

## Tesis de Posgrado

# Estudio estructural y de reactividad de compuestos organolíticos con uniones con uniones N-Li Y C-Li : estudios mecanísticos - aplicaciones sintéticas

García Liñares, Guadalupe E.

1999

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:**

García Liñares, Guadalupe E.. (1999). Estudio estructural y de reactividad de compuestos organolíticos con uniones con uniones N-Li Y C-Li : estudios mecanísticos - aplicaciones sintéticas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3199\\_GarciaLinares.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3199_GarciaLinares.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

García Liñares, Guadalupe E.. "Estudio estructural y de reactividad de compuestos organolíticos con uniones con uniones N-Li Y C-Li : estudios mecanísticos - aplicaciones sintéticas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1999. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_3199\\_GarciaLinares.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3199_GarciaLinares.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires



**Universidad de Buenos Aires**  
**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**

**ESTUDIO ESTRUCTURAL Y DE REACTIVIDAD DE  
COMPUESTOS ORGANOLITICOS CON UNIONES N-Li Y C-Li**

**Estudios Mecanísticos – Aplicaciones Sintéticas**

**Guadalupe E. García Liñares**

**Directora de Tesis: Dra. Norma Sbarbati Nudelman**

**Lugar de trabajo: Departamento de Química Orgánica, FCEyN.**

**Tesis presentada para optar al Título  
de Doctor de la Universidad de Buenos Aires**

**Año 1999**

**Nº 3 1 9 9**



*A Sergio, mi vida*

*A Agustín, mi sol*



*A mis abuelos, ejemplos de vida*  
*A mis padres, que ayudaron a cumplir mis objetivos*  
*A Gerardo, Sandra, Federico, Marta y Héctor*



*Agradezco a la Dra Norma Nudelman  
la confianza, el apoyo y la experiencia  
que me brindó todos estos años.*





***“Donde hay soberbia habrá vergüenza;  
entre los humildes se halla la sabiduría.  
La honradez guía a los hombres rectos;  
la perversidad conduce los perversos a la ruina”***

***(Prov. 11,2-3)***



Agradezco también:

- Al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales por darme el espacio para mi desarrollo como investigadora y docente.
- A la Universidad de Buenos Aires por las Becas de Estudiante, Iniciación y Perfeccionamiento otorgadas que me permitieron formarme en la investigación.
- Al Dr. G. Boche, de la Universidad de Marburg, por la determinación de la estructura de rayos X.
- A los integrantes del UMYMFOR por los espectros realizados.
- Al LANAIS-CONICET 500 por los espectros de RMN de 500 MHz.
- Al personal no docente del Departamento de Química Orgánica por su desinteresada colaboración y, especialmente a Don López y María del Carmen Ares, por su cordialidad y disposición.
- A la Lic. María Cristina Tettamanzi, por los primeros espectros de RMN.
- Al Dr. Fabio Doctorovich, por los espectros de RMN y por sus consejos.
- Al Dr. Alberto Ghini y a la Dra. Norma D'Accorso, por escucharme cada vez que lo necesité.
- A mis compañeros de laboratorio: Raquel Goldberg, Hernán Schulz, Cecilia Carro, Graciela García, Cecilia Gallardo y Alejandro Bonatti, por los gratos momentos compartidos.
- A Oscar Moradei, Silvana Leit, Mirta Fascio, Miriam Martins Alho, Sergio Giacopello, Alejandro Nin, Judith Schvartzapel, Mariano Castro, Daniel Nicoletti y Daniel Murgida por brindar un excelente clima de trabajo más allá del laboratorio.
- A Cecilia, por su ayuda en la compaginación final de la tesis.
- A Raquel, que nos cuida como una mamá.
- A Hernán y Cecilia, por la amistad que compartimos y que permitió que esto fuera posible.
- A Silvana y Oscar que están siempre a mi lado.
- A Mariano, mi compañero de Orgánica I, siempre incondicional.
- A mis amigos: Velia, Cristina, Silvia, Adrián, con los que inicié esta carrera.



## RESUMEN

---

Se llevó a cabo un estudio estructural y de reactividad de compuestos organolíticos. Resultados basados en espectroscopía RMN-<sup>13</sup>C, intercambio isotópico y reacciones de carbonilación permitieron determinar que amiduros de litio cíclicos, como morfolil-litio y piperidil-litio, forman, en solución, agregados mixtos con moléculas de amina. Además, por difracción de rayos X se pudo confirmar, en el caso del piperidil-litio, la presencia de piperidina en la estructura cristalina: este amiduro de litio forma un agregado mixto [(amina)<sub>4</sub>.(amiduro)<sub>4</sub>], siendo el primero de este tipo descrito en la literatura. El análisis de los resultados obtenidos en la carbonilación en diferentes condiciones experimentales, permitió el desarrollo de una metodología con amplios alcances sintéticos y la postulación de los mecanismos de reacción de amiduros de litio con monóxido de carbono.

El primer intermediario postulado, carbamoilo, es un anión acilo altamente reactivo que, usualmente, lleva a sistemas complejos. Se estudió entonces la reacción entre amiduros de litio y formamidas sustituidas mediante cromatografía gaseosa y Resonancia Magnética Nuclear. El equilibrio establecido ayudó a explicar la dependencia con las condiciones de reacción, por ejemplo, la naturaleza del amiduro. En el caso del morfolil-litio se logró identificar un intermediario monolitiado, el dimorfolinmetóxido de litio. Un aducto como éste, que puede considerarse como un aducto entre una molécula de amida y un amiduro de litio, no se había encontrado anteriormente. Por otro lado, la reacción entre dicitohexilamiduro de litio y alquilformamidas produce principalmente un intermediario dilitiado en el que un carbono está unido a N, O, Li y un carbono carbonílico, siendo también la primera vez que se describe una entidad de este tipo. Estas investigaciones fueron de gran significancia para mayor conocimiento de la naturaleza de intermediarios y mecanismos de reacción que involucran reactivos organolíticos y para su aplicación en síntesis orgánica.

Por otro lado, se investigó la reactividad de derivados litiados de heterociclos aromáticos frente a distintos electrófilos. Por reacción de 2-furil-litio, 5-metil-2-furil-litio y 2-litio-tiofeno con halogenuros orgánicos se logró sintetizar, en forma rápida y sencilla, furanos y tiofenos  $\alpha$  sustituidos. La carbonilación de estos reactivos resultó de gran interés, ya que dio lugar a la formación de compuestos carbonílicos complejos. Además, la reacción se llevó a cabo en diversas condiciones estudiándose el mecanismo de la misma.

---

**Palabras clave:** compuestos organolíticos - estructura - agregado mixto - carbonilación - reactividad - complejación - mecanismos de reacción

---



## ABSTRACT

---

Structural and reactivity studies of organolithium compounds were carried out. Investigations based on  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy, isotopic exchange and carbonylation reactions allowed to determine that cyclic lithium amides, such as lithium morpholide and lithium piperidide, form, in solution, mixed aggregates with molecules of amine. Besides, the crystal structure of lithium piperidide was determined, which crystallizes with piperidine to form a mixed aggregate  $[(\text{amine})_4(\text{amide})_4]$ . This is a first aggregate of this type described in the literature. Analysis based on results of carbonylation carried out in different experimental conditions, led to postulate the mechanism for reaction of lithium amides with carbon monoxide.

The first intermediate postulated in the carbonylation, carbamoyl, is a very reactive acyl anion and usually lead to complex systems. Then, gas chromatography and Nuclear Magnetic Resonance analysis of reaction of lithium amides with substituted formamides were carried out. The equilibrium helped to explain the striking dependence on the reaction conditions, for instance, the lithium amide nature. In the case of lithium morpholide an adduct of an amide with lithium amide, the lithium dimorpholinemethoxide, was identified. An adduct like had not been characterized before. The reaction between lithium dicyclohexylamide and formamides produces mainly a dilithiated intermediate in which a lithiated carbon atom is bonded to N, O, and a carbonyl functionality. Such an entity has not been described yet. These investigations were of relevance to get more insight into the nature of the intermediates and the mechanisms of reaction when organolithium reagents are involved.

In addition, the reactivity of lithiated derivatives of aromatic heterocycles with different electrophiles was investigated.  $\alpha$ -substituted furans and thiophenes were synthesized by reaction of 2-furyl-lithium, 5-methyl-2-furyl-lithium and 2-lithium-thiophene with organic halides. The carbonylation of these reactives was of great interest because of the formation "one pot-one step" of complex carbonylic compounds. Besides, the reaction was carried out in different conditions and the mechanism was described.

---

**Key words:** organolithium compounds- structure - mixed aggregate - carbonylation - reactivity-complexation - reaction mechanisms.

---





## INDICE GENERAL

### PARTE A: AMIDUROS DE LITIO

<b>Capítulo 1: Estados de agregación. Reacción con monóxido de carbono.....</b>	<b>3</b>
1.1 Estructuras de compuestos organolítico.....	5
1.1.1 Compuestos C-litiado.....	5
1.1.2 Amiduros de litio.....	9
1.2 Carbonilación de compuestos organolíticos.....	12
1.2.1 Carbonilación de amiduros de litio.....	13
1.2.2 Carbonilación de morfolil-litio.....	17
1.2.3 Carbonilación de piperidil-litio.....	19
1.3 Estructuras de morfolil-litio y piperidil-litio en solución.....	20
1.3.1 Resonancia Magnética Nuclear de $^7\text{Li}$ .....	21
1.4 Mecanismo de la reacción de morfolil-litio con CO.....	22
1.5 Estructura de piperidil-litio en estado sólido.....	23
1.6 Mecanismo de la reacción de piperidil-litio con CO.....	26
1.6.1 Carbonilación de piperidil-litio en condiciones oxidativas.....	27
REFERENCIAS.....	30

### Capítulo 2: Complejos heterobimetálicos con sales de metales de transición.

<b>Carbonilación en presencia de inhibidores radicalarios. ....</b>	<b>35</b>
2.1 Complejos heterometálicos.....	37
2.2 Carbonilación de amiduros de litio en presencia de metales de transición. ....	38
2.2.1 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de $\text{NiCl}_2$ .....	39
2.2.2 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de $\text{CuCl}$ .....	41
2.2.3 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de $\text{CoCl}_2$ y $\text{CrCl}_3$ .....	42
2.2.4 Análisis por RMN- $^{13}\text{C}$ del morfolil-litio en presencia de $\text{NiCl}_2$ y $\text{CuCl}$ .....	43
2.2.5 Análisis de la estructura de los complejos heterobimetálicos.....	44
2.2.5 Carbonilación de piperidil-litio en presencia de $\text{NiCl}_2$ , $\text{CuCl}$ , $\text{CoCl}_2$ y $\text{CrCl}_3$	45
2.3 Carbonilación de amiduros de litio: ¿Mecanismo polar o transferencia electrónica?...	47

2.4 Carbonilación en presencia de inhibidores radicalarios.....	49
2.4.1 Reacción de morfolil-litio con CO.....	49
2.4.2 Reacción de piperidil-litio con CO.....	50
REFERENCIAS.....	52

### **Capítulo 3: Reacción con dialquilformamidas. Detección de intermediarios litiados. 55**

3.1 Importancia de intermediarios litiados.....	57
3.2 Reacción entre morfolil-litio y dialquilformamidas.....	58
3.2.1 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear de la mezcla de reacción.....	60
3.2.2 Caracterización de dimorfolinmetóxido de litio.....	64
3.3 Reacción entre dicitclohexilamiduro de litio y dialquilformamidas.....	66
3.3.1 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear de la mezcla de reacción.....	67
3.3.2 Caracterización de los intermediarios detectados por RMN.....	73
3.3.3 Estructuras tipo carbeno.....	74
3.3.4 Análisis Cuantitativo por Cromatografía Gaseosa.....	76
REFERENCIAS.....	79

## **PARTE B: DERIVADOS LITIADOS DE HETEROCICLOS AROMÁTICOS**

<b>Capítulo 4: Reacción con electrófilos. ....</b>	<b>83</b>
4.1 Reactivos organolíticos de derivados del furano.....	85
4.2 Síntesis de 2-litiofurano y 5-metil-2-litio-furano.....	86
4.3 Reacción de 2-litiofurano con halogenuros.....	87
4.3.1 Efecto del solvente.....	87
4.3.2 Efecto de la temperatura.....	89
4.4 Reacción de 5-metil-2-litiofurano con halogenuros.....	91
4.4.1 Efecto del solvente.....	91
4.4.2 Efecto de la temperatura.....	92
4.4.3 Efecto de agentes complejantes en la reacción de 2-furil-litio y 5-metil-2-furil-litio con halogenuros alílicos.....	94

4.5 Reacción de 2-litiotiofeno con halogenuros.....	95
4.5.1 Síntesis de 2-litio-tiofeno.....	96
4.5.2 Efecto del solvente.....	96
4.5.3 Efecto de la temperatura.....	98
REFERENCIAS.....	100

**Capítulo 5: Reacción con monóxido de carbono. .... 103**

5.1 Carbonilación de homociclos aromáticos.....	105
5.2 Carbonilación de 2-litiofurano.....	106
5.2.1 Efecto de la temperatura y el solvente.....	107
5.3 Carbonilación de 5-metil-2-litiofurano.....	109
5.3.1 Efecto de la temperatura y el solvente.....	110
5.3.2 Efecto de inhibidores radicalarios.....	111
5.3.3 Detección de intermediarios.....	112
5.3.4 Efecto de agentes complejantes.....	113
5.4 Mecanismo de la reacción.....	114
5.4.1 Carbonilación de 2-litiofurano.....	114
5.4.2 Carbonilación de 5-metil-2-litiofurano.....	115
5.5 Carbonilación de 2-litiotiofeno.....	118
5.5.1 Efecto de la temperatura y el solvente.....	119
5.5.2 Mecanismo de la carbonilación de 2-litio-tiofeno.....	120
REFERENCIAS.....	122

**PARTE EXPERIMENTAL..... 123**

1. Instrumental y métodos generales empleados.....	125
2. Purificación de gases, solventes y reactivos.....	126
3. Síntesis de reactivos litiados.....	128
4. Síntesis de reactivos y patrones de referencia.....	131
5. Reacción de carbonilación. Procedimiento general.....	136
5.1 Carbonilación de amiduros de litio.....	137
6. Reacción de amiduros de litio con formamidas sustituidas.....	138
6.1 Reacción de morfolil-litio con formamidas sustituidas.....	139

6.2 Reacción de diclohexilamiduro de litio con formamidas sustituidas.....	139
7. Reacción de derivados litiados de compuestos heteroaromáticos con electrófilos.....	142
8. Carbonilación de derivados litiados de heterociclos aromáticos.....	145
8.1 Carbonilación de 2-furil-litio.....	146
8.2 Carbonilación de 5-metil-2-furil-litio.....	147
8.3 Carbonilación de 2-litio-tiofeno.....	148
INDICE DE FIGURAS.....	149
INDICE DE TABLAS.....	151
LISTADO DE COMPUESTOS.....	153
RESUMEN.....	159

***PARTE A***

***AMIDUROS DE LITIO***



## ***CAPITULO 1***

***ESTADOS DE AGREGACION.  
REACCION CON MONOXIDO DE CARBONO.***





## 1.1 ESTRUCTURAS DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

El término *carbanión* se propuso por primera vez en 1933 para designar iones en los que un átomo de carbono se encuentra con carga negativa.<sup>1</sup> Sin embargo, muy pocos compuestos organometálicos importantes sintéticamente experimentan completa separación de iones en solución.<sup>2</sup> La parte “carbaniónica” de la mayoría de este tipo de compuestos, como los reactivos organolíticos, se encuentra, en solventes hidrocarbonados y etéreos, coordinada con el contraión metálico, y con toda otra base donora presente, por lo que resulta totalmente incorrecto llamarle “carbanión”.<sup>3</sup>

Una de las características más importantes que presentan los compuestos organolíticos es su carácter deficiente de electrones, lo que determina tanto su estructura como su reactividad. Por este motivo, estos reactivos adoptan estructuras de manera de satisfacer los requerimientos electrónicos del átomo de litio y, la mayoría de los compuestos organometálicos, no existe como monómeros, sino como especies mayormente agregadas en las que el metal está asociado con más de un centro de alta donicidad.

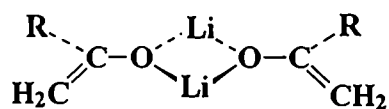
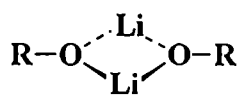
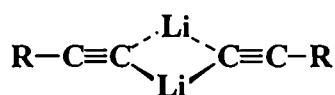
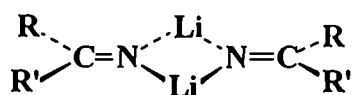
Durante años se consideró que el carbanión “desnudo” era el reactivo; sin embargo sólo recientemente se hizo evidente que la reactividad de compuestos organolíticos está estrechamente relacionada con su estructura particular en el seno de la reacción.<sup>4,5,6</sup> Es por eso que el estudio de estados de agregación reviste fundamental interés también desde el punto de vista sintético, y recién en la actualidad se están desarrollando métodos para el estudio de estructuras en solución, por su relevancia en la regioquímica y en la naturaleza de los productos obtenidos por reacción de dichos reactivos.<sup>7,8</sup> Los reactivos organolíticos se encuentran, en general, agregados en forma de dímeros, tetrámeros y hexámeros; el grado de agregación depende de varios factores tales como impedimento estérico, temperatura, delocalización de la carga, presencia de agentes complejantes, etc. Además, la estructura de los agregados también depende críticamente de la solvatación de los átomos de litio. Es pues, de vital importancia definir en forma precisa el grado de agregación del reactivo para poder llevar a cabo estudios de reactividad, mecanismos y, aun, las aplicaciones sintéticas.

### 1.1.1 Compuestos C-litiados

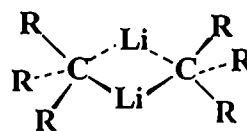
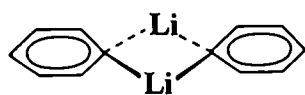
La naturaleza de la unión C-Li se estudió tanto teórica como experimentalmente.<sup>3,9,10</sup> En un principio, se creyó que el enlace era predominantemente covalente, debido a los bajos puntos de fusión, solubilidad en solventes no polares y alta volatilidad de algunos

compuestos organolíticos.<sup>11</sup> Recientemente se estableció el carácter altamente iónico de la unión C-Li, mediante cálculos de constantes de acoplamiento de RMN-<sup>6</sup>Li, <sup>7</sup>Li y <sup>13</sup>C.<sup>12</sup> Además, el alto momento dipolar (6 D) de metil-litio experimental<sup>13</sup> y calculado,<sup>14</sup> se relaciona a un alto grado de ionicidad de la unión. En la actualidad, se acepta la naturaleza principalmente iónica del enlace C-Li, con contribución covalente, no despreciable.<sup>3</sup> Es bien conocido que la mayoría de los compuestos organolíticos oligoméricos presentan estructuras de clusters, comúnmente hexaméricas o tetraméricas.<sup>15</sup> Para especies tales como imino-litios (RR'C=NLi)<sub>n</sub>, alquínil-litios (RC≡CLi)<sub>n</sub>, alcoxi- y ariloxi-litios (ROLi)<sub>n</sub> y enolatos de litio (R(=CH<sub>2</sub>)COLi)<sub>n</sub>, la unidad básica es un anillo de cuatro miembros (también puede ser de seis) de átomos de litio y X (X= N, C, O y O, respectivamente) (Esquema 1.1.a). La característica más importante es que estos sistemas anulares son planos e incluyen, al menos, el átomo primario del grupo(s) R; por lo tanto, pueden asociarse verticalmente dando clusters oligoméricos con n=6 o 4 o polímeros con n=∞. Aril- y alquil-litios tienen similares preferencias estructurales (Esquema 1.1.b).

a)



b)



Esquema 1.1

La influencia de la agregación, complejación y solvatación sobre la reactividad de especies organometálicas es de vital importancia en Síntesis Orgánica. El análisis por difracción de rayos X es de gran utilidad para estudiar las estructuras de los compuestos organolíticos en estado sólido. Así, por ejemplo, se determinaron las estructuras del metil-litio y el etil-litio; ambas son similares: cristalizan de solventes hidrocarbonados como agregados tetraméricos.<sup>16,17</sup> El metil-litio en presencia de tetrametiletilendiamina (TMEDA), forma un tetrámero cúbico solvatado; el agregado tiene composición  $[(\text{MeLi})_4 \cdot 2\text{TMEDA}]_n$  y consiste de cadenas infinitamente largas de los tetrámeros unidos por moléculas de TMEDA.<sup>18</sup> En solventes etéreos, metil-litio existe como tetrámero y cristaliza de una solución de tetrahidrofurano (THF) como  $[\text{MeLi} \cdot \text{THF}]_4$ .<sup>19</sup>

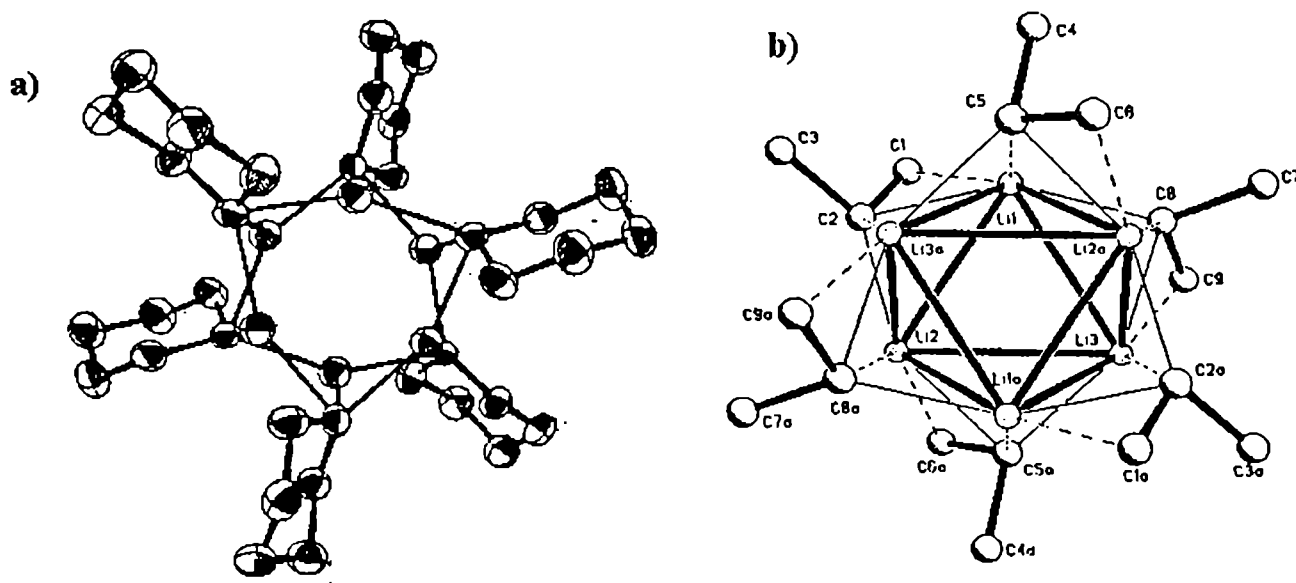
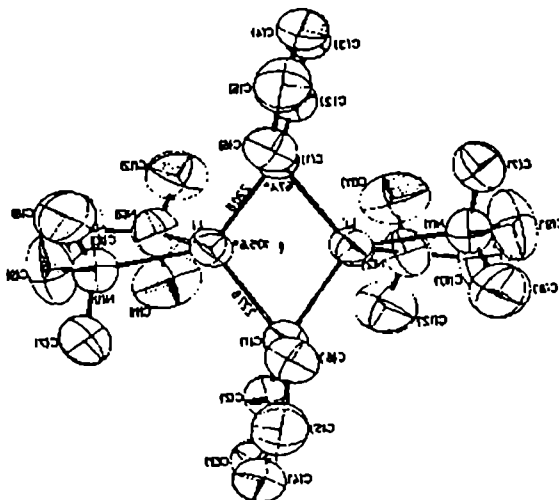


Figura 1.1. Estructura hexamérica de: a) ciclohexil-litio y b) isopropil-litio

El ciclohexil-litio forma un agregado hexamérico, donde los átomos de litio presentan una configuración octaédrica y la orientación del grupo ciclohexilo está determinada por la interacción de los protones  $\alpha$ - y  $\beta$ - con los Li (Figura 1.1).<sup>20</sup> También el isopropil-litio presenta una estructura hexamérica.<sup>21</sup> El fenil-litio cristaliza como dímero en presencia de TMEDA (Figura 1.2);<sup>22</sup> en solución etérea existe como tetrámero o dímero.<sup>23</sup>

También se determinó que el dimetoximetano estabiliza el dímero de fenil-litio así como ocurre con el sistema THF/TMEDA.<sup>24</sup>



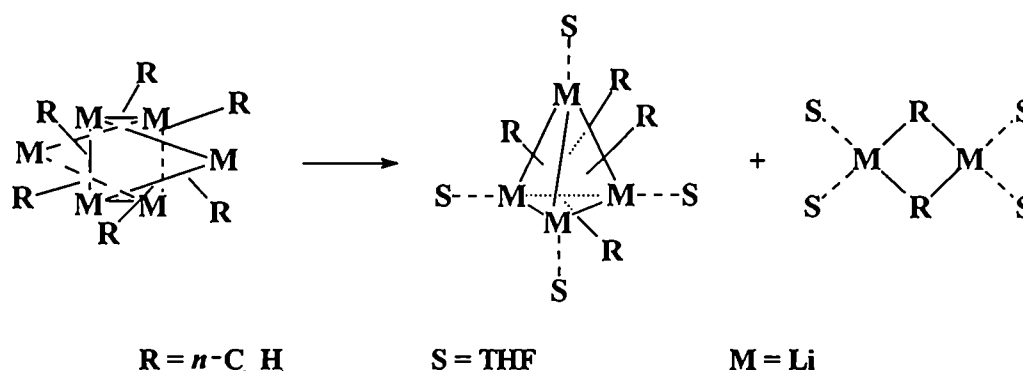
**Figura 1.2. Estructura del fenil-litio en presencia de TMEDA**

Al existir una sustitución alquímica en las posiciones *orto* del anillo aromático, se afectan tanto el estado de agregación como la estructura por impedimento estérico. Así, el mesitil-litio cristaliza en solución etérea como dímero<sup>25</sup> y en solución de THF cristaliza como dímero di-solvatado.<sup>26</sup>

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear es muy útil para la determinación de estructuras de clusters organolíticos en solución y permitió revelar detalles sobre estados de agregación e intercambio entre agregados; actualmente hay disponibles varios métodos uni y bi-dimensionales. El tamaño de los clusters se puede establecer en base a las constantes de acoplamiento de RMN-<sup>6</sup>Li, <sup>7</sup>Li y <sup>13</sup>C y a la multiplicidad de las señales de <sup>13</sup>C de carbonos metalados en los compuestos organolíticos de interés.<sup>27,28,29</sup>

Por ejemplo, se encontró que la forma hexamérica de *n*-butil-litio, preponderante en solventes hidrocarbonados, se convierte a un tetrámero solvatado en solventes coordinativos, como THF (Figura 1.3). Además, se identificó la forma dimérica del *n*-butil-litio, estructura cuya proporción aumenta con la adición de TMEDA y por disminución de la temperatura.<sup>30</sup>

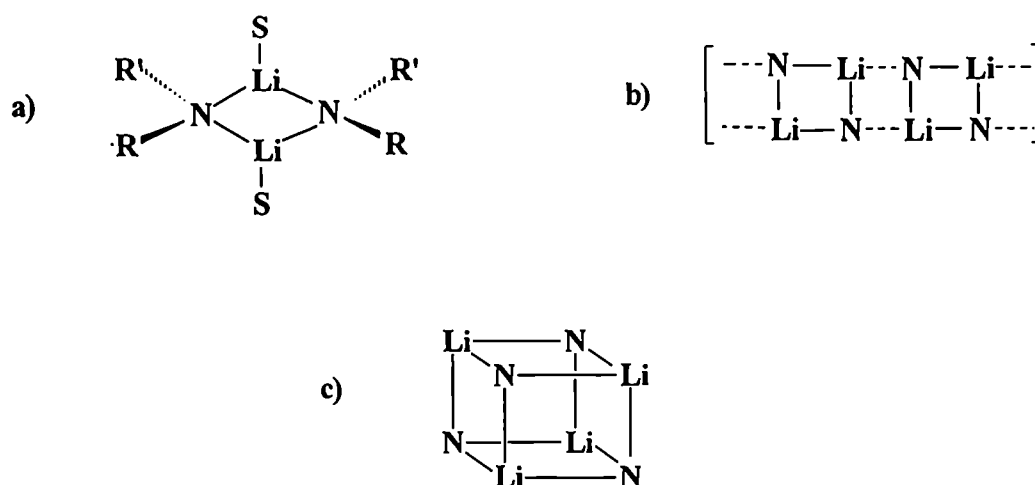
Recientemente se comenzó a utilizar el método “*fingerprint* isotópico” como una nueva herramienta, basado en el corrimiento de la resonancia de  $^6\text{Li}$  y  $^{13}\text{C}$  inducido por deuterio.<sup>31</sup> De esta manera se pudo determinar que el butil-litio también se encuentra como tetrámero en dimetoxi- y dietoximetano.<sup>24</sup>



**Figura 1.3. Estructura de *n*-butil-litio en solución de THF**

### 1.1.2 Amiduros de litio

Las opciones estructurales basadas en asociaciones verticales de anillos (Esquema 1.1), encontradas para compuestos C-litiados, no existen para amiduros de litio (N-Li). En este caso, como el nitrógeno dispone de un par electrónico libre, satisface parcialmente la necesidad de coordinación del litio, y se observan, en estado sólido, agregados más pequeños que en el caso de compuestos C-litiados. Una de las principales estructuras que se encuentran es un anillo planar  $(\text{NLi})_n$ ,  $n = 2, 3$  o  $4$  (Esquema 1.2.a, para  $n=2$ ), donde los átomos de litio se encuentran coordinados a moléculas de un solvente donador. La naturaleza  $sp^3$  del N del amiduro hace que los grupos R y R' se proyecten hacia arriba y hacia abajo del anillo, impidiendo que se forme una estructura apilada, por lo tanto no se conocen experimentalmente clusters de amiduros de litio. Los compuestos N-litiados existen como agregados, principalmente en forma de dímeros cíclicos,<sup>5a,29,32</sup> como agregados mixtos con bases donoras,<sup>6,33,34</sup> agregados di- y tri- solvatados<sup>8b,35</sup> y como formas monoméricas.<sup>8b,36</sup> Si en la misma molécula se halla presente un grupo dador de electrones, entonces la coordinación intramolecular compete con la intermolecular.



Esquema 1.2

También se conocen otros tipos de estructuras que se basan en la combinación de dos unidades planares. La asociación en forma lateral uniéndose bordes de anillos (NLi) da lugar a agregados tipo escaleras (Esquema 1.2.b) en los que los átomos de litio centrales aumentan su número de coordinación de 2 a 3.<sup>15</sup> La combinación cara a cara produce una estructura relativamente cúbica (Esquema 1.2.c), en la que los átomos de litio se encuentran tetracoordinados.

Existe poca predecibilidad sobre el número de coordinación del átomo de litio; se logró caracterizar una gran cantidad de estructuras cristalinas conteniendo este ion, mediante difracción de rayos X y se encontraron números de coordinación desde 2 hasta 7.<sup>37</sup> La estructura final y la reactividad de los amiduros dependerá sustancialmente de factores como el solvente y el impedimento estérico de los grupos alquilo unidos al nitrógeno.

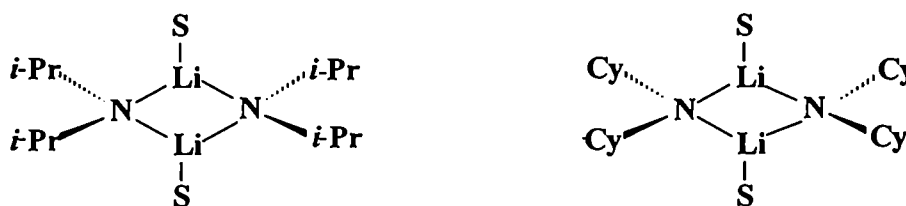
El conocimiento de los diferentes estados de agregación es fundamental para entender la reactividad y selectividad de los reactivos organolíticos. A pesar de su importancia, existen aún pocos estudios estructurales de amiduros de litio y muy pocos ejemplos en los que se determinó el estado de agregación en solución. La complejación del litio a bases de Lewis, como  $R_2O$  o  $R_3N$ , puede influenciar significativamente el modo de agregación y, como consecuencia, la estabilidad y reactividad de los amiduros de litio. En

algunos trabajos se describen efectos de la agregación mixta,<sup>38,39,40</sup> y se determinó la estructura de algunos complejos, principalmente  $\{[Li(NR_2)]_n.n(Base\ Lewis)\}$ , que prevalece en proporciones que dependen de R, de la base de Lewis utilizada (solvente o un aditivo), temperatura y concentración.<sup>41</sup> Sin embargo, es limitado el número de casos en los que las estructuras de estos agregados mixtos en solución se estudiaron en detalle.

Los dialquilamiduros de litio juegan un rol prominente en el desarrollo de reacciones de formación de uniones carbono-carbono. El conocimiento de sus estructuras en solución cuenta con métodos indirectos tales como analogía con estructuras en estado sólido,<sup>42</sup> o con estructuras en solución de especies N-litiadas más o menos relacionadas.<sup>43,44,45</sup>

La espectroscopía de RMN-<sup>6</sup>Li y <sup>15</sup>N es muy importante para la caracterización de solvatación, agregación y agregación mixta de dialquilamiduros de litio.<sup>27,28a,46,47,48</sup> Estos estudios, junto con mediciones crioscópicas permiten estudiar las estructuras en solución de algunos compuestos N-litiados. De esta manera, se pudo demostrar que el 2,2,6,6-tetrametilpiperidilamiduro de litio (LiTMP) existe en THF como una mezcla de monómero-dímero o monómero-oligómero cíclico.<sup>49</sup> El diisopropilamiduro de litio (LDA) y el hexametildisilaziduro de litio forman dímeros di-solvatados en THF.<sup>6</sup> LDA forma fácilmente agregados mixtos con sales de litio, como LiCl y LiBr; estudios espectroscópicos también revelaron que LiTMP forma, en presencia de haluros de litio y enolatos de litio, agregados mixtos de variada estequiometría.<sup>40b, 50</sup>

Recientemente se determinó mediante investigaciones espectroscópicas de RMN que dicitclohexilamiduro de litio presenta el mismo comportamiento en solución que LDA, a pesar de las diferencias significativas de solubilidad (Figura 1.4).<sup>29a</sup>



S = THF, HMPA

Figura 1.4. Estructura de diisopropil- y dicitclohexilamiduro de litio en THF.



En el caso del difenilamido de litio, a bajas concentraciones de THF, el análisis por  $^6\text{Li}$  y  $^{15}\text{N}$  RMN reveló que existe en forma de agregado cíclico.<sup>51</sup> Aunque dímeros, trímeros y tetrámeros cíclicos no pueden distinguirse de los patrones de acoplamiento  $^6\text{Li}$ - $^{15}\text{N}$ , fuertes argumentos y analogías estructurales soportan una estructura dimérica. Las mediciones coligativas, suponiendo el dímero cíclico, son consistentes con el di- o tri-solvato.

Asimismo,  $[\text{Cy}_2\text{NLi.HMPA}]$  y  $\text{PhCH}_2\text{NLi}$  no solvatados existen en solución de hidrocarburos como mezclas dímero-monómero y trímero-monómero dependientes de la concentración, respectivamente.<sup>52</sup> Por RMN se estudió la estructura del isopropilciclohexilamido de litio en solución de THF, el cual existe como una mezcla 1:1 de dímeros estereoisoméricos *cis* y *trans* (Figura 1.5).<sup>29a</sup>

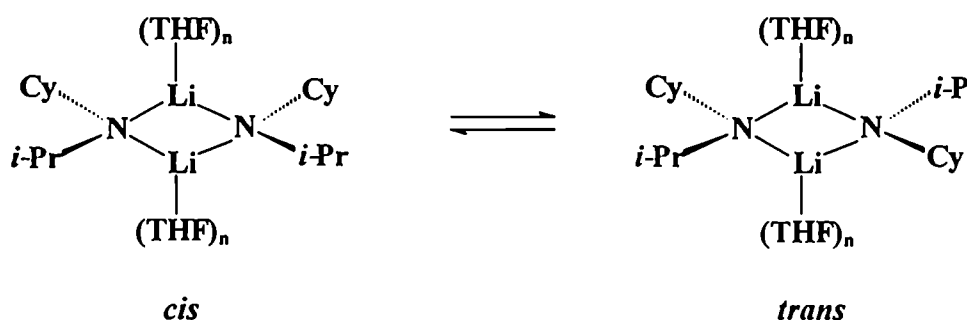
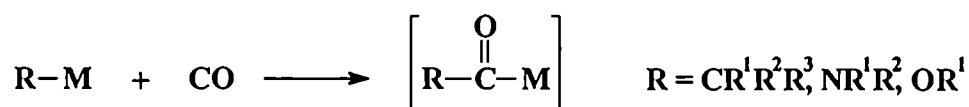


Figura 1.5. Estructura de isopropilciclohexilamido de litio en solución de THF.

## 1.2 CARBONILACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

El término carbonilación se utiliza generalmente de una manera no específica para nombrar reacciones en las cuales el monóxido de carbono se inserta en moléculas orgánicas. La gran mayoría de este tipo de reacciones involucra compuestos organometálicos. Los intermediarios que se generan por inserción de una molécula de CO pueden escribirse en forma general:



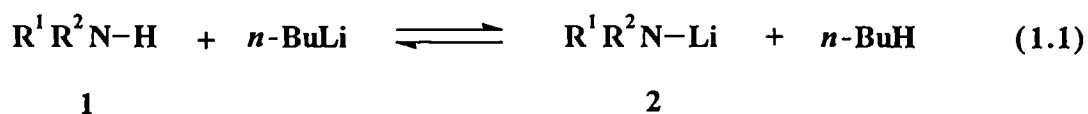
La importancia de la acilación nucleofílica reside en el hecho de que permite obtener compuestos nuevos y, fundamentalmente, en que provee una forma rápida y versátil de obtener numerosos compuestos carbonílicos. De gran interés son los derivados acilo de Li, Mg, Zn y Al.

Recientemente, cobraron gran relevancia las reacciones de inserción de CO en compuestos organometálicos de metales de grupos principales, ya que permiten de manera muy versátil la síntesis de productos tales como aldehídos, cetonas, amidas, dicetonas, glioxilamidas, ureas, etc. Una característica de este tipo de reacciones es la gran inestabilidad y alta reactividad de los intermediarios que se forman; ello obliga a trabajar en condiciones de extremo cuidado en cuanto a variables experimentales, dado que los resultados son altamente sensibles a muy ligeras variaciones en las mismas.

La poca estabilidad de los alquil, aril y acil derivados de la mayoría de los metales interfiere en las determinaciones estructurales y los estudios mecanísticos por técnicas convencionales. Sin embargo, en la actualidad se realiza una intensa investigación en esta área, estimulada por la variada cantidad de reacciones que pueden sufrir estos sistemas, y por el avance de las técnicas para detectar intermediarios transientes.

### 1.2.1 Carbonilación de amiduros de litio

El comportamiento de un amiduro de litio frente al monóxido de carbono constituye una herramienta adicional muy útil para estudiar la estructura de estos reactivos en solución. En nuestro laboratorio se realizó una intensa investigación sobre la reacción de inserción de monóxido de carbono en la unión N-Li de amiduros de litio (2), preparados a partir de las dialquilaminas (1) (ec. 1.1).<sup>53</sup>



La carbonilación de amiduros de litio da lugar a tres productos principales: formamidas (3), glioxilamidas (4) y tartronamidas (5) sustituidas (ec. 1.2), en porcentajes variables dependiendo de las condiciones experimentales; estos compuestos alcanzan el 90% de los productos de reacción.<sup>54</sup> La carbonilación transcurre a través de la formación de un primer intermediario, el carbamoilo, 6 (ec.1.3).



Las formamidas sustituidas se obtienen, en realidad, por hidrólisis de 7 y no de 6, como se había descrito previamente. Por otro lado, cuando la carbonilación se lleva a cabo con oxidación previa a la hidrólisis, se obtienen, entre otros productos, las urea dialquil sustituidas correspondientes, 8, lo que constituye una evidencia adicional de la formación del intermediario 7, y un excelente método de síntesis de ureas sustituidas (ec. 1.4).<sup>56</sup>

La reacción se estudió para distintos amiduros y bajo diversas condiciones (solvente, cosolvente, temperatura, presencia de sales de litio, oxígeno, concentración inicial de amiduro, concentración inicial de amina, concentración de CO, etc.).<sup>57</sup> De esta forma se pudo establecer el mecanismo de la misma. En el caso de amiduros de litio de cadena abierta, como di-*n*-butil-, ciclohexilisopropil- y dicitclohexil-, los resultados fueron semejantes (Tabla 1.1): la distribución de los productos es sensible a la relación *amina:amiduro*, presencia de agentes complejantes, co-solventes, etc. Ajustando alguna de estas variables se puede obtener, en forma mayoritaria, solamente uno de los tres productos principales.

