

Tesis de Posgrado

Reacciones de Aril-Litio con monóxido de carbono

Vitale, Arturo Alberto

1981

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Vitale, Arturo Alberto. (1981). Reacciones de Aril-Litio con monóxido de carbono. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1650_Vitale.pdf

Cita tipo Chicago:

Vitale, Arturo Alberto. "Reacciones de Aril-Litio con monóxido de carbono". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1981.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1650_Vitale.pdf

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

REACCIONES DE ARIL-LITIO
CON MONOXIDO DE CARBONO

ARTURO ALBERTO VITALE

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Química

- 1981 -

1650

A mis padres,
a mi hermana.

**Mi más profundo agradecimiento
a la Doctora Norma Sbarbati de
Nudelman por su guía, su apoyo
y sus consejos, que tanto han
contribuido a formarme .**

Agradezco también:

a UMYMFOR (CONICET-FCEyN) por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (R.M.P), espectros de masas (E.M.), cromatografías gas líquido cuantitativas, cromatografías gas líquido complementadas con espectros de masas y microanálisis que se usaron durante el transcurso del presente trabajo .

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, sin cuya colaboración no hubiera sido posible este trabajo .

A los amigos del Departamento de Química Orgánica por el aliento y el apoyo brindado .

Al señor Jorge García por su colaboración con las figuras .

INDICE

Pag.

CAPITULO 1

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS

Introducción	1
A) Grado de asociación en ausencia de donores de electrones.....	2
B) Grado de asociación en presencia de donores de electrones.....	4
C) Determinación de estructuras por espectrometría de rayos X	7
D) Mediciones espectroscópicas	11
E) Medidas de los calores de interacción.....	15
F) Estabilidad de los agregados de los compuestos organolíticos	18
G) Cálculos teóricos	22
Referencias bibliográficas.....	33

CAPITULO 2

METODOS DE PREPARACION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS

A) Preparación a partir de un derivado halogenado y litio metálico	36
B) Preparación por metalación	41
C) Intercambio metal-halógeno	47
Conclusiones	53
Referencias bibliográficas	55

CAPITULO 3REACCION DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS CON MONOXIDO
DE CARBONO

A) Compuestos organomagnesianos	58
B) Compuestos organosódicos	73
C) Compuestos organocíncicos	75
Referencias bibliográficas	76

CAPITULO 4REACCION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS CON MONOXIDO DE
CARBONO

Introducción	78
1) Reacción con óxidos de carbono	
a) Reacción con dióxido de carbono	79
b) Reacción con subóxido de carbono	80
2) Reacción con compuestos carbonílicos	
a) Reacción con cetenas	81
b) Reacción con aldehidos y cetonas	81
c) Reacción con derivados de ácido	82
3) Reacción con carbonilos metálicos	82
4) Reacción de alquil-litio con monóxido de carbono ...	85
5) Reacción de aril-litio con monóxido de carbono	87
I.- Estudio de la reacción de o-anisil-litio con monó- xido de carbono	94
a) Reacción de o-anisil-litio en solución de éter etílico a distintas temperaturas	95
b) Reacción de o-anisil-litio con monóxido de car- bono en solución de THF	96

	Pag.
II.- Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono ..	107
a) Efecto del solvente	107
b) Efecto de la temperatura	110
c) Efecto del tiempo de reacción	111
d) Hidrólisis con anhídrido acético	113
e) Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de DABCO	116
III.- Reacciones de otros aril-litio con monóxido de carbono	116
Referencias bibliográficas	118

CAPITULO 5

REACCION DE FENIL-LITIO CON MONOXIDO DE CARBONO EN PRE- SENCIA DE HALUROS DE ALQUILO

1) Obtención de alcoholes terciarios	120
2) Obtención de alcoholes terciarios funcionalizados ..	131
Referencias bibliográficas	136

CAPITULO 6

MECANISMO DE LA REACCION DE CARBONILACION

Introducción	137
1) Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono .	140
2) Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono	148
Discusión	150
Referencias bibliográficas	168

CAPITULO 7

PARTE EXPERIMENTAL

A) Purificación de gases y solventes170

B) Métodos de preparación de reactivos, intermediarios
y productos176

C) Reacciones llevadas a cabo con fenil-litio204

D) Reacciones llevadas a cabo con otros aril-litio214

Referencias bibliográficas219

INDICE DE TABLAS222

INDICE DE FIGURAS225

LISTA DE COMPUESTOS NUMERADOS226

RESUMEN 231

C A P I T U L O 1

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS

Introducción

La fórmula que se utiliza para representar a los compuestos orgánicos del litio, en general, en las reacciones químicas es "RLi", y puede advertirse que es adecuada en la mayoría de las reacciones .

No obstante, es muy dudoso que los compuestos organolíticos existan en la forma monomérica en condiciones normales. Usualmente se encuentran asociados consigo mismos, o formando complejos de coordinación cuando están en presencia de donores de electrones .

Solamente en condiciones muy especiales pueden encontrarse en forma de monómero, como por ejemplo, cuando los mismos son generados por reacción de radicales alquilo con átomos de litio en una matriz de argón a 15 K ^{1, 2}.

En estas condiciones, y con el objeto de estudiar la naturaleza de las uniones C-Li, se analizaron los

espectros infrarrojos de estos compuestos, y el hecho más interesante observado es la baja constante de fuerza de deformación de la unión C-Li, que es de $0,12 \text{ mdin/\AA}^2$, lo que sugeriría un considerable carácter iónico de la unión .

Sin embargo, muchas de las propiedades físicas de estos compuestos son incompatibles con una estructura iónica, lo que indicaría algún tipo de unión mucho más compleja .

A) Grado de asociación en ausencia de donores de electrones

Entre las propiedades de estos compuestos se destaca la solubilidad de los alquil-litio en hidrocarburos. Por ejemplo : etil-litio, butil-litio, t-butil-litio y otros compuestos organolíticos son solubles en solventes como hexano, ciclohexano o benceno³. Este hecho no está de acuerdo con una estructura iónica .

Los estudios llevados a cabo acerca del estado de agregación en que se encuentran los alquil-litio en soluciones de hidrocarburos, demostraron que éstos están asociados, y esta asociación persiste aún en fase vapor .

Para determinar el grado de asociación, se realizaron mediciones de las propiedades coligativas, como las que se obtienen por el método isopiéstico, crioscópico o ebulloscópico .

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos, se observa que los alquil-litio se encuentran como hexámeros en la mayoría de los casos, excepto cuando poseen una cadena en la po-

sición α o β , en cuyo caso se encuentran como tetrámeros³.

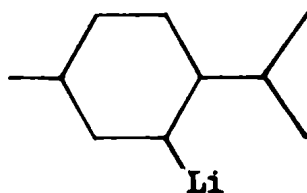
El caso del mentil-litio, I, es excepcional, ya que existe como dímero, probablemente debido a sus mayores requerimientos estéricos⁵.

Tabla 1

Compuestos organolíticos: grado
de asociación en hidrocarburos

RLi	solvente	conc. M	i^a	ref
etil-litio	benceno	0,006-0,19	6,1 ⁺ -0,18	4
	ciclohexano	0,006-0,08	6,0 ⁺ -0,12	4
n-butil-litio	ciclohexano	0,002-0,6	6,0 ⁺ -0,12	4
t-butil-litio	benceno	0,26-0,66	4,0 ⁺ -0,04	4
mentil-litio	benceno	0,10-0,38	1,93-2,04	5
	ciclohexano	0,23-0,29	2,17-1,95	5
bencil-litio	benceno	0,007-0,036	2,2 ⁺ -0,03	4

a: i = peso molecular/ peso fórmula .



I

Es necesario destacar que el grado de asociación se mantiene constante en un amplio rango de concentraciones, y no hay evidencias de disociación de los agregados aún en soluciones diluidas; es más, se ha observado que los compuestos organolíticos se encuentran en forma de tetrámeros o hexámeros aún en fase gaseosa, lo que ha sido comprobado mediante la espectrometría de masas de compuestos como el t-butil-litio, para el que se han encontrado partículas tetraméricas⁶.

B) Grado de asociación en presencia de donores de electrones

Los compuestos organolíticos son deficientes en electrones en el sentido formal, y en su comportamiento frente a las bases de Lewis.

Los modos de interacción entre estos compuestos y las bases de Lewis pueden ser de dos tipos: a) coordinación de la base al oligómero tal cual, b) depolimerización para dar complejos de grado de polimerización más bajo, y los

sitios dejados vacantes son ocupados por coordinación con las bases de Lewis .

Igual que en el caso de los hidrocarburos, se ha medido el grado de asociación de los compuestos organolíticos en distintos solventes donores de electrones a partir de las medidas de sus propiedades coligativas .

West y Waack⁷, aplicando el método de medida de presión de vapor, determinaron el grado de asociación de distintos compuestos organolíticos en solventes etéreos, los que pueden apreciarse en la tabla 2 .

Tabla 2

Compuestos organolíticos: grado de asociación en solventes etéreos

RLi	solvente	conc. M	i
metil-litio	éter etílico	0,15-0,12	4
	T.H.F.	0,10-1,20	4
n-butil-litio	éter etílico	0,15-1,10	4
bencil-litio	T.H.F.	0,03-0,65	1
fenil-litio	T.H.F.	0,05-0,65	2

Como puede observarse, el grado de asociación en estos solventes es más bajo que en los hidrocarburos, ya que forman tetrámeros o dímeros, y en el caso del bencil-litio, éste se encuentra como monómero .

Como los compuestos organolíticos son muy buenos ácidos de Lewis, en condiciones normales no se puede eliminar la base coordinada al aducto, por lo tanto se han aislado compuestos cristalinos sólidos, de los cuales se ha determinado su composición. En la tabla 3 se muestran algunos ejemplos .

Tabla 3

Composición de complejos de R Li con distintos ligandos

R Li	ligando (L)	relación molar RLi:L	ref
metil-litio	Et ₂ O	1:1	8
n-butil-litio	TMEDA ^a	1:1	9
n-butil-litio	DABCO ^b	4:1	10
t-butil-litio	T.H.F.	2:1	11
bencil-litio	DABCO	1:1	12
fenil-litio	DABCO	4:1	10
fenil-litio	TMEDA	1:1	13

a: N,N,N',N'-tetrametil-1,2-diaminoetano .
b: Diazabicyclo-2,2,2-octano .

Como puede observarse en la tabla 3, las relaciones entre los ligandos y los compuestos organolíticos son variables, dependiendo de cada uno de ellos.

Los datos de la tabla 2 muestran que estos compuestos permanecen asociados en presencia de donores de electrones, y los de la tabla 3 muestran que pueden interactuar entre ellos para dar compuestos estequiométricos.

Había que determinar si las estructuras de los oligómeros son afectadas por la presencia de los donores de electrones, y si también se encuentran en forma de compuestos estequiométricos en solución .

La investigación reveló que en general no existen estructuras hexaméricas en presencia de donores de electrones, salvo algunos casos muy especiales, como por ejemplo el del etil-litio, que sigue existiendo como hexámero aún en presencia de pequeñas cantidades de trimetilamina en benceno¹⁴.

En cambio, se ha observado que en muchos casos la estructura tetramérica persiste aún en presencia de donores de electrones como la quinuclidina o el THF³.

C) Determinación de estructuras por espectrometría de rayos X

Las estructuras cristalinas de varios compuestos orgánicos del litio han sido determinadas por espectrometría de rayos X.

En el caso de los tetrámeros, se han observado las unidades tetraméricas en cristales de etil-litio¹⁵. En ésta los átomos de litio se encuentran en los vértices de

un tetraedro regular, y cada radical alquilo está coordinado con dos átomos de litio, como puede observarse en la figura 1.

También ha sido determinada la estructura de un hexámero con cristales de ciclohexil-litio¹⁶, ésta se muestra en la figura 2, los átomos de litio se encuentran ubicados en los vértices de un octaedro regular, y cada radical alquilo se coordina con tres átomos de litio .

Figura 1 : Estructura cristalina del etil-litio determinada por rayos X .

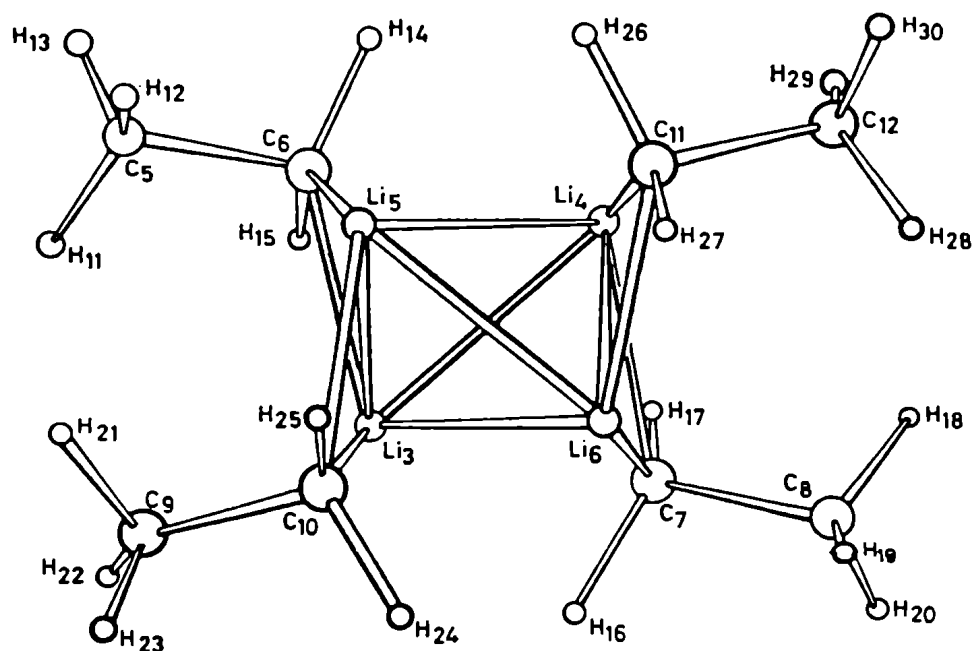
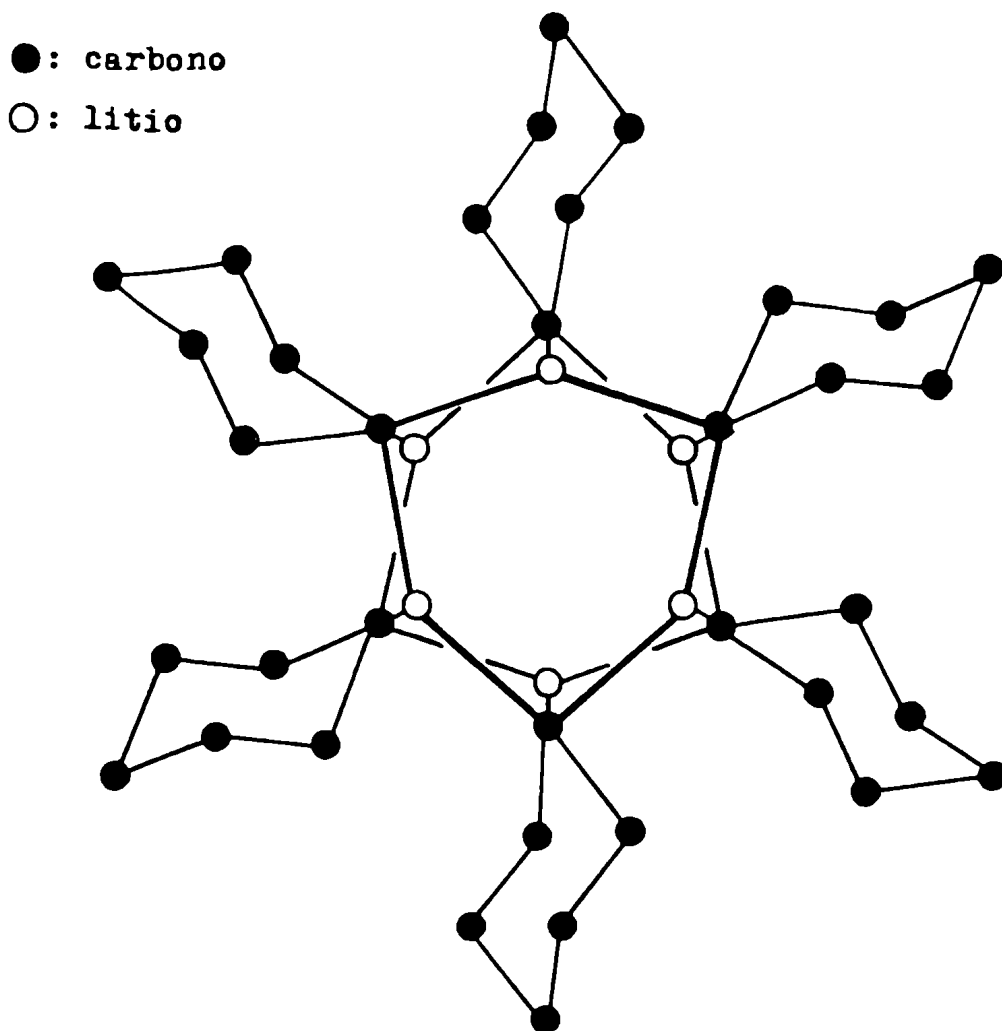
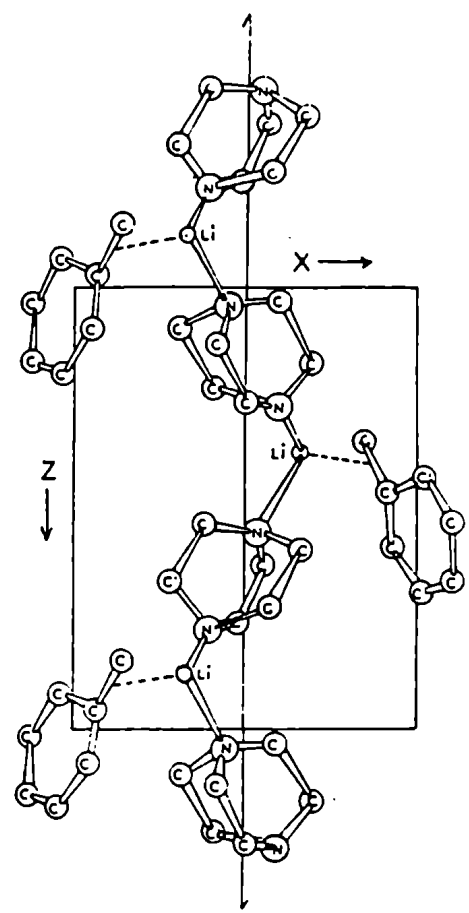


Figura 2 : Estructura cristalina del hexámero de ciclohexil-litio determinada por rayos X .



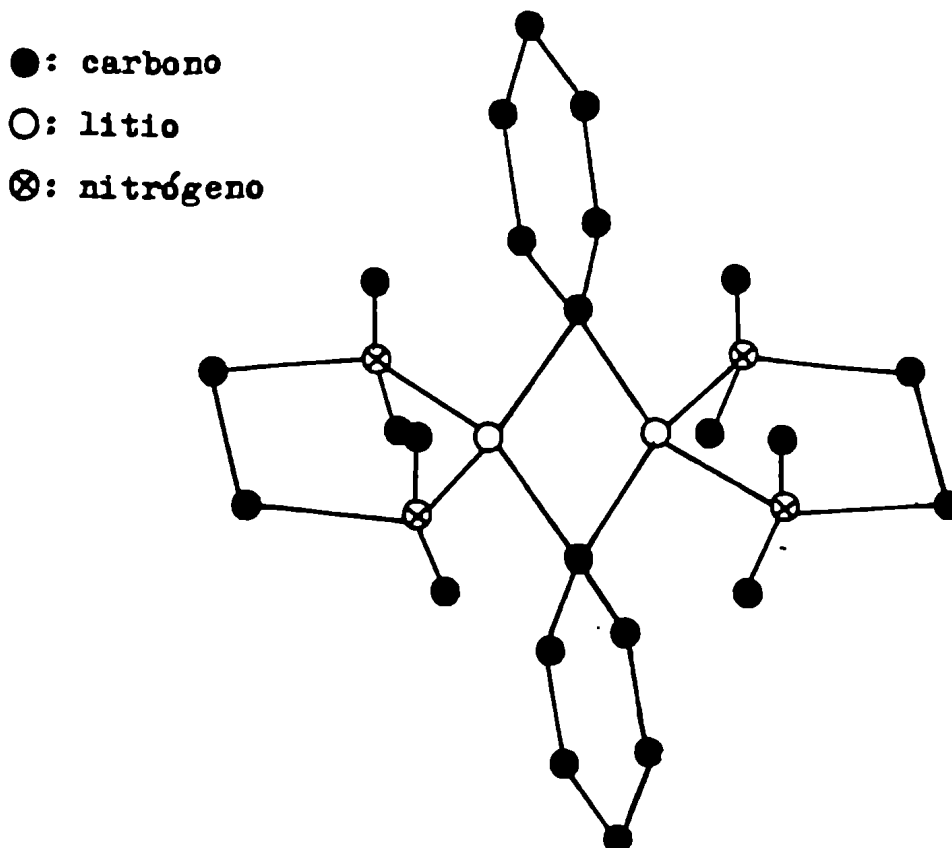
En lo referente a estructuras formadas por complejos de compuestos organolíticos con bases donoras de electrones, ha sido determinada la que corresponde al complejo de bencil-litio y DABCO¹², es una estructura polimérica que contiene pares iónicos de anión bencilo y catión litio, coordinados con dos medias jaulas de DABCO a cada catión litio, la misma puede observarse en la figura 3 .

Figura 3 : Estructura cristalina del complejo bencil-litio-DABCO determinada por rayos X .



Otra estructura que nos interesa y que ha sido recientemente determinada es la del dímero de fenil-litio coordinado con TMEDA¹³. El cristal tiene una celda unitaria monoclinica que contiene cuatro moléculas del dímero. En cada molécula, dos átomos de litio están unidos por dos grupos fenilo que hacen de puente, y por el agregado de un ligando bidentado como el TMEDA cada átomo de litio adquiere el número de coordinación cuatro, como puede observarse en la figura 4 .

Figura 4 : Estructura cristalina del complejo de fenil-litio con TMEDA determinada por rayos X .



D) Mediciones espectroscópicas

Los derivados orgánicos del litio han sido estudiados por métodos espectroscópicos como la resonancia magnética nuclear y la espectrometría ultravioleta.

La resonancia magnética nuclear es un método muy poderoso para estudiar la estructura de estos compuestos en solución. Se han hecho espectros de ^1H , ^{13}C , ^6Li y ^7Li . El inconveniente que presentan estos estudios es el rápido intercambio de los grupos alquilo entre los átomos de litio .

Para n-butil-litio en solución de hidrocarburos

no se ha observado acoplamiento $^{13}\text{C} \cdots ^7\text{Li}$ ¹⁷, pero sí se ha observado acoplamiento en soluciones de t-butil-litio en hidrocarburos, y en estos casos muestran más de una resonancia para el átomo de ^7Li ¹⁸.

La comparación de las constantes de acoplamiento $^{13}\text{C} \cdots ^1\text{H}$ y los desplazamientos químicos de los C α a la unión C-Li, con las que se observan para los respectivos hidrocarburos, confirma la presunción de que la unión C-Li no es muy iónica, como puede verse en la tabla 4 .

Tabla 4

Comparación de las constantes de acoplamiento J y los desplazamientos δ .

RLi	solvente	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$J^{13}\text{C}-^1\text{H}$	ref
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$	hexano	+182	100	17
$n\text{-C}_4\text{H}_{10}$	puro	+181	125	17
PhCH_2Li	benceno	+174	116	19
PhCH_3	T.H.F.	+172	126	19

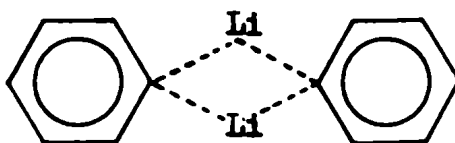
Otro hecho notable es que el espectro de t-butil-litio en ciclopentano no presenta acoplamiento $^6\text{Li} - ^7\text{Li}$, lo cual implicaría que no existe una unión Li-Li pese a la corta distancia involucrada²⁰.

Los compuestos aril-litio en éter etílico han sido estudiados por U.V. y R.M.N., pero la estructura de los dímeros en solución no ha sido bien establecida.

Se ha argumentado en base a la similitud de los espectros U.V. de los aril-litio y los correspondientes azabencenos (que son compuestos isoelectrónicos con los correspondientes carbaniones arilo), que los aril-litio pueden ser formulados como sales de carbaniones^{21, 22}.

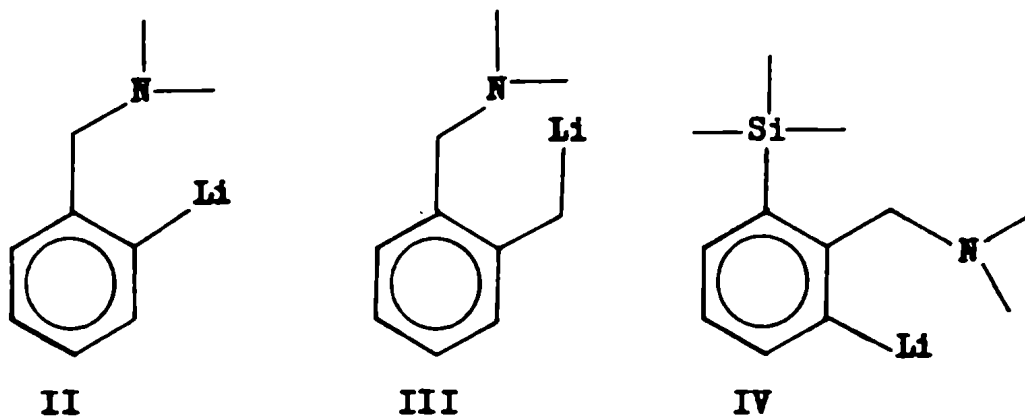
Una posible estructura del dímero de fenil-litio en solución sería la de la figura 5.

Figura 5



Cada átomo de litio estaría ubicado en forma de puente entre los dos radicales fenilo, y los donores de electrones se coordinarían a los átomos de litio por los orbitales p vacantes.

Viswanathan y Wilkie²³ aislaron y caracterizaron los siguientes compuestos de litio: o-litio-N,N-dimetilbencilamina (II); α -litio-o-metilbencildimetilamina (III) y o-litio-o-trimetilsilildimetilbencilamina (IV), los datos espectroscópicos muestran evidencia de la asociación intramolecular N:Li. Estos compuestos se comportan como electrolitos débiles en solución de dimetilsulfóxido .



También llevaron a cabo estudios sobre el peso molecular, para determinar claramente si la interacción entre el átomo de nitrógeno y el de litio era intermolecular o intramolecular. Los pesos moleculares se determinaron por descenso crioscópico en dimetilsulfóxido, y se observó que son muy dependientes de la concentración: a bajas concentraciones, el factor i es menor que dos, y aumenta a cuatro a altas concentraciones. Esta dependencia indica que es posible más de un ordenamiento, y éste puede ser el resultado de ambas interacciones, inter o intramoleculares N-Li .

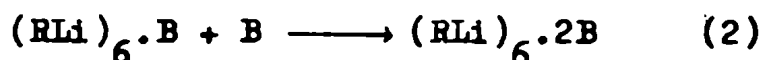
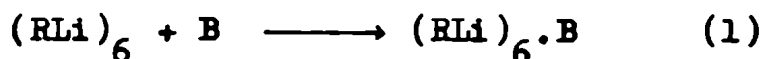
Estos compuestos presentan una particularidad notable con respecto a los compuestos organolíticos comunes; como ya se ha visto, éstos forman aductos cristalinos aislables con donores de electrones como los éteres y las aminas a causa de su carácter electrón-deficiente, lo que los convierte en muy buenos ácidos de Lewis. En el caso que se está considerando, se pueden obtener los compuestos II, III, y IV absolutamente libres de éter y a temperatura ambiente. Esta pérdida de acidez se presume que es debida a la interacción del nitrógeno del grupo amino, cuyos electrones neutralizan el sitio "ácido" del litio, impidiendo la coordinación con otras bases .

E) Medidas de calores de interacción

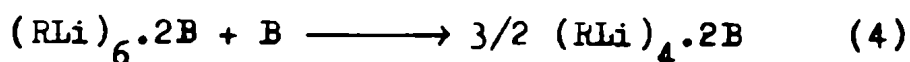
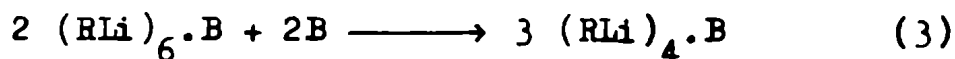
Quirk y Kestler^{24,25} midieron los calores de interacción de n-butil-litio en hexano a diferentes concentraciones, con el agregado de bases donoras como el THF, tetrahidrotiofeno, trietil-amina y trietil-fosfina .

Representaron las entalpías de interacción vs. el agregado de base y lo más notable se observó en el gráfico en el que se representaba al THF como base agregada. Este mostraba un brusco cambio de pendiente cuando la relación (THF)/(RLi) era igual a 1:2, lo que se interpretó como una brusca conversión del hexámero a tetrámero. Con las otras bases no se presentaba tal fenómeno, y los cambios de pendiente eran mucho más suaves .

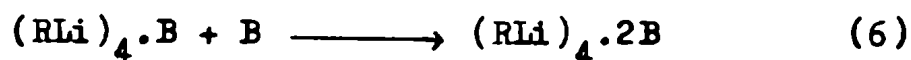
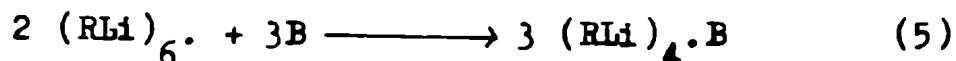
La reacción exotérmica inicial en la solvatación del butil-litio puede deberse a la coordinación de las dos bases con las caras vacías del hexámero (ec.1 y 2) .



Cuando la relación (THF):(RLi) es igual a 0,5 , el decrecimiento de entalpía, más allá de esta relación, puede ser interpretado como un efecto compuesto de una interacción exotérmica de la base, combinado con una conversión endotérmica de hexámeros a tetrámeros (ec.3 y 4), este último proceso sería el determinante de la brusca caída entálpica observada .



Otra posible explicación para esta dependencia de la concentración, es que la coordinación con THF conduzca directamente al tetrámero (ec.5 y 6)



Las determinaciones de entalpías de interacción del alquil-litio con bases como el THF; 2-metil THF; éter etílico; 2,5-dimetil THF; tetrahidrotiofeno; trietilfosfina y trietilamina, condujeron a la obtención de medidas de basicidad relativa ²⁶. Se estudiaron los compuestos que se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

Compuestos estudiados para medir la basicidad relativa de distintas bases donoras de electrones .

RLi	solvente	i
etil-litio	ciclohexano	6
n-butil-litio	benceno	6
trimetil-silil-litio	ciclohexano	6
" "	benceno	4
i-propil-litio	benceno	4
t-butil-litio	ciclohexano	4

Para todos los casos el orden de basicidad encontrado fue: THF > 2-metil THF > 2,5-dimetil THF > éter etílico > trietilfosfina > trietilamina > tetrahidrotiofeno, independientemente del compuesto organolítico .

Estos resultados son sorprendentes, ya que los compuestos estudiados incluyen especies que están en forma de tetrámeros o de hexámeros, y se esperaría una interacción diferente según su estructura; no obstante, el orden de interacción es el mismo en todos los casos .

Esta no dependencia del estado de agregación del alquil-litio, implica que el orden de basicidad es una propiedad que depende fundamentalmente de la interacción $RLi \cdot B$, más que del grado de polimerización del mismo . En la tabla 6 pueden observarse las entalpías de interacción para algunos de estos compuestos .

Tabla 6

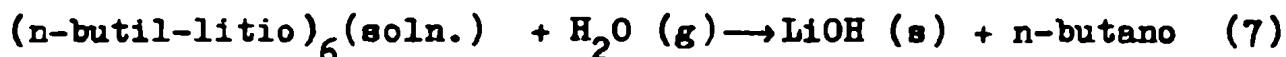
Entalpías de interacción $RLi:B$

Base	ΔH (kcal/mol) n-butil-litio (en hexano)	ΔH (kcal/mol) trimetilsilil- metil-litio (en ciclohexano)
THF	7,4	10,4
2-metil-THF	6,3	10,4
2,5-dimetil-THF	4,6	9,7

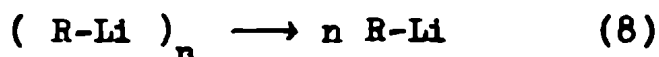
F) Estabilidad de los agregados de los compuestos organolíticos

La determinación experimental de la estabilidad de los tetrámeros y hexámeros, presenta enormes dificultades experimentales, por lo tanto hay pocos datos termoquímicos al respecto.

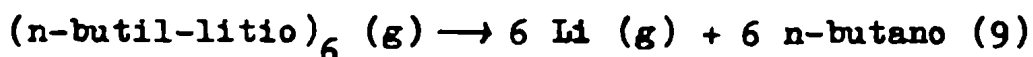
Se ha determinado el calor de hidrólisis de n-butil-litio mediante la reacción 7²⁷.



Se han medido los calores de combustión²⁸ y de vaporización²⁹ de etil-litio y butil-litio, pero esta información es insuficiente para determinar la entalpía de la reacción 8 que es la buscada.



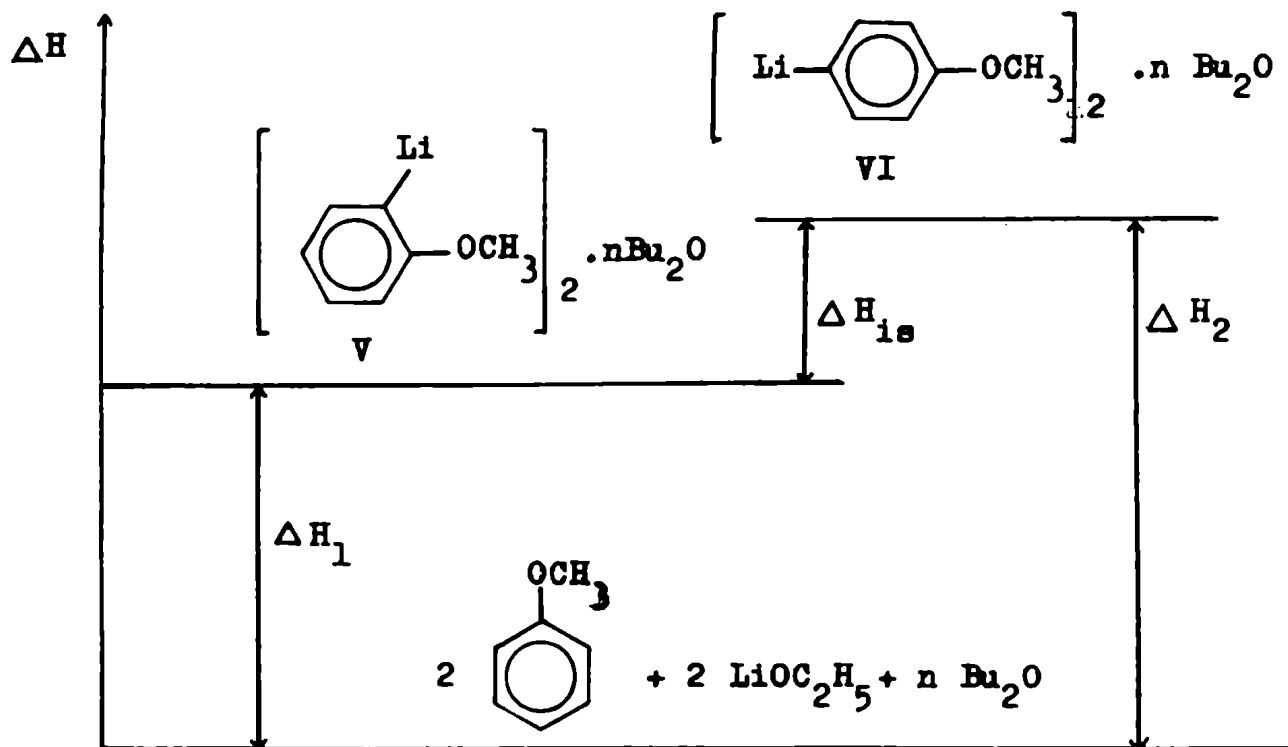
Se ha deducido una entalpía de 494 kcal/mol³⁰ para la reacción 9, la que correspondería a una energía de aproximadamente 80 kcal/mol por cada par electrónico en la red de orbitales.



Beak y Siegel³¹ realizaron el estudio de las diferencias de entalpía de reacción de o-anisil-litio, V, y p-anisil-litio, VI, con etanol en éter butílico, para probar la estabilización intramolecular del átomo de litio por los electrones disponibles del oxígeno del metoxilo en la posición orto.

Se procedió llevando a cabo la hidrólisis de ambos compuestos disueltos en éter n-butílico y midiendo los calores de reacción según se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



ΔH_1 : entalpía de hidrólisis de o-anisil-litio (V) con etanol .

ΔH_2 : entalpía de hidrólisis de p-anisil-litio (VI) con etanol.

$\Delta H_{is} = \Delta H_1 - \Delta H_2$: entalpía de isomerización .

Los valores de entalpía se obtuvieron midiendo las calorías liberadas a distintas concentraciones en el rango de 0,2 a 0,7 M. Las pendientes proveen los datos que se muestran en la tabla 7 .

Tabla 7

Entalpías de reacción de o y p-anisil-litio en distintos solventes .

ΔH (kcal/mol)	Bu ₂ O	TMEDA
ΔH_1	-54,5	-51,2
ΔH_2	-62,8	-54,0
ΔH_{1s}	8,3	2,8

Los autores suponen que el p-anisil-litio en solución se encuentra como dímero, ya que su estructura es semejante a la del fenil-litio. El grado de asociación se determinó por el método isopiéstico, se encontró que es dímero en solución dentro del rango de concentraciones de 0,56 a 0,71 M .

Las diferencias entre las energías cinéticas y las del punto cero son muy pequeñas. Por lo tanto las diferencias de entalpía que se observan en la tabla 7 pueden ser tomadas como reflejo de las diferencias en las energías de unión, energías de complejación específica o efectos de solvente.

El hecho de que la entalpía de hidrólisis de VI es 8,3 kcal/mol menor que la de V en Bu_2O , es consistente con la asociación intramolecular del litio con el oxígeno en V. Esto también es consistente con la observación de que la diferencia se reduce a 2,8 kcal/mol en TMEDA, un solvente que se coordina con los compuestos organolíticos mucho mejor que el Bu_2O , por lo tanto será menor el efecto de coordinación del grupo metoxilo en orto, ya que éste competirá con el del TMEDA .

Teniendo en cuenta esta estabilización intramolecular, ha sido elegido el o-anisil-litio como reactivo para una parte del trabajo realizado en la presente tesis. Se supone que si el reactivo está estabilizado por la coordinación entre el oxígeno y el litio, el intermediario formado en la reacción con monóxido de carbono (como se verá en el capítulo 4), estaría estabilizado de la misma forma, ya que es energéticamente favorable la formación de un ciclo de cinco miembros, como se muestra en la figura 6; y la elección del p-anisil-litio como compuesto de estudio, fue hecha para comparar las reactividades de ambos compuestos con monóxido de carbono, considerando a éste como referencia para evaluar los efectos inductivos y de resonancia del grupo metoxilo.

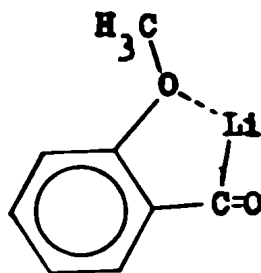


Figura 6

G) Cálculos teóricos

Con el objeto de determinar las características de la unión C-Li, y de los factores de enlace responsables de los diferentes grados de asociación de moléculas de reactivos organolíticos entre sí, o de éstos con moléculas donoras de electrones, se han hecho algunos cálculos teóricos.

Los primeros fueron cálculos del tipo Hückel de las energías de los orbitales moleculares del tetrámero $(\text{CH}_3\text{Li})_4$ ³² y del supuesto dímero³³. Más recientemente³⁴ se ha aplicado el método de Hückel extendido (EH), y el del campo autoconsistente con desprecio total de recubrimiento diferencial (SCF-CNDO), desarrollado por Pople, Santry y Segal³⁵.

Como puede apreciarse en la tabla 8, cuando el metil-litio se polimeriza, la población de la unión C-H permanece esencialmente constante, y la disminución en el solapamiento en la unión C-Li está compensada por la nueva unión Li-Li en el tetrámero. Las energías totales (en eV) son -282,32 y -1241,75 para el SCF, lo cual favorece al tetrámero como más estable. Igual resultado relativo se obtiene con el método EH, pero los valores absolutos son menos confiables por las aproximaciones groseras del método .

El solapamiento de cualquiera de los átomos de carbono es el mismo con cada uno de los átomos de litio de la cara triangular más cercana, mientras que no existe carácter de enlace entre el átomo de carbono y el de litio más alejado, i.e. el que está debajo de la cara triangular (figura 7).

Esto sugiere que cada unidad CLi_3 está unida

por una unión delocalizada sobre cuatro centros.

Tabla 8

Poblaciones de solapamiento del metil-litio monómero y tetrámero calculadas por los métodos EH y SCF .

Compuesto	Unión	EH	SCF
CH ₃ Li	Li-C	0,370	0,482
	C-H	0,830	0,654
(CH ₃ Li) ₄ (total/át.Li)	Li-Li	0,168	0,424
	Li-C	0,148	0,333
	Li-C'	-0,029	0,027
	C-H	0,846	0,629

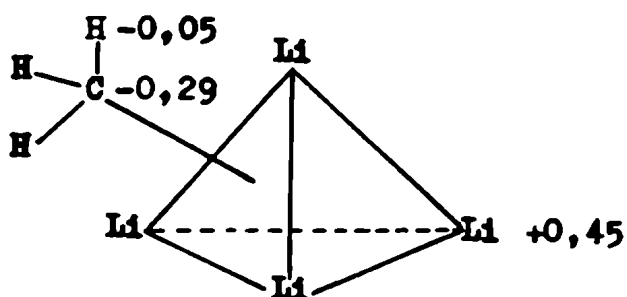


Figura 7

El primer estudio "ab initio" de un compuesto orgánico litiado, fue realizado en 1976 por Streitwieser y col.³⁶ para el metil-litio. Cálculos de densidades electrónicas muestran que la unión C-Li no tiene carácter covalente con apreciable grado de recubrimiento orbital, y describen el metil-litio monomérico en términos de unión C-Li fundamentalmente iónica, con una transferencia de 0,8 e del litio al metilo.

En el mismo año, Pople y col.³⁷ publicaron un importante trabajo de cálculos "ab initio" de numerosas moléculas incluyendo entre ellas la de metil-litio. El principal objetivo de este estudio fue determinar las diferencias energéticas entre una estructura planar y una tetraédrica para distintos compuestos; sorprendentemente, los cálculos muestran que una estructura planar para el metil-litio, con el átomo de litio como puente del carbanión planar, y el ángulo H_a-C-H_b de 115° (cercano al valor ideal 120°), (figura 8) difiere sólo en $+42$ kcal/mol con respecto a la figura tetraédrica. La población de solapamiento indica un grado significativo de unión entre H_a y Li, contrariamente a lo sugerido por Streitwieser; este carácter de unión C-Li covalente fue luego comprobado en numerosos cálculos del mismo grupo³⁸

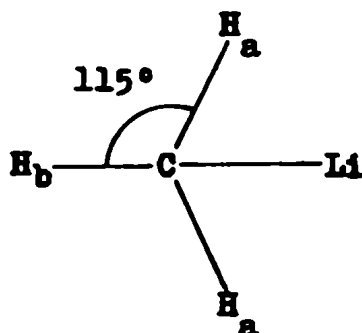
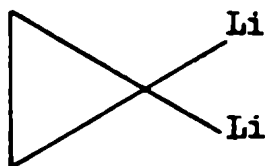


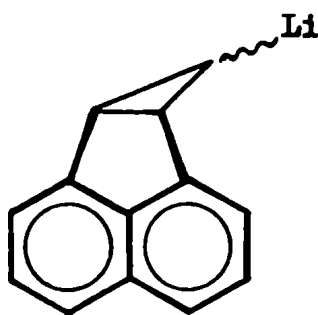
Figura 8

El caso del 1,1-dilitiociclopropano (VII) es más sorprendente aún, los cálculos indican que la estructura planar tiene una energía 7 kcal/mol menor que la tetraédrica !



VII

Según Pople y col. después de una centuria de carbono tetraédrico, estos resultados invitan a una verificación experimental. En otros compuestos, aunque la estructura tetraédrica es la más estable, es tan poca la diferencia energética con la planar que puede observarse estereomutación. Así por ejemplo se sabe que el derivado del ciclopropil-litio (VIII) experimenta inversión en solución³⁹.



VIII

En el caso de compuestos alifáticos no saturados como: etinil-litio; alil-litio; 1,3-dilitio-aleno; ciclopropenil-litio los cálculos favorecen un notable grado de carácter iónico de la unión C-Li⁴⁰.

Estos mismos autores establecen un orden de estabilidad de reactivos organolíticos mediante los cálculos de las entalpías de reacciones isodéamicas⁴¹ (reacciones en las que se mantiene el número de uniones de cada tipo, pero cambian su relación una a otra), tomando el metil-litio monómero como referencia; por ejemplo, el alil-litio es más estable que el metil-litio por 23,3 kcal/mol. Teniendo en cuenta las entalpías de las distintas reacciones isodéamicas, se deduce un orden de estabilidad: etinil-litio > propinil-litio > ciclopropenil-litio > alenil-litio > metil-litio > 1-propenil-litio .

Aparentemente la deslocalización de electrones es en estos compuestos la responsable de la exotermicidad de estas reacciones isodéamicas.

En 1980 se publicó el primer estudio "ab initio" en el más alto nivel de un compuesto organolítico; fue realizado en colaboración entre las Universidades de Harvard y Texas⁴².

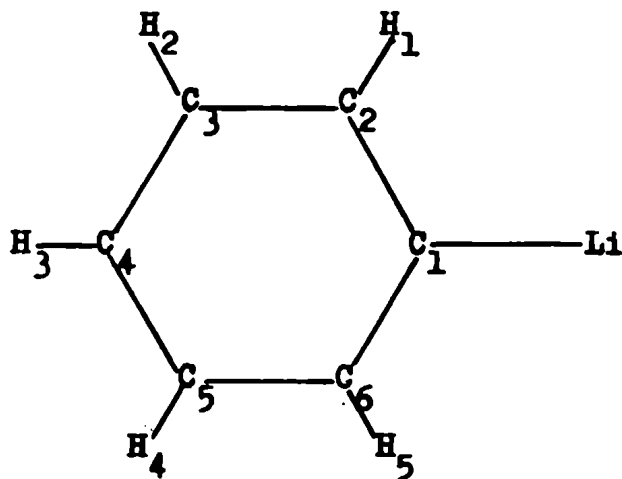
Dada la complejidad del método, sólo se calculó para el metil-litio monómero. La confiabilidad de los resultados del cálculo "ab initio" es fuertemente dependiente del conjunto de los orbitales de base que se elige. Los autores comenzaron con funciones gaussianas y realizaron distintos niveles de aproximación, (incluyendo interacción de con-

figuración), por lo cual los resultados son altamente confiables .

Sus principales conclusiones son: a) se observa una notable variación en la energía y en el momento dipolar al añadir un orbital 2 p (usualmente los orbitales 2 p no ocupados se omiten en los cálculos con litio); b) inclusión de múltiples exponentes 2 p, o aún 3 d sobre el litio, no tiene mayor influencia; c) el momento dipolar calculado para el mayor nivel de aproximación es de 5,42 D; d) se estimó que la separación de carga a lo largo de la unión C-Li es de 0,55-0,60 e, dato bastante cercano al calculado originalmente por Streitwieser .

Si bien estos cálculos son los más exactos hasta el momento, el estudio mecanocuántico de los compuestos alifáticos está aún en su etapa inicial, y sigue siendo materia de controversia .

Con respecto a los compuestos aril-litio, aún no se han publicado cálculos teóricos. En un intento de investigar si la naturaleza de la unión C-Li en la molécula de fenil-litio tiene características semejantes a las de las moléculas de alquil-litio, hemos calculado las energías totales del monómero y del dímero del fenil-litio, al cual se le ha asignado la geometría indicada en la figura 9; para el caso del dímero también se realizaron cálculos con los datos de estructura cristalina obtenidos por difracción de rayos X^{13} . En este caso las posiciones simétricas de núcleo bencénico no son equivalentes, y por lo tanto se identificaron con números distintos los átomos de carbono respectivos en la tabla 9 .

