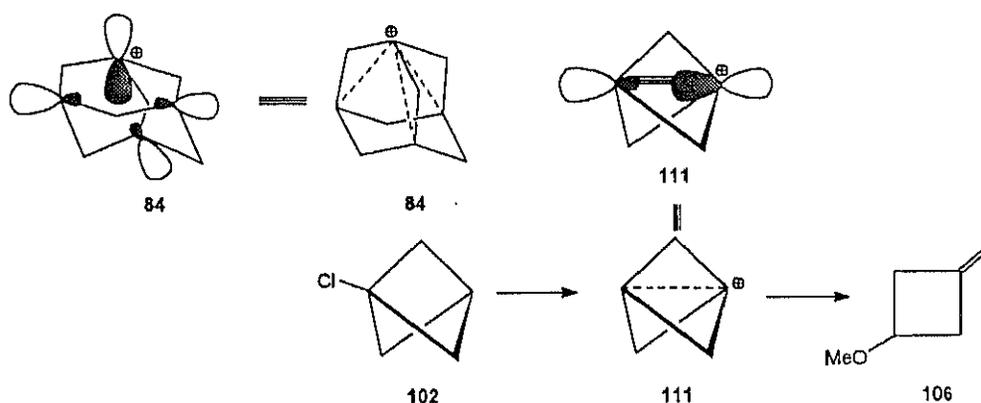
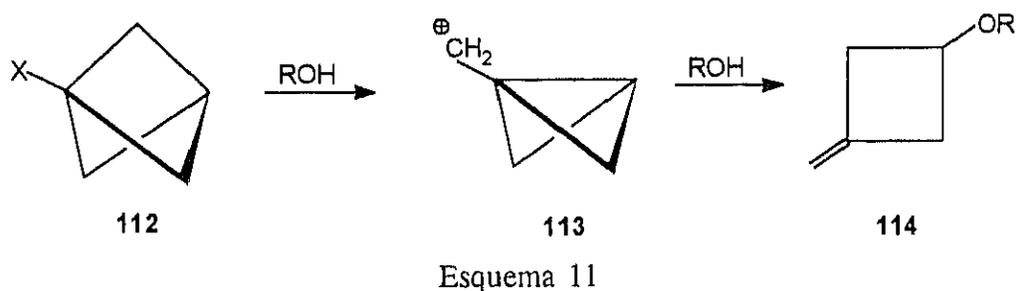


Figura 34

Este efecto estabilizante se ha postulado también para otros carbocationes cabeza de puente bastante estables como el catión 1-adamantilo (**84**)^{61,62,75}, en cuyos espectros ^1H - y ^{13}C -RMN en medios superácidos se observa que los protones en γ de los grupos CH (cabezas de puente) así como los carbonos en β , aparecen más desapantallados que los protones en β y los carbonos de los grupos CH_2 respectivamente. No obstante, este efecto desapantallante también puede atribuirse a la hiperconjugación del orbital p del carbocatión con los enlaces $\text{C}_\beta\text{-C}_\gamma$ coplanares con éste.

Recientemente Wiberg y McMurdie⁷⁶, estudiando la reacción mediante cálculos "ab initio" al nivel MP2/G-31G* sugieren la formación como intermedio estable del catión biciclo[1.1.0]butil-1-carbinilo (**113**). Los cálculos teóricos se vieron confirmados atrapando el carbocatión con anión azida y por ^{13}C -RMN, pues las señales del intermedio coinciden con los valores calculados mediante el programa IGLO. La elevada velocidad de solvolisis puede así explicarse sin necesidad de recurrir a estabilizaciones a través del espacio (esquema 11).



En lo que respecta a la estructura del catione cubilo (88), existe actualmente una interesante controversia, sin que se haya llegado por el momento a una conclusión definitiva⁴⁵.

El comportamiento diferencial de los derivados del bicyclo [n.1.1] alcano se pone de manifiesto al representar las energías libres de solvolisis (ΔG^\ddagger) de una serie de sustratos, frente a las diferencias de energías de tensión entre el catione y el hidrocarburo, ($\Delta E_{\text{est}}(\text{R}^+ - \text{RH})$)⁷⁷ tal como se muestra en la figura 35.

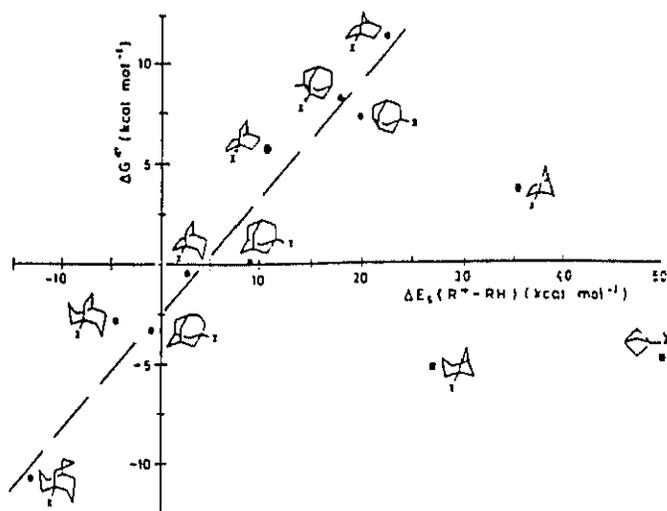


Figura 35

Puede observarse claramente que los sistemas derivados de los bicyclo [n.1.1] alcano no se ajustan a la correlación que se observa para otros sistemas

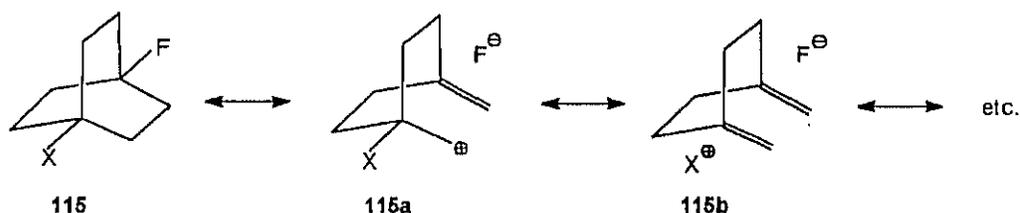
bicíclicos, ya que solvolizan varios órdenes de magnitud más rápidamente que lo que cabría esperar si se tiene en cuenta únicamente la energía de tensión.

De estos hechos se deduce que el sistema del norbornano representa una situación límite por debajo de la cual, aumentos en la tensión al pasar a sistemas bicíclicos del tipo biciclo [n.1.1] alquilo en el correspondiente carbocatión, son compensados por otros factores como la estabilización a través del espacio (especialmente importante en estos sistemas, como acabamos de ver), observándose considerables aumentos de la velocidad de solvolisis.

No obstante conviene comentar aquí que, recientemente, Müller y Della⁷⁸ han estudiado el catión 1-norbornilo (**87**) en fase gaseosa mediante espectroscopía de ión-ciclotrón (ICR), encontrando que en estas condiciones dicho catión es más estable que lo esperado. Los autores han interpretado los datos obtenidos suponiendo que en fase gaseosa, en el espectrómetro ICR, el catión 1-norbornilo (**87**) se transpone a otro carbocatión más estable cuya estructura es desconocida por el momento.

I.2.5. ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DE ENLACES FRENTE ESTABILIZACIÓN A TRAVÉS DEL ESPACIO.

En ciertos sistemas bicíclicos, como el del 1-fluorobiciclo[2.2.2]octano, se ha puesto de manifiesto que existe transferencia de carga desde el átomo de carbono C_4 al C_1 (la cabeza de puente opuesta) por doble hiperconjugación a través de los enlaces del puente etilénico en derivados 1,4-disustituídos⁷⁹ (figura 36).



(X = NO₂, CN, COOH, CONH₂, COOCH₃, OH...)

Figura 36

Williams Adcock y col.^{79a,79b} han estudiado la variación de los desplazamientos químicos de los espectros de ¹⁹F-RMN de numerosos derivados 4-sustituídos del 1-fluorobiciclo[2.2.2]octano (115) en función de la electronegatividad de dichos sustituyentes, habiendo encontrado que cuanto mayor es el carácter electroatrayente del grupo X, menor es la densidad electrónica σ en las proximidades del átomo de flúor, lo que en el espectro de resonancia se traduce en un apantallamiento. Es necesario comentar aquí que se ha comprobado⁸⁰ que una disminución de la densidad electrónica en el átomo de flúor produce un apantallamiento de la señal hacia campos más altos, debidos a la contribución de σ_p al desplazamiento químico.

Por el contrario, grupos electrodonadores como el SnMe₃, producen un aumento de la densidad electrónica en torno al átomo de flúor, lo que se traduce en un desapantallamiento de la señal. Esta observación está de acuerdo con la existencia de doble hiperconjugación a través de tres enlaces o efecto TB-3.

Sin embargo, estudios realizados por estos mismos autores acerca de los espectros ^{19}F -RMN de derivados 1-fluoronorbornílicos 4-sustituídos^{79c} muestran que, utilizando los mismos sustituyentes que en el caso anterior, los efectos observados son diametralmente opuestos; es decir, en el sistema del biciclo[2.2.1]heptano los sustituyentes electroatrayentes provocan un incremento de la densidad electrónica en el átomo de flúor y, por tanto, un desapantallamiento de la señal, mientras que los grupos electrodonadores provocan un apantallamiento de la señal, como consecuencia de una disminución de la densidad electrónica del átomo de flúor.

Teniendo en cuenta las evidencias que existen⁸⁰ acerca del antagonismo entre los efectos producidos por las interacciones a través de tres enlaces y las interacciones a través de dos enlaces (TB-2) y a través del espacio (NBI), estos autores llegan a la conclusión de que en el sistema del biciclo[2.2.1]heptano los principales efectos estabilizantes son las interacciones a través de dos enlaces y la interacción a través del espacio.

Los efectos de sustituyentes en la posición 4 sobre la estabilidad de los cationes biciclo[2.2.2]-1-octilo pueden explicarse satisfactoriamente por doble hiperconjugación, es decir por una interacción a través de enlaces, de acuerdo con cálculos "ab initio" RHF y, mejor aún, MP2/3-21G y G-31-G⁸¹.

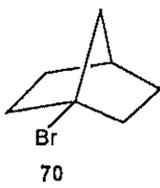
I.3. SOLVOLISIS DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE.

Las dificultades que se presentan en el estudio de las relaciones estructura-reactividad de sustratos bicíclicos con nucleófilos en cabeza de puente, debidas a su escasa reactividad, han podido superarse, en buena parte, gracias al empleo de buenos grupos salientes tales como el trifluorometanosulfonato o triflato (-OTf).

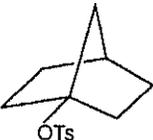
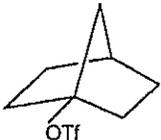
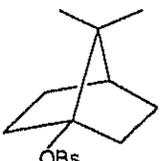
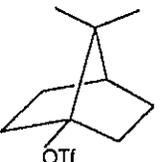
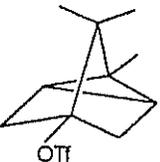
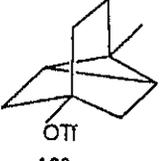
El grupo triflato es, junto con el nonaflato, el mejor grupo saliente solvolítico conocido en la actualidad⁸². Así, según P.v.R.Schleyer, los triflatos solvolizan de $10^{4.3}$ a $10^{5.3}$ veces más rápidamente que los tosilatos de su misma estructura⁸³. Es por ello que la introducción de un grupo triflato en cabeza de puente de sistemas bicíclicos tensos presenta considerable interés desde el punto de vista tanto teórico como sintético, al permitir la posibilidad de sustituir el grupo triflato por otros grupos que interese introducir en la molécula. Su empleo, como hemos comentado, ha permitido el estudio de la reactividad de numerosos sustratos que, con otros grupos salientes, no hubiera sido posible solvolizar.

En la tabla 7 se muestran datos cinéticos de la solvolisis de varios triflatos así como de otros sustratos cabeza de puente, con objeto de que sirvan como términos de comparación.

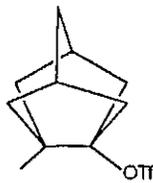
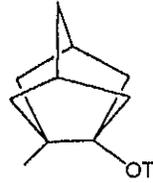
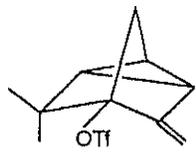
Tabla 7

SUSTRATO	DISOLVENTE	T(°C)	k(s ⁻¹)	Ref
 <p>70</p>	EtOH(80%)	25.0	$7.00 \cdot 10^{-16}$	34,35
 <p>71</p>	AcOH/NaOAc	25.0	$2.78 \cdot 10^{-14}$	35

(Continuación tabla 7)

 OTs 72	AcOH/NaOAc	25.0	$9.00 \cdot 10^{-15}$	35
 OTf 116	EtOH(60%)	80.3	$2.40 \cdot 10^{-5}$	36
 OBs 73	Dioxano(70%)	200.1	$4.44 \cdot 10^{-5}$	36
 OTf 117	EtOH(60%)	80.3	$2.20 \cdot 10^{-5}$	36
 OTf 118	AcOH	186.1	$5.98 \cdot 10^{-6}$	83b
 OTf 119	EtOH(60%)	221.0	$3.75 \cdot 10^{-5}$	36
 OTf 120	EtOH(60%)	25.0	$1.65 \cdot 10^{-5}$	36

(Continuación tabla 7)

	AcOH/NaOAc	76.3	$10.96 \cdot 10^{-5}$	83b
121				
	AcOH/NaOAc	25.0	$2.17 \cdot 10^{-12}$	83b
122				
	MeOH(80%)	220.0	no solvoliza 15 días	84
123				

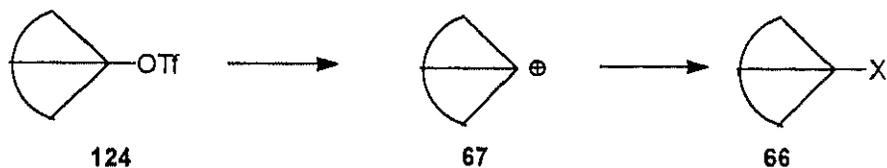
Los datos de esta tabla ponen de manifiesto la mayor reactividad de los triflatos cabeza de puente frente a otros nucleófilos con su misma estructura, hecho que tiene gran importancia con vistas a introducir otros grupos vía S_N1 .

No obstante, en algunos casos como **123** la tensión es tan grande que el triflato no solvoliza ni aún en condiciones extremas. Así, **123** es el triflato cabeza de puente más inerte conocido hasta la fecha.

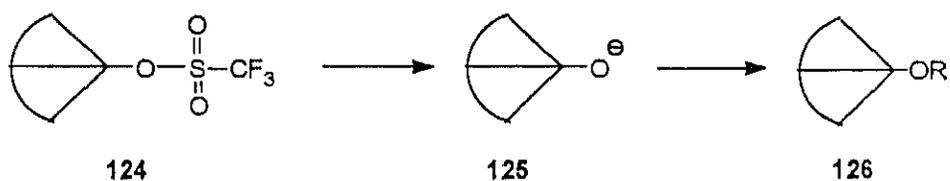
Otra ventaja que presenta el grupo triflato es la gran facilidad con que da reacciones de fisión S-O con nucleófilos duros como el hidruro de litio y aluminio o n-butillitio, como se ha demostrado en nuestro laboratorio⁸⁵, lo que constituye un sencillo método de obtención de alcoholes cabeza de puente en sustratos bicíclicos tensos.

En resumen, las posibilidades reactivas de los triflatos cabeza de puente se recogen en el esquema 12.

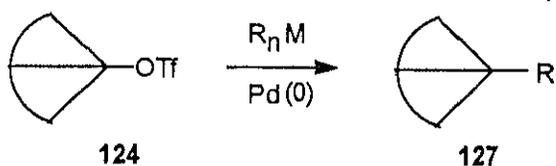
a) Vía solvolítica, a través de carbocationes:



b) Vía fisión S-O:



c) Vía adición oxidativa: con metales de transición como el Pd(0), que dará lugar a productos de acoplamiento con organometálicos. Este tipo de reacciones se piensa abordar en nuestro laboratorio, y no será objeto de la presente memoria.

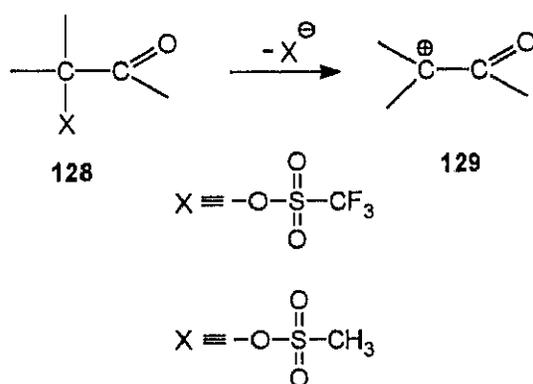


Esquema 12

I.4. CARBOCATIONES α -CARBONIL-2-NORBORNÍLICOS.

En la bibliografía se hallan descritos numerosos ejemplos de generación de carbocationes α -carbonil-2-norbornílicos a partir de α -cetotriflatos, mesilatos u otros éteres sulfónicos⁸⁶.

Creary y col. han encontrado que la solvolisis de sustratos con buenos nucleófilos en posición α respecto de grupos carbonilo, da lugar a carbocationes de este tipo (esquema 13).



Esquema 13

Los estudios cinéticos efectuados por estos mismos autores acerca de la solvolisis de derivados 2-norbornílicos α -carbonil sustituidos, muestran que estos últimos son notablemente menos reactivos que los análogos resultantes de sustituir el grupo carbonilo por metileno como se deduce de los valores de sus velocidades relativas.

Tabla 8

	130	131	
k_{rel}	$10^{-7.3}$	1	R = $-\text{CH}_3$
	$10^{-5.8}$	1	R = $-\phi$

Esta diferencia de velocidades de solvolisis se puede atribuir a la desestabilización producida por el efecto -I del grupo carbonilo sobre los correspondientes carbocationes. Sin embargo, este efecto puede estar, al menos, parcialmente compensado por la conjugación del orbital p del carbocatión con el orbital π del grupo carbonilo (figura 37).

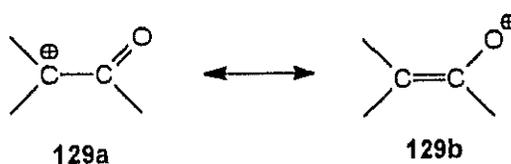
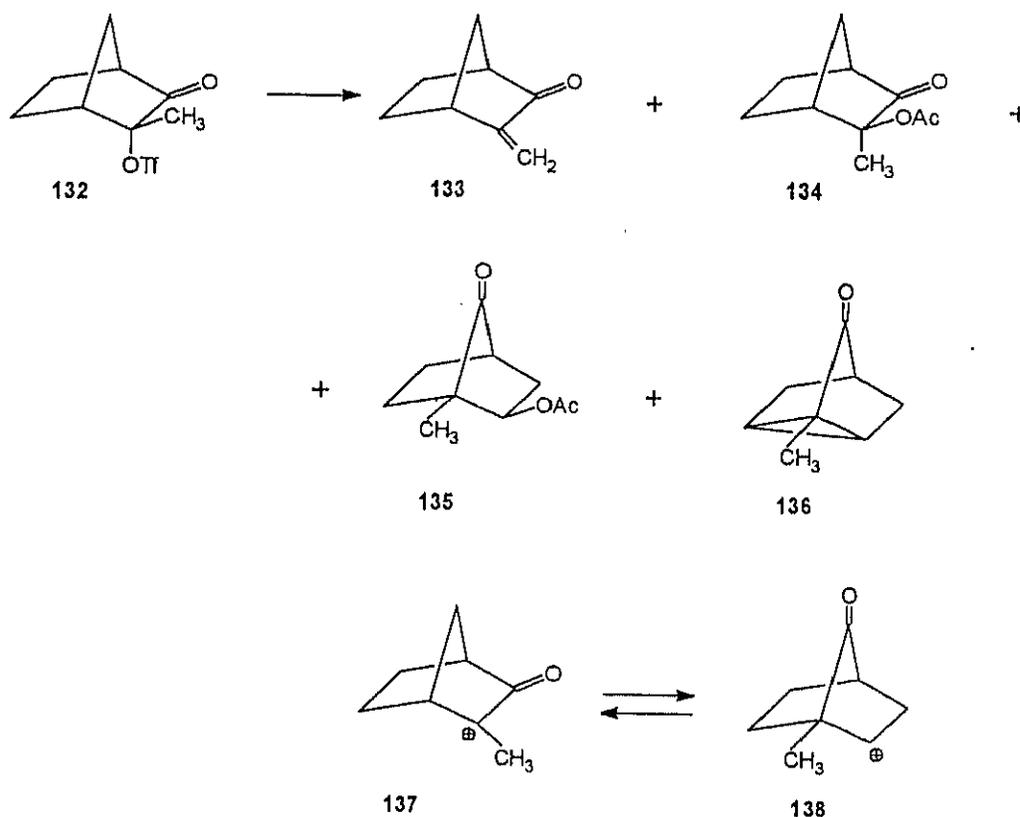


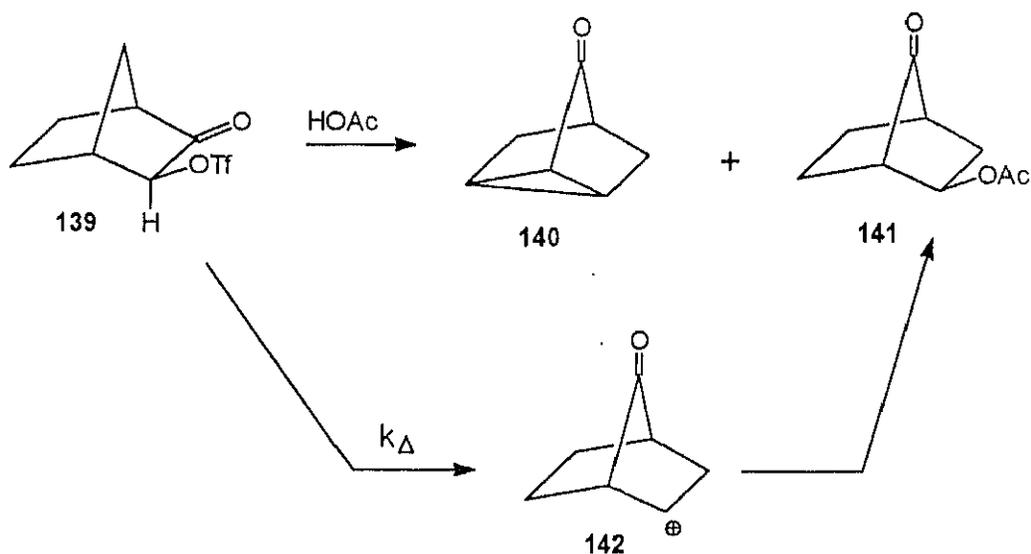
Figura 37

La formación de dichos cationes α -carbonílicos se pone de manifiesto, según Creary, por la aparición de productos de solvolisis resultantes de transposición de Wagner-Meerwein (esquema 14).



Esquema 14

Los estudios realizados por Creary sobre la solvolisis de derivados secundarios α -oxo-2-norbornílicos⁸⁷, conducen a resultados similares (esquema 15).



Esquema 15

La relación de velocidades entre el cetotriflato 139 y su isómero *endo* es mayor que 10^4 , lo cual es de atribuir a la existencia de participación σ en la solvolisis de 139.

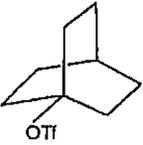
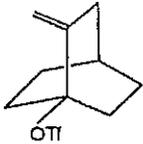
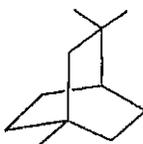
I.5. CARBOCATIONES CABEZA DE PUENTE α Y β -CARBONÍ- LICOS.

Recientemente, Takeuchi y col.⁸⁸ han estudiado el efecto conjugativo de grupos π -donadores como el metilideno y carbonilo en la solvolisis de derivados del 1-biciclo [2.2.2] octilo. Según estos autores, en los derivados cabeza de puente con grupos carbonilo vecinales, no puede haber participación resonante del oxígeno carbonílico ni, por supuesto, asistencia del disolvente por la cara posterior del carbono cabeza de puente que va a originar el centro catiónico.

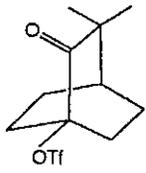
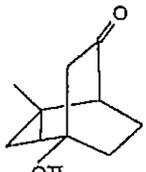
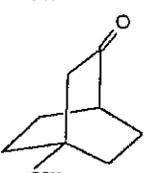
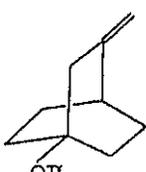
Por otra parte, eligen el sistema del biciclo [2.2.2] octilo basándose en su relativa flexibilidad, que podría favorecer o aumentar el grado de la conjugación π del grupo carbonilo o metilideno con el orbital p del carbocatión.

En la tabla 9 se muestran los valores de las constantes de velocidad y parámetros termodinámicos para una serie de triflatos 2- y 3-oxo y 2- y 3-metilidén-1-biciclo [2.2.2] octílicos, así como de sus análogos metilénicos sin sustituir.

Tabla 9

TRIFLATO	DISOLVENTE	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
 143	80% EtOH	25	0.15	18.8	1.0
 144	80% EtOH	25	$1.99 \cdot 10^{-5}$	24.5	2.0
 145	80% EtOH	25	0.60	19.4	5.4

(Continuación tabla 9)

	80% EtOH	25	$4.45 \cdot 10^{-10}$	30.6	1.3
146					
	80% EtOH	25	$2.92 \cdot 10^{-3}$	20.9	0.0
147					
	80% EtOH	25	$2.43 \cdot 10^{-3}$	21.1	0.2
148					
	80% EtOH	25	$1.06 \cdot 10^{-3}$	21.8	0.9
149					

Como puede observarse a la vista de los resultados de la tabla 9, los triflatos α -carbonílicos y α -metilidénicos solvolizan mucho más lentamente que sus análogos sin sustituir. Los cocientes de velocidades presentan los valores de $10^{-9.1}$ (k_{146}/k_{145}) y $10^{-3.9}$ (k_{144}/k_{143}). Dado que tanto en 146 como en 143 el sistema π es perpendicular al orbital p del centro catiónico en desarrollo, las deceleraciones observadas se atribuyen, según los autores, únicamente al efecto -I de los grupos carbonilo y metilideno, por lo tanto la conjugación con el sistema π no ejerce efecto estabilizante alguno.

Sin embargo, en contraste con estos resultados, cuando los grupos oxo o metilideno se encuentran en posición C₃, los efectos decelerantes de estos grupos son prácticamente equivalentes, como demuestran los cocientes de velocidades k_{147}/k_{145} , k_{149}/k_{143} y k_{148}/k_{143} .

Por otra parte, el cociente $k_{147}/k_{149} = 2.3$ parecería indicar que en este caso el grupo carbonilo en C_3 tendría menos carácter electroatrayente que el grupo metilideno; por tanto, como no cabe esperar que el grupo carbonilo ejerza ningún tipo de aceleración estérica, las altas velocidades de solvolisis que presentan los triflatos 3-oxo y 3-metilidénicos, en comparación con sus análogos 2-sustituídos son de atribuir, según Takeuchi, a una donación a través de enlaces desde el par electrónico n del carbonilo al orbital p del centro catiónico en desarrollo (figura 38).

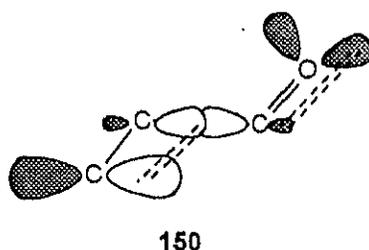
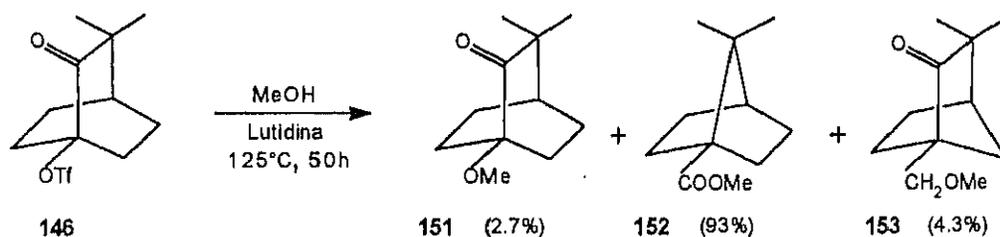
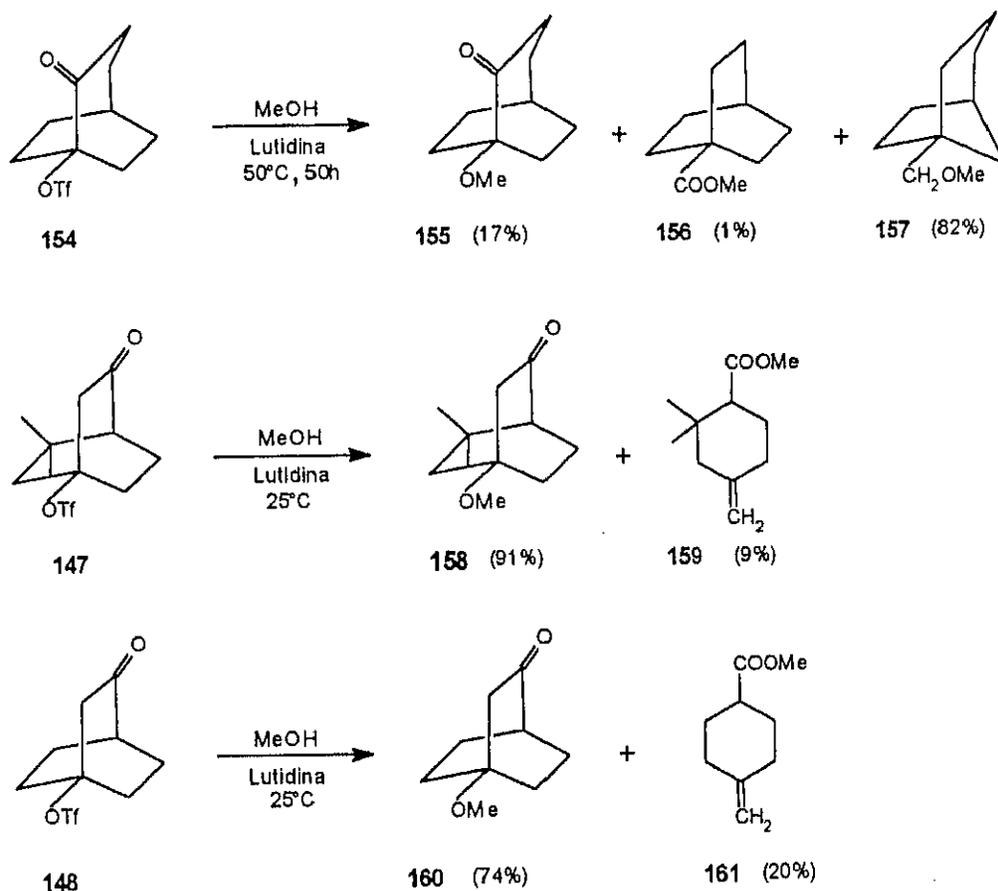


Figura 38

Sin embargo, los autores no dan una explicación al hecho de que en la solvolisis de los α y β -cetotriflatos estudiados por ellos, se formen productos de transposición y fragmentación respectivamente, como puede observarse en el esquema 16.





Esquema 16

Mediante estudios realizados por marcaje isotópico del disolvente (efectuando la solvolisis en 90% MeOH-10% H₂¹⁸O); Takeuchi y col. eliminan la posibilidad de que la solvolisis de los sustratos **146**, **154**, **147** y **148**, transcurra con previa adición del disolvente al grupo carbonilo.

De manera análoga, llevando a cabo la solvolisis en CD₃OD excluyen la posibilidad de que la especie que solvolicie sea la forma enólica de **147** y **148**.

Según Creary^{86a}, en los casos estudiados por Takeuchi podría haber asistencia σ , como se deduce del hecho de que aparezcan productos de transposición y fragmentación y por lo tanto, en estos casos concretos, no hay posibilidad de evaluar la velocidad de formación de un carbocatión α -carbonílico en conformación perpendicular.

Los efectos decelerantes de $10^{-8.2}$ y $10^{-8.7}$ observados en los casos de 147 y 155 deberían compararse con valores determinados en sustratos donde el carbocatión α carbonílico se forme sin asistencia.

Según Creary, aún asumiendo que los triflatos estudiados por Takeuchi solvolicen vía K_c , lo más que puede concluirse es que la conjugación carbonílica no es importante en sistemas tensos como el del biciclo [2.2.2] octilo.

I.6. DERIVADOS 1-NORBORNENÍLICOS.

Como se ha expuesto anteriormente, el estudio de la química de los derivados cabeza de puente de esqueletos bicíclicos tensos está notablemente dificultado debido principalmente a la escasa reactividad de éstos, que decrece a medida que aumenta la tensión del esqueleto bicíclico (salvo excepciones ya comentadas).

Solamente son conocidos en la bibliografía unos pocos ejemplos acerca de la química de derivados 1-norbornenílicos; entre éstos cabe destacar el intento de estudio de la reactividad solvolítica del cloruro de 1-norbornenilo **162** efectuado por J. W. Wilt⁸⁹ y col. en conexión con el interés de estos autores en modificar la capacidad transpositiva de anillos aromáticos con rotación restringida, al estar fusionados con un sistema bicíclico (figura 39).

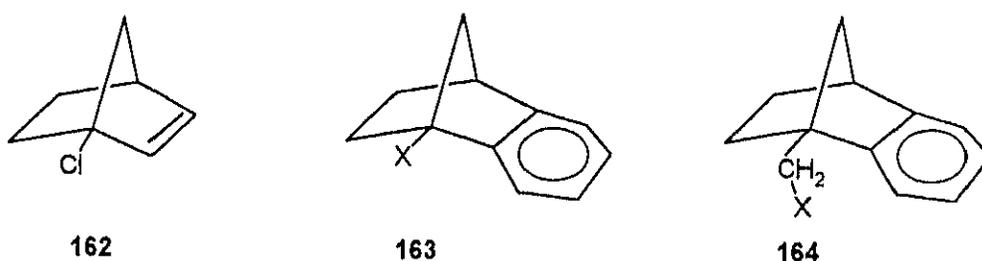


Figura 39

Estos autores sintetizan con dificultades el ácido 1-norbornenilcarboxílico y el cloruro de 1-norbornenilo (**162**), sometiendo a éste último a ensayos solvolíticos en distintas condiciones. Así, encuentran que bajo reflujo de etanol en presencia de nitrato de plata durante 370 horas, solamente se alcanza un 2,6% de conversión. Por otra parte, después de siete días a 150°C con acetato de plomo en dioxano acuoso, el cloruro **162** se recupera inalterado (no se detecta ión cloruro en forma de cloruro de plomo). Por encima de 200°C el cloruro de 1-norbornenilo (**162**) se descompone probablemente vía retro-Diels-Alder.

Dado que, debido a la rigidez del esqueleto bicíclico, el doble enlace endocíclico en posición 2 no puede estabilizar el carbocatión cabeza de puente por conjugación, al ser el ángulo que forman los orbitales p del enlace π con el orbital

p del carbocatión cercano a 90° (figura 40), el cloruro de 1-norbornenilo (162) muestra una falta de reactividad extrema.

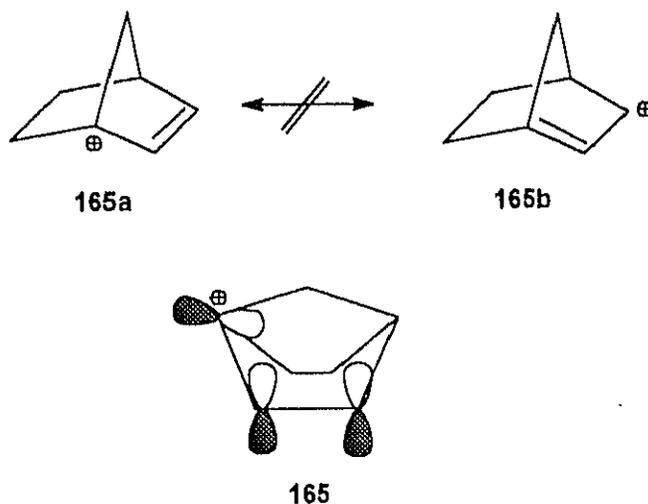


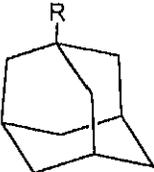
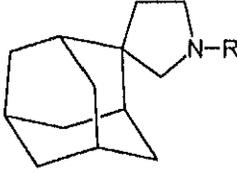
Figura 40

Así, el doble enlace endocíclico introduce tensión adicional en el ya de por sí tenso esqueleto del norbornano. Según los autores, la evaluación del papel jugado por el efecto -I del doble enlace no es posible en el momento que ellos realizan el experimento.

I.7. ACTIVIDAD VIROSTÁTICA DE AMINAS CABEZA DE PUENTE

El descubrimiento de que el 1-aminoadamantano (166a) (amantadina)⁹⁰ presenta actividad virostática frente a algunas razas del virus de la gripe resultó ser de considerable interés para la síntesis de derivados cabeza de puente del adamantano (tabla 10) y otros sistemas análogos, con resultados francamente satisfactorios para la quimioterapia antiviral.

Tabla 10

	R	R
 166	(a) $-\text{NH}_2$	(g) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$
	(b) $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{NH}_2$	(h) $-\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$
	(c) $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	(i) $-\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$
 167	(d) $-\text{COOH}$	(j) $-\underset{(\text{CH}_3)_2}{\text{C}}-\text{CO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$
	(e) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	(k) $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$
	(f) $-\text{CO}-\text{NH}_2$	

Como resultado de numerosos ensayos "in vivo" se ha llegado a la conclusión de que el espectro de los derivados de la adamantilamina es bastante estrecho^{90a}, presentando todos ellos acciones secundarias peligrosas, como trastornos gastrointestinales y ataque al sistema nervioso central.

Por ello se está investigando actualmente la actividad de aminas unidas a otros sistemas policíclicos que presentan como característica común un elevado impedimento estérico y falta de reactividad heterolítica del enlace C-N, pues estos factores parecen ser los responsables de su actividad virostática. Estas características se reúnen en el esqueleto del 1-aminonornbornano, habiéndose encontrado⁹¹ que

derivados apocanfílicos como **168** y **169** (figura 41) muestran una actividad viroestática más interesante que la de la propia adamantilamina (**166a**).

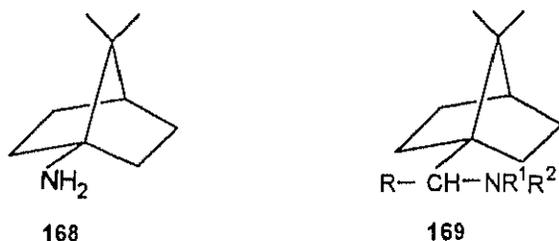
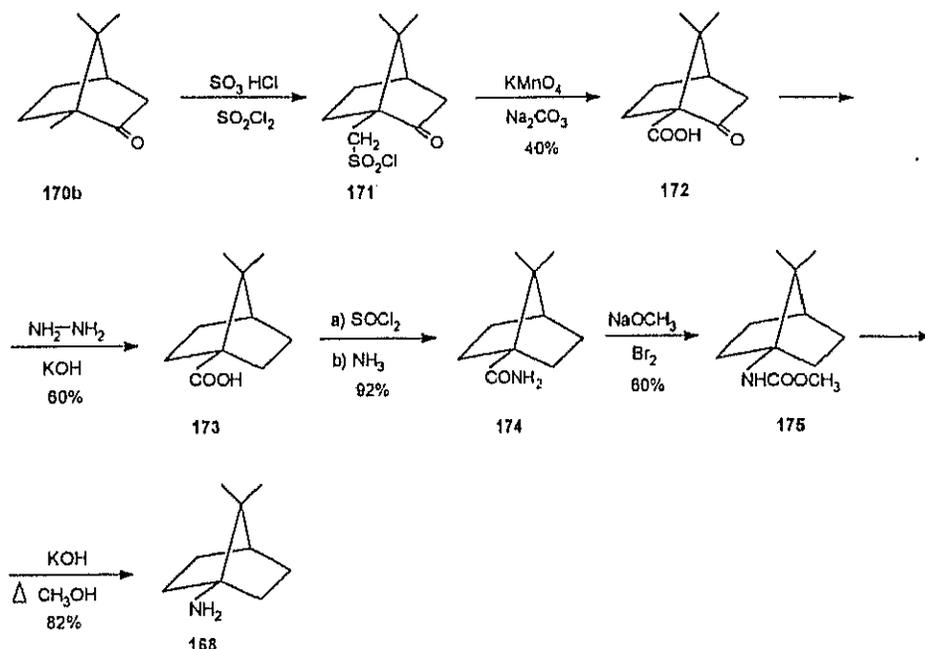


Figura 41

Experimentos realizados con ratones, han demostrado que tales productos ejercen una acción protectora frente a la gripe cuando son administrados por vía oral o intraperitoneal^{91a}. Cabe por tanto esperar que productos con similar estructura, como son en general las 1-norbornilaminas, muestren también actividad viroestática.

El desarrollo de la química y el estudio de las propiedades biológicas de derivados cabeza de puente del norbornano han estado dificultados por la complejidad de síntesis de tales productos. Así, por ejemplo, la apocanfílica (**168**) se sintetiza a través de una gran número de pasos, con bajo rendimiento global²⁸ (esquema 17).



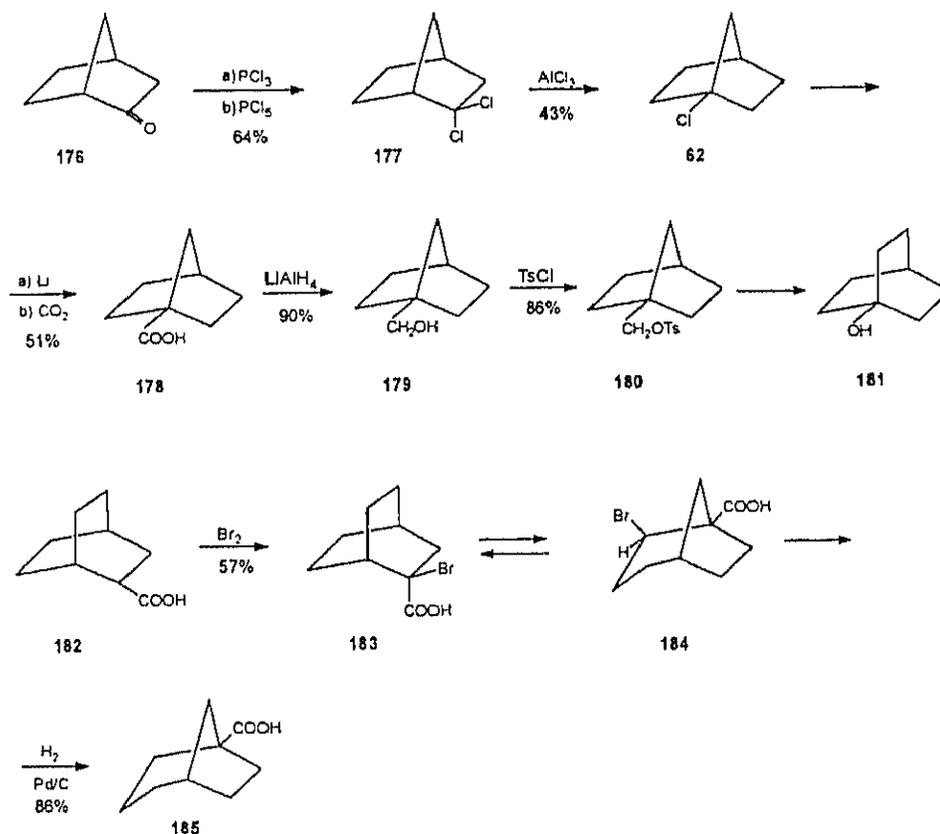
II. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

II.1. OBJETIVOS.

En los apartados anteriores se ha puesto de manifiesto la importancia del estudio de las relaciones estructura-reactividad en derivados cabeza de puente. Este estudio, sin embargo, ha estado dificultado por dos importantes limitaciones:

- Su escasa reactividad, ya comentada anteriormente.
- La dificultad de síntesis de este tipo de compuestos.

De los ejemplos encontrados en la bibliografía para la obtención de este tipo de derivados cabe resaltar que, al no existir un procedimiento general para su síntesis, son necesarios múltiples pasos de reacción (con la consiguiente disminución del rendimiento global) o bien efectuar reacciones con rendimientos muy bajos, como puede observarse en los ejemplos tomados de la bibliografía^{92,93} que se muestran en el siguiente esquema (véase también esquema 17).



Esquema 18

En nuestro laboratorio hemos desarrollado (como se verá posteriormente) métodos de síntesis alternativos que permiten acceder con facilidad a derivados 1-norbornílicos diferentemente sustituidos y a sus correspondientes carbocationes, lo que facilita enormemente el estudio de su estructura.

Objeto de la presente memoria es el estudio de la estructura y reactividad de carbocationes 1-norbornílicos diferentemente sustituidos (figura 42).

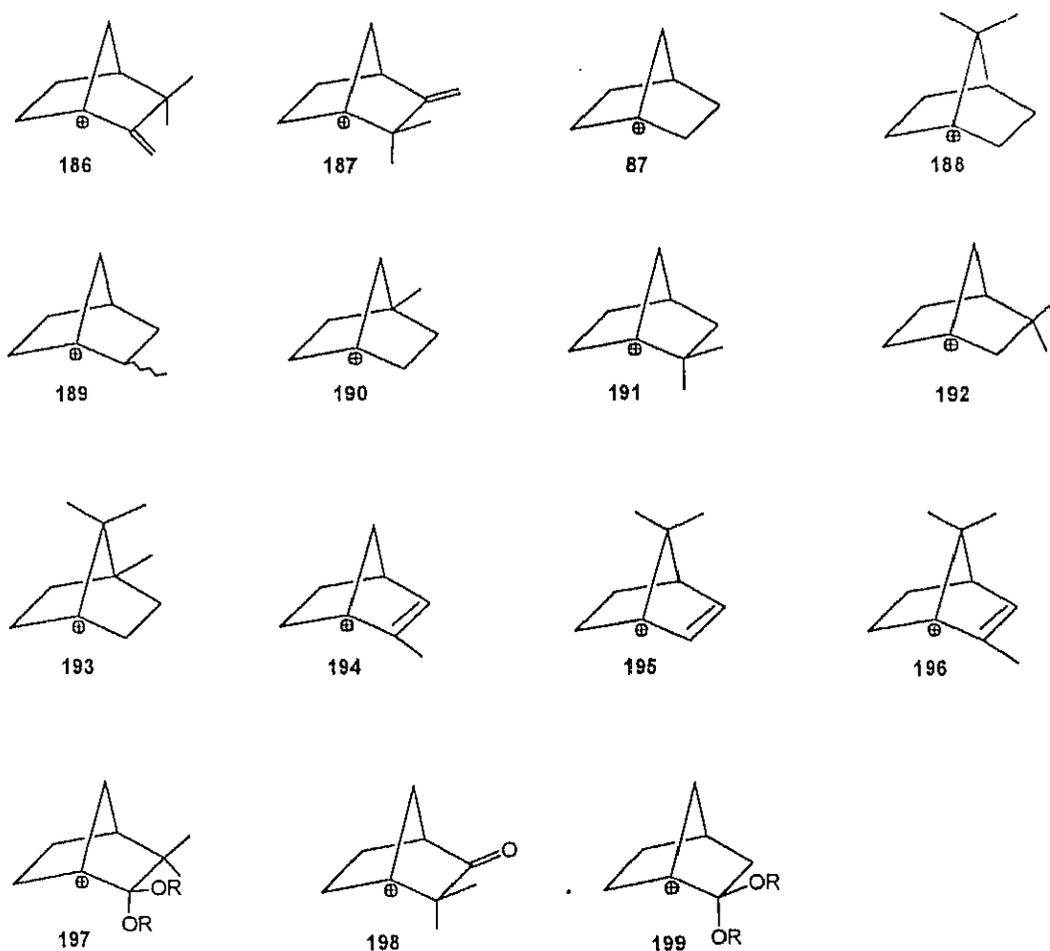
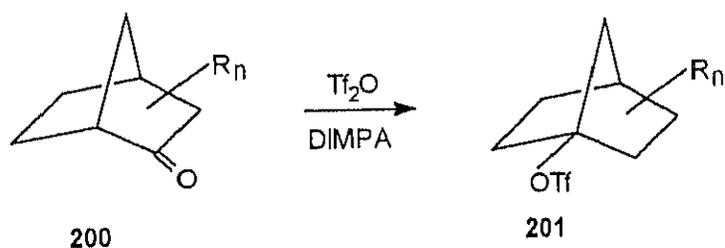


Figura 42

La generación de dichos carbocationes se llevará a cabo por solvolisis en etanol acuoso del 60% de los correspondientes triflatos cabeza de puente obtenidos

por reacción de 2-norbornanonas con anhídrido trifluorometanosulfónico (esquema 19).



Esquema 19

Asimismo se desarrollan métodos de síntesis enantioespecífica de algunas aminas cabeza de puente con actividad virostática, de derivados 1,3 ciclopentánicos y de derivados del biciclo [2.1.1] hexano (figura 43).

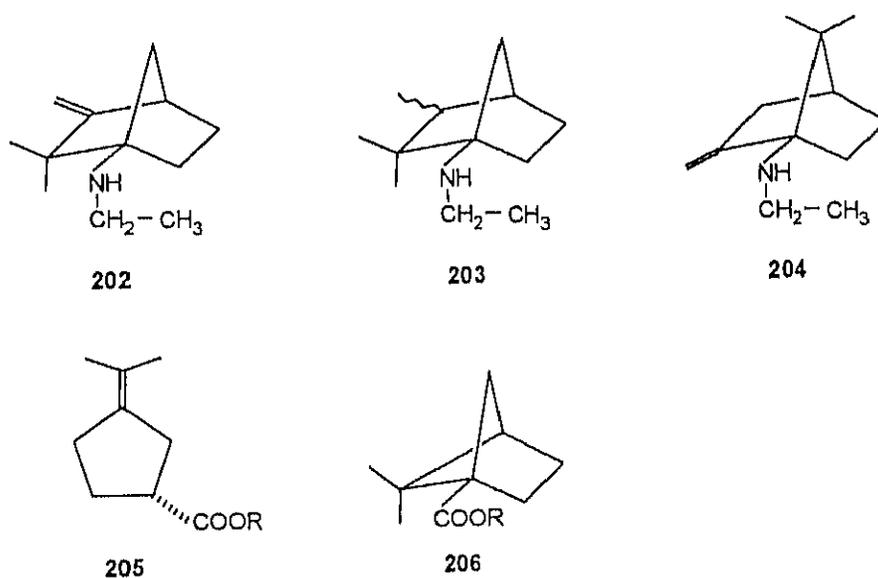


Figura 43

II.2. METODOLOGÍA.

La metodología que se seguirá en esta memoria para llevar a cabo el estudio de relaciones estructura-reactividad en carbocationes 1-norbornílicos diferentemente sustituidos se basará en los siguientes aspectos experimentales:

a) Síntesis y solvolisis de una serie de triflatos cabeza de puente 1-norbornílicos y 1-norbornenílicos.

b) Análisis de los datos cinéticos y elucidación estructural de los productos obtenidos en dichas solvolisis.

c) El estudio de la influencia (efectos electrónicos y estéricos) que ejercen sobre la velocidad de solvolisis y la estructura del carbocatión intermedio en derivados 1-norbornílicos, los factores que se enumeran a continuación:

- c.1) Sustitución en α por uno o dos grupos metilo.
- c.2) Sustitución en β por uno o dos grupos metilo.
- c.3) Sustitución en α y β por tres grupos metilo.
- c.4) Introducción de un grupo carbonilo en las posiciones α y β .
- c.5) Introducción de un doble enlace endocíclico.

Además de los datos obtenidos experimentalmente, y gracias al desarrollo de los ordenadores, es posible obtener información muy valiosa acerca de moléculas, intermedios de reacción (carbocationes, radicales, etc.) y estados de transición mediante cálculos teóricos.

Los diferentes métodos de cálculo existentes pueden agruparse en tres grupos fundamentales:

a) Cálculos ab initio. Se trata de un tipo de cálculo de orbitales moleculares que incluye todos los electrones de la molécula y emplea parámetros que no han sido obtenidos a partir de datos experimentales, sino por cálculos mecanocuánticos. Este método presenta el inconveniente de requerir mucho tiempo, especialmente en moléculas complejas, con más de siete átomos de carbono.

b) Mecánica Molecular. Este es un método empírico, basado en datos experimentales, que se emplea para calcular la geometría de las distintas conformaciones de una molécula y del cual se obtienen datos acerca de las distancias y ángulos de enlace y también los valores de la energía potencial total de cada conformación. Los cálculos de mecánica molecular dan, tras el proceso de minimización, el valor de la energía potencial total para cada conformación. A partir de estos datos puede calcularse la entalpía de formación de la molécula si se conoce la fracción molar de cada conformación.

En los cálculos con mecánica molecular se asume que la energía potencial total de una molécula es el resultado de la suma de una serie de contribuciones:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{cambio long. enlace}} + E_{\text{tensión angular}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{cruce}} \quad \text{Ec. 1}$$

donde el término E_{VDW} (Van der Waals) incluye las interacciones entre átomos que no están unidos directamente a través de enlaces. Esto hace que los métodos de mecánica molecular sean especialmente adecuados para obtener datos sobre la tensión de las moléculas en su estado fundamental y también de intermedios de reacción ya que, en definitiva, estos métodos son una aplicación, para ordenadores, del tratamiento clásico de los efectos estéricos. La tensión estérica se da cuando en una molécula se fuerzan los ángulos de enlace a adoptar valores diferentes de los ideales. Esto puede deberse a la presencia de estructuras en las cuales hay anillos pequeños o a que átomos o grupos de átomos, debido a la geometría de la molécula, se encuentren muy próximos. Esto se traduce en un aumento de la energía, aumento que puede ser calculado por mecánica molecular.

En resumen, los cálculos realizados con mecánica molecular sirven para obtener información de la geometría y energía de moléculas y carbocationes. Estos datos, debido a la complejidad de estas moléculas, serían casi inaccesibles con cálculos ab initio y, si bien es cierto que los resultados obtenidos por mecánica molecular no pueden sustituir a los obtenidos experimentalmente o con tratamientos teóricos más avanzados, su simplicidad y rapidez los convierte en un instrumento muy valioso.

En la presente Memoria se han realizado cálculos de mecánica molecular, utilizando para ello el programa MMX, con objeto de obtener información cuantitativa de factores estéricos y calcular la energía de tensión ($E_{R+} - E_{R-OTF}$) de los triflatos cabeza de puente estudiados hasta la fecha en nuestro grupo de trabajo. Estos cálculos nos permitirán comprobar si existe relación entre las velocidades de solvolisis de los triflatos y las energías de tensión o los aumentos en la energía de estas moléculas debidos a factores estéricos.

La principal limitación de la mecánica molecular se encuentra en que no lleva a cabo un tratamiento explícito de los electrones de la molécula, sino a través de sus momentos dipolares, lo que le impide ver la ruptura o formación de enlaces, así como las interacciones de orbitales moleculares o la deslocalización electrónica.

c) Métodos semiempíricos. En estos métodos se aceptan algunas simplificaciones (aunque siguen considerando todos los electrones de la molécula) y la cuantificación de los parámetros empleados en el programa se basa, en parte, en datos experimentales. Los cálculos semiempíricos son generalmente menos precisos que los cálculos ab initio, pero son mucho más rápidos. Existen numerosos métodos semiempíricos, siendo los más empleados el MINDO 3 (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap) y el AM1 (Austin Model 1).

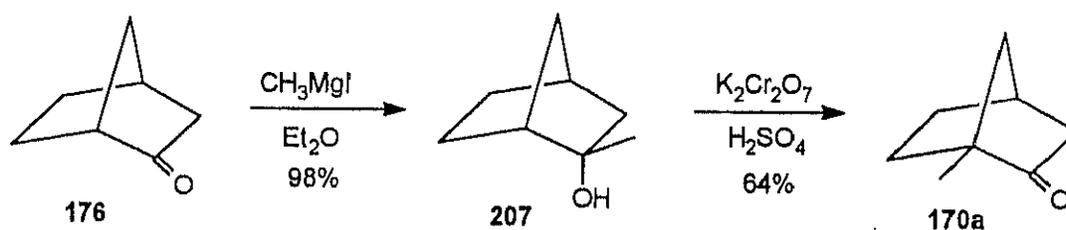
Los cálculos de orbitales moleculares, tanto semiempíricos como ab initio, suministran información acerca de estructuras (distancia y ángulos de enlace), energías (calores de formación, etc), momentos dipolares, energías de ionización y otra serie de propiedades tanto de moléculas neutras como de intermedios de reacción (carbocationes, radicales, etc) y de estados de transición. Es más, pueden obtenerse datos de intermedios de reacción muy inestables, que no pueden obtenerse experimentalmente. Evidentemente, no se pueden comparar los resultados de estos cálculos para los casos de moléculas y estados de transición muy inestables, con los datos experimentales ya que estos últimos son imposibles de obtener en muchos casos. En estas situaciones, la fiabilidad de estos métodos se ve confirmada cuando se obtienen resultados similares con varios de ellos y cuando es posible comprobar posteriormente los resultados con datos experimentales.

En la presente memoria se intentará evaluar el grado de deslocalización σ en los carbocationes 1-norbornílicos antes indicados. En este estudio se utiliza el programa AM1 para calcular las densidades electrónicas en los diferentes carbonos de la molécula elegida, lo que nos permitirá comprobar si existe una relación entre el aumento de la velocidad de solvolisis que se observa en determinados triflatos y la densidad de carga calculada para el carbono cabeza de puente y por tanto, el grado de deslocalización σ .

III. PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

III.1. SÍNTESIS DE 1-METIL-2-NORBORNANONA (170a)

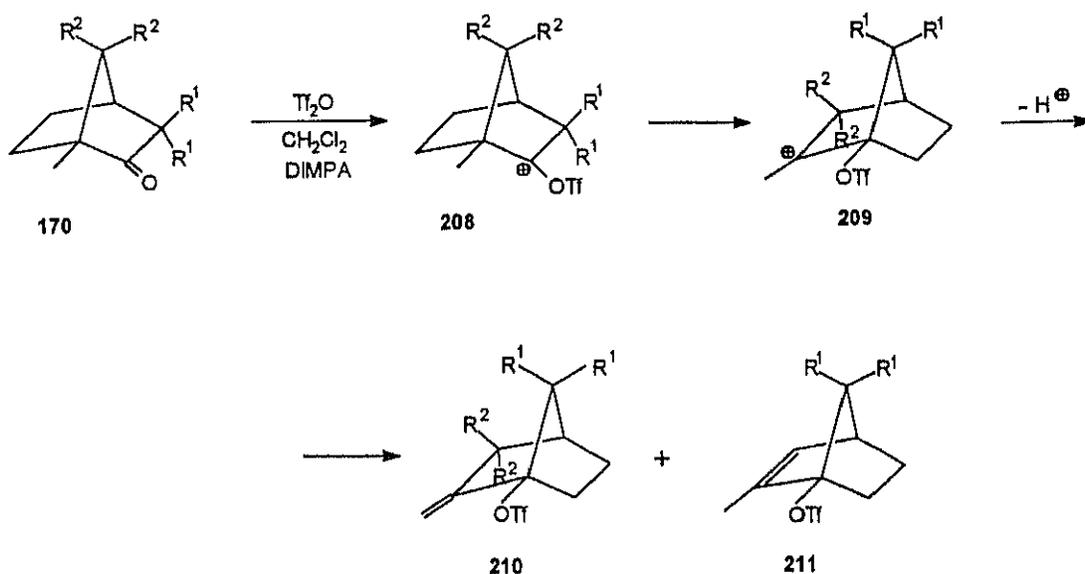
Se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Berson⁹⁴ en las condiciones que, junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 20.



Esquema 20

III.2. SÍNTESIS DE 2-METILIDÉN-1-TRIFLOXINORBORNANOS⁹⁵. PROCEDIMIENTO GENERAL.

Se ha llevado a cabo por reacción de 1-metil-2-norbornanonas como (1*R*)-alcanfor (170b), (1*R*)-fencona (170c) y 1-metil-2-norbornanona (170a), con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de *N,N*-diisobutil-2,4-dimetil-3-pentilamina. Las condiciones de reacción, junto con los rendimientos obtenidos se muestran en el esquema 21.



a: R ¹ = H; R ² = H	60%	18%
b: R ¹ = H; R ² = CH ₃	95%	
c: R ¹ = CH ₃ ; R ² = H	78%	15%

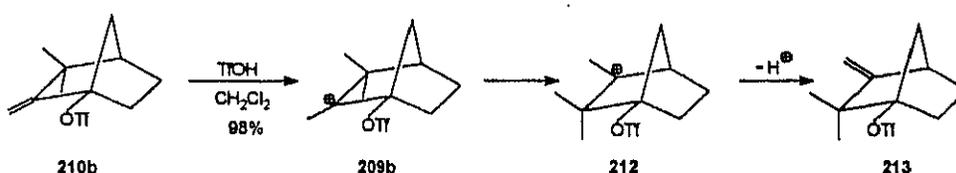
Esquema 21

La reacción transcurre a través de transposiciones de Wagner-Meerwein de los correspondientes cationes trifiloxicarbenio (208) formados por ataque electrófilo del azufre del anhídrido al oxígeno carbonílico.

Dicha transposición da lugar a los carbocationes 2-metil-2-norbornílicos (209) que por eliminación de un protón conducen finalmente a los triflatos cabeza de puente.

III.3. PREPARACIÓN DE 2,2,-DIMETIL-3-METILIDÉN-1-TRIFILOXI-NORBORNANO⁹⁵ (213).

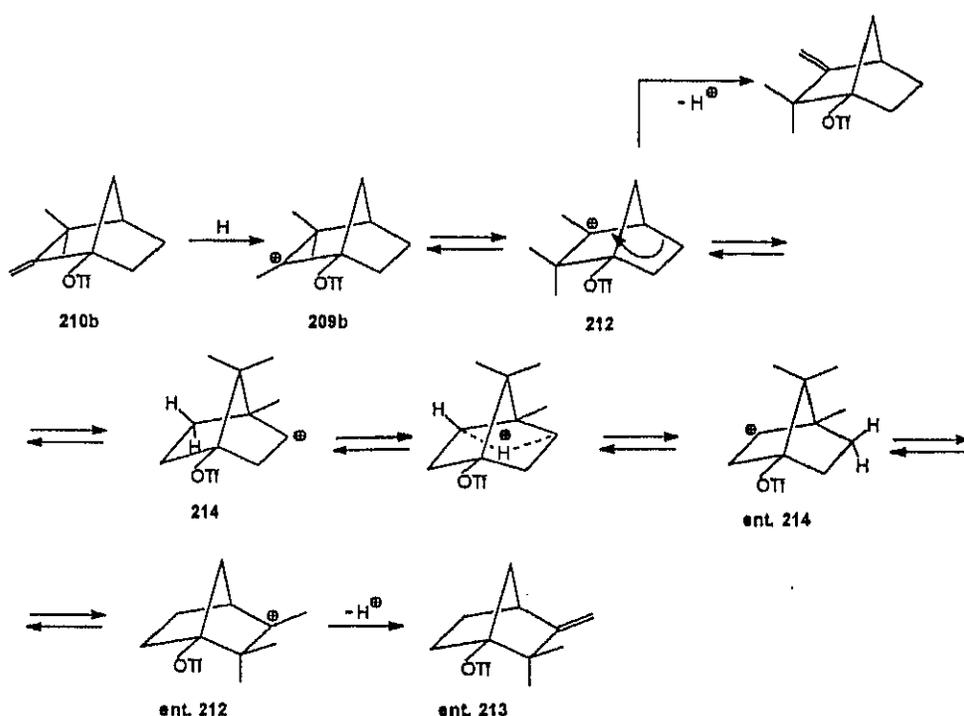
Se ha llevado a cabo por isomerización de 3,3-dimetil-2-metilidén-1-trifiloxi-norbornano (**210b**) con ácido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno a -20°C (esquema 22).



Esquema 22

El mecanismo de la reacción consiste en la protonación del doble enlace de **210b** que da lugar al carbocatión 2-metil-2-norbornílico (**209b**) el cual experimenta una transposición 1,2 de metilo (transposición de Nametkin) originando **212** que por eliminación de un protón conduce a **213**.

Resulta interesante comentar aquí que si se quiere obtener el triflato ópticamente puro es necesario controlar cuidadosamente las condiciones de reacción, ya que si ésta se realiza a temperaturas superiores (0°C)⁹⁵, transcurre con racemización total (esquema 23) en un proceso análogo a la racemización del alcanfor (**170b**) en medio ácido⁹⁶.



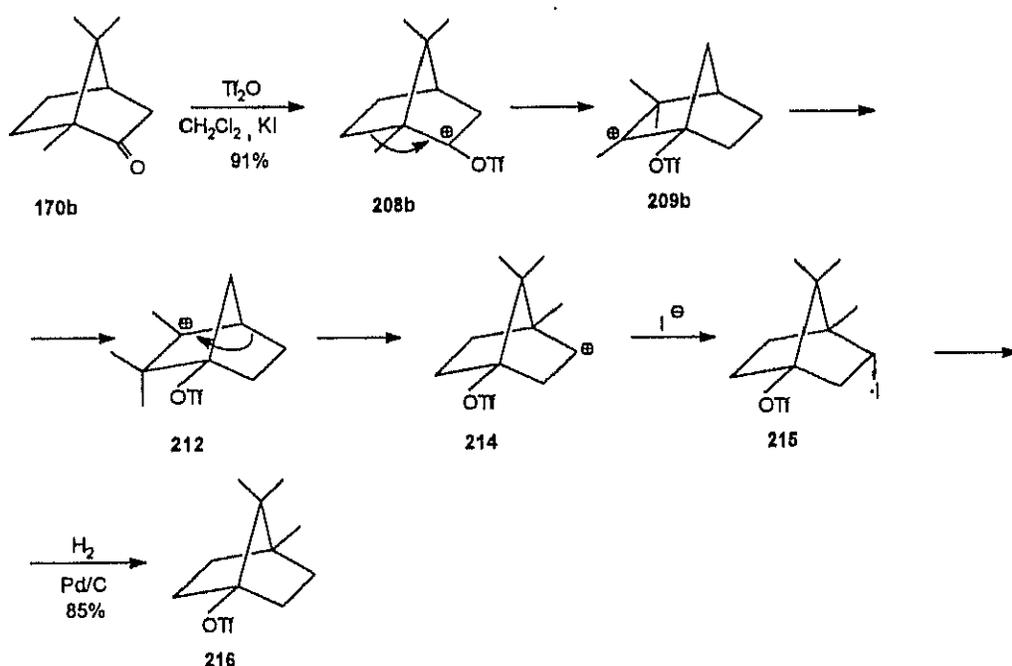
Esquema 23

Si la temperatura es lo suficientemente alta, la transposición de Nametkin, que conduce a **212**, puede ir seguida de una nueva transposición de Wagner-Meerwein que da lugar al carbocatión 2-norbornílico **214** que experimenta una migración 1,3 (2,6) de hidruro transformándose en **ent. 214**, haciéndose posible el equilibrio que conduce al enantiómero **ent. 213**.

Las migraciones 1,3 (2,6) de hidruro en el catión 2-norbornilo (**17**) son conocidas en la bibliografía, habiendo numerosas evidencias experimentales^{23c}. A baja temperatura queda congelada, o bien la transposición de Wagner-Meerwein del enlace C_4-C_5 (C_1-C_6) en **212**, o bien la migración de hidruro en **214**, o ambas, transcurriendo la reacción con retención de la configuración. Si bien no se ha determinado el exceso enantiomérico de **213**, como se verá más adelante, el grado de racemización es muy pequeño. El control estereoquímico de esta reacción tiene suma importancia si se quiere utilizar **213** como sustrato de partida para la síntesis enantioespecífica de otros derivados; hecho que se discutirá más adelante.

III.4. PREPARACIÓN DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBOR- NANO (216).

Se ha llevado a cabo por hidrogenación catalítica de 4,7,7-trimetil-3-*endo*-yodonorborno (215), preparado a partir de alcanfor (170b) según procedimiento puesto a punto en nuestro laboratorio⁹⁷ (esquema 24).

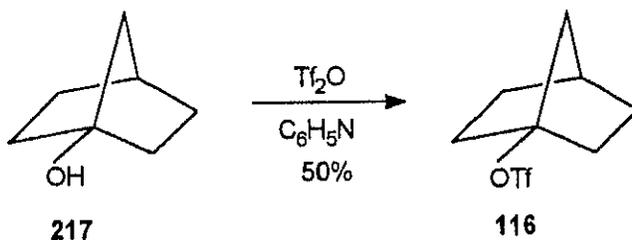


Esquema 24

En ausencia de base no tiene lugar la eliminación de un protón en 209b, sino que se produce la transposición de Nametkin seguida de una nueva transposición de Wagner-Meerwein y captura del catión 2-norbornílico 214 por el nucleófilo presente en el medio para dar lugar al yodotriflato 215 que por hidrogenación catalítica conduce finalmente a 216.

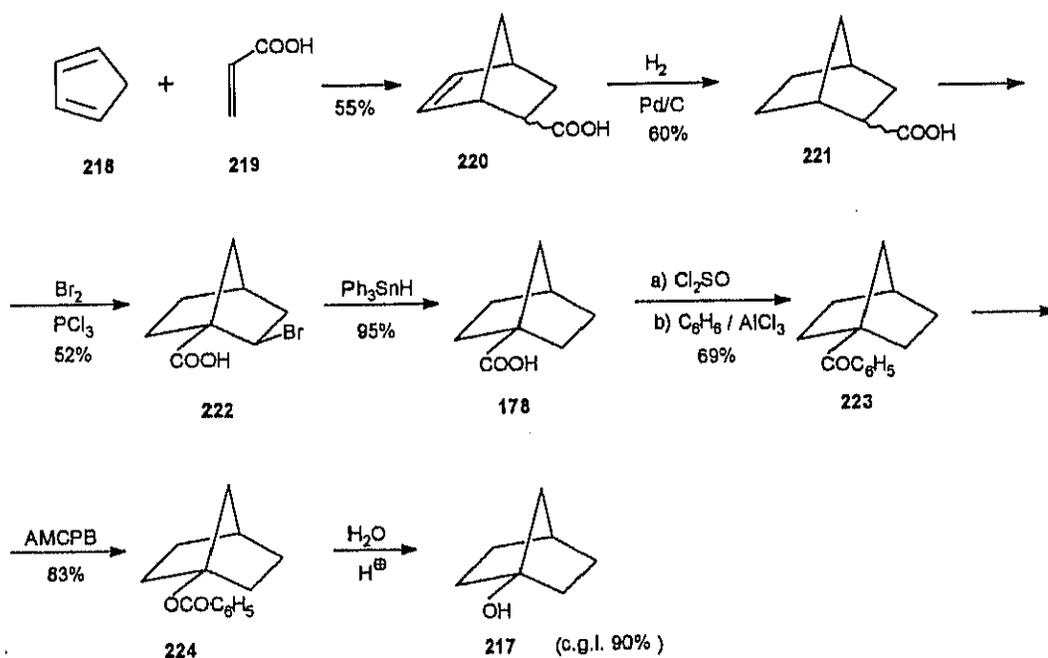
III.5. PREPARACIÓN DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).

Se ha llevado a cabo por reacción de 1-norbornanol (217) con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de piridina^{82b} (esquema 25).



Esquema 25

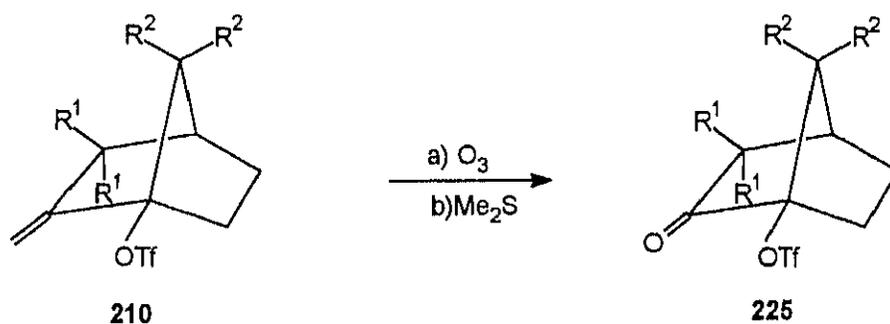
A su vez, el 1-norbornanol (217) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía⁹⁸ (esquema 26).



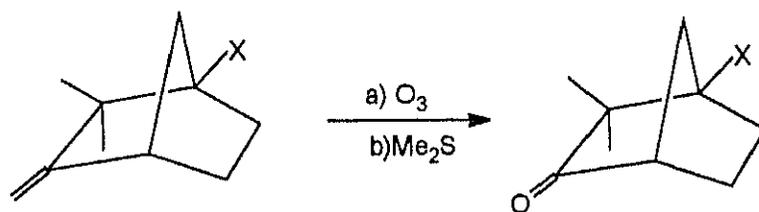
Esquema 26

III.6. PREPARACIÓN DE CANFENILONA (226), 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225b), 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-3-NORBORNANONA (227), 1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225c) Y 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225a).

Se ha efectuado por ozonolisis del correspondiente 2-metilidén-1-norbornil derivado, de acuerdo con el método general⁹⁹ descrito en el esquema 27.



a: R ¹ = H; R ² = CH ₃	97%
b: R ¹ = CH ₃ ; R ² = H	98%
c: R ¹ = R ² = H	92%

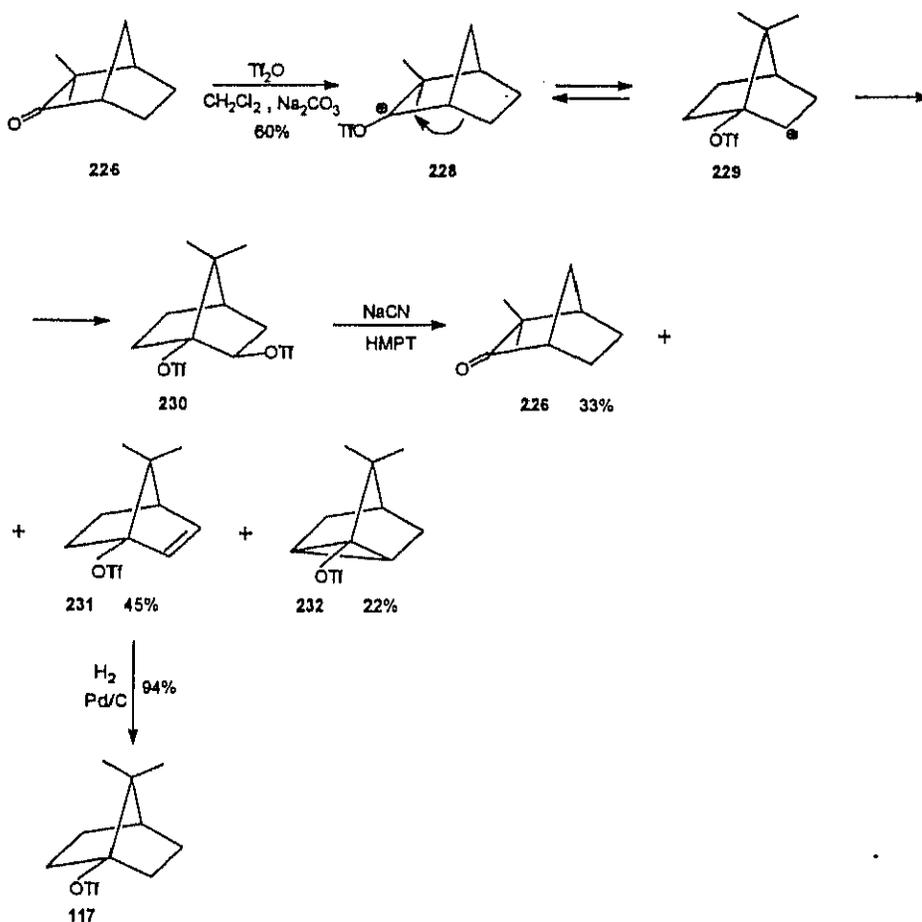


2: X = H	226: X = H	90%
213: X = OTf	227: X = OTf	98%

Esquema 27

III.7. PREPARACIÓN DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNE-NO(231)⁸⁵Y7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO(117)¹⁰⁰.

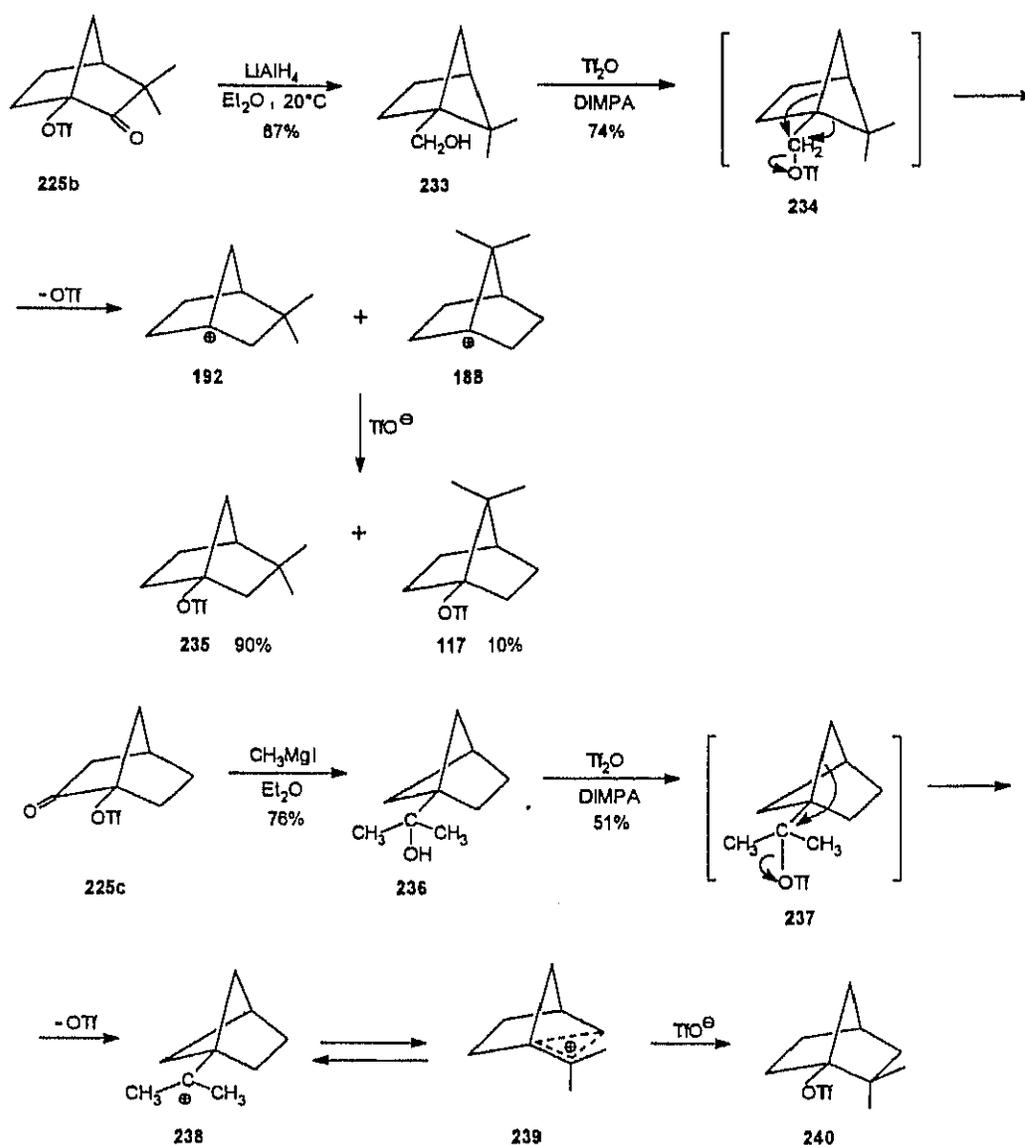
Se ha realizado a partir de canfenilona (226), de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema de reacciones (esquema 28).



Esquema 28

III.8. PREPARACIÓN DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBOR- NANO (235) Y 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBOR- NANO (240).

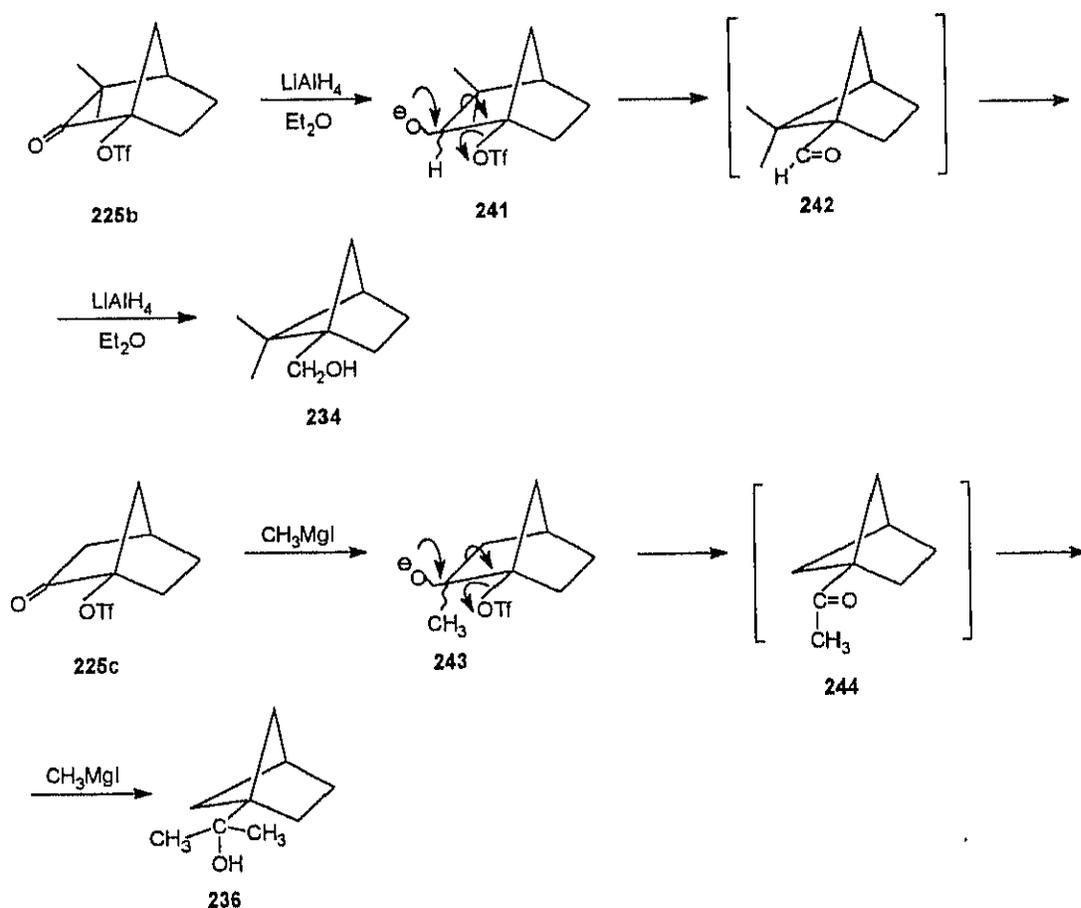
Se ha llevado a cabo a partir de 3,3-dimetil-1-triflioxi-2-norbornanona (225b) y 1-triflioxi-2-norbornanona (225c), respectivamente, de acuerdo con el procedimiento original que se muestra en el esquema 29.



Esquema 29

La separación de **235** y **117** se ha efectuado por cromatografía de elución.

La reacción de 1-trifiloxi-2-norbornanonas con yoduro de metilmagnesio o hidruro de litio y aluminio (en este caso, dependiendo de la estructura del cetotriflato y condiciones de reacción), como se ha demostrado muy recientemente en nuestro laboratorio¹⁰¹, transcurre con contracción de anillo del correspondiente alcóxido, dando lugar a hidroximetilbiciclo [2.1.1] hexanos diferentemente sustituidos (esquema 30).



Esquema 30

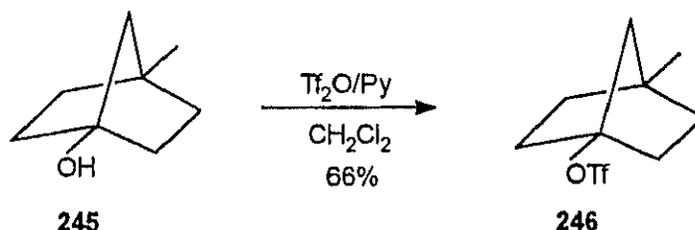
La formación de los triflatos **235** y **240** a partir de los alcoholes **233** y **236** tiene lugar por expansión del anillo en los correspondientes carbocationes como **238**.

Estas expansiones de anillo en compuestos bicíclicos, cuya fuerza impulsora es la gran tensión de enlace, son muy conocidas en la química de los derivados cabeza de puente¹⁰².

Es necesario decir aquí que la preparación de **235** y **240** se intentó llevar a cabo por reducción de los correspondientes cetotriplatatos (**225b** y **227**) utilizando diferentes procedimientos como el de Clemmensen¹⁰³, Wolf-Kishner¹⁰³, reducción de la correspondiente tosilhidrazona con bis(benzoiloxi)borano¹⁰⁴ y reducción del grupo carbonilo con formiato amónico y paladio sobre carbono¹⁰⁵; sin obtener en ningún caso resultados positivos, tal vez debido al impedimento estérico que presentan los sustratos, recuperándose inalterado el triflato de partida o descomponiéndose en el medio de reacción.

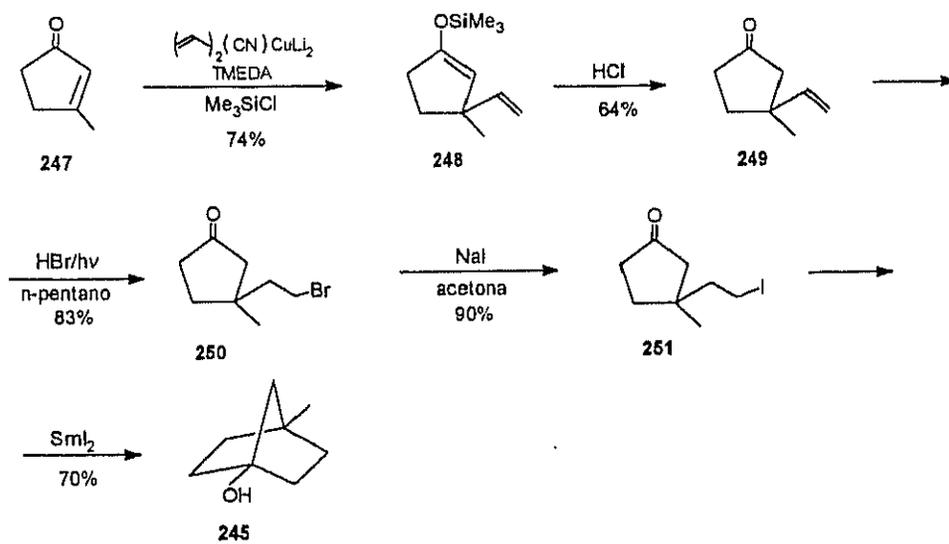
III.9. SÍNTESIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).

El triflato de 4-metil-1-norbonilo (246) se preparó por reacción del correspondiente alcohol cabeza de puente (245) con anhídrido trifluorometanosulfónico^{82b} (esquema 31).



Esquema 31

La síntesis del 1-hidroxi-4-metilnorbornano (245) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito por Molander¹⁰⁶ para la obtención de biciclo[m.n.1] alcan-1-oles (esquema 32). La reacción de la 3-metil-2-ciclopentenona con divinilcianocuprato de litio en presencia de cloruro de trimetilsililo conduce a la formación, tras la hidrólisis del enolato de trimetilsililo, a 3-metil-3-vinilciclopentanona. La hidrobromación catalizada fotoquímicamente conduce al bromuro anti-Markovnikov. La reacción de Finkelstein con yoduro sódico en acetona conduce al yoduro correspondiente. Finalmente la ciclación intramolecular (tipo Barbieri) del yoduro, catalizada por yoduro de samario permite la obtención del alcohol cabeza de puente (245) con un 70% de rendimiento. En este caso fue necesario modificar el procedimiento general descrito por Molander, ya que en las condiciones descritas por el autor para la reacción de ciclación catalizada por el yoduro de samario (THF, -78°C , 5 min) no tiene lugar la ciclación del yoduro, debido probablemente a la elevada tensión del biciclo del norbornano. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo a -40°C durante 3 h, se obtiene el alcohol con buen rendimiento. Esta temperatura parece ser la óptima, ya que si la reacción se realiza a mayor temperatura (0°C) se obtiene el correspondiente producto de reducción (3-etil-3-metilciclopentanona), formada probablemente por descomposición radicalica del organosamárico intermedio¹⁰⁷ (esquema 32).



Esquema 32

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

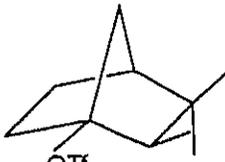
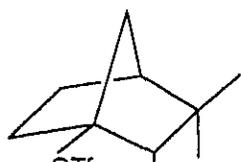
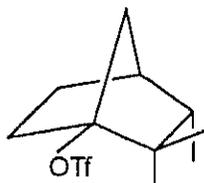
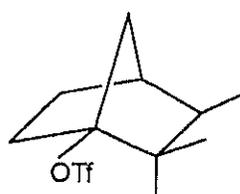
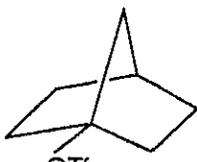
IV.1. RELACIONES ESTRUCTURA-REACTIVIDAD EN CARBOCACIONES 1-NORBORNÍLICOS.

IV.1.1. EFECTO DE GRUPOS METILO SOBRE LA VELOCIDAD DE SOLVOLISIS.

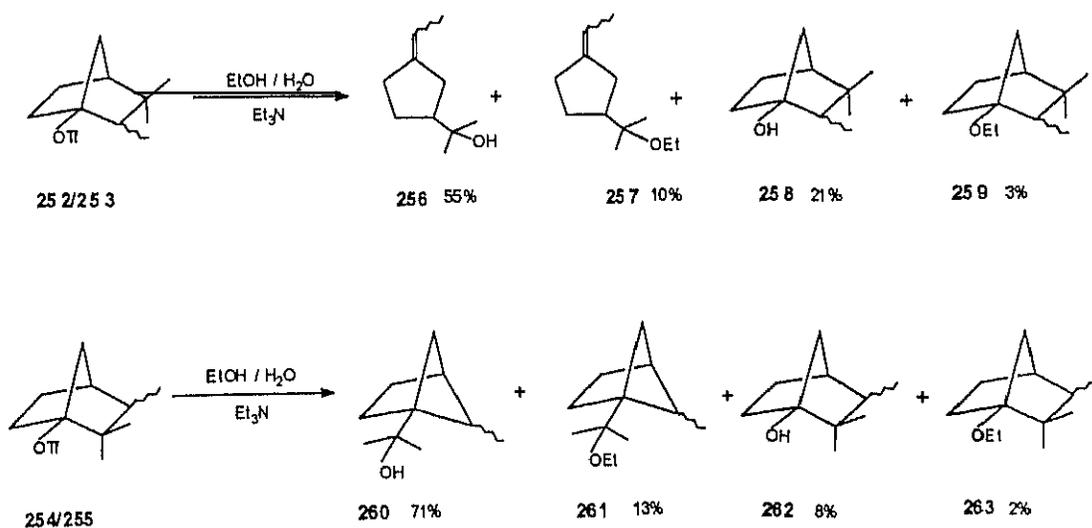
Según se ha expuesto anteriormente, los derivados cabeza de puente del norbornano presentan valores muy bajos de las velocidades de solvolisis, hecho debido principalmente a la gran tensión de enlaces del sistema bicíclico, el cual constituye un límite en las rectas de correlación ΔH_{est} -logk. El empleo del grupo triflato ha permitido completar estos estudios solvolíticos de procesos S_N1 (k_c), no habiéndose observado hasta fechas recientes productos de transposición en la solvolisis de dichos derivados (a diferencia de lo que ocurre en los sistemas de biciclo [n.1.1] alcanos).

Dentro de la línea de investigación acerca de la estructura y reactividad de carbocationes cabeza de puente, que venimos desarrollando desde hace algunos años en nuestro grupo de trabajo, hemos podido comprobar¹⁰⁸ que la solvolisis de los triflatos de *exo* y *endo*-2,3,3- y 2,2,3-trimetil-1-norbornilo (**252**, **253**, **254** y **255**) en etanol/agua (60/40) transcurre entre 89 y 3800 veces más rápidamente que la del triflato de 1-norbornilo (**116**) (tabla 11), con formación de productos de transposición del enlace C_2-C_3 en el caso de los triflatos **254** y **255** y fragmentación de este mismo enlace en el caso de **252** y **253**, junto a los correspondientes alcoholes y éteres de retención estructural, no habiendo precedentes de este tipo de transposiciones en los casos estudiados en la bibliografía (esquema 33).

Tabla 11

TRIFLATO	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH [‡]	ΔS [‡]
 252	38.1	1.85·10 ⁻⁵	22.9	-6.3
	48.0	6.24·10 ⁻⁵		
	58.0	1.73·10 ⁻⁴		
	80.3	1.61·10 ^{-3(a)}		
 253	38.1	1.17·10 ⁻⁵	23.3	-6.4
	48.1	2.75·10 ⁻⁵		
	58.0	1.14·10 ⁻⁴		
	80.3	9.63·10 ^{-4(a)}		
 254	20.1	1.06·10 ⁻⁴	20.4	-7.0
	30.0	3.10·10 ⁻⁴		
	40.1	1.00·10 ⁻³		
	80.3	4.11·10 ^{-2(a)}		
 255	20.1	1.33·10 ⁻⁵	21.3	-8.0
	30.0	3.30·10 ⁻⁵		
	40.1	1.40·10 ⁻⁴		
	80.3	6.36·10 ^{-3(a)}		
 116	80.3	1.08·10 ⁻⁵ (2.20·10 ^{-5(a)}) ³⁶	26.8	-2.5

(a) Extrapolado

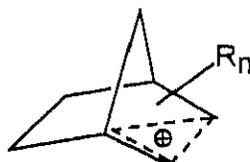


Esquema 33

La formación de productos de transposición y fragmentación, junto a la aceleración observada en la solvolisis de **252**, **253**, **254** y **255** respecto al triflato de 1-norbornilo (**116**), que solvoliza con retención estructural, indican que existe asistencia σ del enlace $\text{C}_2\text{-C}_3$ durante la ionización del enlace $\text{C}_1\text{-OTf}$.

La fuerza impulsora de dicha asistencia σ parece ser debida principalmente a la estabilización de la carga positiva en el carbono cuaternario C_3 en el caso de **252** y **253** y en C_2 en el caso de **254** y **255**. De acuerdo con esto está el hecho de que la solvolisis de **252** y **253** transcurre con la formación de productos de fragmentación, mientras que en la solvolisis de **254** y **255** se forman productos que suponen un nuevo tipo de transposición de Wagner-Meerwein con contracción de anillo. Ni la fragmentación ni la transposición del enlace $\text{C}_2\text{-C}_3$ pueden transcurrir de manera sincrona con la ionización del enlace $\text{C}_1\text{-OTf}$, ya que entre los productos de reacción se encuentran los correspondientes alcoholes y éteres cabeza de puente con retención estructural.

Para explicar estos resultados hemos propuesto la formación, como intermedio de reacción, del carbocatión cabeza de puente no clásico **264** estabilizado por asistencia σ (figura 44). La posición y el número de sustituyentes en el bicyclo determinan la densidad de carga en los carbonos C_1 , C_2 y C_3 y por tanto, la formación de los diferentes productos de reacción.



264

Figura 44

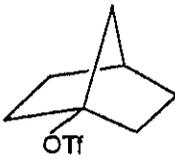
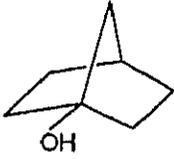
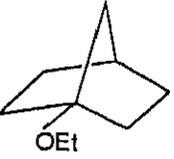
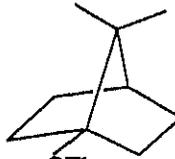
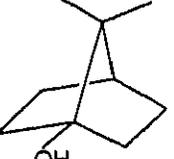
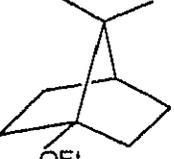
Ante este sorprendente resultado sin precedentes dentro de la serie de carbocationes 1-norbornílicos, nos pareció interesante extender este estudio a triflatos 1-norbornílicos diferentemente sustituidos. En dicho estudio se han incluido los triflatos de 1-norbornilo (**116**) y 1-apocanfilo (**117**), pues aunque los datos cinéticos de sus solvolisis se hallan descritos en la bibliografía³⁶, llama la atención el hecho de que sean idénticos sin que, al parecer, tenga ningún efecto acelerante la introducción de 2 grupos metilos en C_7 al pasar de **116** a **117**.

Por esta razón se creyó conveniente llevar a cabo la síntesis de los triflatos de 1-norbornilo (**116**) y 1-apocanfilo (**117**) con objeto de estudiar sus velocidades de solvolisis y comparar los resultados obtenidos con los descritos en la bibliografía.

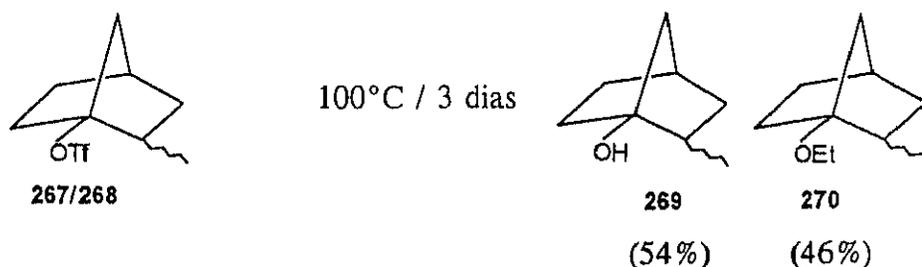
IV.1.2. ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANO (116), 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117), 2-EXO Y ENDO-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267 y 268).

Se ha llevado a cabo la solvolisis de 1-trifliloxinorbornano (116), 7,7-dimetil-1-trifliloxinorbornano(117), 2-*exo*-metil-1-trifliloxinorbornano(267), 2-*endo*-metil-1-trifliloxinorbornano (268) en etanol acuoso (60/40 en peso), utilizando trietilamina como base tamponante en relación 2:1 respecto del correspondiente triflato. Los productos de solvolisis y las condiciones de reacción se resumen en la tabla 12.

Tabla 12

SUSTRATO	CONDICIONES DE REACCIÓN	PRODUCTOS (Rto. cromatogra.)	
 116	140°C / 5 días	 217 (52%)	 265 (48%)
 117	140°C / 5 días	 60 (72%)	 266 (28%)

(Continuación tabla 12)



En todos los casos, la estructura de los productos de solvolisis se determinó a partir de sus propiedades espectroscópicas, tras su separación y purificación por cromatografía de elución.

En ningún caso se han observado productos de transposición o fragmentación de ninguno de los enlaces.

La ecuación cinética para un proceso como el que nos ocupa es:



$$v = - \frac{d[\text{R-OTf}]}{dt} = k [\text{R-OTf}]$$

$$- \frac{d[\text{R-OTf}]}{[\text{R-OTf}]} = k dt$$

$$- \ln [\text{R-OTf}] = kt$$

Por lo tanto, representando $-\ln[R-OTf]$ frente a t se obtienen rectas cuya pendiente es k .

Las medidas se duplicaron con objeto de comprobar su reproducibilidad y se calculó el error del método, según se describe en la bibliografía¹⁰⁹, que resultó ser del 5%.

Ya que $[R-OTf]$ es directamente proporcional al cociente de las áreas (o de proporciones porcentuales) entre el correspondiente triflato y un patrón interno (cuya proporción es constante) empleado en cada caso, la representación $-\ln[(\%R-OTf)/(\%patrón)]$ frente al tiempo, también conduce a rectas cuya pendiente da el valor de k .

De los valores de k a diferentes temperaturas se calcularon los valores de ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger . Según la Teoría del Estado Estacionario pueden expresarse en términos de funciones termodinámicas.

$$k = KT/h K^\ddagger$$

Si $\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger$. Sustituyendo:

$$k = KT/h e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$$

Si $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$, se obtiene:

$$k = KT/h e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

Los términos ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger y ΔS^\ddagger son la energía libre de Gibbs de activación, la entalpía de activación y la entropía de activación.

El cálculo de las funciones termodinámicas a partir de valores de constantes de velocidad obtenidas experimentalmente, así como la extrapolación de k a distintas temperaturas, puede llevarse a cabo mediante dos métodos:

a) Método directo.

En la ecuación de Eyring se aplican logaritmos neperianos:

$$\ln k/T = \ln K/R + \Delta S^\ddagger/R - \Delta H^\ddagger/RT$$

Si representamos $\ln(k/T)$ frente a $1/T$ obtendremos una recta cuya pendiente es $-\Delta H^\ddagger/R$ y su ordenada en el origen es $\ln(K/R) + \Delta S^\ddagger/R$. Todo es conocido, pudiendo obtenerse ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y por lo tanto ΔG^\ddagger .

b) Método indirecto.

Si $k = KT/h K^\ddagger$ aplicando logaritmos neperianos y diferenciando respecto de la temperatura, se obtiene:

$$d\ln k/dT = 1/T + d\ln K^\ddagger/dT$$

Según la ecuación de van't Hoff, $d\ln K^\ddagger/dT = \nu U^\ddagger/RT^2$, sustituyendo en la ecuación anterior.

$$d\ln k/dT = RT/RT^2 + \Delta U^\ddagger/RT^2$$

Si se tiene en cuenta la ecuación de Arrhenius, igualando términos, se obtiene: $E_a = \Delta U^\ddagger + RT$.

Si, $\Delta U^\ddagger = \Delta H^\ddagger - \Delta(PV)^\ddagger$. En disoluciones, las variaciones de $\Delta(PV)^\ddagger$ no son apreciables.

$$\Delta U^\ddagger \approx \Delta H^\ddagger$$

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT$$

Según la ecuación de Arrhenius, la representación gráfica de $\ln k$ frente a $1/T$, nos proporciona una recta cuya pendiente es $-E_a/R$ y cuya ordenada en el origen es el factor preexponencial A .

Conocido el valor de E_a , es conocido el valor de ΔH^\ddagger .

El valor de ΔS^\ddagger se calcula comparando la ecuación de Arrhenius con la ecuación de Eyring.

$$k = A e^{-[(\Delta H^\ddagger + RT)/RT]} = A e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

$$k = KT/h e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

Igualando términos: $A.e = KT/h e^{\Delta S^\ddagger/R}$

$$\ln A + 1 = \ln(KT/h) + \Delta S^\ddagger/R$$

Conocido el valor de $\ln A$, obtenido gráficamente, puede determinarse ΔS^\ddagger .

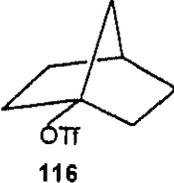
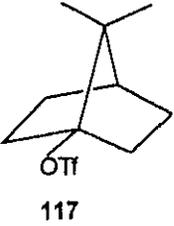
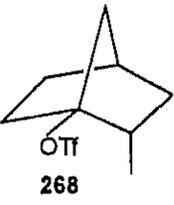
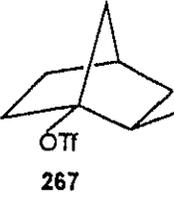
$$\Delta S^\ddagger = R \ln A + R[1 - \ln(KT/h)]$$

En la tabla 13 se muestran los resultados de las medidas cinéticas de las solvolisis de 116, 117, 268 y 267 en etanol/agua (60/40 en peso), en presencia de trietilamina 2:1 molar.

Todas las determinaciones se realizaron analizando por cromatografía de gases diferentes muestras tomadas de la mezcla de reacción a intervalos regulares de tiempo.

Los valores de las constantes de velocidad descritos previamente en la bibliografía para 116 y 117 se encuentran entre paréntesis.

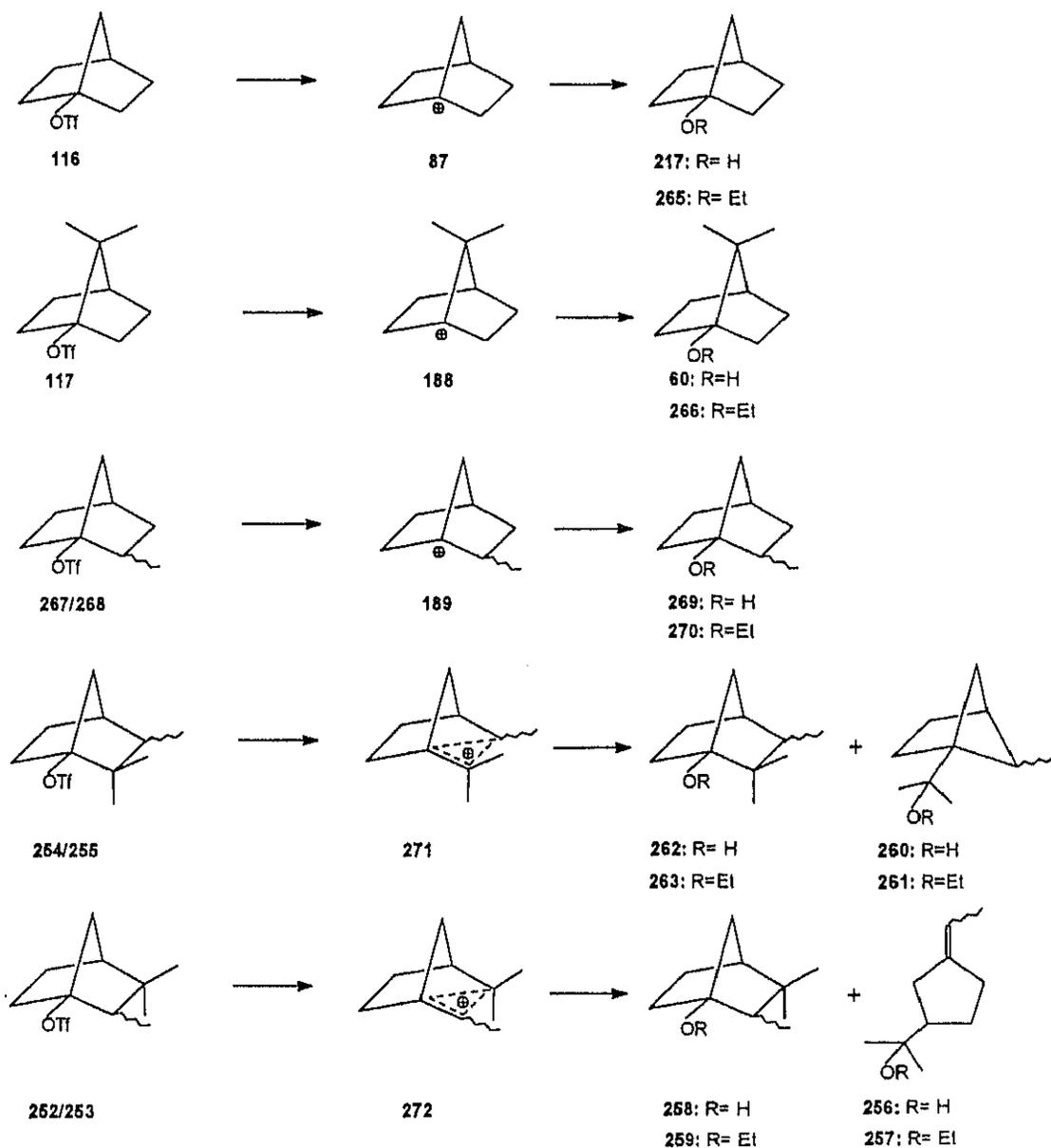
Tabla 13

SUSTRATO	T(°C)	k(s ⁻¹) (biblio.)	ΔH [‡] (Kcal/mol)	ΔS [‡] (Kcal/mol)
 116	80.3	1.08·10 ⁻⁵ (2.20·10 ⁻⁵) ³⁶	-	-
 117	80.3	1.59·10 ⁻⁵ (2.20·10 ⁻⁵) ³⁶	28.9	-0.8
 268	100.5	3.20·10 ⁻⁴	28.2	2.7
	90.4	1.08·10 ⁻⁴		
	80.3	3.43·10 ⁻⁵		
 267	100.5	1.97·10 ⁻⁴	28.4	2.3
	90.4	6.21·10 ⁻⁵		
	80.3	2.07·10 ⁻⁵		

De los resultados de la tabla 13 se deduce que la sustitución de hidrógeno por grupos metilo en posición α respecto del centro catiónico ejerce un efecto acelerante de la velocidad de solvolisis. Dicho efecto acelerante es más acusado cuando la sustitución se produce en el carbono C₂ (véanse **267** y **268**) que en C₇. Un metilo en C₂ produce una aceleración que oscila entre 1.94 (**267**) y 3.17 (**268**), mientras que dos grupos metilo en C₇ solamente producen una pequeña aceleración de 1,47 respecto al triflato de 1-norbornilo (**116**).

La solvolisis de **116** y **117**, de acuerdo con lo publicado anteriormente en la bibliografía³⁶, transcurre con formación exclusiva de productos de retención.

estructural. Tampoco se forman productos de transposición o de fragmentación en el caso de **267** y **268**. Este hecho, unido a la pequeña magnitud de la aceleración observada en **117**, **267** y **268** respecto del triflato de 1-norbornilo (**116**) indica que la solvolisis de los cuatro sustratos transcurre a través de los correspondientes carbocationes clásicos no deslocalizados (esquema 34), en contraste con lo que sucede en el caso de los triflatos de 2,3,3- y 2,2,3-trimetil-1-norbornilo (**252**, **253**, **254** y **255**)¹⁰⁸.



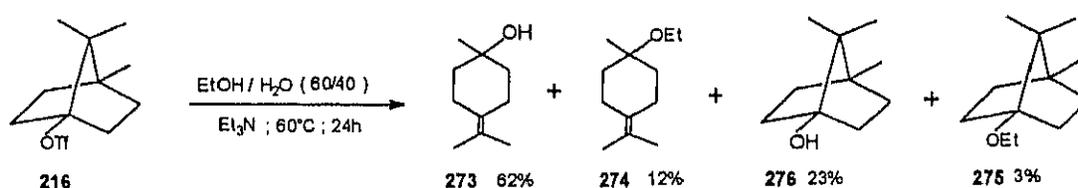
Esquema 34

Este hecho no debe de extrañar, ya que en el caso de estos últimos la asistencia σ del enlace C_2-C_3 está favorecida por la sustitución metílica en los átomos de carbono de dicho enlace, de manera que en el híbrido de resonancia la carga positiva se estabiliza principalmente en los centros cuaternarios (C_2 en el caso de **254** y **255** y C_3 en el caso de **252** y **253**). Tal asistencia en el caso de **116**, **117**, **267** y **268** conduciría a carbocationes en los que la carga estaría mucho menos estabilizada, por lo tanto el único centro terciario es el C_1 y la solvolisis transcurre a través de carbocationes clásicos **87**, **188**, **189**.

IV.1.3. ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, hemos considerado interesante realizar el estudio del sistema del bornilo, ya que al introducir un grupo metilo en C₄ se crean nuevamente dos centros cuaternarios en el enlace C₄-C₇, lo cual podría favorecer la asistencia σ de dicho enlace durante la ionización del enlace C₁-OTf.

La solvolisis de 4,7,7-trimetil-1-trifilioxinorbornano (216) en etanol acuoso (60/40 en peso) en presencia de trietilamina 2:1 molar a 60°C conduce a una mezcla de alcoholes y éteres terpinólicos (273 y 274) y bornílicos (275 y 276) en proporción 2.8:1, (esquema 35), determinada por c.g.l.



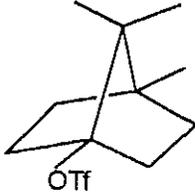
Esquema 35

La separación y purificación de los productos de solvolisis se llevó a cabo por cromatografía de elución. La identificación de éstos se realizó a partir de sus propiedades espectroscópicas.

En el caso de 275, dada su pequeña proporción, no se pudo conseguir su total aislamiento, identificándose en una mezcla de 274 y 275 por comparación de las propiedades espectroscópicas y tiempos de retención en c.g.l. con las de una muestra patrón de 275 preparada por nosotros.

En la tabla 14 se muestran los valores de las medidas cinéticas realizadas por el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior.

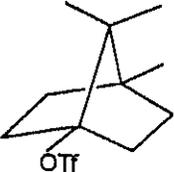
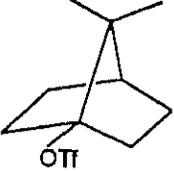
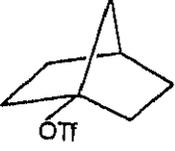
Tabla 14

SUSTRATO	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH [‡] (Kcal/mol)	ΔS [‡] (eu)
 216	88.5	1.38·10 ⁻³	26.3	1.4
	80.3	3.57·10 ⁻⁴		
	70.3	1.74·10 ⁻⁴		

En este caso, a diferencia de lo que sucede en la solvolisis de los triflatos de 1-norbornilo (**116**) y 1-apocanfilo (**117**) los productos mayoritarios de reacción son los resultantes de una fragmentación del enlace C₄-C₇ (74%), mientras que sólo se obtiene un 21% de productos con retención estructural.

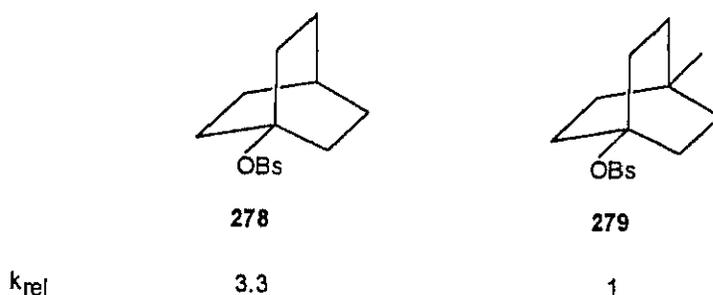
En la tabla 15 se recogen los valores de las constantes de velocidad de solvolisis de **116**, **117** y **216** a 80,3°C con objeto de que sirvan de términos de comparación.

Tabla 15

	 216	 117	 116
k(s ⁻¹)	3.57·10 ⁻⁴	1.59·10 ⁻⁵	1.08·10 ⁻⁵
k _{rel}	34	1.47	1

De los resultados obtenidos puede deducirse que la introducción de un grupo metilo en el carbono cabeza de puente C₄ al pasar de 7,7-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**117**) al 4,7,7-trimetil-1-trifiloxinorbornano (**216**) hace que la solvolisis de este

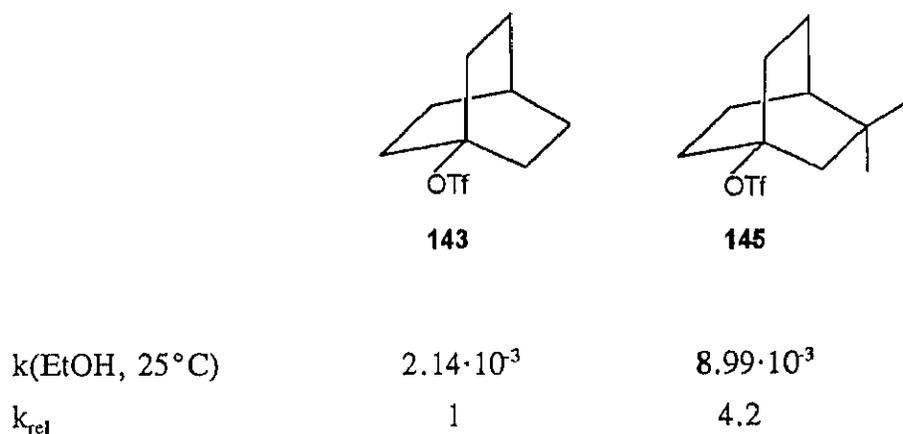
actualidad existe suficiente evidencia experimental de que un grupo metilo en posición no geminal, ejerce un efecto decelerante en la solvolisis de derivados bicíclicos y tricíclicos. Este efecto fue observado por primera vez por P.v.R. Schleyer¹¹¹ al comprobar que el brosilato de 4-metilbicyclo [2.2.2] octilo (**279**) solvolizaba 3.3 veces más lentamente que el correspondiente derivado sin metilo (**278**) (esquema 36).