**TABLA 1.1. Reacción de dialquilamiduros de litio con CO a 0°C.**

amiduro	solvente	[1]:[2]	Rendimiento		
			3	4	5
dibutil-litio	THF	0.8	15	79	8
	THF	0.2		15	85
	THF:HMPT 1:1	0.8		100	
dicitclohexil-litio	THF	0.8	31	57	12
	THF	0.2		10	90
	THF/LiBr	0.8	91	8	1
	THF:HMPT 1:1	0.8	7	88	5
isopropil-ciclohexil-litio	THF:hexano 5:1	0.8	66	30	4
	hexano	0.2	12	8	80
	THF:HMPT 1:1	0.8	8	91	1

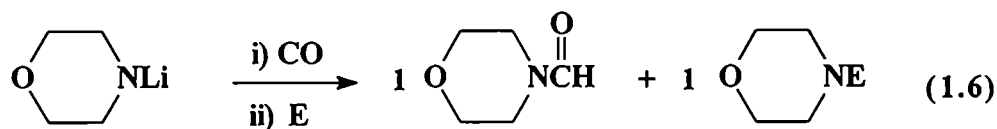
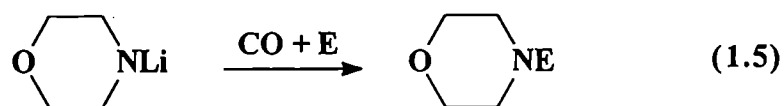


La reacción con CO se estudió en THF a 0 °C, seguida de hidrólisis. La obtención de resultados cuantitativos precisos y reproducibles con alta confiabilidad es crucial para fines mecanísticos; por lo tanto, con soluciones estándares de las aminas y formamidas correspondientes se examinaron diferentes columnas y programas de temperatura para realizar el análisis cuantitativo por cromatografía gaseosa, hasta encontrar las condiciones óptimas que revelaran todos los productos presentes (ver Parte Experimental).

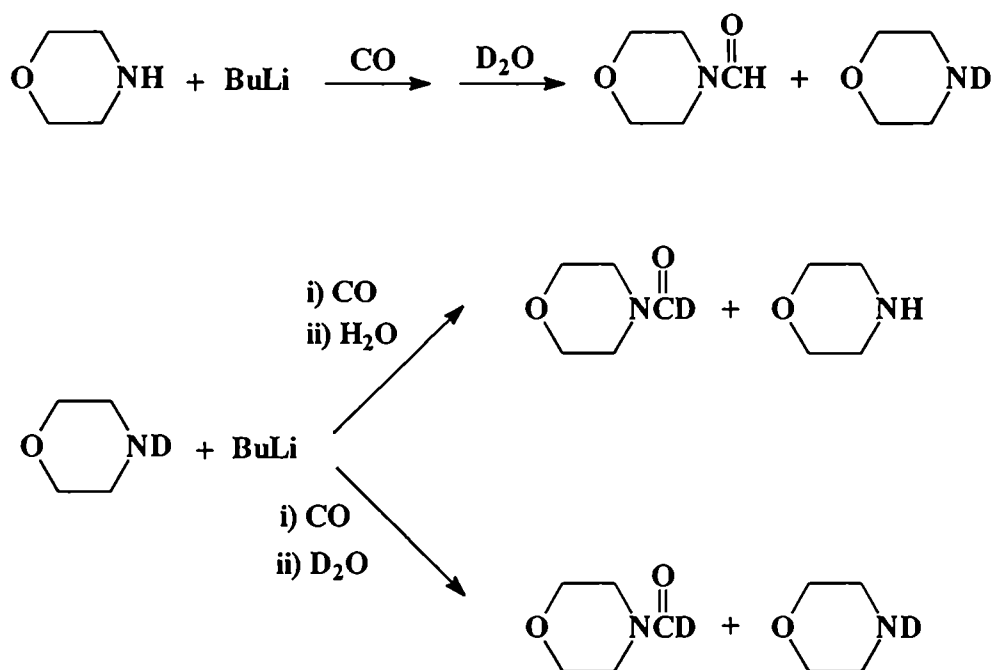
### **1.2.2 Carbonilación de morfolil-litio**

El morfolilamiduro de litio, **2a**, presenta la particularidad de tener una solubilidad en THF relativamente baja y, al mismo tiempo, los productos que derivan de **2a** muestran alta solubilidad en agua. Por este motivo fue necesario prestar especial atención a las condiciones de hidrólisis para no perder una importante cantidad de productos. Por carbonilación de **2a** en condiciones estándar, sólo se obtuvo morfolil-formamida junto con morfolina, en una relación 1:1, independientemente de la relación amina:amiduro. La temperatura y la concentración del reactivo tampoco tuvieron un efecto importante sobre la cantidad de formamida obtenida. Además, cuando la reacción se llevó a cabo en condiciones oxidativas, no se obtuvo la urea sustituida, lo que sugiere que el intermediario **7** no existe en la mezcla. Estas evidencias llevan a la conclusión de que la carbonilación procede por un mecanismo diferente al postulado para los otros amiduros estudiados.

Una manera de verificar la presencia del primer intermediario, es mediante el agregado de electrófilos (ioduro de metilo, ciclohexanona, cloruro de acetilo) a la mezcla de reacción, pues se obtiene, por hidrólisis, el producto de reacción del carbamoilo con el electrófilo. Se analizó esta reacción para el morfolil-litio, encontrándose resultados distintos: cuando el agregado del electrófilo se hizo junto con la corriente de CO, se obtuvo el producto de sustitución, sin incorporación de CO (ec. 1.5); cuando el agregado fue posterior a la reacción con CO, la cantidad de formamida resultó invariable respecto a la obtenida en condiciones normales (ec. 1.6). Esto significa que el carbamoilo no está presente como tal en el medio de reacción, pero tampoco es probable que el intermediario sea el dianión de la dialquilurea, pues no se obtiene morfolil-urea como producto de la reacción de oxidación.



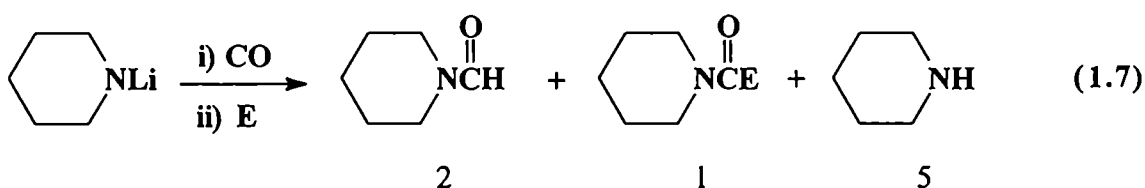
Estos resultados indican que existe una fuente de hidrógeno distinta de la proveniente de la hidrólisis que provoca la formación de morfolid-formamida antes de finalizar la reacción. Esta hipótesis se comprobó llevando a cabo estudios de intercambio isotópico (Esquema 1.4). Partiendo de morfolina, luego de la carbonilación se hidrolizó con óxido de deuterio y solamente se obtuvo formamida sin deutarar, y morfolina deuterada. En cambio, si se parte de la amina deuterada y la hidrólisis se realiza con agua destilada, se obtienen formamida deuterada y amina sin deutarar. En el caso de amiduros no cíclicos, la hidrólisis con agua produce las formamidas deuteradas completamente.



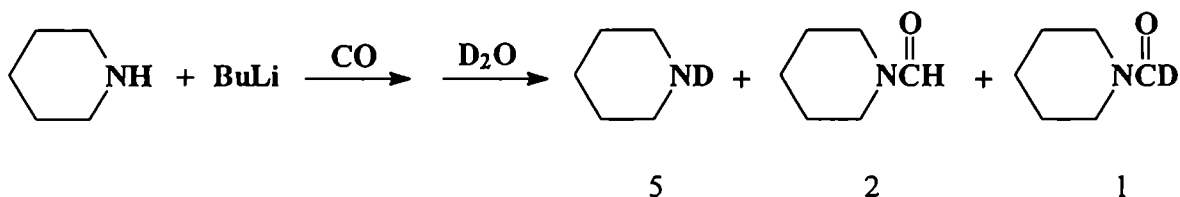
Esquema 1.4

### 1.2.3 Carbonilación de piperidil-litio

Se estudió también el comportamiento del piperidil-litio frente al CO: el único producto de la reacción fue la piperidil-formamida, junto con una cantidad similar de piperidina, independientemente de la relación amina:amiduro. Tampoco tuvo un efecto importante la variación en temperatura y concentración del reactivo. El agregado de ciclohexanona junto con CO no produjo ningún efecto; en cambio, el agregado posterior de ciclohexanona condujo a la obtención del producto de adición del carbamoilo al electrófilo, junto con piperidina y piperidil-formamida (ec. 1.7).



En este caso, mediante intercambio isotópico, se pudo observar que, partiendo de amina sin deutar, luego de la hidrólisis con óxido de deuterio, se obtienen piperidina deuterada junto con formamida sin deutar y deuterada en una relación 5:2:1 (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Por último, a diferencia del morfolil-litio, cuando la carbonilación se lleva a cabo en condiciones oxidativas, se forma, además de los productos mencionados, piperidil-urea, **8b**. Estos resultados indican que, en el caso de **2b**, existen en el medio de reacción los intermediarios **6** y **7**. Además, también tiene que existir la fuente adicional de hidrógeno que da lugar a la formamida previamente al tratamiento de la mezcla.



### 1.3 ESTRUCTURAS DE PIPERIDIL-LITIO Y MORFOLIL-LITIO EN SOLUCIÓN

Estos dos amiduros cuyo comportamiento frente al CO es muy particular, se estudiaron por espectroscopía de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Los carbonos  $\alpha$  al nitrógeno de las aminas muestran un corrimiento hacia mayores desplazamientos químicos cuando se someten a litiación. La magnitud del corrimiento depende del contenido relativo de amina y amiduro, ya que, al ser el intercambio H-Li más rápido que el tiempo de adquisición de la señal en la escala de tiempo de RMN, el valor final del  $\delta$  será un valor promedio entre el del amiduro y el de la amina.

Se determinaron los valores de  $\delta$   $^{13}\text{C}$ -RMN para el  $\text{C}\alpha$  de morfolil-litio y piperidil-litio (Tabla 1.2) para distintas cantidades agregadas de las correspondientes aminas. También se determinó el  $\delta$  para el  $\text{C}\alpha$  de los mismos amiduros obtenidos por agregado de las aminas a un gran exceso de *n*-butil-litio en THF; estos valores son mayores que los desplazamientos químicos que presentan los amiduros obtenidos en la forma habitual (56.5 y 57.3 ppm, respectivamente).<sup>58</sup> Esto indica que las aminas no estaban totalmente convertidas en amiduros. Por lo tanto, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la reacción con CO, intercambio isotópico y espectroscopía de  $^{13}\text{C}$  NMR, se puede suponer la existencia de moléculas de amina en el reactivo, es decir, ambos amiduros cíclicos, **2a** y **2b**, precipitan de hexano como agregados en los que también se encuentran presentes moléculas de amina.

**TABLA 1.2. Corrimientos en  $^{13}\text{C}$ -RMN de los  $\text{C}\alpha$  de morfolil-litio, **2a**, y piperidil-litio, **2b**, como función del contenido de amina, **1**, en THF.**

Amiduro	2a					2b		
	0.0	0.15	0.30	0.70	1.5	0.0	0.7	1.7
<b>1,mmol/mL</b>								
$\delta$ (ppm)	53.5	51.0	50.2	49.1	48.6	55.9	53.5	51.8

No hay mucho conocimiento sobre complejos mixtos amina-amiduro, pero es probable que este tipo de agregados se forme durante la preparación de los amiduros de litio a partir de las correspondientes aminas y *n*-butil-litio. Se determinaron las estructuras de agregados mixtos como, por ejemplo, el monómero  $[\text{Ph}(2\text{-Pyr})\text{NLi.HN}(2\text{-Pyr})\text{Ph.HMPA}]$  (Pyr=piridil; HMPA= triamida del ácido hexametilfosfórico), aunque en este caso co-cristaliza con un ligando donador extra, la molécula de HMPA,<sup>52b</sup> y N-

(ciclohexiliden)-fenilamina litiada, que cristaliza con diisopropilamina:  $[\text{Ph}(\text{ciclohexilideno})(\text{C}_6\text{H}_9)\text{NLi.HNPr}_2]_2$ .<sup>59</sup> También se determinó la estructura cristalográfica de una cetimida sódica que forma un complejo 2:1 con cetimina no metalada:  $[(t\text{Bu}_2\text{C}=\text{NNa})_4(\text{HN}=\text{C}(t\text{Bu}_2)_2)]$ ,<sup>60</sup> y agregados mixtos con *n*-BuLi y una amina quiral, el *N*-isopropil-*O*-metil-valinol.<sup>61</sup>

### 1.3.1 Resonancia Magnética Nuclear de <sup>7</sup>Li

La Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear es una herramienta de gran utilidad para la determinación de estructuras en solución. Núcleos con números cuánticos de spin  $I \geq 1$ , poseen momentos cuadrupolares  $Q$  que pueden causar tiempos de relajación extremadamente cortos, por lo que los anchos medios de banda  $W_{1/2}$  son muy grandes.  $I$  y  $Q$  son propiedades de un dado núcleo; entonces, el ancho de banda medio está gobernado por el ambiente químico alrededor del mismo. Una medida general de observar resonancia magnética de un núcleo X está dada por su receptividad relativa  $D_x$  respecto del protón, la cual depende del número de spin, la abundancia natural, el momento magnético y la constante magnetogírica.<sup>62</sup>

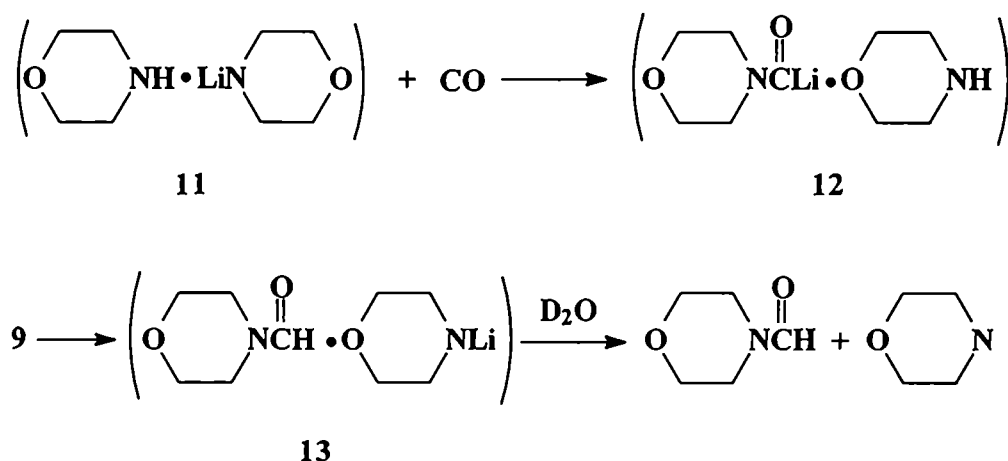
En el caso de RMN de Li, <sup>7</sup>Li tiene una alta receptividad, pero presenta un gran momento cuadrupolar, por lo que los anchos de banda son grandes, mientras que <sup>6</sup>Li muestra líneas más angostas a costo de una menor receptividad. Esto quiere decir que RMN de <sup>7</sup>Li ofrece una gran sensibilidad y <sup>6</sup>Li, mayor resolución. Los espectros de RMN-Li muestran una gran diversidad debido a la diferente naturaleza de las uniones en las diversas estructuras que presentan los reactivos organolíticos. Además, el solvente juega un rol muy importante, ya que el poder solvatante afecta el grado de agregación de los mismos. El método de elección para realizar investigaciones de dinámica estructural es la aplicación de RMN-<sup>6</sup>Li a materiales enriquecidos en <sup>13</sup>C o <sup>15</sup>N para poder observar los diversos acoplamientos, lo que resulta muy costoso. Los corrimientos de RMN-<sup>7</sup>Li cubren un rango pequeño (< 10 ppm) y dependen del ambiente en el que se encuentre el átomo de litio, por lo que se obtendrá un espectro característico para cada tipo de agregado.

Se realizaron los espectros de RMN-<sup>7</sup>Li de varios amiduros de litio en THF utilizando LiCl(D<sub>2</sub>O) como estándar interno. En el caso de amiduros de cadena abierta, el espectro sólo presentó una señal: di-*n*-butilamiduro de litio,  $\delta = -0.55$  ppm; dicitclohexilamiduro de litio,  $\delta = -0.73$  ppm; isopropil-ciclohexilamiduro de litio,  $\delta = -0.71$  ppm. Esto está indicando la presencia de un solo tipo de agregado. El morfollil-litio

también mostró sólo una señal ( $\delta = -0.68$  ppm), sugiriendo la formación de un estado de agregación único. En cambio, en el espectro del piperidil-litio en THF se observaron dos señales ( $\delta = -0.70$  ppm y  $\delta = -0.66$  ppm). Este resultado es muy interesante, ya que está dando una idea del ambiente químico en el que se encuentra el catión litio y puede significar que existe más de un estado de agregación o bien que hay una sola estructura con dos tipos diferenciados de átomos de litio, es decir, que existen átomos de Li en entornos diferentes.

#### 1.4 MECANISMO DE LA REACCION DE MORFOLIL-LITIO CON CO

En base a todas las evidencias experimentales, se postula la formación de un agregado mixto con moléculas de amina, del tipo: [(morfolil-litio).(morfolina)], **11**. La formación de un sólo producto, **3a**, por reacción con CO, en una relación 1:1 con **1a**, puede explicarse teniendo en cuenta que la estructura del agregado mixto se mantiene en solución de THF (Esquema 1.6). Al exponer a la corriente de CO, **11** absorbe una molécula para dar el intermediario **12**. Debido a su acidez relativamente alta, la morfolina exhibe una cierta tendencia a ceder el protón; es razonable entonces, pensar que existe una transferencia protónica de la amina presente en el agregado al carbamoilo en **12** para dar el intermediario **13**. Este complejo permanece inalterado en el medio de reacción hasta su ruptura por hidrólisis, lo que previene una segunda carbonilación, ya que el carbamoilo se encuentra complejado con una molécula de amina a través de una unión litio.



Esquema 1.6

De esta forma se puede justificar el hecho de que no se formen los productos provenientes de una inserción de CO adicional. Por hidrólisis, se obtienen formamida y amina en igual cantidad. Además, la obtención de **3a(D)** cuando se parte de **1a(D)**, indica que la hipótesis planteada inicialmente sobre la formación del agregado mixto fue correcta y que la amina presente en el mismo constituye la fuente de hidrógeno para la formación de formamida.

### 1.5 ESTRUCTURA DE PIPERIDIL-LITIO EN ESTADO SOLIDO

En un proyecto conjunto con la Universidad de Marburg, se pudo estudiar por difracción de rayos X, la estructura cristalográfica del piperidil-litio,<sup>63</sup> preparado mediante el método estándar utilizado en la reacción de carbonilación. El reactivo cristaliza en una relación 1:1 con piperidina, encontrándose cuatro moléculas de cada reactivo en el agregado (Figura 1.6).

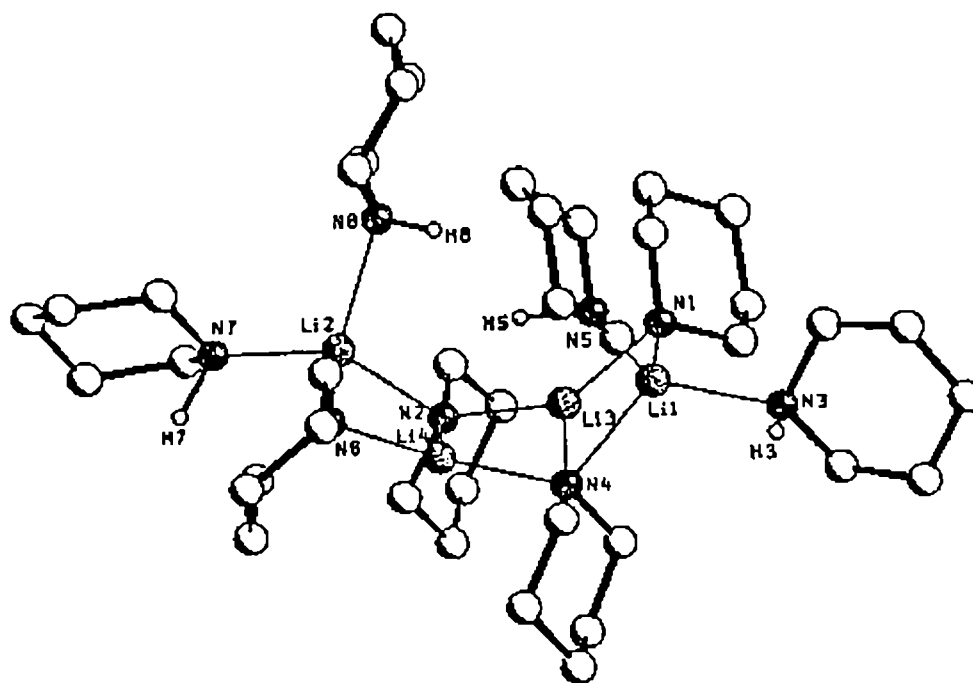


Figura 1.6. Estructura cristalográfica del piperidilamido de litio.

Este es el primer complejo oligomérico mixto 1:1 [amina.amiduro] descrito en la literatura, y, de esta forma, se pudo demostrar la hipótesis de la existencia de moléculas de amina en el reactivo litiado cuando cristaliza. La estructura consiste en una escalera cóncava de longitud limitada formada por los átomos centrales (N4-Li4-N6 144.0°, Li1-N4-Li4 117.6°, N1-Li3-N2 143.0°, Li2-N2-Li3 116.4°) y solamente los litios terminales están complejados. Como se puede observar, dos moléculas de amiduro se encuentran ubicadas muy cerca de dos moléculas de amina, mientras que otros dos amiduros se encuentran libres. La hipótesis planteada en base a los resultados de RMN-<sup>7</sup>Li está de acuerdo con la estructura cristalográfica determinada, ya que existen dos átomos de litio presentes en diferentes entornos químicos.

Como ya se mencionó, en compuestos N-litiados los grupos R no permiten que se apilen en forma análoga a los C-litiados; sin embargo la fuerte tendencia a asociarse hace que se formen estructuras en forma de escalera. Se publicaron otros agregados mixtos que forman escaleras, como, por ejemplo, el pirrolidil-litio solvatado por PMDETA (pentametildietilentriamina), [(pirrolidil-Li)<sub>3</sub>.PMDETA]<sub>2</sub>,<sup>64</sup> o un compuesto organometálico de metales alcalinos mixto, [{LiNa[N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>].OEt<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.<sup>65</sup> Recientemente, se encontró otro ejemplo de un amiduro de litio que presenta una estructura en escalera y permanece en presencia de agentes coordinantes, como THF: [PhCH<sub>2</sub>NHLi]<sub>2</sub>.THF]<sub>∞</sub>.<sup>66</sup>

Los resultados de la carbonilación de piperidil-litio en condiciones estándares, se encuentran en la Tabla 1.3. Como ya se mencionó, los únicos productos encontrados son amina y formamida, que se obtuvieron en una relación 1.6. En la Tabla se presentan los resultados de todas las experiencias realizadas ya que era crucial desde el punto de vista mecanístico y estructural determinar en forma exacta la relación de los productos de reacción. En este caso, los resultados sugieren que operan dos mecanismos en forma conjunta. Uno de ellos es el equivalente al de la carbonilación de amiduros no cíclicos, ya que, por oxidación, se obtiene piperidil-urea, **8b** (Tabla 1.4). Esto quiere decir que el intermediario **7** se encuentra en el medio de reacción y que la formamida aparece por hidrólisis de éste en condiciones estándares. Por otro lado, la reacción con posterior agregado de ciclohexanona permitió demostrar que también existe en la mezcla el intermediario carbamoilo **6**. Además, la aparición de piperidil-formamida en condiciones oxidativas, corrobora junto con los estudios de intercambio isotópico, su formación parcial previa a la oxidación y/o hidrólisis.

Conociendo la estructura en estado sólido y, por analogía con el morfolid-litio, se puede suponer entonces que el agregado mixto se mantiene en solución de THF y las moléculas de amina pueden funcionar como donores de hidrógeno.

**TABLA 1.3. Reacción de piperidil-litio con CO en THF a 0°C.**

t (min)	V <sub>CO</sub> , mL	10 <sup>3</sup> [2b], mol	Rendimiento % <sup>a</sup>		[1b] : [3b]
			1b	3b	
40	8.0	3.8	58	31	1.66
40	7.5	3.4	52	35	1.49
40	7.0	3.2	58	37	1.57
40	7.6	3.6	52	32	1.63
40	8.0	3.6	58	38	1.53
45	8.0	3.6	58	38	1.61
45	8.8	4.0	58	35	1.66
45	9.0	4.2	57	38	1.58
45	9.8	4.5	59	37	1.60
45	9.9	4.5	59	36	1.64
45	10.2	4.6	58	37	1.66
60	11.0	5.0	61	37	1.65

<sup>a</sup> Los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión.

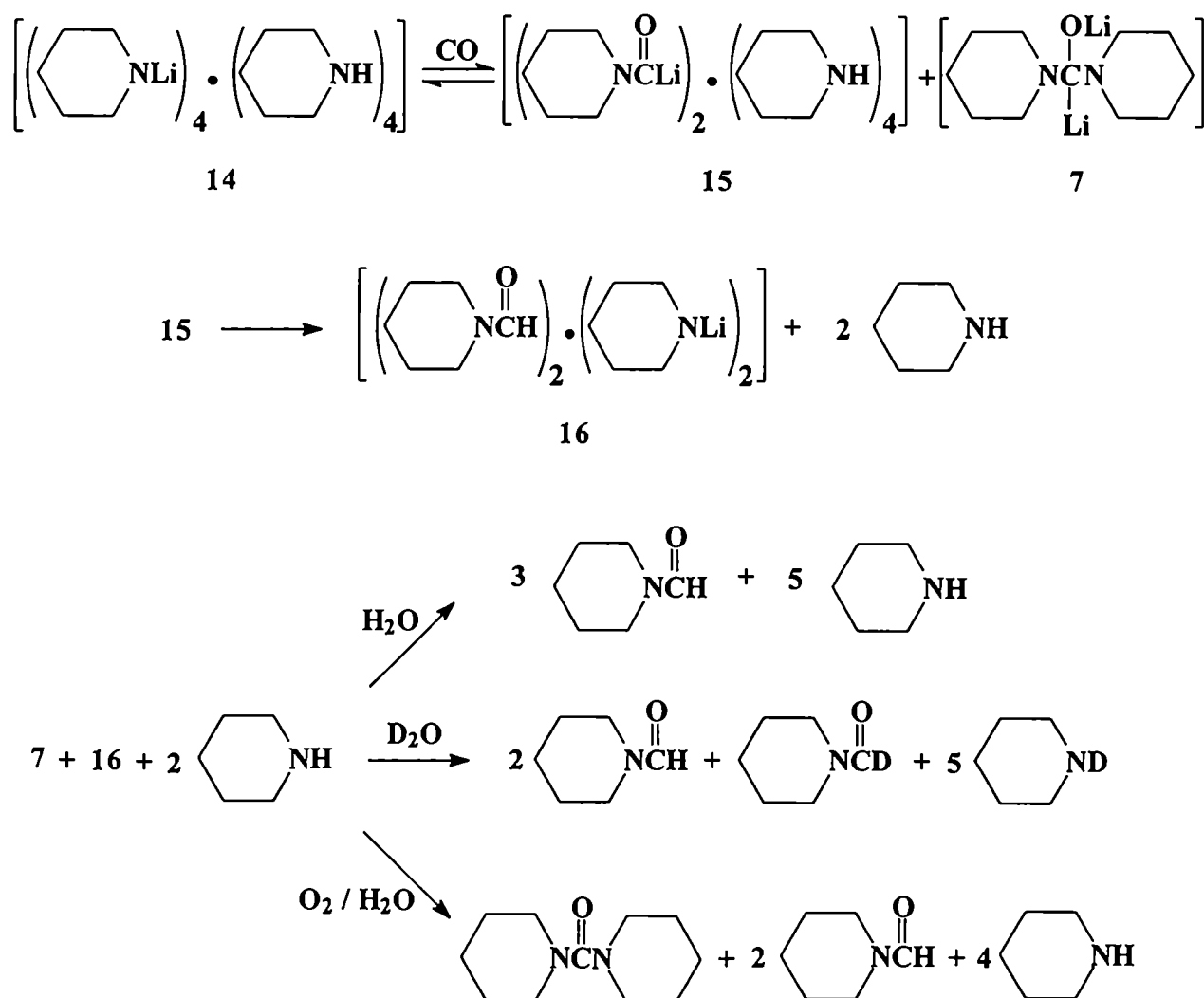
**TABLA 1.4. Reacción de piperidil-litio con CO en THF a 0°C en condiciones oxidativas.<sup>a</sup>**

t (min)	V <sub>CO</sub> , mL	10 <sup>4</sup> [2b], mol	Rendimiento %		
			1b	3b	8b
60 <sup>b</sup>	21.1	10	56	28	13
70 <sup>c</sup>	28.5	13	52	32	15
60 <sup>d</sup>	33.4	15	33	44	20
60 <sup>e</sup>	38.2	17	15	35	48
60 <sup>f</sup>	40.1	18	12	30	55

<sup>a</sup> (2b) = 2.0 x 10<sup>-3</sup> mol; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión. <sup>b</sup> (BuLi) = 2.0 x 10<sup>-3</sup> mol. <sup>c</sup> (BuLi) = 2.8 x 10<sup>-3</sup> mol. <sup>d</sup> (BuLi) = 8.0 x 10<sup>-3</sup> mol. <sup>e</sup> (BuLi) = 1.2 x 10<sup>-2</sup> mol. <sup>f</sup> (BuLi) = 2.0 x 10<sup>-2</sup> mol.

### 1.6 MECANISMO DE LA CARBONILACION DE PIPERIDIL-LITIO

Teniendo en cuenta los datos obtenidos en la reacción de piperidil-litio con CO, se puede postular que la estructura encontrada en estado sólido se mantiene en solución de THF. En el Esquema 1.7 se muestra el mecanismo que permite explicar todos los resultados experimentales.



Esquema 1.7

El agregado mixto **14** absorbe monóxido de carbono de manera tal que se producen dos intermediarios diferentes, **7** y **15**. De las dos moléculas de amiduro que se encuentran más alejadas y sin solvatar, una incorpora CO para dar un intermediario carbamoilo que inmediatamente adiciona la otra molécula de amiduro formando el intermediario esperado, el dianión de la dialquilurea, **7**. Las otras dos moléculas, que se encuentran cerca de dos moléculas de amina, incorporan CO formando el carbamoilo en el complejo **15**. En éste, la parte carbamoilo experimenta una transferencia protónica desde las moléculas de piperidina, dando lugar a la formación de otro intermediario **16**; se previene, de esta forma, una segunda carbonilación. Las otras dos moléculas de amina se separan del complejo como tales.

Teniendo en cuenta el esquema propuesto, la hidrólisis de la carbonilación debería dar amina y formamida en una relación 5:3 y, en condiciones oxidativas, deberían obtenerse amina, formamida y urea en una relación 4:2:1. El análisis cuantitativo de los productos de reacción por cromatografía gaseosa da cuenta de estos resultados, demostrando que la estructura del agregado en solución de THF es similar a la encontrada en estado sólido. El mecanismo propuesto también permite explicar los resultados obtenidos en el caso de la reacción de hidrólisis con agua deuterada (Esquema 1.7).

### **1.6.1 Carbonilación de piperidil-litio en condiciones oxidativas**

Por carbonilación de amiduros de litio de cadena abierta en condiciones oxidativas, es decir, agregado de O<sub>2</sub> previo a la hidrólisis, se obtienen tres productos: las ureas disustituidas correspondientes, **8**, oxomalonamidas, **17**, y glioxilamidas, **4**; éstas últimas en bajos porcentajes (ec. 1.8).

Los mayores rendimientos de urea provienen de las reacciones que se llevan a cabo en condiciones tales que se obtiene mayor cantidad de formamida. Cuando la reacción de hidrólisis produce altos rendimientos de tartronamida, la oxidación conduce a porcentajes más grandes de oxomalonamida.





verifica, una vez más, la formación de **7** y no de otros intermediarios policarbonilados más complejos como en el caso de la reacción con amiduros no cíclicos.

Todos los estudios experimentales llevados a cabo sobre la carbonilación de amiduros de litio cíclicos permitieron demostrar que esta reacción resulta de gran utilidad como una herramienta adicional para mostrar la existencia de agregados mixtos amina-amiduro y cómo éstos pueden afectar la reactividad y dirigir la reacción para su uso en síntesis. Debido al comportamiento particular de los reactivos cíclicos, resulta de interés estudiar la reacción teniendo en cuenta otros aspectos, como por ejemplo el posible efecto que tenga la presencia de metales de transición en el medio de reacción, o testear la posibilidad de generación de radicales libres.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Wallis, E. S.; Adams, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3838.
- <sup>2</sup> Wardell, J. L. in *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 1* (Eds.: Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W.), Pergamon Press, Oxford, **1982**.
- <sup>3</sup> Lambert, C.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1129.
- <sup>4</sup> a) Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 421; b) Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765.
- <sup>5</sup> a) Galiano-Roth, A. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6772; b) Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5053.
- <sup>6</sup> Bernstein, M. P.; Romesberg, F. E.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B.; Liu, Q. Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100.
- <sup>7</sup> Hilmersson, G.; Arvidsson, P. I.; Davidsson, Ö.; Hakansson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8143.
- <sup>8</sup> a) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Kruglyak, D.; Collum, D. B.; Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5748. b) Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4081; c) Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751.
- <sup>9</sup> Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Schleyer, P. v. R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 672.
- <sup>10</sup> Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501.
- <sup>11</sup> Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Wade, K. *Organometallic Compounds, Vol. 1*, Methuen, London, **1967**, p. 1.
- <sup>12</sup> Bühl, M.; van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R.; Fleischer, U.; Kutzelnigg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2459.
- <sup>13</sup> Andrews, L.; Carver, T. G. *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 1743.
- <sup>14</sup> Kaufmann, E.; Raghavachari, K.; Reed, A. E.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1988**, *7*, 1597.
- <sup>15</sup> Armstrong, D. R.; Barr, D.; Clegg, W.; Hodgson, S. M.; Mulvey, R. E.; Reed, D.; Snaith, R.; Wright, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4719.
- <sup>16</sup> Dietrich, H. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 681.
- <sup>17</sup> Weiss, E.; Heucken, G. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 265.
- <sup>18</sup> Koster, H.; Thoennes, D.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *160*, 1.

- 
- <sup>19</sup> Ogle, C. A.; Huckabee, B. K.; Johnson IV, H. C.; Sims, P. F.; Winslow, S. D.; Pinkerton, A. A. *Organometallics* **1993**, *12*, 1960.
- <sup>20</sup> Zerger, R. P.; Rhine, W. E.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6048.
- <sup>21</sup> Siemeling, U.; Redecker, T.; Neumann, B.; Stammeler, H-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5507.
- <sup>22</sup> Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3157.
- <sup>23</sup> Jackman, L. M.; Scartmouzos, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4627.
- <sup>24</sup> Bergander, K.; He, R.; Chandrakumar, N.; Eppers, O.; Günther, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5861.
- <sup>25</sup> Bartletti, R. A.; Dias, H. V. R.; Power, P. P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 1.
- <sup>26</sup> Beno, M. A.; Hope, H.; Olmstead, M. M.; Power, P. P. *Organometallics* **1985**, *4*, 2117.
- <sup>27</sup> Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 794.
- <sup>28</sup> a) Hüls, D.; Günther, H.; van Koten, G.; Wijkens, P.; Jastrzebski, J. T. B. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2629; b) Khanjin, N. A.; Menger, F. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8923.
- <sup>29</sup> a) Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8674; b) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567.
- <sup>30</sup> a) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805; b) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z.; Loosli, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810.
- <sup>31</sup> Eppers, O.; Günther, M. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2553.
- <sup>32</sup> Galiano-Roth, A. S.; Michaelides, E. M.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2658.
- <sup>33</sup> Li, X.; Pun, H.; Jiang, X. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3699.
- <sup>34</sup> Harder, S.; Lutz, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 5173.
- <sup>35</sup> Jackman, L. M.; Dunne, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2805.
- <sup>36</sup> a) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R.; Wright, D. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 716; b) Bartlett, Z. A.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6509.
- <sup>37</sup> Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1987**, *27*, 169.
- <sup>38</sup> Clegg, W.; Mair, F. S.; O'Neil, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3388.
- <sup>39</sup> Nichols, M. A.; Waldmüller, D.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1153.
- <sup>40</sup> a) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187; b) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198.

- 
- <sup>41</sup> van Vliet, G. L. J.; de Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Klumpp, G. W.; Spek, A. L.; Lutz, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1091.
- <sup>42</sup> a) Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 373; b) Williard, P. G.; Hintze, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5539.
- <sup>43</sup> a) Jackman, L. M.; Scarmoutzos, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5348; b) Jackman, L. M.; Scarmoutzos, L. M.; Porter, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6524.
- <sup>44</sup> Kallman, N.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7466.
- <sup>45</sup> Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9863.
- <sup>46</sup> Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042.
- <sup>47</sup> Hilmersson, G.; Ahlberg, P.; Davidsson, Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3539.
- <sup>48</sup> Lucht, B. L.; Bernstein, M. P.; Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10707.
- <sup>49</sup> Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575.
- <sup>50</sup> Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7949.
- <sup>51</sup> DePue, J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5518.
- <sup>52</sup> a) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 285; b) Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 469.
- <sup>53</sup> Nudelman, N. S. "Carbonylation of Main-Group Organometal Compounds" in *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*; Patai, S., Ed.; Wiley, Chichester, **1989**.
- <sup>54</sup> Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 134.
- <sup>55</sup> Rautenstrauch, V.; Joyeaux, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 83.
- <sup>56</sup> Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. S.; Pérez, D. G. *Synthesis* **1990**, 917.
- <sup>57</sup> Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408.
- <sup>58</sup> Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. S.; Furlong, J. P. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847.
- <sup>59</sup> Wanat, R. A.; Collum, D. B.; Van Duyne, G.; Clardy, J.; DePue, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3415.
- <sup>60</sup> Clegg, W.; Mac Gregor, M.; Mulvey, R. E.; O'Neil, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 93.
- <sup>61</sup> Williard, P. G.; Sun, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11693.

- 
- <sup>62</sup> Elschenbroich, Ch.; Salzer, A. In *Organometallics* 2<sup>a</sup> Ed., VCH, New York, 1992.
- <sup>63</sup> Boche, G.; Langlotz, I.; Marsch, K. H.; Nudelman, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1205.
- <sup>64</sup> Armstrong, D. R.; Barr, D.; Clegg, W.; Mulvey, R. E.; Reed, D.; Snaith, R.; Wade, K. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, 869.
- <sup>65</sup> Baker, D. R.; Mulvey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6472.
- <sup>66</sup> Clegg, W.; Liddle, S. T.; Mulvey, R. E.; Robertson, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1999**, 511.



## ***CAPITULO 2***

### ***COMPLEJOS HETEROBIMETALICOS CON SALES DE METALES DE TRANSICION. CARBONILACION EN PRESENCIA DE INHIBIDORES RADICALARIOS***





## 2.1 COMPLEJOS HETEROMETÁLICOS

En los últimos años creció enormemente el estudio sobre la formación de clusters de metales de transición. El interés en estos compuestos reside en la importancia que tienen los catalizadores metálicos en procesos químicos industriales. Ya se han utilizado clusters metálicos como catalizadores homogéneos y también se están analizando como precursores para catálisis heterogénea. Se describen en la literatura recientes complejos en los que existe una unión metal-metal, tanto homo- como heteronucleares;<sup>1,2</sup> sin embargo, aunque se emplean ampliamente, aún no se explica en forma completa la naturaleza de esta unión. En la actualidad existe una intensa investigación en el desarrollo de este tipo de compuestos organometálicos, principalmente los heterobimetálicos, debido a su especial reactividad, potencial actividad catalítica e interesante uso para el diseño de nuevos materiales.<sup>3,4</sup> Algunos óxidos de Al-Mo parecen tener interesantes usos en las industrias textil, cerámica y farmacéutica.<sup>5</sup> Se sintetizaron y determinaron las estructuras en estado sólido y propiedades físicas y químicas de algunos compuestos orgánicos heterobimetálicos, como por ejemplo, alcóxidos fluorados de Li-Pb(II) (Figura 2.1),<sup>6</sup> Na-Cu(I),<sup>7</sup> Na-Zr(II),<sup>8</sup> Ba-Cu(I),<sup>9</sup> y complejos binucleares Li-Pd (Figura 2.2).<sup>10</sup> También son de relevancia aquellos complejos estabilizados por alguna molécula puente; por ejemplo, centros bimetálicos con puentes carboxilatos son importantes desde el punto de vista biológico, ya que parece que constituyen una clase de sitios activos de metaloenzimas.<sup>2</sup>

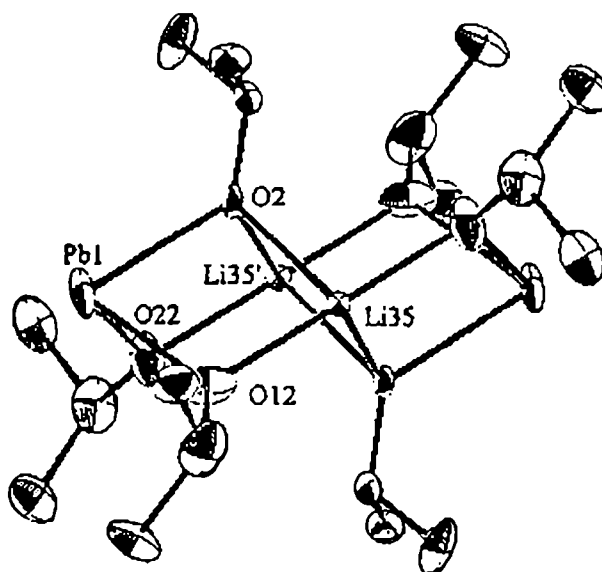


Figura 2.1. Estructura cristalográfica de [Pb<sub>2</sub>Li<sub>2</sub>(HFIP)<sub>6</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]

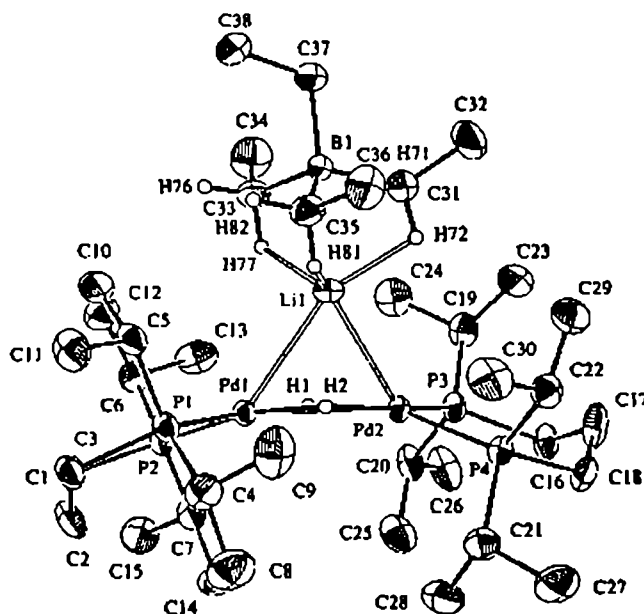


Figura 2.2. Estructura cristalográfica de  $[(dipp)-Pd]_2(\mu-H)_2.LiBet_4$

## 2.2 CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO EN PRESENCIA DE METALES DE TRANSICION

Como se vio en el capítulo anterior, la introducción de monóxido de carbono en moléculas orgánicas tiene gran importancia en síntesis, y muchas investigaciones en reacciones de carbonilación se centraron en el uso de metales de transición, caracterizándose una gran variedad de complejos metálicos que pueden utilizarse como catalizadores o en cantidades estequiométricas.<sup>11</sup> Por otra parte, el monóxido de carbono es prácticamente un gas inerte, y necesita ser activado para que reaccione; en general, se usan catalizadores organometálicos complejos, principalmente basados en metales de transición tardíos.<sup>12,13</sup>

Por ejemplo, se estudió la inserción directa de CO en la unión N-C de aminas utilizando complejos de platino o paladio.<sup>14,15</sup> La carbonilación de aminas es un proceso interesante, útil para la preparación de moléculas de interés industrial,<sup>16,17,18</sup> y para la síntesis de "fine chemicals"<sup>19,20,21</sup> y productos naturales.<sup>22</sup> Recientemente, se logró la inserción simultánea de CO y un grupo tiol aromático en uniones múltiples carbono-carbono utilizando complejos de Pd.<sup>23</sup>

Resultó de interés entonces, estudiar el efecto de metales de transición sobre la distribución de productos y velocidad de la carbonilación de amiduros de litio. Para ello, se estudió la reacción de morfolil-amiduro de litio, **2a**, y piperidil-amiduro de litio, **2b**, en presencia de sales de metales de transición: NiCl<sub>2</sub>, CuCl, CoCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>, previamente anhidrizadas. Las experiencias realizadas fueron las siguientes:

Experiencia I: se colocó en el balón de reacción la sal y el THF; después de agitar, se agregó el amiduro disuelto en THF y se inyectó la corriente de CO.