Figura 9 : geometrías optimizadas

Longitudes de unión (Å)	
C-H	1,083
C-C	1,40
C-Li	2,243

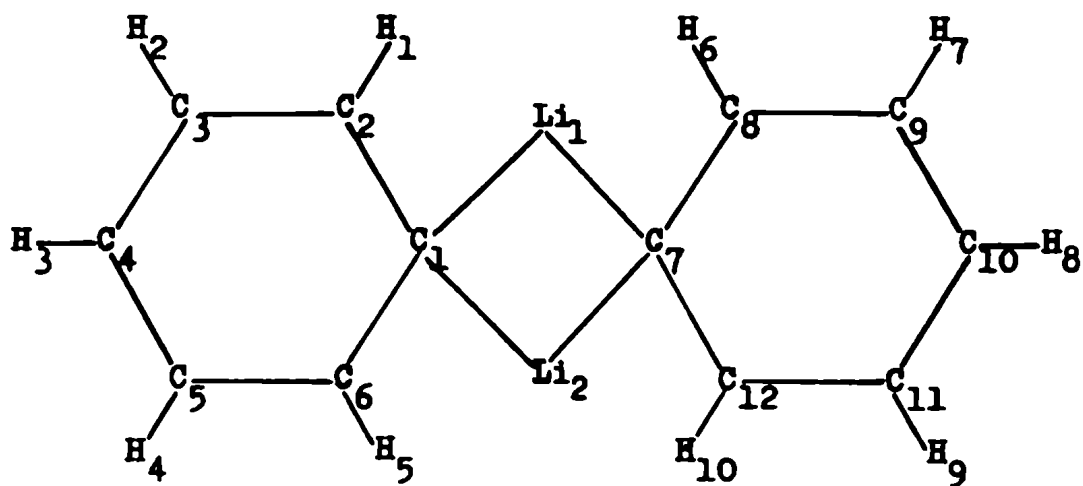
Monómero de fenil-litioDímero de fenil-litio

Tabla 9

Poblaciones atómicas ^a

át.	monómero	dímero	dímero rayos X
C ₁	4,2296	4,1056	4,1094
C ₂	3,9581	3,9364	3,9245
C ₃	4,0088	4,0028	4,0185
C ₄	3,9974	3,9876	4,0066
C ₅			4,0171
C ₆			3,9217
H ₁	1,0513	1,0156	1,0218
H ₂	1,0243	1,0077	0,9935
H ₃	1,0199	1,0054	0,9935
H ₄			0,9930
H ₅			1,0269
Li	0,6679	0,9763	0,9734

a: no se dan los simétricos

Longitudes de unión de rayos X (Å)

C ₁ -C ₂	1,399	C ₆ -C ₁	1,401
C ₂ -C ₃	1,393	C ₁ -Li ₁	2,208
C ₃ -C ₄	1,367	C ₇ -Li ₁	2,278
C ₄ -C ₅	1,357	Li-Li	2,490
C ₅ -C ₆	1,375		

Dado que se quería obtener información sobre las estabilidades relativas en base a datos de energías totales, el método de Hückel no se consideró adecuado ya que desprecia la repulsión de "core" y las interacciones entre los electrones .

El cálculo "ab initio" no es posible por el número de orbitales de base, (64 para el dímero, sin contar los orbitales 2 p que necesariamente deberían incluirse).

Se optó por el método SCF-INDO y se usó un programa CNINDO, versión 3.3.3. traído de la Universidad de Cambridge. En esencia el método es semejante al desarrollado por Pople, sólo que se le han añadido orbitales 3 d por la técnica de Galasso⁴³.

La iteración se repitió hasta obtener autoconsistencia con una tolerancia de 10^{-6} en la energía total. Como datos se obtuvieron los autovectores y los correspondientes autovalores, la matriz densidad, la población atómica y los momentos dipolares. La longitud de la unión C-Li optimizada resultó ser de 2,243 Å. Se obtuvo una energía total de -94,127290 u.a. y -46,703788 u.a. para las geometrías optimizadas del dímero y del monómero respectivamente (u.a.: unidad atómica = 627 kcal/mol). Con respecto a la optimización la única variable fue la unión C-Li, las restantes uniones del núcleo bencénico se mantuvieron invariables e iguales a los valores standard.

Cabe aclarar que una limitación conocida del método empleado es que no reproduce exactamente los valores absolutos de las energías totales experimentales, pero sí es

Tabla 10

SCF-INDO poblaciones de solapamiento en el fenil-litio con geometrías optimizadas para el monómero y el dímero

Unión	Monómero	Dímero
C ₁ -C ₂	0,9343	0,9085
C ₂ -C ₃	0,9310	0,9433
C ₃ -C ₄	0,9570	0,9539
C ₂ -H ₁	0,6695	0,6633
C ₃ -H ₂	0,6766	0,6785
C ₄ -H ₃	0,6779	0,6795
C ₁ -Li	0,5266	0,4184
H ₁ -Li	0,0168	0,0218
C ₁ -C ₇		-0,0047
Li-Li		0,5474

Energía del monómero : -46,703788 u.a.

Energía del dímero : -94,127290 u.a.

Energía de estabilización : $E_{\text{dím}} - 2 (E_{\text{mon}}) = -0,720324$ u.a.

Momento dipolar del monómero : 6,30940 D

Momento dipolar del dímero : 0 D

válido para revelar tendencias. Por comparación de ambos datos es fácil ver que la estructura del dímero está favorecida por 451,6 kcal/mol. Obviamente, los resultados calculados pertenecen a fase gaseosa y es lógico suponer que en solución las diferencias no serán tan grandes, si bien debe mantenerse la tendencia mostrada.

Como puede observarse en la tabla 9, tanto en el dímero como en el monómero, el átomo de carbono que está unido al átomo de litio lleva carga negativa, lo que sugiere que el fenil-litio podría considerarse en principio como una sal de litio del carbanión fenilo, siendo mayor la separación de cargas en el caso del monómero. No obstante puede apreciarse un solapamiento positivo entre el átomo de carbono y el de litio, lo que indicaría cierto grado de covalencia en la unión C-Li, como puede verse en la tabla 10 .

Observando los autovectores de las salidas correspondientes se advierte una contribución positiva de los orbitales 2 p no ocupados en el átomo de litio, lo que sirve para caracterizar a este compuesto como una molécula deficiente en electrones. Esta participación de los orbitales 2 p es consistente con los resultados observados en los cálculos "ab initio" de metil-litio, lo que en principio no es necesariamente esperable debido a las aproximaciones de la técnica INDO.

La coincidencia con los resultados "ab initio" otorga mayor confiabilidad a los datos obtenidos con el método de cálculo empleado . .

Referencias bibliográficas

- 1 - L. Andrews, J. Chem. Phys. 47, 4834 (1967).
- 2 - L. Andrews y T. G. Carver, J. Phys. Chem. 72, 1743 (1968).
- 3 - H. L. Lewis y T. L. Brown, J. Am. Chem. Soc. 92, 4664 (1970).
- 4 - T. L. Brown, Accounts Chem. Res. 1, 23 (1968).
- 5 - W. H. Glaze y C. H. Freeman, J. Am. Chem. Soc. 91, 7198 (1969).
- 6 - M. Y. Darensbourg, B. Y. Kimura, G. E. Hartwell y T. L. Brown, J. Am. Chem. Soc. 92, 1236 (1970).
- 7 - P. West y R. Waack, J. Am. Chem. Soc. 89, 4395 (1967).
- 8 - T. V. Talalaeva, A. N. Rodionov y K. A. Kocheskov, Doklady Akad. Nauk. SSSR, 140, 847 (1961).
- 9 - A. W. Langer, Trans. New York Acad. Sci. 28, 741 (1965).
- 10 - C. G. Screttas y J. F. Eastham, J. Am. Chem. Soc. 87, 3276 (1965).
- 11 - F. A. Settle, M. Haggerty y J. F. Eastham, J. Am. Chem. Soc. 86, 2076 (1964).
- 12 - S. P. Patterman, I. L. Karle y G. D. Stucky, J. Am. Chem. Soc. 92, 1150 (1970).
- 13 - D. Thoennes y E. Weiss, Ber. 111, 3157 (1978).
- 14 - T. L. Brown, R. L. Gerteis, D. A. Bafus y J. A. Ladd, J. Am. Chem. Soc. 86, 2135 (1964).
- 15 - E. Weiss y G. Hencken, J. Organometallic Chem. 21, 265 (1970).
- 16 - R. Zenger, W. Rhine y G. D. Stucky, J. Am. Chem. Soc. 96, 6048 (1974).
- 17 - L. D. Mc Keever y R. Waack, Chem. Comm. 750 (1969).
- 18 - G. E. Hartwell y T. L. Brown, J. Am. Chem. Soc. 88, 4625 (1966).

- 19 - R. Waack, L. D. Mc Keever y M. A. Doran, Chem. Comm. 117, (1969).
- 20 - T. L. Brown, L. M. Seitz y B. Y. Kimura, J. Am. Chem. Soc. 90, 3245 (1968).
- 21 - G. Fraenkel , D. G. Adams y R. R. Dean, J. Phys. Chem. 72, 944 (1968).
- 22 - G. Fraenkel, F. S. Dayagi y S. Kobayashi, J. Phys. Chem. 72, 953 (1968).
- 23 - C. T. Viswanathan y C. A. Wilkie, J. Organometallic Chem. 54, 1 (1973).
- 24 - R. P. Quirk, D. E. Kestler y R. D. Delaney, J. Organometallic Chem. 59, 45 (1973).
- 25 - R. P. Quirk y D. E. Kestler, J. Organometallic Chem. 72, C 23 (1974).
- 26 - R. P. Quirk y D. E. Kestler, J. Organometallic Chem. 127, 111 (1977).
- 27 - P. A. Fowell y C. T. Mortimer, J. Chem. Soc. 3792 (1961).
- 28 - Y. A. Lebedev, E. A. Miroshnichenko y A. M. Chaikin, Doklady Akad. Nauk. SSSR, 145, 1288 (1962). cf. C. A. 58, 2906g(1963)
- 29 - A. M. Chaikin, Zhur. fiz. Khim. 36, 130 (1962). cf. C. A. 58, 7387e(1963).
- 30 - T. L. Brown, Adv. Organometallic Chem. 3, 365 (1965).
- 31 - P. Beak y B. Siegel, J. Am. Chem. Soc. 96, 6803 (1974).
- 32 - E. Weiss y E. A. C. Lucken, J. Organometallic Chem. 2, 197 (1964).
- 33 - I. B. Golovanov y A. K. Piskunov, Zh. Strukt. Khim. 5, 933 (1964). cf. C. A. 62, 8514d(1965).
- 34 - A. H. Cowley y W. D. White, J. Am. Chem. Soc. 91, 34 (1969).
- 35 - J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, J. Chem. Phys. 43, 5129 (1965).

- 36 - A. Streitwieser, J. E. Williams, S. Alexandratos y J. M. Mc Kelvey, J. Am. Chem. Soc. 98, 4778 (1976).
- 37 - J. B. Collins, J. D. Diel, E. D. Jemmis, Y. Apelrig, P. Von Schleyer, R. Seeger y J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc. 98, 5419 (1976).
- 38 - Entre otros: G. Rauscher, T. Clark, D. Poppinger y P. Schleyer, Angew.Chem 90, 306 (1978).; T. Clark, E. D. J. Pura, J. S. Binkley y J. A. Pople, J. Organometallic Chem. 150, 1 (1978).
- 39 - J. F. Harrison, Acc. Chem. Res. 7, 378 (1974).
- 40 - E. D. Jemmis, J. Chandrasekar y P. Von Scleyer, J. Am. Chem. Soc. 101, 2848 (1979).
- 41 - W. J. Hehre, R. Ditchfield, L. Radom y J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc. 92, 4796 (1970).
- 42 - G. D. Graham, D. S. Manynick y W. N. Lipscomb, J. Am. Chem. Soc. 102, 4572 (1980).
- 43 - G. Galasso, Z. Naturfosch, 284, 1951 (1973).

C A P I T U L O 2

METODOS DE PREPARACION DE LOS COMPUESTOS ORGANOLITICOS

Los métodos principales que se utilizan para preparar la gran mayoría de los compuestos organolíticos son: i) el intercambio metal halógeno entre un compuesto organolítico y un derivado halogenado; ii) la metalación, (sustitución de un hidrógeno por el átomo de litio de un compuesto organolítico), y también se pueden preparar de manera similar a los reactivos de Grignard .

A.-Preparación a partir de un derivado halogenado y litio metálico .

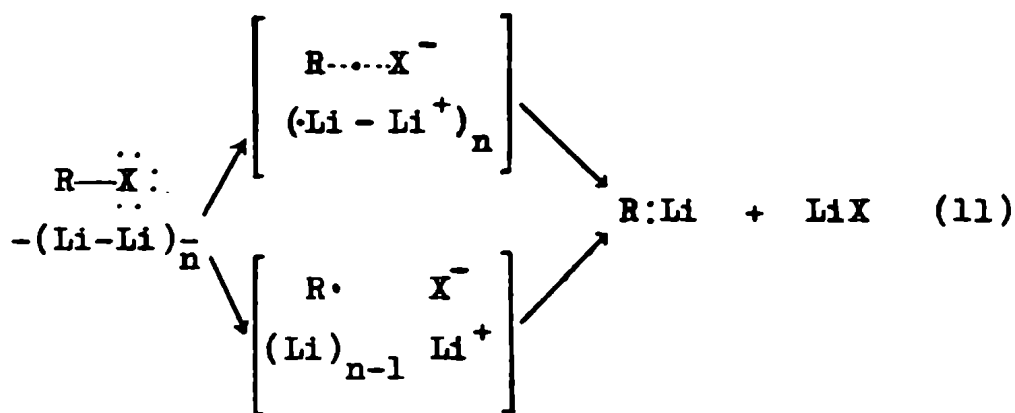
En general, es sencillo obtener el derivado organolítico (ec. 10), con preferencia a la reacción de Wurtz, si se cuidan las condiciones de reacción¹.



El mecanismo involucrado no está completamente elucidado, si bien el hecho de que los productos laterales encontrados en la reacción son hidrocarburos (alcanos y alquenos), sugiere la presencia de un mecanismo por vía de radicales. Sin embargo, algunos haluros de ciclopropano reaccionan con racemización sólo parcial^{2, 3}, y haluros de ciclohexilo rígidos como el cloruro de 4-t-butil-ciclohexilo y el cloruro de mentilo, dan mezcla de derivados epiméricos, independientemente de la composición de la mezcla de haluros de partida⁴.

La cinética de una reacción heterogénea de este tipo es difícil de estudiar; se ha informado que la reacción en THF o en éter etílico, es de primer orden para el haluro y de orden cero para el metal⁵.

El tipo de mecanismo más aceptado es el que involucra la transferencia de un electrón del haluro de alquilo a la superficie del metal como primer paso de la reacción, (ec. 11)^{2, 6}.



Nosotros hemos empleado este método para la preparación de n-butil-litio (ver parte experimental) .

Según nuestra experiencia, los factores que hay que tener en cuenta para llevar a cabo este tipo de reacciones con altos rendimientos son: la naturaleza del haluro, la pureza del litio y su estado de agregación, y el solvente; y en menor grado, la atmósfera inerte en que realizará la reacción, y las trazas de impurezas .

Los haluros más convenientes son cloruros y bromuros, los ioduros en menor grado porque tienen gran tendencia a dar la reacción de Wurtz, y los fluoruros no reaccionan.

El factor fundamental para decidir entre los cloruros y los bromuros, es su tendencia a dar reacciones laterales, los bromuros reaccionan más fácilmente que los cloruros, pero dan la reacción de Wurtz en un porcentaje mayor que ellos .

Otro factor importante es el hecho de que los haluros de litio pueden formar complejos con los compuestos organolíticos que pueden interferir en algunas reacciones.

Además hay que tener en cuenta que los bromuros y los ioduros de litio son solubles en solventes etéreos, en un grado mayor que los cloruros, por lo tanto si se necesita un reactivo con un alto grado de pureza con respecto a los haluros de litio, es preferible usar el cloruro correspondiente .

Con respecto al tipo y pureza del litio usado, es preferible que éste tenga la mayor superficie expuesta para reaccionar; por eso se usa alambre de litio recién cortado en pequeños trozos, o litio en emulsión finamente dividido.

Otra variable de gran importancia es la cantidad de sodio que pueda contener el litio. Se ha encontrado que el litio libre de sodio no reacciona con los haluros orgánicos⁷, mientras que altas proporciones de sodio aumentan las reacciones laterales. La cantidad óptima de sodio se encuentra entre el 1 y el 2 %. También la presencia de cobre metálico en forma de limaduras o virutas en pequeña cantidad puede mejorar el rendimiento de la reacción⁸. En nuestra experiencia, es conveniente adquirir el reactivo ya con ese título de sodio, dado que la formación de la aleación con la composición exacta y homogénea en el medio dispersante no es fácil, y resulta también medianamente peligroso como para prepararla en un laboratorio convencional.

Los solventes utilizados pueden ser éteres o hidrocarburos, muchos alquil-litio son solubles en hidrocarburos, y se preparan fácilmente en este medio. Esta es una diferencia importante con respecto a los reactivos de Grignard.

La limitación en el uso de los éteres como solventes, es que éstos son atacados por el compuesto organolítico, produciendo alcóxidos; es extremadamente difícil obtener los reactivos libres de alcóxidos^{9, 10}, que además se descomponen durante su almacenamiento.

En nuestro trabajo el n-butil-litio se preparó en hexano; en los casos en que se necesitó soluciones de reactivos organolíticos en éteres, éstas se prepararon en el momento de usarlas.

Finalmente como ejemplo del uso de este método de preparación, se ha agrupado en la tabla 11 la forma de ob-

tención de algunos de los compuestos más comunes. Generalmente éstos se utilizan luego para la obtención de otros compuestos organolíticos más complejos mediante reacciones de metalación o de intercambio metal halógeno .

Tabla 11

Obtención de RLi por la reacción directa $RX + Li$

RX	Solvente	T°C	%	Ref.
CH_3Cl	THF	-10	77-98	11
n-BuCl	pentano	reflujo	93-98	13
n-BuBr	pentano	reflujo	93-98	13
n-BuCl	THF	-25	74	11
PhCl	Et_2O	-10	90	14
PhBr	THF	-60	98	11
PhI	Et_2O	reflujo	80	12

Puede observarse que en general los rendimientos son muy buenos, y las condiciones en que pueden prepararse son variadas .

Los reactivos que son preparados en hidrocarburos tienen la ventaja de que pueden conservarse por un tiempo relativamente largo, no sucede lo mismo con los que son preparados en éteres, en éste caso se recomienda su uso inmediato .

B.-Preparación por metalación

Otro de los métodos utilizados para la preparación de los compuestos organolíticos es la metalación. Esta consiste en la sustitución de un hidrógeno de un compuesto por un átomo de litio de un reactivo organolítico más básico según la reacción 12. Como en general, un hidrocarburo aromático es más ácido que uno alifático, se pueden obtener de esta manera una gran variedad de reactivos organolíticos aromáticos.



En principio, se podría preparar así el fenil-litio a partir de benceno, ya que el pK_a del benceno es 37 y el pK_a de los alcanos es 42; en efecto el benceno es metalado por los alquil-litio, aunque la reacción tiene lugar muy lentamente .

Tomando ésto como base, se podría predecir que un sustituyente atractor de electrones en el anillo, facilitaría la metalación, y un sustituyente donador de electrones la dificultaría. Pero esta hipótesis no es correcta ya que un compuesto como el anisol es metalado rápidamente por n-butil-litio¹⁵.

Otro hecho importante para destacar es que la metalación de derivados aromáticos se produce casi con exclusividad en la posición orto al sustituyente .

Esto sería lógico para un sustituyente atractor de electrones, pero también ocurre con sustituyentes donores de electrones, en los cuales se produce metalación casi exclusivamente en la posición orto; o con una elevada preponderancia de ésta frente a las otras posiciones, como se ha observado en el caso del anisol¹⁶ y de la N,N-dimetil-anilina³⁹.

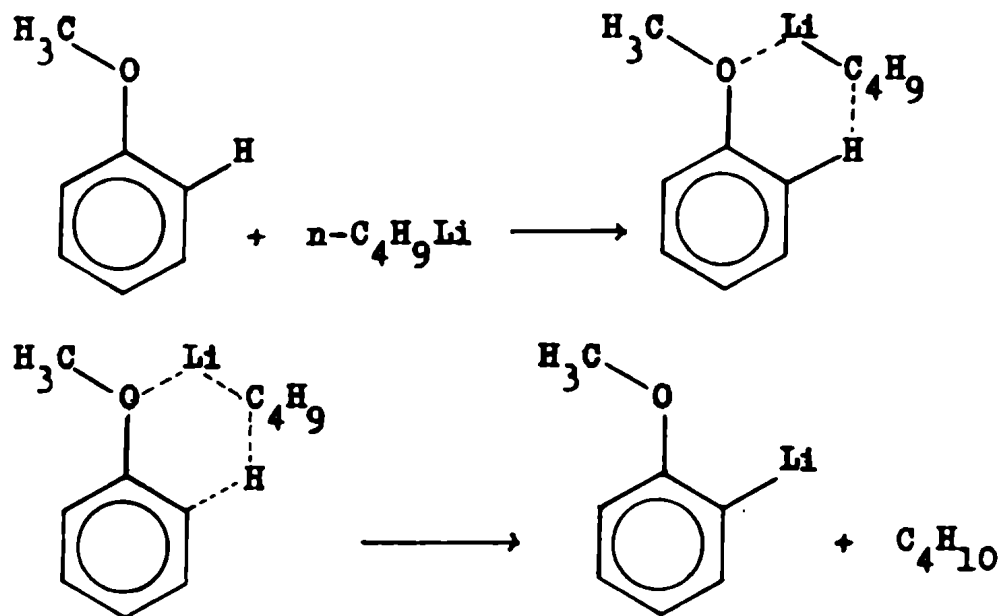
Un hecho común a todos los sustituyentes que favorecen la metalación en orto, es que contienen pares de electrones capaces de coordinarse con los reactivos organolíticos. De esta manera, en el estado de transición, el compuesto organolítico está coordinado con los electrones del sustituyentes, y es orientado a la posición orto.

Como se ha discutido en el capítulo 1, el grupo metoxilo es uno de los sustituyentes elegidos para el estudio de carbonilación debido a los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno. En la reacción de metalación del anisol por un alquil-litio, estos electrones se coordinan con el átomo de litio en el estado de transición. La interacción de los mismos con los orbitales π del anillo aromático está muy disminuida y practicamente opera solamente el efecto inductivo, obteniéndose así el o-anisil-litio con un 99,8 % de pureza¹⁶.

El mecanismo detallado de esta reacción de metalación está todavía en discusión. Se ha sugerido que se trata de una sustitución protofílica, por la que la parte carboniónica del reactivo (cuyo átomo de litio está coordinado con el oxígeno del metoxilo), ataca al átomo de hidrógeno según el esquema 2¹⁷.

Sin embargo, esta posición de ataque se mantiene

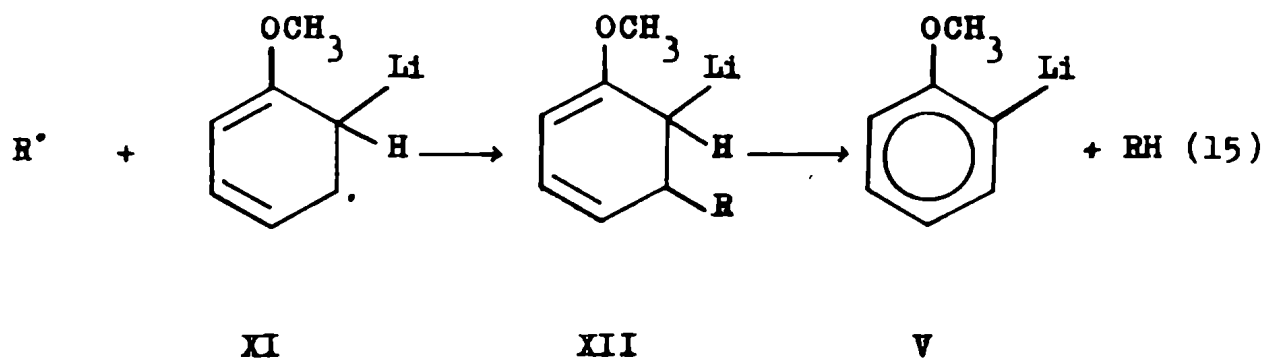
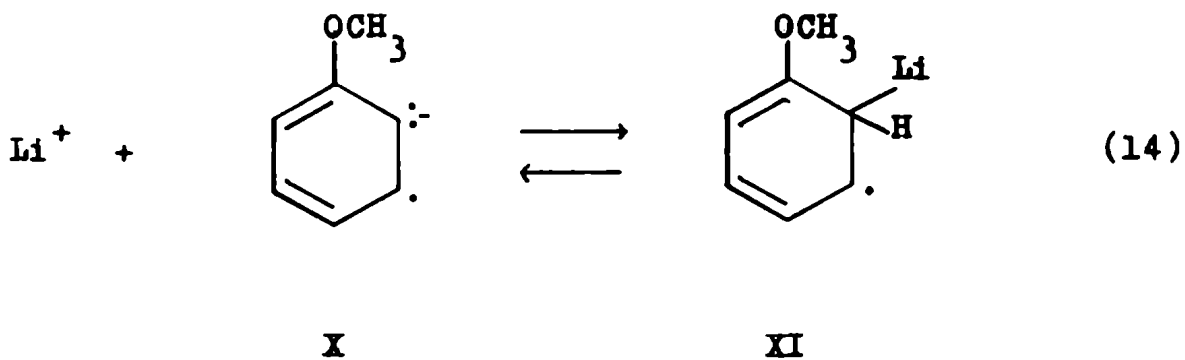
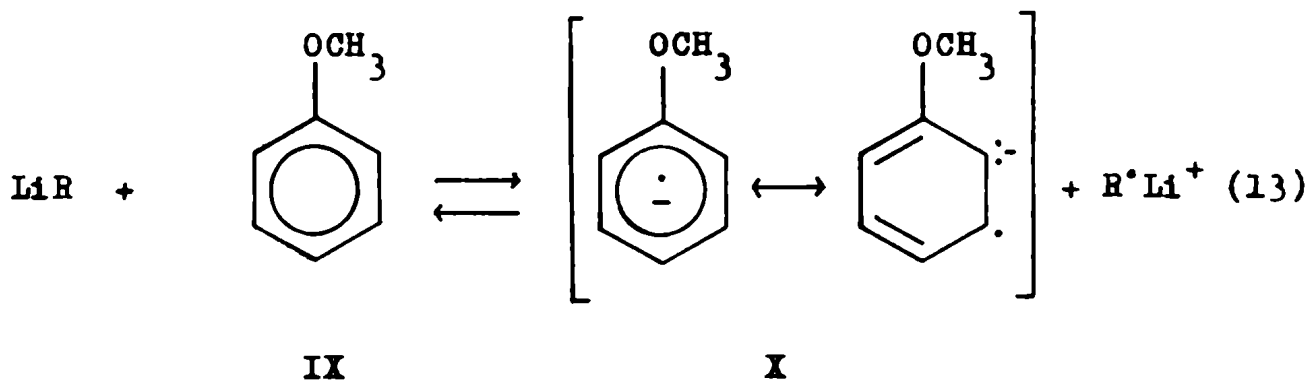
aún con sustituyentes voluminosos como el t-butoxilo, o con reactivos voluminosos como el t-butil-litio, con los cuales también se obtiene metalación casi exclusivamente en orto¹⁵.



Esquema 2

Shirley y Hendrix han propuesto un esquema de reacción en el que opera un mecanismo por radicales¹⁵.

El mismo puede verse en el esquema 3, las etapas involucradas son: a) el anisol, IX, abstrae un electrón del reactivo organolítico para transformarse en un anión radical, X, (ec.13); b) este anión radical reacciona con el catión litio para dar el radical XI, (ec.14); c) el radical XI reacciona con el radical alquilo para dar, por medio de una reacción rápida, el intermediario XII (que es un ciclohexadieno sustituido), y luego se aromatiza con pérdida de hidrocarburo para dar o-anisil-litio, V. Esta hipótesis está avalada por la observación de que algunos compuestos organolíticos pueden ser formados por la reacción de fenoxiderivados con aniones radicales¹⁸.



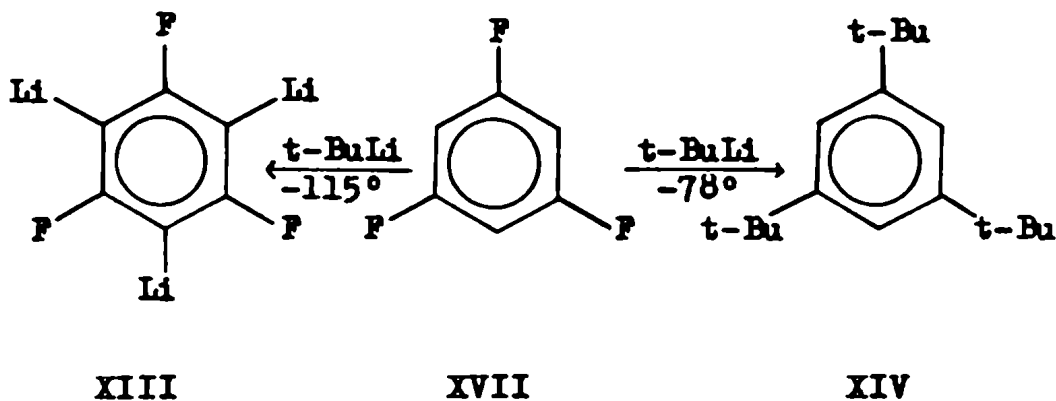
Esquema 3 : Mecanismo de reacción de metalación por radicales .

Cuando el sustituyente no tiene posibilidades de coordinación con el reactivo organolítico, pueden observarse como productos de metalación, los derivados en orto, meta y para, como se ha encontrado cuando el sustituyente es *i*-propil o *t*-butil¹⁹.

Si la reacción se produce entre un compuesto organolítico y un halobenceno, puede haber reacciones competitivas con la metalación, por ejemplo: intercambio metal halógeno o alquilación de Wurtz .

Si la metalación se produce en orto como en el caso del bromobenceno o clorobenceno, ocurre una rápida eliminación del haluro de litio para dar bencino²⁰.

El fluorobenceno puede ser metalado en condiciones suaves para dar *o*-fluor-fenil-litio²¹, mientras que el 1,3,5-trifluorbenceno, XVII, en su reacción con *t*-butil-litio puede dar origen a dos productos distintos: 1,3,5-trifluor - 2,4,6-trilitiobenceno, XIII, o 1,3,5-tri-*t*-butilbenceno, XIV, dependiendo de las condiciones de reacción . La reacción se realiza en solución de pentano y THF²³.



Los solventes que se utilizan para las reacciones de metalación pueden ser hidrocarburos como el pentano, n-hexano o ciclohexano, o éteres como el éter etílico o el THF .

Estos tienen muy poco efecto sobre la orientación de la metalación, pero la velocidad de la misma aumenta mucho en solventes donores de electrones, y en presencia de bases como TMEDA²⁴ o los criptatos²⁵.

El hecho de que el solvente tenga poco efecto en la orientación de la metalación, no está de acuerdo con la hipótesis de que la orientación orto está determinada por la coordinación con el sustituyente. Si bien un sustituyente donador de electrones podría desplazar a solventes coordinados, cuando el anisol se metala en presencia de una base fuerte como el TMEDA^{19, 24}, nuevamente la metalación tiene lugar en la posición orto, y no es posible suponer que el poder de coordinación del grupo metoxilo es superior al TMEDA .

Se han hecho estudios sobre los efectos directrices de los sustituyentes en distintos anisoles . En la reacción de metalación de anisoles para-sustituidos²⁶, se determinó que los sustituyentes que tienen un efecto orientador mayor que el $-OCH_3$ para la posición orto son : $-CH_2NMe_2$; $-CONHMe$; $-SO_2NHMe$; y SO_2NMe_2 .

Los que tienen un efecto directriz menor que el $-OCH_3$ son : $-CH_2CH_2NMe_2$; $-CF_3$; $-NMe_2$ y $-F$.

La habilidad directriz de los grupos metoxilo, dimetilamino y flúor, implica efectos de coordinación y efectos inductivos . Si se toman en cuenta solamente los efectos de coordinación, el orden relativo es : dimetilamino > metoxilo > flúor .

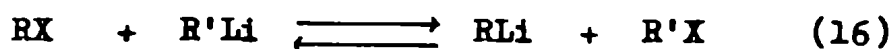
Por efecto inductivo el orden sería : flúor > metoxilo > dimetilamino .

Las medidas experimentales evidencian una combinación de ambos efectos, el orden encontrado es : metoxilo > dimetilamino > flúor .

El estudio de haloanisoles es interesante porque presenta la posibilidad de la metalación orto a cada sustituyente como puede verse en el punto C .

C.-Intercambio metal-halógeno

En este tipo de reacciones tiene lugar el intercambio entre el átomo de litio de un reactivo organolítico y el halógeno de un sustrato para dar otro derivado organolítico según la reacción 16 .



Para utilizar este método de preparación hay que tener presente las siguientes consideraciones :

1º) La reacción es reversible³⁰, el litio se une preferentemente a la molécula capaz de estabilizar mejor una carga negativa .

2º) La reacción es más rápida con ioduros y bromuros, raramente ocurre con cloruros, y no se produce con fluoruros .

3°) La reacción es mucho más rápida en éteres que en hidrocarburos³¹.

Debido a la complejidad de la constitución de los reactivos organolíticos y a las reacciones laterales, las interpretaciones de los datos cinéticos de estas reacciones de intercambio son dificultosas .

El análisis de los productos de reacción³¹ y el estudio de la misma con compuestos marcados con ^{14}C ³², permiten proponer una cinética de segundo orden (de primer orden en cada componente) .

La reacción entre un RLi y un haluro de alquilo debería conducir mejor a la alquilación que al intercambio metal-halógeno . Además el efecto inductivo del halógeno tiende a activar los protones orto para la metalación; y en efecto, el intercambio metal-halógeno está siempre en competencia con las reacciones de metalación o de alquilación³⁴.

Sin embargo una característica fundamental del intercambio metal-halógeno es su velocidad, y generalmente es posible conseguir condiciones de reacción que permiten el intercambio exclusivamente.

Este es, en consecuencia, el método indicado para preparar aril-litio con sustituyentes muy reactivos .

La tabla 13 muestra que se pueden obtener derivados litiados de compuestos que contienen grupos nitro, carboxilo y otros grupos reactivos con muy buenos rendimientos .

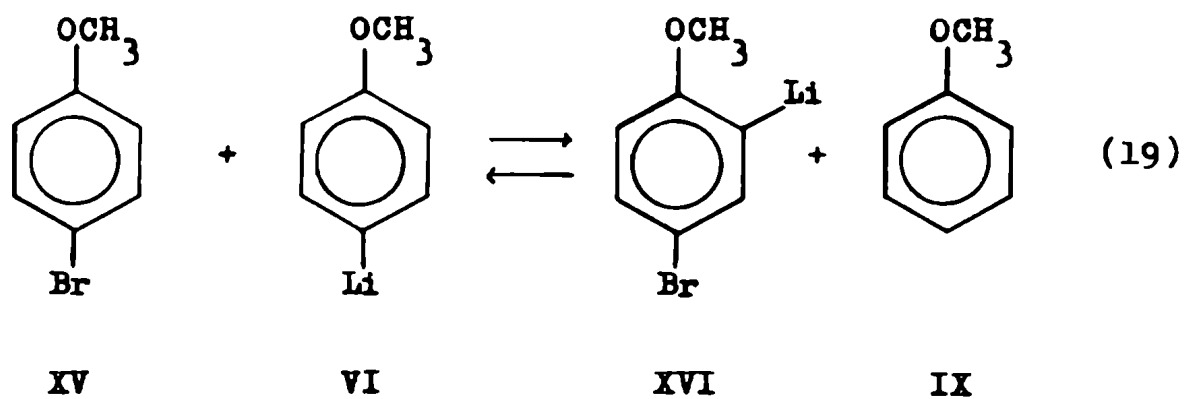
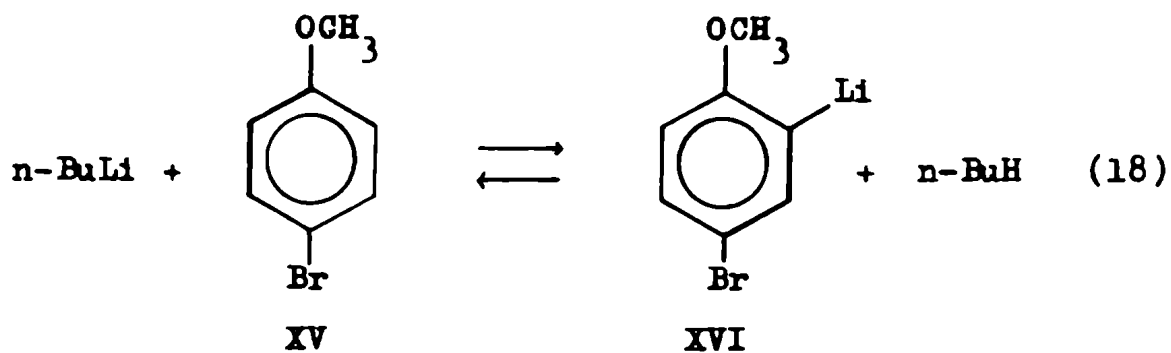
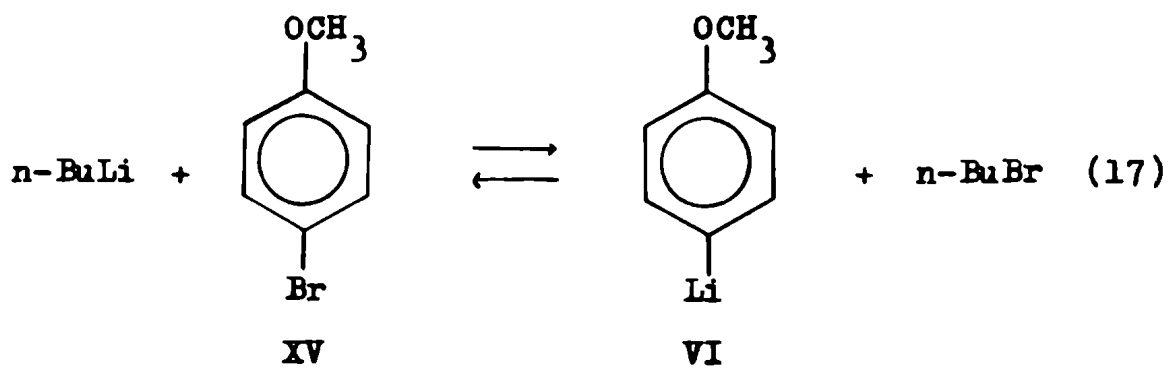
Una gran ventaja del uso de las reacciones de intercambio metal-halógeno, es que la posición del átomo de

litio está fijada por la posición del átomo de halógeno a reemplazar y se pueden obtener de esta manera isómeros inaccesibles por metalación . Sustituyentes donores de electrones que tienen electrones no enlazantes, como se ha visto, orientan la metalación en orto . La tabla 12 muestra que por este método se obtienen los derivados litiados en la posición para, si se parte del p-haloaril derivado y se adecuan las condiciones de reacción convenientemente.. Esto último puede ejemplificarse con los resultados observados en la reacción de intercambio entre el p-bromoanisol y el fenil-litio o el n-butil-litio, que se muestra en el esquema 4 .

El p-bromoanisol da metalación en orto al metoxilo con fenil-litio o n-butil-litio después de un tiempo relativamente largo²⁸ (ec.18) , a diferencia del o-bromoanisol que se intercambia rápidamente para dar o-anisil-litio²⁷ .

Sin embargo si el tiempo de reacción es corto, el intercambio metal halógeno da origen al p-anisil-litio²⁹ , es decir se obtienen como productos p-anisil-litio , V, (ec.17) p-bromo-o-anisil-litio, XVI, o anisol, IX, (por reacción entre el p-bromoanisol, XV, y el p-anisil-litio, V, formado según la ecuación 19) .

La reacción es mucho más rápida en solventes e-téreos que en hidrocarburos, pero los hidrocarburos tienen la ventaja de que los aril-litio son insolubles, lo cual permite prepararlos a partir de un bromuro o de un ioduro de arilo y un alquil-litio también soluble . Así se puede obtener el aril-litio cristalino precipitado con alto rendimiento³⁶ y de alta pureza (ver parte experimental) .



Esquema 4 : Reacción de p-bromoanisol con n-butil-litio .

Si la reacción en hidrocarburos es muy lenta, se puede acelerar usando un agente litiante altamente reactivo como el mentil-litio que se intercambia rápidamente; así se ha preparado fenil-litio a partir de bromobenceno³⁷. También se puede acelerar por el agregado de bases donoras como TMEDA pero deben tomarse precauciones, porque usualmente se acelera más la metalación que el intercambio³⁵.

Los fluoruros y cloruros de arilo no reaccionan en general con los alquil-litio para dar el intercambio metal-halógeno .

Por medio de este tipo de reacciones se pueden obtener derivados litiados aromáticos con diversos tipos de sustituyentes, algunos de ellos se agrupan en la tabla 12 .

Tabla 12

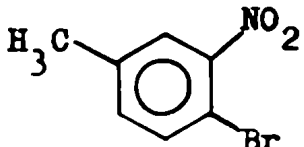
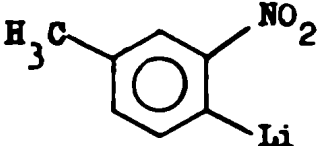
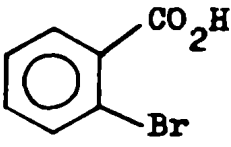
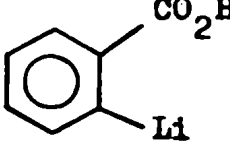
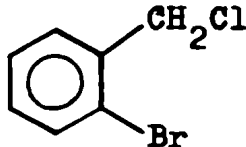
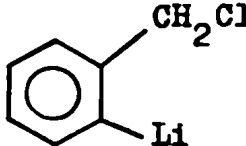
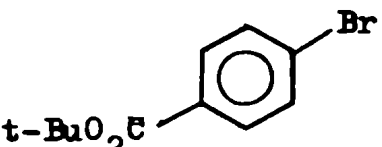
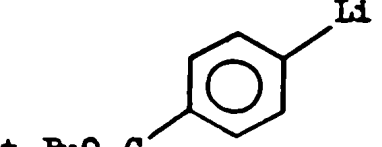
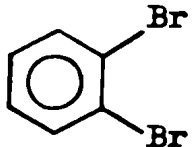
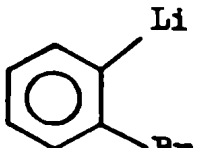
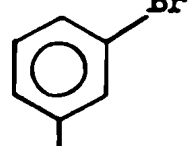
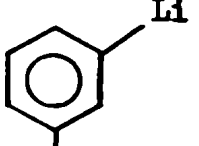
Intercambio metal-halógeno con sustituyentes donores de electrones .

Sustrato	Reactivo	Solvente	Producto	Ref.
bromobenceno	n-BuLi	Et ₂ O	fenil-litio	36
iodobenceno	n-BuLi	hexano	fenil-litio	38
p-bromo-N,N-dimetil-anilina	n-BuLi	hexano	p-litio-N,N-dimetil-anilina	39
o-bromoanisol	n-BuLi	hexano	o-anisil-litio	40
p-bromoanisol	PhLi	Et ₂ O	p-anisil-litio	41

Con sustituyentes muy reactivos y atractores de electrones se pueden obtener derivados organolíticos cuidando las condiciones de temperatura y solvente . En la tabla 13 se muestran algunos ejemplos; en todos los casos el reactivo organolítico es n-butil-litio, y la reacción se lleva a cabo en THF a -100° .

Tabla 13

Intercambio metal-halógeno con sustituyentes atractores de electrones

Reactivo	Producto	Ref.
		42
		43
		46
		44
		22
		45

Conclusiones

Se condensa a continuación los considerandos inherentes a la preparación de los reactivos usados en esta tesis, en el grado de pureza que requerían los estudios.

En el caso del o-anisil-litio, para evitar las interferencias producidas por los contaminantes, se descartó el método de reacción de un haluro de arilo con litio en éter etílico, porque suele dar como productos secundarios: dianisilo, alcóxidos y sobre todo en el caso de usar o-bromoanisol, el bromuro de litio que es soluble en éter etílico, y es una de las interferencias más importantes. También existía la posibilidad que quedara o-bromoanisol sin reaccionar lo que impurificaría el producto.

Se descartó el método de síntesis por metalación, ya sea en éter etílico con n-butil-litio y anisol¹⁶, o con t-butil-litio en ciclohexano¹⁷, porque los rendimientos de la reacción no eran muy altos (64 y 45 % respectivamente), y por lo tanto quedaría anisol en solución. Si bien el segundo método no presentaba este inconveniente, porque el o-anisil-litio es insoluble en ciclohexano, tiene las dificultades de la preparación del t-butil-litio, que no se pudo llevar a cabo satisfactoriamente en nuestro laboratorio por carecer de litio con 2 % de sodio. El uso de litio con limaduras de cobre tampoco tuvo éxito. Por lo tanto se optó por el método del intercambio metal-halógeno descrito por Glaze y Ranade⁴⁰, a partir de o-bromoanisol y n-butil-litio en éter de petróleo, al que se le hicieron algunas modificaciones.

Este método tiene la ventaja de que el o-anisil-litio es insoluble en éter de petróleo . Todos los demás reactivos son solubles, y además el n-butil-litio es fácilmente accesible, tanto comercialmente como por preparación en el laboratorio¹³.

La preparación se realizó a temperatura ambiente, de modo que los cristales de o-anisil-litio tardaban más tiempo en formarse, resultando más grandes y de alta pureza .

Además pueden conservarse durante largo tiempo, en un tubo cerrado y protegido de la luz, estabilidad que no tiene el reactivo preparado por otros métodos; tiene la ventaja adicional de que los cristales pueden disolverse en el solvente requerido recién en el momento de usarse, de modo de eliminar en todo lo posible las reacciones con el mismo durante el almacenamiento³³.

La preparación de otros compuestos litiados aromáticos como el p-anisil-litio y el p-toluil-litio, se llevó a cabo de manera similar por idénticas razones .

La preparación de fenil-litio también se realizó de la misma manera pero se usó iodobenceno como reactivo de partida .

Referencias bibliográficas

- 1 - H. Gilman y E. A. Zoellner, J. Am. Chem. Soc. 54, 1957 (1932).
- 2 - M. J. S. Dewar y J. M. Harris, J. Am. Chem. Soc. 91, 3652 (1969).
- 3 - H. M. Walborsky y M. S. Aronoff, J. Organometallic Chem. 4, 418 (1965).
- 4 - W. H. Glaze, C. M. Selman, A. L. Ball, y L. E. Bray, J. Org. Chem. 34, 641 (1969).
- 5 - C. Y. Yao, Diss. Abs. 24, 4414 (1964). cf. C. A. 61, 6443 (1964).
- 6 - H. L. Hsieh, J. Organometallic Chem. 7, 1 (1967).
- 7 - C. W. Kamiensky y D. L. Esmay, J. Org. Chem. 25, 1807 (1960).
- 8 - D. Y. Curtin y W. J. Kohel, J. Am. Chem. Soc. 84, 1967 (1962).
- 9 - K. C. Eberly, J. Org. Chem. 26, 1309 (1961).
- 10 - P. J. Reed y J. R. Urwin, J. Organometallic Chem. 39, 1 (1972).
- 11 - H. Gilman y B. J. Gaj, J. Org. Chem. 22, 1165 (1957).
- 12 - H. Gilman, E. A. Zoellner y W. M. Selby, J. Am. Chem. Soc. 55, 1252 (1933).
- 13 - D. Bryce-Smith y E. E. Turner, J. Chem. Soc. 861 (1953).
- 14 - D. C. Esmay "Metal Organic Compounds", A. C. S. Washington (1959).
- 15 - J. P. Hendrix y D. A. Shirley, J. Organometallic Chem. 11, 217 (1968).
- 16 - D. A. Shirley, J. R. Johnson y J. P. Hendrix, J. Organometallic Chem. 11, 209 (1968).

- 17 - D. Bryce-Smith, J. Chem. Soc. 1079 (1954).
- 18 - C. G. Sorettas, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 869 (1972).
- 19 - C. D. Broadus, J. Org. Chem. 35, 10 (1970).
- 20 - R. W. Hoffmann, "Dehidrobenzene and Cycloalkane" Acad. Press N. Y. (1967).
- 21 - H. Gilman y T. S. Soddy, J. Org. Chem. 22, 1715 (1957).
- 22 - L. S. Chen y G. J. Chen, J. Organometallic Chem. 193, 283 (1980).
- 23 - R. P. Howells y H. Gilman, Tetrahedron Lett. 1319 (1974).
- 24 - D. W. Slocum, G. Book y C. A. Jennings, Tetrahedron Lett. 3443 (1970).
- 25 - B. Dietrich y J. M. Lehn, Tetrahedron Lett. 1225 (1973).
- 26 - D. W. Slocum y C. A. Jennings, J. Org. Chem. 41, 3653 (1976).
- 27 - G. Wittig y G. Fuhmann, Ber. 73 B, 1197 (1940).
- 28 - G. Wittig, U. Pockels y H. Dröge, Ber. 71, 1903 (1938).
- 29 - H. Gilman, W. Langham y F. N. Moore, J. Am. Chem. Soc. 62, 2327 (1940).
- 30 - H. J. S. Winkler y H. Winkler, J. Am. Chem. Soc. 88, 964 (1966).
- 31 - H. J. S. Winkler y H. Winkler, J. Am. Chem. Soc. 88, 969 (1966).
- 32 - A. P. Batalov, G. A. Rostokin y I. A. Khorshunov, Trudy Khim, Khim. Technol. Iss. (2) 7 (1968). cf. C. A. 71, 60331j (1969).
- 33 - R. D. Bates, L. M. Kroposki y D. E. Potter, J. Org. Chem. 37, 560 (1972).
- 34 - L. Friedman y J. F. Chlebowski, J. Am. Chem. Soc. 91, 4864 (1969).