Esquema 36

La interpretación que da el autor para este resultado se basa en el cambio de hibridación que tiene lugar en el átomo de carbono cabeza de puente C_4 al sustituir un átomo de hidrógeno por un grupo metilo. Dicho cambio de hibridación trae como consecuencia un aumento de tensión en el sistema bicíclico con la consiguiente disminución de la velocidad de solvolisis.

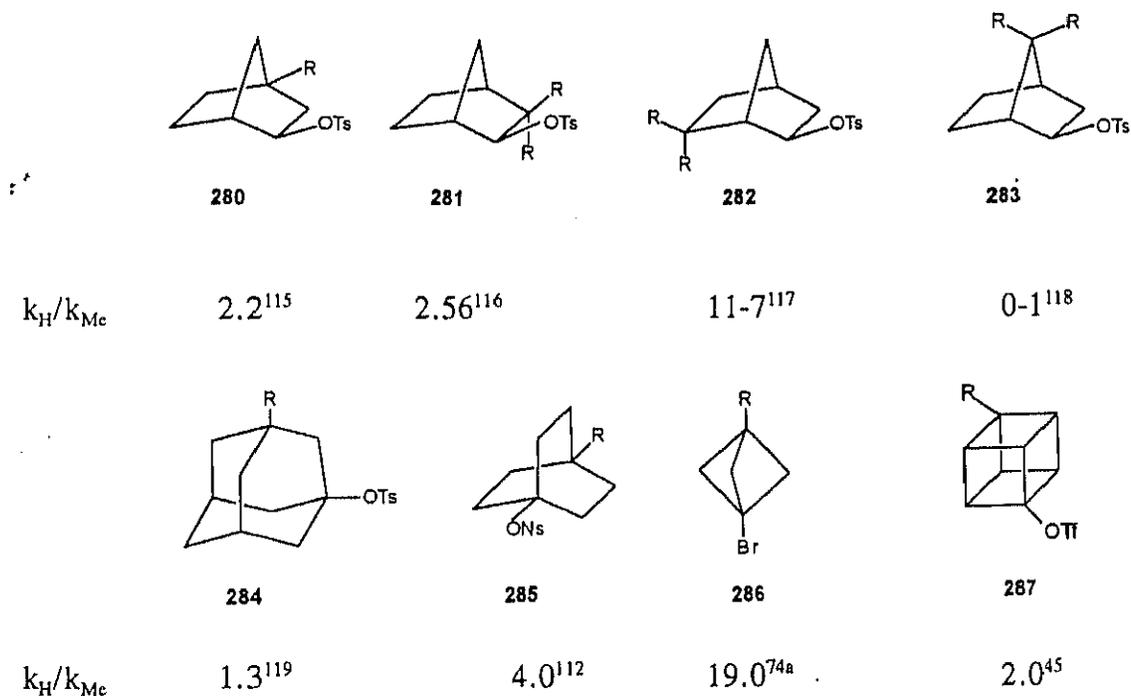
Estos datos han sido confirmados posteriormente por Grob¹¹², aunque este autor ha comprobado que la presencia de grupos metilo en las posiciones C_2 y C_3 del sistema del bicyclo [2.2.2] octilo da lugar a pequeños aumentos en las velocidades de solvolisis de los correspondientes derivados. Más recientemente, Takeuchi¹¹³ ha demostrado que el triflato de 3,3-dimetil-bicyclo [2.2.2] octilo-1 (**145**) solvoliza 4 veces más rápidamente que el triflato de bicyclo [2.2.2] octilo-1 (**143**) (esquema 37).



Esquema 37

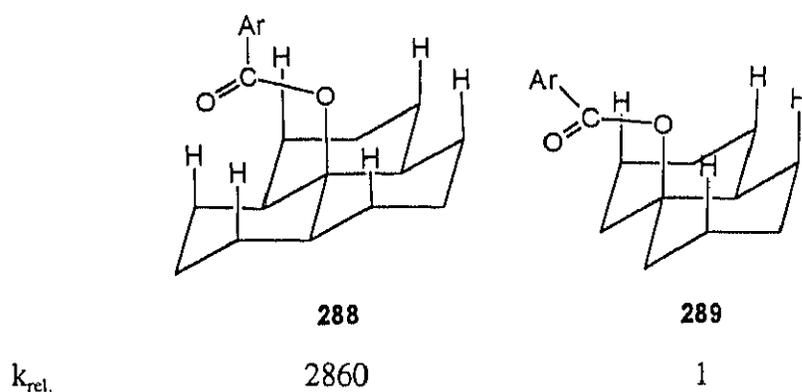
A pesar de estos resultados, actualmente se admite que, de acuerdo con el valor σ_1^{114} (0.11), el grupo metilo ejerce un efecto -I. En la tabla 16 se pone de manifiesto este efecto decelerante si se comparan los valores de las constantes de velocidad tomadas de diversos ejemplos publicados en la bibliografía.

Tabla 16



No obstante, se observa que el tosilato de 7,7-dimetil-*exo*-2-norbornilo constituye una excepción, ya que solvoliza más rápidamente que el tosilato de 2-*exo*-norbornilo. Este resultado puede explicarse admitiendo que la influencia de factores estéricos compensa el efecto -I de los grupos metilo.

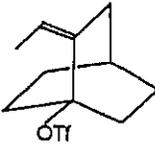
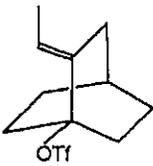
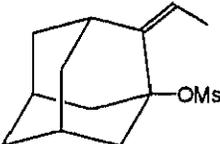
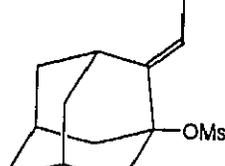
Como se dijo anteriormente (véase II.2), durante la ionización de una molécula del tipo R_3C-X , con impedimento estérico, a medida que el enlace C-X se rompe y el átomo central va adquiriendo hibridación sp^2 , se libera tensión entre los tres grupos alquilo R (tensión B) y entre el grupo saliente X y dichos grupos alquilo R (tensión F). Como consecuencia de esta liberación de tensión se produce un efecto acelerante que provoca un aumento de la velocidad de solvolisis. Se conocen numerosos ejemplos de este fenómeno¹²⁰, aunque se da pocas veces en solvolisis de derivados cabeza de puente. Por ejemplo, en el esquema 38 se muestra el efecto acelerante debido a las interacciones 1,5 y 1,6 entre los átomos de hidrógeno axiales de **288** y el grupo saliente OPNB, que parecen ser las responsables de que **288** solvolice más rápidamente que **289**⁵⁰.



Esquema 38

Recientemente, Takeuchi ha estudiado el efecto ejercido por la tensión F en la velocidad de solvolisis de derivados cabeza de puente del biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [3.2.2.] nonilo¹²¹ y adamantilo¹²². En la tabla 17 se muestran algunos ejemplos que ponen de manifiesto cómo la tensión F debida a la introducción de grupos metilo produce aumentos en la velocidad de solvolisis de derivados cabeza de puente.

Tabla 17

			
290	291	292	293
$k(s^{-1})$ $4.04 \cdot 10^{-4}$	$1.88 \cdot 10^{-6}$	$4.40 \cdot 10^{-2}$	$3.51 \cdot 10^{-4}$

Las aceleraciones observadas, que oscilan entre 217 y 126 veces, se atribuyen a la tensión F entre el grupo metilo y el grupo saliente, ya que los efectos inductivos para cada pareja Z/E deben ser iguales.

Aunque la tensión F no parece ser un factor a tener en cuenta en la gran mayoría de sustratos cabeza de puente estudiados en la bibliografía, hecho que ya ha sido comentado anteriormente, no puede descartarse de forma concluyente que los efectos estéricos (no sólo la tensión F, sino también la tensión B) jueguen un papel importante en las aceleraciones observadas en los sustratos estudiados por nosotros, ya que hay un sólo precedente (7,7-dimetil-1-trifiloxinorbornano) en la bibliografía³⁶ acerca del efecto de la sustitución metílica en derivados 1-norbornílicos.

Con objeto de aclarar una posible participación de efectos estéricos en las velocidades de solvolisis, hemos creído conveniente estudiar el comportamiento de 4-metil-1-trifiloxinorbornano (**246**), 3,3-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**235**) y 2,2-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**240**) (figura 46) en las mismas condiciones que el resto de los sustratos.

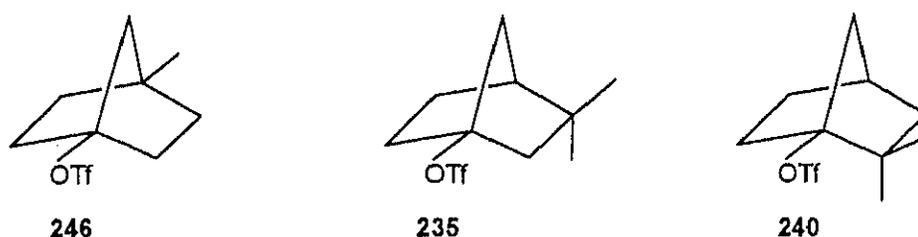


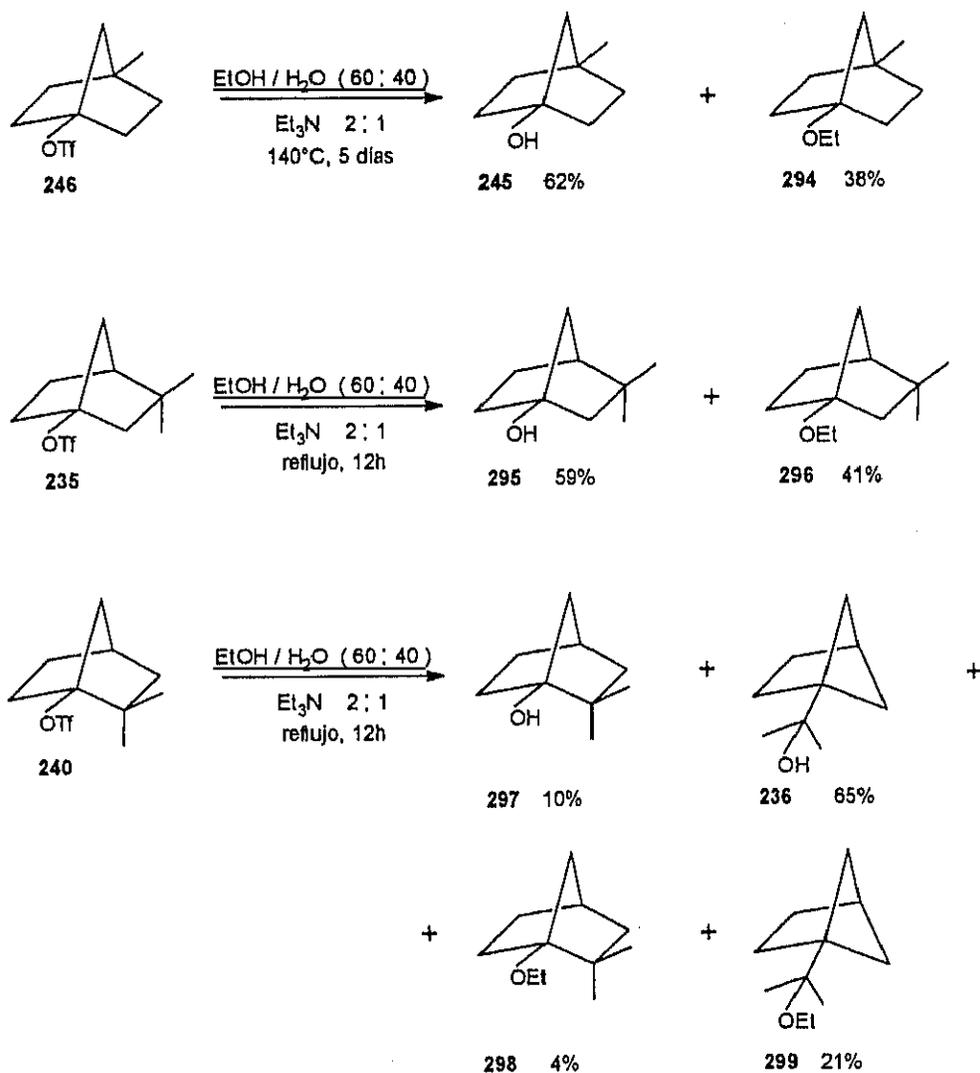
Figura 46

No cabe esperar, en principio, que la tensión F ejerza influencia alguna en las velocidades de solvolisis de **235** y **246** ya que los grupos metilo en C₄ y C₃ se hallan lo suficiente alejados del grupo triflato como para interactuar con él. Sí podría ponerse de manifiesto la tensión F en el caso de **240**.

Tampoco cabe esperar, en ninguno de los tres casos, que se produzca un debilitamiento de los enlaces C₄-C₇ ó C₂-C₃ ya que estos no están trisustituídos, como ocurre en los casos de **252**, **253**, **254**, **255** y **216**; por tanto, cabe pensar que en su comportamiento deberían asemejarse bastante a los triflatos de 1-norbornilo (**116**) y 1-apocanfilo (**117**).

IV.1.4. ESTUDIO Y MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246), 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235) Y 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).

Se ha llevado a cabo en las mismas condiciones descritas anteriormente para el resto de los sustratos. Los productos identificados y sus proporciones relativas, determinadas por c.g.l., se muestran en el esquema 39.



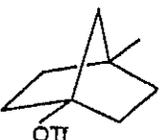
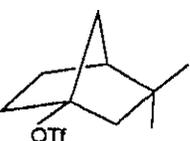
Esquema 39

En todos los casos, los productos de solvolisis se separaron y purificaron por cromatografía de elución y se identificaron en base a sus propiedades espectroscópicas.

En el caso de **235** y **246** únicamente se forman productos con retención estructural, sin embargo **240** conduce a una mezcla de alcoholes y éteres de retención estructural y de transposición de Wagner-Meerwein del enlace C₂-C₃ en situación análoga a la de **254** y **255** que poseen un grupo metilo en C₃. Además, los productos de contracción de anillo predominan de manera casi exclusiva en la solvolisis de **240**.

Los resultados de las medidas cinéticas, que se muestran en la tabla 18, ponen de manifiesto una vez más que la presencia de grupos metilo en las posiciones C₂, C₃ y C₄, respectivamente, del anillo del norbornano produce aumentos de las velocidades de solvolisis de los correspondientes triflatos **235**, **240** y **246** en relación a los triflatos de 1-norbornilo (**116**) y 1-apocanfilo (**117**).

Tabla 18

TRIFLATO	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH [‡] (kcal/mol)	ΔS [‡] (kcal/mol)
 246	98.5	3.26·10 ⁻⁴	28.9	2.4
	90.2	1.17·10 ⁻⁴		
	80.3	4.04·10 ⁻⁵		
	81.5	6.86·10 ⁻⁵		
 235	90.4	7.41·10 ⁻⁴	28.7	5.52
	80.3	3.10·10 ⁻⁴		
	70.0	7.00·10 ⁻⁵		

(Continuación tabla 18)

 OTf 240	70.0	$5.30 \cdot 10^{-4}$		
	59.0	$1.45 \cdot 10^{-4}$		
	50.0	$4.97 \cdot 10^{-5}$		
	80.3	$1.65 \cdot 10^{-3}$		
 OTf 117	80.3	$1.59 \cdot 10^{-5}$	28.9	-0.8
 OTf 116	80.3	$1.08 \cdot 10^{-5}$	-	-

Es de destacar que **240** solvoliza 153 veces más rápido que el triflato de 1-norbornilo (**116**) y 103 más que el de 1-apocanilo (**117**). La presencia de productos de transposición del enlace C_2-C_3 , junto a los correspondientes de retención estructural, indica que nuevamente tiene lugar la formación de un carbocatión no clásico **239** análogo a **271** (figura 47).

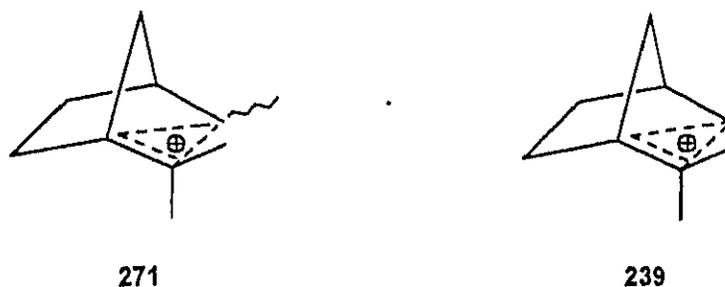


Figura 47

Aunque la tensión F podría influir en este caso, si se compara la velocidad de solvolisis de **240** con las que presentan los triflatos de *exo* y *endo*-2-metil-1-norbornilo (**267** y **268**), donde también ésta podría estar presente (figura 48) se llega a la conclusión de que este factor es muy poco importante.

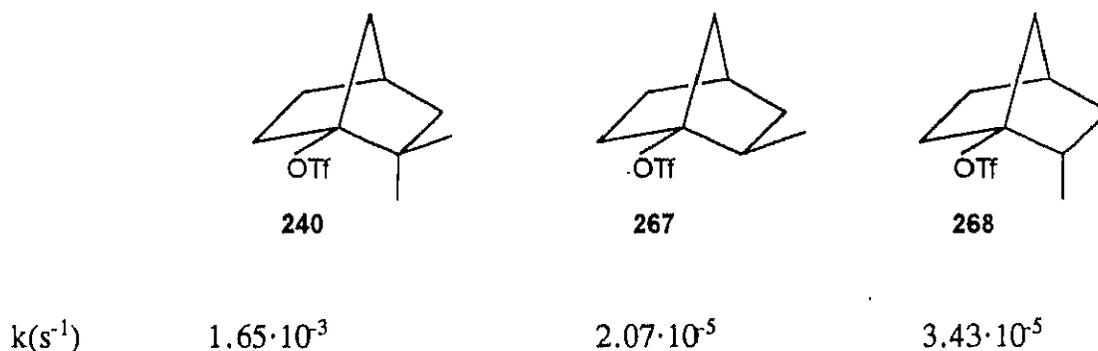


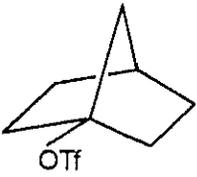
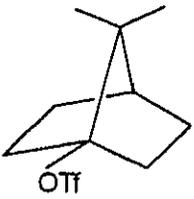
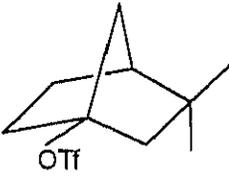
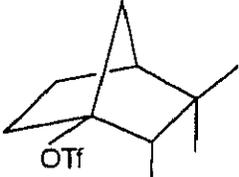
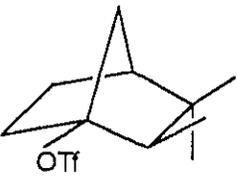
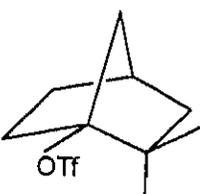
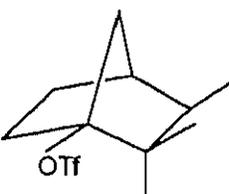
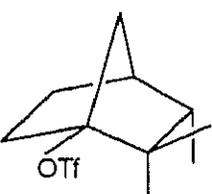
Figura 48

Por otra parte, al no existir un grupo metilo en posición C_3 , no cabe pensar que se produzca un debilitamiento del enlace C_2-C_3 (de manera análoga a lo que sucede en el caso del triflato de 1-apocanfilo (**117**) que solvoliza con retención estructural); por tanto, la asistencia σ se produce principalmente como consecuencia de la deslocalización de la carga en C_1 , C_2 y C_3 .

En lo que respecta a los triflatos de 4-metil-1-norbornilo (**246**) y 3,3-dimetil-1-norbornilo (**235**), ambos solvolizan con formación de productos de retención estructural. En ninguno de los dos casos las aceleraciones observadas respecto del triflato de 1-norbornilo (**116**) pueden ser originadas por tensión F, dado que el grupo triflato y los grupos metilo se encuentran alejados (especialmente en el caso de **246**).

El efecto acelerante ejercido por los grupos metilo en las posiciones C_4 y C_7 puede evaluarse a la vista de los datos de la tabla 18. Así, un grupo metilo en posición C_4 ($k_{rel} = 3.74$) provoca un efecto acelerante mayor que dos grupos metilo en C_7 ($k_{rel} = 1.47$) lo cual confirma la ausencia total de tensión F. El mismo razonamiento puede hacerse para los triflatos con grupos metilo en las posiciones C_2 y C_3 .

Tabla 19

				
	216	117	235	253
k	$1.08 \cdot 10^{-5}$	$1.59 \cdot 10^{-5}$	$3.10 \cdot 10^{-4}$	$9.63 \cdot 10^{-3}$
k_{rel}	1	1.5	29.0	89.2
				
	252	240	255	254
k	$1.61 \cdot 10^{-3}$	$1.65 \cdot 10^{-3}$	$6.36 \cdot 10^{-3}$	$4.11 \cdot 10^{-2}$
k_{rel}	149.1	153	588.9	3805.5

Así, dos grupos metilo en posición C_3 aceleran mucho más que en C_7 , siendo sorprendente el caso de **235**, aunque aquí no pueda postularse la formación de un carbocatión no clásico, ya que no se han detectado productos de fragmentación o transposición.

Estos resultados confirman nuestra hipótesis inicial de que las aceleraciones observadas en la solvolisis de triflatos cabeza de puente 1-norbornílicos sustituidos estudiados por nosotros no son debidas, al menos como causa principal, a factores estéricos, sino más bien a factores electrónicos que influyen en el diferente grado de deslocalización de la carga en los carbonos C_1 , C_2 , C_3 , C_4 y C_7 . Así pues, la solvolisis de 2,2,3-trimetil-1-trifliloxinorbornano (**255** y **254**), 2,3,3-trimetil-1-trifliloxinorbornano (**252** y **253**), 4,7,7-trimetil-1-trifliloxinorbornano (**216**) y 2,2-dimetil-1-trifliloxinorbornano (**240**) transcurren con formación de los carbocationes no clásicos **271**, **272**, **277** y **239** como intermedios de reacción.

Las mayores aceleraciones observadas se deben a la asistencia σ de los enlaces C_2-C_3 ó C_4-C_7 , inducida por la demanda electrónica del carbono C_1 durante la ionización del enlace C_1-OTf .

Por tanto, en analogía con el catión 2-norbornilo (17), las estructuras puenteadas **271**, **272**, **277** y **239**, con orbitales tricéntricos representan intermedios de reacción en la solvolisis de **255**, **254**, **252**, **253**, **216** y **240**, ya que a la aceleración anquímica observada hay que añadir la presencia de productos de retención estructural (formados por ataque nucleófilo al átomo de carbono C_1) junto con productos de fragmentación o transposición de los enlaces C_2-C_3 ó C_4-C_7 (formados por ataque nucleófilo a los átomos de carbono C_2 , C_3 ó C_4 , según los casos).

La formación de los carbocationes no clásicos mencionados se debe a la estabilización de la carga por los grupos metilo, especialmente en centros cuaternarios. Cuando disminuye el número de grupos metilo, la estabilización de la carga es menos efectiva, disminuyendo la densidad de carga en los átomos de carbono C_2 , C_3 y C_4 . Así, en el caso de los triflatos monosustituídos **246**, **267** y **268** y disustituídos (con la excepción de **240**) como **117** y **235**, aunque se observan aceleraciones en sus reacciones de solvolisis, en comparación con el triflato de 1-norbornilo (**116**), no se detectan productos de fragmentación o transposición que se originarían por ataque nucleófilo a los átomos de carbono C_2 , C_3 ó C_4 , dado que la densidad de carga en éstos es muy pequeña, no pudiendo hablarse en este caso de la formación de carbocationes no clásicos, aunque tal vez sí de una incipiente asistencia σ , que se pone de manifiesto especialmente en el caso de **235** que parece constituir un caso límite.

En los carbocationes no clásicos **239**, **271** y **272**, la densidad de carga en los átomos de carbono C_2 y C_3 ó C_4 en el caso de **277** puede llegar a ser mayor que en C_1 , lo que está de acuerdo con el hecho experimental de que en la solvolisis de sus triflatos precursores predominan los productos de fragmentación o transposición frente a los de retención estructural, aunque la densidad de carga no es el único factor que determina esta relación de productos, pues influyen también los factores estéricos. El impedimento estérico en las posiciones sustituidas por grupos metilo dificulta el ataque del nucleófilo a éstas, mientras que la estructura piramidal del átomo de carbono C_1 lo facilita.

Las estructuras puenteadas de los carbocationes no clásicos, propuestos por nosotros, implican transferencia de carga desde los átomos de carbono C_2 , C_3 y C_4 al átomo de carbono C_1 mediante deslocalización σ .

En los triflatos estudiados por nosotros, las interacciones a través del espacio, o no están presentes o su contribución es prácticamente despreciable ya que en todos los casos, incluyendo los triflatos monosustituidos, y especialmente en **246** se ha observado que $k_H/k_{Me} < 1$ y por tanto el factor más importante a tener en cuenta son las interacciones a través de enlaces (asistencia σ).

La existencia de asistencia σ en carbocationes cabeza de puente se ha puesto de manifiesto por recientes estudios teóricos y espectroscópicos. Los cálculos ab initio indican que el catión [2.2.2]octilo-1 está estabilizado por doble hiperconjugación a través de dos enlaces⁸¹. Asimismo, estudios de ^{19}F -RMN han demostrado que en 1-fluoronorbornanos 4-sustituidos existe transferencia de carga desde el carbono C_4 al C_1 a través de deslocalización σ , incluso en el estado fundamental⁷⁹.

IV.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MEDIANTE CÁLCULOS DE CAMPO DE FUERZAS.

Con objeto de comprobar la aplicabilidad del programa MMX al estudio de derivados cabeza de puente, se ha realizado una comparación de los resultados obtenidos con este programa con los obtenidos por el programa UNICAT-4¹²³. En la tabla 20 pueden verse los valores de la energía de tensión ΔE_{st} ($R^+ - R-Br$) de una serie de bromuros cabeza de puente, calculados con el programa UNICAT-4, junto con los valores de los logaritmos de las velocidades de solvolisis de estos sustratos. También se exponen en la tabla 20 los valores de la energía de tensión obtenidos con el programa MMX. En la figura 49 puede verse una representación de los valores de $\log k$ de solvolisis de los bromuros frente a ΔE_{st} ($R^+ - R-Br$) calculados tanto por el programa UNICAT-4 (■) como por el programa MMX(▲).

Puede observarse que tanto con el programa UNICAT-4 (Ec. 1) como con el programa MMX (Ec. 2) se obtienen muy buenas correlaciones, si bien las pendientes son diferentes.

$$\log k = 1.11 - 0.400 \Delta E_{st} \quad \text{Ec. 1}$$

($r = 0.996$)

$$\log k = -1.70 - 0.645 \Delta E_{st} \quad \text{Ec. 2}$$

($r = 0.958$)

Tabla 20

Valores de la energía de tensión $\Delta E_{st}(R^+ - R-Br)$ (kcal/mol) de bromuros cabeza de puente calculados con los programas UNICAT-4 y MMX.

SISTEMA BICICLICO	log k	UNICAT-4		MMX	
		$\Delta E_{st}(R^+ - R-Br)$	E_{R-Br}	E_{R^+}	$\Delta E_{st}(R^+ - R-Br)$
Biciclo[3.3.3]undecano	6.44	-13.98	48.75	34.20	-14.55
Biciclo[3.3.2]decano	3.08	-5.95	33.59	26.03	-7.56
Biciclo[3.3.1]nonano	0.51	3.28	28.35	29.39	1.04
Biciclo[3.2.2]nonano	-0.13	3.17	26.69	24.91	-1.78
Biciclo[2.2.2]octano	-4.00	13.94	20.59	25.33	4.74
Biciclo[3.2.1]octano	-5.17	15.89	27.20	31.72	4.52
Biciclo[2.2.1]heptano	-10.45	27.40	24.52	34.71	10.19

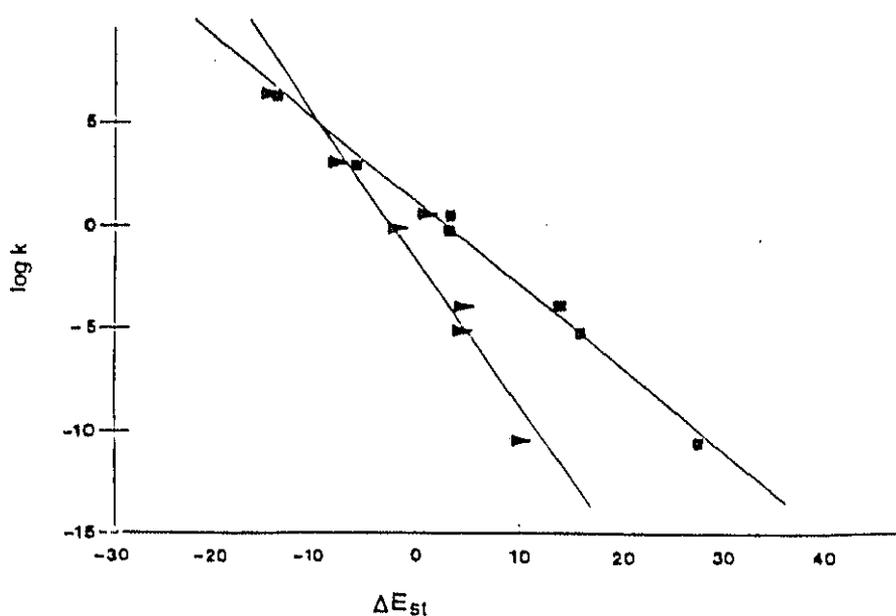
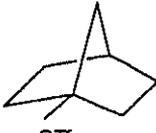
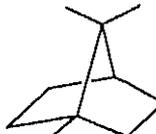
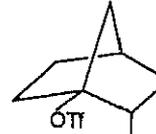
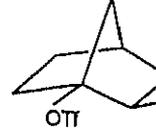
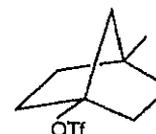


Figura 49

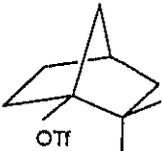
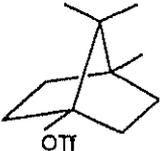
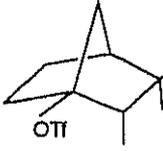
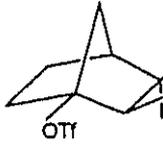
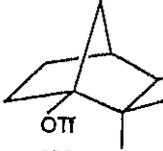
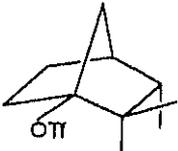
La principal diferencia entre ambos programas se pone de manifiesto al comparar los resultados obtenidos al calcular las energías de tensión en los sistemas más tensos. Efectivamente (ver tabla 20), con el programa UNICAT-4 se obtienen valores de ΔE_{st} superiores a los obtenidos con el programa MMX, dando como resultado (figura 49) rectas con pendientes ligeramente diferentes. Esto puede ser debido a que en las estructuras de los cationes calculadas con el programa UNICAT-4, el carbono positivo C_1 es menos piramidal que el calculado con el programa MMX. Esto trae como consecuencia que el resto de la molécula esté muy distorsionada, y por consiguiente, los valores de energía obtenidos son mayores con el programa UNICAT-4. Sin embargo, estas diferencias no parecen afectar a la fiabilidad de estos programas, ya que como se ha podido comprobar, se obtienen muy buenas correlaciones en ambos casos. Debe tenerse en cuenta, además, que todos los compuestos estudiados por nosotros derivan de la misma estructura bicíclica, el norbornano, con lo cual, las posibles limitaciones del programa quedan compensadas.

En la presente memoria se han calculado los valores de energía potencial de una serie de triflatos cabeza de puente. Esta serie incluye tanto los triflatos mencionados anteriormente: triflatos de *exo*- y *endo*-2,3,3-trimetil-1-norbornilo (**252** y **253**), triflatos de *exo*- y *endo*-2,2,3-trimetil-1-norbornilo (**255** y **254**), triflato de 1-norbornilo (**116**), triflato de 1-apocanfilo (**117**), triflato de 4,7,7-trimetil-1-norbornilo (**216**), triflato de 4-metil-1-norbornilo (**246**), triflato de 3,3-dimetil-1-norbornilo (**235**), triflato de 2,2-dimetil-1-norbornilo (**240**) y triflatos de *exo*- y *endo*-2-metil-1-norbornilo (**267** y **268**). En la tabla 21 pueden verse los triflatos estudiados por nosotros, ordenados por orden creciente de velocidades de solvolisis en EtOH:H₂O 60% a 80.3°C, junto con los valores de las energías (kcal/mol) calculadas con el programa MMX.

Tabla 21

SUSTRATO	lnk	E_{R-OTf} (Kcal/mol)	Ángulo diedro (C ₁ -C ₂ -O-S)	E_{R+} (Kcal/mol)	$\Delta E_{\#}$ (R ⁺ -ROTf)
 OTf 116	-11.46	33.36	-178.58	34.71	1.35
 OTf 117	-11.05	39.58	-177.88	41.90	2.32
 OTf 268	-10.28	36.38	179.49	36.80	0.42
 OTf 267	-10.79	36.35	173.70	36.37	0.02
 OTf 246	-10.12	32.96	-179.88	34.26	1.30
 OTf 235	-8.08	36.86	173.97	38.63	1.77

(Continuación tabla 21)

 OTT 240	-6.41	39.05	170.35	39.37	0.15
 OTT 216	-7.94	39.97	179.28	42.09	3.12
 OTT 253	-6.95	41.87	176.35	42.08	0.21
 OTT 252	-6.43	40.45	-169.19	41.67	1.22
 OTT 255	-5.06	42.05	-170.27	41.97	-0.08
 OTT 254	-3.19	42.41	-170.83	42.63	0.22

Es sabido que la tensión estérica en una molécula se distribuye a través de grandes áreas de la misma, más que estar localizada en un enlace o ángulo concreto, ajustándose la geometría de la molécula para adoptar la conformación de mínima energía. En los triflatos estudiados, esto se pone de manifiesto mediante desviaciones en los ángulos diedros C_7-C_1-O-S y $C_1-O-S-CF_3$ (tabla 21), adoptando en cada caso el grupo triflato la conformación en la cual el impedimento estérico con los grupos metilo es menor.

Ya se ha mencionado anteriormente que los cambios de tensión entre el compuesto inicial y el correspondiente carbocatión intermedio (ΔE_{st}) controlan, en términos generales, las velocidades de solvolisis de derivados cabeza de puente. Estos cambios de tensión pueden calcularse por mecánica molecular.

Nosotros hemos querido comprobar si esta relación, observada hasta la fecha en una amplia gama de derivados cabeza de puente, es aplicable a los sustratos estudiados en nuestro grupo de trabajo hasta la fecha. Para ello, valiéndonos también del programa MMX, hemos calculado las energías de los carbocationes formados en la solvolisis de los triflatos cabeza de puente y las correspondientes energías de tensión $\Delta E_{st}(R^+ - ROTf)$ (tabla 21). Puede verse fácilmente que, para los sustratos estudiados, no existe relación entre las velocidades de solvolisis y las energías de tensión (figura 50) ya que mientras estas últimas presentan variaciones muy pequeñas (del orden de 3-4 kcal/mol como máximo), las correspondientes velocidades de solvolisis cubren un intervalo de más de 5 órdenes de magnitud, es decir, que valores de ΔE_{st} casi constantes se corresponden con valores muy diferentes de $\log k$. Además, triflatos con valores de la energía de tensión relativamente altos, como el triflato de 4,7,7-trimetil-1-norbornilo (**216**), solvolizan mucho más rápidamente que triflatos con energías de tensión mucho menores.

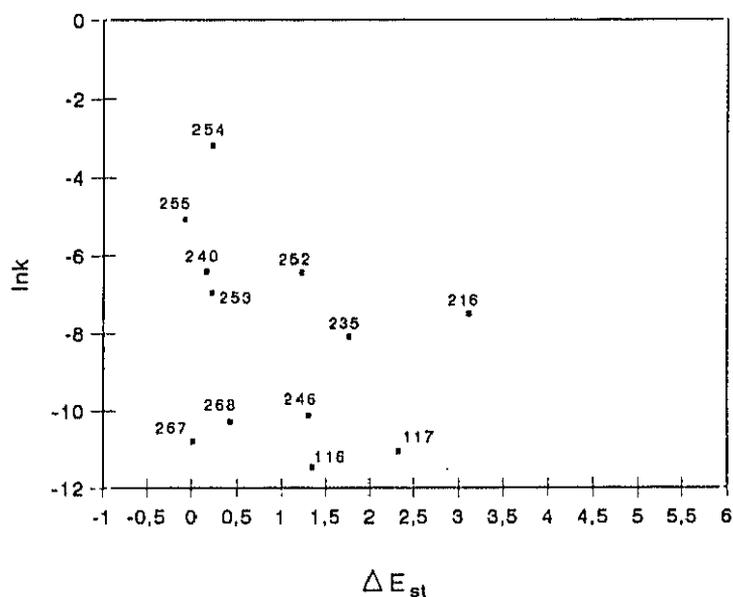


Figura 50

Por tanto, el empleo de cálculos de mecánica molecular ha venido a corroborar las conclusiones derivadas a partir de datos cinéticos en el sentido de que las aceleraciones observadas en los triflatos cabeza de puente estudiados no son debidas a tensión F, ni al debilitamiento de enlaces sustituidos con varios grupos metilo. Los datos cinéticos tampoco pueden explicarse en términos de variaciones en las energías de tensión $\Delta E_{st}(R^+ - ROTf)$ entre los distintos sustratos estudiados, poniéndose de manifiesto que los carbocationes intermedios son más estables (y por consiguiente las velocidades de solvolisis mayores) de lo que cabría esperar, en comparación con el triflato de 1-norbornilo (116).

IV.3. EVALUACIÓN DE LA ASISTENCIA σ MEDIANTE EL PRINCIPIO DE ADITIVIDAD.

Como se ha visto hasta ahora la solvolisis de 2,2-dimetil-1-trifiloxinorbornano (240), 2,2,3-, 2,3,3- y 4,7,7-trimetil-1-trifiloxinorbornanos (254, 255, 252, 253 y 216) en EtOH/H₂O (60/40) a 80.3°C, transcurre con participación σ de los enlaces C₂-C₃ y C₄-C₇, respectivamente. Con la finalidad de hacer una estimación sobre el grado de participación σ en cada caso se aplicará el principio de aditividad¹²⁴.

Este principio se basa en que el valor de las propiedades molares de una molécula son la suma de las distintas contribuciones asignables a cada parte de la estructura, por lo tanto el valor de la energía libre standard de cada molécula será la suma de la distintas funciones de la estructura de la molécula.

La ecuación que se aplica es la siguiente:

$$\ln(k_n/k_0) = \sum_{i=1}^n \ln k_{ri}$$

Donde k_n representa los valores de las constantes de velocidad de solvolisis calculados con n grupos metilo ($n = 2$ o 3), k_{ri} es el valor relativo, al triflato de 1-norbornilo, de la constante de velocidad de solvolisis con i grupos metilo ($i = 1$ o 2) y k_0 la constante de velocidad de solvolisis del triflato de 1-norbornilo.

Los casos en los cuales se hace posible la aplicación de este principio son los siguientes:

2,2-dimetil-1-trifiloxinorbornano (240)	2- <i>exo</i> - + 2- <i>endo</i> -metil-1-trifiloxinorbornano ($k_{267} + k_{268}$)
<i>exo</i> -2,3,3-trimetil-1-trifiloxinorbornano (252)	2- <i>exo</i> -metil + 3,3-dimetil-1-trifiloxinorbornano ($k_{267} + k_{235}$)
<i>endo</i> -2,3,3-trimetil-1-trifiloxinorbornano (253)	2- <i>endo</i> -metil + 3,3-dimetil-1-trifiloxinobornano ($k_{268} + k_{235}$)

4,7,7-trimetil-1-trifliloxinorbornano (216)

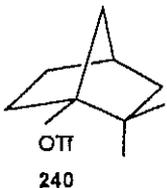
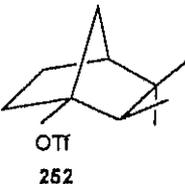
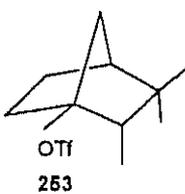
4-metil + 7,7-dimetil-1-trifliloxi-
norbornano ($k_{246} + k_{117}$)

El calculo de una velocidad de solvolisis, para cada caso, nos permitirá mediante la ecuación: $\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln k/k_n$ obtener un valor en términos de energía libre de la variación que existe entre el valor teórico y el valor experimental de las velocidades de solvolisis.

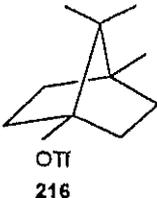
Según las conclusiones del apartado anterior, no existe una correlación entre $\ln k$ y ΔE_{st} , lo cual excluye una contribución significativa de efectos estéricos (tensión F y tensión B) en el aumento de la velocidad de solvolisis, por lo tanto las desviaciones con relación a los valores teóricos ($\Delta\Delta G^\ddagger$) nos darían un valor sobre el grado de participación σ en cada caso.

En la siguiente tabla se muestran los valores de la velocidad de solvolisis calculados a 80.3°C, así como el valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ (los valores de k_{ri} se encuentran en la tabla 21).

Tabla 22

SUSTRATO	n	$k_n(s^{-1})$	$k(s^{-1})^{(a)}$	k/k_n	$\Delta\Delta G^\ddagger$ ($\pm 0.15Kcal/mol$)
 OTF 240	2	$6.57 \cdot 10^{-5}$	$1.65 \cdot 10^{-3}$	25.1	-2.26
 OTF 252	3	$5.89 \cdot 10^{-5}$	$1.61 \cdot 10^{-3}$	2.73	-0.70
 OTF 253	3	$9.92 \cdot 10^{-5}$	$9.63 \cdot 10^{-4}$	0.97	0.02

(Continuación tabla 22)

	3	$5.90 \cdot 10^{-5}$	$3.57 \cdot 10^{-4}$	6.04	-4.23
---	---	----------------------	----------------------	------	-------

(a) Valor experimental

En el caso del triflato *endo*-2,3,3-trimetil-1-trifiloxinorbornano (**253**) el valor de la constante de velocidad calculada y el experimental coinciden, en el resto de los casos los valores experimentales son mayores que los calculados lo que indica la existencia de aceleración ($\Delta\Delta G^\ddagger$), y al no existir una contribución significativa de efectos estéricos será debida a una asistencia σ de los enlaces C_2-C_3 y C_4-C_7 respectivamente. La solvolisis de estos sustratos tiene lugar con la formación de carbocationes σ -deslocalizados como intermedios, los cuales están estabilizados con relación a los correspondientes carbocationes clásicos como indica el término $\Delta\Delta G^\ddagger$.

Hay que tener en cuenta que la participación σ total de un enlace viene dada por: $\sigma = \Delta\Delta G^\ddagger + \Sigma\sigma_i$, siendo σ_i la participación σ de cada una de las contribuciones al esqueleto de la molécula. El valor de $\Sigma\sigma_i$ puede ser el necesario para que se produzcan transposiciones en la molécula, pudiendo ser este el caso de *endo*-2,3,3-trimetil-1-trifiloxinorbornano (**253**).

En resumen, la asistencia σ en cationes 1-norbornílicos no depende sólo del número o posición de los grupos metilo, sino también de su configuración, como son los casos de *exo*- y *endo*-2,3,3-trimetil-1-trifiloxinorbornano (**252** y **253**).

IV.4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS MEDIANTE CÁLCULOS SEMI-EMPÍRICOS (AM1)¹²⁵.

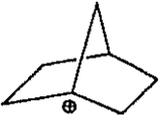
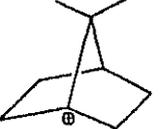
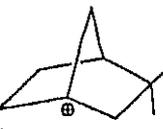
Los cálculos de mecánica molecular nos han permitido rechazar la hipótesis de que el aumento en las velocidades de solvolisis sea debida a un factor estérico. Mediante el tratamiento con el programa AM1 se buscará la confirmación de los resultados obtenidos y se intentará demostrar la dependencia de la velocidad de solvolisis con una deslocalización σ .

El método seguido para alcanzar los objetivos planteados supone, en primer lugar, el cálculo de las densidades de carga para C_1 en cada uno de los carbocationes formados a partir de los triflatos cabeza de puente que han sido objeto de estudio en la presente memoria, junto con los carbocationes originados a partir de 2,2,3-trimetil- y 2,3,3-trimetil-1-trifliloxinorbornano (**254**, **255**, **252** y **253**). En segundo lugar, se calcularon los valores de calores de formación para los triflatos (ΔH_{R-OTf}) y sus carbocationes (ΔH_{R+}), así como el incremento entre estos dos valores, que debería disminuir al aumentar la velocidad de solvolisis, debido a la formación de un catión más estable.

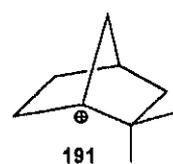
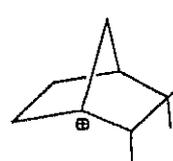
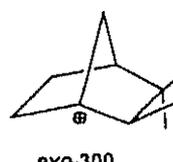
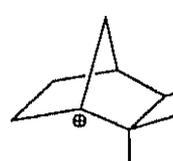
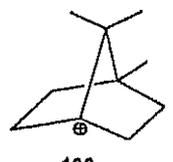
Por último se calculan los valores de ΔE_{st} para cada caso, teniendo ésta variable el mismo significado que en los cálculos de mecánica molecular.

En la tabla 23 se muestran los valores obtenidos.

Tabla 23

SUSTRATO	$C_1^{\delta+}$	$\ln k$	ΔH_{R-OTf}	ΔH_{R+}	$\Delta\Delta H$	ΔE_{st}
 87	0.348	-11.46	-255.33	217.95	473.27	1.30
 exo-189	0.348	-10.79	-254.67	218.65	473.32	1.55
 endo-189	0.342	-10.28	-253.97	218.38	472.35	0.53
 190	0.342	-10.12	-255.82	217.95	473.77	1.30
 188	0.343	-11.05	-253.44	216.41	469.85	2.20
 192	0.336	-8.08	-257.48	214.43	471.91	1.74

(Continuación tabla 23)

	0.347	-6.41	-255.55	214.73	470.28	1.74
191						
	0.337	-6.95	-258.13	210.09	468.22	0.22
endo-300						
	0.329	-6.43	-239.47	210.56	450.03	1.36
exo-300						
	0.338	-5.06	-239.65	210.21	449.85	-0.06
exo-301						
	0.343	-3.19	-257.34	210.55	467.88	0.19
endo-301						
	0.335	-7.94	-257.34	210.42	467.76	2.12
193						

Comparando los valores de ΔE_{st} con los obtenidos mediante mecánica molecular, no se observan variaciones importantes, lo que confirma las conclusiones que se obtienen.

La comparación de los calores de formación con las velocidades de solvolisis no nos indica una correlación entre ambos, ya que para un rango entre -3 y -11 de

los valores de las constantes de velocidad, las oscilaciones de los incrementos de los calores de formación son muy pequeños. De igual modo se puede observar que la incorporación de grupos metilo, que supondría la formación de centros cuaternarios, no afecta a los calores de formación de los triflatos, por lo tanto no se produce un debilitamiento de estos enlaces, que favorecería la asistencia σ , como en un principio cabría esperar, sino que la sustitución alquilica aumenta la energía del enlace $\sigma(\text{C-C})$, por lo que puede interaccionar mejor con el orbital $\sigma^*(\text{C-O})$ favoreciendo la asistencia σ en las moléculas con centros cuaternarios.

En la figura 51 se representa la variación de la velocidad de solvolisis frente a la densidad de carga en C_1 .

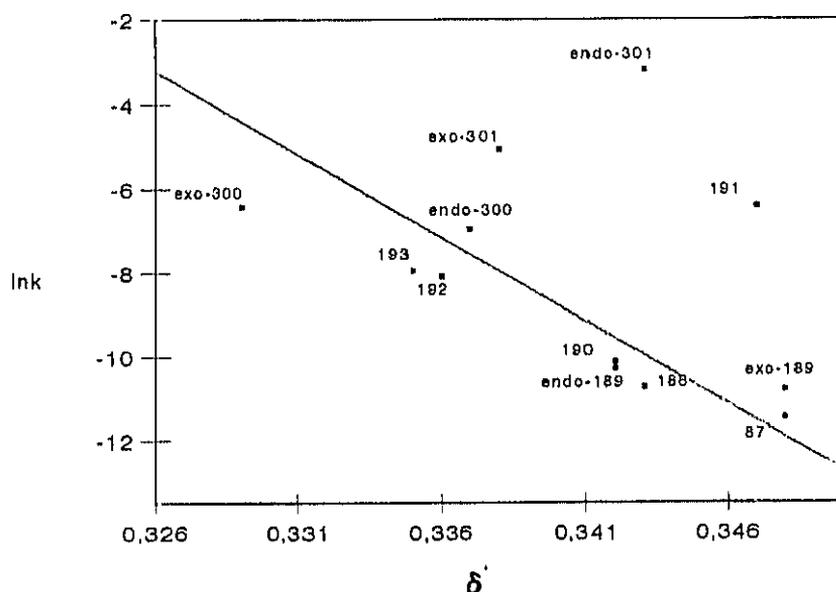


Figura 51

Si consideramos todos los puntos el índice de correlación es de $r = 0.29$, pero si excluimos todas las moléculas que tienen un metilo en posición 2-*exo*, obtenemos la ecuación siguiente: $\ln k = -336 C_1^{\delta+} + 105.26$ ($r = 0.93$; 7 puntos), que posee un índice de correlación aceptable.

Las conclusiones que se obtienen son las siguientes:

- 1) No hay correlación entre $\ln k$ y $\Delta\Delta H$, lo cual puede ser debido a que:

1.a) la técnica AM1 es inadecuada para el estudio de los cationes 1-norbornilo.

1.b) O bien que no se pueden despreciar los efectos de solvatación diferencial de los cationes 1-norbornilo, como ocurre en el caso de los demás cationes cabeza de puente menos tensos. En efecto, la diferencias de solvatación resultarían de diferencias en el grado de deslocalización.

2) Los efectos estéricos en el estado inicial, como la tensión F, no tienen una influencia significativa sobre $\ln k$, aún en el caso de 2,2-disustitución.

3) Existe una correlación aceptable entre $C_1^{\delta+}$ y $\ln k$, lo que demuestra que la hipótesis 1.b es correcta, es decir, que la técnica AM1 permite el estudio de la velocidad de solvolisis de derivados 1-norbornílicos, aunque con las siguientes limitaciones:

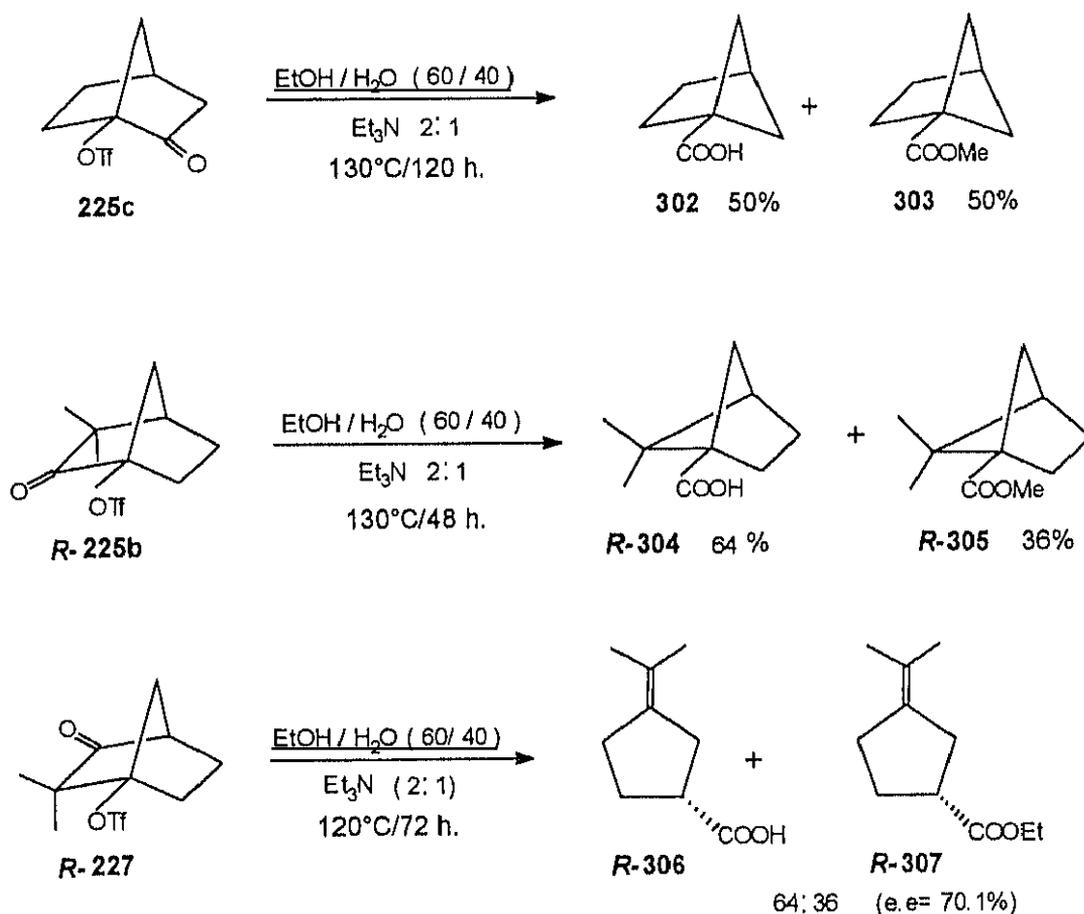
3.a) La solvolisis a través de cationes muy deslocalizados (todos los que presentan un metilo en posición 2-*exo*) transcurre a mayor velocidad de la prevista. Es decir, la técnica AM1 no es adecuada para casos de deslocalización extrema de carga.

3.b) La técnica AM1 no permite asignar la deslocalización de carga a un determinado enlace σ , lo cual se plasmaría en una mayor longitud de enlace. Por consiguiente:

3.b.1) La técnica AM1 no permite la predicción de transposiciones.

**IV.5. SOLVOLISIS DE 2- Y 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBOR-
NANOS (225c, 225b, 225a Y 227). SÍNTESIS ENANTIOES-
PECÍFICA DE DERIVADOS DEL BICICLO [2.1.1] HEXANO, Y
DE DERIVADOS 1,3-CICLOPENTÁNICOS.**

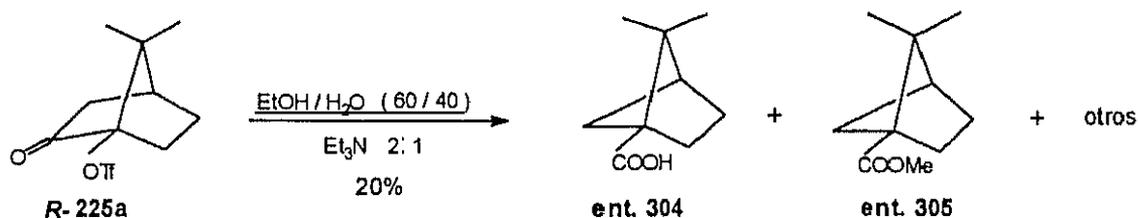
Se ha realizado la solvolisis de los triflatos 2-oxo-1-norbornílicos **225c**, **225b** y **225a** y 3-oxo-1-norbornílicos **227** obtenidos por ozonólisis de los correspondientes derivados 2-metilidénicos (véase esquema 26), en las condiciones usuales (EtOH/H₂O 60:40). En el esquema 40 se muestran los productos de solvolisis y sus proporciones relativas (determinadas por c.g.l.).



Esquema 40

Como puede observarse a la vista de los resultados del esquema 40, las solvolisis de **225c** y **225b** transcurren con formación exclusiva de productos de transposición del enlace C₂-C₃, no habiéndose aislado productos de retención estructural, en contraste con los resultados obtenidos por Takeuchi⁸⁸ en la solvolisis de los triflatos 2-oxo-1-biciclo [2.2.2] octílicos.

La solvolisis de 2-oxo-7,7-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**225a**) en estas mismas condiciones transcurre con mucha dificultad, alcanzándose únicamente un 20% de conversión en los correspondientes productos de contracción de anillo, siendo el resto polímeros y productos no identificados, dada la complejidad de la mezcla de reacción (esquema 41).



Esquema 41

Si la solvolisis se lleva a cabo a mayor temperatura no se mejora el rendimiento en **ent. 304** y **ent. 305**, dado que en estas condiciones aumenta la descomposición de **225a**.

En todos los casos, los ácidos **302**, **304** y **ent. 304** se aislaron de la mezcla de reacción por extracción con hidróxido sódico y posterior acidulación y extracción de la fase acuosa y los ésteres **303**, **305** y **ent. 305** por cromatografía de elución. Los datos espectroscópicos de **302**^{126a} y **304**^{126b} coinciden con los publicados anteriormente en la bibliografía¹²⁶.

Como puede observarse a la vista de los resultados del esquema 40, a diferencia de **225c** y **225b**, **227** solvoliza con fragmentación del enlace C₂-C₃ para dar lugar a una mezcla del correspondiente ácido 3-alkilidenciclopentancarboxílico (**306**) y su éster etílico (**307**).

El ácido **306** se aisló de la mezcla de reacción por extracción acuosa con hidróxido sódico y posterior acidulación y extracción con cloruro de metileno, y el

éster **307** por cromatografía de elución utilizando gel de sílice como soporte y n-pentano/éter (95/5) como eluyente. El ácido **306** puede transformarse en el éster etílico **307** y viceversa, incrementándose el rendimiento total en más del 70%.

Ambos productos se identificaron en base a sus propiedades espectroscópicas. El exceso enantiomérico de **306** y **307** que resultó ser del 70,1%, pudo determinarse por c.g.l. utilizando una columna quirral (25 m, octenylpermethyl- β -ciclodextrin-siloxane). Los poderes rotatorios de los productos son independientes del tiempo de reacción, lo cual implica una buena enantioespecificidad de nuestro método.