Experiencia II: se colocó en el balón de reacción la sal y el THF y se inyectó CO hasta que no se observó más absorción. Se agregó la solución de amiduro en THF y se dejó reaccionar en presencia de CO.

Experiencia III: se preparó el amiduro en presencia de la sal directamente en el balón de reacción. Una vez seco el amiduro, se disolvió en THF y se inyectó la corriente de CO.

El objetivo en cada una de ellas fue examinar distintos efectos de complejación y ver cómo estos complejos pueden influir en la reacción.

I) complejación de la sal con THF: [(X<sub>n</sub>M).THF]<sub>m</sub>, y reacción del amiduro con CO en presencia del complejo.

II) complejación de la sal con CO [(X<sub>n</sub>M).(CO)<sub>m</sub>], y reacción del amiduro con el complejo en presencia de CO.

III) complejación de la sal con el amiduro: [(X<sub>n</sub>M).(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NLi)<sub>m</sub>], y reacción del agregado mixto con CO.

Los distintos ensayos fueron siempre comparados con un blanco y se agregó la cantidad de sal necesaria para lograr una relación 1:1 sal:amiduro.

### **2.2.1 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de NiCl<sub>2</sub>**

En la Tabla 2.1 se muestran los resultados para la reacción de morfolil-litio, **2a**, con CO en THF en presencia de NiCl<sub>2</sub>; como la reacción es heterogénea, es muy sensible a pequeñas variaciones en las condiciones de reacción, como velocidad de agitación, geometría del balón de reacción, etc., y puede haber mínimas diferencias de una reacción a otra. La entrada denominada "blanco" significa que la reacción fue llevada a cabo en ausencia de sal. Aunque solamente se detalla un resultado, la reacción blanco se llevó a cabo todas las veces en forma paralela a cualquier reacción en presencia de sal, para evitar

así cualquier efecto indeseable, como humedad, variaciones leves en el solvente y/o reactivo, velocidad de agitación, etc.

**TABLA 2.1. Reacción de morfolil-litio con CO en presencia de NiCl<sub>2</sub> en THF a 0°C.<sup>a</sup>**

Método	sal, 10 <sup>4</sup> mol	t <sub>1/2</sub> , min	t <sub>r</sub> , min <sup>b</sup>	V <sub>CO</sub> , mL	1a, 10 <sup>4</sup> mol	3a, 10 <sup>4</sup> mol
Blanco	-	1.5	30	9.0	4.0	3.9
I	3.9	6.0	30	8.8	4.0	3.8
I	3.5	1.5	30	8.2	3.9	3.7
I	3.7	4.0	30	7.9	4.1	3.7
I	2.2	1.5	35	8.2	4.0	3.7
II	3.9	15.0	30	3.7	3.8	3.7
II	3.6	5.0	30	3.0	3.8	3.6
II	4.1	6.0	30	3.5	3.8	3.8
II	2.0	10.0	40	3.2	3.7	3.6
III	3.6	6.0	30	2.5	5.0	3.2
III	3.5	7.0	30	2.4	5.6	3.0
III	4.7	15.0	30	1.2	6.1	2.0
III	1.9	10.0	40	3.9	5.5	3.0

<sup>a</sup> [2a] = 4.10<sup>-4</sup> mol. <sup>b</sup> tiempo total de reacción.

Como se vio en el capítulo anterior, el único producto de la reacción es 4-formilmorfolina, **3a**, que se obtiene con una cantidad equimolar de morfolina, **1a**, ya que este amiduro de litio forma un agregado mixto del tipo [(amina).(amiduro)]. En presencia de NiCl<sub>2</sub> no se observaron efectos significativos sobre la distribución de productos. El t<sub>1/2</sub> se incrementó, en algunos casos, posiblemente debido a un pobre mezclado de los reactivos a causa de residuos de sal no disueltos, pero el tiempo global de reacción y el volumen de CO absorbido fueron los mismos que en el blanco cuando la reacción se llevó a cabo según los métodos I y II. En las experiencias III, hubo una parcial inhibición de la carbonilación y el porcentaje de formamida obtenido fue algo menor que en la reacción en ausencia de sal; además, el reactivo se recuperó totalmente como amina. Este resultado está indicando la posible formación de un complejo entre el amiduro y el NiCl<sub>2</sub> de tipo

binuclear heterometálico<sup>24</sup> Li-Ni, el cual inhibe parcialmente la absorción de CO. Recientemente se describieron complejos de citratos con uniones Li-Ni, precursores para la preparación de óxidos de Li y Ni, de gran utilidad como electrodos de inserción.<sup>25</sup>

### 2.2.2 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de CuCl

En la Tabla 2.2 se muestran los resultados de la carbonilación en presencia de CuCl. Se observó una fuerte inhibición de la carbonilación; la velocidad de reacción y la cantidad de CO absorbido disminuyeron; aunque ocurre algo de absorción, se obtuvieron sólo pequeñas cantidades de morfolil-formamida, y el reactivo se recuperó como amina.

**TABLA 2.2. Reacción de morfolil-litio con CO en presencia de CuCl en THF a 0°C.<sup>a</sup>**

Método	sal, 10 <sup>4</sup> mol	t <sub>1/2</sub> , min	t <sub>T</sub> , min <sup>b</sup>	V <sub>CO</sub> , mL	1a, 10 <sup>4</sup> mol	3a, 10 <sup>4</sup> mol
Blanco	-	1.5	30	9.0	4.0	3.9
I	3.7	8.0	40	1.3	6.6	0.6
I	3.8	7.0	40	1.0	7.0	
I	3.7	10.0	40	2.5	6.5	1.1
I	0.7	1.5	30	6.0	4.7	3.1
II	3.9	15.0	80	3.3	6.3	1.5
II	3.9	15.0	60	3.0	6.2	1.2
II	3.6	12.0	55	2.1	6.7	1.0
II	0.8	10.0	55	6.0	5.0	2.8
III	3.8	20.0	80	2.0	6.8	0.8
III	3.9	20.0	80	1.5	6.9	0.5
III	3.6	18.0	65	1.0	7.4	
III	1.0	15.0	55	0.8	7.6	-

<sup>a</sup> [2a] = 4.10<sup>-4</sup> mol. <sup>b</sup> tiempo total de reacción.

Probablemente, se forma un complejo entre la sal y el reactivo, a través del átomo de litio, el cual evita la activación del CO (por coordinación del CO al litio), necesaria para que tenga lugar la carbonilación. En esta reacción pueden formarse heterocupratos, que han sido revisados recientemente como reactivos organometálicos muy importantes desde el

punto de vista sintético.<sup>26</sup> Los organocupratos tienen un rol relevante ya que pueden utilizarse en una gran variedad de reacciones de formación de uniones carbono-carbono. Sin embargo, en muchos casos el mecanismo se mantiene indeterminado; una de las razones principales es la compleja naturaleza de estos compuestos.<sup>27</sup> Determinaciones cinéticas y estudios espectroscópicos permiten resolver parcialmente este problema cuando no se puede realizar estudios de difracción por rayos X.

Puede observarse que en las experiencias I y III, en las que la formación del heterocuprato es más probable, es donde menor cantidad de formamida se obtuvo. En el método II, la mayor parte de la absorción de CO ocurre antes de que el amiduro sea adicionado; esto podría indicar que se forma previamente un complejo entre la sal y CO, el cual puede transferir un ligando al reactivo y el amiduro se carbonila parcialmente.

### 2.2.3 Carbonilación de morfolil-litio en presencia de $\text{CoCl}_2$ y $\text{CrCl}_3$

En presencia de  $\text{CoCl}_2$  y  $\text{CrCl}_3$ , prácticamente no hubo absorción de CO (Tabla 2.3) y, en ambos casos, el reactivo se recuperó casi totalmente como amina.

**TABLA 2.3. Reacción de morfolil-litio con CO en presencia de  $\text{CoCl}_2$  y  $\text{CrCl}_3$  en THF.<sup>a</sup>**

$\text{MX}_n$	Método	sal, $10^4$ mol	$t_{1/2}$ , min	$t_T$ , min <sup>b</sup>	$V_{\text{CO}}$ , mL	1a, $10^4$ mol	3a, $10^4$ mol
	Blanco	-	1.5	30	9.0	4.0	3.9
$\text{CoCl}_2$	I	3.9	0.5	10	0.4	7.5	
	I	3.5	1.0	10	0.5	7.6	0.2
	II	4.2	-	10	-	7.6	-
	II	3.6	-	10	-	7.7	-
	III	3.9	-	10	-	7.8	-
	III	3.8	-	10	-	8.0	-
$\text{CrCl}_3$	I	5.2	2.0	10	0.4	7.8	
	I	4.1	-	10	-	7.9	-
	II	4.6	1.0	10	0.4	8.0	-
	II	3.8	-	10	-	7.8	-
	III	5.0	10	30	1.0	7.5	0.4
	III	3.8	-	10	-	7.9	-

<sup>a</sup> 0 °C,  $[\text{2a}] = 4 \cdot 10^{-4}$  mol. <sup>b</sup> tiempo total de reacción.

Este resultado puede interpretarse mediante una complejación del reactivo con la sal, probablemente a través de una coordinación metal-metal, que previene su carbonilación.

Como ya se mencionó, en la química de metales de transición se conocen muchos compuestos binucleares heterometálicos, de gran interés debido a su relación con catalizadores heterogéneos Fisher-Tropsch y de gran aplicación en la Química de óxido-reducción del carbono. Estos complejos bimetalicos consisten en metales de transición tardíos interaccionando con metales de transición tempranos a través de la denominada SMSI (strong metal-support interaction). Para mantener cercanos ambos metales se utilizan, en general, ligandos con posibilidad de formar puentes para aumentar así su estabilidad.<sup>28</sup> Recientemente, también se describieron complejos de citratos con uniones Li-Co, similares a los mencionados para el caso de níquel. Estos complejos resultaron ser útiles como precursores para la preparación de óxidos de Li y Co, utilizados como materiales electródicos de inserción.<sup>29</sup> También se conocen algunos complejos con uniones N-metal de metales de transición tardíos. Estos compuestos son raros pero muy interesantes, debido a que las uniones metal-N son relativamente débiles y, por lo tanto, exhiben reactividades inusuales.<sup>30</sup>

#### **2.2.4 Análisis por <sup>13</sup>C NMR del morfolil-litio preparado en presencia de NiCl<sub>2</sub> y CuCl**

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear es una herramienta de gran utilidad, ya que permite obtener evidencias sobre la naturaleza de diversas uniones. Tanto Ni(II) como Cu(I) son diamagnéticos, por lo tanto se intentó analizar la posibilidad de formación de un complejo entre **2a** y NiCl<sub>2</sub> o CuCl mediante espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C. Como ya se mencionó, los carbonos α al nitrógeno de las aminas sufren un corrimiento hacia mayores desplazamientos químicos cuando son sometidos a litiación. Como demostramos, el morfolil-litio forma un agregado mixto 1:1 con moléculas de amina, que se mantiene aun en solución de THF, y el Cα presenta un desplazamiento químico δ = 53.5; en cambio, cuando no hay moléculas de amina presentes (amiduro preparado a partir de exceso de *n*-butil-litio) el desplazamiento es de 56.5 ppm.

Entonces, el amiduro se preparó como en la experiencia III, es decir, en presencia de la sal correspondiente, directamente en el tubo de RMN y se realizó el espectro de RMN-<sup>13</sup>C. Tanto en presencia de la sal de Ni(II) como de Cu(I) se obtuvieron valores intermedios para el Cα: 54.8 y 55.3 ppm, respectivamente. Este resultado podría indicar



que se está formando un complejo entre el amiduro y los dos metales, en los cuales Ni (o Cu) se une parcialmente al Li; de esta forma se desplazan del agregado mixto moléculas de morfolina, haciendo que la señal se corra a campos más bajos, como ocurre, por ejemplo, en algunos heterocupratos.<sup>31</sup>

### 2.2.5 Análisis de la estructura de los complejos heterobimetálicos.

Con el fin de proponer una estructura para los posibles complejos heterometálicos, además de todas las evidencias experimentales observadas, hay que analizar también la coordinación del metal.

El Ni (II) es un ion  $d^8$  y forma complejos fundamentalmente con estereoquímica octaédrica y cuadrada plana, aunque también se conocen algunos tetraédricos. Los complejos con geometría cuadrada plana son diamagnéticos; este tipo de geometría ofrece la posibilidad de acomodar los 8 electrones en 4 orbitales inferiores, dejando el superior vacío, por lo que energéticamente es la preferible.

El Co (II) es un ion  $d^7$  y para un ion de este tipo, las energías de campo ligante para la forma tetraédrica (usualmente azul intenso), son sólo ligeramente superiores a las de la octaédrica (rojizos o púrpura). Esta última es la preferible, aunque se conocen muchos complejos tetraédricos.

El Cu (I) es un ion  $d^{10}$ , de número de coordinación 4 y usualmente da estructuras tetraédricas o cuadradas planas; en los heteroalquilocupratos, el Cu generalmente está coordinado a átomos de Li y otros átomos donores de electrones.

El Cr (III) es un ion  $d^3$  y forma complejos prácticamente con cualquier especie capaz de donar un par electrónico. La mayor parte de estos complejos es octaédrica y el Cr se encuentra hexacoordinado.

En la Figura 2.3 se muestran las estructuras de los posibles complejos heterobimetálicos formados entre el morfolid-litio y las sales de metales de transición. En presencia de CO, además, puede haber intercambio de ligandos y puede formar parte de la esfera de coordinación del metal en reemplazo de algún átomo de cloro.

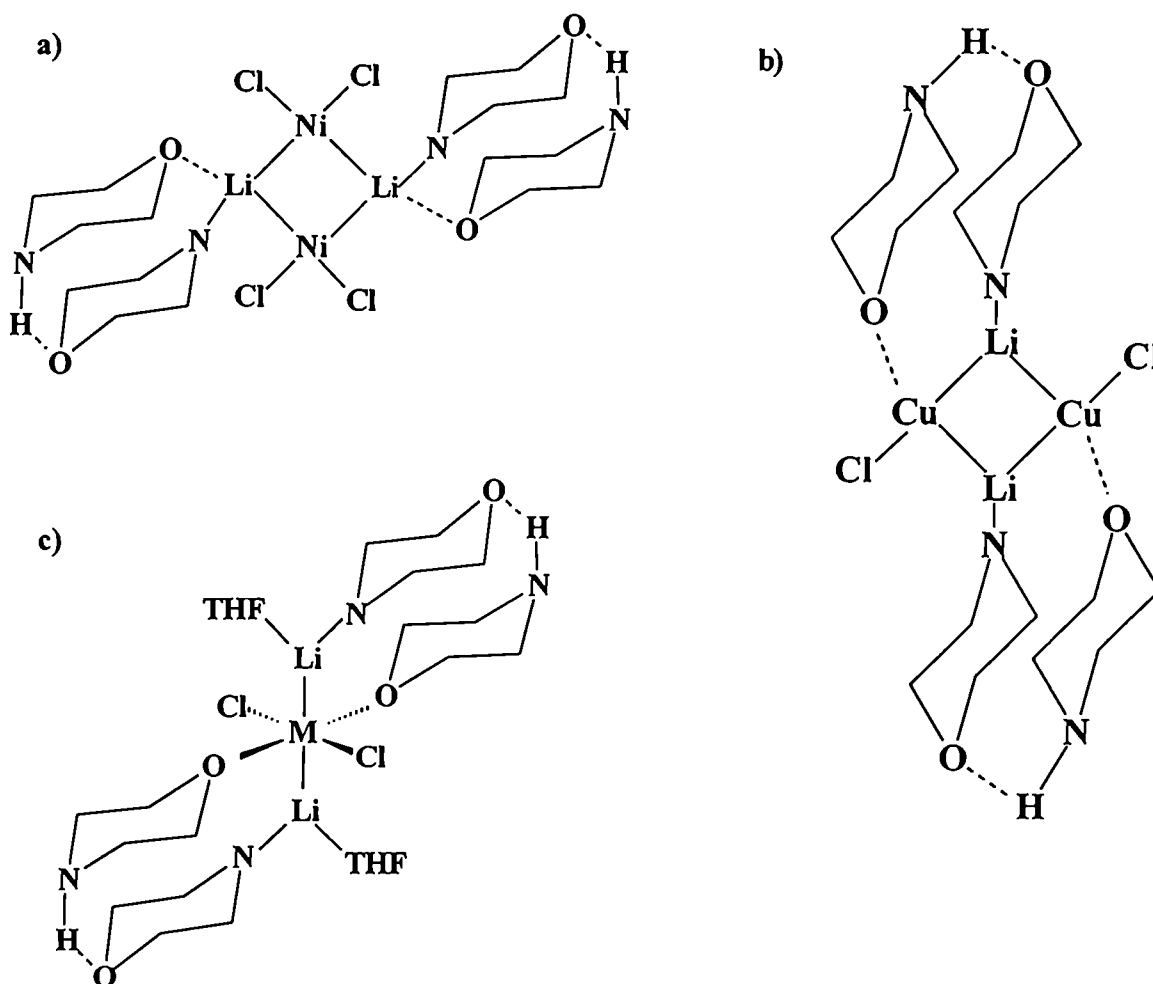


Figura 2.3. Posibles estructuras de complejos heterobimetálicos entre morfollitio y  
a) NiCl<sub>2</sub>; b) CuCl; c) CoCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>

### 2.2.6 Carbonilación de piperidil-litio en presencia de NiCl<sub>2</sub>, CuCl, CoCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>

En la Tabla 2.4 se muestran los resultados de la reacción de piperidil-litio, **2b**, con CO en THF en presencia sales de metales de transición. La entrada denominada "blanco" significa que la reacción fue llevada a cabo en ausencia de sal; en este caso, se obtienen piperidina, **1b**, y 1-formilpiperidina, **3b**, en una relación 5:3. En presencia de NiCl<sub>2</sub>

prácticamente no se observaron efectos; sólo hubo un pequeño aumento en los tiempos medios de reacción. En el método III, se obtuvo menor rendimiento de formamida; esto indica que, también en este caso, se formaría un complejo entre la sal y el amiduro.

**TABLA 2.4. Reacción de piperidil-litio, 2b, con CO en THF a 0 °C en presencia de sales de metales de transición.**

MX <sub>n</sub>	Método	sal, 10 <sup>4</sup> mol	t <sub>1/2</sub> , min	t <sub>T</sub> , min <sup>b</sup>	V <sub>CO</sub> , mL	1b, 10 <sup>4</sup> mol	3b, 10 <sup>4</sup> mol
	Blanco	-	3.0	45	7.0	4.8	2.9
NiCl <sub>2</sub>	I	3.9	8.0	60	6.4	4.5	2.6
	II	3.5	10.0	50	6.5	4.6	2.7
	III	3.8	9.0	55	6.6	4.6	2.7
CuCl	I	3.6	4.0	10	0.8	7.7	0.3
	II	3.9	5.0	10	0.6	7.8	0.3
	III	3.8	-	10	-	8.0	
CoCl <sub>2</sub>	I	4.2	5.0	15	1.0	7.1	0.5
	II	4.1		10		7.8	
	III	3.6	-	10		8.0	-
CrCl <sub>3</sub>	I	3.8		10	-	7.8	
	II	3.5		10		7.6	
	III	3.4		10	-	7.9	-

<sup>a</sup> [2b] = 4.10<sup>-4</sup> mol. <sup>b</sup> tiempo total de reacción.

En presencia de las otras sales (CuCl, CoCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>), hubo una inhibición casi completa de la carbonilación y el reactivo litiado, en todos los casos, se recuperó totalmente como amina. Estos resultados pueden explicarse mediante la formación de complejos mixtos heterometálicos, como ya se explicó para el morfolil-litio, en los que se halla presente una unión Li-metal.

Se realizó el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del piperidil-litio en presencia de NiCl<sub>2</sub> y se observó que el desplazamiento químico del C $\alpha$  fue  $\delta = 56.6$ . El C $\alpha$  del amiduro en ausencia de sal presenta una señal a 55.9 ppm, mientras que preparado con exceso de *n*-nutil-litio es de 57.3 ppm. Como en el caso del morfolil-litio, la señal del C $\alpha$  para 2b en

presencia de  $\text{NiCl}_2$  es intermedia, sugiriendo que el Ni podría unirse a Li, desplazando las moléculas de **1b** del agregado.

La formación de este tipo de compuestos, además de favorecer la ruptura del agregado mixto con amina, impide la activación del monóxido de carbono, ya que el metal está complejando parcialmente el átomo de litio, impidiendo de esta forma, la incorporación de CO para dar lugar a la dialquilformamida.

Una vez más, los amiduros de litio cíclicos estudiados, morfolil-litio y piperidil-litio, mostraron un comportamiento frente al CO diferente a los de cadena abierta, ya que estos últimos dan lugar a los mismos resultados tanto en ausencia como en presencia de las sales utilizadas. Los reactivos cíclicos, en presencia de sales de metales de transición, en cambio, tienden a formar complejos organometálicos binucleares heterometálicos. Hasta hace pocos años todavía no se conocían compuestos con uniones Li-metal, pero recientemente se describieron algunos con uniones Li-Fe,<sup>32</sup> de reactividad particular, Li-Ni o Li-Co (complejos citratos), utilizados en el diseño de nuevos materiales y Li-Al.<sup>33</sup>

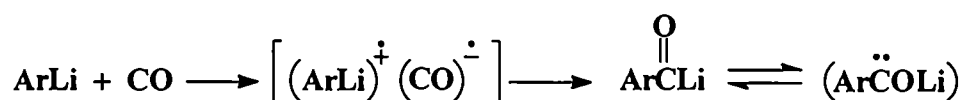
### **2.3 CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO. ¿MECANISMO POLAR O TRANSFERENCIA ELECTRONICA?**

Evidencias experimentales<sup>34, 35, 36</sup> y teóricas<sup>37,38</sup> permiten reconocer en la actualidad la existencia de reacciones de transferencia electrónica en Química Orgánica. Para reacciones polares, se considera que los electrones se mueven de a pares; la idea de una transferencia de un solo electrón (SET) se asocia solamente con la producción de radicales libres. El reconocimiento de la SET en reacciones orgánicas es un nuevo concepto que creció enormemente en los últimos años, principalmente en aquellas que involucran reactivos organometálicos. Muchas reacciones clásicas, que se creían transcurrir por un mecanismo polar, como la reacción de Cannizzaro,<sup>39</sup> la reacción de Grignard,<sup>40</sup> o el intercambio metal-halógeno,<sup>41</sup> en realidad ocurren mediante una serie de pasos en los que la transferencia electrónica juega un rol muy importante.<sup>42</sup>

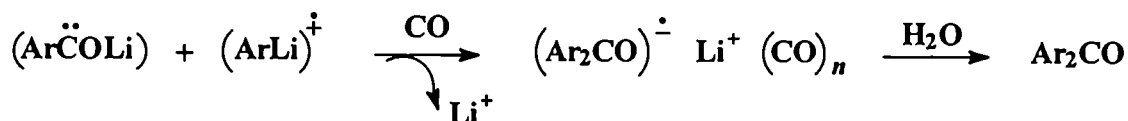
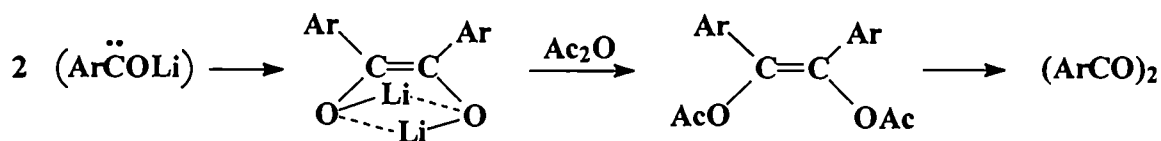
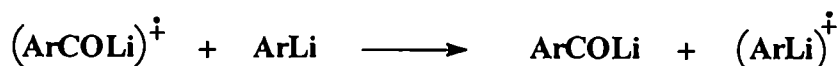
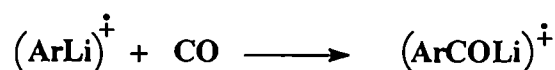
Como ya se vio, la carbonilación de compuestos organolíticos constituye una herramienta muy importante en Síntesis ya que da lugar a la formación de numerosos compuestos carbonílicos y carboxílicos complejos. Recientemente se observó que varias reacciones de adición de reactivos organolíticos a compuestos carbonílicos proceden mediante un mecanismo de transferencia electrónica.<sup>43,44,45</sup>

En nuestro laboratorio se encontraron evidencias sobre los distintos mecanismos que tienen lugar para la reacción de diferentes reactivos organolíticos con CO; por ejemplo, se demostró por mediciones de EPR y espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C que la carbonilación de aril-litios ocurre a través de especies paramagnéticas y el primer paso de reacción, determinante de la velocidad, consiste en una transferencia electrónica del aril-litio al CO (Esquema 2.1).<sup>36</sup> Además, se observó una inhibición en la absorción de CO cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de inhibidores radicalarios, sugiriendo que los radicales se forman al comienzo de la misma.

### Iniciación



### Propagación



Esquema 2.1

En el caso de amiduros de litio, algunos estudios sugieren que reaccionan por un mecanismo polar,<sup>46,47</sup> mientras que otros indican que estos compuestos se pueden comportar como donores de un electrón en presencia de compuestos deficientes de electrones.<sup>48,49</sup> Resultó de interés, entonces, estudiar la reacción de amiduros de litio con

monóxido de carbono en presencia de inhibidores radicalarios para analizar si ocurre mediante un mecanismo polar o mediante SET.

## 2.4 CARBONILACION EN PRESENCIA DE INHIBIDORES RADICALARIOS

### 2.4.1 Reacción de morfolil-litio con CO

*p*-Hidroquinona y quinhidrona se utilizan ampliamente como inhibidores en polimerizaciones radicalarias,<sup>50</sup> ya que pueden formar radicales estables por pérdida de un electrón. El iodo también actúa como inhibidor de reacciones radicalarias, debido a que puede formar la especie I<sup>•</sup>, muy poco reactivo. Estos atrapanes de radicales son los mismos que se usaron en nuestro laboratorio en la reacción de aril-litios con CO, y mostraron ser efectivos como inhibidores de la reacción, sugiriendo que ocurre formación de pares **catión radical-anión radical** en los primeros pasos de la reacción.

El objetivo de utilizar estas sustancias en la reacción de amidos de litio con CO es analizar su efecto sobre la velocidad, el rendimiento y la distribución de los productos, y determinar si la carbonilación transcurre mediante un mecanismo de transferencia electrónica (en el caso de que se observara una inhibición en la cantidad de CO absorbido) o por un mecanismo polar como el propuesto en el capítulo 1 (si no existen variaciones respecto de la reacción en ausencia de los atrapadores).

Teniendo en cuenta que algunos compuestos organolíticos pueden reaccionar con estos reactivos; se examinó esta posibilidad y en ningún caso se observó reacción con los amidos de litio utilizados, bajo las mismas condiciones experimentales y en los tiempos de la carbonilación.

Se llevó a cabo la reacción de morfolil-litio, **2a**, con CO en THF a 0°C en presencia de *p*-hidroquinona, quinhidrona y iodo (Tabla 2.5). Como se puede observar, la presencia de atrapadores de radicales *no ha tenido efecto* alguno sobre la absorción de monóxido de carbono. Los tiempos de reacción se mantuvieron y tampoco se modificó la distribución de los productos, independientemente de la cantidad utilizada. Los únicos productos encontrados fueron 4-formilmorfolina, **3a**, y morfolina, **1a**, en relación 1:1, igual que en la reacción en ausencia de los inhibidores. La pequeña disminución (< 5 %) que se produjo en la absorción de CO respecto del blanco, principalmente en la reacción con cantidades equimolares de reactivo litiado e inhibidor, puede deberse a algunos residuos de atrapador no disueltos completamente en THF.

**TABLA 2.5. Reacción de morfolil-litio, 2a,<sup>a</sup> con CO en THF a 0°C en presencia de inhibidores radicalarios.**

inhibidor	[inhib.] / [2a] %	t <sub>r</sub> , min	V <sub>CO</sub> , mL	1a, 10 <sup>4</sup> mol	3a, 10 <sup>4</sup> mol
-		30	9.0	4.0	3.9
<i>p</i> -hidroquinona	10	30	8.8	3.9	3.6
	50	30	8.7	3.9	3.7
	100	30	8.5	4.0	3.6
quinhidrona	10	30	8.8	4.0	3.8
	50	30	8.6	3.9	3.7
	100	30	8.5	3.9	3.6
iodo	50	30	8.7	4.1	3.6
	100	30	8.5	4.2	3.6

<sup>a</sup>[2a]=4.10<sup>-4</sup> mol

#### 2.4.2 Reacción de piperidil-litio con CO

También se llevó a cabo la carbonilación de piperidil-litio, **2b**, en presencia de los mismos atrapadores radicalarios. Los resultados se muestran en la Tabla 2.6; en este caso, tampoco se observó efecto alguno sobre la reacción: la absorción de CO, el tiempo de reacción y la proporción de los productos se mantuvieron constantes. Se obtuvieron piperidina, **1b**, y 1-formilpiperidina, **3b**, en relación 5:3, al igual que en la reacción blanco.

Ya se sabe que los amiduros de litio son bases muy fuertes, por lo tanto, es probable que, siendo la unión N-Li más iónica que la unión C-Li, contribuya a la formación de *intermediarios polares* más fácilmente. En cambio, los aril-litios pueden actuar mejor estabilizando electrones desapareados en especies paramagnéticas y por eso, en general, inducen mecanismos que involucran transferencia electrónica.

TABLA 2.6. Reacción de piperidil-litio, 2b,<sup>a</sup> con CO en THF a 0°C en presencia de inhibidores radicalarios.

inhibidor	[inhib.] / [2b] %	t <sub>r</sub> , min	V <sub>CO</sub> , mol	1b, 10 <sup>4</sup> mol	3b, 10 <sup>4</sup> mol
		45	7.0	4.8	2.9
<i>p</i> -hidroquinona	10	45	6.7	4.7	2.8
	50	45	6.9	4.6	3.0
	100	45	6.6	4.5	2.7
<i>quinhidrona</i>	10	45	6.9	4.8	3.0
	50	45	6.8	4.8	2.9
	100	45	6.7	4.6	2.8
<i>iodo</i>	50	45	6.8	4.8	2.8
	100	45	6.8	4.7	2.7

<sup>a</sup>[2b]=4.10<sup>-4</sup>mol.

El hecho de que la presencia de atrapadores radicalarios no influyó sobre la absorción de CO ni sobre la distribución de los productos de la reacción, indica que la carbonilación de dialquilamiduros de litio no ocurre por un mecanismo de transferencia electrónica a través de intermediarios radicalarios, como en el caso de la reacción de aril-litios con CO. De esta forma, se puede confirmar el mecanismo propuesto en el capítulo anterior.



## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Herberhold, M.; Jin, G-X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 964.
- <sup>2</sup> Tanase, T.; Watton, S. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9401.
- <sup>3</sup> Kong, G.; Harakas, G. N.; Whittlesey, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3502.
- <sup>4</sup> Teff, D. J.; Minear, C. D.; Baxter, D. V.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2547.
- <sup>5</sup> Xu, L.; Li, Z.; Huang, J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5097.
- <sup>6</sup> Teff, D. J.; Huffman, J. C.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4372.
- <sup>7</sup> Purdy, A. P.; George, C. F.; Callahan, J. H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2812.
- <sup>8</sup> Samuels, J. A.; Lobkovsky, E. B.; Streib, W. E.; Folting, K.; Huffman, J. C.; Zwanziger, J. W.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3980.
- <sup>9</sup> Borup, B.; Streib, W. E.; Caulton, K. G. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5058.
- <sup>10</sup> Fryzuk, M. D.; Lloyd, B. R.; Clentsmith, G. K. B.; Rettig, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3804.
- <sup>11</sup> a) Ryu, Y.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1051; b) Khumtaveeporn, K.; Alper, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 414.
- <sup>12</sup> Basolo, F. *New J. Chem.* **1994**, *18*, 19.
- <sup>13</sup> Roberto, D.; Alper, H. *Organometallics* **1990**, *9*, 1245.
- <sup>14</sup> a) Murahashi, S. I.; Imada, Nishimura, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 453; b) Park, S.; Rheingold, A. L.; Roundhill, D. M. *Organometallics* **1991**, *10*, 615.
- <sup>15</sup> a) Bryndza, H. E.; Tam, A. *Chem Rev.* **1988**, *88*, 1163; b) Chen, J. T.; Tzeng, W. H.; Tsai, F. Y.; Cheng, M. C.; Wang, Y. *Organometallics* **1991**, *10*, 3954.
- <sup>16</sup> Ozawa, F.; Soyana, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, T.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3235.
- <sup>17</sup> Olah, G. A. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 671.
- <sup>18</sup> a) Knifton, J. F. *Platinum Metals Rev.* **1985**, *29*, 63; b) Giannoccaro, P.; Pannacciulli, E. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *117*, 69.
- <sup>19</sup> Nudelman, N. S. Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds. In *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*; S. Patai, Ed.; Wiley & Sons: Chichester, **1989**; Chapter 13, pp 799-962.
- <sup>20</sup> a) Whipple, W. L.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2911; b) Fraenkel, G.; Hsu, H.; Su, B. P. In *Lithium Current Applications in Science, Medicine and Tecnology*, R. O. Bach, Ed.; Wiley: New York, **1985**; Chapter 19.
- <sup>21</sup> Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006.

- 
- <sup>22</sup> a) Griego, P. A.; Hon, Y. S.; Perez-Medrano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 630; b) Battiste, M. A.; Roca, J. R.; Wydra, R. L.; Tumlinson, III, J. H.; Chuman, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6565.
- <sup>23</sup> Ogawa, A.; Takeba, M.; Kawakami, J.; Ryu, Y.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7564.
- <sup>24</sup> Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R.G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science books, Mill Valley, California, **1987**.
- <sup>25</sup> Alcántara, R.; Lavela, P.; Tirado, J. L.; Stoyanova, R.; Kuzmanova, E.; Zhecheva, E. *Chem. Mat.* **1997**, *9*, 2145.
- <sup>26</sup> a) Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 79; b) Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 187.
- <sup>27</sup> Bertz, S. H.; Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. J.; Snyder, J. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 1213.
- <sup>28</sup> a) Zheng, P. Y.; Nadasdi, T. T.; Stephan, D. W. *Organometallics* **1989**, *8*, 1393; b) Selent, D.; Beckhaus, R.; Pickardt, J. *Organometallics* **1993**, *12*, 2857.
- <sup>29</sup> Shecheva, E.; Stoyanova, R.; Gorova, M.; Alcántara, R.; Morales, J.; Tirado, J. L. *Chem. Mat.* **1996**, *8*, 1429.
- <sup>30</sup> a) Matsunaga, P. T.; Hess, C. R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3665; b) *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163.
- <sup>31</sup> Bertz, S. H.; Nilsson, K.; Davidsson, Ö.; Snyder, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 314.
- <sup>32</sup> Bazhenova, T. A.; Shestakov, A. F.; Shilov, A. E.; Antipin, M. Yu.; Lyssenko, K. A.; Struchkov, Yu. T. *J. Organometal. Chem.* **1995**, *490*, 71.
- <sup>33</sup> Armstrong, D. R.; Craig, F. J.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1293.
- <sup>34</sup> a) Ashby, E. C. ; Welder, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4829; b) Ashby, E. C. ; Park, B.; Patil, G. S.; Gadru, K. ; Gurumurthy, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 424; c) Bockman, T. M.; Karpinsky, Z. J.; Sankararaman, S.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1970.
- <sup>35</sup> a) Ebersson, L. "Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry", Springer, Berlin and Heidelberg, 1987; b) Saveant, J. M. *New J. Chem.* **1992**, *16*, 131; c) Poli, R.; Owens, B. E.; Linck, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1302.

- 
- <sup>36</sup> a) Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; Amorin, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2553; b) Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *Magn. Res. Chem.* **1990**, *28*, 576.
- <sup>37</sup> Purcell, K. F.; Blaive, B. "Theory of Electron Transfer Reaction" in "Photoinduced Electron Transfer", M. A. Fox, M. Chanon, Eds., Elsevier: Amsterdam 1988, Part. A.
- <sup>38</sup> a) Newton, M. D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 767; b) Ebersson, L. *New J. Chem.* **1992**, *16*, 151.
- <sup>39</sup> Ashby, E. C.; Coleman, D.; Gamasa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4079.
- <sup>40</sup> Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6263.
- <sup>41</sup> Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1291.
- <sup>42</sup> Bolton, J. R.; Mataga, N. "Electron Transfer in Inorganic, Organic and Biological Systems", G. McLendon, Eds.; Adv. Chem. Series 228, ACS; Washington, D. C. 1991.
- <sup>43</sup> a) Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 414; b) Ashby, E. C.; Pham, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1292.
- <sup>44</sup> a) Mc Kinley, J.; Aponick, A.; Raber, J. C.; Fritz, C.; Montgomery, D. Wigal, C. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4874; b) Neville, A. G.; Brown, C. E.; Rayner, D. M.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1869.
- <sup>45</sup> a) Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 381; b) K. Maruyama, T. Katagiri, *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 158.
- <sup>46</sup> a) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd. ed., Benjamin: Menlo Park, 1972, ch. 9; b) Newcomb, M.; Burchill, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8276.
- <sup>47</sup> Sun, X.; Kenkre, S. L.; Remenar, J. F.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765.
- <sup>48</sup> Ashby, E. C.; Deshpande, A. K.; Patil, G. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 663.
- <sup>49</sup> a) Newcome, G. R.; Hager, D. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *47*, 599; b) Kimpe, N. D.; Yao, Z.-P.; Schamp, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *27*, 1707.
- <sup>50</sup> a) Capek, I.; Barton, D. *J. Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1297; b) Arnoldi, C.; Citterio, A.; Minisci, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 531.

## ***CAPITULO 3***

***REACCION CON FORMAMIDAS SUSTITUIDAS.***

***DETECCION DE INTERMEDIARIOS LITIADOS***



### 3.1 IMPORTANCIA DE LOS INTERMEDIARIOS LITIADOS

En la actualidad existe intensa investigación sobre cuál es la estructura de intermediarios litiados generados durante síntesis orgánica y cómo estas estructuras ayudan a explicar y/o modificar el curso de determinadas reacciones.<sup>1,2,3</sup> Especies acil-litio son intermediarios clave en acilaciones nucleofílicas y, como se mencionó en el capítulo 1, la reacción de compuestos organolíticos con monóxido de carbono provee una ruta rápida para la obtención de una amplia variedad de moléculas con una o más funcionalidades carbonílicas.<sup>3,4</sup> A pesar del uso intensivo en Síntesis Orgánica, sólo recientemente comenzaron a desarrollarse estudios sobre el conocimiento de la verdadera naturaleza de intermediarios en solución.<sup>1,5</sup> El conocimiento de estas especies no sólo es relevante desde el punto de vista mecanístico sino que puede usarse para cambiar el curso de las reacciones hacia la síntesis deseada.<sup>6,7,8</sup>

Por otra parte, el uso creciente de bases litiadas como reactivos para llevar a cabo transformaciones orgánicas y organometálicas conduce a la especificación del rol que cumple el estado de agregación en su reactividad<sup>9,10</sup> y selectividad.<sup>11,12</sup> En consecuencia, se está realizando en la actualidad un gran esfuerzo por caracterizar la estructura de estos reactivos en solución<sup>13</sup> y en estado sólido.<sup>14,15,16</sup> El análisis por difracción de rayos X es de gran utilidad para la determinación de estructuras en estado sólido; sin embargo, muchos de estos compuestos y complejos organometálicos son difíciles de obtener en estado cristalino. Por eso gran parte de lo que se conoce sobre los compuestos organolíticos proviene de estudios de Resonancia Magnética Nuclear.<sup>17,18,19</sup>

Como se vio en los capítulos anteriores, la carbonilación de dialquilamidos de litio es una herramienta sintéticamente útil, ya que da lugar a la formación de compuestos carbonílicos, como formamidas y ureas, entre otros. Recientemente se aplicó la adición de compuestos organometálicos a formamidas sustituidas para la síntesis de *N,N*-dialquilaminociclopropanos, estructuras indispensables en una variedad de moléculas biológicamente activas.<sup>20</sup> El primer intermediario postulado para la reacción, carbamoilo, es un anión acilo altamente reactivo y, usualmente, lleva a sistemas complejos, probablemente producto de especies diversas que estarían en equilibrio. El estudio de un posible equilibrio entre dialquilamidos de litio y las correspondientes formamidas podría ayudar a explicar la dependencia con las condiciones de reacción, como por ejemplo, entre otras, la naturaleza del amido de litio y la presencia de especies donoras de protones.

