

## Tesis de Posgrado

# Carbonilación de amiduros de litio

Perez, Daniel Gustavo

1984

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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Perez, Daniel Gustavo. (1984). Carbonilación de amiduros de litio. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1831\\_Perez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1831_Perez.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Perez, Daniel Gustavo. "Carbonilación de amiduros de litio". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1984.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1831\\_Perez.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1831_Perez.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

**CARBONILACION DE  
AMIDUROS DE LITIO**

**DANIEL GUSTAVO PEREZ**

**1984**

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis

CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO

Autor

Daniel Gustavo Perez

Directora de Tesis

Dra. Norma S. Nudelman

Lugar de trabajo

Departamento de Química Orgánica

Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Ciencias Químicas

1984

1831-

*A mis padres*

*A la memoria de mis abuelos*

*Dedicado también a la memoria de  
Mordejái Anielevich y sus compañeros*

Agradezco a la Dra. Norma S. Nudelman,  
directora de esta tesis, el empeño  
puesto en su realización, su amor al  
trabajo, y la inteligencia y calidez  
mostradas en su tarea de guía.

Agradezco también:

Al Dr. W. H. Watson y al Dr. P. Gallog (Texas Christian University, Department of Chemistry, Texas, USA) por el análisis de difracción de Rayos X de una muestra de N,N-diciclohexilglioxilamida, y a la Dra. P. Perazzo y a su grupo (Comisión Nacional de Energía Atómica, Departamento Física de Sólidos) por el asesoramiento brindado en la interpretación de los datos obtenidos.

A IBM Argentina, Buenos Aires, la valiosa colaboración prestada en tiempo de CPU para la realización de los cálculos mecanocuánticos, según convenio 432.285/80. En especial al Sr Gerente de Programas Académicos de IBM, Ing. G. A. Pollitzer, por su constante interés y apoyo a nuestro trabajo.

Al Dr. Rubén H. Contreras y a los integrantes de su equipo: A. Engelman, J. Facelli, C. Giribet, M. Natiello, R. Piegaia y G. Scuseria, por su colaboración en todos los aspectos relacionados con los cálculos mecanocuánticos.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN), y cada uno de sus integrantes, por los espectros de RMN y de masa, por las cromatografías gas-líquido y por los microanálisis realizados. En especial al Sr. J. Aznarez, por su amplia y generosa colaboración en la resolución de innumerables problemas técnicos.

A la Ing. L. Rozenwasser, por la realización de los gráficos de esta tesis.

A mis compañeros de laboratorio: Dr. A. Vitale, Lic. P. Outumuro, Lic. S. Socolovsky, Dr. D. Palleros, Lic. P. Mac Cormack y Lic. S. Cerdeira, por su colaboración en el plano científico y

por la amistad y el excelente clima de trabajo que me brindaron.

A la Dra. A. Pomilio, a los Dres. D. Gonzalez, C. Buschi y C. Schteingart, a los Lic. A Iribarren, R. Rofi y R. Iñigo y a todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica que lograron que ese clima se extendiera más allá de nuestro laboratorio.

## INDICE GENERAL

	pag.
CAPITULO I	
ESTRUCTURA DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS	
Compuestos C-metalados . . . . .	2
Amiduros de litio . . . . .	9
Cálculos de Orbitales Moleculares, Métodos semiempíricos . . . . .	13
Cálculos de Orbitales Moleculares de amiduros de litio . . . . .	15
CAPITULO II	
ANTECEDENTES DE REACCIONES DE CARBONILACION	
Introducción . . . . .	19
Carbonilación de aminas en presencia de metales de transición . . . . .	19
Carbonilación de compuestos C-litiados . . . . .	24
CAPITULO III	
REACCIONES DE CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO	
Introducción . . . . .	36
Estudio de la reacción de dibutilamiduro de litio y CO . . . . .	37
Productos de reacción . . . . .	38
Influencia de la amina libre . . . . .	41
Efecto de la concentración inicial de amiduro de litio . . . . .	45
Efecto de temperatura . . . . .	46
Efecto de solvente y de agregado de cosolventes . . . . .	48
Reacciones de carbonilación de Bu <sub>2</sub> NLi en presencia de haluros de alquilo . . . . .	53
Influencia de las condiciones de agitación . . . . .	54



## INDICE GENERAL (continuación)

	pag.
Reacciones de otras aminas secundarias litiadas con monóxido de carbono . . . . .	57
Estudio de la reacción de diciclohexilamiduro de litio . . . . .	57
Estudio de la reacción de dipentilamiduro de litio . . . . .	65
Estudio de la reacción de ciclohexilisopropilamiduro de litio . . . . .	66
Estudio de la reacción de morfolilamiduro de litio . . . . .	67
CAPITULO IV	
MECANISMO DE REACCION	
Introducción . . . . .	71
Primer intermediario (50) . . . . .	73
Formación de la dibutilformamida (40) . . . . .	75
Segundo intermediario (51) . . . . .	77
Tercer y cuarto intermediario (53 y 54) . . . . .	81
Productos de oxidación . . . . .	83
Crítica a antecedentes mecanísticos . . . . .	92
Efectos de distintas variables . . . . .	99
CAPITULO V	
CALCULOS MECANOCUANTICOS	
Discusión de los métodos aplicables . . . . .	105
Parametrización del átomo de litio . . . . .	107
Energías de los distintos intermediarios involucrados . . . . .	108
Refinamiento de superficies de reacción . . . . .	116
Incorporación de la interacción con el solvente . . . . .	118
Geometrías de los intermediarios de reacción . . . . .	122

INDICE GENERAL (continuación)

	pag.
Interacción de los orbitales moleculares involucrados . . .	128
CAPITULO VI	
DIALQUILGLIOXILAMIDAS. IDENTIFICACION Y DESCRIPCION	
Identificación del compuesto	132
<sup>13</sup> C-RMN de la DICHG y de la TCHT	137
Estructuras conformacionales	146
Evidencias de espectroscopía de Rayos X y de cálculos me- canocuánticos . . . . .	157
Asignación de señales de espectros de <sup>1</sup> H-RMN de otras a- midas . . . . .	161
Formamidas	162
CAPITULO VII	
PARTE EXPERIMENTAL	
Purificación de gases y solventes . . . . .	167
Instrumental y métodos generales empleados	170
Preparación de reactivos y standards	173
Reacción de dibutilamiduro de litio con monóxido de car- bono. Técnica de la reacción. . . . .	213
Aislamiento, purificación e identificación de los produc- tos de reacción de dibutilamiduro de litio y monóxido de carbono . . . . .	219
Determinación cuantitativa del reactivo y de los produc- tos de reacción . . . . .	223
Reacción de diciclohexilamiduro de litio con monóxido de carbono. Técnica de la reacción . . . . .	231

## INDICE GENERAL (continuación)

	pag.
Aislamiento, purificación e identificación de los productos de reacción de diciclohexilamido de litio y monóxido de carbono . . . . .	232
Determinación cuantitativa mediante cgl de los productos de reacción . . . . .	233
Reacción de dipentilamido de litio con monóxido de carbono. Técnica de la reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos	235
Reacción de ciclohexilisopropilamido de litio con monóxido de carbono. Técnica de la reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos . . . . .	237
Reacción de morfolilamido de litio con monóxido de carbono. Técnica de la reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos	239
Reacción de dietilamido de litio con monóxido de carbono . . . . .	239
Análisis por cgl-em de productos de carbonilación de dietilamido de litio	240
Reacciones entre amidos de litio y formamidas . . . . .	242
Reacciones de oxidación de intermediarios con O <sub>2</sub>	247
Técnica optimizada de preparación de dibutilglioxilamida	248
REFERENCIAS	249
INDICE DE TABLAS . . .	260

INDICE GENERAL (continuación)

	pag.
INDICE DE FIGURAS . . . . .	263
LISTA DE COMPUESTOS NUMERADOS . . . . .	265
LISTA DE ABREVIATURAS . . . . .	270
RESUMEN . . . . .	271

**CAPITULO I**

**Estructura de Compuestos Organolíticos**

**Antecedentes Bibliográficos**

**Cálculos de OM Efectuados**

## ESTRUCTURA DE COMPUESTOS ORGANOLITICOS

### Compuestos C-metalados

El carácter deficiente de electrones de los compuestos organolíticos es una de las características más importantes que determinan su estructura y su reactividad. Existen muy pocos estudios estructurales de amidos de litio y por ello, en la presente, tesis se han realizado cálculos de orbitales moleculares optimizándose las geometrías como una contribución al esclarecimiento de las mismas. En la elección de los datos de entrada como así también en la interpretación de los resultados obtenidos se ha tenido en cuenta la información existente en compuestos con unión C-Li.

Los estudios llevados a cabo sobre compuestos C-litiados muestran claramente que tanto en ausencia de dadores de electrones como en su presencia (ya sea como solvente, como co-soluto o intramolecularmente, cuando existe un sustituyente dador de electrones en la misma molécula litiada) en todos los casos adoptan estructuras tales que permitan satisfacer los requerimientos electrónicos del átomo de litio. Así, por ejemplo, en solventes no dadores de electrones, como el hexano, ciclohexano o benceno, la mayor parte de los compuestos alquil o aril-líticos se encuentran como hexámeros; salvo aquellos que, debido a serios requerimientos estéricos por ramificación en los carbonos  $\alpha$  o  $\beta$ , se encuentran como tetrámeros o, en algún caso extremo como el mentillitio, como dímero (Ver Tabla 1). En estos oligómeros cada átomo de litio se encuentra ligado, a través de uniones multicéntricas, con varios átomos de carbono y con otros átomos

de litio (ver Figura 1), satisfaciendo de esta manera sus necesidades de coordinación.

Tabla 1

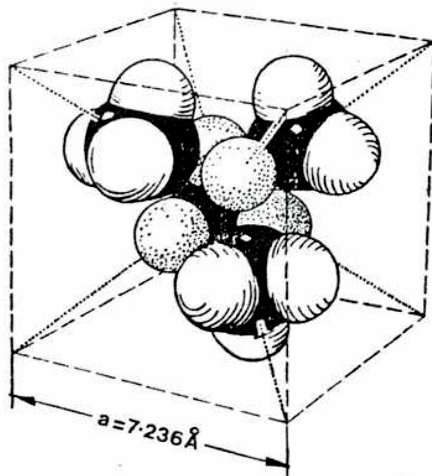
Grado de asociación de compuestos organolíticos en solución de hidrocarburos

Compuesto	Solvente	Concentración M	$i^a$	ref:
<i>n</i> -BuLi	benceno	0,5-3,4	$6,25 \pm 0,06$	1
	ciclohex.	0,4-3,3	$6,17 \pm 0,12$	1
<i>n</i> -C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Li	benceno	0,18-0,56	$5,95 \pm 0,02$	2
<i>i</i> -BuLi	benceno	0,17-0,50	$4,08-4,20$	3
	ciclohex.	0,10-0,40	$3,99-4,30$	3
<i>t</i> -BuLi	benceno	0,26-0,66	$4,0 \pm 0,04$	4
	ciclohex.	0,0005-0,3	$4,0 \pm 0,05$	4
Mentil-Li	benceno	0,10	1,93	5
	ciclohex.	0,23	2,17	5

<sup>a</sup><sub>i</sub> = peso molecular/peso fórmula

Figura 1

Tetrámero de metil-litio<sup>6</sup>



La determinación experimental de la constante de fuerza de la unión carbono-litio de algunos compuestos alquil-lítics obtenidos en forma de monómeros por reacción entre átomos de litio y radicales alquilo en una matriz de argón a 15 K<sup>7,8</sup>, muestran que son sustancias fuertemente iónicas. A la misma conclusión se llega mediante cálculos mecanocuánticos de moléculas de metil, etil y fenillitio en su forma monomérica.<sup>9-11</sup> Por el contrario, la mayoría de las propiedades físicas de estos compuestos, como por ejemplo su alta solubilidad en hidrocarburos<sup>12</sup>, y cálculos teóricos realizados sobre oligómeros<sup>9</sup>, indican que éstos, que son las especies predominantemente presentes, tienen un carácter iónico débil. Cuando la carga negativa del carbono está particularmente estabilizada, como ocurre en caso de conjugación con un anillo aromático o un enlace múltiple carbono-carbono, la separación de cargas se hace más pronunciada, y ello se traduce también en una menor oligomerización (para citar un ejemplo, el bencillitio es dímero en benceno)<sup>4</sup>. Los oligómeros de alquillitio son estables aún en diluciones elevadas. Se encuentran también unidades poliméricas en estudios por difracción de rayos X de cristales de metil y de etillitio,<sup>6,13,14</sup> y también en espectros de masa de etil,<sup>15</sup> de *t*-butil,<sup>16</sup> y de trimetilsilillitio.<sup>17</sup> Por otra parte, los resultados de espectros IR muestran muy poca variación en la frecuencia de absorción de la unión carbono-litio para espectros de compuestos en fase gaseosa, en solución o en "mull", lo que indica pocas diferencias en la estructura electrónica al pasar de un estado a otro. El amplio rango de estabilidad de los oligómeros y la invariancia de su estructura (sólidos, gaseosos o en solución), siempre en ausencia de dadores de electrones, indican que la coordinación con otras moléculas de compuestos organolíticos debe conducir a una sustancial re-



ducción de la energía.

La determinación experimental del  $\Delta H$  de oligomerización es sumamente dificultosa y no existen resultados concluyentes al respecto. Cálculos mecanocuánticos con métodos semi-empíricos,<sup>9 - 11</sup> indican que la estabilización por la oligomerización debe ser muy importante, aunque por su esencia estos resultados tienen un valor fundamentalmente cualitativo. Dado los elevados requerimientos de capacidad computacional aún no se han calculado teóricamente los oligómeros con métodos *ab initio*, habiéndose calculado solo alquil-litio monómeros.<sup>18-20</sup>

En presencia de dadores de electrones (éteres, haluros alcalinos, aminas, alcóxidos, etc.) las estructuras oligoméricas se modifican, pero se preserva siempre la coordinación adecuada de los átomos de litio. El efecto de la presencia de nuevas bases de Lewis es, en parte, reemplazar a moléculas de alquil-litio, con la consiguiente depolimerización parcial, como puede observarse en la Tabla 2. Además, los dadores de electrones pueden actuar de otra manera, adosándose a las caras de los oligómeros y coordinándose desde esa posición con los átomos de litio. La interacción existe no solo en solución sino también en estado sólido, habiéndose determinado la composición de numerosos complejos estequiométricos entre compuestos organolíticos y sustancias con pares de electrones disponibles, algunos de los cuales se detallan en la Tabla 3.

Los ligandos son de estructura tanto electrónica como espacial muy diversa, y tal variedad determina una amplia gama de productos resultantes de cada modo particular de coordinación.

Tabla 2

Grado de asociación de compuestos organolíticos en solventes con capacidad donante de electrones

Compuesto	Solvente	Concentración M	$i^a$	ref.
MeLi	Et <sub>2</sub> O	0,15-1,20	4	21
	THF	0,10-1,20	4	21
nBuLi	Et <sub>2</sub> O	0,15-1,10	4	21
PhLi	THF	0,05-0,65	2	21

<sup>a</sup> $i$ =peso molecular/peso fórmula

Tabla 3

Complejos sólidos entre compuestos organometálicos y dadores de electrones

Compuestos Organometálicos	Ligando	Relación RLi:Ligando	ref.
MeLi	Et <sub>2</sub> O	1:1	22
nBuLi	TMEDA	1:1	23
t-BuLi	THF	2:1	24
PhLi	DABCO	4:1	25

Si en la misma molécula de compuesto organolítico se halla presente un grupo dador de electrones la coordinación intramolecular compite con la intermolecular. Se ha determinado por ejemplo el grado de asociación en soluciones de DMSO de *o*-litio-*N,N*-dimetilbencilamina,  $\alpha$ -litio-*o*-metilbencildimetilamina y *o*-litio-*o*-trimetilsilildimetilbencilamina,<sup>26</sup> obteniéndose un valor medio de la relación peso molecular/peso fórmula que varía entre 4, a altas concentraciones, y menos de 2, en soluciones diluidas (En este caso el e-

fecto es dependiente tanto de la naturaleza del grupo dador como de la geometría del conjunto).

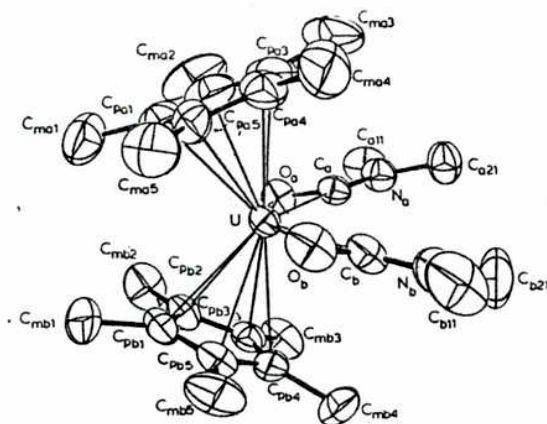
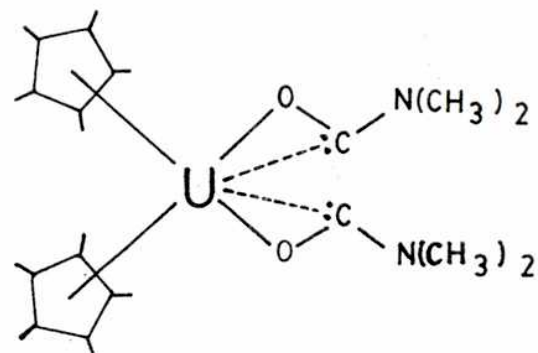
Recientemente se ha logrado determinar la estructura de varios complejos de torio y uranio unidos a grupos acilo, amino y carbamoilo, estrechamente relacionados entre sí.

Fagan y col. <sup>27-29</sup> aislaron en 1978 el primer complejo acilado estable<sup>29</sup> y luego informaron sobre varios complejos aminados de torio y uranio ( $M(\eta-(CH_3)_5C_5)_2(NR_2)Cl$  y  $M(\eta-(CH_3)_5C_5)_2(NR_2)_2$ ,  $M=U, Th$ ) y los complejos carbamoilados correspondientes ( $M(\eta-(CH_3)_5C_5)_2(CONR_2)Cl$   $M=U, Th$   $R=Me., Et$  y  $M(\eta-(CH_3)_5C_5)_2(CON(CH_3)_2)_2$   $M=U, Th$ ). Una de las conclusiones más interesantes de estos trabajos es que todos los compuestos carbonilados, estudiados por difracción de Rayos X, métodos espectroscópicos y a través de su comportamiento químico, muestran inequívocamente un marcado carácter carbenoide en la unión carbonilo-metal. En la Figura 2 puede observarse la estructura determinada por difracción de Rayos X del bis-pentametilciclopentadienil-bis-N,N-dimetilcarbamoil uranio. En la misma figura está esquematizado el complejo de monóxido de carbono tetramérico obtenido al calentar en atmósfera de ese gas uno de los complejos acilados, en una reacción típica de compuestos carbénicos.

La excepcional estabilidad de estos compuestos se debe, muy probablemente, a la gran capacidad de coordinación de los metales actínidos.

Figura 2

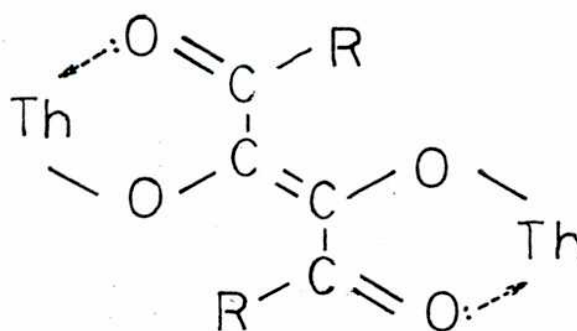
Productos de carbonilación de complejos de U y Th<sup>27,28</sup>

Gráfico ORTEP<sup>a</sup>

Esquema

Bis-pentametilciclopentadienil-bis-N,N-dimetilcarbamoíl-uranio

<sup>a</sup> Están representados los átomos distintos de hidrógeno



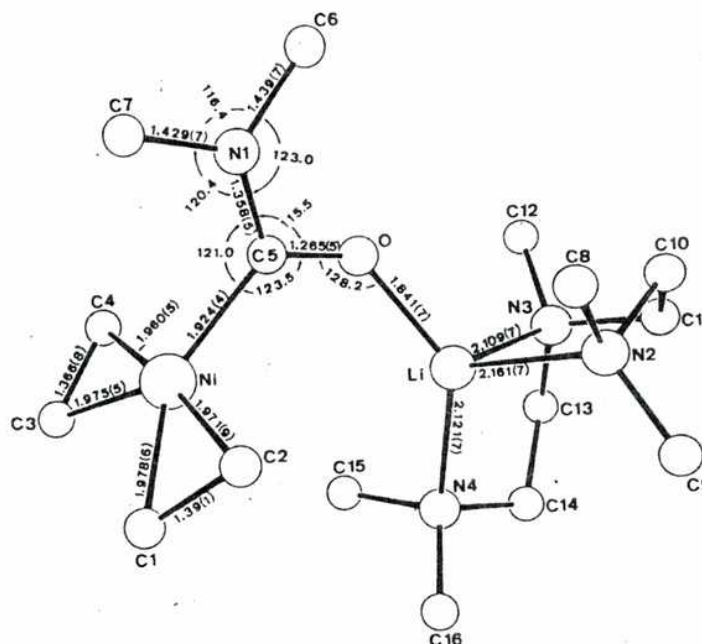
Complejo de CO tetramérico

Muy recientemente (1983), ha logrado prepararse un complejo entre carbamoíllitio y níquel. Pörschke y col.<sup>30</sup> prepararon el

pmdta-carbamoil-litio-bis(eteno)níquel (0), cuya estructura fue determinada por métodos espectroscópicos y por difracción de Rayos X (Figura 3)

Figura 3

pmdta-carbamoil-litio-bis(eteno)níquel (0)<sup>30</sup>



Presenta al átomo de litio coordinado con tres átomos de nitrógeno y unido al átomo de oxígeno del carbamoilo a través de un par de electrones libres.

#### Amiduros de litio

Los datos bibliográficos son muy escasos dado que el estudio de estos compuestos se ha desarrollado desde hace muy pocos años. Sólo se han publicado algunos artículos sobre aspectos parciales del

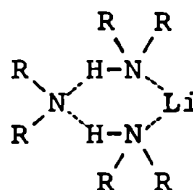
problema.

Dado que el nitrógeno soporta mejor una carga negativa que el carbono, ésto permite predecir un mayor carácter iónico en los amiduros de litio comparados con los compuestos C-litiados. Al mismo tiempo, como dispone de un par electrónico no compartido que podría satisfacer parcialmente la necesidad de coordinación del litio, puede pronosticarse un menor requerimiento de oligomerización o de coordinación con otras moléculas dadoras de electrones. No obstante es de esperar que este efecto sea sólo parcial y que, en general, se observe el mismo tipo de compuestos que en el caso de los alquil-litiados, probablemente con diferencias cuantitativas en relación con la estabilidad de los complejos formados y el número de moléculas coordinadas.

Algunos estudios parecen confirmar esta hipótesis. En una serie de trabajos donde se estudia la acidez de hidrocarburos a través de la velocidad de intercambio de deuterio y tritio con ciclohexilamiduro de litio en ciclohexilamina Streitwieser<sup>31-34</sup> analiza la estructura del amiduro, principalmente a través de métodos físicos. Llega a la conclusión de que existe una serie de oligómeros (ciclohexilamiduro de litio)<sub>n</sub> con n=1,.... no pudiendo establecer con seguridad la estabilidad relativa de cada una de las especies. El grado de polimerización promedio,  $\alpha$ , determinado experimentalmente, depende como es lógico de la concentración formal de amiduro. Por ejemplo vale  $\alpha = 1,9-2,9$  a concentraciones 0,07 F y 0,09 F respectivamente.

También se conocen complejos entre dialquilamiduros de litio y sus correspondiente aminas.<sup>35</sup> Se pudo demostrar claramente a partir de espectros de RMN e IR que la especie activa en la adi-

ción de aminas secundarias a butadieno catalizada por amiduros es un trímero,  $(R_2NH)_2R_2NLi$ , que debe poseer una alta constante de formación. El amiduro aislado, en ausencia de amina, no reacciona. Pareciera ser que el protón de la amina juega un rol fundamental, dado que el agregado de aminas terciarias o de TMEDA, en ausencia de amina secundaria, no modifica la no-reactividad del amiduro. También se aprecian efectos estéricos: para el par diisopropilamina-diisopropilamiduro de litio no se observa reacción con butadieno y en el espectro IR no aparecen las señales del complejo. La estructura cíclica sugerida para el trímero figura a continuación:



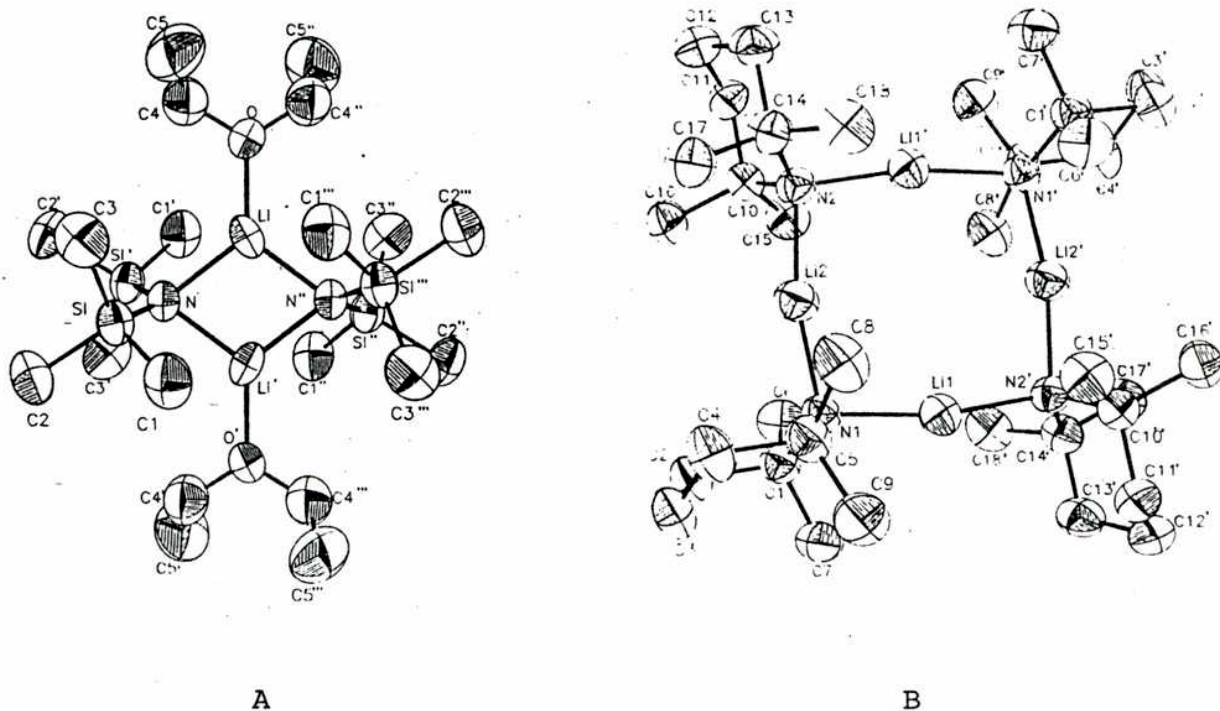
Recientemente Apparau y Barrelle,<sup>36</sup> en relación con el estudio de una reacción particular (la descomposición de ciertos epóxidos catalizada por amiduros de litio en solventes etéreos con agregado de diversas proporciones de HMPT) comprobaron la existencia de por lo menos tres complejos distintos  $R_2NLi:HMPT$ , donde el amiduro y la amida se encuentran en relaciones 1:1, 1:2 y 1:4. Cada uno de estos complejos tiene frente a los epóxidos una reactividad claramente distinta, observándose como regla que a medida que aumenta el número de moléculas de HMPT por complejo, aumenta la basicidad del amiduro y disminuye la disponibilidad del litio para intervenir en la reacción.

También se han encontrado complejos entre piperidil-litio y bromuro de litio,<sup>37</sup> de estructura no claramente elucidada.

En 1983 Lappert, Atwood y col.<sup>38</sup> describieron resultados de análisis por difracción de Rayos X del bis(trimetilsilil)amiduro de litio-eterato y del 2,2,6,6-tetrametilpiperil-litio. El primero de los compuestos se encuentra como dímero (Figura 4, A)

Figura 4

Estructura determinada por difracción de Rayos X del bis(trimetilsilil)amiduro de litio-eterato (A) y del 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-litio (B)<sup>38</sup>



Cada átomo de litio se encuentra coordinado con dos átomos de nitrógeno amídico y uno de oxígeno perteneciente al éter. En el segundo de los compuestos estudiados, respondiendo a los mayores requerimientos estéricos del amiduro, los átomos de litio y de nitrógeno de cuatro moléculas de amiduro se encuentran colocados alternados alrededor de un ciclo de ocho miembros (Figura 4, B). Cada





con el núcleo como una carga nuclear. no polarizable (aproximación de *core*). ii) Conjunto basal mínimo de orbitales atómicos de valencia en la combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO).

Según el número de integrales que incluyen solapamiento diferencial se tiene distinto grado de aproximación. Se describen sucintamente los métodos empleados:

INDO (Intermediate neglect of differential overlap):<sup>42</sup> se desprecian todas las integrales de solapamiento diferencial excepto las integrales de resonancia y las integrales de intercambio monocéntricas. A fin de preservar la invariancia rotacional, las integrales de repulsión de orbitales atómicos  $\phi_{\mu}$  del átomo A y cualquier orbital atómico  $\phi_{\nu}$  de otro átomo B deben ser iguales a un valor que dependa de los átomos pero no del tipo de orbitales involucrados.

MINDO (Modified intermediate neglect of differential overlap):<sup>43</sup> sigue el procedimiento empleado por Pople usando el potencial de Goeppert-Mater-Sklar con desprecio de las integrales de penetración, en forma tal que la atracción entre un electrón de un orbital atómico  $\mu$  del átomo A y el *core* del átomo B está relacionada con la carga del *core* del átomo B,  $C_B$

$$V_{\mu B} = -C_B \gamma_{AB}$$

Las integrales de repulsión monocéntricas conservan su individualidad. La energía de atomización de una molécula es la diferencia entre su energía y las de los átomos que la componen y se supone que la energía de atomización puede hacerse igual a los calores de formación determinados experimentalmente.

MNDO (Modified neglect of diatomic overlap):<sup>44</sup> este mé-

todo realiza aproximaciones menos drásticas. Desprecia sólo el solapamiento diferencial diatómico y las integrales de repulsión interelectrónicas dependen del tipo de orbital atómico. Las integrales de repulsión bicéntricas se evalúan en términos de una expansión semiempírica multipolo-multipolo<sup>45</sup>.

La distribución de cargas sobre el átomo A y sobre el átomo B se consideran como cargas puntuales cuya separación depende de los átomos en juego. La separación de cargas se elige de forma tal que los momentos de multipolo de las cargas puntuales sean iguales a aquellos de las correspondientes distribuciones de carga. De esta manera su valor está relacionado con los exponentes orbitales, los que se varían en la parametrización. La integral de resonancia de *core* se hace proporcional a la integral de solapamiento, lo cual es razonable considerando que este término provee la mayor parte de la energía de enlace.

#### Cálculos de Orbitales Moleculares de Amiduros de Litio

Se conocen muy escasos antecedentes de cálculos teóricos llevados a cabo con el objeto de estudiar la estructura de amiduros de litio. En la literatura se encuentran algunos resultados de cálculos *ab initio* de amiduro<sup>46</sup> y monoalquil y dialquilamiduros de litio.<sup>46,47</sup> En el trabajo de Rondan y Houk se presentan resultados de optimización de geometrías de metil y etilamiduro de litio. La estructura más estable es aquella en la que el átomo de nitrógeno tiene una geometría plana, con el átomo de litio eclipsado en relación con uno de los átomos de hidrógeno del resto alquílico y el átomo de hidrógeno del nitrógeno estrellado.

Para la presente Tesis se calcularon el monómero y dímero

del dimetilamiduro de litio, utilizando un programa GEOMO-INDO (el programa MNDO disponible no está parametrizado para el litio), optimizando toda la geometría salvo los grupos metilo, para los que se fijaron distancias de unión y ángulos de enlace standard<sup>42</sup>.

El  $\text{Li}^+$  está habitualmente tetracoordinado. Esto se refleja en el programa, que asigna energías mucho menores a aquellas moléculas donde el catión cumple este requerimiento, o por lo menos donde se acerca a cumplirlo. En el amiduro de litio monómero el único átomo que puede coordinarse con el metal manteniendo una geometría aproximadamente standard es el nitrógeno. La estabilización adicional que provee una mayor coordinación del átomo de litio es tal que la molécula prefiere deformarse fuertemente, volviendo los grupos metilo hacia el litio (el ángulo Li-N-C optimizado es de menos de  $80^\circ$ ), adoptando una geometría que permite que ambos átomos de carbono y un hidrógeno de cada metilo queden parcialmente unidos al metal. El aumento de energía que necesariamente conlleva la deformación en sí debe quedar compensado en exceso por la estabilización mencionada. Este resultado no indica por supuesto que el amiduro exista en los medios de reacción utilizados con esa estructura. Sí está mostrando, a las claras, la intensa tendencia a la policoordinación del litio e indicando que, en la realidad, el amiduro de litio debe encontrarse oligomerizado o coordinado con otras moléculas, pero no como monómero.

Se calculó también el dimetilamiduro de litio dímero, partiendo de una geometría en la que ambos átomos de litio y de nitrógeno ocupan los vértices opuestos de un rombo. En este caso, luego de la optimización, la geometría quedó mucho más parecida a

la standard que en el caso del monómero. Cada átomo de litio está unido principalmente a ambos átomos de nitrógeno y al otro átomo de litio y, en menor medida, a dos átomos de carbono. (a los que ahora puede acercarse con una deformación mucho menor). Es obvio que, al tener mejores posibilidades de coordinación, el programa deforma menos la geometría de entrada. Al haber una menor deformación y a la vez una mejor coordinación del litio se obtiene una apreciable reducción de la energía total, de ca. 300 kcal./mol de dímero.

De los resultados de los cálculos semiempíricos así como de los variados resultados experimentales descritos antes en relación con la estructura de amiduros de litio en diferentes condiciones, se puede concluir que, similarmente a lo que ocurre con los compuestos C-litiados, los amiduros de litio se encuentran esencialmente formando oligómeros, con cada átomo de litio coordinado con varios átomos ricos en electrones y que, en consecuencia, la estructura final y, más importante, la reactividad de los amiduros dependerá sustancialmente de factores como el solvente y la congestión estérica de los grupos alquilo unidos al átomo de nitrógeno.

## CAPITULO II

Reacciones de Carbonilación  
de Compuestos Organometálicos  
Antecedentes

## ANTECEDENTES DE REACCIONES DE CARBONILACION

Desde hace bastante tiempo y por caminos muy variados se han ensayado reacciones que representan formalmente la adición de monóxido de carbono a aminas y amoníaco. Dado que en condiciones normales las aminas no reaccionan con monóxido de carbono libre, todos los trabajos llevados a cabo en este campo utilizan algún tipo de activación de uno o de ambos reactivos que permita llegar al objetivo deseado.

Desde este punto de vista, la mayor parte de las carbonilaciones de aminas pueden clasificarse dentro del grupo de las llevadas a cabo en la esfera de coordinación de un elemento pesado, en general un metal de transición, que activa en algunos casos a la amina pero en general al monóxido de carbono, a través de complejos carbonil-metálicos.

Un segundo grupo dentro de esta clasificación, mucho menos estudiado, está constituido por aquellos casos en los que se activa principalmente a la amina, transformándola, previamente a la reacción con monóxido de carbono, en algún amiduro metálico.

### Carbonilación de aminas en presencia de compuestos de metales de transición

Dentro de este grupo hay resultados experimentales con un buen número de metales, algunos de los cuales pueden verse en la Tabla 4 . En la mayor parte de los casos, los datos publicados se refieren sólo a las condiciones de reacción y a la composición cuali y cuantitativa del producto obtenido, en muy pocos trabajos

los autores proponen algún mecanismo de reacción, los que, por otra parte, no están sólidamente demostrados.

Tabla 4

Carbonilación de aminas primarias en presencia de complejos metálicos

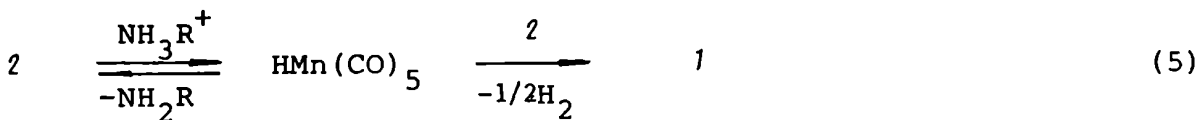
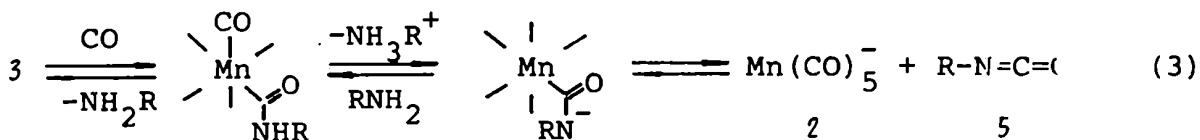
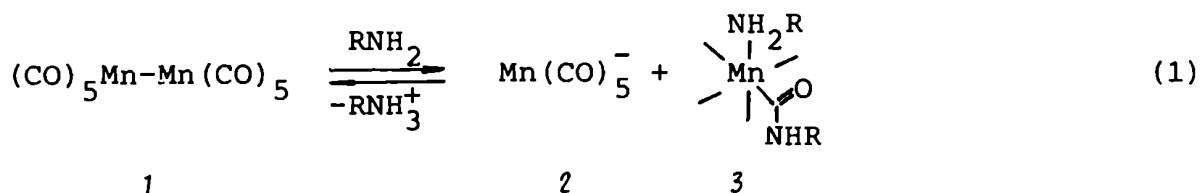
Condiciones de Reacción			Producto/s Ppal./es	Ref.
Catalizador	Presión	Temp.		
$Mn_2(CO)_{10}$	?	?	ureas	48
$Cl_2Pd$			formamidas	49
$Ac_2Hg$	alta	alta	ureas	50
Hg	alta	alta	formamidas	51
$Cu^+, Cu^{2+}$	alta	alta	formamidas (ppal.) ureas	52
$Ni, I_2Ni$	alta	alta	formamidas (ppal.) ureas	53
AcAg	baja	amb.	ureas	54

Carbonilación de aminas secundarias en presencia de complejos metálicos

Condiciones de Reacción			Producto/s Ppal./es	Ref.
Catalizador	Presión	Temp.		
$Ac_2Hg$	amb.	amb.	$(R_2NCO)_2Hg$	55
AcAg	baja	amb.	oxalamidas	54
$Cu^+, Cu^{2+}$	alta	alta	formamidas (ppal.) ureas	52
$Rh_2Cl_2(CO)_4$	alta	alta	formamidas, ureas	56
$(Ru(CO)_2Ac)_n$	amb.	75 °c	formamidas	57
$(Co(CO)_4)_2$	var.	var.	formamidas	58



La carbonilación de aminas primarias catalizada por  $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ , informada por primera vez por Calderazzo,<sup>48</sup> fue luego objeto de un estudio detallado por parte de Angelici y Dombek.<sup>59</sup> El diagrama completo del mecanismo que proponen estos últimos autores puede observarse en el Esquema 1



ESQUEMA 1

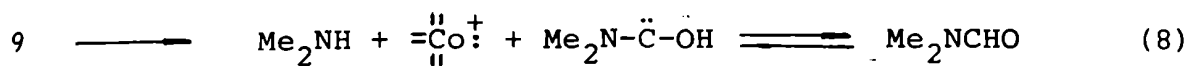
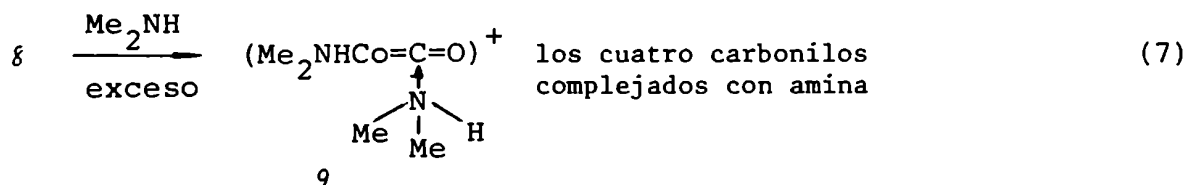
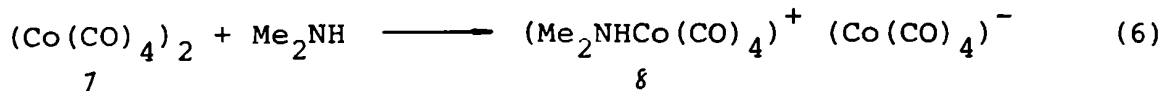
En una primera etapa el catalizador (1) debe transformarse en el intermediario 3, lo que puede suceder por ruptura primaria de la unión metal-metal y posterior formación del carbamóilo, o, menos probablemente, por la secuencia inversa (Ec. 1). Luego se proponen una serie de pasos (Ec. 3), que terminan en la formación de isocianato, el que, en una reacción bien conocida (Ec. 4), produce urea (6) al reaccionar con más amina. El ciclo se cierra con la regeneración del catalizador (Ec. 5), que es probablemente la etapa que controla la velocidad de formación del producto; en tanto que la reacción lateral 2 conduce a una forma inactiva del catalizador (4). Este último paso debe estar favorecido por altas concentraciones de amina y baja presión de monóxido de carbono, lo cual se verifica experimentalmente.

El mecanismo precedente está bien fundamentado, con datos cinéticos, efecto de la concentración de los diversos reactivos, agregados de otras aminas, etc., habiéndose detectado espectroscópicamente casi todos los intermediarios propuestos.

En el caso de la carbonilación con  $(\text{Co}(\text{CO})_4)_2^{58}$ , ya sea usándolo en cantidades estequiométricas o catalíticas, el mecanismo de reacción propuesto por los autores es el representado en el Esquema 2. La secuencia descrita en el esquema ocurre tanto a temperaturas altas como bajas, e implica la formación de un complejo carbonil-cobalto-amina (8) (Ec. 6), que luego con otra molécula de dimetilamina forma el complejo de adición 9 (Ec. 7), a partir del cual se produce la dimetilformamida.

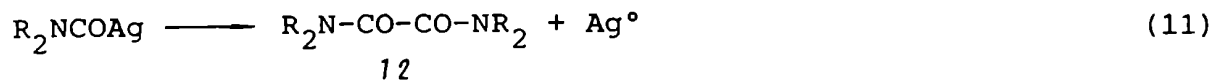
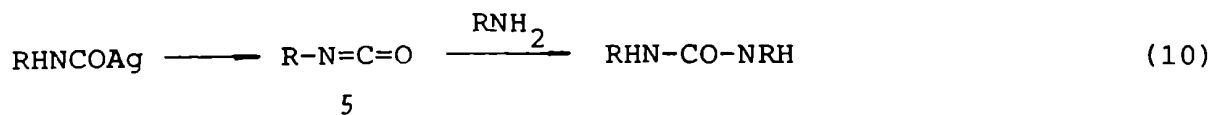
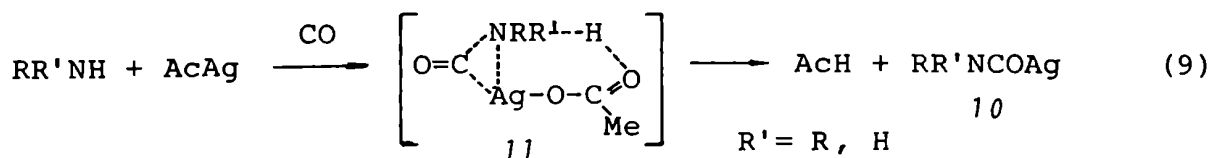
Las condiciones más drásticas requeridas cuando el complejo cobalto-carbonilo se usa en cantidades catalíticas están relacio-

nadas con su regeneración a partir de monóxido de carbono gaseoso y no con la reacción del catalizador con la amina.



## ESQUEMA 2

Para la catálisis con  $\text{AcAg}^{54}$  el mecanismo, y los productos obtenidos, son sensiblemente diferentes. Por reacción entre monóxido de carbono a baja presión (ca. 5 atm.) y un amina primaria o secundaria en un solvente apropiado (THF, DME) en presencia de una sal de plata se obtiene casi exclusivamente urea disustituída, si la amina es primaria, u oxalamida tetrasustituída, si es secundaria. Ambos tipos de compuestos provendrían de un intermediario común, según puede observarse en el Esquema 3



## ESQUEMA 3

El primer intermediario formado es un carbamoil-plata (10) (Ec. 9). Si la amina es primaria se abstrae un protón del nitrógeno del carbamoil-plata y simultáneamente se rompe la unión C-Ag con formación de un isocianato (5), el que reacciona con más amina para dar la urea (Ec. 10). Si la amina es secundaria se produce directamente la dimerización del carbamoilo con producción de la oxalamida (12) y plata metálica (Ec. 11)

#### Carbonilación de Compuestos C-Litiados

El conjunto pequeño de antecedentes de reacciones entre aminas metaladas y monóxido de carbono está precedido por aquél mucho más amplio, y estrechamente relacionado, de las reacciones entre monóxido de carbono y diversos compuestos alquil y aril-metálicos.

Existen algunos antecedentes de carbonilaciones de fenilsodio<sup>60,61,62</sup> y de dialquilmagnesio<sup>63</sup> esta última en presencia de *t*-butoxido de potasio. En el último caso se obtiene principalmente la benzoina correspondiente. El mismo producto se observa en el primero de los casos, pero acompañado de bifenilo, ácido benzoico, trifenilmetano, benzofenona y trifenilcarbinol, todos en cantidades pequeñas y variables, dependiendo de la temperatura y del solvente de reacción.

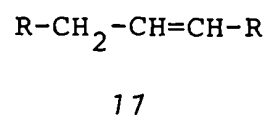
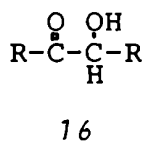
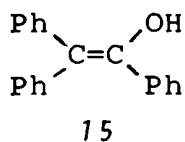
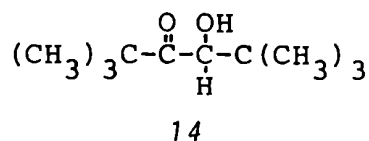
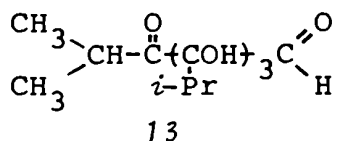
Los reactivos más estudiados son, empero, los de Grignard y los de litio. El mismo V. Grignard se refirió a la reacción entre compuestos de alquilmagnesio y monóxido de carbono,<sup>64</sup> aunque de una manera imprecisa. Durante la primera mitad de este siglo se sucedieron varios trabajos que se han agrupado en la Tabla 5. Con variantes, abordaron esencialmente la misma reacción, con resultados en algunos casos contradictorios, como puede observarse en la misma

tabla

Tabla 5

## Carbonilación de Reactivos de Grignard

Reactivo	Activantes	Productos Principales	Ref.
$R_2CHMgX$ , $R_3CMgX$ , $ArMgX$		alcoholes terciarios	65,66
$iPrMgBr$		2,4-dimetil-2-penteno y 2,3,4-trihidroxi-2,3,4-tri- isopropil-5-oxo-6-metilhep- tanal (13)	67
$tBuMgCl$		2,2,5,5-tetrametil-4-hidro- xi-3-hexanona (14)	67
$PhMgBr$	$Ni(CO)_4$	alcohol trifenil vinílico (15) trifenilmetano, pentaftenileta- no y tetrafeniletano	68
$PhMgBr$	$CrCl_3$	bifenilo, benzofenona, benzhi- drol y alcohol trifenil viní- lico (15)	69,70
$R_3CMgX$ , $ArMgX$	presión y temperatura altas	aciloínas (16)	71
$RCH_2MgX$	presión y temperatura altas	alquenos (17)	71,72



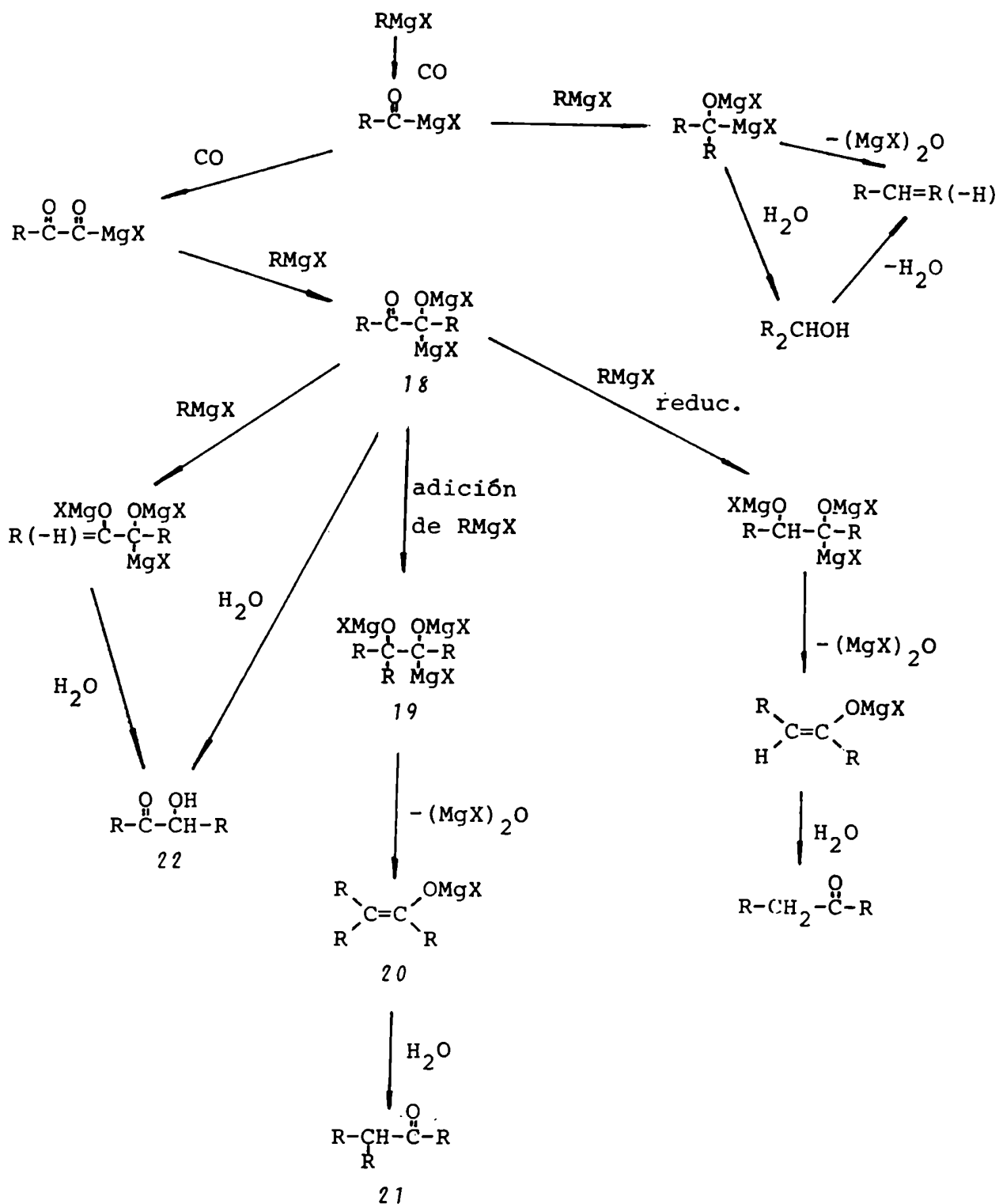
Queda claro, observando el conjunto de resultados mencionado, que la reacción es muy compleja y debe producirse a través de varios caminos paralelos, con una gran cantidad de pasos y de intermediarios diferentes. Además, las especies presentes pueden complejarse de distinta manera con las impurezas presentes en el medio (v. *infra* reacción en presencia de HMPT), alcóxidos, haluros de alquilo, sales inorgánicas, etc., difíciles de eliminar y aún de cuantificar, siendo ésta una posible justificación de las aparentes contradicciones observadas entre distintos trabajos. Por todo ello parece conveniente limitarse a algunos resultados recientes, donde la disponibilidad de mejores técnicas de laboratorio y mayor precisión en la descripción de las condiciones, permite una interpretación de los resultados más ajustada a la realidad.

Ryang y Tsutsumi<sup>73</sup> llevaron a cabo la carbonilación con monóxido de carbono gaseoso de bromuro de fenilmagnesio en éter etílico, obteniendo como productos benceno, benzaldehído, benzhidrol, trifenilcarbinol y otros dos compuestos no identificados. Louw y col.<sup>74</sup> estudiaron el efecto del agregado de HMPT sobre la carbonilación de reactivos de Grignard alifáticos. Llevando a cabo la reacción en éter se obtienen mezclas complejas de productos, constituidas principalmente por compuestos del tipo  $R_2CHOH$ , alquenos derivados de este alcohol y  $R-CHOH-CO-R$ , siendo el reactivo de Grignard carbonilado  $RMgX$ . La reacción es lenta, aún a altas presiones y temperaturas, y el rendimiento global es muy pobre. Con el agregado de HMPT<sup>74,75</sup> (la relación óptima desde el punto de vista sintético es de alrededor de 1:1 molar) la absorción de gas se completa en pocos minutos, aún a presión y temperatura ambientes, obte-

niéndose una sustancial mejora en el rendimiento global y en la selectividad. Con reactivos de Grignard primarios se obtienen principalmente compuestos del tipo  $R-CO-CHR_2$  (21), con reactivos terciarios la acilofina correspondiente (22), mientras que con secundarios se obtienen todavía mezclas complejas.

Los autores pueden proponer un mecanismo de reacción razonablemente verificado, teniendo en cuenta su complejidad (Esquema 4).

El camino preferido (ver el esquema mencionado) es el que lleva a 18 y el paso clave es el que conduce de 18 a 19. Cuando R es primario 18 se transforma fácilmente en 19, y la reacción sigue hasta 20 que, después de la hidrólisis produce la cetona aislable (21). El tratamiento de los productos de reacción con anhídrido acético en vez de agua rinde el acetato del enol de 20. Cuando R es terciario los impedimentos estéricos estabilizan a 18 frente a todas sus posibilidades de reacción y hacen que éste sea el producto final antes de la hidrólisis, después de la cual se obtiene directamente la acilofina (22). Con R secundario ni la conversión de 18 a 19 está tan favorecida ni los otros caminos de reacción tan desfavorecidos, obteniéndose consecuentemente una mezcla compleja de productos.



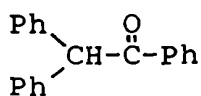
ESQUEMA 4



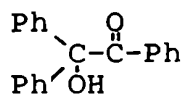
Los compuestos alquil- y especialmente aril-litiados son probablemente los mejor estudiados en relación a su comportamiento frente al monóxido de carbono libre. Los reactivos de alquil-litio reaccionan rápidamente para producir mezclas complejas de productos. <sup>76-79</sup> Los resultados son variables y dependen aparentemente tanto del grupo alquilo como de las condiciones empleadas.

La reacción entre fenil-litio, u otros aril-litio, y monóxido de carbono fue estudiada por varios investigadores. Ryang y col. <sup>80</sup> informaron que, al burbujear monóxido de carbono en una solución de fenil-litio en éter etílico a  $-10^{\circ}\text{C}$ , en la mezcla de reacción se identificaron benzaldehído, benzofina, benzofenona, fenilmetilcarbinol, bifenilo, benzhidrol, trifenilmetano,  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, ácido  $\alpha$ -*p*-hidroxifenil- $\alpha,\alpha$ -difenilacético, fenol y ácido benzoico.

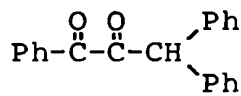
Algunos años más tarde Whitesides y col. <sup>81,82</sup> publicaron resultados de estudios minuciosos sobre la reacción entre fenil-litio y monóxido de carbono en éter etílico a diversas temperaturas y con diversos procedimientos. Los productos principales son, según las condiciones de reacción, benzofenona o  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona (23). En menores proporciones pinacol, bencilo,  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona (24),  $\alpha$ -hidroxiacetofenona, 1,3,3-trifenil-1,2-propanodiona (25), 1,3,3-trifenil-2,3-dihidroxi-1-propanona (26) y benzhidrol.