Los derivados ciclopentánicos constituyen una importante clase de compuestos orgánicos, ampliamente distribuidos en la naturaleza, lo que ha conducido a numerosos intentos de síntesis de este tipo de compuestos en los últimos años¹²⁷. Dentro de ellos, los alquilidenciclopentanos 3-sustituídos son interesantes intermedios sintéticos que pueden transformarse con facilidad en ciclopentanonas y ciclopentanoles 3-sustituídos^{127d,128}. La síntesis de estos últimos no es fácil, y especialmente en el caso de su síntesis asimétrica, el exceso enantiomérico máximo alcanzado solamente llega al 50%, como sucede por ejemplo en el caso de la (3R) 3-metilciclopentanona¹²⁹.

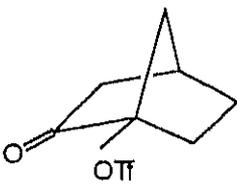
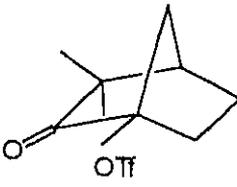
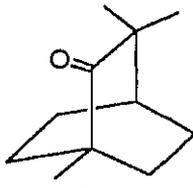
Es por ello que nuestro método de síntesis basado en la solvolisis de 2,3,3-trimetil-1-trifliloxinorbornano (**252** y **253**) y de 2,2-dimetil-3-oxo-1-trifliloxinorbornano (**227**) constituye una excelente vía de preparación de derivados 1,3-ciclopentánicos ópticamente activos. En la actualidad estamos desarrollando en nuestro laboratorio nuevos métodos de síntesis enantioespecífica de este tipo de derivados, de gran utilidad como intermedios sintéticos más convenientes.

IV.6. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2 Y 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANOS (225c, 225b Y 227).

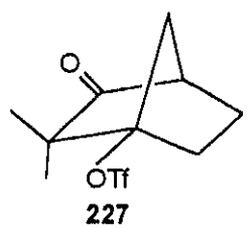
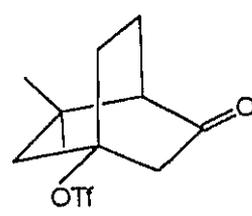
Se han llevado a cabo medidas cinéticas de la solvolisis en las condiciones usuales (EtOH/H₂O, 60/40; Et₃N, 2:1), así como en presencia de Et₃N 10:1 molar respecto del triflato.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 24 junto con los obtenidos por Takeuchi para 5,5-dimetil-3-oxo-1-trifliloxibiciclo[2.2.2]octano (**147**) y 3,3-dimetil-2-oxo-1-trifliloxibiciclo[2.2.2]octano (**146**) con objeto de que sirvan como término de comparación.

Tabla 24

SUSTRATO	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH [‡] (Kcal/mol)	ΔS [‡] (ue)
 OTf 225c	139.5	5.27 · 10 ⁻⁵	17.2	-34.7
	129.5	3.62 · 10 ⁻⁵		
	120.0	1.76 · 10 ⁻⁵		
	80.3 ^(a)	1.38 · 10 ⁻⁶		
 OTf 225b	139.5	2.71 · 10 ⁻⁵	27.9	-10
	129.5	1.40 · 10 ⁻⁵		
	120.0	4.74 · 10 ⁻⁶		
	80.3 ^(a)	7.86 · 10 ⁻⁸		
	130.0 ^(b)	1.63 · 10 ⁻⁵		
 OTf 146	80.3 ^(a,c)	1.72 · 10 ⁻⁶	30.6	1.3

(Continuación tabla 24)

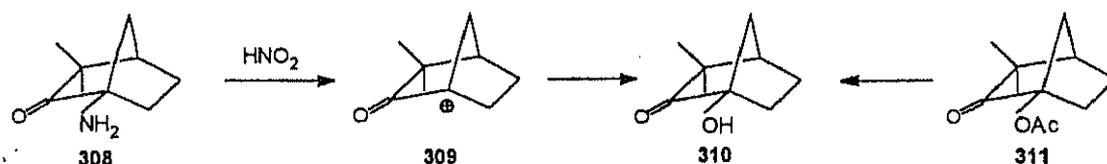
 227	70.0	$2.95 \cdot 10^{-5}$		
	70.0	$1.10 \cdot 10^{-4}$ (b)	17.2	-35
	80.3	$7.37 \cdot 10^{-5}$		
	80.3	$2.50 \cdot 10^{-4}$ (b)		
 147	80.3	$7.60 \cdot 10^{-1}$ (a,c)	20.9	0.0

(a) Extrapolado.

(b) En presencia de Et₃N 10:1

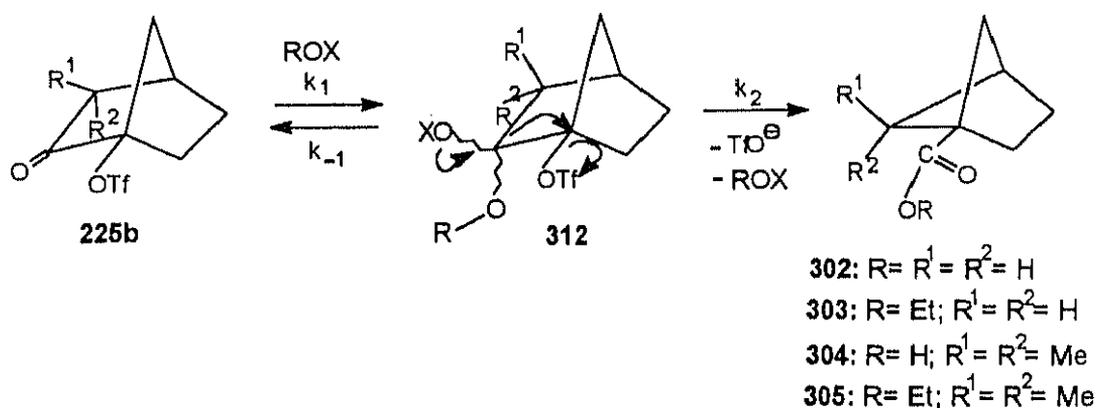
(c) 80% EtOH

A pesar de la analogía formal con los resultados de la solvolisis de **254** y **255** (véase apartado III.10.1, esquema 33) y con los resultados obtenidos por Takeuchi (véase página 62), (si bien en nuestro caso no se han podido identificar productos de retención estructural), un mecanismo k_c para la solvolisis de **225c** y **225b** parece poco probable, ya que la desaminación de **308** con ácido nitroso, que transcurre con formación intermedia del catión **309**¹³⁰, no da lugar (al menos mayoritariamente) a productos de transposición, aislandose el correspondiente alcohol con retención estructural **310** (esquema 42).



Esquema 42

Por tanto parece más probable que la ionización del grupo triflato en el transcurso de la solvolisis de **225c** y **225b** vaya precedida de una adición de disolvente al grupo carbonilo de estos sustratos, la cual estaría favorecida por el efecto -I del grupo triflato y la tensión del anillo, mayor que en el caso de los homólogos 2-oxo-1-biciclo [2.2.2] octílicos (véase I.5, tabla 9 y esquema 15). Así, la adición de etanol o agua en **225c** y **225b** da lugar a **312** cuya solvolisis tiene lugar probablemente a través de un proceso concertado que conduce a los productos de reacción **302**, **303**, **304** y **305** resultantes de una transposición de Wagner-Meerwein con contracción de anillo (esquema 43), no pudiéndose postularse en este caso la existencia de un catión σ -deslocalizado, al no haberse detectado productos con retención estructural.



Esquema 43

De acuerdo con la teoría del estado estacionario, la constante de velocidad de pseudo primer orden observada (k) viene dada por la ecuación [ecu. 1], válida para $k_1 > k_2$.

$$v = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [\text{ROH}] [\text{Triflato}] = K k_2 [\text{ROH}] [\text{Triflato}] = k [\text{Triflato}]$$

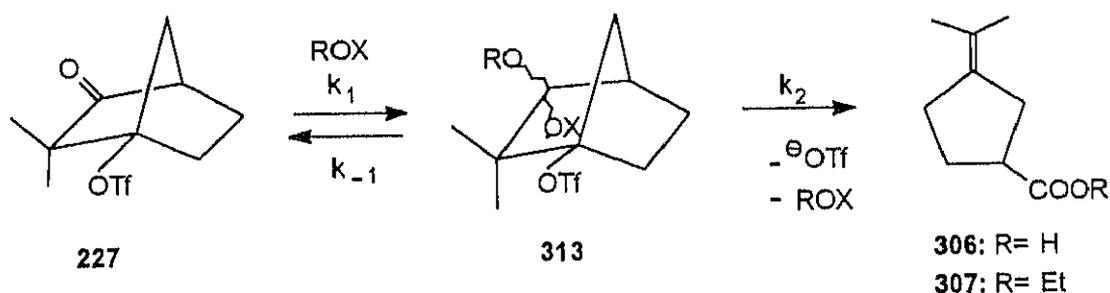
La velocidad de reacción aumenta muy poco (x 1.16) al aumentar 5 veces la concentración de trietilamina, lo que indica que k_2 es independiente de X.

El hecho de que **225c** solvolice más rápidamente que **225b**, no explicable mediante un mecanismo k_c , es de atribuir a que K es menor para **225b** debido a que el grupo gem-dimetilo dificulta estéricamente el proceso de adición. El

desconocimiento de K (del orden de 10^{-2} para la hidratación de las 2-norbornanonas) impide el cálculo de k_2 y con ello el de la aceleración anquímica de **312**. Esta no parece ser muy grande, pues es necesario un buen nucleófilo (como el grupo triflato) para que tenga lugar la transposición; así, la solvolisis del acetato **311** en medio alcalino transcurre con fisión O-Ac, dando lugar al alcohol **310**¹³⁰ (ver esquema 42).

A favor de este mecanismo, que supone una previa adición de disolvente al grupo carbonilo de **225c** y **225b**, está el hecho de que **225a** solvolicen con tanta dificultad, sin duda debido al gran impedimento estérico del grupo gem-dimetilo en C_7 y de que ni **225b** ni **225a** solvolicen en un disolvente ionizante, pero poco nucleófilo como el hexafluoroisopropanol después de 15 días a 140°C .

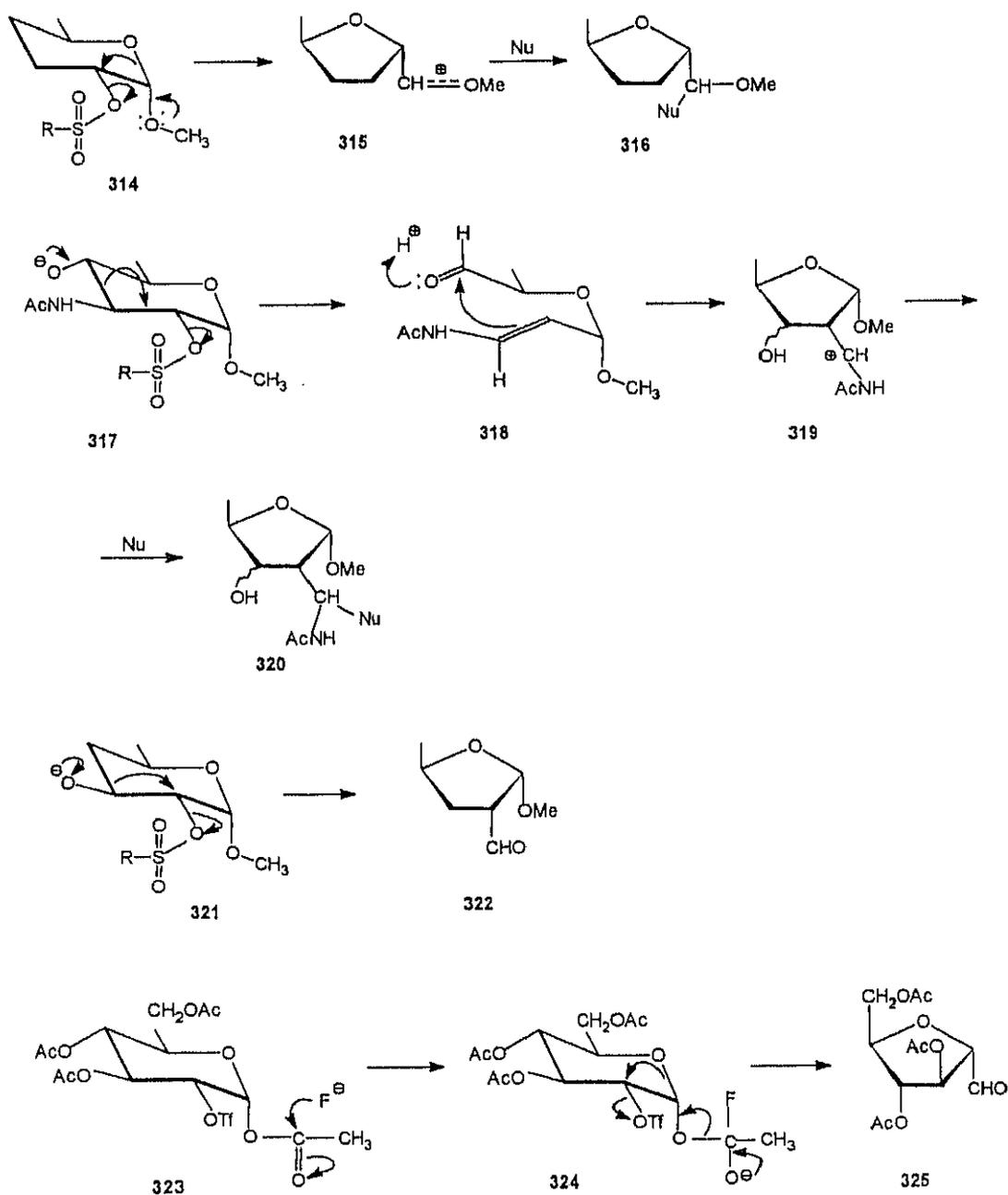
A diferencia de **225a**, **225b** y **147**, la velocidad de solvolisis de **227** se incrementa notablemente al aumentar la concentración de trietilamina, como se deduce de los resultados de la tabla 24, lo que indica que en este caso k_2 es mayor para $X = \text{Na}$, es decir para el alcóxido. Ello, a su vez, sugiere que la salida del grupo ^-OTf requiere una mayor asistencia que en el caso de los 2-oxo-triflatos. La mayor velocidad de solvolisis (k) observada en el caso de **227** es de atribuir a un menor impedimento estérico para la adición de ROX, lo que se traduce en un mayor valor de K , es decir de la constante de equilibrio del proceso de adición (esquema 44).



Esquema 44

También es característico de un mecanismo de este tipo el valor muy negativo de ΔS^\ddagger , similar al de un proceso bimolecular.

Es de destacar que, recientemente, Hans H. Baer y col.¹³¹ han encontrado que la reacción de 3,4-O-isopropilidén-2-O-trifluorometilsulfonil- α -2-fucopiranosido, así como su anómero β y otros derivados similares, con diversos nucleófilos, transcurre con contracción de anillo que supone una migración del átomo de oxígeno del ciclo a la posición C₂ y entrada del nucleófilo en C₁ (esquema 45).



Esquema 45

Mecanísticamente estas reacciones tienen en común un cierto desarrollo de carga positiva en C₂ en proceso concertado con la salida del nucleófugo y migración del enlace unido al oxígeno del ciclo desde el centro anomérico a la posición C₂, con formación de un ión oxocarbonio en C₁, más estable, que es atacado por el nucleófilo presente en el medio.

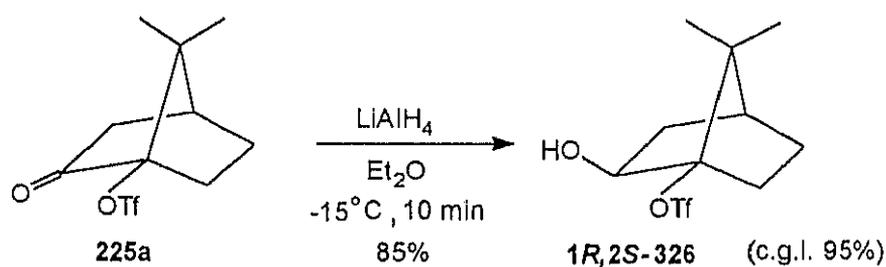
Dicho proceso, que presenta notable analogía con el nuestro, tiene utilidad sintética, ya que permite llegar con facilidad al anillo de furanósidos.

Es un proceso análogo al que se muestra en el esquema 44.

IV.7. SOLVOLISIS DE (1R, 2S)-7,7-DIMETIL-2-HIDROXI-1-TRIFLILOXINORBORNANO (326).

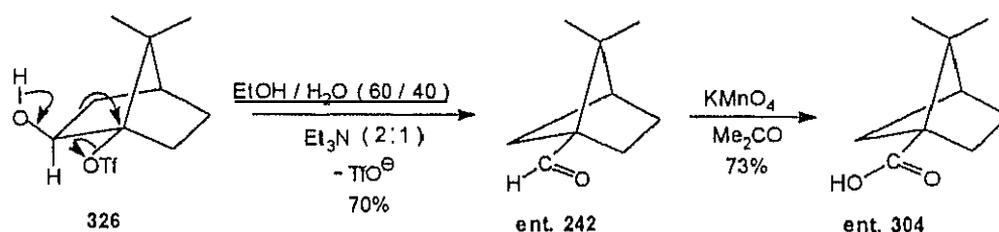
Dada la dificultad con que solvoliza **225a** debido al impedimento estérico del grupo gem-dimetilo en C₇ que impide la adición de disolvente al grupo carbonilo, nos pareció conveniente realizar la solvolisis del correspondiente hidroxitriflato (**326**) resultante de la reducción de **225a**, evitando así la gran deceleración que provoca el efecto -I del grupo carbonilo.

La reducción de **225a** se llevó a cabo a -15°C y corto tiempo de reacción (esquema 46). En estas condiciones permanece inalterado el grupo triflato, que a mayores temperaturas y tiempos de reacción sufre fisión S-O⁸⁵.



Esquema 46

La solvolisis de **326** se llevó a cabo en las condiciones usuales, aislándose como único producto de reacción el aldehído ent. **242**^{126a} resultante de un proceso concertado que supone una transposición de Wagner-Meerwein con contracción de anillo (esquema 47).



Esquema 47

La oxidación de **ent. 242** con permanganato potásico en acetona¹³² conduce al correspondiente ácido **ent. 304**, enantiómero de **304** obtenido a partir de **225b**. Los valores absolutos de $[\alpha]_D^{20}$ para **ent. 304** y **304** son idénticos y coinciden con los publicados anteriormente en la bibliografía^{126a}. Teniendo en cuenta que además **ent. 304** y **304** se obtienen a partir de diferentes sustratos, la enantioespecificidad del proceso es total.

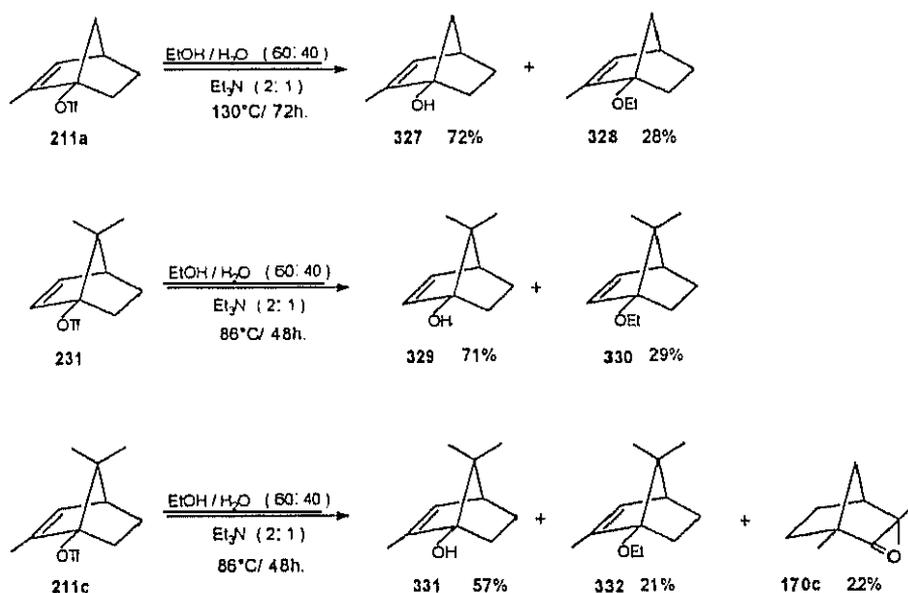
Los altos rendimientos obtenidos, la posibilidad de transformar los ésteres **ent. 305** y **305** en los correspondientes ácidos carboxílicos y viceversa, así como la sencillez experimental, hacen de la solvolisis de 2-oxo-(ó 2-hidroxi-)-1-trifiloxi-norbornanos (**225c**, **225b** y **326**) un excelente procedimiento de síntesis de derivados del bicyclo [2.1.1] hexano, de gran interés teórico debido a la particular tensión de enlaces que posee este sistema bicíclico y a la influencia que ésta ejerce en la reactividad de dichos derivados¹³³.

Hasta la fecha, los procedimientos que se han utilizado para la preparación de este tipo de compuestos son muy complicados, pues implican gran número de pasos y bajos rendimientos globales¹³⁴.

Actualmente, en nuestro laboratorio, estamos desarrollando nuevos procedimientos de síntesis de derivados del bicyclo [2.1.1] hexano¹³⁵, como se indicó en el esquema 28.

IV.8. SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXINOBORNENO (211a),
7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (231) Y 2,7,7-
TRIMETIL-1-TRIFLILOXINOBORNENO (211c).

Se ha efectuado la solvolisis de 211a, 231 y 211c en las condiciones usuales. Las condiciones de reacción así como los productos obtenidos y sus proporciones relativas de muestran en el esquema 48.



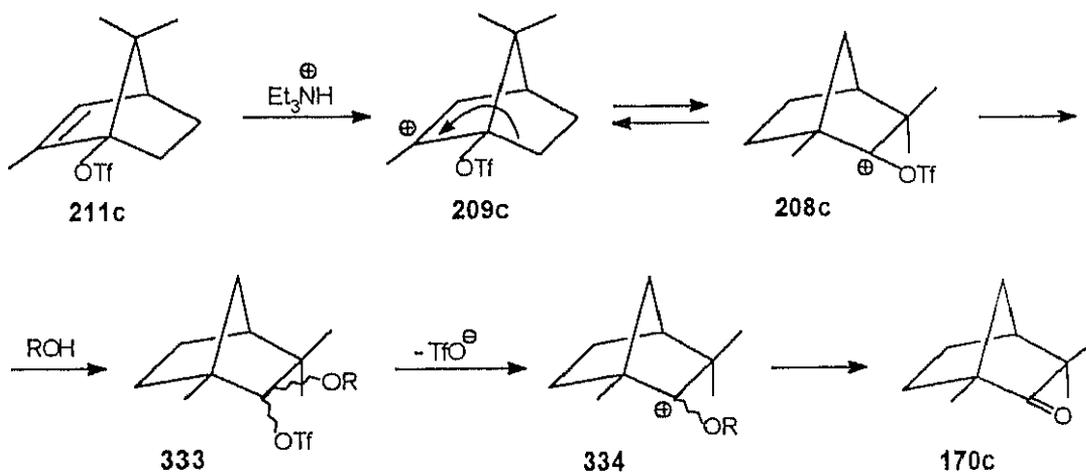
Esquema 48

En todos los casos los productos de solvolisis se han separado y purificado por cromatografía de elución y su estructura se ha establecido en base a sus propiedades espectroscópicas.

Como puede observarse, en ninguno de los casos se ha detectado la presencia de productos de transposición, pues salvo en el caso de 211c sólo se aíslan los correspondientes alcoholes y éteres de retención estructural.

La formación de fencona 170c en este último caso, aunque en un principio podría atribuirse a algún proceso transpositivo por parte del carbocatión cabeza de puente, sólo puede explicarse como resultado de la protonación del doble enlace endocíclico de 211c, que conduciría al carbocatión 2-norbornílico 209c, el cual

sufriría una transposición de Wagner-Meerwein al correspondiente catión trifiloxi-carbenio **208c** precursor de la fencona **170c** (esquema 49).



Esquema 49

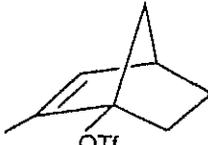
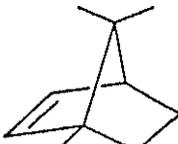
A favor de este mecanismo está el hecho de que cuando la solvolisis se lleva a cabo en presencia de NaOH 2:1 respecto del sustrato, no se detecta la formación de fencona **170c**, siendo **331** y **332** los únicos productos de reacción.

La facilidad con que tiene lugar la protonación de **211c** (aún en un medio tamponado con trietilamina) es de atribuir a la tensión introducida por el doble enlace, que resulta aliviada por adición de un protón. En presencia de otras bases orgánicas como DIMPA y 2,6-lutidina el resultado es análogo al obtenido con trietilamina.

IV.9. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211a), 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (231) Y 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211c).

Se han llevado a cabo medidas cinéticas de la solvolisis de 211a, 231 y 211c en etanol acuoso del 60% en presencia de trietilamina como base tamponante, 2:1 molar respecto del triflato. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 25.

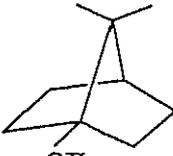
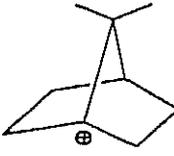
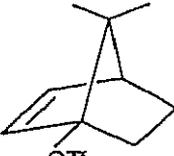
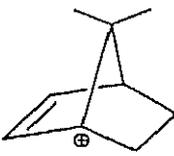
Tabla 25

TRIFLATO	T(°C)	k(s ⁻¹)	ΔH [‡] (Kcal/mol)	ΔS [‡] (ue)
 211a	120.0	4.32·10 ⁻⁵	16.89	-36
	130.0	9.83·10 ⁻⁵		
	140.0	1.26·10 ⁻⁴		
	80.3 ^(a)	3.61·10 ⁻⁶		
 231	100.0	1.55·10 ⁻⁴	24.37	-11
	109.5	3.22·10 ⁻⁴		
	120.0	9.06·10 ⁻⁴		
	80.3 ^(a)	2.23·10 ⁻⁵		
 211c	79.0	7.33·10 ⁻⁵	28.44	+3
	89.0	2.09·10 ⁻⁴		
	99.0	7.68·10 ⁻⁴		
	80.3 ^(a)	8.13·10 ⁻⁵		

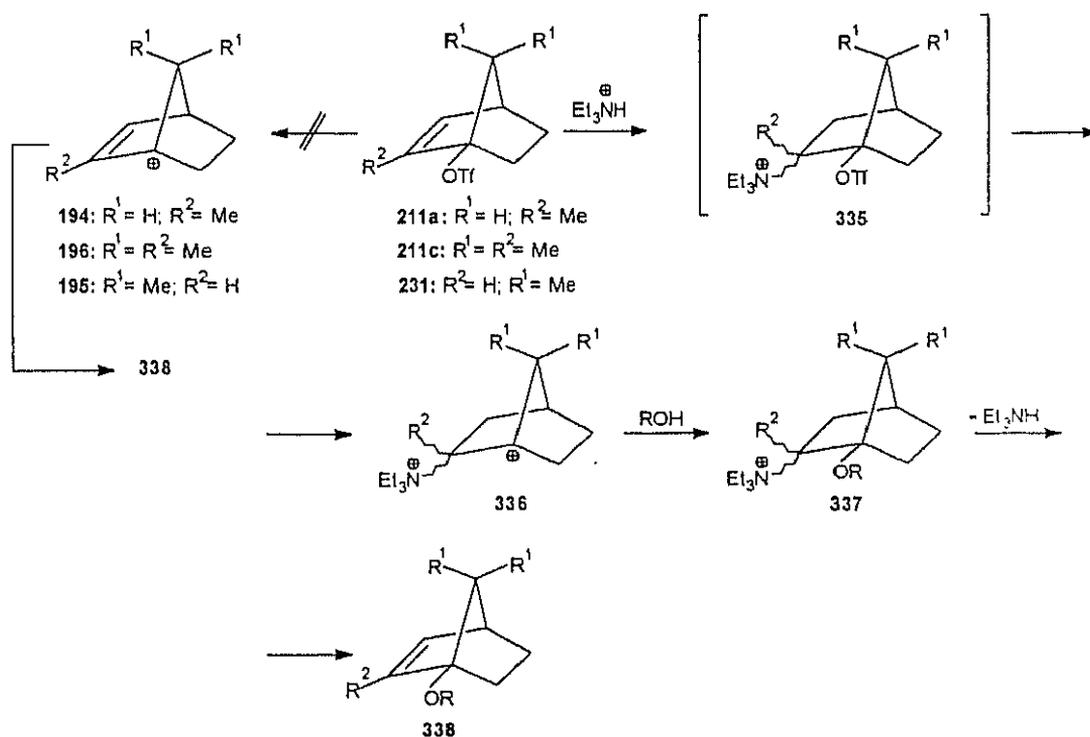
(a) Extrapolado

La pequeña diferencia existente entre los valores de las constantes de velocidad de los derivados 1-norbornenílicos y los valores de los correspondientes triflatos saturados (véase tabla 13), resulta sorprendente, ya que tanto en el efecto -I del doble enlace como la tensión adicional que éste introduce en el esqueleto bicíclico deberían producir una gran desestabilización del correspondiente carbocatión, como muestran los valores de $\Delta E_{st}(R^+ - ROTf)$ calculados mediante el programa MMX (Tabla 26).

Tabla 26

				
	117	188	231	195
ΔE_{st}	39.50	41.90	41.16	56.93
$\Delta E_{st}(R^+ - ROTf)$		2.32		15.77

Por otra parte no parece haber asistencia σ , ya que no se forman productos de transposición; por tanto cabe esperar que la solvolisis de **211a**, **231** y **211c** transcurra a través de un mecanismo de adición-eliminación como el representado en el esquema 50.



Esquema 50

El triflato intermedio **335** solvolizaría a una velocidad del mismo orden de magnitud que las observadas para los triflatos de apocanfilo (**117**) y *exo*- y *endo*-2-metil-1-norbornilo (**267** y **268**). No obstante, tampoco puede descartarse que la sustitución metílica en los cationes 1-norbornenílicos produzca un efecto estabilizante desconocido hasta el momento.

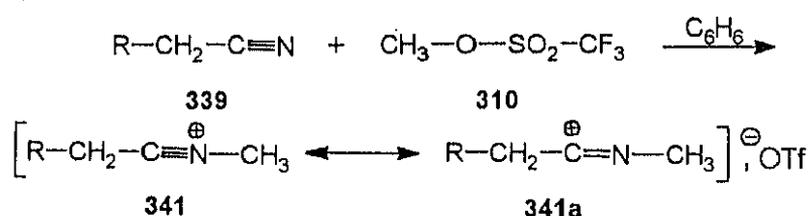
En el futuro se realizarán experimentos encaminados a esclarecer este mecanismo, como por ejemplo realizar la solvolisis en disolventes deuterados.

**V. APLICACIONES
SINTÉTICAS**

V.1. REACCIÓN DE TRIFLATOS CON NITRILOS.

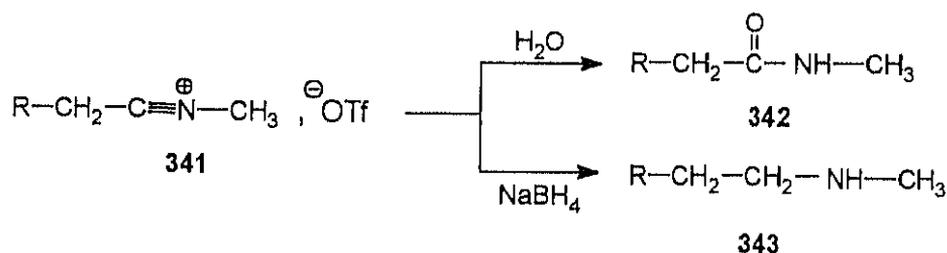
En la bibliografía se halla descrita la reacción de nitrilos con ésteres del ácido trifluorometanosulfónico (triflatos)¹³⁶.

Por este procedimiento, similar al de Ritter, nitrilos que no reaccionan con agentes alquilantes usuales como CH_3I , conducen a sales de nitrilio con buenos rendimientos (esquema 51).



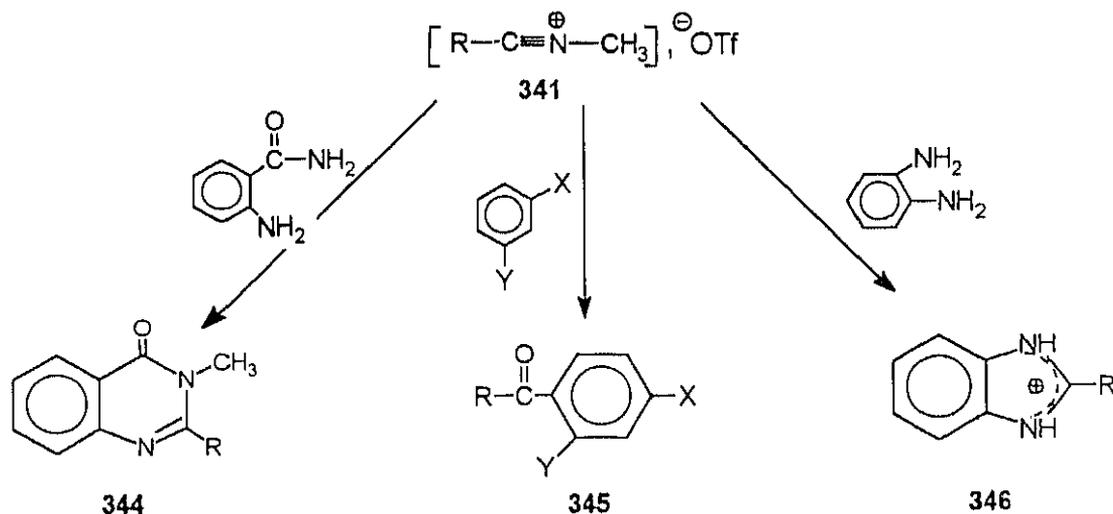
Esquema 51

Dichas sales de nitrilio conducen por reducción a aminas secundarias, o por hidrólisis a N-metilamidas¹³⁷ (esquema 52).



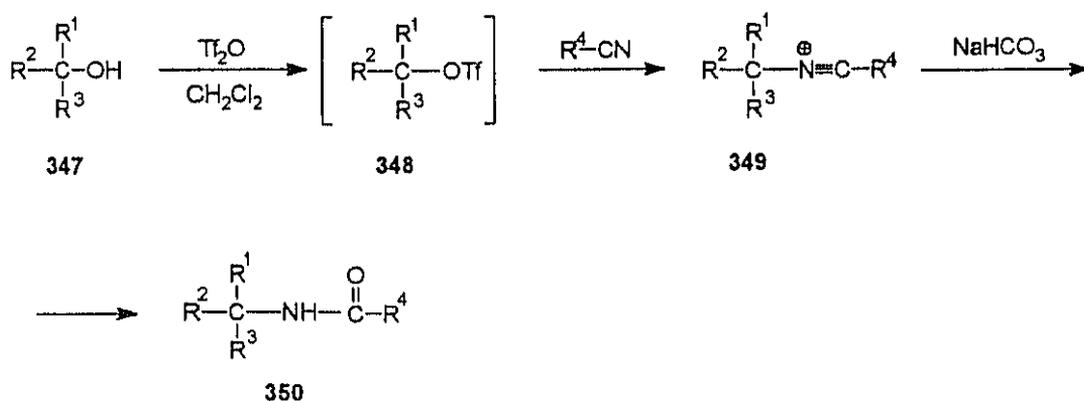
Esquema 52

Asimismo es conocido el uso de triflatos de N-metilnitrilio (341) como reactivos de síntesis de cetiminas y cetonas aromáticas, sales de anilino, bencimidazoles, benzoxazoles, benzotiazoles, quinazolinas y sales de 1,2,4-triazolinio^{136c} (esquema 53).



Esquema 53

Haciendo uso de la excelente capacidad como agentes alquilantes que poseen los triflatos alquílicos, debida a la gran nucleofugacidad del grupo triflato, en nuestro grupo de investigación hemos puesto a punto un conveniente método de síntesis de amidas secundarias, basado en la reacción de alcoholes con nitrilos en presencia de anhídrido trifluorometanosulfónico¹³⁸, cuyo mecanismo se muestra en el esquema 54.



Esquema 54

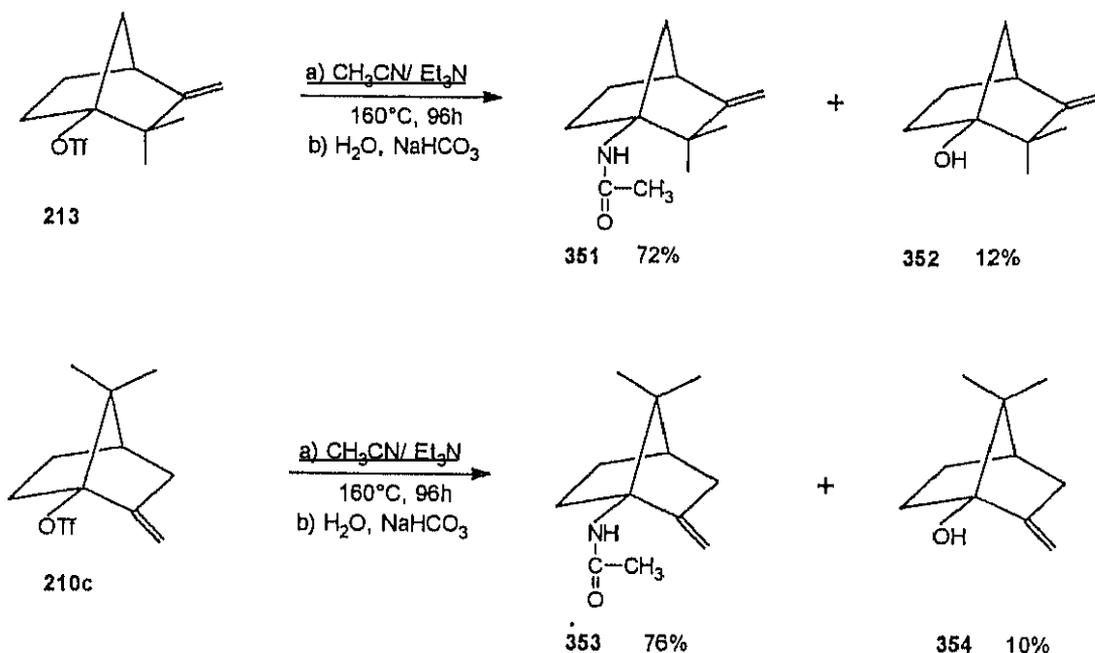
La reacción, que conduce a la correspondiente amida con elevado rendimiento, transcurre a través de triflatos alquílicos como intermedios.

Recientemente, en nuestro grupo de trabajo hemos encontrado que la reacción de triflatos vinílicos de cadena abierta mono ó disustituidos, conduce con excelentes rendimientos a pirimidinas tetraalquilsustituidas, constituyendo un excelente y sencillo procedimiento de síntesis de este tipo de compuestos¹³⁹.

V.2. REACCIÓN DE TRIFLATOS CABEZA DE PUENTE CON ACETONITRILLO. PREPARACIÓN DE 1-ACETAMIDO-METILIDENNORBORNANOS.

Dado el interés que presentan las 1-norbornilaminas como agentes virostáticos potenciales⁹¹, nos pareció interesante realizar la reacción de triflatos cabeza de puente con acetonitrilo, como se ha dicho anteriormente utilizado para la captura de carbocationes inestables, como son los vinílicos.

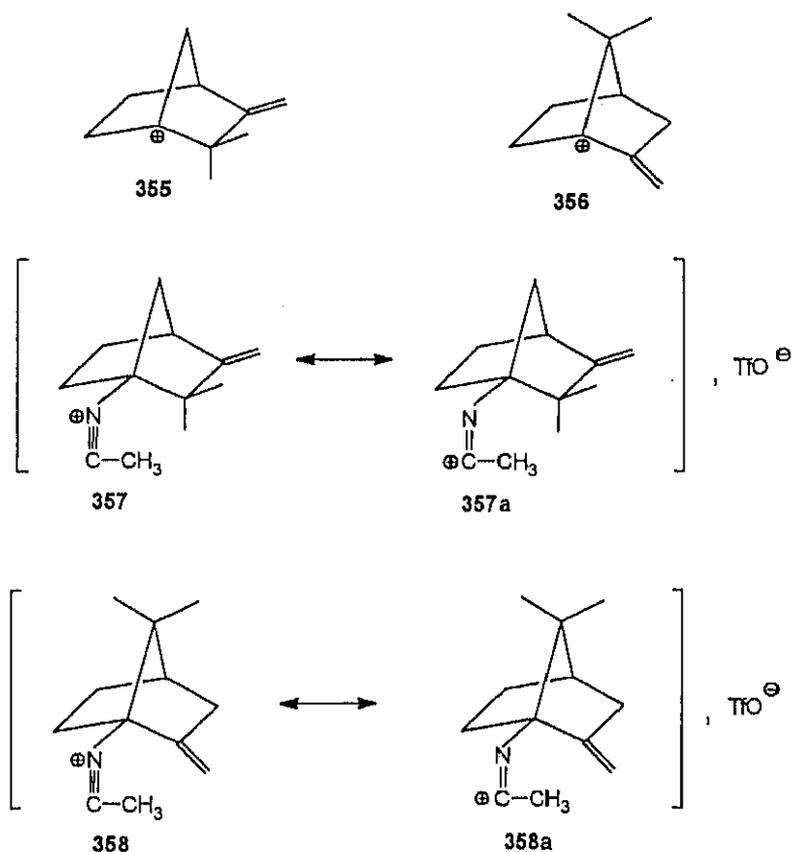
Se ha llevado a cabo la solvolisis de 2,2-dimetil-3-metilidén-1-trifiloxi-norbornano (213) y 7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (210c) en acetonitrilo a 160°C en presencia de trietilamina, seguida de hidrólisis (esquema 55).



Esquema 55

En estas condiciones se obtienen las correspondientes amidas cabeza de puente (351 y 353) con buenos rendimientos, no habiéndose detectado productos de transposición.

La reacción transcurre vía S_N1 a través de las sales de nitrilio **357** y **358** formadas por el ataque del acetonitrilo a los carbocationes cabeza de puente **355** y **356** (esquema 56).



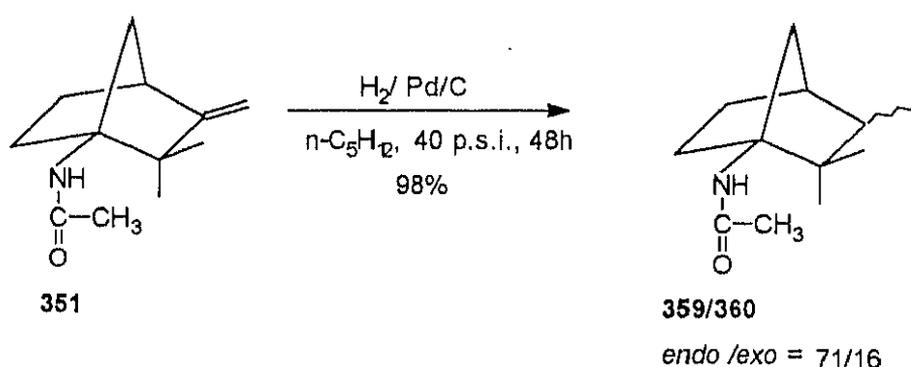
Esquema 56

La formación de los alcoholes cabeza de puente **352** y **354** tiene lugar vía fisión O-S (véase esquema 55).

La separación y purificación de **351** y **353** se ha llevado a cabo por cromatografía de elución en las condiciones que se indican en la parte experimental.

V.3. PREPARACIÓN DE 1-ACETAMIDO-2,2,3-*ENDO*-TRIMETIL-NORBORNANO (360) Y 1-ACETAMIDO-2,2,3-*EXO*-TRIMETILNORBORNANO (359).

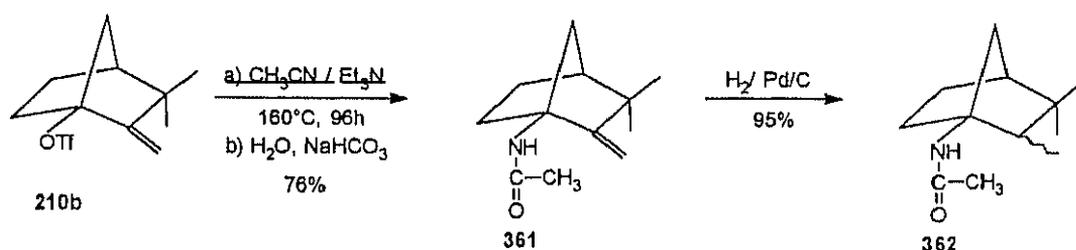
Se ha llevado a cabo por hidrogenación catalítica de **351** en las condiciones que se muestran en el esquema 57.



Esquema 57

La separación de **359** y **360** no pudo efectuarse satisfactoriamente por cromatografía de elución, por lo que la identificación de ambos isómeros se realizó a partir de la mezcla de ambos, teniendo en cuenta que el carbono correspondiente al metilo *endo* aparece más apantallado en el espectro de ^{13}C -RMN. Esta asignación está de acuerdo con la que se describe en la bibliografía para la hidrogenación del canfeno (**2**)¹⁴⁰, obteniéndose mayoritariamente el isómero *endo*.

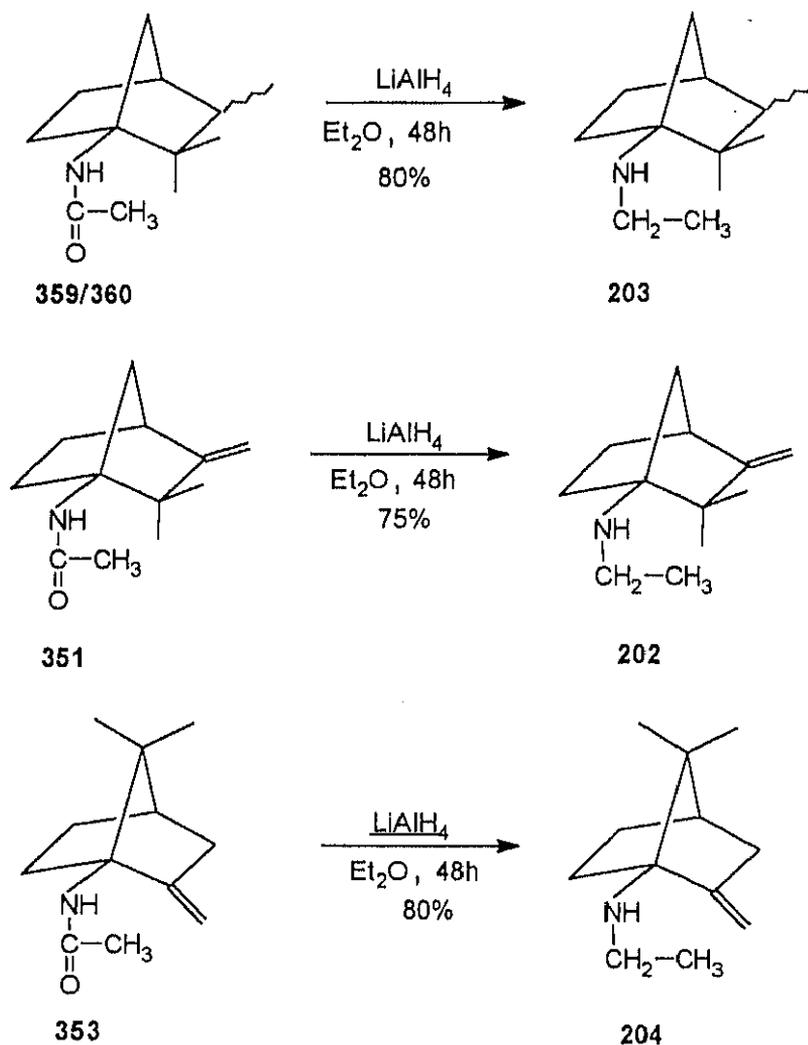
Por procedimiento similar al que acabamos de describir, se han obtenido en nuestro laboratorio¹⁴¹ otras amidas cabeza de puente como las que se muestran en el esquema 58.



Esquema 58

V.4. PREPARACIÓN DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDEN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (202), 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (204) Y 2,2,3-TRIMETIL-1-N-ETILNORBORNILAMINA (203).

Se ha llevado a cabo por reducción de las correspondientes amidas (359, 360, 353 y 351) con hidruro de litio y aluminio en éter etílico anhidro, en las condiciones que, junto con los rendimientos obtenidos, se muestran en el esquema 59.

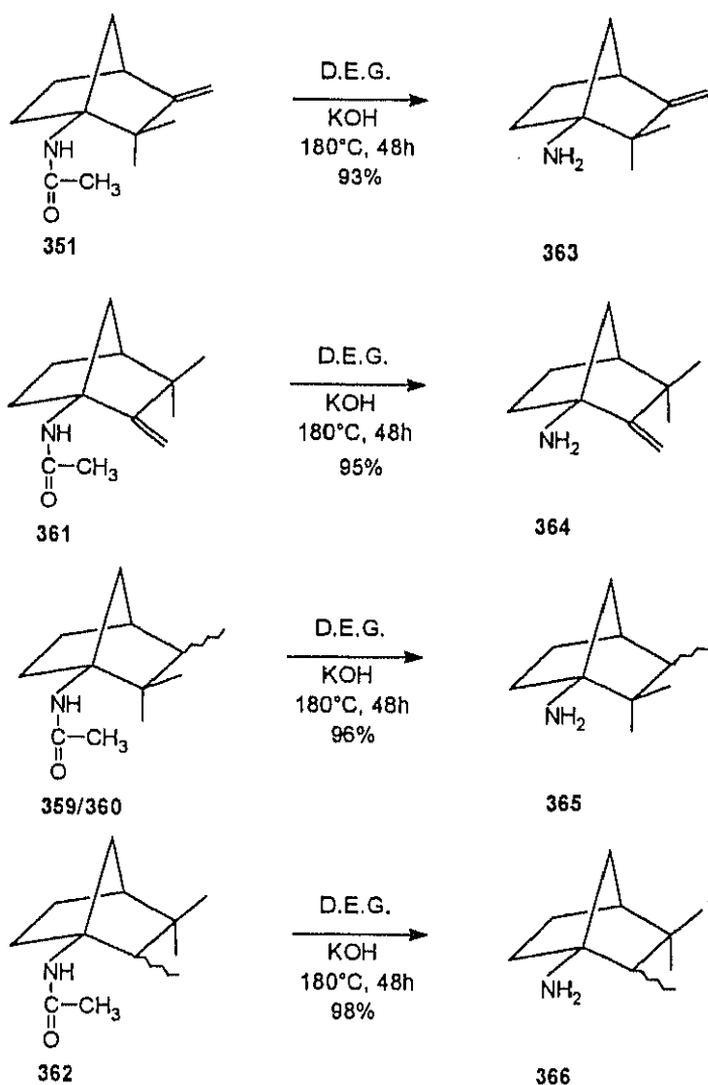


Esquema 59

La separación de *exo*-203 y *endo*-203 se realizó por recristalización fraccionada de los correspondientes clorhidratos en MeOH/Et₂O. En estas condiciones solamente pudo separarse el isómero mayoritario *endo*-203, pero no el minoritario *exo*-203.

Los altos rendimientos obtenidos y la sencillez del método experimental, hacen de este un interesante método de síntesis de aminas cabeza de puente derivadas del norbornano, en sólo tres pasos, a partir de cetonas bicíclicas comerciales ópticamente activas como el alcanfor (170b) y fencona (170c).

Asimismo en nuestro laboratorio^{141,142} se han obtenido aminas primarias como 363, 364, 365 y 366 por hidrólisis de las correspondientes amidas (esquema 60).



Esquema 60

V.5. ACTIVIDAD VIROSTÁTICA.

A la vista de las excelentes propiedades como agentes viroestáticos, que poseen ciertas aminas cabeza de puente como el 1-aminoadamantano (**166a**)⁹⁰, 1-aminoapocanfano (**168a**)⁹¹ (véase I.7.) y derivados, nos pareció interesante realizar estudios acerca de la posible actividad viroestática de **202**, **203** y **204** (esta última ensayada en una fase posterior) frente a algunos tipos de virus como el de la influenza, peste porcina y herpes simplex. Dicho estudio se realizó en el Centro de Investigaciones Biológicas por el Dr. García Gancedo y col..

Los ensayos se llevaron a cabo con células vero inoculadas con HSV-2 a una multiplicidad de 0.1 PFV por célula. Después de 1.30 h de adsorción, las células se inocularon con un 2% de suero de cordero y se recolectaron 72 h después de la infección (100% CPE) (efectos citopatológicos de los virus de control). Las determinaciones se efectuaron mediante ensayos de placa.

Los resultados obtenidos¹⁴², reflejados en las tablas 25, 26 y 27, muestran que tanto **202** y **203** como otras aminas cabeza de puente sintetizadas en nuestro laboratorio (figura 50) presentan una interesante actividad viroestática frente al virus HSV-2 de herpes simplex, peste porcina y sobre todo influenza; además en este último caso son particularmente útiles **202** y **203** que presentan la máxima actividad, con coeficiente S.I. = 1000.

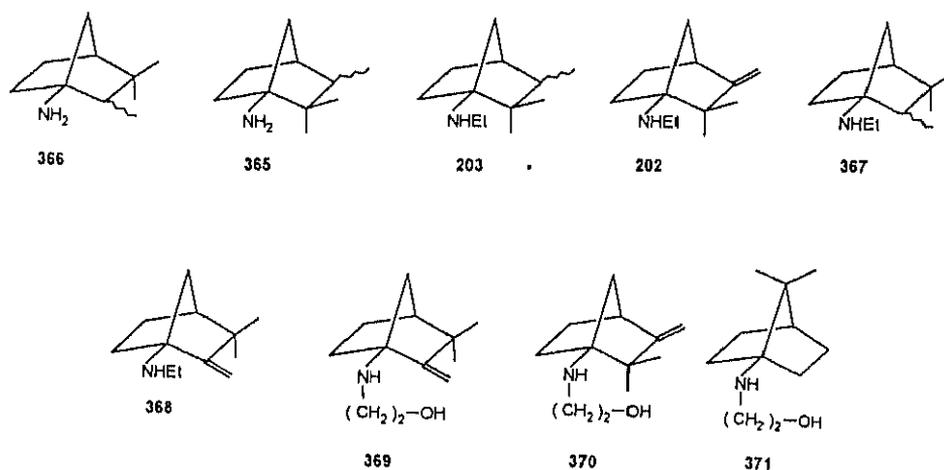


Figura 50

Tabla 26
HERPEX SIMPLEX-2

SUSTRATO	MIC 50%	MTC 50% ($\mu\text{g/ml}$)	S.I
366	25	200	8
367 ^(a)	25	300	12
365	50	300	6
203 ^(a)	75	300	4
368	300	300	1
202	100	400	4
369	100	300	3
370	200	300	1.5
371	200	300	3

Ensayos realizados con células de riñón de mono.

(a) Inhibición total del crecimiento de virus a 200 $\mu\text{g/ml}$.

Tabla 26
INFLUENZA

SUSTRATO	MIC 50%	MTC 50% ($\mu\text{g/ml}$)	S.I.
366	5	50	10
367	<10	100	>10
365	1	100	100
203	0.1	100	1000
368	5	200	40
202	0.1	100	1000
369	1-0.1	200	200

(Continuación tabla 27)

370	5.1	200	40
371	5	200	40

Ensayos realizados con células HDCK de riñón de perro.

Tabla 28
VIRUS PESTE PORCINA

SUSTRATO	MIC 50%	MTC 50% ($\mu\text{g/ml}$)	S.I
366	25	200	6
367	25	300	12
365	30	300	10
203	30	300	10
368	100	300	3
202	30	100	13
369	<20	300	>15
370	<20	300	>15
371	<20	300	>30

Ensayos realizados con células de riñón de mono.

Estos ensayos preliminares se realizaron con mezclas racémicas de las correspondientes aminas (en forma de clorhidrato como sal fisiológicamente administrable), por lo cual hemos considerado interesante determinar cual es el enantiómero que presenta mayor actividad en el caso de **202**, que se obtiene como único producto y que posee el mayor valor del coeficiente S.I.. Para ello se realizó nuevamente la síntesis a partir de los dos enantiómeros del alcanfor, así como la de **204** a partir de D-fencona.

V.6. ACTIVIDAD ANTIPARKINSONIANA.

Se han realizado ensayos encaminados a determinar la actividad de **202** y **203** frente a virus causantes de los síndromes Parkinson, Alzheimer, Huntington, etc en los laboratorios Mertz (Alemania, Frankfurt).

Dichos ensayos han resultado positivos, si bien la actividad de **202** y **203** es netamente menor que la que presentan los fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de dichas enfermedades, por lo que en la actualidad se están realizando ensayos con otras aminas cabeza de puente sintetizadas en nuestro laboratorio, como **363**, **364** y 1-amino-7,7-dimetilnorbornano.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI.1. SÍNTESIS DE TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116)^(82b).

VI.1.1. SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-*ENDO*-5-NORBORNENCARBOXÍLICO (220)^(98b).

Sobre una disolución de 2.5 g (0.31 mol) de ácido acrílico en igual volumen de éter se adicionan, con agitación vigorosa, 24 g (0.36 mol) de ciclopentadieno recién destilado. Cuando cesa la reacción exotérmica se introduce el matraz en un baño termostatzado a 50°C durante 5 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a vacío, obteniéndose 32.2 g de ácido 2-*endo*-5-norbornencarboxílico (220) que se utiliza en el siguiente paso de síntesis sin mayor purificación.

VI.1.2. SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-*ENDO*-NORBORNANCARBOXÍLICO (221).