Se llevó a cabo un estudio utilizando Resonancia Magnética Nuclear sobre la reacción entre algunos amiduros de litio y dialquilformamidas.

### 3.2 REACCION ENTRE MORFOLIL-LITIO Y DIALQUILFORMAMIDAS

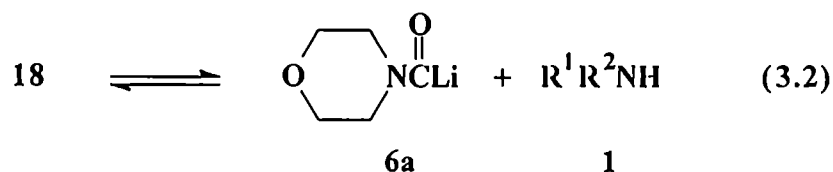
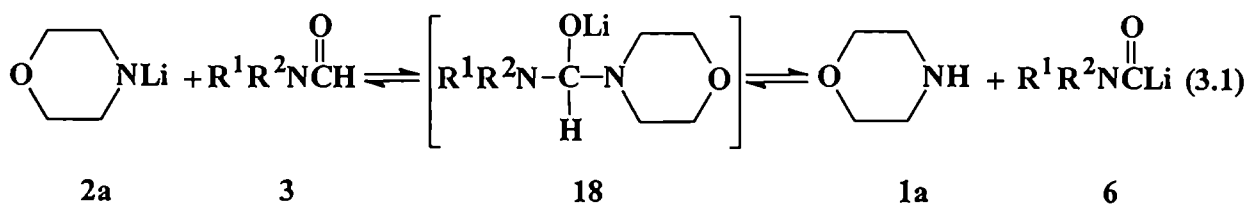
La reacción entre morfolid-litio, **2a**, y 1-formilpiperidina, **3b**, y *N,N*-dibutilformamida, **3c**, se estudió en THF a temperatura ambiente usando cantidades equimolares de los reactivos. La mezcla se dejó reaccionar durante 15 minutos antes del tratamiento con MeOH / HCl. En la Tabla 3.1 se muestran las cantidades de los productos determinadas por cromatografía gaseosa.

TABLA 3.1. Reacción de morfolid-litio, **2a**, con formamidas sustituidas.<sup>a</sup>

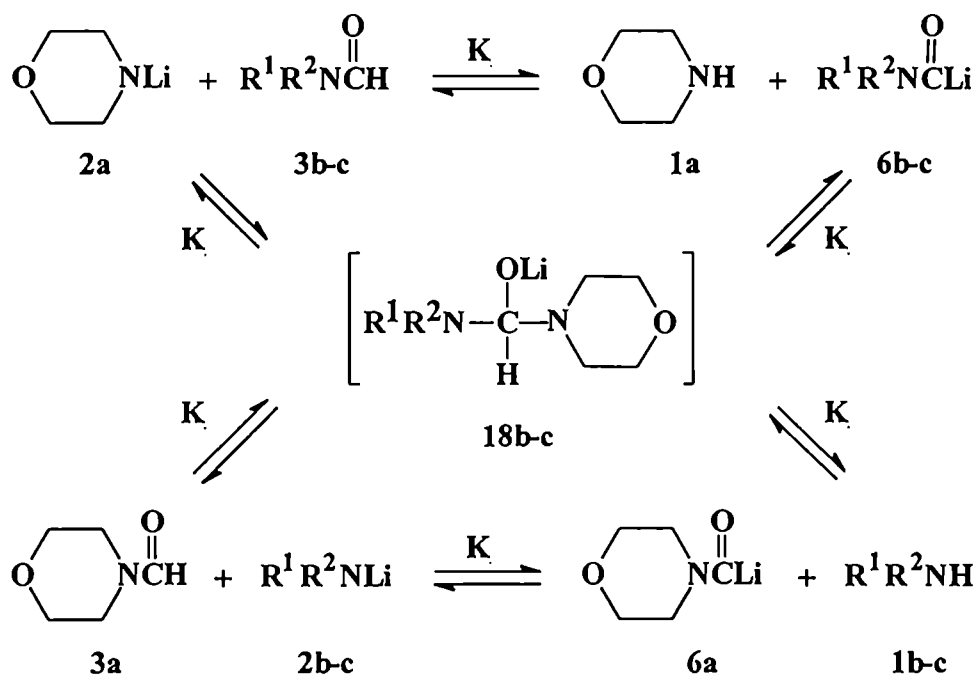
	3a	3b	3c	1a	1b	1c
1-formilpiperidina	0.49	0.49		1.0	0.45	
<i>N,N</i> -dibutilformamida	0.62		0.31	1.0		0.60

<sup>a</sup> (2a)<sub>0</sub> = (3)<sub>0</sub> = 0.7 M; cantidades en mmoles determinadas por CG, después de la hidrólisis.

La aparición de 4-formilmorfolina, **3a**, y de las aminas derivadas de las formamidas, **1**, indican que el sistema no es simple. En principio, se puede postular la formación de un aducto, **18**, por ataque de **2a** a **3**. Este aducto puede revertir a reactivos o colapsar para dar morfolina, **1a**, y el carbamoil-litio, **6**, derivado de las formamidas originales (ec. 3.1).



Por otro lado, **18** también puede dar lugar a las aminas, **1**, correspondientes a las formamidas y el carbamoilo derivado del morfolil-litio, **6a** (ec. 3.2). El intermediario carbamoil-litio es muy reactivo y es difícil que permanezca como tal en el medio de reacción, por lo que también puede existir una transferencia del grupo formilo a la amina correspondiente, dando lugar a un sistema más complejo. Mediante un análisis exhaustivo del sistema y teniendo en cuenta las propiedades ácido-base de cada una de las especies, puede establecerse una serie interesante de equilibrios entre las mismas (Esquema 3.1). Equilibrios de este tipo también se postularon en la reacción de *N,N*-dialquilformamida-dimetilacetales con aminas secundarias.<sup>21</sup>



Esquema 3.1

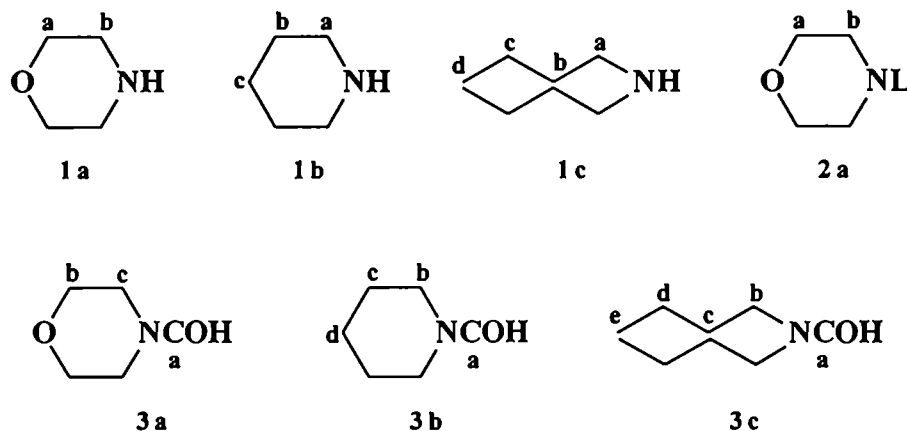
Teniendo en cuenta estudios anteriores realizados en nuestro laboratorio en los que se demostró la alta acidez de la morfolina, en el presente caso el equilibrio  $K_1$  debe encontrarse desplazado hacia la izquierda,<sup>22</sup> por lo tanto, **1a** y **6b-c** pueden considerarse componentes minoritarios y los equilibrios  $K_1$  y  $K_4$  no serían significativos.

La transferencia del grupo formilo ocurriría via una adición nucleofílica del morfolil-litio a la correspondiente formamida, dando el intermediario **18**, que luego colapsa para dar **3b-c**, **1a**, **3a**, y **1b-c**.



### 3.2.1 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear de la mezcla de reacción

Para establecer la real composición del equilibrio establecido antes de la hidrólisis, las diferentes mezclas de reacción se analizaron por RMN- $^{13}\text{C}$ . En la Tabla 3.2 se muestra una comparación de los corrimientos de RMN- $^{13}\text{C}$  de las especies individuales 1-3 en el mismo solvente. Las asignaciones corresponden a los carbonos numerados en las estructuras del Esquema 3.2:



Esquema 3.2

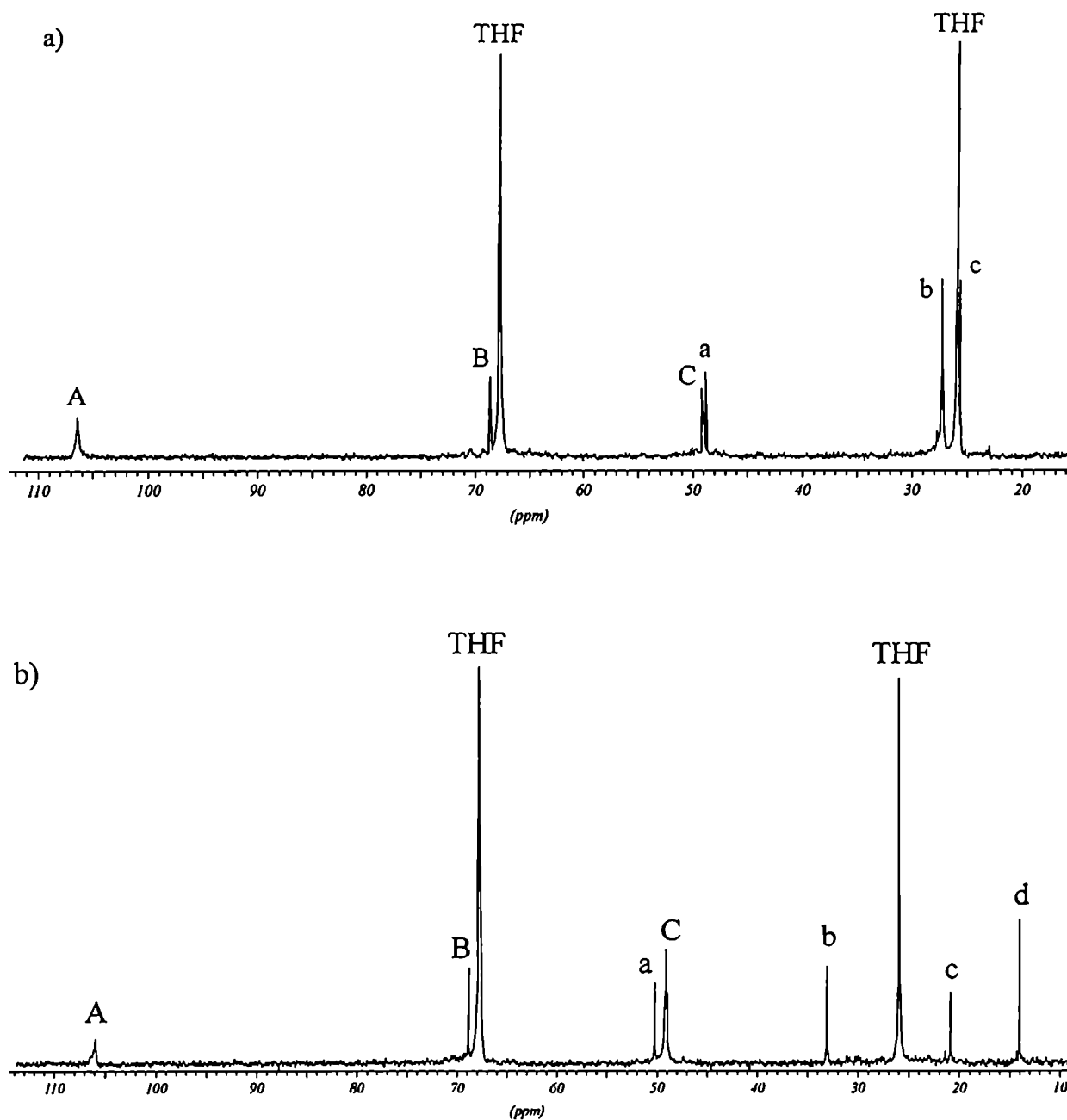
TABLA 3.2. Desplazamientos de RMN- $^{13}\text{C}$  de las especies individuales.<sup>a</sup>

Comp.	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	C <sub>c</sub>	C <sub>d</sub>	C <sub>e</sub>	C <sub>f</sub>
1a	68.3	47.2				
1b	47.6	27.4	25.8			
1c	50.0	32.7	20.8	14.0		
2a	71.4	53.8				
3a	160.2	67.5 <sup>b</sup> /66.6	45.8/40.7			
3b	160.3	46.3/40.2	27.0/25.8	25.6/25.1		
3c	161.9	46.7/41.6	31.3/29.9	20.5/19.9	13.7/13.5	

<sup>a</sup> $\delta_c$ /ppm; THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1). <sup>b</sup>Bajo la señal correspondiente al C $\alpha$  de THF.

Como se sabe, el grupo funcional amida se caracteriza por tener algunas propiedades específicas como, por ejemplo, la coplanaridad de los grupos unidos al átomo de nitrógeno y una barrera rotacional significativa. Estas propiedades pueden explicarse mediante el concepto de resonancia de amidas, cuya definición más general es la capacidad del átomo de nitrógeno para delocalizar su par electrónico sobre el sistema global  $\pi$  C,N,O

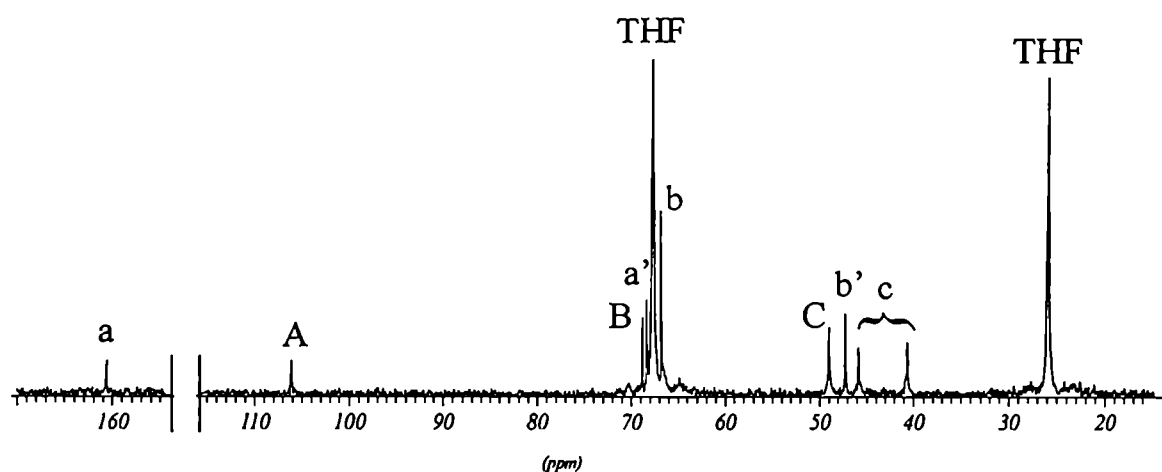
y, de esta manera, ganar estabilización.<sup>23</sup> Por lo tanto, en el caso de amidas disustituidas, ambos grupos alquilo no son equivalentes; esto conduce a la presencia de dos señales para cada tipo de carbono.



**Figura 3.1.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C en THF-C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (5:1) de las mezclas de reacción de morfolil-litio, **2a**, con: a) 1-formilpiperidina, **3b**; las señales marcadas a-c corresponden a los carbonos en el compuesto **1b**; b) *N,N*-dibutilformamida, **3c**; las señales numeradas a-d corresponden a los carbonos en el compuesto **1c**. Las señales marcadas A-C corresponden a C<sub>a</sub>-C<sub>c</sub> en el compuesto **19**.

En la Figura 3.1 se muestran los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  de las mezclas de reacción de morfolil-litio, **2a**, con 1-formilpiperidina, **3b**, (Figura 3.1.a) y con *N,N*-dibutilformamida, **3c**, (Figura 3.1.b). En los mismos, claramente se puede identificar un grupo de señales que corresponden a los carbonos de la piperidina, **1b**, y la dibutilamina, **1c**, junto con otros tres picos (marcados como A-C). La señal a 106 ppm es ancha y esto se debe, probablemente, a la interconversión de especies agregadas.

En la Figura 3.2 se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -NMR para la reacción entre morfolil-litio y 4-formil-morfolina, **3a**. En éste se pueden observar las señales correspondientes a **3a**, a morfolina, **1a**, y, nuevamente, las señales A-C. La similitud de las señales A-C en los tres espectros, sugiere la presencia de un intermediario común.



**Figura 3.2.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  en THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1) de las mezclas de reacción de morfolil-litio, **2a**, con 4-formilmorfolina, **3a**. Las señales marcadas a-c corresponden a los carbonos en el compuesto **3a**; las numeradas a', b' a los carbonos  $\text{C}_a, \text{C}_b$  de **1a**, y las señales marcadas A-C a  $\text{C}_a - \text{C}_c$  al compuesto **19**.

En ningún espectro se observaron las señales esperadas para el aducto **18**, el cual se propone que se forma inicialmente por adición del morfolil-litio a la formamida. Esto indica que el sistema es aún más complejo.

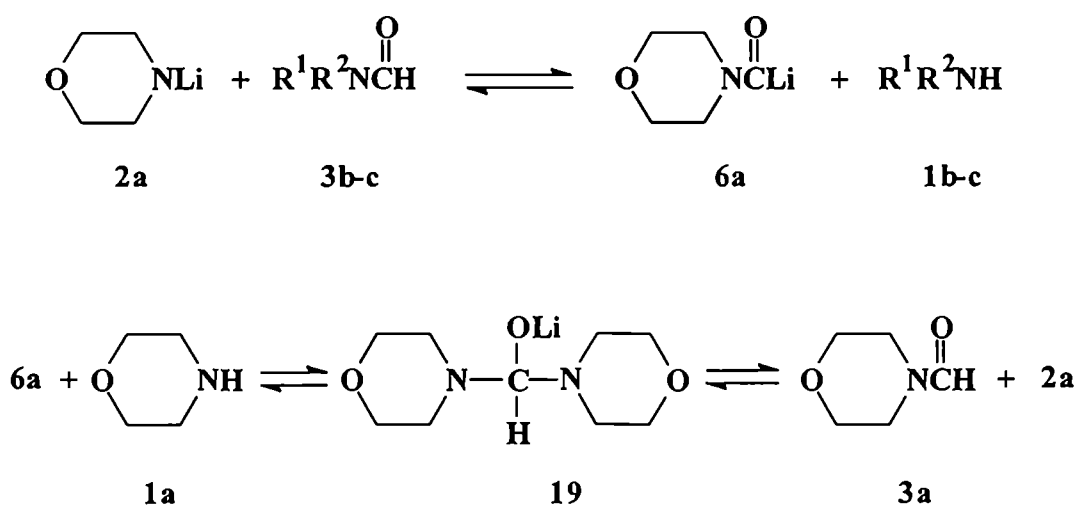
Para encontrar mayores evidencias sobre el intermediario que realmente se forma, se realizó el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la mezcla de reacción **2a** + **3b** a bajas temperaturas.

Las señales a 49 y 106 ppm mostraron menor intensidad a medida que disminuía la temperatura, hasta desaparecer a alrededor de  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . En estas condiciones, se observó la formación de un precipitado. El mismo comportamiento se observó en el caso de la mezcla **2a** + **3c**. Esto sugiere que las señales A-C, detectadas en los dos casos se deben al mismo intermediario y no al aducto **18**, como se pensó en un principio. Teniendo en cuenta los desplazamientos químicos (Tabla 3.3), este intermediario correspondería a otro aducto, **19**, formado por una reacción adicional de **6a** con morfolina, presente en la mezcla (Esquema 3.3). Cabe recordar aquí que por carbonilación de morfolil-litio, demostramos que éste forma un agregado mixto 1:1 con morfolina, por lo tanto existe una cantidad equimolar de amina en el medio de reacción. En la Tabla 3.3 se muestran los desplazamientos químicos para el aducto **19** y los valores calculados para los intermediarios **18**.

TABLA 3.3. Desplazamientos de RMN- $^{13}\text{C}$  de los intermediarios.<sup>a</sup>

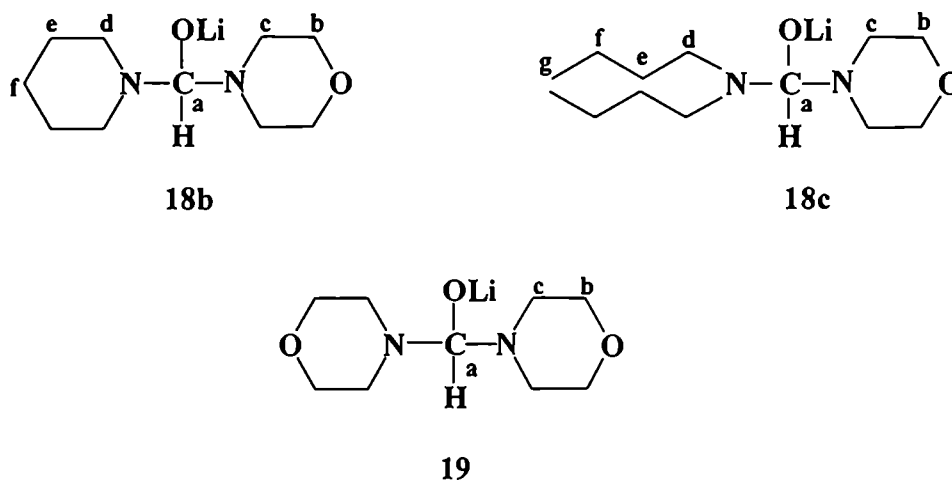
Comp.	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	C <sub>c</sub>	C <sub>d</sub>	C <sub>e</sub>	C <sub>f</sub>
<b>18b</b> <sup>b</sup>	104.4	71.8	43.5	41.3	27.6	26.2
<b>18c</b> <sup>b</sup>	108.1	71.8	43.5	42.6	32.2	20.8 <sup>c</sup>
<b>19</b>	106.1	68.8	49.5			

<sup>a</sup> $\delta_{\text{C}}$ /ppm; THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1). <sup>b</sup> Valores calculados mediante un software comercial <sup>c</sup> Señal para C<sub>g</sub> : 13.7.



Esquema 3.3

También se realizó el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  acoplado con hidrógeno, en el que se observó un doblete para la señal a 106 ppm, correspondiente al  $\text{C}_A$ . Esto constituye una evidencia adicional de que **19** corresponde al compuesto monolitiado.

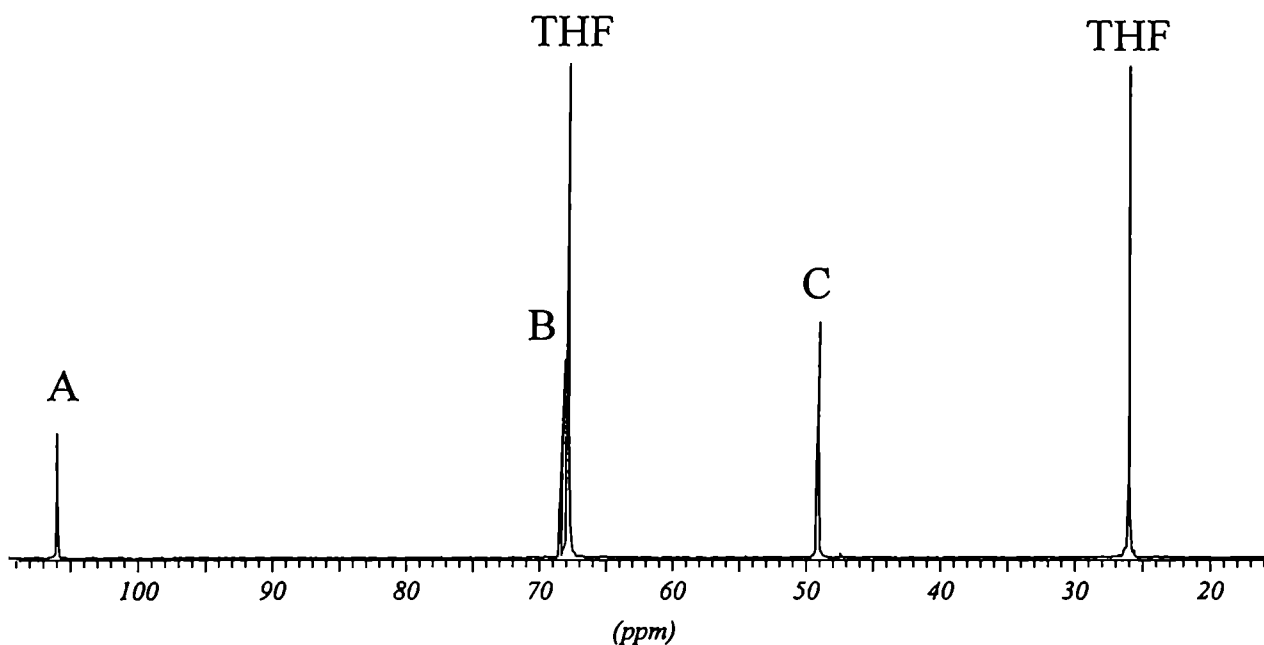


### 3.2.2 Caracterización de dimorfolinmetóxido de litio

En principio, el compuesto **18** podría estar presente en las mezclas de reacción **2a** + **3**. Las señales de los  $\text{C}_a$ - $\text{C}_c$  son muy parecidas tanto en **18** como en **19** y no son concluyentes respecto de cuál es el verdadero intermediario. Los  $\text{C}_e$ - $\text{C}_f$  de **18b** y  $\text{C}_e$ - $\text{C}_g$  de **18c** presentan valores de desplazamiento químico similares a las correspondientes aminas y formamidas, por lo que tampoco son de utilidad. Sin embargo, la señal correspondiente al  $\text{C}_d$  es la única que experimenta mayor cambio en el valor de  $\delta$  y permitiría confirmar la estructura del intermediario. Como se puede observar en la figura 3.1, la ausencia de cualquier señal alrededor de 40-45 ppm (correspondiente a  $\text{C}_d$  en **18b-c**), sugiere que **18**, si se forma, no existe en cantidades significativas y, por lo tanto, confirma que **19** es el intermediario real.

Se intentó preparar el compuesto **19** en forma independiente probando diferentes condiciones experimentales, pero esta tarea no resultó sencilla. Finalmente, después de varios intentos sin éxito, se logró obtenerlo en estado sólido (ver Parte Experimental) y en la Figura 3.3 se muestra su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  en solución de THF. Como se puede

observar, las únicas señales que aparecen en el espectro coinciden con los picos A-C de las Figuras 3.1 y 3.2, verificando así la formación del intermediario común en las reacciones de 2a y 3b-c.

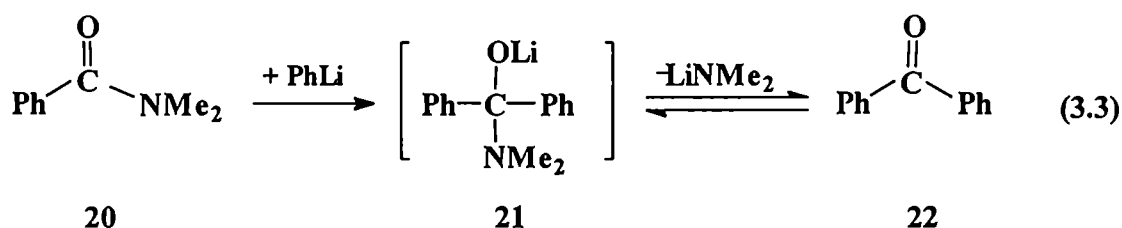


**Figura 3.3.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **19** en THF-C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (5:1). Las señales marcadas A-C corresponden a C<sub>a</sub> – C<sub>c</sub> en **19**.

En la Figura 1b, la señal a 49.01 ppm se asignó al C<sub>a</sub> de la piperidina, la cual se encuentra corrida 1.4 ppm respecto del valor para **1b** puro (ver Tabla 3.2). Esta observación sugiere que existiría algún tipo de complejación entre **1b** y **19**, lo cual se confirmó experimentalmente: se realizó el espectro de RMN-<sup>13</sup>C de una mezcla de **19** y **1b** en una relación 1:0.2 y en el mismo se observó que la señal correspondiente a C<sub>a</sub> de la piperidina aparece a 49.1 ppm.

### 3.3 REACCION ENTRE DICICLOHEXILAMIDURO DE LITIO Y DIALQUIL-FORMAMIDAS

Luego de haber caracterizado el primer aducto amida.amiduro de litio, el dimorfolin-metóxido de litio, **19**, se logró aislar en estado sólido un aducto entre una amina y un derivado carbonílico por reacción de *N,N*-dimetilbenzamida con fenil-litio en dietil éter/THF (ec. 3.3).<sup>8</sup> La reacción entre derivados de ácidos carboxílicos,  $RC(O)X$ , y compuestos organometálicos transcurre por medio de la formación de un intermediario tetraédrico. En el caso de amidas ( $X=NR_2$ ), el intermediario es más estable, por lo que es más fácil poder atraparlo e identificarlo. La estructura tetraédrica del aducto,  $[(Ph_2(NMe)_2C(OLi).THF)_2]$ , se caracterizó en forma completa y este tipo de compuestos tiene relevancia como modelo para reacciones de acilación "in vivo".<sup>24</sup>

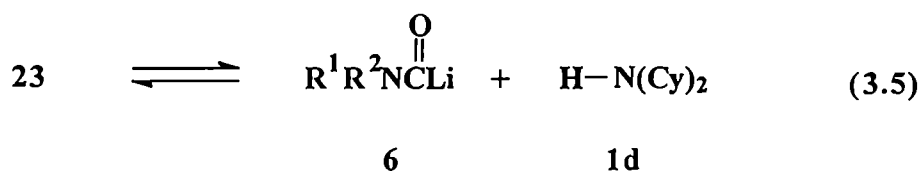
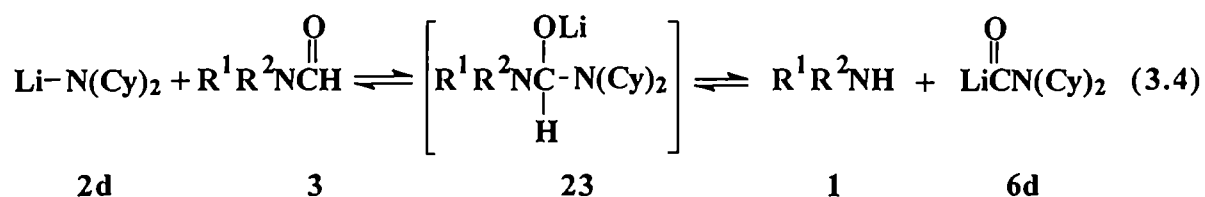


Por eso es de gran importancia el estudio de reacciones entre reactivos organolíticos y derivados carbonílicos, ya que pueden proveer más información sobre los distintos mecanismos por los que transcurren. Como ya se mencionó, amiduros de litio cíclicos muestran distinto comportamiento frente al CO que los acíclicos, debido a que éstos no forman agregados mixtos. Ya que la presencia de amina juega un rol esencial en la captura del primer intermediario, fue de crucial interés estudiar un sistema que no involucre agregados mixtos y encontrar así mayores evidencias sobre las estructuras y reacciones de los intermediarios carbamoil-litio.

Se estudió la reacción entre diciclohexilamiduro de litio, **2d**, con formamidas dialquilsustituídas. La reacción entre **2d** y 4-formilmorfolina, **3a**, 1-formilpiperidina, **3b**, y *N,N*-dibutilformamida, **3c**, se llevó a cabo en THF a temperatura ambiente usando cantidades equimolares de los reactivos. Para este estudio, se eligió **2d** ya que el par amiduro de litio-amina es el menos ácido y las cuatro especies involucradas en el equilibrio con otros amiduros pueden reconocerse fácilmente en THF por RMN-<sup>13</sup>C. La

reacción se comenzó mezclando 2.0 mL de solución 1 M de **2d** en THF con la correspondiente formamida, y se dejó reaccionar 15 minutos antes del tratamiento con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Luego, la mezcla de reacción se analizó por cromatografía gaseosa y, sorprendentemente, en todos los casos el producto principal fue dicitclohexilamina, **1d**. Los tiempos de retención de los otros productos corresponden a las formamidas y las aminas derivadas de las formamidas iniciales.

En principio, estos productos pueden explicarse mediante las ecuaciones 3.4 y 3.5. Dicitclohexilamiduro de litio, **2d**, y las formamidas sustituidas, **3**, formarían un aducto **23**, que luego colapsa para dar dicitclohexilamina, **1d**, y las especies carbamoil-litio, **6**, derivadas de las formamidas originales. Sin embargo, el carbamoil-litio es un intermediario altamente reactivo y es difícil que sobreviva como tal en el medio de reacción, por lo que se intensificó este estudio.



### 3.3.1 Estudio de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C de la mezcla de reacción

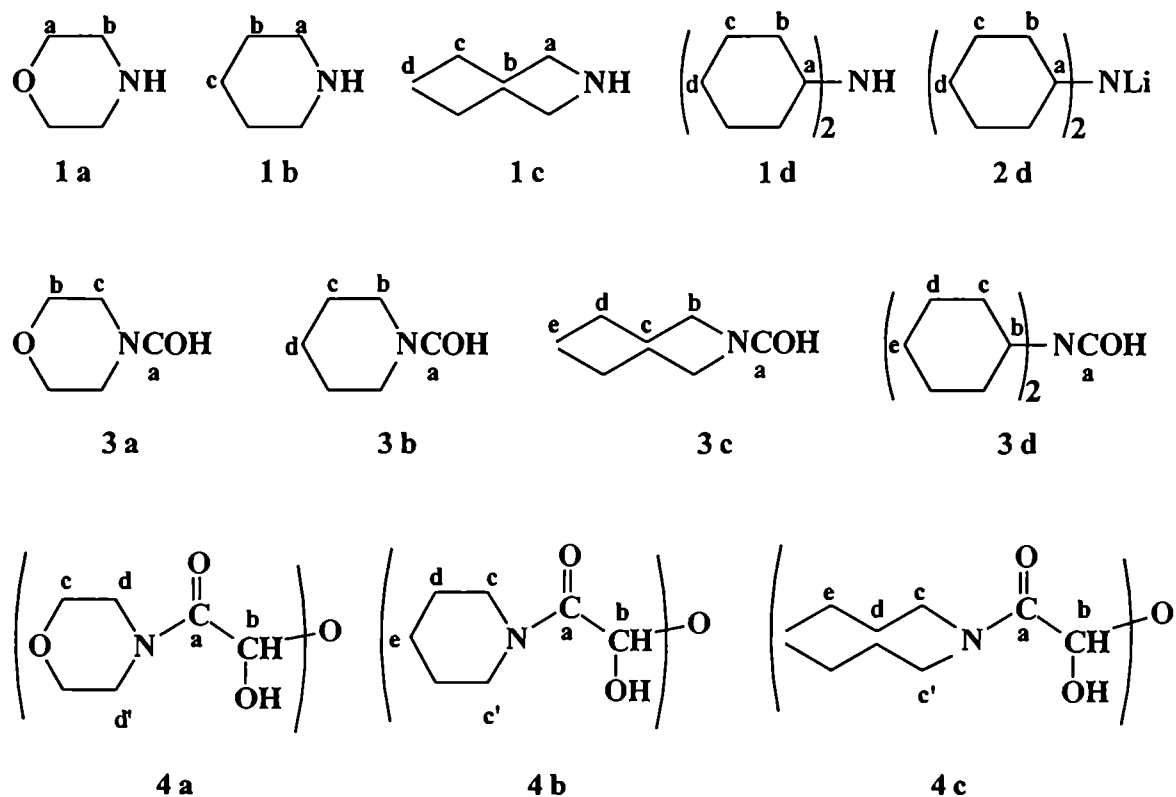
Las diferentes mezclas de reacción se analizaron luego por RMN-<sup>13</sup>C antes de la hidrólisis. En la Tabla 3.4 se muestran los desplazamientos químicos de las especies individuales; las asignaciones corresponden a los carbonos marcados en las estructuras del esquema 3.4.



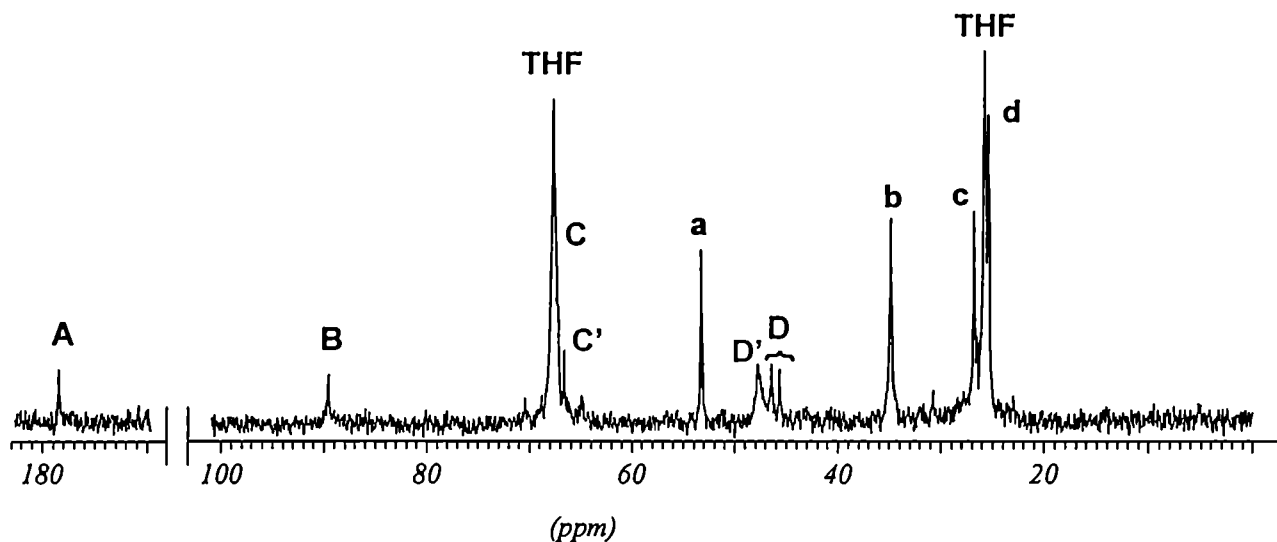
TABLA 3.4. Desplazamientos de RMN-<sup>13</sup>C de las especies individuales.<sup>a</sup>

Comp.	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	C <sub>c</sub>	C <sub>d</sub>	C <sub>e</sub>	C <sub>f</sub>
1a	68.3	47.2				
1b	47.6	27.4	25.8			
1c	50.0	32.7	20.8	14.0		
1d	53.2	34.9	26.8	25.4		
2d	62.3	40.1	27.6	27.6		
3a	160.2	67.5/66.6 <sup>b</sup>	45.8/40.7			
3b	160.3	46.3/40.2	27.0/25.8	25.6/25.1		
3c	161.9	46.7/41.6	31.3/29.9	20.5/19.9	13.7/13.5	
3d	162.5	47.1/40.9	32.3/31.1	26.7/26.3	26.3/26.1	
4a	187.0	155.3	66.8	44.4/41.8		
4b	187.1	155.6	46.5/44.0	25.5	24.4	
4c	189.0	157.2	47.5/45.2	30.8	20.2	13.7

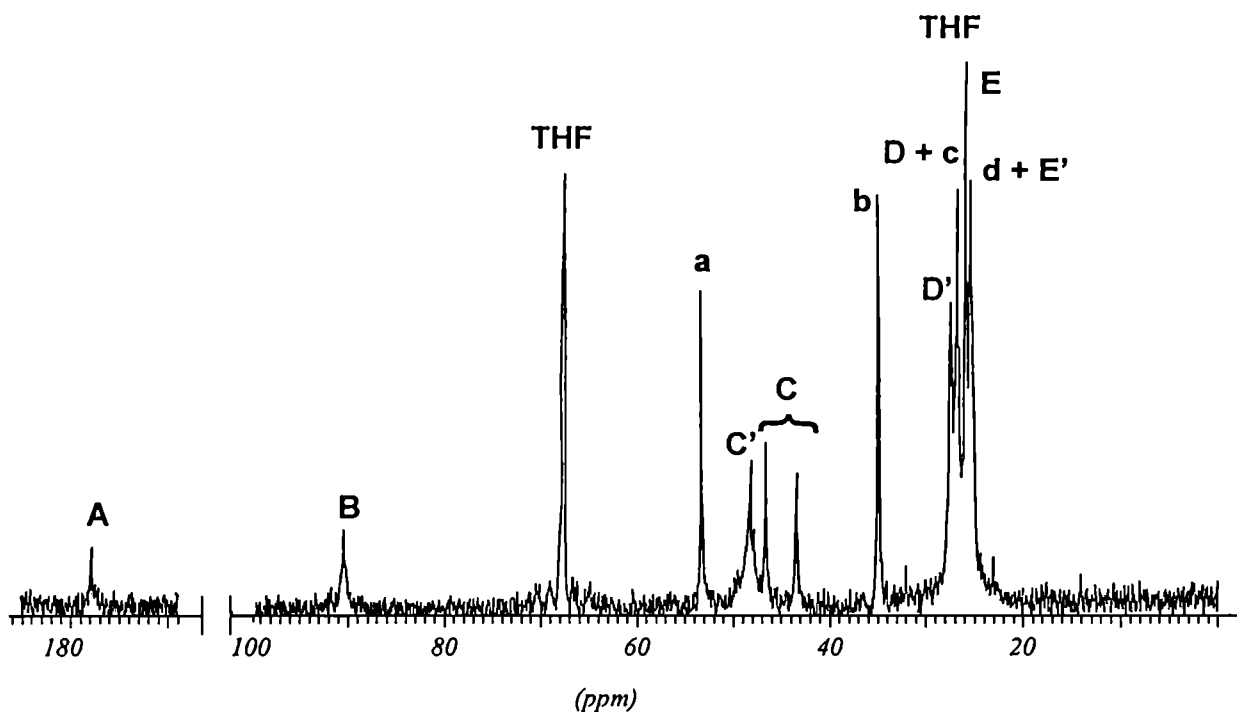
<sup>a</sup>δ<sub>c</sub>/ppm; THF-C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (5:1). <sup>b</sup> Solapa con la señal correspondiente al Cα de THF.