- 35 - N. Gjösa y S. Gronowitz, Acta Chem. Scand. 25, 2596 (1971).
- 36 - W. J. Trepka y R. J. Sonnenfeld, J. Organometallic Chem. 16, 317 (1969).
- 37 - W. H. Glaze y C. H. Freeman, J. Am. Chem. Soc. 91, 7198 (1969).
- 38 - M. Schlösser y V. Ladenberger, J. Organometallic Chem. 8, 193 (1967).
- 39 - A. G. Giumanini y G. Lercker, J. Org. Chem. 35, 3756 (1970).
- 40 - W. H. Glaze y A. C. Ranade, J. Org. Chem. 36, 3331 (1971).
- 41 - H. Gilman, J. Swiss y L. C. Cheney, J. Am. Chem. Soc. 62, 1963 (1940).
- 42 - G. Koebrich y P. Buck, Ber. 103, 1412 (1970).
- 43 - W. E. Parham y Y. A. Sayed, J. Org. Chem. 39, 2051 (1974).
- 44 - W. E. Parham y D. L. Jones, J. Org. Chem. 41, 2704 (1976).
- 45 - W. E. Parham y D. L. Jones, J. Org. Chem. 41, 1187 (1976).
- 46 - W. E. Parham, D. L. Jones y Y. A. Sayed, J. Org. Chem. 41, 1184 (1976).

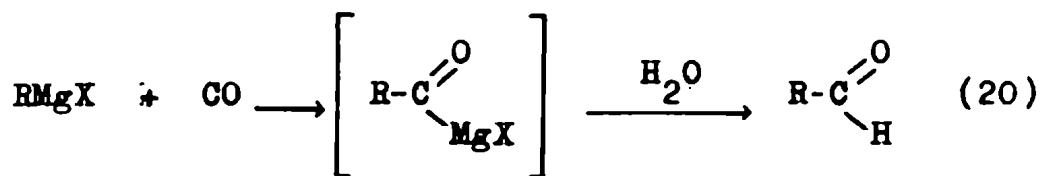
C A P I T U L O 3

REACCION DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS CON MONOXIDO DE CARBONO

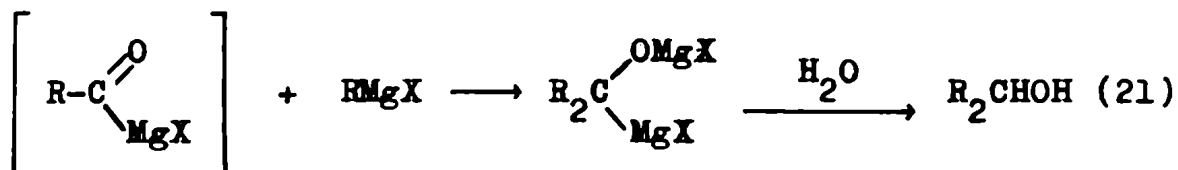
A.-Compuestos organomagnesianos

Dada la facilidad de preparación, y el menor costo de los compuestos organometálicos del tipo de los de Grignard y relacionados¹, el uso de los mismos en reacciones de absorción de monóxido de carbono, ha sido de considerable interés desde la época de su descubrimiento; sin embargo, esta reacción es todavía poco útil en síntesis debido a la variedad de productos a los que da origen, cuyos mecanismos de formación son poco claros.

El mismo Grignard² probó sus compuestos haciéndolos reaccionar con monóxido de carbono. En una conferencia pronunciada en la Sociedad Química de Francia en 1913, señalaba que los compuestos organomagnesianos podrían reaccionar con monóxido de carbono para formar aldehidos según la reacción 20 .



Pero trabajando a temperaturas ordinarias encontró solamente trazas de aldehídos. El producto principal era siempre un alcohol secundario formado por la adición de una segunda molécula de reactivo (ec.21).



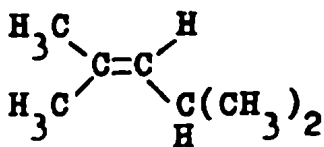
En el artículo a que se hace referencia, no se mencionan los compuestos con los que trabajó, ni las condiciones de reacción, ni tampoco los rendimientos, y no publicó ningún artículo posterior refiriéndose al tema .

Vinay³ preparó alcoholes terciarios por reacción de monóxido de carbono y reactivos de Grignard del tipo R_2CHMgX y R_3CMgX .

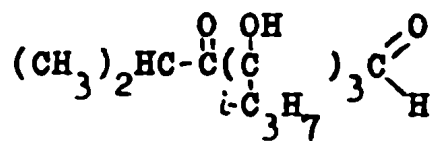
De la misma manera Ferrario y Vinay⁴ prepararon p-tritolil-carbinol y o, m y p-trianisil-carbinol, e informaron que con compuestos alifáticos la reacción se producía con rendimientos menores que el 60 % .

Jerogova en Rusia⁵ llevó a cabo la reacción de monóxido de carbono con varios reactivos de Grignard y describió los siguientes resultados : con bromuro de i-propil-magnesio se obtenía 2,4-dimetil-2-penteno, XVIII, y 2,3,4-trihidro-

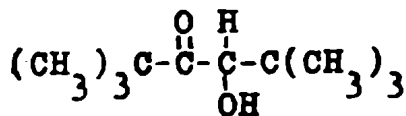
xi-2,3,4-tri-*i*-propil-5-oxo-6-metil-heptanal, XIX; con cloruro de *t*-butil-magnesio se obtenía 2,2,5,5-tetrametil-4-hidrox-3-hexanona, XX; con cloruro de *t*-amil-magnesio no se obtenía adición de monóxido de carbono y sólo se aislaba etil-dimetil-carbinol, XXI . En cambio no se observó reacción con monóxido de carbono con los siguientes reactivos de Grignard: ioduro de metil-magnesio, bromuro de fenil-magnesio y bromuro de *t*-heptil-magnesio .



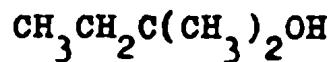
XVIII



XIX



XX



XXI

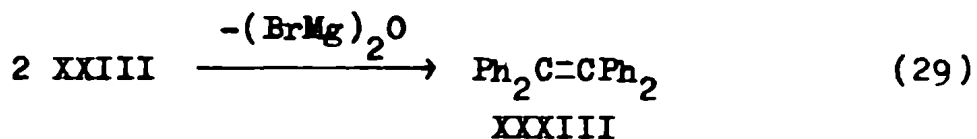
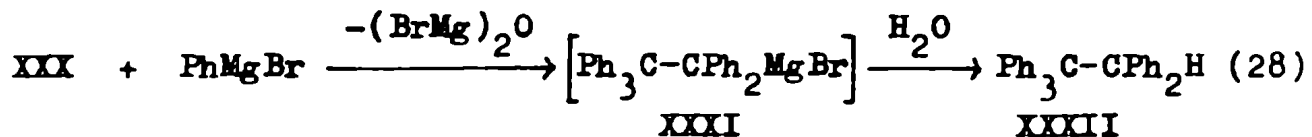
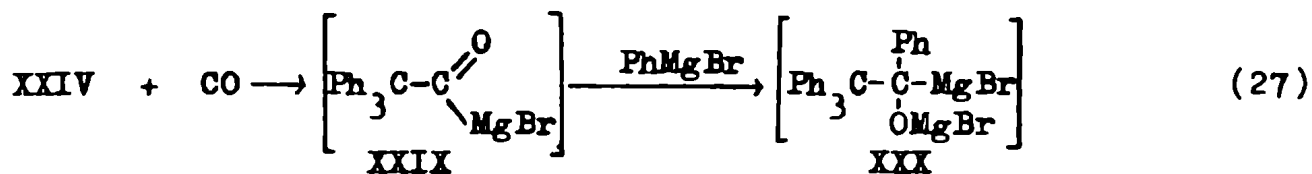
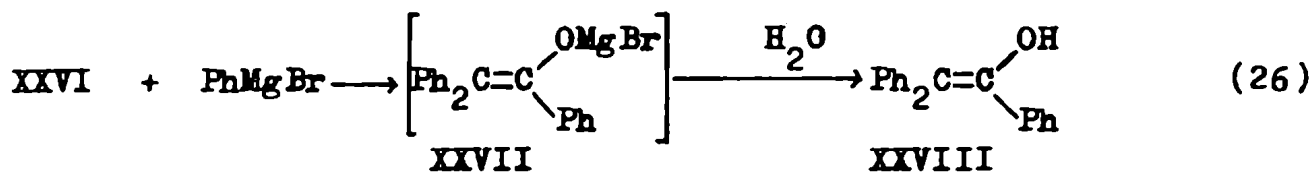
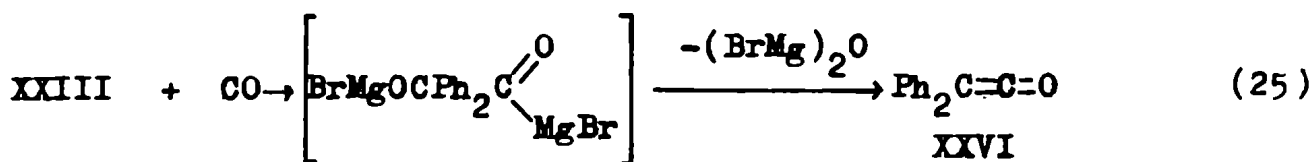
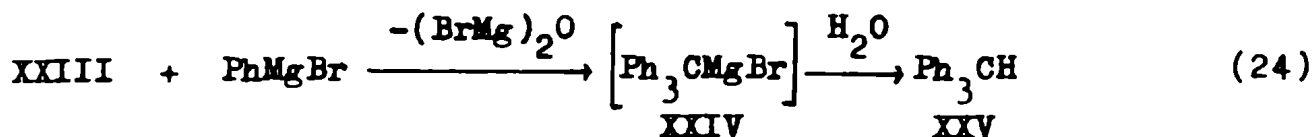
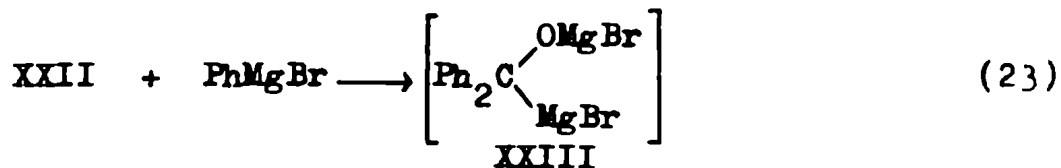
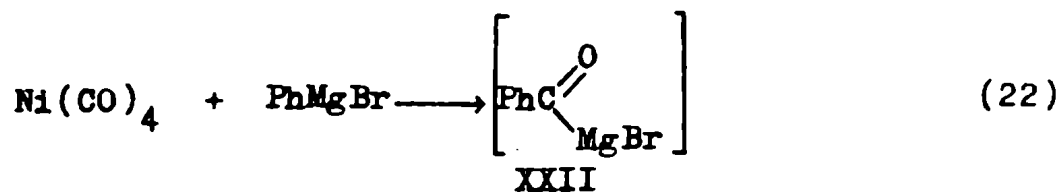
Gilliland y Blanchard⁶ probaron la reacción de bromuro de fenil-magnesio con monóxido de carbono en presencia de tetracarbonil-níquel, proponiendo un mecanismo para explicar los productos obtenidos, como puede verse en el esquema 5 .

En la primera etapa el tetracarbonil-níquel cedería una molécula de ligando (CO) al bromuro de fenil-magnesio produciendo el bromuro de benzoil-magnesio, XXII, (ec.22), que reaccionaría con otra molécula de bromuro de fenil-magnesio para dar el derivado bromomagnesiano del dianión de la benzofenona, XXIII, (ec.23). Este reaccionaría con otra molécula de bromuro de fenil-magnesio para dar un producto de reducción (bromuro de trifenil-metil-magnesio, XXIV,) mediante un mecanismo poco claro (ec.24), que por hidrólisis daría origen al trifenil-metano, XXV .

Los intermediarios XXIII y XXIV pueden incorporar nuevamente moléculas de monóxido de carbono en la unión -CMgBr..

El intermediario XXIII adicionaría monóxido de carbono para dar difenil-cetena, XXVI, (ec.25) por pérdida de óxido de bromomagnesio, y ésta adicionaría bromuro de fenil-magnesio formando la sal bromomagnesiana del alcohol trifenil-vinílico, XXVII, (ec.26), que luego por hidrólisis daría otro de los productos aislados que es el alcohol trifenil-vinílico XXVIII .

El intermediario XXIV reaccionaría con monóxido de carbono para dar origen al intermediario XXIX (ec.27), que seguiría reaccionando con más bromuro de fenil-magnesio



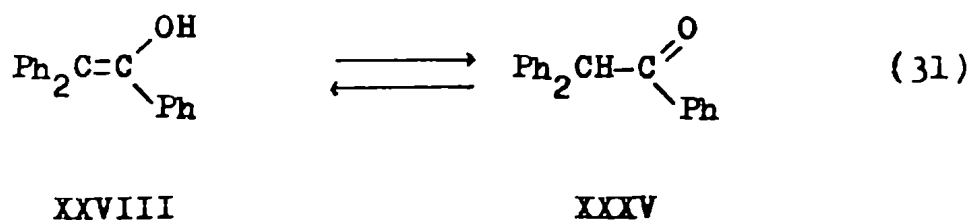
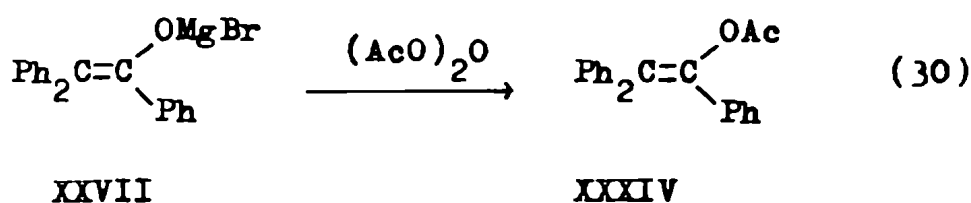
Esquema 5 : Reacción de bromuro de fenil-magnesio con monóxido de carbono en presencia de tetracarbonil-níquel .

para dar los intermediarios XXX y XXXI que finalmente por hidrólisis daría origen a otro de los productos aislados que es el pentafenil-etano, XXXII, (ec.28) .

La presencia de tetrafenil-eteno, XXXIII, se atribuyó a la dimerización del intermediario XXIII con pérdida de óxido de bromomagnesio (ec.29).

Sólo se informó el rendimiento de alcohol tri-trifenil-vinílico, XXVIII, (26 %). Es necesario hacer notar que este producto puede ser α, α -difenil-acetofenona, XXXV, ya que ambos puntos de fusión coinciden . El error puede ser debido a que el autor hidrolizó la mezcla de reacción con anhídrido acético (ec.30), obteniendo el acetato del enol de la misma (trifenil-acetoxi-etileno, XXXIV) de punto de fusión 104° .

En las condiciones de reacción usadas difícilmente podría aislarse el producto XXVIII, ya que éste se isomerizaría a la forma ceto más estable (ec.31) .



Job y Cassal^{7, 8} llevaron a cabo una reacción similar a la anterior pero en presencia de tricloruro de cromo . Previamente demostraron que el bromuro de fenil-magnesio no reaccionaba con monóxido de carbono en solución de éter etílico a temperaturas comprendidas entre -15° y 34° . La reacción se iniciaba cuando se agregaba tricloruro de cromo en éter etílico, los productos que se aislaron por destilación fraccionada se muestran en la tabla 14 .

Tabla 14

Productos aislados en la reacción de PhMgBr con CO en presencia de CrCl_3 .

Productos	%
bifenilo	10
benzofenona	15
benzhidrol	15
alcohol tri- fenil vinílico	10
benzopinacol	4
trifenilcarbinol	2
benzoína	1,6

Además identificaron bencilo y trifenil-metano que se estimó que estaban presentes en proporciones menores del 1 %, y también trazas de benzaldehído, quedando un residuo oscuro y aceitoso que no se pudo analizar.

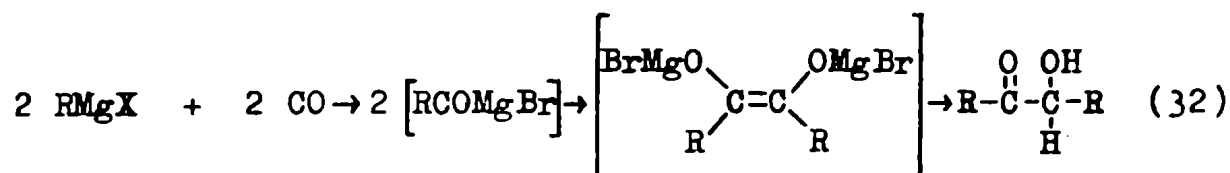
Los autores atribuyeron la activación del monóxido de carbono al tricloruro de cromo, debido a la formación de un intermediario complejo, e informaron que el carbonil-cromo no reaccionaba con bromuro de fenil-magnesio en ausencia de monóxido de carbono .

Fischer y Stoffer⁹ llevaron a cabo la reacción de reactivos de Grignard con monóxido de carbono en autoclave, operando a temperaturas comprendidas entre 60° y 160° y a presiones de 50 a 180 atmósferas . Encontraron que la absorción de monóxido de carbono comenzaba a temperaturas menores y era más rápida cuando se agregaban pequeñas cantidades de alcóxidos como catalizadores . Como era lógico, previamente comprobaron que el alcoholato solo no reaccionaba con monóxido de carbono .

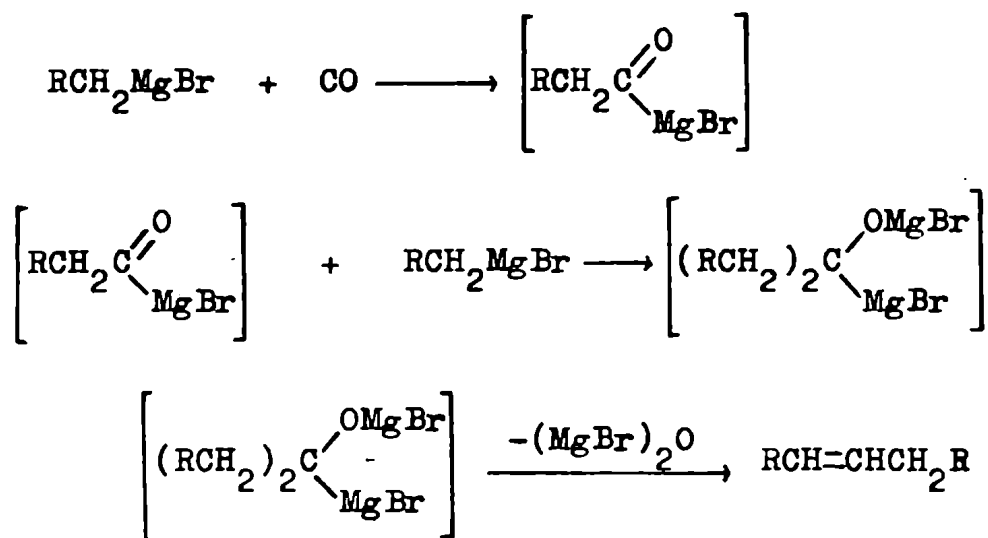
Los autores observaron dos tipos de reacciones, uno de ellos era característico de los haluros de alquil-magnesio terciarios y aromáticos, con los que se absorbía 1 mol de monóxido de carbono por mol de reactivo . En el otro, característico de los haluros de alquil-magnesio primarios, se absorbían 1,5 moles de monóxido de carbono por mol de reactivo, y en los secundarios la absorción era intermedia.

Los autores explicaron las reacciones de la siguiente manera : con los terciarios y aromáticos se absorbía 1 mol de monóxido de carbono por mol de reactivo para dar el

bromoacil-magnesio correspondiente que se dimerizaría para dar dienolatos de bromomagnesio, los que por hidrólisis darían aciloínas (ec.32) .



Con los reactivos primarios lo que sucedería sería la adición de una molécula de monóxido de carbono para dar el acil-magnesio correspondiente, al que se le adicionaría otra molécula de reactivo para dar el derivado bromomagnésiano del dianión de la cetona, el que por pérdida de óxido de bromomagnesio daría el alqueno (esquema 6) .



Esquema 6

En la tabla 15 se han recopilado los rendimientos de algunas reacciones con distintos reactivos de Grignard.

Tabla 15

Reacción de reactivos de Grignard con monóxido de carbono en autoclave a presión

Reactivo	Producto	%
Bromuro de fenil-magnesio	Benzofina	90
Bromuro de α -naftil-magnesio	α -naftilo	63
Bromuro de etil-magnesio	2-penteno	25
Cloruro de n-butil-magnesio	4-noneno	65
Bromuro de i-amil-magnesio	2,8-dimetil-4-noneno	70
Cloruro de bencil-magnesio	1,3-difenilpropeno	60
Bromuro de ciclohexil-magnesio	ciclohexilmetilen-ciclohexano	25

Eidus y col.^{10,14} llevaron a cabo reacciones de reactivos de Grignard con monóxido de carbono a presión, obteniendo las olefinas que se muestran en la tabla 16 .

Tabla 16

Reacción de reactivos de Grignard con CO a presión

Reactivo	Producto	%
$n-C_4H_9MgBr$	4-noneno	25
$n-C_4H_9MgCl$	4-noneno	51
$i-C_5H_{11}MgBr$	2,8-dimetil-4-noneno	51
$i-C_5H_{11}MgCl$	2,8-dimetil-4-noneno	53

Ryang y Tsutsumi¹¹ hicieron burbujear monóxido de carbono en una solución de bromuro de fenil-magnesio en éter etílico a -10° y obtuvieron los siguientes productos: benceno; benzaldehido, XXXVI; benzhidrol, XXXVII; y trifenilmetano, XXV; además de dos productos no identificados, uno líquido y otro sólido .

Procedieron de manera similar con cloruro de bencil-magnesio, obteniendo : tolueno, benzaldehido, alcohol bencílico, XXXVIII; dibencilo, XXXIX; 1,3-difenil-propeno, XL; y tribencil-metano, XLI .

Con éstos resultados propusieron explicar el

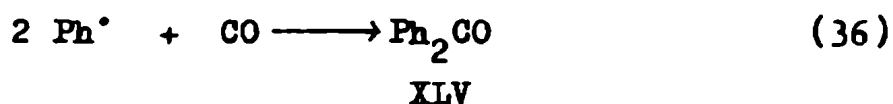
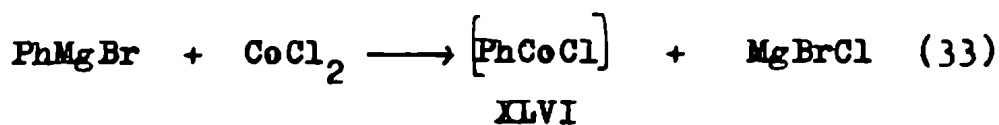
siguiente mecanismo : el reactivo reaccionaría con monóxido de carbono para dar el bromuro de acil-magnesio, el que con otra molécula de RMgX daría el dianión de la cetona, que por hidrólisis produce el alcohol secundario. También el dianión de la cetona podría reaccionar con otra molécula de reactivo para dar origen al triaril-metano .

Este mecanismo es similar al propuesto por Gilliland y Blanchard⁶ para la reacción de PhMgBr con CO en presencia de Ni(CO)_4 . Hay que hacer notar que estos resultados difieren de los encontrados por Job y Cassal^{7, 8} quienes informaron que el bromuro de fenil-magnesio no reacciona con monóxido de carbono .

Los mismos autores japoneses llevaron a cabo la reacción anterior pero en presencia de cloruro de cobalto $(\text{CoCl})_2$ ¹². Trabajando en éter etílico a -35° obtuvieron una mezcla de bifenilo, XLII, (30 %); benzoína, XLIII, (35 %); tri-fenil-carbinol, XLIV, (5 %) y trazas de benzofenona, XLV. Al aumentar la temperatura disminuye el rendimiento de benzoína, y ésta no se produce en ausencia de cloruro de cobalto.

Se propuso el mecanismo de reacción detallado en el esquema 7, el bromuro de fenil-magnesio en presencia de cloruro de cobalto daría el cloruro de fenil-cobalto, XLVI, (ec.33), la ruptura homolítica de XLVI produciría el radical fenilo, XLVII, (ec.34), el que luego reaccionaría con monóxido de carbono para dar benzofenona, XLV, (ec.36) .

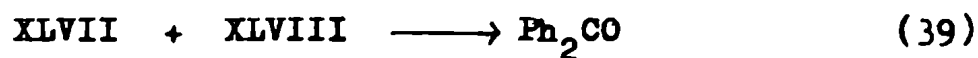
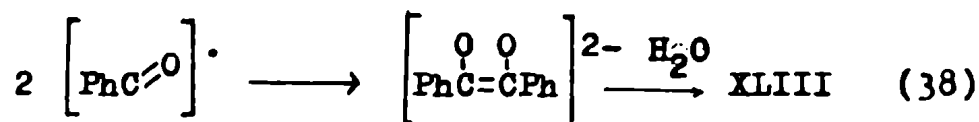
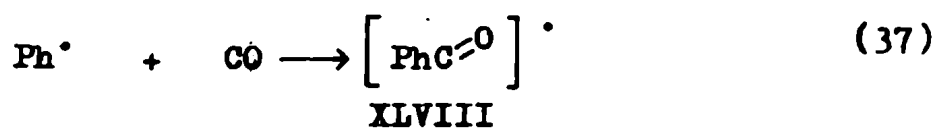
El intermediario cloruro de fenil-cobalto sería estable a bajas temperaturas, y a altas temperaturas generaría radicales fenilo que darían origen a la benzofenona y al bifenilo .



Esquema 7

Sin embargo, parece poco probable que la formación de XLV se deba a una reacción termolecular tal cual la describen los autores (ec.36).

Parece más probable pensar en una reacción en etapas, con formación intermedia del radical acilo, XLVIII, (ec.37) cuya dimerización y posterior hidrólisis explicaría la formación de benzoína (ec.38) .



En la tabla 17 se agrupan algunos resultados obtenidos con esta reacción.

Tabla 17

Reacción de PhMgBr con CO en presencia de CoCl₂

T°C	% XLII	% XLIII	% XLIV	% XLV
-10	80	--	--	5,5
-25	44	12,5	12	22
-35	30	35	5	--

También probaron la reacción de Job y Cassal, pero usando THF como solvente¹³. Se hizo burbujear monóxido de carbono en una solución de bromuro de fenil-magnesio y tricloruro de cromo a -25° y -30°. Después de la hidrólisis obtuvieron como productos : bifenilo, XLII, (15 %); benzofenona, XLV, (38 %) y α, α -difenilacetofenona, XXXV, (10 %).

Repetida la misma en éter etílico a -15°, aislaron como producto principal bis-fenil-cromo (38 %), bifenilo, XLII, (39 %) y un bajo rendimiento de XLV. El complejo de cromo formado (Ph₃Cr), se transforma en bis-fenil-cromo. En THF, el Ph₃Cr reacciona con monóxido de carbono para dar complejos del tipo benzoil-cromo que son inestables, esto explicaría la formación de cetonas en THF.

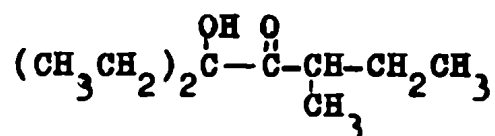
Spranger y col.^{15, 16}, llevaron a cabo la reacción de carbonilación de compuestos de Grignard en solución de mezclas de éter etílico y HMPT, en autoclave con monóxido de carbono a presión y a temperaturas entre 25° y 45°, los resultados se observan en la tabla 18.

Tabla 18

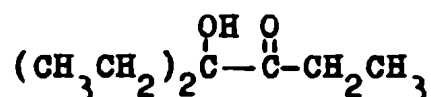
Reacción de reactivos de Grignard
con CO en mezclas de Et₂O y HMPT

Reactivo	Producto	%
$n\text{-C}_{7}\text{H}_{15}\text{MgBr}$	$(n\text{-C}_{7}\text{H}_{15})_2\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-}n\text{-C}_{7}\text{H}_{15}$	35
$n\text{-C}_{3}\text{H}_7\text{MgBr}$	$(n\text{-C}_{3}\text{H}_7)_2\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-}n\text{-C}_{3}\text{H}_7$	56
$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-}\text{C}_2\text{H}_5$	36

Posteriormente los mismos autores llevaron a cabo la reacción de carbonilación de bromuro de etil-magnesio en HMPT, y en presencia de exceso de haluros de alquilo, y obtuvieron ; 3-hidroxi-3-etil-5-metil-4-heptanona, XLIX, (54 %) y 4-hidroxi-4-etil-3-hexanona, L, (10 %) .



XLIX



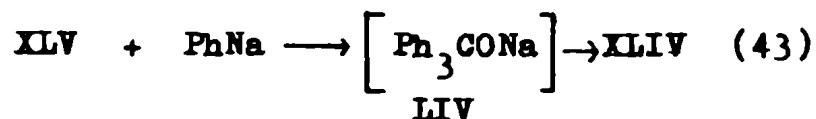
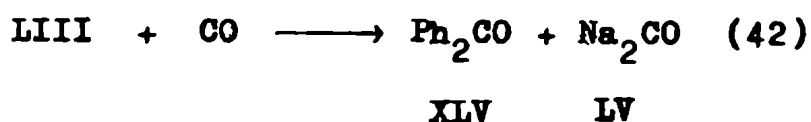
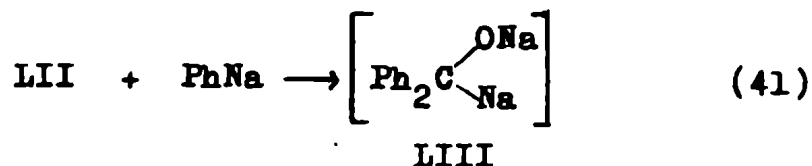
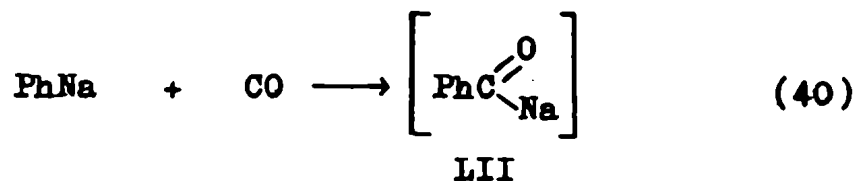
L

B. Compuestos organosódicos

El sodio es el segundo metal del primer grupo cuyos compuestos orgánicos se probaron en su reacción con monóxido de carbono .

Schulbach¹⁷ estudió la reacción de fenil-sodio con monóxido de carbono obteniendo los siguientes productos : benzofenona, XLV, (30 %), trifenil-carbinol, XLIV, (25 %), ácido benzoico, LI, (16 %) y además un aceite oscuro como residuo.

Propuso el mecanismo detallado en el esquema 8 para explicar la formación de los mismos .



Esquema 8

El fenil-sodio reaccionaría con monóxido de carbono para dar el acil-sodio, LII, (ec.40), luego éste reaccionaría con otra molécula de fenil-sodio para dar el dianión de la benzofenona, LIII, (ec.41), que sería oxidado por otra mo-

lícula de monóxido de carbono para dar benzofenona, XLV, (ec. 42). Luego ésta reaccionaría con otra molécula de fenil-sodio para dar LIV, (ec.43), que luego por hidrólisis produce trifenil-carbinol, XLIV.

Es necesario hacer notar que el autor justifica la formación de benzofenona debido a la oxidación del di n por monóxido de carbono (ec.42) .

El autor asegura la formación del "carbonil-sodio", LV, al que describe como "un polvo gris que se inflama al contacto con la humedad del aire".

Ryang y col.^{18, 19} estudiaron el efecto del solvente sobre la misma reacción, haciendo burbujear monóxido de carbono en soluciones de fenil-sodio en distintos solventes. Los resultados se muestran en la tabla 19 .

Tabla 19

Reacción de fenil-sodio con monóxido de carbono

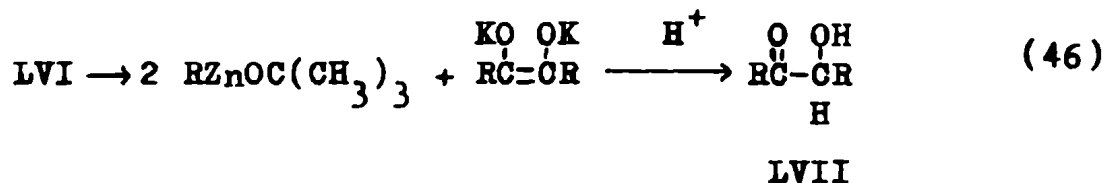
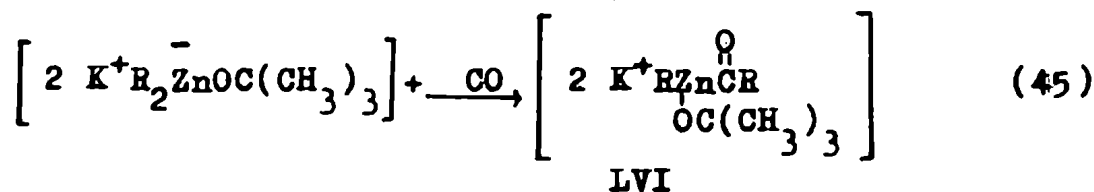
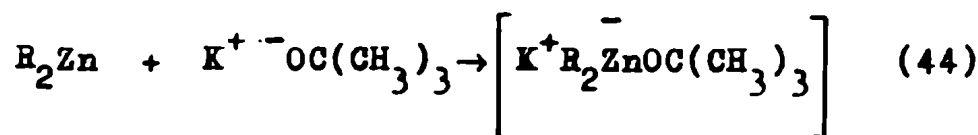
Solv.	T�C	t,hs.	XLII	LI	XXV	XLIII	XLV	XLIV
THF	30	4	-	6	-	17,4	-	-
Et ₂ O	-5	5	18,7	3,3	-	-	1,3	10,6
Et ₂ O	30	6	4,8	6,3	5,9	-	2,5	5
C ₆ H ₆	30	4	13,9	6,6	-	15,1	-	15,8
C ₆ H ₆ + K(5%)	70	4	5,4	8,5	-	-	3,1	23,2

C.-Compuestos organocíncicos

Rathke y Yu²⁰ llevaron a cabo la reacción de compuestos orgánicos del cinc con monóxido de carbono.

Trabajaron a -15° con soluciones de di-n-butilcinc en diglima, y no observaron reacción. Pero cuando trabajaron en presencia de cantidades equimoleculares de t-butóxido de potasio, obtuvieron como productos valeroína (42 %) e i-butiroína (35 %).

La obtención de los productos se explica según el esquema 9.



LVII: R = n-Bu (valeroína)

R = i-Pr (i-butiroína)

Esquema 9

Dado que es necesario que la base se encuentre presente en cantidades equimoleculares, es probable que su función sea coordinarse (ec.44) al compuesto organocíncico para proveer una especie con mayor carácter carbaniónico, LVI, que sea capaz de transferir un grupo alquilo a la molécula de monóxido de carbono, (ec.46) .

Referencias bibliográficas

- 1 - M. S. Kharasch y O. Reinmuth, "Grignard reactions of non-metallic substances", Constable, London (1954).
- 2 - V. Grignard, Bull. Soc. Chim. France, (4), 13 xx (1913).
- 3 - H. Vinay, Disertación en Gerona en 1913, citado en ref. 6.
- 4 - E. Ferrario y H. Vinay, Arch. Sci. Phys. Nat., 25, 512 (1908).
- 5 - V. Egorova, J. Russ. Phys. Chem. Soc. 46, 1319 (1914).
cf. C. A. 9, 1904 (1915).
- 6 - W. L. Gilliland y A. A. Blanchard, J. Am. Chem. Soc. 48, 410 (1926).
- 7 - A. Job y A. Cassal, Bull. Soc. Chim. France, 41, 814 (1927).
- 8 - A. Job y A. Cassal, Compt. Rendus, 183, 58 (1926).
- 9 - F. G. Fischer y O. Stoffers, Ann. 500, 253 (1933).
- 10 - Y. T. Eidus, N. V. Elagina y N. D. Zelinski, Bull. Acad. Sci. URSS, Classe Sci. Chim. 672 (1945). cf. C. A. 42, 5838i (1948).
- 11 - M. Ryang y S. Tsutsumi, Nippon Kagaku Zasshi 82, 878 (1961). cf. C. A. 58, 11387g (1963).
- 12 - M. Ryang y S. Tsutsumi, Bull. Chem. Soc. Japan 34, 1341 (1961).
- 13 - M. Ryang, S. Tsutsumi y S. Yoshida, Technol. Rep. Osaka Univ. 16, 685 (1966). cf. C. A. 65, 15422a (1966).
- 14 - Y. T. Eidus, K. V. Puzitskii y K. G. Ryabova, Izv. Acad. Nauk. SSSR ser. Khim. 1810 (1966). cf. C. A. 66, 94631 (1967).
- 15 - W. J. M. Sprangers, A. P. Van Swieten y R. L. Louw, Chimia 30, 199 (1976).

- 16 - W. J. M. Sprangers, A. P. Van Swieten y R. L. Louw, Tetrahedron Lett. 38, 3377 (1974).
- 17 - H. H. Schulbach, Ber 52 B, 1910 (1919).
- 18 - M. Ryang, H. Miyamoto y S. Tsutsumi, Nippon Kagaku Zasshi 82, 1276 (1961). cf. C. A. 58, 11387b (1963).
- 19 - M. Ryang y S. Tsutsumi, Technol. Reports, Osaka Univ. 11, 446 (1961).
- 20 - M. Rathke y H. Yu, J. Org. Chem. 37, 1732 (1972).

C A P I T U L O 4

REACCION DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS CON MONOXIDO DE CARBONO

Introducción

La reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono reviste particular importancia por las siguientes razones: a) facilidad de preparación del material de partida, b) utilidad y versatilidad de los intermediarios y compuestos a que da origen .

A continuación se hará un breve resumen de la reacción de compuestos organolíticos con óxidos de carbono diferentes del monóxido, con derivados carbonílicos, y con carbonilos de metales de transición que en muchos casos dan origen a los mismos compuestos que la reacción en estudio, y podrían servir como modelo para los intermediarios que se forman .

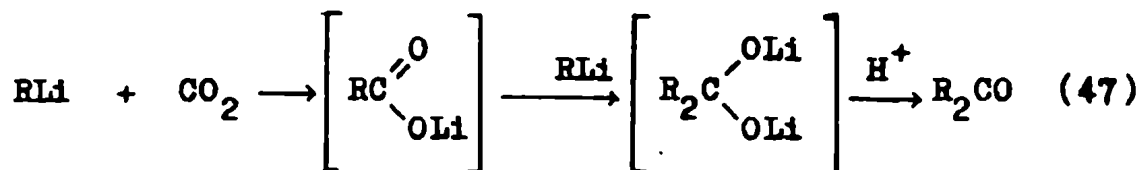
1.-Reacción con óxidos de carbono

a) Reacción con dióxido de carbono

La reactividad de los compuestos organolíticos con respecto a la unión C=O, en algunos casos difiere bastante con respecto a la de los reactivos de Grignard .

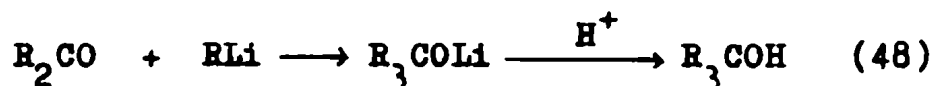
En la clásica reacción de Grignard entre un derivado organomagnesiano y dióxido de carbono, se obtiene como producto la sal del ácido correspondiente .

En el caso de los derivados del litio, éstos son más reactivos y la reacción continúa para dar el producto de adición de organolítico a la sal intermedia; reacción que por hidrólisis da origen a la cetona correspondiente¹, (ec.47) .



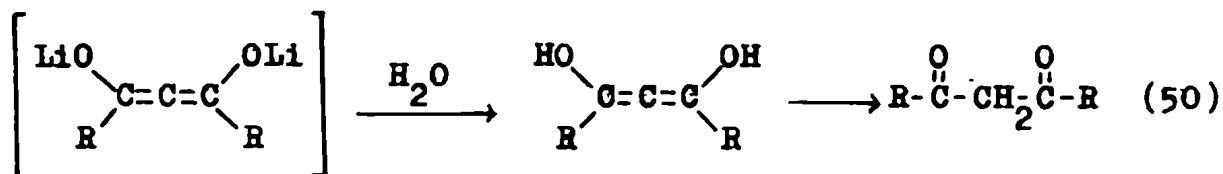
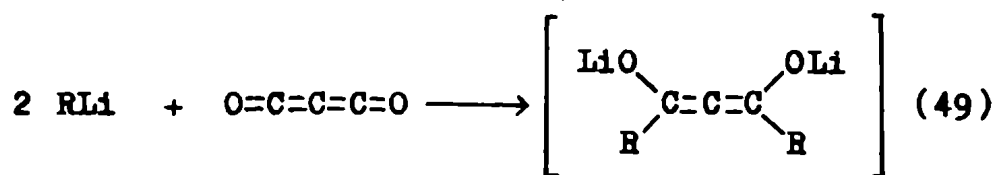
Este es un método muy común para sintetizar cetonas, si se cuidan las condiciones de reacción. En general, se hace pasar una corriente de dióxido de carbono a través de la solución del compuesto organolítico en éter, y luego se lleva a cabo la hidrólisis con cuidado para evitar que la cetona siga reaccionando para dar origen al alcohol terciario (ec.48) . La mezcla de reacción debe ser agregada lentamente, gota a gota, a un gran volumen de agente hidrolizante para aumentar el rendimiento de la cetona .

De esta manera se produce la hidrólisis inmediata del reactivo organolítico en exceso, antes que pueda reaccionar con la cetona libre, cuya concentración en la fase orgánica va aumentando constantemente; la velocidad de mezcla de las dos capas (el medio de reacción etéreo y la fase acuosa), debe ser muy rápida para permitir que el reactivo organolítico pueda ser transportado rápidamente a la fase acuosa, y así no pueda reaccionar con la cetona libre en la fase orgánica. El uso de porciones frescas de medio hidrolizante es útil para disminuir la adición de reactivo organolítico a la cetona libre². Por este método hemos preparado varios compuestos .



b) Reacción con subóxido de carbono

Los compuestos organolíticos reaccionan con subóxido de carbono para dar β-dicetonas³ (ec.49 y 50) .

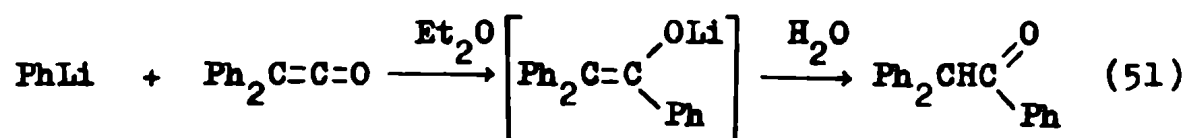


2.-Reacción con compuestos carbonílicos

a) Reacción con cetenas

La reacción de los compuestos carbonílicos como las cetenas con los reactivos organolíticos, se produce por adición del reactivo al carbonilo, y ha sido muy poco estudiada hasta el momento.

Como ejemplo, se tiene la reacción de fenil-litio con difenil-cetena para dar como producto α, α -difenil-acetofenona⁴ (ec.51).



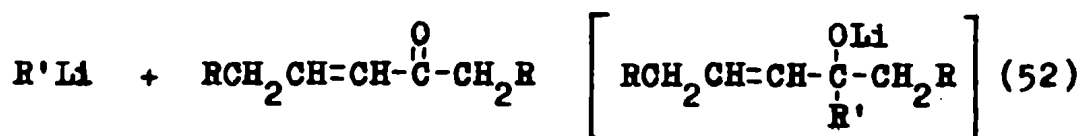
b) Reacción con aldehidos y cetonas

En la reacción con los compuestos carbonílicos como los aldehidos y las cetonas, los reactivos organolíticos se comportan generalmente como los reactivos de Grignard, pero tienen la ventaja de que son menos susceptibles a las reacciones laterales; por ejemplo la reducción con formación de alcoholes y olefinas⁵.

Una de las diferencias principales entre un reactivo de Grignard y un reactivo organolítico, es la adición a los compuestos carbonílicos α, β -insaturados.

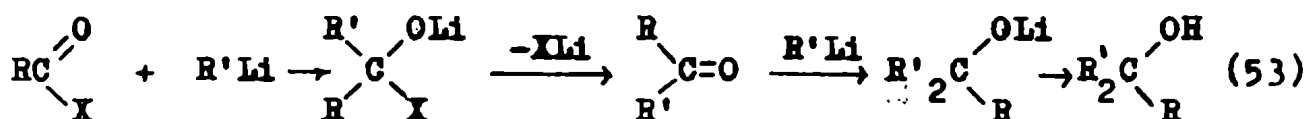
Los reactivos organolíticos con cetonas α, β -insaturadas, dan principalmente el producto de adición 1,2 (ec. 52); mientras que los reactivos de Grignard dan adición 1,4⁶.

En el caso de los ésteres α, β -insaturados, la reacción con los reactivos organolíticos transcurre de la misma manera, y es todavía más importante la adición 1,2⁷.



c) Reacción con derivados de ácido

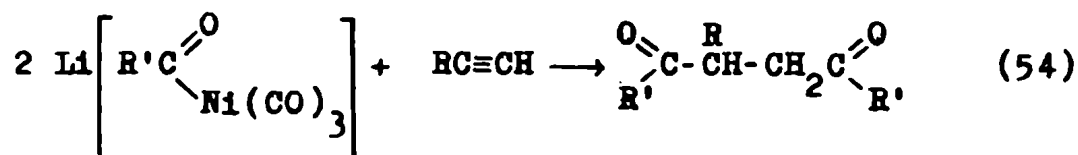
En general se comportan de manera similar a los reactivos de Grignard y conducen a la formación de alcoholes terciarios (ec.53).



3.-Reacción con carbonilos metálicos

Una reacción que ha sido estudiada por sus importantes aplicaciones en síntesis orgánica, es la reacción de compuestos orgánicos del litio con monóxido de carbono coordinado a metales de transición.

Ryang y colaboradores⁸ llevaron a cabo la síntesis de 1,4-dicetonas a partir de acetilenos y acil carbonilatos de litio y níquel por medio de la reacción 54.



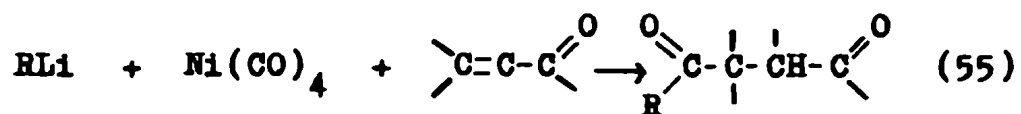
En la tabla 20 pueden observarse algunos rendimientos .

Tabla 20

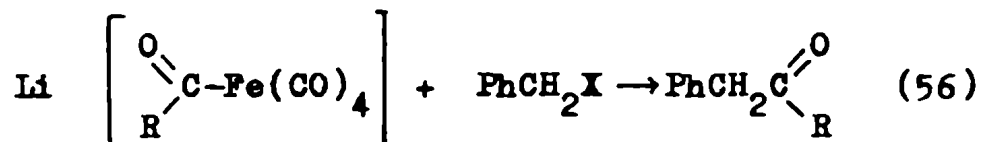
Reacción de acetilenos con
acil carbonilatos de níquel

R'	R	%
Ph-	Ph-	74
Ph-	CH ₃ -	44
n-Bu-	H-	24
Ph-	H-	50

Corey y col.⁹ prepararon productos semejantes a partir de tetracarbonil-níquel, enonas conjugadas y un reactivo organolítico (ec.55) .



También se han usado níquel-acil-carbonilatos de litio, y los hierro-acil-carbonilatos de litio para la preparación de cetonas asimétricas por desplazamiento de halógeno de los haluros de alquilo¹⁰ (ec.56) .



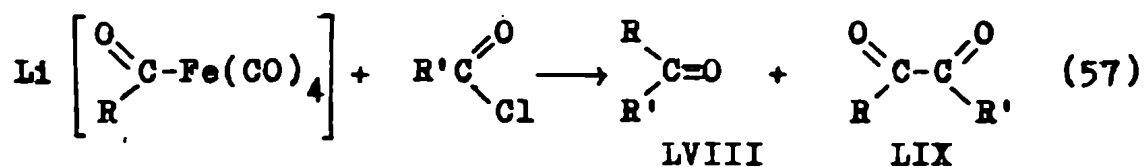
En la tabla 21 se pueden observar los rendimientos de bencil-cetonas sustituidas .

Tabla 21

Reacción de haluros de bencilo con distintos carbonilatos

R	X	%
Ph-	Br	73
p-toluil-	Br	67
n-Bu-	I	50

Con cloruros de acilo se obtienen como productos cetonas y dicetonas según la reacción 57 .