En un frasco de hidrogenación se introducen 32.2 g (0.23 mol) de ácido 2-*endo*-5-norbornencarboxílico (220) disuelto en 200 ml de n-pentano y 0.9 g de Pd/C al 5%. El recipiente se introduce en un hidrogenador Parr y se agita durante 5 h en presencia de hidrógeno a 2 atm de presión. Se separa el catalizador por filtración, se elimina el n-pentano a presión reducida y el residuo se recrystaliza de acetonitrilo, obteniéndose 27.4 g (60%) de ácido 2-*endo*-5-norbornancarboxílico (221).

VI.1.3. SÍNTESIS DE ÁCIDO 2-*EXO*-BROMO-1-NORBORNANCARBOXÍLICO (222)^(98c).

Sobre una mezcla de 26 g (0.18 mol) de ácido 2-*endo*-norbornancarboxílico (221) y 0.4 ml (4.56 mol) de tricloruro de fósforo se añaden lentamente, con agitación vigorosa, 32 g (0.2 mol) de bromo. Después de 8 h de calefacción en un baño de silicona a 75-80°C se adicionan otros 16 g (0.1 mol) de bromo,

manteniendo la calefacción durante 4 h más. Se enfría la mezcla de reacción y el residuo sólido se recrystaliza de tolueno, obteniéndose 20.4 g (52%) de ácido 2-*exo*-bromo-1-norbornan-carboxílico (222).

VI.1.4. PREPARACIÓN DE $\phi_3\text{SnH}^{(143)}$.

Se adicionan lentamente a 0°C, 7.8 g (20 mmol) de cloruro de trifenilestaño sobre una suspensión de 0.32 g (8.4 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de éter anhidro. Finalizada la adición se protege el matraz de la luz y se agita vigorosamente la mezcla durante 6 h, se hidroliza el exceso de hidruro de litio y aluminio con 30 ml de agua, se extrae con éter (3x20 ml), se lava con solución saturada de cloruro amónico (1x20 ml), con agua (1x20 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se destila a vacío obteniéndose 4 g (56%) de hidruro de trifenilestaño, p.e.: 141°C/0.05 torr (lit: 74%, p.e.: 164-165°C/0.3 torr).

VI.1.5. SÍNTESIS DE ÁCIDO 1-NORBORNAN-CARBOXÍLICO (178).

Se adiciona con agitación vigorosa una solución de 19 g (51 mmol) de hidruro de trifenilestaño en 25 ml de n-pentano sobre una disolución de 10 g (0.04 mol) de ácido 2-*exo*-bromo-1-norbornan-carboxílico (222) en 100 ml de n-pentano. Después de 14 h a temperatura ambiente se lava con hidróxido sódico al 10% (2x150 ml), la fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con éter (3x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 6.1 g (95%) de ácido 1-norbornan-carboxílico (178).

VI.1.6. SÍNTESIS DE 1-BENZOILNORBORNANO (223).

Se calienta durante 1 h a 100°C una mezcla de 6 g (0.04mmol) de ácido 1-norbornan-carboxílico (178) y 12 g (0.1 mol) de cloruro de tionilo. Se elimina el

exceso de cloruro de tionilo por destilación, se adicionan 150 ml de benceno anhidro y lentamente con agitación vigorosa 13.3 g (0.1 mol) de tricloruro de aluminio. Después de 2 h a reflujo se vierte sobre 200 g de hielo, se extrae con benceno (3x40 ml), se lava con disolución de carbonato sódico al 10% y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 5.8 g de 1-benzoilnorbornano (223) que se emplea en el siguiente paso de síntesis sin mayor purificación.

VI.1.7. SÍNTESIS DE BENZOATO DE 1-NORBORNILO (224).

Sobre una solución de 6 g (0.03 mol) de 1-benzoilnorbornano (223) en 150 ml de cloruro de metileno se adicionan, con agitación vigorosa, 5 g (0.03 mol) de ácido metacloroperbenzoico. Después de 24 h a temperatura ambiente se vierte sobre 100 ml de solución de bisulfito sódico al 10%, se extrae con cloruro de metileno (2x50 ml), se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml), con solución saturada de cloruro sódico (1x50 ml), con agua (1x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3.5 g (83%) de benzoato de 1-norbornilo (224).

VI.1.8. SÍNTESIS DE 1-NORBORNANOL (217)^(98a).

Sobre una disolución de 5.5 g (25 mmol) de benzoato de 1-norbornilo (224) en 50 ml de metanol se adicionan 4 g de hidróxido potásico. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a reflujo durante 30 min. Transcurrido este tiempo se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua, se extrae con éter (3x50 ml), se lava con agua (2x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente por destilación, utilizando una columna de Vigreux, obteniéndose 2.4 g de residuo que se emplea sin purificar en el siguiente paso de síntesis. (pureza por c.g.l.:90%).

VI.1.9. SÍNTESIS DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116)^(32b).

Se adicionan, con agitación vigorosa y a 0°C, 6.9 g (25 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico disuelto en 15 ml de cloruro de metileno, sobre una disolución de 2.3 g (20.5 mmol) de 1-norbornanol (217) en 30 ml de cloruro de metileno y 5 ml de piridina anhidra. Después de 12 h a temperatura ambiente se vierte sobre 100 ml de agua, se extrae con cloruro de metileno (3x30 ml), se lava con ácido clorhídrico al 10% (1x50 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml), con agua (1x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo (3.5 g) se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 60 g, 45x2 cm, n-pentano), obteniéndose 2.5 g (50%) de triflato de 1-norbornilo (116).

IR (CCl₄): $\nu = 1465(\text{m}); 1415(\text{mf}); 1325(\text{f}); 1250(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.24(\text{m}; 1\text{H}); 2.16\text{-}1.86(\text{m}; 8\text{H}); 1.59\text{-}1.40(\text{m}; 2\text{H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 118.15(\text{c}; \text{CF}_3); 101.40(\text{C}_1); 41.69(\text{C}_7); 32.86(\text{C}_2, \text{C}_6); 32.22(\text{C}_4); 29.39(\text{C}_3, \text{C}_5)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 244 (\text{M}^+, 27.5); 151 (35); 95 (98); 85 (47); 79 (37); 64 (35); 55 (100)$.

VI.2. SÍNTESIS DE 2-EXO- Y ENDO-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267 ,268).

VI.2.1. REACCIÓN DE 2-NORBORNANONA (176) CON YODURO DE METILMAGNESIO⁽⁹⁴⁾.

Se adicionan lentamente , bajo atmósfera de argon y a 0°C, 8.8 g (80 mmol) de 2-norbornanona (176) disueltos en 30 ml de éter sobre una solución de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de 3.84 g (160 mmol) de magnesio y 22.7 g (160 mmol) de yoduro de metilo en 200 ml de éter anhidro. Después de 30 min a reflujo se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se hidroliza con agua (75 ml) se vierte sobre solución de ácido clorhídrico al 5 %, se extrae con éter (3x100 ml), se lava con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 9.46 g (94%) de 2-metil-2-*endo*-norbornanol (207).

VI.2.2. SÍNTESIS DE 1-METIL-2-NORBORNANONA (170a)⁽⁹⁴⁾.

Se adiciona una solución de ácido crómico preparada a partir de 27.3 g (0.1 mol) de dicromato sódico y 69.9 g de ácido sulfúrico en 215 ml de agua sobre 13 g (0.1 mol) de 2-metil-2-*endo*-norbornanol (207). Se calienta la mezcla de reacción a 90°C durante 3 h con agitación vigorosa y se separa la 1-metil-2-norbornanona (170a) del bruto de reacción por destilación en arrastre de vapor. El destilado se extrae con n-pentano (3x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y la cetona se destila, obteniéndose 8.1 g (43%) de 1-metil-2-norbornanona (170a). (P.e.: 60-62°C/15 mm Hg).

VI.2.3. REACCIÓN DE 1-METIL-2-NORBORNANONA (170a) CON Tf_2O .

Se adicionan lentamente, con agitación vigorosa y a 0°C , 10.2 g (36.3 mmol) de Tf_2O disueltos en 20 ml de cloruro de metileno sobre una suspensión de 3 g (24.2 mmol) de 1-metil-2-norbornanona (170a) y 8.4 g (37 mmol) de N,N-diisopropil-2,4,-dimetil-3-pentilamina en 120 ml de cloruro de metileno. Después de 24 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre agua, se extrae con cloruro de metileno (3x30 ml), se lava con ácido clorhídrico al 10% (3x30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x30 ml), con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 4.1 g de un residuo con la siguiente composición porcentual analizada por c.g.l.: 61% de 2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (210a) y 39% de 2-metil-1-trifiloxi-2-norborneno (211a). Los dos isómeros se separan por cromatografía de elución (gel de sílice 60 g, 50x2 cm, n-pentano) obteniéndose 3.7 g (60%) de 210a y 1.1 g (18%) de 211a.

2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (210a).

IR (CCl_4): $\nu = 3080(\text{d}); 1670(\text{d}); 1415(\text{mf}); 1390(\text{f}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1040(\text{f}); 990(\text{f}); 930(\text{f}); 910(\text{f}); 900(\text{f}); 860(\text{f}); 610(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 5.10(\text{t}, J = 2.7 \text{ Hz}; 1\text{H}); 4.85(\text{t}, J = 2.2 \text{ Hz}; 1\text{H}); 2.50\text{-}2.40(\text{m}; 1\text{H}); 2.40\text{-}2.30(\text{m}; 1\text{H}); 2.25\text{-}1.75(\text{m}; 6\text{H}); 1.55\text{-}1.40(\text{m}; 1\text{H}) \text{ ppm}$.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 148.10(\text{C}_2); 118.25(\text{c}; \text{CF}_3); 103.92(=\text{C}_2\text{H}_2); 101.03 (\text{C}_1); 41.13(\text{C}_7); 37.22(\text{C}_3); 33.53(\text{C}_6); 32.09(\text{C}_4); 28.12(\text{C}_5) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 256 (\text{M}^+, 20); 228 (20); 227 (75); 123 (33); 107 (16); 106 (26); 105 (12); 97 (27); 95 (88); 91 (55); 79 (43); 77 (43); 67 (80); 55 (63); 41 (100)$.

2-metil-1-trifliloxi-2-norborneno (211a).

IR (CCl₄): $\nu = 3050(\text{d}); 1450(\text{d}); 1415(\text{mf}); 1400(\text{m}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}); 1050(\text{m}); 1000(\text{m}); 920(\text{m}); 900(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.74(\text{s, a; 1H}); 2.58(\text{s, a; 1H}); 2.18-1.87(\text{m; 3H}); 1.70(\text{d, J} = 1.6 \text{ Hz; 3H}); 1.61-1.52(\text{m; 1H}); 1.35-1.24(\text{m; 1H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 141.80(\text{C}_2); 129.12(\text{C}_3); 118.05(\text{c; CF}_3); 104.73(\text{C}_1); 51.34(\text{C}_7); 37.45(\text{C}_4); 28.35, 28.31(\text{C}_5, \text{C}_6); 11.24(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 256 (\text{M}^+, 2); 228 (9); 95 (100); 67 (33); 41 (18)$.

VI.2.4. SÍNTESIS DE 2-EXO- Y 2-ENDO-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267 Y 268) .

Se introduce en un frasco de hidrogenación una disolución de 1 g de 2-metilidén-1-trifliloxinorbornano (210a) en 50 ml de n-pentano. Se añaden 100 mg de Pd/C al 5% y la mezcla se agita durante 12 h en presencia de hidrógeno a 1 atm de presión. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 0.9 g (89%) de una mezcla de 2-endo-metil-1-trifliloxinorbornano (268) (76%) y de 2-exo-metil-1-trifliloxinorbornano (267) (24%). La separación de ambos isómeros por cromatografía de elución no es posible, por lo que su solvolisis se realizó conjuntamente.

IR (CCl₄): $\nu = 1415(\text{mf}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1000(\text{mf}); 940(\text{mf}); 900(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (DCCl_3): $\delta =$ 2.50-2.34(m; 1H); 2.20-2.02(m; 4H); 2.00-1.74(m; 3H); 1.52-1.30(m; 2H); 1.08(d, $J = 6$ Hz; *endo*- CH_3); 1.02(d, $J = 6$ Hz; *exo*- CH_3); 0.98-0.90 (m; 1H) ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta =$ 118.10(c; CF_3); 103.99(C_1 *exo*-); 103.62(C_1 *endo*-); 42.02(C_7 *endo*-); 39.12(C_3 *exo*-); 38.12(C_7 *exo*-); 37.42 (C_2 *endo*-, C_3 *endo*-); 37.27(C_2 *exo*-); 33.14(C_6 *exo*-); 32.66(C_4 *endo*-); 31.50(C_4 *exo*-); 29.28(C_5 *exo*-); 29.16(C_5 *endo*-); 25.96(C_6 *endo*-); 18.24(*exo*- CH_3); 14.02(*endo*- CH_3) ppm.

EM: (isómero *endo*) m/z (%B) = 215 ($\text{M}^+ - 42 - 1$, 100); 109 (26); 85 (32); 69 (52); 67 (28); 55 (96).

(isómero *exo*) m/z (%B) = 215 ($\text{M}^+ - 42 - 1$, 90); 109 (23); 85 (27); 83 (25); 69 (49); 67 (25); 55 (100).

VI.3. SÍNTESIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).

VI.3.1. SÍNTESIS DE (3-METIL-3-VINIL)-1-CICLOPENTENILTRIMETILSILILÉTER (248)⁽¹⁰⁶⁾.

Sobre una suspensión de 11.1 g (124 mmol) de cianuro cuproso en 115 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden, bajo atmósfera de argon 14.4 g (124 mmol) de tetrametiletildiamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, se enfría a -78°C y se adicionan lentamente 15.5 g (118 mmol, 1 M. THF) de bromuro de vinilmagnesio. La suspensión amarillo claro se agita durante 20 min y a continuación se adicionan 11.6 g (106 mmol) de cloruro de trimetilsililo, seguido de una solución de 8.5 g (88.5 mmol) de 3-metilciclopentenona (247) en 60 ml de tetrahidrofurano, previamente enfriada a -78°C . Se agita durante 45 min hasta completar la reacción y se hidroliza con 70 ml de una mezcla de $\text{NH}_4\text{Cl}:\text{NH}_4\text{OH}/10:1$. El bruto de reacción se extrae con éter (3x70 ml), se lava con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 12.7 g (74%) de (3-metil-3-vinil)-1-ciclopenteniltrimetilsililéter (248) que se emplea sin purificar en el siguiente paso de síntesis.

VI.3.2. SÍNTESIS DE 3-METIL-3-VINILCICLOPENTANONA (249)⁽¹⁰⁶⁾.

Sobre 5.44 g (27.9 mmol) de (3-metil-3-vinil)-1-ciclopenteniltrimetilsililéter (248) se adicionan 150 ml de HCl 1 N y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. El bruto de reacción se extrae con éter (3x25 ml), se lava con agua (25 ml), bicarbonato sódico (25 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto obtenido se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 50 g, 30x4 cm, n-pentano:éter/4:1) obteniéndose 2.2 g (64%) de 3-metil-3-vinil-ciclopentanona (249).

VI.3.3. SÍNTESIS DE 3-(2-BROMOETIL)-3-METILCICLOPENTANONA (250)⁽¹⁰⁶⁾.

En un fotolizador de cuarzo de 500 ml se hace burbujear una corriente de bromuro de hidrógeno anhidro a través de una solución de 6.10 g (49.2 mmol) de 3-metil-3-vinilciclopentanona (**249**) en 300 ml de pentano durante 2 h, mientras se irradia con una lámpara de mercurio (254 nm). Se elimina el exceso de ácido bromhídrico haciendo pasar una corriente de argón a través de la solución resultante durante 5 min y se lava con solución de tiosulfato sódico 10% (100 ml). Se seca sobre sulfato magnésico, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 50 g, 30x4 cm, n-pentano:éter/5:1) obteniéndose 8.37 g (83%) de 3-(2-bromoetil)-3-metilciclopentanona (**250**).

VI.3.4. SÍNTESIS DE 3-(2-YODOETIL)-3-METILCICLOPENTANONA (251)⁽¹⁰⁶⁾.

Sobre una solución de 8.37 g (40.8 mmol) de 3-(2-bromoetil)-3-metilciclopentanona (**250**) en 140 ml de acetona se adicionan 24.80 g (165.3 mmol) de yoduro sódico. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 h, y se elimina el disolvente a presión reducida. El bruto de reacción se disuelve en agua, se extrae con pentano, se lava con solución de bisulfito sódico al 10% y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica por destilación (74 °C, 0.05 mm Hg), obteniéndose 9.26 g (90%) de 3-(2-yodoetil)-3-metilciclopentanona (**251**).

VI.3.5. PREPARACIÓN DEL CATALIZADOR $[\text{Fe}(\text{DBM})_3]^{(106)}$.

Sobre una solución de 1.20 g (4.4 mmol) de cloruro férrico hexahidratado en 10 ml de agua se adiciona una solución caliente de 3.70 g (16.5 mmol) de dibenzoilmetano en 35 ml de etanol. A continuación se añade hidróxido amónico acuoso al 30% hasta pH básico y el precipitado rojo oscuro se separa por filtración, se seca y se recristaliza de tolueno/hexano, obteniéndose 2.8 g (88%) de un sólido púrpura.

VI.3.6. SÍNTESIS DE 4-METIL-1-NORBORNANOL (245)⁽¹⁰⁶⁾.

Sobre una solución de 9.29 g (23.0 mmol, 0.1 M THF) de yoduro de samario se adiciona una solución de 0.25 g (0.4 mmol) de $\text{Fe}(\text{DBM})_3$ en 400 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría a -78°C y se adiciona lentamente una solución de 2.5 g (11.9 mmol) de 3-(2-yodoetil)-3-metilciclopentanona (251) en 120 ml de tetrahidrofurano, previamente enfriada a -78°C . Transcurrida 1 h la mezcla se lleva a -40°C , se agita durante 3 h y se hidroliza con bicarbonato sódico, se extrae con éter (3x20 ml), se lava con bisulfito sódico (20 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20 g, 30x2 cm, n-pentano:éter/4:1), obteniéndose 0.87 g (70%) de 1-hidroxi-4-metilnorborno (245).

VI.3.7. SÍNTESIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).

Se adicionan, con agitación vigorosa y a 0°C , 2.45 g (8.7 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico disueltos en 20 ml de cloruro de metileno, sobre una solución de 1.0 g (7.9 mmol) de 1-hidroxi-4-metilnorborno (245) en 40 ml de cloruro de metileno y 0.75 g (9.5 mmol) de piridina anhidra. Después de 12 h a temperatura ambiente, se vierte sobre 50 ml de agua, se extrae con cloruro de metileno (3x25 ml), se lava con ácido clorhídrico al 10% (30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina

el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 1.38 g (66%) de 4-metil-1-trifiloxinorbornano (246).

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1415(\text{mf}); 1250(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1030(\text{mf}); 950(\text{mf}); 910(\text{mf}); 880(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.24\text{-}2.00(\text{m}; 4\text{H}); 1.88(\text{s}, \text{a}; 2\text{H}); 1.74\text{-}1.62(\text{m}; 2\text{H}); 1.60\text{-}1.48(\text{m}; 2\text{H}); 1.14(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 118.02(\text{c}; \text{CF}_3); 100.36(\text{C}_1); 47.56(\text{C}_7); 39.46(\text{C}_4); 38.90, 34.32(\text{C}_2/\text{C}_6, \text{C}_3/\text{C}_5); 21.31(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 258 (\text{M}^+, 7); 229 (66); 109 (75); 108 (100); 93 (88); 80 (25); 79 (26); 67 (25); 56 (24); 43 (16); 41 (28); 39 (14)$.

VI.4. PREPARACIÓN DE CANFENILONA⁽⁹⁹⁾, DE 2- Y DE 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.

A través de una disolución de 20.0 mmol de canfeno (2) o del correspondiente 2-metilidennorbornano (210 y 213) en 50 ml de metanol a -40°C, sobre la que se ha adicionado como indicador de la ozonólisis Rojo de Sudán III, se hace pasar una corriente de ozono hasta viraje del indicador. Finalizada la reacción, el ozono sobrante se elimina haciendo pasar una corriente de argón a través de la disolución durante 10 min. El ozónido formado se hidroliza con 3 ml de sulfuro de dimetilo y la mezcla de reacción se agita hasta temperatura ambiente. Se vierte sobre agua, se extrae con cloruro de metileno (30x40 ml), se lava con solución saturada de cloruro sódico (3x40 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución.

VI.5. SÍNTESIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).

VI.5.1. SÍNTESIS DE CANFENILONA (226)⁽⁹⁹⁾.

Siguiendo el método general que se indica en el apartado IV, se hace pasar durante una hora ozono sobre una disolución de 2.7 g (20 mmol) de canfeno (2). Finalizada la reacción, el producto se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 30 g, 30x2 cm, n-pentano:éter/ 90:10), obteniéndose 2.5 g (90%) de canfenilona (226).

VI.5.2. REACCIÓN DE CANFENILONA (226) CON ANHÍDRIDO TRIFLUOROMETANOSULFÓNICO⁽⁸⁵⁾.

Se adiciona con agitación vigorosa y a 0°C una disolución de 5.5 g (22 mmol) de Tf₂O en 15 ml de cloruro de metileno sobre una suspensión de 1.5 g (10 mmol) de canfenilona (226) y 1.7 g de carbonato sódico calcinado en 35 ml de cloruro de metileno. Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de solución saturada y fría de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro de metileno (3x30 ml), se lava con agua (2x30 ml) y se seca sobre una mezcla de sulfato magnésico y carbonato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo se disuelve en n-pentano, se filtra para eliminar polímeros y se elimina el disolvente a vacío obteniéndose 10.1 g (60%) de 7,7-dimetil-1,2-*exo*-bistrifliloxinornbornano (230) que se emplea sin mayor purificación en el siguiente paso de síntesis.

VI.5.3. REACCIÓN DE 7,7-DIMETIL-1,2-EXO-BISTRIFLILOXINORBOR- NANO (230) CON NaCN/HMPT⁽⁸⁵⁾.

Sobre una solución de 0.98 g (2.33 mmol) de **230** en 30 ml de HMPT se adiciona, con agitación vigorosa y a 0°C, una solución de 0.16 g (3.2 mmol) de NaCN y 0.95 g de 2,6-lutidina en 30 ml de HMPT. Transcurridas 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 80 ml de agua, se extrae con éter (2x50 ml), se lava con ácido clorhídrico 10% (2x50 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), con agua (1x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.53 g de un residuo cuya composición porcentual analizada por c.g.l. es la siguiente: 33% de canfenilona (**226**), 45% de 7,7-dimetil-1-trifliloxinorborneno (**231**) y 22% de 7,7-dimetil-1-trifliloxinortriciclono (**232**).

La canfenilona (**226**) y la mezcla de triflatos se separan por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 262 mg (42%) de 7,7-dimetil-1-trifliloxinorborneno (**231**).

IR (CCl₄): $\nu = 3040(\text{f}); 1480(\text{d}); 1415(\text{mf}); 1330(\text{m}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}); 1000(\text{f}); 940(\text{f}); 900(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 6.28(\text{d}, J = 6.2 \text{ Hz}; 1\text{H}); 6.19(\text{dd}, J = 6.2 \text{ Hz}; 1\text{H}); 2.42(\text{t}, J = 3.3 \text{ Hz}; 1\text{H}); 2.25-2.01(\text{m}; 2\text{H}); 1.82-1.70(\text{m}; 1\text{H}); 1.30-1.15(\text{m}; 1\text{H}); 1.05(\text{s}; 3\text{H}); 1.02(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 135.67(\text{C}_2); 131.71(\text{C}_3); 118.37(\text{c}; \text{CF}_3); 105.59(\text{C}_1); 59.34(\text{C}_7); 46.65(\text{C}_4); 28.12, 25.54(\text{C}_6, \text{C}_5); 18.94(\text{CH}_3); 18.89(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 270 (\text{M}^+, 3); 242 (4); 137 (37); 109 (68); 95 (100); 81 (47); 43 (64)$.

VI.5.4. SÍNTESIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).

En un frasco de hidrogenación se introducen 443.7 mg (1.64 mmol) de 7,7-dimetil-1-trifliloxinorborneno (231) disueltos en 30 ml de n-pentano y 50 mg de Pd/C al 5%. El recipiente se introduce en un hidrogenador Parr y se agita durante 12 h en presencia de hidrógeno a 2 atm de presión. Se filtra para eliminar el catalizador y se elimina el n-pentano a presión reducida, obteniéndose 413 mg de residuo que se purifican por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 419.3 mg (94%) de 7,7-dimetil-1-trifliloxinorbornano (117).

IR (CCl₄): $\nu = 1415(\text{f}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1010(\text{f}); 980(\text{f}); 910(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.20\text{-}2.00(\text{m}; 6\text{H}); 1.70(\text{t}, J = 4 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.54\text{-}1.40(\text{m}; 2\text{H}); 1.09(\text{s}; 6\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 118.09(\text{c}; \text{CF}_3); 102.39(\text{C}_1); 47.98(\text{C}_7); 38.92(\text{C}_4); 31.57(\text{C}_2, \text{C}_6); 27.97(\text{C}_3, \text{C}_5); 18.11(2 \text{ CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 272 (\text{M}^+, 14); 257 (23); 229 (9); 205 (4.5); 153 (36); 139 (41); 123 (82); 122 (100); 113 (45); 83 (91); 69 (68); 55 (95)$.

VI.6. SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (210b)⁽⁹⁵⁾.

VI.6.1. REACCIÓN DEL ALCANFOR (170b) CON Tf₂O.

Se adicionan, con agitación vigorosa y a 0°C, 4.2 g (15 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico disueltos en 10 ml de cloruro de metileno sobre una suspensión de 2.3 g (15 mmol) de alcanfor (170b) y 3.6 g (15.7 mmol) de N,N-diisopropil-2,4-dimetil-3-pentilamina en 100 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 48 h a temperatura ambiente se elimina el disolvente a vacío, el residuo se disuelve en hexano, se lava con disolución al 10% de ácido clorhídrico (3x30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x30 ml), con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 3.9 g (93%) de 3,3-dimetil-2-metilidén-1-trifliloxinorborno (210b).

Si el alcanfor de partida es ópticamente activo ($[\alpha]_D^{25} = +44.1$ (c= 10; EtOH)) el triflato que se obtiene posee un poder rotatorio de $\alpha_D^{20} = -22.9^\circ$ (c= 1.6; CH₃OH); siendo este valor independiente del tiempo de reacción.

IR (CCl₄): $\nu = 3080(d); 1660(m); 1415(mf); 1250(f); 1220(mf); 1150(mf); 900(f) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.00(s; 1H); 4.73(s; 1H); 2.30-1.60(m; 7H); 1.13(s; 6H) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 159.69(C_2); 118.35(c; CF_3); 101.65(=CH_2); 100.90 (C_1); 43.61(C_4); 42.63(C_7); 40.45(C_3); 33.32(C_6); 29.13(exo-CH_3); 25.84(endo-CH_3); 23.78(C_5) \text{ ppm}$.

EM: $m/z (\%B) = 284 (M^+, 75); 269 (3); 241 (100); 135 (27); 134 (72); 109 (30); 92 (74); 91 (83); 69 (68)$.

VI.7. SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINOR-BORNANO (213)⁽⁹⁵⁾.

VI.7.1. ISOMERIZACIÓN DE 3,3-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (210b).

Se adicionan con agitación vigorosa, a -20°C , 4.48 g (25 mmol) de ácido triflico sobre una solución de 8.55 g (30 mmol) de **210b** en 400 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 5 min de agitación se adicionan 6.97 g (31 mmol) de N,N-diisopropil-2,4-dimetil-3-pentilamina, se lava con ácido clorhídrico al 10% (3x50 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml), con agua (1x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a vacío obteniéndose 4.39 g (98%) de 2,2-dimetil-3-metilidén-1-trifliloxinorbornano (**213**).

El producto obtenido presenta un poder rotatorio óptico, $\alpha_D^{20} = -35.4^{\circ}$ ($c=3.9$; CH_3OH).

IR (CCl_4): $\nu = 3073(\text{d}); 1655(\text{m}); 1415(\text{mf}); 1385(\text{f}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 900(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 4.65(\text{s}; 1\text{H}); 4.50(\text{s}; 1\text{H}); 2.60(\text{m}; 1\text{H}); 2.00-1.90(\text{m}; 6\text{H}); 1.19(\text{s}; 3\text{H}); 1.13(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 160.33(\text{C}_3); 118.05(\text{c}; \text{CF}_3); 104.47(\text{C}_1); 102.81(=\text{CH}_2); 46.03(\text{C}_7); 41.91(\text{C}_4); 39.73(\text{C}_2); 29.14(\text{C}_6); 28.01(\text{C}_5); 26.14(\text{exo-CH}_3); 23.12(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: m/z (%B) = 284 (M^+ , 36); 241 (18); 135 (93); 134 (100); 119 (71); 107 (40); 105 (40); 91 (47); 83 (44); 67 (32).

VI.8. SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235).

VI.8.1. PREPARACIÓN DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNANONA (225b).

A partir de 3,3-dimetil-2-metilidén-1-trifliloxinorbornano (**210b**), obtenido como se indica en el apartado VI, y siguiendo el método general IV, se hace pasar sobre una disolución de 5,68 g (20 mmol) de **210b** en metanol una corriente de ozono durante 3 h.

El bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 30 g, 40x4 cm, n-pentano:éter/ 85:15), obteniéndose 5,60 g (98%) de 3,3-dimetil-1-trifliloxi-2-norbornanona (**225b**), que presenta un poder rotatorio de $[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$ (c= 2.1; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 1780(\text{m}); 1415(\text{f}); 1250(\text{m}); 1220(\text{f}); 1150(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.60\text{-}2.57(\text{m}; 1\text{H}); 2.29\text{-}2.28(\text{m}; 1\text{H}); 2.21\text{-}2.05(\text{m}; 3\text{H}); 2.04\text{-}1.80(\text{m}; 2\text{H}); 1.17(\text{s}; 3\text{H}); 1.08(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 210.58(\text{C}=\text{O}); 118.15(\text{c}; \text{CF}_3); 98.32(\text{C}_1); 46.30(\text{C}_3); 41.41(\text{C}_4); 37.51(\text{C}_7); 23.51(\text{C}_5); 28.30(\text{C}_6); 23.32(\text{exo-CH}_3); 21.31(\text{endo-CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 286(\text{M}^+, 24); 215(30); 125(50); 83(37); 55(69); 46(100); 41(33); 28(35)$.

VI.8.2. PREPARACIÓN DE 1-HIDROXIMETIL-5,5-DIMETILBICICLO [2.1.1]HEXANO (233).

Sobre una suspensión de 152 mg (4 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter, se adicionan lentamente, a 0°C y con agitación vigorosa, 1.03 g (3.6 mmol) de **225b**. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h, se hidroliza con agua, se extrae con éter (3x30 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.44 g (87%) de 1-hidroximetil-5,5-dimetilbiciclo[2.1.1]hexano (**233**), que se emplea sin purificar en el siguiente paso de síntesis.

IR (CCl₄): $\nu = 3620(d); 3350(f); 1460(m); 1390(m); 1370(m); 1020(f) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.59(s; 2H); 2.10(s; 1H); 1.95(s; 1H); 1.86(m; 1H); 1.67-1.40(m; 4H); 1.11(s; 3H); 0.82(d, J = 7 \text{ Hz}; 1H); 0.72(s; 3H) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 62.61(-\underline{C}H_2OH); 54.10(C_1); 44.75(C_5); 43.87(C_4); 36.96(C_6); 27.35(C_2); 25.57(C_3); 19.86(-CH_3); 19.39(-CH_3) \text{ ppm}$.

VI.8.3. SÍNTESIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (235).

Se adicionan con agitación vigorosa y a 0°C, 2.55 g (9 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico disuelto en 20 ml de cloruro de metileno sobre una solución de 1.00 g (7.1 mmol) de 1-hidroximetil-5,5-dimetilbiciclo[2.1.1]hexano (**233**) y 2.3 g (10 mmol) de N,N-diisopropil-2,4-dimetil-3-pentilamina en 35 ml de cloruro de metileno. Después de 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 50 ml, de agua se extrae con cloruro de metileno (3x25 ml), se lava con ácido clorhídrico al 10% (30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), con agua (30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión

reducida y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 40 g, 50x2 cm, n-pentano) obteniéndose 1.45 g de una mezcla de 3,3-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**235**) (90%) y de 7,7-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**117**) (10%). 3,3-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**235**) se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 840 mg (44%) de producto.

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{f}); 1415(\text{mf}); 1320(\text{f}); 1250(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1010(\text{f}); 920(\text{f}); 900(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.25(\text{dc}, J = 9 \text{ Hz}, J = 3 \text{ Hz}; 1\text{H}); 2.17\text{-}1.96(\text{m}; 1\text{H}); 1.94\text{-}1.89 (\text{m}; 5\text{H}); 1.87\text{-}1.70(\text{m}; 2\text{H}); 1.10(\text{s}; 3\text{H}; \text{endo-CH}_3); 1.03(\text{s}; 3\text{H}; \text{exo-CH}_3) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 118.10(\text{c}; \text{CF}_3); 100.50(\text{C}_1); 49.02(\text{C}_2); 42.95(\text{C}_4); 41.56(\text{C}_7); 37.99(\text{C}_3); 31.77(\text{C}_6); 30.94(\text{exo-CH}_3); 26.99(\text{C}_5); 25.10(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z (\%B) = 272 (\text{M}^+, 4), 257 (57), 215 (22), 151 (9), 123 (68), 122 (83), 119 (63), 117 (63), 107 (100)$.

VI.9. SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).

VI.9.1. OZONOLISIS DE 2-METILIDEN-1-TRIFLILOXINORBORNANO (210a).

Siguiendo el método general descrito en el apartado IV, se hace pasar, durante 1 h, una corriente de ozono sobre una disolución de 5.65 g (22 mmol) de 2-metilidén-1-trifliloxinorboronano (210a) (véase apartado II) en metanol.

Una vez tratado el bruto de reacción se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que purificado por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano:éter/85:15) rinde 5.22 g (92%) de 2-oxo-1-trifliloxinorbornano (225c).

IR (CCl₄): $\nu = 1770(\text{f}); 1415(\text{mf}); 1250(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf})$
cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.81\text{-}2.69(\text{m}; 1\text{H}); 2.50\text{-}2.00(\text{m}; 6\text{H}); 1.85\text{-}1.60(\text{m}; 2\text{H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 205.25(\text{C}=\text{O}); 118.15(\text{c}; \text{CF}_3); 98.84(\text{C}_1); 43.13(\text{C}_4); 39.69(\text{C}_7); 30.54(\text{C}_3); 27.88(\text{C}_6); 27.20(\text{C}_5)$
ppm.

EM: $m/z(\%B) = 258 (\text{M}^+, 31); 125 (100); 151 (4); 109 (38)$.

VI.9.2. REACCIÓN DE 2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225c) CON YODURO DE METILMAGNESIO.

Sobre una disolución de 4.86 g (19 mmol) de **225c** en 100 ml de éter anhidro, bajo atmósfera de argón, con agitación vigorosa y a 0°C, se adicionan 7.64 g (46 mmol) de yoduro de metilmagnesio comercial. Después de 90 min de reacción a temperatura ambiente se hidroliza la reacción con agua, se vierte sobre solución de ácido clorhídrico al 5%, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (1x50 ml), con agua (1x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 2 g de un residuo que analizado por c.g.l. presenta un 86% de pureza en 1-(1-hidroxi-1-metiletil)biciclo[2.1.1]hexano (**236**), utilizándose en el siguiente paso de síntesis sin mayor purificación.

VI.9.3. SÍNTESIS DE 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).

Se adicionan lentamente, con agitación vigorosa y a -10°C 4.4 g (15.6 mmol) de Tf₂O disueltos en 10 ml de cloruro de metileno sobre una solución de 2 g (14.3 mmol) de 1-(1-hidroxi-1-metiletil)biciclo[2.1.1]hexano (**236**) y 3.58 g (15.7 mmol) de N,N-diisopropil-2,4-dimetil-3-pentilamina. Se mantiene la reacción durante 90 min a -10°C, transcurrido este tiempo se deja que ascienda hasta temperatura ambiente y el residuo se lava con ácido clorhídrico al 10% (3x30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x30 ml), con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo (2.5 g) se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 20x2 cm, n-pentano), obteniéndose 2 g (51%) de 2,2-dimetil-1-trifliloxinorbornano (**240**).

IR (CCl₄): $\nu = 1415(\text{f}); 1250(\text{m}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}); 910(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

- ^1H -RMN (DCCl_3): $\delta = 2.27\text{-}2.03(\text{m}; 5\text{H}); 1.95\text{-}1.83(\text{m}; 1\text{H}); 1.68(\text{ddd}, J=12 \text{ Hz}; J= 5.4 \text{ Hz}, J= 3 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.46\text{-}1.35(\text{m}; 1\text{H}); 1.31(\text{dd}, J=12 \text{ Hz}, J= 3 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.13(\text{s}; 3\text{H}; \textit{endo}\text{-CH}_3); 1.07(\text{s}; 3\text{H}; \textit{exo}\text{-CH}_3)$ ppm.
- ^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 118.07(\text{c}; \text{CF}_3); 105.81(\text{C}_1); 45.87(\text{C}_3); 39.13(\text{C}_2); 39.07(\text{C}_7); 31.84(\text{C}_5); 28.44(\text{C}_6); 28.19(\text{C}_4); 27.13(\textit{exo}\text{-CH}_3); 23.66(\textit{endo}\text{-CH}_3)$ ppm.
- EM: m/z (%B) = 215 ($\text{M}^+ - 56 - 1$; 60); 123 (18); 122 (16); 107 (11); 83 (28); 69 (50); 55(100).

VI.10. SÍNTESIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).

VI.10.1. REACCIÓN DE ALCANFOR (170b) CON Tf_2O Y NaI.

Se adicionan, con agitación vigorosa y a $0^\circ C$, 3.1 g (11 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico disueltos en 10 ml de cloruro de metileno sobre una suspensión de 1.5 g (10 mmol) de alcanfor (170b) y 3.8 g (25 mmol) de yoduro sódico en 100 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 24 h a temperatura ambiente se elimina el disolvente a vacío, el residuo se lava con disolución al 10% de ácido clorhídrico (3x30 ml), con solución saturada de bicarbonato sódico (1x30 ml), con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 4.1 g de bruto de reacción, que se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 60 g, 50x2 cm, n-pentano), obteniéndose 3.8 g (91%) de 4,7,7-trimetil-3-yodo-1-trifliloxinorborno (215).

IR (CCl_4): $\nu = 1420(mf); 1265(f); 1220(mf); 1155(f); 1020(f); 1000(m); 970(f); 925(f); 900(f) \text{ cm}^{-1}$.

1H -RMN ($DCCl_3$): $\delta = 4.29(dd, J = 9.4 \text{ Hz}, J = 5.6 \text{ Hz}; 1H); 3.01(dd, J = 13.1, J = 9.4; 1H); 2.75(d, m, J = 13.1 \text{ Hz}; 1H); 2.25-2.10(m; 2H); 2.04(td, J = 13.1, J = 4.7 \text{ Hz}; 1H); 1.50(ddd, J = 9.4, J = 8.4 \text{ Hz}, J = 4.7 \text{ Hz}; 1H); 1.32(s; 3H); 1.14(s; 3H); 0.99(s; 3H) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN ($DCCl_3$): $\delta = 117.92(c; CF_3); 99.23(C_1); 50.46(C_4); 45.49(C_2); 44.10(C_7); 33.18(C_6); 30.25(C_3); 29.13(C_3); 19.74(-CH_3); 17.72(-CH_3); 17.46(-CH_3) \text{ ppm}$.

VI.10.2. SÍNTESIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).

Se introducen en un frasco de hidrogenación 577 mg (1.4 mmol) de 4,7,7-trimetil-3-yodo-1-trifliloxinorbornano (215), 125 mg (1.6 mmol) de acetato amónico disueltos en 10.5 ml de metanol junto con 58 mg de Pd/C al 5%. El recipiente se introduce en un hidrogenador Parr y se agita durante 72 h en presencia de hidrógeno a 2 atm de presión. Se filtra, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se extrae con cloruro de metileno (30 ml), se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (1x30 ml), con agua (1x30 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo (310 mg) se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano) obteniéndose 278 mg (70%) de 4,7,7-trimetil-1-trifliloxinorbornano (216).

IR (CCl₄): $\nu = 1475(\text{f}); 1415(\text{mf}); 1325(\text{f}); 1250(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}); 960(\text{mf}); 910(\text{mf})\text{cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.15(\text{t}, J = 6.4 \text{ Hz}; 4\text{H}); 1.82\text{-}1.75(\text{m}; 2\text{H}); 1.53\text{-}1.28(\text{m}; 2\text{H}); 0.96 (\text{s}; 6\text{H}); 0.91(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 118.01(\text{c}; \text{CF}_3); 102.80(\text{C}_1); 48.98(\text{C}_7); 40.71(\text{C}_4); 34.52, 31.18(\text{C}_2/\text{C}_6; \text{C}_3/\text{C}_5); 16.16(\text{CH}_3); 15.82 (\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 286 (\text{M}^+, 18); 151 (43); 137 (100); 136 (76); 123 (61); 121 (35); 95 (78); 83 (50)$.

VI.11. SÍNTESIS DE 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBOR- NENO (211c).

VI.11.1. REACCIÓN DE FENCONA (226) CON ANHÍDRIDO TRI- FLUOROMETANOSULFÓNICO.

Se adicionan lentamente, con agitación vigorosa y a 0°C, 3.97 g (14.1 mmol) de Tf₂O disueltos en 10 ml de cloruro de metileno sobre una suspensión de 2 g (13.1 mmol) de fencona (226) y 3.2 g (14.0 mmol) de N,N-diisobutil-2,4,-dimetil-3-pentilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Después de 72 h a temperatura ambiente se vierte la mezcla sobre solución de ácido clorhídrico al 10% (3x20 ml), se extrae con cloruro de metileno, se lava con solución saturada de bicarbonato sódico (1x20 ml), con agua (1x20 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 3.22 g de un residuo que analizado por c.g.l. presenta la siguiente composición: 10% de fencona (226), 18% de 2,7,7-trimetil-1-trifililoxi-2-norborneno (211c) y 72% de 7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifililoxinorbornano (210c).

El bruto de reacción se separa por cromatografía de elución (gel de sílice 60 g, 50x2 cm, n-pentano), obteniéndose 558 mg (15%) de 2,7,7-trimetil-1-trifililoxi-2-norborneno (211c) y 2.90 g de 7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifililoxinorbornano (210c) (78%).

2,7,7-trimetil-1-trifililoxi-2-norborneno (211c).

IR (CCl₄): $\nu = 3050(\text{d}); 1400(\text{mf}); 1415(\text{m}); 1250(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.70(\text{c}, J = 1.6 \text{ Hz}; 1\text{H}); 2.35\text{-}2.33(\text{m}; 2\text{H}); 2.13\text{-}2.05(\text{m}; 1\text{H}); 1.80(\text{d}, J = 1.6 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.26\text{-}1.20(\text{m}; 2\text{H}); 1.05(\text{s}; 3\text{H}); 0.98(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 140.57(\text{C}_2)$; $128.78(\text{C}_3)$; $119.02(\text{c}; \text{CF}_3)$; $108.86(\text{C}_1)$; $60.94(\text{C}_7)$; $45.87(\text{C}_4)$; 27.01 , $25.88(\text{C}_6, \text{C}_5)$; $19.34(\text{CH}_3)$; $18.85(\text{CH}_3)$; $12.52(=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 284 (\text{M}^+, 36)$; $269 (8)$; $151 (100)$; $135 (35)$; $123 (38)$; $119 (21)$; $109 (56)$.

7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (**210c**).

IR (CCl_4): $\nu = 3085(\text{d})$; $1670(\text{d})$; $1415(\text{mf})$; $1390(\text{f})$; $1250(\text{f})$; $1220(\text{mf})$; $1150(\text{mf})$; $1010(\text{f})$; $940(\text{f})$; $920(\text{f})$; $910(\text{f})$ cm^{-1} .

^1H -RMN (DCCl_3): $\delta = 5.15(\text{t}, J = 2,7 \text{ Hz}; 1\text{H})$; $4.91(\text{t}, J = 2,7 \text{ Hz}; 1\text{H})$; $2.65\text{-}2.55(\text{m}; 1\text{H})$; $2.55\text{-}2.35(\text{m}; 1\text{H})$; $2.20\text{-}2.00(\text{m}; 3\text{H})$; $1.80\text{-}1.75(\text{m}; 1\text{H})$; $1.09(\text{s}; 3\text{H})$; $0.97(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 148.12(\text{C}_2)$; $118.3(\text{c}; \text{CF}_3)$; $103.52(=\text{CH}_2)$; $105.09(\text{C}_1)$; $47.93(\text{C}_7)$; $39.06(\text{C}_4)$; $35.49(\text{C}_3)$; $29.31(\text{C}_6)$; $27.70(\text{C}_5)$; $18.73(\text{CH}_3)$; $18.60(\text{CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 284 (\text{M}^+, 43)$; $269 (2)$; $257 (2)$; $256 (2)$; $151 (100)$; $135 (2)$; $134 (32)$; $133 (36)$.

VI.12. SÍNTESIS DE ALCOHOLES Y ÉTERES CABEZA DE PUENTE COMO PATRONES.

VI.12.1. REACCIÓN DE 1-TRIFLILOXINORBORNANOS CON HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO.

Sobre una disolución de 2.0 mmol del correspondiente 1-trifilioxinorbornano en 150 ml de éter etílico anhidro a 0°C y con agitación vigorosa, se adicionan 4.0 mmol de hidruro de litio y aluminio. Transcurridas 24 h a reflujo, se hidroliza la reacción a 0°C con 200 ml de agua, se extrae con éter (3x30 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida, el bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20 g, 30x2 cm, n-pentano:éter/ 90:10), obteniéndose el 1-hidroxinorbornano correspondiente. Rto.: 95% (266 mg)(1-hidroxi-2,2-dimetilnorbornano, **297**); Rto.: 90% (277 mg) (-hidroxi-4,7,7-trimetilnorbornano, **276**).

VI.12.2. SÍNTESIS DE ÉTERES CABEZA DE PUENTE.

Sobre una disolución de 3.2 mmol del correspondiente 1-hidroxinorbornano en 50 ml de dimetilsulfóxido anhidro y trazas de trifenilmetano como indicador, se adicionan gota a gota y bajo atmósfera de argón una solución de Base de Corey; formada a partir de 96 mg (4.0 mmol) de hidruro sódico, lavado previamente con n-pentano (3x20 ml), y 45 ml de DMSO anhidro, se calienta la disolución a 70-75°C hasta que cesa el desprendimiento de H₂; se continúa la adición hasta viraje del indicador. Se adiciona yoduro de etilo con un 10% de exceso, y transcurridos 30 minutos a temperatura ambiente se hidroliza con 100 ml de H₂O, se extrae con cloruro de metileno (3x20 ml), se lava con agua (1x20 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, 20g, 30x2 cm, n-pentano:éter/ 95:5), obteniéndose el correspondiente 1-etoxinorbornano. Rto.: 40% (215 mg) (1-etoxi-2,2-dimetilnorbornano, **298**); Rto.: 42% (244 mg) (1-etoxi-4,7,7-trimetilnorbornano, **275**).

VI.13. SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANOS Y 1-TRIFLILOXINORBORNENOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.

La solvolisis de los triflatos se llevó a cabo según el siguiente método general: 3.5 mmol de triflato se disuelven en 140 ml de ETOH/H₂O al 60% en peso (disolución $2.5 \cdot 10^{-2}M$). Se adicionan 101 mg (7 mmol) de trietilamina y se calienta la disolución durante el tiempo y a la temperatura que se indica a continuación para cada caso. Finalizada la solvolisis, el bruto de reacción se vierte sobre 200 ml de agua, se extrae con n-pentano (3x50 ml), se lava con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se analiza por c.g.l. (ov. 101, 25 m, capilar, 100-120°C) y se separa por cromatografía de elución empleando gel de sílice como soporte y n-pentano ó n-pentano:éter/9:1 como eluyente.

VI.13.1. SOLVOLISIS DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILO (116).

Temperatura = 140°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 5 días.

Productos de solvolisis:

1-norbornanol (217) (52% c.g.l.).

150 mg (40%).

IR (CCl₄): $\nu = 3350(\text{f}); 2980(\text{mf}); 2880(\text{f}); 1330(\text{f}); 1145(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.11\text{-}2.05(\text{m}; 1\text{H}); 1.83(\text{m}; 3\text{H}); 1.62(\text{m}; 4\text{H}); 1.44(\text{m}; 4\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 83.1(\text{C}_1); 43.75(\text{C}_7); 35.18(\text{C}_2/\text{C}_6); 34.61(\text{C}_4); 30.16(\text{C}_3/\text{C}_5) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 112 (\text{M}^+, 15); 83 (100); 70 (46); 33 (46)$.

1-etoxinorbornano (265) (48% c.g.l.)

188 mg (37%).

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.48(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.05(\text{s}, \text{a}; 1\text{H}); 1.75\text{-}1.45(\text{m}; 10\text{H}); 1.22(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 87.16(\text{C}_1); 60.29(\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2); 40.59(\text{C}_7); 33.69(\text{C}_4); 31.61(\text{C}_2/\text{C}_6); 29.86(\text{C}_3/\text{C}_5); 16.01(\text{-O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3) \text{ ppm}$.

VI.13.2. SOLVOLISIS DE 2-EXO- Y ENDO-METIL-1-TRIFLILOXINOR-BORNANO (267 Y 268).

Temperatura = 100°C (ampolla cerrada)

Tiempo de reacción = 3 días

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-2-endo-metilnorbornano (*endo-269*) (45% c.g.l.)

1-hidroxi-2-exo-metilnorbornano (*exo-269*) (9% c.g.l.)

190 mg (43%).

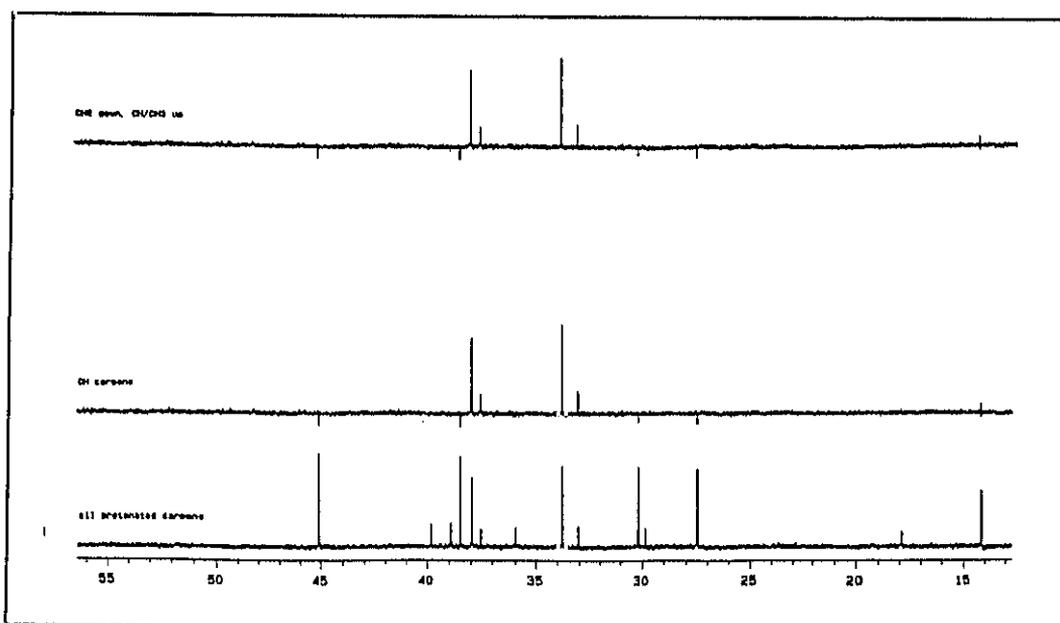
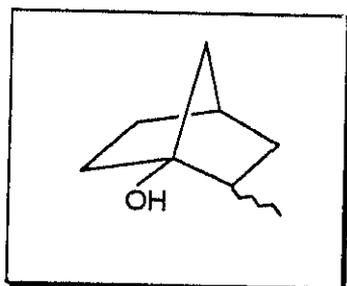
IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3400(\text{a, m}); 1470(\text{m}); 1330(\text{f}); 1140(\text{f}); 1110(\text{f})$ cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.23(\text{s, a; 1H}); 2.65-1.82(\text{m; 2H}); 1.80-1.58(\text{m; 2H}); 1.51-1.43(\text{m; 2H}); 1.42-1.13(\text{m; 4H}); 0.96(\text{d, J} = 6 \text{ Hz; 3H; } \textit{endo-CH}_3); 0.89(\text{d, J} = 6 \text{ Hz; 3H; } \textit{exo-CH}_3); 0.84(\text{ddd, J} = 8 \text{ Hz, J} = 6 \text{ Hz, J} = 3 \text{ Hz; 1H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 83.95(\text{C}_1 \textit{exo-}, \textit{endo-}); 45.10(\text{C}_7 \textit{endo-}); 39.78(\text{C}_7 \textit{exo-}); 38.91(\text{C}_3 \textit{exo-}); 38.47(\text{C}_3 \textit{endo-}); 37.96(\text{C}_2 \textit{endo-}); 37.52(\text{C}_2 \textit{exo-}); 35.96(\text{C}_6 \textit{exo-}); 33.76(\text{C}_4 \textit{endo-}); 33.05(\text{C}_4 \textit{exo-}); 30.18(\text{C}_5 \textit{endo-}); 29.85(\text{C}_5 \textit{exo-}); 27.44(\text{C}_6 \textit{endo-}); 16.90(\textit{exo-CH}_3); 14.13(\textit{endo-CH}_3)$ ppm.

EM: (isómero *endo*) $m/z(\%B) = 126 (\text{M}^+, 5); 111 (9); 97 (37); 84 (33); 83 (100); 69 (20); 55 (40).$

(isómero *exo*) $m/z(\%B) = 126 (\text{M}^+, 4); 111 (3); 97 (21); 84 (11); 83 (100); 69 (6); 55 (21).$



1-etoxi-2-*endo*-metilnorbornano (*endo*-270) (39% c.g.l.)

1-etoxi-2-*exo*-metilnorbornano (*exo*-270) (7% c.g.l.)

180 mg (34%).

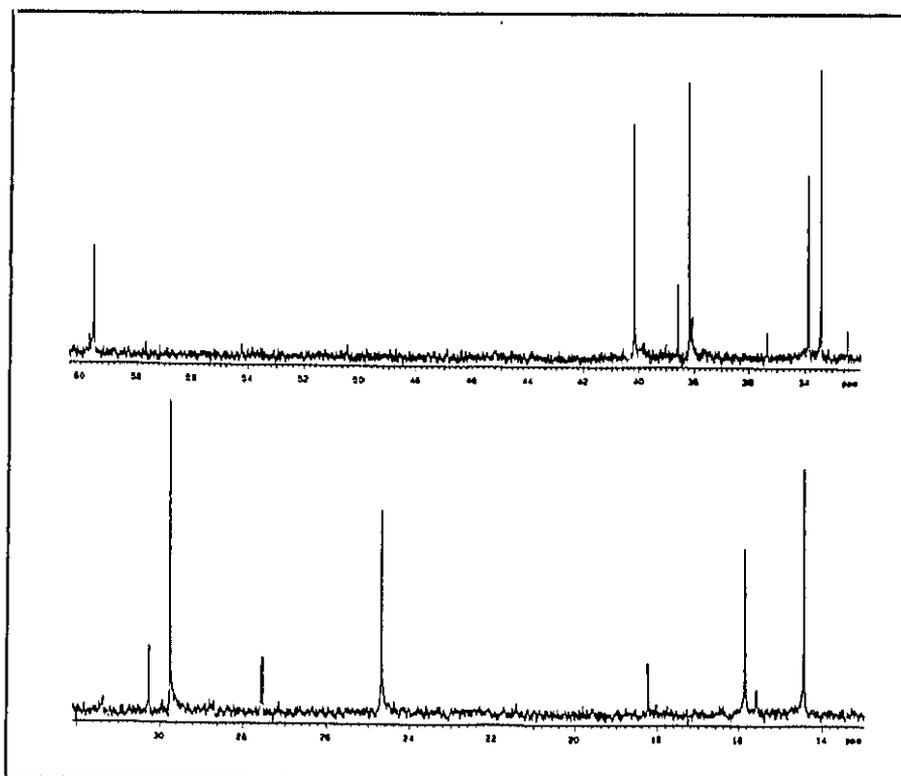
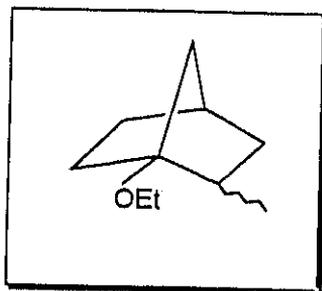
IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1330(\text{m}); 1190(\text{m}); 1150(\text{f}); 920(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.40(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.02\text{-}1.84(\text{m}; 2\text{H}); 1.68\text{-}1.55(\text{m}; 2\text{H}); 1.50\text{-}1.35(\text{m}; 4\text{H}); 1.34\text{-}1.16(\text{m}; 2\text{H}); 1.11(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 0.90(\text{d}, J = 6\text{Hz}; 3\text{H}); 0.81(\text{d}, J = 6\text{Hz}; 3\text{H}); 0.8\text{-}0.75(\text{m}; 1\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 88.20(\text{C}_1 \text{ } \textit{exo-}, \textit{endo-}); 59.50(\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2 \text{ } \textit{exo-}, \textit{endo-}); 40.18(\text{C}_7 \textit{endo-}); 38.56(\text{C}_7 \textit{exo-}); 38.18(\text{C}_3 \textit{endo-}); 38.05(\text{C}_3 \textit{exo-}); 36.70(\text{C}_2 \textit{exo-}); 33.86(\text{C}_2 \textit{endo-}); 33.40(\text{C}_4 \textit{endo-}); 33.20(\text{C}_4 \textit{exo-}); 30.27(\text{C}_6 \textit{exo-}); 29.75(\text{C}_5 \textit{endo-}); 27.53(\text{C}_5 \textit{exo-}); 24.68(\text{C}_6 \textit{endo-}); 18.23(\textit{exo-CH}_3); 15.83(\text{-O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3 \textit{endo-}); 15.58(\text{-O-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3 \textit{exo-}); 14.43(\textit{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: (isómero *endo*) $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 4); 125 (11); 111 (88); 97 (27); 83 (100); 69 (11); 67 (11); 55 (33)$.