Esquema 3.4

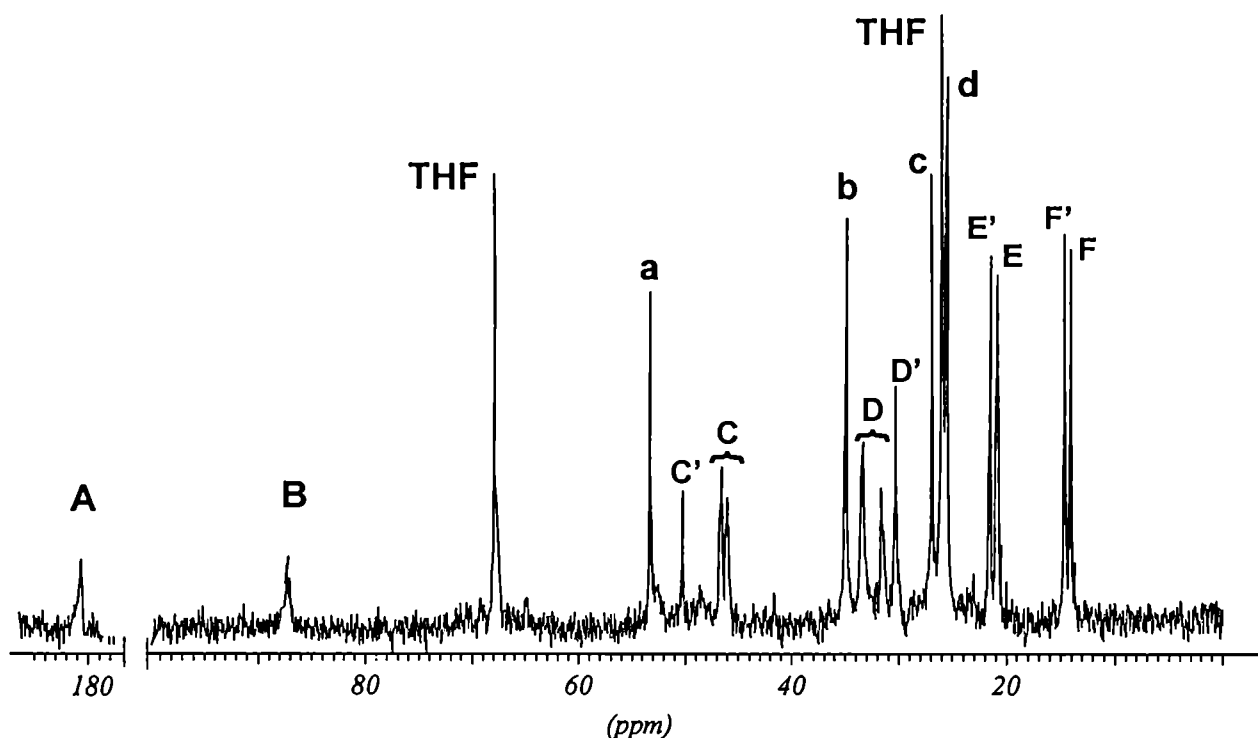


**Figura 3.4.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  en THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1) o THF- $d_8$  de la mezcla de reacción de dicalohexilamido de litio, **2d**, con 4-formil-morfolina, **3a**. Las señales marcadas a-d corresponden a los carbonos del compuesto **1d**; las señales marcadas A-D y C'-D' corresponden a los carbonos del compuesto **24a**.



**Figura 3.5** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  en THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1) o THF- $d_8$  de la mezcla de reacción de dicalohexilamido de litio, **2d**, con 1-formilpiperidina, **3b**. Las señales marcadas a-d corresponden a los carbonos del compuesto **1d**; las señales marcadas A-E y C'-E' corresponden a los carbonos del compuesto **24b**.

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la mezcla de reacción de dicalohexilamiduro de litio con 4-formilmorfolina, **2d** + **3a**, (Figura 3.4), muestra un grupo de señales en las que pueden reconocerse claramente las señales debidas a los carbonos a-d de la dicalohexilamina, **1d**, junto con otro grupo de 6 picos marcados como A-D, C'-D' en el espectro. En forma similar, la Figura 3.5 muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$  NMR de la mezcla de reacción de **2d** + **3b**; se observa la presencia de dicalohexilamina junto con otros 8 picos (A-E, C'-E'). El espectro de **2d** + **3c** muestra, nuevamente las señales de **1d** y otros 10 picos (A-F y C'-F') (Figura 3.6). En todos los casos, no se observaron las señales para las formamidas iniciales, **3**, ni las de las correspondientes aminas, **1**.



**Figura 3.6.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  NMR en THF- $\text{C}_6\text{D}_6$  (5:1) o THF- $d_8$  de la mezcla de reacción de dicalohexilamiduro de litio, **2d**, con *N,N*-dibutilformamida, **3c**. Las señales marcadas a-d corresponden a los carbonos del compuesto **1d**; las señales marcadas A-F y C'-F' corresponden a los carbonos del compuesto **24c**.

El carbamoil-litio, **6**, como intermediario altamente reactivo, puede adicionarse a otra molécula de **6** para formar un nuevo aducto **24** (ec 3.6). De hecho, el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Tabla 3.5) de cada mezcla de reacción antes de la hidrólisis (Figuras 3.4-3.6) sugiere la formación de un intermediario similar, **24**, en los tres casos. La Tabla 3.5 muestra las señales más relevantes para intermediarios y productos de reacción. En los tres casos se observan señales de un carbono carbonílico (aprox. 180 ppm) y de un carbono tetraédrico muy desprotegido (aprox. 90 ppm) que corresponden a los carbonos C<sub>A</sub> y C<sub>B</sub> del intermediario **24**; el resto de las señales corresponden a los grupos alquilo (comparar las señales con los correspondientes picos de los compuestos **3** en la Tabla 3.4).

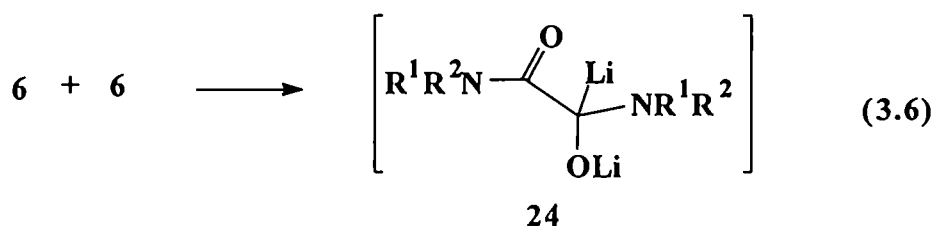
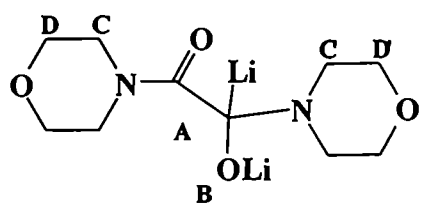


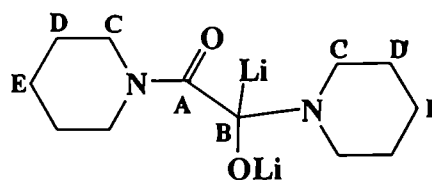
TABLA 3.5. Desplazamientos de RMN-<sup>13</sup>C de los intermediarios y productos de reacción.<sup>a</sup>

Comp.	C <sub>A</sub>	C <sub>B</sub>	C <sub>C</sub>	C <sub>C'</sub>	C <sub>D</sub>	C <sub>D'</sub>	C <sub>E</sub>	C <sub>E'</sub>
<b>24a</b>	179.0	89.5	67.7/67.4	65.0	46.4/45.6	47.7		
<b>24b</b>	178.6	90.4	46.6/43.4	48.3	27.5/26.8	26.8	25.9	25.5
<b>24c<sup>b</sup></b>	180.4	87.5	46.5/46.0	50.1	33.3/31.6	30.3	20.9	21.5
<b>26</b>	59.9	32.3	26.3		26.2		43.7	
<b>27a<sup>c</sup></b>	170.6	82.9	55.9		25.3		70.5/67.1	65.7
<b>27b<sup>d</sup></b>	169.0	83.7	59.5		24.8		48.9/40.9	49.3
<b>27c<sup>e</sup></b>	164.8	70.6	51.0		24.5		47.6/45.3	49.6

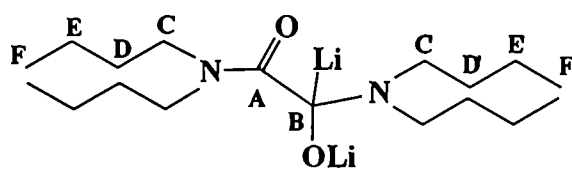
<sup>a</sup>δ<sub>c</sub>/ppm; THF-C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (5:1) o THF-*d*<sub>8</sub>. <sup>b</sup> Señales adicionales: C<sub>F</sub>, 14.1; C<sub>F'</sub>, 14.6. <sup>c</sup> Señales adicionales: C<sub>F</sub>, 45.4; C<sub>F'</sub>, 48.0. <sup>d</sup> Señales adicionales: C<sub>F</sub>, 26.7/25.4; C<sub>G</sub>, 24.6; C<sub>F'</sub>, 25.8; C<sub>G'</sub>, 24.6. <sup>e</sup> Señales adicionales: C<sub>F</sub>, 30.4/29.7; C<sub>G</sub>, 20.5; C<sub>H</sub>, 13.9; C<sub>F'</sub>, 32.2; C<sub>G'</sub>, 20.7; C<sub>H'</sub>, 13.8.



24a



24b

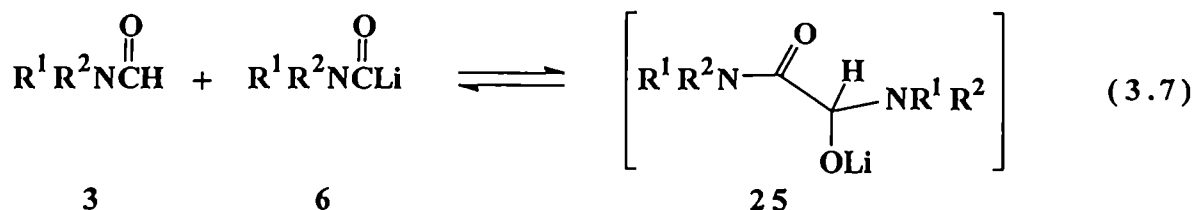


24c

Trabajos recientes se concentran en aislar y caracterizar intermediarios litiados que ocurren durante síntesis orgánicas “one-pot” que involucran el uso de reactivos organolíticos. También de particular importancia son las moléculas orgánicas dilitiadas; si bien se propone frecuentemente que estas especies están presentes antes del tratamiento de las mezclas en numerosas reacciones, es muy difícil obtener compuestos dilitiados sólidos.<sup>25</sup> Por lo tanto, siguen existiendo dudas acerca de si verdaderamente ocurren dilitiaciones; muchas veces se postula la formación de complejos cuasidaniónicos (QUADAC), es decir, un agregado entre especies monolitiadas y el reactivo organolítico.<sup>1,26</sup> Recientemente se detectaron verdaderos intermediarios dilitiados en la reacción de litiación de carbamatos,<sup>27</sup> y en derivados de alil-pirrol,<sup>28</sup> aunque en muy bajas concentraciones. Intermediarios del tipo 24 son, pues, de gran interés, y a nuestro entender, ésta es la primera vez que se describe una entidad que presenta un carbono litiado unido a N, O y a un carbono carbonílico.

El carbamoil-litio 6 también puede adicionarse a formamida sin reaccionar para dar un intermediario monolitiado, 25, (ec 3.7) cuyas señales de RMN deberían ser muy similares a las del intermediario 24. Se realizó el espectro de RMN-<sup>13</sup>C acoplado con hidrógeno para cada mezcla de reacción. En los tres casos se observó un doblete más un

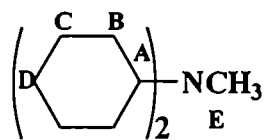
singulete para la señal correspondiente al C<sub>B</sub> (Ver Figuras en la Parte Experimental). Este resultado sugiere que, verdaderamente, ambos intermediarios, **24** (singulete para C<sub>B</sub>) y **25** (doblete para C<sub>B</sub>) existen en el medio de reacción.



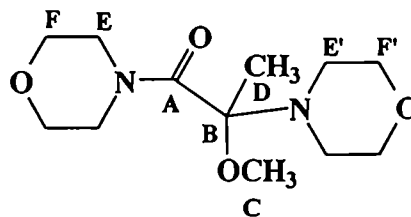
### 3.3.2 Caracterización de los intermediarios detectados por RMN

Una manera de verificar la formación de los intermediarios de reacción propuestos, es el agregado de electrófilos para atraparlos. Si **24** realmente existe en la mezcla, debería observarse el producto de reacción con el agente utilizado. Se agregó entonces, previamente a la hidrólisis, yoduro de metilo; la mezcla de reacción se analizó por RMN-<sup>13</sup>C, CG y CG-EM. Efectivamente, el análisis de RMN mostró en todos los casos la presencia de dicitclohexilamina, *N*-metil-dicitclohexilamina, **26**, y un grupo de señales correspondientes al compuesto **27**, los derivados dimetilados de los aductos **24** (2-metoxi-1,2-di(4-morfolinil)-1-propanona, **27a**, 2-metoxi-1,2-di(4-piperidinil)-1-propanona, **27b**, *N,N*-dibutil-2-dibutilamino-2-metoxi-propionamida, **27c**). El análisis de CG-EM mostró también la presencia de los compuestos **28**, los derivados metilados de los intermediarios **25** (2-metoxi-1,2-di(4-morfolinil)-1-etanona, **27a**, 2-metoxi-1,2-di(4-piperidinil)-1-etanona, **27b**, *N,N*-dibutil-2-dibutilamino-2-metoxi-etanamida, **27c**), que son minoritarios y por eso no llegan a observarse en el RMN. Estos resultados constituyen una evidencia adicional de que **24** es el intermediario propuesto ya discutido y que **25**, obtenido por adición de carbamoil-litio a formamida sin reaccionar, también se encuentra presente en la mezcla de reacción.

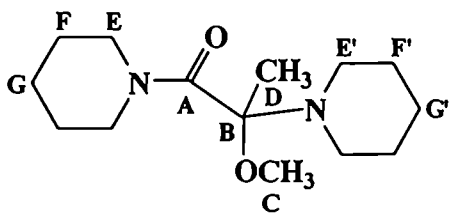
Los desplazamientos de RMN-<sup>13</sup>C de los compuestos **27** también se muestran en la Tabla 3.5. Es importante destacar que **26** se obtuvo en presencia de yoduro de metilo a pesar de que dicitclohexilamiduro de litio no está presente en la mezcla de reacción. Entonces, se llevó a cabo en forma independiente la reacción entre dicitclohexilamina y yoduro de metilo en THF, obteniéndose después de 30 minutos *N*-metil-dicitclohexilamina, **26**, con un 80 % de rendimiento.



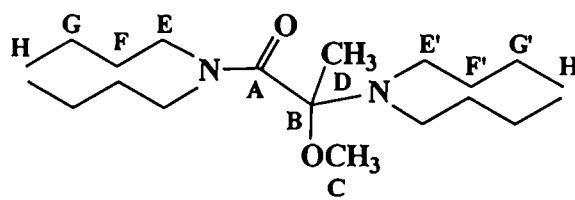
26



27a



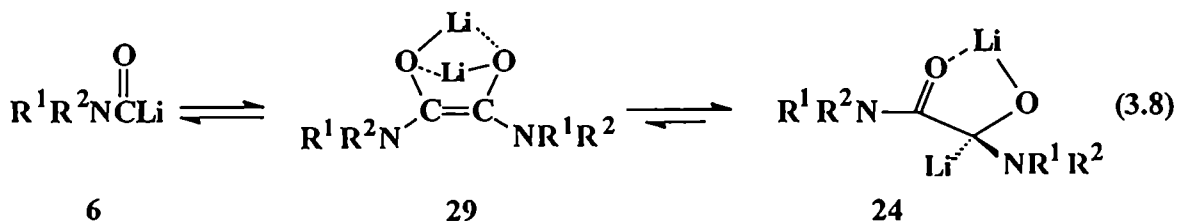
27b



27c

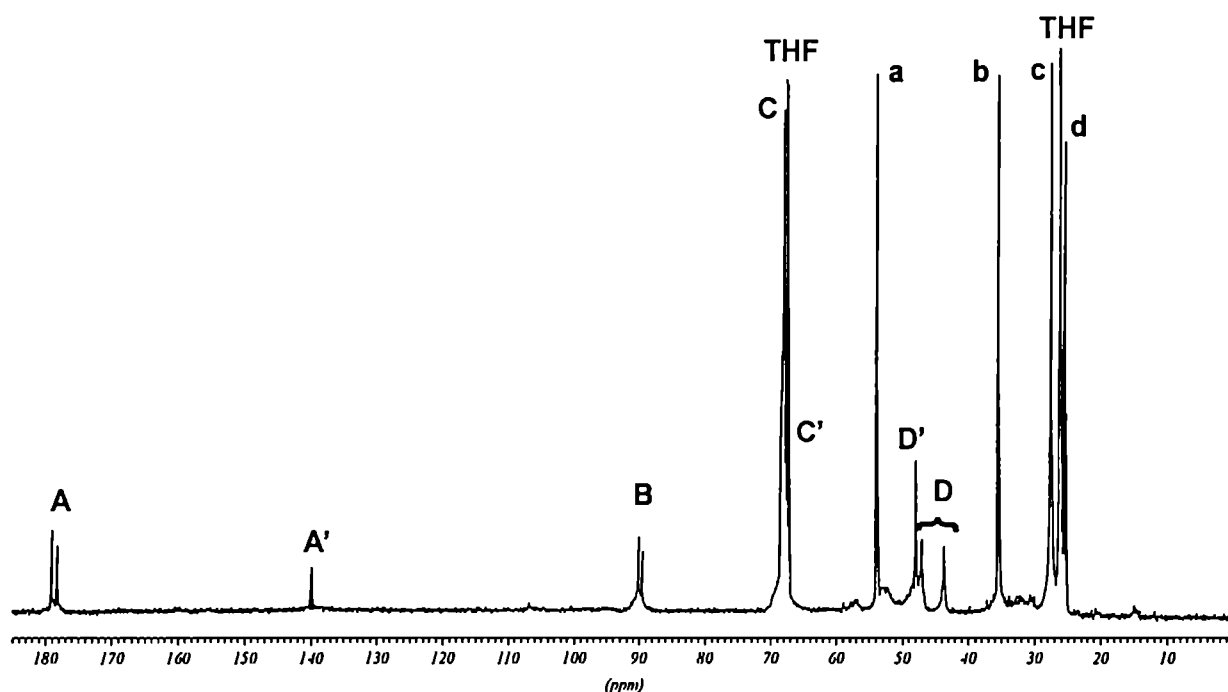
### 3.3.3 Estructuras tipo carbeno

Recientemente se demostró mediante cálculos “ab-initio” en nuestro laboratorio que los intermediarios carbamilo del tipo 7 tienen una estructura tipo carbeno.<sup>29</sup> La química de los carbenos se ha convertido en un campo de gran interés desde que Arduengo determinó la primera estructura de un carbeno,<sup>30</sup> y actualmente hay una intensa investigación en esta área.<sup>31</sup> El acoplamiento es la reacción más común de este tipo de intermediarios, de manera tal que si 6 tuviera una estructura de oxicarbeno, deberían encontrarse evidencias del producto de acoplamiento, 29 (ec. 3.8).



Sin embargo, en el espectro de RMN de cada mezcla de reacción no se observa ninguna señal que pueda asignarse a  $C_{A'}$ . Se realizó el espectro de RMN- $^{13}C$  en un espectrómetro de 500 MHz y el aumento de resolución permitió revelar una señal pequeña alrededor de 140-142 ppm, que correspondería a  $C=C$  del intermediario **29** (Figura 3.7). Este resultado confirma la presencia de **29** en la mezcla de reacción en poca cantidad ya que **6** rápidamente se consume para formar **24** y **25**.

En la Figura 3.7 se puede observar que las señales alrededor de 178 ppm y 90 ppm correspondientes a los  $C_A$  y  $C_B$ , respectivamente, de **24** y **25** aparecieron como dos picos en cada caso, confirmando la existencia de los dos intermediarios, mono- y dilitiado, que, bajo una mayor resolución, se observan como dos señales diferenciadas en cada caso.

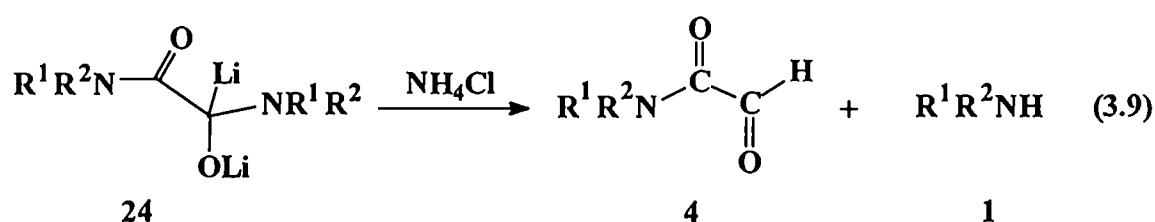


**Figura 3.7.** Espectro de  $^{13}C$  NMR 500 MHz en  $THF-d_8$  de la mezcla de reacción de diciclohexilamido de litio, **2d**, con 4-formilmorfolina, **3a**. Las señales marcadas a-d corresponden a los carbonos del compuesto **1d**; las señales marcadas A-D y C'-D' corresponden a los carbonos del compuesto **24a** and **25a** y la señal marcada A' corresponde a  $C_{A'}$  del intermediario **29**.



### 3.3.4 Análisis Cuantitativo por Cromatografía Gaseosa

Teniendo en cuenta los resultados experimentales, si las especies **24** y **25** son los verdaderos intermediarios darían, por hidrólisis, compuestos doblemente carbonilados: en ambos casos, las glioxilamidas disustituidas, **4**, y las correspondientes aminas, **1**, deberían ser los productos de reacción (ec 3.9). Las glioxilamidas disustituidas, **4(a-c)** se sintetizaron en forma independiente y mostraron el mismo tiempo de retención en GC que las dialquilformamidas, en las condiciones usadas.



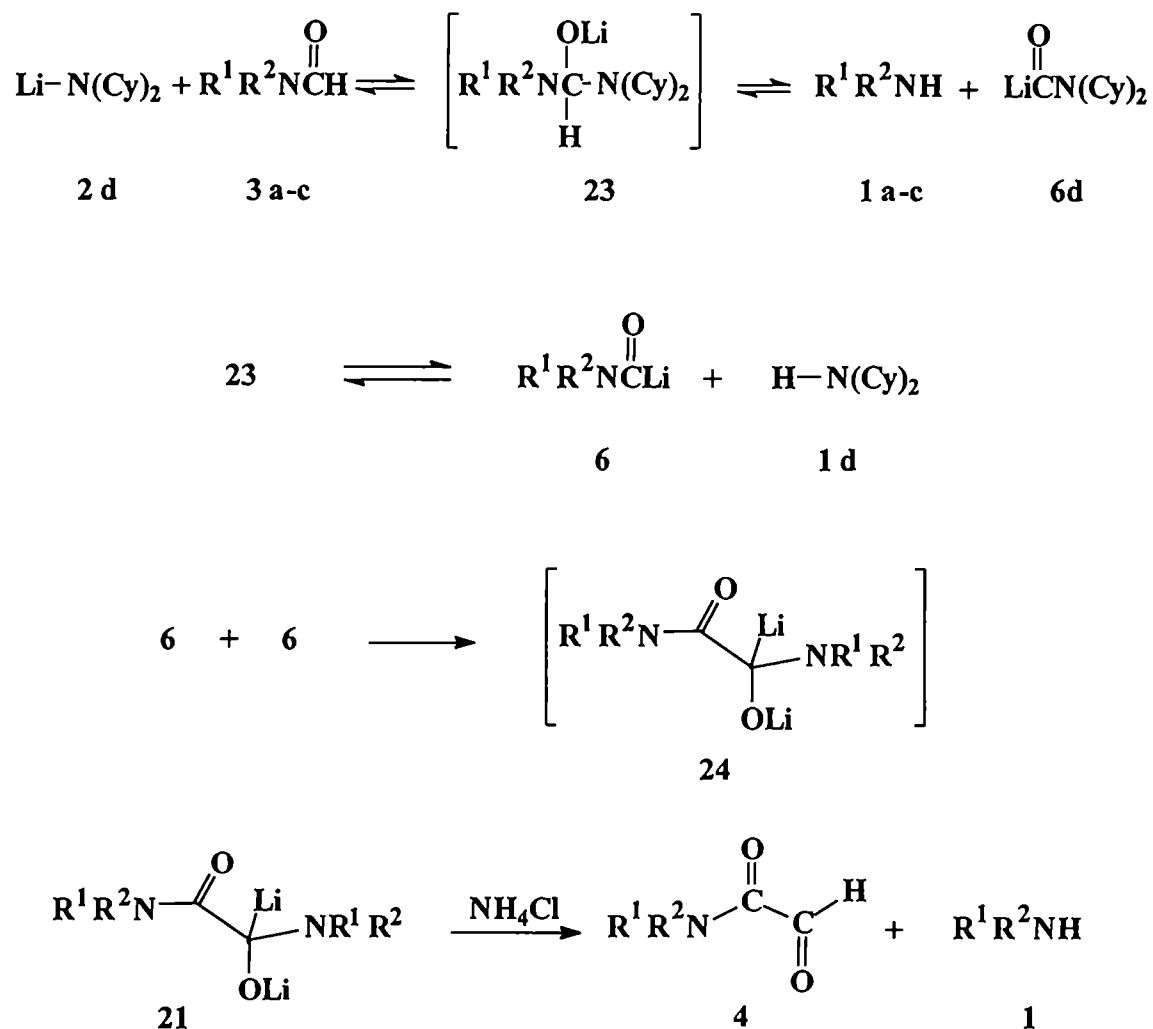
**TABLA 3.6.** Reacción de dicalohexilamiduro de litio, **2d**, con formamidas disustituidas.<sup>a</sup>

Productos	1a	1b	1c	1d	4a	4b	4c
Formamida							
4-formilmorfolina	-	-	1.0	1.8	-	-	0.9 <sup>b</sup>
1-formilpiperidina	-	1.0		1.9	-	0.8 <sup>b</sup>	
N,N-dibutilformamida	1.0	-	-	1.8	0.9 <sup>b</sup>	-	-

<sup>a</sup> Cantidades (en mmoles) determinadas por GC después de la hidrólisis. (2d)<sub>0</sub> = (3)<sub>0</sub> = 2 mmoles. <sup>b</sup> En todos los casos se obtuvo ≤ 0.2 mmoles de dicalohexilformamida y ≤ 0.2 mmoles de la formamida original.

Las condiciones de las corridas cromatográficas se modificaron varias veces de forma de conseguir que las formamidas y las glioxilamidas puedan separarse e identificarse. Se logró una diferencia de 0.4 min en los tiempos de retención y así, se pudo demostrar que, efectivamente, el producto de la reacción es la glioxilamida, **4**; las formamidas, **3**, se encontraron en menor cantidad ([**4**]:[**3**] ≅ 4). El análisis cuantitativo exhaustivo por cromatografía gaseosa del complejo sistema (los resultados cuantitativos completos se muestran en la Tabla 3.6), permitió demostrar las proporciones relativas de

cada uno de los productos. Estas se interpretan en cada una de las etapas que intervienen en el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 3.5.



Esquema 3.5

La reacción entre **2d** y **3** da el intermediario tetraédrico **23**; una parte (0.2 mmol) colapsa para dar la amina, **1a-c**, derivada de la formamida inicial y el carbamoilo correspondiente al dicitlohexilamidurolitio, **6d**. Sin embargo, debido al carácter menos ácido de la dicitlohexilamina, una mayor proporción da cantidades equimolares de **1d** (producto principal, 1.8-1.9 mmol) y el carbamoil-litio, **6**. La subsiguiente reacción entre dos moléculas de **6** (y también entre **6** y **3** sin reaccionar, ec. 3.7), produce el intermediario

24 (y 25), que dan, por hidrólisis, 0.8-0.9 mmol del producto carbonilado, 4, y similares cantidades de las correspondientes aminas.

El análisis cuantitativo de la mezcla de reacción después del agregado de yoduro de metilo aportó más evidencia para el mecanismo propuesto. En todos los casos, se observó la presencia de dicitclohexilamina, 1d, (0.6 mmol), *N*-metil-dicitclohexilamina, 26, (1.2 mmol), el derivado dimetilado del intermediario 24, 27, (0.6 mmol), la amina correspondiente a la formamida inicial, 1(a-c) (0.5 mmol), y la glioxilamida, 4(a-c), (0.4 mmol), más pequeñas cantidades de la formamida original, 3, (0.2 mmol), *N,N*-dicitclohexilformamida, 3d, (0.2 mmol) y los derivados metilados del intermediario 25, 28, (aprox. 0.2 mmol).

El estudio mediante cromatografía gaseosa y resonancia magnética nuclear de las mezclas de reacción de morfolil-litio y dicitclohexilamiduro de litio con formamidas disustituidas, permitió demostrar que, en ambos casos, se establecen equilibrios complejos. En el caso del morfolil-litio, se obtiene el compuesto 19, el dimorfolinmetóxido de litio, el cual se sintetizó en forma independiente y puede considerarse como un aducto de una amida ( $R_2NCOH$ ) con un amiduro de litio ( $R_2NLi$ ). Un aducto de este tipo no ha sido caracterizado anteriormente; sí se han propuesto aductos relacionados en reacciones de amidas y ésteres con nucleófilos metalados. En el caso del dicitclohexilamiduro de litio, se forma un intermediario dilitiado, 24, el cual pudo atraparse con yoduro de metilo.

En ambos casos, la determinación del rendimiento de los productos después de la hidrólisis no refleja la situación real en la mezcla de reacción; este hecho enfatiza la importancia de las investigaciones de las verdaderas mezclas de reacción por Resonancia Magnética Nuclear para obtener mayor información acerca de la naturaleza de los intermediarios y los mecanismos de reacciones que involucran reactivos organolíticos.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Ball, S. C.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1581.
- <sup>2</sup> a) Müller, A.; Marsch, M.; Harms, K.; Lohrenz, J.C.W.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1518; b) Stiasny, H. C.; Böhm, V. P. W.; Hoffman, R. W. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 341.
- <sup>3</sup> Nudelman, N. S. "Carbonylation of Main-Group Organometal Compounds" In *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*; Patai, S., Ed.; Wiley, Chichester, **1989**.
- <sup>4</sup> Seyferth, D.; Hui, R. C.; Wang, W. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5843.
- <sup>5</sup> Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1695.
- <sup>6</sup> Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2217.
- <sup>7</sup> a) Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. S.; Perez, D. G. *Synthesis* **1990**, 917. b) Perez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408.
- <sup>8</sup> Adler, M.; Marsch, M.; Nudelman, N. S.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1261.
- <sup>9</sup> a) Abu-Hasanayn, F.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2954; b) Leung, S. S-W.; Streitwieser, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10557; c) Thompson, A.; Corley, E. G.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028.
- <sup>10</sup> Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Williard, P. G.; Bernstein, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1322.
- <sup>11</sup> Ball, S. C.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Edwards, A. J.; Lopez-Solera, I.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1002.
- <sup>12</sup> Reviews on lithium structural chemistry: a) Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1501. b) Mulvey, R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167.
- <sup>13</sup> a) Waldmüller, D.; Kotsatos, B. J.; Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5479. b) Abbotto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11255. c) Bauer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5450.
- <sup>14</sup> Williard, P. G.; Sun, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11693.
- <sup>15</sup> van Vliet, G. L. J.; de Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Klumpp, G. W.; Spek, A. L.; Lutz, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1091.

- 
- <sup>16</sup> Clegg, W.; Henderson, K. W.; Horsburgh, L.; Mackenzie, F. M.; Mulvey, R. E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 53.
- <sup>17</sup> a) Hilmersson, G.; Arvidsson, P. I.; Davidsson, Ö.; Hakansson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8143; b) Bauer, W. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 532.
- <sup>18</sup> a) Hüls, D.; Günther, H.; van Koten, G.; Wijkens, P.; Jastrzebski, J. T. B. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2629; b) Khanjin, N. A.; Menger, F. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8923.
- <sup>19</sup> a) Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8674; b) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567; c) Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042.
- <sup>20</sup> Chaplinski, V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 413.
- <sup>21</sup> Waver, I.; Osek, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1669.
- <sup>22</sup> Furlong, J. J. P.; Lewkowicz, E. S.; Nudelman, N. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 1461.
- <sup>23</sup> a) Lauvergnat, D.; Hiberty, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9478; b) Wiberg, K. B., Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2201.
- <sup>24</sup> a) Smith, R. M.; Hansen, D. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8910; b) Venturini, A.; López-Ortiz, F.; Alvarez, J. M.; González, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1110; c) Adalsteinsson, H.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3440.
- <sup>25</sup> Ball, S. C.; Cobb, J.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Shields, G. P.; Snaith, R. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *534*, 241.
- <sup>26</sup> Boche, G.; Marsch, M.; Müller, A.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1032.
- <sup>27</sup> Ball, S. C.; Cragg-Hine, I.; Davidson, M. G.; Davies, R. P.; Edwards, A. J.; Lopez-Solera, I.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 921.
- <sup>28</sup> Wrackmeyer, B.; Ordnung, I.; Schwarze, B. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 163.
- <sup>29</sup> Viruela-Martin, P.; Viruela-Martin, R.; Tomas, F.; Nudelman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110.
- <sup>30</sup> a) Arduengo, A. J. III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- <sup>31</sup> a) Zuev, P. S.; Sheridan, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4123; b) Arduengo, A. J., III; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.

***PARTE B***

***DERIVADOS LITIADOS DE  
HETEROCICLOS AROMATICOS***



## ***CAPITULO 4***

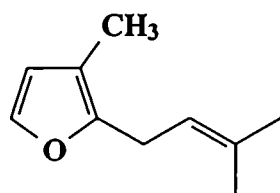
### ***REACCION CON ELECTROFILOS***



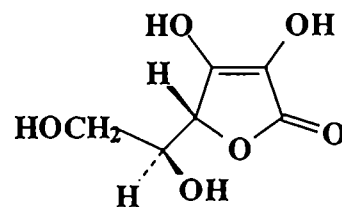


#### 4.1 REACTIVOS ORGANOLITICOS DE DERIVADOS DEL FURANO

En los últimos 15 años hubo un gran crecimiento en el uso de sistemas heteroaromáticos en Síntesis Orgánica.<sup>1</sup> Entre éstos, los furanos son los más investigados ya que tienen un rol significativo debido a la presencia de estos núcleos en estructuras de una variedad de sustancias comercialmente importantes, como compuestos farmacéuticos,<sup>2</sup> flavorizantes<sup>3</sup> y fragancias.<sup>45</sup> Además, furanos altamente sustituidos son estructuralmente característicos de diversos productos naturales<sup>6,7,8,9,10</sup> y pueden servir como intermediarios clave en estrategias sintéticas en virtud de su química específica y funcionalidad latente.<sup>11,12,13,14</sup> Los derivados con sustituyentes funcionalizados en C2 también son de gran interés para la síntesis de numerosos productos altamente oxigenados, por ejemplo, antibióticos<sup>15</sup> o anticancerígenos.<sup>16</sup> La mayor parte de los compuestos naturales que contienen un anillo furánico son de carácter terpenoide, como por ejemplo, el “rosefuran”, que se encuentra en el aceite de rosas. Entre los furanos que se encuentran en la naturaleza en forma reducida o modificada, están la ribosa y desoxirribosa que cumplen un importante rol en la función vital de los ácidos nucleicos, y varios tipos de  $\delta$ -lactonas insaturadas, como el ácido ascórbico (vitamina C).<sup>17</sup>



Rosefuran



Acido ascórbico

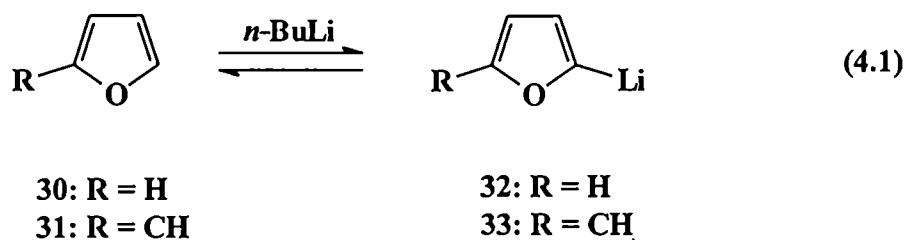
Furanos con la posición  $\alpha$  libre son susceptibles de ataque electrofílico; sin embargo, las condiciones experimentales habituales presentan el inconveniente de causar resinificación y degradación del anillo heterocíclico. Por otra parte, la síntesis de compuestos funcionalizados de furano suele ser dificultosa, generalmente debido a la gran inestabilidad de los intermediarios y/o productos de reacción, ya sea por descomposición o polimerización.<sup>18</sup> La utilización de metales de transición permite superar parcialmente la dificultad de una sustitución en un carbono  $sp^2$  por las técnicas convencionales. En este sentido, hierro, níquel, cobre y paladio resultaron ser efectivos como catalizadores en la

reacción de acoplamiento entre haluros de alqueno y reactivos de Grignard.<sup>19</sup> Gran cantidad de compuestos furánicos con importancia biológica pueden obtenerse solamente por métodos indirectos, en general, a partir de derivados de cadena abierta, como, por ejemplo, ciclación de alquinos,<sup>20</sup> de cetonas acetilénicas<sup>21</sup> o de alcoholes alquinílicos,<sup>22</sup> a partir de isocianuros por reacción con aldehídos,<sup>23</sup> o compuestos propargílicos.<sup>24</sup> En la mayoría de los casos se necesita, además, la presencia de un catalizador de un metal de transición.

Son muy pocos los trabajos publicados sobre el carbanión del furano,<sup>25,26</sup> por ello, es necesario buscar una nueva metodología que permita la preparación de los derivados requeridos para propósitos sintéticos. El objetivo de esta parte de la Tesis fue estudiar la posibilidad de preparar compuestos heteroaromáticos sustituidos por alquilación directa de derivados litiados. Las reacciones se estudiaron a distintas temperaturas y tiempos de reacción, en distintos solventes y en presencia de agentes complejantes.

#### 4.2 SINTESIS DE 2-LITIOFURANO Y 5-METIL-2-LITIOFURANO

Los reactivos litiados se prepararon por metalación directa de furano, **30**, y 2-metilfurano, **31** (ec. 4.1). En los trabajos publicados hasta el momento, 2-furil-litio se obtiene por reacción de furano con *n*-butil-litio en éter etílico, refluendo durante 4 horas. Muy recientemente se informó la preparación de furil-litio en THF para su adición a nitronas derivadas de azúcares;<sup>19a</sup> en este caso, el reactivo litiado se mantiene en solución de THF, debe ser usado dentro de un período breve y, además, el rendimiento no es cuantitativo. En nuestro laboratorio, después de probar distintas condiciones, logramos la metalación en forma más sencilla: a partir de los mismos reactivos, **30** y **31**, agitando y manteniendo luego a -15 °C. 2-furil-litio, **32**, precipita de hexano como un sólido blanco luego de 48-72 hs, obteniéndose una conversión del 100 %.



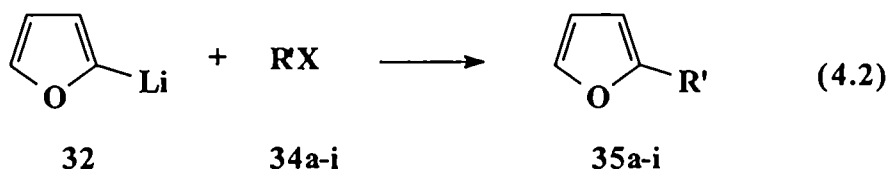
Furanos 2,5-disustituidos son de gran utilidad como precursores de compuestos de gran interés debido a su actividad biológica. Por ello, se estudió la reactividad de 5-metil-2-litiofurano, **33**, del cual prácticamente no se conocen publicaciones.<sup>28</sup> **33** se preparó de la misma manera que **32** pero debe mantenerse durante 15 días a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y precipita como un sólido anaranjado. El 2-metilfurano, **31**, sustrato para la preparación del derivado litiado, se sintetizó a partir de 2-furaldehído por reducción con hidrato de hidrazina (ver Parte Experimental). Es muy importante no manipular demasiado estos compuestos organolíticos, ya que son altamente sensibles a cualquier traza de humedad u oxígeno atmosféricos, descomponiéndose rápidamente para dar productos poliméricos.

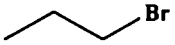
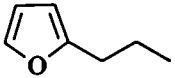

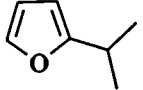

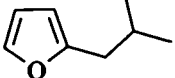
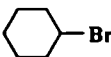
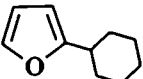
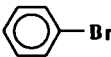
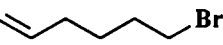
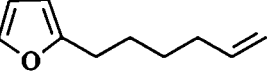
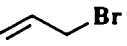
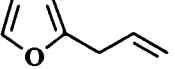
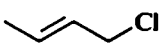
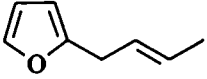
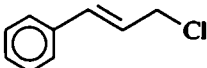
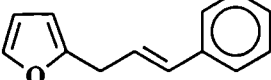
### **4.3 REACCIÓN DE 2-LITIOFURANO CON HALOGENUROS**

En el año 1962 se estudió por primera vez la reactividad de 2-furil-litio frente a  $\text{CO}_2$ , aldehídos, cetonas y algunos halogenuros de alquilo. Las reacciones se llevaron a cabo en éter etílico a bajas temperaturas y, en el caso de la alquilación, los productos se obtuvieron en porcentajes muy bajos. Mejores rendimientos se lograron recientemente en la reacción de 2-furil-litio y 5-metil-2-furil-litio con reactivos de sulfenilación para la síntesis de algunos furanos monosustituidos, potenciales agentes flavorizantes.<sup>28</sup> Para analizar la posibilidad de preparar furanos sustituidos en forma sencilla a partir de los derivados litiados, se comenzó estudiando la reacción con algunos halogenuros alquílicos, alquénílicos, arílicos y alílicos.