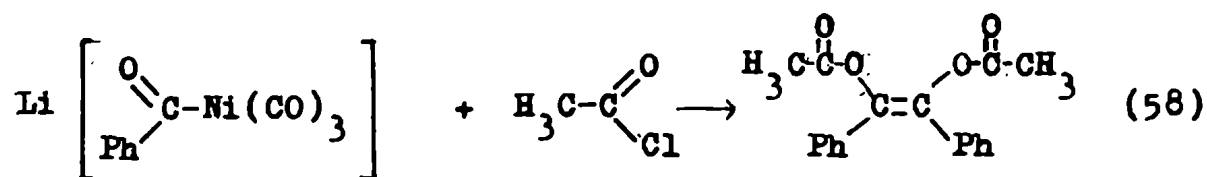
Los rendimientos de esta reacción pueden observarse en la tabla 22 .

Tabla 22

Reacción de hierro-acil-carbonilatos de litio con haluros de acilo

R	R'	№ LVIII	№ LIX
Ph-	Ph-	22	10
n-Bu-	Ph-	36	-
Ph-	CH ₃ -	54	trazas

En cambio la reacción de níquel-acil-carbonilatos de litio con cloruros de acilo, da origen a cis-estilben-dioles acilados¹¹; por ejemplo el diacetato-enol de la benzoína se obtiene según la reacción 58 .



Es necesario destacar que el producto obtenido tiene simetría cis .

4.-Reacción de alquil-litio con monóxido de carbono

La reacción de los compuestos organolíticos con monóxido de carbono libre ha sido muy poco estudiada . A continuación se resumen algunos antecedentes de la literatura , previos al presente estudio .

En el año 1964 Ryang y col.¹² llevaron a cabo la reacción de compuestos polimetilénicos del litio del tipo $\text{Li}(\text{CH}_2)_4\text{Li}$ (obtenido por reacción de $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ con litio en éter etílico), con monóxido de carbono a -70° , obteniendo la mezcla de productos que se muestra en la tabla 23 .

Tabla 23

Reacción de compuestos polimetilénicos de litio con monóxido de carbono

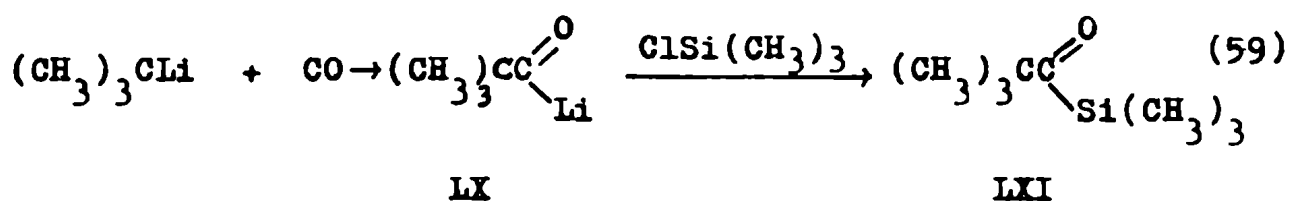
Producto	%
ciclopentanona	2,7
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}-\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{H} \end{array}$	0,8
$\text{H} \left[\text{CO}(\text{CH}_2)_4 \right]_3 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	17
$\text{H} \left[\text{CO}(\text{CH}_2)_4 \right]_4 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$	1

También se obtuvo un polímero no identificado; con $\text{Li}_2(\text{CH}_2)_5$ y $\text{Li}_2(\text{CH}_2)_6$ se obtuvieron resultados similares.

Otros estudios realizados con n-butil-litio, también demostraron que la reacción con monóxido de carbono daba lugar a mezclas de productos oligoméricos¹³ .

A fin de evitar la polimerización, se llevaron a cabo estudios con compuestos organolíticos estéricamente impedidos como el t-butil-litio¹⁴.

El análisis de los productos de reacción con cloruro de trimetil-sililo (ClTMS) como agente de hidrólisis, permite suponer la existencia de un intermediario acil-litio estable, LX, que subsiste durante el tiempo suficiente como para aislar su producto de hidrólisis; t-butil-trimetil-silil-cetona, LXI, con 16 % de rendimiento (ec.59) .

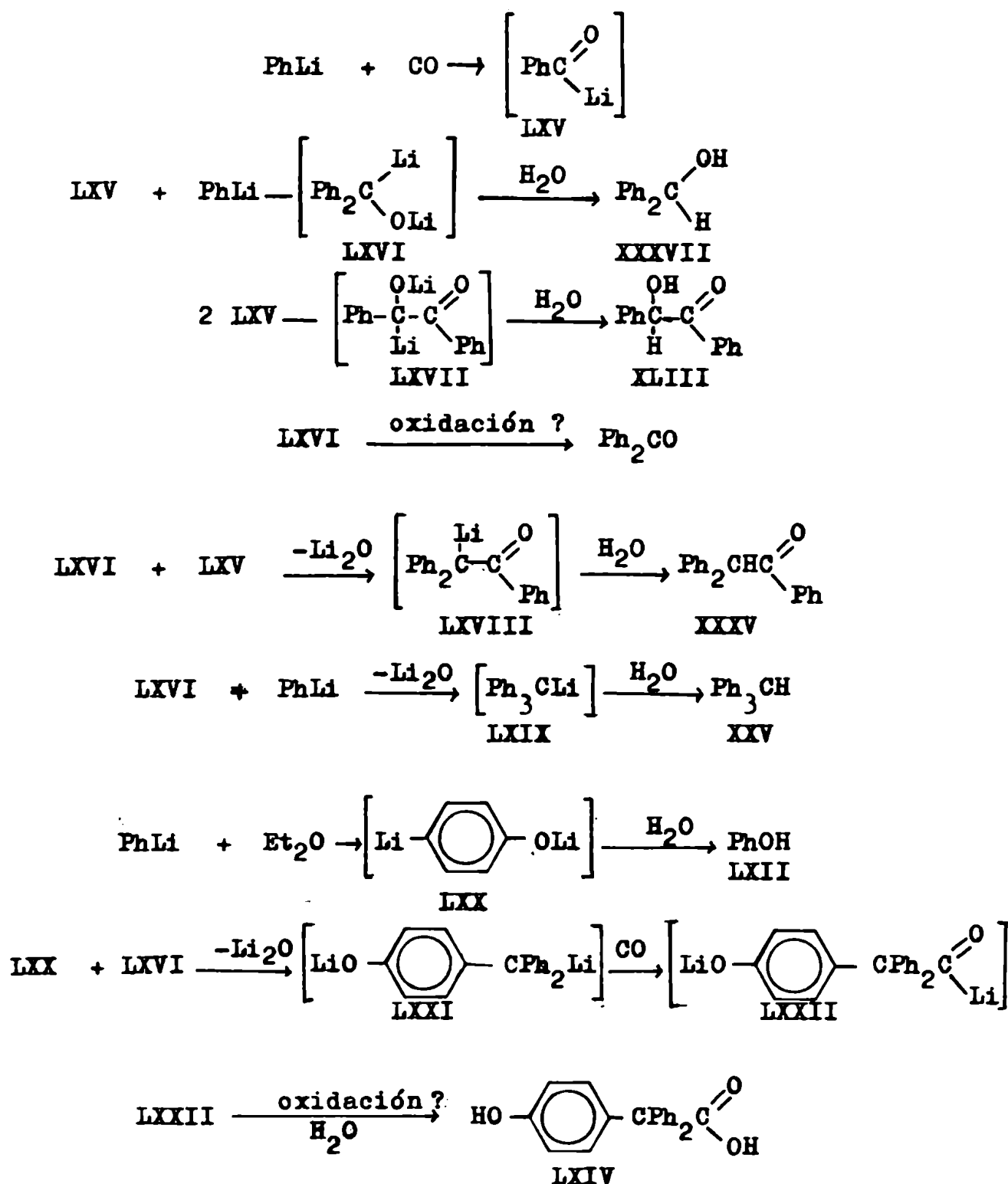


5.-Reacción de aril-litio con monóxido de carbono

En el año 1961, Ryang y col.¹⁵ llevaron a cabo la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en éter etílico a -10° , haciendo burbujear el gas en la solución .

Los productos obtenidos fueron los siguientes: benzaldehído, XXXVI; benzofina, XLIII; benzofenona, XLV; fenil-metil-carbinol, LXIII; bifenilo, XLII; benzhidrol, XXXVII; tri-fenil-metano, XXV; α, α -difenil-acetofenona, XXXV; fenol, LXII; ácido α, p -hidroxifenil- α, α -difenil-acético, LXIV; ácido benzoico, LI; y un aceite no identificado .

El mecanismo de reacción propuesto por los autores se muestra en el esquema 10 .



Esquema 10

El fenil-litio reaccionaría con monóxido de carbono para dar el acil-litio, LXV, que seguiría reaccionando con más fenil-litio para dar el dianión de la benzofenona, LXVI, el que por hidrólisis daría origen al benzhidrol, XXXVII, y por oxidación generaría la benzofenona, XLV .

La dimerización de LXV produciría benzoína, XLIII el trifenilmetano, XXV, se formaría por la reacción de una molécula de LXVI con fenil-litio, y posterior pérdida de óxido de litio .

Finalmente, una molécula de LXVI reaccionaría con una de LXV para dar origen a la α, α -difenil-acetofenona, XXXV .

Como puede observarse, este mecanismo no está muy claro en alguno de sus pasos, como lo es la posibilidad de que LXVI pueda reaccionar con fenil-litio para dar luego LXIX por pérdida de óxido de litio.

Otra suposición poco posible es la presencia de LXVII en su forma ceto durante la reacción, ya que de esta manera tendría que adicionar fenil-litio (que se encuentra presente en el medio de reacción), es más factible que se encuentre en forma de enol .

La presencia de LXII se atribuye a la reacción de fenil-litio con éter etílico, el mecanismo de esta reacción de oxidación no es muy claro, pero otros autores han propuesto que se produce debido a la presencia de peróxidos en la solución de éter etílico .

El producto LXIV lo atribuyen a la reacción de LXX con LXVI, con posterior pérdida de óxido de litio para dar

origen a LXXI (reacción tan objetable como la que da origen a XXV), con posterior adición de monóxido de carbono para producir LXXII, el que por hidrólisis oxidativa generaría LXIV.

Los autores no encontraron una explicación satisfactoria para la formación de LXIII, y lo atribuyeron a la reacción de fenil-litio con éter etílico, cuyo mecanismo no está aclarado .

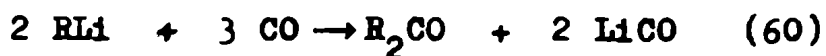
Los autores informan que si la reacción se realiza en éter etílico a -70° ¹⁶, se pueden obtener cetonas simétricas con buenos rendimientos como los que se muestran en la tabla 24 .

Tabla 24

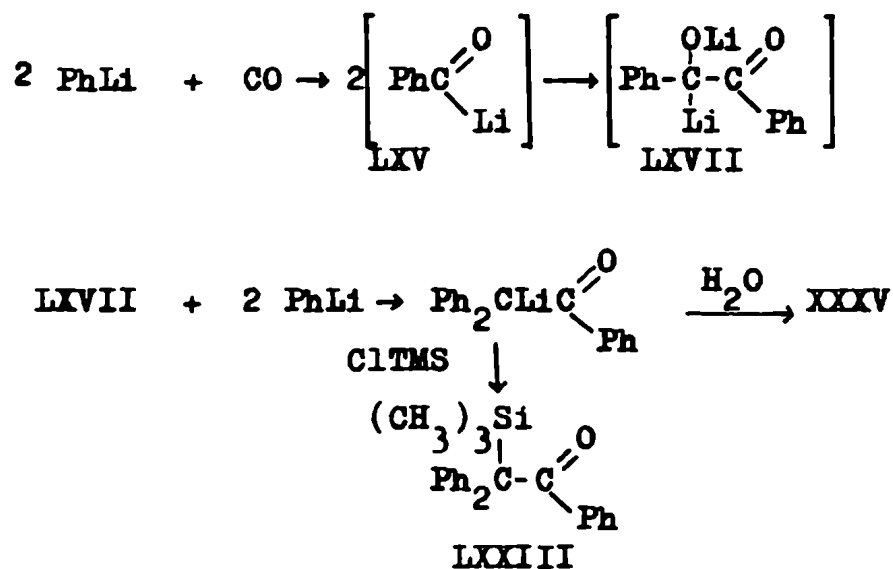
Obtención de cetonas simétricas por reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono

RLi	Producto	%
fenil-litio	benzofenona	55
n-butil-litio	di-n-butil - cetona	40
p-toluil-litio	di-p-toluil- cetona	50
n-amil-litio	di-n-amil- cetona	28
i-propil-litio	di-i-propil- cetona	30

Explican la formación de benzofenona, u otras cetonas por la oxidación del dianión de la cetona por monóxido de carbono, con formación de un complejo carbonílico del litio¹⁷ (ec.60) . Pero no encontraron la manera de aislar el complejo en este tipo de reacciones .

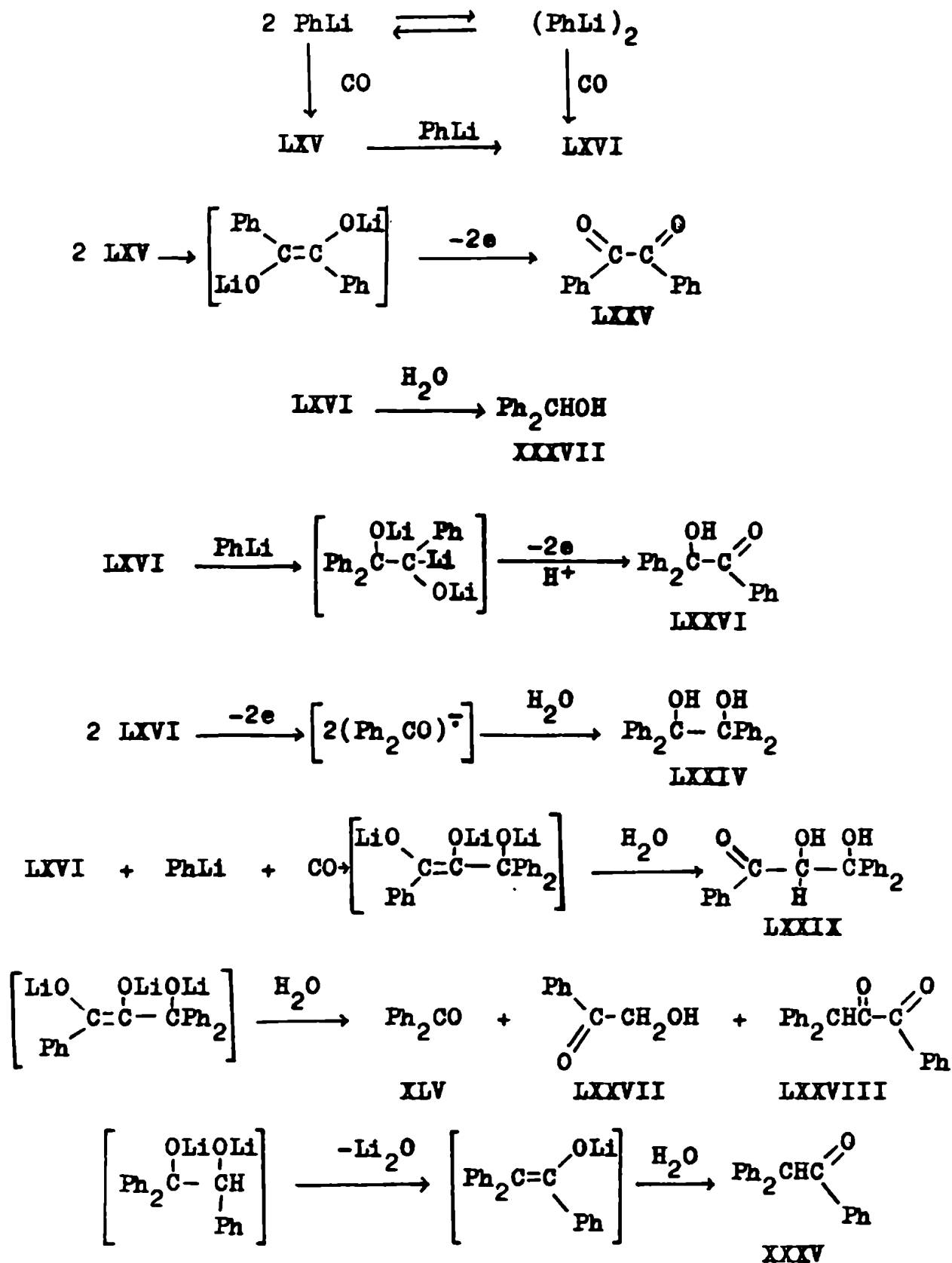


En 1969 Whitesides¹⁸ repitió la reacción de fenil-litio en éter etílico a temperatura ambiente, y menciona como productos de reacción α, α -difenil-acetofenona, XXXV, y benzofenona, XLV. El tratamiento de la mezcla de reacción con ClTMS, dio como producto el cetosilano, LXXIII, y la formación de los productos puede racionalizarse de la manera detallada en el esquema 11 .



Esquema 11

En 1973 Whitesides y col.¹⁹ publicaron un estudio exhaustivo de la reacción proponiendo el mecanismo que se muestra en el esquema 12 .



Esquema 12

La reacción se llevó a cabo en éter etílico a distintas temperaturas, y se obtuvieron nueve productos, algunos de los mismos coincidían con los encontrados por Ryang y col.¹⁵, éstos eran : benzofenona, XLV; y α, α -difenilacetofenona, XXXV . También informaron la formación de: pinacol, LXXIV; bencilo, LXXV; α -hidroxi- α, α -difenil-acetofenona, LXXVI; α -hidroxi-acetofenona, LXXVII; 1,3,3-trifenil-1,2-propanodiona, LXXVIII; 1,3,3-trifenil-2,3-dihidroxi-1-propanona, LXXIX; y trazas de benzhidrol, XXXVII .

Los rendimientos se observan en la tabla 25 .

Tabla 25

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en éter etílico a distintas temperaturas

T°C	LXXVII	XLV	XXXV	LXXV	LXXVI	LXXIV	LXXIX	LXXVIII
25	-	2	65	0	9	-	-	-
0	-	16	43	1	1	3	-	-
-20	-	31	4	0	0	-	-	-
-70	40	26	7	0	0	0	11	7

El mecanismo fue propuesto teniendo en cuenta estos resultados y los obtenidos mediante la hidrólisis de la mezcla de reacción con anhídrido acético y sulfato de metilo, y con los estudios hechos con marcación isotópica . Cabe hacer notar que los autores no informan la obtención de benzoína .

I-Estudio de la reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono

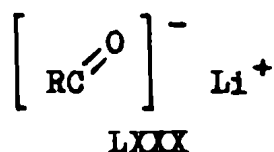
Se comenzó el estudio detallado de la reacción de aril-litio con monóxido de carbono con los siguientes objetivos: 1°) elucidar el o los mecanismos involucrados en las reacciones, (muchos de cuyos pasos no estaban muy claros hasta el momento); 2°) encontrar aplicaciones sintéticas a este tipo de reacciones .

El problema fundamental en el estudio de estas reacciones, radica en la gran inestabilidad de los intermedios, que es la causa que da origen a la cantidad y variedad de productos que se obtienen .

Un intermediario posible que puede formarse en una primera etapa de la reacción, sería un acil-litio (ec.61) .



La estructura de este intermediario no está confirmada, pero teniendo en cuenta los productos aislados en la reacción de t-butil-litio con monóxido de carbono y su posterior hidrólisis con cloruro de trimetil-sililo¹⁴, es lógico suponerla del tipo anión acilio, LXXX .



Este es un intermediario muy inestable, (salvo en el caso ya mencionado), y puede sufrir reacciones de dimerización, o seguir reaccionando con otras especies presentes .

Por lo tanto, teniendo en cuenta estas premisas, iniciamos nuestro trabajo tratando de encontrar alguna manera de estabilizar el intermediario primario de la reacción con monóxido de carbono .

Para eso se eligió el o-anisil-litio, por las razones estructurales mencionadas en el capítulo 1. Este sustrato no había sido estudiado anteriormente .

El propósito era buscar condiciones de reacción que minimicen los productos formados y de esta manera, se podrían lograr los dos objetivos propuestos, ya que se simplificarían los estudios mecanísticos, y la reacción tendría posibilidades de aplicación en síntesis orgánica .

Ia.-Reacción de o-anisil-litio en solución de éter etílico a distintas temperaturas

La reacción a 20° produjo una mezcla de reacción de color verdoso que se hidrolizó con solución saturada de cloruro de amonio, y se analizó por c.g.l. y t.l.c. Se observaron doce productos de reacción. Se intentó separarlos por t.l.c. preparativa en placa de silicagel, pero los productos se descomponían y no se pudo aislar ninguno en condiciones de pureza como para identificarlo .

Se llevó a cabo la reacción en baño de hielo-seco-acetona a -78°, y se obtuvo una mezcla que se analizó de la misma manera que la anterior y se observaron cinco productos .

Cuando se utilizaban temperaturas tan bajas, se tropezaba con la dificultad de que el o-anisil-litio era parcial-

mente soluble, y sólo se podía trabajar con concentraciones menores que 0,45 a 0,5 M .

Si se quería trabajar con concentraciones más altas, se transformaba en una reacción heterogénea del tipo: sólido en suspensión-solución-gas, lo que complicaba el sistema en estudio. Tampoco se podía trabajar con concentraciones inferiores a 0,1 M porque en esas condiciones no se observaba absorción de monóxido de carbono. Para evitar este problema se cambió de solvente de reacción .

Ib.-Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono en solución de THF

El uso de THF como solvente, presentaba dos ventajas con respecto al éter etílico: a) el o-anisil-litio es soluble en THF en concentraciones superiores a 0,5 M; b) el átomo de oxígeno del THF forma parte de un anillo, sus electrones están más disponibles, lo que lo hace mejor solvatante que el éter etílico, y de esta manera se podría mejorar la estabilización del intermediario. Presenta la desventaja de su gran higroscopicidad, lo que obligó a cuidados especiales que se detallan en la parte experimental .

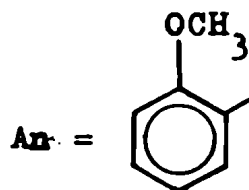
Se llevó a cabo la reacción a -78° y los fenómenos observados fueron los siguientes: 1°) la absorción de monóxido de carbono fue aproximadamente cuatro veces más rápida que en éter etílico. Esta es una medida relativa, ya que no se pueden hacer medidas exactas de velocidades de reacción. Según nuestras experiencias cinéticas, la velocidad de reacción está controlada fundamentalmente por la velocidad de disolución de

monóxido de carbono en la solución, y ésta depende de la geometría del sistema, y principalmente, de la velocidad de agitación.

- Los datos fueron obtenidos para un mismo sistema de balón, agitador y velocidad de agitación, con concentraciones iguales e iguales volúmenes de solución de o-anisil-litio .
- 2°) La solución se mantuvo de color azul intenso todo el tiempo que duró la reacción hasta su hidrólisis .
- 3°) En el análisis por c.g.l. , sólo se observaron tres picos y un pico que correspondía al mismo tiempo de retención del anisol .
- 4°) En el análisis por t.l.c. sólo se observaron cuatro manchas, una de las cuales correspondía al anisol .
- 5°) Luego de la hidrólisis se obtuvo una cantidad importante de anisol, aproximadamente el 30 % del o-anisil-litio inicial.

Se procedió a la identificación de los productos de reacción, que se separaron de la forma descripta en la parte experimental; se aislaron e identificaron los siguientes productos: o,o'-dimetoxi-benzofenona, LXXXI; o,o'-dianisil-carbinol, LXXXII; o,o',o"-trianisil-carbinol, LXXXIII y anisol, IX .

An_2CO	LXXXI
An_2CHOH	LXXXII
An_3COH	LXXXIII



Los rendimientos se muestran en la tabla 26 .

Tabla 26

Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono en THF a -78°

Productos	%
IX	35
LXXXI	10
LXXXII	32
LXXXIII	23

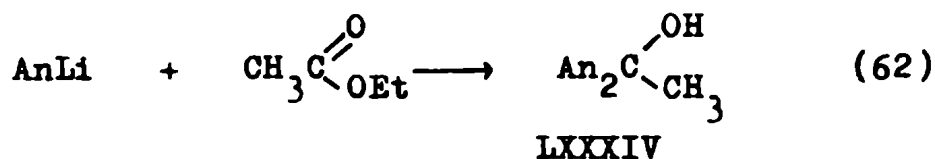
Llama la atención el alto porcentaje de anisol, el cual puede deberse a una o varias de las razones siguientes: a) reacción del o-anisil-litio con la humedad del solvente, o del reactor; b) reacción incompleta del o-anisil-litio con monóxido de carbono; c) existencia de un equilibrio entre el o-anisil-litio y el primer intermediario..

Con el fin de comprobar a cuál o cuáles de las razones mencionadas se debía el alto porcentaje de anisol, se realizaron las siguientes experiencias:

Se extremaron los cuidados en hacer anhidro el THF, y se repitió la reacción varias veces, usando distintos volúmenes de solvente y trabajando con la misma masa de o-anisil-litio. Si el anisol provenía de la hidrólisis del o-anisil-li-

tio por trazas de agua presente en el THF, la reacción llevada a cabo con mayores volúmenes del mismo, debía producir mayores porcentajes de anisol. La relación entre el anisol y los productos de reacción se mantuvo prácticamente constante, independientemente de los volúmenes de solvente utilizados .

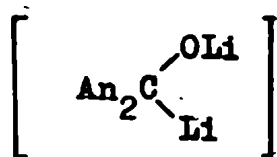
Para confirmar si provenía del anisil-litio sin reaccionar, se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y entre los productos se obtuvo o,o'-dianisil-metil-carbinol, LXXXIV, con rendimientos entre el 35 y 40% con respecto al o-anisil-litio- inicial. El producto se formaba según la reacción 62.



Con el objeto de comprobar si la reacción era incompleta por falta de tiempo debido a una rápida y perceptible disolución de monóxido de carbono en la primera fase de la reacción, pero a una lenta velocidad de la reacción total (la reacción se daba por terminada cuando dejaba de observarse absorción de monóxido de carbono); se dejó la mezcla de reacción, con agitación en atmósfera de monóxido de carbono durante cuatro horas contadas a partir del momento en que dejaba de observarse absorción apreciable (aproximadamente a los 60

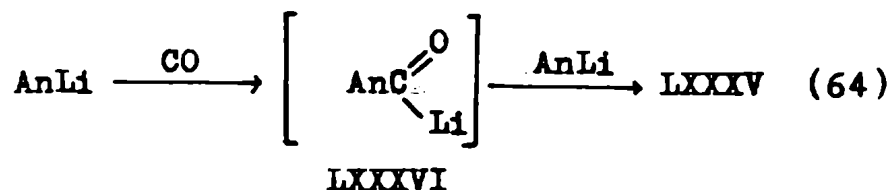
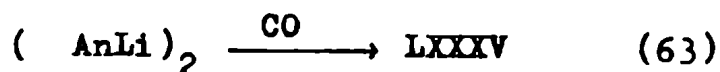
minutos de haberse iniciado) . La mezcla se hidrolizó con cloruro de amonio y se obtuvo la misma cantidad de anisol que al principio, por lo tanto podría existir una reacción de equilibrio entre el o-anisil-litio y los intermediarios de reacción.

En vista de los productos obtenidos, podría postularse que éstos provendrían de un único intermediario común a los tres, LXXXV .



LXXXV

Este intermediario puede provenir de la reacción directa entre el dímero del reactivo y una molécula de monóxido de carbono (ec. 63), o por adición de o-anisil-litio a un supuesto anión acil-litio, LXXXVI, formado por la absorción del monóxido de carbono por el monómero (ec. 64) .



La hidrólisis de LXXXV daría origen al dianisil-carbinol, LXXXII, y parte se oxidaría para dar origen a la dianisil-cetona, LXXXI .

La presencia del alcohol terciario o,o',o"-trianisil-carbinol, LXXXIII, podría deberse a las mismas causas que las que se describen para explicar la formación de alcoholes terciarios en la reacción de los compuestos organolíticos con dióxido de carbono. Esto está confirmado en este caso, porque si la hidrólisis se hace al revés, es decir si se vuelca la mezcla de reacción gota a gota sobre la solución acuosa, no se obtiene trianisil-carbinol .

Nuestra experiencia indicaba que probablemente se trataba de una reacción controlada por la velocidad de disolución de monóxido de carbono en la solución para formar los intermediarios LXXXV y LXXXVI .

Dado que la formación de LXXXIII requería anisil-litio libre, se supuso que si se aumentaba la superficie de reacción, aumentaría la cantidad de monóxido de carbono disponible para el paso inicial de la reacción, y de esta manera disminuirían las reacciones laterales que son importantes cuando se trabaja a mayor temperatura.

Se realizó entonces la reacción haciendo caer la solución de o-anisil-litio gota a gota en una atmósfera de monóxido de carbono, utilizando el aparato descrito en la parte experimental. De esta manera se logró: 1°) trabajar con un exceso de monóxido de carbono con respecto al o-anisil-litio; 2°) disminuir el tiempo de reacción de modo que ésta se produciría sólo en la gota pendiente (que una vez que se pone azul,

cae sobre una solución hidrolítica). Así se controla el tiempo de reacción regulando la velocidad de goteo .

En estas condiciones los productos de reacción se redujeron a dos con los rendimientos que se muestran en la tabla 27. A temperaturas superiores aumenta el número de productos.

Tabla 27

Reacción de o-anisil-litio en THF gota a gota en atmósfera de monóxido de carbono

T°C	% LXXXI	% LXXXII	% IX
-78	24	35	40
0	34	36	29

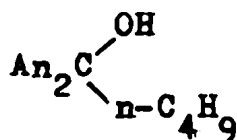
Si se usa éter etílico como solvente, la reacción es mucho más lenta, presentando los inconvenientes ya indicados de solubilidad, y a temperaturas superiores siempre hay aparición de otros productos debidos a reacciones secundarias.

En los datos obtenidos con la reacción en THF gota a gota, agrupados en la tabla 27 se observan dos hechos interesantes: 1°) no se obtiene trianisil-carbinol a ninguna de las dos temperaturas; 2°) se observa también que a 0° aumenta el porcentaje de los productos de reacción, pero no aumenta su número, lo que es una importante mejora con respecto a la

reacción llevada a cabo de la forma común, ya que permite trabajar a temperaturas mayores sin que aparezcan reacciones laterales, con un aumento en el rendimiento de la reacción.

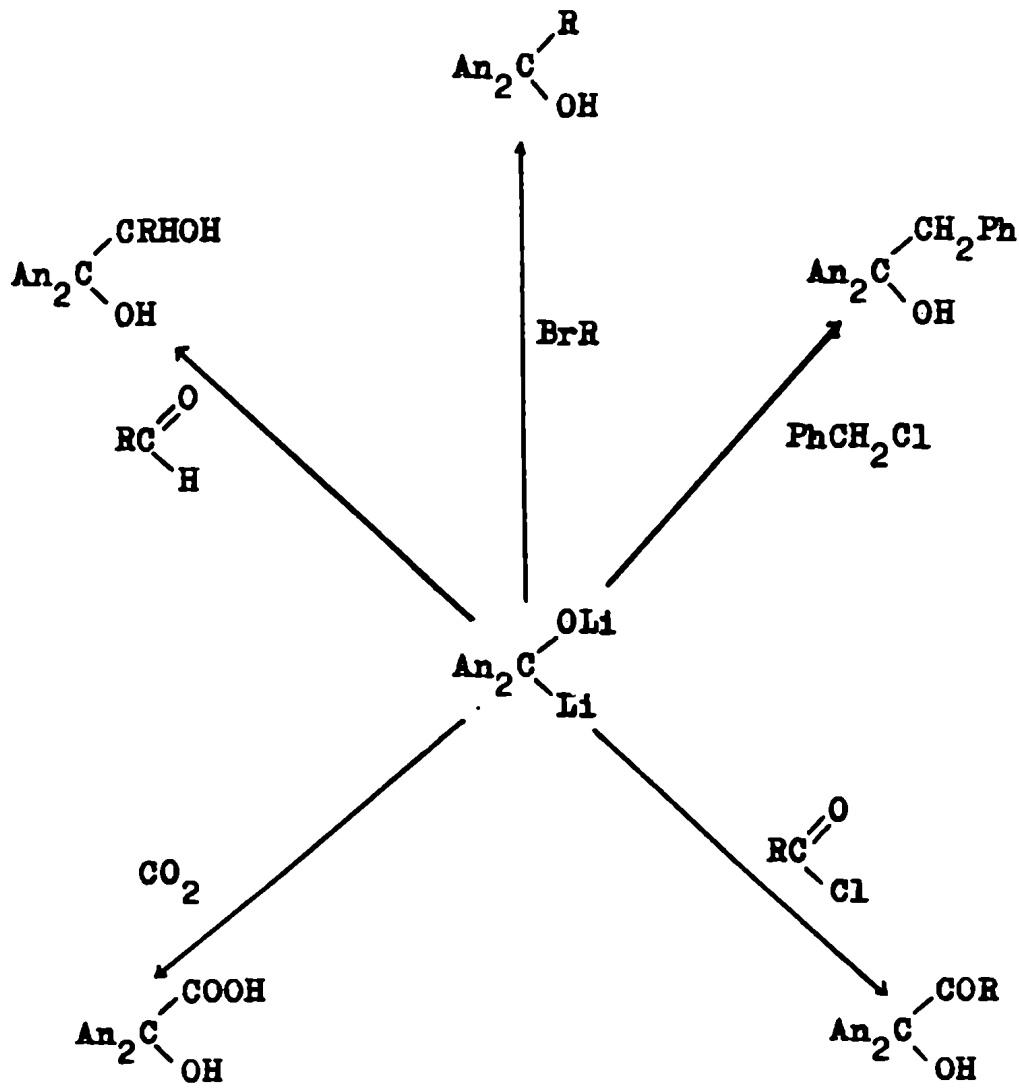
Este sistema de reacción gota a gota, también permite otro tipo de variantes, ya que se pueden obtener distintos productos, que son difíciles de obtener por otros medios, y que así pueden obtenerse de forma sencilla y rápida. Si el intermediario de reacción es el dianión de la o,o'-dianisil cetona, por reacción con distintos agentes hidrolíticos puede dar origen a una variedad de productos.

En la práctica, si en lugar de solución de cloruro de amonio, la gota se hace caer sobre otro electrófilo, se obtienen distintos productos de adición al carbono como se muestra en el esquema 13. Por ejemplo, usando como agente de hidrólisis bromuro de n-butilo se obtuvo o,o'-dianisil-butilcarbinol, LXXXVII, con 50 % de rendimiento

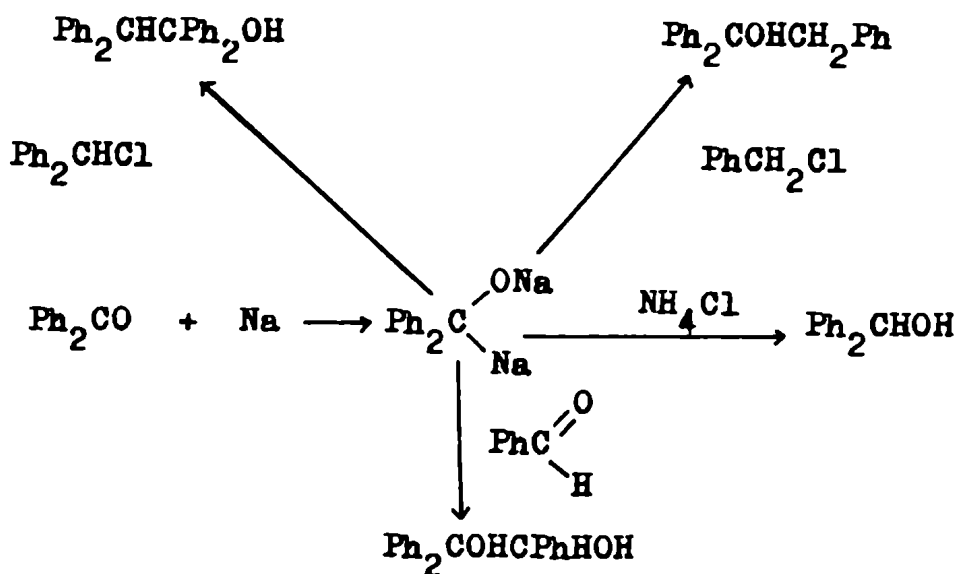


LXXXVII

Hamricky Hauser²⁰ llevaron a cabo la reacción de benzofenona dianión de sodio, en amoníaco líquido con distintos electrófilos, obteniendo los alcoholes sustituidos que se muestran en el esquema 14.

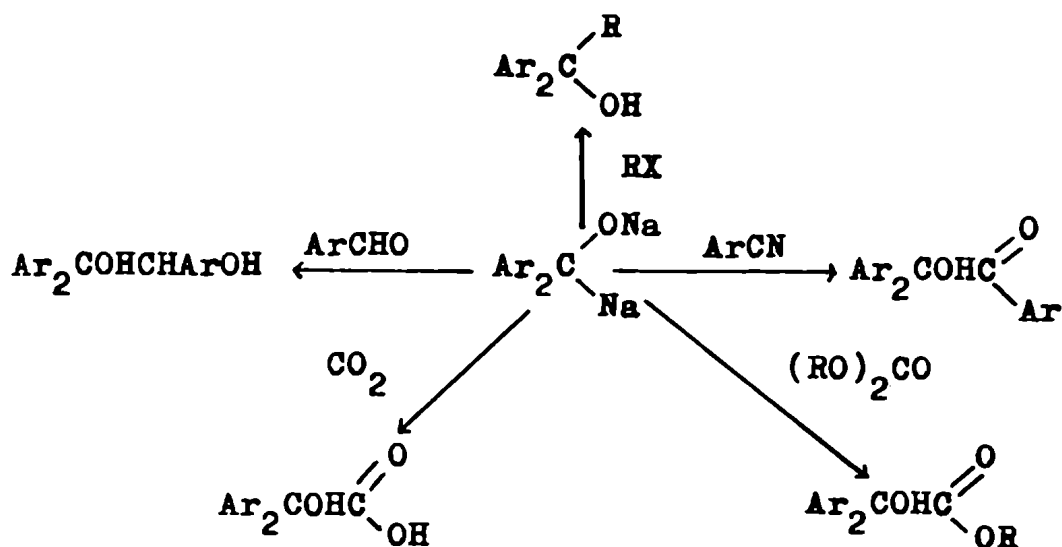


Esquema 13



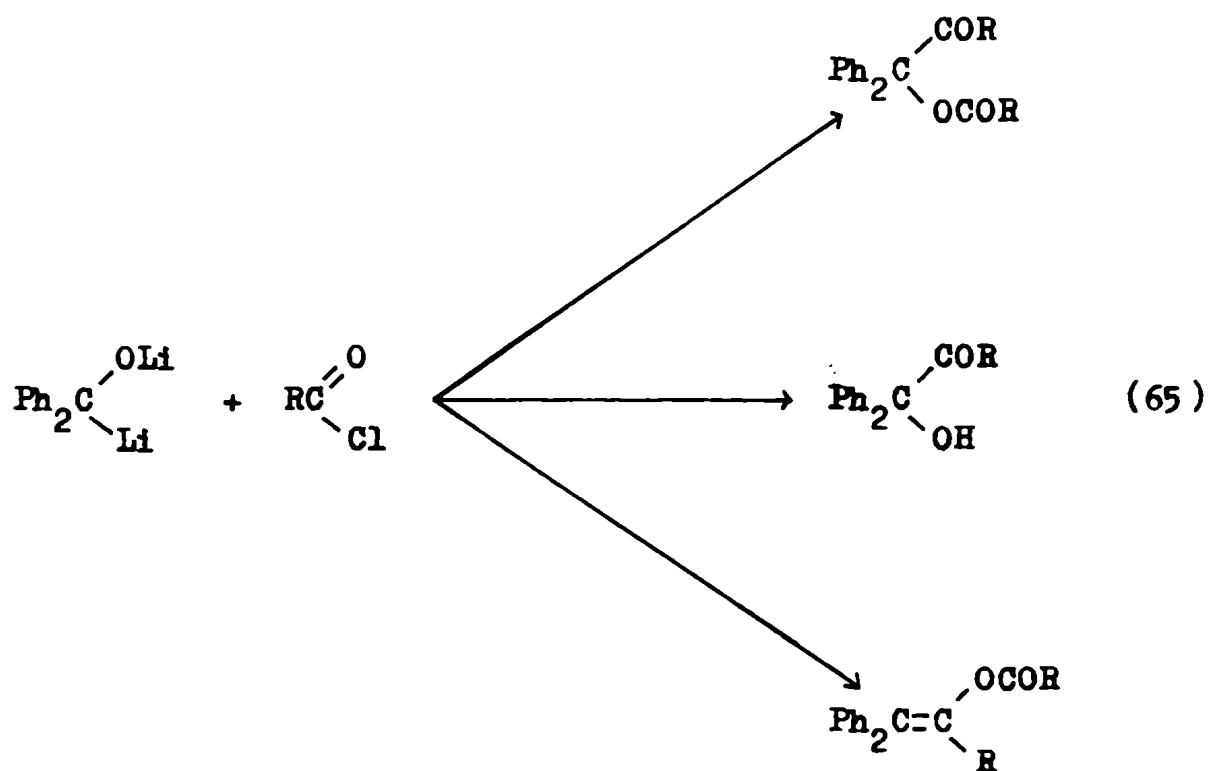
Esquema 14

Selman y Eastman²¹ llevaron a cabo este tipo de reacciones con el mismo reactivo, pero usando DME y amoníaco líquido, y usaron otros agentes electrofílicos, lo que da lugar a la formación de alcoholes sustituidos, y a compuestos carbonílicos, como se detalla en el esquema 15 .



Esquema 15

Recientemente Honzl y Metalová²² han llevado a cabo reacciones con dilitio-benzofenona-dianión y haluros de acilo, y obtuvieron α -hidroxi-cetonas y derivados, según la reacción 65 .



El método descrito en el presente trabajo, es más sencillo que el usado por los otros autores, ya que no requiere la cetona como producto de partida, sino el aril-litio, produciéndose en el mismo paso reacciones de construcción y de funcionalización .

II-Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono

Los resultados obtenidos por otros autores, en la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono, usando éter etílico como solvente no eran satisfactorios desde el punto de vista sintético, porque se obtenían hasta nueve productos de reacción, y los mecanismos propuestos para explicar su formación eran confusos .

a) Efectos de solvente

El estudio comenzó con soluciones de fenil-litio en THF. Para evitar posibles interferencias, se preparó fenil-litio de alto grado de pureza, de la manera indicada en el capítulo 2, y descripta con detalle en la parte experimental. De esta manera se obtiene fenil-litio en forma cristalina pulverulenta, que es altamente estable si se guarda con cierre hermético, al abrigo de la luz .

Se comenzó el estudio trabajando a -78° , suponiendo que a esta temperatura se minimizarían los productos de reacción .

Se realizó la reacción usando distintas concentraciones de fenil-litio; las mezclas de reacción se hidrolizaron con metanol, y los productos se aislaron por cromatografía en columna de silicagel como se indica en la parte experimental .

Los productos obtenidos fueron: benzofenona, XLV; benzhidrol, XXXVII; benzoína, XLIII; α -hidroxi-acetofenona , LXXVII; α, α -difenil-acetofenona, XXXV; trifenil-etilen-glicol,

LXXXVIII; α hidroxil, α , α -difenil-acetofenona, LXXVI .

Las mediciones cuantitativas se realizaron por análisis por c.g.l. de la mezcla de reacción, usando n-undecano como patrón interno y los resultados se agrupan en la tabla 28 .

Tabla 28

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a -78° ^a

(PhLi) M	XLV	XXXVII	XLIII	LXXVII	XXXV	LXXXVIII	LXXVI
0,34	15,4	1,9	41,2	2,8	2,2	-	36,0
0,50	20,0	3,6	34,5	2,0	1,7	2,6	35,5
0,60	21,1	3,5	33,2	2,4	1,7	2,4	35,6
0,70	22,0	2,8	24,4	2,9	2,2	3,1	45,0

^a Los datos consignados en ésta y en las tablas siguientes indican el porcentaje de conversión de fenil-litio.

Como puede observarse, se obtienen siete productos de reacción, con dos de ellos mayoritarios, XLIII y LXXVI, cualquiera fuese la concentración inicial de fenil-litio. También se observa que en este caso la reacción es completa, ya que no se obtiene benceno.

Se llevó a cabo la reacción gota a gota, pero no hubo variantes apreciables en la cantidad y las proporciones de los productos obtenidos. Lo que se observó en ambas for-

mas de realizar la reacción, es que la velocidad de la misma era cinco veces más rápida que la del o-anisil-litio con monóxido de carbono .

Para aumentar la relación de monóxido de carbono a fenil-litio, se probó otro procedimiento. Se llevó a cabo la reacción usando una suspensión de fenil-litio en hexano .

De esta manera, siendo el fenil-litio insoluble en hidrocarburos, y el monóxido de carbono poco soluble en los mismos, la reacción se produciría sólo en la superficie del cristal de fenil-litio expuesta a la acción del monóxido de carbono .

La reacción realizada a -78° no evidenció absorción de monóxido de carbono. Se aumentó la temperatura a 0° y se observó absorción de monóxido de carbono en la relación de un equivalente por equivalente de fenil-litio, completándose la reacción en 14 hs. . Se notaron además, cambios de coloración en el fenil-litio, éste, inicialmente blanco, se volvió rosado, luego pardo rojizo y finalmente amarillento.

Se procedió a la hidrólisis y se aislaron los productos; XLV, XXXVII, XXXV, LXXXVIII y LXXVI cuyos rendimientos fueron determinados por c.g.l. y los resultados se muestran en la primera fila de la tabla 29 .

Suponiendo que el hexano cumplía únicamente la función física de mantener el fenil-litio en suspensión, se realizó la reacción en ausencia de solvente, con fenil-litio seco, distribuido sobre pequeñas bolitas de vidrio para aumentar la superficie de reacción.

b) Efecto de la temperatura

De esta manera se llevaron a cabo reacciones a diferentes temperaturas, y en los resultados que se agrupan en la tabla 29 se observa que las proporciones de los productos a 0° son similares en la reacción en seco y en suspensión, lo que confirma la participación del hexano sólo como agente físico.

Analizando los datos de la tabla 29 es evidente que la cantidad de productos disminuye a medida que aumenta la temperatura de reacción .

Tabla 29

Reacción de fenil-litio sólido con monóxido de carbono a distintas temperaturas .

T°C	% XLV	% XXXVII	% XXXV	% LXXXVIII	% LXXVI	Total
0 ⁺	23	4	41	16	6	90
0	24	4	40	16	5	89
25	19	3	56	10	4	92
54	8	-	73	7	3	91
62	6	-	78	6	3	93
115	1	-	94	-	-	95

+ Reacción de fenil-litio en suspensión en hexano .

Las proporciones de los mismos van variando paulatinamente: aumenta la proporción de XXXV y disminuyen los otros productos, especialmente XLV, hasta que a 115° sólo se obtiene XXXV con muy buen rendimiento (94 %) .

b) Efecto del tiempo de reacción

Para tratar de elucidar el mecanismo de la reacción, y tener idea acerca de los diversos pasos, se llevaron a cabo las siguientes experiencias: 1°) se realizó una reacción en suspensión (por la facilidad experimental para tomar alícuotas) a 20°, analizándose a distintos tiempos, hasta que la reacción se completó. El objeto de esta experiencia era determinar si primero se formaba algún intermediario, y luego éste iba desapareciendo en forma medible en los intervalos de tiempo subsiguientes para dar origen a otros productos.

La tabla 30 resume los resultados obtenidos: es claro que las relaciones entre los productos se mantienen constantes a lo largo del tiempo en que transcurre la experiencia.

Tabla 30

Reacción de fenil-litio en suspensión con monóxido de carbono a 20° y a distintos tiempos

Productos	0'	15' ^a	35'	55'	115'	225'	370'	1020'
Benceno	100	100	65	44	22	4	0	0
XLV	-	-	8	13	18	22	23	23
XXXVII	-	-	1	2	3	3,5	4	4
XXXV	-	-	18	29	41	51	53	53
LXXXVIII	-	-	4,5	7,5	11	13	14	14
LXXVI	-	-	1,2	2,5	3	4,5	5	5

^a Se observó un leve cambio de coloración del fenil-litio, pero no se detectaron productos por c.g.l. (aparte de benceno) debido a su muy pequeña concentración.

2°) Con el objeto de determinar si alguna o algunas de estas reacciones se modificaba en ausencia de monóxido de carbono, se llevó a cabo una reacción en suspensión a 0° durante 130', luego se eliminó el monóxido de carbono en exceso mediante aspiración con bomba de vacío, y se calentó el balón a 50°, tomándose alícuotas a los distintos tiempos. Los resultados de la tabla 31 muestran que las proporciones relativas se mantienen constantes y no ocurre reacción posterior en ausencia de monóxido de carbono .

Tabla 31

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en suspensión a 0° y posterior calentamiento a 50°

t'	Benceno	XLV	XXXVII	XXXV	LXXXVIII	LXXVI
0	52,1	11,1	1,2	19,1	14,0	2,4
50	52,1	11,2	1,2	19,1	14,1	2,3
115	52,0	11,1	1,2	19,1	14,0	2,3
355	52,1	11,2	1,2	19,1	14,0	2,3

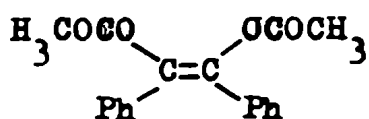
Las inferencias mecanísticas que pueden derivarse de estas experiencias y de las que siguen a continuación se discuten por separado en el capítulo 6 .

d) Hidrólisis con anhídrido acético

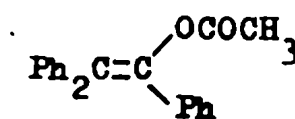
Como se ha visto, en la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF, entre los productos de reacción se encuentra benzoína.