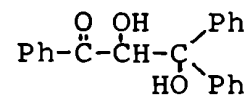
23



24

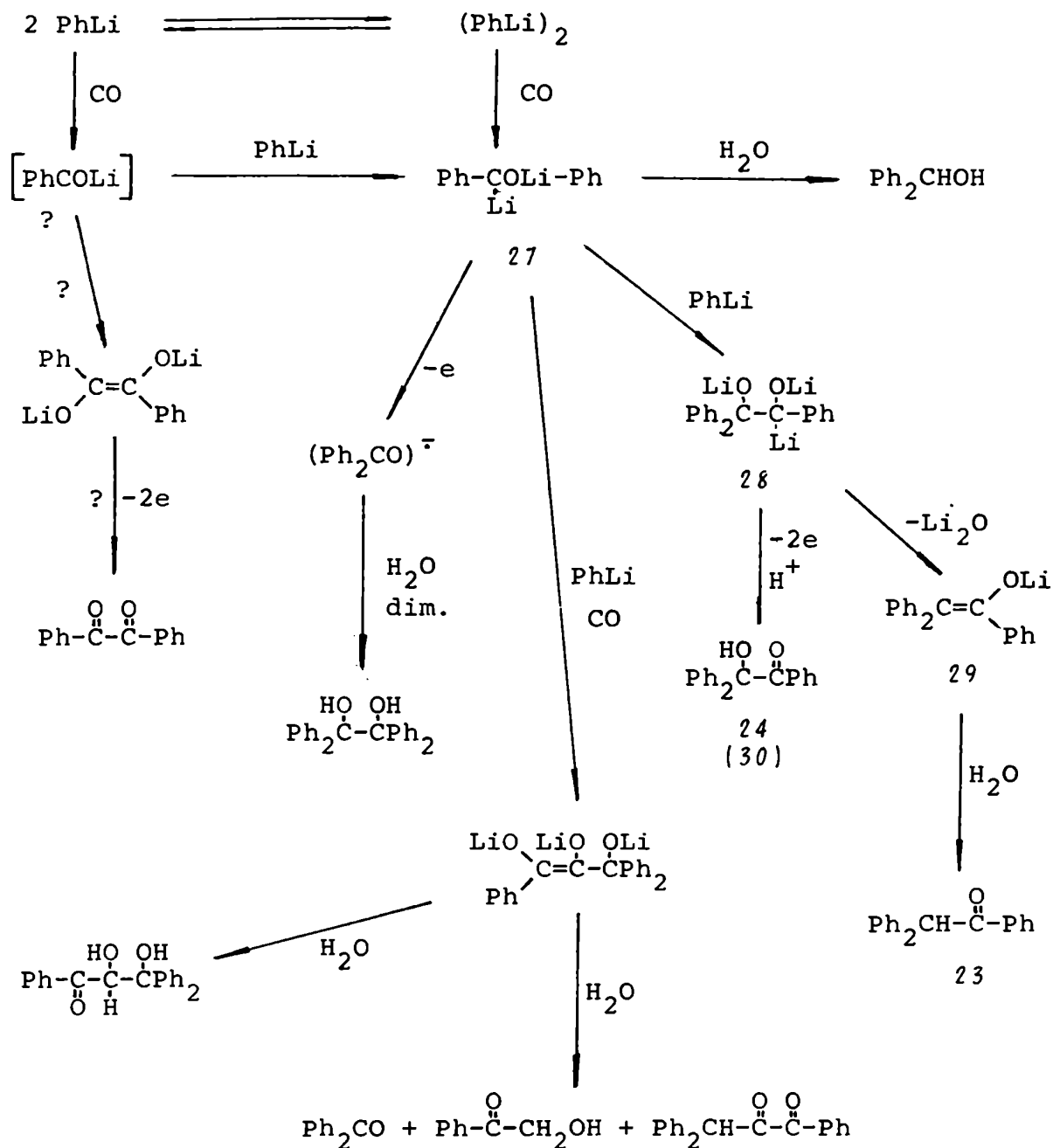


25



26

El mecanismo propuesto puede verse en el Esquema 5



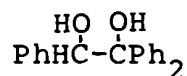
ESQUEMA 5

En esta etapa del estudio se probó fehacientemente la existencia del dianión de la benzofenona (27) como intermediario de la reacción de carbonilación. Posterior reacción del mismo con otra molécula de fenil-litio en presencia de monóxido de carbono produciría el intermediario 28, que puede sufrir pérdida de óxido de litio y conducir al compuesto 29, cuya hidrólisis produce  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona (23) u oxidarse al precursor (30) de la  $\alpha,\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroxiacetofenona (24).

La génesis de los otros productos es aún más incierta y en el mismo trabajo se menciona que las combinaciones particulares del dianión de la benzofenona, fenil-litio y monóxido de carbono mostradas en el esquema no son ciertamente las únicas posibles; y la compleja mezcla de reacción y bajos rendimientos obtenidos pueden deberse a la condensación de estos productos de manera diversa, produciendo incluso, en algunos casos, compuestos de mayor peso molecular que los encontrados. Según se menciona en el mismo trabajo, el interrogante mecanístico más importante es la existencia o no del benzoi-litio como intermediario y, en caso positivo, su rol en estas transformaciones.

Finalmente, la reacción entre fenil-litio y monóxido de carbono fue estudiada en nuestros laboratorios<sup>83</sup>, variando temperatura de reacción, estado de agregación del reactivo orgánico, etc., y tratando los productos de reacción con distintos electrófilos, aparte de las hidrólisis habituales. En condiciones que pueden considerarse típicas desde el punto de vista del trabajo en síntesis orgánica (fenil-litio disuelto en THF, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) se obtuvieron los siguientes productos: benzofenona, benzhidrol, benzoína,  $\alpha$ -hidroxi-

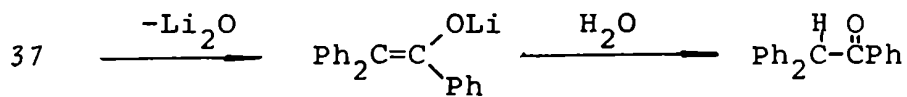
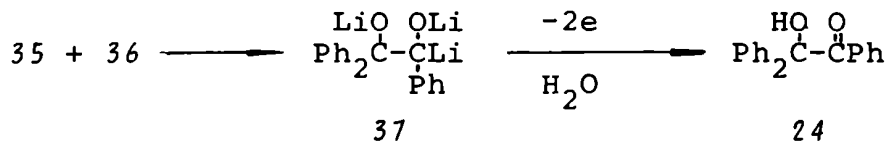
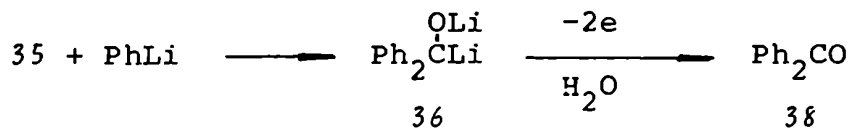
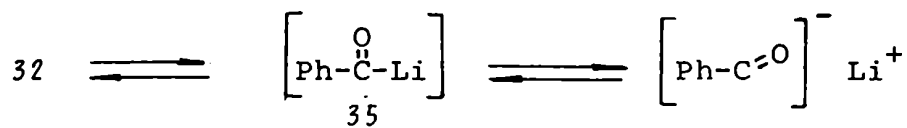
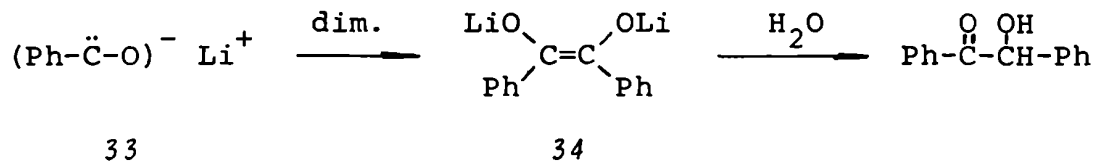
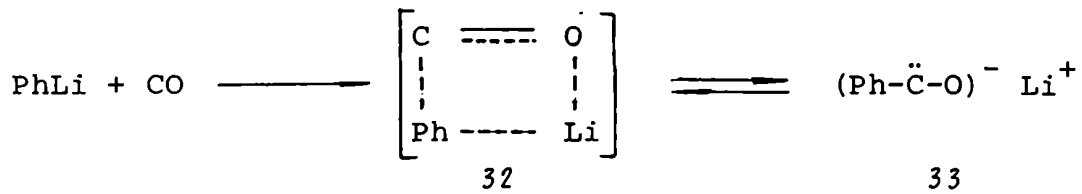
cetofenona,  $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona (23), trifeniletilenglicol (31) y  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona (24), siendo el primero, el tercero y último de la lista los principales.



31

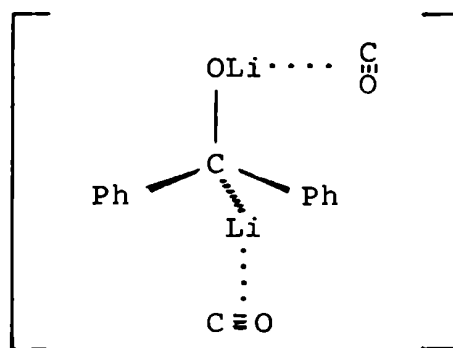
Pudieron obtenerse condiciones para la obtención de benzofenona o de  $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona<sup>84</sup> con rendimientos prácticamente cuantitativos y cada uno de los pasos mostrado en el Esquema 6 pudo ser probado.<sup>85</sup>

Se demostró la existencia de acil-litio (33,35) como primer intermediario de la reacción (Ec. 12), el cual se dimeriza (Ec. 13) para formar el dianión del *cis* enolato de la benzoína (34), con total estereoespecificidad, lo que sugiere para el acil-litio un cierto carácter carbenoide (33). Los demás pasos de reacción corresponden a reactivos con comportamiento iónico. En la hidrólisis para formar benzofenona (38) y  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona (24) tienen lugar procesos de oxidación. Se sabe que el monóxido de carbono es un oxidante efectivo frente a iones radicales y dianiones<sup>87</sup> y ha podido demostrarse su capacidad para oxidar el dianión de la benzofenona (36) a benzofenona (38) en solución etérea<sup>82</sup>. No obstante 38 y 24 no pueden estar libres en la mezcla de reacción antes de la hidrólisis pues no se han aislado productos de su condensación con fenil-litio aún en mezclas de reacción donde éste se encontraba en franco exceso. El proceso de oxidación debe ocurrir en el proceso solvolítico. Es razonable suponer que 36 no se encuentra libre en el medio de reacción sino fuertemente coordi-



ESQUEMA 6

nado con moléculas de monóxido de carbono (39) a través de los átomos de litio. El proceso de hidrólisis provoca la separación de los elementos de carbonil-litio, produciendo así el producto oxidado (38). Se han presentado diversas evidencias para este proceso.<sup>84</sup> De la misma manera puede explicarse la oxidación del intermediario 37 para producir el compuesto 24.



39

CAPITULO III

Carbonilación de

Amiduros de Litio

Estudio de Distintas Reacciones

## REACCIONES DE CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO

Así como la carbonilación de carbaniones ha despertado un creciente interés como método útil y sencillo de generar diversos derivados carbonílicos, la carbonilación de aminas metaladas es una posibilidad igualmente interesante por su potencialidad sintética y porque el conocimiento de su mecanismo puede arrojar luz sobre otras reacciones de carbonilación relacionadas.

El principal inconveniente encontrado en los estudios de compuestos alquil y aril-litiados es la variedad de productos que se forman y las dificultades en reducir ese número, debidas fundamentalmente a la alta reactividad de los intermediarios involucrados (ver Cap. 2). Esto limita seriamente la utilidad sintética de muchas de estas reacciones y hace que el estudio de su mecanismo, difícil desde el principio por la naturaleza de los reactivos e intermediarios y por el carácter en general heterogéneo de la reacción, se complique aún más por la gran cantidad de pasos de reacción consecutivos y paralelos que es necesario considerar.

El cambio de carbono por nitrógeno, esto es, la carbonilación de aminas metaladas, puede presentar ventajas en este sentido. En efecto, es lógico suponer que el nitrógeno puede soportar mejor una carga negativa, total o parcial, y así hacer más estables los intermediarios, en particular el primero, el acil-litio, cuya alta energía parece ser responsable de la complejidad de la reacción.



Con el objeto de obtener alguna información teórica sobre los mismos se efectuaron varios cálculos con métodos semiempíricos. Se utilizó un programa MNDO, que incluye optimización de geometrías. Para no exceder la capacidad en átomos y orbitales del programa se calcularon compuestos N,N-dimetilados en vez de N,N-dibutilados, ya que los efectos que se desean evaluar deben ser prácticamente similares.

Se calcularon: la dimetilformamida  $((\text{CH}_3)_2\text{NCHO})$ , el dimetilcarbamoilo  $((\text{CH}_3)_2\text{N-CO}^-)$ , el isobutiraldehído  $((\text{CH}_3)_2\text{CHCHO})$  y su anión  $((\text{CH}_3)_2\text{CH-CO}^-)$ . Las geometrías optimizadas difieren poco de las geometrías standard, siendo hibridizaciones  $sp^2$  las de los átomos de carbono carbonílicos y de los átomos de nitrógeno,  $sp^3$  las de los restantes átomos de carbono, y distancias interatómicas proporcionadas por Pople y col.<sup>42</sup> Los resultados indican una diferencia entre los calores de formación del aldehído y su anión de  $-28,4$  kcal/mol, mientras que la misma diferencia entre los compuestos nitrogenados es de  $-15,0$  kcal/mol, lo que muestra claramente la estabilización relativa del carbamoilo. Aunque mucho menos marcada, se observa también una disminución relativa de la densidad de carga electrónica en el carbonilo de aproximadamente  $0,06 e^-$ . (Mayores detalles sobre las estructuras de los compuestos nitrogenados y sus efectos sobre los mecanismos de reacción se discuten en el Cap. 5).

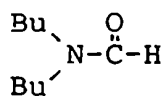
#### Estudio de la reacción de dibutilamiduro de litio y CO

A fin de evitar problemas de polilitiación y de falta de selectividad en la posición litiada se decidió trabajar con aminas secundarias alifáticas. Por su accesibilidad, facilidad de obten-

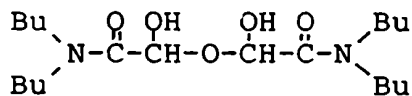
ción y purificación del derivado litiado correspondiente, peso molecular adecuado para facilitar el manejo posterior de los productos de reacción y por no presentar *a priori* ningún inconveniente particular, se eligió la dibutilamina como sustrato primero y principal para carbonilar.

#### Productos de la Reacción

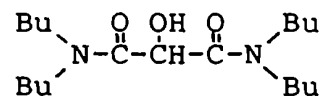
Mediantes estudios preliminares se establecieron las siguientes condiciones standard: reacción a 0 °C y dibutilamido de litio en concentración aproximadamente 1 M en THF. En estas condiciones se producen principalmente dos productos: N,N-dibutilformamida (DIBF) (40) y N,N-dibutilglioxalamida (DIBG) (41), aislada como hemihidrato (ver parte experimental). En otras condiciones de reacción (variando el solvente, la concentración del reactivo o la temperatura, ver más adelante) se obtiene un tercer producto en cantidades significativas: la N,N,N',N'-tetrabutilhdroximalonamida (Tetrabutiltartronamida, TBT) (42). Además de estos tres productos mayoritarios (en general más del 90 % de los productos de reacción) que, como veremos más adelante, pueden producirse a través de mecanismos de reacción complejos pero razonables, se obtienen otros productos, en cantidades variables pero siempre pequeñas. Los productos minoritarios son la N,N-dibutilglicolamida (43), N,N,N',N'-tetrabutilurea (44), N,N,N',N'-tetrabutiloxalamida (45) y N,N,N',N'-tetrabutilcetomalonamida (46).



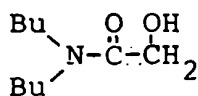
40  
DIBF



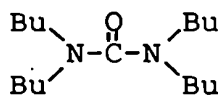
41  
DIBG



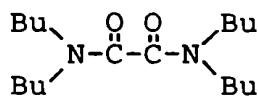
42  
TBT



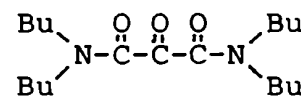
43



44



45



46

La aparición de estos compuestos no puede explicarse de manera sencilla a partir de amiduro de litio y monóxido de carbono: el primero (43) es un producto de reducción, los otros tres son productos de oxidación. Para determinar si estos compuestos se producen por la presencia de impurezas (oxígeno u otras) durante la reacción o en la hidrólisis, o si, por el contrario, se originan junto a los productos principales sólo a partir de monóxido de carbono y amiduro de litio, se llevaron a cabo reacciones de carbonilación en las que la mezcla de productos de reacción se separó antes de la hidrólisis en cinco porciones que se trataron como sigue: a) una porción se hidrolizó en atmósfera de CO, de la que se excluyó cuidadosamente el oxígeno, con agua libre de este último gas. b) Otra porción se hidrolizó igual que a) pero en atmósfera de hexano en lugar de CO. c) Una tercera porción se trató también como a) pero llenando el balón con CO, evacuándolo, y repitiendo ambas operaciones varias veces, agitando luego de cada agregado de CO

fresco, con el objeto de determinar si la posible impureza proviene del monóxido de carbono. Luego se hidrolizó igual que a).

d) Otra porción se colocó en un recipiente en atmósfera de hexano y se llevó a presión ambiente con oxígeno, observándose al agitar un neto calentamiento de la solución y una disminución de la presión interna. Al cabo de 30 minutos se hidrolizó con agua.

e) Finalmente, la quinta porción se expuso al aire antes de la hidrólisis y se le agregó agua destilada común, esto es, se hidrolizó sin cuidados especiales para prevenir la entrada de oxígeno ambiental.

Los productos obtenidos según a), b) y c) mostraron estar compuestos por los tres productos principales de reacción, contaminados sólo por trazas de los productos de oxidación. Esto demuestra que la aparición de los productos minoritarios no es parte esencial de la reacción de amiduro con CO sino un paso posterior, relacionado con la presencia de alguna impureza, seguramente oxígeno, que no se introduce con el monóxido de carbono sino en una etapa ulterior. En la hidrólisis según d) se obtuvieron cantidades despreciables de DIBF y TBT, una disminución de la masa de DIBG respecto de la obtenida según el tratamiento a) y la aparición de todos los productos secundarios. Las porciones hidrolizadas según e) mostraron una mezcla de todos los productos. Estos dos últimos resultados demuestran no sólo que en presencia de oxígeno pueden producirse todos los compuestos secundarios sino también que la contaminación con oxígeno puede traducirse en importantes reacciones secundarias si no se efectúa una hidrólisis cuidadosa.

Establecido que sólo los tres productos principales men-

cionados más arriba se obtienen por reacción entre CO y dibutilamido de litio y posterior hidrólisis, y que los demás productos provienen de reacciones secundarias, evitables con un tratamiento cuidadoso de la mezcla de reacción, es posible concentrarse en el mecanismo y en las condiciones de obtención de los primeros, dejando los resultados cuantitativos de las experiencias de oxidación con oxígeno para más adelante, donde esos datos aclararán aspectos de la estructura de los intermediarios finales de la reacción, antes de la hidrólisis.

#### Influencia de la amina libre

Como se mostró en los dos primeros capítulos es muy poco lo que se sabe acerca de la estructura de los compuestos organolíticos en general, y mucho menos aún sobre las aminas litiadas y sobre los distintos intermediarios, litiados en átomos de oxígeno o de carbono, que se irán proponiendo como parte del mecanismo de la reacción de carbonilación. Estas especies iónicas y de alta energía deben estabilizarse de manera importante por interacción con otros dipolos y, en un medio aprótico y relativamente poco polar, es muy posible que formen dímeros u oligómeros diversos, con otras moléculas idénticas o distintas de ellas mismas. Por lo tanto, cuando se habla de una especie dada debe entenderse que se trata de esa especie aislada solvatada, o bien de algún oligómero o complejo cualquiera que contiene dicha especie o que actúa como dador, químicamente equivalente, de la misma.

La absoluta carencia de datos previos y la complejidad de la reacción tornan imposible estudiar aspectos sutiles del mecanismo como serían, por ejemplo, la estructura e influencia de

los distintos complejos que se pueden formar entre los intermedios. En cambio, sí es posible estudiar el efecto que sobre la totalidad de la reacción tiene la presencia de amina, de la cual se sabe que forma complejos con el amiduro que, en otros casos, afectan considerablemente la reactividad de este último (ver Cap. 1). Es importante estudiar este efecto ya que siempre existe cierta cantidad de amina, variable según el tratamiento previo de la muestra, en el amiduro reactivo. Se llevaron a cabo varias reacciones en condiciones standard, THF como solvente y 0 °C de temperatura de reacción, variándose en cada caso la relación inicial  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$ . En la Tabla 6 se muestran los resultados como porcentajes en peso de DIBF (40), DIBG (41) y TBT (42), considerando como 100 % la mezcla de los tres

Tabla 6

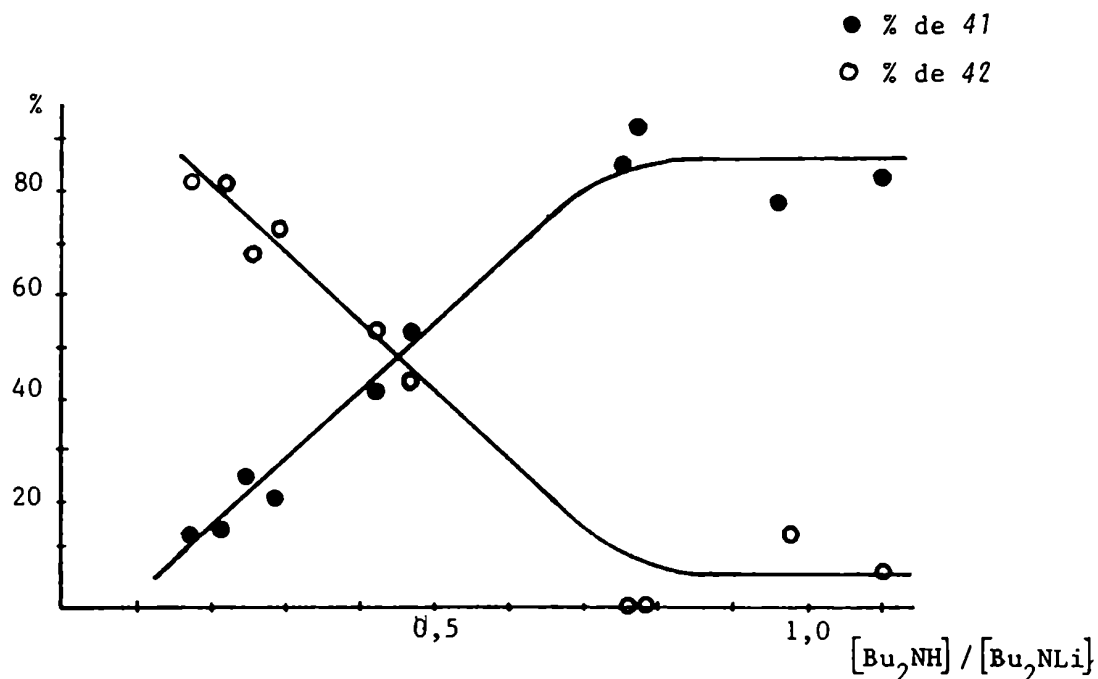
Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °C

Efecto de relación  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$

$[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$	40	41	42
0,17		14,7	85,3
0,21	3,8	14,6	81,6
0,25	5,3	25,6	69,1
0,29	3,9	22,7	73,4
0,42	5,6	41,4	53,0
0,47	5,1	52,4	42,5
0,76	14,8	85,2	-
0,78	6,0	94,0	-
0,97	6,8	78,4	14,8
1,10	9,4	83,2	7,4

Figura 6

Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y  $\text{CO}$  en THF a  $0^\circ\text{C}$ , con distintas relaciones iniciales  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$ . Porcentaje de 41 y 42 en la mezcla de 40, 41 y 42



Como puede apreciarse en la Figura 6, se observa una fuerte dependencia de la composición de la mezcla de productos de reacción con la proporción de amina presente. Si bien los datos tienen una forma sugestiva, observándose una variación casi lineal del porcentaje de TBT o DIBG para bajas relaciones  $[\text{amina}]/[\text{amiduro}]$  y, posteriormente, a partir de un valor de 0,7 para esa relación, se produce un *plateau*, es aventurado extraer de ello conclusiones mecanísticas. En efecto, además de su simple influencia como co-solvente, la amina puede intervenir en el mecanismo de obtención de más de un producto, en varias formas posibles.

El agregado de amina puede desplazar equilibrios donde

participan complejos entre la amina y diversos intermediarios de la reacción (activándose así vías que conducen a un producto frente a otras que conducen a otros); también pueden ocurrir equilibrios ácido-base entre el par (amina-amiduro) y pares (intermediario li-tiado-intermediario protonado), y sus respectivas posiciones de equilibrio pueden desplazarse por agregado de amina, con resultados similares a los anteriores.

La actividad de la dibutilamina puede deberse a la basicidad del nitrógeno, a la presencia del hidrógeno, o a ambos. Para decidir entre estas posibilidades se llevaron a cabo reacciones de carbonilación de dibutilamiduro de litio en presencia de poca amina secundaria ( $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}] \approx 0,2$ ) y de cantidades variables de tributilamina, base de Lewis no protónica, en las relaciones que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a  $0^\circ\text{C}$ <sup>a</sup>

Efecto de agregado de  $\text{Bu}_3\text{N}$

$[\text{Bu}_3\text{N}] / [\text{Bu}_2\text{NLi}]$	40	41	42
0,30	10,9	14,4	74,8
1,15	13,7	14,0	72,2
1,24	9,9	16,3	73,8

<sup>a</sup>  $[\text{Bu}_2\text{NLi}] = 1 \text{ M}$ ;  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}] = 0,2$ ; % relativos de los tres productos mayoritarios

Se observa claramente que el agregado de tributilamina no tiene en absoluto un efecto similar al de la dibutilamina. Apenas se nota un ligero incremento en la obtención de DIBF a expen-



sas de TBT, independiente, dentro del rango estudiado, de la cantidad de amina terciaria agregada.

De la comparación de las Tablas 6 y 7 puede concluirse que el protón amínico es esencial en la participación de la dibutilamina en la reacción, la que intervendría ya sea a través de un intercambio ácido-base o en la formación de uno o varios complejos intermediarios. Esto está de acuerdo con los resultados ya descriptos obtenidos por Narita y col.<sup>35</sup>.

En consecuencia, en las siguientes experiencias, donde interesa estudiar el comportamiento de la reacción frente a otras variables, se optó en general por fijar el valor de la relación  $[amina]/[amiduro]$  en la zona del *plateau*, de modo que pequeñas variaciones en esa relación (difícilmente controlables según puede verse en la parte experimental) no impliquen una variación significativa e indeseada de las condiciones de reacción. Cuando se trabajó fuera del *plateau* ello se indica expresamente.

Se estudió a continuación de manera sistemática la influencia sobre la composición de la mezcla de productos de reacción de algunas de las variables más importantes, a saber: concentración inicial de amiduro de litio, temperatura y solvente.

#### Efecto de la concentración inicial de amiduro de litio

Se llevaron a cabo reacciones con concentraciones de reactivo entre 0,15-1,5 M. Soluciones más concentradas que 1,5 M traen aparejados inconvenientes por su viscosidad en la manipulación y sobre todo en la agitación durante la reacción, factor que, como veremos más adelante, influye decisivamente en los resultados y, por lo tanto, debe mantenerse constante en esta experiencia. Por o-

tro lado, si bien es posible trabajar con soluciones más diluidas que 0,15 M, a medida que la concentración de reactivo disminuye se torna más difícil controlar y asegurar su valor. Las reacciones se llevaron a cabo con una relación  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$  alrededor de 0,3, fuera del *plateau*, en una zona donde son de esperar cantidades significativas de los tres productos principales. Los datos figuran en la Tabla 8, como porcentajes de esos tres compuestos en la suma total de productos de reacción.

Tabla 8

Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °C

Efecto de la concentración inicial de amiduro de litio

$\text{Bu}_2\text{NLi}$ M	$[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$	40	41	42
0,15	0,30	-	37,7	62,2
0,37	0,32	2,1	30,0	67,9
0,85	0,29	5,1	24,5	68,6
1,50	0,30	9,2	22,4	64,1

De los resultados anteriores puede concluirse que, si se mantiene constante la relación  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$ , una variación de diez veces en la concentración de amiduro no modifica la producción de TBT y los porcentajes de DIBF y DIBG varían moderadamente y en forma interdependiente.

Efecto de temperatura

Se llevaron a cabo reacciones en condiciones standard, a temperaturas entre -95 °C y 50 °C. Además de los datos de composi-

ción de la mezcla de reacción se obtuvieron velocidades de reacción medidas a través de la velocidad de consumo de monóxido de carbono. Dado lo complejo de la reacción en estudio no se buscó un resultado cinético preciso, que pueda luego relacionarse con uno u otro mecanismo de reacción, sino un dato semicuantitativo, que permita decir que, en ciertas condiciones, la reacción es, globalmente, más o menos rápida que en otras.

La velocidad de absorción de gas es máxima en el comienzo de la reacción y tiende a cero a medida que transcurre el tiempo. En la práctica, no se detecta ya absorción al cabo de un tiempo relativamente corto (entre diez y treinta minutos). De todas maneras, como la determinación de ese momento es, obviamente, dificultosa, se tomó como medida indicativa de la velocidad de reacción el tiempo necesario para que se consuma la mitad del volumen de monóxido de carbono absorbido a tiempo infinito. Este tiempo, que denominaremos tiempo de reacción medio, se determinó interpolando el dato correspondiente a la mitad de la absorción a tiempo infinito en una relación lineal obtenida por cuadrados mínimos del logaritmo del volumen absorbido en función del logaritmo del tiempo. Los últimos puntos de cada reacción se apartan considerablemente de la linealidad y fueron descartados, tomándose en cuenta solamente los primeros dos tercios de la reacción, con lo que se obtienen rectas con coeficientes de correlación mayores que 0,99. Los resultados para cinco temperaturas distintas pueden verse en la Tabla 9, nuevamente, en forma de porcentajes en peso de cada uno de los productos principales sobre la totalidad de los productos de reacción.

Tabla 9  
 Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF  
 Efecto de temperatura

Temperatura °C	40	41	42	Tiempo de reacción medio min
50 <sup>a</sup>	3,1	83,3	-	1,90
25 <sup>a</sup>	7,4	72,4	-	1,92
-40	8,0	63,8	23,0	3,38
-78	32,5	47,8	17,3	6,84
-95	82,7	17,3		11,00

<sup>a</sup>En las reacciones a 25 °C y 50 °C se obtuvieron también cantidades significativas de dibutilglicolamida (43) y de tetrabutilurea (44) (5-10 %)

Efecto de solvente y de agregado de cosolventes

La información sobre el comportamiento de la reacción en distintos solventes tiende a aclarar tres cuestiones distintas:

i) el efecto que en general tiene sobre los productos la polaridad del solvente. ii) el efecto que pueden tener algunos cosolventes particulares, que pueden hallarse como impurezas provenientes de la preparación del reactivo. iii) hallar condiciones experimentales que optimicen el rendimiento de cada uno de los productos principales.

En relación con el primero de los objetivos se efectuaron reacciones de carbonilación en una serie de solventes de polaridad creciente, empezando por hexano puro, siguiendo por mezclas hexano-THF y terminando por THF con agregado de cosolventes fuertemente dadores de electrones como HMPT y DABCO; se hicieron también pruebas en éter etílico. Los resultados, expresados como porcentajes

en peso de los productos principales de reacción, figuran en la Tabla 10.

Tabla 10  
Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO a 0 °C  
Efecto de solvente

Solvente	40	41	42
Hexano	5,6	46,8	45,0
Hexano-THF 3,5:0,5	7,8	42,5	45,0
Hexano-THF 1:1	14,8	78,9	-
THF	12,4	74,4	-
$\text{Et}_2\text{O}$	16,9	67,0	12,7
THF-DABCO 12:1	1,9	45,3	48,3
THF-HMPT 5:1		89,6	7,5

Puede observarse que, en general, la producción de DIBG aumenta con la polaridad del solvente, llegando a un valor de casi el 90% en THF-HMPT 5:1. Es también notable el efecto de un pequeño agregado de DABCO, como ya se había observado en otras reacciones de carbonilación en este mismo laboratorio<sup>83,85</sup>.

Entre los compuestos que pueden estar presentes como impurezas en el reactivo se cuenta, además del hexano, principalmente la amina y menos probablemente haluros de litio y alcóxidos de litio.

Ya se vió antes que la amina tiene un marcado efecto sobre la reacción, no ya como cosolvente, sino participando activamente en el mecanismo de obtención de los diversos productos. Sin embargo ese efecto, fuerte y muy dependiente de la relación  $[amina]/[amiduro]$ , tiene un *plateau* a partir de un valor 0,7-0,8 para esa relación. Interesa estudiar ahora el efecto de una cantidad mucho mayor de amina, al margen del efecto mencionado anteriormente.

Los haluros de litio pueden introducirse como impurezas en la preparación del butil-litio con el que se preparan los amiduros, tiene por ello interés general estudiar el efecto de su presencia en el medio de reacción. Se llevaron a cabo carbonilaciones de dibutilamiduro de litio con agregado de cloruro y bromuro de litio.

Los alcóxidos de litio pueden provenir de la preparación del butil-litio o bien del ataque sobre moléculas del solvente etéreo por parte del reactivo litiado. Se llevaron a cabo reacciones con agregado previo de *n*-butóxido de litio.

Los resultados de las reacciones con agregado de probables impurezas puede observarse en la Tabla 11, donde aparecen como siempre porcentajes en peso de los principales productos dentro del total de productos obtenidos.

Tabla 11Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °CEfecto de agregado de  $\text{Bu}_2\text{NH}$ , haluros y alcóxido de litio

Solvente	40	41	42
THF	13,2	79,1	-
THF- $\text{Bu}_2\text{NH}$ 3:1	27,7	69,1	-
THF- $\text{ClLi}^a$	32,3	12,2	28,3
THF- $\text{BrLi}^a$	5,7	43,4	33,0
THF- <i>n</i> - $\text{BuOLi}^b$	36,4	35,6	3,5

<sup>a</sup>Se agregaron 500 mg de sal por cada 4 ml de THF. El  $\text{BrLi}$  se disolvió completamente, no así el  $\text{ClLi}$ , que lo hizo sólo parcialmente, trabajándose en este último caso con la solución saturada en presencia del exceso sólido.

<sup>b</sup>Se agregaron 200 mg de *n*-butóxido de litio en 4 ml de THF.

El agregado de dibutilamina produce un aumento en la cantidad de DIBF obtenida, a expensas de la DIBG. Para los haluros de litio las variaciones de composición de productos son más importantes. En ambos casos (cloruro y bromuro) se observó que la absorción de monóxido de carbono es bastante más lenta que en ausencia de la sal, lo cual probablemente se debe, al menos en parte, a una agitación mucho menos enérgica originada en un pronunciado aumento de la viscosidad de la solución y, en el caso del cloruro, a la presencia de partículas de sólido en suspensión. Además la agitación deficiente puede ser responsable de buena parte de los cambios de composición de los productos en relación a la reacción en THF puro.

Es significativa también, en todas las reacciones en presencia de haluros de litio, la aparición de importantes cantidades de dibutil glicolamida (43) y de tetrabutilurea (44) (entre el 2,5% y el 20% de la suma de productos).

El agregado de alcóxido de litio tuvo efecto no sólo sobre la proporción relativa en que se produjeron los compuestos principales de reacción sino también en la aparición de varios otros productos secundarios, algunos no identificados.

En la búsqueda de condiciones de optimización para la obtención de cada uno de los productos principales lo más significativo es el buen rendimiento con que se obtiene la DIBG cuando se agrega HMPT como cosolvente. Esto nos indujo a llevar a cabo nuevas experiencias, con agregados crecientes de HMPT. Los resultados, como porcentajes de DIBG sobre la totalidad de los productos de reacción, figuran en la Tabla 12.

Tabla 12

Reacción de  $Bu_2NLi$  y CO en THF a 0 °C

Efecto de agregado de HMPT

Relación THF-HMPT	4,0:0,8	4,0:1,2	4,0:2,0	4,0:4,0
Porcentaje de 41	89,6	90,0	97,0	100,0

A partir de estos datos de puso a punto la técnica de obtención de DIBG que figura en el Cap. 7



Reacciones de carbonilación de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  en presencia de haluros de alquilo

Se llevaron a cabo reacciones de carbonilación en presencia de cloruro y bromuro de butilo (ver parte experimental), con el objetivo primario de atrapar al ión carbamoílo,  $\text{Bu}_2\text{NCO}^-$ , presunto primer intermediario de la reacción, y obtener N,N-dibutilvaleramida (DIBV), lo cual, en caso de obtenerse buenos rendimientos, permitiría disponer de un método sintéticamente interesante de obtención de amidas superiores. Los resultados de estas experiencias tienen interés también, como se verá más adelante, para la discusión del probable mecanismo de reacción.

Se usaron dos haluros de alquilo primarios para disminuir el peligro de reacciones competitivas de eliminación. Según indicaron resultados cualitativos previos, dos reacciones diferentes conspiran contra el objetivo buscado: por un lado la alquilación del amiduro reactivo por parte del haluro para producir la amina terciaria, reacción que será tanto más importante cuanto más enérgicas sean las condiciones de alquilación. Por el otro, el conjunto de reacciones que puede sufrir el carbamoílo que conducen a los productos habituales de la reacción de carbonilación. En este caso, cuanto más enérgicas sean las condiciones de alquilación más se favorecerá la reacción buscada frente a las habituales. De resultados de esta doble competencia debe haber ciertas condiciones intermedias en las que la obtención de amidas superiores sea máxima. Se probaron dos haluros, cloruro y bromuro de butilo, y dos temperaturas distintas,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Los resultados, expresados como porcentajes en peso de cada uno de los compuestos indicados sobre la

mezcla total de productos, figuran en la Tabla 13

Tabla 13

Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °C  
en presencia de haluros de alquilo

Haluro de alquilo	Temp. °C	40	41	42	$\text{Bu}_3\text{N}$	DIBV
ClBu	0	5,9	57,8	26,9		5,3
ClBu	-60	56,9	41,8		1,3	
BrBu	0	14,4	15,8		69,4	
BrBu	-60	15,0	39,4	6,4	23,6	15,0

Se observa en la Tabla 13 un rendimiento general muy bajo de valeramida. En la mayor parte de los casos el carbamóilo prefiere reaccionar por los caminos que conducen a los productos habituales de carbonilación. Cuando el medio es más fuertemente alquilante, en el caso por ejemplo en la tercera fila, la alquilación del amiduro es la reacción más importante, y aún así las vías que conducen a la DIBF, DIBG y TBT predominan sobre la que produce DIBV. Quizás utilizando el amiduro de alguna amina con muy fuertes impedimentos estéricos (de modo de reducir a un mínimo la producción de amina terciaria) fuera posible encontrar condiciones bajo las cuales se obtuvieran cantidades mayores de las amidas buscadas.

Influencia de las condiciones de agitación

Se observó cualitativamente que la energía de la agitación tiene marcada influencia en la composición de la mezcla de

productos obtenida. Es imposible, por el diseño del reactor usado, definir un parámetro cuyo valor esté relacionado con las condiciones de flujo de la solución de reactivo (esto es, definir y poder medir un número de Reynolds para cada reacción). Por ello se llevaron a cabo reacciones en condiciones standard con un muy reducido número de condiciones de agitación gruesamente diferentes, de modo de poder caracterizar visualmente a cada una de ellas sin que quepan dudas; para los fines perseguidos es suficiente.

Se realizaron reacciones en las condiciones de agitación empleadas hasta ahora en todas las reacciones de carbonilación (o sea, condiciones de agitación standard), caracterizada por ser muy enérgica, con flujo de la solución altamente turbulento; con agitación suave, en condiciones de flujo laminar en la casi totalidad de la solución, prácticamente sin formación de vórtice; y, finalmente, sin agitación, con la solución en reposo. Los resultados, como porcentajes en peso de los tres productos principales de reacción sobre la mezcla total de productos obtenidos, pueden observarse en la Tabla 14.

Dada la notable influencia de la agitación sobre la proporción relativa de productos se trabajó siempre con agitación muy intensa, que es la más fácilmente reproducible.

Las conclusiones que pueden derivarse de los resultados precedentes, además de emplearlos en la descripción de las condiciones óptimas de síntesis de cada producto, se integrarán en una propuesta mecanística, junto con los resultados del resto del presente capítulo, en el capítulo siguiente.

Tabla 14

Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °C  
Influencia de las condiciones de agitación

Agitación	40	41	42
intensa	17,2	71,6	-
suave	32,5	64,2	0,3
nula	38,7	45,0	0,6

Reacciones de otras aminas secundarias litiadas con monóxido de carbono.

Estudio de la reacción del N,N-diciclohexilamiduro de litio

Además del estudio completo de la reacción del dibutilamiduro de litio con monóxido de carbono, objetivo fundamental del presente trabajo, se examinaron también reacciones de otras aminas secundarias litiadas. Este estudio permite establecer los alcances de los resultados expuestos anteriormente. Esto reviste particular interés en este caso por la complejidad de la reacción, que la hace potencialmente muy susceptible a depender fuertemente de la estructura del sustrato, como se observa en otras reacciones de carbonilación, y como podría esperarse en la que nos ocupa, por los resultados en muchos casos contrapuestos de algunos trabajos relacionados con la reacción en estudio.<sup>88-93</sup>

Como segunda amina para litiar y carbonilar se escogió la diciclohexilamina. Esta presenta, desde el punto de vista de su manipulación en el laboratorio, las mismas ventajas que la dibutilamina: fácilmente accesible y purificable, se metala simple y regioespecíficamente en el nitrógeno para dar un producto cristalino e insoluble en éter de petróleo, que puede, a su vez, ser fácilmente purificado y secado (ver parte experimental). Tiene además un peso molecular bastante elevado, lo cual facilita el manejo de los compuestos que se produzcan y la preparación independiente de los standards e intermediarios necesarios. Por otra parte, es un sustrato interesante, ya que, a diferencia de la dibutilamina, la diciclohexilamina exhibe serios impedimentos estéricos, y representa entonces una buena prueba para estudiar la generalidad de los

resultados obtenidos con la dibutilamina.

El dicitclohexilamiduro de litio reacciona con monóxido de carbono en condiciones standard similares a las empleadas para el dibutilamiduro para producir los mismos productos principales, con grupos ciclohexilo en vez de butilo. Su aislamiento, purificación e identificación aparecen en la parte experimental. Se llevaron a cabo en primer término reacciones de carbonilación variando la temperatura de reacción (ver técnica en parte experimental). Los resultados, expresados como porcentajes de N,N-dicitclohexilformamida (DICHF) (47), N,N-dicitclohexilglioxilamida hemihidrato (DICHG) (48) y N,N,N',N'-tetracitclohexilhidroximalonamida (tetracitclohexiltartronamida, TCHT) (49), sobre la totalidad de los productos de reacción pueden observarse en la Tabla 15

Tabla 15

Reacción de  $(c-C_6H_{11})_2NLi$  y CO en THF  
Efecto de Temperatura

Temp. °C	47	48	49
50	54,4		5,5
20	46,0	0,5	2,5
0	24,0	41,5	9,0
-78	21,0	34,0	34,5
-95	57,0	2,5	6,5

Con respecto a la naturaleza de los principales produc-

tos de reacción se observa un comportamiento bastante similar entre el diciclohexilamiduro de litio y el dibutilamiduro (ver Tabla 9). Una notable diferencia es la alta proporción de DICHF en relación con la DICHG. La proporción de TCHT obtenida y su dependencia con la temperatura, con un pico alrededor de los  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , son bastante similares a los resultados correspondientes en el caso del dibutilamiduro de litio.

Se efectuaron también carbonilaciones de diciclohexilamiduro de litio en distintos solventes, tomando como variable, al pasar de un solvente a otro, su capacidad dadora de electrones, desde el hexano, donde es mínima, hasta mezclas THF-HMPT 1:1. Los resultados, calculados de manera similar a los de la Tabla 15, pueden observarse en la Tabla 16.

La dependencia de la composición de la mezcla de reacción con la polaridad del solvente muestra características muy similares a las observadas con dibutilamiduro de litio (ver Tabla 10). Tal como ocurre con el efecto de temperatura, se observa un porcentaje bastante mayor de DICHF a expensas de una disminución en el rendimiento de DICHG en comparación con la reacción del dibutilamiduro. Es necesario aclarar que en las reacciones correspondientes a las tres primeras filas de la Tabla 16, llevadas a cabo en un solvente conteniendo hexano, el reactivo estaba sólo parcialmente disuelto al comenzar la absorción del gas, produciéndose una rápida disolución a medida que la reacción progresaba (ver más detalles en la parte experimental). Por los resultados obtenidos este hecho parece tener cierta influencia sobre la composición de la mezcla de productos, y, más evidente aún, sobre la velocidad de absorción

Tabla 16  
 Reacción de  $(\text{o-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$  y CO a 0 °C  
 Efecto de solvente

Solvente	47	48	49	Tiempo de reacción medio min.
Hexano	25,0	10,0	56,0	19,5
Hexano-THF 4,5:0,5	27,5	5,0	58,0	2,7
Hexano-THF 1:1	40,0	18,0	35,0	1,9
THF <sup>a</sup>	28,0	43,0	9,0	3,8
THF-DABCO 12:1	58,5	32,5	-	3,4
THF-HMPT <sup>a</sup> 4:1	16,0	51,5	15,0	3,5
THF-HMPT 1:1	7,0	85,5	5,5	4,7

<sup>a</sup>Se obtiene también una cantidad relativamente importante de N,N-diciclohexilhidroxiacetamida (N,N-diciclohexilglicolamida), alrededor del 15% de la mezcla total de productos.

del monóxido de carbono, traducida en tiempos medios de reacción atípicos especialmente en las dos mezclas THF-Hexano. La razón de esta influencia es, aparte, obviamente, de la disminución de la concentración de amiduro de litio durante la primera parte de la reacción, una importante disminución de la viscosidad de la solución por incompleta solubilización del amiduro, en contraste por ejemplo con la alta viscosidad de las soluciones más concentradas de diciclohexilamiduro de litio en THF, las cuales son, a su vez, bas-



tante más viscosas a simple vista que soluciones similares de dibutilamido de litio.

Es necesario agregar también que en las cromatografías gas-líquido que se realizaron para analizar cuantitativamente las distintas mezclas de reacción se detectaron otros compuestos, presentes en muy pequeña cantidad, de modo tal que su suma alcanza apenas a algunas unidades por ciento del total producido. Este conjunto numeroso de compuestos obtenidos en cantidades muy pequeñas aparece en mayor o menor medida en todas las reacciones de dicitclohexilamido de litio, no importa en que condiciones se hayan llevado a cabo (aunque representan una fracción mayor de la mezcla total de productos cuando los tiempos o las temperaturas de reacción son mayores), y parece estar relacionada con cierta inestabilidad propia del grupo  $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{N-}$  más que con la reacción de carbonilación en sí. En favor de esto está el hecho de que en la mayor parte de otras reacciones llevadas a cabo con compuestos N,N-dicitclohexil-alquilados analizadas de manera similar a las reacciones de carbonilación se observaron situaciones similares. Finalmente, y para corroborar lo anterior, se analizaron por CGL extractos orgánicos obtenidos a partir de muestras de dicitclohexilamido de litio hidrolizadas al cabo de aproximadamente un mes de preparado el reactivo, observándose similarmente pequeños picos de impurezas.

Los resultados obtenidos en solventes conteniendo HMPT son especialmente importantes porque muestran que, en consonancia con los resultados para dibutilamido de litio (ver Tablas 10 y 11), ése es el camino general para producir buenos rendimientos de glioxilamida. Nuevamente se observa que aunque los resultados cua-

litativos son iguales para ambas aminas cuantitativamente en el caso de la dicitclohexilamina se obtiene algo menos de glioxilamida que en el caso de la dibutilamina.

Se llevaron a cabo también reacciones de carbonilación de dicitclohexilamiduro de litio en presencia de haluros de litio y de exceso de dicitclohexilamina, similarmente a lo hecho con el dibutilamiduro. Los resultados expresados como porcentajes en peso de cada producto sobre la totalidad de los compuestos obtenidos pueden observarse en la Tabla 17; nuevamente se manifiesta un notable incremento de la producción de DICHF.

Tabla 17

Reacción de  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$  y CO a 0 °C

Efecto del agregado de haluros de litio y de  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}$

Solvente	47	48	49	Tiempo de reacción medio min.
THF- $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}$ 4:1	68,5	27,5	-	5,8
THF-ClLi <sup>a,b</sup>	34,0	33,1	0,5	2,3
THF-BrLi <sup>b</sup>	95,0	4,2	-	13,4

<sup>a</sup>Se obtiene también un porcentaje importante (cerca del 25%) de N,N-dicitclohexilglicolamida

<sup>b</sup>Se agregaron 500 mg de haluro de litio por cada 5 ml de THF. El BrLi se disolvió completamente, no así el cloruro de litio, que lo hizo sólo parcialmente, trabajándose en este último caso con la solución saturada en presencia del exceso sólido

El agregado de amina trae aparejado, como en el caso del dibutilamido de litio, un aumento de la cantidad de formamida obtenida, a expensas de la glioxilamida. El agregado de bromuro de litio permite obtener DICHF casi como único producto. En estos últimos dos casos hay un efecto producido por el aumento, a simple vista considerable, de la viscosidad de la solución de reactivo. En el caso del haluro de litio debe existir también un importante efecto químico, de naturaleza no muy clara. (en especial en comparación con los resultados contrapuestos del agregado de la misma sal en el caso del dibutilamido de litio). De todas maneras el resultado es sintéticamente interesante.

El último tipo de reacción estudiado particularmente con dicitclohexilamido de litio es su carbonilación en presencia de haluros de alquilo.

Se trabajó similarmente a las reacciones de dibutilamido de litio (ver parte experimental), a dos temperaturas,  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y con cloruro y bromuro de butilo. Los resultados pueden observarse en la Tabla 18.

Como era previsible a partir de los resultados de carbonilación de dibutilamido de litio en condiciones similares, el uso de una amina con grupos alquilo más voluminosos trae aparejado una disminución sustancial de la reacción secundaria de alquilación del amido ( $69,4\%$  de  $\text{Bu}_3\text{N}$  contra  $3,75\%$  de  $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NBu}$  en el caso más favorable para esta reacción, con  $\text{BrBu}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y un aumento considerable en el rendimiento de la valeramida.

Tabla 18

Reacción de  $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$  y CO en THF a 0 °C  
en presencia de haluros de alquilo

Haluro	Temp. °C	BuN $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2$ <sup>a</sup>	$(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCOBu}$ <sup>a</sup>
ClBu	0	0,1	4,5
ClBu	-60		2,7
BrBu	0	3,8	15,3
BrBu	-60	1,0	33,9

<sup>a</sup>Expresado como porcentaje en peso sobre la mezcla de productos

Los rendimientos en este último caso son suficientemente buenos como para justificar lo supuesto cuando se trató la carbonilación de dibutilamiduro en presencia de haluros de alquilo, en el sentido que para algunas aminas, en particular las impedidas estéricamente, debe ser posible optimizar la reacción de modo de obtener rendimientos buenos de la amida producto de la alquilación del carbamóilo.

El conjunto de resultados obtenidos con dicitclohexilamina es cualitativamente y, dentro de ciertos límites, cuantitativamente similar al correspondiente con dibutilamina, pese a la importante diferencia que representa el congestionamiento estérico en el primero de los casos.

Visto que los resultados detallados obtenidos para la reacción entre dibutilamiduro de litio y monóxido de carbono tie-

nen esencialmente validez para otras aminas, se probó la reacción en algunas pocas condiciones, las más representativas, con otras tres aminas: dipentilamina, elegida como otra representante de aminas simples, sin impedimento estérico ni otra complicación aparente; ciclohexilisopropilamina, como segundo reactivo impedido estéricamente, del tipo de la diciticlohexilamina; y morfolina, amina especialmente no impedida y con un heteroátomo en su parte alquílica. Las técnicas de obtención de los amiduros de litio correspondientes así como las reacciones con monóxido de carbono y posterior tratamiento de la mezcla de reacción, y la determinación cuali y cuantitativa de los productos obtenidos por comparación contra standards, cgl y/o cgl-em figuran en la parte experimental.

#### Estudio de la reacción del dipentilamiduro de litio

El reactivo es parcialmente soluble en éter de petróleo (solvente en el que se preparó). Se trabajó con el precipitado, aislado y tratado de manera similar al dibutilamiduro de litio, disolviéndolo luego en éter de petróleo-THF, THF puro o THF-HMPT.

En hexano la solución sobrenadante obtenida al preparar el reactivo, (que contiene una cierta cantidad de amiduro por ser este, como ya se mencionó, parcialmente soluble), se concentró y luego se diluyó con THF. La reacción de esta solución con monóxido de carbono produjo una mezcla de reacción esencialmente similar a la obtenida en condiciones parecidas a partir del amiduro precipitado.

Los resultados de las diversas reacciones pueden verse en la Tabla 19.

Tabla 19

Reacción de  $(n-C_5H_{11})_2NLi$  y CO a 0 °C<sup>a</sup>

Solvente	N,N-dipentil- formamida	N,N-dipentil- glioxilamida
Eter de pet.-THF 1:2	19,0	68,5
THF	7,7	79,2
THF-HMPT 1:2	3,7	89,9

<sup>a</sup>No se obtuvo N,N,N',N'-tetrapentilhidroximalonamida en ninguno de los casos. En los tres solventes probados se obtuvieron rendimientos de alrededor del 10% de un tercer producto, presumiblemente N,N',N'-tetrapentilurea (ver parte experimental)

El comportamiento del dipentilamiduro de litio es, como puede observarse, muy similar al del dibutilamiduro. Ello es razonable considerando que ambas aminas se parecen mucho, y al mismo tiempo es una buena prueba de la reproducibilidad y generalidad de los estudios llevados a cabo con dibutilamiduro.

#### Estudio de la reacción del ciclohexilisopropilamiduro de litio

Este amiduro es completamente soluble en el éter de petróleo donde se prepara. Se trabajó directamente con la solución original, llevando a cabo la reacción en condiciones standard. Los resultados pueden observarse en la Tabla 20, expresados como porcentajes en peso de los productos allí indicados respecto de la masa total de productos obtenidos.

Tabla 20

Reacción de  $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-}c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{NLi}$  y CO a 0 °C

Solvente	<i>i</i> -Pr- <i>c</i> -Hex- formamida	<i>i</i> -Pr- <i>c</i> -Hex- glioxilamida	<i>i</i> -Pr- <i>c</i> -Hex- tartronamida
Eter. de pet.	38,5	27,5	29,0

Nuevamente los resultados son coherentes, observándose una mayor producción de ciclohexilisopropilformamida a expensas de la ciclohexilisopropilglioxilamida, conforme podría preverse en virtud de los importantes requerimientos estéricos de la amina utilizada. El tiempo de reacción medio (15,5 minutos) se asemeja más al del diciticlohexilamiduro (19,5 minutos) que al del dibutilamiduro de litio (ca. 6 minutos).

Estudio de la reacción del morfolilamiduro de litio

En este caso el reactivo es insoluble en éter de petróleo y se pudo trabajar normalmente. Fue necesario, en cambio, tener especial cuidado en la hidrólisis debido a que los productos obtenidos son mucho más solubles en agua que en cualquier solvente orgánico con los que se los pretenda extraer (los detalles figuran en la parte experimental).

Los resultados de las reacciones de carbonilación pueden observarse en la Tabla 21, expresados como porcentajes en peso de cada compuesto sobre la totalidad de los productos.

Tabla 21

Reacción de  $\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}}\text{Li}$  y CO a 0 °C<sup>a</sup>

Solvente	Morfolil- formamida	Morfolil- glioxilamida	Tiempo de reacción medio min.
THF	80,0	20,0	1,05
THF-HMPT 1:1	18,9	81,1	0,36

<sup>a</sup> Sólo se obtuvieron los dos productos mencionados en la Tabla.

Los resultados están también en este caso dentro de lo esperable. La proporción de formamida respecto de la glioxilamida es la más alta obtenida en estas condiciones, pero está dentro del orden esperado. También se observa, en coincidencia con los resultados de otras aminas, un significativo aumento en el rendimiento de glioxilamida con el agregado de HMPT, provocado seguramente por un aumento en la velocidad de inserción de la segunda molécula de CO.

En conjunto, la reacción de carbonilación estudiada resulta ser general y reproducible para sustratos bien variados. Los productos obtenidos son, en todos los casos, los mismos, así como también el efecto de distintas variables sobre el rendimiento de cada uno de ellos. Cabe hacer notar que cambios energéticos muy pequeños en las estabilidades relativas entre intermediarios pueden introducir variaciones muy significativas en el porcentaje con que se obtiene cada uno de los productos, y entonces las coincidencias observadas para los distintos amiduros deben implicar esque-



mas mecanísticos probablemente muy similares para todas las reacciones vistas. De los estudios presentados pueden extraerse inferencias que permiten pronosticar el posible comportamiento de otros amiduros, como así también sugerir las mejores condiciones de reacción para la obtención de buenos rendimientos de la formamida, la glioxilamida o la tartronamida correspondiente, respectivamente.

## CAPITULO IV

Mecanismos de las

Distintas Etapas de Reacción

Propuestas y Verificaciones de

Intermediarios de Reacción

## MECANISMO DE REACCION

A partir de los resultados presentados hasta el momento es posible plantear y discutir un posible mecanismo para la carbonilación de amidos de litio. Ante todo es necesario tener en cuenta que, tratándose de una reacción heterogénea, el primer paso es necesariamente la transferencia de monóxido de carbono al seno de la solución orgánica. El primer problema a resolver consiste en determinar como es la velocidad de absorción de gas en relación a la velocidad global de consumo del mismo por la reacción química en el interior del líquido. Se plantean tres situaciones posibles. Si la absorción de monóxido de carbono es una operación mucho más rápida que su reacción posterior entonces se trabaja todo el tiempo, salvo un muy breve intervalo inicial, en condiciones de casi saturación de la solución por el gas, y en el análisis es posible no tomar en cuenta el fenómeno de transferencia..

Si, en cambio, la reacción es mucho más rápida, la transferencia física es el paso determinante de la velocidad de consumo de CO y ésta sólo va a variar si varían los parámetros relacionados con la fluidodinámica, la solubilidad del gas, etc..

Finalmente, puede darse el caso intermedio, donde ambos procesos, la transferencia de monóxido y su reacción posterior, influyen en la velocidad de consumo del gas. Esta es la situación donde la interpretación de los resultados experimentales es más dificultosa, porque la concentración de monóxido de carbono no es fácilmente cognoscible y además es variable, temporalmente, a lo largo de la reacción, y espacialmente, desde las zonas de líquido

en contacto con el gas hacia el interior del mismo. Como se mostrará a continuación, es en esta situación en que se produce la reacción de carbonilación.