#### **4.3.1 Efecto del solvente**

En primer lugar se analizó la reacción de **32** con diversos halogenuros (**34a-i**) (Tabla 4.1) en distintos solventes (ec. 4.2). Teniendo en cuenta algunos trabajos similares ya publicados, se inició el estudio analizando diversas variables a fin de encontrar las condiciones de reacción más favorables para producir el acoplamiento cruzado (**35a-i**). Se mezclaron los reactivos, en cantidades equimolares, a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el solvente correspondiente y se mantuvo 1h a esa temperatura; luego se dejó que alcance temperatura ambiente y la mezcla permaneció 2 horas más a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se volcó sobre hielo picado y, después de extraer con diclorometano, se analizó por cromatografía gaseosa y por CG-EM. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.1.


**TABLA 4.1. Reacción de 2-furil-litio, 32, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente.<sup>a</sup>**

R'X	Producto	Rendimiento (%)		
		THF	Eter	Toluceno
a) 		-	-	20
b) 		-	-	15
c) 		40	30	60
d) 		-	-	47
e) 	no hay reacción	-	-	-
f) 		65	50	90
g) 		85	80	80
h) 		70	60	60
i) 		70 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>	60 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>[32]:[RX]=1:1; 1 h a -20 °C, 2 hs a T ambiente; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión. <sup>b</sup> Además se obtuvo 15 % de 36 y 10 % de 37.

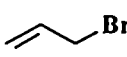
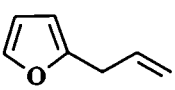
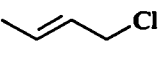
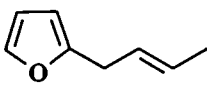
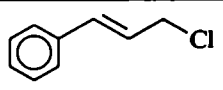
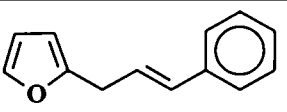
Como se puede observar, la reacción con los halogenuros de alquilo en THF o éter no dio el producto de acoplamiento esperado, excepto con bromuro de *s*-butilo; en este caso se obtuvo 2-(*sec*-butil)-furano con un rendimiento modesto. Normalmente, bromobenceno no es un agente de arilación efectivo, y no se observó reacción en ningún solvente. En cambio, halogenuros de alqueno y alilo acoplaron con **32**: los productos principales son los furanos alquencil- y alil-sustituídos, los cuales se obtuvieron con rendimientos buenos a excelentes en los tres solventes examinados. En todos los casos, en éter etílico los resultados fueron prácticamente los mismos que en THF, con rendimientos algo más bajos.

En tolueno, los productos de acoplamiento entre **32** y los halogenuros de alquilo se formaron con rendimientos razonables. Esto estaría indicando un cambio de mecanismo con el solvente de reacción, ya que solventes más polares, como los etéreos, favorecen la reacción con halogenuros ricos en electrones. El THF puede actuar coordinando al átomo de litio; esta complejación ayuda a polarizar la unión C-Li y, por lo tanto, favorecería el acoplamiento con los reactivos alílicos.<sup>29</sup>

#### 4.3.2 Efecto de la temperatura

También se estudió el efecto de la temperatura sobre los rendimientos de la reacción con los halogenuros más reactivos, los alílicos, en THF (Tabla 4.2).

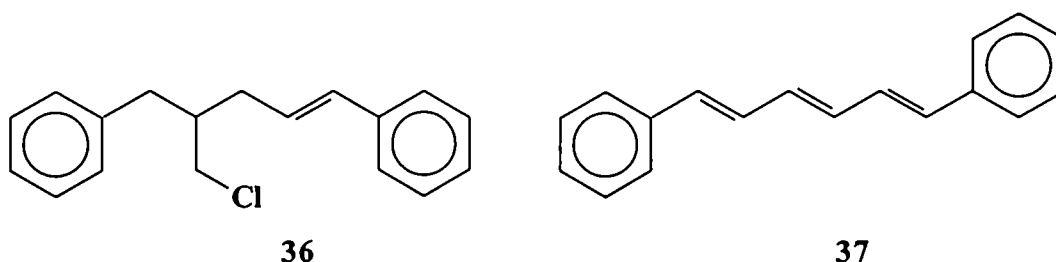
**TABLA 4.2.** Reacción de 2-furil-litio, **32**, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura.<sup>a</sup>

R'X	Producto	Rendimiento (%)		
		-20 °C <sup>b</sup>	25 °C <sup>c</sup>	40 °C <sup>c</sup>
		85	90	80
		70	75	70
		70 <sup>d</sup>	70 <sup>d</sup>	50 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>[32]:[RX]=1:1. <sup>b</sup>1 h a -20 °C, 2 hs a T ambiente. <sup>c</sup> 3 hs a la temperatura correspondiente. <sup>d</sup> Además se obtuvo 15 % de **36** y 10 % de **37**.

En el rango de temperaturas estudiado (-20 °C a 40 °C) no hubo una diferencia significativa. A medida que aumenta la temperatura, los rendimientos fueron algo más bajos y el reactivo no se recuperó totalmente, observándose la aparición de algunos productos resinosos.

Es importante mencionar que en la reacción de **32** con cloruro de cinamilo, **34i**, se observó la formación de dos productos laterales; el análisis por CG-EM mostró que estos compuestos no presentan en su estructura el núcleo furánico. Este resultado sugiere que, en el medio de reacción, ocurre un intercambio de litio entre el reactivo litiado y el halogenuro, para formar cinamil-litio. Este intermediario puede adicionarse al doble enlace de **34i** para dar el compuesto **36**, o atacar como nucleófilo al carbono electrofílico del halogenuro y, por una subsiguiente dehidrohalogenación, se formaría el compuesto **37**.

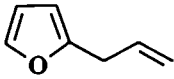
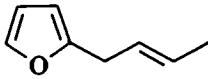
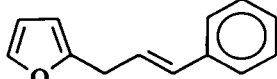


En forma independiente, se llevó a cabo la reacción entre cinamil-litio (preparado a partir de **34i** y *n*-butil-litio) y cloruro cinamilo en las mismas condiciones experimentales que la reacción con **32**. Después del tratamiento de la mezcla, el análisis por CG-EM reveló la formación de los mismos productos, **36** y **37** con rendimientos del 25 y 35 %, respectivamente. Este resultado sugiere que el intermediario cinamil-litio podría estar presente en el medio de reacción.

Por otro lado, se analizó la reacción con los halogenuros alílicos en THF en función del tiempo a cada una de las temperaturas (Tabla 4.3) con el fin de observar si a mayores tiempos se logran aumentar los rendimientos. Sin embargo, prácticamente no hay diferencia entre 3 y 4 hs y a tiempos mayores que 5 hs los porcentajes disminuyen, observándose descomposición parcial de los reactivos y/o productos. Teniendo en cuenta los resultados experimentales, se pueden definir las condiciones óptimas para la preparación de 2-alil-furanos: los productos de acoplamiento entre 2-furil-litio y halogenuros de alilo se pueden preparar con buenos rendimientos en THF a 25 °C en sólo tres horas de reacción.

En el caso de la reacción con los halogenuros alílicos, **34g-i**, se examinó la posibilidad de formación de productos isoméricos. En los tres casos, el acoplamiento resultó altamente regioselectivo y sólo ocurrió en posición  $\alpha$ ; además, en ninguna condición se obtuvieron los productos derivados de un posible reordenamiento alílico y sólo se obtuvo el isómero *E*.

**TABLA 4.3. Reacción de 2-furil-litio, **32**, con electrófilos, **R'X**, en THF. Rendimientos en función del tiempo.**

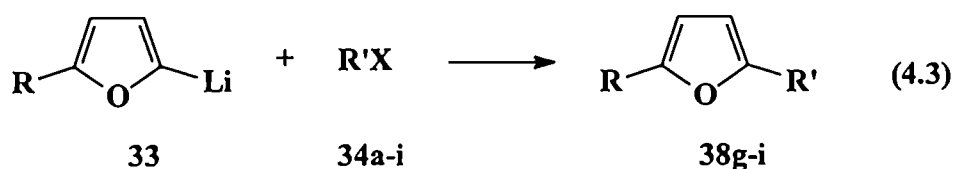
Alicuota	Rendimiento %		
			
- 20 °C (1 h)	30	61	30
25 °C (2 h) <sup>a</sup>	85	70	70
25 °C (1 h)	34	60	35
25 °C (2 h)	70	65	55
25 °C (3 h)	90	75	70
25 °C (4 h)	90	75	70
40 °C (2 h)	50	65	35
40 °C (3 h)	78	79	50
40 °C (4 h)	80	80	50

<sup>a</sup> 25 °C luego de 1 h a - 20 °C.

#### 4.4 REACCIÓN DE 5-METIL-2-LITIOFURANO CON HALOGENUROS



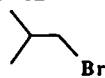
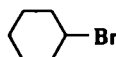
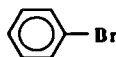
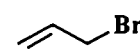
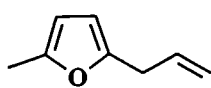
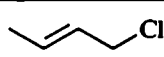
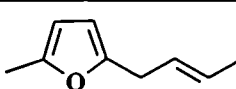
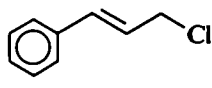
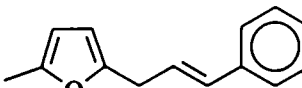
##### 4.4.1 Efecto del solvente

Se estudió la reacción de **33** con los mismos electrófilos y en idénticas condiciones que **32** (ec. 4.3). La mezcla de reacción se analizó por CG y por CG-EM, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 4.4.





**TABLA 4.4.** Reacción de 5-metil-2-furil-litio, **33**, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente.<sup>a</sup>

R'X	Producto	Rendimiento (%)		
		THF	Eter	Tolueno
a) 	no hay reacción	-	-	-
b) 	no hay reacción	-	-	-
c) 	no hay reacción	-	-	-
d) 	no hay reacción	-	-	-
e) 	no hay reacción	-	-	-
g) 		40	30	20
h) 		10	0	0
i) 		5 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	0

<sup>a</sup>[33]:[RX]=1:1; 1 h a -20 °C, 2 hs a T ambiente; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión.  
<sup>b</sup> Además se obtuvo 15 % de **36** y 10 % de **37**.

Como se puede observar, no hubo reacción con halogenuros de alquilo y arilo en cualquiera de los tres solventes utilizados. En cambio, con los halogenuros de alilo se obtuvieron los productos de acoplamiento, pero a diferencia de la reacción con **32**, los rendimientos son muy bajos. Esto está indicando que la presencia del sustituyente metilo en posición 5 es un factor crucial en la reactividad del carbanión; probablemente, con su efecto inductivo dador de electrones, hace menos reactivo el anillo furánico, por lo que **33** sólo reacciona con halogenuros muy activados y en solventes donores, como es THF.

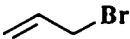
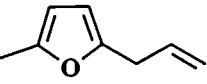
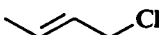
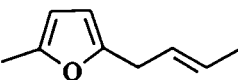
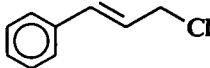
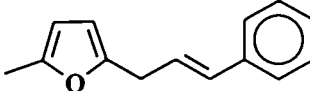
En forma similar a lo que ocurre con **32**, en este caso también se observó la aparición de los productos **36** y **37** en la reacción con cloruro de cinamilo, aproximadamente en los mismos porcentajes.

#### 4.4.2 Efecto de la temperatura

En la reacción de **33** con los halogenuros de alilo en THF, el efecto de la temperatura fue significativo (Tabla 4.5). Se observó un importante aumento del porcentaje

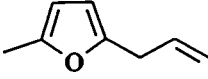
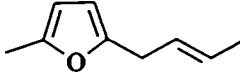
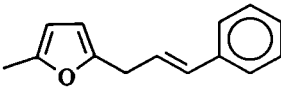
del producto de acoplamiento a medida que se eleva la temperatura (hasta 4 veces en el caso de cloruro de crotilo, **34h**). Sin embargo, a 40 °C, a pesar de que los rendimientos son similares, el reactivo no se recupera totalmente, observándose la aparición de productos resinosos.

**TABLA 4.5. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura.<sup>a</sup>**

R'X	Producto	Rendimiento (%)			
		-20 °C <sup>b</sup>	0 °C <sup>c</sup>	25 °C <sup>c</sup>	40 °C <sup>c</sup>
		40	60	80	75
		10	25	40	30
		5 <sup>d</sup>	5	10 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>[33]:[RX]=1:1. <sup>b</sup>1 h a -20 °C, 2 hs a T ambiente. <sup>c</sup> 4 hs a la T correspondiente. <sup>d</sup> Además se obtuvo 15 % de **36** y 10 % de **37**. <sup>e</sup> Además se obtuvo 30 % de **36** y 10 % de **37**.

**TABLA 4.6. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X, en THF. Rendimientos en función del tiempo.**

Alicuota	Rendimiento %		
			
- 20 °C (1 h)	10	5	-
25 °C (2 h) <sup>a</sup>	40	10	5
25 °C (1 h)	10	5	-
25 °C (2 h)	40	18	5
25 °C (3 h)	70	35	8
25 °C (4 h)	80	40	10
40 °C (2 h)	45	25	8
40 °C (3 h)	68	35	8
40 °C (4 h)	80	40	10

<sup>a</sup> 25 °C luego de 1 h a -20 °C.

En la Tabla 4.6 se muestran los rendimientos de la reacción en función del tiempo a cada temperatura. Las mejores condiciones para la preparación de 2-alil-5-metil-furanos resultaron ser a 25-40 °C en THF con un tiempo de reacción de 4 horas. Aunque no figuran en la tabla a tiempos mayores que 5 hs, nuevamente se observa la aparición de productos resinosos.

#### 4.4.3 Efecto de agentes complejantes en la reacción de 2-furil-litio y 5-metil-2-furil-litio con halogenuros alílicos

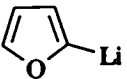

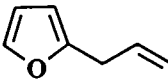
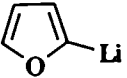
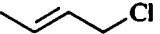
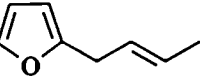
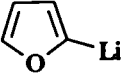
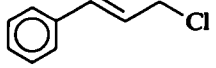
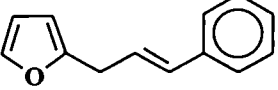
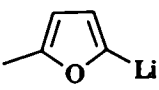
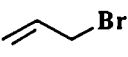
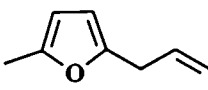
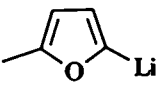

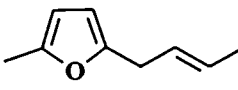
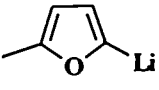
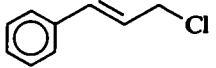
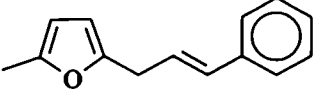
En Química Orgánica frecuentemente se utilizan agentes complejantes para controlar la formación, estructura y reactividad de compuestos organolíticos; en este sentido, tetrametiletilendiamina, TMEDA, se utiliza ampliamente para modificar la reactividad de los mismos.<sup>30,31</sup> Existen numerosas publicaciones en las que se describe una importante influencia de TMEDA, acelerando velocidades de reacción y mejorando rendimientos de productos. También existen trabajos en los que se describen efectos modestos de TMEDA sobre la reactividad de compuestos organolíticos y otros en los que no se observan efectos.

Por otra parte, la coordinación también influye profundamente en la reactividad y estereoquímica de reactivos organolíticos.<sup>32</sup> El solvente aprótico dipolar hexametilfosfortriamida, HMPT, se utiliza habitualmente debido a su capacidad para formar complejos catión-ligando, modificando así, el comportamiento químico de sales de litio y compuestos organolíticos.<sup>33</sup> Aunque existe una gran cantidad de trabajos en los que se demuestra que HMPT acelera las velocidades de una gran variedad de reacciones con organolitios, aún es confuso el(los) mecanismo(s) por el cual HMPT modifica la reactividad y selectividad de este tipo de compuestos.

Por lo tanto, fue de interés analizar el efecto del agregado de agentes complejantes sobre la reacción de acoplamiento de **32** y **33** con los halogenuros más reactivos (Tabla 4.7). Hubo una significativa disminución en los rendimientos de los productos de acoplamiento y, en el caso de la reacción con cloruro de cinamilo, hubo un importante aumento en el porcentaje de **36** y **37**. Ambos agentes complejantes parecen jugar un rol crucial para prevenir el acoplamiento entre los reactivos heterocíclicos litiados y los haluros de alilo. Tanto TMEDA como HMPT pueden coordinarse al átomo de litio; el furil-litio se encontraría impedido por estos ligandos y se inhibe, entonces, el acoplamiento con el electrófilo. Recientemente, se publicó la inhibición de acoplamiento fenil-carbonil

mediada por  $\text{SmI}_2$  en presencia de HMPA, hexametilfosforoamida, y TMEDA; además TMEDA mostró una inferior capacidad que HMPA en impedir este tipo de reacciones.<sup>34</sup> En el caso de la reacción con cloruro de cinamilo, probablemente el intercambio halógeno-litio con los reactivos litiados se produzca inicialmente en forma rápida de forma tal que los agentes complejantes se coordinan al átomo de litio del cinamil-litio, aumentando el carácter carbaniónico del carbono unido al litio; por lo tanto se obtiene un importante aumento en el porcentaje de los productos laterales, 36 y 37.

TABLA 4.7. Reacción de 2-furil-litio, 32, y 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos,  $\text{R}'\text{X}$ , en THF en presencia de agentes complejantes.<sup>a</sup>

Furano	$\text{R}'\text{X}$	Producto	Rendimiento (%)	
			HMPT <sup>b</sup>	TMEDA <sup>c</sup>
			40	60
			35	50
			- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
			30	50
			10	25
			- <sup>e</sup>	- <sup>e</sup>

<sup>a</sup>[Furano]:[ $\text{R}'\text{X}$ ]=1:1; 4 h a Tamb. <sup>b</sup>[HMPT]:[THF]=1:100. <sup>c</sup>[TMEDA]:[furano]=2:1. <sup>d</sup> Además se obtuvo 35 % de 36 y 20 % de 37. <sup>e</sup> Además se obtuvo 55 % de 36 y 20 % de 37.

#### 4.5 REACCION DE 2-LITIOFENO CON HALOGENUROS

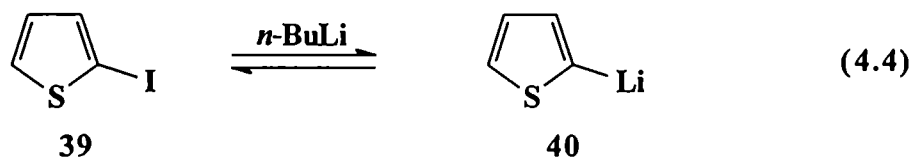
El núcleo tiofénico se encuentra en la naturaleza en algunas plantas y hongos, pero tiene mucha mayor relevancia como componente de productos farmacéuticos y colorantes sintéticos. La biotina (vitamina H), presente en levadura y huevos, contiene un anillo tetrahidrotiofeno y es uno de los derivados naturales más importantes de este sistema anular.<sup>35</sup> Por otra parte, el tiofeno es estructural y electrónicamente similar al benceno, por lo que análogos tiofénicos de derivados bencénicos biológicamente activos, podrían poseer

actividades similares. Incluso, la presencia del heteroátomo podría alterar el efecto metabólico y quizás ser una mejor droga terapéutica.<sup>36</sup>

Las rutas más comunes de síntesis de tiofenos sustituidos implican reacciones de ciclación a partir de un compuesto alifático de cadena abierta y una fuente de azufre. En general, las alquilaciones se llevan a cabo en presencia de ácidos de Lewis. Recientemente se publicó la obtención de tiofenos 3-sustituidos utilizando como reactivo 3-litio-tiofeno en mezclas hexano:THF 10:1, con rendimientos modestos.<sup>37</sup> Al igual que el derivado litiado del furano, en el año 1962 se estudió por primera vez la reactividad de 2-litio-tiofeno frente a distintos electrófilos en éter etílico a bajas temperaturas y, en el caso de la alquilación, los productos se obtuvieron en porcentajes muy bajos.<sup>38</sup> Hasta el momento no existen muchas publicaciones sobre la reactividad de este carbanión.

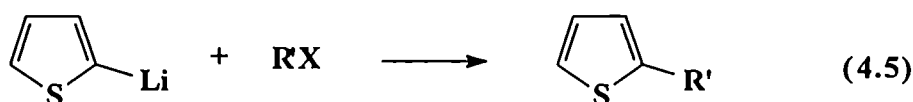
#### 4.5.1 Síntesis de 2-litiotiofeno

2-Litio-tiofeno, **40**, se sintetizó por intercambio metal-halógeno a partir de 2-iodotiofeno, **39**, y *n*-butil-litio (ec. 4.4) en hexano. **40** precipita instantáneamente, por lo tanto la adición de **39** tiene que ser relativamente lenta para evitar la formación de un agregado y de productos de acoplamiento entre **39** y **40**.



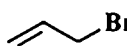
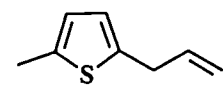
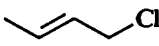
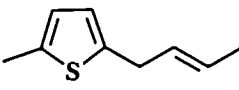
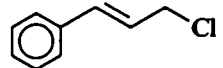
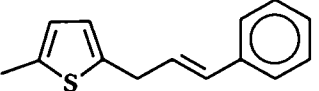
#### 4.5.2 Efecto del solvente

Primero se estudió la reacción de 2-litio-tiofeno, **40**, con los mismos electrófilos utilizados con 2-litio-furano, **32**, y 5-metil-2-litio-furano, **33**, en diferentes solventes y en las mismas condiciones (ec. 4.5).



Nuevamente en las reacciones con halogenuros alquílicos y arílicos no se obtuvieron los productos de acoplamiento esperados y el reactivo litiado se recuperó totalmente como tiofeno, **41**. Por reacción con los halogenuros alílicos, se pudieron sintetizar los 2-alil-tiofenos correspondientes, **42g-i**, pero con rendimientos muy bajos, como se muestra en la Tabla 4.8. Esto indica que **40** tiende menos que **32** a experimentar un ataque electrofílico en ausencia de cualquier catalizador. Generalmente, el furano es más reactivo y el tiofeno muestra una menor tendencia a la ruptura del anillo, mientras que en determinadas condiciones puede polimerizar más fácilmente. Efectivamente, se observó, en algunos casos, la formación de bitiofeno, **43**. En este sentido, hay un gran interés en la actualidad por el estudio de oligómeros de tiofeno y sus derivados debido a un amplio espectro de efectos fotobiológicos<sup>39</sup> y como alternativas a materiales inorgánicos en la síntesis de polímeros conductores.<sup>40</sup>

TABLA 4.8. Reacción de 2-litio-tiofeno, **40**, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente.<sup>a</sup>

R'X	Producto	Rendimiento (%)		
		THF	Eter	Tolueno
		30 <sup>b</sup>	25 <sup>b</sup>	0
		40	28	0
		5 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>

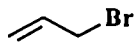
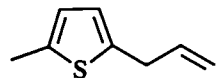

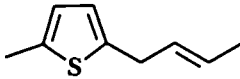
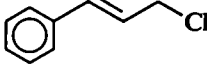
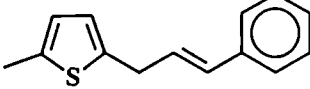
<sup>a</sup>[**40**]:[RX]=1:1; 2 h a -20 °C, 2 h a T ambiente; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión.  
<sup>b</sup>**43**, 15 %. <sup>c</sup> **36**, 25 %; **37**, 15 %; **43**, 20 %.

El tiofeno presenta mayor carácter aromático que el furano, por lo tanto, es menos reactivo; sin embargo, en la reactividad también influye la polarizabilidad del heteroátomo; entonces las velocidades relativas de las reacciones involucradas dependerán de las condiciones globales. En general, en base a la información disponible hasta el momento, la posición 2 del anillo furánico es mucho más susceptible al ataque electrofílico que la del tiofeno.<sup>41</sup> De hecho, para obtener los productos de acoplamiento se necesitó mayor tiempo de reacción y los rendimientos fueron menores.

### 4.5.3 Efecto de la temperatura

Se analizó luego el efecto de la temperatura en la reacción con halogenuros alílicos en THF (Tabla 4.9). Dado que el tiofeno es poco reactivo, se observó un significativo aumento en los porcentajes de los productos de acoplamiento a medida que se elevó la temperatura. Sin embargo, a 40 °C, los rendimientos disminuyeron y, además, el reactivo litiado no se recuperó totalmente como tiofeno.

**TABLA 4.9.** Reacción de 2-litio-tiofeno, 40, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura.<sup>a</sup>

R'X	Producto	Rendimiento (%)			
		-20 °C <sup>b</sup>	0 °C <sup>c</sup>	25 °C <sup>c</sup>	40 °C <sup>c</sup>
		30 <sup>d</sup>	55	70 <sup>d</sup>	65
		40	68	86	75
		5 <sup>e</sup>	12 <sup>e</sup>	15 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>[40]:[RX]=1:1. <sup>b</sup>2 h a -20 °C, 2 h a T ambiente. <sup>c</sup>5 h a la T correspondiente. <sup>d</sup>43, 15 %. <sup>e</sup>36, 25 %; 37, 15 %; 43, 20 %.

En síntesis orgánica se utilizan ampliamente las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición,<sup>42</sup> y de gran interés es el acoplamiento entre organoestannanos y haluros orgánicos utilizando catalizadores de paladio. Intensas investigaciones se están desarrollando en los últimos años sobre el diseño de nuevos catalizadores que permitan ampliar las posibilidades de esta reacción y que sean de menor costo que los de Pd.<sup>43</sup>

En nuestro laboratorio también se estudió la posibilidad de sintetizar anillos heteroaromáticos sustituidos mediante la reacción de 2-(tributylestanil)-furano y 2-(tributylestanil)-tiofeno con halogenuros alílicos catalizada por CuCl. Esta reacción constituye una alternativa al acoplamiento cruzado de organoestannanos con electrófilos orgánicos, conocida como reacción de Stille, que utiliza un catalizador de Pd, altamente costoso. Se lograron rendimientos excelentes (> 80 %) cuando la reacción se llevó a cabo

en solventes muy polares, tales como *N*-metilpirrolidona (NMP) o *N,N*-dimetilformamida (DMF) y en tiempos cortos (1 h).<sup>44</sup>

En este capítulo se mostró cómo el acoplamiento entre derivados litiados de compuestos heteroaromáticos y halogenuros orgánicos puede utilizarse para la preparación de furanos y tiofenos mono y disustituídos, intermediarios útiles para la síntesis de compuestos comercialmente importantes y productos naturales. Analizando las condiciones experimentales, se puede observar que esta reacción tiene la ventaja de ser “one pot-one step”, y ocurrir en tiempos cortos; además se lleva a cabo en ausencia de catalizadores, disminuyendo el costo de la misma. Por otra parte, se lograron rendimientos muy buenos en el caso del acoplamiento con halogenuros más reactivos, como los alílicos, aunque en la reacción con cloruro de cinamilo existen reacciones laterales que conducen a subproductos.

Conociendo la reactividad de estos derivados litiados frente a los halogenuros utilizados, se decidió extender el estudio a la reacción con otro electrófilo: el monóxido de carbono, teniendo en cuenta que ya se habían obtenido en nuestro laboratorio resultados altamente satisfactorios con otros compuestos organolíticos aromáticos.



## BIBLIOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- <sup>2</sup> Bolognesi, M. L.; Budriesi, R.; Chiarini, A.; Poggesi, E.; Leonardi, A.; Melchiorre, C., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4844.
- <sup>3</sup> Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 932.
- <sup>4</sup> Marshall, J. A.; DuBay, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3602.
- <sup>5</sup> Trost, B. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1078.
- <sup>6</sup> Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2311.
- <sup>7</sup> Reynolds, W. F.; McLean, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4661.
- <sup>8</sup> Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 217.
- <sup>9</sup> Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243.
- <sup>10</sup> Paquette, L. A.; Astles, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 165.
- <sup>11</sup> Jacobi, P. A.; Touchette, K. M.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6305.
- <sup>12</sup> Paquette, L. A.; Doherty, A. M.; Rayner, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3910.
- <sup>13</sup> Tanis, S. P.; Robinson, E. D.; McMills, M. C.; Watt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8349.
- <sup>14</sup> Shimoda, M.; Shibamoto, T. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 802.
- <sup>15</sup> Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6600.
- <sup>16</sup> De Haan, R. A.; Heeg, M. J.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 291.
- <sup>17</sup> Benassi, R. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 2, Chap. 2.05, p259.
- <sup>18</sup> Chen, H.; Liu, R.; Myers, W. H.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 509.
- <sup>19</sup> Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- <sup>20</sup> Cacchi, S.; Fabrizi, G. Moro, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5327.
- <sup>21</sup> Fukuda, Y.; Shiragami, H.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5816.
- <sup>22</sup> McDonald, F. E.; Connolly, C. B.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952.
- <sup>23</sup> Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R.; Torroba, T. *Synthesis* **1993**, 783.
- <sup>24</sup> Shu, H-G.; Shiu, L-H.; Wang, S-H.; Wang, S-L.; Lee, G-H.; Peng, S-M.; Liu, R-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 530.
- <sup>25</sup> Ramanathan, V.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1216.

- <sup>27</sup> a) Dondoni, A., Junquera, F., Merchán, F. L., Merino, P., Schermann, M. C., Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5484. b) Wu, X.; Chen, T-A; Zhu, L.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 3673.
- <sup>28</sup> Alvarez-Ibarra, C.; Quiroga-Feijóo, M. L.; Toledano, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 681.
- <sup>29</sup> Doris, E.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3808.
- <sup>30</sup> Bernstein, M. P., Romesberg, F. E., Fuller, D. J., Harrison, A. T., Collum, D. B., Liu, Q-Y., Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100-5110.
- <sup>31</sup> Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448-454.
- <sup>32</sup> Reich, H. J., Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621-6622.
- <sup>33</sup> Reich, H. J., Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 273-274.
- <sup>34</sup> Shiue, J-S.; Lin, M-H.; Fang, J-M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4643.
- <sup>35</sup> Gilchrist, T. L. "Química Heterocíclica" 2a. Ed. , Addison-Wesley Iberoamericana, 1995.
- <sup>36</sup> Szajda, M.; Lam, J. N. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 2, Chap. 2.09.
- <sup>37</sup> Wu, X.; Chen, T-A.; Zhu, L.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3673.
- <sup>38</sup> Ramanathan, V.; Levine, R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1667.
- <sup>39</sup> Rossi, R.; Carpita, A.; Ciofalo, M.; Lippolis, V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8443.
- <sup>40</sup> Peters, E. M.; Van Dyke, J. D. *J. Polym. Sci., Poly. Chem., Part A* **1992**, *30*, 1891.
- <sup>41</sup> Rajappa, S.; Natekar, M. V. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 2, Chap. 2.10, p501.
- <sup>42</sup> Farina, V. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon: New York, 1995; Vol. 2, Cap. 3.4
- <sup>43</sup> Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73.
- <sup>44</sup> a) Nudelman, N. S.; Carro, C. *Synlett* **1999** (en prensa); b) Nudelman, N. S.; Carro, C. *Organic Letters* **1999** (enviado).



## ***CAPITULO 5***

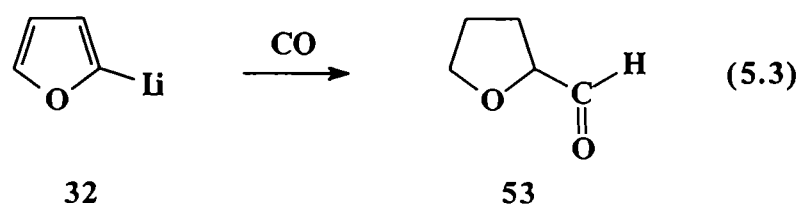
### ***REACCION CON MONOXIDO DE CARBONO***







Sin embargo el tiempo de retención del producto obtenido no coincidió con el de **52**. La mezcla de reacción se analizó por CG-EM y el resultado fue sorprendente, ya que el espectro de masa corresponde al *tetrahidro-2-furaldehído*, **53**; es decir que después de la incorporación de CO al reactivo litiado, se produjo una reducción del núcleo furánico (ec. 5.3).



Se llevó a cabo, en forma independiente, la reducción de 2-furaldehído con H<sub>2</sub>/Pd (C) (Ver Parte Experimental). La mezcla de reacción se analizó por CG-EM, observándose que uno de los dos productos de reducción presenta un tiempo de retención en cromatografía gaseosa igual al producto de carbonilación e idéntico espectro de masa, correspondiente al compuesto **53**. Este resultado confirma, entonces, la formación de tetrahidro-2-furaldehído por carbonilación de **32**.

### 5.2.1 Efecto de la temperatura y el solvente

La temperatura fue el primer parámetro que se analizó en la reacción de **32** con CO, pero no hubo diferencias significativas en el rendimiento del producto en el rango estudiado (-78 °C a 40 °C). Además, con el incremento de la temperatura, se produjo mayor descomposición del reactivo y formación de productos resinosos. La concentración de **32** también se varió entre 0.1 y 1.0 M sin observarse efecto alguno.

Evidentemente en el medio de reacción debe existir una fuente de hidrógeno, por lo que fue crucial desde el punto de vista mecanístico, estudiar el efecto del solvente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.1. Se puede observar que en hexano y en éter no hubo absorción de CO y el mayor porcentaje se alcanzó cuando la reacción se llevó a cabo en THF (en hexano el reactivo no es totalmente soluble y se trató como suspensión). La adición de HMPT, un buen solvente donador, incrementó levemente la conversión de **32** en



53. Estos resultados sugieren que la transferencia de hidrógeno sólo ocurre en solventes donores; de hecho, una pequeña cantidad de THF en hexano fue suficiente para obtener algo de 53. Esto puede atribuirse a una interacción directa THF-litio, donde el solvente actúa como ligando en la esfera de coordinación del litio. Esta interacción permite la aproximación del reactivo litiado al solvente, favoreciendo la transferencia de hidrógeno.<sup>14</sup>

La formación de un único producto sugiere que, bajo todas las condiciones analizadas, la reacción de 2-furil-litio, 32, con CO transcurre por medio de una sola trayectoria mecanística (el mecanismo de formación de 53 se discutirá después).

TABLA 5.1. Reacción de 2-furil-litio<sup>a</sup>, 32, con CO. Efecto del solvente.

Solvente	T (°C)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)	
			30	53
hexano	-78		100	
	0		100	
hexano:THF (1:1)	-78	2.0	94	6
	0	2.2	92	5
hexano:THF (1:10)	-78	3.0	89	9
	0	3.5	90	6
éter	-78		100	
	0		100	
THF	-78	6.0	78	20
	0	9.0	80	20
THF:HMPT (10:1)	-78	6.5	75	23
	0	9.3	78	22
THF:HMPT (1:1)	-78	7.2	75	25
	0	10.0	75	25

<sup>a</sup> [32] = 2.10<sup>-3</sup> mol; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión.



TABLA 5.2. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF a -78 °C.<sup>a</sup>

t (min)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento %					
		54	55	56	57	58	31
45	18.0	14	30	6	8	4	36
45	17.5	14	30	7	8	2	36
45	17.0	15	33	7	5	3	34
50	17.6	15	32	5	7	3	35
50	18.0	15	35	5	5	2	35
50	18.0	15	35	5	5	4	35
50	18.8	15	33	6	7	3	35
50	18.0	15	34	5	5	3	36
50	18.2	16	35	5	6	4	34
50	18.1	16	34	5	6	2	35

<sup>a</sup> [33] = 2.10<sup>-3</sup> mol; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión..

### 5.3.1 Efecto de la temperatura y el solvente

Luego, se analizó el efecto de la temperatura sobre la velocidad de reacción y distribución de productos (Tabla 5.3). Para cada temperatura se informa un solo valor, el cual es promedio de, al menos, cinco determinaciones.

TABLA 5.3. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF. Efecto de la temperatura.

T (°C)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)					
		54	55	56	57	58	31
-78 <sup>b</sup>	18	15	35	5	5	3	35
0 <sup>c</sup>	30	12	50	5	2	2	30
25 <sup>c</sup>	20	10	35	5			30
40 <sup>c</sup>	12	10	15			-	45

<sup>a</sup> [33] = 2.10<sup>-3</sup> mol. <sup>b</sup> t<sub>abs</sub> = 50 min. <sup>c</sup> t<sub>abs</sub> = 40 min.

Como se puede observar, la reacción a 0 °C es algo más rápida que a -78 °C y la absorción de CO es mayor; además, el rendimiento de **55** aumenta significativamente a 0 °C mientras que el de **54** disminuye un poco. A temperatura ambiente, aunque el tiempo de reacción se mantiene, la absorción de CO es menor y el reactivo no se recupera totalmente como 2-metilfurano, **31**, apareciendo algunos productos resinosos.

A 0 °C, se estudió el efecto del solvente en la carbonilación, ya que a esa temperatura se obtuvo el mayor porcentaje de **55**, mientras que los rendimientos de los otros productos prácticamente no variaron (Tabla 5.4). El uso de hexano o éter lleva la relación de productos a favor del compuesto **55**. Cuando la polaridad de la solución aumenta por agregado de THF a hexano, comienza a formarse **54**, el cual se obtiene en mayor porcentaje en THF puro. Además, en THF la absorción de CO fue máxima; este resultado sugiere que en THF, un buen solvente donador, existe la posibilidad de transferencia de hidrógeno del solvente.

**TABLA 5.4. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, **33**, con CO a 0 °C. Efecto del solvente.**

Solvente	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)					
		<b>54</b>	<b>55</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>31</b>
hexano	9	-	20		2	-	35
hexano:THF 1:1	14	4	25		2		30
éter	16		35		2	2	30
THF	30	12	50	5	2	2	45

\* [33] = 2.10<sup>-3</sup> mol

### 5.3.2 Efecto de inhibidores radicalarios

Recientemente se demostró que la carbonilación de aril-litios ocurre a través de especies paramagnéticas. Por analogía, la formación de los compuestos **55**, **57** y **58** indicarían la presencia de radicales como intermediarios de la reacción. Para elucidar el rol de radicales en la carbonilación de **33**, se analizó el efecto del agregado de inhibidores radicalarios (Tabla 5.5). La reacción se llevó a cabo en THF a -78 °C y 0 °C en presencia de *p*-hidroquinona, quinhidrona, iodo, atrapadores que resultaron efectivos en la inhibición de la carbonilación de aril-litios.

En presencia de los tres atrapadores utilizados, la absorción de CO disminuyó significativamente y, aproximadamente, el 70 % de 5-metil-2-litiofurano se recuperó como 31. Es importante notar la drástica disminución del rendimiento de 55 y la ausencia de 57 y 58, mientras que 54 y 56 se obtuvieron con rendimientos similares a los de la reacción en ausencia de inhibidores. Estos resultados son muy importantes e indican que en la reacción de 33 con CO existen dos trayectorias mecanísticas. Una de ellas, la que conduce a la formación de 55, 57 y 58, evidentemente consiste en una transferencia electrónica y los inhibidores atraparían los intermediarios radicalarios a través de los cuales transcurre la reacción. El hecho de que los porcentajes de 54 y 56 fueron similares en ambas condiciones indica que el otro camino no ocurre mediante especies paramagnéticas y, en presencia de los inhibidores, es la trayectoria predominante.

**TABLA 5.5. Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF. Efecto de inhibidores radicalarios.<sup>a</sup>**

inhibidor	T (°C)	[inhib] / [2b] %	t <sub>r</sub> (min)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)				
					54	55	56	57	58
	- 78	10	50	18	15	35	5	5	3
	0	10	40	30	12	50	5	2	2
p-hidroquinona	- 78	10	25	9	12	15	4	-	-
	0	10	25	10	10	10	3	-	-
quinhidrona	- 78	10	25	9	13	15	3	-	-
	0	10	25	10	10	10	3	-	-
iodo	- 78	10	25	9	12	15	4	-	-
	0	10	25	10	10	10	3	-	-
	0	100	25				-	-	

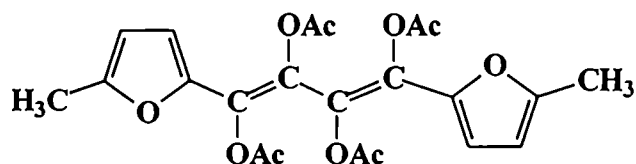
<sup>a</sup> [33] = 2.10<sup>-3</sup> mol

### 5.3.3 Detección de intermediarios

La espectroscopía de RMN es de gran utilidad para la detección de intermediarios de reacción relativamente estables. Sin embargo, la reacción bajo estudio es bastante compleja y da lugar a productos diversos mediante trayectorias mecanísticas diferentes. Otra manera de detectar especies intermedias es el agregado de algún agente antes de la

hidrólisis, en general electrófilos. Se llevó a cabo la carbonilación de **33** en las condiciones que llevan al mayor porcentaje de **55** (producto principal), es decir, en THF a 0 °C. Terminada la absorción de CO, se agregó anhídrido acético. La mezcla de reacción se analizó por cromatografía en placa delgada y por cromatografía gaseosa, observándose la aparición de un nuevo compuesto en forma mayoritaria ( $\approx 35\%$ ), el cual pudo separarse. El espectro de RMN- $^1\text{H}$  junto con el espectro de masa, permitieron identificarlo como un derivado tetraacetato del metil-furano, **59**.

La identificación de este compuesto permitió deducir la estructura del intermediario de reacción precursor de **55** y ayudó a postular un mecanismo para su formación (el mecanismo se discutirá más abajo).