Era de suponer que la benzoína no podía encontrarse en la forma ceto en el medio de reacción, ya que el fenil-litio se adicionaría inmediatamente para dar trifenil-etilenglicol, y la benzoína no se aislaría entre los productos finales de la mezcla de reacción .

Por lo tanto se llevó a cabo la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a -78° y se hidrolizó con anhídrido acético. La mezcla se analizó de la manera descrita en el capítulo 7, y los productos aislados e identificados fueron: enol diacetato de benzoína, LXXXIX; y trifenil-acetoxi-etileno, XXXIV; y además benzofenona, XLV; α -hidroxi- α , α -difenil-acetofenona, LXXVI; α , α -difenil-acetofenona, XXXV .



LXXXIX



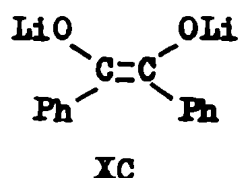
XXXIV

La obtención de XXXIV ya había sido informada por otros autores en reacciones similares, pero es la primera vez que se obtiene LXXXIX en una reacción de fenil-litio con monóxido de carbono libre .

Anteriormente se había obtenido el mismo producto,

pero en la reacción de fenil-litio con tetracarbonil níquel y posterior tratamiento con cloruro de acetilo¹¹. Tanto en este último caso como en el nuestro, el diacetato del enol de benzoína obtenido es el isómero "cis".

Esto indicaría que el intermediario obtenido en la reacción que luego da origen a la benzoína, es el enolato de litio, XC.



Se llevaron a cabo reacciones de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a distintas temperaturas, y de cada una se tomaron dos alícuotas, una de las cuales se hidrolizó con agua, y la otra con anhídrido acético, para determinar las relaciones existentes entre los productos acetilados y los no acetilados en ambas hidrólisis. También se midió cuidadosamente la cantidad de monóxido de carbono absorbido (descontándose el consumido por solubilidad en THF). Los resultados se observan en la tabla 32.

Finalmente, se realizó la reacción en presencia de hidruro de litio en THF a 20°, y no se observó ninguna variación en la composición ni en las proporciones de la mezcla de reacción, con respecto a una reacción similar en ausencia de hidruro de litio.

Tabla 32

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a distintas temperaturas, hidrolizada con agua y con anhídrido acético .

Productos de hidrólisis con agua	-78°	0°	35°
LXXVII	1,9	3,7	4,1
XLV	15,4	22,3	17,6
XXXVII	2,2	2,7	2,5
XLIII	39,8	21,2	16,0
XXXV	3,9	13,3	31,4
LXXVI	32,1	26,1	17,5
LXXXVIII	4,2	9,8	10,1
Hidrólisis con anhídrido acético			
XLV	18,1	25,0	20,0
XXXIV	4,0	16,1	36,2
XXXV	-	1,9	2,7
LXXVI	36,2	28,1	22,3
LXXXIX	40,1	22,0	16,1

La concentración de trabajo de fenil-litio es 0,25 M
 En todos los casos se absorbió 1,5 veces más CO que el incorporado al fenil-litio .

e) Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de DABCO

Como se ha descrito en los capítulos 1 y 2, las bases de Lewis se coordinan con los compuestos organolíticos y aceleran las reacciones de los mismos.

Se llevó a cabo la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de DABCO en THF para investigar qué efecto tenía sobre la velocidad de reacción o la naturaleza de los productos obtenidos .

Los resultados fueron sorprendentes, no sólo no aumentaba la velocidad de reacción, sino que ésta disminuía y se hacía de 5 a 7 veces más lenta que sin el agregado de DABCO.

III-Reacciones de otros aril-litio con monóxido de carbono

Para estudiar la influencia del sustituyente en el anillo aromático además del estudio realizado con o-anisil-litio, se usaron otros dos reactivos organolíticos aromáticos : p-anisil-litio y p-toluil-litio .

En el capítulo 1 se explican las causas de la elección de los mismos. Se llevó a cabo la reacción de cada uno de ellos con monóxido de carbono a -78° .

Los productos obtenidos con p-anisil-litio fueron: di-(p-anisil)-cetona, XCI; di-(p-metoxi)-benzoína, XCII; y los productos obtenidos con p-toluil-litio fueron: di-(p-toluil)-cetona, XCIII; y di-(p-metil)-benzoína, XCIV .

Los rendimientos obtenidos para cada una de las reacciones se muestran en la tabla 33 .

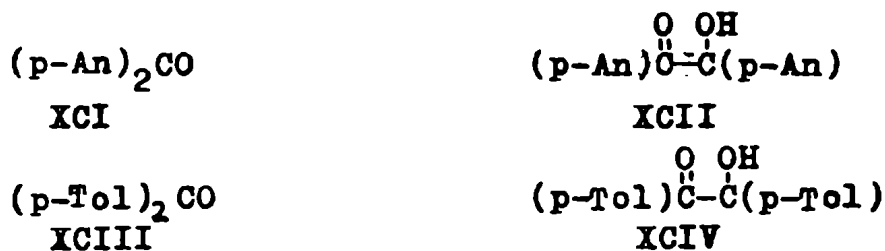
Tabla 33

Reacción de p-toluil-litio y p-anisil-litio con monóxido de carbono en THF a -78° ^a

Productos con p-anisil-litio	%
XCI	63
XCII	27
Productos con p-toluil-litio	
XCIII	31
XCIV	65

^a Los datos consignados indican el porcentaje de conversión de aril-litio .

En el caso del p-tolil-litio, la reacción es cuatro veces más rápida que para el fenil-litio, y para el p-anisil-litio, es tres veces más rápida que para el fenil-litio .



Referencias bibliográficas

- 1 - H. Gilman y P. R. Van Hess, *J. Am. Chem. Soc.* 55, 1258 (1933) .
- 2 - H. O. House y T. M. Bare, *J. Org. Chem.* 33, 943 (1968).
- 3 - L. B. Dashkevich y L. N. Kuzmenkov, *Zhur. Obschei Khim.* 29, 2367 (1959). cf. *C. A.* 54, 1813f (1960).
- 4 - J. A. Beel y E. Vejvoda, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 905 (1954).
- 5 - M. S. Kharasch y O. Reinmuth, "Grignard reactions of non-metallic substances", Constable, London (1954).
- 6 - R. E. Lutz, C. L. Dickenson, W. J. Welstead y R. G. Bass, *J. Org. Chem.* 28, 711 (1963).
- 7 - H. Schreiber, *Makromol. Chem.* 36, 86 (1960).
- 8 - Y. Sawa, I. Hasimoto, M. Ryang y S. Tsutsumi, *J. Org. Chem.* 33, 2159 (1968).
- 9 - E. J. Corey y L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4926 (1969).
- 10 - Y. Sawa, M. Ryang y S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.* 5189 (1969).
- 11 - Y. Sawa, M. Ryang y S. Tsutsumi, *J. Org. Chem.* 35, 4183 (1970).
- 12 - M. Ryang, Y. Sawa, T. Hasimoto y S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 37, 1704 (1964).
- 13 - E. G. Kelly, M.I.T. Ph. Thesis 1970 Comunicación personal.
- 14 - P. Jutzi y F. M. Schröder, *J. Organometallic Chem.* 24, 1 (1970).
- 15 - M. Ryang y S. Tsutsumi, *Nippon Kagaku Zasshi* 82, 880. (1961). cf. *C. A.* 58, 12587a (1963).
- 16 - M. Ryang y S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Japan* 35, 1121 (1961).

- 17 - M. Ryang y S. Tsutsumi, Trans. New York Acad. Sci. 27, 724 (1965).
- 18 - G. M. Whitesides, U. S. Army Arod 5444 (1969).
- 19 - L. S. Trzupsek, T. L. Newirt, G. M. Kelly, N. S. Nudelman y G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 95, 8118 (1973).
- 20 - P. J. Hamrick y C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 81, 493 (1959).
- 21 - S. Sealman y J. F. Eastham, J. Org. Chem. 30, 3804 (1965).
- 22 - J. Honzl y M. Metalová, J. Organometallic Chem. 185, 297 (1980).

C A P I T U L O 5

REACCION DE FENIL LITIO CON MONOXIDO DE CARBONO EN PRESENCIA DE HALUROS DE ALQUILO

1.-Obtención de alcoholes terciarios

Para tratar de elucidar cuál es el camino por el cual se forma el dianión de la benzofenona, i.e.: si se forma en un solo paso por reacción del dímero con monóxido de carbono, o si ocurre en dos etapas: la primera con formación del acil-litio, y luego adición de una segunda molécula de fenil-litio para dar el dianión; se llevaron a cabo experimentos tendientes a atrapar el anión acilio .

La idea era realizar una reacción en presencia de un agente electrofílico, capaz de reaccionar con el anión acilio, antes de que éste reaccionara con cualquier otra especie presente .

El inconveniente principal residía en que los agentes electrofílicos comunes, como los haluros de acilo, anhídridos, haluros de bencilo o de alilo, reaccionan con el

fenil-litio presente en el medio .

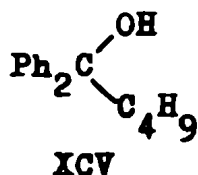
Con el objeto de disminuir la velocidad de reacción del fenil-litio con estos electrófilos, se llevó a cabo la reacción en THF a -78° en presencia de los mismos, pero no se observó absorción de monóxido de carbono, y los productos de reacción aislados fueron los de adición de fenil-litio a estos electrófilos .

Por lo tanto se optó por usar un agente electrofílico más débil, como el bromuro de n-butilo, y en baja relación molar con respecto al reactivo organolítico (fenil-litio: bromuro de n-butilo, 2:1), en THF a -78° .

La reacción realizada en estas condiciones condujo a una mezcla de reacción similar a la obtenida en ausencia de bromuro de n-butilo; por lo tanto se aumentó la relación de bromuro de n-butilo a fenil-litio .

Cuando se trabajó con una relación equimolecular de fenil-litio y bromuro de n-butilo, se observó un pico correspondiente a la benzoína, y otro que no correspondía a ninguno de los observados anteriormente.

Los productos de la mezcla de reacción se separaron por columna de silicagel, y se aisló benzoína y un producto aceitoso que se identificó por métodos espectroscópicos como difenil-n-butyl-carbinol, XCV, cuya estructura se confirmó por síntesis independiente .



Se trató entonces de optimizar las condiciones de reacción con el objeto de incrementar la producción de XCV, trabajando con distintas relaciones de fenil-litio : bromuro de n-butilo, en THF a -78° . Algunos resultados se resumen en la tabla 34

Tabla 34

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de bromuro de n-butilo .

Relación molar (PhLi)/(n-BuBr)	% difenil n-but- til-carbinol
1/1	58
1/2	69
1/3	80
1/5	48

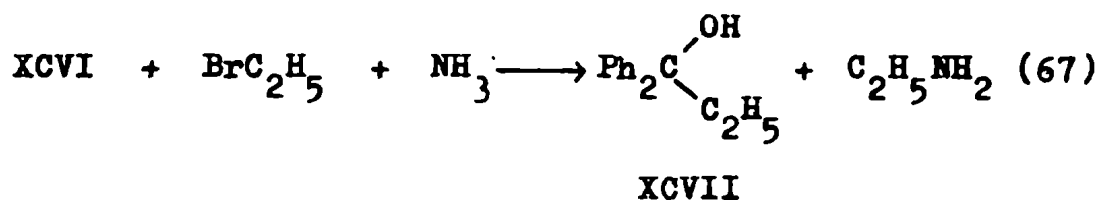
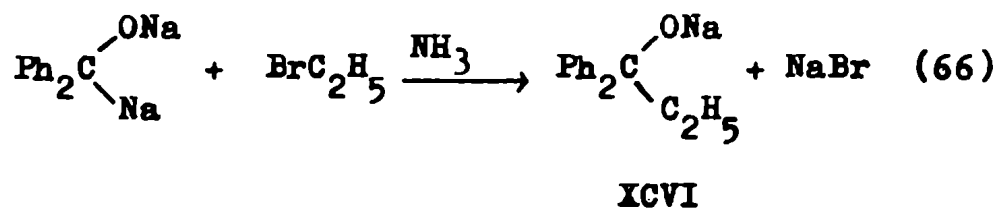
A relaciones inferiores a 1:3 comienzan a aparecer productos secundarios, vg. el n-butil benceno, debido a la reacción de Wurtz



La reacción de ciertos aniones organosódicos con haluros de alquilo podría considerarse como antecedente.

Wooster^{1,2,3,4,5,6} llevó a cabo reacciones con el dianión disódico y con el cetilo sódico de la benzofenona. En la reacción del dianión disódico obtuvo diferentes resultados, dependiendo del haluro de alquilo utilizado .

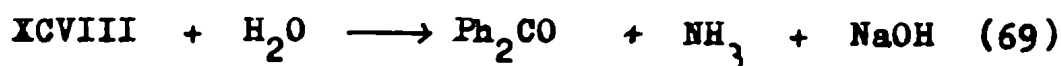
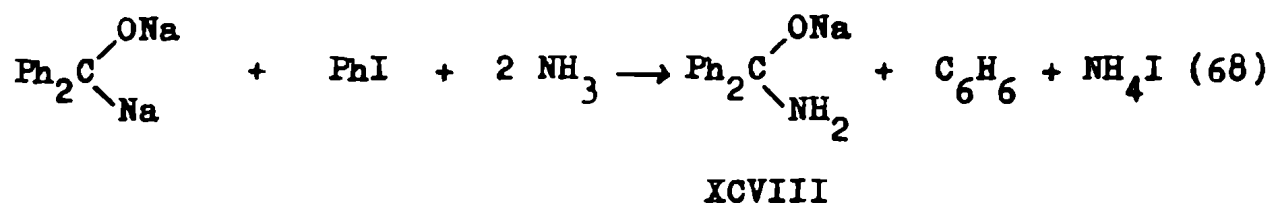
Si la reacción se llevaba a cabo con bromuro de etilo en amoníaco líquido, daba como productos el alcohol terciario, XCVII, y etil-amina (ec.66 y 67) .



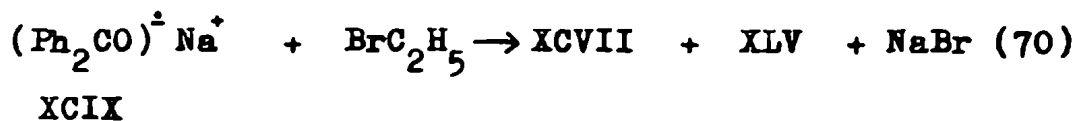
En este caso, el sodio unido al oxígeno no es lo suficientemente reactivo como para reaccionar con bromuro de etilo y dar el éter etílico correspondiente, y sólo se obtiene el alcohol .

Si la reacción se llevaba a cabo con iodobence-

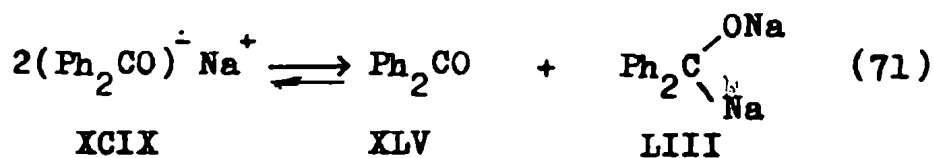
no, se obtenía nuevamente benzofenona (ec.68 y 69)



Si se usaba como reactivo el derivado monosódico (cetilo, XCIX), los productos obtenidos eran el alcohol terciario y la cetona (ec.70) .



Este resultado se explicó por la existencia de un equilibrio entre el cetilo, XCIX, y el dianión, LIII (ec.71).



Warhust y col.⁷ midieron las velocidades de reacción relativas para distintos haluros de alquilo y arilo, con distintos cetilos de metales alcalinos. Realizaron la experiencia midiendo la variación de la absorbancia a distintas longitudes de onda después del agregado del haluro correspondiente a las soluciones de los cetilos. Los resultados se observan en la tabla 35 .

Tabla 35

Velocidades de reacción de cetilos alcalinos con haluros orgánicos .

Complejo	RX	v
(Ph ₂ CO)Na	n-C ₃ H ₇ Br	3,40
(Ph ₂ CO)Na	PhBr	0,051
(Ph ₂ CO)Li	n-C ₃ H ₇ Br	0,068
(Ph ₂ CO)Cs	n-C ₃ H ₇ Cl	0,20

Tomando como base los experimentos mencionados, llevamos a cabo la reacción del dianión de litio de la benzo-fenona en presencia de bromuro de n-butilo, con una concentra-ción 1,5 veces mayor, para tener el mismo sistema que el su-puesto en la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono.

Se trabajó a -78° en solución de THF, y al ca-bo de 20 minutos se hidrolizó la mezcla de reacción. El análi-sis de la misma por c.g.l. no mostró la presencia de difenil-n-butyl-carbinol en cantidades apreciables .

También se realizó la reacción de valerofeno-na, C, con fenil-litio en THF a -78° , y se obtuvo XCV en for-ma casi instantánea . El mecanismo de esta reacción se discu-tirá en el capítulo 6 .

Además de sus implicancias mecanísticas, esta reacción provee un interesante método de síntesis de alcoholes terciarios .

Esta es una reacción sencilla, que se realiza en un solo paso, y cuando se usan haluros primarios se ob-tiene solamente benzoína (en baja cantidad y que es fácil de separar) como producto secundario . .

Se extendió pues el estudio de la misma a otros haluros de alquilo. Se probaron bromuros y cloruros primarios, secundarios y terciarios, y cloruros bencílicos y alílicos .

Se usó siempre la relación molar $(\text{PhLi})/(\text{RX})$ 1/3, que se demostró que era la óptima para este tipo de reac-ción .

Se trabajó en solución de THF a -78° . No es con-veniente trabajar a temperaturas mayores, ya que la reacción de Wurtz pasa a tener mayor importancia .

De esta manera se prepararon con rendimientos variables los siguientes productos: difenil-n-propil-carbinol, CI; difenil-n-dodecil-carbinol, CII; difenil-i-propil-carbinol, CIII; difenil-t-butyl-carbinol, CIV . También se detectaron 1,1 difenil-2,2-dimetil-n-propil-t-butyl éter, CV; benzhidril-t-butyl éter, CVI; y 1,1-difenil-2-metil-n-propil-i-propil éter, CVII. Algunos resultados cuantitativos se agrupan en la tabla 36.

Tabla 36

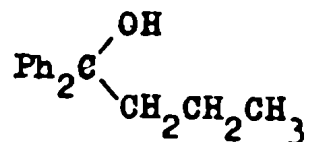
Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a -78° en presencia de haluros de alquilo

BrR	% Ph RCOH	% Benzoína	% otros
n-butilo	80	15	-
n-propilo	74	21	-
n-dodecilo	50	29	-
i-propilo	28	42	15 ^a
t-butilo	20	38	22 ^b

^a Producto identificado como CVII.

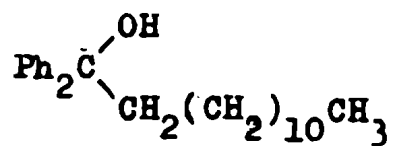
^b Productos identificados como CV y CVI .

difenil-n-propil-
carbinol



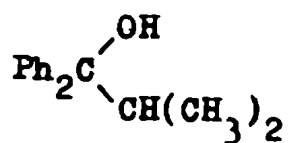
CI

difenil-n-dodecil-
carbinol



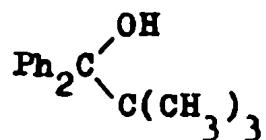
CII

difenil-i-propil-
carbinol



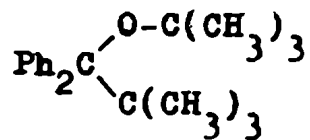
CIII

difenil-t-butil-
carbinol



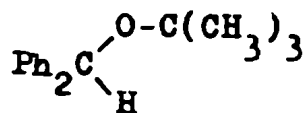
CIV

1,1-difenil-2,2-
dimetil-n-propil-
t-butil éter



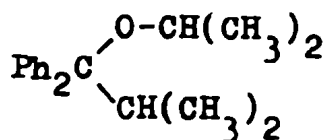
CV

benzidril-t-butil
éter



CVI

1,1-difenil-2-metil-
n-propil-i-propil
éter



CVII

Las reacciones llevadas a cabo con los cloruros de n-butilo, i-propilo, y t-butilo, no dieron ningún producto con el alquilo incorporado, solamente se obtuvieron mezclas de composición similar a las obtenidas con fenil-litio y monóxido de carbono en ausencia de los haluros de alquilo . .

Las reacciones llevadas a cabo con los haluros muy reactivos como los bencílicos y alílicos, sólo dieron el producto proveniente de la reacción de Wurtz .

Las conclusiones que se pueden sacar de estos resultados son las siguientes: 1°) Los bromuros son más reactivos que los cloruros, no puede asegurarse que los cloruros no reaccionen con el anión acilio, sino que esta reacción sería mucho más lenta que las reacciones de fenil-litio con monóxido de carbono, y con los intermediarios involucrados; 2°) puede observarse que el rendimiento en alcohol terciario es mayor para los bromuros primarios que para los secundarios y terciarios, y que en todos los casos el producto secundario es benzoína; 3°) en ningún caso se obtiene benzofenona como producto de reacción; evidentemente existe una reacción competitiva entre el anión acilio y el haluro de alquilo, y el anión acilio con otro anión acilio. A esta temperatura ambas reacciones son más rápidas que la del anión acilio con fenil-litio; 4°) la diferencia existente entre los rendimientos de los bromuros de n-butilo y n-dodecilo, siendo los dos primarios, es debido a que a esta temperatura, el bromuro de n-dodecilo no es totalmente soluble en THF, y no se pudo alcanzar la relación 1:3 con la concentración 0,5 M de fenil-litio. El rendimiento mejora por dilución: cuando la concentración baja de 0,5 a 0,3 M, la relación alcohol : benzoína aumenta , (65:17).

Como puede observarse este método es útil para la síntesis de alcoholes terciarios diaril-alifáticos, con muy buenos rendimientos, sobre todo para los que tienen radicales alquilo primarios .

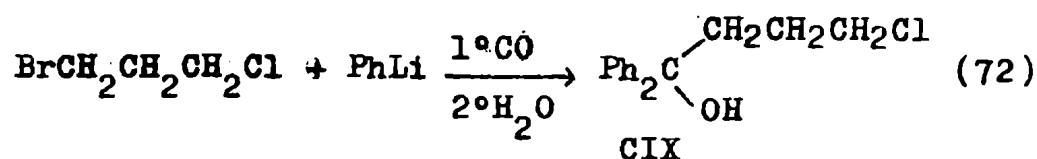
Tiene ventajas sobre otros métodos de síntesis descriptos, ya que en este caso se parte de reactivos sencillos, y la reacción se realiza en un solo paso. Los otros métodos de síntesis de estos alcoholes requieren como productos de partida los ésteres correspondientes, a los que se les adiciona un reactivo de Grignard, o se requiere una alquil-aril-cetona, a la que se le adiciona el resto arilo con un reactivo orgánico de litio, o un reactivo de Grignard .

No se puede llevar a cabo la reacción directa entre un reactivo de Grignard y benzofenona, porque en este caso se obtiene como producto principal difenil-carbinol⁸, debido a la reducción de la benzofenona por el reactivo de Grignard. Esto se comprobó en nuestro laboratorio, cuando se pretendió sintetizar difenil-n-dodecil-carbinol a partir de benzofenona y bromuro de n-dodecil-magnesio, en este caso se obtuvo benzhidrol casi cuantitativamente. Por lo tanto aplicando el método de síntesis descripto en este trabajo, se puede obtener el alcohol a partir de reactivos comerciales. También se aplicó este método a la síntesis de o,o'-dianisil-n-butyl-carbinol, LXXXVII, de la forma descripta en la parte experimental .

2.-Obtención de alcoholes terciarios funcionalizados.

Como se habrá observado, los bromuros de alquilo son mucho más reactivos que los cloruros correspondientes. Este es un hecho de importancia fundamental, porque abre la posibilidad de una importante aplicación sintética .

Si se hace la reacción en presencia de un dihaluro de alquilo con un átomo de cloro y uno de bromo en la misma molécula, podría obtenerse un alcohol terciario funcionalizado con un átomo de cloro según se ejemplifica en la ecuación 72 .



Se llevó a cabo la reacción en la forma descrita para el bromuro de n-butilo, usando como reactivo 1-bromo-3-cloro-propano comercial, y se obtuvo 4-cloro-1,1-difenil-butanol, CIX. Se trabajó con distintas concentraciones de reactivos manteniendo siempre la relación fenil-litio/haluro de alquilo, 1/3, y algunos resultados se resumen en la tabla 37 .

Como puede observarse, cuando se trabaja con la concentración más alta de fenil-litio (0,5 M), el rendimiento de alcohol terciario es bajo, probablemente debido a que el haluro de alquilo no es totalmente soluble en THF en esta concentración y a esta temperatura. Cuando se trabaja en soluciones diluidas, se mejora el rendimiento hasta el 47 % .

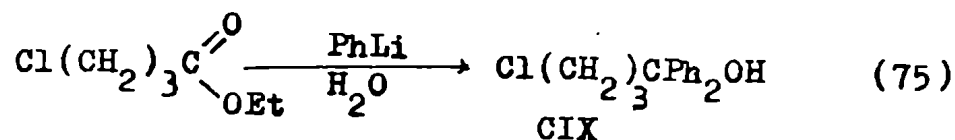
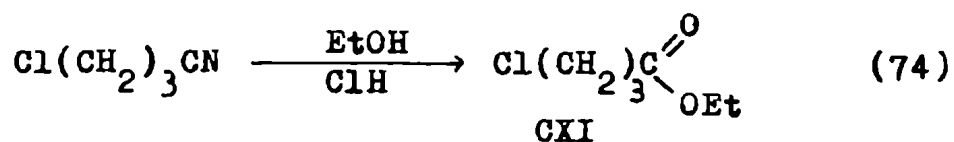
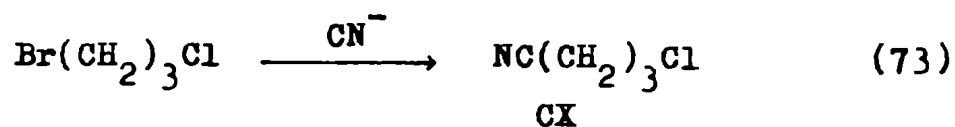
Tabla 37

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de 1-bromo-3-cloro-propano en THF

(PhLi) M	(RX) M	% alcohol	% benzoína
0,5	1,5	34	56
0,3	0,9	46	42
0,1	0,3	47	43

Este método permite obtener el alcohol terciario con el átomo de cloro terminal en un solo paso; el producto se puede aislar por cromatografía en columna o por destilación a presión reducida .

Esta forma de preparación presenta ventajas frente a los otros métodos descriptos para el mismo producto, los que requieren varios pasos como el que se ejemplifica en las siguientes ecuaciones (73 a 75) .

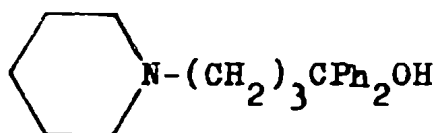


La reacción 73 implica la formación de γ cloro-butironitrilo⁹, CX, que se hidroliza con cloruro de hidrógeno gaseoso en etanol para obtener γ -cloro-butirato de etilo¹⁰ CXI, (ec.74) . Luego por reacción del éster con fenil-litio o bromuro de fenil-magnesio, y posterior hidrólisis se obtiene el 1,1-difenil-4Cl-n-butyl-carbinol¹¹ (ec.75). El rendimiento global de la reacción a partir de 1-bromo-3cloro-propano es aproximadamente del 30 %. Tiene el inconveniente de ser una preparación de varios pasos, con el consiguiente insumo de tiempo y de operaciones separativas .

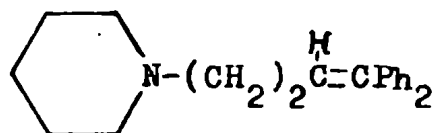
La importancia de los alcoholes de este tipo, funcionalizados con un átomo de cloro radica, entre otras, en que son intermediarios para la síntesis de amino-alcoholes .

Si se sustituye el átomo de cloro por una amina primaria o secundaria, se obtienen productos que son de gran importancia medicinal por sus efectos espasmolíticos, analgésicos y anestésicos.

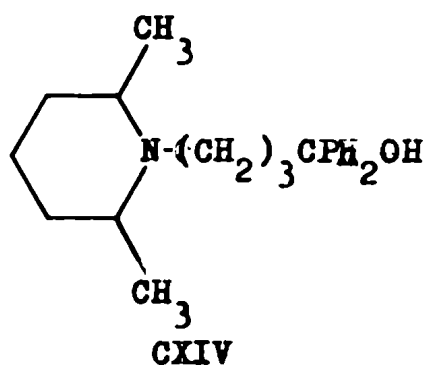
Como ejemplo: 1,1-difenil-4-piperidin-1-butanol¹¹, CXII, y su producto de deshidratación 1,1-difenil-4-piperidin-1-butenol, CXIII, son de uso anestésico. El cis-2,6-dimetil- α, α -difenil-1-piperidin-butanol, CXIV, tiene actividad antiarrítmica¹² .



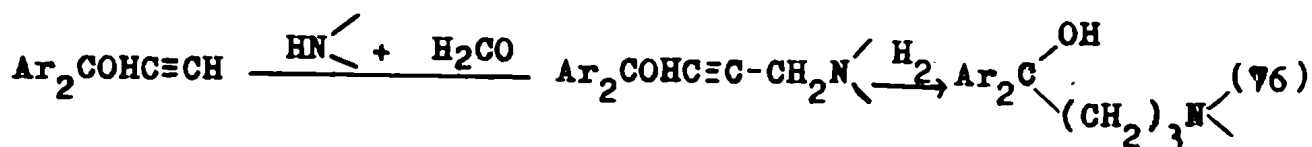
CXII



CXIII

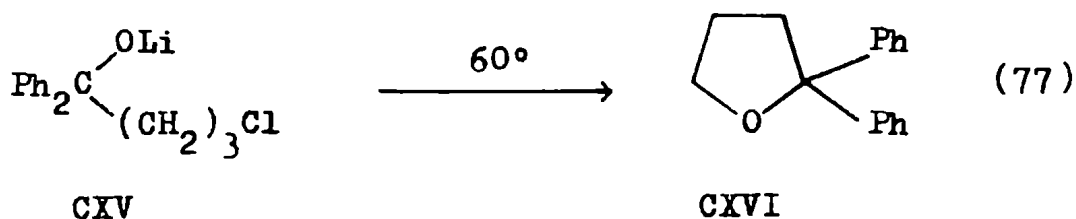


Los métodos de síntesis de este tipo de productos se basan en la sustitución de cloro por el grupo amino correspondiente en el 4cloro-1,1-difenil-butanol, o a partir de un diaril-etinil-carbinol y una amina secundaria en presencia de formaldehido, con posterior hidrogenación¹³ (ec.76) .

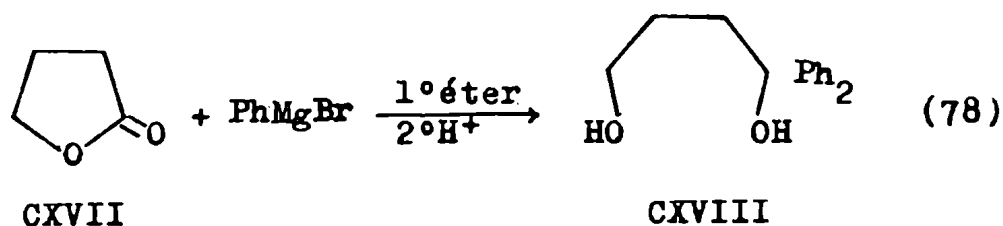


Otro aspecto importante de la preparación aquí descripta de alcoholes terciarios con un átomo de cloro en la cadena, es que permite la obtención de otros tipos de productos de una manera sencilla. Estos son los tetrahidrofuranos sustituidos. Si se realiza la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de 1-bromo-3-cloro-propano de la forma descripta, y en lugar de hidrolizar la misma con agua, se elimina el solvente por calentamiento a 60°, se obtiene como producto 2,2'-difenil-tetrahidrofurano, CXVI, con un rendimiento del 45% . Este se forma por una reacción de Williamson intra-

molecular con eliminación de cloruro de litio, y se puede aislar fácilmente por cristalización fraccionada (ec.77) .



Este método es más sencillo que el descrito por Hamaguchi¹⁴ para obtener el mismo producto. El autor parte de γ -butirolactona, CXVII, y obtiene el diol, CXVIII, mediante una reacción de Grignard con bromuro de fenil-magnesio (ec.78), luego realiza la ciclación por calentamiento y catálisis poriodo y se obtiene el producto CXVI con 39 % de rendimiento. Este método se usó para la síntesis del patrón descrito en la parte experimental .



Referencias bibliográficas

- 1 - C. B. Wooster, J. Am. Chem. Soc. 50, 1388 (1928).
- 2 - C. B. Wooster, J. Am. Chem. Soc. 51, 1856 (1929).
- 3 - C. B. Wooster, J. Am. Chem. Soc. 54, 834 (1932).
- 4 - C. B. Wooster, J. Am. Chem. Soc. 56, 2436 (1934).
- 5 - C. B. Wooster y J. G. Dean, J. Am. Chem. Soc. 57, 112 (1935).
- 6 - C. B. Wooster, J. Am. Chem. Soc. 59, 377 (1937).
- 7 - E. Warhurst, H. V. Carter y B. J. McClland, Trans. Faraday Soc. 56, 343 (1960).
- 8 - M. S. Kharasch y S. Weinhouse, J. Org. Chem. 1, 209 (1936).
- 9 - C. F. Allen, "Org. Synthesis" Coll. Vol 1 156 ((1941) .
- 10 - C. F. Fehnel, J. Am. Chem. Soc. 74, 1569 (1952).
- 11 - A. Barret y S. Wilkinson, Pat. Brit. 683950. cf. C. A. 48, 2112e (1954).
- 12 - E. W. Flemming, Pat. U. S. 4031 101 15-4-76. cf. C. A. 87, 84839n (1977).
- 13 - J. A. Gautier y C. C. Farnoux, Bull. Soc. Chim. France (9) 2145 (1964).
- 14 - F. Hamaguchi, Yakugaku Zasshi 82, 1088 (1963). cf. C. A. 58, 4492f (1963).

C A P I T U L O 6

MECANISMOS DE LA REACCION DE CARBONILACION

Introducción

La diversidad de productos obtenidos en las reacciones de carbonilación, la extrema sensibilidad de la misma a factores tales como temperatura, solvente, estado de agregación, etc. y los escasos y confusos resultados de la literatura, sugieren mecanismos complejos para esta reacción y evidencian la formación de más de un intermediario y posibles reacciones competitivas entre éstos y con el reactivo .

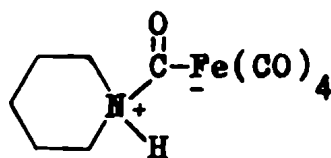
La primera incógnita que se presenta es la estructura del intermediario formado en la primera etapa.

En principio, estas reacciones podrían asimilarse a las otras reacciones más estudiadas de monóxido de carbono coordinado con metales, especialmente metales de transición.

El mecanismo de transferencia del ligando (CO) al grupo orgánico formalmente aniónico, no está totalmente aclarado y pare-

ce ser bastante dependiente del metal que se trate .

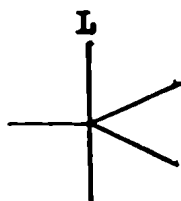
Los carbonilos de hierro y níquel son los más reactivos frente a compuestos organolíticos, y el caso más analizado es el del hierro pentacarbonilo. Existe un estudio de su reacción con piperidina¹ donde, por evidencias experimentales, se postula un complejo, CXIX, en el cual el par electrónico no apareado del átomo de nitrógeno de la piperidina ataca al átomo de carbono del carbonilo metálico .



CXIX

La hidrólisis de este complejo produce ruptura de la unión C-Fe con formación del carbamato de piperidina, que es el compuesto aislado .

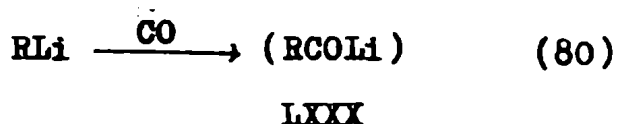
CXIX es un compuesto de baja conductividad (compatible con su carácter neutro con dipolos localizados en el nitrógeno y en el hierro), que presenta una banda típica de carbonilo en 1642 cm^{-1} (no existente en el espectro de $\text{Fe}(\text{CO})_5$) y que exhibe el resto de las bandas en el infrarrojo compatible con una estructura CXX, de simetría C_{2v} , donde L representa a la piperidina .



CXX

Las estructuras CXIX y CXX son consistentes con cálculos efectuados con el tetracarbonil-níquel que muestran que el átomo de carbono es el más electrodeficiente de la molécula².

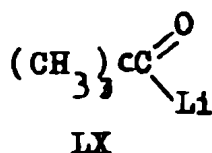
Suponiendo la formación de un complejo similar en la reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono, puede postularse que la primera etapa es la formación del ión acilio LXXX según la reacción 80 .



A este respecto cabe formular dos preguntas: a) cómo se efectúa el ataque sobre el grupo orgánico, y b) cuál es la estructura de LXXX.

Si bien no hay evidencias inequívocas de la intermediación de un carbonil-litio en la reacción con el compuesto organometálico, resultados de nuestras experiencias que serán discutidos más adelante parecen indicar que el átomo de litio está involucrado en la transferencia del monóxido de carbono al (formalmente) anión orgánico .

Los productos aislados en la reacción de t-butil-litio con monóxido de carbono luego de su hidrólisis con cloruro de trimetil-sililo³ (ec.59), permiten suponer que la estructura del intermediario sería el acil-litio LX .



Esta era hasta el presente la única evidencia que se tenía de un ión acilio. Las importantes restricciones estéricas para su posterior reacción con otra molécula de *t*-butil-litio, son las responsables de que se pudiera aislar un 16 % de su producto de reacción con cloruro de trimetil-sililo .

Más adelante se presentarán evidencias de que también en el caso de que el anión orgánico no tiene importantes requerimientos estéricos, el primer intermediario de reacción es un anión acilio .

1.-Reacción de *o*-anisil-litio con monóxido de carbono

Se resumen a continuación los resultados experimentales más importantes a los cuales debe ajustarse todo mecanismo que se proponga sobre la reacción .

- 1) La velocidad de reacción es cuatro veces mayor en THF que en éter etílico .
- 2) Entre los productos de reacción se encuentra siempre un 35 %^(a) de anisol .
- 3) Los otros productos obtenidos son *o,o'*-dianisil-cetona, LXXXI, (10 %); *o,o'*-dianisil-carbinol, LXXXII, (32 %); y *o,o',o''*-trianisil-carbinol, LXXXIII, (23 %) .
- 4) El porcentaje de anisol no varía al usar distintos volúmenes de THF .
- 5) En el tratamiento de la mezcla de reacción con acetato de etilo se aisló entre un 35 y un 40 % de *o,o'*-dianisil-metil-carbinol, LXXXIV, con respecto al *o*-anisil-litio inicial .

- 6) No se modifica el porcentaje de anisol al aumentar considerablemente los tiempos de reacción .
- 7) No se obtiene LXXXIII cuando la mezcla de reacción se agrega, lentamente sobre la solución acuosa .
- 8) No se obtiene LXXXIII cuando la reacción se hace "gota a gota" .
- 9) En la reacción gota a gota a 0°, se obtienen porcentajes semejantes de conversión a LXXXI y LXXXII, mientras que a -78° la conversión es del 24 y 35 % respectivamente .
- 10) En la reacción de carbonilación en presencia de bromuro de n-butilo, se obtiene como único producto o,o'-dianisil-m-butyl-carbinol, LXXXVII .
- 11) No se obtiene LXXXI si la reacción "gota a gota" se recoge sobre bromuro de n-butilo .

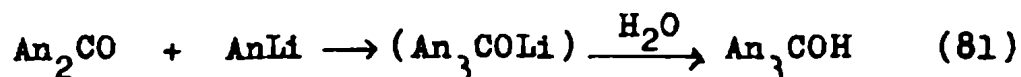
La aparición de anisol entre los productos de reacción (punto 2) puede deberse a varias causas; a) reacción incompleta, b) hidrólisis del reactivo por humedad en el medio de reacción, c) equilibrio en la reacción de carbonilación del o-anisil-litio, d) transformación de un producto que forme anisol por hidrólisis .

Los puntos a y b se descartan por los resultados numerados 6 y 4 respectivamente .

La posibilidad d es inconsistente con el resultado 5, que demuestra la presencia de o-anisil-litio previo a la hidrólisis. Por lo tanto puede considerarse con razonable seguridad que la reacción debe ser formulada como reversible en las condiciones empleadas .

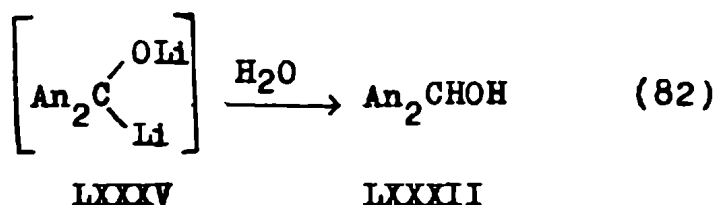
La presencia de una considerable cantidad de LXXXIII entre los productos de reacción puede deberse a dos

causas : a) reacción entre o-anisil-litio y LXXXI (ec.81) ya existente en el medio de reacción antes de la hidrólisis, o b) idéntica reacción ~~pero~~ producida con LXXXI durante la hidrólisis .

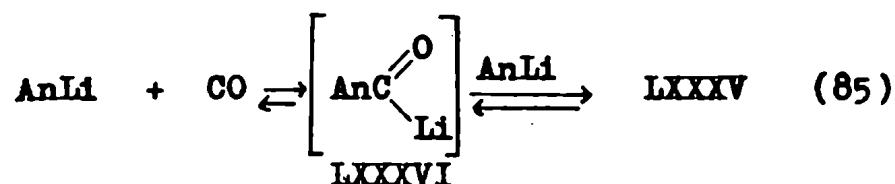


Existen antecedentes de este tipo y es conocido que la reacción 81 ocurre con apreciable velocidad en exceso de o-anisil-litio .

A su vez la presencia de LXXXII en cantidad considerable sugiere la presencia de dos posibles intermediarios: a) el dianión de la o,o'-dianisil-cetona que por hidrólisis produce solamente LXXXII (ec.82), o b) el monoanión de LXXXI, CXXI, cuya hidrólisis forma una mezcla de LXXXI y LXXXII (ec.83).



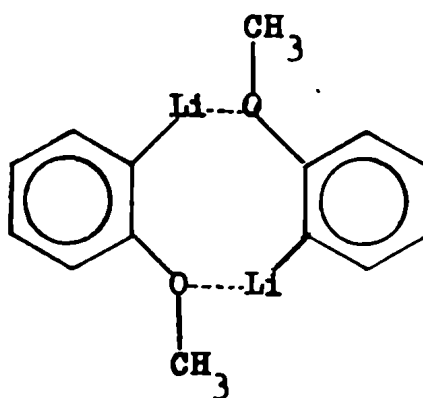
LXXXV puede a su vez provenir de la inserción de monóxido de carbono en el dímero del o-anisil-litio (ec.84) o alternativamente, de la inserción de monóxido de carbono en el monómero produciendo un anisil-litio intermediario, LXXXVI que se convertiría en LXXXV por reacción con una segunda molécula de o-anisil-litio (ec.85) .



La importancia relativa de las ecuaciones 84 y 85 dependerá de la reactividad diferencial del dímero y del monómero, y de la posición de equilibrio entre ambos (ec.86), que para el caso del fenil-litio está bastante desplazado hacia el dímero (capítulo 1) .



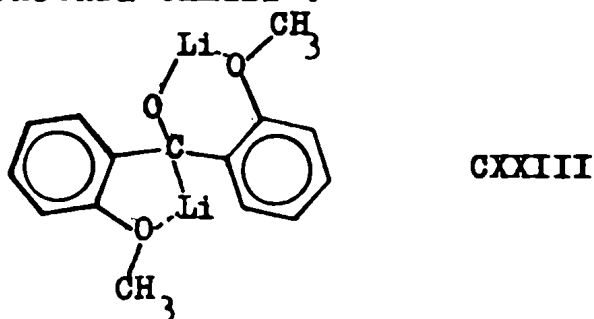
A propósito del dímero, es dable esperar que su estructura difiera de la discutida para el fenil-litio (cap.1) debido a la fuerte coordinación de los átomos de litio deficientes en electrones con los electrones no apareados de los grupos metoxilos, mostrando la geometría CXXII



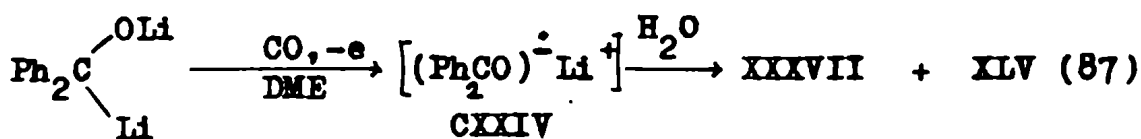
CXXII

Esto explicaría su baja reactividad cuando se lo compara con el fenil-litio y especialmente con el p-anisil-litio

Por razones similares el intermediario LXXXV exhibiría la estructura CXXIII .

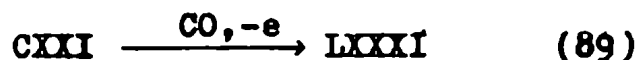


Para la formación de CXXI es preciso suponer un proceso de oxidación. Se sabe que el monóxido de carbono es un oxidante efectivo de un electrón frente a una variedad de iones radicales y dianiones⁴, como así también frente a potasio metálico^{5, 6}. En el caso de la benzofenona las evidencias espectroscópicas⁷ han demostrado que el dianión LXVI puede oxidarse a CXXIV por monóxido de carbono en dimetoxietano (DME); produciendo luego de la hidrólisis cantidades iguales de benzofenona y benzhidrol (ec.87). En éter etílico la oxidación continúa y se obtiene solamente XLV (ec.88) .



Suponiendo un proceso similar para el o-anisil-litio, el hecho de que LXXXII se forme en cantidad comparable a LXXXI y LXXXIII podría sugerir en principio la participación de CXXI como intermediario único de la reacción. Su oxidación parcial a LXXXI durante el transcurso de la reacción (ec.89)

produciría LXXXIII por reacción con el *o*-anisil-litio remanente .



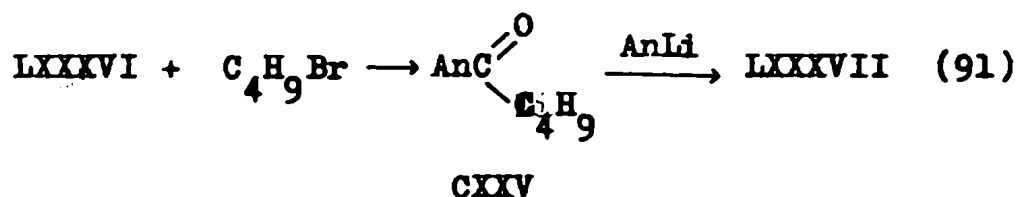
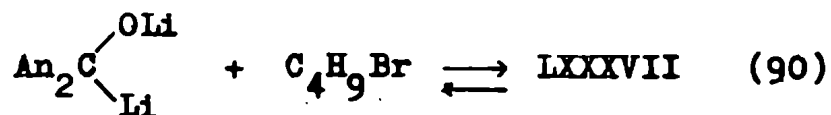
Sin embargo, el hecho de que no se forme LXXXIII a pesar de que hay anisil-litio presente cuando la hidrólisis se hace en sentido inverso (resultado 7), y cuando la reacción de carbonilación se efectúa gota a gota (resultado 8), prueba que la benzofenona no existe previo a la hidrólisis, sino que se forma durante este proceso y en consecuencia, la reacción 89 no tiene lugar. Quedan pues dos alternativas : que LXXXI se forme a partir del intermediario EXXI (ec.83), o por un proceso de oxidación durante la hidrólisis. El resultado 11 confirma que, en estas condiciones la oxidación de CXXI no tiene lugar, y la oxidación de LXXXV a LXXXI se produce por el monóxido de carbono en presencia de agua, i.e durante la hidrólisis .

Esta conclusión está avalada por el resultado 9 en el que se observa que al disminuir la temperatura disminuye el porcentaje de oxidación durante la hidrólisis .

Finalmente, el resultado 10 descarta totalmente la posible existencia de LXXXI previo a la hidrólisis al obtenerse LXXXVII como único producto .

Esta experiencia tiene además una inferencia mecanística muy importante. Para la formación de LXXXV se habían indicado dos posibles caminos (ec.84 y ec.85) aunque no se habían presentado evidencias sobre la existencia del intermediario LXXXVI .

Cuando la reacción se realiza en presencia de bromuro de n-butilo no se obtiene LXXXI (resultado 11), ni ningún otro derivado de la reacción de éste con o-anisil-litio. La formación de LXXXVII podría en principio, explicarse por las alternativas 90 y 91 .



Sin embargo el hecho de que la reacción de carbonilación de anisil-litio es reversible, aún en presencia de bromuro de n-butilo, descarta la posibilidad de la ecuación 91 ya que la formación de anisil-butyl-cetona, CXXV, debe ser un proceso irreversible.