Por las características físicas del equipo donde se llevan a cabo las reacciones con monóxido de carbono es difícil normalizar y medir cuantitativamente las variables fluidodinámicas. Sin embargo, se pudieron realizar algunas mediciones semicuantitativas, que son suficientes para nuestros fines. Trabajando en condiciones lo más parecidas posible a las de reacción pero con THF puro (se está despreciando el efecto que puede tener el agregado de reactivo sobre la viscosidad de la solución y sobre la solubilidad en ella del monóxido de carbono) medidas de absorción de CO en función del tiempo indican que ella se completa en aproximadamente 20 segundos y que llega a un 90% de la saturación en 6-7 segundos. Con estos datos, con los datos absorción *versus* tiempo obtenidos para calcular tiempos de reacción medios en las experiencias de efecto de temperatura (Reacción de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  y CO, Tabla 8) y con la suposición de una cinética de absorción de CO en THF puro del tipo  $d[\text{CO}]/dt = k([\text{CO}]^\circ - [\text{CO}])$ , donde  $[\text{CO}]^\circ$  es la concentración de monóxido de carbono en THF saturado y  $[\text{CO}]$  la concentración en un momento dado; se llega a un resultado para los primeros 30-60 segundos de reacción en condiciones standard (que es cuando se produce gran parte de la reacción total) que indica que la solución tiene en promedio monóxido de carbono disuelto hasta un valor 85%-90% del valor de saturación, o sea, no se está en condiciones de control completamente de transferencia de CO ni completamente químico. Esta conclusión se ve reforzada por otros resultados. La con-

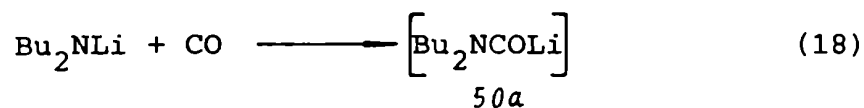
tinua y marcada disminución de la velocidad de absorción de monóxido de carbono a lo largo de cada reacción y también el aumento de los tiempos de reacción medios al disminuir la temperatura muestran claramente la importancia de la parte química en el control de la velocidad de reacción. Este último hecho indica también que, aún cuando el control no sea exclusivamente químico, éste debe ser preponderante. Por otra parte, los resultados obtenidos al variar las condiciones de agitación, si bien son difícilmente cuantificables, muestran cualitativamente que también los fenómenos de transferencia de materia tienen parte del control cinético.

No es el objetivo del presente trabajo encontrar un modelo matemático que describa aún aproximadamente el conjunto de fenómenos fluidodinámicos, de transferencia de masa y cinético-químicos que constituyen la reacción. Por lo tanto se usaron datos promediados en el tiempo, o, más exactamente, integrados a lo largo de toda una reacción, sin poder usar en la práctica datos cinéticos con objetivos mecanísticos.

#### Primer Intermediario (50)

Se puede proponer un mecanismo relativamente sencillo que dé cuenta de los tres productos principales de la carbonilación de los amiduros de litio. Dado que el dibutilamiduro de litio fue el reactivo más estudiado la mayor parte de la discusión mecanística se referirá a él, sin menoscabo de su aplicación a los otros reactivos analizados.

El primer paso químico de la reacción, común a los tres productos, es la inserción de monóxido de carbono en una unión nitrógeno-litio para formar un anión carbamoilo, (50) (Ec. 18)



Como ya se hizo notar antes, al hablar de una u otra especie no se asegura que es esa especie simplemente solvatada la que interviene; por el contrario, es probable que dicha especie se encuentre formando parte de uno o varios complejos, consigo misma o con otras especies presentes en la solución. El significado que se le debe dar entonces al intermediario carbamóilo es: el mismo como tal, solvatado, o bien un complejo del carbamóilo que actúe en forma equivalente desde el punto de vista de su comportamiento químico.

La evidencia más clara en favor de la intermediación real del carbamóilo la aportan los resultados de las reacciones de carbonilación en presencia de haluros de alquilo. (ver Tabla 13). La aparición de dibutilvaleramida debe ser el producto de la alquilación del carbamóilo (Ec. 19), en una reacción que compite con las otras propuestas para ese intermediario y que conducen a los productos normales de reacción.



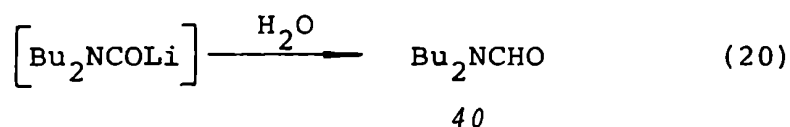
La preponderancia de una u otra vía de reacción para el carbamóilo, y con ello la mayor o menor proporción de valeramida obtenida, depende en principio, de las constantes de velocidad y de las concentraciones de las especies involucradas, que dependen a su vez unas de otras y de la solubilidad del monóxido de carbono.

De allí las distintas proporciones de valeramida obtenidas al variar las condiciones de reacción (Tabla 13).

Una prueba adicional la proporciona el siguiente hecho. Cuando se hidroliza una mezcla de reacción inmediatamente después de haber dejado en contacto la solución de dibutilamiduro de litio con monóxido de carbono, sin agitar, se obtiene, además de la mayor parte del reactivo hidrolizado (vg. dibutilamina) una pequeña cantidad de productos, constituida en su casi totalidad por formamida. Como veremos más adelante, en las reacciones normales la formamida no proviene de la hidrólisis directa del anión carbamoílo, y es, según puede observarse a todo lo largo del capítulo anterior, el menos abundante de los productos principales de reacción. Sin embargo, en el caso de una hidrólisis muy rápida como la que estamos describiendo, aparece casi como único producto y debe provenir del primer intermediario que se forma, *i.e.* el anión carbamoílo.

#### Formación de la Dibutilformamida (40)

La DIBF obtenida como producto de reacción en las condiciones normales podría tener, en principio, el mismo origen, *i.e.* hidrólisis del carbamoílo remanente de una reacción de carbonilación incompleta o proveniente de un equilibrio de aquél con intermediarios subsecuentes (Ec. 20)



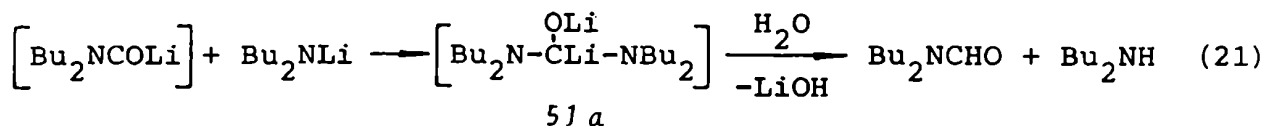
Hay varias evidencias en contra de este mecanismo simple

para la formación de DIBF. En primer término, si se supone que los pasos de reacción que conducen a la formación de una unión carbono-carbono son irreversibles, el carbamoilo, que al comienzo de la reacción, como veremos más adelante, adiciona nuevas moléculas de monóxido de carbono para formar los intermediarios siguientes, debería seguir haciéndolo, y, dejado en contacto con el gas suficiente tiempo, debería consumirse totalmente. Sin embargo, se observa una rápida absorción de CO, que cesa completamente unos minutos después de haber comenzado, obteniéndose en esas condiciones una apreciable cantidad de DIBF. Aún dejando la mezcla de reacción en contacto con monóxido de carbono toda una noche la composición de los productos no se modifica, lo que indicaría la ausencia de carbamoil-litio libre. Otra posibilidad es suponer que todos los pasos de reacción son de equilibrio, y que lo que se obtiene de DIBF proviene del carbamoilo en equilibrio con el monóxido de carbono y con los intermediarios que darán origen a los otros productos. Contra esta suposición está el hecho de que cuando se elimina el gas después de una reacción y la mezcla de productos se deja con una presión parcial de CO prácticamente nula durante varias horas se obtiene, una vez efectuada la hidrólisis, la misma composición de productos que en la reacción standard. Finalmente, si una vez concluida la absorción de monóxido, se trata una mezcla de reacción con cloruro o bromuro de butilo, en las mismas condiciones en que se llevaron a cabo las reacciones en presencia de haluros de alquilo, no se obtienen cantidades detectables de DIBV (Ec. 19). Este hecho demuestra la ausencia de carbamoilo entre los intermediarios estables, presentes en el medio de reacción antes de la hidrólisis, y



evidencia la no existencia de un equilibrio.

Descartada la posibilidad de obtención de la DIBF por hidrólisis directa del carbamóilo, se propone la ecuación 21 como mecanismo de su formación.

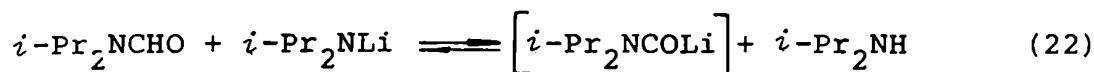


Según la misma, la DIBF proviene de la hidrólisis del intermediario 51a, producto, a su vez, de la adición de una segunda molécula de dibutilamido de litio sobre el carbamóilo. El producto de hidrólisis, un diamino alcohol, es inestable y debe descomponerse para producir dibutilformamida y dibutilamina.

Si el intermediario 51a es el precursor de la DIBF inmediatamente antes de la hidrólisis, por cada mol de amida formada debe producirse uno de dibutilamina. Se determinó entonces la cantidad de amina producida en la reacción (ver parte experimental) y, si bien los resultados tienen cierto error, puede afirmarse que la mayor parte de la formamida que se produce origina amina mol a mol, y que éste es el único origen importante de ésta última (además de la amina en exceso que permaneció como tal durante toda la reacción)

#### Segundo Intermediario (51)

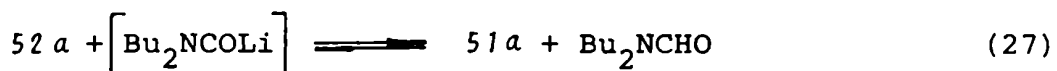
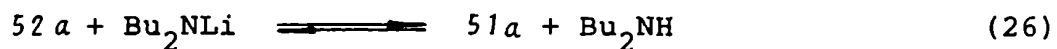
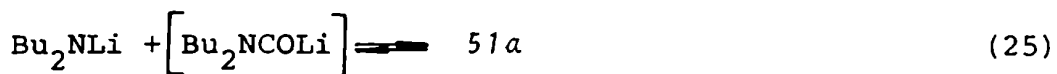
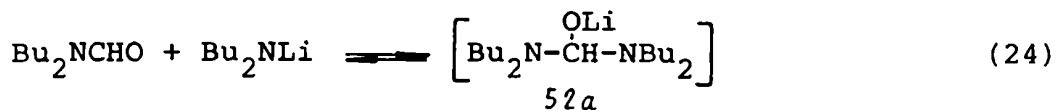
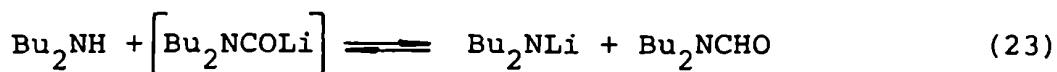
Fraser y Hubert<sup>90</sup> publicaron una técnica para la obtención de diisopropilcarbamoil-litio a partir de la formamida correspondiente y diisopropilamido de litio (Ec. 22), a -75 °C, en lo que ellos suponen es una reacción de equilibrio ácido-base algo desplazada hacia el carbamóilo.



Este trabajo tiene particular interés por dos razones diferentes. Por un lado, es un antecedente importante, dado que especies de este equilibrio son precisamente las que en nuestro esquema reaccionan para formar el intermediario 51a. Por otro lado, si la técnica pudiera ser usada en nuestras condiciones de trabajo, proporcionaría un camino interesante para sintetizar independientemente el carbamoilo con miras a verificar posibles pasos de reacción.

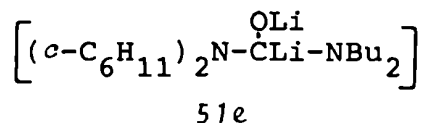
Según nuestros resultados, el dibutilamido de litio y el carbamoilo-litio no deben coexistir sino que, por el contrario, deben reaccionar bastante rápidamente para formar el intermediario 51a. A lo sumo, la reacción puede ser de equilibrio, estando este muy desplazado, en nuestras condiciones de trabajo, hacia el intermediario 51a. Una descripción más completa de esa parte de la reacción sería la representada en el Esquema 7. (pag. 79)

Los equilibrios de las últimas cuatro ecuaciones, en las condiciones de trabajo, deben estar fuertemente desplazados hacia la derecha, de modo tal que hacia el final de la reacción la cantidad de dibutilamido de litio y de carbamoilo sean muy pequeñas, y de las seis especies en equilibrio predominen la amina y el intermediario 51a.

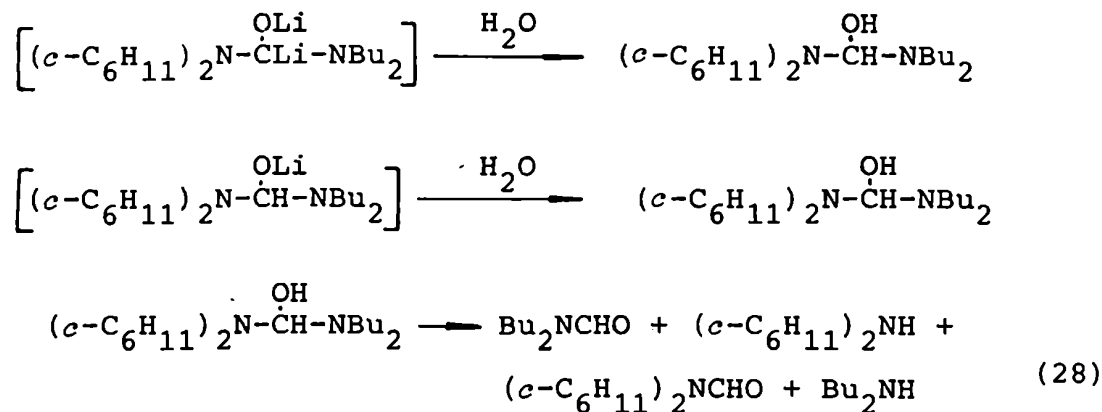


### ESQUEMA 7

Fraser y Hubert<sup>90</sup> postularon la posibilidad de adición del amiduro sobre la formamida en el caso de la dimetilformamida, sin otras pruebas; pero ignoraron esa posibilidad para la diisopropilformamida. Para aclarar un poco más el tema se llevaron a cabo las siguientes experiencias. Se agregó un cierto exceso de dibutilamiduro de litio sobre dicitclohexilformamida, en THF y a 0 °C. Se hidrolizaron porciones de la solución a 20 seg., 40 seg., 60 seg. y 10 min. del mezclado. En todos los casos se obtuvieron mezclas de dibutil y dicitclohexilformamida y dibutil y dicitclohexilamina, lo que se justifica plenamente si provienen de la hidrólisis del compuesto *51e* o del intermediario correspondiente monolitiado (similar al *52a*), ya que cualquiera de los dos al protonarse puede



perder una u otra amina y producir, correspondientemente, una u otra formamida (Ec. 28)



No es posible en cambio justificar estos resultados suponiendo sólo un intercambio ácido-base. Si se parte de dicitclohexilamiduro de litio y dibutilformamida se obtienen por hidrólisis los mismos cuatro compuestos, lo que habla de intermediarios comunes a ambas experiencias, independientemente de qué par amina-amida se parta. Las experiencias se repitieron para los pares dibutil-diisopropil y dicitclohexil-diisopropil, con resultados concordantes.

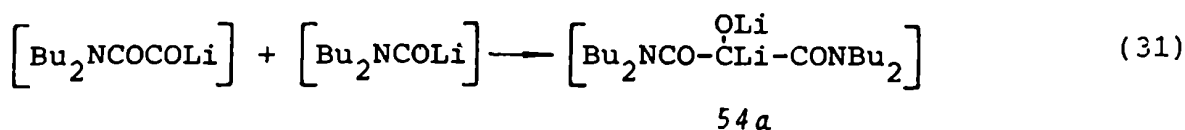
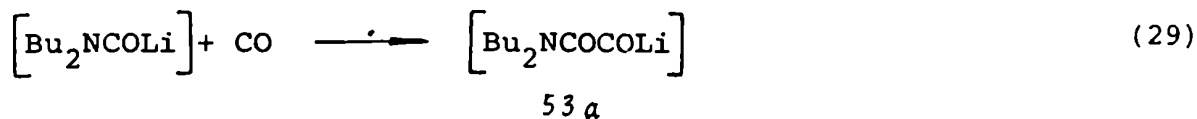
Se hizo reaccionar con monóxido de carbono, también, el producto de adición entre un ligero exceso de dibutilformamida y dibutilamiduro de litio, sin observarse más absorción de gas que la que corresponde a la saturación del solvente. Queda claro, entonces, que en nuestras reacciones el carbamóilo que se forme no debe permanecer en el medio de reacción como tal, sino que, sin descartar otras posibles reacciones, debe sufrir la adición de una molécula de amiduro (Ec. 21); con posible intercambio anterior o posterior de hidrógeno por litio (según las ecuaciones 23-27), para dar finalmente el intermediario 51a. Estas reacciones deben ser rápidas,

ya que en nuestras experiencias de adiciones cruzadas el sistema ha alcanzado el equilibrio ya a los 20 segundos de reacción. En el caso presentado por los autores canadienses para los compuestos N-diisopropil-sustituídos puede suponerse que, debido al impedimento estérico especialmente importante y a la menor temperatura, o bien los equilibrios están completamente desplazados hacia el otro extremo (y es posible ignorar la formación del compuesto correspondiente similar al 51a) o, más probablemente, los equilibrios están un poco más desplazados hacia el carbamoilo y la concentración de éste es ya químicamente significativa; de modo que frente a electrófilos impedidos, que reaccionan lentamente pero de manera irreversible, puede preferirse la reacción cinéticamente favorecida a través del carbamoilo. Si esta reacción, siendo la más rápida de ataque al electrófilo, es lenta comparada con los equilibrios del esquema 7, la mezcla se comportará por sucesivos desplazamientos de esos equilibrios como si sólo contuviera carbamoilo.

En cambio, frente a sustancias electrófilas más activas, pueden ocurrir, además de la del carbamoilo, otras reacciones paralelas, y eso podría explicar los bajos rendimientos de los productos esperados por los autores, en la mayoría de los casos.

#### Tercer y Cuarto Intermediario (53 y 54)

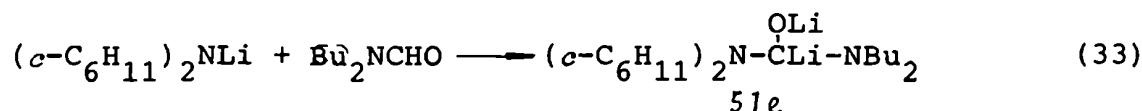
El dibutilcarbamoilo puede reaccionar con monóxido de carbono y seguir los caminos de reacción 29-32:



Por todo lo expresado en el párrafo anterior, queda claro que no es factible la metalación de la dibutilformamida con algún amiduro de litio a 0 °C, para luego hacer reaccionar el carbamoilo obtenido con monóxido de carbono y de esta manera verificar que tanto la glioxilamida como la hidroximalonamida pueden obtenerse vía ese compuesto litiado (según las ecuaciones 29-32).

Se adaptó entonces la técnica de obtención del carbamoilo, agregando un ligero exceso de dicitclohexilamiduro de litio en el interior de una solución de dibutilformamida en THF a 0 °C agitada fuertemente en atmósfera de CO. En esas condiciones deben ocurrir las siguientes reacciones paralelas: en primer término el dicitclohexilamiduro de litio debe reaccionar con el gas para

dar los productos habituales N-dialquilados con el grupo ciclohexilo. En segundo término, pueden producirse una serie de reacciones como las descritas en el esquema 7, obteniéndose un intermediario final 51e (Ec. 33), que en la hidrólisis puede producir dibutilamina más DICHF o dicitclohexilamina más DIBF (Ec. 28)



Finalmente, el dibutilcarbamoílo que se generaría por metalación de la dibutilformamida puede seguir los caminos de reacción 29-32.

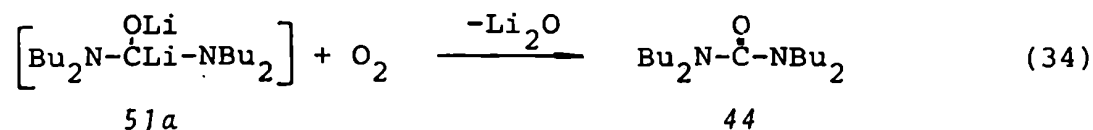
Las experiencias llevadas a cabo con la mezcla dicitclohexilamiduro de litio más dibutilformamida muestran como productos de reacción los compuestos N-dicitclohexilados provenientes de la carbonilación del dicitclohexilamiduro, más los siguientes: DIBG, como producto principal, una cantidad mucho menor de TBT y una muy pequeña de DIBF, en perfecto acuerdo con lo previsto si se produce la metalación de la formamida y su posterior reacción a través de los intermediarios propuestos, 53a y 54a, que deben ser los mismos que se obtienen en la reacción normal, a partir de dibutilamiduro de litio y CO.

#### Productos de oxidación

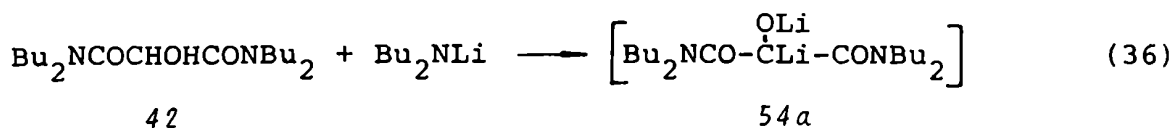
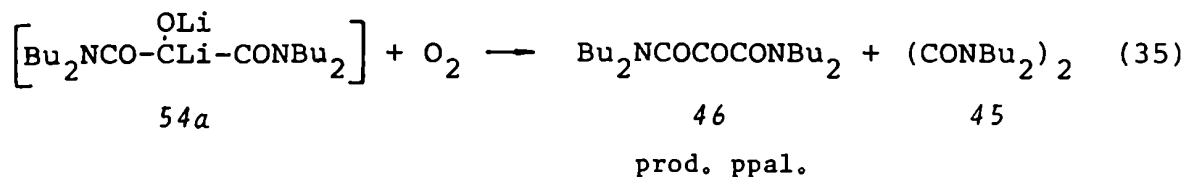
Cuando en el comienzo del capítulo 3 se enumeraron los distintos productos de reacción se mencionó que, además de los tres productos importantes, aparecían ocasionalmente otros productos minoritarios. Allí se demostró que esos productos provienen en su casi totalidad de la oxidación de intermediarios finales que, en una hidrólisis sin oxígeno, producen los tres compuestos normales. El tratamiento *ex profeso* con oxígeno antes de la hidrólisis, cuyos

resultados fueron en parte utilizados en ese momento, pueden ser usados también ahora para revelar, a través de los productos de oxidación obtenidos, tanto en calidad como en cantidad, la naturaleza de esos intermediarios finales.

Como elementos de comparación se llevaron a cabo reacciones con oxígeno del intermediario 51a (Ec. 34), obtenido por reac-



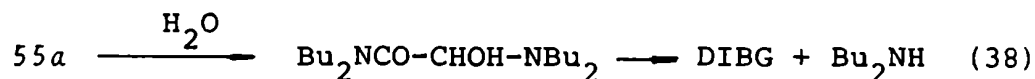
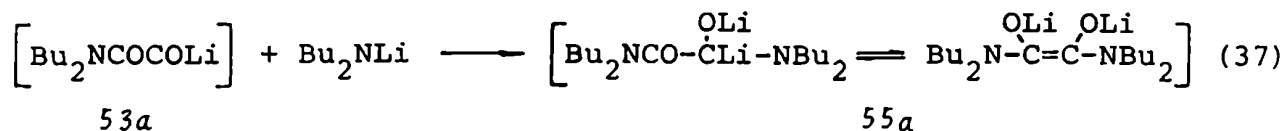
ción de dibutilamiduro de litio con DIBF, y del intermediario 54a (Ec. 35), obtenido por tratamiento de TBT con el mismo amiduro (Ec. 36) (ver parte experimental)



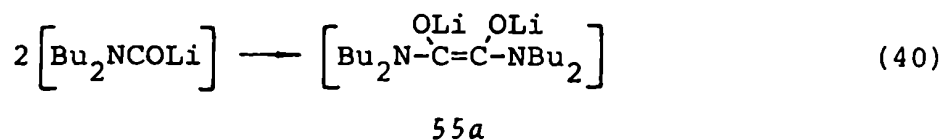
En el primero de los casos el principal producto de oxidación obtenido fue la tetrabutilurea (44). En el segundo se obtuvieron tetrabutilcetomalonamida (46) como producto mayoritario y oxalamida, en mucha menor proporción (menos del 10%), como secundario.



Se efectuaron experiencias de oxidación de los intermedios finales de reacciones de carbonilación de dibutilamido de litio en dos condiciones distintas. Primero se trató con oxígeno una mezcla de reacción iniciada con una baja relación [amina]/[amido de litio], de modo de obtener un porcentaje alto de TBT. Otra parte de esa misma mezcla de reacción se hidrolizó normalmente obteniéndose prácticamente sólo TBT y DIBG, el primero en mucha mayor proporción. La hidrólisis de la mezcla previamente oxidada mostró la casi completa desaparición de TBT y una disminución en la cantidad de DIBG, obteniéndose en cambio principalmente tetrabutilcetomalonaamida y una cantidad menor de tetrabutiloxalamida. El primero de los compuestos oxidados debe provenir lógicamente del intermediario 54a (lo que permite postular la Ec. 32 como proceso de formación de TBT), así como también debe provenir de este último una pequeña parte de la oxalamida, según se vio en la oxidación testigo de ese intermediario (Ec. 35). Sin embargo, de mantenerse la proporción [cetomalonaamida]/[oxalamida] obtenida en la oxidación testigo, este origen no justifica la cantidad del segundo compuesto obtenida en la oxidación de los productos de reacción. La diferencia se justifica bien, si se supone que proviene de algún intermediario que en la hidrólisis normal produce DIBG (cuyo porcentaje también se vio disminuido en el tratamiento con  $O_2$ ). Esto, por otra parte es razonable si se admite que el intermediario 53, formado según la Ec. 29, puede adicionar lentamente dibutilamido de litio para formar el intermediario 55a (probablemente estabilizado en forma de enolato), según se muestra en la Ecuación 37.



El mismo intermediario 55a puede producirse directamente por dimerización del dibutilcarbamoílo (Ec. 40).



Si bien Rautenstrauch y col.<sup>93</sup> dicen que en las condiciones en que ellos trabajan esa reacción no ocurre, en experiencias testigo llevadas a cabo por nosotros agregando dibutilamido de litio sobre un exceso de DIBF en THF a 0 °C e hidrolizando algunos minutos después se obtienen cantidades claramente detectables de DIBG. Esta dimerización (Ec. 40) puede, paralelamente a la adición de amido al intermediario 53a (Ec. 37), contribuir a la producción del intermediario 55a.

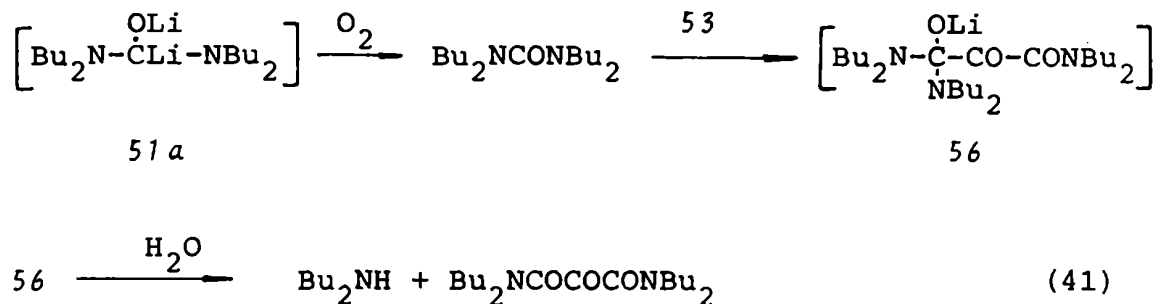
El intermediario 55a al hidrolizarse en una reacción normal debe producir un amino alcohol que por pérdida de amina rinde DIBG (Ec. 38). La velocidad de adición de amido al intermediario 53a y la de dimerización del carbamoílo deben ser pequeñas, de modo tal que en condiciones normales sólo una fracción reducida de

DIBG proviene del intermediario 55a; ya que la cantidad de amina que acompaña a la producción de DIBG en condiciones standard es, en el mejor de los casos, una pequeña fracción de la cantidad estequiométrica, y también es pequeña la cantidad de oxalamida obtenida a costa de DIBG cuando se trata la mezcla de reacción con  $O_2$ .

Cuando la mezcla de reacción se pone en contacto con oxígeno el intermediario 55a puede oxidarse vía su forma ceto a la tetrabutíloxalamida (Ec. 39).

Se repitió el tratamiento con oxígeno de los productos de carbonilación con otra muestra obtenida en condiciones standard de reacción pero a baja temperatura (ca.  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ). En la hidrólisis normal se obtuvo de esa manera un alto porcentaje de DIBF y de DIBG y una pequeña cantidad de TBT. Cuando se dejó en contacto con oxígeno la misma solución y luego se hidrolizó, se obtuvo DIBG en mucha menor cantidad que antes (pasó aproximadamente del 40% al 10% de la suma de productos), no se observó presencia de DIBF ni de TBT, y se obtuvo en cambio una muy pequeña cantidad de urea, otra similar de oxalamida y, como producto principal, cetomalonamida. Tomando en cuenta lo dicho hasta ahora es razonable la desaparición de la TBT y la aparición de la urea, la oxalamida y de una pequeña parte de cetomalonamida. El fenómeno nuevo y principal que muestra esta experiencia es la desaparición de la DIBF y de gran parte de la DIBG para producir cetomalonamida. Ello, sin embargo, es explicable a través del intermediario 51a. Este produce urea por oxidación, tal como se observó en la experiencia testigo, y posteriormente, en el mismo medio de reacción y antes de la hidrólisis, este compuesto carbonílico puede adicionar el intermediario 53a, según muestra la

Ecuación 41.



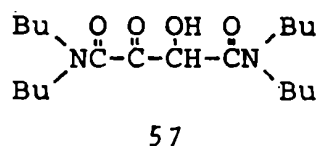
La hidrólisis de este nuevo intermediario (56) debe producir, junto con una molécula de amina, una de cetomalonamida. Si las suposiciones son correctas la relación entre: el número de moles de intermediario 51a que reaccionan según la Ec. 41 (calculados como el número de moles de DIBF producido en la hidrólisis normal menos el número de moles de urea obtenidos en el tratamiento oxidativo), la cantidad de intermediario 53a que participa de la misma reacción (calculada como el número de moles de DIBG obtenido en la hidrólisis normal menos el obtenido en la hidrólisis con oxidación previa) y la cantidad de cetomalonamida producida por la reacción mostrada en la Ec. 41 (calculada como la cetomalonamida producida en el tratamiento oxidativo menos la TBT obtenida en el tratamiento normal) debe ser 1 : 1 : 1 . La relación obtenida experimentalmente es de 1,05 : 1 : 0,95 , en buen acuerdo con lo esperado.

En este caso no se tomó en cuenta la posible disminución del rendimiento de DIBG en la oxidación vía el camino que conduce a la oxalamida (Ec. 39). Ello se debe a que la cantidad obtenida de este último compuesto es muy pequeña y corresponde bien con la que debe haberse producido a partir del intermediario 54a. Este hecho

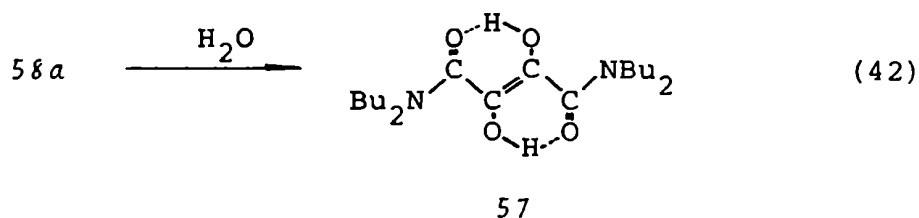
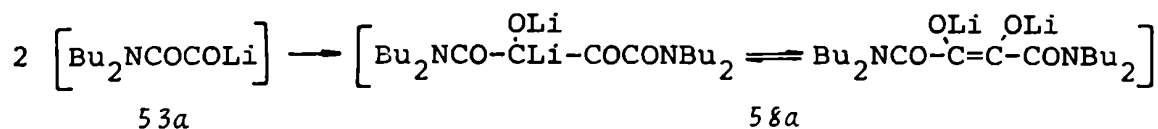
es también razonable ya que, siendo la reacción que conduce al intermediario 55a lenta a 0 °C, debe serlo mucho más a la temperatura considerablemente más baja en la que se llevó a cabo la segunda carbonilación, y bien puede volverse despreciable.

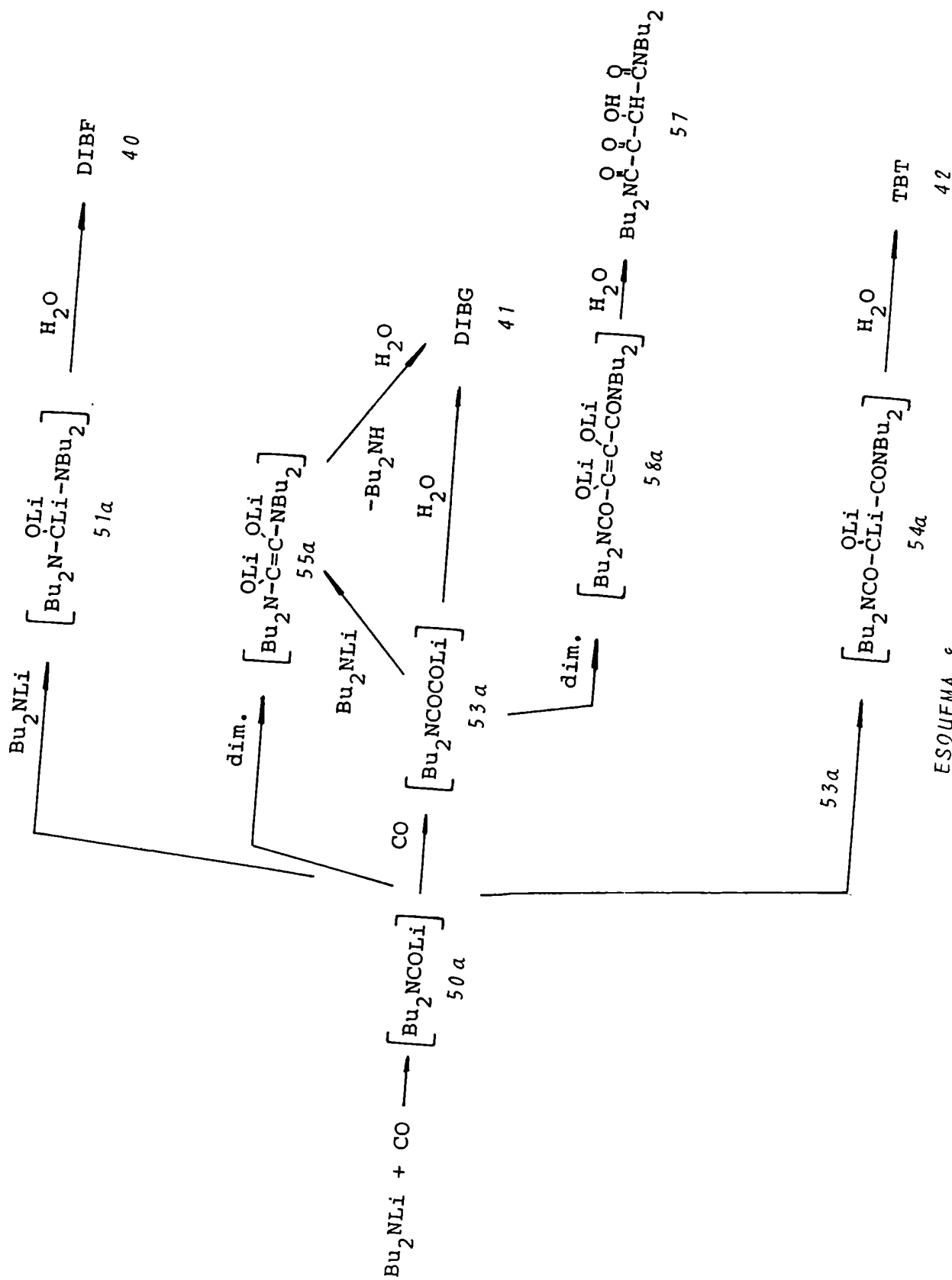
En resumen, los resultados de oxidación de intermediarios finales son coherentes con los intermediarios postulados hasta ahora y permiten describir un esquema de reacción completo mostrando los mecanismos de formación de todos los productos obtenidos (Esquema 8).

Cabe agregar que mediante CGL-EM (ver parte experimental) se detectó la presencia de N,N,N',N'-tetrabutylceto-hidroxisuccinamida (57), en muy pequeña cantidad, entre los productos de reacción



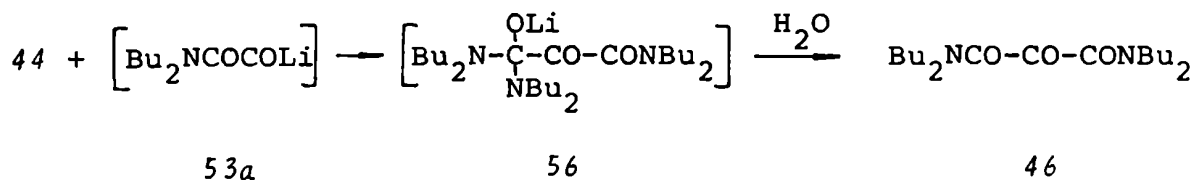
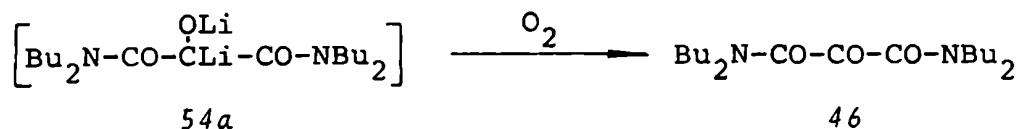
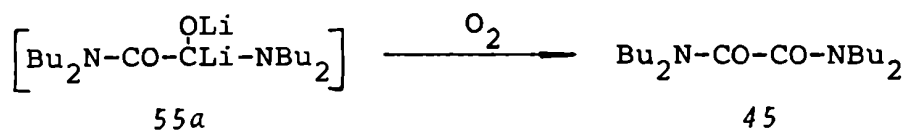
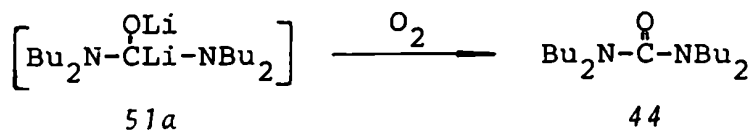
de dibutilamiduro de litio y monóxido de carbono en condiciones standard, teniendo su origen seguramente en la dimerización del intermediario 53a (Ec. 42).





Siendo el intermediario 53a considerablemente estable, es lógico que el producto 57 aparezca casi al nivel de trazas. Si bien en estas condiciones el resultado no es sintéticamente importante por el bajo rendimiento obtenido (la mencionada succinamida presenta serias dificultades para ser preparada por otro camino, ver parte experimental), en cambio tiene significación mecanística, ya que aporta otra prueba en favor de la existencia del intermediario 53a. Además, una estructura altamente funcionalizada como la de cuatro átomos eslabonados sólo pudo ser obtenida previamente a partir de complejos de torio y uranio <sup>27,28</sup>. Esta sería la primera vez que se produce una tetramerización de monóxido de carbono utilizando un reactivo organometálico en el que el metal no es un elemento de transición.

En el esquema 9 se muestran los mecanismos completos de formación de los productos obtenidos por un tratamiento oxidativo de la mezcla de reacción. Cada uno de ellos evidencia la presencia del intermediario involucrado.



## ESQUEMA 9

Crítica a Antecedentes Mecanísticos

En este punto es interesante contrastar nuestros resultados con la escasa bibliografía sobre algunos aspectos de la reacción en estudio.

Jutzi y Schröder<sup>89</sup> informaron la obtención de *t*-butil-carbamoil-litio estable, por agregado de CO a una solución del amiduro correspondiente. Determinaron su estructura fundamentalmente a través de sus reacciones con compuestos del tipo  $(\text{CH}_3)_3\text{MCl}$  M = Si, Ge, Sn, siendo los productos principales en

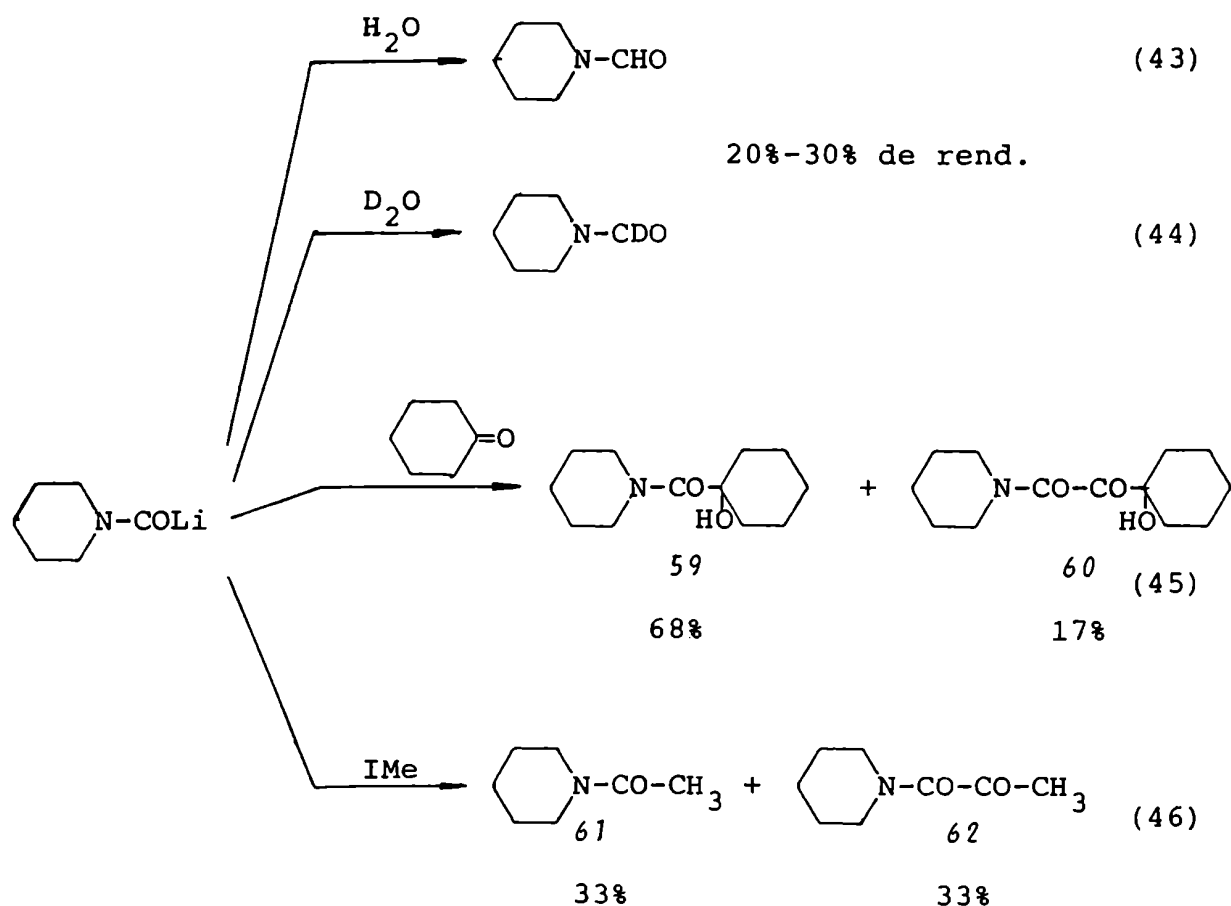


todos los casos compuestos del tipo  $(\text{CH}_3)_3\text{C-NH-CO-M}(\text{CH}_3)_3$ . Sin embargo, esto es válido solamente para el amiduro mencionado, primario y especialmente impedido. Con dimetilamiduro de litio, por ejemplo, los resultados son sustancialmente diferentes, informándose sólo la obtención de "productos oligoméricos". Aún en el caso del *t*-butilamiduro de litio, a partir de los resultados expuestos en la comunicación que comentamos, no puede descartarse que por lo menos parte de lo que los autores suponen es carbamoilo sea en realidad el intermediario 51.

Brederek y col.<sup>91</sup> informaron la obtención de glioxilamidas, aisladas como 2,4-dinitrofenilhidrazonas, por tratamiento de formamidas con metales alcalinos (Li, Na, K). Proponen la intermediación de un carbamoilo, que debería adicionarse a una molécula de formamida para formar un intermediario similar al 55, pero monolitiado. Sin embargo, parece bastante probable que, una vez formado este último intermediario, forme un dianión, en un intercambio ácido-base con más carbamoil-litio, y termine formándose un intermediario 55. De todas maneras, el mecanismo propuesto de formación de la glioxilamida es similar a uno de los que se proponen en nuestro esquema de reacción (el que pasa por el intermediario 55, ec. 37).

La publicación más estrechamente relacionada con nuestro trabajo se debe a Rautenstrauch y Joyeux<sup>93</sup>. En una breve comunicación aparecida durante el transcurso de nuestros estudios, mencionan la carbonilación de piperidil y diisopropilamiduro de litio a  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  en una mezcla de DME-THF-hexano, burbujeando CO

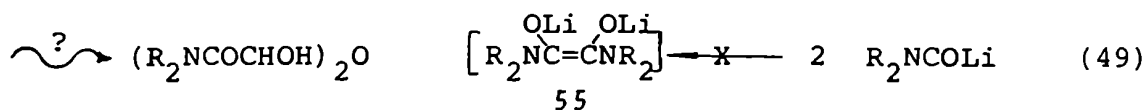
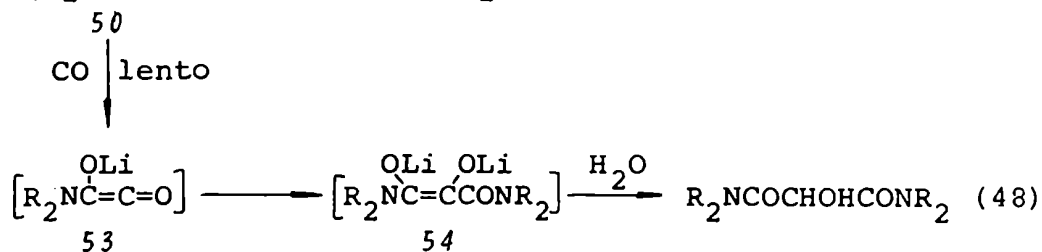
en el seno de la solución. Para el primero de los reactivos informan sobre la obtención del carbamoilo como tal, detectado por sus productos de hidrólisis ( $H_2O$  y  $D_2O$ ) y de reacción con electrófilos (Ecuaciones 43-46). También informan la obtención de piperi-



dilhidroximalonamida (sin indicar el rendimiento), cuando se hidroliza directamente la mezcla de reacción.

Para la reacción de carbonilación de diisopropilamidu-  
ro de litio sus resultados son esencialmente similares. La hidró-

lisis de la mezcla de reacción produce formamida (20%-40%) e hidroximalonamida (con un rendimiento variable, entre el 10 y el 35%, mayor cuanto más tiempo se deja proceder la reacción). El tratamiento con ciclohexanona rinde un compuesto análogo al 59 (rend.: ca. 50%, no se obtiene un compuesto análogo al 60). Para este amiduro informan también (en forma de nota aislada) sobre la obtención de la diisopropilglioxilamida, en general como hemihidrato. Señalan que su obtención depende de la hidrólisis: cuando esta se efectúa con poca agua se produce con un rendimiento variable, hasta de un 15%, mientras que cuando se hidroliza en las condiciones standard para los autores (agregado de la mezcla de reacción sobre mucha agua) no se la obtiene en absoluto. Finalmente, dicen también que se obtienen otros dos productos no identificados. El esquema de reacción que proponen los autores puede resumirse en el Esquema 10:



ESQUEMA 10

Proponen que el carbamoilo (50) debe ser esencialmente estable, y la hidrólisis posterior produce la formamida correspondiente (Ec. 47). Lentamente, sin embargo, puede adicionar otra molécula de monóxido de carbono y formar el intermediario siguiente (53) en el esquema (equivalente a nuestro intermediario 53a) el cual debe ser muy reactivo y adicionar rápidamente otra molécula de carbamoil-litio para dar el precursor de la hidroximalonamida (54). La dialquilglioxilamida se formaría según los autores "después de la adición de agua", no se indican el o los precursores ni proponen una interpretación mecanística de su formación. Sí se aclara que no debe provenir de un intermediario como el 53, porque su obtención depende de la hidrólisis, ni de un intermediario como el 55. Los compuestos 60 y 62 se suponen provenientes de la adición de una segunda molécula de carbamoilo sobre los alcóxidos de los compuestos 59 y 61 producidos durante el tratamiento con el electrófilo.

Aún a partir solamente de los resultados descritos por los autores se pueden plantear algunas objeciones. La más evidente es el bajo rendimiento de formamida (20%-40%), obtenida supuestamente por hidrólisis del carbamoilo estable, cuando se lo compara con el rendimiento (ca. 60%) de los productos obtenidos a partir del mismo carbamoilo cuando se trata con otros electrófilos.

Tampoco parece tan evidente que haya que descartar la presencia del intermediario 53 entre los productos antes de la hidrólisis. En efecto, si este intermediario no fuera tan reactivo como suponen los autores, se justificaría la aparición de glioxilamida (para lo cual no se ofrece explicación), y se tendría un

camino más simple para la aparición de los compuestos 60 y 62. Se tendría también la ventaja adicional de que no existiría tanta diferencia entre la cantidad de carbamóilo que reacciona con agua y la que reacciona con ciclohexanona o ioduro de metilo, quedando ahora en cambio bastante bien ajustado el balance<sup>¶</sup>. En relación también con la glioxilamida, el intermediario 55, que en el esquema 8 aparece como un precursor secundario del producto en cuestión, no puede ser descartado sólo porque no se forme cuando se genera el carbamóilo a partir de la formamida y el amiduro, como pretenden los autores, ya que ello implica no tomar en cuenta la adición de amiduro al intermediario 53, que es precisamente el otro camino mecanístico propuesto en el esquema 8.

Si se acepta entonces la estabilidad del intermediario

<sup>¶</sup> El principal argumento esgrimido por los autores en contra de la existencia del intermediario 53 antes de la hidrólisis es la variabilidad en el rendimiento de la glioxilamida con el procedimiento de hidrólisis, hasta llegar a su completa desaparición cuando se realiza con abundante agua. En relación con ésto cabe comentar que en los comienzos del presente trabajo, se probaron en este laboratorio distintos tratamientos de "hidrólisis" posibles: agua, buffer de pH 7, ácido clorhídrico diluido, metanol y ClH gaseoso en metanol seguidos de agua, obteniéndose en todos los casos resultados similares. Luego de aparecido el artículo que comentamos, llevamos a cabo una reacción hidrolizando sobre gran exceso de agua, mientras que otra parte de la misma reacción se trató según el procedimiento standard (ver parte experimental), obteniendo en ambos casos resultados similares. Probablemente los autores hayan tenido inconvenientes con la solubilidad de la glioxilamida en agua. La dibutilglioxilamida es apreciablemente soluble en agua, y sólo se logró una extracción completa cuando usamos THF sobre poca solución acuosa saturada de sales inorgánicas e LiOH. Los N-diisopropilderivados son bastante más hidrosolubles que los correspondientes N-dibutilderivados, y la variabilidad de los resultados obtenidos debe provenir probablemente de una pérdida por solubilización.

53 puede proponerse un esquema similar al 8 para los productos principales de la reacción estudiada por Rautenstrauch y Joyeux. Resta, como diferencia principal, el intermediario final que origina la formamida. Aquí el argumento más importante es la inestabilidad del carbamoilo en una atmósfera de monóxido de carbono. En el trabajo en discusión se indica que si se aumenta el tiempo de reacción aumenta el rendimiento de hidroximalonamida y, si bien no lo hace en la proporción que sería de esperar, los resultados, debido al diseño experimental usado, no son concluyentes en contra de la existencia del carbamoilo. En cambio, en las presentes experiencias, en un sistema cerrado donde es posible conocer durante la reacción el consumo instantáneo de CO, queda claro que, habiendo cesado completamente la absorción del gas y no modificándose ya la composición de la mezcla de productos, se obtienen porcentajes importantes de formamida, de modo que el intermediario que le da origen, estable frente al monóxido de carbono, no puede ser el mismo que reaccionó con monóxido de carbono rápidamente para dar el intermediario 53a, luego de haberse comprobado la ausencia de equilibrio.

Finalmente, a fines de 1983, se publicó un trabajo <sup>88</sup> donde se informa la preparación de formamidas y de amidas superiores marcadas en el carbono carbonílico con <sup>11</sup>C, mencionando como antecedentes de la reacción empleada nuestros trabajos y el de Rautenstrauch y Joyeux. Los autores dicen haber evitado la adición de una segunda molécula de CO al carbamoilo, reacción indeseable para sus fines, usando el gas reactivo muy diluido en

helio. Esto está de acuerdo con nuestra proposición para el mecanismo de reacción, que indica que a menor concentración de CO debe predominar la formación de la formamida (ver más adelante, pag. 101).

#### Efectos de distintas variables

Dentro del esquema de reacción descrito, los factores que pueden modificar la composición de la mezcla de productos de reacción son muy variados, y pueden clasificarse en algunos grandes grupos. En primer término están los que podemos llamar factores estructurales. Ya se mencionó antes que se desconoce la naturaleza exacta de las distintas especies en juego, su grado y tipo de complejamiento, solvatación, etc.. En el capítulo 1 se mostró que es de prever que tanto el amiduro de litio como los distintos intermediarios se encuentran formando oligómeros varios, y que la naturaleza particular de cada complejo, dependiente del medio de reacción de que se trate, puede afectar fuertemente su reactividad.

La secuencia causal "cambio de estructura-cambio de reactividad-cambio de composición de productos" no es aún la única posible. Si al cambiar de medio el amiduro se depolimeriza, quedando por ejemplo coordinado con el solvente, al margen de cualquier cambio de reactividad, la concentración local de amiduro de litio en las proximidades de cada molécula de carbamóilo que se forme será mucho menor (aún cuando la concentración promedio en toda la solución siga siendo la misma), y por lo tanto la probabilidad de que se forme un intermediario 51, y formamida después

de la hidrólisis, serán ahora, por este solo hecho, mucho menores.

En mayor o menor medida los cambios de composición del producto de reacción debidos a cambios estructurales de los reactivos e intermediarios deben manifestarse en todas las reacciones donde se modificaron las condiciones standard. En algunos casos, como en el agregado de dibutilamina (Tabla 6), DABCO y HMPT (Tabla 10) o alcóxido y haluros de litio (Tabla 11), y en menor medida en los restantes casos que aparecen en la Tabla 10, este efecto debe ser preponderante dentro de las causas que determinan composiciones de productos muy diferentes de la standard.

En segundo término, los cambios de medio de reacción y de temperatura deben originar, para especies reactantes determinadas, variaciones en las constantes de velocidad de las reacciones en las que están involucradas, con el consiguiente cambio en la proporción final de los productos.

Por último, un tercer origen de cambios en la composición de la mezcla de reacción lo constituye la variación de la concentración global de los reactivos, el monóxido de carbono y el amiduro de litio.

El aumento de la temperatura de reacción se traduce claramente en un aumento de la cantidad de glioxilamida obtenida y en una disminución de la formamida (Tabla 9). Esto indica que la energía de activación de la reacción de formación del intermediario 51 (Ec. 21) debe ser menor que la correspondiente a la de formación del intermediario 53 (Ec. 29). La diferencia debe ser su-



ficiente como para compensar el efecto producido por la disminución de la solubilidad del CO con la temperatura, que tiende a favorecer la producción de formamida a expensas de glioxilamida a temperaturas altas.

En cuanto al efecto de concentración inicial de amiduro de litio, es evidente, a la luz del esquema 8, que una concentración más alta debe favorecer la formación de formamida y desfavorecer la de glioxilamida, estando la hidroximalonamida en una situación intermedia. Esto es precisamente lo que muestran los resultados experimentales (Tabla 8). Al variar la concentración inicial de  $\text{Bu}_2\text{NLi}$  de 0,15 a 1,5 M el porcentaje de formamida crece monótonamente de 0,0 a 9,2 %, el de glioxilamida decrece de 37,7 a 22,2 % y el de hidroximalonamida oscila alrededor del 65 %.

La concentración de CO durante la reacción es también una variable que interesa considerar. Nuestro equipo de generación de monóxido de carbono hace complicado variar fuertemente la presión del mismo. Si consideramos la concentración efectiva promedio durante una reacción, se pueden lograr resultados similares (a la variación de la presión de CO) más simplemente, variando las condiciones de agitación. En este caso, se puede prever un efecto exactamente inverso al del amiduro de litio. Los resultados (Tabla 14), en completo acuerdo con el esquema 8, muestran un nítido aumento de la producción de glioxilamida al aumentar la concentración de monóxido, y correlativamente un descenso de la producción de formamida. La producción de hidroximalonamida se mantiene como antes casi constante (cerca de cero en este caso, debido a que

se empleó una relación  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$  inicial alta).

El aumento en la proporción de glioxilamida al incrementarse la polaridad del solvente, desde el hexano puro al THF puro, es también coherente con el esquema de reacción propuesto. Efectivamente, como allí se muestra, el principal camino de formación de la DIBG es la hidrólisis del intermediario 53a, y la proporción de éste en la mezcla de reacción será tanto más importante cuanto mayor sea relativamente la velocidad de inserción de la segunda molécula de CO al carbamóilo inicial. Esta crecerá junto con la concentración de monóxido de carbono, que a su vez aumenta al aumentar la polaridad. El resultado será una mayor proporción del intermediario 53a y, en consecuencia, la producción de glioxilamida deberá incrementarse con la polaridad del solvente como lo muestra la Tabla 10.

Idéntico comportamiento refleja el agregado gradual de HMPT al THF (Tabla 12), que concluye con un rendimiento casi cuantitativo de glioxilamida cuando la relación entre el THF y la HMPT es de 1:1. En este caso, el efecto debe ser fundamentalmente químico. Se sabe que la HMPT (ver capítulo 1) es un buen complejante del litio. El agregado de cantidades crecientes de este cosolvente debe aumentar el carácter carbaniónico del carbamóilo, prefiriéndose en estas condiciones la adición sobre monóxido de carbono (que conduce en primer término al intermediario 53a, y luego de la hidrólisis a la glioxilamida), a la adición de amiduro (que lleva al intermediario 51a y luego a la formamida).