(isómero *exo*) $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 6); 125 (11); 111 (86); 97 (31); 83 (100); 69 (8); 67 (12); 55(35)$.



VI.13.3. SOLVOLISIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).

Temperatura = 140°C.

Tiempo de reacción = 5 días.

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-4-metilnorbornano (245) (62% c.g.l.)

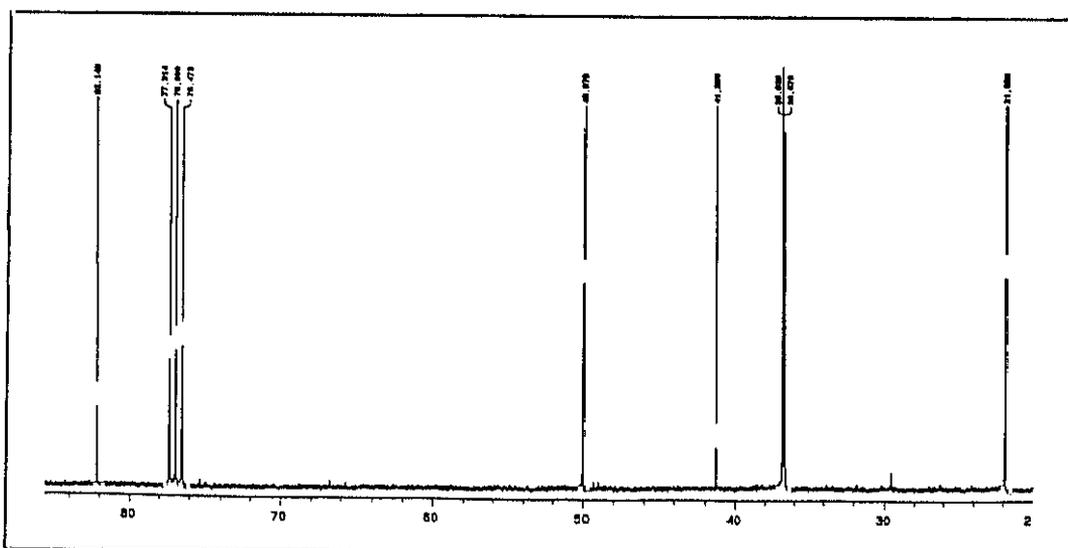
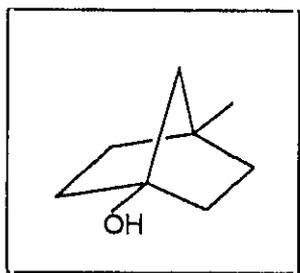
127 mg (29%).

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{d}); 3340(\text{f, a}); 1450(\text{f}); 1305(\text{mf}); 1110(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 1.87(\text{s, a; 1H}); 1.68-1.41(\text{m; 6H}); 1.39-1.28(\text{m; 2H}); 1.30(\text{s, a; 2H}); 0.97(\text{s; 3H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 82.15(\text{C}_1); 49.98(\text{C}_7); 41.29(\text{C}_4); 36.80, 36.72(\text{C}_2/\text{C}_6, \text{C}_3/\text{C}_5); 21.83(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 126 (\text{M}^+, 16); 111 (16); 97 (100); 70 (36); 29 (23)$.



1-etoxi-4-metilnorbornano (**294**) (38% c.g.l.)

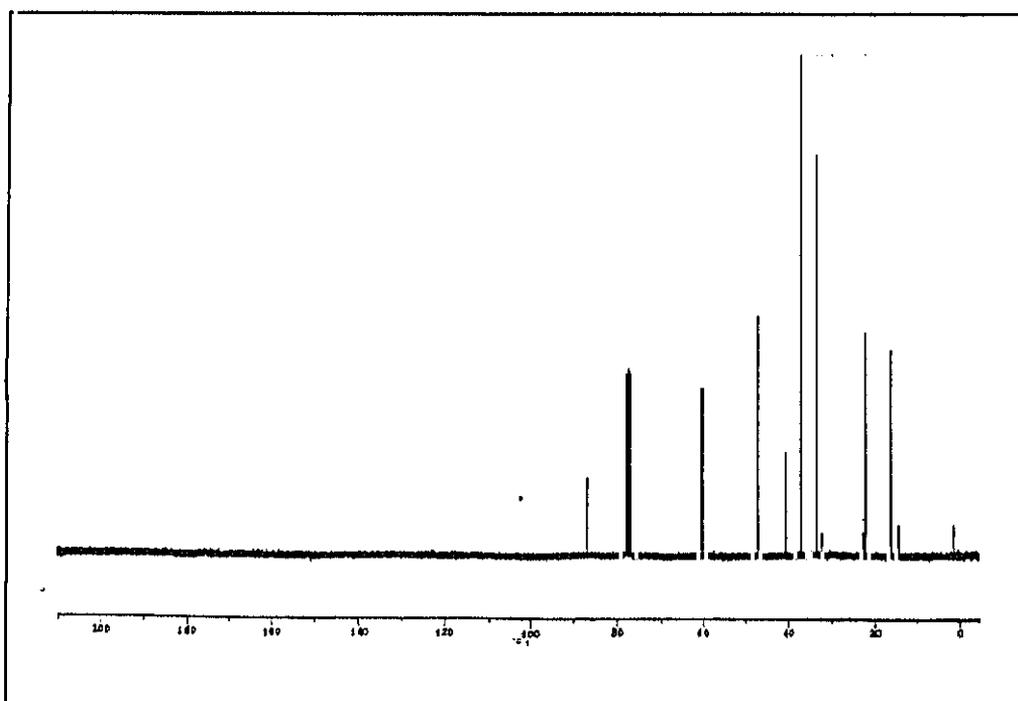
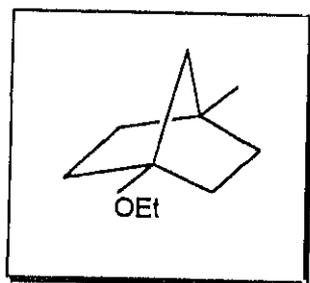
95.48 mg (18%).

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1320(\text{f}); 1230(\text{m}); 1160(\text{f}); 1120(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.42(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 1.80\text{-}1.63(\text{m}; 2\text{H}); 1.60\text{-}1.45(\text{m}; 4\text{H}); 1.45\text{-}1.27(\text{m}; 4\text{H}); 1.10(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.00(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 86.70(\text{C}_1)$; $60.17(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $47.00(\text{C}_7)$; $40.47(\text{C}_4)$; 36.70 , $33.26(\text{C}_2/\text{C}_6, \text{C}_3/\text{C}_5)$; $22.12(\text{CH}_3)$; $16.13(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 15)$; $139 (9)$; $125 (92)$; $111 (20)$; $98 (21)$; $97 (100)$; $83 (24)$; $70 (18)$; $55 (51)$; $43 (80)$; $41 (47)$.



VI.13.4. SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO
(117).

Temperatura = 140°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 5 días.

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-7,7-dimetilnorbornano (60) (72% c.g.l.)

250 mg (51%).

1-etoxi-7,7-dimetilnorbornano (266) (28% c.g.l.)

100 mg (17%).

Estos productos se identificaron utilizando métodos espectroscópicos, coincidiendo los resultados obtenidos con los expuestos en la bibliografía⁽³⁶⁾.

VI.13.5. SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO
(235).

Temperatura = 60°C

Tiempo de reacción = 12 h.

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-3,3-dimetilnorborno (295) (65% c.g.l.).

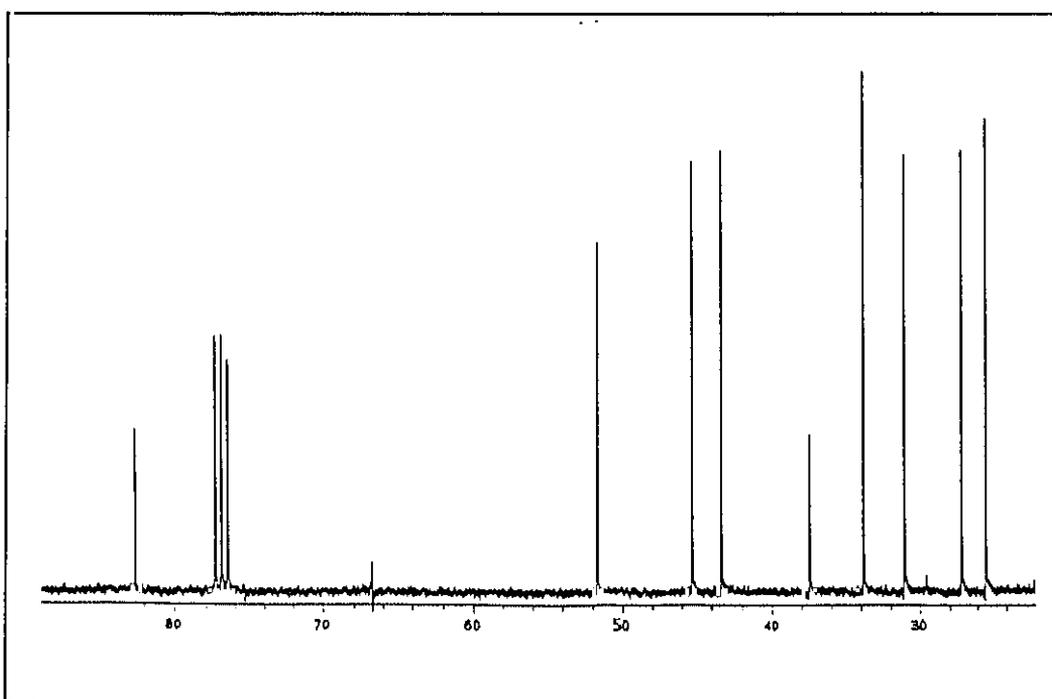
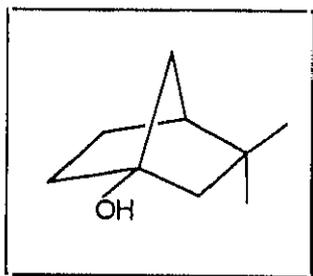
114 mg (52%).

IR (CCl₄): $\nu = 3600(\text{m}); 3310(\text{m}); 1450(\text{m}); 1360(\text{d}); 1310(\text{f}); 1300(\text{m}); 1110(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 1.98(\text{s, a; 1H}); 1.80-1.70(\text{m; 2H}); 1.69-1.55(\text{m; 3H}); 1.50-1.37(\text{m; 3H}); 1.29(\text{dd, J} = 12.2 \text{ Hz, J} = 2.1 \text{ Hz; 1H}); 1.01(\text{s; 3H}); 0.96(\text{s; 3H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 82.59(\text{C}_1); 51.67(\text{C}_2); 45.33(\text{C}_4); 43.41(\text{C}_7); 37.45(\text{C}_3); 33.86(\text{exo-CH}_3); 31.06(\text{C}_6); 27.17(\text{C}_5); 25.46(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 125 (\text{M}^+-15; 49); 111 (17); 83 (100); 70 (18); 69 (17); 55 (40); 43 (35); 41 (37)$.



1-etoxi-3,3-dimetilnorborno (296) (35% c.g.l.).

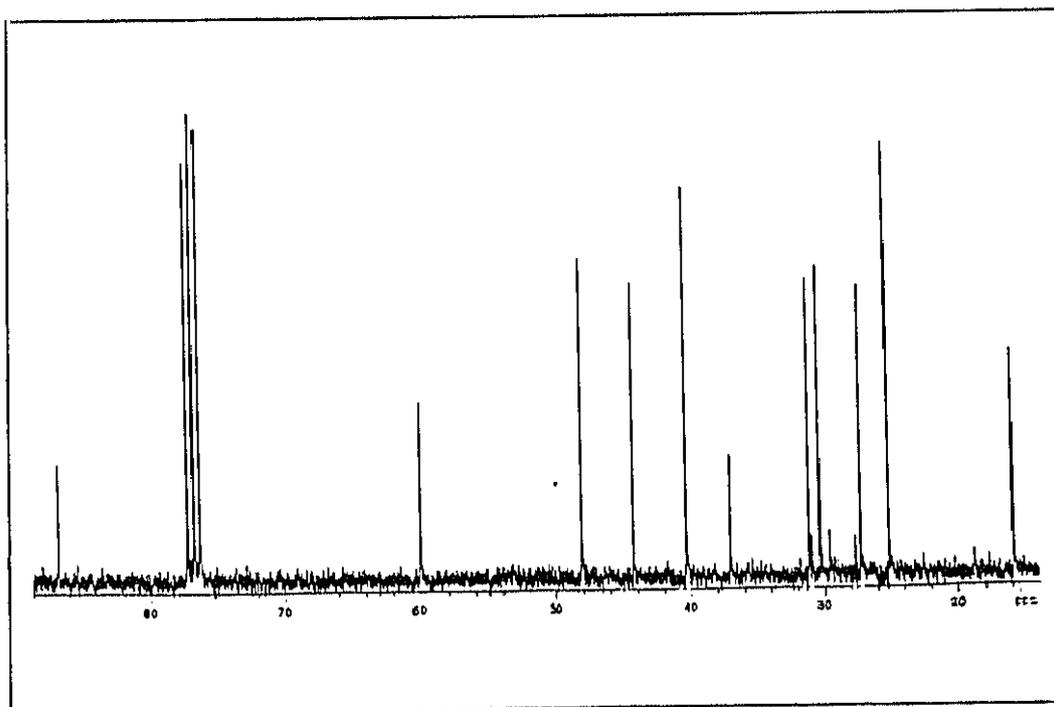
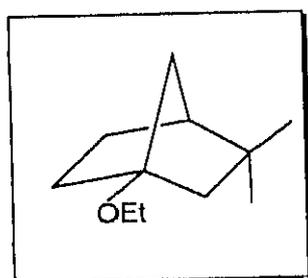
75.6 mg (29%).

IR (CCl₄): $\nu = 1450(\text{m}); 1360(\text{d}); 1310(\text{mf}); 1300(\text{m}); 1200(\text{f}); 1130(\text{mf})$
cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.46(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 1.85\text{-}1.48(\text{m}; 6\text{H}); 1.46\text{-}1.35(\text{m}; 2\text{H}); 1.27(\text{dd}, J = 12.2 \text{ Hz}, J = 2.1 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.18(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.01(\text{s}; 3\text{H}); 0.98(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 86.90(\text{C}_1)$; $59.97(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $48.14(\text{C}_2)$; $44.26(\text{C}_4)$; $40.32(\text{C}_7)$; $37.03(\text{C}_3)$; $31.09(\text{C}_6)$; $30.31(\text{exo}-\text{CH}_3)$; $27.26(\text{C}_5)$; $25.17(\text{endo}-\text{CH}_3)$; $15.89(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 168(\text{M}^+, 5)$; $153(67)$; $139(20)$; $125(34)$; $111(94)$; $83(100)$; $69(22)$; $55(53)$; $43(57)$; $41(48)$.



VI.13.6. SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO
(240).

Temperatura = 86°C

Tiempo de reacción = 24 h

Productos de solvolisis:

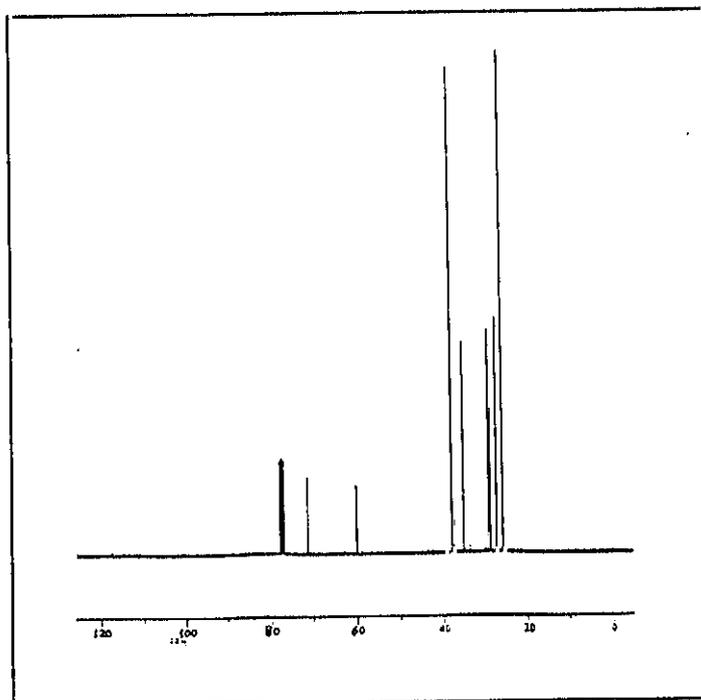
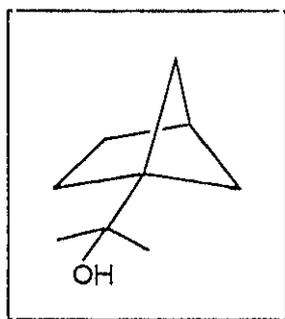
1-(1-hidroxi-1-metiletil)biciclo[2.1.1]hexano (236) (65% c.g.l.)
200 mg (40%).

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{d}); 3500(\text{a, d}); 1460(\text{m}); 1370(\text{f}); 1290(\text{m}); 1225(\text{m}); 1125(\text{m}); 950(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.39(\text{s, a}; 1\text{H}); 1.74-1.66(\text{m}; 2\text{H}); 1.60-1.42(\text{m}; 5\text{H}); 1.21(\text{s}; 6\text{H}); 0.98(\text{d, J} = 1.5 \text{ Hz}; 2\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 71.16(-\text{C}-\text{OH}); 60.00(\text{C}_1); 37.81(\text{C}_5, \text{C}_6); 34.92(\text{C}_4); 28.79(\text{C}_3); 27.22(\text{C}_2); 25.75(2 \text{ CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 125 (\text{M}^+ - 15; 5); 107 (18); 97 (9); 85 (19); 83 (19); 67 (28); 59 (50); 55 (22); 43 (100)$.



1-(1-etoxi-1-metiletil)biciclo[2.1.1]hexano (**299**) (21% c.g.l.).

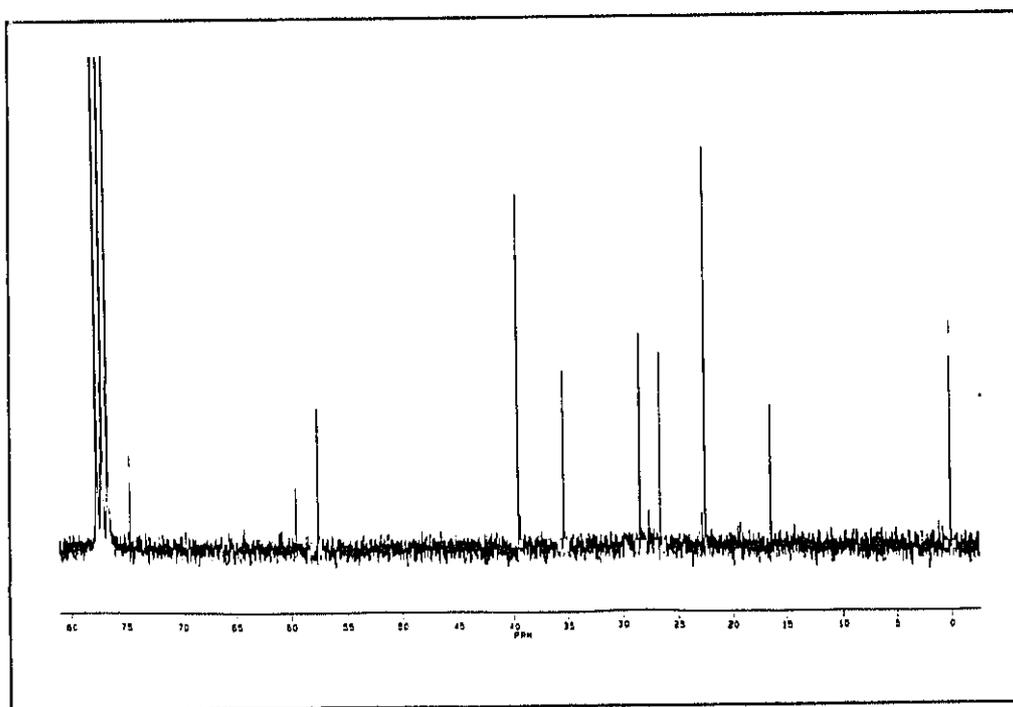
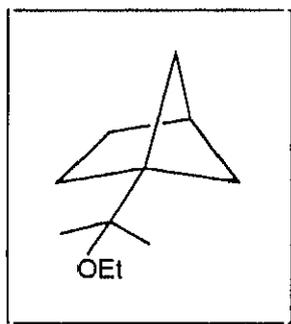
15 mg (3%)

IR (CCl₄): $\nu = 2990(\text{mf}); 1450(\text{d}); 1390(\text{m}); 1220(\text{f}); 1150(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.40(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.46(\text{s}; 1\text{H}); 1.62\text{-}1.50(\text{m}; 7\text{H}); 1.12(\text{s}; 6\text{H}); 1.12(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.00\text{-}0.95(\text{m}; 2\text{H}) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 74.54(-\underline{\text{C}}\text{-OEt})$; $59.49(\text{C}_1)$; $57.56(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $39.50(\text{C}_5, \text{C}_6)$; $35.38(\text{C}_4)$; $28.43, 26.65(\text{C}_3, \text{C}_2)$; $22.49(2 \text{ CH}_3)$; $16.46(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 153 (\text{M}^+ - 15; 8)$; $107 (17)$; $86 (29)$; $81 (21)$; $67 (12)$; $59 (44)$; $43 (100)$.



1-hidroxi-2,2-dimetilnorbornano (**297**) (10% c.g.l.).

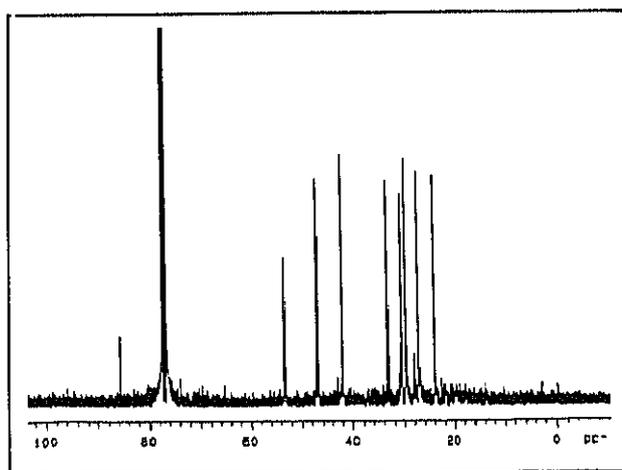
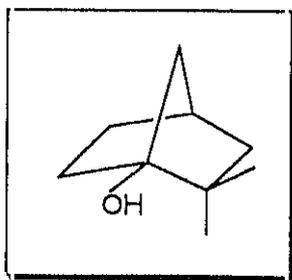
Su identificación se llevó a cabo mediante la síntesis de un patrón y la comparación de ambos espectros de masas y tiempos de retención en cromatografía de gases.

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3400(\text{m, a}); 1460(\text{m}); 1375(\text{f}); 1310(\text{f}); 1220(\text{f}); 1150(\text{f}); 920(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.41(\text{s, a; 1H}); 1.98\text{-}1.90(\text{m; 1H}); 1.88\text{-}1.73(\text{m; 2H}); 1.79\text{-}1.45(\text{m; 3H}); 1.45\text{-}1.30(\text{m; 2H}); 1.26(\text{dd, J} = 12.8 \text{ Hz, J} = 3.6 \text{ Hz; 1H}); 0.97(\text{s; 3H}); 0.68(\text{s; 3H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 85.66(\text{C}_1); 46.96(\text{C}_3); 42.01(\text{C}_7); 33.22(\text{C}_2); 30.62(\text{C}_6); 29.70(\text{C}_5); 29.61(\text{C}_4); 27.07(\text{exo-CH}_3); 23.94(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 111 (\text{M}^+ - 28 - 1; 9); 97 (2); 83 (100); 55 (15); 43 (17)$.



1-etoxi-2,2-dimetilnorbornano (**298**) (4% c.g.l.).

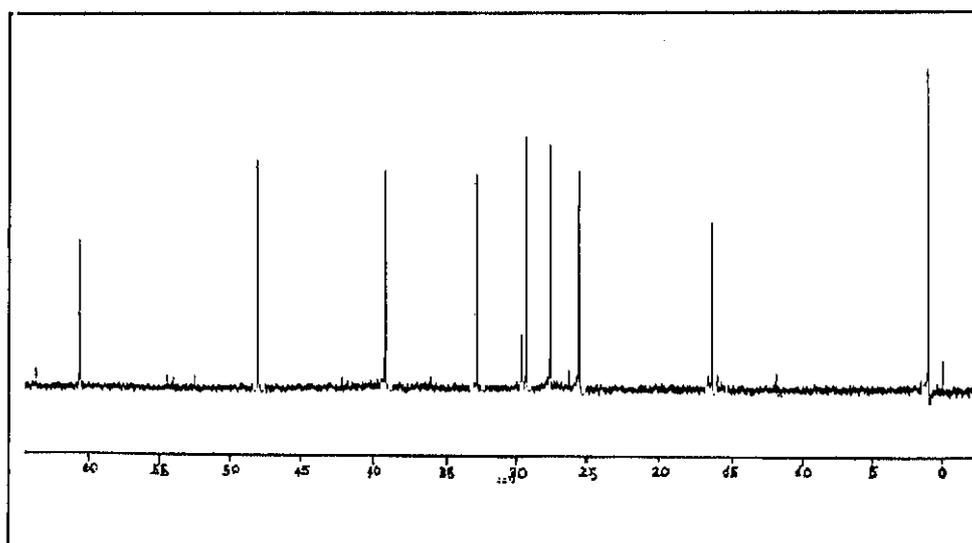
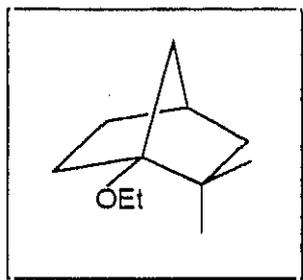
Se identificó mediante la síntesis de un patrón y la comparación de sus espectros de masas y tiempos de retención en cromatografía de gases.

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1390(\text{m}); 1265(\text{f}); 1150(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.06(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 1.94\text{-}1.88(\text{m}; 1\text{H}); 1.78\text{-}1.63(\text{m}; 3\text{H}); 1.61\text{-}1.50(\text{m}; 3\text{H}); 1.48\text{-}1.42(\text{m}; 1\text{H}); 1.21(\text{dd}, J = 12.8 \text{ Hz}, J = 3.6 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.14(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.03(\text{s}; 3\text{H}); 0.95(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 90.01(\text{C}_1); 60.82(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2); 48.27(\text{C}_3); 39.33(\text{C}_7); 31.35(\text{C}_2); 29.81(\text{C}_4); 29.44(\text{C}_6); 27.84(\text{C}_5); 25.68(\text{exo-CH}_3); 25.57 (-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3); 16.37(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 139(\text{M}^+ - 29; 9); 111(100); 83(88); 55(27); 41(28)$.



VI.13.7. SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBOR-
NANO (216).

Temperatura = 60°C

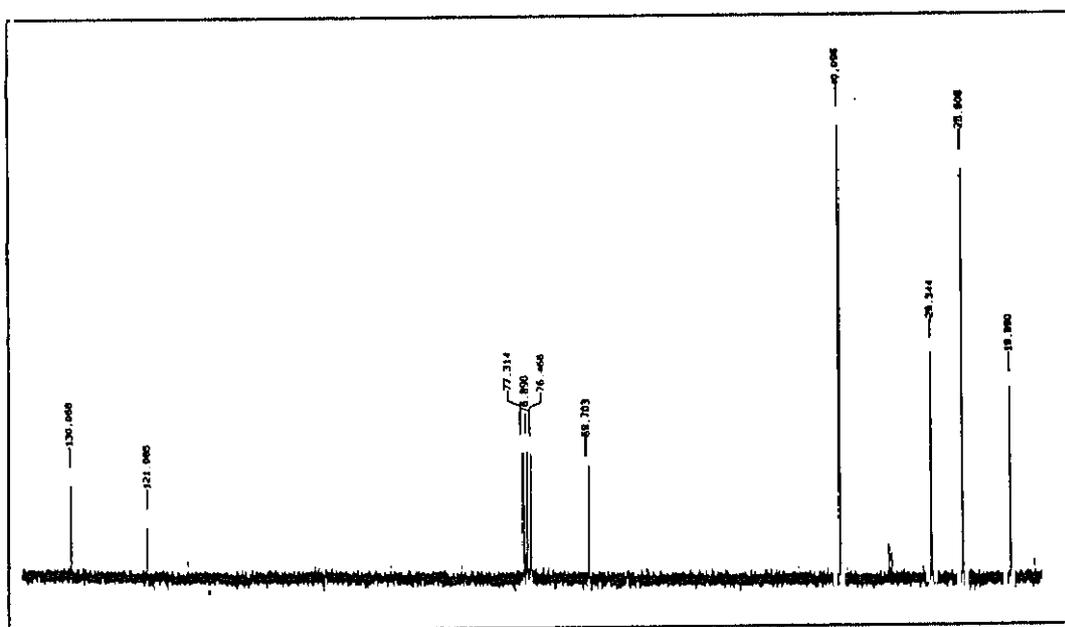
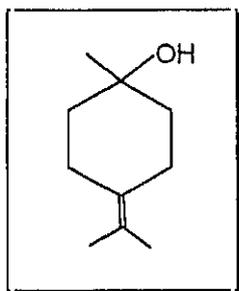
Tiempo de reacción = 24 h.

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-4-isopropilidén-1-metilciclohexano (273) (62% c.g.l.).

200 mg (37%).

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3380(\text{m, a}); 1460(\text{f}); 1380(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.33\text{-}2.12(\text{m}; 4\text{H}); 1.66(\text{s}; 6\text{H}); 1.64\text{-}1.51(\text{m}; 2\text{H}); 1.50\text{-}1.38(\text{m}; 2\text{H}); 1.36(\text{s, a}; 1\text{H}); 1.23(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 130.06(\text{C}_4); 121.08(\text{C}_8); 69.70(\text{C}_1); 40.09(\text{C}_2/\text{C}_6); 29.34(\text{C}_3/\text{C}_5); 25.61(=\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)_2); 19.89(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.EM: $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 6); 121 (100); 107 (21); 93 (58); 81 (21); 79 (21); 43 (31); 32 (25)$.



1-etoxi-4-isopropilidén-1-metilciclohexano (274) (12% c.g.l.).

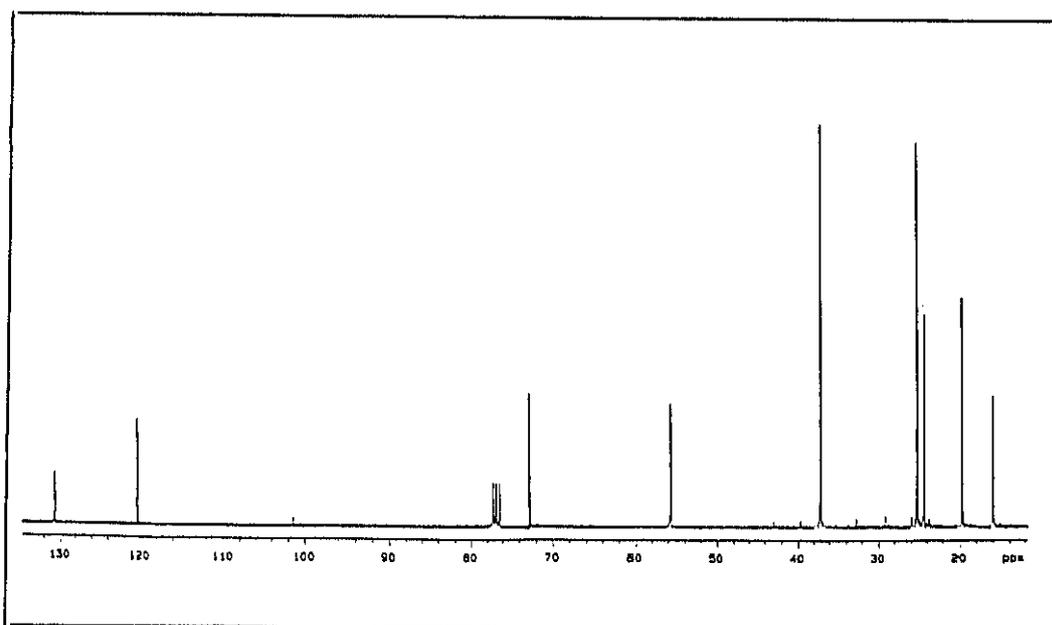
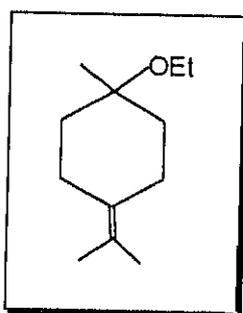
60 mg (9%).

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1410(\text{f}); 1390(\text{f}); 1260(\text{f}); 1230(\text{m}); 1150(\text{mf}); 1090(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.41(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.35\text{-}2.12(\text{m}; 6\text{H}); 1.82\text{-}1.70(\text{m}; 2\text{H}); 1.67(\text{s}; 6\text{H}); 1.19(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.14(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 130.65(\text{C}_4)$; $120.36(\text{C}_8)$; $72.90(\text{C}_1)$; $55.66(\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $37.13(\text{C}_2/\text{C}_6)$; $25.22(=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$; $24.29(\text{C}_3/\text{C}_5)$; $19.84(\text{CH}_3)$; $16.06(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 182(\text{M}^+, 6)$; $137(25)$; $136(100)$; $121(87)$; $107(39)$; $93(83)$.



1-hidroxi-4,7,7-trimetilnorborno (276) (23% c.g.l.).

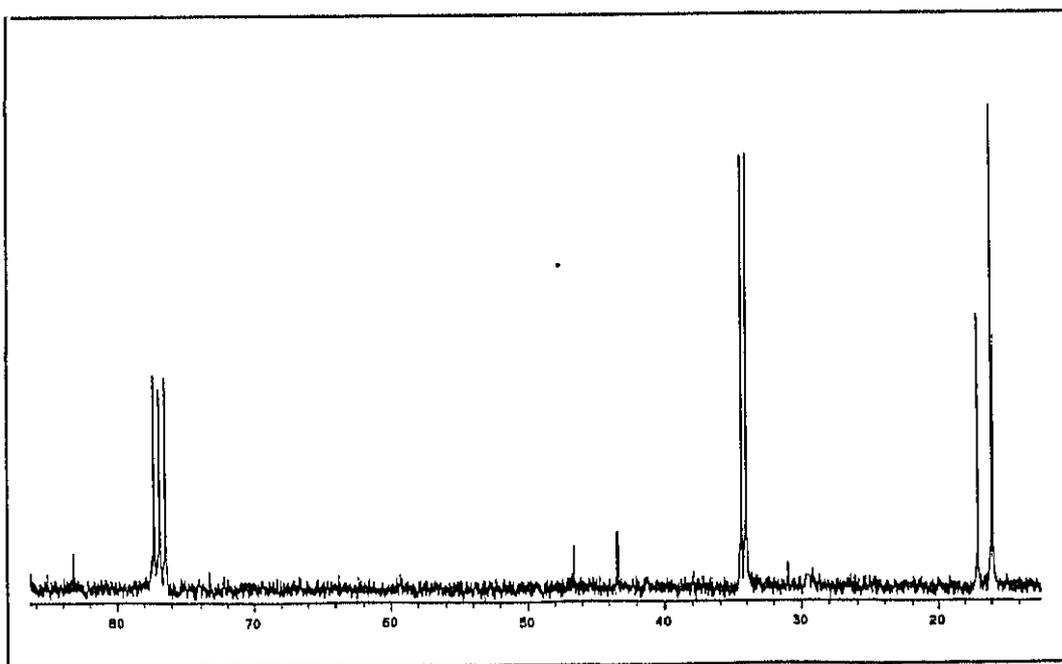
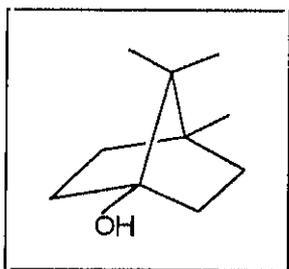
103 mg (19%).

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3380(\text{m, a}); 1460(\text{f}); 1380(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 1.68(\text{s, a; 1H}); 1.65-1.32(\text{m; 6H}); 1.25-1.16(\text{m; 2H}); 0.85(\text{s; 3H}); 0.81(\text{s; 6H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 83.20(\text{C}_1); 46.64(\text{C}_7); 43.38(\text{C}_4); 34.43, 33.97(\text{C}_2/\text{C}_6, \text{C}_3/\text{C}_5); 17.05(\text{CH}_3); 15.99(2 \text{ CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 59); 139 (33); 136 (22); 125 (37); 121 (44); 111 (94); 93 (44); 84 (100); 70 (85)$.



1-etoxi-4,7,7-trimetilnorbornano (**275**) (3% c.g.l.).

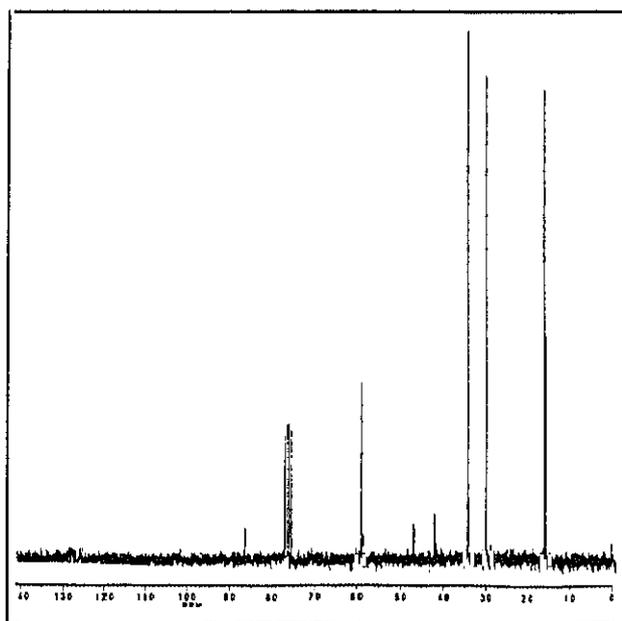
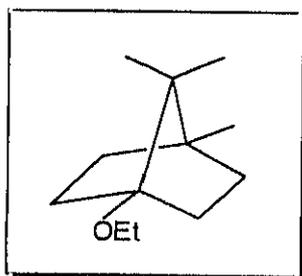
No se consiguió su aislamiento, identificándose en una mezcla formada por los dos éteres, mediante la comparación de sus espectros de masas y tiempos de retención en cromatografía de gases con los correspondientes de un patrón sintetizado.

IR (CCl₄): $\nu = 1460(\text{m}); 1380(\text{m}); 1310(\text{f}); 1215(\text{f}); 1140(\text{f}); 1120(\text{mf})$ cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 3.37(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 1.59\text{-}1.52(\text{m}; 6\text{H}); 1.27\text{-}1.16(\text{m}; 2\text{H}); 1.08(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 0.73(\text{s}; 9\text{H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 87.02(\text{C}_1); 59.92(\text{O-CH}_2); 47.48(\text{C}_7); 43.10(\text{C}_4); 34.91(\text{C}_2/\text{C}_6); 30.78(\text{C}_5/\text{C}_3); 16.76(2 \text{ CH}_3); 16.70(\text{CH}_3); 16.31(\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 182 (\text{M}^+, 21); 167 (14); 153 (11); 139 (84); 112 (66); 98 (100); 83 (26); 70 (35); 55 (24); 43 (36); 41 (21).$



VI.13.8. SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO
(211a).

Temperatura = 130°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 3 días.

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-2-metil-2-norborneno (327) (72 % c.g.l.).

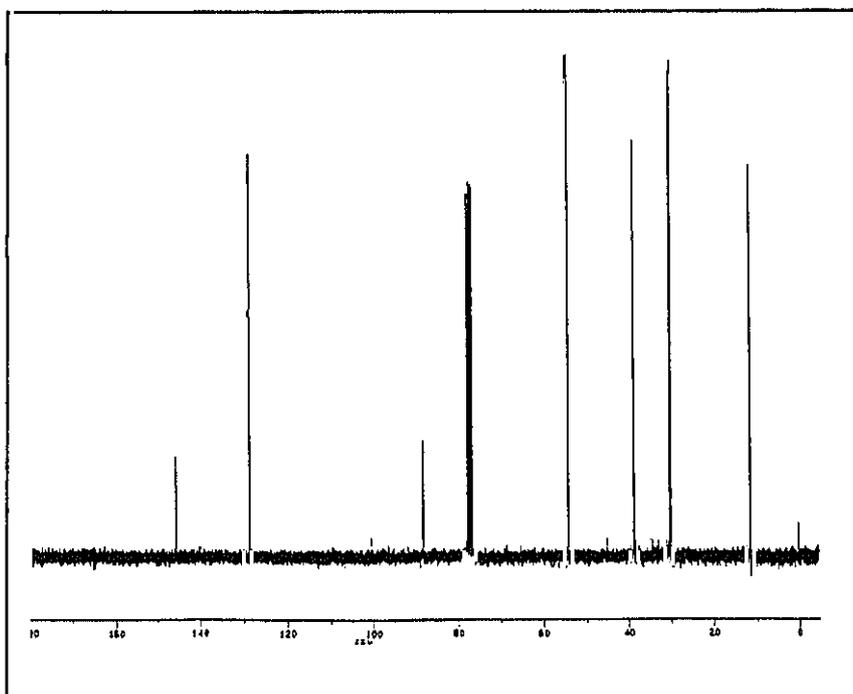
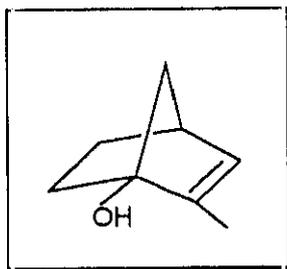
200 mg (46%).

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3320(\text{m, a}); 3050(\text{d}); 1450(\text{d}); 1320(\text{f}); 1285(\text{f})$
cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.68(\text{s, a; 1H}); 2.65(\text{s, a; 1H}); 2.09(\text{s; 1H}); 2.00-1.89(\text{m; 1H}); 1.72(\text{s; 3H}); 1.65-1.57(\text{m; 1H}); 1.40-1.51(\text{m; 2H}); 1.30-1.18(\text{m; 2H})$ ppm.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 145.47(\text{C}_2); 128.43(\text{C}_3); 88.11(\text{C}_1); 54.27(\text{C}_7); 38.64(\text{C}_4); 30.23, 29.88(\text{C}_6, \text{C}_5); 11.36(\text{CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 124 (\text{M}^+, 13); 109 (12); 96 (100); 95 (35); 81 (13); 67 (22); 54 (11); 41 (20).$



1-etoxi-2-metil-2-norborneno (**328**) (28% c.g.l.)

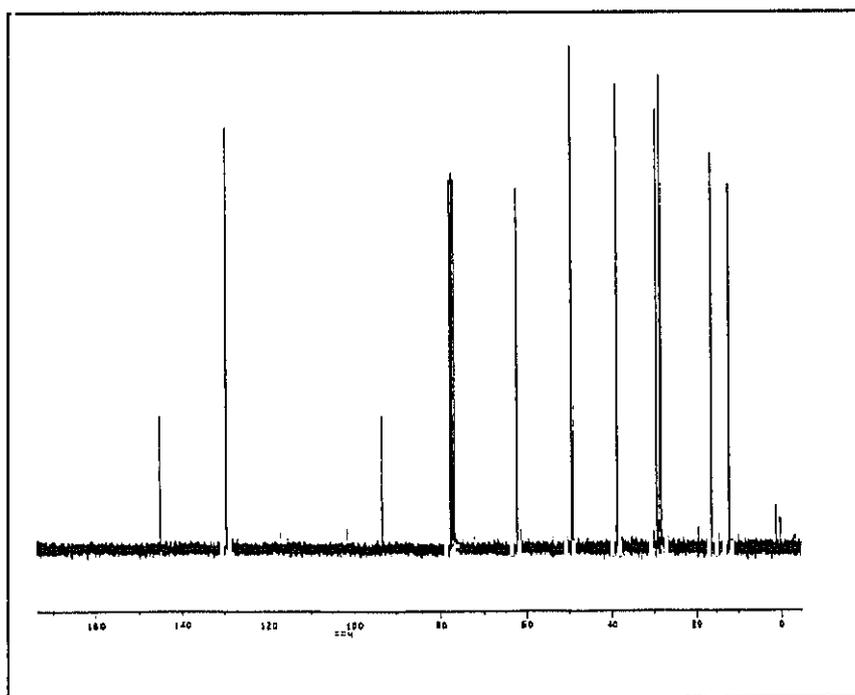
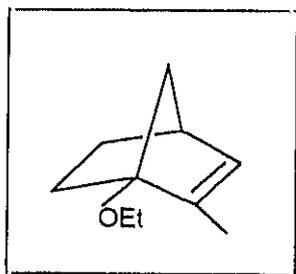
60.5 mg (11%).

IR (CCl₄): $\nu = 3050(d); 1450(d); 1340(m); 1215(f); 1175(f); 1130(f)$
cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.68(s, a; 1H); 3.53(c, J = 7 \text{ Hz}; 2H); 2.68(s, a; 1H);$
 $1.95-1.80(m; 1H); 1.72(s; 3H); 1.61-1.56(m; 1H); 1.35-$
 $1.14(m; 4H); 1.24(t, J = 7 \text{ Hz}; 3H)$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 144.95(\text{C}_2)$; $129.29(\text{C}_3)$; $93.29(\text{C}_1)$; $61.97(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $49.12(\text{C}_7)$; $38.52(\text{C}_4)$; $29.05, 28.16(\text{C}_6, \text{C}_5)$; $16.00(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$; $11.77(\text{CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 152(\text{M}^+, 17)$; $137(3)$; $124(60)$; $109(15)$; $96(100)$; $95(35)$; $81(10)$; $67(30)$; $55(14)$; $41(27)$.



VI.13.9. SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO
(231).

Temperatura = 86°C

Tiempo de reacción = 48 h

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-7,7-dimetilnorborno (329) (71% c.g.l.)

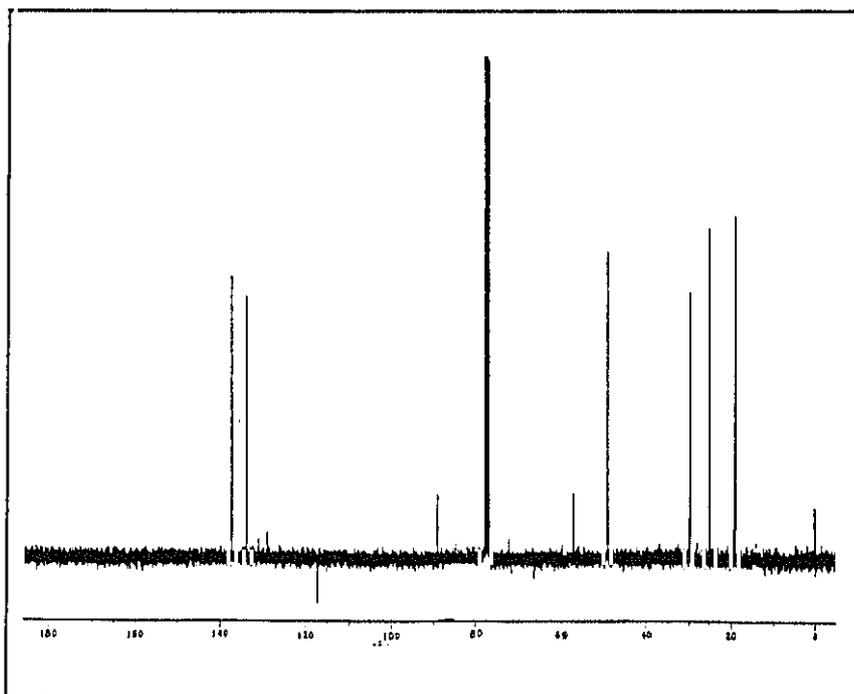
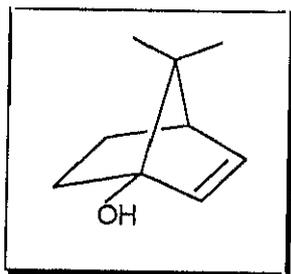
230 mg (48%)

IR (CCl₄): $\nu = 3640(\text{d}); 3450(\text{d, a}); 1475(\text{m}); 1390(\text{m}); 1360(\text{m}); 1330(\text{f}); 1190(\text{f}); 1120(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.98(\text{dd, } J = 6 \text{ Hz, } J = 3.4 \text{ Hz; } 1\text{H}); 5.85(\text{d, } J = 6 \text{ Hz; } 1\text{H}); 2.28(\text{t, } J = 3.5 \text{ Hz; } 1\text{H}); 2.00-1.87(\text{m; } 1\text{H}); 1.80-1.68(\text{m; } 1\text{H}); 1.40-1.25(\text{m; } 1\text{H}); 1.25(\text{s; } 1\text{H}); 1.10-0.96(\text{m; } 1\text{H}); 0.89(\text{s; } 6\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 136.97(\text{C}_2); 133.82(\text{C}_3); 89.02(\text{C}_1); 57.19(\text{C}_7); 49.02(\text{C}_4); 29.60(\text{C}_6); 24.86(\text{C}_5); 18.98(\text{CH}_3); 18.86(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 138 (\text{M}^+, 8); 123 (100); 110 (30); 95 (76); 77 (28); 67 (25); 43 (51)$.



1-etoxi-7,7-dimetilnorborneno (**330**) (29% c.g.l.)

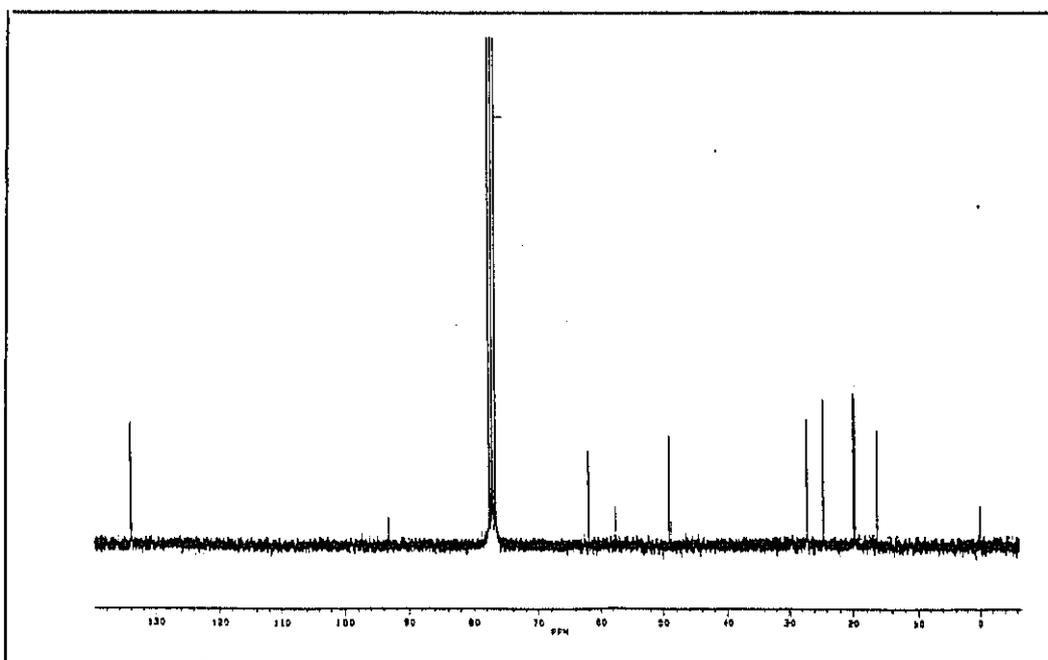
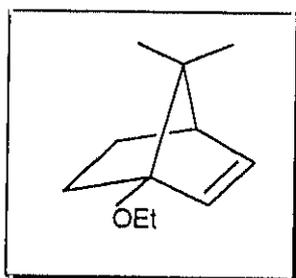
87 mg (15%).

IR (CCl₄): $\nu = 3050(d); 1580(d); 1470(m); 1390(m); 1365(m); 1330(f); 1200(f); 1140(f) \text{ cm}^{-1}$.

^1H -RMN (DCCl_3): $\delta = 6.08(\text{d}, J = 6 \text{ Hz}; 1\text{H}); 6.00(\text{dd}, J = 6 \text{ Hz}, J = 3.4 \text{ Hz}; 1\text{H}); 3.62(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.18(\text{t}, J = 3.5 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.98\text{--}1.88(\text{m}; 1\text{H}); 1.85\text{--}1.77(\text{m}; 1\text{H}); 1.34\text{--}1.28(\text{m}; 1\text{H}); 1.24\text{--}1.15(\text{m}; 1\text{H}); 1.25(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 0.95(\text{s}; 3\text{H}); 0.90(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 133.93, 133.85(\text{C}_2, \text{C}_3); 93.08(\text{C}_1); 61.89(\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2); 57.39(\text{C}_7); 48.91(\text{C}_4); 27.05(\text{C}_6); 24.46(\text{C}_5); 19.81(\text{CH}_3); 19.49(\text{CH}_3); 16.26(\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 166(\text{M}^+, 12); 151(49); 138(49); 123(95); 110(59); 95(100); 77(35); 67(33); 43(64)$.



VI.13.10. SOLVOLISIS DE 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO (211c).

Temperatura = 86°C

Tiempo de reacción = 2 días

Productos de solvolisis:

1-hidroxi-2,7,7-trimetil-2-norborneno (331) (57% c.g.l.)

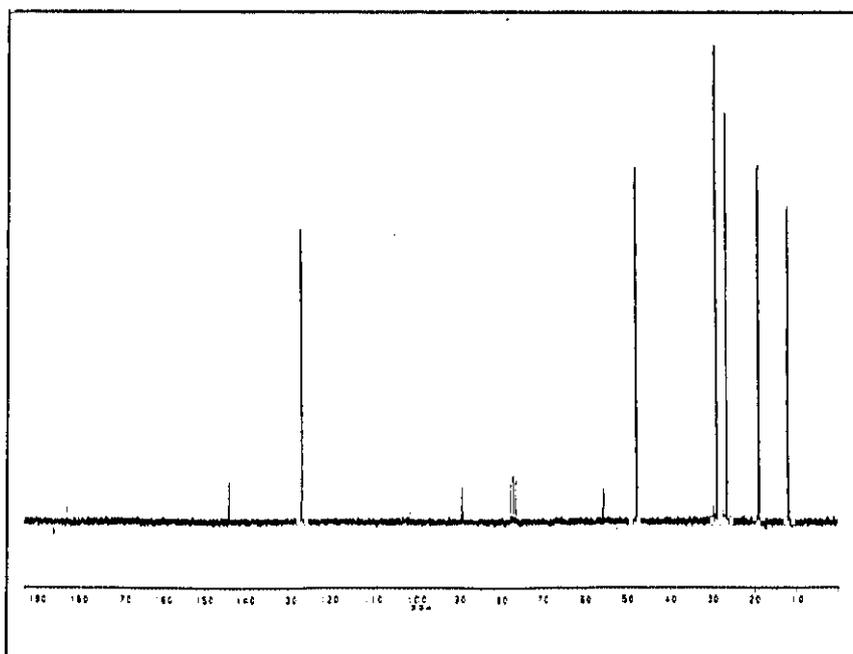
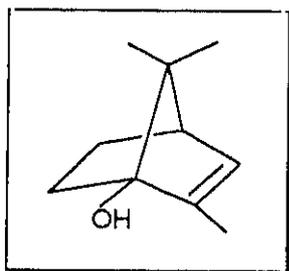
200 mg (37%)

IR (CCl₄): $\nu = 3620(\text{m}); 3480(\text{m, a}); 3050(\text{m}); 1475(\text{m}); 1440(\text{f}); 1380(\text{m}); 1360(\text{m}); 1170(\text{f}); 1110(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.50(\text{s, a}; 1\text{H}); 2.09(\text{t, J} = 3.5 \text{ Hz}; 1\text{H}); 1.91-1.80(\text{m}; 1\text{H}); 1.72(\text{s, a}; 1\text{H}); 1.63(\text{d, J} = 1.5 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.19-0.98(\text{m}; 3\text{H}); 0.83(\text{s}; 3\text{H}); 0.79(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 143.71(\text{C}_2); 126.56(\text{C}_3); 89.32(\text{C}_1); 56.31(\text{C}_7); 47.78(\text{C}_4); 28.89(\text{C}_6); 26.44(\text{C}_5); 18.97(\text{CH}_3); 18.60(\text{CH}_3); 11.83(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 152 (\text{M}^+, 5); 137 (23); 109 (14); 85 (49); 58 (78); 56 (100); 41(75)$.



1-etoxi-2,7,7-trimetil-2-norborneno (332) (21 % c.g.l.)