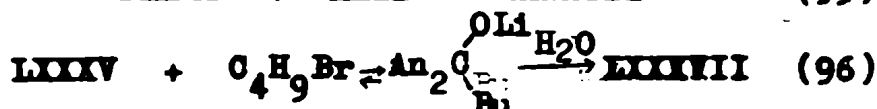
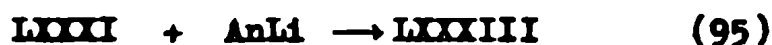
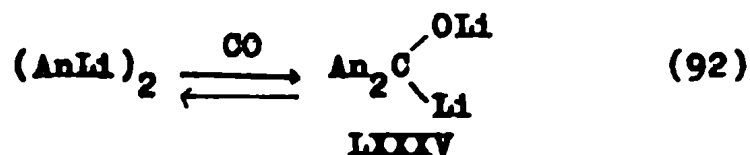
Todos estos resultados permiten proponer para la reacción el mecanismo mostrado en el esquema 16, en el cual las etapas 92 a 96 son consistentes con las experiencias realizadas independientemente .

El hecho de que la reacción sea más rápida en THF que en éter etílico se debe, probablemente a una mayor solvatación de los átomos de litio, ya que el éter etílico tendría mayores dificultades estéricas para solvatar al dímero, que como hemos visto es sumamente estable. El ataque inicial sobre el carbono deficiente de electrones de la molécula de monóxido de carbono por el radical orgánico está favorecido al aumentar

la solvatación de los átomos de litio por incrementarse el carácter carbaniónico de la especie orgánica (disminución de la entalpía de reacción) .

Es también digno de destacar la alta entropía de activación en la reacción del dímero comparado con el monómero, ya que CXXII tiene la estructura necesaria para que la inserción de la molécula de monóxido de carbono para formar CXXIII, se haga con un mínimo de coste entrópico (escasa reorganización molecular), mientras que no es posible pensar en la formación directa de CXXIII a partir de dos moléculas de monómero ya que implicaría una muy baja entropía de activación .

Se muestra en el esquema 16 que la reacción de carbonilación tiene lugar en forma reversible sobre el dímero del anisil-litio produciendo como único intermediario el dianión de la o,o'-dianisil-cetona que durante la hidrólisis produce el o,o'-dianisil-carbinol, LXXXII, o que oxidada a la cetona LXXXI, que parcialmente reacciona con el anisil-litio proveniente del equilibrio inicial produciendo el o,o',o"-trianisil-carbinol, LXXXIII. La reacción en presencia de bromuro de n-butilo confirma este mecanismo al producir solamente LXXXVII.



Esquema 16

2.-Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono

En el estudio de la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono, los resultados experimentales pueden resumirse de la siguiente forma :

- 1) La velocidad de reacción es cinco veces mayor que la del anisil-litio .
- 2) Los productos obtenidos son : benzofenona, XLV; α, α -difenil-acetofenona, XXXV; benzoína, XLIII; α -hidroxi- α, α -difenil-acetofenona, LXXVI; α -hidroxiacetofenona, LXXVII; 1,1,2-trifenil-etilén-glicol, LXXXVIII; y benzhidrol, XXXVII .
- 3) Los productos prioritarios de reacción en THF a -78° son XLV, LXXVI y XLIII .
- 4) No se encuentra trifenil-carbinol, XLIV, entre los productos de reacción en la hidrólisis acuosa ni su derivado acetilado en la hidrólisis con anhídrido acético .
- 5) No se observó variación en la composición de la mezcla de reacción cuando la misma se realizó en presencia de hidruro de litio en THF .
- 6) XXXVII se encuentra en muy baja proporción .
- 7) LXXVII no se encuentra en proporciones estequiométricas con los productos de oxidación .
- 8) Al aumentar la temperatura, disminuye sensiblemente la proporción de XLIII .
- 9) Efecto de la concentración a -78° : al aumentar la dilución aumenta el porcentaje de XLIII .
- 10) Efecto de solvente: al hacer la reacción a 0° en suspensión en hexano, prácticamente no se forma XLIII, la conversión a LXXVI disminuye y aumenta la formación de XXXV y la de LXXXVIII.

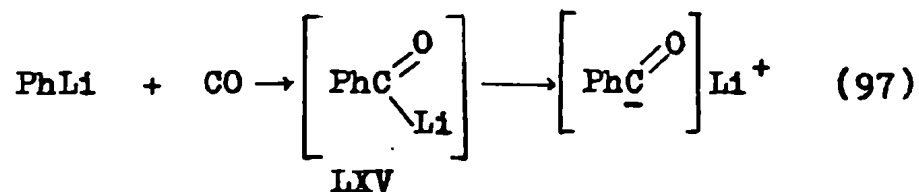
- 11) Efecto de la temperatura en ausencia de solvente: al aumentar la temperatura disminuye paulatinamente la formación de XLV y se incrementa la conversión a XXXV (llega a 94 % a 115°), disminuyen notablemente todos los otros productos .
- 12) Cinética de reacción: alícuotas tomadas a distintos tiempos no demuestran variación apreciable en los porcentajes relativos de los productos obtenidos .
- 13) Calentamiento de la mezcla de reacción en ausencia de monóxido de carbono no provoca variación apreciable en los porcentajes relativos .
- 14) El tratamiento de la mezcla de reacción con anhídrido acético produce el diacetato del cis-enol de la benzoína, LXXXIX, y el trifenil acetoxietileno, XXXIV, como únicos productos acetilados. Se obtienen además XLV, LXXVI y XXXIV .
- 15) El agregado de bases donoras al solvente de reacción retarda cinco veces la velocidad de reacción .
- 16) La reacción realizada en presencia de bromuro de n-butilo no produce benzofenona .
- 17) Los únicos productos de reacción en el caso anterior son dos : difenil-n-butyl-carbinol, XCV, y benzoína, XLIII .
- 18) El dianión de la benzofenona no produce XCV en esas condiciones de reacción .
- 19) Los cloruros de alquilo no dan reacción apreciable .
- 20) La reacción en presencia de haluros de alquilo secundarios y terciarios tiene menor velocidad que con los haluros primarios.
- 21) En estos casos disminuye el rendimiento del alcohol, aumenta la conversión a benzoína y se forman éteres diaril-alquílicos .

Discusión

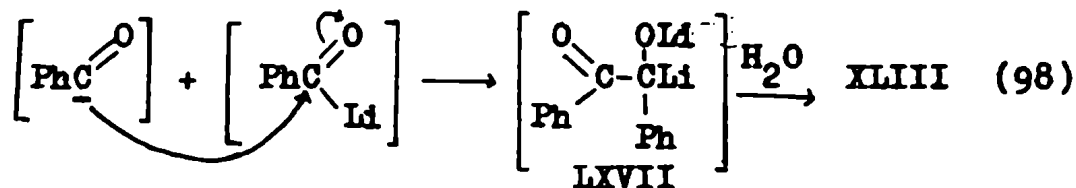
La mayor reactividad del fenil-litio con respecto al o-anisil-litio no puede deberse obviamente a efectos electrónicos, y el resultado se interpreta mejor como una disminución de la reactividad del o-anisil-litio como fuera discutido antes .

La gran cantidad de productos obtenidos en la reacción del fenil-litio sugiere la presencia de más de un camino de reacción, ya que es difícil suponer un mecanismo único de formación de los mismos. El resultado 12 confirma que no se producen unos a partir de otros, sino que siguen caminos independientes con velocidades de reacción comparables a esa temperatura.

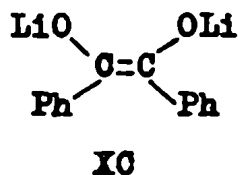
Se analizará primero el posible mecanismo de formación de benzoína, XLIII, que no implica transferencia electrónica. Teniendo en cuenta su estructura, puede considerarse como proveniente de un supuesto anión benzoil-litio, LXV, que se dimerizaría vía un mecanismo semejante al de la condensación benzoínica: adición carbaniónica de la molécula "donora" al carbono carbonílico de una segunda molécula "aceptora". En el caso presente el papel del grupo ciano en la formación del carbanión sería reemplazado por el carácter altamente electropositivo del átomo de litio (ec.97) .



La adición del carbanión al grupo carbonilo de una segunda molécula de LXV produciría LXVII cuya hidrólisis conduce a XLIII (ec.98) .

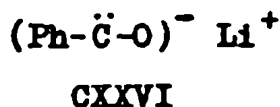


Este mecanismo, aunque posible desde el punto de vista de la estabilidad de los intermediarios y del efecto del medio de reacción, no está de acuerdo con el resultado 14, la obtención de LXXXIX sugiere que el dilítico cis-enolato de benzoina, XC, y no LXVII es el verdadero precursor de XLIII .



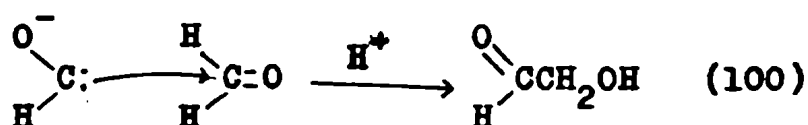
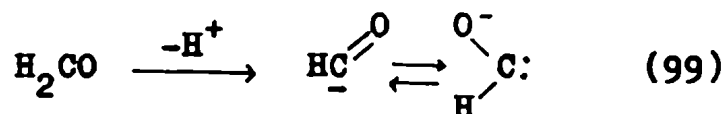
Otro posible mecanismo de formación sería la condensación aciloínica via un reactivo en que el átomo de carbono es deficiente de electrones, i.e. un carbeno .

En el presente caso el carbeno que proponemos tendría una estructura aniónica, CXXVI .

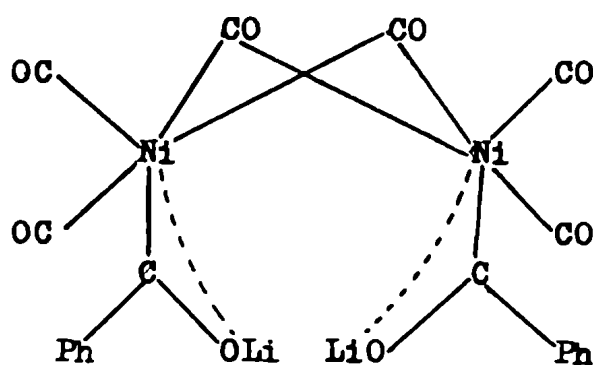


Hay importantes evidencias del carácter nucleofílico de un carbeno de este tipo⁸ y se ha propuesto como in-

intermediario en la dimerización del formaldehído⁹, una reacción muy relacionada con la presente (ec.99). El anión carbeno por una "condensación aldólica no clásica" produciría el glicolaldehído (ec.100) .



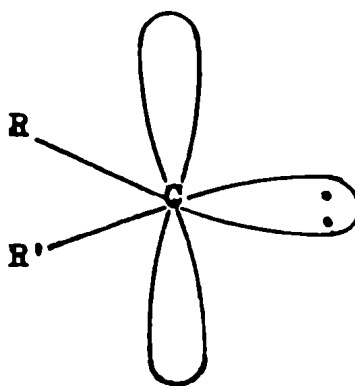
Este último paso de la reacción no ha sido analizado en detalle por los autores, pero es obvio que no ocurre una reacción similar en nuestro caso dado que nuevamente conduciría a la formación de XLIII, sin la intermediación de XC. Fischer y col. han estudiado la estructura de los acil-carbonil-metalatos derivados de los carbonilos de los metales de transición: cromo, molibdeno y wolframio¹⁰ estableciendo que son complejos carbeno monoméricos, mientras que en el caso de los tetracarbonil níquel, éstos parecen tener una estructura de dímero, CXXVII¹¹.



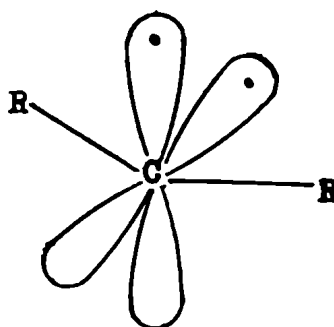
CXXVII

Admitida la posibilidad de un mecanismo en el cual el reactivo atacante es un carbeno, los dos electrones no apareados pueden ocupar un mismo orbital (estado singulete CXXVIII) u orbitales distintos (estado triplete CXXIX) .

Los espectros de emisión de muchos aril metilenos, incluyendo el más sencillo, $\text{Ph}\ddot{\text{C}}\text{H}^{12}$ y los de resonancia de spin electrónico han demostrado que la molécula tiene una estructura planar y existe como di-radical^{13, 14} en el estado fundamental, con el ángulo $\text{Ph}\ddot{\text{C}}\text{R} \simeq 120^\circ$, por ejemplo cuando R es fenilo, el ángulo es de 140 a 150° ¹⁵ .



CXXVIII



CXXIX

En el caso que nos ocupa, la reacción de dimerización es absolutamente estereoespecífica, produciendo solamente el *cis*-enol de la benzoina .

Si el carbeno tuviera estructura singlete, la dimerización debería ocurrir con el orbital vacío de la otra molécula, i.e. el acercamiento debería producirse en planos perpendiculares. De las dos posiciones posibles, estaría favorecida aquella en la que los átomos de oxígeno están ubicados en la configuración *trans*-oide a fin de minimizar la repulsión electrónica (fig. 10). La reorganización molecular que conduce al producto final produciría mayor porcentaje del diánion del *trans*-dihidroxi-estilbena .

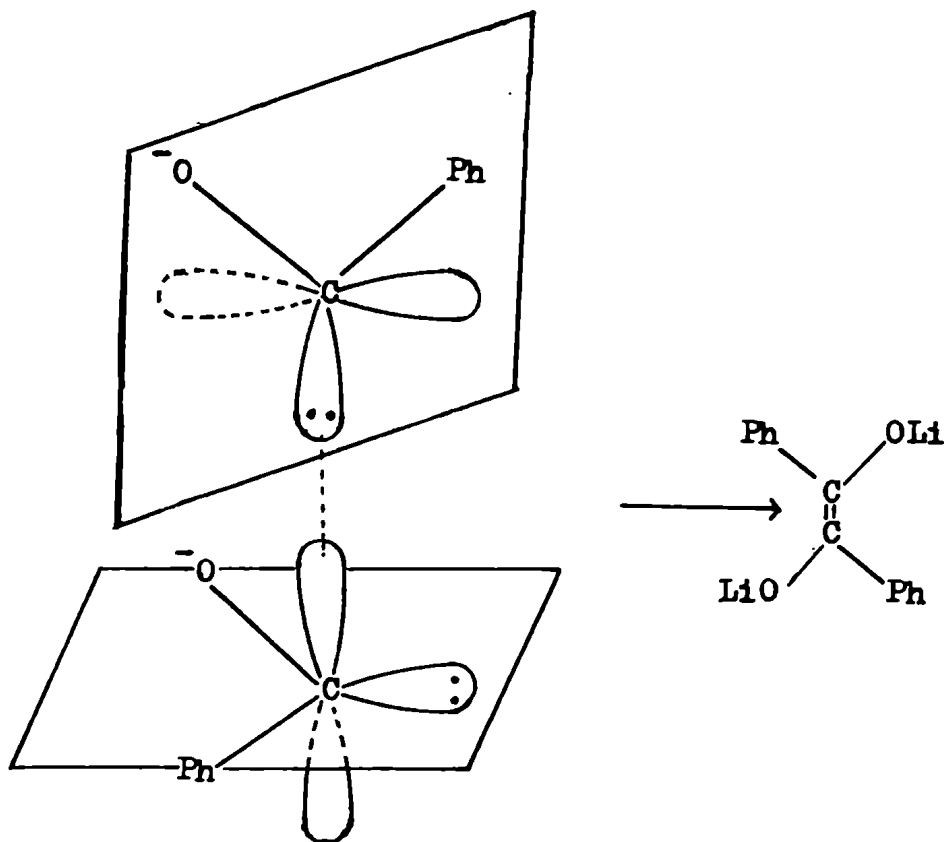


Figura 10

En cambio con el carbeno con estructura triplete, es posible el acercamiento en el plano de los dos lóbulos monoeléctricos en el que los dipolos C-O estarían ubicados en direcciones favorables. Además este estado de transición cis-oide con los átomos de oxígeno en el mismo semiplano con respecto a la doble unión incipiente, es la única configuración que permite a cada átomo de litio pertenecer simultáneamente a los dos oxígenos, ubicándose aquellos por encima y por debajo del plano definido por las moléculas de carbeno (fig. 11).

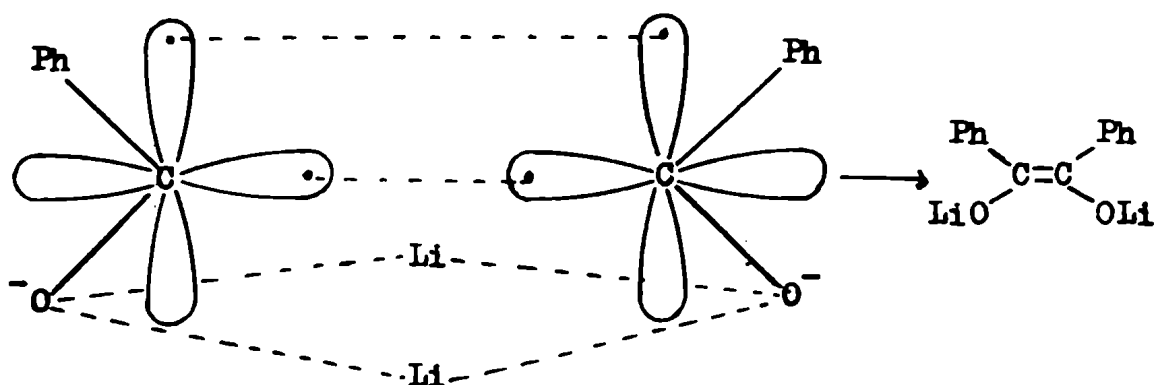


Figura 11

Este mecanismo de formación explica todos los resultados obtenidos para la formación de la benzoina y especialmente la total estereoespecificidad de la reacción, y está además de acuerdo con la asignación de estructura triplete a carbenos similares^{13, 14}.

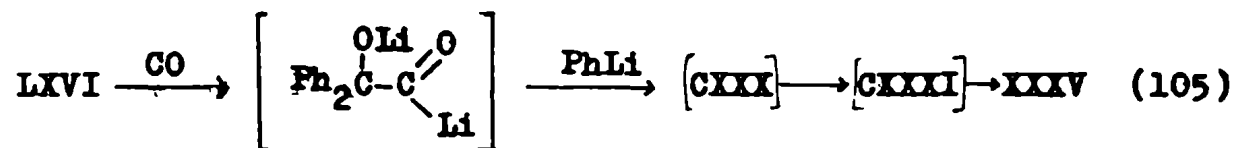
Un complejo π entre isopreno y alquil-litio con configuración cis-oide se ha propuesto como explicación de la estereoespecificidad de la reacción de polimerización catalizada por alquil-litio en hidrocarburos¹⁶.

A continuación se discutirán los resultados 8, 10 y 11 que resumen experiencias que condujeron sucesivamente a lograr una reducción de las reacciones laterales hasta llegar a casi un único producto de reacción, XXXV.

Los resultados 8 y 11 son de por sí sorprendentes, ya que usualmente al aumentar la temperatura suele incrementarse la incidencia de reacciones laterales. En términos clásicos el hecho puede interpretarse como que la reacción de formación de XXXV tiene una alta energía de activación y por eso sucede en reducida proporción a bajas temperaturas, pero es muy importante al elevarse ésta. La variación en la composición de la mezcla de reacción indica la competencia de al menos dos procesos distintos de carbonilación: uno que convierte dos equivalentes de fenil-litio y dos equivalentes de monóxido de carbono en XLIII, y otro que convierte tres equivalentes de fenil-litio y dos equivalentes de monóxido de carbono en XXXV; considerado bajo este aspecto, el efecto de la temperatura podría también deberse a una menor concentración relativa de monóxido de carbono en la mezcla de reacción, hecho que está de

Si bien no hay evidencias inequívocas de la existencia de LXV, es razonable suponer que si éste se produce, la reacción 103 estará más favorecida que la reacción 104.

Otro camino alternativo que implica fenil-litio libre sería la reacción en dos etapas, la primera con monóxido de carbono (ec.105) .



Sin embargo en esta reacción la primera etapa sería determinante de la velocidad de reacción, y ello no está de acuerdo con los efectos de temperatura y solvente por lo que debe descartarse .

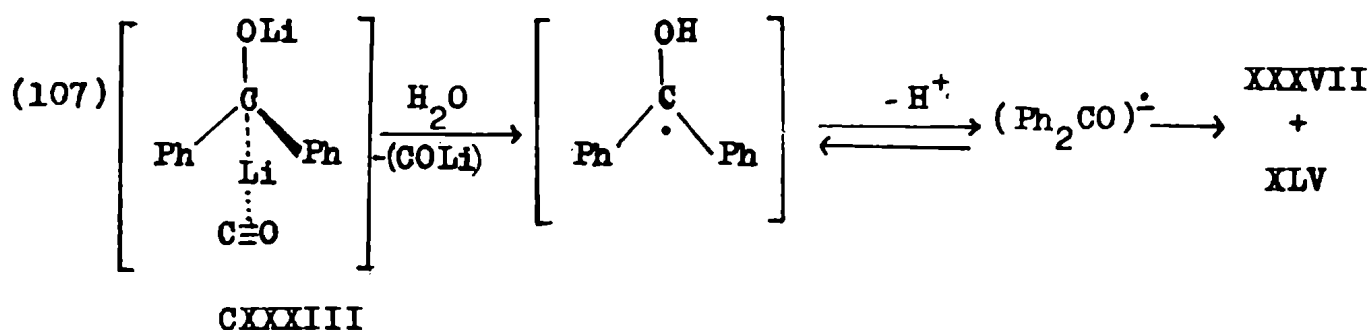
La obtención de 1,1,2-trifenil-etilén-glicol, LXXVIII, como producto de la reacción en hexano (resultado 10) es una evidencia de la existencia del intermediario CXXX. Finalmente la obtención de trifenil-acetoxi-etileno, XXXIV, en la hidrólisis con anhídrido acético confirma la presencia del intermediario CXXXI (resultado 14) .

Los otros productos prioritarios de la reacción en THF, XLV y LXXVI implican procesos oxidativos .

XLV podría en principio, provenir del dianión de la benzofenona LXVI, por oxidación bielectrónica (ec.88), o monoelectrónica (ec.87) antes de la hidrólisis .

Sin embargo la ausencia de trifenil-carbinol, XLIV como producto de reacción (resultados 3 y 4) indica que

te hidrolizado; la formación de XXXVII en pequeña escala podría explicarse por coordinación de sólo un átomo de litio, CXXXIII.



Si bien no se han encontrado evidencias de la formación de carbonil-litios en esta reacción, es sabido que éstos pueden obtenerse por reacción entre el monóxido de carbono y el litio metálico¹⁹, su estructura puede implicar dos o tres moléculas de cada reactivo .

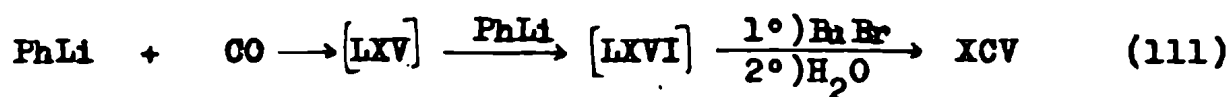
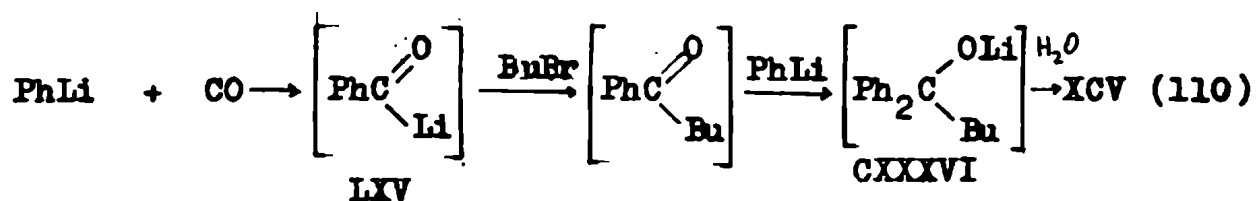
Señales indirectas de una coordinación del litio en la reacción de carbonilación son : a) la baja reactividad del o-anisil-litio en el que el átomo de litio está apantallado por los electrones de no-unión del oxígeno en orto y b) el efecto del agregado de DABCO sobre la velocidad de reacción (resultado 15). Es sabido que las llamadas "bases donoras" aumentan la reactividad de los compuestos organolíticos por coordinación del átomo de litio, y un consecuente incremento del carácter carbaniónico del radical orgánico. No obstante en la reacción de carbonilación el agregado de una base donora tiene un notable efecto retardador de la velocidad de reacción.

Este resultado se interpreta como que en la primera etapa está implicada la coordinación del monóxido de car-

Se han presentado evidencias sobre los intermediarios LXV, CXXX y CXXXI, cuya formación es compatible, pero no necesariamente implica la existencia de un acil-litio transiente como primer intermediario de estas reacciones .

Hasta el presente solo se tenía conocimiento de su existencia en la reacción de carbonilación de t-butil-litio, en que el acil-litio es menos reactivo por restricciones estéricas .

Las experiencias cuyos resultados son 15 y 17 demuestran inequívocamente que el acil-litio es también el primer intermediario en estas reacciones. En efecto, el producto principal, XCV, puede producirse por tres caminos alternativos que implican los intermediarios LXV (ec. 110 y 111) o LXVI (ec. 112) .



El mecanismo de la ecuación 111 debe descartarse en virtud del resultado 18 y por la misma razón debe descartarse el de la ecuación 112 .

Esto no significa que dichas reacciones no puedan

ocurrir, sino que la velocidad de las dos primeras etapas de la reacción 110 es tan alta que supera los otros caminos alternativos.

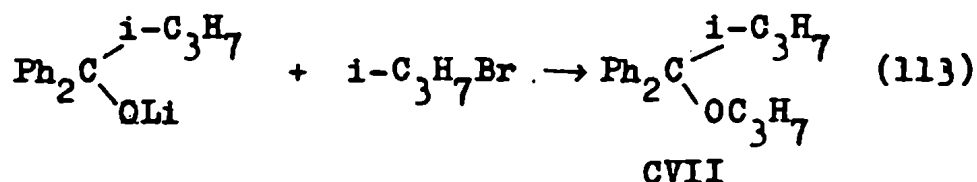
La ausencia total de XLV en estas experiencias es también prueba concluyente de que el primer intermediario en el mecanismo de su formación es también LXV. En efecto, si las velocidades de las reacciones 101 y 102 fueran comparables debería haberse encontrado XLV en la mezcla de reacción, los productos encontrados en cambio requieren sólo LXV como primer intermediario²⁰.

Los cloruros de alquilo son menos efectivos que los derivados bromados en el ataque al anión LXV (ec.110) y en consecuencia se obtienen los productos de carbonilación usuales en ausencia del haluro de alquilo. Pero esta inercia química de los cloruros hace más interesante la reacción por su gran potencialidad sintética, que fuera demostrada con unos pocos ejemplos en el capítulo anterior. En un solo paso se realizan reacciones de construcción y funcionalización obteniéndose alcoholes terciarios convenientemente funcionalizados, o derivados del THF con muy buenos rendimientos²¹.

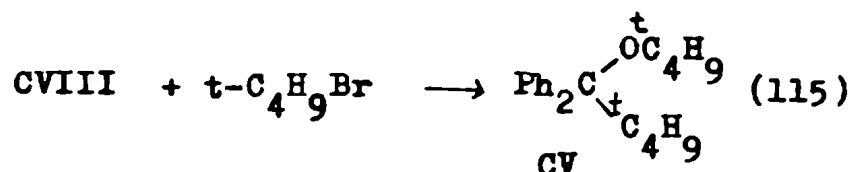
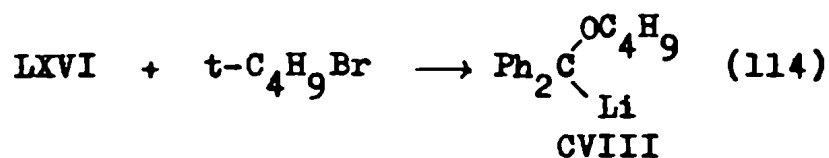
Los menores porcentajes de alcohol que se obtienen con haluros secundarios o terciarios implican que el factor estérico es importante en el ataque a LXV. Hecho que puede relacionarse con la relativamente baja reactividad del acil-litio cuando hay requerimientos estéricos importantes, LX, y con el aumento en la proporción de XLIII .

La obtención de éter (resultado 21) cuando se usa bromuro de i-propilo puede deberse a la reacción de Wi -

Williamson (ec.113) que no ocurre con el bromuro primario por la baja reactividad del ion "carbenio" a -78° .



En la reacción en presencia de bromuro de t-butilo se produce el éter diaril-alquílico CV, que en principio podría explicarse en forma semejante a la mencionada para el bromuro de i-propilo. Sin embargo, la aparición de benzhidril-t-butil-éter, CVI, sugiere otro origen para ambos productos. En efecto, CVI debe provenir de la reacción del dianión de la benzofenona LXVI con el bromuro de t-butilo. Aparentemente los importantes requerimientos estéricos del ión carbenio terciario $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$ dificultan la reacción con el anión acilio intermediario y la reacción de éste con otra molécula de fenil-litio para dar el dianión de la benzofenona (ec.112) ocurre ahora a una velocidad competitiva. Luego, nuevamente por razones estéricas, está favorecida la reacción de Williamson entre LXVI y el bromuro de t-butilo (que da lugar a CVIII), frente a la formación de unión C-C que daría lugar al t-butil-benzhidril-éter, finalmente la reacción de CVIII con bromuro de t-butilo produce CV, (ec.114 y 115).



De estas reacciones las gobernadas por las constantes k_1 y k_2 sucederían a mayor velocidad que la de k_3 excepto en los casos en que la relación (PhLi):(CO) es alta, circunstancia en que se favorece la formación de XXXV .

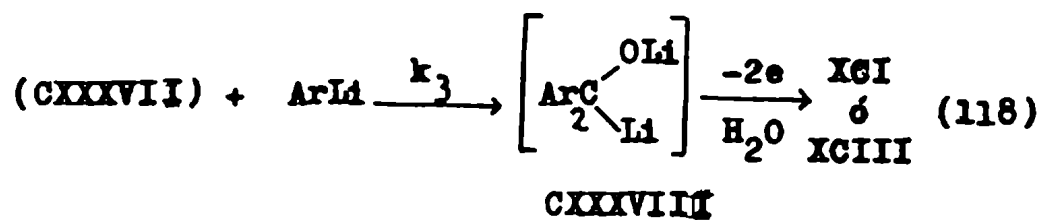
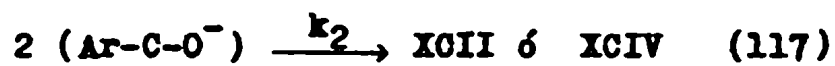
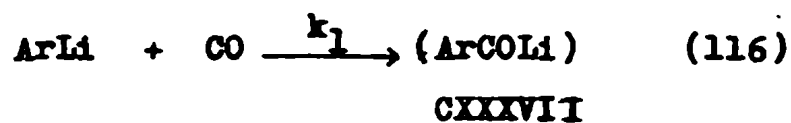
Este esquema está además avalado por el efecto de los sustituyentes desde la posición para, i.e. puramente electrónicos .

El grupo p-metilo favorece la reacción al aumentar la densidad electrónica sobre el centro de reacción, estabilizando al intermediario en su forma "carbeno", CXXXVII, deficiente de electrones (ec. 116) .

Por la misma razón la alta concentración del equivalente a CXXVII conduce a un buen rendimiento de XCIV (ec. 117) .

Con el p-anisil-litio nuevamente está favorecido el ataque por efecto mesomérico. Pero en este caso la posible coordinación intermolecular de los átomos de litio con los electrones no apareados del grupo metoxilo de otra molécula hace que k_1 sea menor y k_3 mayor que para el p-tolil-litio. Como consecuencia de la competencia entre ambas reacciones se incrementa el porcentaje de XCI a expensas de XCII (ec. 118) .

En ambos casos la alta velocidad de las reacciones k_1 , k_2 y k_3 inhibe las reacciones posteriores ya que los efectos electrónicos de p-CH₃ y p-OCH₃ hacen menos favorable la adición posterior de CXXXVIII a CXXVII.



Referencias bibliográficas

- 1 - W. F. Edgell, M. T. Yang, B. J. Bulkin, R. Bayer y N. Koizumi, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3080 (1965).
- 2 - W. C. Nieuwpoort, *Philips Res. Rept. Suppl.* 6, 1 (1965).
- 3 - P. Jutzi y F. M. Schröder, *J. Organometallic Chem.* 24, 1 (1970).
- 4 - W. Buchner, *Chem. Ber.* 99, 1485 (1966).
- 5 - W. Buchner y E. A. C. Lucken, *Helv. Chim. Acta.* 47, 2113 (1964).
- 6 - W. F. Sager, A. Fatiadi, P. C. Parks, D. G. White y T. P. Pervos, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 25, 187 (1963).
- 7 - L. S. Trzupsek, T. L. Newirth, E. G. Kelly, N. S. Nudelman, y G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8118 (1973).
- 8 - H. W. Wanzlick, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 75 (1962).
- 9 - R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* 21, 22 (1959).
- 10 - E. O. Fischer y A. Maasböl, *Chem. Ber.* 100, 2445 (1967);
E. O. Fischer y A. Riedel, *Chem. Ber.* 101, 156 (1968).
- 11 - Y. Sawa, M. Ryang y S. Tsutsumi, *J. Org. Chem.* 35, 4183 (1970).
- 12 - A. M. Trozzolo, *Acc. Chem. Res.* 1, 329 (1968).
- 13 - R. W. Brandon, G. L. Closs y C. A. Hutchinson, *J. Chem. Phys.* 37, 1878 (1962).
- 14 - R. W. Murray, A. M. Trozzolo, E. Wasserman y W. A. Yager, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3213 (1962).
- 15 - R. W. Brandon, G. L. Closs, C. E. Davorst, C. A. Hutchinson, B. E. Kohler y R. Silbey, *J. Chem. Phys.* 43, 2006 (1965).
- 16 - R. S. Stearns y C. E. Forman, *J. Polymer Sci.* 41, 381 (1959).

- 17 - N. S. Nudelman y A. A. Vitale, Org. Prep. and Proc. 13, 144 (1981).
- 18 - J. F. Martin, A. J. Neale y A. S. Turner, J. Chem. Soc. 4428 (1956).
- 19 - T. G. Pearson, Nature, 131, 166 (1933).
- 20 - N. S. Nudelman y A. A. Vitale, J. Org. Chem, en prensa.
- 21 - N. S. Nudelman y A. A. Vitale, IV Ses. Qcas. Arg. Tucumán, (1980).

C A P I T U L O 7

PARTE EXPERIMENTAL

A) Purificación de gases y solventes

Monóxido de carbono, preparación y purificación.-

Se siguió en términos generales el método descrito por Vogel para la preparación de monóxido de carbono¹; y para su purificación y manipulación, se tuvieron en cuenta las indicaciones de Shriver².

En las figuras 12 y 13 se muestra el aparato utilizado.

Se colocaron 50 ml de ácido sulfúrico concentrado en un balón provisto de una salida lateral y una ampolla de decantación compensada, que contenía ácido fórmico 98 % .

Se calentó el balón a 100-120°, y se agregó el ácido fórmico gota a gota . .

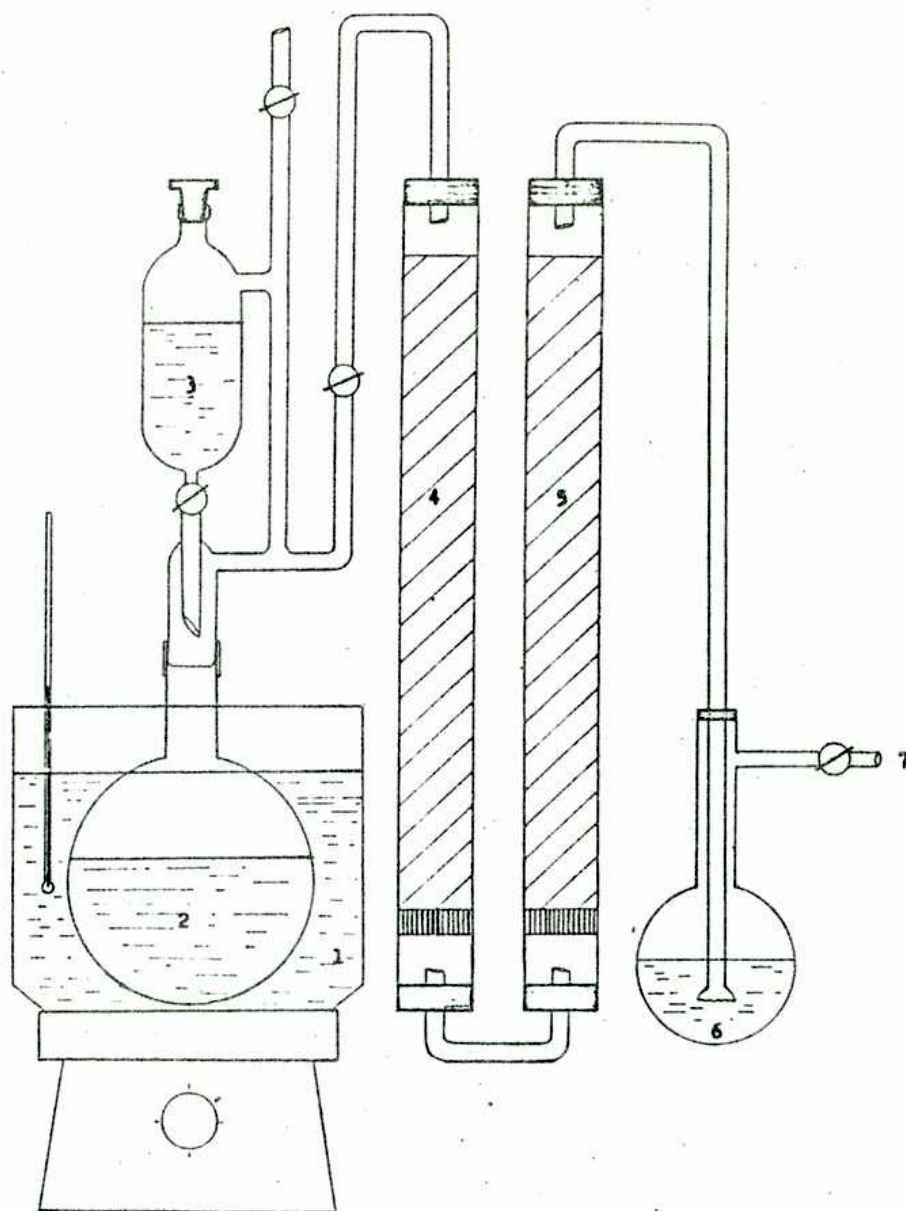


Figura 12

EQUIPO USADO PARA LA GENERACION Y
PURIFICACION DE MONOXIDO DE CARBONO

- 1) Baño calefactor; 2) Acido sulfúrico; 3) Acido fórmico;
4) Hidróxido de sodio; 5) Cloruro de calcio; 6) Suspensión
de benzofenona y sodio; 7) Salida de monóxido de carbono .

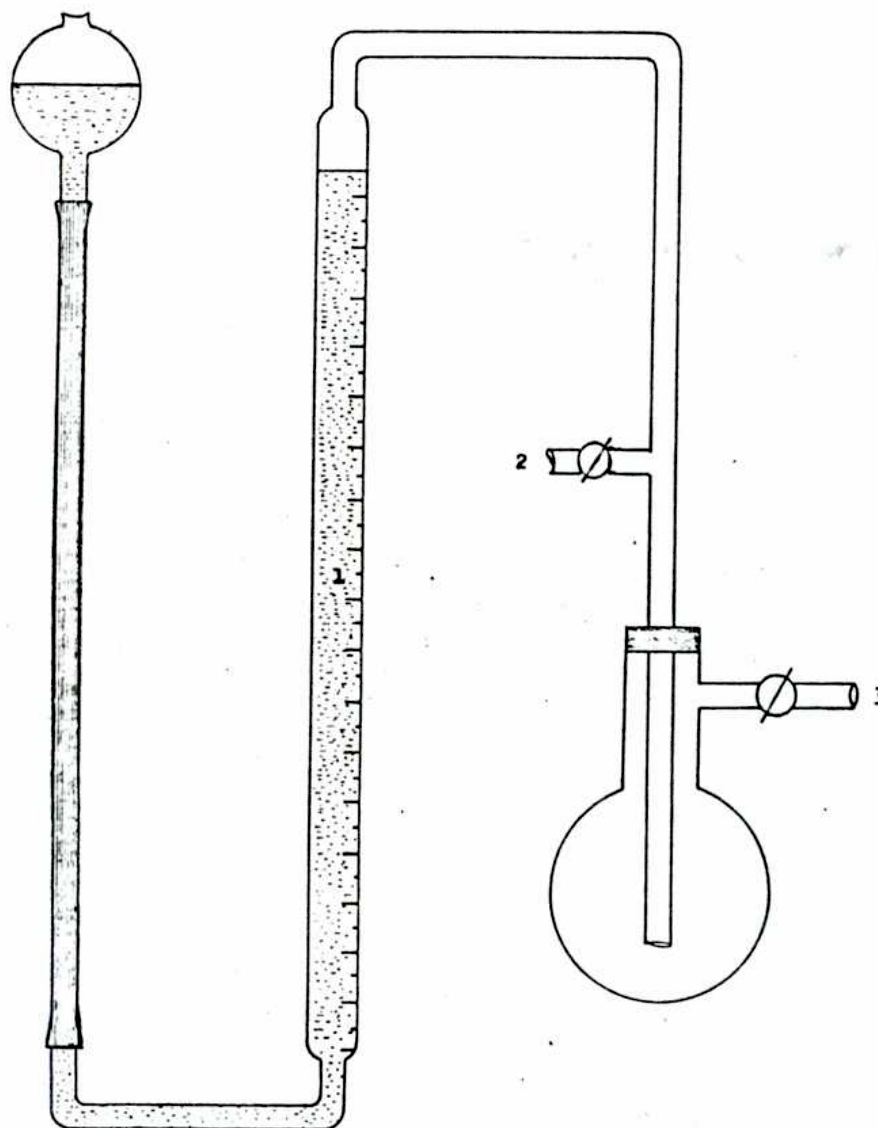


Figura 13

EQUIPO USADO PARA LA MEDICION DEL VOLU-
MEN DE MONOXIDO DE CARBONO ABSORBIDO

- 1) Bureta de gases; 2) Entrada de monóxido de carbono;
- 3) Salida de monóxido de carbono .

El monóxido de carbono así generado se hizo pasar por un sistema de tubos purificadores que contenían en forma consecutiva: hidróxido de sodio en lentejas, cloruro de calcio anhidro y por último, una suspensión de benzofenona y sodio en parafina líquida, para eliminar la humedad y el oxígeno residual. La salida de éste se conectó a una bureta de gases para medir la cantidad de monóxido de carbono consumido, y a una aguja hipodérmica con la que se inyectó el monóxido de carbono en el balón de reacción. El aparato se lavó con nitrógeno y se evacuó, repitiendo varias veces ambas operaciones en forma alternada .

Purificación de nitrógeno.-

Se procedió de la manera descrita por Vogel³. El nitrógeno comercial se hizo pasar por un tren purificador que contenía sucesivamente, una solución de pirogalol alcalino, luego cloruro de calcio anhidro y finalmente una suspensión de benzofenona y sodio en parafina para eliminar el oxígeno y la humedad residual..

Purificación de éter de petróleo.-

Se usó la técnica descrita por Vogel⁴, el éter de petróleo comercial (fracción 40-70°) se lavó con ácido sulfúrico concentrado repetidas veces para eliminar las olefinas, hasta que la fase ácida fuese incolora, luego con agua hasta neutralidad, y finalmente se secó sobre sulfato de sodio anhidro .

Se calentó a reflujo sobre cinta de sodio y se destiló, recogiendo la fracción de punto de ebullición 62-67°.

Se guardó sobre cinta de sodio en frasco color caramelo provisto de cierre de mercurio .

Purificación de éter etílico.-

Se procedió en parte según el método de Vogel⁵, el éter etílico comercial se lavó con solución ácida de sulfato ferroso hasta reacción negativa de peróxidos. Luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló y el destilado se calentó a reflujo sobre sodio y benzofenona para eliminar la humedad residual, lo que se verificó porque la solución tomó color azul. Se conservó en la heladera en un balón cerrado con tapón esmerilado y protegido de la humedad con un globo. Inmediatamente antes de usarse se destiló, recogién dose la fracción de punto de ebullición 34-35°.

Purificación de tetrahidrofurano.-

El tetrahidrofurano comercial se dejó sobre hidróxido de sodio en lentejas durante varios días, renovándose éste hasta que la superficie de las lentejas permaneció blanca.

Luego se destiló, y el destilado se calentó a reflujo sobre benzofenona y sodio para eliminar la humedad residual. Se guardó en un balón cerrado con un tapón esmerilado y protegido de la humedad con un globo. Se destiló lo necesario para la reacción inmediatamente antes de usarse, fracción de p.eb. 66-67°.

General

Los puntos de fusión no están corregidos y se determinaron con un aparato Fisher-Johns .

Los espectros de absorción en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Infracord, modelo 137 .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se realizaron en un espectrómetro Varian A-60, utilizando tetrametil-silano como referencia interna .

Los espectros de masas se realizaron en el espectrómetro de masas Varian-Mat, modelo CH-7A, comandado por una computadora Varian Data Machines 7 b, con terminal teletipo Tektronix 4010-1 y teleimpresora 4631. Para los casos en que se realizó cromatografía gas-líquido acoplado a espectrometría de masas, se usó un cromatógrafo Varian modelo 1400 .

Las cromatografías gas-líquido (c.g.l.) se llevaron a cabo con dos equipos; a) Hewlett-Packard 5750 B, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador H-P 7127 A ; b) Hewlett-Packard modelo 5830 A, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y con registrador integrador Hewlett-Packard 18850 A .

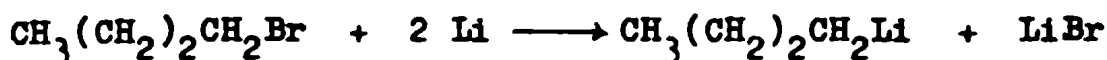
Las cromatografías gas-líquido se llevaron a cabo (salvo indicación específica) con una columna OV-101 2 % sobre Cromosorb W.A.W - DMCS, malla 60-80, de 4 pies, con temperatura programada 100-280° a 10°/min .

Las otras columnas utilizadas fueron : OV-17 3 % sobre Cromosorb W.A.W.- DMCS, malla 80-100 de 6 pies; y NPGS 10 % sobre Cromosorb G-HP, malla 100-120 de 6 pies .

B) Métodos de preparación de reactivos, intermediarios y productos .

n-Butil-litio (método 1).-

Se siguió en términos generales el método de Bryce-Smith y Turner⁶ a partir de bromuro de butilo y litio metálico .



En un balón de tres bocas de 100 ml provisto de un refrigerante a reflujo, una ampolla de decantación, un tapón de látex reversible y un agitador magnético, se colocaron 40 ml de éter de petróleo y se llevó a ebullición para saturar el sistema con vapores del mismo .

Luego se colocaron en la ampolla 7 ml (0,06 moles) de bromuro de n-butilo y 35 ml de éter de petróleo y sobre el éter de petróleo contenido en el balón se agregó 1 g (0,14 moles) de litio metálico cortado en pequeños trozos. Se cerró la parte superior del refrigerante con un globo, y se agregó gota a gota durante 4 hs. la solución de bromuro de n-butilo a 50°, se dejó enfriar y se calculó el rendimiento por el método de doble titulación (82 %) .

n-Butil-litio (método 2).-

En un balón de 100 ml provisto de un tapón de

látex reversible, y un agitador magnético se colocaron 60 ml de éter de petróleo, se calentó a ebullición para eliminar el aire y se agregaron 2 g (0,28 moles) de litio metálico cortado en pequeños trozos. Se cerró el balón y se sumergió en un baño a 50°. Mediante una jeringa se agregaron gota a gota 14 ml (0,13 moles) de cloruro de n-butilo en el término de 3 hs.

Una vez terminado el agregado se dejó una hora más a 60°, se enfrió y se valoró por doble titulación, (77 %; 1,3 molar). Se extrajo del balón mediante una jeringa inyectando simultáneamente nitrógeno seco para compensar las presiones .

Doble titulación.-

Se aplicó el método usado por Gilman y col.⁷.

A 1 ml de la solución de n-butil-litio se agregó agua y se tituló con ácido clorhídrico 0,1 N; otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano, se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0,1 N. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de n-butil-litio, usualmente la relación entre ambas es 100/1 .

Fenil-litio para reacción en suspensión y en solución.-

Se aplicó en parte el método de Schlöser y Landenberger, por intercambio metal-halógeno⁸.