El DABCO tiene un efecto sobre la reacción del cual ya

se conocían antecedentes. Esta amina tiene la capacidad de coordinarse con el átomo de litio, lo que, en principio, debiera procurar al anión amiduro mayor reactividad. Sin embargo, ya hemos observado previamente en la carbonilación de compuestos C-litiados que el DABCO disminuye la velocidad total de reacción. Esto se interpretó <sup>85</sup> como evidencia de que un paso previo a la reacción es la coordinación del monóxido con el átomo de litio, que actuaría así como un transportador del gas. En el presente caso los resultados experimentales son similares, no sólo porque se retarda considerablemente la reacción, sino también porque disminuye la proporción de glioxilamida, lo que demuestra las dificultades en el paso de carbonilación del carbamóilo.

De todo lo anterior, resulta clara la competencia entre los procesos representados por las ecuaciones 21, 29 y 31 y cómo la elucidación de los diversos mecanismos de formación permite la deducción de condiciones de reacción óptimas para la producción de formamida, glioxilamida o hidroximalonamida, una a expensas de la otra, y con rendimientos casi cuantitativos para los dos primeros compuestos; lo que hace particularmente ventajosa la reacción con fines sintéticos.

**CAPITULO V**

**Cálculos Mecanocuánticos**

**de los Intermediarios Involucrados**

## CALCULOS MECANOCUANTICOS

### Discusión de los métodos aplicables

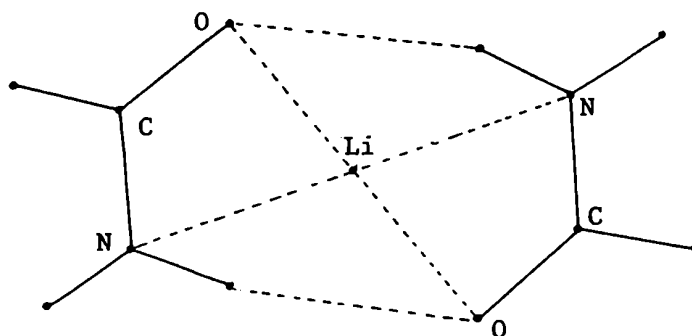
Los métodos semiempíricos mecanocuánticos de cálculo de orbitales moleculares proporcionan un enfoque distinto en el estudio del mecanismo de reacción. Permiten obtener descripciones detalladas de los intermediarios en juego, sus energías, distribución de cargas, etc., y de esa manera contribuyen a interpretar resultados experimentales. Tienen conocidas limitaciones en cuanto a la exactitud de sus resultados, sobre todo en el aspecto cuantitativo, y en especial en este caso, en que se trata de especies muy diferentes de aquellas con las que fueron parametrizados. Pese a ello, resultados que, en general, coincidan con el esquema mecanístico propuesto representan un importante aporte adicional en su favor.

Se calcularon con métodos INDO, MINDO y MNDO los reactivos e intermediarios propuestos para el mecanismo de reacción.

Existen muy escasos antecedentes de cálculos relacionados. Publicaciones previas informan algunos de amiduros de litio, ya mencionados en el Cap. 1. Rode<sup>94</sup> calculó con métodos *ab initio* diversos complejos entre formamida y  $\text{Li}^+$ , concluyendo que está favorecida la formación de quelatos diméricos como el mostrado en la Figura 7, y estos deben ser tomados en cuenta en la descripción de este tipo de compuestos.

Figura 7

Complejo quelato dimérico entre  $\text{H}_2\text{NCHO}$  y  $\text{Li}^+$  94



De la discusión del mecanismo de reacción quedó claro que varios de los pasos involucrados, en particular los de carbonilación, eran altamente exotérmicos, y esencialmente irreversibles.

Se calcularon con métodos mecanocuánticos las energías de los reactivos e intermediarios, con el objeto de obtener datos acerca de sus respectivas estabilidades. Esta técnica tiene por supuesto ciertas limitaciones. Una muy importante es que los cálculos se llevan a cabo sobre moléculas aisladas, y en la realidad estas especies, con importantes densidades de carga localizadas, deben interactuar fuertemente con el solvente y con otras especies similares a ellas. Además es sabido que algunos métodos semiempíricos utilizados, en especial los desarrollados por Pople, no dan valores absolutos reales en la determinación de energías, debien-

do utilizarse sus resultados fundamentalmente para comparaciones cualitativas. Lo anterior hace que pequeñas diferencias de energía no sean significativas en relación a la estabilidad relativa real de los compuestos comparados. Sin embargo, a favor de la utilización de estos cálculos, está el hecho de que las energías en juego en la reacción son muy grandes, y se traducirán entonces en diferencias también importantes en los cálculos.

En relación al hecho de no tomar en cuenta las interacciones con el solvente o con otras moléculas polares, si bien la diferencia de energía entre una de las especies aislada y la misma especie en el medio de reacción debe ser muy importante, en todos los casos a ambos lados de cada paso de reacción los efectos de solvatación o complejamiento deben ser aceptablemente parecidos (no hay reacciones con neutralización o dispersión de cargas), y las grandes diferencias de energía a que se hizo mención más arriba deberían en principio mantener su signo.

#### Parametrización del átomo de litio

Los resultados que proporcionan los métodos utilizados son altamente dependientes, como es natural, de la geometría de entrada empleada. Por otra parte no hay resultados experimentales ni esquemas teóricos mediante los cuales pueda conocerse la geometría preferida por los complejos e inusuales compuestos involucrados en el mecanismo de la reacción en estudio. Esto se refiere tanto a sus aspectos más gruesos, e.g. las posibilidades de isomería ceto-enólica, como a otros más sutiles, por ejemplo la hibridización de átomos de carbono carbonílicos y de átomos de nitrógeno, distancias de enlace, etc.. Fue imprescindible, en consecuen-

cia, efectuar una optimización poco menos que completa de la geometría de todas las especies calculadas. Se utilizó para ello un programa GEOMO, que incluye calculos SCF INDO y MINDO, y otro MNDO, ya provisto del algoritmo de optimización. En ambos casos la presencia de átomos de litio plantea inconvenientes. En el caso del MNDO ocurre simplemente que no existen parámetros para ese metal, esto es, el programa no admite tales átomos. En el GEOMO el litio sí está parametrizado, pero igual se plantean problemas, aunque menos obvios. El  $\text{Li}^+$  tiende habitualmente a estar tetracoordinado. Esto se refleja en el programa, que asigna energías mucho menores a aquellas moléculas donde el catión cumple este requerimiento, o por lo menos donde se acerca a cumplirlo. Entonces, como ya se vio en el Cap. 1, en relación con los cálculos de amiduros de litio, cuando se llevan a cabo cálculos con una sola molécula y al mismo tiempo se optimiza toda la geometría, permitiendo al programa variarla sin limitaciones, ésta es modificada de manera totalmente irrazonable, tratando de acercarse lo más posible a la tetracoordinación del átomo de litio. Esto es completamente artificial, ya que en la realidad el átomo de litio puede coordinarse con otras moléculas intermedias de la reacción o con el solvente. El problema se resolvió haciendo cálculos con los aniones intervinientes, sin incluir el correspondiente contraión.

#### Energías de los distintos intermediarios involucrados

Cada anión se optimizó y calculó aisladamente. Ese anión, en la realidad, se estabiliza por interacción con otras especies reactivas, con moléculas de solvente o con átomos de litio. En la medida en que los reactivos y productos de cada paso de reacción



se establezcan de manera similar, en especial en comparación con las altas energías propias de los aniones (y esto es razonablemente cierto), la aproximación, con las limitaciones mencionadas al referirnos a la ausencia de solvente en los cálculos, es válida.

En la Tabla 22 pueden observarse los valores de energías totales para los reactivos e intermediarios calculados con un programa GEOMO-INDO. Habría sido deseable calcular compuestos N,N-dibutilados, pero debido a la necesidad de reducir tanto como fuera posible el tamaño de las entradas los cálculos se llevaron a cabo sobre reactivos e intermediarios N,N-dimetilados. El cambio de butilo por metilo no debe modificar significativamente las energías relativas calculadas, siendo ambos grupos no impedidos y, desde nuestro punto de vista, esencialmente similares. Aún así, los intermediarios de mayor número de átomos exceden las posibilidades de trabajo cuando se empleó el programa GEOMO. En estos casos se calcularon intermediarios con átomos de hidrógeno en vez de metilos unidos a los nitrógenos amídicos (es decir, derivados del amiduro de litio).

En el esquema 11 está mostrado parcialmente el mecanismo de reacción propuesto, incluyendo las diferencias de energía entre productos y reactivos para cada uno de los pasos, partiendo del dimetilamiduro.

En el esquema 12 está representado el mecanismo de la reacción más completa partiendo del amiduro. Para verificar que el cambio de metilo por hidrógeno no introduce errores importantes se calcularon las especies que ya se habían calculado metiladas, obteniéndose en todos los casos diferencias de energía cualitativamente

iguales para el mismo paso de reacción con metilos o con hidrógenos, como se deduce de la comparación de ambos esquemas.

La optimización de las geometrías fue total, menos los metilos, para los que se fijaron distancias de unión standard, hibridización  $sp^3$  en el átomo de carbono y una conformación alternada entre ambos metilos.

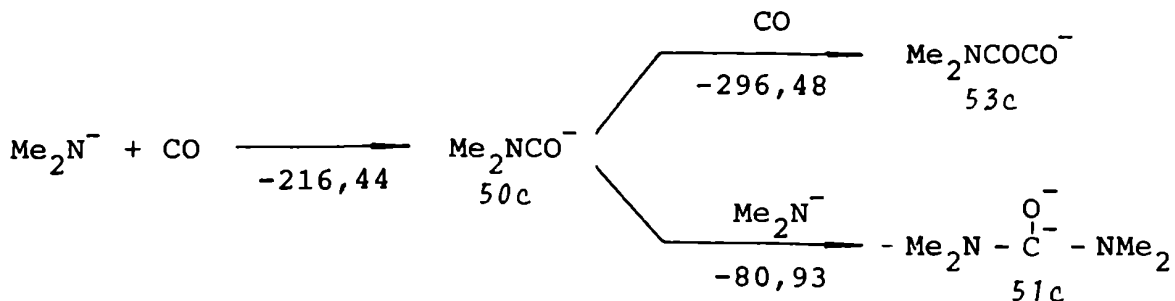
Tabla 22

Energía total de reactivos e intermediarios de reacción

Calculos INDO

Especie	Energía kcal/mol	Especie	Energía kcal/mol
$Me_2N^-$	-18416,81	$H_2N^-$	-7763,94
$Me_2NCO^-$ 50c	-33670,32	$H_2NCO^-$ 50d	-23066,01
$Me_2NCOCO^-$ 53c	-49003,88	$H_2NCOCO^-$ 53d	-38357,90
$Me_2N - \overset{O^-}{\underset{ }{C}} - NMe_2$ 51c	-52168,07	$H_2N - \overset{O^-}{\underset{ }{C}} - NH_2$ 51d	-30875,07
CO	-15037,07	$H_2NCO^- = CO^- NH_2$ 55d	-46281,18
		$H_2NCO - \overset{O^-}{\underset{ }{C}} - CONH_2$ 54d	-61658,84

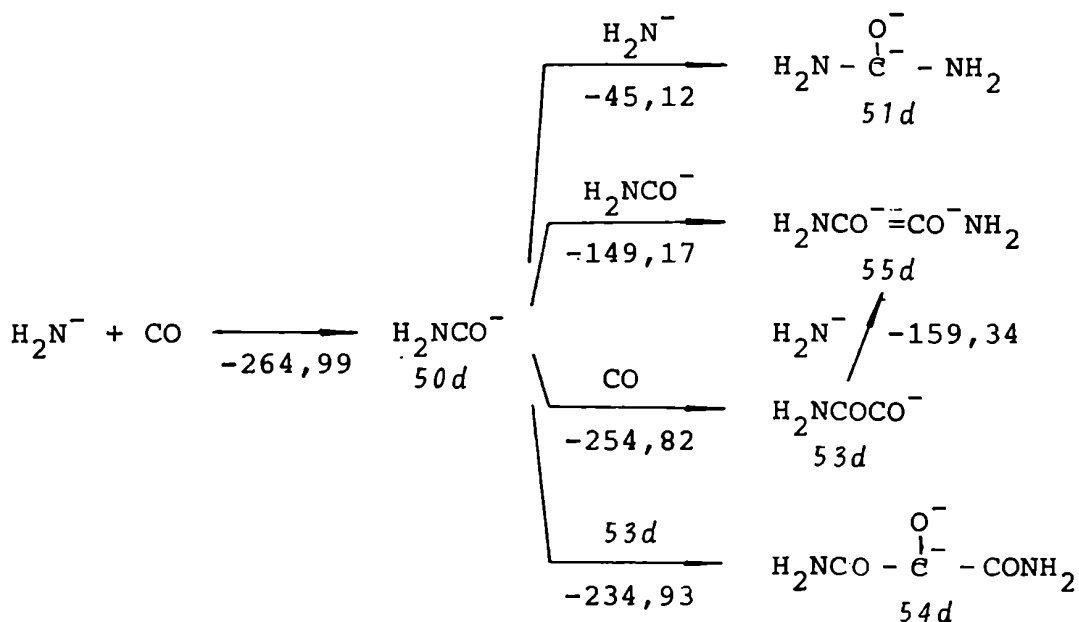
Esquema energético parcial del mecanismo de reacción  
calculado para el dimetilamiduro. Programa INDO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresados en kcal/mol

ESQUEMA 11

Esquema energético del mecanismo de reacción calculado  
para el amiduro. Programa INDO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresados en kcal/mol

ESQUEMA 12

Las Tablas 23 y 24 contienen, según programas GEOMO-MINDO y MNDO respectivamente, las energías obtenidas mediante optimizaciones llevadas a cabo de manera similar a aquellas efectuadas con el programa INDO, que figuran en la Tabla 22. En los cálculos MNDO figuran energías de formación.

En los Esquemas 13 y 14 están mostrados los diagramas de energía para las especies sustituidas o no con metilos en el nitrógeno respectivamente, según cálculos MINDO.

En el Esquema 15 se repite el diagrama para reactivos e intermediarios calculados con un programa MNDO. En este caso el programa acepta los intermediarios de mayor tamaño aún sustituidos con metilos, razón por la cual no se calcularon moléculas con grupos  $\text{-NH}_2$ .

De la comparación de los esquemas 11, 13 y 15 se deduce que los tres métodos de cálculo pronostican que los dos pasos de carbonilación, el que conduce al carbamoilo (50c) y el que conduce al intermediario 53c, son termodinámicamente muy favorables. Como es usual, el MINDO, y sobre todo el INDO proporcionan valores sobredimensionados. El MNDO en cambio da resultados más razonables. De todas maneras los tres marcan claramente la misma tendencia.

Los resultados no son tan homogéneos para el resto de los pasos de reacción estudiados. La formación del intermediario 51c está favorecida según el INDO, aunque por un valor no muy alto, y desfavorecida según el MINDO. El cálculo MNDO de este intermediario no converge, razón por la cual no se dispone de la energía correspondiente a este último programa.

Tabla 23

Energía total de reactivos e intermediarios de reacción

Cálculos MINDO

Especie	Energía kcal/mol	Especie	Energía kcal/mol
$\text{Me}_2\text{N}^-$	-12811,49	$\text{H}_2\text{N}^-$	-5446,41
$\text{Me}_2\text{NCO}^-$ 50c	-22961,35	$\text{H}_2\text{NCO}^-$ 50d	-15649,49
$\text{Me}_2\text{NCOCO}^-$ 53c	-33173,86	$\text{H}_2\text{NCOCO}^-$ 53d	-25843,58
$\text{Me}_2\text{N} - \overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NMe}_2$ 51c	-35705,59	$\text{H}_2\text{N} - \overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NH}_2$ 51d	-21011,56
CO	-10131,28	$\text{H}_2\text{NCO}^- = \text{CO}^- \text{NH}_2$ 55d	-31251,46
		$\text{H}_2\text{NCO} - \overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CONH}_2$ 54d	-41472,78

La reacción de formación de los intermediarios 54, obtenidos por adición de carbamoilo (50) sobre glioxalilo (53) es altamente exotérmica según los resultados INDO, y endotérmica según los cálculos MINDO y MNDO. Algo similar ocurre con los pasos de reacción que conducen a los intermediarios 55.

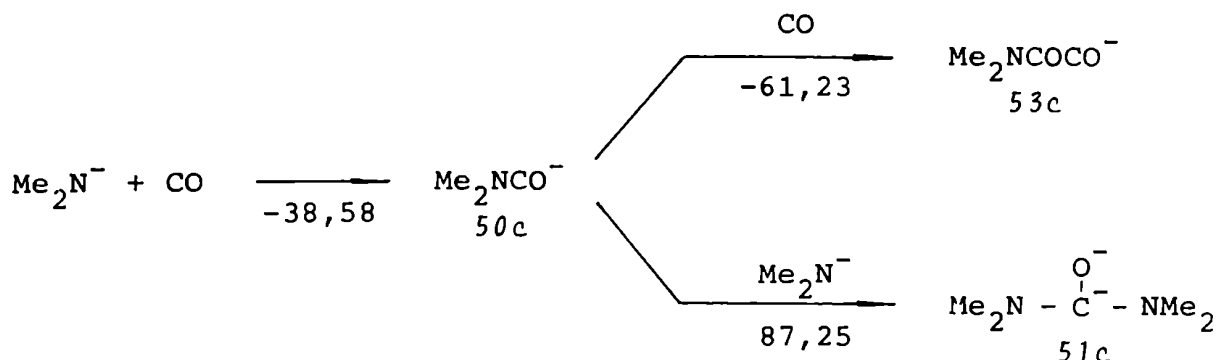
Tabla 24

Energía de formación de reactivos e intermediarios de reacción  
Cálculos MNDO

Especie	Energía kcal/mol	Especie	Energía kcal/mol
CO	-6,213	$\text{Me}_2\text{N} - \overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NMe}_2$ 51c	
$\text{Me}_2\text{N}^-$	17,080		
$\text{Me}_2\text{NCO}^-$ 50c	-21,623	$\text{Me}_2\text{NCO}^- = \text{CO}^- \text{NMe}_2$ 55c	45,196
$\text{Me}_2\text{NCOCO}^-$ 53c	-58,504	$\text{Me}_2\text{NCO} - \overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CONMe}_2$ 54c	-11,100

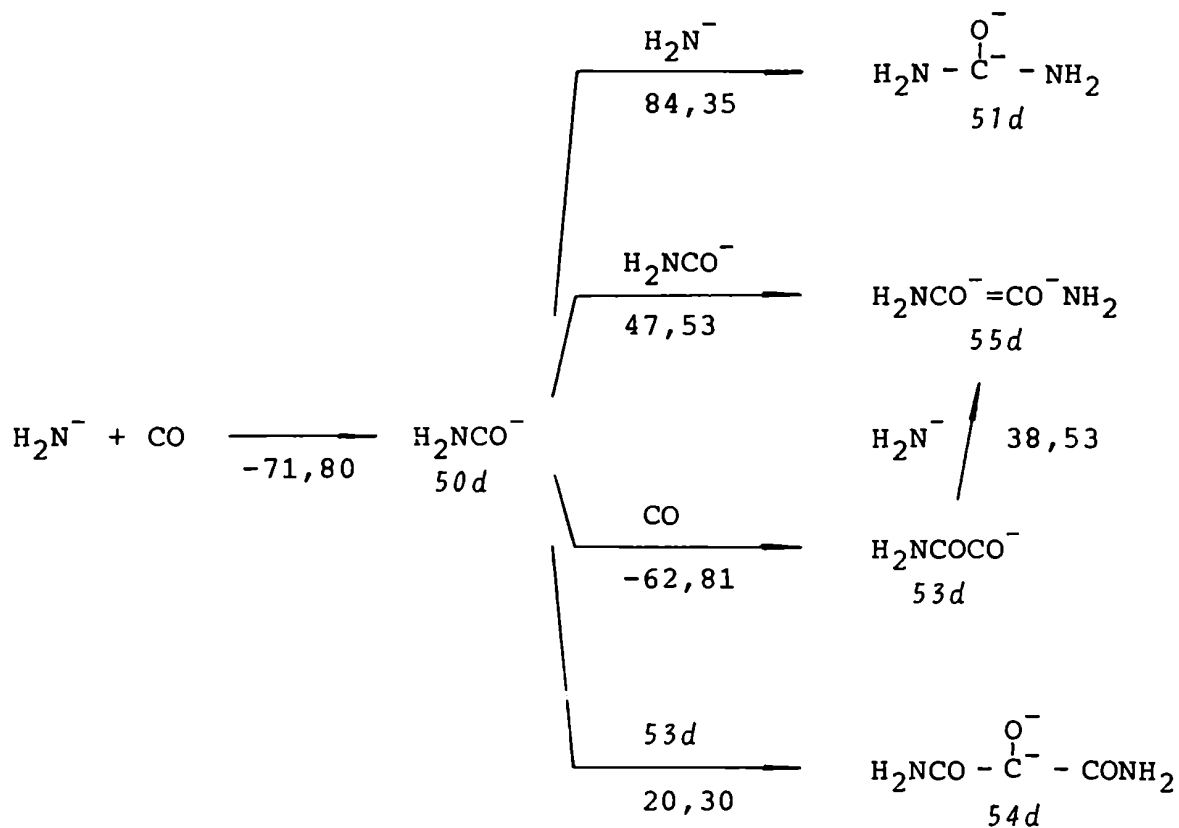
<sup>a</sup>No se obtuvo convergencia para el compuesto 51c

Esquema energético parcial del mecanismo de reacción  
calculado para el dimetilamiduro. Programa MINDO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresadas en kcal/mol

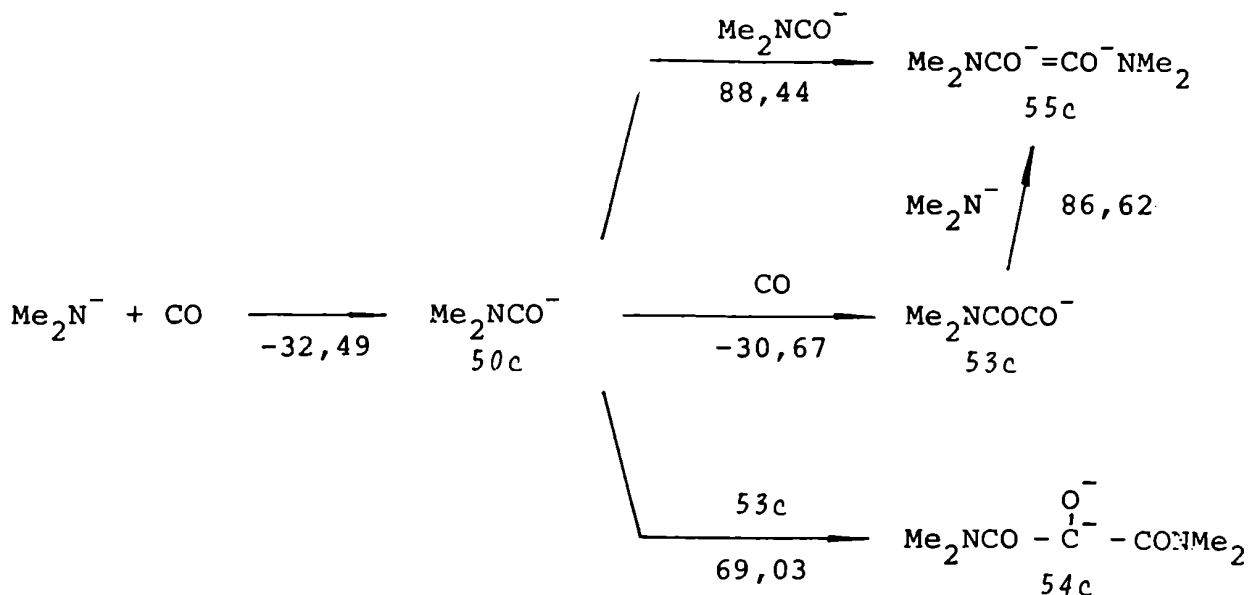
Esquema energético del mecanismo de reacción calculado para el amiduro. Programa MINDO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresadas en kcal/mol.

ESQUEMA 14

Esquema energético del mecanismo de reacción calculado  
para el dimetilamiduro. Programa MNDO.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresadas en kcal/mol.

#### ESQUEMA 15

#### Refinamiento de superficies de reacción

Si los esquemas de cálculo se utilizan para formular una superficie de reacción el primer paso es razonable en todos los métodos, pero las energías relativas de las alternativas para la segunda etapa no están del todo de acuerdo con los resultados experimentales en lo que respecta al efecto de temperatura observado. Efectivamente en la Tabla 9 (Cap. 3) se advierte un incremento constante en la producción de DIBG a expensas de la DIBF al aumentar la temperatura. Esto significa que si los esquemas mecanísticos



propuestos para la formación de DIGB y de DIBF en el Cap. 4 son correctos (y admitiendo que en este caso la variación de las constantes de velocidad con la temperatura sea el efecto determinante sobre los cambios de composición de la mezcla de productos de reacción), entonces la adición de la segunda molécula de CO (Ec. 30) debería tener una energía de activación mayor que la adición de otra molécula de amiduro (Ec. 21). Los cálculos teóricos, si bien realizados sobre intermediarios y no sobre estados de transición, sugerirían lo contrario.

Pero es fácil observar en los resultados de los programas semiempíricos una cierta tendencia a desestabilizar excesivamente los compuestos con dos cargas negativas, como son los intermediarios 51, 54 y 55. Esto se advierte no sólo en los pasos de reacción mencionados sino también en la posición de algunos equilibrios ácido-base calculados, donde intervienen el par amina-amiduro y los intermediarios 51 y 54 como tales o protonados en el átomo de carbono central. En estos casos es bastante más estable la suma amiduro más intermediario monoprotonado que amina más intermediario dianiónico. Este resultado no parece muy razonable, sobre todo al tratarse del intermediario 54, del cual es de esperar una acidez considerable en el carbono central.

La tendencia a sobrevaluar relativamente la energía de los intermediarios dianiónicos, está originada en el hecho de que se están calculando moléculas aisladas, sin interacción con otras moléculas ni con el solvente. Es claro que una concentración de dos cargas negativas en estas condiciones produce una alta inestabilidad energética. Es probable, sin embargo, que las uniones

C-Li en estos compuestos en la realidad tengan un 'acentuado carácter covalente, lo que aumenta su estabilidad y, al mismo tiempo, favorece la formación de oligómeros que contribuyen a una mayor distribución de las cargas.

#### Incorporación de la interacción con el solvente

Es, pues, razonable suponer que estas especies se establezcan por interacciones dipolares en mayor medida que las otras y, en consecuencia, ante la imposibilidad de realizar un cálculo exacto se probó el modelo de interacción entre moléculas aisladas y solvente desarrollado por Klopman<sup>95</sup>, que es apto para ser usado con resultados proporcionados por métodos semiempíricos.

Este modelo parte sucintamente de los siguientes supuestos: la molécula en cuestión, sumergida en un medio de constante dieléctrica  $\epsilon$ , induce la aparición de un cierto número de cargas, llamadas solvatores, una asociada a cada átomo, de valor igual y de signo opuesto a la carga neta del átomo correspondiente. La interacción entre los solvatores y la molécula se calcula con una expresión que depende del valor de  $\epsilon$ .

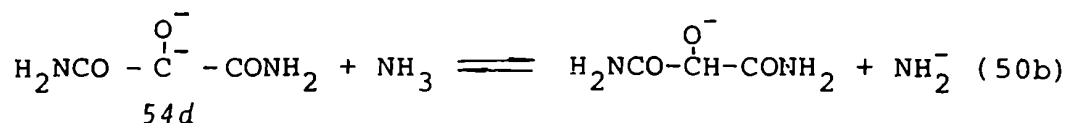
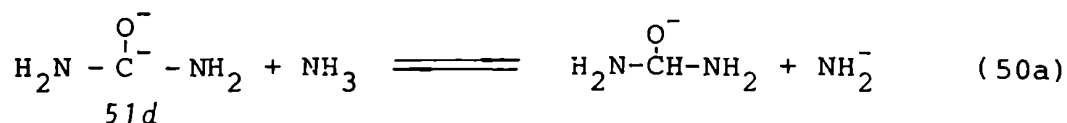
Un inconveniente de esta primera aproximación al problema es el obtener la energía de interacción con el solvente después de haber calculado la molécula en el vacío, esto es, utilizando orbitales moleculares proporcionados por un método semiempírico corriente.

Se efectuaron algunas modificaciones para mejorar este aspecto. En el programa que nosotros usamos, llamado CNDOSOL<sup>96</sup>, los términos de interacción con el solvente se incorporan al hamiltoniano del cálculo SCF (de una versión CNINDO 3,3,3), de modo

que esta interacción es ya tomada en cuenta cuando se van generando los orbitales moleculares.

Con el programa CNDOSOL se calcularon todos los compuestos que figuran en la Tabla 22 y además el amoníaco, la formamida, los intermediarios 51d y 54d protonados en el carbono central, la dimetilamina y la dimetilformamida. Los cálculos se llevaron a cabo para varios valores de constantes dieléctricas, entre 1,5 y 50. Se utilizaron como geometrías de entrada las optimizaciones hechas previamente con el programa GEOMO-INDO.

Los resultados obtenidos al tomar en cuenta la interacción con el solvente, aún en este nivel elemental, son muy significativos. Para un valor de  $\epsilon = 5$ , correspondiente aproximadamente al éter etílico ( $\epsilon = 4,3$ ) el paso de reacción que conduce a la formación del intermediario 51d se vuelve exotérmico en 884,5 kcal/mol, mientras que con  $\epsilon = 1$  la reacción es exotérmica en 45,1 kcal/mol. Para el paso que conduce a la formación del intermediario 54d los valores en similares condiciones son 1340,8 kcal/mol y 234,9 kcal/mol respectivamente. También se invierten las posiciones de equilibrio ácido-base entre los intermediarios 51d o 54d y amoníaco (Ec. 50a y 50b), favorables para productos con  $\epsilon = 1$  y favorables para reactivos con  $\epsilon = 5$ .



Evidentemente los valores numéricos obtenidos con el CNDOSOL son exageradamente grandes, pero cualitativamente señalan con claridad que la estabilización por interacción con el solvente es mayor en las especies dianiónicas que en las otras especies calculadas. Cuando se toman en cuenta estas interacciones, aún en forma grosera, los resultados calculados tiene una buena coincidencia general con los experimentales. En la Tabla 25 figuran todos los reactivos e intermediarios calculados con el programa CNDOSOL y sus energías totales para  $\epsilon = 5$ . En los Esquemas 16 y 17 pueden observarse las energías calculadas para cada paso de reacción.

En conjunto, los resultados de los cálculos mecanocuánticos, en especial cuando se toma en cuenta el solvente, respaldan el mecanismo de reacción propuesto a partir de las experiencias de laboratorio. Los pasos involucrados, sobre todo los que implican la adición de una molécula de monóxido de carbono, están, como se esperaba, fuertemente favorecidos energéticamente, y si bien no se pueden predecir cambios más sutiles, son suficientes para confirmar los esquemas mecanísticos en el Cap. anterior.

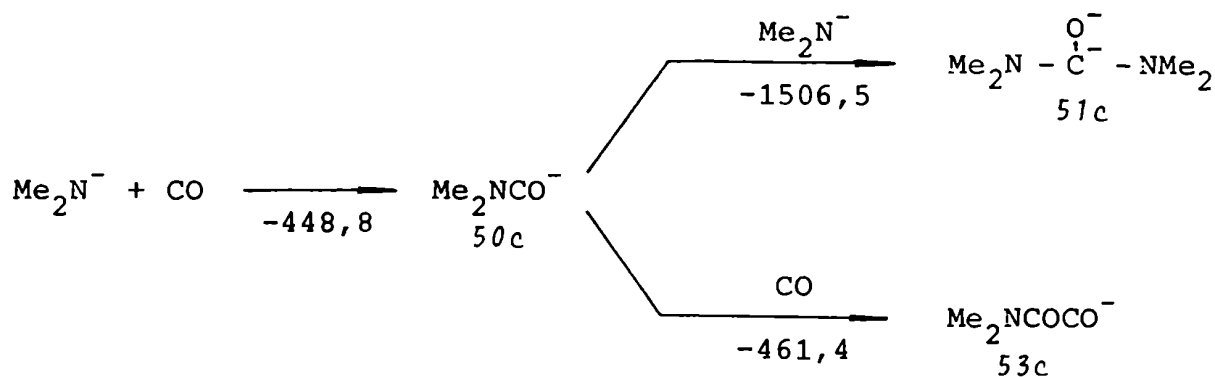
Tabla 25

Energía total de reactivos e intermediarios de reacción

Calculos CNDOSOL,  $\epsilon = 5$

Espece	Energía U I	Espece	Energía U I
Me <sub>2</sub> NH	-30,28	NH <sub>3</sub>	-13,38
Me <sub>2</sub> NCHO	-54,61	H <sub>2</sub> NCHO	-37,76
Me <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	-30,85	H <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	-13,03
Me <sub>2</sub> NCO <sup>-</sup> 50c	-55,53	H <sub>2</sub> NCO <sup>-</sup> 50d	-37,99
Me <sub>2</sub> NCOCO <sup>-</sup> 53c	-80,23	H <sub>2</sub> NCOCO <sup>-</sup> 53d	-62,75
Me <sub>2</sub> N - $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NMe}_2$ 51c	-88,76	H <sub>2</sub> N - $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NH}_2$ 51d	-52,37
CO	-23,96	H <sub>2</sub> N - $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}}$ - NH <sub>2</sub>	-52,11
		H <sub>2</sub> N - CO <sup>-</sup> = CO <sup>-</sup> - NH <sub>2</sub> 55d	-77,74
		H <sub>2</sub> NCO - $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CONH}_2$ 54d	-102,88
		H <sub>2</sub> NCO - $\overset{\text{O}^-}{\underset{ }{\text{C}}}$ - CONH <sub>2</sub>	-101,80

Esquema energético parcial del mecanismo de reacción calculado para el dimetilamiduro. Programa CNDOSOL ( $\epsilon = 5$ )<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresadas en kcal/mol.

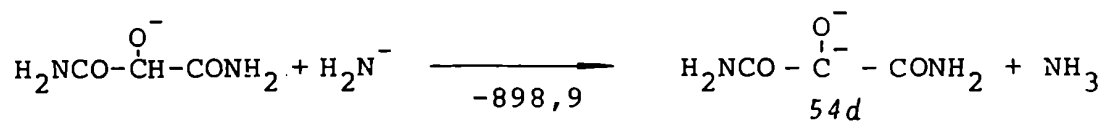
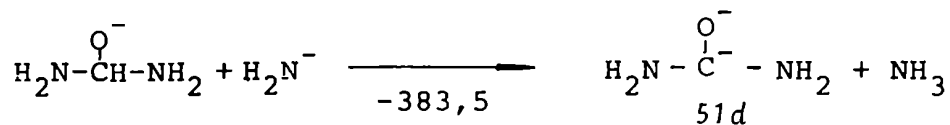
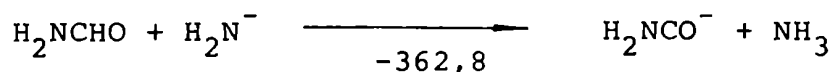
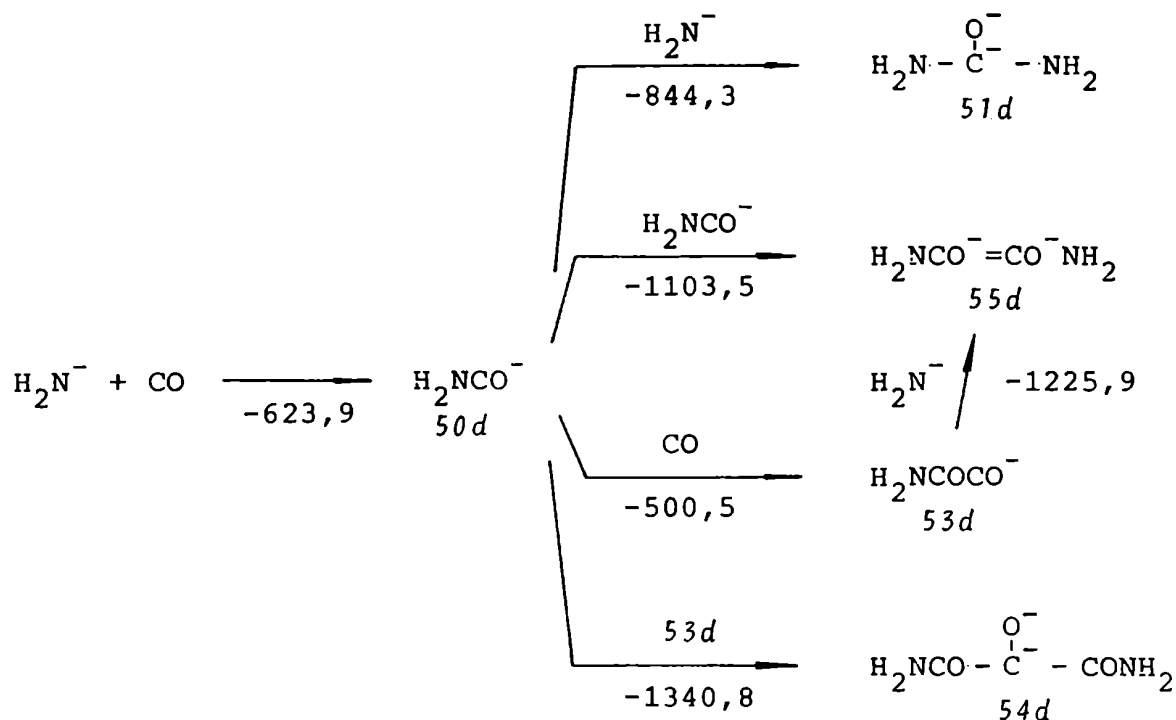
#### ESQUEMA 16

#### Geometrías de los intermediarios de reacción

Respecto a los muy escasos datos de que se dispone sobre estructuras del tipo de los intermediarios de reacción propuestos, las optimizaciones de geometrías efectuadas también pueden agregar alguna información.

Los cálculos llevados a cabo con aminas, amiduros y formamidas dieron como resultado geometrías que difieren poco de las previstas (en los casos en que existen cálculos sobre compuestos con metilos y con hidrógenos, salvo mención contraria, se discuten aquellos efectuados con compuestos metilados). Los átomos de nitrógeno de aminas y amiduros están hibridizados aproximadamente  $sp^3$ ,

Esquema energético del mecanismo de reacción calculado  
para el amiduro. Programa CNDOSOL ( $\epsilon = 5$ )<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Las energías de los productos menos los reactivos figuran debajo de cada paso de reacción, y están expresadas en kcal/mol

ESQUEMA 17

con un ángulo entre sus sustituyentes algo mayor que  $109,47^\circ$  en las aminas y algo menor, como es lógico, en los amiduros. Los cálculos MINDO generan ángulos algo mayores que los MNDO e INDO. El esqueleto de las amidas es coplanar, con cierto carácter doble en los enlaces CO-N.

Los carbamoílos optimizados conservan la misma geometría plana de las formamidas. Los programas INDO y MINDO dejan la casi totalidad de la carga negativa adicional en el átomo de carbono carbonílico mientras que el MNDO la delocaliza entre ese átomo, el átomo de oxígeno y el de nitrógeno.

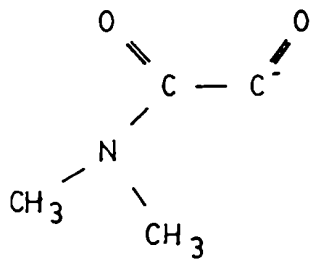
El glioxalilo es un caso muy curioso e interesante. Empleando el programa GEOMO-INDO se partió de la geometría A de la Figura 8. La optimización modificó muy poco las longitudes y ángulos de enlace, manteniendo la molécula plana y esencialmente tal como puede observarse en la estructura A.

Los programas usados, tanto el GEOMO como el MNDO, buscan, modificando las coordenadas atómicas que se indiquen, la dirección hacia donde la energía disminuye. De esta manera encuentran el mínimo. Sin embargo, si se limitaran a lo anterior, llegarían siempre al mínimo local correspondiente a los datos de entrada. Para evitar llegar a mínimos locales cada tanto 'saltan' a otro punto lejano del hiperespacio de coordenadas. Si encuentran que allí hay energías menores entonces comienzan a optimizar esas nuevas coordenadas. Este recurso es efectivo a veces. Otras, sobre todo cuando la geometría de prueba es muy diferente de la del mínimo absoluto, el programa no puede evitar llegar nuevamente a un mínimo local, no absoluto.

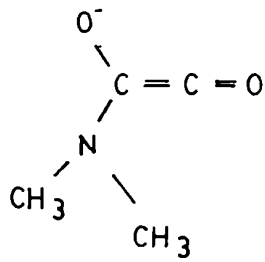


Figura 8

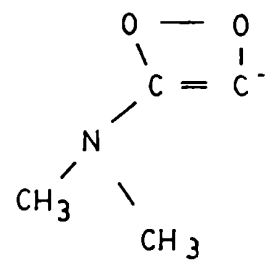
Geometrías de prueba y resultados de optimizaciones



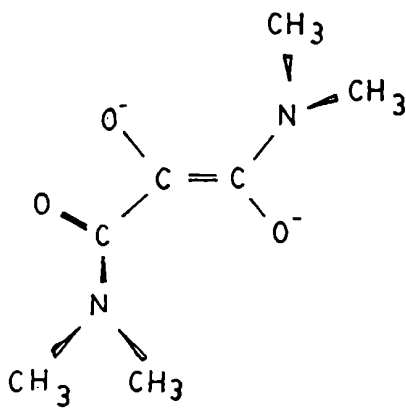
A



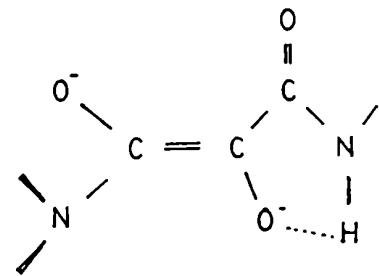
B



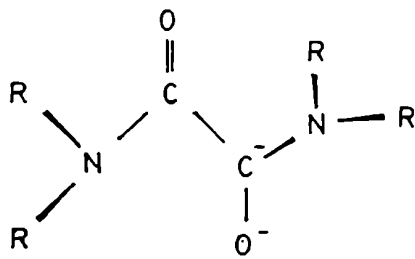
C



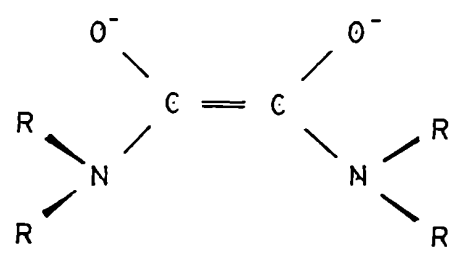
D



E



F



G

R = H, CH<sub>3</sub>

Para el glioxalilo es razonable proponer otra estructura posible aparte de la A, con la carga negativa sobre un átomo de oxígeno (Figura 8, estructura B). Se llevó a cabo el cálculo GEOMO-INDO partiendo de esa geometría y se obtuvo un mínimo, menor en 45 kcal/mol que el anterior (considerando que el programa INDO da habitualmente resultados sobredimensionados esta diferencia no es muy grande). La geometría optimizada es muy parecida a la de entrada, siendo la diferencia más notable la pérdida de linealidad entre los tres átomos tipo ceteno del compuesto, que forman entre sí un ángulo de poco más de 160 °.

Buscando nuevos mínimos con otras geometrías de prueba se encontró que, partiendo de una estructura similar a la B de la Figura 8 pero con un ángulo entre los dos átomos de carbono y el oxígeno terminal bastante menor que 180° se llega a un nuevo mínimo, menor en aproximadamente 90 kcal/mol que el correspondiente a la estructura A, cuya imprevista geometría está representada por C en la Figura 8. La molécula es plana, la carga negativa está predominantemente localizada en el átomo de carbono indicado y la distancia O-O es de 1,26 Å.

Con el programa GEOMO-MINDO se calcularon las geometrías A, B y C de la figura 8. Cada una convergió hacia un mínimo muy similar a la entrada respectiva. A diferencia del INDO, en este caso las geometrías A y B conducen a moléculas optimizadas de similar energía y la correspondiente a la C tiene una energía algo mayor.

Los cálculos MNDO condujeron a moléculas similares a las de partida en los casos de las figuras A y B de la Figura 8, pero, a diferencia de lo ocurrido con el INDO, la estructura A origina

una molécula optimizada de menor energía que la B. El cálculo MNDO partiendo de la estructura C modificó completamente la entrada y llegó a la misma geometría optimizada que la obtenida partiendo de la estructura A.

Considerando los distintos ordenamientos de energía obtenidos pero sobre todo las relativamente pequeñas diferencias existentes en todos los casos entre una estructura y otra (las mencionadas para los cálculos INDO son las mayores), la conclusión es que A y B pueden representar la estructura real y, con menor probabilidad C, ya que es sabido que en algunos casos el método INDO subestima la conjugación.

El resto de los compuestos calculados, los intermedarios 51, 54 y 55 y los intermedarios 51 y 54 protonados en el carbono central, dan resultados dentro de lo previsto. Los cálculos efectuados con programas GEOMO, tanto INDO como MINDO, se efectuaron sobre moléculas que contienen grupos amida primarios, por las razones de tamaño ya mencionadas, salvo el intermedario 51, que pudo ser calculado N,N-dimetilado.

Los intermedarios 51 y 51 protonado muestran hibridizaciones aproximadamente  $sp^3$  en sus átomos de carbono y nitrógeno. Las cargas negativas están distribuidas en todo el esqueleto de la molécula.

El intermedario 54c calculado con MNDO muestra una geometría optimizada como la esquematizada en la estructura D de la Figura 8. La coplanaridad se mantiene para los dos átomos de carbono del doble enlace y sus sustituyentes, habiendo conjugación sólo entre la unión doble y los dos átomos de oxígeno que sopor-

tan la carga negativa.

Los intermediarios *54d* calculados con GEOMO-INDO y MINDO muestran una geometría plana en casi todo el esqueleto central, salvo uno de los átomos de nitrógeno terminales (Esquema E de la Figura 8), con posibilidades de conjugación amplias y un fuerte puente hidrógeno intramolecular.

La especie *54d* protonada posee, una vez optimizada su geometría, una estructura similar a la de entrada, sin conjugación más allá de la de cada grupo amida, y con un átomo de carbono central aproximadamente  $sp^3$ .

Por último los intermediarios *55*, para los cuales pueden proponerse dos estructuras diferentes, (F y G de la Figura 8) llegaron, no importa de cual se parta, y con todos los métodos, a una estructura como la G, *i.e.*, el doble enlace y sus cuatro sustituyentes casi coplanares, los átomos de oxígeno soportando la parte principal de la carga negativa y los átomos de nitrógeno no conjugados; *i.e.*, el plano nodal del orbital que contiene el par de electrones no compartidos es aproximadamente perpendicular al plano del doble enlace.

#### Interacción de los orbitales moleculares involucrados

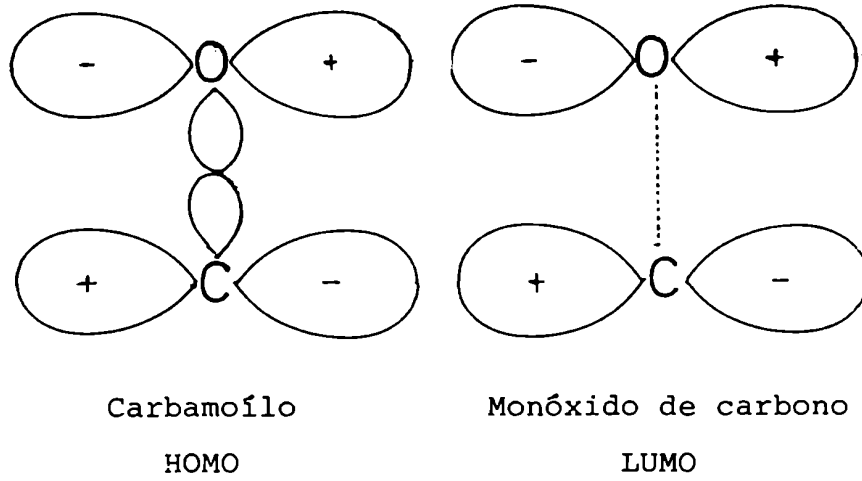
Hasta ahora se discutió la razonabilidad esencialmente termodinámica del esquema de reacción propuesto a partir de los cálculos de energía de los intermediarios. Los mismos cálculos proporcionan además los orbitales moleculares, ocupados o no, de esos compuestos. El orbital ocupado de más alta energía (HOMO) del dimetilcarbamoílo (en este caso como en los siguientes se emplean

resultados de cálculos MNDO) está esencialmente localizado en el carbonilo y posee dos importantes componentes, con signos opuestos, de los orbitales  $p_y$  de los átomos de oxígeno y de carbono (Figura 9). El orbital no ocupado de más baja energía (LUMO) del monóxido de carbono posee similarmente componentes  $p_y$  importantes de signo opuesto. La aproximación de ambas moléculas para reaccionar puede producirse con simultáneo recubrimiento de estos orbitales. Más aún, el complejo de cuatro centros puede conducir a un producto cíclico como el mostrado en la Figura 8, estructura C, al margen de que esa estructura sea o no la forma más estable del intermedio 53, y que por lo tanto la geometría mencionada sea la definitiva o que luego se reordene a otra forma, ceténica o dicarbonílica, más estable. De todas maneras, la estructura cíclica tiene una energía comparable con las demás y bien puede ser el primer producto de la carbonilación del carbamoílo. Por otra parte, la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO es pequeña, de poco más que 3 eV, coherente con un importante control orbital de la adición.

En los casos de adición de dimetilamiduro sobre dimetilcarbamoílo y de dimetilcarbamoílo sobre dimetilglioxalilo (las otras dos alternativas de reacción del carbamoílo) la situación es diferente. La geometría orbital es menos favorable (aún cuando hay compatibilidad de fases) y las diferencias entre los orbitales interactuantes son mucho mayores (ca. 10 eV en el primero de los casos y ca. 9 eV en el segundo), lo que indica un control esencialmente de cargas.

Figura 9

Orbitales interactuantes en la adición de CO a carbamóilos



Capítulo VI

Dialquilglioxilamidas

Identificación y Descripción

DIALQUILGLIOXILAMIDAS. IDENTIFICACION Y DESCRIPCIONIdentificación del compuesto

De todos los productos de la reacción entre dialquilamidos de litio y monóxido de carbono las glioxilamidas resultaron por varios motivos las más interesantes. En principio, ocurre que de los tres productos principales de reacción, éste es para el que nuestra técnica de preparación muestra mayores ventajas en relación con otras técnicas posibles. En consecuencia, se optimizaron condiciones para obtenerlo con alto grado de pureza y buen rendimiento. Es también el compuesto cuya identificación demandó más esfuerzo, debido especialmente a un comportamiento espectroscópico bastante particular. Debido a ello, fue objeto de estudios más detallados que los demás productos, lo que redundó en información interesante sobre el resto amídico de la molécula, cuyos resultados pueden hacerse extensivos a otros compuestos semejantes.

Los espectros IR de la DIBG y de la DICHG, aisladas y purificadas como se indica en la parte experimental, figuran a continuación:

IR de la DIBG (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250 (m) ; 2880 (f) ; 1650 (f) ; 1460 (m) ; 1410 (m) ; 1380 (m) ; 1300 (m) ; 1100 (f) ; 1020 (f)

IR de la DICHG (nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250 (m) ; 1650 (f) ; 1300 (m) ; 1110 (f) ; 1020 (f) ; 1000 (m) ; 900 (m)



Las señales a  $3250\text{ cm}^{-1}$  indicaban la presencia de un posible grupo  $\text{-O-H}$ ; y las señales correspondientes a carbonilos a  $1650$ , así como las bandas de grupos alifáticos a  $2880$ ,  $1460$ ,  $1410$ ,  $1380$  y  $1300\text{ cm}^{-1}$  en el caso de la DIBG y las bandas a  $1300$ ,  $1000$  y  $900\text{ cm}^{-1}$  en la DICHG, y las señales correspondientes a tensión C-N a  $1100$  y  $1110\text{ cm}^{-1}$ , indicaban la presencia de grupos  $\text{R}_2\text{N-CO-}$ . Quedaban sin justificar claramente las bandas a  $1020\text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  de ambas glioxilamidas figuran a continuación:

$^1\text{H-RMN}$  de la DIBG ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  5,54 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1 H) ; 5,26 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1 H) ; 3,32 (m, 8 H) ; 1,40 (m, 16 H) ; 0,92 (m, 12 H)

Intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ : se repite el espectro salvo la señal a  $\delta$  5,54, que se transforma en un singulete, y la señal a  $\delta$  5,26 que desaparece.

De este compuesto se obtuvieron varios espectros, tanto a 60 como a 100 MHz. En algunos de ellos aparece una señal a  $\delta$  9,38, pequeña, no integrable por el equipo, pero que integrada aproximadamente de manera visual, resulta corresponder a ca. 0,2 H.

$^1\text{H-RMN}$  de la DICHG ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  5,54 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1 H) ; 5,52 (d,  $J=10\text{ Hz}$ , 1 H) ; 3,69 (m, 2 H) ; 2,89 (m, 2 H) ; 2,33 (m, 4 H) ; 1,45 (m, 36 H)

Intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ : se obtiene el mismo espectro salvo la señal a  $\delta$  5,54, que se transforma en un singulete, y la señal a  $\delta$  5,52, que deja de observarse.

De este compuesto se obtuvo primero un espectro que pre-

senta, similarmente a lo ocurrido con los espectros de la DIBG, una señal muy pequeña a  $\delta$  9,58. Posteriormente, una vez identificado el compuesto, se realizó un segundo espectro con una muestra especialmente recristalizada. En él se observó en relación con el anterior la desaparición del pico pequeño a  $\delta$  9,58 y un aumento del área de las señales a  $\delta$  5,54 y 5,52, que se elevó a casi 4H, manteniéndose la forma de todos los picos y el resto de las integraciones.

El conjunto de señales que aparecen en los espectros de ambas sustancias por debajo de  $\delta$  4 responden perfectamente al esquema producido por los grupos alquilo de otras amidas disustituídas (ver parte experimental, preparación de standards). Desde el punto de vista de la elucidación de la estructura de ambos productos de reacción esas señales indican la presencia de grupos  $R_2N-CO-$  en las moléculas respectivas. Aparte de ello, muestran aspectos interesantes relacionados con la rotación restringida alrededor de las uniones nitrógeno-resto alquílico, especialmente en el caso de la DICHG, pero estos hechos, no directamente vinculados con la elucidación estructural, serán discutidos más adelante, junto con otros datos espectroscópicos.

Las dos restantes señales de cada espectro, que aparecen alrededor de  $\delta$  5,5, tienen mucha importancia en la elucidación de la estructura, y su integración en todos los espectros obtenidos, (salvo en el último, que mostraba una relación de aproximadamente dos protones para el conjunto, por cada dos grupos dialquilamido) estaba muy por debajo del valor de cuatro protones que debían arrojar estos compuestos, por lo cual se postularon otras estructuras. Tanto por las señales obtenidas como por los resultados del inter-

cambio con  $D_2O$ , por comparación con los espectros conocidos de tetraalquilhidroximalonamidas y por los resultados de los espectros IR que mostraban claramente la presencia de  $-O-H$ , la estructura que produce estas señales debe ser una del tipo  $-CHOH-$ . Esto implica que los dos dobletes deben integrar en conjunto para un número par de átomos de hidrógeno (dos si se trata de un grupo  $-CHOH-$  o eventualmente cuatro, o  $2n$ , si hubiera dos, o  $n$ , de esos grupos por molécula). Los resultados experimentales proporcionados por el conjunto de espectros obtenidos con ambos compuestos mostraban que por cada dos grupos  $R_2NCO-$  la integración de las señales a  $\delta$  5,5 variaba entre 1,9 y 2,4 H, lo cual sugería claramente la existencia de dos átomos de hidrógeno originándolas. La pequeña diferencia entre cada uno de los valores experimentales y dos bien podía deberse al error del método, sobre todo considerando que se trata de señales pequeñas en comparación con las señales mucho mayores originadas en los grupos alquilo.

Los espectros de masa de las dos glioxilamidas figuran a continuación:

EM de la DIBG m/e (ión, ab. rel. %): 186 ( $Bu_2NCO-CH=OH^+$ , 3,6) ; 185 ( $Bu_2NCO-CHO^+$ , 2,8) ; 156 ( $Bu_2N-C\equiv O^+$ , 26,6) ; 114 ( $Bu-\underset{Me}{N}-C\equiv O^+$ , 37,5) ; 100 ( $BuNH-C\equiv O^+$ , 16,4) ; 57 ( $(C_4H_7)^+$ , pico base)

EM de la DICHG m/e (ión, ab. rel. %): 238

$((\alpha C_6H_{11})_2NCO-CH=OH^+$ , 0,5) ; 208 ( $((\alpha C_6H_{11})_2N-C\equiv O^+$ , 28,7) ; 180

$(\alpha\text{C}_6\text{H}_{11}\overset{+}{\text{N}}\text{H}, 2,0)$  ;  $126 (\alpha\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}-\text{C}\equiv\text{O}^+, 42,4)$  ;  $83 ((\text{C}_6\text{H}_{11})^+, \text{pico base})$  ;  $55 ((\text{C}_4\text{H}_7)^+, 55,2)$  ;  $41 ((\text{C}_3\text{H}_5)^+, 34,1)$

Los espectros indican nuevamente de manera bien clara la presencia en las moléculas analizadas de grupos  $\text{R}_2\text{NCO}-$  (ello se manifiesta por el pico de  $m/e$  156 y por los picos menores en la DIBG, y por el pico de masa 208 y los picos de  $m/e$  menor en la DICHG). En los dos casos esos picos son bien racionalizables y además coinciden con las mismas porciones del espectro correspondientes a otras dialquilamidas preparadas independientemente.