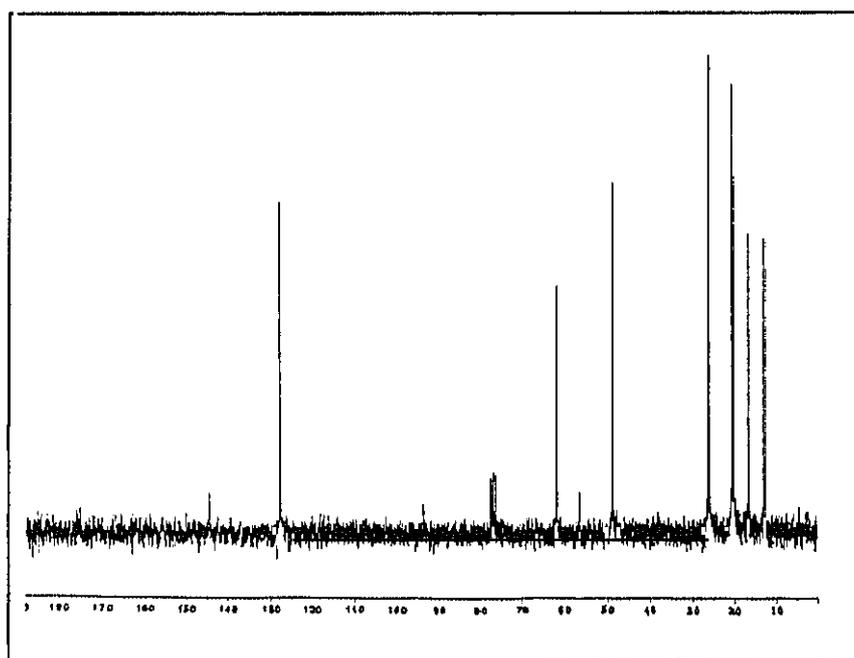
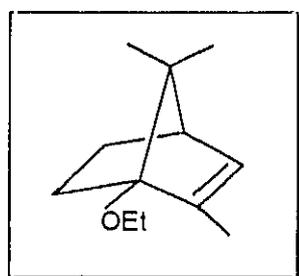
50 mg (8%)

IR (CCl₄): $\nu = 3030(d); 1550(d); 1445(m); 1385(m); 1370(m); 1195(f); 1130(f) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 5.48(s, a; 1H); 3.58(c, J = 7 \text{ Hz}; 2H); 1.96(t, J = 3.5 \text{ Hz}; 1H); 1.88-1.75(m; 2H); 1.66(d, J = 1.5 \text{ Hz}; 3H); 1.14(t, J = 7 \text{ Hz}; 3H); 1.08-0.95(m; 2H); 0.90(s; 3H); 0.89(s; 3H) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 144.26(\text{C}_2)$; $127.51(\text{C}_3)$; $93.78(\text{C}_1)$; $61.78(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $56.78(\text{C}_7)$; $48.83(\text{C}_4)$; $26.18(\text{C}_6)$; $25.99(\text{C}_5)$; $20.37(\text{CH}_3)$; $20.13(\text{CH}_3)$; $16.51(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$; $12.82(\text{CH}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 180 (\text{M}^+, 50)$; $165 (46)$; $137 (96)$; $109 (100)$; $95 (83)$; $81 (54)$; $55 (80)$.



1,3,3-trimetil-2-norbornanona (170c).

Se identificó por los métodos espectroscópicos habituales, coincidiendo los datos obtenidos con los correspondientes a los de la cetona patrón.

VI.14. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 1-TRIFLILOXINORBORNANOS Y -1-TRIFLILOXINORBORNENOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.

Las medidas cinéticas de la solvolisis de los triflatos se realizaron según el siguiente método general:

Se preparan disoluciones de concentración $2.0-2.5 \cdot 10^{-2}$ M disolviendo 0.3 mmol de triflato en 15.5 ml de EtOH/H₂O 60/40 en peso y se adicionan 0.6 mmol de trietilamina y la mitad en peso de patrón interno. Se toman alícuotas de 250 μ l en ampollas de vidrio y una vez cerradas se introducen en un baño termostatzado a la temperatura que se indica en cada caso.

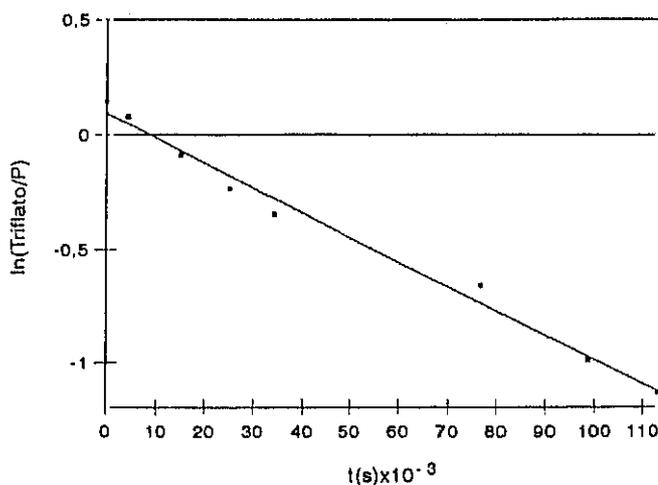
La cinética se mide extrayendo ampollas a intervalos regulares de tiempo. Se abre la ampolla, se hidroliza con agua y se extrae con tetracloruro de carbono, se agita vigorosamente, analizándose por cromatografía de gases (OV.101, 25 m, 100-120°C).

VI.14.1. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DEL TRIFLATO DE 1-NORBORNILLO (116).

Patrón interno: Decalona = 36.3 mg.

a) Temperatura = 80.3°C.

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.158	0.147
4200	1.081	0.078
15000	0.916	-0.088
25200	0.792	-0.233
34200	0.709	-0.344
76680	0.519	-0.656
98700	0.373	-0.986
113100	0.322	-1.133



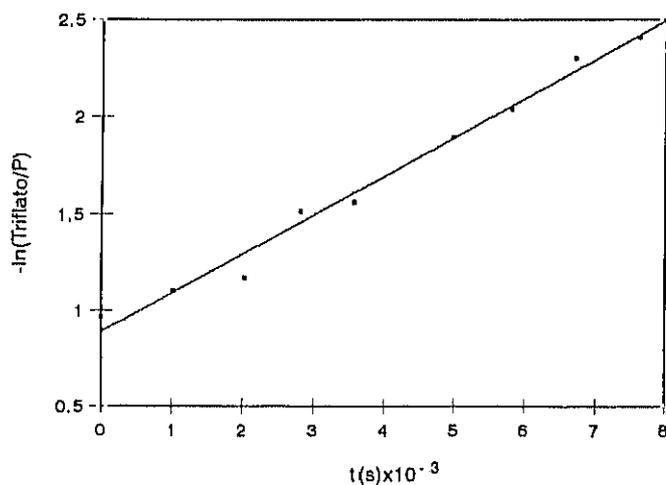
$b = 0.093$
 $r = 0.994$
 $m = 1.08 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.2. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-EXO-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (267).

Patrón interno: Decalona = 40.0 mg.

a) Temperatura = 100.5°C

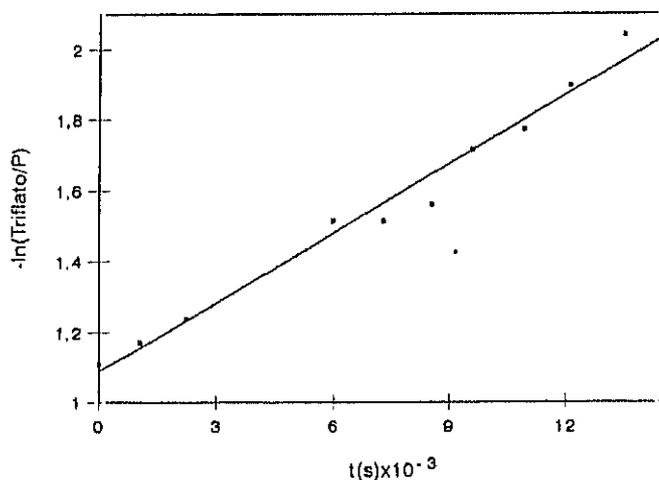
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.380	0.967
1020	0.331	1.104
2040	0.310	1.171
2820	0.220	1.514
3600	0.210	1.561
4980	0.150	1.897
5820	0.130	2.040
6720	0.100	2.303
7620	0.090	2.408



$b = -0.894$
 $r = 0.990$
 $m = 2.00 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 90.4°C

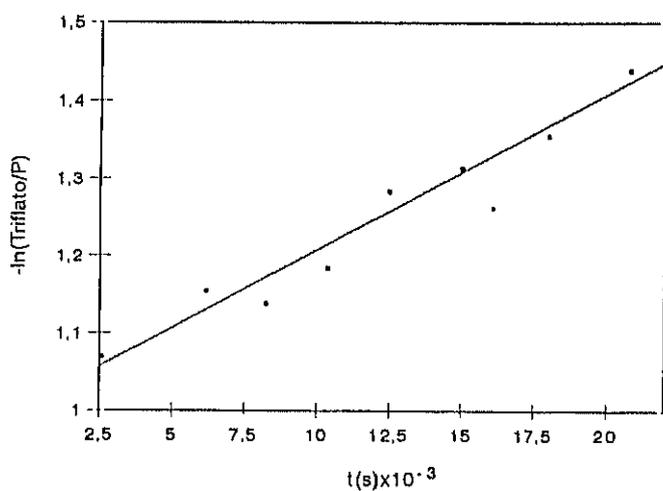
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.329	1.109
1020	0.310	1.171
2220	0.290	1.238
6000	0.220	1.514
7320	0.220	1.514
8580	0.209	1.561
9600	0.179	1.715
10920	0.170	1.772



$b = -1.007$
 $r = 0.983$
 $m = 6.52 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 80.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
2580	0.343	1.070
6180	0.315	1.155
8280	0.320	1.139
10380	0.306	1.184
12480	0.277	1.284
15000	0.269	1.313
18000	0.258	1.355
20760	0.237	1.439



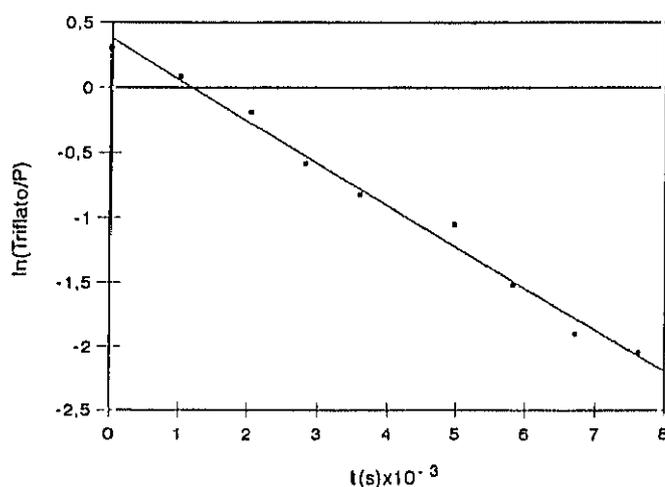
$b = -0.894$
 $r = 0.990$
 $m = 2.01 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.3. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-*ENDO*-METIL-1-TRIFLILOXINOBORNANO (268).

Patrón interno: Decalona = 40.0 mg.

a) Temperatura = 100.5°C

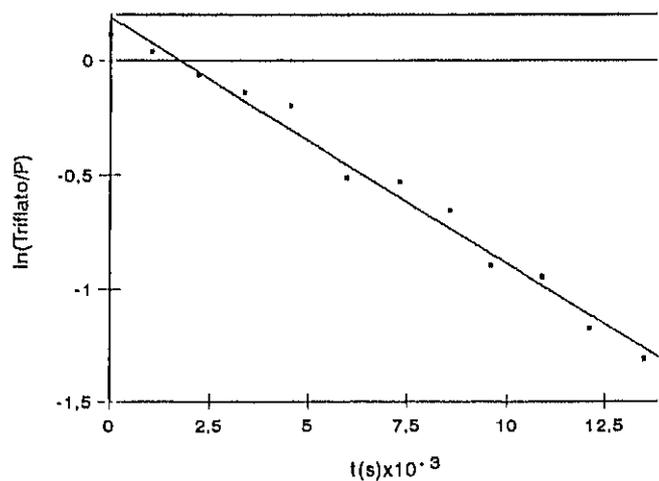
t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.359	0.307
1020	1.090	0.086
2040	0.830	-0.186
2820	0.560	-0.580
3600	0.440	-0.821
4980	0.349	-1.050
5820	0.220	-1.514
6720	0.150	-1.897
7620	0.130	-2.040



$b = 0.381$
 $r = 0.994$
 $m = 3.20 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 90.4°C

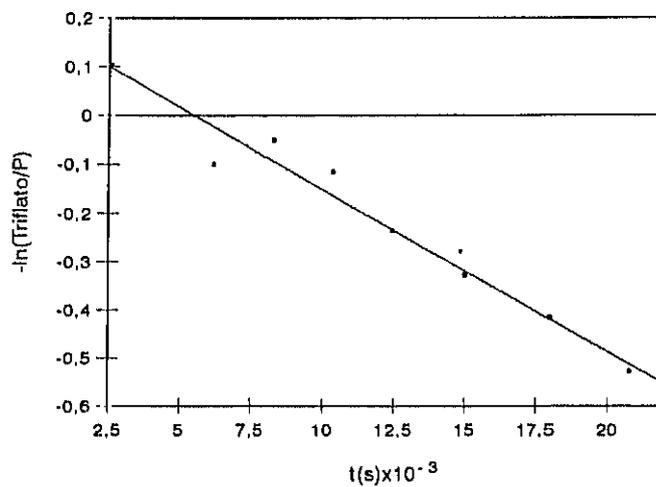
t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.119	0.113
1020	1.040	0.039
2220	0.940	-0.062
3420	0.870	-0.139
4560	0.820	-0.198
6000	0.600	-0.511
7320	0.590	-0.528
8580	0.520	-0.654
9600	0.410	-0.892
10920	0.390	-0.942
12120	0.310	-1.171
13500	0.270	-1.309



$b = 0.186$
 $r = 0.991$
 $m = 1.07 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 80.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
2580	1.110	0.104
6180	0.990	-0.010
8280	0.950	-0.051
10380	0.890	-0.116
12480	0.790	-0.236
15000	0.720	-0.328
18000	0.660	-0.415
20760	0.590	-0.528



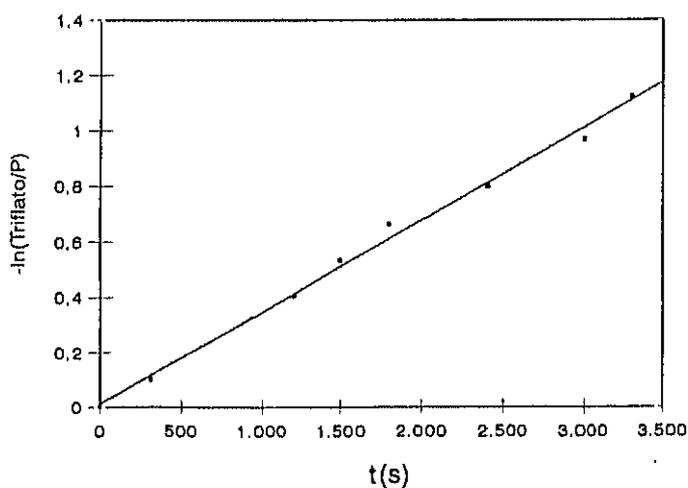
$b = 0.217$
 $r = 0.996$
 $m = 3.54 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.4. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (246).

Patrón interno: 5-nonanona = 35.3 mg.

a) Temperatura = 98.5°C

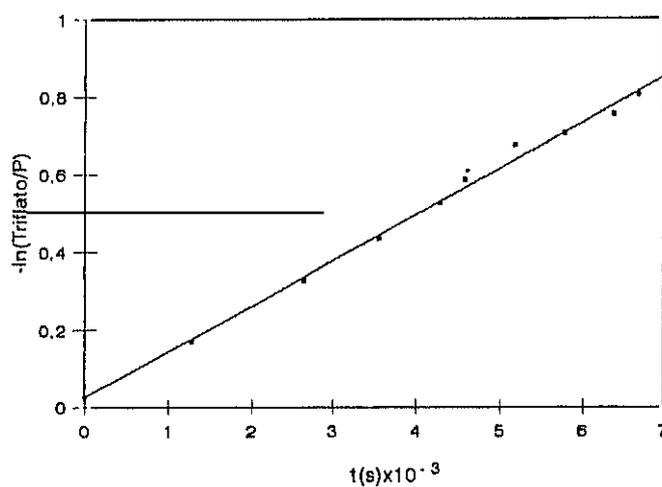
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.995	0.005
310	0.904	0.101
600	0.798	0.225
910	0.780	0.248
1200	0.666	0.406
1500	0.586	0.534
1800	0.514	0.665
2405	0.449	0.801
3000	0.379	0.970
3300	0.325	1.124



$b = 0.004$
 $r = 0.996$
 $m = 3.26 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 90.2°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.973	0.027
1280	0.843	0.171
2630	0.720	0.328
3550	0.646	0.437
4280	0.591	0.526
4580	0.556	0.587
5180	0.509	0.675
5780	0.494	0.705
6380	0.471	0.753
6680	0.448	0.803



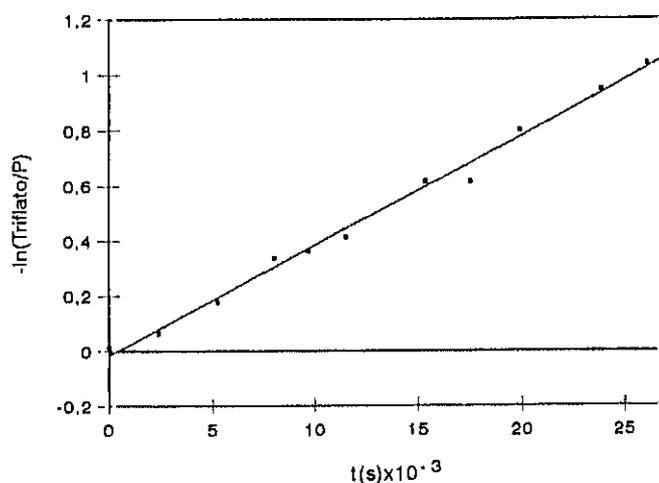
$$b = 0.026$$

$$r = 0.998$$

$$m = 1.17 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$$

c) Temperatura = 80.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.984	0.016
2370	0.938	0.064
5250	0.838	0.177
7980	0.714	0.337
9660	0.695	0.363
11580	0.662	0.413
15360	0.540	0.616
17510	0.540	0.616
19865	0.448	0.803
23810	0.388	0.947
26100	0.353	1.040



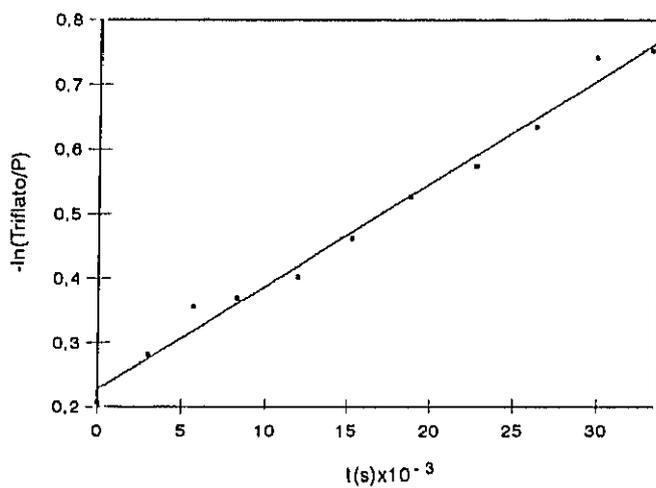
$b = -0.016$
 $r = 0.997$
 $m = 4.04 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.5. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (117).

Patrón interno: Decalona = 40.8 mg.

a) Temperatura = 80.3°C.

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.813	0.207
3000	0.754	0.282
5700	0.700	0.357
8400	0.691	0.370
12000	0.669	0.402
15300	0.630	0.462
18900	0.591	0.526
22800	0.563	0.574
26400	0.530	0.635
30000	0.476	0.742
33420	0.471	0.753



$b = -0.228$

$r = 0.990$

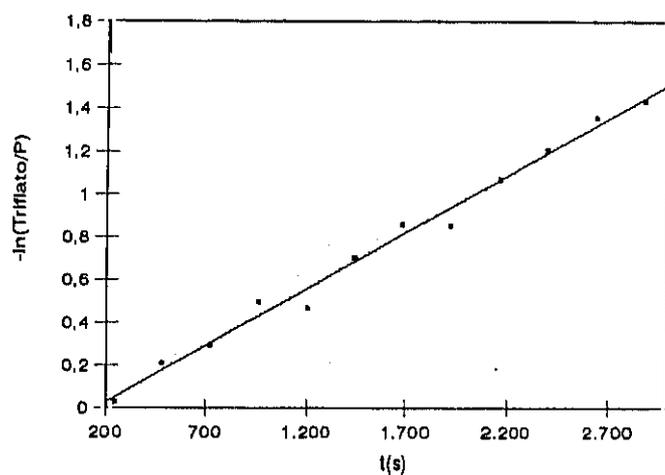
$m = 1.59 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.6. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (240).

Patrón interno: Propiofenona = 34.0 mg.

a) Temperatura = 70.0°C

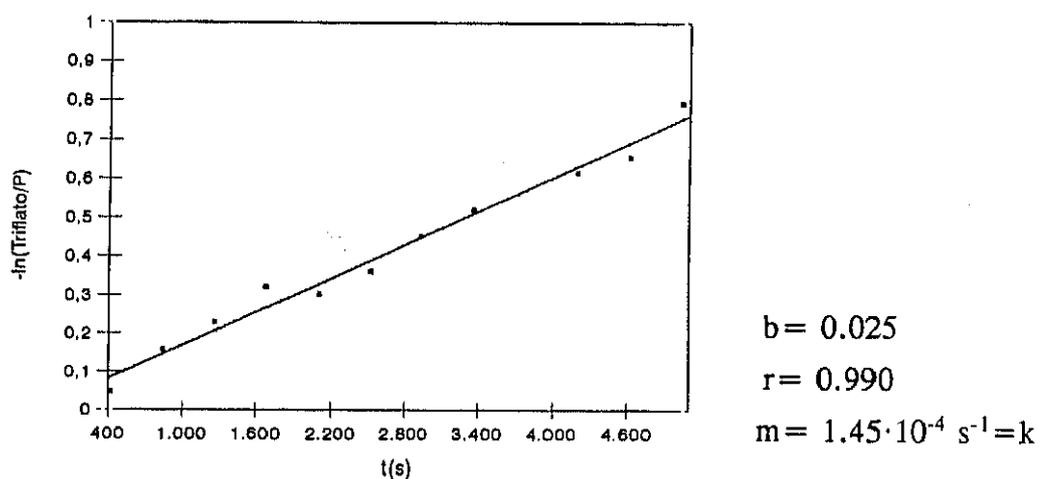
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
240	0.810	0.211
480	0.745	0.294
720	0.608	0.498
960	0.625	0.469
1200	0.495	0.703
1440	0.424	0.858
1680	0.426	0.853
1920	0.343	1.071
2160	0.298	1.210
2400	0.257	1.357
2640	0.238	1.433
2880	0.199	1.612



$b = 0.052$
 $r = 0.994$
 $m = 5.30 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

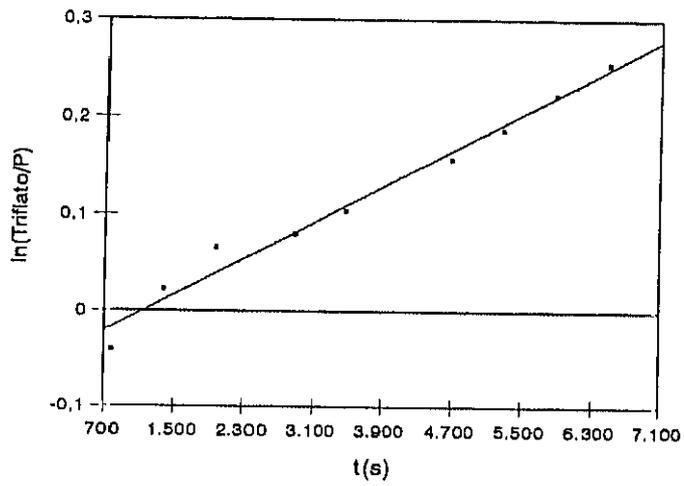
b) Temperatura = 59.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
420	0.953	0.048
840	0.852	0.159
1260	0.793	0.231
1680	0.725	0.322
2100	0.739	0.303
2520	0.696	0.363
2940	0.636	0.452
3360	0.594	0.521
4200	0.539	0.617
4620	0.519	0.656
5040	0.452	0.794



c) Temperatura = 50.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
780	1.042	0.041
1380	0.977	-0.023
1980	0.936	-0.066
2880	0.923	-0.080
3480	0.901	-0.104
4680	0.855	-0.157
5280	0.829	-0.187
5880	0.800	-0.223
6480	0.775	-0.255



$b = -0.053$

$r = 0.989$

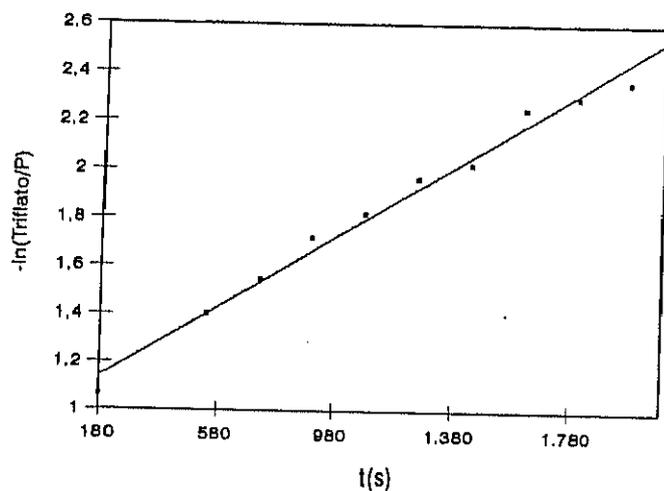
$m = 4.67 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.7. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL-1-TRIFLILOXINOBORNANO (235).

Patrón interno: 5-nonanona = 34.0 mg.

a) Temperatura = 90.4°C

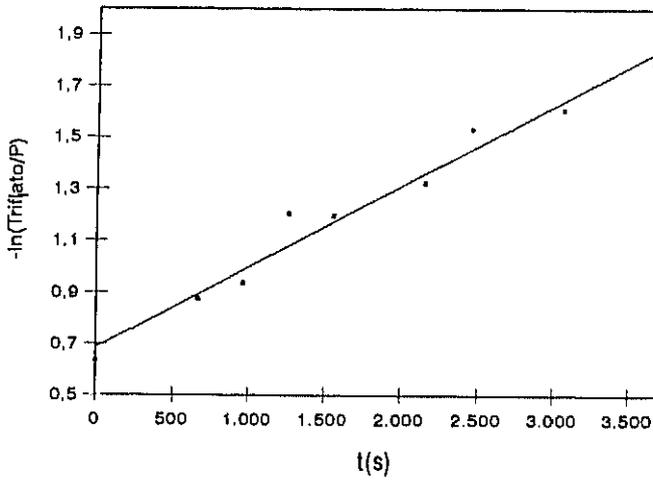
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
180	0.344	1.067
540	0.246	1.402
720	0.213	1.546
900	0.179	1.720
1080	0.162	1.820
1260	0.140	1.966
1440	0.132	2.025
1620	0.105	2.254
1800	0.100	2.302
1980	0.094	2.364



$b = 1.010$
 $r = 0.993$
 $m = 7.26 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 80.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.530	0.634
660	0.417	0.875
960	0.392	0.936
1260	0.347	1.204
1560	0.302	1.197
2160	0.266	1.324
2460	0.216	1.532
3060	0.200	1.609
3660	0.167	1.790



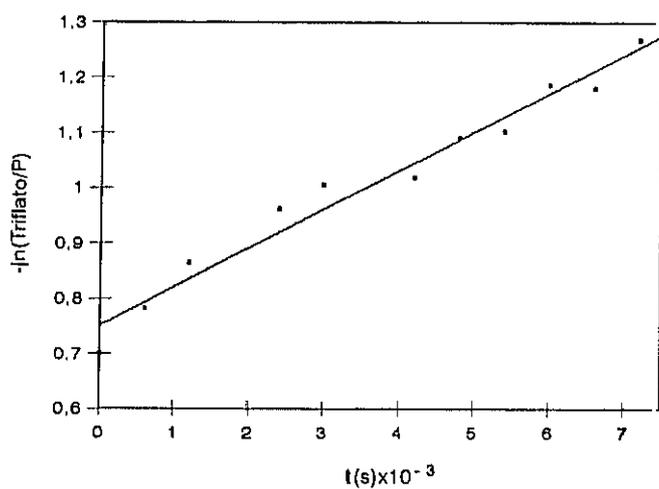
$b = 0.685$

$r = 0.990$

$m = 3.13 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 70.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.496	0.700
600	0.457	0.783
1200	0.421	0.865
2400	0.382	0.962
3000	0.366	1.005
4200	0.361	1.019
4800	0.336	1.091
5400	0.332	1.103
6000	0.305	1.187
6600	0.307	1.181
7200	0.281	1.269



$b = 0.752$

$r = 0.983$

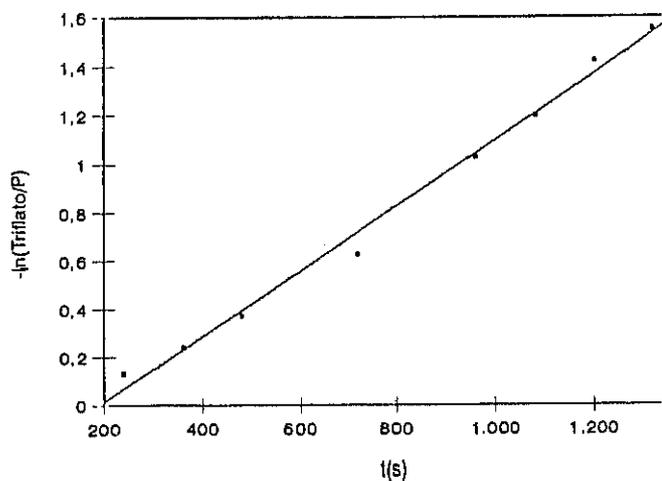
$m = 7.00 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.8. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 4,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (216).

Patrón interno: Decalona = 68.7 mg.

a) Temperatura = 88.5°C

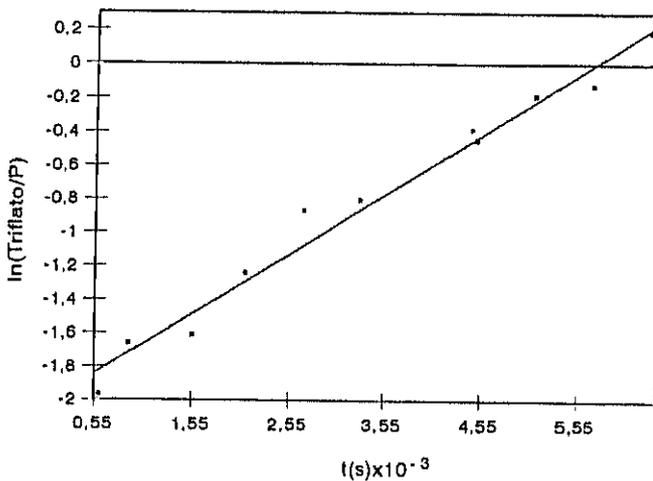
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
240	0.876	0.132
360	0.785	0.242
480	0.688	0.374
720	0.533	0.629
960	0.357	1.030
1080	0.301	1.201
1200	0.241	1.423
1320	0.212	1.551



$b = -0.255$
 $r = 0.996$
 $m = 1.35 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 80.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
600	7.142	1.966
900	5.263	1.661
1560	5.000	1.609
2100	3.448	1.238
2700	2.381	0.867
3300	2.227	0.799
4500	1.562	0.446
5100	1.205	0.186
5700	1.136	0.128
6300	0.826	-0.191



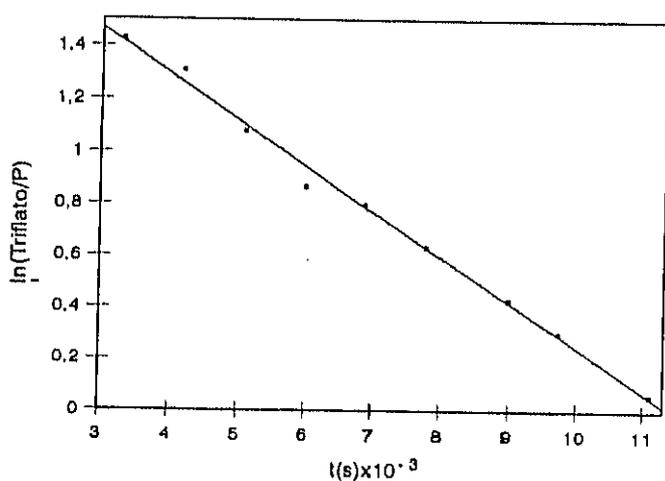
$$b = -2.030$$

$$r = 0.989$$

$$m = 3.57 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$$

c) Temperatura = 70.3°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
3300	4.167	1.427
4200	3.704	1.309
5100	2.941	1.079
6000	2.381	0.867
6900	2.218	0.798
7800	1.890	0.635
9000	1.541	0.431
9720	1.351	0.301
11100	1.064	0.062



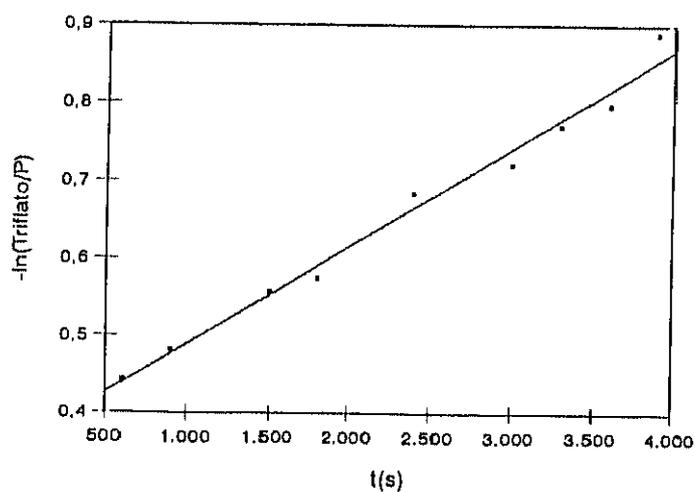
$b = 1.990$
 $r = 0.997$
 $m = 1.74 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.9. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-METIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211a).

Patrón interno: propiofenona = 32.0 mg.

a) Temperatura = 140.0°C

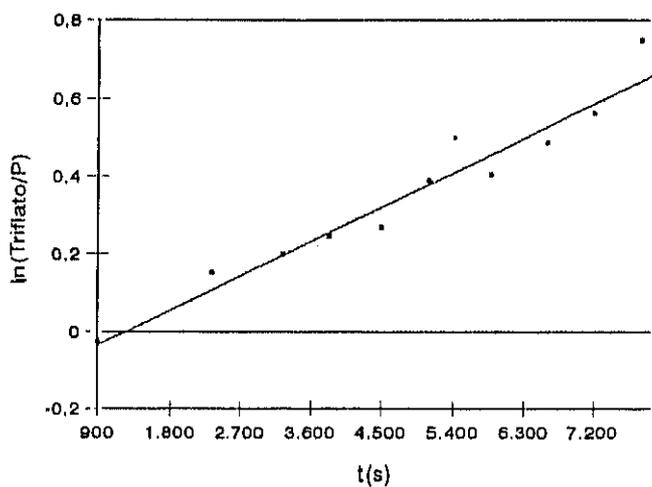
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
600	0.642	0.443
900	0.618	0.482
1500	0.573	0.557
1800	0.563	0.574
2400	0.504	0.685
3000	0.486	0.722
3300	0.462	0.771
3600	0.450	0.798
3900	0.411	0.889



$b = 0.364$
 $r = 0.993$
 $m = 1.26 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 130.0°C

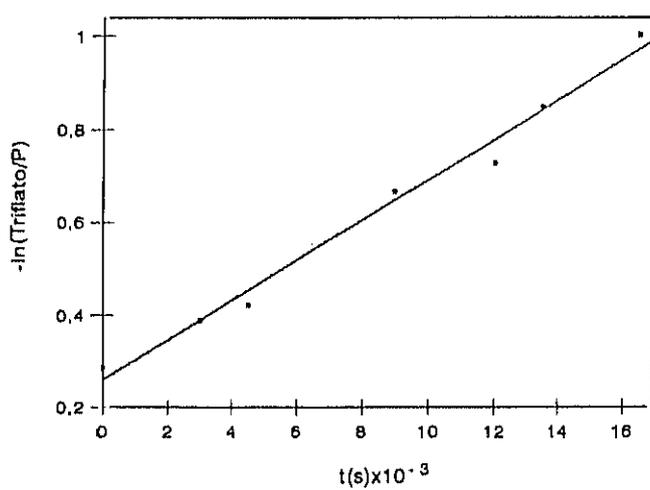
t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
900	1.024	0.024
2340	0.858	-0.153
3240	0.819	-0.200
3840	0.782	-0.246
4500	0.764	-0.269
5100	0.677	-0.390
5880	0.667	-0.405
6600	0.615	-0.486
7200	0.570	-0.562
7800	0.473	-0.749



$b = 0.122$
 $r = 0.980$
 $m = 9.83 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 120.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.751	0.287
3000	0.677	0.389
4500	0.656	0.422
9000	0.513	0.667
12000	0.483	0.728
13500	0.428	0.849
16500	0.366	1.003



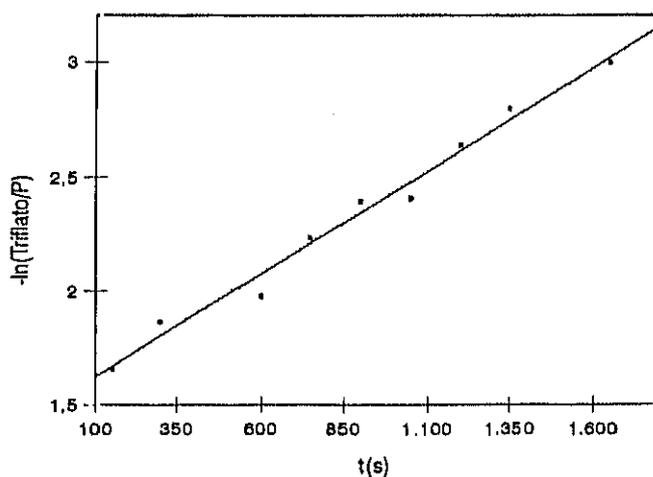
$b = 0.259$
 $r = 0.993$
 $m = 4.32 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.10. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXI-2-NORBORNENO (231).

Patrón interno: Tetralona = 31.0 mg.

a) Temperatura = 121°C.

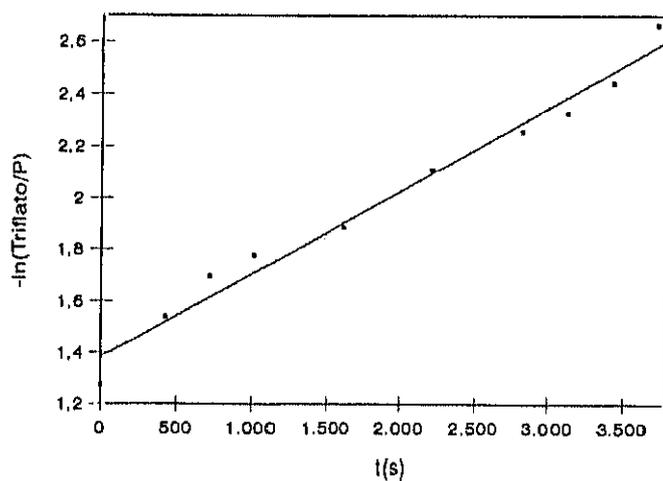
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
150	0.190	1.659
300	0.155	1.865
600	0.136	1.978
750	0.107	2.235
900	0.091	2.395
1050	0.090	2.409
1200	0.071	2.641
1350	0.061	2.799
1650	0.050	2.997



$b = 1.536$
 $r = 0.993$
 $m = 9.00 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 109.5

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.279	1.275
420	0.214	1.541
720	0.183	1.698
1020	0.169	1.779
1620	0.151	1.888
2220	0.121	2.112
2820	0.104	2.258
3120	0.097	2.329
3420	0.087	2.443
3720	0.070	2.664



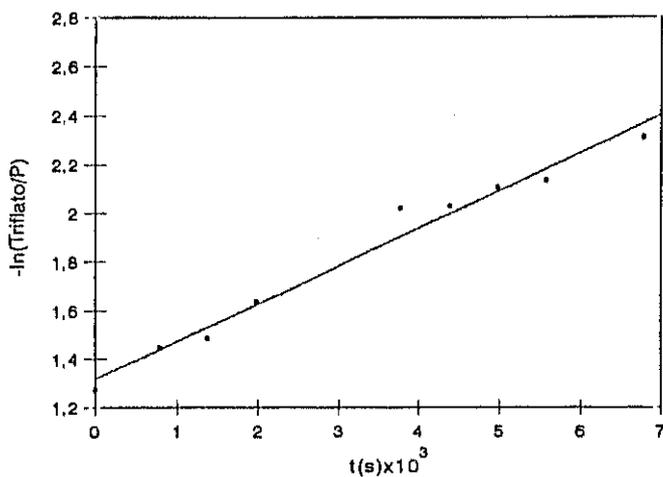
$b = 1.383$

$r = 0.990$

$m = 3.22 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 101°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.279	1.275
780	0.235	1.446
1380	0.226	1.489
1980	0.193	1.644
3780	0.132	2.022
4380	0.131	2.031
4980	0.121	2.107
5580	0.118	2.137
6780	0.090	2.313



$b = 1.318$

$r = 0.989$

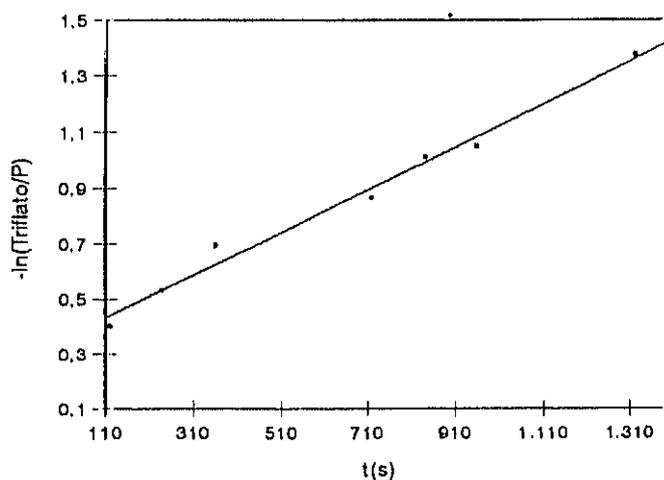
$m = 1.55 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

VI.14.11. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,7,7-TRIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNENO (211c).

Patrón interno: 5-nonanona = 33.2 mg.

a) Temperatura = 99.5°C

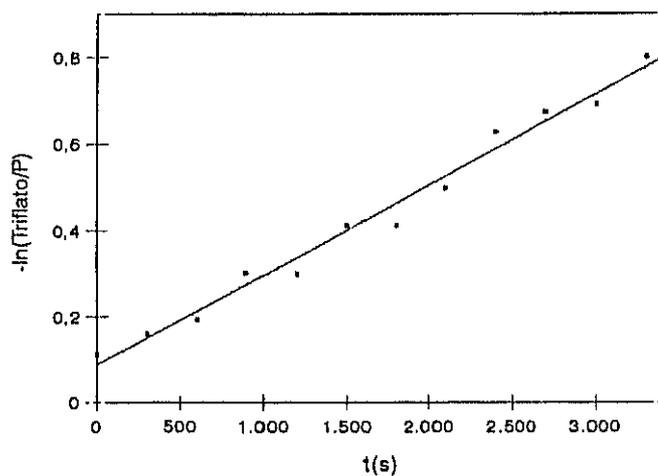
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
120	0.668	0.403
240	0.586	0.534
360	0.499	0.696
720	0.420	0.868
840	0.363	1.013
960	0.349	1.052
1320	0.252	1.378



$b = 0.349$
 $r = 0.993$
 $m = 7.68 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 89.0°C

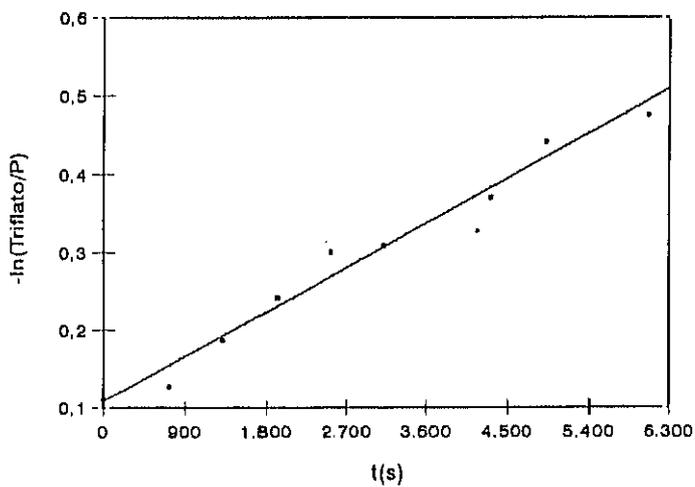
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.895	0.111
300	0.852	0.160
600	0.824	0.193
900	0.738	0.303
1200	0.743	0.300
1500	0.662	0.413
1800	0.662	0.413
2100	0.606	0.500
2400	0.533	0.629
2700	0.509	0.675
3000	0.501	0.692
3300	0.449	0.801



$b = 0.087$
 $r = 0.991$
 $m = 2.09 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 79.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.895	0.111
720	0.880	0.127
1320	0.830	0.187
1920	0.785	0.242
2520	0.740	0.301
3120	0.734	0.309
4320	0.691	0.370
4920	0.643	0.441
6060	0.622	0.475



$b = 0.109$

$r = 0.989$

$m = 7.33 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.15. SÍNTESIS DE (1R)-2,2-DIMETIL-3-OXO-1-TRIFLILOXI-NORBORNANO (227).

A partir de (1R)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-trifliloxinorborno(213), obtenido como se indica en el apartado VII, y siguiendo el método general IV, se hace pasar sobre una disolución de 5,68 g (20 mmol) de 213 en metanol una corriente de ozono durante 5 h.

El bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 30 g, 40x4 cm, 85% n-pentano / 15% éter), obteniéndose 5,60 g (98%) de (1R)-2,2-dimetil-3-oxo-1-trifliloxinorborno (227), cuyo poder rotatorio tiene un valor de: $[\alpha]_D^{20} = -4.1^\circ$ (c=1.6; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 1760(\text{f}); 1410(\text{f}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{f}); 1010(\text{m}); 900(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCL₃): $\delta = 2.72\text{-}2.48(\text{m}, 1\text{H}); 2.40\text{-}2.31(\text{m}, 3\text{H}); 2.30\text{-}2.06(\text{m}, 2\text{H}); 2.00\text{-}1.93(\text{m}, 1\text{H}); 1.19(\text{s}, 6\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCL₃): $\delta = 212.62(\underline{\text{C}}=\text{O}); 117.93(\text{c}; \text{CF}_3); 99.01(\text{C}_1); 51.23(\text{C}_2); 47.72(\text{C}_4); 37.42(\text{C}_7); 26.49(\text{C}_6); 22.05(\text{C}_3); 19.36(\text{exo-CH}_3); 18.75(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 286 (2); 136 (100); 121 (82); 109 (60); 108 (42); 93 (57); 67 (30); 55 (26)$.

VI.16. SÍNTESIS DE (1R)-7,7-DIMETIL-2-OXO-1-TRIFLILOXINOR-BORNANO (225a).

A partir de (1S)-7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifliloxinorbornano (210c), obtenido como se indica en el apartado XI.1, y siguiendo el método general IV, se hace pasar sobre una disolución de 5,68 g (20 mmol) de 210c en metanol una corriente de ozono durante 3 h.

Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se recristaliza de n-pentano, obteniéndose 5.5 g (97%) de 225a. $[\alpha]_D^{20} = +21.0$ (c = 1.0; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 1780(\text{mf}); 1420(\text{mf}); 1250(\text{f}); 1210(\text{mf}); 1140(\text{mf}); 1120(\text{mf}); 900(\text{f}); 860(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.61\text{-}2.49(\text{m}; 1\text{H}); 2.34\text{-}2.06(\text{m}; 5\text{H}); 1.72\text{-}1.63(\text{m}; 1\text{H}); 1.13(\text{s}; 3\text{H}); 1.01(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 190.97(\text{C}=\text{O}); 118.31(\text{c}; \text{CF}_3); 102.95(\text{C}_1); 47.39(\text{C}_7); 41.32(\text{C}_4); 38.11(\text{C}_3); 26.94(\text{C}_6); 24.09(\text{C}_5); 18.49(\text{CH}_3); 17.97(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 242 (\text{M}-44; 3); 153 (12); 97 (19); 69 (44); 55 (100)$.

VI.17. SOLVOLISIS DE LOS CETOTRIFLATOS 225c, 225b Y 227. PROCEDIMIENTO GENERAL.

La solvolisis de los triflatos se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente método general:

3.5 mmol de triflato se disuelven en 140 ml de EtOH/H₂O al 60% en peso (disolución 2.5.10⁻²M). Se adicionan 101 mg (7 mmol) de trietilamina y se calienta la disolución durante el tiempo y a la temperatura que se indica a continuación para cada caso. Finalizada la solvolisis, el bruto de reacción se vierte sobre 200ml de HCl 0.1 N, se extrae con éter (3x50 ml), se lava la fase orgánica con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se analiza por c.g.l. (ov. 101, 25 m, 100-120°C). La mezcla de productos de solvolisis se disuelve en 75 ml de éter y se extrae con solución saturada de hidróxido sódico (3x25 ml). La fase acuosa se acidula con HCl al 10%, se extrae con éter (3x25 ml), se lava la fase orgánica con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el derivado 1-carboxílico correspondiente.

La fase orgánica, después de extraer con solución saturada de bicarbonato sódico, se lava con agua (50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano/éter 9/1) obteniéndose el derivado 1-etoxicarbonílico correspondiente.

VI.17.1. SOLVOLISIS DE 2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225c).

Temperatura = 130.0°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 5 días.

Productos de solvolisis:

Ácido biciclo[2.1.1]hexan-1-carboxílico (303) (50% c.g.l.).

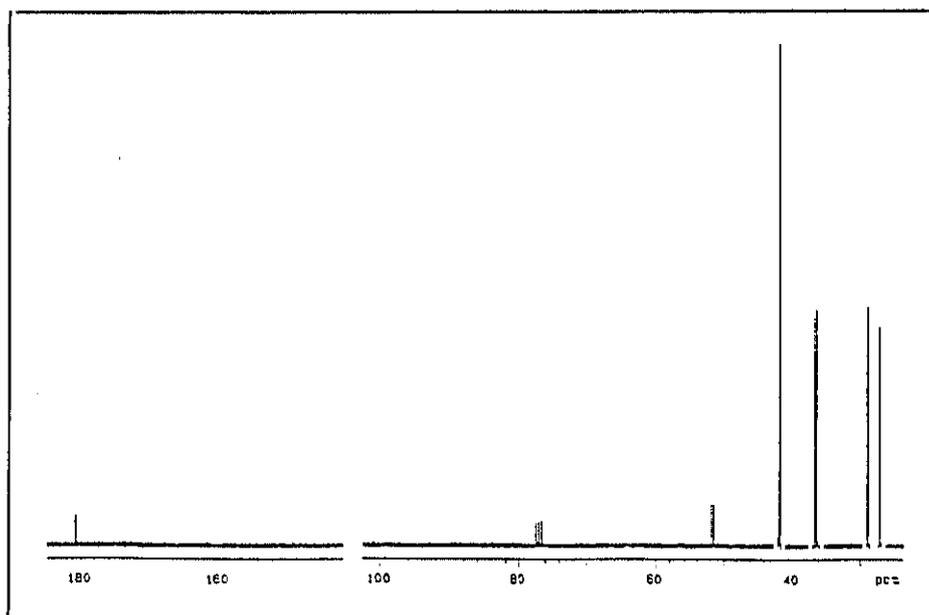
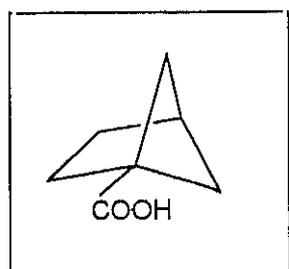
132 mg (30%)

Se identificó mediante sus datos espectroscópicos que coincidieron con los datos bibliográficos^(126b).

IR (CCl₄): $\nu = 3000(\text{mf, a}); 1700(\text{mf}); 1425(\text{f}); 1320(\text{m}); 1290(\text{m}); 1245(\text{d}); 1220(\text{d}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 12.00(\text{s, a; 1H}); 2.48\text{-}2.40(\text{m; 1H}); 1.98\text{-}1.82(\text{m; 4H}); 1.82\text{-}1.70(\text{m; 2H}); 1.41\text{-}1.30(\text{m; 2H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 180.64(\text{C=O}); 51.69(\text{C}_1); 41.66(\text{C}_5, \text{C}_6); 36.53(\text{C}_4); 28.93(\text{C}_3); 27.37(\text{C}_2) \text{ ppm}$.



1-etoxicarbonilbiciclo[2.1.1]hexanó (304) (50% c.g.l.).

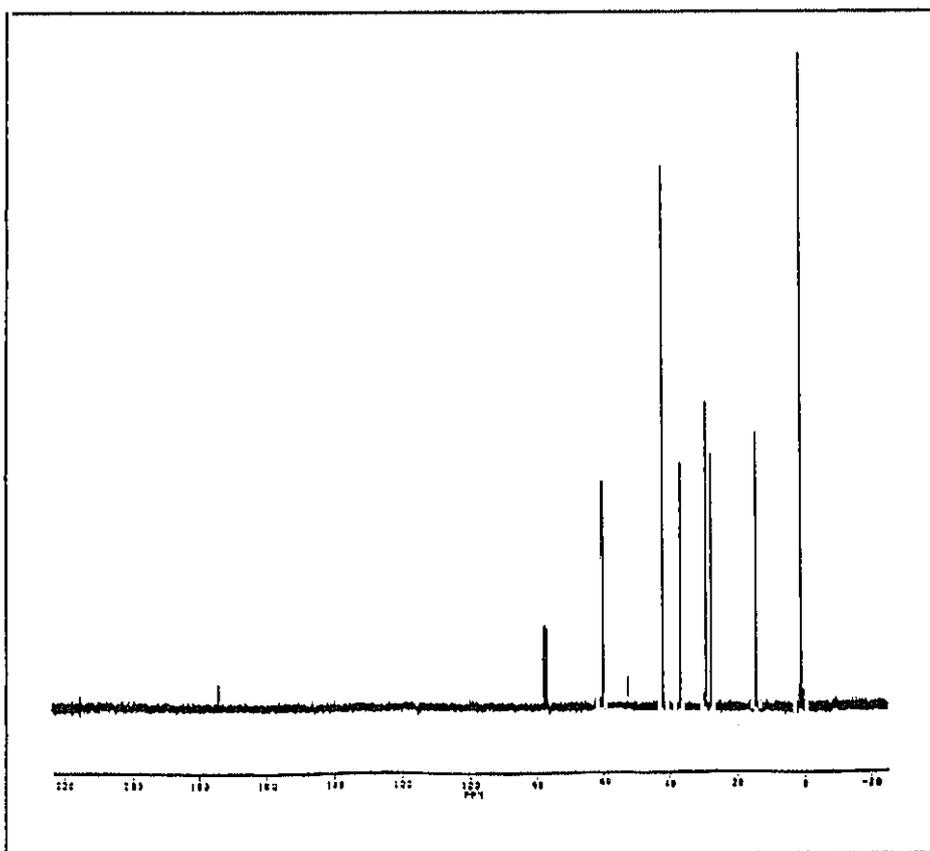
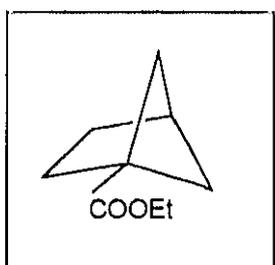
189 mg (35%).

IR (CCl₄): $\nu = 1740(\text{mf}); 1340(\text{m}); 1300(\text{m}); 1110(\text{f}); 1040(\text{mf}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 4.13(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.45\text{-}2.38(\text{m}; 2\text{H}); 1.91\text{-}1.69(\text{m}; 4\text{H}); 1.35\text{-}1.30(\text{m}; 3\text{H}); 1.26(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 174.02(\text{C}=\text{O}); 59.97(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2); 53.00(\text{C}_1); 41.72(\text{C}_6/\text{C}_5); 36.44(\text{C}_4); 29.05, 27.47(\text{C}_2, \text{C}_3); 14.17(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 6); 126 (17); 122 (17); 109 (30); 81 (100); 80 (36); 69 (17); 55 (23).$



VI.17.2. SOLVOLISIS DE (1R)-3,3-DIMETIL-2-OXO-1-TRIFLILOXINOR-BORNANO (225b).

Temperatura = 130.0°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 2 días.

Productos de solvolisis:

Ácido (1R)-5,5-dimetilbicyclo[2.1.1]hexan-1-carboxílico^(126a)

(306) (64 % c.g.l.).

282 mg (52 %).

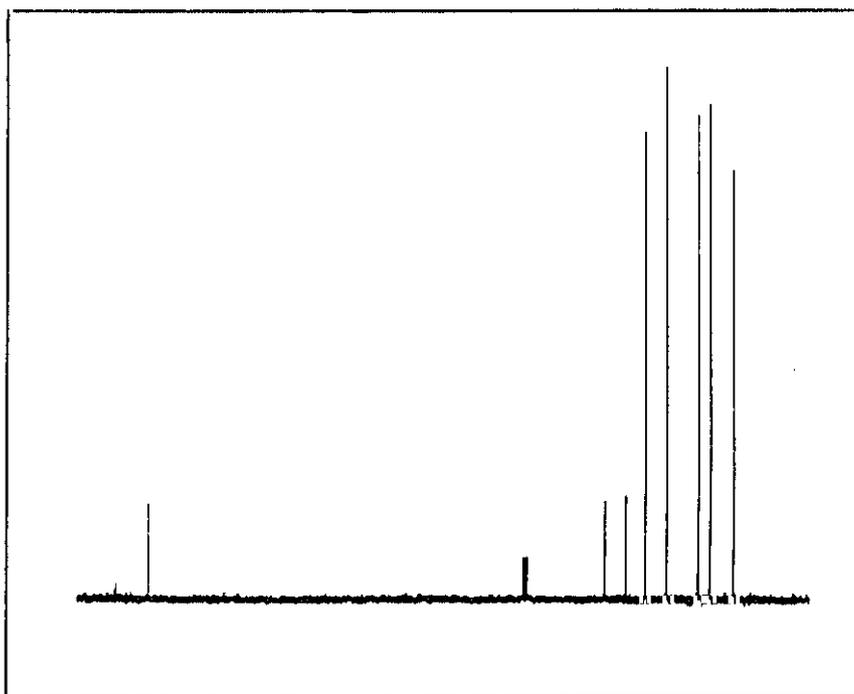
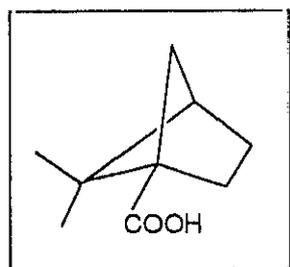
$[\alpha]_D^{20} = -1.4^\circ$ (c=1.1; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 3000(\text{mf, a}); 1700(\text{mf}); 1425(\text{f}); 1330(\text{f}); 1280(\text{f}); 1240(\text{f}); 1210(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 11.94(\text{s}; 1\text{H}); 2.20(\text{m}; 1\text{H}); 2.00-1.62(\text{m}; 5\text{H}); 1.33(\text{s}; 3\text{H}); 1.23(\text{d}; J = 7.5 \text{ Hz}; 1\text{H}); 0.97(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 180.62(-\text{COOH}); 55.29(\text{C}_1); 49.37(\text{C}_5); 43.84(\text{C}_4); 37.95(\text{C}_6); 29.29(\text{C}_2); 25.82(\text{C}_3); 19.49(\text{CH}_3); 19.41(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 154 (\text{M}^+, 6); 139 (9); 113 (27); 112 (42); 109 (33); 93 (48); 69 (100); 67 (50); 41 (48); 28 (54)$.