**59**

### 5.3.4 Efecto de agentes complejantes

Los efectos de complejación cumplen un rol muy importante en la química de compuestos organolíticos; solventes coordinativos, como TMEDA o HMPT son de gran utilidad como modificadores de su reactividad. Fue entonces de interés analizar el efecto de la presencia de agentes complejantes en la carbonilación de 2-furil-litio. En la Tabla 5.6 se muestran los resultados observados en la reacción de **33** con CO en THF a 0 °C y -78 °C.

El co-solvente polar HMPT parece que juega un rol clave para prevenir la policarbonilación del reactivo litiado y facilitar la transferencia protónica. A ambas temperaturas, no se obtuvieron los compuestos **56**, **57** y **58** y hubo un importante incremento en el porcentaje de **54**, mientras que **55** se obtuvo con rendimientos más pobres. En presencia de TMEDA ocurrió algo similar: hubo una importante disminución en la absorción de CO y el rendimiento de **55** fue muy bajo, mientras que el porcentaje de **54** fue algo mayor. Estos resultados sugieren que TMEDA y HMPT, debido a una

interacción directa con el átomo de litio, impiden la activación necesaria del CO para que se formen productos policarbonilados, inhibiendo la formación de 55.

**TABLA 5.6.** Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF en presencia de agentes complejantes.<sup>a</sup>

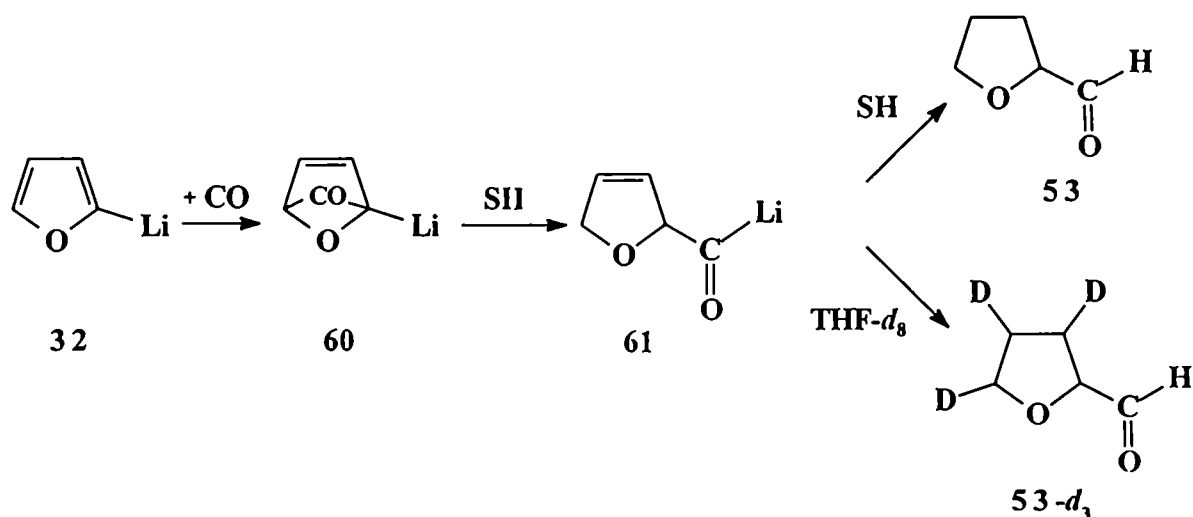
Agente Complejante	T (°C)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)				
			54	55	56	57	58
HMPT <sup>b</sup>	-78	18	15	35	5	5	3
	0	30	12	50	5	2	2
	-78	12	30	8			
	0°	20	35	10			
TMEDA <sup>c</sup>	-78	7	17	5			
	0	10	19	5	-	-	-

<sup>a</sup> [33] = 2.10<sup>-3</sup> mol; <sup>b</sup> THF:HMPT 10:1 t<sub>abs</sub> = 40 min; <sup>c</sup> TMEDA: [33] 2:1 t<sub>abs</sub> = 30 min

## 5.4 MECANISMO DE LA REACCION

### 5.4.1 Carbonilación de 2-furil-litio

Los resultados obtenidos en la carbonilación de 2-furil-litio, 32, pueden explicarse mediante el Esquema 5.1.



**Esquema 5.1**

Inicialmente, ocurre absorción de una molécula de CO, la cual se adiciona al anillo heterocíclico para dar el intermediario **60**. La posterior captura de protones del solvente da lugar al intermediario **61**, el cual por hidrólisis da tetrahidro-2-furaldehído, **53**, como único producto. El hecho de que **53** no se forma en la reacción llevada a cabo en hexano o éter demuestra que la transferencia protónica ocurre sólo en THF.

Usualmente, una fuente de átomos de hidrógeno es el solvente; una forma de testear esta hipótesis es el uso de solvente deuterado. Si realmente el intermediario abstrae átomos de hidrógeno del solvente, en presencia de THF- $d_8$ , solamente puede capturar deuterio y, mediante espectrometría de Masa, podría observarse un aumento de masa del ion molecular. Se llevó a cabo, entonces, la reacción de **32** con CO en THF- $d_8$ ; la mezcla de reacción se analizó por CG-EM. El análisis del espectro mostró un ion molecular de masa 103; este resultado corresponde a la presencia de deuterio en el anillo por la captura del solvente para dar el compuesto **53- $d_3$**  (aproximadamente 90 % de incorporación de deuterio). De esta manera se confirma el mecanismo propuesto.

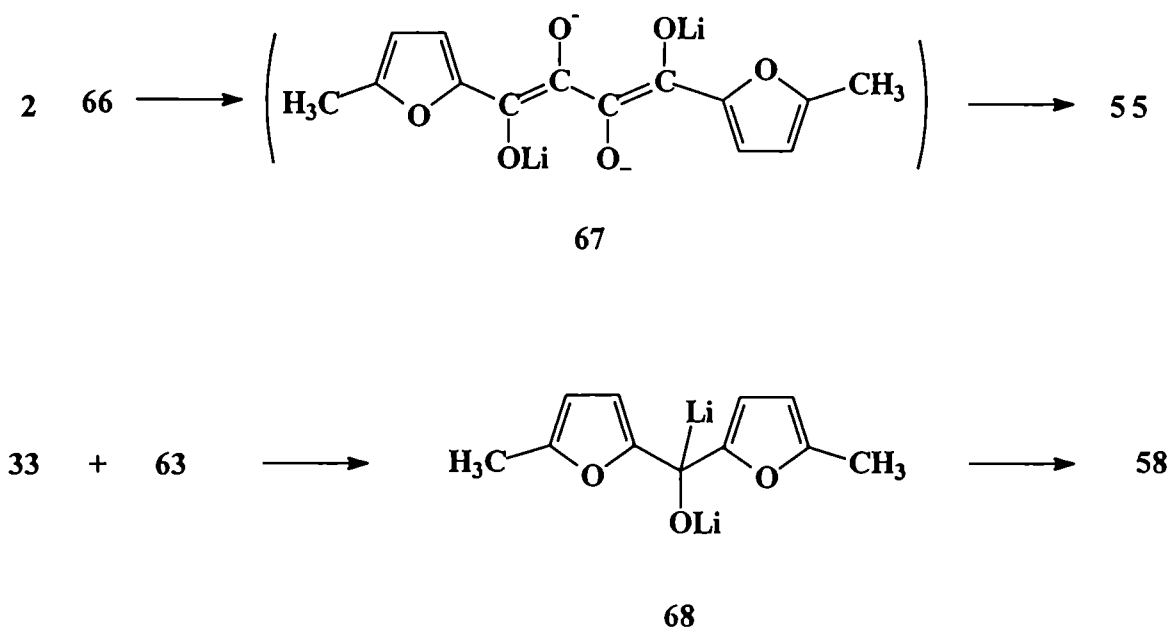
#### 5.4.2 Carbonilación de 5-metil-2-furil-litio

Como ya se mencionó, los resultados obtenidos en la carbonilación de 5-metil-2-furil-litio indican la presencia de dos caminos de reacción: una trayectoria radicalaria y una polar. Una explicación razonable puede ser la mostrada en el esquema 5.2. La disminución en la absorción de CO producida en presencia de inhibidores radicalarios sugiere que existe una transferencia electrónica en el primer paso de la reacción. Compuestos organolíticos pueden actuar como donores de un electrón hacia compuestos carbonílicos, y se sabe que el CO es deficiente en electrones y un efectivo oxidante de una variedad de iones radicales aromáticos, por lo que es lógico suponer que la transferencia será del reactivo litiado al CO, formándose el par catión radical-anión radical **62** (Esquema 5.2). Este par radical **62** puede reaccionar dentro de la caja para dar un intermediario acil-litio **63**. **63**, por absorción de otra molécula de CO daría el intermediario **64**, que puede actuar como aceptor de un electrón de otra molécula de **33** para formar el par catión radical-anión radical **65**. Tanto el catión radical como el anión radical pueden escapar de la caja de solvente; el anión radical, además de ser el precursor de **57**, puede estar en equilibrio con **66**. El acoplamiento de dos moléculas de **66** darían el intermediario **67**, precursor del compuesto **55**. Por otro lado, el acil-litio **63** puede reaccionar con **33** para dar otro





Esquema 5.2 (cont.)

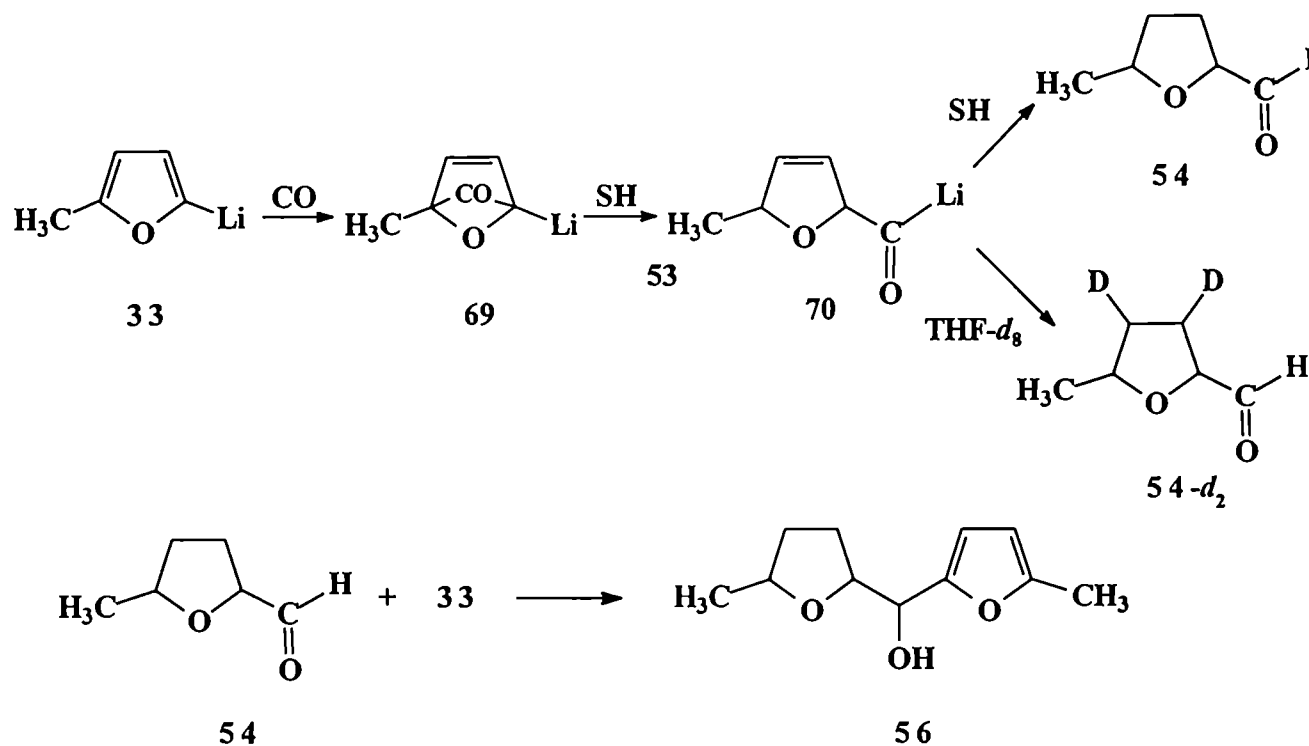


Esquema 5.2

La trayectoria que conduce a **54**, consistiría en un mecanismo polar, predominante cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de inhibidores radicalarios o con HMPT.

En el Esquema 5.3 se explican las etapas de su formación: se absorbe una molécula de CO, que se adiciona al anillo heterocíclico para dar el intermediario **69**. La posterior captura de protones del solvente da lugar al intermediario **70**, el cual por hidrólisis da 5-metil-tetrahidro-2-furaldehído, **54**. La transferencia protónica ocurre solamente en THF, y puede atribuirse a una interacción directa THF-litio. La formación de **54** se corroboró mediante intercambio isotópico; la reacción se llevó a cabo en THF- $d_8$ , y mediante Espectrometría de Masa se observó un aumento de dos unidades en el ion molecular (94 % de incorporación de deuterio), que corresponde a la presencia de deuterio en el anillo aromáticos.

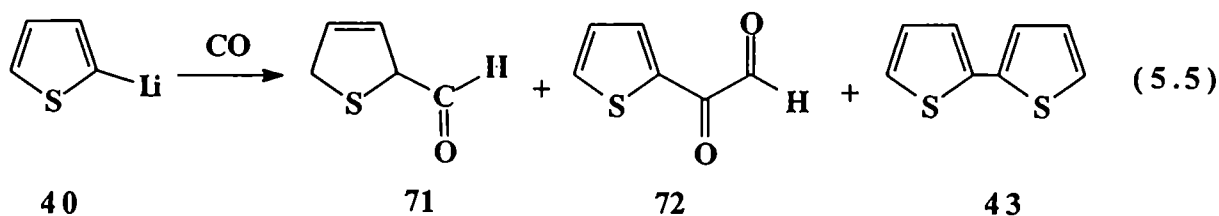
Por último, **33** aún sin reaccionar puede adicionarse al compuesto **54**, una vez formado para dar el producto **56** (Esquema 5.3).



Esquema 5.3

### 5.5 CARBONILACION DE 2-LITOTIOFENO

También se estudió la reacción de 2-litiotiofeno, **40**, con monóxido de carbono, analizando la misma en THF. **40** fue más reactivo que su análogo furánico, ya que la absorción de CO alcanzó, aproximadamente, el 50 % del valor teórico esperado. El análisis de la mezcla de reacción por CG y CG-EM indicó la presencia de dos productos principales: *2,5-dihidro-2-tiofencarboxaldehído*, **71**, y *2-oxo-2-(2-tienil)-acetaldehído*, **72**, junto con cantidades pequeñas de bitiofeno, **43** (ec. 5.5). El reactivo litiado sin reaccionar se recuperó como tiofeno, **41**.



Como en la carbonilación de derivados litiados del furano, en la reacción de **40** con CO se produce absorción de una molécula de CO y posterior reducción del anillo aromático, aunque en este caso, sólo es parcial, ya que se obtiene 2,5-dihidro-2-tiofencarboxaldehído, **71**. La formación de **71** se comprobó mediante síntesis independiente, por hidrogenación catalítica de 2-tiofencarboxaldehído e intercambio isotópico. El producto mayoritario fue **72**, el cual se obtiene por doble carbonilación; **72** se aisló por cromatografía en placa preparativa utilizando alúmina neutra como adsorbente y se identificó en forma completa mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y EM. Se estudiaron diversas variables a fin de encontrar las condiciones óptimas de reacción.

### 5.5.1 Efecto de la temperatura y el solvente

En la Tabla 5.7 se muestran los resultados del efecto de la temperatura sobre la carbonilación de 5-metil-2-litiofurano **40**. No hubo un efecto significativo sobre los rendimientos de la reacción. Sin embargo, a medida que se incrementó la temperatura, fue mayor el porcentaje de bitiofeno obtenido y, además, el reactivo litiado no se recuperó totalmente. Aunque solamente se muestra un resultado para cada temperatura, es un valor promedio de, al menos, cinco determinaciones.

**TABLA 5.7.** Reacción de 2-litio-tiofeno, **40**, con CO en THF. Efecto de la temperatura.<sup>a</sup>

T (°C)	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)			
		71	72	43	41
-78	16	15	30	2	50
0	24	17	35	3	43
25	26	15	32	8	40
40	28	15	30	10	30

<sup>a</sup> [40] = 2.10<sup>-3</sup> mol.; t<sub>abs</sub> = 70 min; los rendimientos corresponden a porcentajes de conversión.

Ya que los mayores rendimientos se lograron a 0 °C, a esta temperatura se analizó el efecto del solvente sobre la carbonilación (Tabla 5.8). El uso de hexano o éter favorece la formación del compuesto **72**. Cuando la polaridad de la solución aumenta por agregado de THF a hexano, comienza a formarse **71**, el cual se obtiene en mayor porcentaje en THF puro. Además, en THF la absorción de CO fue máxima; este resultado sugiere que en THF, un buen solvente donador, existe la posibilidad de transferencia de hidrógeno del solvente.

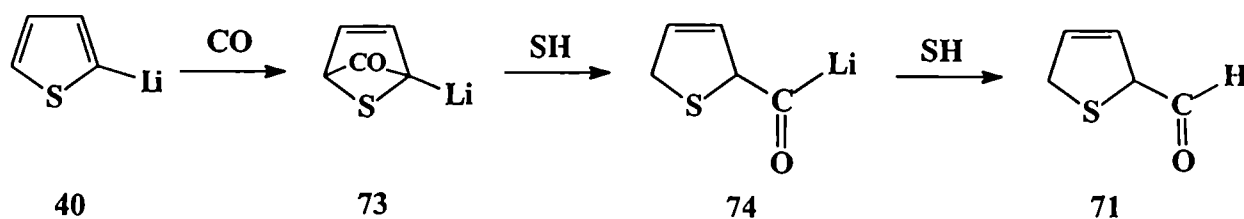
**TABLA 5.8. Reacción de 2-litio-tiofeno, **40**, con CO a 0 °C. Efecto del solvente.<sup>a</sup>**

Solvente	V <sub>CO</sub> (mL)	Rendimiento (%)			
		<b>71</b>	<b>72</b>	<b>43</b>	<b>41</b>
hexano	6		15		80
hexano:THF (1:1)	7		15		82
hexano:THF (1:10)	10	5	20	2	70
éter	10		25	2	72
THF	24	17	35	3	43
THF:HMPT (10:1)	25	20	35		42

<sup>a</sup> [40] = 2.10<sup>-3</sup> mol.; t<sub>obs</sub> = 70 min.

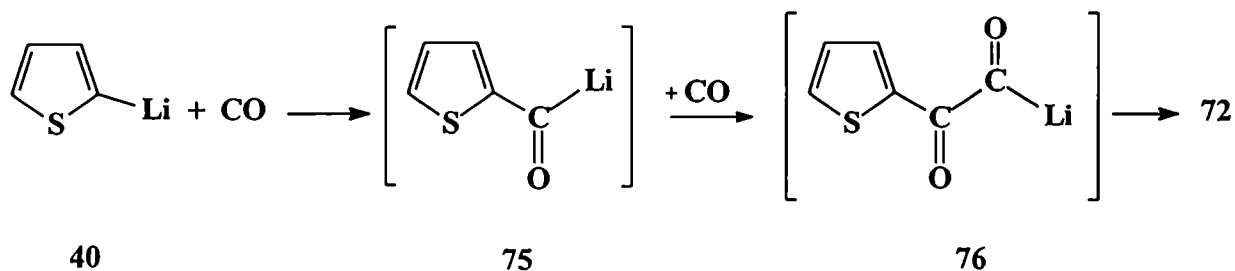
### 5.5.2 Mecanismo de la carbonilación de 2-litio-tiofeno

Los resultados experimentales obtenidos en la reacción de **40** con monóxido de carbono indican la existencia de dos caminos de reacción. En el Esquema 5.4 se muestra el mecanismo propuesto para la formación de **71**. En forma similar a la carbonilación de **32** y **33**, en THF ocurre absorción de una molécula de CO que se adiciona al anillo heteroaromático para dar el intermediario **73**, el cual por abstracción de hidrógeno del solvente, da lugar a **74**, precursor de **71**.



Esquema 5.4

Por otro lado, se podría pensar que la formación de **72** involucra una transferencia electrónica, de forma similar a lo explicado para el caso **33**. Se estudió entonces el efecto del agregado de atrapadores radicalarios sobre la carbonilación de **40**. La reacción se llevó a cabo en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en presencia de *p*-hidroquinona, quinhidrona, iodo. En ningún caso se observó inhibición en la absorción de CO y los productos obtenidos y sus porcentajes no se modificaron por el agregado de estos inhibidores. Este resultado indica que **72** no proviene de una trayectoria radicalaria. Entonces, se puede corroborar que, al igual que la formación de glioxilamidas por carbonilación de amiduros de litio, **72** aparece por doble carbonilación del reactivo litiado. Una vez formado el primer intermediario acil-litio, **75**, absorbe una segunda molécula de CO, dando el intermediario **76**, precursor del 2-oxo-2-(2-tienil)-acetaldehído, **72** (Esquema 5.5).



Esquema 5.5

**BIBLIOGRAFIA**

- 
- <sup>1</sup> a) Benassi, R. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. Eds.; Pergamon Press, New York, 1996, Vol. 2, Chap. 2.05; b) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- <sup>2</sup> a) Paquette, L. A.; Doherty, A. M.; Rayner, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3910; b) Jacobi, P. A.; Touchette, K. M.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6305.
- <sup>3</sup> Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 217.
- <sup>4</sup> Merritt, A. T.; Ley, S. V. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243.
- <sup>5</sup> Paquette, L. A.; Astles, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 165.
- <sup>6</sup> Bolognesi, M. L., Budriesi, R., Chiarini, A., Poggesi, E., Leonardi, A., Melchiorre, C., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4844.
- <sup>7</sup> Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 932.
- <sup>8</sup> Trost, B. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1078.
- <sup>9</sup> Nudelman, N. S. "The carbonylation of main group organometallic compounds", in *The Chemistry of Double-Bonded Functional Group*, in S. Patai (Ed), Wiley, Chichester, 1989.
- <sup>10</sup> Seyferth, D.; Hui, R. C.; Weinstein, R. M.; Wang, W. L. *Nova Acta Leopoldina* **1985**, *9*, 335 and refs. therein.
- <sup>11</sup> a) Vitale, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organometal. Chem.* **1987**, *332*, 9; b) Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; Amorin, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2553.
- <sup>12</sup> a) Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; Amorin, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2553; b) Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *Magn. Res. Chem.* **1990**, *28*, 576.
- <sup>13</sup> Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, *13*, 44.
- <sup>14</sup> Cainelli, G., Giacomini, D., Galletti, P., Marini, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2849.

## ***PARTE EXPERIMENTAL***





## 1. INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES EMPLEADOS

Los espectros de resonancia magnética nuclear se efectuaron en un espectrómetro Bruker AC-200, usando tetrametilsilano como estándar interno. Los espectros de  $^{13}\text{C}$  NMR de reactivos litiados se realizaron en THF: $\text{C}_6\text{D}_6$  o THF- $d_8$  y los valores de desplazamiento se refieren al solvente deuterado. Los espectros de  $^7\text{Li}$  se realizaron en un espectrómetro Bruker AC-500, utilizando LiCl ( $\text{D}_2\text{O}$ ) como estándar interno. En todos los casos, las mediciones se efectuaron utilizando tubos de 5 mm a 30 °C, a menos que se indique otra temperatura. Los datos se presentan en el siguiente orden: solvente, desplazamiento químico, multiplicidad, integración. Las abreviaturas corresponden a: s (singulete), d (doblete), t (triplete), dd (doble doblete), m (multiplete).

Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro BG Trio-2. Cuando se utilizó cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa, se utilizó un cromatógrafo Hewlett-Packard 5890. Los espectros se realizaron a 70 eV. Los datos se presentan de la siguiente manera: m/e (para las señales más significativas), abundancia relativa.

Las cromatografías gaseosas se realizaron en un cromatógrafo Hewlett-Packard 5890 Serie II Plus con detector de ionización de llama, utilizando una columna HP-5. El siguiente es el programa general usado:

Temperatura inicial: 60 °C

Temperatura inyector: 200 °C

Tiempo inicial: 2 min.

Temperatura detector: 280 °C

Temperatura final: 250 °C

Velocidad de aumento de T: 10 °C/min

Tiempo final: 10 min.

Las cromatografías en placa delgada (o preparativa) se realizaron mediante la técnica ascendente en placas de aluminio (o vidrio) cubiertas con sílicagel o alúmina neutra utilizando como solvente de desarrollo mezclas hexano:acetato de etilo.

## 2. PURIFICACIÓN DE GASES, SOLVENTES Y REACTIVOS

**Nitrógeno:** El nitrógeno comercial se pasó por un tren purificador consistente en una trampa para oxígeno y luego drierita como desecante.

**Oxígeno:** El gas comercial se pasó por un tubo purificador con hidróxido de sodio en lentejas.

**Monóxido de carbono:** Se colocó 50 mL de ácido sulfúrico concentrado en un balón conteniendo ácido fórmico 98 % y provisto de una ampolla compensadora de presión. El balón se calentó en baño de glicerina a 110-115 °C y el ácido fórmico se agregó gota a gota. El monóxido de carbono generado se hizo pasar por un tubo purificador con hidróxido de sodio en lentejas, cuya salida se conectó a una bureta que contenía mercurio para medir la cantidad de gas consumido.

**Tetrahidrofurano (anhidro):** el producto comercial se pasó a través de una columna de alúmina básica y se dejó veinticuatro horas sobre lentejas de hidróxido de sodio. Se filtró y calentó a reflujo sobre sodio metálico y benzofenona. Se destiló, recogiendo la fracción entre 66-67°C y se guardó en un balón con tapa esmerilada. Antes de usar se redestiló sobre benzofenona monosódica.

**Hexano (anhidro):** el producto comercial se calentó a reflujo con ácido sulfúrico (c) durante dos horas. Se destiló recogiendo la fracción entre 66-69°C. Se repitió la operación hasta que la fase inorgánica permaneció incolora. El destilado se guardó sobre sodio metálico y benzofenona. Antes de usar se redestiló sobre benzofenona monosódica.

**Eter etílico (anhidro):** el producto comercial se pasó por una columna de alúmina básica y luego se destiló sobre sodio metálico, recogiendo la fracción entre 34-35 °C. El destilado se calentó a reflujo sobre sodio metálico y benzofenona y el solvente anhidro se destiló antes de usar.

**Tolueno (anhidro):** el producto comercial se reflujo sobre sodio metálico y benzofenona, destilándose antes de usar.

### **Dialquilaminas**

Al producto Aldrich comercial se le realizó una primera destilación. El destilado se secó con NaOH en lentejas; se calentó a reflujo durante dos horas sobre sodio metálico y se destiló. Se guardó en ampollas cerradas bajo atmósfera de nitrógeno.

- ◆ **Morfolina:** p.eb.: 128-129°C.
- ◆ **Piperidina:** p.eb.: 106-107°C.
- ◆ **Dibutilamina:** p.eb.: 158-159°C.

**Furano:** el producto Aldrich comercial se dejó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anhidro) 24 hs. Se filtró y se agregó sodio metálico. Después de unas horas se destiló (p.e. 32 °C) y se guardó sobre tamices moleculares en frascos color caramelo en la heladera.

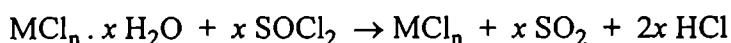
**Cloruro de butilo:** el producto comercial se pasó a través de una columna de alúmina básica.

**Halogenuros de alquilo:** el producto comercial se pasó a través de una columna de alúmina básica.

**Agentes complejantes:** hexametilfosfortriamida, HMPT, (Aldrich, 99.8 %) se usó sin purificación y tetrametiletilendiamina, TMEDA, se reflujo sobre sodio metálico y benzofenona, destilándose antes de usar.

### **Sales de metales de transición**

◆ **CoCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>** se reflujo con cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>) durante 5 horas. Luego, se destiló el SOCl<sub>2</sub> y las sales se secaron en estufa de vacío. Se guardaron en frascos bajo atmósfera de nitrógeno, en desecador.



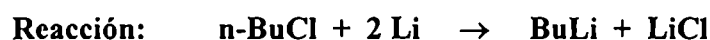
♦ **CuCl** se sintetizó previo a su uso:  $\text{CuSO}_4$  y  $\text{NaCl}$  se colocaron en un tubo de ensayos, se agregó 8 mL de agua destilada y se calentó para disolver. En otro tubo, se preparó una solución de  $\text{NaHSO}_3$  en  $\text{NaOH}$  y se agregó durante 5 minutos con agitación a la solución caliente de  $\text{Cu}^{++}$ . Se observó una decoloración y precipitación del  $\text{CuCl}$  blanco. Se eliminó el sobrenadante y se lavó tres veces con solución de  $\text{NaHSO}_3$ . Se filtró y lavó varias veces con ácido acético glacial.



### 3. SÍNTESIS DE REACTIVOS LITIADOS

#### *n*-Butil-litio

En un balón de 300 mL provisto de un agitador magnético se colocó 250 mL de hexano anhidro. Se tapó el balón con un globo y se calentó a ebullición. Durante la misma, se agregó 4.6 g de litio metálico cortado en pequeños trozos. Se cerró el balón con un tapón de látex reversible y se colocó en un baño de agua a 54-58 °C. Luego se añadió, mediante una jeringa, 31.3 mL de  $\text{BuCl}$  en alícuotas de, aproximadamente, 2 mL cada diez minutos. Después del primer agregado se esperó a que el contenido del balón tomara un color ligeramente violáceo, lo cual indica que la reacción ha comenzado. Completados los agregados, se mantuvo el balón una hora más a 54-58 °C, manteniendo la agitación. Se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se guardó en heladera. La solución se valoró por doble titulación.



**Doble Titulación:** se tomó 1 mL de la solución de  $\text{n-BuLi}$  obtenida, se agregó agua y se tituló con ácido clorhídrico ( $\text{HCl}$ ) 0.1N usando fenolftaleína como indicador. Otra alícuota se trató con 1 mL de 1,2-dibromoetano disuelto en hexano anhidro a 50°C, se hidrolizó con agua destilada y se tituló con  $\text{HCl}$  0.1N con el mismo indicador. La diferencia entre ambas titulaciones permite calcular la concentración de  $\text{n-BuLi}$  en la solución y el grado de humedad.



**Reacción:**



### 5-Metil-2-furil-litio

Un tubo de ensayos se cerró con un tapón de látex reversible y se evacuó mediante una bomba de vacío, compensando la presión con nitrógeno seco; este procedimiento se repitió dos veces. Se agregó mediante una jeringa 5 mL de una solución 1.0 N de *n*-BuLi y se añadió 8 mmoles de 2-metilfurano. Se agitó fuertemente, se compensó la presión con nitrógeno y se guardó en freezer. Una vez precipitado (aproximadamente 12 días), se centrifugó, se eliminó el sobrenadante y se secó al vacío a temperatura ambiente y protegido de la luz, inmediatamente antes de usarlo.

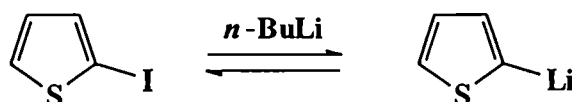
**Reacción:**



### 2-Litio-tiofeno:

Un tubo de ensayos se cerró con un tapón de látex reversible y se evacuó mediante una bomba de vacío, compensando la presión con nitrógeno seco; este procedimiento se repitió dos veces. Se agregó mediante una jeringa 5 mL de una solución 1.0 N de *n*-BuLi y se añadió 5 mmoles de 2-iodotiofeno. Se agitó fuertemente, se compensó la presión con nitrógeno y la suspensión obtenida se centrifugó; se descartó el sobrenadante y se lavó con hexano anhidro dos veces agitando fuertemente después de cada agregado, centrifugando y eliminando el sobrenadante cada vez. El sólido blanco cristalino se secó al vacío a temperatura ambiente y protegido de la luz y se guardó en freezer bajo atmósfera de nitrógeno.

**Reacción:**



#### 4. SÍNTESIS DE REACTIVOS Y PATRONES DE REFERENCIA

##### *Dialquilformamidas*

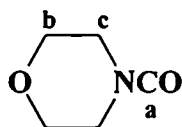
Se neutralizaron 10 g de ácido fórmico con la amina correspondiente, refrigerando externamente. Se enfrió en baño de hielo-agua y solidificó la sal formada que luego fundió al entibiar. La formamida se purificó por destilación.

♦ **4-Formil-morfolina (3a):** 86% de rendimiento, p.eb. 234°C. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 115 ( $M^+$ , 92.5); 114 (75.9); 86 (72.5); 56 (p.b.).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 8.0 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 3.4 - 3.6 (m, 8H,  $\text{H}_b, \text{H}_c$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 160.2 ( $\text{C}_a$ ); 67.5 / 66.6 ( $\text{C}_b / \text{C}_b$ ); 45.8 / 40.7 ( $\text{C}_c / \text{C}_c$ ).

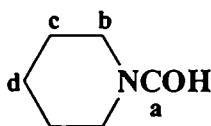


♦ **1-Formil-piperidina (3b):** 90% de rendimiento, p.eb. 219°C. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 113 ( $M^+$ , p.b.); 112 (57.7); 84 (54.9); 56 (65.3).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 7.9 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 3.2 - 3.4 (m, 4H,  $\text{H}_b, \text{H}_b$ ]; 1.4 - 1.6 (m, 6H,  $\text{H}_c, \text{H}_c$  y  $\text{H}_d$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 160.3 ( $\text{C}_a$ ); 46.3 / 40.2 ( $\text{C}_b / \text{C}_b$ ); 27.0 / 25.8 ( $\text{C}_c / \text{C}_c$ ); 25.6 / 25.1 ( $\text{C}_d / \text{C}_d$ )



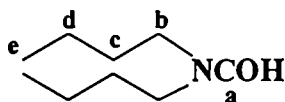
♦ ***N,N*-Di-*n*-butilformamida (3c):** 90% de rendimiento, p.eb. 237 °C. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 157 ( $M^+$ , 1.2); 156 (0.2); 128 (5.2); 73 (14.1); 72 (p.b.); 56 (2.4).



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 8.0 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 3.2 (m, 4H,  $\text{H}_b, \text{H}_b'$ ); 1.5 (m, 4H,  $\text{H}_c, \text{H}_c'$ ); 1.3 (m, 4H,  $\text{H}_d, \text{H}_d'$ ); 0.95 (t, 6H,  $\text{H}_e$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 161.9 ( $\text{C}_a$ ); 46.7 / 41.6 ( $\text{C}_b / \text{C}_b'$ ); 31.3 / 29.9 ( $\text{C}_c / \text{C}_c'$ ); 20.5 / 19.9 ( $\text{C}_d / \text{C}_d'$ ); 13.8 ( $\text{C}_e$ ).

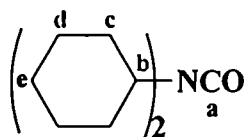


♦ ***N,N*-Diciclohexilformamida (3d)**: 90 % de rendimiento, p.eb. 205-210 °C (25-30 mmHg). Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 209 ( $\text{M}^+$ , 12.0); 208 (6.4); 180 (43.2); 98 (p.b.).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 8.05 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 3.25 (m, 4H,  $\text{H}_b$ ); 1.5 (m); 0.95 (t) (las dos últimas señales integran en conjunto para 20H,  $\text{H}_c, \text{H}_c', \text{H}_d, \text{H}_d', \text{H}_e$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 162.5 ( $\text{C}_a$ ); 47.1 / 40.9 ( $\text{C}_b / \text{C}_b'$ ); 32.3 / 31.1 ( $\text{C}_c / \text{C}_c'$ ); 26.7 / 26.3 ( $\text{C}_d / \text{C}_d'$ ); 26.3 ( $\text{C}_e$ ).



### Dialquilglioxilamidas

Morfolilglioxilamida y piperidilglioxilamida se prepararon por ozonólisis reductiva del tartrato de dietilo y posterior amidación e hidrólisis del éster etílico del metilhemiacetal del ácido glioxílico:



**Ozonólisis:** en un balón conteniendo 50 mmol de éster fumárico en 50 mL de metanol se burbujeó  $\text{O}_3$  (2 % en  $\text{O}_2$ ). Se mantuvo a 0 °C agitando intensamente durante 45 minutos y se detuvo el flujo de ozono. El equipo se purgó con nitrógeno, se enfrió en baño de hielo-

sal y se agregó 62 mmol de sulfuro de dimetilo. Se dejó 1 h a - 12 °C y 1 h más a temperatura ambiente. El producto resultante se destiló al vacío.

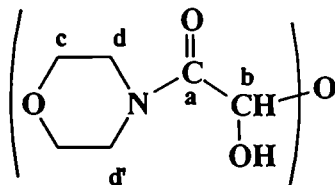
*Amidación:* Se agregó 1.25 mmol del éster etílico del metilhemiacetal del ácido glioxílico a 6 mmol del amiduro de litio correspondiente disueltos en 5 mL de THF a 0 °C. Se dejó 48 h a temperatura ambiente, se hidrolizó con unas gotas de agua y se agregó una mezcla de agua-éter etílico (1:2). Se extrajo la fase orgánica una vez con solución de NaOH 10 %, 2 veces con solución de HCl 10 % y una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>; se secó con MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente al vacío. Las glioxilamidas se obtienen como hemihidratos.

♦ **Morfolilglioxilamida (4a):** rendimiento, 30 %. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM *m/z* (intensidad relativa): 284 (M<sup>+</sup>, 0.9); 170 (4.0); 144 (64.1.); 114 (p.b.); 86 (45.0).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 5.23 (d, 1H, H<sub>a</sub>); 5.05 (d, 1H, H<sub>b</sub>); 3.74 (t, 4H, H<sub>c</sub>); 3.53 (t, 4H, H<sub>d</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 187.0 (C<sub>a</sub>); 155.3 (C<sub>b</sub>); 66.8 (C<sub>c</sub>); 44.4 / 41.8 (C<sub>d</sub>, C<sub>d'</sub>).

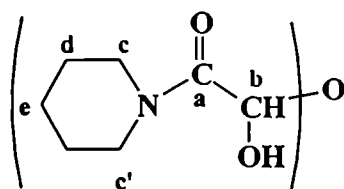


♦ **Piperidilglioxilamida (4b):** rendimiento, 41 %. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM *m/z* (intensidad relativa): 282 (M<sup>+</sup>, 0.4); 170 (9.0); 142 (49.6.); 112 (p.b.); 84 (75.0).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 5.37 (d, 1H, H<sub>a</sub>); 5.12 (d, 1H, H<sub>b</sub>); 3.24 (t, 4H, H<sub>c</sub>); 1.78 (m, 4H, H<sub>d</sub>); 1.45 (m, 2H, H<sub>e</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 187.1 (C<sub>a</sub>); 155.6 (C<sub>b</sub>); 46.5 / 44.0 (C<sub>c</sub>, C<sub>c'</sub>); 25.5 (C<sub>d</sub>); 24.4 (C<sub>e</sub>).

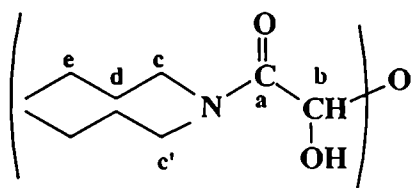


♦ ***N,N*-Dibutilglioxilamida (4c)**: se preparó por carbonilación de *N,N*-dibutil-amiduro de litio en THF:HMPT (3:2). Una vez que terminó la absorción de CO, se trató la mezcla dos veces con solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 5 % y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó y el solvente se eliminó al vacío, rindiendo unamasa vítrea. Rendimiento > 90 %. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM *m/z* (intensidad relativa): 370 (M<sup>+</sup>, 1.4); 214 (6.0); 186 (56.1.); 156 (p.b.); 114 (65.0); 100 (55.3); 57 (61.3).

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 5.55 (d, 1H, H<sub>a</sub>); 5.26 (d, 1H, H<sub>b</sub>); 3.36 (m, 8H, H<sub>c</sub>); 1.45 (m, 16H, H<sub>d</sub>, H<sub>e</sub>); 0.94 (t, 12H, H<sub>f</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ: 189.0 (C<sub>a</sub>); 157.2 (C<sub>b</sub>); 47.5 / 45.2 (C<sub>c</sub>, C<sub>c'</sub>); 30.8 (C<sub>d</sub>); 20.2 (C<sub>e</sub>); 13.7 (C<sub>f</sub>).



### ***Tetraalquilureas***

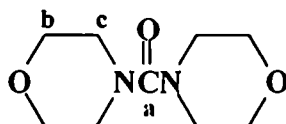
Se prepararon a partir del amiduro de litio correspondiente y cloroformiato de etilo. Se agregó 80 mg de ClCOOEt sobre 3.5 mmoles de amiduro disueltos en 5 mL de THF, enfriados en baño de hielo-agua. La mezcla se dejó un día a temperatura ambiente, luego se hidrolizó con 10 mL de agua junto con 10 mL de éter etílico. La fase orgánica se lavó dos veces con 10 mL de HCl 10 % y una vez con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se eliminó el solvente.

♦ **Dimorfolilurea (8a)**: Debido a la alta solubilidad del compuesto en agua, se hidrolizó con unas gotas de metanol, se llevó a neutralidad con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % en MeOH, se evaporó el solvente y se redisolvió en éter etílico. Rendimiento 93 %. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 200 ( $M^+$ , 55.2); 170 (66.6); 169 (p.b.); 143 (58.3); 114 (65.9); 86 (98.3); 70 (51.8); 56 (76.6).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 3.3-3.5 (m, 8H,  $\text{H}_b$ ,  $\text{H}_c$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 163.2 ( $\text{C}_a$ ); 66.5 ( $\text{C}_b$ ); 47.3 ( $\text{C}_c$ ).

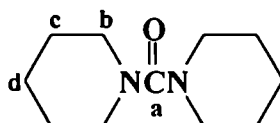


◆ **Piperidil-urea (8b)**: 90% de rendimiento. Sus propiedades espectroscópicas son:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 196 ( $M^+$ , 65.7); 139 (p.b.); 112 (73.0); 84 (89.3); 56 (35.6).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 3.3 (t, 4H,  $\text{H}_b$ ); 1.5-1.6 (m, 6H,  $\text{H}_c$ ,  $\text{H}_d$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 163.0 ( $\text{C}_a$ ); 43.2 ( $\text{C}_b$ ); 25.6 ( $\text{C}_c$ ); 24.2 ( $\text{C}_d$ ).