Los picos de  $m/e$  186 y 238 señalan la presencia de un grupo  $-\text{CHOH}-$  unido a por lo menos uno de los restos amida, tal como se había previsto a partir de los datos de IR y  $^1\text{H-RMN}$ . La ausencia de ión molecular y de picos de  $m/e$  mayores a 186 o 208 limitaba seriamente la utilidad de los espectros de masa. Se llevaron a cabo, entonces, algunos espectros con menores aceleraciones del haz de electrones ionizante sin resultados claros.

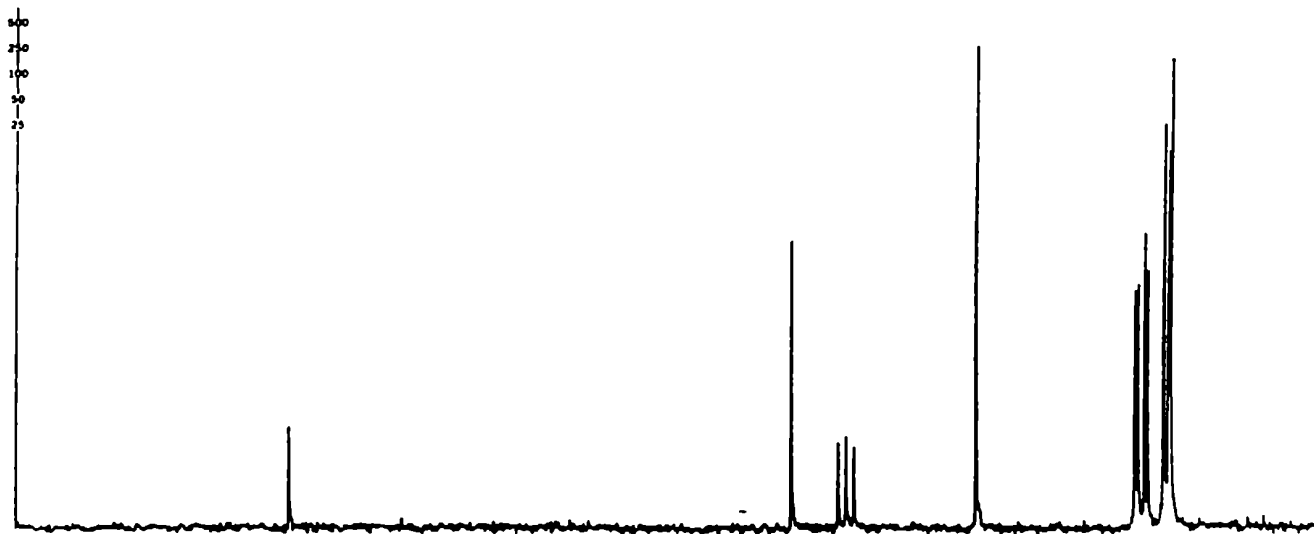
A partir de estos datos y a no ser porque otro de los productos de reacción ya había sido identificado como tal, podría haberse pensado que los compuestos analizados eran hidroximalonamidas. La otra estructura razonablemente concordante con los datos espectroscópicos y esperable según la reacción en la que es obtenida es la tetraalquilcetohidroxisuccinamida. Este compuesto justifica bien los datos que se poseían de los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  y masa. En cuanto al IR, extrañaba que no se observara una banda de carbonilo cetónico parcialmente superpuesta a la banda de car-

bonilo amídico, pero podía suponerse que, considerando la estructura particular de toda la molécula, la banda cetónica, algo corrida hacia energías menores, no se alcanzaba a separar de la amídica. Otra posibilidad mejor era que tanto la DIBG como la DICHG, que disueltos en  $\text{Cl}_3\text{CD}$  estaban en forma ceto-hidroxi, puros se encontrarán en forma de en-diol, como dihidroxifumaramidas. Como se mencionó antes, se llevaron a cabo espectros de masa en condiciones de ionización más suaves que las normales con el objeto de encontrar cantidades mayores de picos de masa alta, que aportaran nueva información sobre la estructura investigada. En uno de estos espectros, obtenido con una aceleración de 50 eV, sobre DIBG, se observaron dos pequeños picos de  $m/e$  214 y 370, que se interpretaron como correspondientes a  $\text{Bu}_2\text{N-CO-CHOH-C=O}^+$  y a  $\text{M}^+$  respectivamente, lo cual afirmó nuestras presunciones sobre la estructura propuesta. Entonces, y como prueba concluyente, se encaró su síntesis independiente. Después de varios intentos infructuosos (ver parte experimental) este camino fue dejado de lado. Se prosiguió con la determinación de la estructura en estudio mediante  $^{13}\text{C}$ -RMN y espectroscopía de Rayos X de la DICHG.

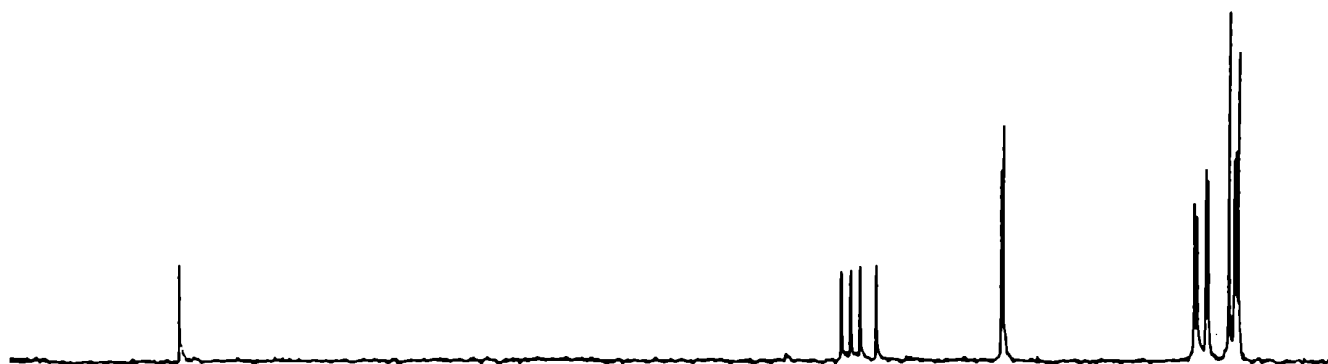
#### $^{13}\text{C}$ -RMN de la DICHG y de la TCHT

Como compuesto modelo para la  $^{13}\text{C}$ -RMN se utilizó la tetraciclohexilhidroximalonamida. Su espectro y el de la DICHG pueden verse en la Figura 10:

Figura 10  
Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la TCHT y de la DICHG



DICHG



TCHT

Tabla 26

Corrimientos químicos de los espectros de DICHG y TCHT

 $^{13}\text{C}$ . ppm (altura de los picos)

	DICHG				TCHT			
$\text{-}\underline{\text{C}}\text{O-NR}_2$	166,48 (47)				167,49 (42)			
$\text{-}\underline{\text{C}}\text{HOH-}$	85,76 (134)				73,50 (40)			
Carbonos $\alpha$ hexílicos								
$\text{C}_1$	56,30 (154)	56,22 (226)			56,79 (78)	56,53 (96)		
$\text{C}_2$	30,88 (111)	30,40 (114)	29,39 (138)	28,86 (121)	31,07 (65)	30,70 (60)	29,56 (79)	29,24 (74)
$\text{C}_3$ y $\text{C}_4$	26,32 (190)	25,53 (177)	25,18 (221)		26,50 (141)	25,76 (82)	25,55 (86)	25,20 (125)

Las señales entre 25 y 60 ppm y la señal a ca. 167 ppm (Tabla 26) corresponden en ambos compuestos a los restos alquílicos y al carbonilo amídico respectivamente. Si bien, tal como ocurrió con los datos correspondientes del  $^1\text{H}$ -RMN, esta zona del espectro es muy interesante por lo que revela sobre la estructura geométrica de la parte alquílica, no aporta nada nuevo en relación con la determinación de la estructura de los compuestos analizados, y su discusión se deja para más adelante. La señal a 73,50 ppm en

el espectro de la TCHT corresponde al carbono unido al hidroxilo. La señal a 85,76 ppm en el espectro de la DICHG entonces debe corresponder también a carbono unido a hidroxilo, contenido por esa molécula. En el espectro parcialmente desacoplado esa señal se transforma en un doblete, en concordancia con lo supuesto (en las mismas condiciones la señal a 166,48 ppm permanece singulete, las dos señales a ca. 56 ppm se transforman en dos dobletes superpuestos y las señales entre 25 y 31 ppm en un múltiplete complejo, de acuerdo con la asignación efectuada). Lo más significativo del espectro de la DICHG fue la ausencia de un segundo pico carbonílico. tal como se esperaba para una estructura de cetohidroxisuccinamida. Aunque es muy poco probable, picos como el carbonilo en cuestión pueden no observarse debido a las dificultades para su relajación, pero la justificación no parecía muy firme, y en conclusión este espectro generó renovadas dudas acerca de la identidad del compuesto analizado.

Finalmente el problema se resolvió mediante un estudio por espectroscopía de Rayos X de la DICHG. Para las mediciones de difracción de Rayos X se utilizó un cristal de 0,7 x 0,6 x 0,6 mm, en un difractómetro Syntex P2<sub>1</sub>. Las posiciones de todos los átomos distintos de hidrógeno se obtuvieron por aplicación del programa de métodos directos MULTAN78<sup>97</sup>. Los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa de Diferencia de Fourier, y se incluyeron en los cálculos del factor de estructura, pero no fueron refinados. Los factores de "scattering" atómico fueron calculados por un programa XRAY76<sup>98</sup>. En la Tabla 27 pueden observarse los parámetros atómicos posicionales y en la Tabla 28 las distancias interatómicas



y los ángulos de enlace.

Tabla 27

Espectroscopía de Rayos X de DICHG. Parámetros atómicos posicionales  
( $\times 10^4$ , átomos de hidrógeno  $\times 10^3$ )<sup>a</sup>

átomo	x/a	y/b	z/c
O(1)	0	2606	2500
C(2)	914	2123	2834
O(3)	1134	1660	3763
C(4)	1732	2824	3055
O(5)	2351	2933	3979
N(6)	1681	3321	2229
C(7)	2315	4112	2478
C(8)	3458	3919	2948
C(9)	4082	4757	3196
C(10)	3823	5335	3919
C(11)	2699	5560	3405
C(12)	2051	4740	3158
C(13)	949	3166	1116
C(14)	1484	3032	387
C(15)	713	2811	-739
C(16)	-129	3490	-1199
C(17)	-641	3626	-457
C(18)	132	3858	670

Tabla 27 (continuación)

átomo	x/a	y/b	z/c
H(2)	91	167	238
H(3)	159	188	428
H(7ax)	217	433	179
H(8ax)	365	369	364
H(8ec)	358	347	242
H(9ax)	389	498	252
H(9ec)	483	468	355
H(10ax)	394	505	454
H(10ec)	430	588	418
H(11ax)	254	576	269
H(11ec)	259	604	391
H(12ax)	218	455	386
H(12ec)	130	484	277
H(13ax)	61	259	108
H(14ax)	191	359	51
H(14ec)	195	255	56
H(15ax)	32	224	-82
H(15ec)	107	270	-121
H(16ax)	20	408	-117
H(16ec)	-66	325	-197
H(17ax)	-104	307	-55
H(17ec)	-111	411	-61
H(18ax)	51	443	75
H(18ec)	-25	397	113

<sup>a</sup>La molécula presenta un centro de simetría en el átomo de oxígeno central. La estructura cristalina es monoclinica,  $a = 14,506$  ,  $b = 15,489$   $c = 13,875$ . La numeración de los átomos puede verse en la Figura 11.

Tabla 28

Espectroscopía de Rayos X de DICHG. Distancias interatómicas y  
ángulos de enlace

## Distancias interatómicas (Å)

O(1) - C(2)	1,413	C(8) - C(9)	1,533
C(2) - O(3)	1,385	C(9) - C(10)	1,508
C(2) - C(4)	1,538	C(10) - C(11)	1,509
C(4) - O(5)	1,214	C(11) - C(12)	1,527
C(4) - N(6)	1,355	C(13) - C(14)	1,535
N(6) - C(7)	1,480	C(13) - C(18)	1,516
N(6) - C(13)	1,462	C(14) - C(15)	1,511
C(7) - C(8)	1,522	C(15) - C(16)	1,524
C(7) - C(12)	1,516	C(16) - C(17)	1,526
		C(17) - C(18)	1,517

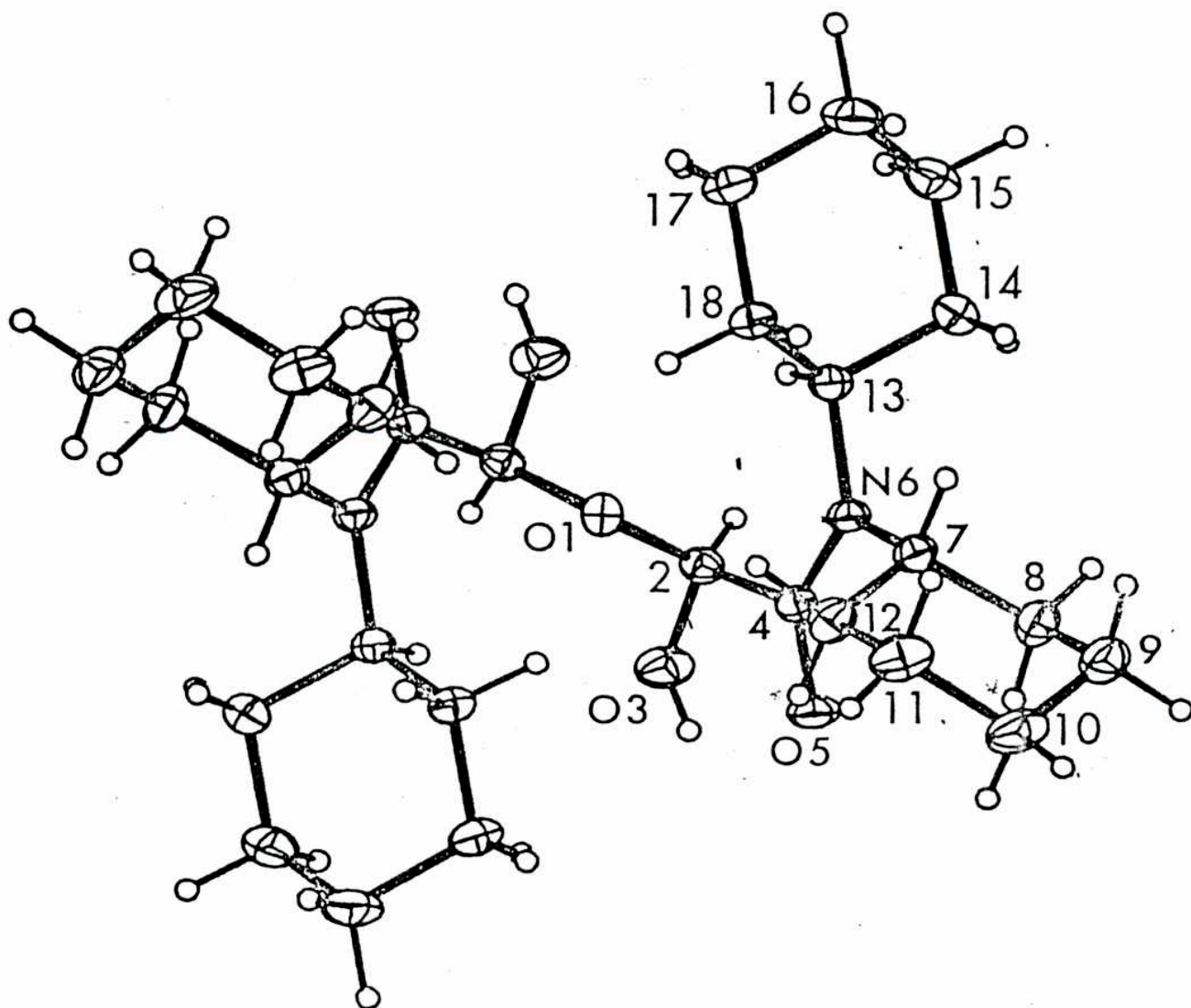
## Ángulos de enlace (grados)

C(2)-O(1)-C(2')	116,0	C(7)-C(8)-C(9)	110,8
O(1)-C(2)-O(3)	112,4	C(8)-C(9)-C(10)	110,9
O(1)-C(2)-C(4)	102,9	C(9)-C(10)-C(11)	110,8
O(3)-C(2)-C(4)	109,6	C(10)-C(11)-C(12)	110,2
C(2)-C(4)-O(5)	117,3	C(7)-C(12)-C(11)	112,0
C(2)-C(4)-N(6)	118,7	N(6)-C(13)-C(14)	112,1
O(5)-C(4)-N(6)	123,9	N(6)-C(13)-C(18)	113,1
C(4)-N(6)-C(7)	118,2	C(14)-C(13)-C(18)	110,9
C(4)-N(6)-C(13)	123,1	C(13)-C(14)-C(15)	110,7
C(7)-N(6)-C(13)	118,3	C(14)-C(15)-C(16)	111,9
N(6)-C(7)-C(8)	112,8	C(15)-C(16)-C(17)	110,5
N(6)-C(7)-C(12)	112,1	C(16)-C(17)-C(18)	111,7
C(8)-C(7)-C(12)	112,6	C(13)-C(18)-C(17)	110,3

La estructura indicada por el análisis de Rayos X para la molécula estudiada es la de hemihidrato de la N,N-diciclohexilglioilamida. En la Figura 11 puede observarse un esquema ORTEP según la geometría indicada en la Tabla 27.

Figura 11

Esquema ORTEP de la N,N-diciclohexilglioilamida-hemihidrato. Los elipsoides térmicos están dibujados con un nivel de probabilidad del 35%



El N6 se separa sólo 0,05 Å del plano determinado por los tres átomos a los que está unido, y sus ángulos de enlace son de 118,2°, 118,3° y 123,1°, indicando una hibridización prácticamente  $sp^2$ . La distancia C4-N6 es de 1,355 Å y, en contraste con las longitudes de 1,480 Å y 1,462 Å correspondientes a las uniones N6-C7 y N6-C13, señala un importante grado de conjugación entre el par electrónico aislado del átomo de nitrógeno y el doble enlace carbonílico. Se observa la formación de un puente hidrógeno entre los átomos O3-H3...O5, con distancias O3-H3 de 0,81 Å, O3...O5 de 2,575 Å e H3...O5 de 2,11 Å, y un ángulo O3-H3-O5 de 116°. Esto es consistente con los datos espectroscópicos, especialmente con el acoplamiento observado entre el protón hidroxílico y el unido al C2 en el espectro de  $^1H$ -RMN, lo que indica que el fuerte puente hidrógeno existe tanto en solución como en estado sólido.

La estructura proporcionada por el espectro de Rayos X es coherente con los espectros IR, de masa y de  $^{13}C$ -RMN. Sin embargo, está en desacuerdo con las integraciones observadas en casi todos los espectros de  $^1H$ -RMN de las señales entre  $\delta$  5 y 6. Estas, que deberían integrar para 4 H, en realidad sólo lo hacen para ca. 2 H. Esto puede deberse, en parte, a que una pequeña fracción de la glioxilamida está en forma libre, no como hemihidrato.

Las señales provenientes de los grupos alquilo unidos al nitrógeno de la forma aldehídica deben aproximadamente superponerse con las señales correspondientes del hemihidrato. La señal pequeña que se observa entre  $\delta$  9 y 10 debe corresponder al átomo de hidrógeno unido al carbonilo aldehídico. Como ya se mencionó, esta señal es muy pequeña, y los equipos de RMN utilizados no alcanzan

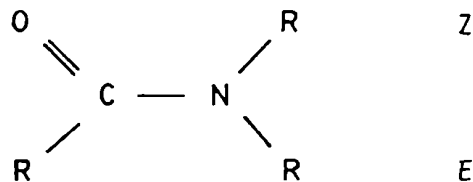
a integrarla, por lo que los resultados que aparecen en la descripción de los respectivos espectros son producto de su integración manual. Aún tomando en cuenta la pequeña proporción, aparentemente variable según el tratamiento previo de la muestra, de glioxilamida libre en cada espectro, la suma ponderada de las áreas correspondientes a los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono centrales está en menor proporción que lo esperado, relativamente a la suma de las áreas correspondientes a los átomos de hidrógeno de los restos alquílicos. La diferencia debe originarse en un error sistemático de la técnica empleada para la obtención de los espectros. Las sustancias propuestas, esto es, la dicitclohexilglioxilamida-hemihidrato y la dibutilglioxilamida-hemihidrato, fueron objeto de síntesis independientes (ver parte experimental), obteniéndose productos idénticos a los preparados en las reacciones de carbonilación, confirmándose de esta manera la estructura obtenida a través del análisis espectroscópico.

#### Estructuras conformacionales

El análisis relativamente detallado de la DICHG, junto con otros resultados de RMN de moléculas relacionadas, permite obtener algunas conclusiones interesantes en relación con la geometría del resto dialquilamida de la molécula.

El carácter parcial doble de la unión carbono carbonílico-nitrógeno de las amidas, y consiguientemente la rotación restringida alrededor de él, son hechos bien conocidos<sup>99</sup>. El resultado en las amidas disustituidas es la no equivalencia de ambos grupos alquilo, distinguiéndose el que está del mismo lado del oxígeno carbonílico, que llamaremos  $\gamma$ , del que está del lado opuesto,

que llamaremos E.



La barrera energética para la rotación alrededor de ese enlace parcialmente doble es suficientemente elevada como para que a temperatura ambiente o menor la interconversión de los dos isómeros sea lenta<sup>99</sup>. Si los radicales alquilo unidos al nitrógeno son suficientemente voluminosos es posible que también la rotación alrededor de la unión N-C $\alpha$  del resto alquílico esté restringida. Esto significa que las diferencias entre los máximos y mínimos de energía obtenidos al rotar el grupo alquilo alrededor de esa unión son suficientemente grandes como para que los conformeros más estables, correspondientes a los mínimos de energía, queden suficientemente fijos en esa posición y puedan ser identificados separadamente.

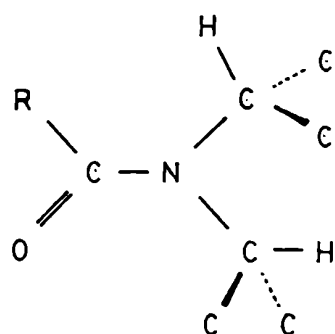
El análisis de este fenómeno mediante técnicas de RMN despertó un considerable interés en los últimos años y fue objeto de varios trabajos publicados recientemente. Estos se refieren sobre todo a estudios de N,N-diisopropilamidas.

Graham y col.<sup>100</sup> calcularon mapas de energía en función de los ángulos diedros que forman ambos grupos isopropilo con el plano determinado por el carbonilo y el nitrógeno amídico. Los cálculos se efectuaron con la diisopropilformamida y la diisopropilacetamida. Se obtuvieron cuatro mínimos relativos importantes, los

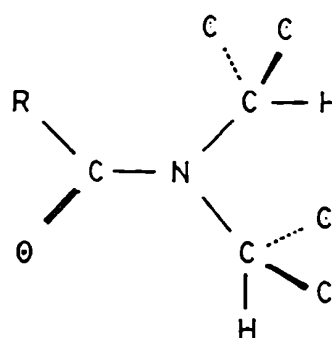
mismos en los dos casos, cuyas estructuras pueden verse en la Figura 12.

Figura 12

Confórmeros correspondientes a mínimos de energía en diisopropilacetamida y diisopropilformamida

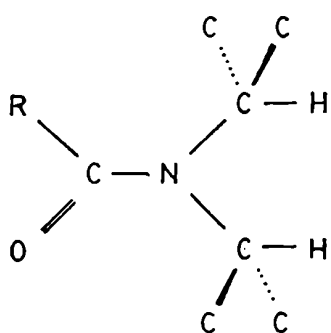


I

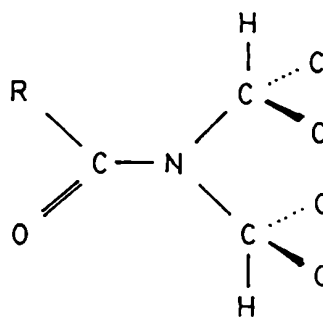


II

R = H, CH<sub>3</sub>



III



IV

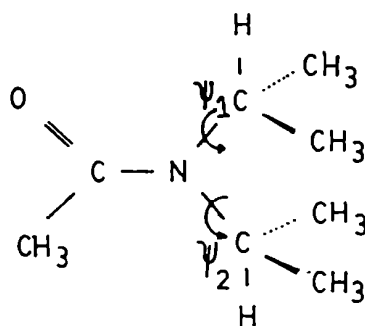
Los distintos confórmeros se obtuvieron de mapas de energía en función de los ángulos  $\psi_1$  y  $\psi_2$  de rotación de las uniones



N-C metílico del grupo isopropilo (Figura 13)

Figura 13

Angulos de rotación de los grupos isopropilo



Las energías relativas de los cuatro mínimos dependen del grupo R. En el caso de la formamida,  $R=H$ , las energías I, II y III tienen energías similares, y la estructura IV tiene una energía algo mayor debido a la interacción entre los metilos isopropílicos. En el caso de la acetamida,  $R=CH_3$ , aumenta la interacción entre este grupo y los metilos del isopropilo  $E$ , desestabilizando los conformeros II y III, que superan ahora en energía al IV, quedando como más estable sólo la estructura I.

Los resultados experimentales están de acuerdo con las previsiones teóricas. Graham y col. determinaron la proporción de cada uno de los conformeros posibles en soluciones de diisopropilformamida y de diisopropilacetamida en  $Cl_4C$  a  $6^\circ C$ , mediante una técnica que emplea reactivos de desplazamiento ( $Eu(fod)_3$  y  $Pr(fod)_3$ ). Obtuvieron que el rotámero más abundante del segundo compuesto es el I (ca. 85% del total), siendo III el único compo-

nente minoritario (ca. 15%). La formamida se encuentra principalmente como confórmero I (algo menos del 40%) y II (algo más del 60%).

Estudios de espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN a temperatura variable conducen a resultados parecidos <sup>101</sup>. En el caso de la diisopropilformamida, por debajo de  $-105\text{ }^\circ\text{C}$  se observan señales de dos rotámetros, uno de los cuales, correspondiente a la estructura I, representa el 31% del total cuando el solvente es  $\text{Cl}_2\text{FCH}$  y el 69% cuando es  $(\text{CD}_3)_2\text{O}$ , y el otro, correspondiente a la estructura II, representa el 69% y 31% restantes, respectivamente.

La concordancia entre ambos trabajos, basados en técnicas distintas, es en este caso muy buena: hasta cuantitativamente, pese a las diferencias de medio y de temperatura, los resultados de Graham y los de Sandström con  $\text{Cl}_2\text{FCH}$  como solvente son muy similares. Esto es razonable, ya que la unión de un grupo voluminoso al oxígeno (el lantánido en el primero de los trabajos, el solvente por un puente hidrógeno en el segundo) debe desestabilizar relativamente el confórmero I, que tiene dos metilos isopropílicos próximos al oxígeno carbonílico, aumentando la proporción de confórmero II.

En el caso de la diisopropilacetamida la coincidencia es menor. Los resultados de Sandström indican que el confórmero predominante es el I (96% del total), estando en menor proporción un confórmero similar al II, pero donde ambos grupos isopropilo giraron  $30^\circ$  en sentidos opuestos.

En ambos trabajos el enfoque consistió en interpretar los resultados experimentales en base a una serie de confórmeros

posibles, obtenidos teóricamente. Pero tanto los datos experimentales, como la teoría empleada para obtener las conformaciones correspondientes a los mínimos de energía, difieren de un autor a otro.

Fritz, Lawesson y col. publicaron recientemente<sup>102</sup> una nueva serie de datos de RMN, tanto de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$ , para varias diisopropilamidas, fijando las conformaciones a temperaturas bajas. Algunos de sus resultados están resumidos en las Tablas 29 y 30.

Tabla 29

Corrimientos químicos de sustituyentes alquilo de  
N,N-diisopropilamidas.  $^1\text{H}$ -RMN<sup>102</sup>

	Temp. °C	Conf.	Prop. %	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> Z	CH <sub>E</sub>	CH <sub>3E</sub>
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCHO	-70	a	a	4,32 <sup>b</sup>	1,26	3,65	1,32
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOCH <sub>3</sub>	-70	I	96	3,37	1,41	3,97	1,21
		II	4	5,08	1,12	3,64	1,40
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCO- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-70	I	96	3,36	1,41	4,04	1,20
		II	4	5,11	1,10	3,61	1,38
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOCF <sub>3</sub>	-50	I	100	3,55	1,44	4,17	1,27
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-60	I	100	3,31	1,39	4,36	1,21

<sup>a</sup> Mezcla de conformeros no resuelta

<sup>b</sup> Señal ancha

Tabla 30

Corrimientos químicos de sustituyentes alquilo en  
N,N-diisopropilamidas.  $^{13}\text{C-RMN}^{102}$

	Temp. °C	Conf.	CH <sub>Z</sub>	CH <sub>3Z</sub>	CH <sub>E</sub>	CH <sub>3E</sub>	C=O
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCHO	-53	a	43,39	20,03	46,26 <sup>b</sup>	23,37 <sup>b</sup>	161,65
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOCH <sub>3</sub>	-60	I	45,27	20,33	50,04	20,49	169,67
		II	44,73	-	43,34	22,76	-
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCO- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-60	I	45,36	20,51	48,57	20,58	171,91
		II	44,52	-	43,30	23,15	173,68
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOCF <sub>3</sub>	-50	I	47,15	19,34	49,17	20,32	155,25
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-50	I	46,43	20,35	48,17	20,50	176,49

<sup>a</sup>Mezcla de conformeros no resuelta.

<sup>b</sup>Señal ancha.

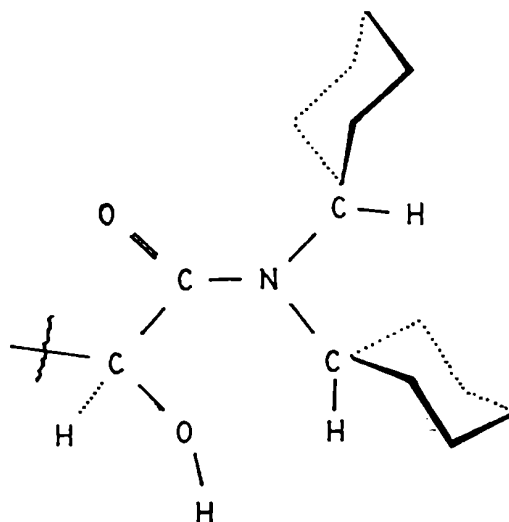
Los resultados de  $^1\text{H-RMN}$  coinciden muy bien con los de Sandström. Del conjunto se deduce claramente que cuando el grupo R unido al carbonilo se vuelve más voluminoso la estructura I se hace predominante, siendo simultáneamente cada vez mayor la temperatura máxima en la que los conformeros pueden distinguirse por RMN.

Por analogía con los conformeros calculados para la diisopropilformamida y la diisopropilacetamida y los resultados de los estudios de RMN, pueden proponerse cuatro conformeros posibles para la DICHG. El equivalente al conformero llamado I se muestra en la Figura 14, y los restantes tienen geometrías semejantes a

a las descritas en la Figura 12

Figura 14

Estructura I de la DICHG



La parte alquílica de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la DICHG y de la TCHT, obtenidos en la presente tesis y descriptos más arriba, muestra 9 y 10 picos respectivamente, en vez de los 8 que corresponden a uno cualquiera de los conformeros I a IV. Más aún, por un lado se observan dos picos en la zona de C1 del ciclo, y cuatro en la zona de C2. Por el otro, se observan en la zona de C3 y C4 tres picos en el caso de la DICHG y cuatro en el de la TCHT, correspondiendo a los tres del primer compuesto y a dos de los cuatro del segundo una integración poco menos del doble que la que corresponde a los demás picos alquílicos. Queda claro, en conjunto, que estos picos deben ser superposición de otros dos, habiendo en cada uno de los espectros por lo menos doce carbonos al-

quílicos distintos.

Si los espectros correspondieran a uno de los rotámeros I a IV, o a dos o más rotámeros en equilibrio rápido, deberían observarse no más de ocho señales distintas correspondientes al resto alquílico. La presencia de más señales puede deberse o bien a que los compuestos se encuentran como dos o más de los rotámeros ya mencionados en equilibrio lento, de modo que den señales independientes, o bien a que su conformación preferida es diferente de las cuatro posibilidades ya mencionadas, y tal que los carbonos 2 y 3 de cada ciclo son todos distintos entre sí, en una estructura no-simétrica.

Para la primera de las posibilidades, que estrictamente debe incluir también posibles diferencias entre dos grupos  $(c-C_6H_{11})_2NCO-$  por diferencias en la conformación del resto de la molécula, surgen inmediatamente objeciones. En primer término, deberían observarse dieciséis señales, en vez de nueve o diez, y, en este caso, la disminución debería atribuirse a una serie de superposiciones bastante forzada y poco probable, especialmente en la zona de C1. Además, deberían encontrarse dos señales, o más, correspondientes a los carbonos carbonílicos y, probablemente, a los átomos de carbono  $\alpha$  al carbonilo, observándose por el contrario una sola señal en todos los casos.

La segunda de las posibilidades, en cambio, es coherente con los resultados observados, y se propone para este compuesto

una estructura no-simétrica <sup>¶</sup>

Otras señales del espectro son consistentes con una estructura no-simétrica. Los picos entre 56 y 57 ppm de los espectros de dicitclohexilamidas obtenidos por nosotros corresponden a los carbonos 1 de los ciclos, ubicados en las posiciones Z y E con respecto al carbonilo. El metino Z está afectado por una interacción *γ gauche* que debe modificar esa señal en aproximadamente 5 ppm hacia campos más altos, como lo encontrado por Fritz, Lawesson y col.<sup>102</sup> para los conformeros I y II de la diisopropilacetamidas. Esto origina, en el caso de los autores, una diferencia de 5 ppm entre ambas señales metínicas de la estructura I (en la estructura II esta diferencia se anula por efectos a través del espacio del carbonilo, que, según los autores, actúa en el mismo sentido y con el mismo corrimiento sobre el otro metino). Sin embargo, en los mismos resultados publicados por esos autores, se observa que a medida que el grupo alquílico unido al carbonilo se hace más volumino-

<sup>¶</sup> Estrictamente, la asimetría puede provenir no sólo de una conformación asimétrica de los grupos ciclohexilo, sino también de una disposición asimétrica del resto de la molécula unido al carbono carbonílico. Este último efecto puede reemplazar o superponerse al anterior. De todas maneras, al margen de las distintas estructuras asimétricas que puedan imaginarse, y de sus posibles equilibrios con estructuras parcialmente simétricas, no cambia esencialmente la discusión ni el hecho, particularmente interesante, consistente en la presencia de conformeros no simétricos en alto porcentaje, a diferencia de lo estudiado hasta ahora.

so la diferencia entre ambos metinos de la estructura I decrece (Tabla 31)

Tabla 31

Separación de señales de metinos Z y E en  $^{13}\text{C}$ -RMN de distintas diisopropilamidas  $^{102}$

Amida	$\delta$ E ppm	$\delta$ Z ppm	$\Delta\delta$ ( $\delta E - \delta Z$ ) ppm
$i\text{-Pr}_2\text{NCOCH}_3$	50,40	45,27	4,77
$i\text{-Pr}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$	48,31	45,32	2,99
$i\text{-Pr}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	48,57	45,36	3,21
$i\text{-Pr}_2\text{NCOCH}(\text{CH}_3)_2$	48,21	45,43	2,63
$i\text{-Pr}_2\text{NCOCF}_3$	49,17	47,15	2,02
$i\text{-Pr}_2\text{NCO}(\text{CH}_3)_3$	48,17	46,43	1,74

Es razonable suponer que a medida que aumenta el tamaño del grupo unido al carbonilo aumentan sus interacciones con el átomo de hidrógeno del metino E, originando el paulatino corrimiento de esta señal a campos más altos.

En el caso de las dicitclohexilamidas puede existir un efecto similar, a favor del gran volumen del resto unido al carbonilo y de la rigidez geométrica del carbono  $\alpha$ , fijado por un intenso puente hidrógeno intramolecular (*vide supra*, descripción de los resultados del análisis por Rayos X). En relación con esto



último, se calcularon las distancias desde el átomo de hidrógeno del metino E a los átomos de oxígeno e hidrógeno unidos al carbono  $\alpha$ , a partir de los datos de difracción de Rayos X. La primera resultó ser de 2,15 Å y la segunda de 2,45 Å, perfectamente comparables con las distancias entre el átomo de hidrógeno del metino Z y los átomos de hidrógeno axiales de los átomos de carbono 2 del anillo E, que son de 2,15 y 2,20 Å.

De esta manera, las diciclohexilamidas mantienen la tendencia manifestada en la diisopropilamidas, llegando en este caso a que las señales de ambos metinos, Z y E, sean prácticamente iguales.

Las cuatro señales por espectro que se observan entre 28 y 31,7 ppm corresponden a los cuatro C2 de cada molécula. La asignación de cada una de las señales dentro de este grupo en base a la literatura relacionada es bastante arriesgada, debido a la sensibilidad de la posición de las señales de  $^{13}\text{C}$  en relación con pequeños cambios geométricos en este tipo de estructuras rígidas.

Las señales entre 25 y 27 ppm corresponden a los seis restantes carbonos del resto alquílico. Aparecen en algunos casos superpuestos de a pares (tres pares en la DICHG, dos en la TCHT), lo cual es de esperar dadas las presumiblemente muy pequeñas diferencias existentes, en especial entre los C3 de cada ciclo y entre los C4 de ambos ciclos <sup>103,104</sup>.

#### Evidencias de espectroscopía de rayos X y de cálculos mecanocuánticos

Otras evidencias a favor de la existencia de la DICHG

predominantemente como confórmero asimétrico provienen de su análisis por rayos X y de cálculos mecanocuánticos.

La estructura cristalina proporcionada por la primera de las técnicas muestra al ciclohexilo E al carbonilo girado diez grados alrededor del eje N-C1 respecto de la posición que le corresponde en la estructura I. El otro ciclohexilo, siempre en relación con la estructura I, está deformado de otra manera. El anillo en conjunto está girado alrededor de un eje que pasa por el nitrógeno (y que es perpendicular al plano del anillo), produciéndose como resultado una pequeña separación del C1 de este ciclo del plano de la amida (el nitrógeno no tiene una geometría perfectamente  $sp^2$ ), formándose entre el plano de simetría del anillo que pasa por los carbonos 1 y 4 y el plano de la amida un ángulo de  $ca. 10^\circ$  (en las estructuras I a IV correspondientes este ángulo es cero).

Los cálculos mecanocuánticos se llevaron a cabo con un programa INDO, que en general demuestra ser apto para la optimización de las geometrías y en el que resulta accesible su ampliación para trabajar con moléculas de más de cuarenta átomos.

Lo que se busca es comparar las energías de una diciclohexilamida en las conformaciones I a IV con la energía correspondiente a una estructura asimétrica.

Previamente, para verificar que los métodos semiempíricos a emplear son aptos, se recalcularon algunos resultados de diisopropilamidas ya publicados.

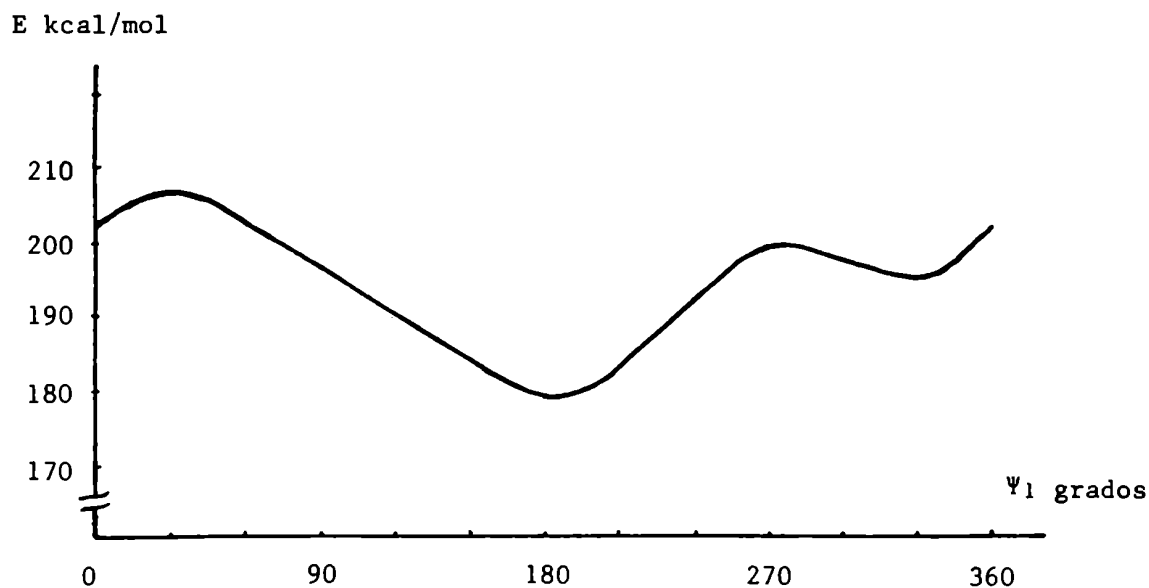
Graham, Vanderkooi y Getz<sup>100</sup> obtuvieron , como ya se

mencionó antes, un mapa energético bidimensional para la diisopropilacetamida, en función de los ángulos  $\psi_1$  y  $\psi_2$ , definidos en la figura 13.

Nosotros hicimos los cálculos para  $\psi_2 = 0$ , variando  $\psi_1$  entre 0 y 360 grados. Los resultados (figura 15) muestran una total coincidencia.

Figura 15

Energía obtenida mediante cálculos semiempíricos de distintos rotámeros de la diisopropilacetamida



Se observa un mínimo para  $\psi_1 = 180^\circ$ , correspondiente a la estructura I (que para Graham es no sólo el mínimo para  $\psi_2 = 0^\circ$  sino el mínimo absoluto, en todo el plano), y un segundo mínimo relativo para  $\psi_1 = 330^\circ$ , también en completa concordancia.

Se llevaron a cabo luego cálculos de dicitclohexilaceta-

mida utilizando como geometrías de entrada las correspondientes a las estructuras I a IV. Se utilizaron longitudes de enlace standard para el metilo y para las restantes uniones C-H y longitudes obtenidas por difracción de rayos X para el esqueleto de la dicitclohexilamida. Las energías obtenidas muestran como estructura más estable la I y, en segundo término, la II (ver tabla 32), lo que está de acuerdo con los resultados experimentales.

Tabla 32

Energías relativas de los rotámeros I a IV de la dicitclohexilacetamida, resultados INDO

Rotámero	Energía relativa kcal/mol
I	0,00
II	18,83
III	53,49
IV	25,11

Para comparar con estas geometrías simétricas, se llevaron a cabo dos cálculos con dos moléculas asimétricas, de geometría similar a obtenida por difracción de rayos X. Una se obtuvo a partir de la estructura I, girando 8 grados los dos anillos ciclohexílicos en sentidos opuestos y la otra en el mismo sentido. En ambos casos se obtuvo prácticamente la misma energía que en el rotámero I, lo que indica estabilidades comparables para las estructuras asimétricas y simétricas.

Asignación de señales de espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de otras amidas

En función de lo discutido hasta aquí pueden asignarse las señales de los protones alquílicos de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, tanto de la DICHG como de otros compuestos relacionados que se describen a lo largo de la tesis. Salvo la dicitclohexilformamida, las demás dicitclohexilamidas tienen un grupo R voluminoso, y las partes N-alquílicas de sus espectros son prácticamente idénticas a las de la dicitclohexilglioxilamida. Admitiendo que en estos compuestos predomina un conformero asimétrico pero bastante parecido al I, es muy probable, por comparación con los espectros de las diisopropilamidas, que la señal que se observa alrededor de  $\delta = 3,7$  corresponda al metino E y la señal que se observa a  $\delta = 2,9$  al metino Z.

El grupo amida desprotege a los protones metilénicos de los ciclohexilos, desprotección que es máxima para aquellos unidos al C2 y mínima para los del C4. Protones unidos a diez átomos de carbono distintos originan señales de alta multiplicidad en una zona estrecha del espectro, produciéndose una banda muy intensa y no resuelta entre  $\delta = 1,0-2,0$ . Esta banda integra en todos los espectros mencionados, salvo, nuevamente, en el de la dicitclohexilformamida, para dieciocho de los veinte protones del grupo dicitclohexilamida. Los otros dos originan la señal, claramente separada del resto, a  $\delta 2,33$ . Esta desprotección adicional debe originarse en un efecto a través del espacio por parte del carbonilo amídico.

El corrimiento es muy importante, superior a las 0,3 ppm, y es coherente con la existencia de una estructura predominante como la obtenida por difracción de rayos X, en la que los dos átomos de hidrógeno axiales de los carbonos 2 pertenecientes al ciclo *cis* quedan en una zona de probable desprotección, mientras que los otros dieciocho protones se ven poco afectados<sup>¶</sup>.

### Formamidas

Las formamidas representan una situación bien diferente. Son el único caso en que el grupo R unido al carbonilo amídico es menos voluminoso que el oxígeno de ese carbonilo, alterándose el orden de estabildades de los distintos conformeros posibles (ver páginas 149 - 150, en relación con las diisopropilamidas). Dado que tienen los menores requerimientos estéricos de toda la serie, las barreras energéticas para la rotación de los grupos alquilo son mínimas, siendo el caso donde es más difícil observar rotámetros por separado (ver página 151, En efecto, la temperatura máxima para observar independientemente los distintos conformeros de las diisopropilamidas es, en el caso de la formamida, mucho menor que en todos los demás compuestos). La dicitclohexilformamida res-

<sup>¶</sup>Nota: se calculó este efecto usando valores de susceptibilidades proporcionados por Pople,<sup>105,106</sup> y la geometría de rayos X, para todos los átomos de hidrógeno metilénicos del resto amídico. La modificación de  $\delta$  obtenida, fue en todos los casos muy pequeña, de 0,06 ppm o menor, salvo en los dos átomos de hidrógeno axiales mencionados antes. En uno de ellos se puede predecir una desprotección importante y bien definida, de ca. 0,2 ppm. El otro está ubicado en una zona donde, según el modelo, la desprotección varía muy rápidamente con la posición.

ponde a este esquema. Presenta dos picos (ver descripción del espectro, pag. 176) a  $\delta = 3,9$  y  $3,0$ , promedios probablemente de los  $\delta$  correspondientes a varios conformeros, y un multiplete entre  $2,0$  y  $1,0$ , correspondiente a los veinte protones metilénicos. No se observa, como es razonable, la señal a  $\delta = 2,33$ , que estaba originada en la estructura diferente, y más rígida, de otras dicitclohexilamidas.

Es interesante comparar estos resultados con los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN obtenidos con tres ciclohexilisopropilamidas: formamida, oxalamida e hidroximalonamida. El primero de ellos puede predecirse a partir de los espectros de la dicitclohexil y diisopropilformamidas. La coincidencia es muy buena (ver tabla 33)

Tabla 33

Comparación de los corrimientos químicos entre diisopropil y dicitclohexilformamida y ciclohexilisopropilformamida<sup>a</sup>

	CH <i>i</i> -Pr	CH <i>c</i> -Hex	CH <sub>3</sub> <i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> <i>c</i> -Hex
Z	4,32 (4,26)	3,90 (3,75)	1,26 (1,22)	b
E	3,65 (3,65)	3,00 (3,00)	1,32 (1,27)	b

<sup>a</sup> El primer dato de cada par corresponde a los dos primeros compuestos, el segundo dato, entre paréntesis, a la ciclohexilisopropilformamida.

<sup>b</sup> En los dos compuestos se observan señales poco resueltas a  $\delta = 1,0-2,0$

La oxalamida y la hidroximalonamida son más interesantes

ya que se plantea la pregunta si existirán en una conformación simétrica, como las diisopropilamidas, o predominará una estructura similar a la I pero asimétrica. La posición de cada una de las señales del espectro de la oxalamida coincide bien con la posición de los picos correspondientes de la glioxilamida y de la estructura I de las diisopropilamidas (de la acetamida por ejemplo). Esto apoya la presunción que supone que el rotámero asimétrico es una pequeña modificación de la estructura I, tal que se pierda la simetría pero no cambie mucho la posición de las señales de  $^1\text{H-RMN}$  al pasar de una estructura a la otra.

La asignación se hizo en base a los metilos isopropílicos, Si la conformación predominante es la I, deben observarse dos dobletes (correspondientes a los isopropilos Z y E), en cambio, si es la de la diciclohexilglioxilamida deberán en principio observarse cuatro dobletes (un par de dobletes Z, muy próximos entre sí, alrededor de  $\delta = 1,41$ , y un par E, más próximos aún, alrededor de  $\delta = 1,21$ . La separación debida a la asimetría debe ser mayor entre los metilos Z que entre los E, debido a que los primeros están geoméricamente en la zona de efectos a través del espacio del carbonilo, mientras que los segundos, muy alejados de éste último, no modificarán prácticamente sus señales por pequeñas deformaciones). En perfecta concordancia con la posible estructura asimétrica, el espectro de la oxalamida (ver pag. 200) presenta dos dobletes alrededor de  $\delta = 1,46$ , con una separación entre ellos muy pequeña, algo menor de 0,02 ppm, y un doblete (superposición de los dos restantes) a  $\delta = 1,21$ .

La hidroximalonamida presenta un espectro esencialmen-



te similar al anterior en su parte N-alquílica (ver pag. 189), pero con mayor separación de los metilos del mismo isopropilo. Los metilos Z aparecen separados en 0,03 ppm (a  $\delta = 1,39$  y  $1,42$ ), y en los metilos E (a  $\delta = 1,18$ ) se esboza ya una leve partición.

CAPITULO VII

Parte Experimental

## PARTE EXPERIMENTAL

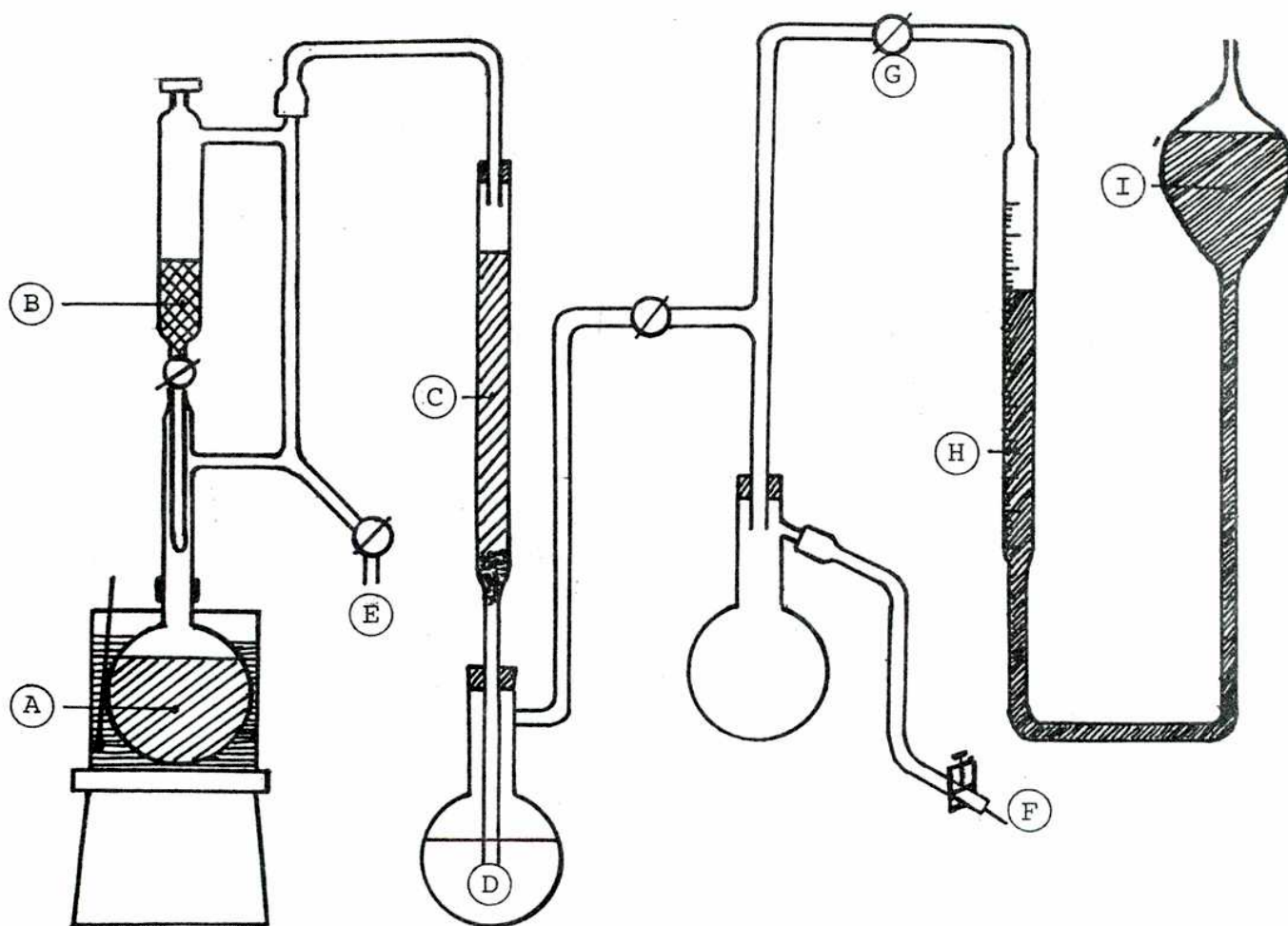
### Purificación de gases y solventes

Monóxido de carbono: Para la generación de este reactivo se utilizó la técnica descrita por Vogel<sup>107</sup>, por deshidratación de ácido fórmico; y para su purificación y manipulación se siguieron, en líneas generales, las indicaciones de Shriver<sup>108</sup>. En la Figura 16 se describe esquemáticamente el aparato utilizado. Se calentó ácido sulfúrico (A) hasta 100 °C-110 °C y se agregó ácido fórmico 98% (B) gota a gota. El monóxido de carbono generado se secó y purificó haciéndolo pasar por una columna (C), rellena de hidróxido de potasio en lentejas y luego por una suspensión de benzofenona y sodio en parafina líquida (D). Antes de comenzar la operación, se purgó cuidadosamente el equipo con nitrógeno, introduciéndolo por el punto E y eliminándolo por la salida F. Luego de la purga con nitrógeno se reemplazó a este último por CO repitiendo varias veces el siguiente procedimiento: se hizo funcionar el equipo generador hasta llegar a una presión de 1100 mm Hg aproximadamente y luego se hizo vacío en todo el aparato hasta una presión de 50 mm Hg. Durante esta segunda etapa se mantuvo cerrada la llave G. En la salida del equipo, punto F de la Figura 16, se adaptó una aguja hipodérmica a través de la cual se lo conectó con el balón de reacción. La bureta H llena de mercurio y conectada al reservorio I permite medir la presión instantánea, y a través de ella el consumo de gas durante la reacción.

Nitrógeno: Se utilizó el gas comercial purificado según

Figura 16

Equipo de generación de CO



A: Acido sulfúrico

B: Acido fórmico

C: Columna de KOH

D: Suspensión de sodio y  
benzofenona

E: Entrada para nitrógeno

F: Salida de gas

G: Conección manómetro-equipo

H: Bureta del manómetro

I: Reservorio de mercurio

técnica descrita por Vogel<sup>107</sup>. Se utilizó para ello un tren compuesto por una solución alcalina de pirogalol y a continuación una columna conteniendo lentejas de hidróxido de potasio.

Eter de petróleo y hexano: Ambos solventes se purificaron de igual manera según una modificación de la técnica descrita por Vogel<sup>107</sup>. Se calentó hexano o éter de petróleo 60-70 °C junto con el 10% de su volumen de ácido sulfúrico (c), y luego se destiló la fase orgánica. Se repitió varias veces el procedimiento agregando después del primer ciclo un 5% de ácido sulfúrico cada vez, hasta que la fase inorgánica permaneció incolora después de varias horas de calentamiento. El destilado, libre de compuestos insaturados y otras impurezas orgánicas, se dejó una noche sobre hidróxido de sodio en escamas, se destiló, recogiendo la fracción 60-68 °C, se redestiló sobre sodio metálico y se guardó sobre cinta de sodio, destilándose nuevamente antes de ser usado.

Eter etílico: Se utilizó el producto comercial purificado haciéndolo pasar por una columna de alúmina neutra. El solvente así tratado demostró estar impurificado en proporción detectable solamente por una pequeña cantidad de agua.

Tetrahidrofurano (THF): Se calentó a reflujo durante varias horas sobre hidróxido de sodio y luego se destiló. El procedimiento se repitió hasta que el hidróxido permaneció sin colorearse después del calentamiento. Cuando se utilizó THF comercial de buena calidad con un solo ciclo fue en general suficiente. El solvente así purificado se calentó por último a reflujo sobre sodio

metálico y una pequeña cantidad de benzofenona hasta que la solución adquirió una coloración intensa y permanente azul, lo cual asegura la ausencia de agua y oxígeno. Se guardó en un recipiente esmerilado y aislado completamente de la atmósfera por una cobertura de goma elástica, manteniéndose en esas condiciones hasta el momento de usarlo. Entonces se lo destiló, recogiendo la fracción de P. eb. 66 °C-67 °C, usándolo inmediatamente.

### Instrumental y métodos generales empleados

Los puntos de fusión no están corregidos y fueron determinados en un aparato Thomas-Hoover y/o en un aparato Fisher-Jones.

Los espectros de absorción Infra-roja se realizaron en un aparato Perkin-Elmer Infracord, modelo 137. Se indica en cada caso el estado de la muestra (film, dispersión en nujol, pastilla de BrK) y las frecuencias de las señales más importantes en  $\text{cm}^{-1}$  seguida de una indicación sobre la intensidad de la señal y la asignación correspondiente para las señales características.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se efectuaron en un espectrómetro Varian A-60 ( $^1\text{H}$ -RMN) y en un espectrómetro Varian XL 100 ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN), usando tetrametilsilano como standard interno. A menos que se indique lo contrario, los datos están expresados en partes por millón (ppm). El orden en que se presentan es el siguiente: solvente, desplazamiento químico, multiplicidad, integración y asignación. Para expresar la multiplicidad se utilizaron las siguientes abreviaturas: s:singulete, d:doblete, dd:doble doblete, t:triplete, m:multiplere.