(1R)-5,5-dimetil-1-etoxicarbonilbiciclo[2.1.1]hexano (307) (41% c.g.l.).

177 mg (28%).

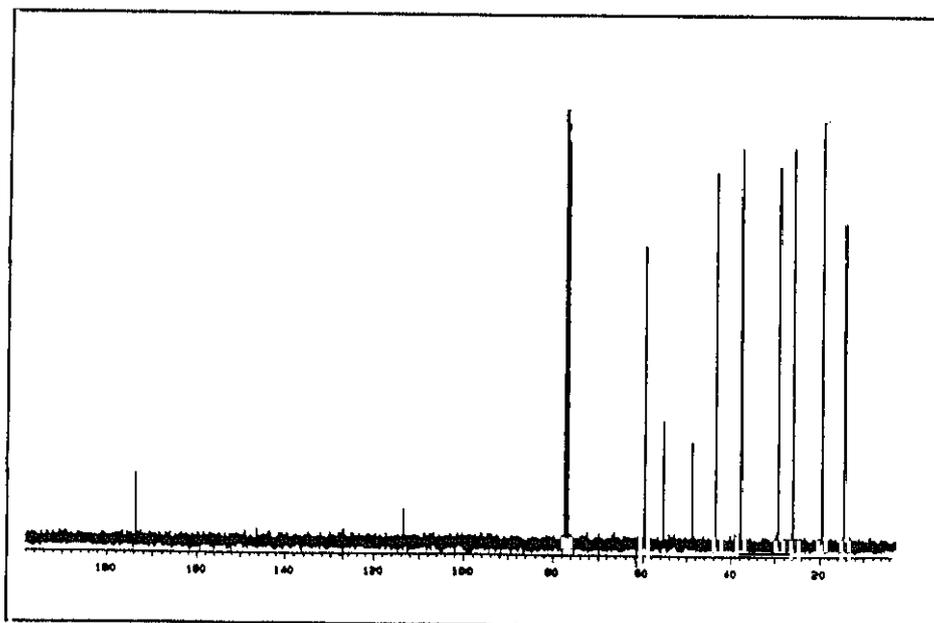
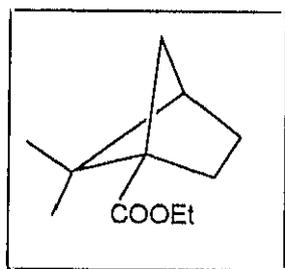
$[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$ (c=1.9; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 1730$ (mf); 1330(m); 1275(m); 1230(m); 1210(m); 1100(f)
cm⁻¹.

^1H -RMN (DCCl_3): $\delta = 4.00(\text{c}, J = 7 \text{ Hz}; 2\text{H}); 2.30\text{-}2.11(\text{m}; 1\text{H}); 2.00\text{-}1.59(\text{m}; 5\text{H}); 1.20(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 1.15(\text{s}; 3\text{H}); 1.00(\text{d}; J = 6 \text{ Hz}; 1\text{H}); 0.86(\text{s}; 3\text{H})$ ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 173.75(\text{C}=\text{O}); 59.70(-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2); 55.50(\text{C}_1); 48.97(\text{C}_5); 43.65(\text{C}_4); 38.00(\text{C}_6); 29.16(\text{C}_2); 25.89(\text{C}_3); 19.60(\text{CH}_3); 19.48(\text{CH}_3); 14.46(-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 182(\text{M}^+, 35); 137(15); 136(15); 109(100); 108(99); 93(34); 69(22)$.



VI.17.3. SOLVOLISIS DE (1R)-2,2-DIMETIL-3-OXO-1-TRIFLILOXINOR-BORNANO (227).

Temperatura = 120.0°C (ampolla cerrada).

Tiempo de reacción = 3 días.

Productos de solvolisis:

Ácido (1R)-3-isopropilidén-1-ciclopentancarboxílico (309) (64% c.g.l.).

316 mg (58%).

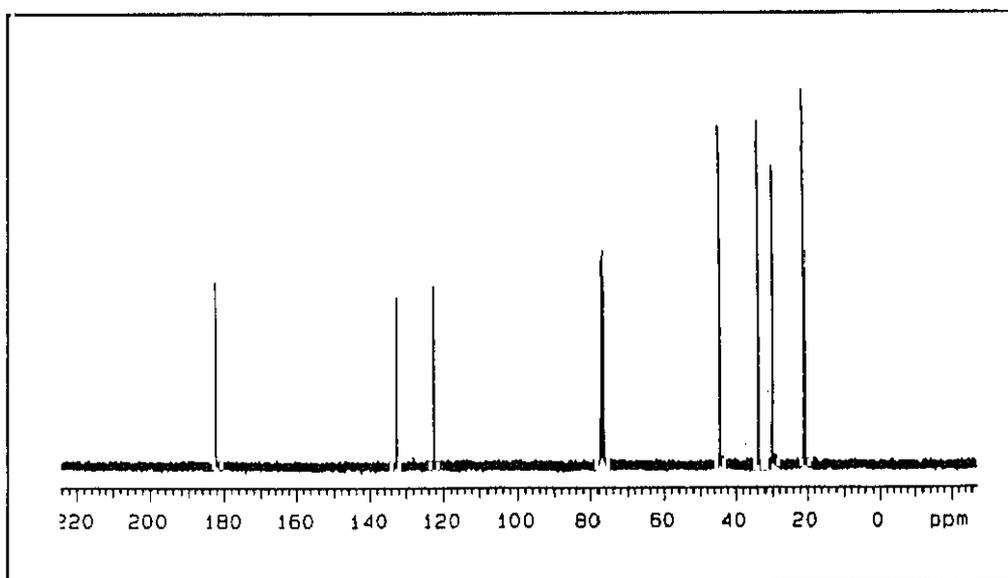
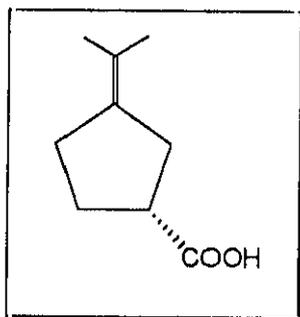
$[\alpha]_D^{20} = -2.6^\circ$ (c=2.0; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 3000(\text{mf}); 1700(\text{mf}); 1430(\text{f}); 1310(\text{m}); 1290(\text{m}); 1265(\text{m}); 1235(\text{f}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 11.60(\text{s}; 1\text{H}); 2.45(\text{m}; 7\text{H}); 1.55(\text{s}; 6\text{H}) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 182.40(\text{-COOH}); 132.70(\text{C}_3); 122.52(\text{=C-(CH}_3)_2); 44.40(\text{C}_1); 33.93(\text{C}_2); 30.17(\text{C}_4); 29.85(\text{C}_5); 21.03(2 \text{ CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 154(\text{M}^+, 38); 109(100); 108(31); 93(45); 67(45); 28(42)$.



(1*R*)-1-etoixarbonil-3-isopropilidenciclopentano (**310**) (36% c.g.l.).

139 mg (22%).

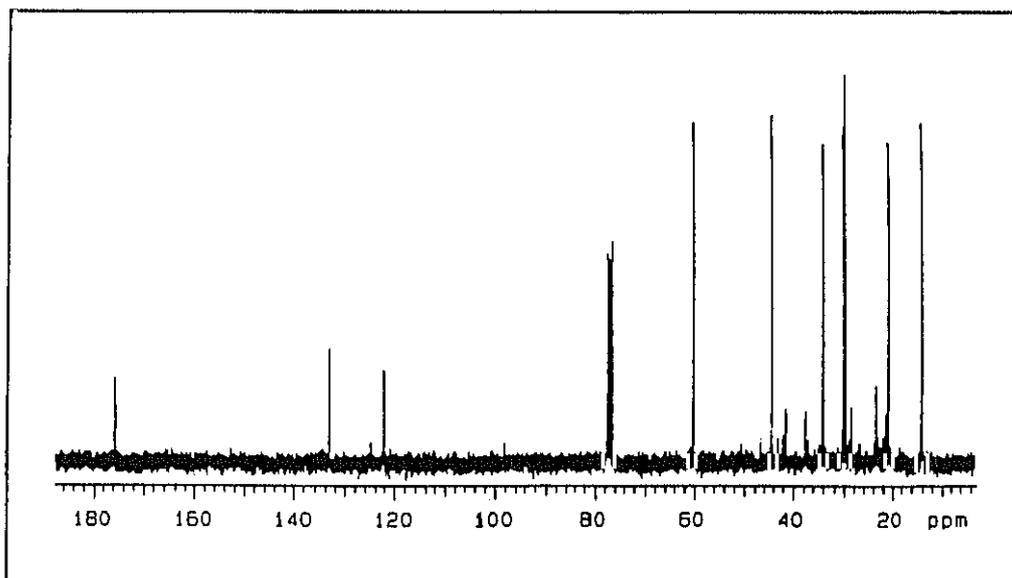
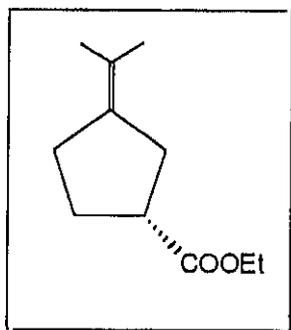
$[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$ (c=1.3; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 1745$ (f); 1440(m); 1390(m); 1280(f); 1230(f); 1100(m)
cm⁻¹.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 4.15$ (c, J = 7 Hz; 2H); 2.31(m; 7H); 1.48(s; 3H); 1.47(s;
3H); 1.16(t, J = 7 Hz; 3H) ppm.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 175.73(\text{C}=\text{O}); 133.05(\text{C}_3); 122.15(=\text{C}-(\text{CH}_3)_2); 60.20 (-\text{O}-\text{C}\text{H}_2); 44.56(\text{C}_1); 34.06(\text{C}_2); 30.25(\text{C}_4); 29.87(\text{C}_5); 20.98 (\text{CH}_3); 20.93(\text{CH}_3); 14.20(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\text{H}_3)$ ppm.

EM: $m/z(\%B) = 182(\text{M}^+, 35); 137(15); 136(15); 109(100); 108(99); 93(34); 69(22)$.



VI.18. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2- Y 3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANOS. PROCEDIMIENTO GENERAL.

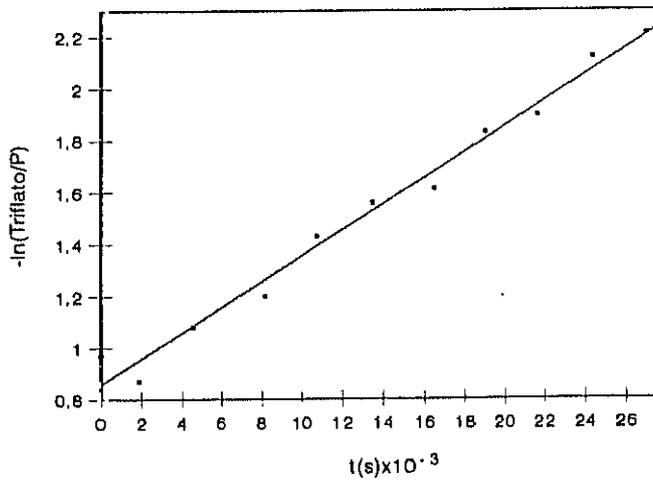
Se sigue el mismo procedimiento general descrito para las medidas cinéticas de 1-trifilioxinorbornanos y 1-trifililoxinorbornanos, apartado XVI.

VI.18.1. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225c).

Patrón interno: Propiofenona = 40.0 mg.

a) Temperatura = 139.5°C

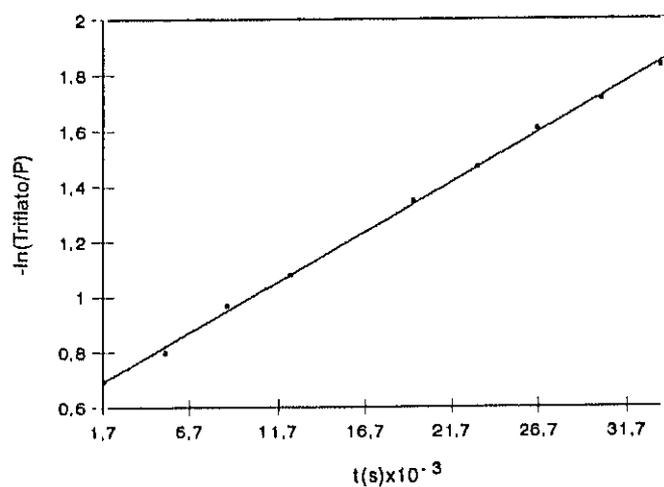
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
0	0.379	0.970
1860	0.418	0.871
4560	0.339	1.080
8160	0.301	1.201
10800	0.239	1.432
13500	0.210	1.560
16520	0.199	1.613
19020	0.160	1.830
21660	0.150	1.897
24420	0.120	2.120
27060	0.110	2.210



$b = -0.860$
 $r = 0.990$
 $m = 4.97 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 129.5°C

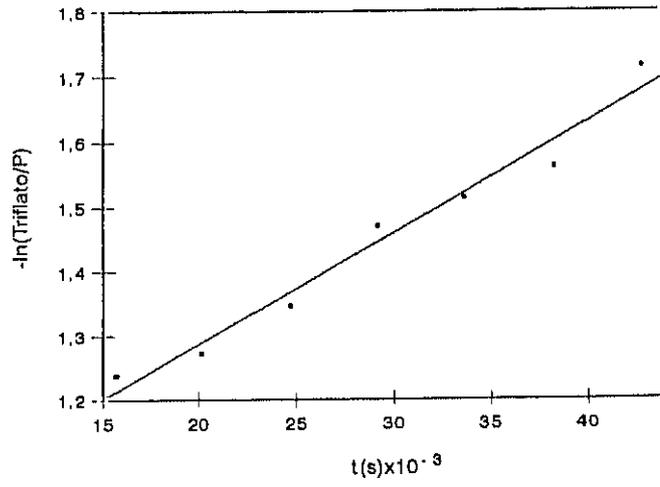
t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
1800	0.500	0.693
5280	0.450	0.798
8820	0.379	0.968
12420	0.339	1.079
19500	0.260	1.347
23220	0.229	1.470
26700	0.200	1.609
30300	0.179	1.715
33720	0.160	1.833



$b = -0.630$
 $r = 0.999$
 $m = 3.61 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 119.5°C

t(s)	(Tf)/(P)	-ln (Tf)/(P)
15660	0.289	1.238
20160	0.279	1.273
24720	0.260	1.347
29220	0.229	1.470
33660	0.220	1.514
38340	0.209	1.561
42840	0.180	1.715



$b = -0.941$

$r = 0.990$

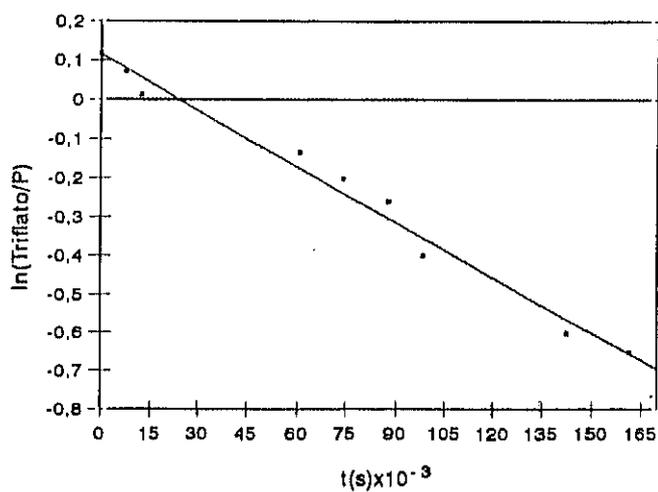
$m = 1.71 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.18.2. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 3,3-DIMETIL-2-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (225b).

Patrón interno: 2-adamantanona = 64.0 mg.

a) Temperatura = 120.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.125	0.117
7200	1.074	0.072
12180	1.013	0.013
60780	0.875	-0.134
74280	0.817	-0.202
87780	0.770	-0.261
98580	0.670	-0.401
146280	0.548	-0.602
161580	0.521	-0.652



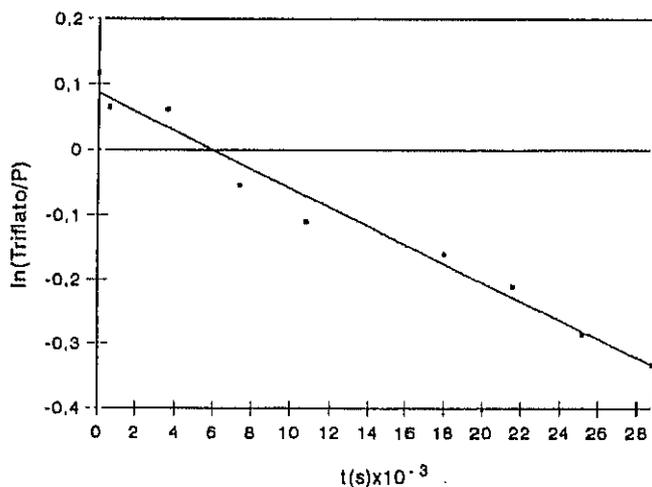
$$b = -3.803$$

$$r = 0.993$$

$$m = 4.74 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} = k$$

b) Temperatura = 130.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.125	0.117
600	1.067	0.065
3600	1.064	0.062
7380	0.948	-0.054
10800	0.895	-0.110
18000	0.851	-0.161
21600	0.809	-0.211
25200	0.752	-0.285
28800	0.718	-0.332



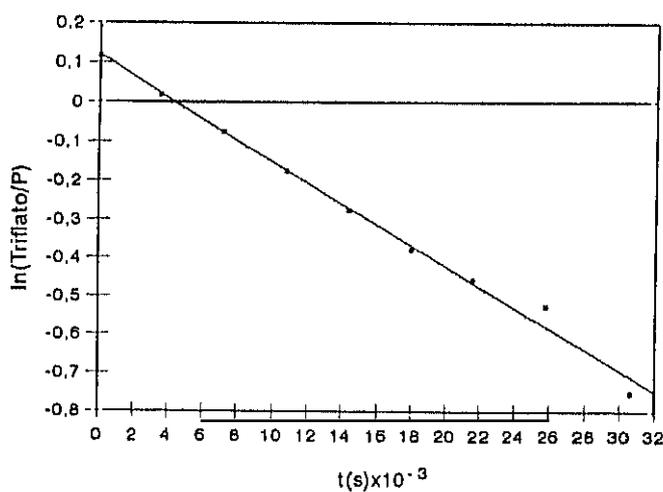
$b = -3.821$

$r = 0.993$

$m = 1.40 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

c) Temperatura = 139.5°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.125	0.117
3600	1.018	0.018
7200	0.929	-0.074
10800	0.839	-0.175
14400	0.758	-0.277
18000	0.684	-0.379
21600	0.633	-0.457
25800	0.590	-0.527
30600	0.471	-0.752



$b = -0.941$

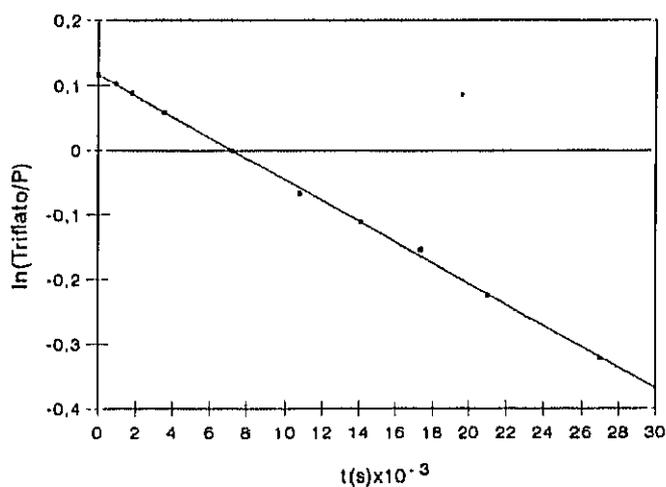
$r = 0.990$

$m = 1.71 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

d) Temperatura = 130.0°C

Et₃N/[Tf] = 10/1

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	1.125	0.117
900	1.109	0.103
1800	1.093	0.089
3600	1.061	0.059
7200	1.001	0.001
10800	0.935	-0.067
14100	0.894	-0.111
17400	0.865	-0.145
21000	0.799	-0.224
27000	0.725	-0.321



$b = -3.798$

$r = 0.999$

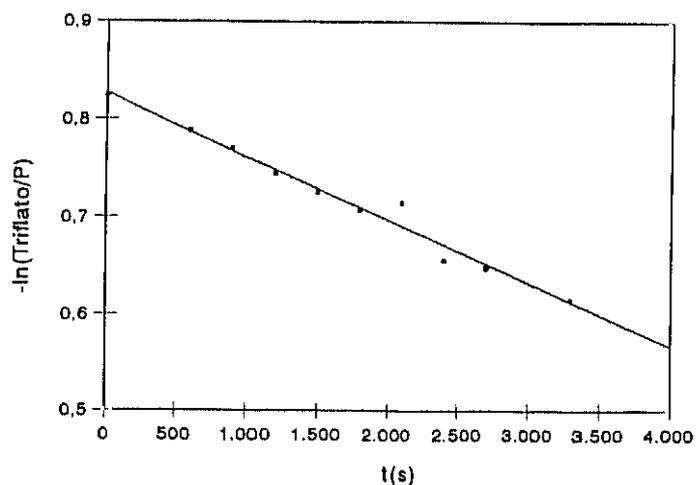
$m = 1.62 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

VI.18.3. MEDIDAS CINÉTICAS DE LA SOLVOLISIS DE 2,2-DIMETIL-3-OXO-1-TRIFLILOXINORBORNANO (227).

Patrón interno: trans-decalona = 107.0 mg.

a) Temperatura = 70.0°C

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	2.282	0.825
600	2.201	0.789
900	2.162	0.771
1200	2.107	0.745
1500	2.067	0.726
1800	2.030	0.708
2100	2.043	0.715
2400	1.925	0.655
2700	1.911	0.648
3300	1.849	0.615

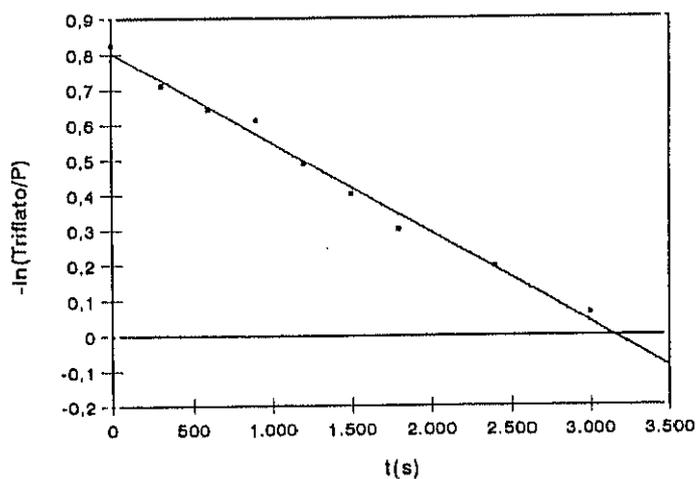


$b = -3.974$
 $r = 0.990$
 $m = 6.49 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1} = k$

b) Temperatura = 70.0°C

ET₃N/[Tf] = 10/1

t(s)	(Tf)/(P)	ln (Tf)/(P)
0	2.282	0.825
300	2.036	0.711
600	1.906	0.645
900	1.845	0.613
1200	1.633	0.490
1500	1.495	0.402
1800	1.353	0.302
2400	1.218	0.197
3000	1.066	0.064



b = -3.997
 r = 0.995
 m = 2.55 · 10⁻⁴ s⁻¹ = k

VI.19. SÍNTESIS DE ÁCIDO (1S)-5,5-DIMETIL-BICICLO[2.1.1]
HEXAN-1-CARBOXÍLICO (ent. 304).

VI.19.1. SÍNTESIS DE (1R)-2-EXO-HIDROXI-7,7-DIMETIL-1-TRIFLI-
LOXINORBORNANO (326).

Sobre una disolución de 2.5 g (8.7 mmol) de 7,7-dimetil-2-oxo-1-trifliloxinorbornano (**225a**) en 100 ml de éter anhidro, sintetizado como se indica en el apartado XIX, se adiciona a -15°C y con agitación vigorosa, 684 mg (18 mmol) de hidruro de litio y aluminio. Transcurridos 15 min a esta temperatura, la reacción se hidroliza con 100 ml de HCl al 10%, se lava con agua (3x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.7 g de 2-*exo*-hidroxi-7,7-dimetil-1-trifliloxinorbornano (**326**) que se emplea sin purificar en el siguiente paso de síntesis. (Pureza por c.g.l.: 95 %).

IR (CCl_4): $\nu = 3620(\text{d}); 3480(\text{m}; \text{a}); 1420(\text{mf}); 1220(\text{mf}); 1150(\text{mf}); 1000(\text{f}); 950(\text{d}); 905(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 4.22(\text{dm}, J = 8.0; 1\text{H}); 2.53(\text{s}, \text{a}; 1\text{H}); 2.19-1.89(\text{m}; 4\text{H}); 1.81-1.73(\text{m}; 2\text{H}); 1.35-1.28(\text{m}; 1\text{H}); 1.19(\text{s}; 3\text{H}); 1.02(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.

$^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl_3): $\delta = 118.23(\text{c}; \text{CF}_3); 102.44(\text{C}_1); 73.78(\text{C}_2); 47.73(\text{C}_7); 39.60(\text{C}_3); 38.50(\text{C}_4); 28.81(\text{C}_5); 27.55(\text{C}_6); 19.67(\text{CH}_3); 19.18(\text{CH}_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 270 (\text{M}^+-18; 2); 226 (3); 155 (5); 137 (32); 109 (32); 95 (68); 79 (12); 69 (78); 67 (44); 59 (36); 55 (52); 43 (68); 41 (100)$.

VI.19.2. SOLVOLISIS DE (1*R*)-2-*EXO*-HIDROXI-7,7-DIMETIL-1-TRIFLILOXINORBORNANO (326).

Siguiendo el procedimiento general que se describe en el apartado XX, utilizando como base N,N-diisobutil-2,4-dimetil-3-pentilamina (2.36 g, 10.4 mmol) se lleva a cabo la solvolisis de 1.5 g (5.2 mmol) de 2-hidroxi-7,7-dimetil-1-trifilioxinorbornano (326). Después de 18 h a reflujo se obtiene un único producto de solvolisis que se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 30x2 cm, n-pentano/éter 90/10) obteniéndose 502 mg (70%) de (1*S*)-5,5-dimetilbicyclo [2.1.1] hexan-1-carboxaldehído (ent. 242)^(126a).

VI.19.3. PREPARACIÓN DE ÁCIDO (1*S*)-5,5-DIMETILBICICLO[2.1.1] HEXAN-1-CARBOXÍLICO (ent. 304).

Sobre una disolución de 500 mg (3.2 mmol) de ent. 242 y 50 mg de sulfato magnésico en 50 ml de acetona exenta de reductores, se adiciona 1 g (6.4 mmol) de permanganato potásico. Después de 8 h a temperatura ambiente, se vierte la reacción sobre solución saturada de bicarbonato sódico (3x50 ml), se acidula la fase acuosa con HCl 1 N, se extrae con éter (3x50 ml), se lava con agua (2x50 ml) y se seca sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 360 mg (73%) de producto.

Los datos espectroscópicos se indican en el apartado XX.2.. El valor de su poder rotatorio es: $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ (c=1.1; MeOH), $[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$ (c= 4.95; benceno), $[\alpha]_D^{20\text{biblio.}} = -11.2^\circ$ (c= 4.7; benceno)^(126a).

VI.20. SÍNTESIS DE (1R)- Y (1S)-2,2-DIMETIL-3-METILIDÉN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (202).

VI.20.1. REACCIÓN DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDÉN-1-TRIFLILOXI-NORBORNANO (213) CON ACETONITRILO.

Una mezcla constituida por 4.2 g de trietilamina, 30 ml de acetonitrilo y 3.0 g (10.5 mmol) de (1R)- ó (1S)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-trifliloxinorborno (213), obtenidos tal y como se describe en el apartado VI, a partir de (1R)- y (1S)-alcanfor (170b), se introduce en una ampolla que se sumerge en un baño termostatzado a 160°C.

La mezcla reaccionante se mantiene a esta temperatura durante 96 h, al cabo de las cuales se deja enfriar a temperatura ambiente y posteriormente en aire líquido. La ampolla se abre y su contenido se diluye con 100 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro de metileno y se lava con 30 ml de agua, secándose sobre sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida presentando el residuo (1.8 g) la siguiente composición analizada por c.g.l.: 72% de 351 y un 12% de 352. El bruto de reacción se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice 20 g, 20x2 cm, CH₂Cl₂/Et₂O 50%), obteniéndose 1.3 g (70%) de 2,2-dimetil-3-metilidén-1-N-norbornoilacetamida (351).

VI.20.2. REDUCCIÓN DE 2,2-DIMETIL-3-METILIDEN-1-N-NORBORNILACETAMIDA (351).

A una suspensión de 120 mg(3.1 mmol) de LiH₄Al en 20 ml de éter se adicionan, con agitación vigorosa, 200 mg (1.03 mmol) de (1R)- ó (1S)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-norbornoilacetamida (351) en cada caso, disueltos en 5 ml de éter anhidro. Después de 48 h a temperatura ambiente la mezcla se enfría en un baño de hielo, se hidroliza con 10 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno (3x100 ml). La fase orgánica se extrae con ácido clorhídrico al 10% (3x30 ml), la fase acuosa se lleva hasta pH alcalino utilizando solución al 30% de NaOH, se extrae con

cloruro de metileno (3x30 ml), se lava con solución saturada de cloruro sódico (2x20 ml), con agua (20 ml) y se seca sobre KOH. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 139 mg (75 %) de (1*R*)- o (1*S*)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-*N*-etilnorbornilamina (**202**).

(1*R*)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-*N*-etilnorbornilamina (1*R*-**202**):

$[\alpha]_D^{20} = -46.7^\circ$ (c=1.1; MeOH)

(1*S*)-2,2-dimetil-3-metilidén-1-*N*-etilnorbornilamina (1*S*-**202**):

$[\alpha]_D^{20} = 44.1^\circ$ (c=0.8; MeOH)

IR (CCl₄): $\nu = 3615(d); 3350(d); 3090(d); 1660(m); 1455(f); 1160(f); 380(mf) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 4.50(s; 1H); 4.35(s; 1H); 2.62(cd, J = 8 \text{ Hz}, J = 3 \text{ Hz}; 2H); 2.50-2.31(m; 1H); 2.20-1.60(m; 7H); 1.08(t, J = 8 \text{ Hz}; 3H); 1.10(s; 3H); 1.02(s; 3H) \text{ ppm}$.

¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 166.46(C_3); 99.66(=\underline{C}H_2); 70.44(C_1); 44.54(C_7), 40.39(C_4); 38.94(-\underline{C}H_2-CH_3); 37.68(C_2); 30.06(C_6); 26.73(C_5); 26.65(exo-CH_3); 25.92(endo-CH_3); 16.48(CH_3) \text{ ppm}$.

EM: $m/z(\%B) = 179 (M^+, 62); 164 (93); 150 (100); 136 (52); 122 (24); 110 (65); 96 (30); 82 (32)$.

VI.21. SÍNTESIS DE 2,2,3-TRIMETIL-1-N-ETILNORBORNILAMINA (203).

VI.21.1. SÍNTESIS DE 2,2,3-TRIMETIL-1-NORBORNILACETAMIDA (359 Y 360).

En un hidrogenador Parr se introduce una disolución de 200 mg (1.32 mmol) de 2,2-dimetil-3-metiliden-1-norbornilacetamida (351) en 50 ml de éter y se añaden 40 mg de Pd/C al 5% y se agita durante 48 h en presencia de hidrógeno a 3 atm de presión. Finalizada la reacción se filtra la disolución para separar el catalizador y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 200 mg que se purifican por cromatografía de elución (gel de sílice 20 mg, 30x2 cm, CH₂Cl₂/Et₂O 50%) obteniéndose 198 mg (98%) de 2,2,3-trimetil-1-norbornilacetamida (359 y 360).

VI.21.2. REDUCCIÓN DE 2,2,3-TRIMETIL-1-NORBORNILACETAMIDA (359 Y 360).

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado XXII.2, a partir de 200 mg de 359 y 360 se obtienen 144 mg (73%) de 2,2,3-trimetil-1-N-etilnorbornilamina (203).

Tras sucesivas recristalizaciones del clorhidrato de metanol/éter se consigue separar el isómero mayoritario, 2,2-dimetil-3-*endo*-metil-1-N-etilnorbornilamina (*endo*-203).

(1*R*)-2,2-dimetil-3-*endo*-metil-1-N-etilnorbornilamina:

$$[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ \text{ (c=1.0; MeOH)}$$

(1*S*)-2,2-dimetil-3-*endo*-metil-1-N-etilnorbornilamina:

$$[\alpha]_D^{20} = 4.6^\circ \text{ (c=1.2; MeOH)}$$

- IR (CCl₄): $\nu = 3300(\text{d}); 1460(\text{f}); 1380(\text{m}); 1160(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.
- ¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 2.62(\text{cd}, J = 7 \text{ Hz}, J = 2 \text{ Hz}; 2\text{H}); 1.82\text{-}1.40(\text{m}; 9\text{H}); 1.02(\text{t}, J = 7 \text{ Hz}; 3\text{H}); 0.95(\text{s}; 3\text{H}); 0.90(\text{d}; 3\text{H}); 0.85(\text{s}; 3\text{H}) \text{ ppm}$.
- ¹³C-RMN (DCCl₃): $\delta = 70.97(\text{C}_1); 50.15(\text{C}_4); 46.43(\text{C}_7); 40.42(-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3); 40.10(\text{C}_3); 38.90(\text{C}_2); 28.28(\text{CH}_3); 27.46 (\text{C}_6); 21.54(\text{CH}_3); 19.60(-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3); 16.46(\text{C}_5); 12.00(\text{endo-CH}_3) \text{ ppm}$.
- EM: $m/z(\%B) = 181 (\text{M}^+, 1); 152 (6); 124 (10); 110 (100); 96 (11); 82 (12)$.

VI.22. SÍNTESIS DE (1S)-7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-N-ETILNORBORNILAMINA (204).

VI.22.1. REACCIÓN DE 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-TRIFLILOXINORBORNANO CON ACETONITRILO (210c).

Una mezcla constituida por 4.2 g de trietilamina, 30 ml de acetonitrilo y 3.0 g (10.5 mmol) de 7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (210c), obtenidos tal y como se describe en el apartado XI.1, a partir de (1R)-fencona (170c), se introduce en una ampolla que se sumerge en un baño termostaticado a 160°C.

La mezcla reaccionante se mantiene a esta temperatura durante 5 días, al cabo de los cuales se trata la reacción y se purifica tal y como se indica en el apartado XXII.1, obteniéndose 1.4 g (76%) de (1S)-7,7-dimetil-2-metilidén-1-N-norbornilacetamida (353). $[\alpha]_D^{20} = +86.0$ (c = 0.79; MeOH).

VI.22.2. REDUCCION DE 7,7-DIMETIL-2-METILIDÉN-1-N-NORBORNILACETAMIDA (353).

Se lleva a cabo siguiendo el mismo método que en el apartado XXII.2, a partir de 300 mg (1.5 mmol) de (1S)-7,7-dimetil-2-metilidén-1-N-norbornilacetamida (353), obteniéndose 201 mg (75%) de (1S)-7,7-dimetil-2-metilidén-1-N-etilnorbornilamina (204). $[\alpha]_D^{20} = -6.3$ (c = 1.0; MeOH).

IR (CCl₄): $\nu = 3080(d); 3600(d); 1650(m); 1420(f); 1250(f) \text{ cm}^{-1}$.

¹H-RMN (DCCl₃): $\delta = 4.80(s; 1H); 4.62(s; 1H); 2.75(c, J = 7Hz; 2H); 1.12(t, J = 7 Hz; 3H); 1.09-2.02(m; 7H); 0.95(s; 3H); 0.79(s; 3H) \text{ ppm}$.

^{13}C -RMN (DCCl_3): $\delta = 156.00(\text{C}_2)$; $101.76(=\underline{\text{C}}\text{H}_2)$; $71.00(\text{C}_1)$; $47.02(\text{C}_7)$;
 $43.53(-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3)$; $38.45(\text{C}_4)$; $35.92(\text{C}_3)$; $32.22(\text{C}_5)$;
 $27.12(\text{C}_6)$; $20.32, 19.20(2 \text{ CH}_3)$; $16.55(-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3)$
ppm.

EM: $m/z(\%B) = 179 (\text{M}^+, 81)$; $164 (100)$; $150 (22)$; $136 (52)$; $119 (52)$; $117 (44)$.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES.

1) La sustitución metílica en cualquier posición del esqueleto del 1-trifilioxinorbornano da lugar a aumentos de las velocidades de solvolisis de los correspondientes triflatos en etanol del 60%. Las aceleraciones observadas alcanzan valores desde $1.59 \cdot 10^5$ para el 7,7-dimetil-1-trifilioxinorbornano (117) hasta $4.11 \cdot 10^2$ para el *endo*-2,2,3-trimetil-1-trifilioxinorbornano (254).

2) La solvolisis de 4,7,7-trimetil-1-trifilioxinorbornano (216) y 2,2-dimetil-1-trifilioxinorbornano (240) transcurre a través de carbocationes σ -deslocalizados con estructura tipo puente no clásica, al igual que sucede con los triflatos de 2,2,3 y 2,3,3-trimetil-1-norbornilo (254, 255, 252 y 253), estudiados anteriormente en nuestro grupo de investigación.

3) La formación de carbocationes no clásicos se debe fundamentalmente a la deslocalización de la carga positiva en los átomos de carbono C₁, C₂, C₃, C₄, y C₇, según los casos, sin que los efectos estéricos jueguen un papel fundamental.

4) Los cálculos de mecánica molecular realizados con el programa MMX han mostrado claramente que la reactividad de los triflatos estudiados por nosotros no está controlado por la energía de tensión $\Delta E_{st}(R^+-ROTF)$ generada durante la ionización, sino más bien por la deslocalización de la carga, como evidencia el hecho de que no exista correlación entre las velocidades de solvolisis y las energías de tensión de los correspondientes triflatos.

5) La técnica AM1 confirma los resultados obtenidos por mecánica molecular, y nos muestra una correlación aceptable entre C₁^{δ+} y lnk, es decir permite el estudio de la velocidad de solvolisis de derivados 1-norbornílicos, aunque con las siguientes limitaciones:

a) No es adecuada para casos de deslocalización extrema de carga, como es el caso de los cationes que presentan un metilo en posición 2-*exo*.

b) La técnica AM1 no permite asignar la deslocalización de carga a un determinado enlace σ , por lo tanto no permite la predicción de transposiciones.

6) Los triflatos 1-norbornílicos mono y disustituídos (a excepción del 2,2-dimetil-1-trifiloxinorbornano (**240**)) solvolizan con retención estructural a través de los correspondientes carbocationes clásicos, aunque sus velocidades de solvolisis son superiores a la del triflato de 1-norbornilo.

7) La solvolisis de 2- y 3-oxo-1-trifiloxinorbornanos en etanol del 60% transcurre respectivamente con transposición y contracción del enlace C₂-C₃, constituyendo un buen método de síntesis enantioespecífica de derivados del biciclo[2.1.1]hexano y de derivados 1,3-ciclopentánicos.

8) La solvolisis de 2,2-dimetil-3-metilidén-1-trifiloxinorbornano (**213**) y 7,7-dimetil-2-metilidén-1-trifiloxinorbornano (**210c**) en acetonitrilo, que transcurre a través de las correspondientes sales de nitrilio cabeza de puente, en un proceso análogo a la reacción de Ritter, constituye un buen método de síntesis de aminas cabeza de puente 1-norbornílicas con interesante actividad virostática.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Simonsen, J.; Owens, N.L.; *The Terpenes*, vol.II, Cambridge University Press, London, 1949.
2. Wagner, G.; Brickner, W.; *Chem. Ber.*, 1899, 32, 2302.
3. Meerwein, H.; van Ermuster, K.; *Chem. Ber.*, 1922, 55, 2500.
4. Wilson, C.L.; Nevell, T.P.; de Salas, E.; *J. Chem. Soc.*, 1939, 1188.
5. Vogel, P.; *Carbocation Chemistry* (Studies in Organic Chemistry), vol.21, Elsevier Science Publishers B.V., Oxford, New York, Tokyo, 1985.
6. Remick, A.E.; *Electronic Interpretations of Organic Chemistry*, Wiley and Sons, New York, 1943.
7. Winstein, S.; Trifan, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 1147.
8. a) Fry, J.L.; Lancelot, C.J.; Lam, L.K.M.; Harris, R.E.; Bingham, R.C.; Raber, D.J.; Hall, R.E.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2538.
b) Fry, J.L.; Harris, J.M.; Bingham, R.C.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2540.
c) Schleyer, P.v.R.; Fry, J.L.; Lam, L.K.M.; Lancelot, C.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2542.
9. Roberts, J.E.; Mazur, R.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 3542.
10. Bartlett, P.D.; *Nonclassical Ions*, Benjamin, New York, 1965.
11. Brown, H.C.; *The Nonclassical Ion Problem*, Plenum Press, New York, London, 1977 (pag. 49).
12. Ref. 11, pags.4-7, 84, 85.
13. Ref. 11, pags.191-192.
14. Stretwieser, Jr.A.; *Solvolytic Displacement Reactions*, Mc. Graw-Hill, New York, 1962.
15. a) Bateman, L.C.; Church, M.G.; Hughes, E.D.; Ingold, C.K., Taher, N.A.; *J. Chem. Soc.*, 1940, 979.

- b) Ingold, C.K.; *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2^a ed., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1969, sección 27.
16. Winstein, S.; Grunwald, E.; Jones, H.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2700.
17. Raber, D.J.; Harris, J.M.; *J. Chem. Ed.*, 1972, 49, 60.
18. Solomon, J.J.; Field, F.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1567.
19. a) Peters, E.N.; Brown, H.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 265.
b) Ikegami, S.; Vander, D.L.; Brown, H.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 7124.
20. Ref. 11, pag. 89.
21. Appeloig, Y.; Arad, D.; Lenoir, D.; Schleyer, P.v.R., *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 879.
22. a) Olah, G.A.; Mateescu, G.D.; Riemenschneider, J.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2529.
b) Olah, G.A.; Liang, G.; Mateescu, G.D.; Riemenschneider, J.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 8698.
23. a) Saunders, M.; Schleyer, P.v.R.; Olah, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5680.
b) Olah, G.A.; Prakash, G.K.S.; Arvanaghi, M.; Arret, F.A.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 7105.
c) Olah, G.A.; Prakash, G.K.S.; Saunders, M.; *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 440.
d) Yannoni, C.S.; Macho, V.; Myhre, P.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 7380.
e) Saunders, M.; Kates, M.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 3571.
24. Goetz, D.W.; Schlegel, H.B.; Allen, L.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8121.
25. Koch, W.; Liu, B.; De Frees, D.J.; Sunko, D.E.; Vancik, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, 183.
26. Laube, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 560.
27. Schleyer, P.v.R.; Sieber, S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1606.
28. Bartlett, P.D.; Knox, L.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3184.

29. Prill, E.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 62.
30. Traynham, J.G.; Dehn, J.S.; *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1545.
31. a) Bartlett, P.D.; Lewis, E.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1005.
b) Bartlett, P.D.; Cohen, S.G.; Cotman, J.D.; Kornblum, N.; Laundry, J.R.; Lewis, E.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1003.
32. Bartlett, P.D.; Greene, F.D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1088.
33. a) Suzuki, T.; Morita, K.J.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 31.
b) Kopecky, J.; Senejkal, J.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1931, 3889.
34. Fort Jr., R.C.; Schleyer, P.v.R.; *Advanc. Alicycl. Chem.*, **1966**, *1*, 300.
35. Fort Jr., R.C.; "Carbonium Ions", Edit: Olah, G.; Schleyer, P.v.R., vol.IV, pag. 1783, John Wiley and Sons, New York, **1973**.
36. Sherrod, S.A.; Bergman, R.G.; Gleicher, G.J.; Morris, D.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4615.
37. Wiberg, K.B.; Lowry, B.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3188.
38. Wallach, O; Walker, W; *Ann.*, **1892**, *271*, 285.
39. a) Bentley, T.W.; Bowen, C.T.; Morten, D.H.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5466.
b) Bentley, Z.W.; Carter, G.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5741.
40. Bentley, Z.W.; Roberts, K.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5852.
41. Fort, R.C.; Schleyer, P.v.R.; *Adv. Alicyclic. Chem.*, **1966**, *1*, 283.
42. Fort, R.C.; Schleyer, P.v.R.; *Carboniums Ions*, vol.4, pags. 1783-1835, Wiley (Intersciencie), New York, **1973**.
43. Laube, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *4*, 349.
44. a) Mc. Murray, J.E.; Lectka, T.; Hodge, C.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8867.
b) Mc. Murray, J.E.; Lectka, T.; *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 47.
45. a) Eaton, P.E.; Zhou, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3118.
b) Eaton, P.E.; Yang, C.X.; Xiong, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3225.
c) Hrovat, D.A.; Borden, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3227.

- d) Moriarty, R.M.; Tuladhar, S.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3228.
46. Olah, G.A.; Lee, Ch.S.; Prakash, G.k.S.; Moriarty, R.M.; Rao, M.S.Ch.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10728.
47. Hughes, E.D.; *Quat. Rev. Chem. Soc.*, **1948**, *2*, 107.
48. a) Brown, H.C.; Fletcher, R.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 1845.
b) Brown, H.C.; Peters, E.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2892.
49. Bartlett, P.D.; Tidwell, T.T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**; *90*, 4421.
50. a) Slutsky, J.; Bingham, R.C.; Schleyer, P.v.R.; Dickason, W.C.; Brown, H.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1969.
b) Tidwell, T.T.; *J. Org. Chem.*, **1956**, 3533.
51. Brown, H.C.; *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1248.
52. Brown, H.C.; Borkowski, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1894.
53. Bartlett, P.D.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**.
54. Doering, W.v.E.; Levitz, M.; Sayigh, A.; Sprecher, M.; Whelan, W.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1008.
55. Gleicher, G.J.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 582.
56. a) Bingham, R.C.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3189.
b) Müller, P.; Mareda, J.; *Cage Hydrocarbons*, cap.6, pag.189, Olah, G.A., Ed. John Wiley, New York, **1990**.
c) Fort, R.C.; *Carbonium Ions*, vol.IV, cap.32, Olah, G.A.; Schleyer, P.v.R.; Ed. John Wiley, New York, **1973**.
d) Greemberg, A.; Liebman, J.F.; *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York, **1978**.
57. Parker, W.; Tranter, R.L.; Watt, C.I.F.; Chang, L.W.K.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7121.
58. Tidwell, T.T.; *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3533.
59. Hoffmann, R.; Radom, L.; Pople, J.A.; Schleyer, P.v.R.; Hehre, W.J.; Salem, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6221.
60. Mareda, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1281.
61. Schleyer, P.v.R.; Fort, R.C.; Watts, W.E.; Comisarow, M.B.; Olah, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4195.

62. Olah, G.A.; Liang, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 194.
63. Brown, H.C.; *Boranes in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, **1972**, cap.VIII.
64. a) Ref. 56b, cap.6, pag.192.
b) Vease también: Wiberg, K.B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 312.
65. a) Allinger, N.L.; Chung, D.Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6798.
b) Allinger, N.L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8127.
66. Ref. 56b, cap.6, pag.195.
67. a) Bentley, T.W.; Bowen, C.T.; Morten, D.H.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5466.
b) Bentley, T.W.; Carter, G.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5741.
68. a) Grob, C.A.; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 426.
b) Olah, G.A.; Praskash, G.K.S.; Saunders, M.; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 440.
69. a) Müller, P.; Milin, D.; *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1808.
b) Müller, P.; Milin, D.; Feng, W.Q.; Houriet, R.; Della, E.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6169.
70. a) Müller, P.; Blanc, J.; Mareda, J.; *Chimia*, **1984**, *38*, 389.
b) Müller, P.; Blanc, J.; Mareda, J.; *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 635.
71. Wiberg, K.B.; Williams, V.Z. Jr.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3373.
72. Wiberg, K.B.; Lowry, B.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3188.
73. a) Della, E.W.; Elsey, G.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1299.
b) Della, E.W.; Pigon, P.E.; Tsanaktsidis, J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 833.
74. a) Grob, C.A.; Yang, C.X.; Della, E.W.; Taylor, D.K.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5945.
b) Della, E.W.; Taylor, D.K.; *Aust. J. Chem.*, **1990**, *43*, 945.
c) Della, E.W.; Schiesser, C.H.; *J. Chem. Res.*, **1989**, 172.
75. Ref. 5, pag.128.

76. Wiberg, K.B.; McMurdie, N.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5603.
77. Della, E.W.; Gill, P.M.W.; Schiesser, C.H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4354.
78. Müller, P.; Milin, D.; Feng, W.Q.; Houriet, R.; Della, E.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6169.
- 79 a) Adcock, W.; Krstic, A.R.; Duggan, P.J.; Shiner, V.J.; Coope, J.; Ensinger, M.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3140.
b) Adcock, W.; Iyer, V.S.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5259.
c) Adcock, W.; Abeywickrema, A.N.; Kok, G.K.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1387.
80. Adcock, W.; Abeywickrema, A.N.; *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2945.
81. Hrovat, D.A.; Borden, W.T.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2519.
82. a) Patai; *The Chemistry of sulphonic acids, esters and their derivatives.*, Ed. John Wiley, **1991**.
b) Stang, P.J.; Hanack, M.; Subramanian, L.R.; *Synthesis*, **1982**, 85.
83. a) Fort, R.C.; *Carbonium Ions*, vol.IV, cap.32, Olah, G.A.; Schleyer, P.v.R.; Ed. John Wiley, New York, **1973**.
b) Su, T.M.; Sliwinski, W.F.; Schleyer, P.v.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5386.
84. García Martínez, A.; García Fraile, A.; *An. Quím.*, **1980**, *76c*, 127.
85. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Ruano Franco, C; Soto Salvador, J.J.; Hanack, M.; Subramanian, L.R.; *Synthesis*, **1987**, 32.
86. a) Creary, X; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1625.
b) Creary, X.; *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *3*, 18.
87. Creary, X.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *44*, 3938.
88. a) Yoshida, M.; Takeuchi, K.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2566.
b) Takeuchi, K.; Kitagawa, T.; Ohga, Y.; Yoshida, M.; Akiyama, F.; Tsuyeno, A.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 280.
c) Takeuchi, K.; Akiyama, F.; Ikai, K.; Shibata, T.; Kato, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 873.
89. Wilt, J.W.; Parsons, C.T.; Schneider, C.A.; Schultenover, D.G.; Wagner, W.J.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 694.

90. a) Diana, G.D.; Pancic, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 410.
b) Reetz, M.T.; Maier, W.F.; Schwelluns, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 72.
91. a) May, P.J.; Glaxo Laboratories, Patente alemana, 2.410.492, C.A., **1975**, *82*, II, 16403n.
b) Ross, J.T.H.; Williams, D.R.; *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1977**, *39*, 1294.
92. Bixler, R.; Niemann, C.; *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 742.
93. Chow, A.W.; Jankeis, D.R.; Boover, J.R.E.; *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5427.
94. Berson, J.A.; Remonick, A.; Suzuki, S.; Reynolds-Warhoff, P.; Willner, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3986.
95. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; Gomez Marín, M.; Ruano Franco, C.; *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1282.
96. Finch, A.M.T.; Vaughan, W.R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1969**, *91*, 1416.
97. Santiago de la Moya Cerero, Tesis Doctoral. Resultados aún no publicados.
98. a) Denney, D.B.; di Leone, R.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4737.
b) Boehme, W.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2762.
c) Neumann, W.P.; *Synthesis*, **1987**, 665.
99. Bailey, P.S.; *Chem. Ber.*, **1955**, 799.
100. Esta memoria.
101. Santiago de la Moya Cerero, Tesis Doctoral.
102. Della, E.W.; Gile, P.M.; Sdriessen, C.H.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4354.
103. Hudlicky, M.; *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, **1984**.
104. Kabalka, G.W.; Summers, T.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1217.
105. Ram, S.; Spicer, L.D.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3741.
106. Molander, G.A.; Mc. Kie, J.A.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5007.

107. Curran, D.P.; Feving, T.L.; Jasperse, C.P.; Totleben, M.J.; *Synlett*, **1992**, 943.
108. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Osio Barcina, J.; Hanack, M.; Subramanian, L.R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1503.
109. Guedens, W.J.; Yperman, J.; Mullens, J.; Van Poucke, L.C.; *J. Chem. Education*, **1993**, *70*, 776.
110. a) Radom, L.; Pople, J.A.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5935.
b) Hrovat, D.A.; Borden, W.T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3227.
111. Schleyer, P.v.R.; Woodworth, C.W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6528.
112. Biemann, R.; Grob, C.A.; Küry, D.; Yao, G.W. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 2158.
113. Takeuchi, K.; Yoshida, M. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3772.
114. Grob, C.A.; Schaub, B.; Schlageter, M.G. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 57.
115. Fuso, F.; Grob, C.A.; Sawlewicz, P.; Yao, G.W. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 2098.
116. Peters, E.N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5627.
117. Schleyer, P.v.R.; Donalson, M.M.; Watts, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 375.
118. a) Gassmann, P.G.; Marshall, J.L.; Mc. Millan, J.G.; Hornback, J.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4282.
b) Lenoir, D. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 2055.
119. a) Grob, C.A.; Gründel, M.; Sawlewicz, P. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1502.
b) Ree, B.R.; Martin, J.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1660.
120. a) Tidwell, T.T. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1855.
b) Stirling, C.J.M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1613.
121. Takeuchi, K.; Ohga, Y.; Kitagawa, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5007.

122. Takeuchi, K.; Ohga, Y.; Munakata, M.; Kitagawa, T.; Kinoshita, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3335.
123. Müller, P.; Milin, D.; *Hel. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1808.
124. Leffler, J.E.; Grundwald, E.; *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley, New York, **1963**.
125. Dewar, M.J.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902.
126. a) Ebisu, K.; Batty, B.L.; Higaki, J.M.; Larson, H.O.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1995.
b) Wiberg, K.B.; Lowry, Br.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3188.
127. a) Newton, R.F.; Roberts, S.M.; *Synthesis*, **1984**, 389.
b) Imaki, K.; Okegawa, T.; Asai, Y.; *Eur. Pat. Appl. EP 181100*; C.A. **1986**, *105*, 97180.
c) Oppolzer, W.; Schneider, Ph.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3305.
d) Bertz, S.M.; Dabbagh, G.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *45*, 425.
128. Imaki, M.; Asai, Y.; Okegawa, T.; *Eur. Pat. Appl. EP 210772*; C.A. **1986**, *106*, 175951.
129. Dieter, R.K.; Tokles, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2040.
130. Nickom, A.; Nishida, T.; Frank, J.; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1075.
131. Baer, H.H.; Mateo, F.H.; Siemsen, L.; *Carbohydrate Research*, **1989**, *187*, 67.
132. Parrinello, G.; Stille, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7122.
133. a) Wu, Y.D.; Kirmse, W.; Houk, K.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4557.
b) Della, E.W.; Head, N.J.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2850.
134. Wiberg, K.B.; Lowry, B.R.; *J. Am. Chem. soc.*, **1963**, *85*, 3188.
135. Santiago de la Moya Cerero. Tesis Doctoral.
136. a) Booth, L.B.; Jibodu, K.O.; Proença, N.F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**, 1067.
b) Kevile, D. N.; Wang, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 618.

- c) Booth, L.B.; Jibodu, K.O.; Proença, N.F.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 1151.
- d) Vedejs, F.; Engler, D.A.; Mullins, M.J.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3109.
137. Borch, R.F.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 442.
138. García Martínez, A.; Martínez Alvarez, R.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Hanack, M.; Subramanian, L.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 581.
139. García Martínez, A.; Martínez Alvarez, R.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; Herrera Fernandez, A.; Osío Barcina, J.; Pargada Iglesias, L.; Unanue Reyes, A.; Hanack, M.; Subramanian, L.R.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1237.
140. a) Brecknell, D.J.; *Aust. J. Chem.*, **1984**, *37*, 1075.
b) Rylander, P.; *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, **1979**.
141. Santiago de la Moya Cerero. Tesis Doctoral.
142. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; *Síntesis de aminas cabeza de puente con esqueleto norbornílico de alta actividad virostática*. Patente Nacional nº 9003095.
143. Eish, J.J.; *Organometallic Synthesis*, **1981**, vol.2, 173.
144. Mathew, C.P.; Verghese, J.; *Indian J. Chem.*, **1979**, 174.