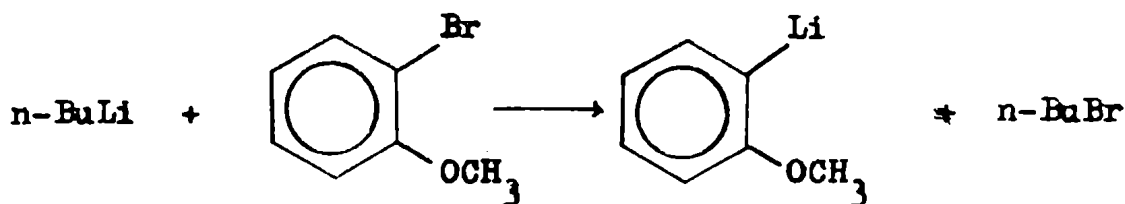
A un balón de 50 ml provisto de agitador magnético, se agregaron 10 ml de éter de petróleo y se llevó a ebullición para desplazar el aire. Al cabo de unos minutos se colocó un tapón de látex reversible y se dejó enfriar; luego se agregó mediante jeringa la solución de n-butil-litio (usualmente 20 ml de una solución 1 N) y a continuación una cantidad equimolecular más un 5 % de exceso de iodobenceno (para asegurar la conversión total de n-butil-litio a fenil-litio). El fenil-litio se separó instantáneamente en forma de precipitado blanco amorfo. Se dejó decantar, se separó el sobrenadante mediante jeringa, se agregó éter de petróleo y se repitió el procedimiento tres veces para eliminar el exceso de iodobenceno y de ioduro de n-butilo. Se conectó a la bomba de vacío mediante una aguja hipodérmica para eliminar el solvente residual. En el momento de ser usado se lo suspendió o disolvió en el solvente correspondiente, y se lo valoró por doble titulación de la manera descripta para el n-butil-litio. (Rendimiento 82 %).

Fenil-litio para reacción en fase sólida.-

En un tubo de ensayos se colocaron bolitas de vidrio de 3 a 5 mm de diámetro hasta 1/4 de su volumen, luego se agregó 1 ml de éter de petróleo y se llevó a ebullición. Se cerró con un tapón de látex reversible y se dejó enfriar. Se inyectó la solución de n-butil-litio y luego el iodobenceno de la forma descripta en la preparación precedente y se centrifugó. El precipitado se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío agitando vigorosamente de modo que el fenil-litio se distribuyera uniformemente sobre la superficie de las bolitas .

o-anisil-litio.-

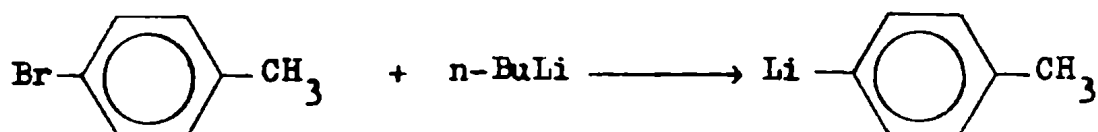
Se empleó una variante del método de Glaze y Rannade⁹ por intercambio metal-halógeno.



En un tubo de ensayos previamente lavado con nitrógeno seco y libre de oxígeno, evacuado y cerrado con un tapón de látex reversible, se inyectaron 20 ml de una solución 0,3 M (6 mmoles) de n-butil-litio en éter de petróleo. Posteriormente se inyectaron rápidamente 0,7 ml (5,6 mmoles) de o-bromoanisol. Se agitó y se dejó en reposo a temperatura ambiente, al cabo de una hora apareció un precipitado blanco cristalino de o-anisil-litio, se lavó varias veces con éter de petróleo y se secó en la forma descrita para el fenil-litio. Se disolvió en éter etílico y se calculó el rendimiento por doble titulación, (90 %) .

p-toluil-litio.-

Se adaptó el método de Schlöser y Ladenberger⁸ utilizado para la preparación de fenil-litio .

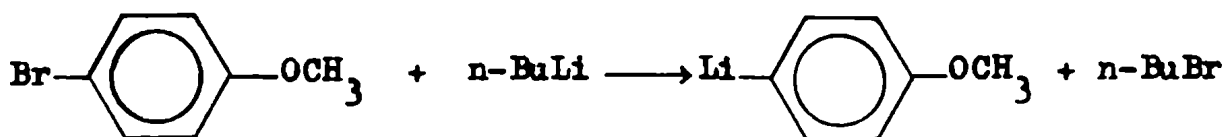


Se agregaron rápidamente mediante jeringa 1,8 g (10 mmoles) de p-bromotolueno a un tubo de ensayos que contenía una solución de n-butil-litio en éter de petróleo (8 mmoles en 10 ml) y se dejó a temperatura ambiente .

En el término de 12 hs. apareció un precipitado que se centrifugó, se lavó con éter de petróleo para eliminar el p-bromotolueno y el bromuro de n-butilo residual, se secó al vacío y se disolvió en éter etílico. Se valoró por doble titulación, rendimiento 80 % .

p-anisil-litio.-

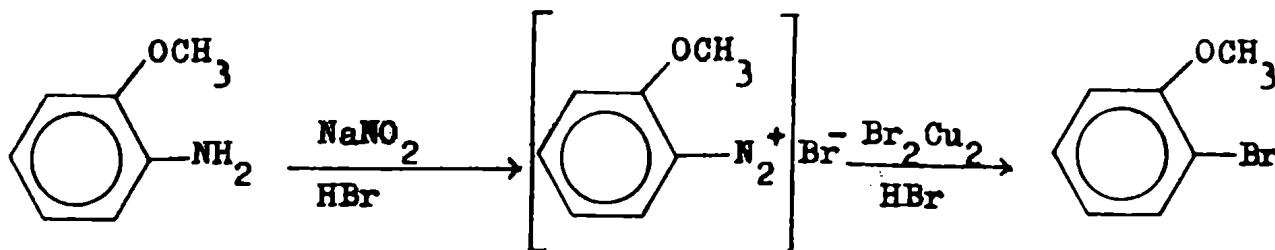
Se empleó un método similar al seguido para la preparación de p-toluil-litio .



Se agregaron 1,9 g (10 mmoles) de p-bromoanisol sobre 8 mmoles de n-butil-litio en 10 ml de éter de petróleo, y se dejó a temperatura ambiente. En el término de 6 hs. apareció un precipitado blanco que se centrifugó, se lavó con éter de petróleo y se disolvió en éter etílico. Se calculó el rendimiento por doble titulación, 85 % .

o-bromoanisol.-

Se aplicó el método descrito por Hartwell¹⁰ .



123 g (1 mol) de o-anisidina se agregaron a 300 ml de ácido bromhídrico 48 % y se enfrió a 0° en baño de hielo.

Luego se agregaron rápidamente y con agitación 70 g (1 mol) de nitrito de sodio disueltos en 125 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de los 10° mediante el agregado de trozos de hielo. Los últimos 5 ml de solución se agregaron cuidadosamente hasta que se detectó el exceso de ácido nitroso por el papel de ioduro de potasio-almidón .

Mientras tanto se calentó una suspensión de 79 g (0,55 moles) de bromuro cuproso en 80 ml (0,6 moles) de ácido bromhídrico 48 %, en un balón de tres bocas equipado con un refrigerante para destilación, un tubo introductor de vapor y una ampolla de decantación . Se transfirieron 100 ml de la solución de sal de diazonio a la ampolla, e inmediatamente se volcó sobre la solución de bromuro cuproso y ácido bromhídrico, que se mantuvo en ebullición continuamente hasta que concluyó todo el agregado de la sal de diazonio .

Se cerró la ampolla, se introdujo una corriente de vapor y se destiló hasta que no pasó más materia orgánica.

El destilado se lavó con solución de hidróxido de sodio 5 % y con agua, se secó sobre cloruro de calcio anhidro y se destiló recogiendo la fracción de punto de ebullición 210-212°, rendimiento 88 % .

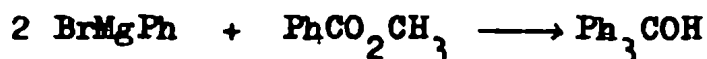
Bromuro cuproso.-

600 g (2,4 moles) de sulfato de cobre y 350 g (3,4 moles) de bromuro de sodio se disolvieron en dos litros de agua en ebullición, la solución se agitó y se agregaron 151 g (1,2 moles) de sulfito de sodio en un lapso de 10 min.

Se enfrió y precipitó el bromuro cuproso que se filtró, lavó con agua y se secó al vacío, rendimiento 93 % .

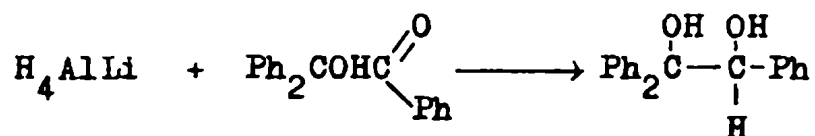
Trifenil-carbinol (XLIV).-

Se empleó el método descrito por Vogel¹¹, con aplicación de la reacción de Grignard .



Una solución de bromuro de fenil-magnesio¹² en éter etílico (0,12 moles en 50 ml) se trató con 8 g (0,05 moles) de benzoato de metilo en 10 ml de éter etílico. Se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió en baño de hielo-sal y se volcó lentamente sobre hielo molido con agitación constante, se acidificó con ácido sulfúrico diluido y se continuó la agitación hasta que se disolvió el precipitado. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y con solución de bicarbonato de sodio 5 % . Se evaporó el solvente y se destiló por arrastre con vapor para separar el bromobenceno y el bifenilo (que aparecen como productos secundarios). El sólido residual se recristalizó de tetracloruro de carbono, obteniéndose 12 g de trifenil-carbinol, p. f. 162-163°, rendimiento 41 % .

1,1,2-trifenil-etilén-glicol (LXXXVIII).-



Se usó el método descrito por Whitesides y colaboradores¹³. Sobre una solución de 0,318 g (3,6 mmoles) de hidruro de aluminio y litio en éter etílico a temperatura ambiente, se agregaron 0,28 g (0,97 mmoles) de α -hidroxi- α,α -difenil-acetofenona en 20 ml de éter etílico. El hidruro de aluminio y litio residual se descompuso con acetato de etilo y luego con agua. Se separó la fase orgánica y después de eliminar el solvente a presión reducida, se separó el producto que se recristalizó de etanol, obteniéndose 0,19 g de 1,1,2-trifenil-etilén-glicol, de punto de fusión 166-167° (lit.¹⁴ 168°), rendimiento 70 %. El producto presentaba las siguientes propiedades espectroscópicas:

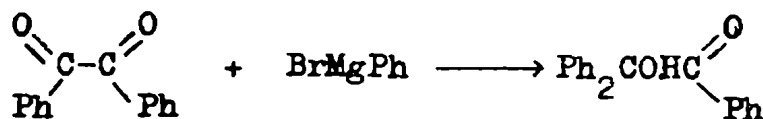
I. R.: 3400, 3350 (H-O, est); 2950 (C-H, est); 1600, 1500 (C=C, est); 1350 (C-H, def); 750, 700 (C-H def arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 2,5 (1H s -OH); 3,2 (1H s -OH); 5,7 (1H s -CH-); 7,2 (10 H s, hidrógenos aromáticos de los anillos α al C₁); 7,4 (3 H m, hidrógenos 3,4 y 5 del anillo α al C₂); 7,7 (2 H dd, hidrógenos 2 y 6 del anillo α al C₂) . (Cl₃CD).

E.M: m/e = 290 (M⁺, 1%); 183 (Ph₂C⁺OH, 92%); 105 (PhCO⁺, 100%); 77 (Ph⁺, 58%) .

α -hidroxi- α , α -difenil-acetofenona (LXXVI).-

Se trabajó de la forma descripta por Green y Zook¹⁵.



Se agregaron 0,8 g (3,8 mmoles) de bencilo en 12 ml de éter etílico a una solución de bromuro de fenil-magnesio en éter etílico (3,8 mmoles en 30 ml). Se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 12 hs. a temperatura ambiente.

El precipitado se filtró y la sal magnesiana se descompuso con ácido clorhídrico diluido, se recristalizó de etanol y luego de éter de petróleo, obteniéndose 0,33 g de producto de punto de fusión 84-85 (lit.¹⁵ 84,5-85), rendimiento 40 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R.: 3400 (H-O, est); 2850 (C-H, est); 1670 (C=O, est);
1450 (C=C, est); 725, 700 (C-H, def arom. monosust.)
 cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 4,95 (1 H s -O-H); 7,3 (13 H s, hidrógenos o, m y p de los anillos α al OH y m y p del anillo α al CO)
7,7 (2 H dd, hidrógenos o al CO) . (Cl_3CD).

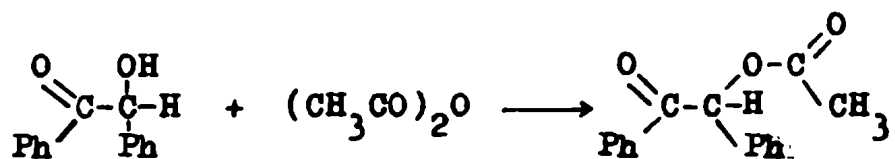
E.M.: $m/e = 288$ (M^+ , 1%); 183 (Ph_2COH^+ , 100%); 105 (PhCO^+ , 90%);
77 (Ph^+ , 72%) .

Bromuro de fenil-magnesio.-

Se usó el método descrito por Allen¹²; en un balón de tres bocas provisto de agitador magnético, un refrigerante a reflujo y una ampolla de decantación compensada, se colocaron 16 g (0,57 moles) de magnesio en granallas, 15 g (0,09 moles) de bromobenceno en 35 ml de éter etílico, y cristales de iodo. Se calentó para iniciar la reacción, luego se enfrió y se agregaron 75,5 g (0,48 moles) de bromobenceno en 200 ml de éter etílico con una velocidad de goteo suficiente para mantener la ebullición. Al terminar el agregado se continuó la agitación durante 30 minutos.

Acetil-benzofina.-

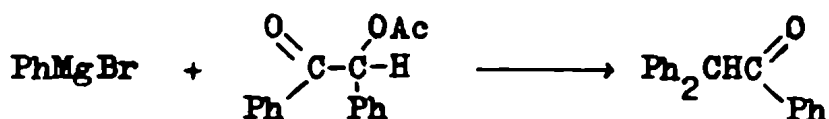
Se procedió de forma similar a la descrita por Francis y Keane¹⁶.



Una solución de 1,6 g (7,5 mmoles) de benzofina con 5,2 ml de anhídrido acético y 0,3 ml de piridina, se calentó a reflujo durante dos horas, y la solución caliente se volcó gota a gota sobre hielo y agua, apareció un precipitado amarillo que se filtró y lavó con ácido clorhídrico diluido y agua destilada. Se secó y se recristalizó de metanol, obteniéndose acetil-benzofina con un rendimiento del 90 %, y un punto de fusión de 80-81°.

α, α -difenil-acetofenona (XXXV).-

Se empleó el método de Polanzky, Schinzel y Wessely¹⁷.



A una solución de 40 mmoles de bromuro de fenil-magnesio en éter etílico, se agregaron 2,5 g (10 mmoles) de acetil-benzofina disueltos en 10 ml de éter etílico, la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min y la solución se descompuso con ácido fosfórico. El sólido residual se disolvió y se extrajo con éter etílico, se lavó con solución de bicarbonato de sodio 5 %, se secó sobre sulfato de magnesio, se eliminó el solvente a presión reducida y el aceite residual se tomó con metanol; obteniéndose 1,05 g de producto de punto de fusión 136-137°, rendimiento 40 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

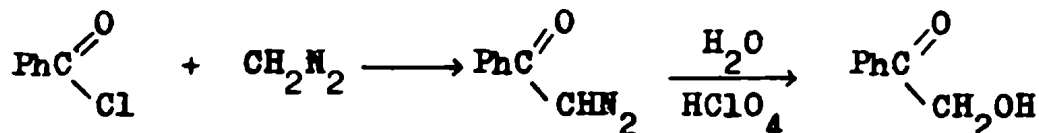
I. R.: 2900 (C-H, est.); 1650 (C=O, est.); 1440 (C=C, est.); 740, 695 (C-H, def. arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 6,1 (1 H s -CH-); 7,3 (11 H s, hidrógenos de los anillos α al -CH- y p del anillo α al CO); 7,45 (2 H d, hidrógenos m del anillo α al CO); 8,15 (2 H d, hidrógenos o del anillo α al CO). (Cl_3CD).

E.M.: m/e = 272 (M^+ , 1,4%); 167 (Ph_2CH^+ , 65%); 166 (Ph_2C^+ , 13%); 105 (PhCO^+ , 100%); 77 (Ph^+ , 26%).

α -hidroxi-acetofenona (LXXVII).-

Se aplicó en términos generales el método descrito por Dahn y col.^{18, 19}



Sobre una solución de 1,3 g (9 mmoles) de cloruro de benzoilo en 50 ml de éter etílico, se agregaron 18 mmoles de diazometano disueltos en 50 ml de éter etílico.

Se dejó 48 hs. a 20°, se agregaron 50 ml de una solución 3 N de ácido perclórico en agua y se dejó durante 6 hs. con agitación. Una vez concluida la reacción, se neutralizó con bicarbonato de sodio, se eliminó el solvente a presión reducida y el producto se recristalizó de éter de petróleo, obteniéndose cristales de punto de fusión 82-83°, (lit²⁰ 84°), rendimiento 42%. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

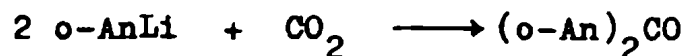
I. R.: 3450 (H-O, est); 2960 (C-H, est); 1730 (C=O, est); 1480 (C=C, est); 1420 (C-H, def); 740, 670 (C-H, def. arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 3,5 (1 H s -OH); 4,9 (2 H s -CH₂-); 7,6 (3 H m, hidrógenos m y p); 8,0 (2 H m, hidrógenos o). (Cl₄C).

E.M. : m/e = 136 (M⁺, 10%); 106 (PhC⁺OH, 12%); 105 (PhC⁺O, 100%); 77 (Ph⁺, 90%).

o,o'-dimetoxi-benzofenona (LXXXI).-

Se aplicó el método utilizado por Gilman y col. a partir de dióxido de carbono y un compuesto organolítico²¹.



Se hizo burbujear dióxido de carbono seco sobre una solución de 10 mmoles de o-anisil-litio en 20 ml de THF a temperatura ambiente. Apareció un precipitado blanco que se hidrolizó con agua, se extrajo con éter etílico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar el solvente se obtuvo un sólido blanco que se recristalizó de metanol, el producto (o,o'-dimetoxibenzofenona), de punto de fusión 104-105°(lit.²² 104°) se obtuvo con un rendimiento del 70 %.

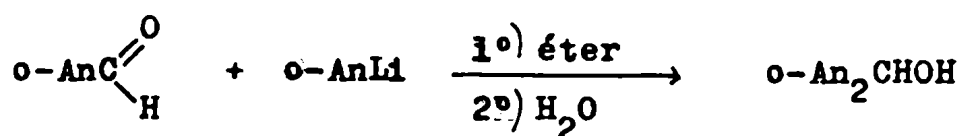
I. R.: 2880 (C-H, est.); 1660 (C=O, est.); 1600 (C=C, est.); 1450 (C-H, def.); 1250 (C-O, est.); 850 (C-H, def. arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 3,5 (6 H s -O-CH₃); 6,84 (4 H m, hidrógenos m al CO); 7,3 (4 H m, hidrógenos o y p al CO). (Cl₃CD).

E.M. : m/e = 242 (M⁺, 48%); 211 (M⁺- -OCH₃, 12%); 135 (AnCO⁺, 100%); 77 (Ph⁺, 40%).

o,o'-dianisil-carbinol (LXXXII).-

Se adaptó para esta preparación el método de síntesis de alcoholes secundarios descrito por Ramanathan y Levine²³.



Se agregaron gota a gota 900 mg (6,6 mmoles) de o-metoxibenzaldehído disueltos en 10 ml de éter etílico a una solución de o-anisil-litio en THF, (7 mmoles en 10 ml) a temperatura ambiente. A la solución anterior se agregaron 10 ml de agua, se separó la fase orgánica, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio, se eliminó el solvente a presión reducida, y el sólido obtenido se recrystalizó de n-hexano, obteniéndose 1,4 g de o,o'-dianisil-carbinol, rendimiento 88 %, punto de fusión 82-83° (lit.²⁴ 83°). El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3300 (O-H, est.); 2800 (C-H, est.); 1580 (C=C, est.); 1450 (C-H, def.); 1220 (C-O, est.); 750 (C-H, def. arom. disust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 3,55 (3 H s -O-CH₃); 3,80 (3 H s -O-CH₃); 6,35 (1 H d -CH-); 7,2 (9 H m, hidrógenos aromáticos y -OH que desaparece por intercambio con deuterio). (Cl₄C).

E. M. : m/e = 244 (M⁺, 47%); 226 (M⁺ - H₂O, 23%); 135 (AnCO⁺, 100%); 107 (An⁺, 60%); 77 (Ph⁺, 50%).

o,o',o''-trianisil-carbinol (LXXXIII).-

Se usó el método de Gilman y colaboradores²⁵.

Se agregaron 5 mmoles de o-anisil-litio disueltos en 10 ml de éter etílico sobre una solución de 1,2 g (5 mmoles) de o,o'-dimetoxi-benzofenona en 20 ml de éter etílico.

El precipitado se trató con agua, se extrajo con éter etílico y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se recristalizó de metanol, obteniéndose 1,6 g de producto de punto de fusión 181-182° (lit.²⁶ 182°), rendimiento 90%. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3300 (O-H, est.); 2800 (C-H, est.); 1440 (C=C, est.)
1230 (C-O, est.); 755 (C-H, def. arom. disust.) cm^{-1} , KBr.

R.M.P. δ : 3,48 (9 H s $-\text{OCH}_3$); 5,42 (1 H s $-\text{OH}$, intercambia con D_2O); 6,85 (6 H m, hidrógenos o y p al OCH_3);
7,18 (6 H m, hidrógenos m al OCH_3). (Cl_3CD).

E. M. : m/e = 350 (M^+ , 40%); 243 ($\text{M}^+ - \text{An}$, 68%); 135 (AnCO^+ , 100%) .

o,o'-dianisil-metil-carbinol (LXXXIV).-

A una solución de o-anisil-litio en éter etílico (10 mmoles en 10 ml), se agregaron 1,2 g de acetato de etilo gota a gota a 0°. La solución se volcó sobre hielo y solución de cloruro de amonio, se separó la fase etérea, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida, el sólido resultante se recristalizó de éter de petróleo con un rendimiento del 88 %, punto de fusión 125-126° (lit²⁷ 120-128°). El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3350 (H-O, est); 2850 (C-H, est.); 1450 (C=C, est.)
1240 (C-O, est); 760 (C-H, def. arom. disust.) cm^{-1} , KBr.

R.M.P. δ : 1,9 (3 H s -C- CH_3); 3,45 (6 H s -O CH_3); 4,7 (1 H s -OH, intercambia con D_2O); 6,8 (2 H dd, hidrógenos o al -O CH_3); 7,0 (2 H dd, hidrógenos m al -O CH_3 y p al -COH); 7,2 (2 H dd, hidrógenos p al -O CH_3); 7,7 (2 H dd, hidrógenos m al -O CH_3 y o al -COH). (Cl_3CD).

E. M. : m/e = 258 (M^+ , 25%); 243 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 48%); 151 ($\text{M}^+ - \text{An}$, 35%); 135 (AnCO^+ , 100%); 105 (PhCO^+ , 15%); 77 (Ph^+ , 21%) .

4,4'-dimetil-benzofenona (XCIII).-

Se aplicó el método de preparación similar al usado para la o,o'-dianisil-cetona²¹. En un balón provisto con agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible, se colocaron 30 mmoles de p-toluil-litio disueltos en 30 ml de éter etílico. Se sumergió en un baño a 20° y se inyectó dióxido de carbono, apareciendo un precipitado blanco. Una vez concluida la reacción, se volcó sobre una mezcla de hielo y solución de cloruro de amonio. Se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio, se destiló el solvente a presión reducida y se obtuvo un sólido que se recristalizó de etanol, obteniéndose 2,5 g de 4,4'-dimetil-benzofenona de punto de fusión 96-97° (lit.²⁸ 98°), rendimiento 79%. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 3000 (C-H, est.); 1660 (C=O, est.); 1600 (C=C, est.)
1440 (C-H, def.); 850 (C-H, def. arom. disust.) cm^{-1} . (KBr).

R.M.P. δ : 2,45 (6 H s $-\underline{\text{CH}}_3$); 7,25 (4 H d, hidrógenos $\underline{\text{m}}$ al CO);
7,75 (4 H d, hidrógenos $\underline{\text{o}}$ al CO) . (Cl_4C) .

E. M. : m/e = 210 (M^+ , 20%); 195 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 8%); 119 (p-tolCO^+ ,
100%); 91 (tropolio, 46%) .

p,p'-dianisil-cetona (XCI).-

Se preparó de manera similar al producto anterior, a partir de p-anisil-litio, se obtuvo p,p'-dianisil-cetona de punto de fusión 143-144° (lit.²⁹ 144° con un rendimiento del 74 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 2900 (C-H, est.); 1650 (C=O, est.); 1600 (C=C, est.);
1450 (C-H, def.); 1250 (C-O, est.); 850 (C-H, def. arom. disust.) . (KBr) .

R.M.P. δ : 3,9 (6 H s $-\text{OCH}_3$); 7,0 (4 H d J 9 Hz, hidrógenos
 $\underline{\text{m}}$ al CO); 7,8 (4 H d J 9 Hz, hidrógenos $\underline{\text{o}}$ al CO) . (Cl_4C)

E. M. : m/e = 242 (M^+ , 57%); 135 (AnCO^+ , 100%); 107 (An^+ , 15%);
77 (Ph^+ , 25%) .

4,4'-dimetoxi-benzofina (XCII).-

Se preparó de la manera descrita por Adams y Marvel³⁰, en un balón de 25 ml provisto de refrigerante a reflujo, se introducen 6 ml de etanol 95%, 4 ml de agua y 3g (23 mmoles) de p-metoxi-benzaldehído y 25 mg de cianuro de sodio .

Se calentó una hora a reflujo, se enfrió, se filtró y el producto se recristalizó de etanol, se obtuvieron 1,6 g de 4,4'-dimetoxi-benzoína, rendimiento 51 %, punto de fusión 110° (lit.³¹ 110°). El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 3300 (O-H, est.); 2900 (C-H, est.); 1680 (C=O, est.); 1480 (C=C, est.); 1250 (C-O, est.); 860 (C-H, def. arom. disust.) . (KBr) .

R.M.P. δ : 3,75 (3 H s $-\text{OCH}_3$ p al $-\text{COH}$); 3,85 (3 H s $-\text{OCH}_3$ p al CO); 4,6 (1 H d, $J=6$ Hz $-\text{OH}$ desaparece por intercambio por deuterio); 5,85 (1 H d, $J=6$ Hz $-\text{CHOH}$); 6,85 (4 H dd, $J=8$ Hz y 11 Hz, señales superpuestas, hidrógenos o al metoxilo de ambos anillos); 7,3 (2 H d, $J=8$ Hz, hidrógenos o al $-\text{COH}$); 7,9 (2 H d, $J=8$ Hz, hidrógenos o al CO) . (Cl_3CD) .

E. M. : $m/e = 272$ (M^+ , 10%); 137 (AnCHOH^+ , 100%); 135 (AnCO^+ , 75%); 107 (An^+ , 10%); 77 (Ph^+ , 45%) .

4,4'-dimetil-benzoína (XCIV).-

Se preparó de manera similar al producto anterior, a partir de p-metil-benzaldehído, se obtuvo 4,4'-dimetil-benzoína de punto de fusión 88° (lit.³² 89°), rendimiento 61%.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

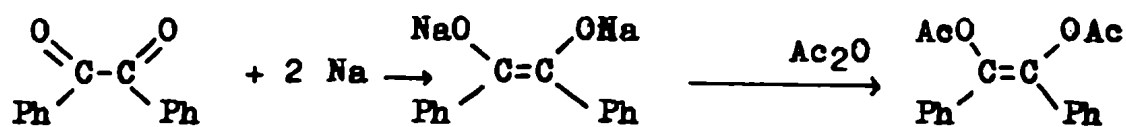
I. R. : 3400 (O-H, est); 3000 (C-H, est); 1660 (C=O, est); 1600 (C=C, est); 1450 (C-H, def); 850 (C-H, def arom. disust.) . (KBr) .

R.M.P. δ : 2,25 (3 H s $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ p al $-\text{COH}$); 2,35 (3 H s $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ p al CO); 4,50 (1 H d $-\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$ se intercambia con D_2O); 5,80 (1 H d $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$); 7,20 (6 H m, hidrógenos o y m al $-\text{CHOH}$ y m al CO); 7,80 (2 H d, hidrógenos o al CO) $\cdot (\text{Cl}_3\text{CD})$.

E. M. : e/m = 240 (M^+ 4%); 121 (p-tol $\overset{+}{\text{C}}\text{HOH}$, 91%); 119 (p-tol $\overset{+}{\text{C}}\text{O}$, 100%); 91 (tropilio, 55%); 77 (Ph^+ , 18%) .

Diacetato del enol de la benzoína (LXXXIX).-

Se preparó según el método descrito por Bachman.³³



En un balón de 100 ml provisto de agitador magnético y protegido de la humedad por un cierre de cloruro de calcio, se colocaron 3 g (14 mmoles) de bencilo y 35 g de amalgama de sodio 2 % (30 mmoles de sodio) en una mezcla de 25 ml de éter etílico y 25 ml de benceno. Después de la agitación inicial (1 min.), se formó un sólido violeta, y luego de tres horas apareció un precipitado naranja de bencil-disodio .

Se agregaron 5 g (98 mmoles) de anhídrido acético mientras se mantenía el balón en baño de hielo, se eliminó el solvente y el exceso de anhídrido acético se destruyó con agua caliente, se extrajo con éter etílico, se neutralizó con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente a presión reducida, el producto se recristalizó de metanol, se obtuvo el diacetato de enol de benzoína

de punto de fusión 116-117°(lit³³ 116°), el producto tiene simetría "cis", la misma fue determinada por Fieser en 1957³⁴.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3050 (C-H, est.); 1800 (C=O, est.); 1390 (C-H, def.);
1200 (C-O, est.); 760, 690 (C-H, def. aromat. mono.)cm⁻¹.KBr.

R.M.P.δ: 2,72 (6 H s -COCH₃); 7,2 (10 H s, hidrógenos aromáticos) . (Cl₃CD).

E. M. : m/e = 296 (M⁺, 7%); 254 (M⁺- cetena, 27%); 212 (M⁺- 2 H₂CCO, 100%); 105 (PhC⁺O, 49%); 77 (Ph⁺, 11%) .

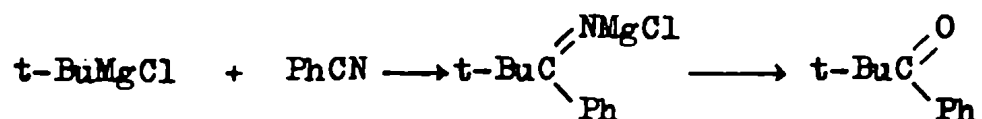
Cloruro de t-butil-magnesio.-

Se procedió de la manera descripta por Whitmore y Badertscher³⁵. En un balón de tres bocas de 100 ml provisto de un refrigerante a reflujo, un agitador magnético y una ampolla de decantación, se colocaron 3 g (0,125 moles) de virutas de magnesio, 6 ml de éter etílico y un cristal de iodo .

Se inició la agitación y cuando la solución se tornó incolora, se inició el agregado de una solución de 12 g (0,13 moles) de cloruro de t-butilo en 50 ml de éter etílico (regulando el goteo de modo de mantener una ebullición suave), que se completó en un lapso de tres horas. Se obtuvo una solución de cloruro de t-butil-magnesio con un rendimiento del 70% (calculado por titulación de una alícuota hidrolizada con agua), la misma se utilizó para la síntesis de t-butil-fenil-cetona, que se verá en el paso siguiente .

t-butil-fenil-cetona.-

Se usó el método empleado por Willemarth³⁶ a partir de un reactivo de Grignard y un nitrilo.



A la solución de cloruro de t-butil-magnesio obtenida anteriormente, se agregaron 6 g (0,058 moles) de benzonitrilo recién destilado. La solución tomó color naranja, se agregaron 40 ml de tolueno anhidro y se adaptó el refrigerante para destilar, Se destiló el éter etílico y el tolueno y luego se elevó la temperatura a 120° manteniéndola durante dos horas; una vez concluida la reacción, se destruyó el compuesto magnesiano con hielo y solución saturada de cloruro de amonio.

Se extrajo con éter etílico, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló el solvente a presión reducida.

El aceite resultante se destiló a 12 mm de Hg, obteniéndose 7 g de t-butil-fenil-cetona de punto de ebullición 101° a 12 mm de Hg (lit.³⁷ 102° a 12 mm de Hg), rendimiento 50% .

Difenil-t-butil-carbinol (CIV).-

Se adaptó el método de Blicke y Powers³⁸. Se agregaron mediante jeringa 1,5 g (6 mmoles) de t-butil-fenil-cetona a un tubo de ensayos que contenía 8 mmoles de fenil-litio en 10 ml de éter etílico, la solución tomó color naranja .

Se volcó sobre hielo y solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de magnesio, se destiló el solvente a presión reducida y se obtuvieron 1,7 g de difenil-t-butil-carbinol, rendimiento 90 %; el producto es un aceite que se purificó por cromatografía en columna de silicagel, usando cloruro de metileno como solvente. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3400 (O-H, est.); 2900 (C-H, est.); 1450 (C=C, est.); 760, 710 (C-H. def. arom. monosust.) cm^{-1} . (Film).

R.M.P. : 1,15 (9 H s (CH_3)₃C-); 2,5 (1 H s -OH intercambio con D_2O); 7,15 (6 H m, hidrógenos m y p de los anillos aromáticos); 7,40 (4 H m, hidrógenos o de los anillos aromáticos) . (Cl_4C).

E. M. : m/e = 240 (M^+ , no aparece); 105 (PhCO^+ , 100%); 77 (Ph^+ , 79%); 57 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$, 35%) .

Bromuro de benzhidrilo.-

Se empleó el método de Balshon y Friedel³⁹.

700 mg (3,8 mmoles) de benzhidrol se mezclaron mediante agitación con 30 ml de ácido bromhídrico 48 % y se mantuvo durante 12 hs. Al cabo de este tiempo se extrajo con cloruro de metileno, se neutralizó con bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló a presión reducida obteniéndose 902 mg de producto crudo que se usó sin posterior purificación. Rendimiento de producto crudo ; 95 % .

t-butil-benzhidril-éter (CVI).-

Se disolvió 1 g (9 mmoles) de t-butóxido de potasio en 20 ml de t-butanol anhidro, y se agregó el bromuro de benzhidrilo crudo de la reacción anterior .

La solución se calentó a reflujo durante dos horas y se volcó sobre agua. Se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio y se destiló el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 808 mg de t-butil-benzhidril-éter, recristalizado de éter de petróleo, punto de fusión 53° (lit.⁴⁰ 54°), rendimiento 92 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 2900 (C-H, est.); 1460 (C=C, est.); 1050 (C-O, est.); 730, 680 (C-H, def. arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr) .

R.M.P. δ : 1,25 (9 H s $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 5,62 (1 H s $-\text{CH}-$); 7,3 (10 H m, hidrógenos aromáticos) . (Cl_4C) .

E. M. : $m/e = 240$ (M^+ , 2%); 239 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 13%); 183 (Ph_2COH^+ , 28%); 106 (PhCHO^+ , 100%) .

Bromuro de i-propil-magnesio.-

Se usó el método de Drake y Cooke⁴¹. En un balón de tres bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y ampolla de decantación, se colocaron 3 g (0,125 moles) de virutas de magnesio y cristales de iodo. Se agregaron 30 ml de éter etílico y se agitó hasta que la solución se tornó incolora, se agregaron lentamente 12 g (0,13 moles) de

bromuro de i-propilo disueltos en 10 ml de éter etílico manteniendo una ebullición constante .

El agregado se completó en el término de cuatro horas, obteniéndose una solución de bromuro de i-propil-magnesio con un rendimiento del 75 % .

Fenil-i-propil-cetona.-

Se usó el método propuesto por Moureu y Mignonac a partir del reactivo de Grignard y benzonitrilo⁴² .

A la solución anterior se agregaron 6 g (0,058 moles) de benzonitrilo, obteniéndose una suspensión naranja.

Se agregaron 40 ml de tolueno y se adaptó un refrigerante para destilar. Se destiló el éter y el tolueno y se elevó la temperatura a 120° la que se mantuvo durante dos horas; se enfrió y se volcó sobre un baño de hielo y solución de cloruro de amonio. Se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio, se destiló el solvente a presión reducida y quedó un aceite que se purificó por destilación. Se recogió la fracción de punto de ebullición 213-215°(lit⁴³ 217°), rendimiento 58 %.

Difenil-i-propil-carbinol (CIII).-

Sobre una solución de 10 mmoles de fenil-litio en éter etílico, se agregaron 1,3 g (9 mmoles) de fenil-i-propil-cetona. El precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se volcó sobre una solución saturada de cloruro de

amonio y hielo. Se extrajo con cloruro de metileno y el solvente se destiló a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó de n-hexano, punto de fusión 51-52° (lit.⁴⁴ 52-53°), rendimiento 87 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3400 (H-O, est.); 2800 (C-H, est.); 1450 (C-C, est.); 750, 700 (C-H, def. arom. monosust.) cm^{-1} . (KBr) .

R.M.F.δ: 0,9 (6 H d $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$); 2,05 (1 H s OH , intercambia con D_2O); 2,85 (1 H m $-\text{HC}(\text{CH}_3)_3$); 7,3 (6 H m, hidrógenos m y p aromáticos); 7,5 (4 H m, hidrógenos o aromáticos) . (Cl_4C) .

E. M. : m/e = 226 (M^+ , no se observa); 183 ($\text{Ph}_2\text{C}^+\text{OH}$, 72 %); 105 (PhC^+O , 100%); 77 (Ph^+ , 82%).

Difenil-n-propil-carbinol (CI).-

Sobre una solución de 20 mmoles de fenil-litio en éter etílico, se agregó gota a gota 1 ml (8 mmoles) de butirato de metilo. Apareció un precipitado que se volcó sobre hielo y solución de cloruro de amonio y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló a presión reducida. Se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en placa preparativa de silicagel, usando benceno como eluyente, se obtuvieron 1,4 g de difenil-n-propil-carbinol que cristaliza con punto de fusión 32-33° (lit.⁴³ 33-34°), rendimiento 75 % .

Difenil-n-butil-carbinol (XCV).-

Se empleó en términos generales el método descrito por Lagrave⁴⁵. Sobre una solución de 10 mmoles de fenil-litio en éter etílico a temperatura ambiente, se agregaron gota a gota 0,6 g (5 mmoles) de valerato de metilo. Apareció un precipitado que se volcó sobre hielo y solución de cloruro de amonio. Se extrajo con éter etílico, se destiló el solvente a presión reducida y el aceite obtenido se purificó por cromatografía sobre placa delgada preparativa de silicagel, usando benceno como eluyente, rendimiento 76 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3350 (O-H, est.); 2850 (C-H, est.); 1600 (C=C, est.);
1450 (C=C, est.); 760, 700 (C-H., def. arom. monosust.)
 cm^{-1} . (Film).

R.M.P. δ : 0,9 (3 H t $-\text{CH}_3$); 1,25 (4 H m $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,15
(2 H t $-\text{CH}_2-\text{CPh}_2\text{OH}$); 1,95 (1 H s $-\text{OH}$, intercambia
con D_2O); 7,2 (10 H m, hidrógenos aromáticos). (Cl_4C).

E. M. : m/e = 240 (M^+ , 1,2%); 183 (Ph_2COH^+ , 100%); 105 (PhCO^+ ,
71%); 77 (Ph^+ , 36%).

o,o'-dianisil-n-butil-carbinol (LXXXVII).-

Se agregó gota a gota 0,46 g (4 mmoles) de valerato de metilo sobre una solución de 8 mmoles de o-anisil-litio en éter etílico a temperatura ambiente. Apareció un precipitado que se volcó sobre hielo y solución de cloruro de amonio.

Se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se destiló el solvente a presión reducida y el producto se recristalizó de etanol, punto de fusión 78-79°, rendimiento 60 %. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 3400 (O-H, est.); 2850 (C-H, est.); 1460 (C=C, est.); 1240 (C-O, est.); 760 (C-H, def. arom. disust.) cm^{-1} .

R.M.P. δ : 0,9 (3 H t $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{+}$); 1,3 (4 H m $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 2,30 (2 H t $\text{-CH}_2\text{CAr}_2\text{OH}$); 3,45 (6 H s -OCH_3); 4,8 (1 H s O-H, intercambia con D_2O); 6,8 (2 H d, hidrógenos o al -OCH_3); 7,0 (2 H d, hidrógenos p al -COH); 7,10 (2 H d, hidrógenos p al -OCH_3); 7,7 (2 H d, hidrógenos o al -COH) $\cdot(\text{Cl}_4\text{C})$.

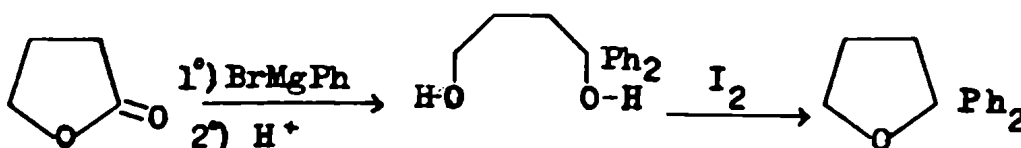
E. M. : m/e = 300 (M^+ , no se observa); 243 (Ar_2COH^+ , 74%); 135 (ArCO^+ , 100%); 77 (Ph^+ , 15%) .

Microanálisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$

	% C	% H
Calculado	75,96	8,05
Encontrado	76,05	8,07

2,2'-difenil-tetrahidrofurano (CXVI).-

Se procedió de la manera descrita por Hamaguchi⁴⁶.



A una solución de γ -butirolactona en éter etílico, (100 mmoles en 50 ml), se agregaron 220 mmoles de bromuro de fenil magnesio en éter etílico.

La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. y se volcó sobre ácido sulfúrico 10 %, se obtuvieron 11 g de 1,1'-difenil-4-hidroxi-butanol de punto de fusión 104° .

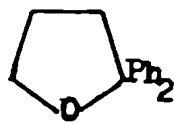
Un gramo de producto se calentó a reflujo con 20 mg de iodo en 5 ml de benceno y se obtuvieron 0,78 g de 2,2'- difenil-tetrahidrofurano de punto de fusión 66°, rendimiento 84 %, se recristalizó de metanol.

El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 2980, 2945 (C-H, est.); 1460 (C-C, est.); 1040 (C-O, est.); 730, 680 (C-H, def.arom. monosust,) cm^{-1} , KBr.

R. M. P. δ : 1,9 (2 H q, hidrógenos de la posición 4 (C3));
2,5 (2 H t, hidrógenos de la posición 3 (C2));
4,0 (2 H t, hidrógenos de la posición 5 (C4));
7,25 (10 H m, hidrógenos aromáticos). (Cl_4C) .

E. M. : m/e = 224 (M , 48 %); 182 (Ph_2CO , 25 %); 105 (PhCO , 96 %); 77 (Ph , 100 %) .



C) Reacciones llevadas a cabo con fenil-litio .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF.-

Se usó el aparato que se muestra en la figura 14. En un balón de 50 ml provisto de agitador magnético, previamente lavado con nitrógeno seco y cerrado con un tapón de látex reversible, se inyectó una solución de fenil-litio en THF anhidro. El balón se sumergió en un baño termostatzado a la temperatura de trabajo, evitando la luz directa, protegiéndolo de la misma con papel negro opaco .

Una vez iniciada la agitación se inyectó monóxido de carbono. La solución tomó inicialmente color verdoso que posteriormente se volvió púrpura, manteniéndose el mismo hasta que terminó la absorción de monóxido de carbono, 12 min.

La mezcla se hidrolizó con etanol, se llevó a temperatura ambiente y se volcó sobre una solución acuosa de cloruro de amonio. Se agregaron 5 ml de n-hexano, se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se destiló a presión reducida, un gramo de la mezcla de reacción se sembró en una columna de silicagel y se eluyó con benceno; se obtuvieron en orden de elución correlativo los productos listados , los que fueron identificados por sus puntos de fusión y sus características espectroscópicas, que coinciden con las de muestras sintetizadas por métodos independientes.

Los productos obtenidos fueron: benzofenona (XLV); benzhidrol (XXXVII); benzoína (XLIII); α, α -difenil-

acetofenona (XXXV); α -hidroxi- α , α -difenil-acetofenona (LXXVI);
 α -hidroxi-acetofenona (LXXVII); 1,1,2-trifenil-etilén-glicol
 (LXXXVIII) .

Se describen a continuación los espectros I.R.,
 R.M.P. y E.M. de los compuestos comerciales:

Benzhidrol (XXXVII) :

I. R. : 3300 (H-O, est.); 1600, 1500, 1480 (C=C, est.); 750,
 700 (C-H, def.) . cm^{-1} . (KBr) .

R.M.P. δ : 2,5 (1 H s, -OH, intercambia con D_2O); 5,6 (1 H s
 - $\overset{|}{\text{C}}\text{H}$); 7,2 (10 H s, hidrógenos aromáticos) . (Cl_4C)

E. M. : m/e = 184 (M^+ , 13%); 183 (Ph_2COH^+ , 100%); 105 (PhCO^+ ,
 37%) .

Benzofenona (XLV) :

I. R. : 1660 (C=O, est.); 1600, 1480 (C=C, est.); 770, 710
 (C-H, def. arom. monosust.) . cm^{-1} . (KBr) .

R.M.P. δ : 7,50 (6 H m, hidrógenos m y p); 7,75 (4 H m, hidró-
 genos o) . (Cl_4C) .

E. M. : m/e = 182 (M^+ , 95%); 105 (PhCO^+ , 100%); 77 (Ph^+ , 96%) .

Benzoína (XLIII) :

I. R. : 3300 (H-O, est.); 2800 (C-H, est.); 1660 (C=O, est.);
 1450 (C=C, est.); 760, 700 (C-H, def.) . cm^{-1} . (KBr) .

R.M.P. δ : 6,04 (1 H s, - CHOH); 6,08 (1 H s, - CHOH); 7,50
 (8 H m, hidrógenos del anillo α al COH y m y p del
 anillo α al CO); 8,02 (2 H m, hidrógenos o al CO) . (Cl_4C)

E. M. : m/e = 212 (M^+ , 2%); 107 (PhCOH^+ , 83%); 105 (PhCO^+ , 100%);
 77 (Ph^+ , 80%) .

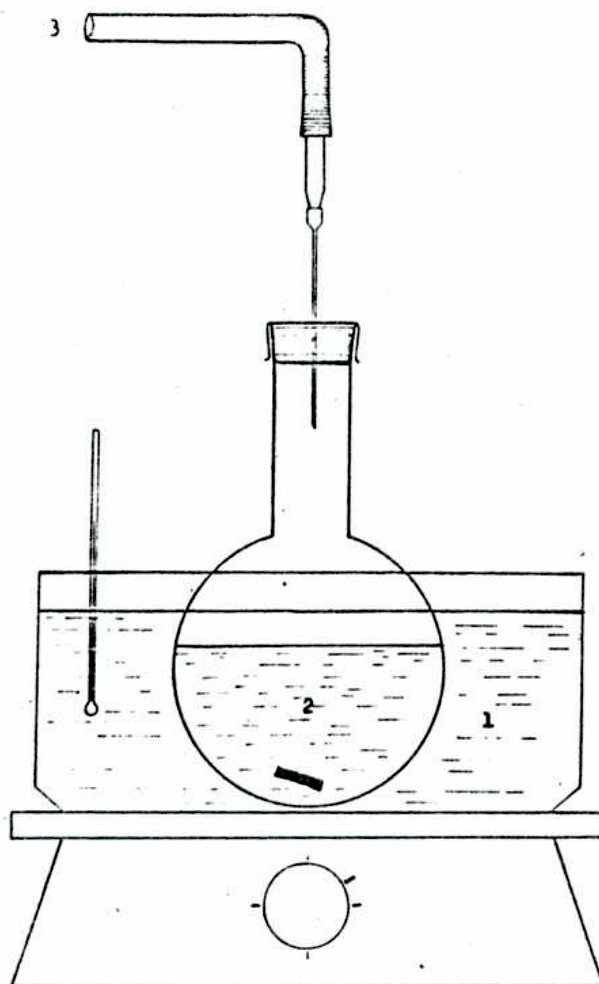


Figura 14

APARATO DE REACCION DE ARIL-
LITIO CON MONOXIDO DE CARBONO

- 1) Baño termostatzado; 2) Solución de aril-litio;
- 3) Entrada de monóxido de carbono .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en suspensión de éter de petróleo.-

Un balón provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible, que contenía una suspensión de fenil-litio en éter de petróleo, se sumergió en un baño termostatzado y se le inyectó monóxido de carbono.

La suspensión inicialmente blanca tomó sucesivamente los siguientes colores; púrpura, rojo, rojo-amarillento y amarillo. Una suspensión de 80 mmoles de fenil-litio en 100 ml de éter de petróleo tardó 14 hs. en absorber todo el monóxido de carbono, (aproximadamente 60 mmoles a 25°).