Los espectros de masa se realizaron en un espectróme-

tro de masa Varian Mat, modelo CH-7A, comandado por una computadora Varian Data Machines 7 b, con terminal teletipo Tektronix 4010-1 y teleimpresora 4631. Cuando se usó cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa se agregó a este equipo un cromatógrafo Varian 1400. Los espectros se realizaron a 70 eV. Se dan datos de m/e para todas las señales significativas más todas aquellas cuya abundancia relativa es mayor del 10%, también se indica el valor de la abundancia relativa de cada fragmento y la asignación correspondiente.

Para las cromatografías gas-líquido (cgl) se utilizaron indistintamente tres equipos: a) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5750 B, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador H-P 7127 A, b) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5830 A equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador H-P 18850 A y c) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5840 A, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador 5840 A. Las cromatografías gas-líquido se llevaron a cabo utilizando columnas con los siguientes rellenos: OV 101 2%, SE 30 3% y OV 17 3%, los tres sobre Cromosorb W. A. W.-DMCS, malla 60-80. A continuación se detallan programas de condiciones típicos para las muestras más comunes:

Columna: OV 101

Temperatura inicial: 70 °C

Tiempo 1 (inicial): 2 min.

Temperatura final: 280 °C

Tiempo 2 (final): 10 min.

Veloc. aumento temp.: 10 °C/min.

Con este programa los productos derivados de la reacción de dibutilamido de litio y CO muestran los siguientes tiempos de reten-

ción, en minutos:

$\text{Bu}_2\text{NH}$ : 2,17	$\text{Bu}_2\text{NCOCONBu}_2$ : 16,17
$\text{Bu}_2\text{NCHO}$ : 7,28	$\text{Bu}_2\text{NCOCOCONBu}_2$ : 16,70
$(\text{Bu}_2\text{NCOCHOH})_2\text{O}$ : 7,95	$\text{Bu}_2\text{NCOCHOHCONBu}_2$ : 17,58
$\text{Bu}_2\text{NCOCHOH}$ : 10,39	$\text{Bu}_2\text{NCOCOCHOHCONBu}_2$ : 20,37
$\text{Bu}_2\text{NCONBu}_2$ : 13,58	

2) Columna: OV 101                      Temperatura inicial: 50 °C  
Tiempo 1: 1 min.                      Temperatura final: 280 °C  
Tiempo 2: 20 min.                      Veloc. aumento temp.: 10 °C/min.

Con este programa los productos derivados de la reacción de dicitclohexilamiduro de litio y CO muestran los siguientes tiempos de retención, en minutos:

$(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}$ : 9,60	$(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCOCON}(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2$ : 22,92
$(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCHO}$ : 14,10	$((c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCO})_2\text{CO}$ : 23,86
$((c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCOCHOH})_2\text{O}$ : 14,10	$((c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCO})_2\text{CHOH}$ : 24,88
$(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCON}(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2$ : 19,62	

Las placas de cromatografía en capa delgada (ccd) se prepararon con sílica gel HF<sub>254</sub>, tipo 60, activadas durante una hora a 105 °C, con técnica de desarrollo ascendente y revelado mediante I<sub>2</sub> y UV.

Las cromatografías en columna se realizaron con los siguientes rellenos: alúmina neutra (Woelm), silicagel grado 923, malla 200-300 (Davidson Chemical) y sílicagel H (Merck). En este último caso se eluyó bajo presión, mediante aire comprimido.



## Preparación de reactivos y standards

*n*-butil-litio: Se realizaron varias preparaciones "pilotto". Se describe a continuación el método que da mejores resultados y la técnica que permite preparar de una sola vez aproximadamente 0,5 moles de reactivo. En un frasco color caramelo de 500 ml provisto de un agitador magnético se colocaron 430 ml de hexano purificado. Se llevó a ebullición y se agregaron 9,1 g (1,3 mol) de litio finamente cortado en trozos. Se tapó con un tapón de látex reversible, se comenzó a agitar intensamente, se termostató a 60 °C y, por medio de una jeringa, se comenzó el agregado de cloruro de *n*-butilo a razón de 2-3 ml cada diez minutos, de modo de totalizar 62 ml (0,6 mol) en aproximadamente 4 horas, con agitación continua. Cuando se hizo visible el inicio de la reacción, por el color oscuro-azulado que adquiere el litio, especialmente en sus bordes, se dejó enfriar el baño de reacción hasta 40 °C. Esta temperatura se mantuvo hasta el final del agregado de cloruro de butilo y durante las dos horas subsiguientes. Luego se dejó enfriar y decantar el precipitado de cloruro de litio formado. Una vez que la solución se volvió completamente límpida se compensó la presión interior con nitrógeno y se tituló la solución obtenida por el método de la doble titulación<sup>109</sup>, con un resultado habitual de ca. 1 M. Para extraer el reactivo del frasco de reacción se utilizó siempre una jeringa y se compensó la presión interna mediante burbujeo de nitrógeno seco.

Doble titulación: Se siguió el método de Gilman y col.<sup>109</sup>. Una alícuota de solución de butil-litio se hidrolizó y luego se

tituló con ácido clorhídrico o sulfúrico 0,1 N. Otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano seco y luego con agua, titulándose a continuación. Se usó en ambos casos fenolftaleína como indicador. La diferencia entre ambas volumetrías permitió calcular el título del butil-litio preparado.

#### Preparación de los amiduros de litio

Se obtuvieron a partir de las aminas secundarias correspondientes y *n*-butil-litio en hexano. Se emplearon dos técnicas ligeramente distintas según el amiduro fuera soluble o insoluble en hexano. Para los amiduros insolubles se procedió como sigue: en un tubo de ensayos se colocaron uno o dos ml de hexano y se llevaron a ebullición hasta su casi completa evaporación. Con el solvente aún en ebullición se tapó el tubo con un tapón reversible de látex, se dejó enfriar y se agregaron, por medio de una jeringa, 10 ml de solución de BuLi 1 M. Se enfrió en baño de hielo-agua y se agregaron, gota a gota, 15 mmol de la amina comercial (Merck o Aldrich), previamente puesta a reflujo y destilada sobre Na metálico. En algunos casos (cuando la amina es dibutilamina o morfolina) aparece instantáneamente un precipitado blanco, microcristalino, de amiduro; en otros (con dipentil y dicitclohexilamina) el precipitado comienza a aparecer unos segundos después del primer agregado y se completa dos o tres minutos más tarde, obteniéndose cristales más gruesos. En todos los casos se centrifugó luego la suspensión, se compensó la presión con nitrógeno, se descartó el sobrenadante y se lavó dos o tres veces con hexano, agitando energicamente después del agregado, centrifugando, y eliminando el sobrenadante cada vez. La masa resultante se evaporó al vacío a tem-

peratura ambiente, hasta obtener un sólido pulverulento blanco, que, disuelto en el solvente apropiado, se usó en las reacciones que correspondieran.

En el caso de los amiduros solubles en hexano (isopropilciclohexil y diisopropilamiduro de litio) se procedió igual que antes hasta el agregado de la amina inclusive. Luego se evaporó el solvente al vacío, por intermedio de una aguja que atravesaba el tapón de látex, hasta reducir el volumen de líquido hasta una vez y media o dos veces el volumen de amina agregado. El líquido viscoso resultante se redisolvió en el solvente adecuado y se usó como tal.

#### Preparación de standards

##### N,N-dibutilformamida (40)

Se neutralizaron 10 g de ácido fórmico comercial con dibutilamina pura, refrigerando externamente. Al enfriar en baño de hielo-agua solidifica la sal formada, que funde al entibiar. Se calentó este producto dentro de un equipo de destilación fraccionada recogién dose una pequeña cantidad de agua junto con un ligero exceso de amina. El residuo del balón, líquido aún después de enfriarse, se lavó dos veces con solución 10% de ácido clorhídrico, una vez con solución 10% de hidróxido de sodio, dos veces con agua y se secó con sulfato de magnesio. El producto así obtenido resultó ser puro por cgl y ccd. El rendimiento fue prácticamente cuantitativo. El producto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2850 (f, tens. C-H) ; 1650 (f, tens. C=O) ;  
 1450 (m) ; 1420 (m) ; 1390 (m) ; 1200 (m) ; 1100  
 (m) ; 950 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 8,05 (s, 1 H,  $\text{Bu}_2\text{NCHO}$ ) ; 3,25 (m, 4 H,  $(\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2)_2\text{NCHO}$ ) ; 1,5 (m,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCHO}$ ) y 0,95 (t,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCHO}$ ) las últimas dos señales integran en conjunto para 14 H.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 157 ( $\text{M}^+$ , 2,0) ; 128 ( $\text{Bu}-\overset{\dagger}{\text{N}}\text{H}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$ , 1,4) ; 114 ( $\text{Bu}-\overset{\dagger}{\text{N}}=\text{CH}_2$ , 24,0) ; 72 ( $\text{H}_2\overset{\dagger}{\text{N}}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$  y  $\text{CH}_3-\overset{\dagger}{\text{N}}=\text{CH}_2$ , pico base) ; 30 ( $\text{H}_2\overset{\dagger}{\text{N}}=\text{CH}_2$ , 10,6)

#### N,N-diciclohexilformamida (47)

Se obtuvo mediante un procedimiento similar al usado para la dibutilformamida. Luego de la deshidratación del formiato correspondiente, con destilación del agua formada, se obtuvo un residuo sólido de formamida. Se recristalizó usando muy poco éter de petróleo, obteniéndose un producto puro, de p.f.: 60,2 - 61,0 °C (p.f. lit.<sup>110</sup> : 62,5 - 63,5 °C). El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1650 (f, tens. C=O) ; 1280 (m) ; 1260 (m) ; 1220 (m) ; 1180 (m) ; 1120 (m) ; 980 (m) ; 900 (m) ; 730 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 8,2 (s, 1 H,  $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCHO}$ ) ; 3,9, 3,0 y 1,0-2,0. (tres multipletes muy anchos, integran en conjunto para 22 H,  $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCHO}$ )

N,N - ciclohexilisopropilformamida

Se obtuvo de manera similar a la dibutilformamida. Se deshidrató la sal de amonio destilando el agua formada. A continuación se destiló a presión ambiente la formamida sintetizada, a una temperatura constante de 212 °C. Sin embargo el espectro IR del producto destilado parecía indicar que se trataba de una mezcla, lo que se confirmó por ccd. Se realizó entonces una cromatografía en placa preparativa de sílica con 120 mg de muestra, desarrollada con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Se obtuvieron dos bandas bien separadas, una en el origen y otra de  $R_f$ : 0,6. De esta última se obtuvieron 40 mg de un líquido puro que resultó ser el producto buscado, y que presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2880 (f, tens. C-H) ; 1665 (f, tens. C=O) ;  
1440 (m) ; 1200 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 8,16 (s, 1 H) ; 8,14 (s, 1 H) ; 4,26 (m, 1 H) ; 3,75 (m, 2 H) ; 3,0 (m, 1 H) ; 1,7 (m) ; 1,27 (d) ; 1,23 (d), los últimos tres picos integran para 32 H en conjunto y corresponden a los  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  de los restos alquílicos

Considerando la rotación restringida alrededor de la unión CO-N, hay dos configuraciones distintas:



A los dos protones carbonílicos les corresponden las señales

a  $\delta$  aproximadamente 8. La señal a  $\delta$  4,26 muestra cinco picos claros (es por lo menos un quintuplete) con  $J = 7$  Hz, y corresponde al metino isopropílico  $Z$  al oxígeno carbonílico. La señal a  $\delta$  3,75 es más confusa, pero se observa por lo menos un quintuplete con  $J = 7$  Hz. Dado que cada protón metínico es distinto de los otros, esta última señal tiene que ser la superposición de dos distintas. El quintuplete que puede distinguirse, centrado en  $\delta$  3,65, corresponde al metino isopropílico  $E$ , mientras que, parcialmente confundido con él, se observa un multiplete poco definido, entre  $\delta$  3,7-3,8, que corresponde al metino ciclohexílico  $Z$ . La señal a  $\delta$  3,0 es un multiplete y corresponde al metino ciclohexílico  $E$ . Los dos dobletes a  $\delta$  1,27 y 1,23, asignados a los metilos isopropílicos,  $E$  y  $Z$  respectivamente, están muy bien definidos y tienen un  $J$  de ca. 6 Hz. Por la integración de las señales correspondientes puede deducirse que ambos isómeros mencionados al principio de este párrafo están presentes en relación aproximadamente 1:1.

#### Morfolilformamida

Se preparó de manera similar a la dibutilformamida. Se deshidrató formiato de morfolinio calentándolo directamente en el balón de un aparato de destilación. Se destiló primero el agua formada y un pequeño exceso de amina y luego en el mismo equipo se destiló el residuo de formamida, a presión atmosférica, entre 232 y 235 °C (p. eb. lit.<sup>111</sup>: 234 °C), con rendimiento casi cuantitativo. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2800 (m, tens. C-H) ; 1650 (f, tens. C=O)  
 1440 (f) ; 1110 (f) ; 1005 (f) ; 860 (m)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 8,05 (s, 1 H,  $\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCHO}$ ) ; 3,6  
(m, 8 H,  $\cdot\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCHO}$ )

#### N,N-dipentilformamida

Se obtuvo y purificó de un modo enteramente similar a la dibutilformamida, con un rendimiento también prácticamente cuantitativo. Las características espectroscópicas del producto preparado se indican a continuación:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2850 (m, tens. C-H) ; 1650 (f, tens. C=O) ;  
1460 (m) ; 1420 (m) ; 1120 (m)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 8,05 (s, 1 H,  $(\text{C}_5\text{H}_{11})_2\text{NCHO}$ ) ; 3,25 (m,  
4 H,  $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)_2\text{NCHO}$ ) ; 1,35 (m, 12 H,  
 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2)_2\text{NCHO}$ ) ; 0,95 (t, 6 H,  $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4)_2\text{NCHO}$ )

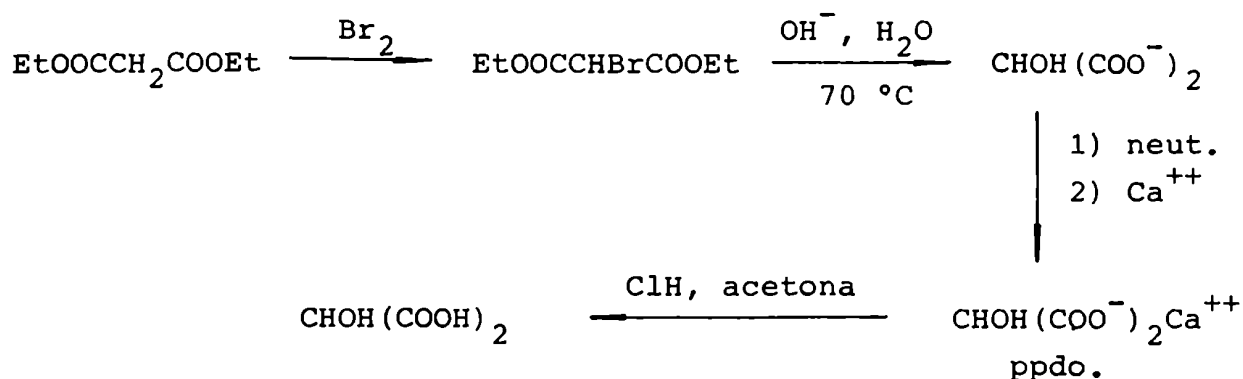
#### N,N-diisopropilformamida

Se preparó de manera similar a la morfolilformamida. Se neutralizaron 1,8 g (39 mmol) de ácido fórmico con ca. 4 g (40 mmol) de diisopropilamina. La sal formada, sólida en frío, se calentó en un equipo de destilación fraccionada hasta eliminar el agua que se formó en la deshidratación y el exceso de amina. Se prosiguió luego el calentamiento destilando la formamida, p.eb.: 185-187 °C (p.eb. lit.<sup>112</sup>: 187-190 °C) (p.eb. a 25-30 mm Hg: 120-124 °C). El rendimiento del producto destilado fue de 2,5 g (50%).

#### N,N,N',N'-tetrabutylhidroximalonamida (42)

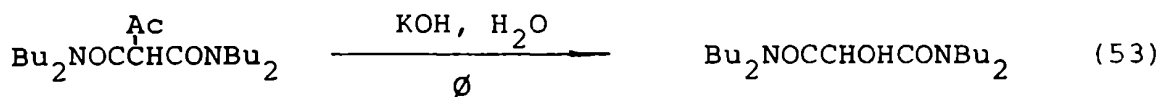
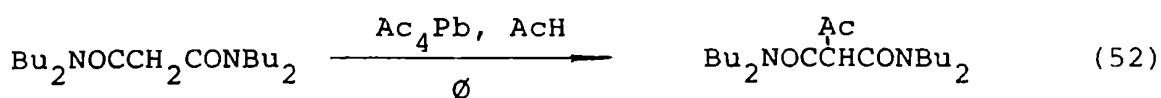
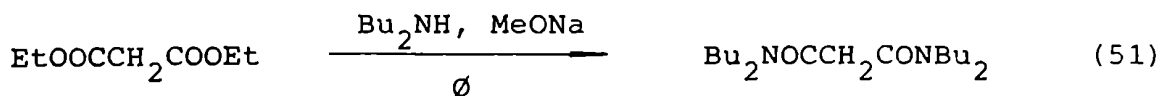
Se probaron dos caminos distintos de síntesis. En el pri-

mero la amidación, que en el curso del trabajo demostró ser el paso clave en este tipo de síntesis, debía proceder a través de la deshidratación de la sal del ácido hidroximalónico. Si bien éste es comercial, no estaba disponible y se lo preparó a partir del éster malónico, según la secuencia de reacciones siguiente, luego de probar otras alternativas:



El ácido hidroximalónico se neutralizó con dibutilamina y se llevó luego hasta ligera alcalinidad. El calentamiento posterior de la sal formada, con miras a su deshidratación a amida, condujo siempre a la descomposición de la muestra, ocurrida entre 140 y 150 °C.

Se obtuvo finalmente el producto buscado según el esquema de reacciones que se muestra a continuación:





Paso 51:<sup>113</sup> 18 g (0,1125 moles) de éster malónico, 50 g (0,388 moles) de dibutilamina y 2 g de metóxido de sodio en 6 ml de metanol se calentaron en tubo cerrado a 140 °C durante 48 horas. Se enfrió, luego disolvió el producto de la reacción en 200 ml de éter etílico, se extrajo una vez con igual volumen de agua, tres veces con solución al 10% de ClH, una vez con solución al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Eliminado el solvente al vacío quedó un residuo de 22 g, que por IR y ccd se comprobó estaba compuesto por la amida buscada impurificada con éster malónico. Se trató esa mezcla durante 1,5 horas con 5 ml de solución acuosa 20% de NaOH, con intensa agitación. Se tomó la mezcla resultante con 200 ml de éter etílico, se lavó dos veces la fase orgánica con igual volumen de solución de ClH 10%, dos veces con solución 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Destilado el solvente al vacío quedaron 17,8 g de un líquido viscoso, que por ccd, IR y <sup>1</sup>H-RMN se demostró era la amida buscada pura. Rend.: 48,5%. A continuación figuran sus propiedades espectroscópicas:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2900 (f, tens. C-H) ; 1635 (f, tens. C=O) ;  
1450 (m) ; 1420 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 3,45 (s, (Bu<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ;

3,35 (m, ((C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)

1,45 (m, ((CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ;

0,90 (t, ((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) Las dos primeras señales integran en conjunto para 10 H, las dos segundas para 28 H.

Se efectuaron también aminólisis de éster malónico a 110, 90 y 25 °C, con resultados cada vez más pobres.

Paso 52: Siguiendo en líneas generales la técnica de Gartatowsky y Amstrong<sup>114</sup> para la acetoxilación de éster malónico, se disolvieron 9,5 g (29 mmol) de tetrabutilmalonamida en 25 ml de ácido acético glacial, y se agregaron 17,5 g de tetraacetato de plomo embebido en ácido acético (80% de materia activa aproximadamente, ca. 31,5 mmol). Una vez solubilizado el acetato de plomo se mantuvo 1,5 horas en baño a 100-105 °C, en un equipo de reflujo. Durante los primeros 10 min. se observó una ebullición suave. Se dejó a temperatura ambiente durante una noche y posteriormente se evaporó el ácido acético al vacío hasta obtener una pasta amarillenta. Se agregaron 30 ml de agua y se efectuaron tres extracciones con 20 ml de éter etílico cada vez. Los extractos etéreos reunidos fueron lavados una vez con 100 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y tres veces con solución 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml cada vez), finalmente se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Eliminado el solvente al vacío se obtuvieron 8,2 g (21,4 mmol) del producto buscado, líquido viscoso. Rend.: 74%. Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2900 (f, tens. C-H) ; 1740 (f, tens. C=O del éster) ; 1640 (f, tens. C=O de la amida) ; 1450 (m) ; 1420 (m) ; 1375 (m) ; 1220 (f) ; 1080 (f)

Paso 53: 5,1 g (13,3 mmol) de acetato de tetrabutilhidroxi-malonamida y 2 g de NaOH (50 mmol) en 20 ml de agua se colocaron a reflujo con intensa agitación mecánica, durante 1,5 horas. Una vez

fría, la mezcla de reacción se tomó con 50 ml de éter etílico. La fase orgánica se lavó dos veces con solución 10% de ClH, dos veces con solución 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Eliminado el solvente se obtuvieron 3,6 g (10,5 mmol) de tetrabutylhidroximalonamida, rendimiento: 79%, cuyos datos espectroscópicos figuran a continuación:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3300 (m, tens. O-H) ; 2880 (f, tens. C-H) ;  
1650 (f, tens. C=O) ; 1460 (m) ; 1440 (m) ; 1380  
(m) ; 1200 (m) ; 1080 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 4,85 (d, J = 5 Hz, 1 H) ; 4,75 (d, J = 5 Hz, 1 H) estas dos señales corresponden al grupo  
(Bu<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH ; 3,3 (m, 8 H, ((C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) ;  
1,45 (m, ((CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) ; 1,0 (m,  
((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) las últimas dos señales  
integran en conjunto para 28 H.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 342 (M<sup>+</sup>, 7,3) ; 299 (Bu<sub>2</sub>NCOCHCON=CH<sub>2</sub>,  
OH +  
Bu  
3,1) ; 186 (Bu<sub>2</sub>NCO-CH=OH, pico base) ; 156 (Bu<sub>2</sub>NC≡O<sup>+</sup>,  
+  
37,4) ; 128 (BuHN=CHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 45,6) ; 100 (BuHN-C≡O<sup>+</sup>,  
+  
13,5) ; 86 (BuHN=CH<sub>2</sub>, 32,9) ; 57 ((C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>, 75,6)

La hidrólisis alcalina se probó también a 25 y 50 °C, no observándose reacción al cabo de 1,5 horas.

N,N,N',N'-tetraciclohexilhidroximalonamida (49)

Se siguió un esquema similar al usado para la tetrabutilhidroximalonamida.

Paso 51: En este primer paso se presentaron dificultades. Se probó la aminólisis del éster malónico con díciclohexilamina y metóxido de sodio en metanol a 120, 140 y 150 °C, obteniéndose en todos los casos muy bajos rendimientos (ca. 20%) de amida, impurificada con éster malónico. No se pudo purificar mediante una hidrólisis alcalina, como en el caso de la tetrabutilmalonamida, debido a que ahora ambas velocidades de hidrólisis, del éster y de la amida, resultaron ser aproximadamente iguales. Se intentó trabajar finalmente con la mezcla sin purificar, sin obtener el producto buscado.

En vista de los buenos resultados obtenidos en amidaciones de otros ésteres con amiduros de litio en THF a bajas temperaturas, en casos en los que la aminólisis no dio resultado (ver síntesis de tetrabutiltartramida, pag. 211), se probó ese camino.

Se agregaron 1,6 g (10 mmol) de éster malónico mediante una jeringa, lentamente y con agitación, a un exceso de díciclohexilamiduro de litio (60 mmol) disuelto en 50 ml de THF-hexano 1:1, enfriado externamente en baño de hielo-agua. Después de siete días a temperatura ambiente se hidrolizó con solución acuosa al 10% de ácido acético, se lavó con solución al 10% de NaOH, luego con solución 10% de ClH, con agua y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Eliminado el solvente al vacío se obtuvieron 1,5 g de un sólido amarillento, p.f.: 96-155 °C. Por recristalización en hexano se obtuvieron 860 mg del producto buscado, sólido blanco de p.f.: 186,5-189 °C. Rend.: 20%. El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1600 (f, tens. C=O) ; 1185 (m) ; 900 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): : 3,8 (m, 2H) ; 3,4 (s, 2H) ; 3,0-1,0  
(m, 42H)

La señal a  $\delta$  3,8 corresponde a los dos metinos ciclohexílicos  $\gamma$  al carbonilo. El singulete a  $\delta$  3,4 proviene del metileno central. Los otros dos metinos de los ciclohexilos y el resto de los hidrógenos de los ciclos producen una serie muy poco resuelta de multipletes entre  $\delta$  3,0 y  $\delta$  1,0.

Paso 52: 510 mg (1,2 mmol) de tetraciclohexilmalonamida se calentaron junto con 1,3 g (1,5 mmol aproximadamente) de tetraacetato de plomo durante dos horas a 70 °C. Se empleó tetraacetato de plomo con 50% de materia activa, y 25 ml de benceno como solvente de reacción. Luego se eliminó el solvente al vacío y se tomó el residuo con una mezcla de éter etílico-agua 1:1. Se separó la fase etérea, la fase acuosa se extrajo tres veces con éter fresco, las cuatro fases orgánicas fueron reunidas y se las lavó una vez con solución acuosa al 10% de ácido acético, tres veces con solución al 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Eliminado el solvente quedaron 621 mg de residuo impuro semisólido que, recristalizados de hexano, rindieron 360 mg de sólido blanco, p.f.: 177-180 °C. Rendimiento del producto recristalizado: 62,5%. Se indica a continuación el espectro IR del producto obtenido:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1750 (m, tens. C=O del ester) ; 1640 (f, tens. C=O de la amida) ; 1230 (f) ; 1100 (m) ;  
900 (m)

Paso 53: se colocaron a reflujo durante 1,2 horas 250 mg (0,5 mmol) de acetato de tetraciclohexilhidroximalonamida junto con 200 mg de KOH en 2 ml de agua. Una vez fría la mezcla de reacción se neutralizó con una solución tampón de acético-acetato, y se extrajo con éter etílico. Se separó la fase orgánica, se lavó dos veces con la misma solución tampón, luego dos veces con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10% y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Eliminado el éter al vacío se obtuvo un residuo pastoso que pesó 249 mg. Se recristalizó de ciclohexano, obteniéndose 140 mg de sólido blanco, p.f.: 194-197 °C. Rend.:63%. La hidroximalonamida así preparada presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

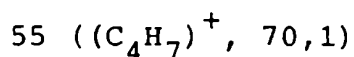
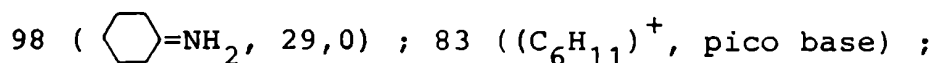
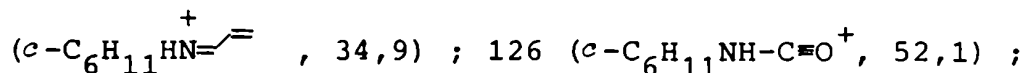
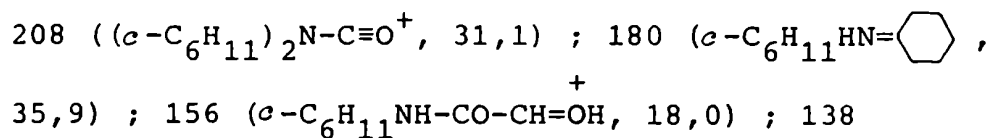
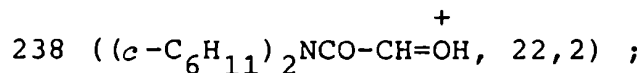
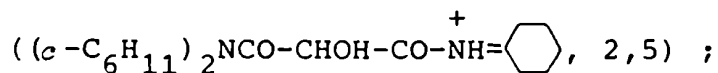
IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (d, tens. O-H) ; 1640 (f, tens. C=O) ;  
1300 (m) ; 1270 (m) ; 1220 (m) ; 1180 (m) ; 1090  
(m) ; 990 (m) ; 890 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 4,92 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $((\text{c-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCO})_2\text{CHOH}$ )  
4,78 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $((\text{c-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCO})_2\text{CHOH}$ ) ; 3,62  
(m, 2 H) ; 2,96 (m, 2 H) ; 2,5 (m, 4 H) ; 2,0-1,0  
(m, 36 H)

Intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ : se obtuvo el mismo espectro salvo la señal a  $\delta$  4,92, que desapareció, y la señal a  $\delta$  4,78, que se transformó en un singulete.

La señal a  $\delta$  3,62 corresponde a los dos metinos ciclohexílicos  $Z$  a los carbonilos. La señal a  $\delta$  2,96 corresponde a los dos metinos  $E$ . Las señales a  $\delta$  2,5 y entre  $\delta$  2,0 y 1,0 corresponden a los metilenos ciclohexílicos.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 446 ( $M^+$ , 0,5) ; 363



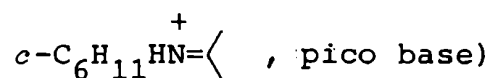
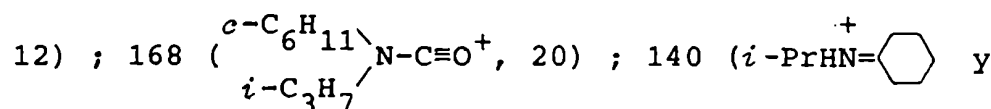
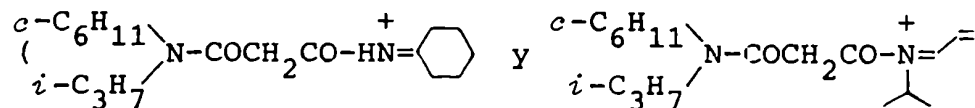
Bis(N,N-ciclohexilisopropil)hidroximalonamida

Se preparó de manera similar a la tetraciclohexilhidroximalonamida.

Paso 51: se preparó ciclohexilisopropilamiduro de litio en hexano, se evaporó el solvente hasta un tercio de su volumen, y se agregó THF hasta el volumen original. Sobre 15 ml de esta solución conteniendo 15 mmol de amiduro enfriada a 0 °C se agregaron lentamente 400 mg (2,5 mmol) de éster malónico. Se dejó a -30 °C durante una semana. Se hidrolizó con una mezcla agua-éter etílico, la fase orgánica se lavó dos veces con solución 10% de ClH, una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, el solvente se destiló al vacío y el residuo resultante se recristalizó de hexano. El rendimiento del producto crudo fue de 45%, el del producto recristalizado 22% (190 mg, 0,55 mmol). P.f.: 141-143 °C. Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (f, tens. C=O) ; 1000 (m) ; 900 (m)

EM m/e (ión, ab. rel. %): 350 ( $\text{M}^+$ , 17) ; 307



Paso 52: se dejaron reaccionar 120 mg (0,35 mmol) de bis-isopropilciclohexilmalonamida en 5 ml de tolueno con 350 mg (ca. 0,45 mmol) de tetraacetato de plomo (45-50 % de materia activa) durante dos horas a 90 °C. Transcurrido ese lapso se enfrió y se centrifugó la mezcla, y se separó el sobrenadante. El residuo se lavó con éter etílico dos veces, y ambas fases etéreas se reunieron con la solución de tolueno obtenida en la centrifugación anterior. Al mezclarlas precipitó un sólido marrón que se centrifugó y descartó. El análisis por cgl de la solución límpida resultante mostró un solo pico (99,63% del total de la muestra), diferente del compuesto de partida. Una vez destilado el solvente se obtuvieron 132 mg (0,33 mmol) del producto buscado, como un aceite que cristalizó al cabo de varios días. Rendimiento: 95%. El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (f, tens. C=O del éster) ; 1640 (f, tens. C=O de la amida) ; 1210 (f)



EM m/e (ión, ab. rel. %): 349 ( $((c-C_6H_{11}-i-C_3H_7NCO)_2CH)^+$ ,  
 3,0) ; 168 ( $(c-C_6H_{11}-i-C_3H_7N-C\equiv O^+$ , 5,4) ; 140  
 $(c-C_6H_{11}HN=$  e  $i-C_3H_7HN=$  , pico base)

Paso 53: se colocaron 82 mg (0,2 mmol) de acetato de bis-ciclohexilisopropilhidroximalonamida con 90 mg (1,6 mmol) de KOH en 25 ml de agua a reflujo durante 1,5 horas. Una vez frío el producto de la reacción se extrajo dos veces con 15 ml de éter etílico cada vez, las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con solución de ClH 10%, dos veces con solución saturada de NaCO<sub>3</sub>H, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el solvente al vacío, obteniéndose un residuo aceitoso, que cristalizó en el curso de un día. Se obtuvieron 70 mg de producto crudo, ligeramente impuro. Rendimiento: 95%. A continuación figuran propiedades espectroscópicas del compuesto preparado:

IR (film, antes de cristalizar) cm<sup>-1</sup>: 3300 (m, tens. O-H) ;  
 2870 (f, tens. C-H) ; 1640 (f, tens. C=O) ; 1460  
 (m) ; 1370 (m) ; 1100 (m) ; 1000 (m) ; 900 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 4,84 (d, J = 4,5 Hz, 1 H) ; 4,72 (d,  
 J = 5 Hz, 1 H) ; 3,46 (m, J = 7 Hz) ; 3,5 (m) ; 2,85  
 (m) ; 2,45 (m) ; 2,0-1,0 (m) ; 1,42 (d, J = 7 Hz) ;  
 1,39 (d, J = 6,5 Hz) ; 1,18 (d, J = 7 Hz)

Las señales a δ 4,84 y 4,72 corresponden al grupo  
 $(RR'NCO)_2\text{CHOH}$ , por comparación con el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la tetraciclohexilhidroximalonamida (ver pag. 186) puede suponerse que la señal a δ 4,84 corresponde al átomo de hidrógeno hidroxílico y

la otra al metino. Las señales a  $\delta$  4,1 y 3,46 provienen de los metinos isopropílicos, la primera del grupo  $\bar{E}$  al carbonilo próximo y la segunda al  $Z$ . Los multipletes a  $\delta$  3,5, 2,85, 2,45 y entre 2,0 y 1,0, muy mal resueltos, corresponden a los ciclohexilos de la molécula y su integración, sumada al multiplete a  $\delta$  3,46 y a los dobletes a  $\delta$  1,42, 1,39 y 1,18, con los que se superponen, muestra la presencia de 35 H. En medio de los multipletes muy complejos ciclohexílicos entre  $\delta$  2,0 y 1,0 se distinguen claramente dos dobletes a  $\delta$  1,42 y 1,39, correspondientes a los metilos isopropílicos  $Z$ , probablemente diferenciados entre sí debido a la rotación restringida alrededor del enlace metino isopropílico-nitrógeno. El doblete a  $\delta$  1,18 corresponde a los metilos isopropílicos  $\bar{E}$  (en este caso la partición del doblete en dos apenas se insinúa).

#### Bis(morfolil)hidroximalonamida

El esquema de reacción planeado y usado para su obtención es similar al correspondiente a la tetrabutylhidroximalonamida: amidación del éster malónico (paso 51), acetoxilación de la malonamida con tetraacetato de plomo (paso 52) y posterior hidrólisis selectiva en medio básico del éster frente a los grupos amida (paso 53) para obtener el producto buscado. Sin embargo, a diferencia de las preparaciones similares de otras hidroximalonamidas, descritas hasta el momento, se presentaron ciertas complicaciones en la purificación de los productos de cada una de las etapas, por ser estos mucho más solubles en agua o en soluciones acuosas que en solventes orgánicos.

Paso 51: después de una amidación de éster malónico con

morfolil-litio en THF, en frío, hidrólisis, lavados de la fase orgánica para eliminar sales y ácidos y bases orgánicas y finalmente secado no quedó en la fase orgánica ningún producto. Para eliminar la necesidad de la hidrólisis de gran cantidad del exceso de amido-ro y para no tener sales inorgánicas junto a los productos, se ensayó una aminólisis con un tratamiento posterior diferente. Se dejó reaccionar malonato de dietilo con un gran exceso de morfolina y una pequeña cantidad de *t*-butóxido de potasio como catalizador en tubo cerrado a 150 °C durante catorce horas. El producto se disolvió en metanol y se llevó a pH ligeramente ácido con ácido sulfúrico disuelto en metanol. Se evaporó al vacío la mayor parte del solvente, y se diluyó con éter etílico, apareciendo un abundante precipitado de sulfato de la amina (bastante soluble en metanol y poco en éter). Una vez filtrado se diluyó nuevamente en metanol, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, hasta pH 6-7, se filtró, se agregaron unas gotas de amoníaco en metanol, se evaporó el metanol al vacío, se diluyó con éter etílico, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose un líquido amarillento, cuyo espectro IR mostró una fuerte absorción correspondiente al carbonilo de amida y una mucho menos intensa correspondiente al carbonilo de éster. Mediante una cromatografía en columna se purificó el producto principal de la mezcla, identificado como  $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NCOCH}_2\text{COOEt}$ . Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (m, tens. C=O de éster) ; 1640 (f, tens. C=O de amida) ; 1105 (m)

EM m/e (ión, ab. rel. %): 201 ( $M^+$ , 30) ; 158 ( $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NCOCH}_2\text{-CH=OH}^+ \end{array}$ ,  
 27) ; 156 ( $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NCOCH}_2\text{-C=O}^+ \end{array}$ , 24) ; 114 ( $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N-C=O}^+ \end{array}$ ,  
 40) ; 86 ( $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NH}^+ \end{array}$ , pico base)

Por último se repitió la amidación de éster malónico con exceso de amiduro de litio en THF, a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , durante una semana, pero "hidrolizando" esta vez con metanol y efectuando posteriormente un tratamiento de la muestra para eliminar compuestos inorgánicos y ácidos y bases orgánicas sin usar agua, similar al descrito en el camino sintético anterior después de la aminólisis del éster malónico. Se obtuvo de esta manera un producto sólido, p.f.:  $136\text{-}138\text{ }^\circ\text{C}$  (recristalizado de etanol) (p.f. lit.<sup>115</sup>:  $136\text{ }^\circ\text{C}$ ). Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR<sup>116</sup> (Bromuro de potasio)  $\text{cm}^{-1}$ : 2850 (m, tens. C-H) ; 1650 (f, tens. C=O) ; 1460 (f) ; 1110 (f)

Paso 52: 110 mg (0,46 mmol) de morfolilmalonamida se dejaron reaccionando con 1 g (0,9 mmol) de tetraacetato de plomo (ca. 40% de materia activa) durante 1,5 horas a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  en 10 ml de tolueno. La mezcla de reacción se enfrió y centrifugó. El residuo fue extraído dos veces con éter etílico (15 ml de solvente cada vez) y las tres fases orgánicas reunidas, separándose por centrifugación el sólido inorgánico formado al mezclarlas (soluble en tolueno e insoluble en éter). La solución resultante se trató con  $\text{NaHCO}_3$  sólido. Se filtró y evaporó el solvente al vacío, obteniéndose 250 mg de producto semisólido y bastante impuro, cuyo espectro IR es bastante similar al del producto de partida, salvo una banda

de intensidad media a  $1745\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la tensión del carbonilo del acetato. Se prosiguió la síntesis empleando este compuesto sin mayor purificación.

Paso 53: se calentó a reflujo toda la masa de acetato de morfolilhidroximalonamida sin purificar con 400 mg de KOH en 5 ml de agua durante 10 minutos. Se repitió el tratamiento del paso 52 destinado a purificar los productos orgánicos neutros del resto y se obtuvo una masa semisólida que, lavada con hexano, dejó un pequeño residuo (25 mg, 0,10 mmol, 15% de rendimiento global a partir del éster malónico) del producto buscado, sólido de p.f.: 170-174 °C. Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR (bromuro de potasio)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (f, tens. O-H) ; 2850 (d, tens. C-H) ; 1635 (f, tens. C=O) ; 1100 (m)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 4,73 (m, 2 H,  $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{N-CO} \diagdown \end{array})_2 \text{CHOH}$ ) ; 3,94 (m,  $(\text{O} \begin{array}{c} \text{H}_2 \text{---} \text{H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \text{---} \text{H}_2 \end{array} \text{N-CO})_2 \text{CHOH}$ ) ; 3,72 (m,  $(\text{O} \begin{array}{c} \text{H}_2 \text{---} \text{H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \text{---} \text{H}_2 \end{array} \text{N-CO})_2 \text{CHOH}$ )

Las señales a  $\delta$  3,94 y 3,72 integran en conjunto para 16 H. La asignación a los metilenos señalados no es segura sino probable.

EM<sup>117</sup> m/e (ión, ab. rel. %): 258 ( $\text{M}^+$ , 4,4) ; 144 ( $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{NCO-CH=OH} \diagdown \end{array})^+$ , 34,0) ; 114 ( $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{N-C}\equiv\text{O}^+ \diagdown \end{array})$ , pico base) ; 87 ( $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{NH}^+ \diagdown \end{array})$ , 39,3) ; 86 ( $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{NH}^+ \diagdown \end{array})$ , 31,4) ; 70 ( $(\text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{NH-C}\equiv\text{O}^+ \diagdown \end{array})$ , 81,4)

N,N,N',N'-tetrapentilhidroximalonamida

Se preparó siguiendo la técnica empleada para la tetra-butilhidroximalonamida.

Paso 51: se calentaron en tubo cerrado a 150 °C durante 15 horas 160 mg (1 mmol) de malonato de etilo con 600 mg (3,8 mmol) de dipentilamina y una pequeña cantidad de *t*-butóxido de potasio. Una vez fría, se tomó la masa de reacción con éter etílico y agua, se separó la fase etérea, se lavó dos veces con solución 10% de ClH, una vez con solución 3% de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose 279 mg (0,73 mmol) del producto buscado, como aceite amarillento. Su espectro IR figura a continuación:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2850 (f, tens. C-H) ; 1640 (f, tens. C=O) ;  
1460 (m) ; 1420 (m) ; 1375 (m)

Paso 52: 218 mg de malonamida (0,57 mmol) se dejaron reaccionar con 800 mg de tetraacetato de plomo (ca. 1,3 mmol) en 10 ml de tolueno a 90 °C durante dos horas. Se enfrió luego la mezcla de reacción, se diluyó con éter etílico, se separó por centrifugación y se desechó el precipitado marrón formado, se lavó la solución etérea dos veces con solución 10% de KOH, una vez con solución 10% de ClH y una vez con solución 3% de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se destiló el solvente, obteniéndose 210 mg (0,48 mmol) de acetato de hidroximalonamida, líquido. Rendimiento: 84%. Figura a continuación su espectro IR:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2850 (f, tens. C-H) ; 1750 (m, tens. C=O del éster) ; 1650 (f, tens. C=O de la amida) ; 1460

(m) ; 1375 (m) ; 1210 (m) ; 1080 (m)

Paso 53: la hidrólisis del éster se llevó a cabo calentando a reflujo 168 mg (0,38 mmol) del acetato con 200 mg de KOH en 5 ml de agua durante 1,5 horas. El producto frío se tomó con éter etílico y agua, la fase acuosa se extrajo nuevamente con éter, las fases orgánicas se reunieron y lavaron con solución de ClH 10%, luego con solución de NaHCO<sub>3</sub> 3% y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. Eliminado el solvente se obtuvieron 129 mg (0,32 mmol) del producto buscado, líquido. Rendimiento: 84%. Sus propiedades espectroscópicas figuran a continuación:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3300 (d, tens. O-H) ; 2850 (m, tens. C-H) ;  
1650 (f, tens. C=O) ; 1460 (m) ; 1210 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 4,8 (m, 2 H, ((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) ; 3,3  
(m, 8 H, ((C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) ; 1,8-1,1 (m, 24 H,  
((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH) ; 0,9 (m, 12 H,  
((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>CHOH)

EM m/e (ión, ab. rel. %): 398 (M<sup>+</sup>, 11,7) ; 341

((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>NCOCHOH-CO-N=CH<sub>2</sub>, 68,0) ; 214  
+  
C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>  
((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>NCO-CH=OH, pico base) ; 184 ((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>N-C≡O<sup>+</sup>,  
49,6) ; 156 ((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>-HN=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 54,4)  
+

N,N-dibutilhidroxiacetamida (43)

Se preparó a partir de ácido glicólico comercial. Tratándose de la amidación de un ácido hidroxilado y sensible a condiciones drásticas de reacción se pensó desde el comienzo en una amidación con amiduro de litio en THF y en frío de algún éster accesible.

Se preparó entonces glicolato de etilo según una técnica de obtención de lactato de etilo<sup>118</sup>. Se destiló muy lentamente (durante 5-6 horas) y con una muy buena columna una mezcla de 5 g (0,066 moles) de ácido glicólico, 1 g de ácido sulfúrico, 50 ml de etanol y 40 ml de benceno hasta que la temperatura del destilado llegó a 70 °C. En ese momento se aumentó la velocidad de destilación, deteniéndola cuando la temperatura llegó a 77 °C. Quedaba en ese momento poco residuo. Se agregó entonces 1 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se pasó la mezcla a un equipo de destilación pequeño. Se terminó de destilar el etanol (78 °C) y luego se destiló el glicolato de etilo, entre 155 y 159 °C (p. eb. lit.<sup>119</sup>: 160 °C). Se obtuvieron 5,69 g de producto (0,055 moles). Rendimiento: 83%. Su espectro IR figura a continuación:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3300 (m, tens. O-H) ; 2900 (m, tens. C-H) ;  
1740 (f, tens. C=O) ; 1240 (m) ; 1120 (m)

El espectro coincide razonablemente bien con los espectros IR de glicolatos de metilo y butilo<sup>120</sup>.

Se agregaron 260 mg (2,5 mmol) de glicolato de etilo, mediante una jeringa, sobre 10 mmol de dibutilamiduro de litio disueltos en 10 ml de THF contenidos en un balón con tapón de látex reversible y colocado en baño de hielo-agua. Se dejó durante cinco



días a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , luego de lo cual se hidrolizó con agua, se tomó con éter etílico, la fase orgánica se extrajo dos veces con solución de NaOH 10%, dos veces con solución de ClH 10% y una vez con solución de  $\text{NaHCO}_3$  3%. Se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose 100 mg (0,54 mmol) del producto buscado, líquido, puro por cgl. Rendimiento 21%. El compuesto obtenido presenta el siguiente espectro IR:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (m, tens. O-H) ; 2850 (f, tens. C-H) ;  
1650 (f, tens. C=O) ; 1100 (f)

N,N-diciclohexilhidroxiacetamida

Se preparó de manera similar a la dibutilhidroxiacetamida, a partir del mismo éster. Se agregaron 300 mg (2,9 mmol) de glicolato de etilo sobre 10 mmol de diciclohexilamiduro de litio en 10 ml de THF enfriados en baño de hielo-agua. Después de cinco días a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  se hidrolizó y se trató el producto de la hidrólisis de la misma manera que en la síntesis del homólogo butilado, pero reemplazando la solución para lavados de ClH por una de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  10%. Se obtuvo un producto semisólido que, recristalizado de etanol-agua, rindió 80 mg (0,334 mmol) de producto puro, p.f.:  $98,0-99,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Rendimiento 11,5%. El compuesto obtenido presenta el siguiente espectro IR:

IR (bromuro de potasio)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (m, tens. O-H) ; 2900  
(f, tens. C-H) ; 1640 (f, tens. C=O) ; 1440 (m) ;  
1350 (m) ; 1080 (m) ; 1000 (m) ; 920 (m)

N,N,N',N'-tetrabutiloxalamida

Se preparó agregando muy lentamente 0,4 g (3 mmol) de dibutilamina y 0,8 g (4,6 mmol) de tributilamina disueltos en 1,5 ml de hexano sobre 0,18 g (1,4 mmol) de cloruro de oxalilo en 10 ml de hexano. Se dejó una noche a temperatura ambiente. Se tomó luego con una mezcla de éter etílico-solución de NaOH 10%-hielo, la fase etérea se volvió a extraer con solución de NaOH, luego dos veces con solución de ClH 10% y una vez con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se destiló el solvente, obteniéndose 440 mg (1,4 mmol, rendimiento prácticamente cuantitativo) del producto buscado, como un líquido amarillento, puro por cgl. El compuesto obtenido presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 2850 (f, tens. C-H) ; 1650 (f, tens. C=O ) ;  
1460 (m) ; 1420 (m) ; 1380 (m) ; 1220 (m) ; 1130  
(m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 3,4 (t, 4 H, (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CO)<sub>2</sub>) ; 3,2  
C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
(t, 4 H, (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-N-CO)<sub>2</sub>) ; 1,8-1,1 (m, 16 H,  
CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
((CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>) ; 0,96 (t, 12 H,  
(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCO)<sub>2</sub>)

N,N,N',N'-tetraciclohexiloxalamida

Sobre 2,8 g (15,5 mmol) de diciclohexilamina y 5 ml (21


mmol) de tributilamina disueltos en 40 ml de hexano se agregaron lentamente, gota a gota, 0,75 g (6,0 mmol) de cloruro de oxalilo disueltos en 2,5 ml de hexano. Se dejó en reposo a temperatura ambiente una hora, luego se extrajo directamente dos veces con solución 10% de NaOH, dos veces con solución de  $H_3PO_4$  al 10%, y finalmente una vez con agua. Se secó sobre  $MgSO_4$  y se eliminó el solvente al vacío, quedando un residuo sólido anaranjado. Recristalizado de hexano, se obtuvo el producto buscado, puro por cgl, p.f.: 203-206 °C. El compuesto presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:


IR (nujol)  $cm^{-1}$ : 1650 (f, tens, C=O) ; 1300 (m) ; 1240 (m) ;  
1200 (m) ; 900 (m) ; 780 (m)


$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ):  $\delta$ : 3,36 (m, 2 H) ; 2,92 (m, 2 H) ; 2,5 (m, 4 H) ; 2,1-1,0 (m, 36 H)

La señal a  $\delta$  3,36 corresponde a los metinos E al carbonilo. La señal a  $\delta$  2,92 a los metinos Z. Las señales a  $\delta$  2,5 y entre 2,1 y 1,0 corresponden a los hidrógenos metilénicos de los ciclohexilos.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 416 ( $M^+$ , 0,4) ;

333 ( $(c-C_6H_{11})_2N-CO-CO-HN=$ , 2,5) ; 180

$(c-C_6H_{11}NH=$ , 21,6) ; 126 ( $c-C_6H_{11}NH-C\equiv O^+$ ,

65,4) ; 98 (= $NH_2^+$ , 11,2) ; 83 ( $(C_6H_{11})^+$ , pico

base) ; 55 ( $(C_4H_7)^+$ , 66,8) ; 41 ( $(C_3H_5)^+$ , 27,2)

Bis (N,N-ciclohexilisopropil) oxalamida

Sobre 2,05 g (15 mmol) de ciclohexilisopropilamina y 5 ml (21 mmol) de tributilamina disueltos en 40 ml de hexano se agregaron gota a gota 0,5 ml (6 mmol) de cloruro de oxalilo disueltos en 2,5 ml de hexano. Después de una noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se hidrolizó y la fase orgánica se lavó dos veces con solución 10% de NaOH, dos veces con solución 10% de ClH y una vez con agua; se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó el solvente al vacío. Se obtuvo un residuo líquido, vítreo al enfriar, que al ser analizado por cgl mostró estar constituido por un producto principal (85% de la mezcla aproximadamente) y varias impurezas. Una porción del producto obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de sílicagel, desarrollada sucesivamente con tolueno y mezclas de tolueno y acetato de etilo. El producto buscado se obtuvo con una pureza mayor que el 95%. Rendimiento: 70%. Presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

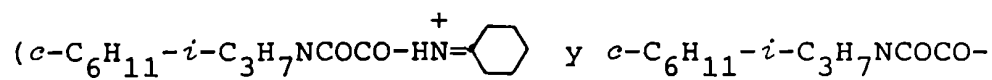
IR (film)  $cm^{-1}$ : 2800 (m, tens. C-H) ; 1630 (f, tens. C=O) ;  
1440 (m) ; 1360 (m)

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ):  $\delta$ : 4,0-2,72 (m, 4 H) ; 2,72- 1,0 (m, 32 H)

El compuesto presenta cuatro grupos alquilo distintos: ciclohexilos Z y E e isopropilos Z y E. Los metinos de estos grupos, que en conjunto deben integrar para 4 H frente al conjunto de los otros 32 H alquílicos, originan el grupo de multipletes entre  $\delta$  4,0 y  $\delta$  2,1. A los restantes 32 átomos de hidrógeno les corresponde el conjunto muy complejo de señales entre  $\delta$  2,72 y  $\delta$  1,0. Dentro de esa zona se distingue un multiplete poco prominente en-

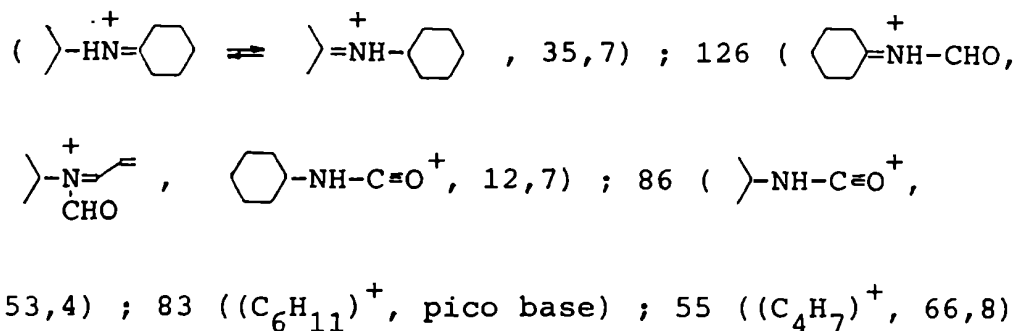
tre  $\delta$  2,72 y  $\delta$  2,1, que integra para poco más que un hidrógeno, aproximadamente 1,2 H. Ya antes se observó en espectros análogos un multiplete en esa zona correspondiente a dos átomos de hidrógeno ciclohexílicos. En el espectro que se analiza ahora la integración de esta señal indica que la relación entre el número total de ciclohexilos en posición Z respecto del carbonilo próximo y en posición E debe ser distinta de uno (la integración debería dar dos hidrógenos si la relación fuera 50:50). También dentro de la zona de señales superpuestas entre  $\delta$  2,7 y  $\delta$  1,0 se distinguen claramente dos dobletes, a  $\delta$  1,46 y a  $\delta$  1,41, con  $J = 6,5$  Hz en ambos casos, el primero de los cuales tiene a su vez cada una de sus dos señales partida en dos apenas resueltas (separadas por menos de 2 Hz). La integración independiente de esas señales, si bien es dificultosa por estar superpuestas a los metilenos ciclohexílicos, puede hacerse de manera aproximada, y resulta ser, en conjunto, igual a 12 H, correspondiendo claramente a los metilos isopropílicos, la señal a  $\delta$  1,46 a isopropilos Z, y la señal a  $\delta$  1,21 a isopropilos E. La relación de áreas E/Z es igual a 0,55, lo cual, en concordancia con lo que mostró la señal a  $\delta$  2,72-2,1, indica que ca. un 30% de los isopropilos están E al carbonilo más próximo y el resto Z.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 336 ( $M^+$ , 0,4) ; 293



5,2) ; 253 ( $c-C_6H_{11}-i-C_3H_7NCOCO-HN=\overset{+}{\text{C}_6\text{H}_{10}}$  , 4,3) ;

168 ( $c-C_6H_{11}-i-C_3H_7N-C\equiv O^+$ , 76,9) ; 140



### Bis(morfolil)oxalamida

Sobre una solución enfriada exteriormente de 1,3 g (15 mmol) de morfolina y 5 ml (21 mmol) de tributilamina en 40 ml de hexano se agregaron gota a gota 0,5 ml (6 mmol) de cloruro de oxalilo disueltos en 2,5 ml de hexano. Se dejó a temperatura ambiente varias horas. Debido a la probablemente alta solubilidad del producto buscado en agua no se efectuó el tratamiento usual en otras oxalamidas para su purificación. En cambio se procedió como sigue: se evaporó al vacío el solvente de reacción y gran parte de las aminas en exceso. El residuo se extrajo tres veces con éter de petróleo. Los extractos fueron reunidos y se eliminó el solvente al vacío, quedando un residuo aceitoso que se descartó tras comprobarse que no contenía el producto buscado (ausencia de banda de tensión del carbonilo en el espectro IR). El residuo insoluble en éter de petróleo, parcialmente sólido, se recristalizó de tolueno. Se obtuvieron 750 mg (3,3 mmol, 55% de rendimiento) de sólido blanco, p.f.: 187-188 °C (p.f. lit.: 186-188 °C<sup>121</sup>), cuyas propiedades espectroscópicas, que figuran a continuación, corresponden a las del producto buscado:

IR (bromuro de potasio)  $\text{cm}^{-1}$ : 2900 (m, tens. C-H) ; 1650

(f, tens. C=O) ; 1440 (m) ; 1380 (m) ; 1120 (f) ;  
1075 (m) ; 1020 (m) ; 770 (m)

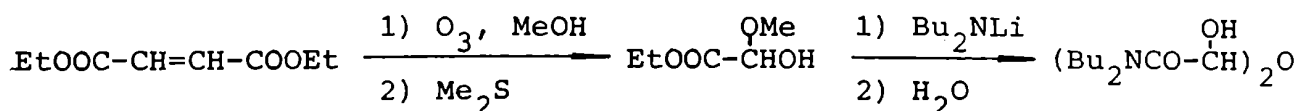
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 3,74 (m, 12 H,  $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N-CO})_2$ ) ; 3,5  
(t, 4 H,  $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N-CO})_2$ )

La rotación restringida alrededor del enlace N-CO debido a su carácter parcialmente doble hace que cada uno de los cuatro metilenos de cada morfolilo sea distinto de los otros tres. Como se observan dos grupos de señales en relación 3:1 debe suponerse que una de ellas es la superposición de tres triplete. Parece lógico suponer que el efecto del carbonilo próximo  $Z$  o  $E$  debe ser mucho más fuerte en el metileno  $\alpha$  que en el  $\beta$ , por lo que los triplete correspondientes superpuestos deben ser los  $\beta$  al nitrógeno, quedando la asignación mostrada antes.

EM m/e (ión, ab. rel. %)  $^{117}$ : 228 ( $\text{M}^+$ , 4,8) ; 114 ( $\text{O}-\text{N-C=O}^+$ ,  
65,7) ; 86 ( $\text{O}-\text{NH}^+$ , 85,7) ; 70 ( $\text{NH-C=O}^+$ , pico base) ;  
56 ( $\text{CH}_2=\text{NH}^+$ ,  $\text{CH}_2=\text{N}^+=\text{C=O}$ , 27,1)

N,N-dibutilglioxilamida-hemihidrato (41)

Se preparó por ozonólisis reductiva del tartrato de dietilo en metanol y posterior amidación e hidrólisis del éster etílico del metilhemiacetal del ácido glioxílico, según se muestra en el esquema siguiente:



Ozonólisis del éster fumárico: se siguió en líneas generales la técnica de Poppas y col.<sup>122</sup>: en un balón que contenía 8,6 g (50 mmol) de éster fumárico en 50 ml de metanol se hizo burbujear ozono al 2% en oxígeno con un flujo total de 3,8 l/min. El balón se mantuvo durante la reacción a 0 °C y su contenido se agitó intensamente para favorecer la absorción del gas. Después de 45 min de reacción, no detectándose ya presencia de olefina por cgl, se detuvo el flujo de ozono, el equipo se purgó con nitrógeno, se enfrió en baño de hielo-sal y se agregaron 4,5 ml (62 mmol) de sulfuro de dimetilo. Se dejó a -12 °C durante una hora y luego otra hora a temperatura ambiente, El producto se destiló al vacío, obteniéndose 7,8 g (58 mmol) del compuesto buscado. Rendimiento: 58%. Su espectro IR figura a continuación:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (m, tens. O-H) ; 2880 (m, tens. C-H) ;  
1735 (f, tens. C=O) ; 1440 (m) ; 1360 (m) ; 1290  
(m) ; 1220 (m) ; 1100 (m) ; 1020 (m)

Amidación e hidrólisis del éster: se agregaron 168 mg (1,25 mmol) del éster etílico del metilhemiacetal del ácido glioxílico sobre 6 mmol de dibutilamiduro de litio disueltos en 5 ml de THF y enfriados en baño de hielo. Se dejó la mezcla de reacción dos días a temperatura ambiente, se hidrolizó con unas gotas de agua y se tomó con 10 ml de agua-20 ml de éter etílico. Se extrajo la fase orgánica una vez con solución de NaOH 10%, dos veces con



solución de ClH 10% y una vez con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose 78,6 mg (0,2 mmol) de N,N-dibutilglioxilamida-hemihidrato, pura por cgl. Rendimiento: 32%.

N,N-diciclohexilglioxilamida-hemihidrato (48)

Se preparó de manera similar a la dibutilglioxilamida, a partir de 1,5 mmol de glioxilato de etilo y 10 mmol de diciclohexilamiduro de litio, reemplazando la solución de ClH por una 10% de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . El producto obtenido se recristalizó de hexano. P.f.: 115-117 °C. Se obtuvieron 81,2 mg (0,165 mmol) de compuesto puro. Rendimiento: 22%.

N,N-dibutilvaleramida

Se preparó a partir del cloruro del ácido valérico y dibutilamina (previamente se probó deshidratar la sal de dibutilamonio del ácido valérico pero descompone), Se calentaron a reflujo durante media hora 5,1 g (50 mmol) de ácido valérico junto con 9 g (75 mmol) de cloruro de tionilo, después de lo cual se destiló el cloruro de ácido. Se recogió una fracción entre 127 y 128 °C (p.eb. lit.<sup>123</sup> 127-128 °C), descartándose el resto. Se obtuvieron 3,6 g de producto, rendimiento: 60%.

El cloruro de ácido se agregó gota a gota sobre un gran exceso de dibutilamina disuelto en hexano. Se dejó reposar unos minutos, se agregó éter etílico y se lavó la solución orgánica resultante dos veces con solución de ClH 10%, dos veces con solución de NaOH 10%, y una vez con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó

sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimin6 el solvente al vacio, obteni6ndose el producto buscado como liquido aceitoso (p.eb. lit.<sup>124</sup> 270-275 °C), puro por cgl. Su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta las siguientes se6ales:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 3,35 (m, 4 H,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCOBu}$ ) ;  
 2,35 (m, 2 H,  $\text{Bu}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 1,5 (m, 12 H,  
 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 0,95 (m, 9 H,  
 $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3)_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ )

#### N,N-diciclohexilvaleramida

Se prepar6 de manera similar a la dibutilvaleramida, reemplazando la soluci6n de  $\text{ClH}$  10% por una de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  10% para los lavados 6cidos. El producto buscado se obtuvo como liquido muy viscoso, puro por cgl. Su espectro IR figura a continuaci6n:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2950 (f, tens. C-H) ; 1640 (f, tens. C=O) ;  
 1460 (f) ; 1380 (m) ; 1300 (m) ; 1200 (m) ; 900  
 (m)

#### N,N-diciclohexilbenzamida

Se prepar6 agregando cloruro de benzoflo sobre diciclohexilamina disuelta en 6ter de petr6leo, en cantidades equimoleculares, en presencia de exceso de tributilamina. Se dej6 dos horas a temperatura ambiente, se hidroliz6 con una mezcla de 6ter etlico-soluci6n de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  10%, se repiti6 la extracci6n 6cida, luego la fase org6nica se extrajo dos veces con soluci6n 10% de  $\text{KOH}$  y una vez con soluci6n saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se sec6 sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eli-

minó el solvente al vacío, obteniéndose un residuo sólido, que se recristalizó de hexano. P.f.: 95-96,5 °C (p.f. lit.: 77 °C<sup>125</sup>, 96-99,5 °C<sup>126</sup>). El producto presenta el siguiente espectro IR:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (f, tens. C=O) ; 1130 (m) ; 730 (m) ;  
700 (f)

#### Diciclohexilmetilamina

Se preparó según la técnica de Blicke y Tienty,<sup>127</sup> Se calentaron 3 g de formaldehído 40% junto con 2,8 g de diciclohexilamina durante 14 horas en baño de agua hirviente, obteniéndose el producto buscado, puro por cgl, con rendimiento prácticamente cuantitativo.

#### Dibutilmetilamina

Se preparó a partir de dibutilamido de litio e ioduro de metilo. Se agregó exceso de ioduro de metilo sobre 10 mmol de amido disueltos en 15 ml de THF y enfriados a -20 °C. La mezcla se hidrolizó, cuidando no elevar mucho la temperatura, con solución 10% de ClH, se llevó la fase acuosa ácida a pH alcalino con solución 10% de NaOH y se extrajo la amina buscada con 30 ml de éter etílico. Se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminó el solvente y se separó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de sílica, obteniéndose una fracción con el producto buscado, impurificado sólo en pequeña proporción con dibutilamina. El compuesto obtenido presenta el siguiente espectro de masa:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 143 ( $\text{M}^+$ , 17,0) ; 100 ( $\text{Bu}-\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2$ ,  
 $\text{CH}_3$ )

pico base) ; 58  $((\text{CH}_3)_2\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2$ , 86,1) ; 44  $(\text{CH}_3\overset{+}{\text{N}}\text{H}=\text{CH}_2$ ,  
77,4)

Tetrabutylurea (44)

Se preparó a partir de dibutilamido de litio y cloroformiato de etilo. Se agregaron 80 mg (0,74 mmol) de  $\text{ClCOOEt}$  sobre 3,5 mmol de amido disueltos en 5 ml de THF y enfriados en baño de hielo-agua. La mezcla se dejó un día a temperatura ambiente, luego se hidrolizó con 10 ml de agua junto con 10 ml de éter etílico, la fase orgánica se lavó dos veces con 10 ml de solución de  $\text{ClH}$  10%, una vez con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el solvente, obteniéndose 167 mg del producto buscado (0,59 mmol), puro por cgl. Rendimiento: 79,7%. El compuesto preparado presenta el siguiente espectro IR, coincidente con el de literatura<sup>128</sup>:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2900 (f, tens. C-H) ; 1635 (f, tens. C=O) ;  
1460 (m) ; 1305 (m) ; 1210 (m) ; 1115 (m)

N,N,N',N'-tetrabutylcetohidroxisuccinamida (57) y N,N,N',N'-tetraciclohexilcetohidroxisuccinamida

Se recorrieron infructuosamente varios caminos sintéticos intentando preparar ambos compuestos. Los principales se reseñan a continuación.

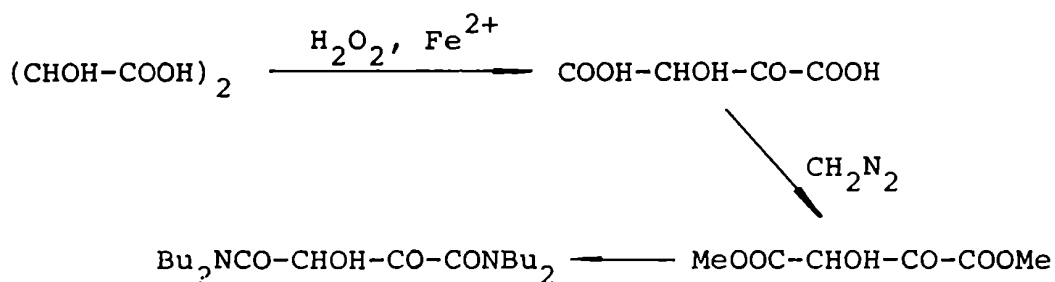
A) Partiendo del ácido fumárico se intentó llegar al producto buscado por deshidratación de la sal de dibutilamonio o a través del cloruro de ácido, y posterior oxidación. La sal mencionada descompuso al calentarse, sin deshidratarse. Se agregó enton-

ces cloruro de fumarilo (preparado según Auwers y Schmidt<sup>129</sup>) gota a gota sobre exceso de dibutilamina en hexano, con agitación mecánica y en baño de hielo-agua. Eliminados ácidos y bases quedó un residuo orgánico ligeramente impuro (según análisis por ccd), cuyo espectro IR coincidió con lo esperado para el producto buscado:

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2850 (f, tens. C-H) ; 1620 (f, tens. C=O) ;  
1450 (f) ; 1370 (m) ; 1140 (m)

El rendimiento del producto impuro fue del 95%. Para la oxidación del doble enlace se probó primero  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$ , no observándose reacción. Se efectuaron luego pruebas con  $\text{MnO}_4^-$  en medio agua-acetona y a diferentes pH, obteniéndose en todos los casos confusas mezclas de productos entre los que no se detectó ni el compuesto buscado ni la tetrabutiltartramida, que podría haber resultado un intermediario útil.

B) El segundo camino intentado puede esquematizarse como sigue:



La oxidación de ácido tartárico a cetohidroxisuccínico se llevó a cabo según técnica de Fenton<sup>130</sup>, usando  $\text{FeSO}_4$  como catalizador y agua oxigenada 100 volúmenes. El producto obtenido se ajusta a la descripción dada por Fenton y da positivo el ensayo

con  $\text{Cl}_3\text{Fe-NaOH-H}_2\text{SO}_4$ . Rendimiento: 14%.

La metilación del ácido obtenido se llevó a cabo con diazometano<sup>¶</sup> en solución etérea 0,7 M<sup>131</sup>. El éster metílico, p.f.: 171-173 °C (p.f. lit.: variable, alrededor de 173 °C<sup>130.-133</sup>), se obtuvo con un rendimiento del 57%. Presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 (f, tens. C=O) ; 1050 (f) ; 880 (m) ;  
770 (m) ; 700 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO  $d_6$ ):  $\delta$ : 9,2 (s ancho, 1 H,  $\text{MeOOC-CHOH-CO-COOME}$ )  
3,86 (s, 1 H,  $\text{MeOOC-CHOH-CO-COOME}$ ) ; 3,7 (s, 6 H,  
 $\text{CH}_3\text{OOC-CHOH-CO-COOCH}_3$ )

Para amidar el éster obtenido se usó dibutilamido de litio. Se llevaron a cabo numerosas experiencias, a temperaturas entre 50 °C y -78 °C, con tiempos de reacción entre 3 y 48 horas, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de productos (analizadas por ccd y cgl). De ninguna de ellas pudo aislarse la sustancia buscada.

Se repitió la amidación usando esta vez dicitclohexilamido de litio. Los dos principales productos, identificados por cgl-em y cgl contra testigos fueron la dicitclohexilformamida y la tetracicitclohexilhidroximalonamida. Esta última fue aislada y purificada, confirmándose su identidad. La reacción debe transcurrir por un ataque del amido sobre los tres carbonilos presentes en

<sup>¶</sup> El diazometano se preparó según técnica de Vogel<sup>107</sup>, a partir de N-nitrosometilurea, esta última a su vez a partir de  $\text{Br}_2$  y acetamida.

el reactivo. En algún momento debe producirse la ruptura de la unión C cetó - C terminal, con aparición, después de la hidrólisis, de formamida e hidroximalonamida.

En conexión con este camino de síntesis se probó proteger el carbono cetónico del éster metílico del ácido cetohidroxi-succínico como ditiano. Se dejó una noche a temperatura ambiente una mezcla de 40 mg del éster (0,23 mmol), 0,75 mg de 1,3-propanoditiol (0,7 mmol) y 90 mg de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en 1,5 ml de benceno, sin que se observara reacción (analizado por ccd). Se calentó entonces la misma mezcla de reacción dos horas a 60 °C. Se agregó solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con éter etílico, recuperándose el compuesto de partida.

C) Se probó también un camino similar al anterior pero en el que el primer paso debía ser la amidación del ácido tartárico y el segundo la oxidación.

Después de verificar que el calentamiento del tartrato de dibutilamonio conduce a su descomposición, se preparó la tartramida por amidación del éster etílico correspondiente. Este se preparó según técnica de Vogel para ácido adípico<sup>134</sup>, con un rendimiento del 38% en una fracción que destiló entre 180 °C y 190 °C, a una presión entre 40 y 50 mm Hg. El producto, puro por cgl, mostró un espectro IR idéntico al correspondiente de la literatura<sup>135</sup>.

Se probó primero una aminólisis del éster (3 moles de amina por mol de éster, 20 horas a 140 °C), sin obtenerse el producto buscado. Se lo preparó entonces tratando el éster etílico del ácido tartárico con exceso de dibutilamiduro de litio en THF, duran-

te dos días, a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se hidrolizó con una mezcla de agua-éter etílico, se extrajo la fase orgánica con solución 10% de  $\text{ClH}$ , luego con solución 3% de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose una mezcla de productos, principalmente la amida buscada y éster de partida. Se separó una pequeña cantidad de la primera por recristalización en hexano, enfriando a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . P.f. del compuesto obtenido:  $73-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (nujol)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250 (f, tens. O-H) ; 1630 (f, tens. C=O) ;  
1200 (m) ; 1060 (m)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$ : 4,23 (s, 4 H,  $(\text{Bu}_2\text{NCO}-\text{CHOH})_2$ ) ; 3,45  
(m, 8 H,  $((\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCO}-\text{CHOH})_2$ ) ; 1,45 (m,  
 $((\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCO}-\text{CHOH})_2$ ) ; 0,95 (m,  
 $((\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCO}-\text{CHOH})_2$ )

Las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos centrales y las correspondientes a los unidos a oxígenos, que podrían estar acoplados o no, casualmente coinciden en  $\delta$  4,23. Las señales a  $\delta$  1,45 y 0,95 integran en conjunto para 28 H.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 372 ( $\text{M}^+$ , 0,5) ; 244  
 $(\text{Bu}_2\text{NCO}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{C}=\text{O}^+, 10,9)$  ; 216  
 $(\text{Bu}_2\text{NCO}-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{OH}^+, \text{pico base})$  ; 186  $(\text{Bu}_2\text{NCO}-\text{CH}=\text{OH}^+, 45)$   
156  $(\text{Bu}_2\text{N}-\text{C}=\text{O}^+, 73,9)$  ; 128  $(\text{Bu}-\text{HN}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7^+, 45,0)$  ;  
100  $(\text{BuHN}-\text{C}=\text{O}^+, 17,4)$  ; 57  $((\text{C}_4\text{H}_9)^+, 63,4)$



Se probó la oxidación de la tetrabutiltartramida en condiciones similares a las empleadas por Fenton en la oxidación del ácido tartárico, no produciéndose reacción.

### Reacción de dibutilamido de litio con monóxido de carbono.

#### Técnica de la reacción

a) Condiciones standard: se calentó un balón de 25 ml provisto de barra magnética en estufa de vacío a 130-150 °C durante media hora y luego se dejó enfriar bajo corriente de nitrógeno. Una vez tibio se agregaron 3-4 ml de éter de petróleo y se llevó a ebullición sobre una plancha caliente hasta casi completa eliminación del solvente. Aún en ebullición se cerró herméticamente con un tapón reversible de látex y se retiró inmediatamente de la fuente caliente. Se dejó enfriar y se colocó en un baño de agua-hielo sobre un agitador magnético enérgico. Mediante una jeringa provista de una aguja hipodérmica se agregaron 7-8 ml de una solución del amido al 10% aproximadamente en THF recién destilado (el compuesto litiado preparado según se describe en otra parte de este capítulo, retiene la cantidad necesaria de amina). Se conectó luego el balón con el equipo generador de monóxido de carbono mediante una aguja hipodérmica y se introdujo el reactivo hasta una presión de ca. 900 mm Hg iniciando la reacción, con una intensa agitación. El consumo del gas se siguió por la variación de la altura de la columna del manómetro del generador de monóxido de carbono. Para la determinación de tiempos de reacción medios se utilizó un cronómetro graduado al décimo de segundo, midiéndose periódicamente el tiempo transcurrido desde el comienzo de la agitación

para distintas alturas de la columna de mercurio. Para transformar los resultados expresados como variaciones de altura de la bureta-manómetro en moles de monóxido de carbono consumidos se determinó el volumen ocupado por el gas durante una reacción, la presión absoluta dentro del equipo para cada posición de la columna y se supuso un comportamiento de gas ideal para el monóxido, despreciando la posible difusión de THF a través de la aguja hacia el interior del equipo generador del gas. El valor medio de la derivada del número de mmoles de CO contenido en el sistema respecto del volumen marcado por la altura de la columna resultó ser de 0,22 mmol/ml. La mayor parte de la absorción de gas ocurrió durante los primeros tres o cuatro minutos, cesando por completo después de transcurridos diez o quince minutos. Se dio por concluida la reacción cuando no se observó variación de la altura de la columna de mercurio en un lapso de cinco-diez minutos. Con el objeto de verificar que no existe otra etapa mucho más lenta de absorción de monóxido de carbono se llevaron a cabo algunas experiencias dejando en ciertos casos prolongar la reacción por espacio de varias horas, sin observarse modificaciones con respecto a los resultados obtenidos con la técnica standard.

Concluida la reacción, se hidrolizó la mezcla con 1-2 ml de agua destilada previamente llevada a ebullición y luego enfriada en atmósfera de nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto. Inmediatamente se abrió el balón y eliminó el monóxido de carbono remanente, se diluyó con THF al medio, se agregaron alrededor de 500 mg de  $\text{NaHCO}_3$ , se agitó intensamente durante unos minutos y se analizó la fase orgánica.

b) Reacciones para el estudio del efecto de la relación  $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$  y agregado de  $\text{Bu}_3\text{N}$ : como se mencionó más arriba, si se prepara el amiduro de litio según la técnica general descrita en la primera parte de este capítulo, se obtiene un producto que contiene amina como para que la relación  $[\text{amina}]/[\text{amiduro}]$  sea 0,6-0,8, en la primera parte del *plateau* de la figura 6. Para obtener los puntos correspondientes a valores mayores de esa relación se procedió como en las condiciones standard pero agregando cantidades variables de la amina pura en el balón de reacción antes de la introducción del CO. Para llevar a cabo reacciones con un contenido de amina menor que el standard se preparó amiduro como antes pero después del secado al vacío a temperatura ambiente se secó durante ca. media hora al vacío en baño de agua a 50-60 °C. De esta manera la mayor parte de la amina se elimina y se pueden obtener soluciones con los valores más bajos de relación  $[\text{amina}]/[\text{amiduro}]$  usados. Empleando condiciones intermedias de secado se prepararon muestras de reactivo con valores intermedios de proporción de amina.

Para las reacciones llevadas a cabo en presencia de  $\text{Bu}_3\text{N}$  se preparó la solución de amiduro de litio de modo de obtener una relación  $[\text{amina}]/[\text{amiduro}]$  baja, y luego se agregó directamente en el balón de reacción, antes de su comienzo, la cantidad deseada de tributilamina, secada sobre sodio metálico y destilada inmediatamente antes de su uso.

c) Reacciones con concentración de amiduro variable: se preparó una solución madre de dibutilamiduro de litio cuya concentración se determinó y a partir de ella se prepararon por dilu-

ción las soluciones de reactivo que se utilizaron. Las diluciones se efectuaron por pesada, lo que implicó ciertas suposiciones simplificadoras en relación con las densidades de las soluciones de distinta concentración. Por ello especialmente, y en general por toda la técnica empleada, los valores de concentración de amiduro no tienen precisión y exactitud analíticas, pero son suficientemente buenos para nuestros fines. Otra fuente de error, potencialmente mucho más grave, sobre todo en las soluciones más diluidas, es la hidrólisis del reactivo debido a posibles trazas de agua presentes en el THF utilizado para las diluciones; dado que en los cálculos se tomó en cuenta solamente el efecto del aumento de la cantidad de solvente, despreciando posibles reacciones laterales debidas al THF agregado. Para verificar la corrección de este procedimiento se determinó la concentración de reactivo de algunas soluciones diluidas, obteniéndose valores concordantes con lo esperado. Marginalmente, esto sirvió para verificar que la amina que se encuentra entre los productos de reacción luego de la hidrólisis o bien proviene de algún compuesto químicamente distinto involucrado en la reacción de carbonilación o bien existe ya como tal en el reactivo de partida, pero no se origina por hidrólisis del amiduro durante la disolución del mismo o en su manipulación antes de la reacción con monóxido de carbono.

d) Reacciones a distintas temperaturas: en las reacciones llevadas a cabo a temperaturas por encima de 0 °C se utilizaron baños termostáticos, para las reacciones a -78 °C se utilizó un baño de hielo seco-acetona y para -40 y -95 °C se usaron baños de clorobenceno y diclorometano, respectivamente, solidificados

con aire líquido.

e) Reacciones en distintos solventes y con agregados de haluros y alcóxido de litio: para las reacciones efectuadas en hexano se preparó dibutilamido de litio según la técnica habitual hasta obtener un sólido blanco pero directamente en el balón de reacción, el cual estaba provisto desde el principio de una barra magnética. A continuación se resuspendió en hexano y se prosiguió con el procedimiento standard. Luego de la hidrólisis y para asegurar la extracción completa de los productos orgánicos se agregó el doble de la cantidad de THF habitual.

En las reacciones donde se emplearon mezclas hexano-THF como solvente se repitió el procedimiento utilizado para el THF puro con la salvedad que se agregó una solución adecuadamente más concentrada de amido de litio en THF sobre la cantidad necesaria de hexano contenida en el balón de reacción. En el caso de la mezcla hexano-THF 3,5:0,5 y por idéntico motivo que antes se agregó después de la hidrólisis una cantidad de THF doble que la habitual.

En las reacciones de carbonilación llevadas a cabo en éter etílico se trabajó según el procedimiento standard, reemplazando el THF por el solvente anterior. El éter utilizado en otras partes del trabajo experimental no es lo suficientemente puro como para ser usado como solvente de amiduros de litio, especialmente por su contenido de agua. Para mejorar su pureza se calentó a reflujo éter etílico purificado según la técnica general descripta en el comienzo de este capítulo, junto con sodio metálico y benzofenona, en un equipo provisto de un refrigerante en cuyo extremo se colocó

un tapón esmerilado no ajustado y sobre él un globo, a guisa de cierre hermético y a la vez de regulador de la presión interna. Se detuvo el calentamiento cuando la solución tomó un color azul intenso, se dejó enfriar y se guardó en esas condiciones, destilando la cantidad necesaria de éter antes de ser utilizada.

Para las reacciones llevadas a cabo en mezclas THF-HMPT se utilizó fosforamida marca Aldrich, sin purificar, la cual se agregó en la cantidad deseada sobre la solución del amiduro en THF en el balón de reacción, inmediatamente antes de introducir el monóxido de carbono.

El DABCO se bisublimó antes de ser utilizado.

El  $\text{ClLi}$  y el  $\text{BrLi}$  se secaron varias horas en mufla a ca.  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con evidente pérdida de agua, antes de ser utilizados. Se dejaron enfriar luego en desecador y se guardaron luego en un recipiente herméticamente cerrado y parafinado.

Para llevar a cabo la reacción de carbonilación tanto en presencia de DABCO como de haluros de litio se procedió de la siguiente manera: se calentó y dejó enfriar bajo nitrógeno el balón de reacción como en el procedimiento standard para luego agregar junto con unos mililitros de éter de petróleo la cantidad deseada de cosolvente. Se siguió luego con el procedimiento standard, salvo que después de agregar al balón de reacción la solución de amiduro de litio en THF y antes de introducir el gas reactivo, se agitó unos minutos con intensidad para disolver o saturar la solución, según el caso, con el cosolvente.

La preparación de *n*-butóxido de litio se efectuó como se

indica a continuación: se colocaron en un tubo pequeño 2,5 ml de solución 1 M de BuLi en éter de petróleo, se evaporó la mayor parte del solvente al vacío, se diluyó con 1,5 ml de THF y se agregaron 185 mg (2,5 mmol) de *n*-butanol, enfriando externamente con agua-hielo. Esta solución se transfirió a un balón que contenía dibutilamido de litio preparado en condiciones standard, con una concentración adecuadamente mayor de reactivo.

f) Reacciones con agregado previo de haluros de alquilo: se preparó una solución ca. 1,5 M de dibutilamido de litio en THF según el procedimiento standard. Se agregaron 2 ml de cloruro o bromuro de butilo, según el caso, a un balón de reacción provisto de barra magnética y al vacío, con atmósfera de hexano. Se llevó hasta una presión de aproximadamente 900 mm Hg con CO, se agregaron rápidamente 2 ml de la solución 1,5 M de amido de litio y se comenzó inmediatamente la agitación, siguiendo de ahí en adelante la reacción según el procedimiento standard.

Aislamiento, purificación e identificación de los productos de la reacción de dibutilamido de litio y monóxido de carbono

La fase orgánica obtenida después de la hidrólisis de los productos de reacción en condiciones standard se diluyó cinco veces con éter etílico. Se lavó luego dos veces la fase etérea con solución 10% de ClH para eliminar la amina presente, luego una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente con agua. En todos estos lavados se perdió en la fase acuosa una pequeña fracción de los productos neutros de la reacción. Se secó la fase orgánica con

$MgSO_4$  y se eliminó el solvente al vacío, obteniéndose un aceite amarillento de olor dulce característico de las amidas.

Se separaron 2 g de la mezcla de productos en una columna cromatográfica con 150 g de sílicagel. Se desarrolló primero con diclorometano y luego con acetato de etilo. El primer compuesto separado fue la tetrabutiltartronamida, luego se eluyeron, sin separarse, la formamida y la glioxilamida. La mezcla de estos dos compuestos se sembró en una columna pequeña (20 g) de alúmina neutra. Esta se desarrolló primero con acetato de etilo y luego con metanol. Primero fue eluída la formamida y luego, con mucha dificultad, la glioxilamida (este último compuesto tiene un comportamiento drásticamente distinto en la sílicagel respecto de la alúmina. Con el primero interactúa de manera muy similar a la formamida, teniendo ambos idéntico  $R_f$  en placas desarrolladas con todos los solventes comunes, desde el hexano al metanol, con  $R_f$  desde 0 en el hidrocarburo hasta casi 1 en el alcohol. En cambio, cuando el adsorbente es alúmina, la glioxilamida interactúa con el sólido muy intensamente, a punto tal que en placas desarrolladas con casi cualquier solvente su  $R_f$  es cero, produciendo manchas alargadas que comienzan en el lugar de siembra y que se extienden hasta un  $R_f$  de 0,1-0,15 solamente con los solventes más polares, como el metanol. Por el contrario, la formamida tiene en alúmina un comportamiento similar al que tiene en sílica, con  $R_f$  bajos o cero en los solventes menos polares, pero altos, entre 0,7 y casi 1, en los más polares, como acetona, acetato de etilo o metanol). La recuperación de la tartroamida y de la formamida, puras por cromatografía gaseosa y en capa delgada, fue casi cuantitativa; en cambio, después de repetir



la purificación con varias muestras diferentes, la recuperación de la glioxilamida nunca superó el 50%, quedando el resto retenido en la alúmina. Esta fracción de glioxilamida retenida no pudo ser separada del soporte a pesar de haberse utilizado los medios más drásticos: por ejemplo, se eluyó con metanol-amoniaco 5%, con metanol-ácido acético 5% y también se desarmó la columna y se llevó a ebullición la alúmina en metanol, se filtró y se evaporó el solvente, con resultado negativo en todos los casos.

Los mejores resultados se obtuvieron reduciendo tanto como fue posible la relación masa de muestra/masa de alúmina, hasta un valor de *ca.* 1:10. En estas condiciones, la recuperación de glioxilamida sobrepasa ligeramente al 50%. Como desde el punto de vista de su valor preparativo este resultado es pobre, se buscó y encontró un procedimiento de reacción y purificación, distinto del standard, con un rendimiento mucho más alto de la glioxilamida.

Los productos principales de reacción, DIBF, DIBG y TBT, mostraron los mismos  $R_f$  y tiempos de retención que muestras verdaderas de los mismos compuestos, obtenidos por síntesis independiente, en cromatografía en capa delgada y gaseosa respectivamente. Asimismo se controlaron para cada producto aislado sus propiedades espectroscópicas (IR,  $^1\text{H-RMN}$  y EM).

Los restantes productos obtenidos por reacción entre dibutilamiduro de litio y monóxido de carbono en condiciones distintas de las standard o en presencia de otros reactivos, esto es, la dibutilglicolamida, la tetrabutílurea, la tetrabutíloxalamida, la tetrabutílcetomalonamida, la dibutilvaleramida y la tetrabutílceto-

hidroxisuccinamida, se identificaron por cgl-em y/o por comparación en cromatografía gaseosa contra testigos verdaderos de los compuestos correspondientes, según se detalla más abajo.

La tetrabutilurea, tetrabutilcetomalonamida, dibutilglicolamida y dibutilvaleramida se identificaron por comparación contra muestras verdaderas preparadas en cada caso por síntesis independiente. Los siguientes por cgl-em

EM de la tetrabutilurea m/e (ión, ab. rel %): 284 ( $M^+$ , 1,0)

241 ( $Bu_2NCO-\overset{+}{N}CH_2$ , 1,6) ; 185 ( $Bu_2NCO-\overset{+}{HN}CH_2$ , 0,7) ;

156 ( $Bu_2N-C\equiv O^+$ , 43,6) ; 128 ( $Bu-\overset{+}{HN}CH-C_3H_7$ , 19,4) ;

100 ( $BuHN-C\equiv O^+$ , 17,7) ; 86 ( $Bu-\overset{+}{HN}CH_2$ , 27,3) ;

57 ( $(C_4H_9)^+$ , pico base)

EM de la tetrabutiloxalamida m/e (ión, ab. rel. %):

312 ( $M^+$ , 2,1) ; 269 ( $Bu_2NCO-CO-\overset{+}{N}CH_2$ , 1,2) ;

255 ( $Bu_2NCO-CO-\overset{+}{HN}CH-C_3H_7$ , 2,4) ; 156 ( $Bu_2N-C\equiv O^+$ ,

48,8) ; 128 ( $Bu-\overset{+}{HN}CH-C_3H_7$ , 85,6) ; 100 ( $BuHN-C\equiv O^+$ ,

35,0) ; 57 ( $(C_4H_9)^+$ , pico base)

EM de la tetrabutilceto-hidroxisuccinamida m/e (ión, ab. rel. %): 370 ( $M^+$ , 1,4) ; 241 ( $(M-Bu_2NH)^+$ , 1,1) ;

214 ( $Bu_2NCO-CO-\overset{+}{CH}OH$ , 21,8) ; 212 ( $Bu_2NCO-CO-C\equiv O^+$ ,

0,9) ; 186 (Bu<sub>2</sub>NCO-CH=OH<sup>+</sup>, 1,3) ; 156 (Bu<sub>2</sub>N-C≡O<sup>+</sup>,  
 31,3) ; 128 (Bu-HN=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>, 17,1) ; 100 (BuNH-C≡O<sup>+</sup>,  
 20,2) ; 86 (Bu-HN=CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 21,6) ; 57 ((C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>, pico  
 base)

### Determinación cuantitativa del reactivo y de los productos de reacción

La determinación del rendimiento de cada uno de los productos en cada una de las reacciones llevadas a cabo requiere la determinación de la masa de reactivo limitante, esto es, de dibutilamido de litio, presente en el comienzo de la misma. Aunque parezca trivial, ése es un dato difícil de obtener ya que, debido a las posibilidades de hidrólisis por humedad del solvente o de cualquier otro origen, introducida durante la manipulación previa al comienzo de la reacción, así como por la presencia de amina y probablemente de restos de éter de petróleo en el amido 'seco', no es posible determinar la concentración de reactivo en base a la cantidad de butil-litio con que se lo obtuvo ni tampoco por pesada del amido sólido, no habiéndose encontrado en la literatura técnicas de determinación de amiduros de litio en solución. Fue necesario entonces diseñar un método de valoración adecuado para el presente trabajo.

De todos modos, debido al gran número de reacciones de carbonilación llevadas a cabo y a las naturales limitaciones experimentales, sólo se determinó la masa de reactivo en varias de las reacciones efectuadas para estudiar la influencia de la relación

[dibutilamina]/[dibutilamídulo de litio] inicial y en algunas otras al azar dentro de todo el conjunto de reacciones de carbonilación realizadas con dibutil y dicitclohexilamídulo de litio. En todos los casos, se encontró que el número de equivalentes de reactivo coincidía con la sumatoria de los equivalentes de  $R_2N^-$  sobre todos los productos detectados, multiplicando por dos los correspondientes a la formamida, con un error no mayor del 10%, que en su mayor parte puede ser atribuído, como veremos enseguida, a errores asistemáticos propios del método.

Determinación cuantitativa mediante cgl de los productos de reacción: se trabajó en tres equipos de cgl distintos, dos de los cuales poseen integración electrónica de las señales obtenidas (un HP 5830 y un HP 5840). En los cromatogramas efectuados en el tercer equipo, un HP 5750, que no posee integrador, se determinó el área de cada pico por triangulación o por recorte y pesada de fotocopias de los mismos, por duplicado. Por comparación de ambas técnicas entre sí y con cromatogramas de las mismas muestras llevadas a cabo en algunos de los equipos con integración electrónica, así como por pesada de distintas figuras geométricas repetidas en distintos papeles de fotocopia, se verificó que el error de ambas técnicas, debido a determinación imperfecta de cada pico, inhomogeneidades del papel, etc., no sobrepasa el 2% del valor de cada pico, siendo como es natural menor en los picos de mayor tamaño.

Existe una segunda fuente de error, de distinta naturaleza que las anteriores, e independiente del equipo usado, relacionada con la naturaleza de las muestras corridas. Se observó que la relación 'señal/masa de muestra' no sólo varía de un compuesto a

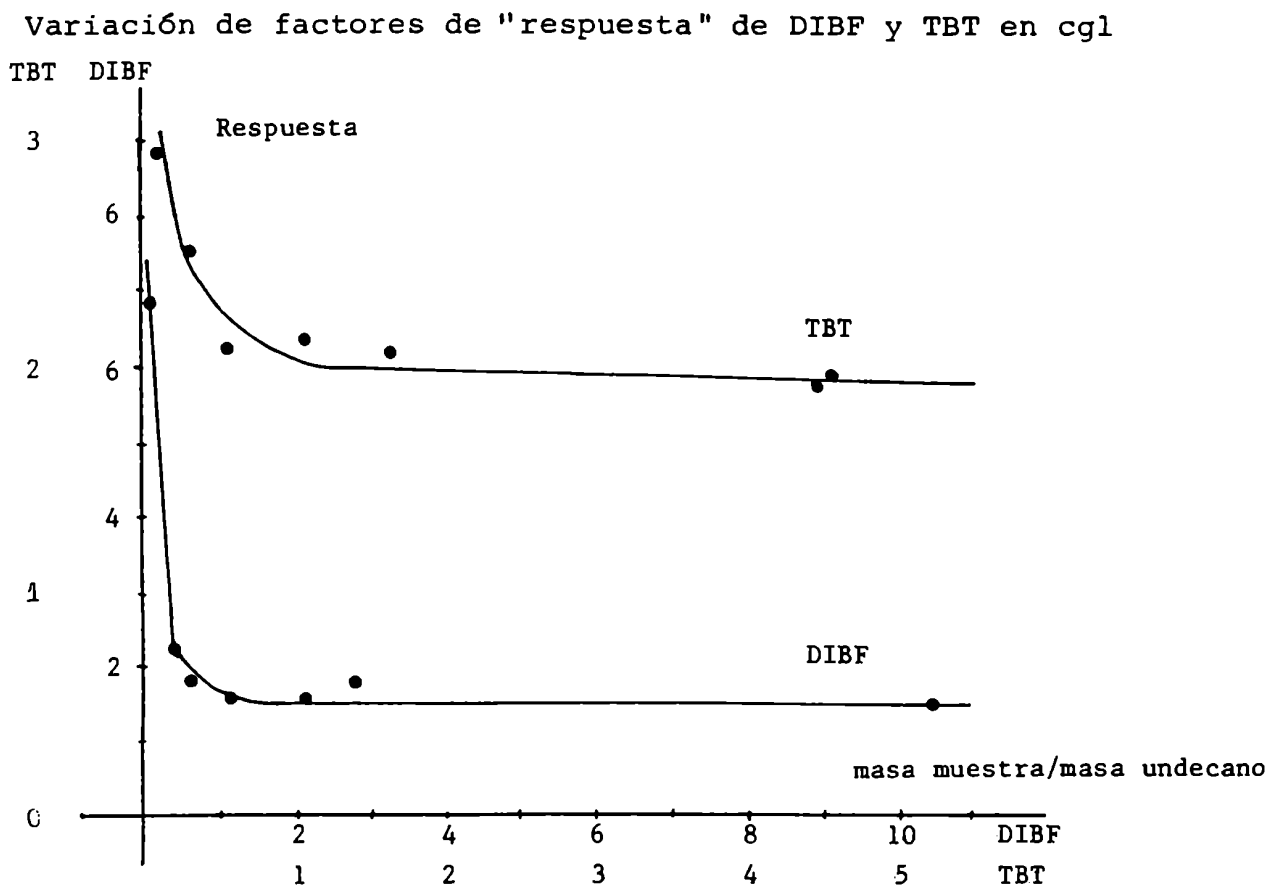
otro sino que también lo hace fuertemente, para un dado compuesto, con la masa inyectada. Para precisar estos resultados cualitativos se determinaron los factores de corrección ("respuesta") para la dibutilformamida y para la tetrabutylhidroximalonamida respecto de la decalina tomada como referencia, para distintas relaciones "masa de productos/masa de decalina", inyectando cada vez cantidades similares del compuesto de referencia. Los cromatogramas se efectuaron en un equipo con integración electrónica, en columnas y condiciones similares a las usadas para todas las otras determinaciones cuantitativas. Los resultados pueden observarse en la Tabla 34 y en la Figura 17

Tabla 34

Variación de factores de "respuesta" de DIBF y TBT en cgl

DIBF		TBT	
DIBF/decalina peso/peso	Factor	TBT/decalina peso/peso	Factor
0,13	6,81	0,11	2,89
0,42	2,26	0,34	2,49
0,74	1,92	0,61	2,04
1,37	1,79	1,11	2,17
2,25	1,77	1,67	2,11
2,89	1,94	4,60	1,96
10,50	1,64	4,64	2,00

Figura 17



Como puede observarse en la figura 17, la variación del factor de corrección es muy importante, especialmente para valores pequeños de la abscisa. La magnitud de la variación depende del compuesto de que se trate. En general, se observó que es mayor para aquellos que producen picos menos agudos.

La variación mencionada obligó a disponer de un conjunto lo más amplio posible de cromatogramas de referencia obtenidos a partir de mezclas pesadas de standards, de modo que los factores de corrección utilizados para un dado cromatograma incógnita fue-

ran obtenidos en uno de referencia bastante similar. Aún así, como la variación de los factores es tan significativa, los resultados quedan afectados de un error considerable, que puede llegar a ser de varias unidades por ciento. Esto no es en general significativo, pero debe ser tomado en cuenta en algunos casos especiales, como por ejemplo cuando se determinaron relaciones entre distintos productos del tratamiento con oxígeno de mezclas de reacción (cap. 4).

Cuando se quisieron determinar masas absolutas de productos se utilizaron como standard interno *n*-undecano y, en algunas ocasiones, decalina (una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*). En ambos casos se inyectó una cantidad pesada del standard sobre la solución del amiduro, antes de efectuar la reacción.

La determinación de la cantidad de amiduro de litio presente en una cierta masa de solución del mismo requirió, como ya se mencionó antes la puesta a punto de técnicas *ad hoc*.

La primera de las técnicas parte del supuesto de que las únicas bases presentes en un hidrolizado de la muestra a valorar son el hidróxido de litio, proveniente del amiduro de litio, y la amina proveniente del mismo amiduro o que estaba como tal antes de la hidrólisis. Esto implica suponer que no hay presentes antes de la hidrólisis ni hidróxido de litio ni otros compuestos básicos tales como alcóxidos de litio, provenientes de la síntesis del butil-litio utilizado o de la hidrólisis por humedad introducida con el solvente o de cualquier otro modo durante la preparación. La determinación de la cantidad de impurezas básicas introducidas con

el butil-litio puede efectuarse con una doble titulación cuidadosa. del mismo, descartando aquellas soluciones que contengan un porcentaje alto de base extra (más del 5%). La humedad introducida durante la manipulación del reactivo puede minimizarse trabajando cuidadosamente, y ya se vio que, al menos trabajando en condiciones standard, la principal fuente de humedad en esta etapa, que es el THF usado como solvente, es despreciable. (por ejemplo, en la preparación de las soluciones para las reacciones de efecto de concentración inicial de reactivo, se observó que la dilución a un décimo de una solución de amiduro de litio redujo prácticamente a un décimo su concentración, sin verse afectada la misma por hidrólisis). Con estas suposiciones, la cantidad de amiduro presente en una muestra puede determinarse por diferencia entre la suma de hidróxido de litio más amina y la amina. La cantidad de base total se determinó por titulación con ClH 0,1 M, al rojo de metilo, de una porción pesada de reactivo hidrolizada sobre agua. Para determinar la cantidad de amina presente en otra porción pesada e hidrolizada se extrajo con benceno la base orgánica, de la fase acuosa que contenía, además, LiOH. Se tituló la fase orgánica con ClH 0,1 M y rojo de metilo. Por diferencia entre ambas titulaciones se calculó la concentración de amiduro de litio. La técnica de titulación en el medio heterogéneo y la extracción con benceno previa fueron puestas a punto con muestras pesadas de dibutilamina disueltas en medio ácido, luego alcalinizando y finalmente sometidas al procedimiento descrito más arriba, obteniéndose en los testigos errores del 1%, aproximadamente.

Durante las experiencias de carbonilación de amiduros de



litio en presencia de halogenuros de alquilo se observó que los primeros sufren, muy rápidamente y en frío, una monoalquilación a la amina terciaria. Esto sirve de base al segundo método de titulación, llevando a cabo la reacción en condiciones tales que no interfiera la amina secundaria presente en el medio, y dosando luego la amina terciaria mediante cgl cuantitativo. Aminas secundarias tales como la dibutilamina o la dicitclohexilamina reaccionan con bromuro de butilo con suficiente lentitud como para que no se detecte la amina terciaria por cgl, ni aún después de dejar reaccionando durante dos días a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  una solución 5% en peso de la amina secundaria con un exceso 3-4 a 1 (en moles) de bromuro de butilo, en THF como solvente. En cambio, los amiduros correspondientes reaccionan inmediatamente en condiciones similares. La determinación cuantitativa por cgl de la amina terciaria formada da resultados variables, y en general bajos, cuando se compara con estimaciones de la cantidad de reactivo obtenidas por otros medios, especialmente en el caso de la dicitclohexilamina. Se observa, además, la aparición de otro producto de reacción, que en los cromatogramas gaseosos muestra tiempos de retención menores que el THF.

Parece obvio que además de la alquilación se produce paralelamente eliminación en el bromuro de alquilo, especialmente con un amiduro voluminoso, en proporción variable con la temperatura. (Ésta no se puede controlar con gran exactitud porque la reacción entre el amiduro de litio y el halogenuro de alquilo es muy exotérmica).

Para evitar la eliminación en el halogenuro de alquilo se trabajó con ioduro de metilo. Con este reactivo las reacciones

secundarias indeseables de alquilación de amina secundaria y de amina terciaria (producto de reacción entre amiduro de litio e ioduro de metilo) son mucho más rápidas, y son necesarios cuidados adicionales para evitar su interferencia. Trabajando con reactivos enfriados a, por lo menos,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y agregando gota a gota, lentamente, la solución de dibutilamiduro de litio sobre ioduro de metilo diluido en hexano, de modo que el volumen final sea tres o cuatro veces el volumen de reactivo organolítico, las reacciones secundarias son despreciables, y la mezcla de reacción, mantenida a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  -  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , puede conservarse durante por lo menos media hora sin inconvenientes. De todas maneras, la inyección en el cromatógrafo gaseoso se hizo en todos los casos durante los primeros diez minutos después de mezclados los reactivos, previo tratamiento de las mezclas con soluciones acuosas fuertemente alcalinas. Se efectuaron determinaciones hidrolizando alícuotas de una misma mezcla de reacción uno, dos y cinco minutos después de concluido el agregado de los reactivos, obteniéndose resultados similares en todos los casos, lo que asegura que la reacción se completa muy rápidamente.

Este procedimiento requiere disponer como standard la amina terciaria producida en la reacción, y requiere además disponer de un equipo de cgl en el momento de la determinación (en su defecto la mezcla de reacción entre amiduro e ioduro de metilo tal vez pueda "congelarse" bastante tiempo a muy baja temperatura, de aire líquido por ejemplo, o agregando una solución fuertemente ácida y realcalinizando antes de inyectar en el cgl). A su favor esta técnica cuenta con una mayor confiabilidad que la anterior, en el sentido que no depende de ninguna suposición, y es la que se empleó a lo largo de todo el trabajo.

Reacción de dicitclohexilamiduro de litio con monóxido de carbono

Técnica de la reacción

a) Reacción en condiciones standard: se procedió de manera enteramente similar a la descrita para el dibutilamiduro de litio, condiciones standard. Respecto de lo informado para este último reactivo, las únicas diferencias consisten en que las reacciones son bastante más lentas, llevan aproximadamente el doble de tiempo, y que ocasionalmente aparece durante la reacción un precipitado escaso, el que a veces se redisuelve en el curso de la reacción y otras permanece como tal hasta la hidrólisis, desapareciendo entonces.

b) Reacciones a distintas temperaturas: similarmente a lo hecho con dibutilamiduro de litio, para las reacciones llevadas a cabo por encima de 0 °C se utilizaron baños termostáticos de agua, para las reacciones a -78 °C baños de hielo seco-acetona y para las reacciones a -95 °C baños de cloruro de metileno fundente, el que se obtuvo por enfriamiento con aire líquido.

En las reacciones a temperaturas bajas se observó la aparición de sólidos durante la absorción de monóxido en cantidad aparentemente bastante mayor que cuando se emplearon condiciones standard.

c) Reacciones en distintos solventes y con agregados de haluros de litio: también en este caso las técnicas fueron en todo semejantes a las utilizadas para el dibutilamiduro de litio (ver pag. 217). La única diferencia consiste en que, siendo el dicitclohexilamiduro de litio insoluble en la mezcla THF-hexano 0,5:4,5

se utilizó en este caso una técnica similar a la correspondiente al hexano puro.

d) Reacciones con agregado previo de haluros de alquilo: se procedió de manera completamente similar a la indicada para el dibutilamiduro de litio (ver pag. 219).

Aislamiento, purificación e identificación de los productos de reacción de dicitclohexilamiduro de litioy monóxido de carbono

Se diluyó la fase orgánica proveniente de la hidrólisis, al quinto, con éter etílico, luego se realizaron sobre ella dos extracciones con solución acuosa al 5% de  $H_3PO_4$ , para eliminar el exceso de dicitclohexilamina (se utilizó ácido fosfórico después de verificar que en esas condiciones el clorhidrato y el sulfato de esta amina se insolubilizan y dificultan la separación), una extracción con solución saturada de  $NaHCO_3$  y finalmente una con agua. La fase orgánica resultante se secó con  $MgSO_4$  y se evaporó el solvente al vacío. Se obtuvo una masa vítrea, no cristalina. La dicitclohexilglioxilamida se purificó a partir de esa masa vítrea por recristalización en hexano, solvente en el que es poco soluble, siendo en cambio todos los demás productos de reacción mucho más solubles. De hecho, debido a las dificultades para lograr la solubilización de la glioxilamida, aún en caliente, se agregó un pequeño porcentaje de diclorometano, con lo cual desapareció rápidamente todo resto sólido, luego se llevó a ebullición hasta eliminar el diclorometano, y se dejó enfriar. Los cristales blancos obtenidos se recristalizaron repitiendo el procedimiento, obteniéndose un producto puro por cromatografía en capa delgada y gaseosa, p.f.:

115-117 °C.

La tetraciclohexilhidroximalonamida se aisló recristalizándola de muy poco hexano a partir de una mezcla de productos de reacción purificada previamente mediante lavados ácidos y básicos tal como se indicó más arriba. El principal inconveniente durante la recristalización lo presenta la impurificación con glioxilamida. Para evitarlo, se partió de una mezcla de productos proveniente de una reacción llevada a cabo en hexano con una pequeña proporción de THF, tal que contenía una proporción alta de hidroximalonamida y muy baja de glioxilamida. Se obtuvo un producto blanco cristalino, p.f.: 194-197 °C.

La diciclohexilformamida se purificó por cromatografía en columna a partir de una mezcla de reacción sometida previamente a los lavados ya mencionados. Se sembraron 200 mg de mezcla en una columna de 15 mm de diámetro que contenía 12 g de sílica H, y se eluyó con acetato de etilo. Se obtuvo una fracción de formamida, pura por cgl, p.f.: 58-60 °C.

Los tres productos aislados se identificaron a partir de sus propiedades espectroscópicas (IR,  $^1\text{H}$ -RMN, EM), por comparación de sus tiempos de retención y Rf en cromatografía gaseosa y en placa delgada, respectivamente, con las correspondientes muestras auténticas obtenidas por síntesis independientes, así como por los correspondientes puntos de fusión mezcla con las mismas.

Determinación cuantitativa mediante cgl de los productos de reacción

Para las reacciones de diciclohexilamiduro de litio va-

len las mismas consideraciones que para aquellas con dibutilamidu-  
ro, tanto en lo que respecta a la variación de la sensibilidad de  
los cromatógrafos con la masa absoluta de cada compuesto que se in-  
yecta, como en lo referente a las técnicas generales empleadas para  
determinar la composición de mezclas de reacción, y la cantidad de  
amiduro de partida utilizado.

La diferencia más importante que presentan las mezclas  
de reacción de dicitclohexilamiduro de litio en relación con las de  
dibutilamiduro, es la dificultad para separar la glioxilamida de la  
formamida. En las columnas que mejor se adaptan para separar los  
productos de reacción, SE 30, OV 17, OV 101, donde todos los com-  
puestos presentes, desde los más livianos a los más pesados, se se-  
paran y producen picos definidos, la DIBF y la DIBG tienen tiempos  
de retención muy parecidos, con menos de un minuto de diferencia,  
pero se resuelven perfectamente. Por el contrario, en las mismas  
columnas la DICHF y la DICHG tienen tiempos de retención coinciden-  
tes, siendo completamente imposible resolver mezclas de ambos. La  
situación se repite en otras columnas probadas, desde las menos po-  
lares, como la Apiezon M, hasta otras bastante polares, como la  
NPGS, DEGS y Carbowax 20 M. Sólo se logró la separación buscada en  
una columna rellena con fase QF 1. En este caso, se obtienen para  
la DICHF y la DICHG dos picos muy anchos pero bien resueltos. En  
la misma columna no es posible separar simultáneamente y con sufi-  
ciente resolución como para ser correctamente integrados, todos los  
demás productos de reacción, por lo que se trabajó como sigue: pa-  
ra cada muestra se efectuó primero un cromatograma en una columna  
QF 1 en condiciones tales que se pudiera determinar la relación

masa de DICHF/masa de DICHG presente. Con la misma muestra, se llevó a cabo, luego, una cromatografía gaseosa en una columna SE 30 u OV 101, donde, salvo la formamida y la glioxilamida, es posible determinar la masa de cada uno de los otros compuestos presentes según la técnica habitual. Conociendo los factores de corrección de la formamida y de la glioxilamida en esa columna, obtenidos a partir de cromatogramas separados de ambos compuestos usando standards puros y conociendo la relación en masa de ambos compuestos en la muestra, obtenida a partir del cromatograma anterior en la columna QF 1, es posible calcular el factor de corrección para el pico mezcla de DICHF y DICHG en esa muestra, como

$F = (1+r)/(r/F_f + 1/F_g)$  donde  $F$  es el factor mezcla buscado,  $r$  es la relación masa de DICHF/masa de DICHG, y  $F_f$  y  $F_g$  son los factores de corrección de la formamida y la glioxilamidas puras, respectivamente. Conocido  $F$  se puede calcular la masa suma de formamida y glioxilamida y, con  $r$ , la de cada uno de ellos por separado.

#### Reacción de dipentilamiduuro de litio con monóxido de carbono

#### Técnica de la reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos

Para la reacción con monóxido de carbono e hidrólisis se siguió una técnica enteramente similar a la empleada para el dibutilamiduuro de litio.

La identificación de la dipentilformamida se efectuó por comparación mediante cromatografía en placa delgada y gaseosa

con una muestra verdadera de la misma obtenida por síntesis independiente.

La dipentilglioxilamida fue aislada a partir de una mezcla de reacción de la manera siguiente: después de la hidrólisis se separó la fase orgánica proveniente de una carbonilación de dipentilamiduro de litio en THF, se diluyó en cuatro veces su volumen de éter etílico, se extrajo dos veces con solución de ClH 10%, una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una vez con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente al vacío. Se sembraron 600 mg de la mezcla líquida aceitosa resultante en una columna de dos cm de diámetro conteniendo 20 g de alúmina neutra. Se eluyó primero con acetato de etilo y luego con metanol. Con este último solvente se eluyó, dificultosamente, el compuesto buscado, recuperándose aproximadamente 200 mg del mismo (el bajo rendimiento de la separación se origina en la interacción muy fuerte entre la glioxilamida y la alúmina). Se describen a continuación las propiedades espectroscópicas del producto aislado:

IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3300 (f, tens. O-H) ; 2850 (f, tens. C-H)  
 1645 (f, tens. C=O) ; 1450 (m) ; 1400 (m) ; 1360  
 (m) ; 1260 (m) ; 1095 (f) ; 1020 (m) ; 950 (m)  
 760 (m)

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD): δ: 5,50 (m, ((C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>NCO-CHOH)<sub>2</sub>O) ; 3,33  
 (m, 8 H, ((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO-CHOH)<sub>2</sub>O)  
 1,35 (m, 24 H, ((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO-CHOH)<sub>2</sub>O) ;  
 0,9 (m, 12 H, ((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NCO-CHOH)<sub>2</sub>O)



La integración del multiplete a  $\delta$  5,50 corresponde a poco más de dos átomos de hidrógeno, un valor menor que el requerido. Ver en relación con este hecho la discusión de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la dibutil y dicitclohexilglioamilamida, cap. 6

En los cromatogramas de las mezclas de reacción se observa un tercer producto, minoritario, que por su tiempo de retención, en comparación con los tiempos de retención de los otros dos productos, y con los tiempos de retención de los productos de carbonilación del dibutilamido de litio, debe ser la tetrapentilurea.

El análisis cuantitativo de las mezclas de productos se llevó a cabo con la misma técnica empleada en el caso del dibutilamido.

Reacción de ciclohexilisopropilamido de litio con monóxido de carbono

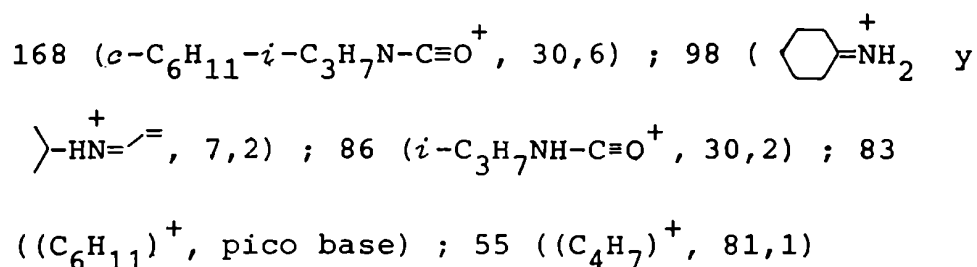
Técnica de la reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos

Se utilizó en general la misma técnica de reacción que la correspondiente a la carbonilación de dibutilamido de litio en hexano, sólo que, como el amido es soluble en este solvente, la reacción se llevó a cabo directamente en el solvente proveniente de la solución de butil-litio.