Concluida la absorción se hidrolizó con agua, se llevó a neutralidad con ácido clorhídrico y se extrajo la fase orgánica con cloruro de metileno. Se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente a presión reducida, un gramo de la mezcla de reacción se sembró en una columna de 50 g de silicagel y se eluyó con benceno .

Se aislaron los siguientes productos en orden de elución correlativo, los que fueron identificados por sus espectros y por sus puntos de fusión: benzofenona (XLV); α, α -difenil-acetofenona (XXXV); α -hidroxi- α, α -difenil-acetofenona (LXXVI); benzoína (XLIII); 1,1,2-trifenil-etilén-glicol .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en fase sólida.-

Un tubo de ensayos que contenía cristales de

fenil-litio, se sumergió en un baño termostatzado a la temperatura de trabajo y se inyectó monóxido de carbono. El fenil-litio sufrió los mismos cambios de coloración que en suspensión, se dió por terminada la reacción cuando cesó la absorción de monóxido de carbono, aproximadamente 20 hs. para 10 mmoles de fenil-litio. Se agregó agua, se neutralizó con ácido clorhídrico, se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio y luego de eliminar el solvente, la mezcla de reacción se analizó de la forma descripta para el fenil-litio en suspensión.

Los productos se identificaron por los puntos de fusión y por sus propiedades espectroscópicas . Se aislaron los mismos productos que en la reacción de fenil-litio en suspensión.

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de luz.-

Se procedió de manera similar a la descripta para las reacciones anteriores, pero durante todo el tiempo que duró la reacción y durante la hidrólisis, se iluminó con una lámpara de mercurio de alta presión de 500 W. No se observaron cambios en la composición de la mezcla de reacción .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de DABCO.-

Se llevó a cabo la reacción de fenil-litio en THF a -78° , pero con el agregado de DABCO en proporción molar 1:1 con respecto al fenil-litio .

No se observó ninguna variación en la cantidad y en las proporciones de los productos obtenidos con respecto al fenil-litio sin DABCO..Lo que se observó fue un acentuado aumento en el tiempo que tarda en completarse la reacción, éste fue de 55 a 60 minutos .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de hidruro de litio.-

A un balón provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible que contenía 20 ml de una solución de fenil-litio 0,5 m en THF, se agregaron 200 mg (25 mmoles) de hidruro de litio disueltos en 10 ml de THF.

Se sumergió en un baño de hielo-agua a 0°, y se inyectó monóxido de carbono. Una vez concluida la reacción, la solución se hidrolizó lentamente con etanol para destruir el exceso de hidruro de litio. Se agregó solución saturada de cloruro de amonio y 10 ml de éter de petróleo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y la solución se analizó por c.g.l. No se observó ninguna variación en la cantidad y en las proporciones de los productos obtenidos, con respecto a los que se obtuvieron en la reacción de fenil-litio con monóxido de carbono .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono hidrolizada con anhídrido acético.-

Se procedió de la manera descrita para el fenil-litio con monóxido de carbono en THF .

Una vez concluida la reacción, se inyectaron 2 ml de anhídrido acético y la solución se tornó amarillenta.

Se agregaron 5 ml de éter de petróleo, se llevó a temperatura ambiente y se agitó con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que la solución se tornó neutra; se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y por eliminación del solvente a presión reducida se obtuvo un aceite del cual se separaron cristales que se recrystalizaron de etanol.

El producto de punto de fusión 116-117° se lo identificó por métodos espectroscópicos como el diacetato del enol de la benzoína, LXXXIX .

El aceite resultante después de separar los cristales se analizó por c.g.l. y 1 g del mismo se sembró en una columna de silicagel de 50 g y se eluyó con tolueno. Se aislaron, identificaron por sus punto de fusión y sus propiedades espectroscópicas los siguientes compuestos: benzofenona, XLV; trifenil-acetoxi-etileno, XXXIV; diacetato del enol de benzoína, LXXXIX; α hidroxi- α , α -difenil-acetofenona, LXXVI .

El producto XXXIV presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

I. R. : 3030, 2915 (C-H, est.); 1760 (C=O, est.); 1600, 1500 (C=C, est.); 1360 (C-H., def.); 1200 (C-O, est.); 730, 690 (C-H, def. arom. monosust.). cm^{-1} , (KBr) .

R.M.P. δ : 1,85 (3 H s, $-\text{CH}_3$); 7,20 (15 H m, hidrógenos aromáticos). (Cl_4C).

E. M. : m/e : 314 (M^+ , 15%); 272 (M^+ - cetena, 100%); 166 ($Ph_2\dot{C}^+$, 14%); 105 ($Ph\dot{C}O$, 17%) .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de distintos haluros de alquilo.-

Un balón de 50 ml provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible, se lavó con nitrógeno seco, se le hizo vacío mediante aguja hipodérmica ; se inyectó una solución 0,5 M de fenil-litio en THF y se sumergió en un baño de hielo seco-acetona a -78° .

Se introdujeron 30 mmoles del haluro de alquilo correspondiente y se inyectó monóxido de carbono. Cuando la absorción hubo terminado, se agregaron 5 ml de éter de petróleo y 20 ml de solución de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se destiló a presión reducida. La mezcla de reacción se analizó por c.g.l.-E.M., y los productos se aislaron por placa preparativa de silicagel usando benceno como eluyente, se identificaron por sus propiedades espectroscópicas que coincidían con las de muestras obtenidas por síntesis independientes.

En la reacción en presencia de bromuro de n-butilo se aislaron : 1,1'-difenil-n-butyl-carbinol, XCV, y benzoína, XLIII. En presencia de bromuro de n-propilo se aislaron: 1,1'-difenil-n-propil-carbinol, CI, y benzoína, XLIII. El presencia de bromuro de n-dodecilo se aislaron 1,1'-difenil-n-dodecil-carbinol, CII, y benzoína. En la reacción en presencia de bromuro de i-propilo se aislaron 1,1'-difenil-i-propil-car-

binol, CIII; benzoína, XLIII y otro producto que no pudo purificarse por cromatografía pero que su estructura elucidada a partir del c.g.l. - E. M. correspondería a la del 1,1-difenil-2-metil-n-propil-i-propil éter, CVII .

En presencia de bromuro de t-butilo se aislaron 1,1-difenil-t-butil-carbinol, CIV; benzoína; benzhidril-t-butil éter, CVI; y un producto que no se pudo purificar por cromatografía en placa delgada, pero que su estructura elucidada a partir del c.g.l. - E. M. correspondería a la del 1,1-difenil-2,2-dimetil-n-propil-t-butil éter, CV .

El producto CII presenta las siguientes propiedades espectroscópicas :

I. R. : 3400 (H-O, est.); 2900 (C-H, est.); 1450 (C=C, est.)
760, 700 (C-H, def. arom. monosust.). cm^{-1} , (film) .

R.M.P. δ : 0,9 (3 H t, CH_3^-); 1,2 (20 H s, $-(\text{CH}_2)_{10}^-$); 2,2
(2 H m, $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2\text{CPh}_2\text{OH}$); 2,4 (1 H s, O-H, intercambia con D_2O); 7,3 (10 H m, hidrógenos aromáticos). (Cl_3CD) .

E. M. : m/e = 352 (M^+ , 0,5 %); 275 ($\text{M}^+ - \text{Ph}$, 3 %); 183 (Ph_2COH , 100 %); 105 (PhCO , 86 %); 77 (Ph^+ , 50 %) .

Espectro de masas del producto CV : 296 (M^+ 0,8 %); 239 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$, 32 %); 224 ($\text{Ph}_2\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, 100 %); 105 ($\text{Ph}\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}\text{O}$, 12 %); 77 (Ph^+ , 18 %) .

Espectro de masas del producto CVII : 268 (M^+ 0,5 %); 225

($\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 19%) ; 224 ($\text{Ph}_2\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, 100 %); 105 ($\text{Ph}\overset{\cdot\cdot}{\text{C}}\text{O}$, 8%); 77 (Ph^+ , 9 %) .

Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de 1-bromo-3-cloro-propano.-

Se procedió de manera similar a la descrita para los otros haluros de alquilo. La mezcla de reacción era un aceite que se purificó por columna de silicagel usando benceno como eluyente, se aisló un producto aceitoso que se identificó espectroscópicamente como 4-cloro.-1,1-difenil-n-butanol, CLX, que se identificó por sus propiedades espectroscópicas:

I. R. : 3400 (O-H, est.); 2900 (C-H, est.); 1600, 1500 (C=C, est.); 780, 700 (C-H, def. arom. monosust.); 750 (C-Cl, est.) . cm^{-1} . (Film).

R.M.P. δ : 1,8 (2 H m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$); 2,0 (1 H s, O-H, intercambia con D_2O); 2,4 (2 H m, $-\text{CH}_2\text{CPh}_2\text{OH}$); 3,5 (2 H t, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 7,3 (10 H m, hidrógenos aromáticos) . (Cl_4C)

E. M.: e/m = 260 (M^+ , 1,2%); 225 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 3,5%); 224 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 1%); 244, 242 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 4%, 12%); 185 ($\text{M}^+ - \text{Ph}$, 19%); 183 ($\text{Ph}_2\overset{+}{\text{C}}\text{OH}$, 98%); 105 ($\text{Ph}\overset{+}{\text{C}}\text{O}$, 99%); 77 (Ph^+ , 100%).

Si en lugar de hidrolizar primero con solución de cloruro de amonio, se elimina directamente el solvente a presión reducida a 50° , se produce la ciclación y el producto que se obtiene es el 2,2'-difenil-tetrahidrofurano, CXVI, que se identificó por sus propiedades espectroscópicas que coincidían con los de una muestra preparada por síntesis independiente, y por su punto de fusión, 67° , coincidente con el descrito en la literatura⁴⁶, $66-68^\circ$.

D) Reacciones llevadas a cabo con otros aril-litio .

Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono.-

Se procedió de la manera descripta para el fenil-litio en solución. Una vez concluida la absorción de monóxido de carbono, se hidrolizó con solución de cloruro de amonio, y los productos se separaron por cromatografía en columna de silicagel, (se sembró 1 g de mezcla de reacción en una columna de 50 g) y se usó cloruro de metileno como solvente .

Los productos aislados se identificaron por sus puntos de fusión y por sus propiedades espectroscópicas que coincidían con las de muestras preparadas independientemente.

Estos eran en orden de elución correlativo : o,o'-dimetoxi-benzofenona, LXXXI ; o,o'-dimetoxi-benzhidrol, LXXXII, y o,o',o"-trianisil-carbinol .

La mezcla de reacción se analizó cuantitativamente por c.g.l. con una columna OV 17 con temperatura programada de 10°/min desde 100° hasta 280° .

Reacción de o-anisil-litio gota a gota en presencia de monóxido de carbono.-

Se usó el aparato que se muestra en la figura 15.

La reacción se llevó a cabo en un balón con salida lateral conectado a una bureta de gases que contenía monóxido de carbono, y a una ampolla de decantación conectada a un manómetro

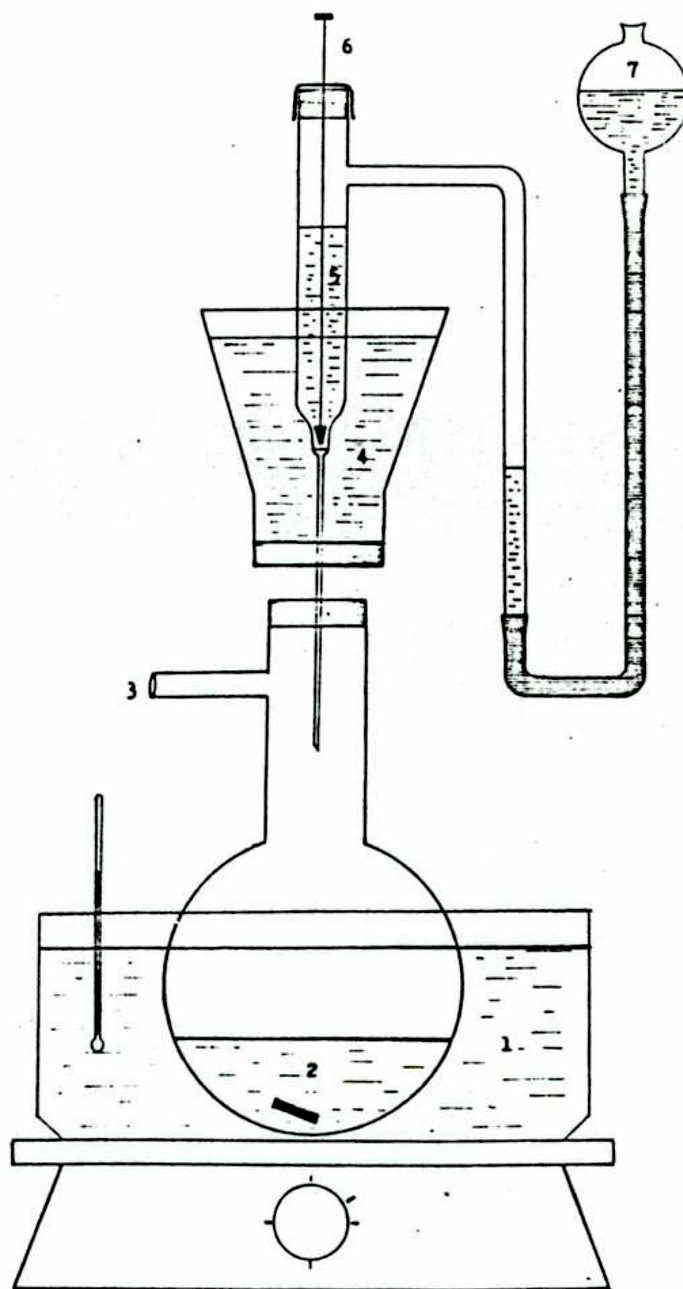


Figura 15

EQUIPO USADO PARA LA REACCION GOTA A GOTA

- 1) Baño termostatzado del agente de hidrólisis; 2) Agente de hidrólisis; 3) Entrada de manóxido de carbono; 4) Baño termostatzado de la solución de aril-litio; 5) Solución de aril-litio; 6) Regulador de goteo; 7) Manómetro de mercurio.

de mercurio de rama abierta, y cerrada con un tapón de látex reversible. Se colocaron en el balón 50 ml de agua, se inyectó nitrógeno en la ampolla de modo de mantener en la misma una presión mayor que en el balón, y luego se colocó en la ampolla la solución de o-anisil-litio. Se sumergió el balón en un baño termostaticado y se inició el goteo de modo que la gota pendiente se torne azul antes de caer sobre la solución acuosa donde se hidrolizó. Una vez concluido el agregado, la mezcla de reacción se procesó y se analizó de la manera descripta para la reacción anterior, los productos obtenidos fueron o,o'-dimetoxi-benzofenona, LXXXI, y o,o'-dimetoxi-benzhidrol, LXXXII .

Si en lugar de colocar agua como agente de hidrólisis se coloca bromuro de n-butilo a 20°, entonces se obtiene el o,o'-dianisil-n-butyl-carbinol, LXXXVII, que se identificó por sus propiedades espectroscópicas y por su punto de fusión coincidentes con los de una muestra preparada por un camino independiente .

Si se usa acetato de etilo como agente de hidrólisis, el producto que se aisló es o,o'-dianisil-metil-carbinol, LXXXIV .

Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono en presencia de bromuro de n-butilo.-

Se procedió de la manera descripta para las reacciones con fenil-litio en presencia de haluros de alquilo.

Se aisló un único producto que se identificó como o,o'-dianisil-n-butyl-carbinol, LXXXVII . Rto. 62 %

Reacción de p-toluil-litio con monóxido de carbono en THF.-

Se procedió de manera similar a la reacción llevada a cabo con fenil-litio.

Se usaron 20 ml de solución de p-toluil-litio 0,5 M en THF a -78° , la solución en contacto con monóxido de carbono tomó color verde. Una vez concluida, y procesada la mezcla de reacción, los productos se separaron por placa de silicagel preparativa, usando tolueno como eluyente.

Se aislaron e identificaron por sus puntos de fusión y sus propiedades espectroscópicas los siguientes productos: p,p'-dimetil-benzofenona, XCIII, y p,p'-dimetil-benzoína, XCIV.

Las mezclas de reacción se analizaron cuantitativamente por c.g.l. con una columna OV 101. Tiempo que tarda en completarse la reacción: 3 min.

Reacción de p-anisil-litio con monóxido de carbono en THF.-

Se procedió de manera similar a la reacción anterior, la solución de p-anisil-litio tomó color azul en contacto con monóxido de carbono, y éste se mantuvo hasta el final de la reacción, aproximadamente 5 min.

Se aislaron e identificaron los siguientes productos: 4,4'-dimetoxi-benzofenona, XCI, y 4,4'-dimetoxi-benzoína, XCII, cuyos puntos de fusión y propiedades espectroscópicas eran coincidentes con los de muestras preparadas por un camino independiente.

Preparación de benzofenona dianión.-

Se usó un método similar al descrito por Whitesides y col.¹³. En un balón provisto de agitador magnético se colocaron 4,06 g (22 mmoles) de benzofenona disueltos en 30 ml de THF . Se agregó 1 g de litio metálico cortado en pequeños trozos, se cerró con un tapón de látex reversible, se sumergió en un baño de hielo y se inició la agitación obteniéndose primero una solución de color azul intenso, que lentamente se fue transformando en el color púrpura característico del dianión . La reacción se completó en 24 hs y se guardó a 0° hasta el momento de usarse.

Para calcular el rendimiento se tomó una alícuota, se hidrolizó con agua, se agregó éter de petróleo y la fase orgánica se analizó por c.g.l. con columna de NPGS (neopentil-etilen-glicol-succinato) en condiciones isotérmicas a 215° el rendimiento en benzhidrol fue del 95 % .

Reacción de benzofenona dianión con bromuro de n-butilo.-

El balón que contenía la solución anterior, se sumergió en un baño de hielo-seco acetona a -78°, y se agregó bromuro de n-butilo en una relación 1,5/1 con respecto a la cantidad de benzofenona dianión presente . Se dejó reaccionando durante 30 min. y luego se hidrolizó con agua y se procesó de la forma ya descrita, y se analizó por c.g.l., sólo se obtuvo benzhidrol con un rendimiento del 95 %, no se obtuvo 1,1-difenil-n-butyl-carbinol .

Referencias bibliográficas

- 1 - A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", p. 185, Longman (1957) .
- 2 - D. F. Shriver, "The manipulation of air sensitive compounds" cap. 7 , Mc Graw Hill (1969) .
- 3 - A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", p 186, Longman (1957) .
- 4 - A. I. Vogel, ibid, p. 174 .
- 5 - A. I. Vogel, ibid, p. 163 .
- 6 - D. Bryce Smith y E. E. Turner, J. Chem. Soc. 861 (1953) .
- 7 - H. Gilman y F. E. Cartledge, J. Organometallic Chem. 2, 447 (1964) .
- 8 - M. Schlösser y V. Lademberger, J. Organometallic Chem. 8, 193 (1967) .
- 9 - W. H. Glaze y A. C. Barade, J. Org. Chem. 36, 3331 (1971) .
- 10 - J. Hartwell, "Organic Synthesis" Coll. Vol. III. p. 185 (1955) .
- 11 - A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", p. 813 , Longman (1957) .
- 12 - F. Allen y S. Converse, "Organic Synthesis" Coll. Vol. I p. 226 (1941) .
- 13 - L. S. Trzupsek, T. L. McArthur, E. G. Kelly, N. S. Nudelman y G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 95, 8118 (1973) .
- 14 - C. A. Guthrie, E. Spencer y G. P. Wright, Can. Jour. Chem. 35, 873 (1957) .
- 15 - J. L. Green y H. D. Frank, J. Am. Chem. Soc. 93, 1379 (1971) .
- 16 - A. G. Francis y C. A. Elene, J. Chem. Soc. 346 (1941) .

- 17 - O. Polansky, E. Schinzel y F. Weesely, *Monatsh fur Chemie* 87, 24 (1956) .
- 18 - H. Dahn y H. Gold, *Helv. Chim. Acta.* 46, 983 (1963) .
- 19 - H. Dahn, H. Donzel, A. Merbach y H. Gold, *Helv. Chim. Acta,* 46, 994 (1963) .
- 20 - T. Tsuji, *Tetraedron Lett.* 2413 (1966) .
- 21 - H. Gilman y P. R. Van Hess, *J. Am. Chem. Soc.* 55, 1258 (1933) .
- 22 - C. Graebe y A. Feer, *Ber.* 19, 2610 (1886) .
- 23 - V. Ramanathan y R. Levine, *J. Org. Chem.* 1216 (1962) .
- 24 - K. Ziegler y C. Ochs, *Ber.* 55, 2273 (1922) .
- 25 - H. Gilman, E. A. Zoellner y W. M. Selby, *J. Am. Chem. Soc.* 54, 1957 (1932) .
- 26 - A. Baeyer y V. Villinger, *Ber.* 35, 3025 (1902) .
- 27 - M. Yasue y I. Watanake, *Bull. Nagoya City, Univ. Pharm. School,* 2, 55 (1954) .
- 28 - H. Stephen, W. F. Short y G. Gladding, *J. Chem. Soc.* 117, 521 (1920) .
- 29 - M. Böslér, *Ber.* 14, 328 (1881) .
- 30 - R. Adams y C. S. Marvel, "Organic Synthesis" Coll. Vol. I p.94 (1941) .
- 31 - M. Bosler, *Ber.* 14, 323 (1881) .
- 32 - H. Stierlin, *Ber.* 22, 376 (1889) .
- 33 - W. E. Bachman, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 963 (1934) .
- 34 - L. F. Fieser, "Experiments in Organic Chemistry" p. 176 D. C. Health, Ed. Boston Mass. (1957) .
- 35 - F. C. Whitmore y D. E. Badertscher, *J. Am. Chem. Soc.* 55, 1559 (1933) .
- 36 - M. A. Willemarth, *Bull. Soc. Chim. France,* 2, 867 (1935) .

- 37 - J. U. Nef, *Liebig Ann. der Chemie*, 310, 318 (1899) .
- 38 - F. F. Blicke y L. D. Powers, *J. Am. Chem. Soc.* 3378 (1929) .
- 39 - S. M. Balsohn y C. Friedel, *Bull. Soc. Chim.* (2) 33, (1880).
- 40 - S. M. Mc Elvin y P. Weyna, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 2579
(1959) .
- 41 - N. Drake y G. B. Cooke, "Organic Synthesis" Coll. Vol. II
406 (1943) .
- 42 - G. Moureu y G. Mignonac, *Ann. Chim.* (9) 14, 322 (1920) .
- 43 - A. N. Schmidh y C. Hartman, *Ber.* 74 B, 1325 (1941) .
- 44 - M. Ramart-Lucas y M. E. Legagneur, *Bull. Soc. Chim. France*
(4) 45, 728 (1929) .
- 45 - R. Lagrave, *Ann. Chim.* (10) 8, 398 (1927) .
- 46 - F. Hamaguchi, *Yakugaku Zasshi*, 82, 1088 (1963) .

INDICE DE TABLAS

Nº	Título	Pag.
1)	Compuestos organolíticos: grado de asociación en hidrocarburos	3
2)	Compuestos organolíticos: grado de asociación en solventes etéreos	5
3)	Composición de complejos RLi con distintos ligandos .	6
4)	Comparación de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos	12
5)	Compuestos estudiados para medir la basicidad relativa de distintas bases donoras de electrones	16
6)	Entalpías de interacción RLi:B	17
7)	Entalpías de reacción de o y p-anisil-litio en distintos solventes	20
8)	Poblaciones de solapamiento del metil-litio monómero y tetrámero por los métodos EH y SCF	23
9)	Poblaciones atómicas del fenil-litio	29
10)	SCF-INDO poblaciones de solapamiento en el fenil-litio con geometrías optimizadas para el monómero y el dímero	31
11)	Obtención de RLi por la reacción directa RX + Li ...	40
12)	Intercambio metal-halógeno con sustituyentes donores de electrones	51
13)	Intercambio metal-halógeno con sustituyentes donores de electrones	52
14)	Productos aislados en la reacción de PhMgBr con CO en presencia de CrCl ₃	64

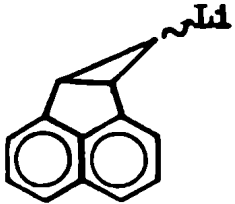
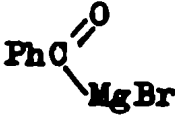
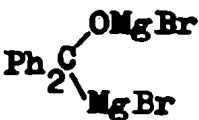
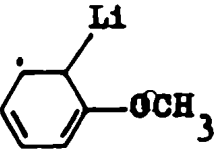
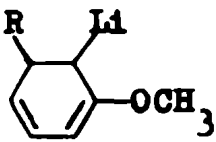
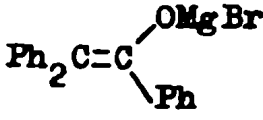
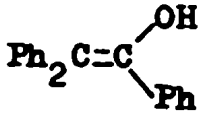
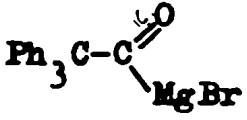
Nº	Título	Pag.
15)	Reacción de reactivos de Grignard con monóxido de carbono en autoclave a presión	67
16)	Reacción de reactivos de Grignard con monóxido de carbono a presión	68
17)	Reacción de PhMgBr con CO en presencia de CoCl_2	71
18)	Reacción de reactivos de Grignard con CO en mezclas de Et_2O y HMPT	72
19)	Reacción de fenil-sodio con monóxido de carbono	74
20)	Reacción de acetilenos con acil-carbonilatos de níquel	83
21)	Reacción de haluros de bencilo con distintos carbonilatos	84
22)	Reacción de hierro-acil-carbonilatos de litio con haluros de acilo	85
23)	Reacción de compuestos polimetilénicos de litio con monóxido de carbono	86
24)	Obtención de cetonas simétricas por reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono	90
25)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en éter etílico a distintas temperaturas	93
26)	Reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono en THF a -78°	98
27)	Reacción de o-anisil-litio en THF gota a gota en atmósfera de monóxido de carbono	102
28)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a -78°	108
29)	Reacción de fenil-litio sólido con monóxido de carbono a distintas temperaturas	110

Nº	Título	Pag.
30)	Reacción de fenil-litio en suspensión con monóxido de carbono a 20° y a distintos tiempos	111
31)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en suspensión a 0° y posterior calentamiento a 50° ...	112
32)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a distintas temperaturas, hidrolizada con agua y con anhídrido acético	115
33)	Reacción de p-toluil-litio y p-anisil-litio con monóxido de carbono en THF a -78°	117
34)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de bromuro de n-butilo	122
35)	Velocidades de reacción de cetilos alcalinos con haluros orgánicos	125
36)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en THF a -78° en presencia de haluros de alquilo , , ...	127
37)	Reacción de fenil-litio con monóxido de carbono en presencia de 1-bromo-3-cloro-propano en THF	132

INDICE DE FIGURAS

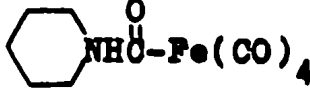

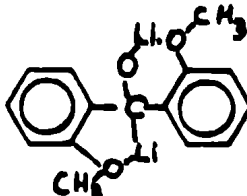
Nº	Título	Pag.
1)	Estructura cristalina del etil-litio determinada por rayos X	8
2)	Estructura cristalina del hexámero de ciclohexil-litio determinada por rayos X	9
3)	Estructura cristalina del complejo bencil-litio-DABCO determinada por rayos X	10
4)	Estructura cristalina del complejo de fenil-litio con TMEDA determinada por rayos X	11
5)	Posible estructura del dímero de fenil-litio en solución	13
6)	Intermediario de la reacción de o-anisil-litio con monóxido de carbono	21
7)	Tetrámero de metil-litio, poblaciones atómicas	23
8)	Angulos de unión del metil-litio monómero	24
9)	Geometrías optimizadas de fenil-litio monómero y dímero	28
10)	Posible forma de reacción del anión acilio como carbeno en estado singlete	154
11)	Posible forma de reacción del anión acilio como carbeno en estado triplete	155
12)	Equipo usado para la generación y purificación de monóxido de carbono	171
13)	Equipo usado para la medición del volumen de monóxido de carbono absorbido	172
14)	Aparato de reacción de aril-litio con CO	206
15)	Equipo usado para la reacción gota a gota	215

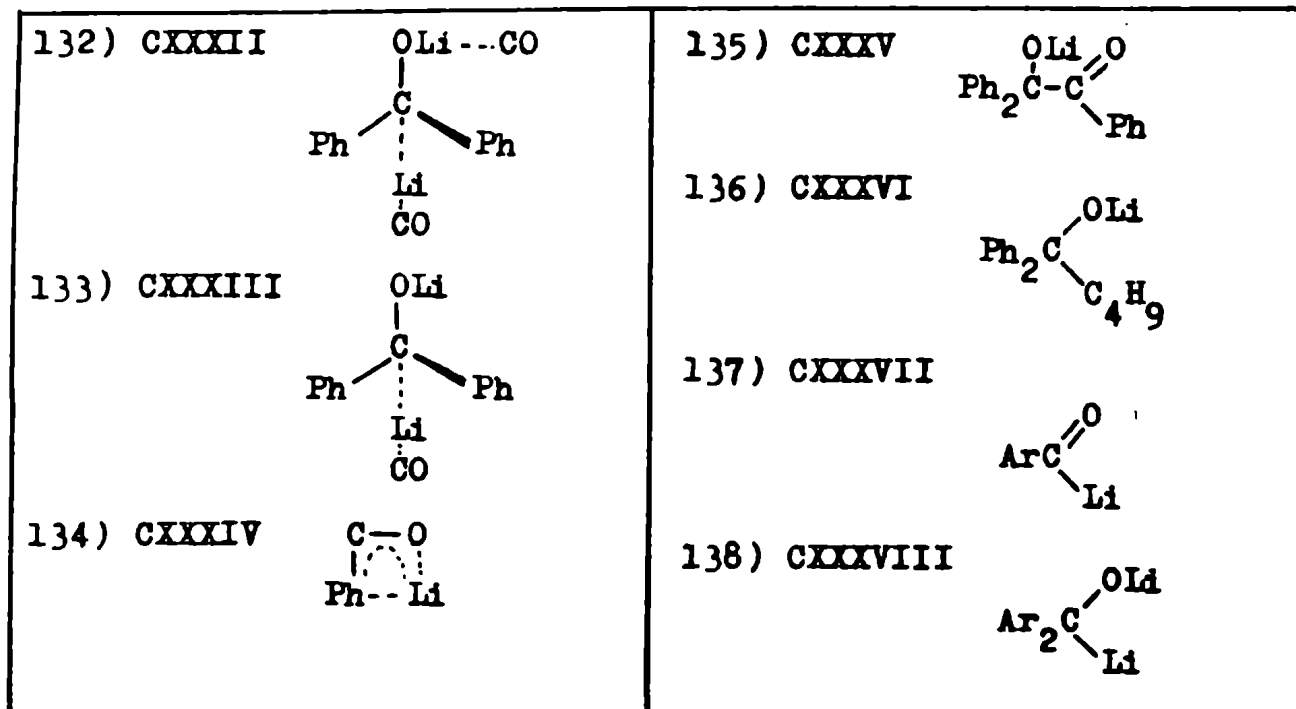
LISTA DE COMPUESTOS NUMERADOS

1) I	Mentil-litio	15) XV	p-bromo-anisol
2) II	o-litio-N,N-dimetil-bencil-amina	16) XVI	p-bromo-o-litio-anisol
3) III	α -litio-o-metil-bencil-dimetil-amina	17) XVII	1,3,5-trifluorben-ceno
4) IV	o-litio-o-trimetilsilil-dimetil-bencil-amina	18) XVIII	2,4-dimetil-2-pen-teno
5) V	o-anisil-litio	19) XIX	2,3,4-trihidroxi-2,3,4-tri-i-propil-5-oxo-6-metil-hep-tanal
6) VI	p-anisil-litio	20) XX	2,2,5,5-tetrametil-4-hidroxi-3-hexanona
7) VII	1,1-dilitio-ciclo-propano	21) XXI	etil-dimetil-carbinol
8) VIII		22) XXII	
9) IX	Anisol	23) XXIII	
10) X	Radical anisilo	24) XXIV	Ph ₃ OMgBr
11) XI		25) XXV	Ph ₃ CH
12) XII		26) XXVI	Ph ₂ C=C=O
13) XIII	1,3,5-trifluor-2,4,6-trilitio-benceno	27) XXVII	
14) XIV	1,3,5-tri-t-butil-benceno	28) XXVIII	
		29) XXIX	

30) XXX	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{Ph}_3\text{C}-\text{C}-\text{MgBr} \\ \\ \text{OMgBr} \end{array}$	52) LII	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{PhC} \\ \backslash \\ \text{Na} \end{array}$
31) XXXI	$\text{Ph}_3\text{C}-\text{CPh}_2\text{MgBr}$	53) LIII	$\begin{array}{c} \text{ONa} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \backslash \\ \text{Na} \end{array}$
32) XXXII	$\text{Ph}_3\text{C}-\text{CPh}_2\text{H}$	54) LIV	Ph_3CONa
33) XXXIII	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{CPh}_2$	55) LV	Na_2CO
34) XXXIV	$\begin{array}{c} \text{OAc} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C}=\text{C} \\ \backslash \\ \text{Ph} \end{array}$	56) LVI	$\text{K}^+ \text{RZn} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{CR} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C}(\text{CH}_3)_3$
35) XXXV	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Ph}_2\text{CH}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{Ph} \end{array}$	57) LVII	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{H} \end{array}$
36) XXXVI	PhCHO	58) LVIII	$\text{R}'\text{RC}=\text{O}$
37) XXXVII	Ph_2CHOH	59) LIX	RCOCOR'
38) XXXVIII	PhCH_2OH	60) LX	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3)\text{CC} \\ \backslash \\ \text{Li} \end{array}$
39) XXXIX	Dibencilo	61) LXI	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3)\text{CC} \\ \backslash \\ \text{Si}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$
40) XL	1,3-difenil-propeno	62) LXII	Fenol
41) XLI	Tribencil-metano	63) LXIII	Fenil-metil-carbinol
42) XLII	Bifenilo	64) LXIV	Acido α p-hidroxifenil- α, α -difenil-acético
43) XLIII	Benzofina	65) LXV	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{PhC} \\ \backslash \\ \text{Li} \end{array}$
44) XLIV	Trifenil-carbinol	66) LXVI	$\begin{array}{c} \text{OLi} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \backslash \\ \text{Li} \end{array}$
45) XLV	Benzofenona	67) LXVII	$\begin{array}{c} \text{OLi} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{C} \\ \quad \backslash \\ \text{Li} \quad \text{Ph} \end{array}$
46) XLVI	PhCoCl		
47) XLVII	Ph^\bullet		
48) XLVIII	$(\text{PhC}=\text{O})^\bullet$		
49) XLIX	3-hidroxi-3-etil-5-metil-4-heptanona		
50) L	4-hidroxi-4-etil-3-hexanona		
51) LI	Acido benzoico		

68) LXVIII	$\text{Ph}_2\overset{\text{Li}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Ph}$	85) LXXXV	$\text{An}_2\overset{\text{OLi}}{\text{C}}-\text{Li}$
69) LXIX	Ph_3CLi	86) LXXXVI	$\text{An}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Li}$
70) LXX	p-litio-fenato de litio	87) LXXXVII	$\text{An}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_9$
71) LXXI	$\text{LiO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CPh}_2\text{Li}$	88) LXXXVIII	$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{Ph}$
72) LXXII	$\text{LiO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CPh}_2\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Li}$	89) LXXXIX	$\text{AcO}-\overset{\text{OAc}}{\text{C}}=\overset{\text{OAc}}{\text{C}}-\text{Ph}$
73) LXXIII	$\text{Me}-\overset{\text{Si}}{\text{C}}(\text{Ph})_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Ph}$	90) XC	$\text{LiO}-\overset{\text{OLi}}{\text{C}}=\overset{\text{OLi}}{\text{C}}-\text{Ph}$
74) LXXIV	$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{Ph}_2$	91) XCI	$(p\text{-An})_2\text{CO}$
75) LXXV	Bencilo	92) XCII	$p\text{-An}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-p\text{-An}$
76) LXXVI	$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Ph}$	93) XCIII	p-Tol ₂ CO
77) LXXVII	PhCOCH_2OH	94) XCIV	$p\text{-Tol}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-p\text{-Tol}$
78) LXXVIII	1,3,3-trifenil- 1,2-propanodi- ona	95) XCV	$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_9$
79) LXXIX	1,3,3-trifenil- 2,3-dihidroxil- propanona	96) XCVI	$\text{Ph}_2\overset{\text{ONa}}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$
80) LXXX	RCO^-Li^+	97) XCVII	$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$
81) LXXXI	An_2CO	98) XCVIII	$\text{Ph}_2\overset{\text{ONa}}{\text{C}}-\text{NH}_2$
82) LXXXII	An_2CHOH	99) XCIX	$(\text{Ph}_2\text{CO})^-\text{Na}^+$
83) LXXXIII	An_3COH		
84) LXXXIV	$\text{An}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{CH}_3$		

100) C	Valerofenona	114) CXIV	cis-2,6-dimetil- α,α -difenil-1-piperidin-butanol
101) CI	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	115) CXV	$\begin{array}{l} \text{OLi} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ (\text{CH}_2)_3\text{Cl} \end{array}$
102) CII	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ (\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3 \end{array}$	116) CXVI	2,2-difenil-tetrahidrofurano
103) CIII	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	117) CXVII	γ -butirolactona
104) CIV	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{O}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	118) CXVIII	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{CPh}_2\text{OH}$
105) CV	$\begin{array}{l} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	119) CXIX	
106) CVI	$\begin{array}{l} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$	120) CXX	
107) CVII	$\begin{array}{l} \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	121) CXXI	$(\text{An}_2\text{CO})^{\pm}$
108) CVIII	$\begin{array}{l} \text{Li} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	122) CXXII	Dímero del o-anisil-litio
109) CIX	$\begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{Cl} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	123) CXXIII	
110) CX	$\text{NC}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	124) CXXIV	$(\text{Ph}_2\text{CO})^{\pm}\text{Li}^{\pm}$
111) CXI	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$	125) CXXV	AnOOC_4H_9
112) CXII	1,1-difenil-4-piperidin-1-butanol	126) CXXVI	$(\text{Ph}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{O})^{\pm}\text{Li}^{\pm}$
113) CXIII	1,1-difenil-4-piperidin-1-buteno	127) CXXVII	Complejo de fenil-litio y carbonil-níquel
		128) CXXVIII	carbeno singulete
		129) CXXIX	carbeno triplete
		130) CXXX	$\begin{array}{l} \text{OLi} \quad \text{Li} \\ \quad / \\ \text{Ph}_2\text{C}-\text{C}-\text{Ph} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{OLi} \end{array}$
		131) CXXXI	$\begin{array}{l} \text{OLi} \\ \\ \text{Ph}_2\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{Ph} \end{array}$



RESUMEN

En la presente tesis se describe el estudio de la reacción de compuestos aril-litio con monóxido de carbono en estado gaseoso. El objetivo de la reacción es la inserción directa de los elementos de la molécula de monóxido de carbono en la unión C-Li de compuestos aromáticos litiados.

Nuestras experiencias preliminares (J. Am. Chem. Soc. 95, 8118 (1973)) parecían indicar que el fenil-litio estaba actuando en forma de dímero, ya que siempre se integraban al menos dos grupos fenilos en los productos finales de reacción. De los datos de literatura resumidos en el capítulo 1 se apreciaba la variabilidad del grado de asociación y el notable efecto de los solventes y "bases donoras" sobre la estructura real del compuesto organolítico.

Por esta razón lo primero que se estudio fué el aspecto de la "agregación" desde los enfoques: métodos de preparación; análisis del efecto del solvente y modificación de la estructura del reactivo. Para tener más información sobre la misma se realizaron cálculos teóricos de la molécula de fenil-litio tanto de la forma monomérica como del dímero, se utilizó para el cálculo el método INDO adecuadamente modificado, se mantuvieron invariables las uniones del grupo bencénico con excepción de la unión C-Li cuya optimización dió como resultado una longitud de 2,243 Å. De los datos obtenidos se deduce que la estructura del dímero está favorecida con respecto al monómero y se observa que en ambos el átomo de carbono que está unido al litio lleva carga negativa.

De los autovectores se advierte una contribución positiva de los orbitales 2 p no ocupados en el átomo de litio. El momento dipolar obtenido para el monómero es de 6,30 D . Estos datos se comparan muy satisfactoriamente con los encontrados en un estudio "ab initio" realizado en el más alto nivel en un trabajo conjunto de las Universidades de Harvard y Texas en 1980 para el metil-litio.

Otro aspecto que se analizó detalladamente es el método de preparación del reactivo, por la influencia que este pudiera tener en la estructura real del producto obtenido. Se resume en el capítulo 2 los distintos métodos analizados y en la parte experimental se describe la técnica desarrollada para obtener cada aril-litio en alto grado de pureza y con la estabilidad necesaria para llevar a cabo los estudios propuestos . Con respecto al monóxido de carbono éste no se fabrica en el país y se diseñó un aparato para su generación y medición en condiciones aptas para su uso y seguridad en el laboratorio. Paralelamente a los estudios de métodos de preparación se analizaron los antecedentes bibliográficos de otros compuestos organometálicos relacionados.

Como puede apreciarse en el capítulo 3 si bien las mismas, por su importancia, suscitaron interés desde largo tiempo atrás, son todavía poco útiles en síntesis debido a la variedad de productos a los que da origen y a los mecanismos poco claros de su formación.

Análogo comentario es naturalmente válido para la reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono y el objetivo de la presente tesis es contribuir al esclarecimiento de la misma.

Nuestros esfuerzos se concentraron en el estudio de aril-litio, especialmente o-anisil y fenil-litio. Como se describe en la primera parte del capítulo 4, la reacción de o-anisil-litio es muy sensible a las condiciones de reacción, pero se logró adecuarlas para obtener solamente dos productos: o,o'-dimetoxi-benzofenona y o,o'-dianisil-carbinol en proporciones comparables. Este resultado puede interpretarse como proveniente de un intermediario único de reacción: la sal de litio del dianión de la o,o'-dimetoxi-benzofenona que, hemos comprobado, sufre parcial oxidación en atmósfera de monóxido de carbono durante la hidrólisis, produciendo el dianisil-carbinol y la o,o'-dimetoxi-benzofenona.

En la reacción de fenil-litio, descrita en la segunda parte del capítulo 4, se analizaron numerosas variables.

La reacción en presencia de haluros de alquilo fue estudiada con detalle por sus implicancias mecanísticas y sintéticas por lo que se le dedica un capítulo aparte.

Sintéticamente los resultados obtenidos en la reacción de fenil-litio (en THF, a menos que se indique lo contrario) pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1) La velocidad de reacción es cinco veces mayor que la del o-anisil-litio.
- 2) Los productos obtenidos son: benzofenona ; α , α -difenil- α -hidróxi-acetofenona; benzoína; α , α -difenilacetofenona; α -hidroxi-acetofenona; 1,1,2-trifenil-etilen-glicol y benzhidrol.
- 3) Los productos principales de la reacción a -78° son los tres primeros.
- 4) No se produce trifenil-carbinol.

- 5) El hidruro de litio no modifica la composición de la mezcla de reacción.
- 6) El benzhidrol aparece en muy baja proporción.
- 7) Al aumentar la dilución del reactivo, aumenta la proporción de benzofina.
- 9) Cuanto menos polar es el solvente menor es la formación de benzofina y la de α, α -difeníl- α -hidroxi-acetofenona, y aumenta la proporción de α, α -difeníl-acetofenona.
- 10) En ausencia de solvente, al aumentar la temperatura, aumenta la proporción de α, α -difeníl-acetofenona, hasta transformarse prácticamente en un único producto de reacción a 110°.
- 11) No se observa variación en la proporción relativa de los productos a distintos tiempos de reacción.
- 12) Análogo comentario vale para el calentamiento de la mezcla de reacción en ausencia de monóxido de carbono, una vez concluida la absorción de éste.
- 13) El tratamiento de la mezcla de reacción con anhídrido acético produce el diacetato del enol de la benzofina, exclusivamente en la forma cis.
- 14) El agregado de bases donoras al solvente de reacción retarda cinco veces la velocidad de la misma.
- 15) La reacción realizada en presencia de bromuro de n-butilo no produce benzofenona.
- 16) Los únicos productos de reacción en esas condiciones son 1,1-difeníl-pentanol y benzofina .
- 17) El dianión de la benzofenona no produce 1,1-difeníl-pentanol en las condiciones de los resultados 15 y 16 .

- 18) Los cloruros de alquilo no tienen influencia apreciable en la reacción .
- 19) La reacción en presencia de haluros de alquilo secundarios y terciarios tiene menor velocidad que en presencia de los primarios .
- 20) En esos casos disminuye la proporción del alcohol correspondiente, aumenta la benzoína y se forman éteres diaril-alquílicos .

La diversidad de productos obtenidos en la reacción de carbonilación, la extrema sensibilidad de la misma a diversos factores, y los escasos y poco claros datos de la literatura, sugieren la formación de más de un intermediario y posibles reacciones competitivas entre éstos con el reactivo. También las reacciones de inserción con catalizadores metálicos policarbonílicos son de química poco clásica .

La primera incógnita de la reacción es, en primer lugar, cuál es el primer intermediario que se forma. Los cálculos teóricos, como así también los resultados experimentales de la presente tesis proponen evidencias de que el fenil-litio, en su estructura carbaniónica es el más reactivo en la reacción en solución.

La primera etapa implicaría una coordinación del átomo de litio con el oxígeno carbonílico, dando un estado de transición de cuatro centros como se indica en el esquema 17. Si bien éste no había sido propuesto antes para esta reacción, es conocida la habilidad de los compuestos organolíticos para formar estados de transición de este tipo. Una posterior reorganización del mismo conduciría al primer intermediario de la reacción, el acil-litio, del cual no se ha

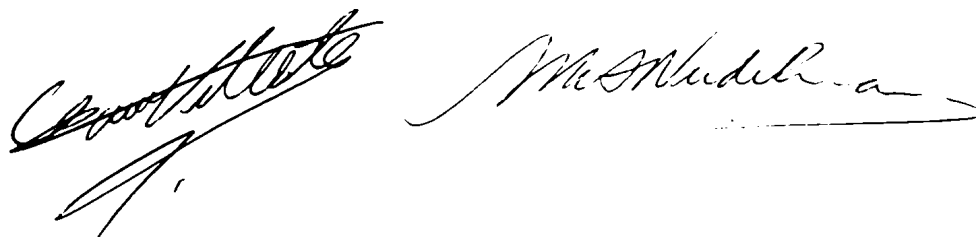
intentado su aislación, pero se presentan evidencias de su existencia. Uno de los intermediarios siguientes se comprueba por la obtención del diacetato del enol de la benzofina con absoluta estereoespecificidad. El otro, formado por la reacción entre el acil-litio y fenil-litio, es la sal de litio del dianión de la benzofenona, único intermediario que ya había sido demostrado con anterioridad. Los efectos de solvente y de temperatura son compatibles con las diferentes velocidades involucradas en el esquema 17. Análogo comentario puede hacerse con respecto a los efectos de los sustituyentes para el caso de los grupos ubicados en la posición "para" al centro de reacción.

El o-anisil-litio muestra un comportamiento especial que sugiere un efecto de coordinación de los electrones no apareados del átomo de oxígeno con el átomo de litio deficiente de electrones, tanto en la molécula de reactivo como en el intermediario de reacción.

Los resultados de interés sintético de estas experiencias pueden resumirse en que, por ejemplo, la reacción realizada en ausencia de solvente, con fenil-litio en estado cristalino y a 110° permite la obtención en un solo paso de α, α -difenil-acetofenona con un 94 % de rendimiento; la reacción realizada en THF, a -78° y tratada posteriormente con anhídrido acético produce el diacetato del enol de la benzofina exclusivamente en su forma cis además de otros productos minoritarios; la reacción realizada en presencia de agentes electrofílicos permite la obtención de derivados de compuestos aril-carbónicos con muy buenos rendimientos.

En particular si la reacción se realiza en presencia de bromuros de alquilo que contienen además cloro en la cadena alquílica, se obtienen diaril-alquil-carbinoles funcionalizados convenientemente, con los que pueden prepararse sustancias de conocida acción anestésica, espasmolítica, analgésica o antiarrítmica, dependiendo del agente con que se lo haga reaccionar posteriormente. También permite la obtención sencilla de tetrahidrofuranos sustituidos ; así por ejemplo por simple destilación a 60° del solvente de la mezcla de reacción de fenil-litio en presencia de 1-bromo-3-cloropropano, se obtiene 2,2'-difenil-tetrahidrofurano con un rendimiento no optimizado del 45 %. La reacción del o-anisil-litio con monóxido de carbono permite preparar derivados de su intermedio con distintos agentes electrofílicos.

Finalmente, cabe añadir que tratándose de una reacción compleja y con pocos antecedentes en la literatura, se trató de investigar los distintos aspectos que podrían incidir sobre ella, por esa causa, pareció más conveniente la presentación separada en capítulos, con preferencia a la tradicional. Asimismo para facilitar su lectura, se adjuntó al final de la misma un listado de los compuestos que se citan con cierta frecuencia, y que en consecuencia, han sido numerados por orden correlativo de su mención en la tesis .

Two handwritten signatures in black ink are located at the bottom of the page. The signature on the left is more stylized and appears to be 'C. ...', while the signature on the right is more legible and appears to be 'M. ...'.