Los productos de reacción fueron identificados por comparación cromatográfica con muestras auténticas de los mismos (en

el caso de la ciclohexilisopropilformamida y de la bis-ciclohexilisopropilhidroximalonamida) y por cgl-em (en el caso de la ciclohexilisopropilglioxilamida). En esta última técnica la muestra se cromatografió en una columna OV 101, 2%, con temperatura variable, entre 50 y 280 °C, con una velocidad de aumento de la temperatura de 15 °C/min. El espectro obtenido es el siguiente:

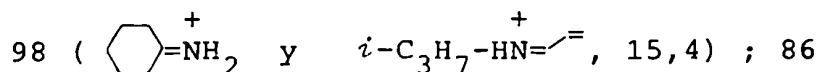
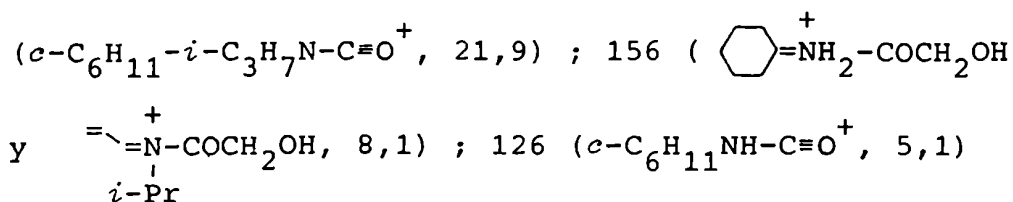
EM de la ciclohexilisopropilglioxilamida m/e (ión, ab. rel.%):



Si bien su concentración entre los productos de reacción no es significativa, se detectó por cgl-em la presencia de ciclohexilisopropilhidroxiacetamida, cuyo espectro de masa figura a continuación:

EM de la ciclohexilisopropilhidroxiacetamida m/e (ión, ab.

rel. %): 199 ( $\text{M}^+$ , 4,6) ; 182 ( $\text{M}^+-17$ , 4,9) ; 168



( $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-NH-C}\equiv\text{O}^+$ , 25,1) 83 ( $(\text{C}_6\text{H}_{11})^+$ , pico base) ;

55 ( $(\text{C}_4\text{H}_7)^+$ , 50,8)

Para la determinación cuantitativa de los productos se utilizaron las mismas técnicas que en el caso del dibutilamido de litio. Los factores de corrección de la glioxilamida se tomaron iguales a los factores de corrección, en condiciones análogas, de la dicitclohexilglioxilamida.

Reacción de morfolilamido de litio con monóxido de carbono

Técnica de reacción, identificación y determinación cuantitativa de los productos

Se observó en general la misma técnica de reacción usada para la carbonilación de dibutilamido de litio. Debido a la alta solubilidad en agua de los productos obtenidos, tal como se observó al preparar algunos de ellos por síntesis independiente, se modificó parcialmente el tratamiento de hidrólisis, en la forma siguiente: se añadió la mínima cantidad de agua posible (cinco o seis gotas), se eliminó el monóxido de carbono residual, se añadió THF y luego la cantidad habitual de bicarbonato de sodio, se agitó la solución orgánica junto con la pasta obtenida durante más tiempo que lo habitual (ca. 15 minutos) y se analizó por último la fase orgánica mediante cgl.

Reacción de dietilamido de litio con monóxido de carbono

Se llevaron a cabo también estudios preliminares sobre la carbonilación de dietilamiduro de litio. La técnica de obtención y de reacción con monóxido de carbono de este compuesto es completamente similar a las del dibutilamiduro de litio. También su comportamiento químico es muy parecido. Sin embargo, el manejo de los productos de reacción después de la hidrólisis y especialmente la preparación de los standards es mucho más dificultosa que en el caso de los derivados de la dibutilamina o la dipentilamina, en gran parte por la alta solubilidad en agua que presentan. Por ello, se eligió como segundo sustrato libre de congestión estérica el dipentilamiduro de litio antes que el dietil. Aún así, en los estudios preliminares a que se hizo mención más arriba se analizó mediante cgl-em una muestra de productos de reacción de dietilamiduro, cuyos resultados, descritos a continuación, sirvieron de base para determinar por síntesis independiente la estructura de algunos productos de reacción no aislados de otros amiduros de litio.

Análisis por cgl-em de productos de carbonilación de dietilamiduro de litio

EM de la dietilformamida m/e (ión, ab. rel. %): 101 ( $M^+$ , 95,0) ; 86 ( $Et-\overset{+}{N}=\underset{CHO}{CH_2}$ , 46,1) ; 72 ( $Et-\overset{+}{HN}=\overset{+}{CH}-CH_3$  y  $CH_3-\overset{+}{CH}=\overset{+}{NH}-CHO$ , 15,5) ; 58 ( $Et-\overset{+}{HN}=\overset{+}{CH_2}$  y  $CH_2=\overset{+}{NH}-CHO$ , pico base) ; 44 ( $H_2\overset{+}{N}=\overset{+}{CH}-CH_3$ , 53,8)

EM de la dietilglioxilamida m/e (ión, ab. rel. %): 100

(Et<sub>2</sub>N-C=O<sup>+</sup>, 86,5) ; 72 (Et-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, pico base) ;  
44 (H<sub>2</sub>N=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 68,7)

EM de la tetraetilurea m/e (ión, ab. rel. %): 172 (M<sup>+</sup>,  
9,8) ; 100 (Et<sub>2</sub>N-C=O<sup>+</sup>, 59,4) ; 72 (Et-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>,  
pico base) ; 44 (H<sub>2</sub>N=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 25,1)

EM de la tetraetiloxalamida m/e (ión, ab. rel. %): 200  
(M<sup>+</sup>, 5,0) ; 171 (Et<sub>2</sub>N-CO-CO-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 4,3) ;  
100 (Et<sub>2</sub>N-C=O<sup>+</sup>, 99,2) ; 72 (Et-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, pico  
base) ; 44 (H<sub>2</sub>N=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 28,1)

EM de la tetraetilcetomalonamida m/e (ión, ab. rel. %):  
228 (M<sup>+</sup>, 4,1) ; 100 (Et<sub>2</sub>N-C=O<sup>+</sup>, pico base)  
72 (Et-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 86,0) ; 44 (H<sub>2</sub>N=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 35,9)

EM de la tetraetilhidroximalonamida m/e (ión, ab. rel. %):  
230 (M<sup>+</sup>, 3,2) ; 130 (Et<sub>2</sub>N-CO-CH=OH<sup>+</sup>, 65,7) ; 102  
(EtNH-CO-CH=OH<sup>+</sup>, 8,8) ; 100 (Et<sub>2</sub>N-C=O<sup>+</sup>, pico base) ;  
72 (Et-HN=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 98,0) ; 44 (H<sub>2</sub>N=CH-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, 31,8)

### Reacciones entre amiduros de litio y formamidas

Como ya se discutió en un capítulo anterior, fue objeto de nuestro interés preparar por un camino independiente dialquilcarbamoil-litio; el primer intermediario de la reacción en estudio, con el objeto de utilizarlo para probar otros pasos del mecanismo de reacción propuesto. Existen antecedentes sobre dos caminos principales para su preparación. Uno de ellos<sup>92</sup> consiste en la litiación de diisopropilformamida mediante *t*-butil-litio a baja temperatura. Si esta reacción procediera limpiamente constituiría un camino ideal, ya que el subproducto obtenido, el isobutano, no interfiere en el uso posterior del carbamoilo. Sin embargo, si bien el rendimiento informado por Smith y col. del producto buscado es bueno, la formamida restante no se recupera como tal sino que se transforma en productos no identificados, probablemente originados en reacciones de adición sobre el carbonilo. Como no se sabe que efectos puede tener la presencia de estos productos durante el uso posterior del carbamoilo así generado, la utilidad de la técnica se ve seriamente disminuida. Los inconvenientes deben aumentar en el caso de formamidas sustituidas con grupos alquilo menos voluminosos, que faciliten el ataque sobre el carbono carbonílico, como es nuestro caso con la dicitclohexilformamida y especialmente con la dibutilformamida.

Por otro lado, es necesario disponer de *t*-butil-litio muy puro, para poder obtener el carbamoil-litio con la pureza necesaria para realizar este estudio. El *t*-butil-litio es comercial, pero debido a su gran reactividad se descompone aún en el envase original cerrado, con bastante rapidez. Esto implica que el reac-

tivo organometálico realmente disponible está apreciablemente descompuesto. Se intentó en consecuencia su preparación. La técnica de obtención descripta<sup>136</sup> utiliza litio con un contenido alto de sodio (3% o más), el cual, no estando disponible, se trató de preparar. La disolución de sodio en litio fundido, tanto en el seno de parafina libre de olefinas como "en seco", resultó infructuosa. Se obtuvo, en el mejor de los casos, una dispersión muy fina, pero nunca una verdadera solución. Se intentó entonces la preparación por otras técnicas, a partir del mismo litio metálico usado en la preparación de *n*-butil-litio y de cloruro y también bromuro de *t*-butilo, probándose varias modificaciones: se trató de iniciarla con I<sub>2</sub> y con cloruro de *n*-butilo para activar la superficie del metal, se llevó a cabo en éter de petróleo y en THF y finalmente se probó usar litio en forma de láminas delgadas cubiertas de polvo de cobre bronceado, según una técnica de Curtin y Koehl<sup>137</sup>, sin resultados positivos.

Pese a las previsiones anteriores, y para confirmarlas, se intentó la litiación de díciclohexil y de dibutilformamida según la técnica de Smith<sup>92</sup>. En el caso de la díciclohexilformamida la hidrólisis de la mezcla de reacción y su posterior análisis mediante cgl mostraron una muy baja recuperación del reactivo, y la aparición, en cambio, de varios productos no identificados.

En el caso de la dibutilformamida, como era de esperar, la recuperación del reactivo fue aún menor, casi nula.

El otro camino importante para preparar carbamoil-litio del cual existen antecedentes, consiste en la litiación de una dialquilformamida con el correspondiente dialquilamiduuro de litio<sup>90</sup>.

Los resultados obtenidos con esta técnica ya fueron descriptos en la discusión del mecanismo de la carbonilación de dibutilamido de litio (cap. 4). La técnica experimental en sí consiste en una modificación de la empleada por Fraser y Hubert. Se cerró con un tapón de látex reversible un tubo de ensayos corto, previamente secado y dejando en su interior una atmósfera de hexano, siguiendo el mismo procedimiento utilizado con los balones donde se llevaron a cabo las reacciones entre amidos de litio y monóxido de carbono. Se introdujo luego mediante una jeringa un milimol de formamida disuelta en un mililitro de THF seco (dibutil, dicitclohexil, o diisopropilformamida según la reacción. Las dos primeras, preparadas y purificadas según se describe al principio de este capítulo, pueden contener restos de agua. Para eliminarla, fueron destiladas inmediatamente antes de ser utilizadas. Dibutilformamida: p.eb. a 25-30 mm Hg: 139-141 °C (p.eb. lit.<sup>138</sup>: 76 °C a 0,75 mm Hg). Dicitclohexilformamida: p.eb. a 25-30 mm Hg: 205-210 °C (p.eb. lit.<sup>139</sup>: 125 °C a 10 mm Hg)). El tubo conteniendo la formamida se colocó en un baño de hielo-agua y se agregaron ca. dos milimoles de amido disueltos al 10 % en peso en el solvente apropiado (dibutil, dicitclohexil o diisopropilamido de litio, los dos primeros disueltos en THF y el tercero en una mezcla THF-hexano 2:1), teniendo el amido grupos alquilo diferentes de los de la formamida. Se llevaron a cabo reacciones con todas las combinaciones de amido y formamida posibles. Se extrajeron mediante una jeringa muestras a los 20, 40 y 60 segundos y a los 10 minutos de producido el mezclado de los reactivos, se hidrolizaron sobre agua libre de oxígeno se diluyeron dos o tres veces con THF y se analizaron mediante



cgl. Para un dado par de reactivos los resultados de las experiencias a distintos tiempos de reacción fueron iguales, indicando que la misma se completa prácticamente a los 20 segundos de iniciada. Tanto para el par dicitclohexilformamida-dibutilamiduro como para el par dibutilformamida-dicitclohexilamiduro el análisis revela la presencia de las dos aminos y de las dos formamidas luego de la hidrólisis. Los resultados cuantitativos no son muy confiables debido a que algunos productos están en mucha menor proporción que otros, pero revelan que cualitativamente el intermediario una vez protonado se descompone produciendo preferentemente dibutilformamida y dicitclohexilamina, y que, si bien para ambos pares de reactivos se detectan los cuatro productos mencionados, la proporción entre ellos no se mantiene constante. Cuando se parte de dibutilformamida se obtiene dibutilformamida y dicitclohexilformamida en cantidades parecidas, en cambio cuando se parte de dicitclohexilformamida se obtiene, en proporción, mucho más dibutilformamida, aproximadamente 10 a 1. Esto puede estar relacionado con la presencia de dibutil o de dicitclohexilamina según el caso. Si bien el intermediario 51 y la amina deben ser los compuestos preponderantes entre los presentes en el medio de reacción, ambos están relacionados a través de equilibrios como los descritos en el esquema 7 (ecuaciones 23-27, cap. 4), con la complicación adicional que incluye la posibilidad de dos sustituciones alquílicas distintas.

A través de equilibrios como los mencionados el intermediario formado inicialmente, que contiene un resto N-dibutilo y otro N-dicitclohexilo, puede reemplazar uno u otro por el grupo

N-dialquilo correspondiente a la amina presente en exceso. Cuando esta es la dibutilamina, esto es, cuando los reactivos son dicitclohexilformamida y dibutilamiduro de litio, el reemplazo debe estar favorecido por la disminuci3n de congesti3n est3rica que conlleva, en una mol3cula de por s3 bastante impedida. El resultado debe ser que en el momento de la hidr3lisis el intermediario 51 contiene casi exclusivamente restos N-dibutilo, y por consiguiente se produce mucho m3s dibutil que dicitclohexilformamida.

En el caso de la reacci3n entre dicitclohexilamiduro de litio y dibutilformamida el fen3meno de reemplazo anterior, favorecido ahora por la alta concentraci3n de dicitclohexilamina pero desfavorecido por la mayor energ3a del intermediario que se obtiene (con dos grupos N-dicitclohexilo), debe producirse en mucha menor extensi3n, y al estar compensado por la tendencia del intermediario mixto a producir m3s dibutilformamida que dicitclohexilformamida, el resultado neto es una obtenci3n en cantidades similares de ambas amidas.

En los pares de reactivos donde interviene la diisopropilformamida o el diisopropilamiduro de litio se presentan inconvenientes en el an3lisis, ya que la amina correspondiente apenas se separa en cgl del solvente, y si bien es posible su an3lisis cualitativo, no lo es el cuantitativo. La formamida tambi3n presenta problemas ya que la sensibilidad del equipo a este compuesto es muy baja y variable, relacionada tal vez con una descomposici3n parcial durante la cromatograf3a. Por ello, en los cuatro casos restantes donde intervienen reactivos con grupos N-diisopropilo s3lo se obtuvieron resultados cualitativos. Estos muestran, en

concordancia con lo anterior, la presencia de ambas formamidas y de ambas aminas conformando la mezcla de productos después de la hidrólisis.

Reacciones de oxidación de intermediarios con O<sub>2</sub>.

Se empleó en todos los casos la misma técnica: se inyectó oxígeno comercial en el interior del balón que contenía la solución del reactivo a oxidar, habiéndose hecho previamente vacío, Se dejó uno o dos minutos a temperatura ambiente y con agitación, observándose en los primeros segundos un claro calentamiento y una disminución marcada de la presión interna. Se agregó más oxígeno, hasta obtener nuevamente una presión ligeramente positiva en el interior y se dejó en esas condiciones entre veinte y treinta minutos. A continuación se hidrolizó y se analizó según el procedimiento standard.

Se trataron de esta manera una mezcla de reacción entre dibutilformamida y dibutilamiduro de litio en relación molar 1:2 (intermediario 51a), una mezcla de reacción preparada similarmente a la anterior pero entre tetrabutylhidroximalonamida y dibutilamiduro en relación molar 1:2 (intermediario 54a) y dos mezclas de productos de carbonilación de dibutilamiduro de litio, antes de la hidrólisis, llevadas a cabo una a temperatura baja (alto porcentaje del intermediario 51a) y otra con baja relación inicial [amina]/[amiduro] (alto porcentaje del intermediario 54a).

Técnica optimizada de preparación de dibutilglioxilamida

Se llevó a cabo la reacción de carbonilación con agregado de HMPT como cosolvente (en relación 2:3 con el THF). Se hidrolizó con una pequeña cantidad de agua y se diluyó inmediatamente con bastante más agua (ca. 5 veces el volumen de mezcla de reacción) e igual cantidad de cloruro de metileno. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con solución de ClH 10%, una vez con solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  5% y finalmente con agua. Se secó y eliminó el solvente, quedando un residuo de dibutilglioxilamida contaminado con una pequeña cantidad, ca. 5%, de HMPT. Para eliminarlo se "percoló" la muestra a través de una columna pequeña de sílicagel, en relación muestra-sílica de 1:10 y usando una placa filtrante como columna, de modo de obtener una altura aproximadamente igual al diámetro. Se desarrolló con acetato de etilo. Eliminado el solvente queda un residuo de dibutilglioxilamida puro por cgl y por ccd. El rendimiento del producto puro aislado, calculado en base al amiduro reaccionante, es del 85%.

REFERENCIAS

- 1.- D. Margerison y J. P. Newport, *Trans. Faraday Soc.*, 59, 2058 (1963)
- 2.- D. Margerison y J. D. Pont, *Trans. Faraday Soc.*, 67, 353 (1971)
- 3.- S. Bywater y D. J. Worsfold, *J. Organomet. Chem.*, 10, 1 (1967)
- 4.- T. L. Brown, *Acc. Chem. Res.*, 1, 23 (1968)
- 5.- W. H. Glaze y C. H. Freeman *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 7198 (1969)
- 6.- E. Weiss y G. Hencken, *J. Organomet. Chem.*, 21, 265 (1970)
- 7.- L. Andrews, *J. Chem. Phys.*, 47, 4834 (1967)
- 8.- L. Andrews y T. G. Carver, *J. Phys. Chem.*, 72, 1743 (1968)
- 9.- A. A. Vitale, *Tesis Doctoral*, 1981, Universidad de Buenos Aires, parte teórica
- 10.- A. H. Cowley y W. D. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 34 (1969)
- 11.- G. R. Peyton y W. H. Glaze, *Theor. Chim. Acta*, 13, 259 (1969)
- 12.- H. L. Lewis y T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 4664 (1970)
- 13.- E. Weiss y E. A. C. Lucken, *J. Organomet. Chem.*, 2, 197 (1964)

- 14.- H. Dietrich, *Acta Cryst.*, 16, 681 (1963)
- 15.- J. Berkowitz, D. A. Bafus y T. L. Brown, *J. Phys. Chem.*, 65  
1380 (1961)
- 16.- M. Y. Darensbourg, B. Y. Kimura, G. E. Hartwell y T. L.  
Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 1236 (1970)
- 17.- G. E. Hartwell y T. L. Brown, *Inorg. Chem.*, 5, 1257  
(1966)
- 18.- A. Streitwieser, J. E. Williams, S. Alexandratos y J. M.  
Mc Kelvey, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 4778 (1976)
- 19.- J. B. Collins, J. D. Diel, E. D. Jemmis, Y. Apelrig, P. von  
Scheyer, R. Seeger y J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, 98,  
5419 (1976)
- 20.- G. D. Graham, D. S. Marynick y W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem.  
Soc.*, 102, 4572 (1980)
- 21.- P. West y R. Waak, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4395 (1967)
- 22.- T. V. Talaleeva, A. N. Rodionov y K. A. Kocheshkov, *Doklady  
Akad. Nauk. SSSR*, 140, 847 (1961)
- 23.- A. W. Langer, *Trans. New York Acad. Sci.*, 28, 741 (1965)
- 24.- F. A. Settle, M. Haggerty y J. F. Eastham, *J. Am. Chem.  
Soc.*, 86, 2076 (1964)
- 25.- C. G. Screttas, y J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.*, 87,  
3276 (1965)
- 26.- C. T. Viswanathan y C. A. Wilkie, *J. Organomet. Chem.*,  
54, 1 (1973)
- 27.- P. J. Fagan, J. M. Manriquez, S. H. Vollmer, C. S. Day y  
T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2206 (1981)

- 28.- P. J. Fagan, J. M. Manriquez, T. J. Marks, V. W. Day, S. H. Vollmer y C. S. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5393 (1980)
- 29.- J. M. Manriquez, P. J. Fagan, T. J. Marks, C. S. Day y V. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 7112 (1978)
- 30.- K. Pörschke, G. Wilke y C. Krüger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22, 547 (1983)
- 31.- A. Streitwieser Jr. y W. M. Padgett II, *J. Phys. Chem.*, 68, 2919 (1964)
- 32.- A. Streitwieser Jr., R. A. Cadwell, M. R. Granger y P. M. Laughton, *J. Phys. Chem.*, 68, 2916 (1964)
- 33.- A. Streitwieser Jr., W. R. Padgett II y I. Schwager; *J. Phys. Chem.*, 68, 2922 (1964)
- 34.- A. Streitwieser Jr., D. E. Sieckle y W. C. Longworthy, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 244 (1962)
- 35.- T. Narita, N. Imai y T. Tsuruta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 46, 1242 (1973)
- 36.- M. Apparú y M. Barrelle, *Tetrahedron*, 34, 1817 (1978)
- 37.- R. Huisgen y W. Mack, *Ber.*, 93, 332 (1960)
- 38.- M. F. Leppert, M. J. Slade, A. Singh, J. L. Atwood, R. D. Rogers y R. Shahir, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 302 (1983)
- 39.- R. D. Rogers, J. L. Atwood y R. J. Grüning, *J. Organomet. Chem.*, 157, 229 (1978)
- 40.- D. Mootz, A. Zinnius y B. Böttcher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 378 (1969)
- 41.- G. Nee, T. Bottin Strzalko, J. Seyden-Penne, M. Beaujean, y H. Vielke, *J. Org. Chem.*, 48, 1111 (1983)

- 42.- J. A. Pople y D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", Mc Graw-Hill, N. York, 1970
- 43.- M. J. S. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", Mc Graw-Hill, N. York, 1969
- 44.- R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1285 (1975)
- 45.- M. J. S. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899 (1977)
- 46.- W. J. Hehre y J. A. Pople, *Tetrahedron Lett.*, 2959 (1970)
- 47.- N. G. Rondan y K. N. Houck, *Tetrahedron Lett.*, 22, 921 (1981)
- 48.- F. Calderazzo, *Inorg. Chem.*, 4, 293 (1963)
- 49.- E. W. Stern y M. L. Spector, *J. Org. Chem.*, 31, 596 (1966)
- 50.- J. Tsuji y N. Iwamoto, *Japan 69 04.096* (Cl 16 B 812)  
*cf. C.A.* 71, P12792 (1969)
- 51.- J. Tsuji y N. Iwamoto, *Japan 69 10.250* (Cl 16 B 611)  
*cf. C.A.* 71, P70139 (1969)
- 52.- T. Saegusa, Sh. Kobayashi, K. Hirota e Y. Ito, *Tetrahedron Lett.*, 6125 (1966)
- 53.- W. Reppe, H. Kröper, H. J. Pistor y H. Schlenck, *Ann.*, 582, 38 (1953)
- 54.- T. Tsuda, Y. Ysegawa y T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, 37, 2670 (1972)
- 55.- U. Schoellkopf y F. Gerhart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 664 (1966)
- 56.- D. Durand y C. Lassau, *Tetrahedron Lett.*, 2329 (1969)



- 57.- J. J. Byerley, G. L. Rempel, N. Takabe y B. R. James, *J. Chem. Soc., D*, 1482 (1971)
- 58.- H. W. Sternberg, I. Wender, R. A. Friedel y M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3148 (1953)
- 59.- B. D. Dombeck y R. J. Angelici, *J. Organomet. Chem.*, 134, 203 (1977)
- 60.- H. H. Schulbach, *Ber.*, 59 B, 1910 (1919)
- 61.- M. Ryang, H. Miyamoto y S. Tsutsumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82, 1276 (1961) *cf.* C.A. 58, 113876 (1963)
- 62.- M. Ryang y S. Tsutsumi, *Technol. Reports, Osaka Univ.*, 11, 446 (1961)
- 63.- M. Rathke y H. Yu, *J. Org. Chem.*, 37, 1732 (1972)
- 64.- V. Grignard, *Bull. Soc. chim. France*, (4) 13 xx (1913)
- 65.- H. Vinay, *Disertación en Gerona*, 1913, citado en ref. 68
- 66.- E. Ferrario y H. Vinay, *Arch. Sci. Phys. Nat.*, 25, 512 (1908)
- 67.- V. Egorova *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 46, 1319 (1914) *cf.* C.A. 9, 1904 (1915)
- 68.- W. L. Guilliland y A. A. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 410 (1926)
- 69.- A. Job y A. Casal, *Bull. Soc. chim. France*, 41, 814 (1927)
- 70.- A. Job y A. Casal, *Compt. Rend.*, 183, 58 (1926)
- 71.- F. G. Fisher y O. Stoffers, *Ann.*, 500, 253 (1933)
- 72.- Y. T. Eidus, N. V. Olagina y N. D. Zelinski, *Bull. Acad. Sci. SSSR, Classe Sci. Chim.*, 672 (1945) *cf.* C.A. 42,

5838i (1948)

- 73.- M. Ryang y S. Tsutsumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82, 878  
(1961) *cf.* C.A. 58, 11387g (1963)
- 74.- W. J. J. M. Sprangers, A. P. Van Swieten y R. Louw, *Tetra-  
hedron Lett.*, 3377 (1974)
- 75.- W. J. J. M. Sprangers y R. Louw, *J. Chem. Soc., Perkin  
Trans. II*, 1895 (1976)
- 76.- M. Ryang, Y. Sawa, T. Hasimoto y S. Tsutsumi, *Bull. Chem.  
Soc. Jpn.*, 37, 1704 (1964)
- 77.- E. G. Kelly, M. I. T. Ph. D Thesis, comunicación  
personal
- 78.- P. Jutzi y F. M. Schoeder, *J. Organomet. Chem.*, 24, .1  
(1970)
- 79.- P. Outumuro y N. S. Nudelman, resultados no publicados
- 80.- M. Ryang y S. Tsutsumi, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82, 880  
(1961) *cf.* C.A. 58, 12587a (1963)
- 81.- G. M. Whitesides, U.S. Army Arod 5444 (1969)
- 82.- L. S. Tzrupek, T. L. Newirth E. G. Kelly, N. S. Nudelman  
y G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8118 (1973)
- 83.- A. A. Vitale, *Tesis Doctoral, U B A*, 1981
- 84.- N. S. Nudelman y A. A. Vitale, *Org. Prep. & Proc.*, 13,  
144 (1981)
- 85.- N. S. Nudelman y A. A. Vitale, *J. Organomet. Chem.*, 241,  
143 (1983)
- 86.- N. S. Nudelman y A. A. Vitale, *J. Org. Chem.*, 46, 4625  
(1981)

- 87.- W. Buchner, *Chem. Ber.*, 99, 1485 (1966)
- 88.- M. R. Kilbourn, P. A. Jerabek y M. J. Welch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 16, 861 (1983)
- 89.- P. Jutzi y F. W. Schoeder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 10, 339 (1971)
- 90.- R. R. Fraser y P. R. Hubert, *Can. J. Chem.*, 52, 185 (1974)
- 91.- H. Brederbeck, F. Effenberg y R. Gleiter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 4, 951 (1965)
- 92.- A. S. Fletcher, K. Smith y K. Swaminthan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1881 (1977)
- 93.- V. Rautenstrauch y J. M. Joyeux, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18, 83 (1979)
- 94.- B. M. Rode, *Chem. Phys. Lett.*, 26, 350 (1974)
- 95.- G. Klopman, *Chem. Phys. Lett.*, 1, 200 (1967)
- 96.- R. H. Contreras y C. G. Giribet, Universidad de Buenos Aires, comunicación personal
- 97.- P. Main, L. Lessinger, M. M. Woolfson, G. Germain y J. P. Declerck, (1978). *MULTAN78*. Sistemas de programas de computación para la resolución automática de estructuras de cristales a partir de datos de difracción de rayos X. Univs. de York, Inglaterra, y Louvaine, Bélgica.
- 98.- J. M. Stewart, P. A. Machin, C. Dickinson, H. L. Ammon, H. Heck y H. Flack, (1976). *XRAY76 System*, Tech. Rep. TR-446. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.

- 99.- F. A. Bovey, 'Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy', Academic Press, New York (1969)
- 100.- L. L. Graham, G. Vanderkooi y J. A. Getz, *Org. Mag. Res.*, 9, 80 (1977)
- 101.- A. Liden, C. Roussel, T. Liljefors, M. Chanon, R. E. Carter, J. Metzger y J. Sandström, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2853 (1976)
- 102.- H. Fritz, P. Hug, H. Sauter, T. Winkler, S-O. Lawesson, B. Skindhøj Pedersen y S. Scheibye, *Org. Mag. Res.*, 16, 36 (1981)
- 103.- G. C. Levy y G. C. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4897 (1972)
- 104.- H. Fritz, P. Hug, H. Sauter y P. Winkler, *Org. Mag. Res.*, 9, 108 (1977)
- 105.- J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 37, 60 (1962)
- 106.- L. M. Jackman y S. Sternell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, London (1978)
- 107.- A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longman (1957)
- 108.- D. F. Shriver, "The Manipulation of Air Sensitive Compounds", Mc Graw Hill (1969)
- 109.- H. Gilman y F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.*, 2, 447 (1964)
- 110.- M. M. Maglio, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2949 (1949)
- 111.- L. Medard, *Bull. Soc. chim. France*, 3, 1343 (1936)

- 112.- M. Liler, *J. Chem. Soc. B*, 334 (1971)
- 113.- a) R. Barré y P. Lucien Matte, (*Univ. Montreal*) *Ann. ACFAS*, 7, 81 (1941)
- b) W. Heckbart y M. Hartman, *Ger. (East)* 23, 209 (Cl. 12o) mayo 28, 1962 *cf. C.A.* 58, P6754f (1963)
- 114.- M. J. Gortatowsky y M. D. Armstrong, *J. Org. Chem.*, 22, 1217 (1957)
- 115.- H. Braeniger y B. Steus, *Pharmazie*, 18, 585, (1963)
- 116.- "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories, Philadelphia (1976) IR N° 1657
- 117.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, (1967)
- 118.- F. A. Dermott, *Org. Synt. Coll. Vol. II*, 365 (1943)
- 119.- Ch. D. Hodgman, "Handbook of Chemistry and Physics", Chemical Rubber Publishing, Cleveland (1945)
- 120.- "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories, Philadelphia (1976) IR N° 694 y 695
- 121.- B. H. Ambrecht, L. M. Rue, C. H. Grogan y E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4829 (1953)
- 122.- J. J. Pappas, W. P. Keaveney, E. Gancher y M. Berger, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1966)
- 123.- E. H. Huntress, "Organic Chlorine Compounds", J. Wiley & Sons, New York (1948)
- 124.- K. Isleib y O. Loew, *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, 346, 241 (1966)

- 125.- M. G. Fouque, *Ann. Chim.*, 15, 315 (1921)
- 126.- T. Cohen y J. Lipowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5611 (1964)
- 127.- F. F. Blicke y F. B. Tienty, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 93 (1939)
- 128.- "*The Sadtler Standard Spectra*", Sadtler Research Laboratories, Philadelphia (1976) IR N° 2300
- 129.- K. V. Auwers y M. Schmidt, *Ber.*, 46, 457 (1913)
- 130.- a) H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc.*, 65, 899 (1894)  
b) H. J. H. Fenton, *ib.*, 69, 546 (1896)  
c) H. J. H. Fenton, *ib.*, 73, 78 (1898)  
d) H. J. H. Fenton, *ib.*, 101, 1570 (1912)
- 131.- S. Goodwin y B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5599 (1959)
- 132.- E. F. Hartree, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 6344 (1953)
- 133.- H. H. Fox, *J. Org. Chem.*, 12, 535 (1947)
- 134.- A. I. Vogel, "*Practical Organic Chemistry*", Longman, (1957) pag. 385 (método azeotrópico)
- 135.- "*The Sadtler Standard Spectra*", Sadtler Research Laboratories, Philadelphia (1976) IR N° 20185
- 136.- C. W. Kamiensky y D. L. Esmay, *J. Org. Chem.*, 25, 1807 (1960)
- 137.- D. Y. Curtin y W. J. Koehl Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 1967 (1962)
- 138.- Massie, *Iowa Coll. J.*, 21, 45 (1946), *cf. Beils.*, 4, III, 295 (1962)

139.- I. G. Farbenind, *Frdl.*, 16, 309 (1928), *cf.* *Beils.*, 12,  
II, 11 (1950)

INDICE DE TABLAS

N°	Título	pag.
1	Grado de asociación de compuestos organolíticos en solución de hidrocarburos . . . . .	3
2	Grado de asociación de compuestos organolíticos en solventes con capacidad dadora de electrones	6
3	Complejos sólidos entre compuestos organometálicos y dadores de electrones	6
4	Carbonilación de aminas primarias en presencia de complejos metálicos Carbonilación de aminas secundarias en presencia de complejos metálicos . . . . .	20
5	Carbonilación de reactivos de Grignard . . . . .	25
6	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF a 0 °C. Efecto de relación $[Bu_2NH]/[Bu_2NLi]$ . . . . .	42
7	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF a 0 °C. Efecto de agregado de $Bu_3N$	44
8	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF a 0 °C. Efecto de la concentración inicial de amiduro de litio	46
9	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF. Efecto de temperatura . . . . .	48
10	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO a 0 °C. Efecto de solvente . . . . .	49
11	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF a 0 °C. Efecto de agregado de $Bu_2NH$ , haluros y alcóxido de litio . . . . .	51
12	Reacción de $Bu_2NLi$ y CO en THF a 0 °C. Efecto de agregado de HMPT	52



INDICE DE TABLAS (continuación)

N°	Título	pag.
13	Reacción de $\text{Bu}_2\text{NLi}$ y CO en THF a 0 °C en presencia de haluros de alquilo . . . . .	54
14	Reacción de $\text{Bu}_2\text{NLi}$ y CO en THF a 0 °C. Influencia de las condiciones de agitación	56
15	Reacción de $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$ y CO en THF. Efecto de temperatura . . . . .	58
16	Reacción de $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$ y CO a 0 °C. Efecto de solvente . . . . .	60
17	Reacción de $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$ y CO a 0 °C. Efecto del agregado de haluros de litio y de $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}$	62
18	Reacción de $(\alpha\text{-C}_6\text{H}_{11})_2\text{NLi}$ y CO en THF a 0 °C en presencia de haluros de alquilo . . . . .	64
19	Reacción de $(n\text{-C}_5\text{H}_{11})_2\text{NLi}$ y CO a 0 °C	66
20	Reacción de $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-}e\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{NLi}$ y CO a 0 °C . . . .	67
21	Reacción de $\overline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2}\text{NLi}$ y CO a 0 °C . . . .	68
22	Energía total de reactivos e intermediarios de reacción. Cálculos INDO . . . . .	110
23	Energía total de reactivos e intermediarios de reacción. Cálculos MINDO	113
24	Energía de formación de reactivos e intermediarios de reacción. Cálculos MNDO . . . .	114
25	Energía total de reactivos e intermediarios de reacción. Cálculos CNDOSOL, $\epsilon = 5$	121
26	Corrimientos químicos de los espectros de DICHG y TCHT . . . . .	139

INDICE DE TABLAS (continuación)

N°	Título	pag.
27	Espectroscopía de Rayos X de DICHG. Parámetros atómicos posicionales . . . . .	141
28	Espectroscopía de Rayos X de DICHG. Distancias interatómicas y ángulos de enlace . . . . .	143
29	Corrimientos químicos de sustituyentes alquilo de N,N-diisopropilamidas. $^1\text{H}$ -RMN . . . . .	151
30	Corrimientos químicos de sustituyentes alquilo de N,N-diisopropilamidas. $^{13}\text{C}$ -RMN	152
31	Separación de señales de metinos Z y E en $^{13}\text{C}$ -RMN de distintas diisopropilamidas	156
32	Energías relativas de los rotámeros I a IV de la diciclohexilacetamida, resultados INDO . . . . .	160
33	Comparación de los corrimientos químicos entre diisopropil y diciclohexilformamida y ciclohexilisopropilformamida	163
34	Variación de factores de "respuesta" de DIBF y TBT en cgl	225

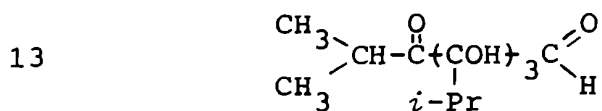
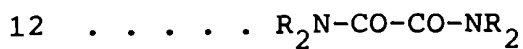
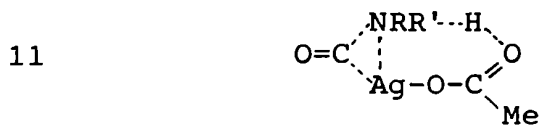
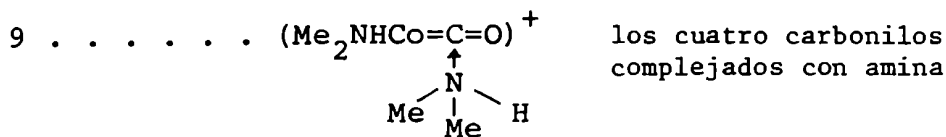
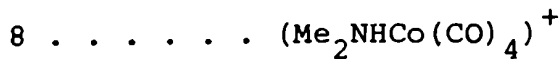
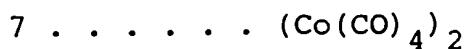
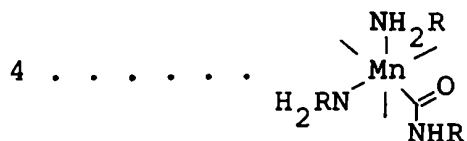
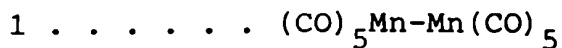
INDICE DE FIGURAS

N°	Título	pag.
1	Tetrámero de metil-litio	3
2	Productos de carbonilación de complejos de U y Th . . . . .	8
3	pmdta-carbamoil-litio-bis(eteno)níquel(0). . . . .	9
4	Estructura determinada por difracción de rayos X del bis-trimetilsililamiduro de litio-eterato y del 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-litio . . . . .	12
5	Dehidrodímero de la HMPT	13
6	Reacción de Bu <sub>2</sub> NLi y CO en THF a 0 °C, con dis- tintas relaciones iniciales [Bu <sub>2</sub> NH]/[Bu <sub>2</sub> NLi]. Porcentaje de 41 y 42 en la mezcla de 40, 41 y 42 .	43
7	Complejo quelato dimérico entre H <sub>2</sub> NCHO y Li <sup>+</sup>	106
8	Geometrías de prueba y resultados de optimi- zaciones . . . . .	125
9	Orbitales interactuantes en la adición de CO a carbamóilos . . . . .	130
10	Espectros de <sup>13</sup> C-RMN de la TCHT y de la DICHG . . .	138
11	Esquema ORTEP de la N,N-diciclohexilgloxila- mida-hemihidrato . . . . .	144
12	Confórmeros correspondientes a mínimos de ener- gía en diisopropilacetamida y diisopropilforma- mida . . . . .	148
13	Ángulos de rotación de los grupos isopropilo	149
14	Estructura I de la DICHG . . . . .	153
15	Energía obtenida mediante cálculos semiempíri- cos de distintos rotámeros de la diisopropila- cetamida . . . . .	159

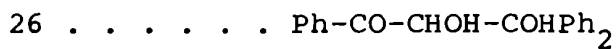
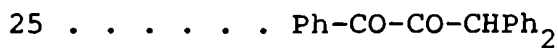
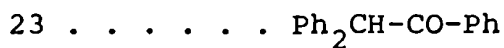
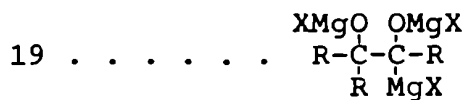
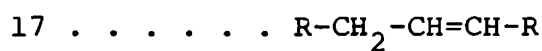
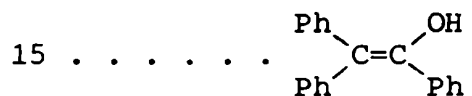
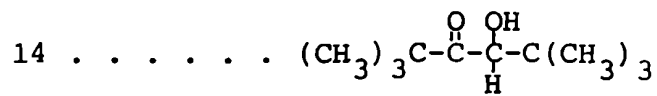
INDICE DE FIGURAS (continuación)

N°	Título	pag.
16	Equipo de generación de CO . . . . .	168
17	Variación de la "respuesta" de DIBF y TBT en cgl . . . . .	226

## LISTA DE COMPUESTOS NUMERADOS



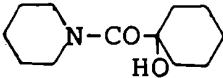
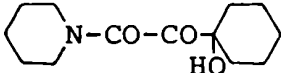
## LISTA DE COMPUESTOS (continuación)



LISTA DE COMPUESTOS (continuación)

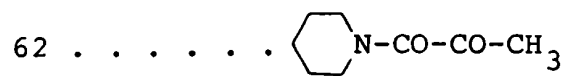
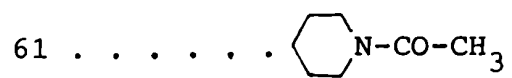
- 30 . . . . .  $\text{Ph}_2\overset{\text{HO}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CPh}$
- 31 . . . . .  $\text{PhHC}(\text{OH})-\text{CPh}_2$
- 32 . . . . .  $\begin{array}{ccc} \text{C} & \text{---} & \text{O} \\ | & & | \\ \text{Ph} & \text{---} & \text{Li} \end{array}$
- 33 . . . . .  $(\text{Ph}-\text{C}-\text{O})^- \text{Li}^+$
- 34 . . . . .  $\begin{array}{ccc} \text{LiO} & & \text{OLi} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{Ph} & & \text{Ph} \end{array}$
- 35 . . . . .  $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Li}$
- 36 . . . . .  $\text{Ph}_2\overset{\text{OLi}}{\text{C}}\text{Li}$
- 37 . . . . .  $\begin{array}{ccc} \text{LiO} & \text{OLi} \\ | & | \\ \text{Ph}_2\text{C} & -\text{C}-\text{Li} \\ & | \\ & \text{Ph} \end{array}$
- 38 . . . . .  $\text{Ph}_2\text{CO}$
- 39 . . . . .  $\begin{array}{c} \text{OLi} \cdots \cdots \text{C} \\ || \\ \text{O} \\ | \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Ph} \quad \text{Li} \quad \text{Ph} \\ | \\ \text{Li} \\ \vdots \\ \text{C} \equiv \text{O} \end{array}$
- 40 . . . . . N,N-dibutilformamida
- 41 . . . . . N,N-dibutilglioxilamidas
- 42 . . . . . bis (N,N-dibutil) hidroximalonamida
- 43 . . . . . N,N-dibutilglicolamida

## LISTA DE COMPUESTOS (continuación)

- 44 . . . . . bis (N,N-dibutil) urea
- 45 . . . . . bis (N,N-dibutil) oxalamida
- 46 . . . . . bis (N,N-dibutil) cetomalonamida
- 47 . . . . . N,N-diciclohexilformamida
- 48 . . . . . N,N-diciclohexilglioxilamida
- 49 . . . . . bis (N,N-diciclohexil) hidroximalonamida
- 50 . . . . . N,N-dialquilcarbamoílo
- 51 . . . . . 
$$R_2N-\overset{\text{OLi}}{\underset{\text{CLi}}{\text{C}}}-NR_2$$
- 52 . . . . . 
$$R_2N-\overset{\text{OLi}}{\text{CH}}-NR_2$$
- 53 . . . . .  $R_2NCOCOLi$
- 54 . . . . . 
$$R_2NCO-\overset{\text{OLi}}{\text{CLi}}-CONR_2$$
- 55 . . . . . 
$$R_2N-\overset{\text{OLi}}{\text{C}}=\overset{\text{OLi}}{\text{C}}-NR_2$$
- 56 . . . . . 
$$Bu_2N-\overset{\text{OLi}}{\underset{NBu_2}{\text{C}}}-CO-CONBu_2$$
- 57 . . . . . bis (N,N-dibutil) cetohidroxisuccinamida
- 58 . . . . . 
$$R_2NCO-\overset{\text{OLi}}{\text{C}}=\overset{\text{OLi}}{\text{C}}-CONBu_2$$
- 59 . . . . . 
- 60 . . . . . 



## LISTA DE COMPUESTOS (continuación)



## LISTA DE ABREVIATURAS

DME: dimetoxietano  
THF: tetrahidrofurano  
HMPT: hexametilfosforotriamida  
DABCO: diazabicyclooctano  
pmdta: pentametildietilentriamina  
Ac:  $\text{CH}_3\text{-COO}^-$   
DIBF: dibutilformamida  
DIBG: dibutilglioxilamida  
TBT: tetrabutiltartronamida  
DICHF: diciclohexilformamida  
DICHG: diciclohexilglioxilamida  
TCHT: tetraciclohexiltartronamida  
DIBV: dibutilvaleramida  
cgl: cromatografía gas-líquido  
ccd: cromatografía en capa delgada  
em: espectroscopía de masa  
 $^1\text{H}$ -RMN: resonancia magnética nuclear de hidrógeno 1  
 $^{13}\text{C}$ -RMN: resonancia magnética nuclear de carbono 13  
IR: infrarrojo  
ax: axial  
ec: ecuatorial

## RESUMEN

La reacción entre compuestos orgánicos metalados y monóxido de carbono fue objeto en los últimos años de numerosos estudios. Los productos de carbonilación obtenidos tienen gran interés sintético, y las reacciones que les dan origen constituyen un área importante de la química orgánica moderna, básica y aplicada.

Dentro del amplio espectro de carbonilaciones de compuestos organometálicos investigadas, las reacciones entre CO y aminas secundarias litiadas había recibido, una atención muy escasa, prácticamente nula, cuando se comenzó la presente tesis. Durante el curso de este trabajo han aparecido algunos estudios relacionados, pero, aún así, dada la complejidad de la reacción en estudio, se han explorado sólo aspectos muy parciales del problema.

Frente a esto, nuestro objetivo fue investigar la carbonilación de aminas secundarias litiadas tan completamente como fuera posible (dentro de los límites de un trabajo como el presente), y, partiendo casi desde cero, llegar a una descripción de la reacción tomando en cuenta diversos aspectos que pudieran tener interés en química orgánica, tanto sintética como mecanística.

El trabajo fue entonces, necesariamente, multifacético, y abarcó desde problemas ligados íntimamente con lo experimental, e.g. la puesta a punto de reacciones para preparar standards, el desarrollo de métodos de valoración de reactivos y de técnicas

adecuadas para la preparación y el manejo de estos últimos en las reacciones de carbonilación; hasta cuestiones esencialmente teóricas, como por ejemplo los cálculos mediante métodos mecanocuánticos de los intermediarios de reacción propuestos.

Un problema importante a resolver, una vez elegida la reacción entre dibutilamiduro de litio y monóxido de carbono como objetivo principal del estudio, consistió en la determinación de la composición de la mezcla de productos de reacción. Si bien se encontraron, en principio, varios compuestos, cuya identificación se realizó, se pudo establecer finalmente que sólo cuatro productos deben provenir directamente de la reacción entre el amiduro y CO seguida de hidrólisis, tres de ellos en cantidades importantes (N,N-dibutilformamida (40), N,N-dibutilglioxilamida-hemihidrato (41) y bis(N,N-dibutil)hidroximalonamida (42)) y el cuarto (bis(N,N-dibutil)cetohidroxisuccinamida (57)) en muy pequeña proporción y sólo en ciertas condiciones de reacción. Respecto de los otros compuestos obtenidos (entre otros, N,N-dibutilhidroxiacetamida (43), tetrabutilurea (44), bis(N,N-dibutil)oxalamida (45) y bis(N,N-dibutil)cetomalonamida (47)), se verificó que provienen de reacciones laterales, con trazas de impurezas, fundamentalmente oxígeno, introducidas durante la hidrólisis, y que pueden ser evitadas si ésta es especialmente cuidadosa.

En relación con la *elucidación de las estructuras*, (que fueron además verificadas, en prácticamente todos los casos, por comparación con testigos preparados de manera independiente), las mayores dificultades se presentaron con la glioxilamida, uno de

los productos más interesantes de la reacción, y que puede resultar, en condiciones escogidas, el producto principal. Aquellas se originaron, principalmente, en un comportamiento espectroscópico bastante particular de ese compuesto, que puede inducir a error. Finalmente, el problema se aclaró mediante el estudio por difracción de rayos X de otra glioxilamida (N,N-diciclohexilglioxilamida, sólida), y la estructura fue confirmada, como ya se mencionó, mediante síntesis independiente.

Los estudios espectroscópicos (especialmente  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN) relativamente más detallados llevados a cabo sobre la dicitclohexilglioxilamida permitieron llegar a conclusiones interesantes relativas a la *conformación preferida* de la parte alquílica de las N,N-dialquilamidas con fuerte impedimento estérico. A diferencia de las diisopropilamidas (que existen como conformeros donde el plano determinado por los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno amídicos es un plano de simetría de los grupos isopropilo), las dicitclohexilamidas y, probablemente, las ciclohexilisopropilamidas, prefieren una conformación asimétrica, con pérdida de la equivalencia entre átomos de carbono. Apoyan esta conclusión los datos espectroscópicos y los de difracción de rayos X. Los cálculos mecanocuánticos efectuados, si bien no son definitorios *per se*, son consistentes con los anteriores y parecen confirmarlos.

La segunda cuestión encarada, una vez identificados los productos de reacción, fue conocer el comportamiento de la reacción en estudio frente a la variación de los distintos factores que pudieran afectarla (temperatura, solvente, agregado de cosol-

ventes y de posibles impurezas, intensidad de la agitación (la reacción es heterogénea) y agregado de posibles atrapantes de los intermediarios). Interesó también examinar la extensión y generalidad de los resultados, obtenidos con dibutilamido de litio, frente al cambio de reactivo.

Respecto de este último punto, los estudios bastante amplios realizados en reacciones de carbonilación de diciclohexilamido de litio; y otros, provenientes de la carbonilación de ciclohexilisopropil, morfolil y dipentilamido de litio, examinados en las condiciones de reacción más representativas, muestran los mismos productos de reacción en todos los casos, así como las mismas tendencias en cuanto a la prevalencia de uno u otro producto al variar las condiciones de reacción. Tomando en cuenta que las aminas estudiadas son bastante diferentes entre sí, la homogeneidad de resultados indica un alcance amplio de las conclusiones obtenidas con el dibutilamido de litio.

Los datos de reacciones de dibutilamido de litio y CO en distintos solventes, temperaturas, etc., proporcionan un cuadro general del comportamiento de la misma frente a las distintas variables que pueden afectarla. El mismo tiene específicamente interés en relación con el uso en síntesis de la reacción en estudio, y permite, dentro de ciertos límites, predecir su comportamiento en otras condiciones.

A partir de los resultados que estamos comentando se encontraron también condiciones que optimizan el rendimiento de cada uno de los productos de reacción, en particular el de la *glioxilamida*, que como ya se mencionó, es uno de los más interesantes,

y respecto del cual las ventajas de este método de preparación en relación con otros posibles son más notorias. Así se puede obtener este compuesto, en menos de diez minutos de reacción, con un 85% de rendimiento. Las condiciones pueden adaptarse también para la preparación de *formamida* (ca. 80%) o de *hidroximalonamida* (ca. 85%). Además, otro aspecto, quizás de mayor potencial sintético aún que el precedente, es la obtención de intermediarios carbaniónicos, que pueden resultar útiles en su reacción con electrófilos adecuados.

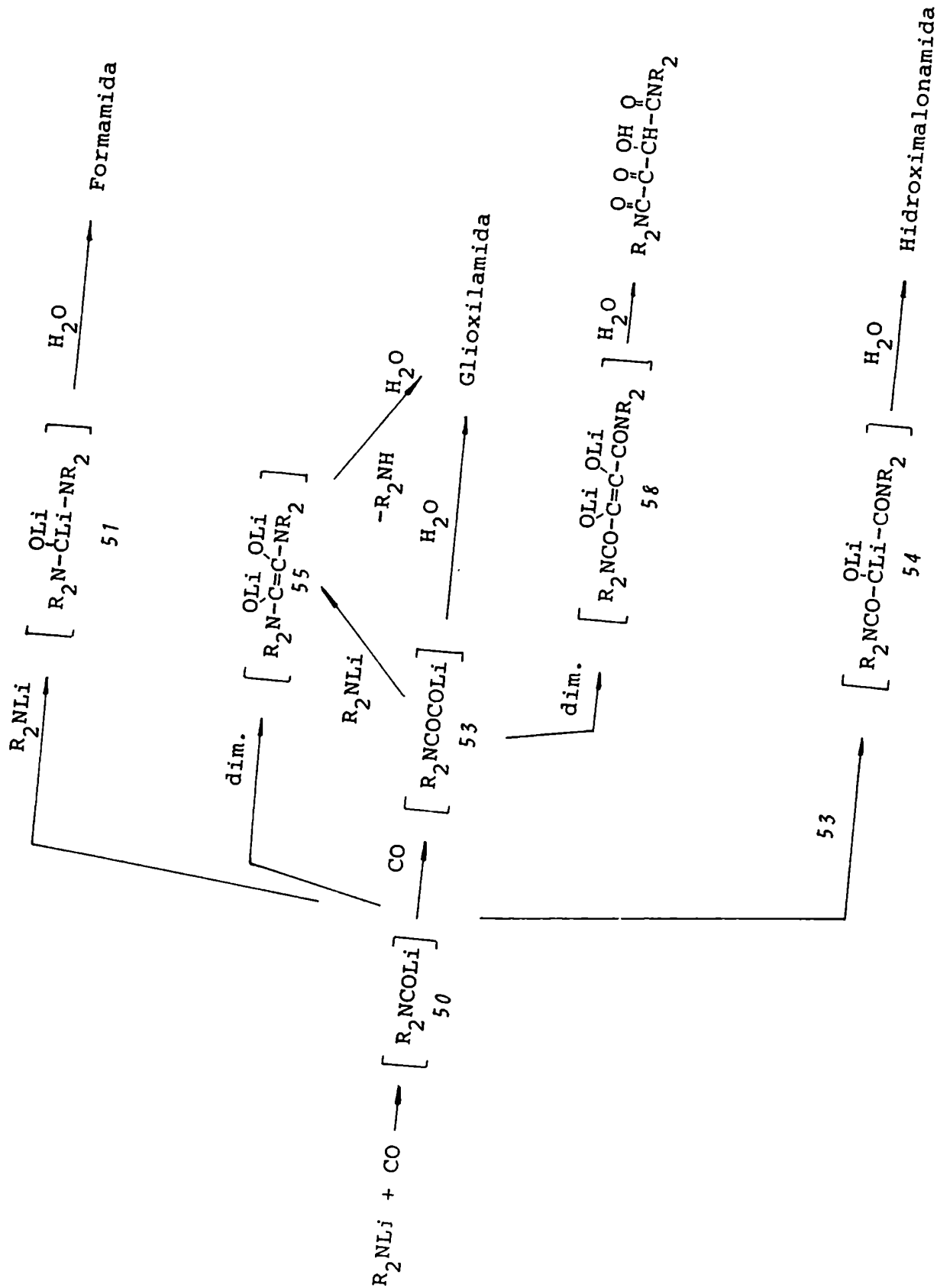
Además de proporcionar un conocimiento general de la reacción en estudio, las pruebas llevadas a cabo en distintas condiciones se emplearon también para la *elucidación del mecanismo de reacción*.

La propuesta, fundamentación y verificación del mismo es, precisamente, el tercer aspecto tratado en la presente tesis.

En resumen, se propone el esquema de reacción que figura en la página siguiente, y que justifica la aparición de todos los productos encontrados.

El primer paso es la formación del *carbamoílo* (50), a partir de amiduro de litio y monóxido de carbono.

El carbamoílo puede, a su vez, adicionar más amiduro y formar el *intermediario 51*, adicionar más CO y formar el *intermediario 53*, o reaccionar con intermediario 53 ya formado y producir el *intermediario 54*. Según predomine una u otra vía se obtendrán preponderantemente los distintos productos después de





la hidrólisis: formamida a partir de 51, glioxilamida a partir de 53 e hidroximalonamida a partir de 54.

La glioxilamida puede provenir también de la hidrólisis del *intermediario 55*, producido por adición de amiduro a 53 o por dimerización de 50. Si bien en muchos casos la concentración final de 55 es despreciable, en otros contribuye, con un porcentaje detectable, a la formación de la glioxilamida.

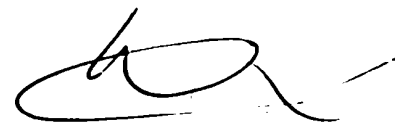
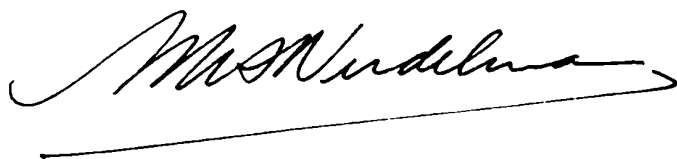
El intermediario 53 puede también dimerizarse y producir el *intermediario 58*, que por hidrólisis produce la *cetohidroxi-succinamida*. Esta reacción, debido a la relativa estabilidad de 53, es apenas detectable.

El mecanismo de reacción propuesto se fundamenta principalmente a partir de los resultados de las reacciones de carbonilación de dibutilamiduro de litio en distintas condiciones de reacción, a partir de los productos obtenidos al tratar oxidativamente distintas mezclas de reacción antes de la hidrólisis y también a partir de las reacciones de algunos intermediarios preparados independientemente.

Finalmente, el mecanismo de reacción fue objeto de un estudio mediante métodos semiempíricos de cálculo de orbitales moleculares (INDO, MINDO, MNDO), que mostraron la factibilidad del esquema propuesto. Simultáneamente, las optimizaciones de geometrías efectuadas al hacer los cálculos sugieren estructuras probables para cada uno de los intermediarios involucrados.

Además de las propiedades fácilmente deducibles de las

estructuras de los compuestos aquí discutidos, cabe mencionar que algunas de estas amidas han demostrado tener actividad como insecticidas, el Nat. Cancer Inst. de N. I. H. (Maryland, USA) nos ha solicitado muestras de algunos de los productos de reacción discutidos en esta tesis para examinar su posible actividad contra la leucemia linfocítica, y la reacción, que ya hemos parcialmente publicado, ha sido recientemente usada para preparar dialquilformamidas marcadas con  $^{11}\text{C}$  en el carbonilo amídico.<sup>88</sup>



LIC. DANIEL G. PEREZ