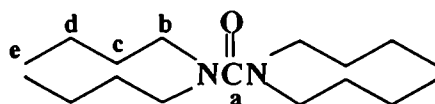


◆ **Tetrabutilurea (8c)**: 80 % de rendimiento. Sus propiedades espectroscópicas son:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 284 ( $M^+$ , 1.0); 241 (1.6); 185 (0.7); 156 (43.6); 128 (19.4); 100 (17.7); 86 (27.3); 57 (p.b.).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.1 (t, 8H,  $\text{H}_a$ ); 1.6-1.0 (m, 16H,  $\text{H}_b$  y  $\text{H}_c$ ); 0.85 (t, 12H,  $\text{H}_d$ )

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 164.8 ( $\text{C}_a$ ); 48.3 ( $\text{C}_b$ ); 31.3 ( $\text{C}_c$ ); 20.6 ( $\text{C}_d$ ); 14.1 ( $\text{C}_e$ ).



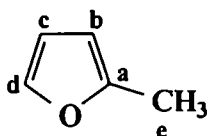
**2-Metil-furano (31)**

A una solución agitada de 2-furaldehído (40 g, 34 mL) recientemente destilado en etilenglicol (180 mL), se agregó, enfriando y con precaución, hidrato de hidrazina 98 % (24 mL). Se dejó 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó 4 mL de una solución de NaOH 10 N. Se calentó en baño de aceite de forma de alcanzar 100 °C en 45 min. Se reflujo 1 h a 145 °C y se destiló. Se separó la fase orgánica y se secó con KOH. Luego se filtró, se destiló sobre sodio, obteniéndose 25 mL de 2-metilfurano (rendimiento 75 %). Se guardó en ampollas bajo atmósfera de nitrógeno. Propiedades espectroscópicas:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 82 ( $M^+$ , p.b.); 81 (58.4); 66 (0.2); 53 (61.6); 43 (4.0).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 7.26 (d, 1H,  $\text{H}_b$ ); 6.24 (dd, 1H,  $\text{H}_c$ ); 5.94 (m, 1H,  $\text{H}_d$ ); 2.27 (d, 3H,  $\text{H}_e$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 152.2 ( $\text{C}_a$ ); 140.8 ( $\text{C}_b$ ); 110.3 ( $\text{C}_c$ ); 105.42 ( $\text{C}_d$ ); 13.4 ( $\text{C}_e$ ).

**5. REACCIÓN DE CARBONILACIÓN. PROCEDIMIENTO GENERAL**

Un vial provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible se evacuó debidamente usando una bomba de vacío y compensando la presión con nitrógeno seco y libre de oxígeno, alternativamente tres veces. Se inyectó una solución del reactivo litiado en el solvente correspondiente y se colocó en un baño termostático a la temperatura de trabajo (hielo-agua, 0 °C; hielo seco-acetona, -78 °C, baño de glicerina para  $T \geq 25$  °C). Se inyectó CO y, una vez compensada la presión, se conectó la agitación y se comenzó a medir la absorción de CO. El consumo total del gas se siguió por la variación de la columna de mercurio del generador de CO (volumen). Se dio por concluida la reacción cuando no se observó variación de la columna de Hg por un período de 10 minutos. Para el seguimiento de la reacción se midió periódicamente el tiempo transcurrido desde el comienzo de la agitación para distintas alturas de la columna de mercurio. Para conocer la cantidad de CO consumido durante la reacción, el volumen medido se transformó en moles

teniendo en cuenta la presión dentro del equipo y suponiendo comportamiento de gas ideal. La mezcla de reacción se hidrolizó de la forma adecuada para cada reactivo, se llevó la fase orgánica a neutralidad y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (anhidro). La solución se analizó cuali y cuantitativamente por CGL y CGL-Masa y otras técnicas cromatográficas.

### 5.1 Carbonilación de amiduros de litio

Se realizó siguiendo la técnica general y bajo las siguientes condiciones:

*Temperatura:* 0 °C

*Solvente:* THF

*Concentración:* 0.5 M

*Agente de hidrólisis:* agua desoxigenada

*Agente de neutralización:*  $\text{NaHCO}_3$

*Determinación cualitativa de los productos de reacción:* se realizó mediante CG y CG-EM, por comparación con los correspondientes patrones, obtenidos mediante síntesis independiente.

*Determinación cuantitativa de los productos de reacción:* se realizó mediante CG utilizando aminas y formamidas similares como estándar interno, conociendo previamente el factor de respuesta de las sustancias involucradas.

*Aislamiento de los productos:* por cromatografía en placa preparativa o columna, utilizando sílica gel como adsorbente y mezclas hexano / acetato de etilo como eluyentes.

- ***Con agregado previo de electrófilos:*** se agregó una solución del electrófilo en THF al amiduro de litio, inmediatamente antes de la corriente de CO, en una relación molar electrófilo: amiduro 2:1. Luego, se siguió con el procedimiento estándar.
- ***Con agregado posterior de electrófilos:*** una vez finalizada la absorción de CO y antes de la hidrólisis, se agregó una solución del electrófilo en THF en una relación molar electrófilo: amiduro 2:1 y se agitó la mezcla durante una hora. Luego se trató la muestra de la forma habitual.

- **Con oxidación previa a la hidrólisis:** cuando finalizó la absorción de CO, se evacuó el posible exceso de este gas y se burbujeó oxígeno seco en la solución con agitación constante durante una hora. Luego se trató la muestra de la forma habitual.

- **Hidrólisis con agua deuterada:** una vez finalizada la absorción de CO se hidrolizó con agua deuterada (Aldrich, 99.99 %). EL análisis de las muestras se realizó por  $^1\text{H-NMR}$  y EM.

- **En presencia de sales de metales de transición**

Experiencia N°1: se colocó en el vial la sal y el THF (2 mL); después de agitar, se agregó, mediante jeringa, el amiduro disuelto en THF y se inyectó la corriente de CO.

Experiencia N°2: se colocó en el vial la sal y el THF (2 mL) y se inyectó CO hasta que no se observó más absorción. Se agregó la solución de amiduro en THF y se dejó reaccionar en presencia de CO.

Experiencia N°3: un tubo de hemólisis conteniendo la sal a utilizar se cerró con un tapón de látex reversible y se evacuó debidamente. Luego se agregó 0.7 mL de una solución 1.0 N de n- BuLi en hexano, se enfrió a 0°C y se añadió 0.7 mmoles de la amina. Se agitó fuertemente y se siguió la técnica general de síntesis de amiduros de litio. Una vez seco, se disolvió en THF y se inyectó la corriente de CO.

- **En presencia de inhibidores radicalarios**

En el vial donde se llevó a cabo la reacción, conteniendo la cantidad deseada de inhibidor, se agregó una solución del reactivo litiado y se procedió según la técnica general.

## 6. REACCION DE AMIDUROS DE LITIO CON FORMAMIDAS SUSTITUIDAS

Un tubo de ensayos cerrado con un tapón de látex reversible se evacuó debidamente usando una bomba de vacío y compensando la presión con nitrógeno seco y libre de oxígeno, alternativamente tres veces. Se introdujo mediante jeringa, una solución del amiduro en THF y luego, se agregó una cantidad equimolar de formamida neta. Se dejó la mezcla reaccionar durante 15 minutos y se hidrolizó con HCl / MeOH para las muestras

derivadas de morfolil-litio y con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para las muestras derivadas de dicitohexilamiduro de litio. Las mezclas de reacción se analizaron por CG y CG-EM.

*Espectros de RMN- $^{13}\text{C}$* : se realizaron en un espectrómetro Bruker AC-200. Los corrimientos se determinaron respecto a benceno- $d_6$  ( $\delta = 128.00$  ppm) o THF- $d_8$  ( $\delta = 68.7$  ppm). *Espectros de las mezclas amiduro/formamida*: 0.5 mL de una solución 0.7 M en THF (o THF- $d_8$ ) del amiduro de litio se agregó mediante una jeringa a un tubo de RMN cerrado con septum y bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó una cantidad equimolar de la formamida correspondiente y se agitó manualmente. Por último, se agregó 0.1 mL de benceno- $d_6$  (cuando se usó THF) y se acumularon 1000-2000 scans.

### 6.1 Reacción de morfolil-litio con formamidas sustituidas

*Síntesis de dimorfolinmetóxido de litio*: Se agregó 1-formil-morfolina (1.4 mmol, 0.14 mL) a una solución de morfolil-litio en THF (2 mL, 0.7 M) a temperatura ambiente. El THF se destiló a presión reducida; después de 2 h a  $-20$  °C, aparecieron cristales blancos, que se secaron bajo vacío.

### 6.2 Reacción de dicitohexilamiduro de litio con formamidas sustituidas

- *En presencia del electrófilo*: ioduro de metilo se agitó con  $\text{NaHSO}_3$  y se pasó a través de una columna de alúmina. Se agregó a la mezcla de reacción después de 15 minutos, en lugar de la solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .
- *Reacción entre dicitohexilamina y ioduro de metilo*: se agregó 5.0 mmol de ioduro de metilo a 5 mL de una solución 1.0 M de dicitohexilamina en THF a temperatura ambiente. Después de 5 min precipitó un sólido amarillo. La mezcla de reacción se mantuvo a  $25$  °C durante 30 min y el sólido se filtró. Rendimiento, 90 %, m.p.  $194-196$  °C.



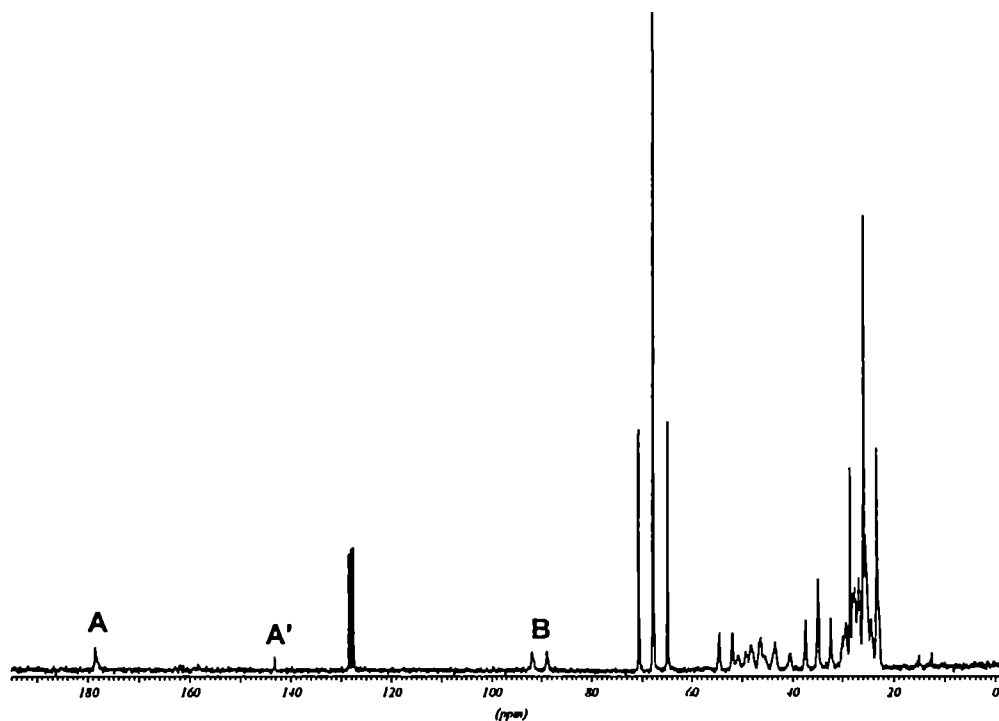
6.2.2 Espectros de RMN- $^{13}\text{C}$ 

Figura 1. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  acoplado con hidrógeno en THF- $d_8$  de la mezcla de reacción de **1d** con 4-formil-morfolina, **3a**. Las señales marcadas A-B corresponden a los carbonos  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$  en **24a** y la señal A' corresponde al carbono  $\text{C}_A$  en **29a**.

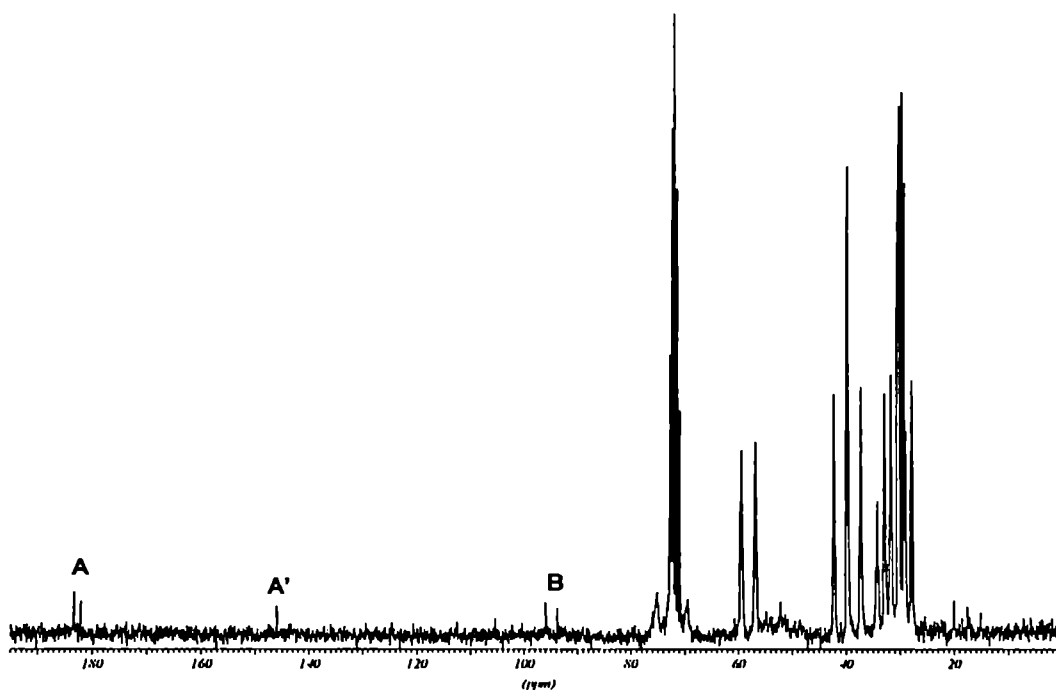
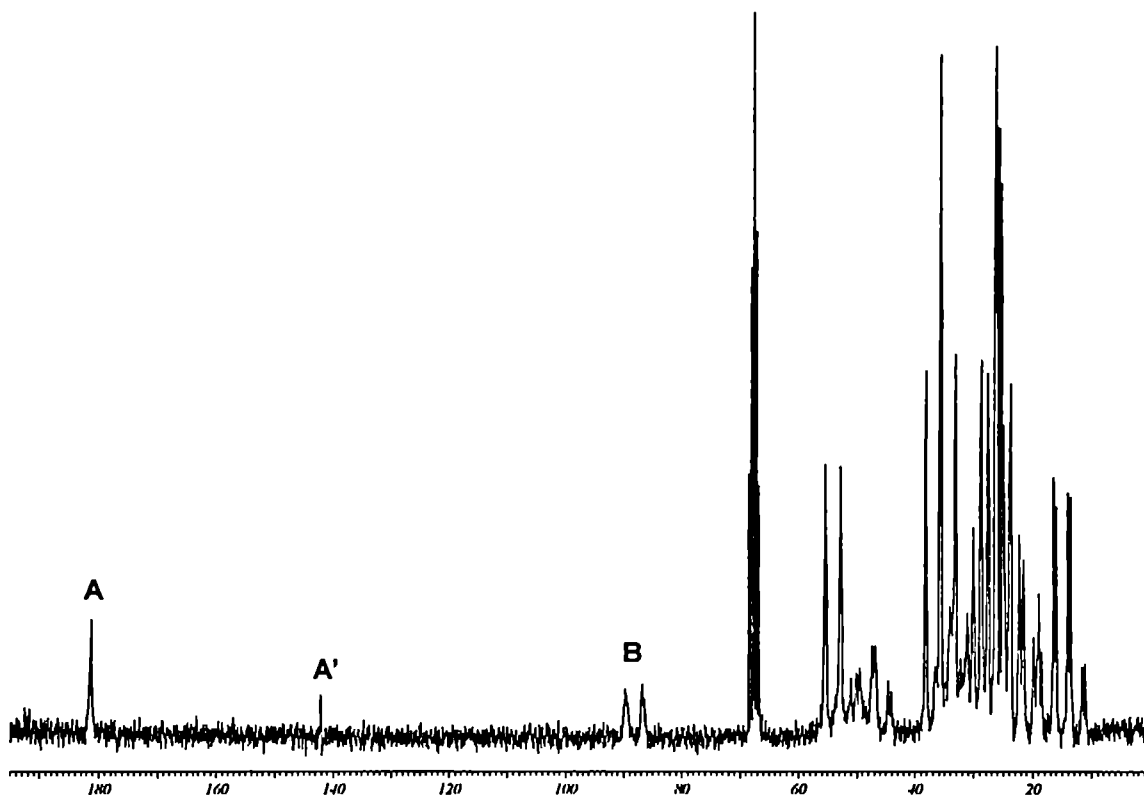


Figura 2. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  acoplado con hidrógeno en THF- $d_8$  de la mezcla de reacción de **1d** con 1-formil-piperidina, **3b**. Las señales marcadas A-B corresponden a los carbonos  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$  en **24b** y la señal A' corresponde al carbono  $\text{C}_A$  en **29b**.



**Figura 3.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  acoplado con hidrógeno en  $\text{THF-}d_8$  de la mezcla de reacción de **1d** con *N,N*-dibutilformamida, **3c**. Las señales marcadas A-B corresponden a los carbonos  $\text{C}_A$  y  $\text{C}_B$  en **24c** y la señal A' corresponde al carbono  $\text{C}_{A'}$  en **29c**.

## 7. REACCION DE DERIVADOS LITIADOS DE HETEROCICLOS AROMATICOS CON ELECTROFILOS

En un balón provisto de tapón de látex reversible y agitación magnética se evacuó debidamente usando una bomba de vacío y compensando la presión con nitrógeno seco y libre de oxígeno, alternativamente tres veces. Se agregó mediante jeringa una solución 0.5 M del reactivo litiado en el solvente adecuado y se colocó en un baño a la temperatura correspondiente (para llevar la solución a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  se utilizó un baño de hielo seco-tetracloruro de carbono). El halogenuro se agregó en alícuotas y se mantuvo la agitación 3 h a esa temperatura. La mezcla se volcó sobre hielo picado y se separaron las dos fases. Se

extrajo la fase acuosa y se juntó con la fase orgánica. Se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se analizó por CGL y CGL-EM.

- **En presencia de agentes complejantes:** el agente complejante se agregó en el balón conteniendo la solución del reactivo litiado, previo al agregado del electrófilo.
- **Determinación cualitativa de los productos de reacción:** se realizó mediante CG y CG-EM.
- **Determinación cuantitativa de los productos de reacción:** se realizó mediante CG utilizando decalina como estándar interno, conociendo previamente el factor de respuesta de las sustancias involucradas.
- **Aislamiento de los productos:** por cromatografía en placa preparativa o columna, utilizando alúmina neutra como adsorbente y mezclas hexano / acetato de etilo como eluyentes.

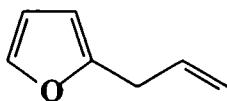
Se sintetizaron los siguientes compuestos:

♦ **2-(2-propenil)furano**

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 108 ( $M^+$ , 8); 81 (9); 72 (99); 71 (100).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.34 (dd,  $J=0.8, 1.9$ , 1H); 6.30 (dd,  $J=1.9, 3.0$ , 1H); 6.05 (dd,  $J=0.8, 3.0$ , 1H); 5.92-5.97 (m, 1H); 5.10-5.20 (m, 2H); 3.39-3.43 (m, 2H).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 153.93; 141.27 134.03; 116.83; 110.26; 105.50; 32.60.

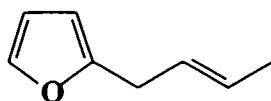


♦ **2-(2-butenil)furano**

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 122 ( $M^+$ , 100); 107 (62); 91 (38); 81 (50); 79 (80); 77 (79); 65 (31); 53 (75).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.27 (dd,  $J=0.8, 2.0$ , 1H); 6.25 (dd,  $J=0.8, 3.0$ , 1H); 5.95 (dd,  $J=2.0, 3.0$ , 1H); 5.51-5.55 (m, 2H); 3.28-3.29 (m, 2H); 1.65-1.68 (m, 3H).

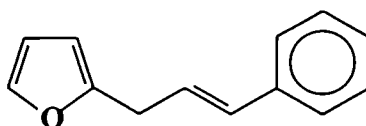
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.82; 141.01; 127.42; 126.49; 110.17; 105.06; 31.40; 17.78.



♦ **2-(3-fenil-2-propenil)furano**

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 184 ( $M^+$ , 100); 155 (62); 141 (33); 128 (28); 115 (50); 91 (60); 77 (31); 51 (51).

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29-7.39 (m, 6H); 6.12-6.55 (m, 4H); 3.55-3.62 (m, 2H).

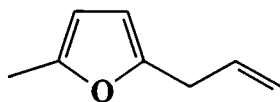


♦ **2-(2-propenil)-5-metil-furano**

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 122 ( $M^+$ , 91); 107 (44); 95 (86); 79 (100); 77 (79); 51 (63).

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.85 (d,  $J=2.6$ , 2H); 5.88-5.90 (m, 1H); 5.05-5.11 (m, 2H); 3.31-3.35 (m, 2H); 2.25 (s, 3H).

RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 153.0; 150.0; 131.2; 120.3; 105.2; 105.5; 32.4; 13.6.

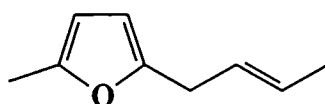


♦ **2-(2-butenil)-5-metil-furano**

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 136 ( $M^+$ , 100); 121 (72); 95 (59); 91 (68); 77 (78); 55 (87).

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.82 (s, 2H); 5.50-5.56 (m, 2H); 3.23-3.25 (m, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.65-1.68 (m, 3H).

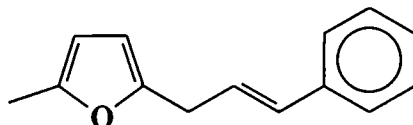
RMN- $^{13}C$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 153.0; 150.5; 127.2; 126.8; 105.7; 105.9; 31.5; 17.8; 13.5.



♦ *2-(3-fenil-2-propenil)-5-metil-furano*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 198 ( $M^+$ , 85); 183 (15); 155 (100); 141 (17); 128 (22); 115 (45); 95 (42); 91 (38); 77 (48); 51 (50).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.30-7.35 (m, 5H); 5.90-6.32 (m, 4H); 3.20-3.23 (m, 2H); 2.22 (s, 3H).

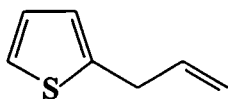


♦ *2-(2-propenil)tiofeno*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 124 ( $M^+$ , 100); 123 (74); 97 (67); 91 (11); 79 (90); 77 (5); 53 (4); 45 (21).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.16 (dd,  $J=1.1, 4.9$  Hz, 1H); 6.95 (dd,  $J=3.3, 4.9$  Hz, 1H); 6.83 (dd,  $J=1.1, 3.3$  Hz, 1H); 6.13-5.92 (m, 1H); 5.23-5.09 (m, 2H); 3.39-3.43 (m, 2H).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 142.93; 136.57, 126.89; 124.63; 123.60; 116.17; 34.20.

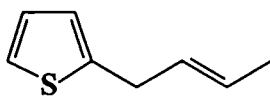


♦ *2-(2-butenil) tiofeno*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 138 ( $M^+$ , 97); 137 (16); 123 (100); 111 (9); 97 (44); 79 (12); 53 (7); 45 (23).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.15 (dd,  $J=1.0, 5.1$  Hz, 1H); 6.96 (dd,  $J=3.5, 5.1$  Hz, 1H); 6.82 (dd,  $J=1.0, 3.5$  Hz, 1H); 5.75-5.55 (m, 2H); 3.64-3.51 (m, 2H); 1.82-1.73 (m, 3H).

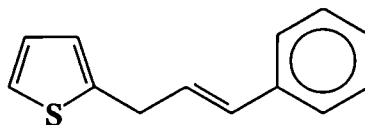
RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 143.33; 129.29; 126.94; 126.84; 126.84; 124.20; 33.12; 17.79.



♦ *2-(3-fenil-2-propenil) tiofeno*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 200 ( $M^+$ , 100); 199 (46); 185 (24); 184 (14); 173 (33); 171 (18); 167 (30); 165 (24); 123 (23); 116 (17); 115 (56); 97 (20); 91 (12); 77 (18); 63 (16); 51 (20); 45 (38).

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.37-7.12 (m, 5H); 6.99-6.83 (m, 2H); 6.67-6.30 (m, 3H); 3.72 (d,  $J=6$  Hz, 2H).



## 8. CARBONILACION DE DERIVADOS LITIADOS DE HETEROCICLOS AROMATICOS

Se siguió la técnica general de carbonilación descrita examinando las siguientes variables:

*Temperatura:* se trabajó a - 78, 0, 25 y 40 °C.

*Solvente:* se trabajó en hexano, tolueno, éter etílico y THF (o THF- $d_8$ ). En hexano, los reactivos no son totalmente solubles y se trataron en forma de suspensión.

*Concentración:* 0.1, 0.25, 0.4, 0.5, 1 M

*Agente de hidrólisis:* HCl 10 % (en THF). Se agregó la mezcla de reacción, en pequeñas porciones mediante jeringa, sobre la solución de HCl en atmósfera de nitrógeno. Se separaron las fases y el extracto orgánico se secó con  $MgSO_4$  (anhidro). En el caso de las muestras derivadas de 2-tienil-litio, la hidrólisis se realizó con solución saturada de  $NH_4Cl$ .

*Determinación cualitativa de los productos de reacción:* se realizó mediante CG y CG-EM.

*Determinación cuantitativa de los productos de reacción:* se realizó mediante CG utilizando decalina como estándar interno, conociendo previamente el factor de respuesta de las sustancias involucradas.

*Aislamiento de los productos:* por cromatografía en placa preparativa o columna, utilizando alúmina neutra como adsorbente y mezclas hexano / acetato de etilo como eluyentes.

- **Con agregado de agentes complejantes**

En el vial donde se llevó a cabo la reacción, conteniendo la solución del reactivo litiado, se agregó, mediante jeringa, la cantidad deseada de HMPT o TMEDA de forma de lograr una relación HMPT:THF = 1:10 y TMEDA: reactivo litiado = 2:1. Luego, se procedió según la técnica general.

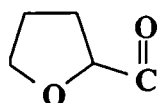
### 8.1 Carbonilación de 2-furil-litio

El único producto de reacción obtenido fue el tetrahidro-2-furaldehído, el cual se sintetizó en forma independiente mediante hidrogenación de 2-furaldehído.

- ◆ **Tetrahidro-2-furaldehído (53)**

Una solución de 2-furaldehído (10 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con H<sub>2</sub> (2 atm) en presencia de Pd (10 % sobre carbón) como catalizador. La mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por CG, tomando alícuotas a distintos tiempos. Luego, se separó el catalizador por filtración y se eliminó el solvente con vacío. Su espectro de masa es el siguiente:

EM *m/z* (intensidad relativa): 100 (M<sup>+</sup>, 0.5); 99 (0.2); 71 (p.b.); 43 (88.2).



### 8.2 Carbonilación de 5-metil-2-furil-litio

Los productos mayoritarios obtenidos fueron 54 y 55. 54 se sintetizó en forma independiente mediante hidrogenación de 5-metil-2-furaldehído.

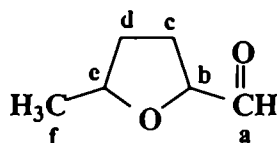
- ◆ **5-metil-tetrahidro-2-furaldehído (54)**

Una solución de 5-metil-2-furaldehído (10 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con H<sub>2</sub> (2 atm) en presencia de Pd (10 % sobre carbón) como catalizador. La mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por CG, tomando alícuotas a distintos tiempos. Luego, se separó el catalizador por filtración y se eliminó el solvente con vacío. 54 presenta las siguientes propiedades espectroscópicas:

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 114 ( $M^+$ , 6.0); 113 (1.3); 99 (1.5); 85 (10.2); 71 (20.1); 57 (46.5); 43 (p.b.).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 3.73 (m, 1H,  $\text{H}_e$ ); 3.22 (m, 1H,  $\text{H}_b$ ); 2.55 (m, 2H,  $\text{H}_c$ ); 2.2 (m, 2H,  $\text{H}_d$ ); 1.37 (d, 3H,  $\text{H}_f$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 195.6 ( $\text{C}_a$ ); 80.5 ( $\text{C}_b$ ); 73.8 ( $\text{C}_c$ ); 32.6 ( $\text{C}_d$ ); 25.1 ( $\text{C}_e$ ); 21.6 ( $\text{C}_f$ ).

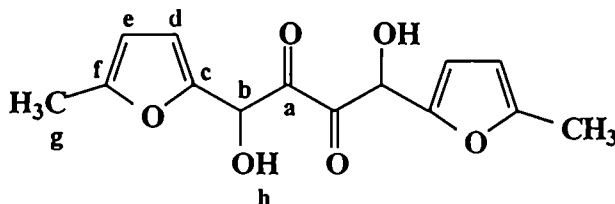


◆ *1,4-dihidroxi-1,4-bis(5-metil-2-furanil)-butano-2,3-diona (55)*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 278 ( $M^+$ , 2.0); 235 (2.2); 217 (2.4); 183 (5.0); 109 (16.3); 91 (88.5); 71 (60.6); 55 (95.0); 43 (p.b.).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 6.40 (d, 1H,  $\text{H}_e$ ); 5.3 (s, 1H,  $\text{H}_b$ ); 5.25 (dd, 1H,  $\text{H}_d$ ); 4.05 (s, 1H,  $\text{H}_h$ ); 2.2 (d, 3H,  $\text{H}_g$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 197.0 ( $\text{C}_a$ ); 156.2 ( $\text{C}_f$ ); 151.1 ( $\text{C}_e$ ); 107.2 ( $\text{C}_d$ ); 85.6 ( $\text{C}_c$ ); 73.2 ( $\text{C}_b$ ); 14.0 ( $\text{C}_g$ ).



### 8.3 Carbonilación de 2-litio-tiofeno

Los productos obtenidos y sus propiedades espectroscópicas son:

◆ *2,5-dihidro-2-tiofencarboxaldehído (71)*

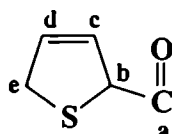
Una solución de 2-tiofencarboxaldehído (10 mmol) en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se trató con  $\text{H}_2$  (2 atm) en presencia de Pd (10 % sobre carbón) como catalizador. La mezcla se mantuvo con agitación a temperatura ambiente y el curso de la reacción se siguió por CG, tomando alícuotas a distintos tiempos. Luego, se separó el catalizador por filtración y se eliminó el solvente con vacío.



EM  $m/z$  (intensidad relativa): 114 ( $M^+$ , 8.61); 113 (2.0); 85 (45.5); 84 (10.6); 71 (32.2); 57 (45.5); 43 (p.b).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 9.20 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 5.80 (m, 1H,  $\text{H}_d$ ); 5.34 (m, 1H,  $\text{H}_c$ ); 4.62 (d, 1H,  $\text{H}_b$ ); 3.50 (m, 2H,  $\text{H}_e$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 200.0 ( $\text{C}_a$ ); 130.2 ( $\text{C}_c$ ); 124.1 ( $\text{C}_d$ ); 66.5 ( $\text{C}_b$ ); 30.5 ( $\text{C}_e$ ).

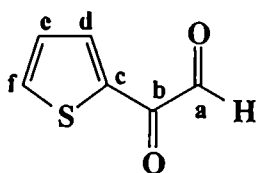


♦ *2-oxo-2-(2-tienil)-acetaldehído (72)*

EM  $m/z$  (intensidad relativa): 140 ( $M^+$ , 31.4); 139 (1.4); 111 (7.2); 97 (p.b).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$  (ppm): 9.60 (s, 1H,  $\text{H}_a$ ); 7.90 (dd, 1H,  $\text{H}_d$ ); 7.60 (dd, 1H,  $\text{H}_f$ ); 6.87 (dd, 1H,  $\text{H}_e$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )  $\delta$ : 190.6 ( $\text{C}_a$ ); 181.0 ( $\text{C}_b$ ); 145.5 ( $\text{C}_c$ ); 134.4 ( $\text{C}_f$ ); 132.7 ( $\text{C}_d$ ); 128.2 ( $\text{C}_e$ ).



## INDICE DE FIGURAS

Número	Título	
1.1	Estructura hexamérica del ciclohexil-litio .....	7
1.2	Estructura del fenil-litio en solución etérea y en presencia de TMEDA .....	8
1.3	Estructura de <i>n</i> -butil-litio en solución de THF .....	9
1.4	Estructura de diisopropil- y dicitclohexilamiduro de litio en solución de THF .....	11
1.5	Estructura de isopropilciclohexilamiduro de litio en solución de THF .....	12
1.6	Estructura cristalográfica del piperidilamiduro de litio .....	23
2.1	Estructura cristalográfica de $[Pb_2Li_2(HFIP)_6(C_6H_6)]$ .....	37
2.2	Estructura cristalográfica de $[(dipp)-Pd]_2(\mu-H)_2.LiBEt_4$ .....	38
2.3	Posibles estructuras de complejos heterobimetálicos entre morfolil-litio y sales de metales de transición .....	45
3.1	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de las mezclas de reacción de morfolil-litio con 1-formilpiperidina y <i>N,N</i> -dibutilformamida .....	61
3.2	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de las mezclas de reacción de morfolil-litio con 4-formilmorfolina .....	62
3.3	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C del compuesto <b>19</b> .....	65
3.4	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de la mezcla de reacción de dicitclohexil amiduro de litio con 4-formilmorfolina .....	69
3.5	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de la mezcla de reacción de dicitclohexil amiduro de litio con 1-formilpiperidina .....	69
3.6	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de la mezcla de reacción de dicitclohexil amiduro de litio con <i>N,N</i> -dibutilformamida .....	70
3.7	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C 500 MHz de la mezcla de reacción de dicitclohexil amiduro de litio con 4-formilmorfolina .....	75

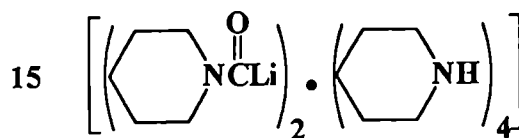
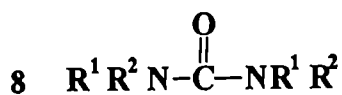
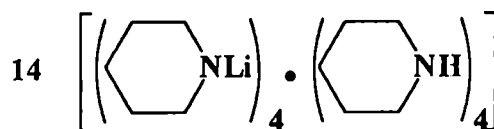
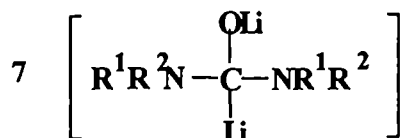
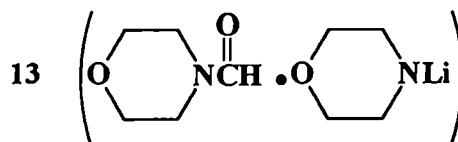
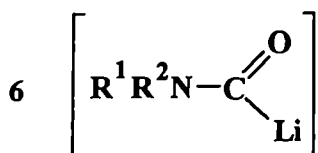
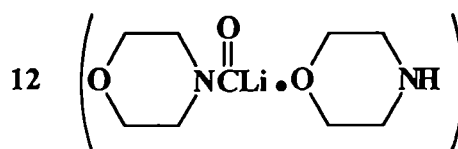
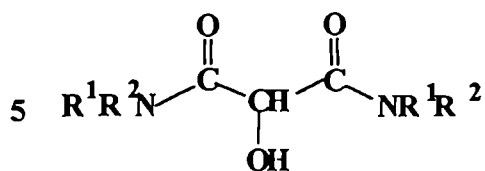
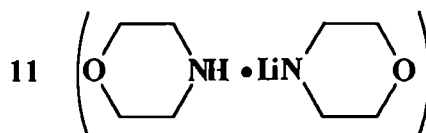
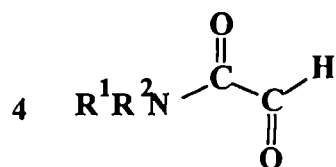
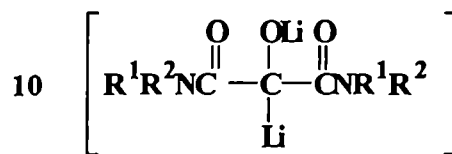
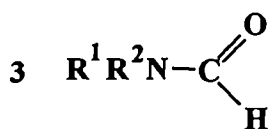
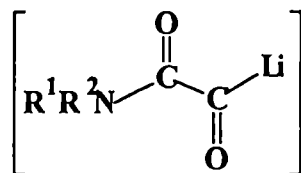


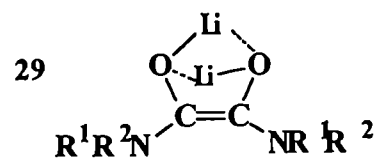
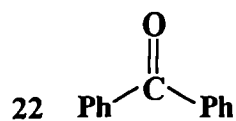
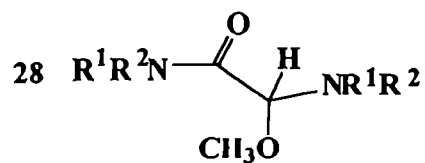
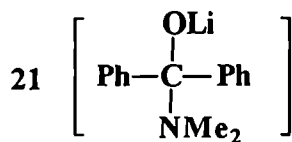
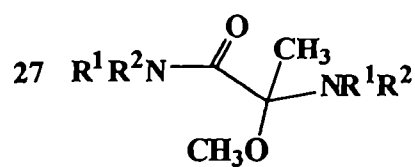
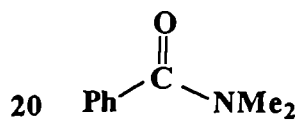
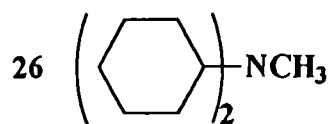
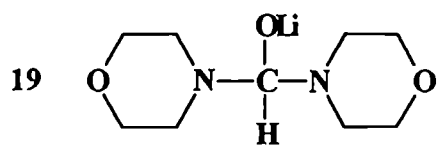
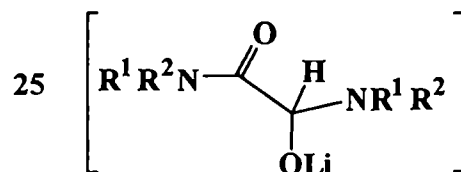
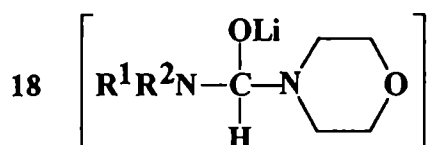
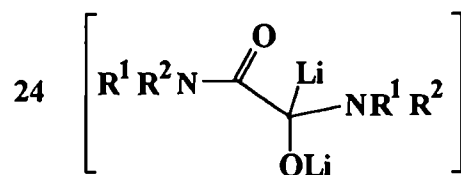
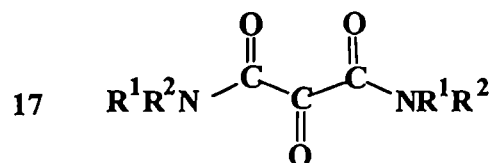
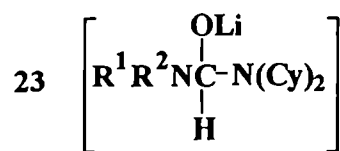
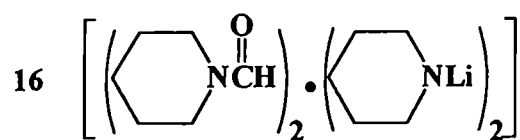
## INDICE DE TABLAS

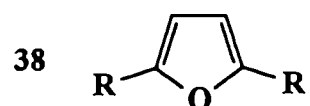
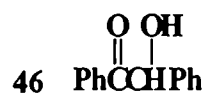
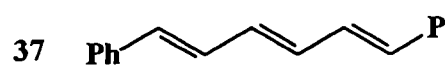
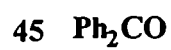
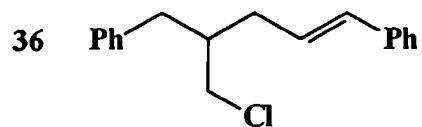
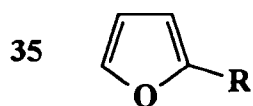
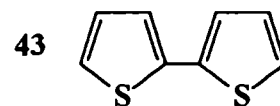
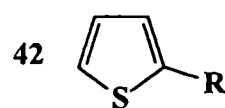
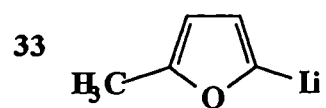
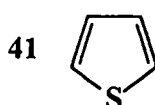
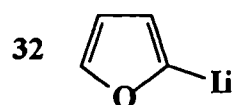
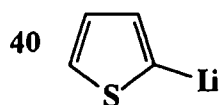
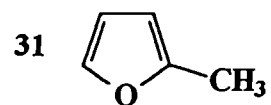
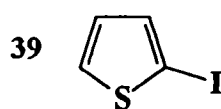
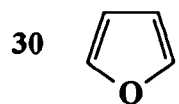
Número	Título	
1.1	Reacción de dialquilamiduros de litio con CO a °C.....	15
1.2	Corrimientos en <sup>13</sup> C-RMN de los Cα de morfolil-litio, 2a, y piperidil-litio, 2b, como función del contenido de amina en THF.....	20
1.3	Reacción de piperidil-litio, 2b, con CO en THF a 0°C.....	25
1.4	Reacción de piperidil-litio, 2b, con CO en THF a 0°C en condiciones oxidativas .....	25
2.1	Reacción de morfolil-litio, 2a, con CO en presencia de NiCl <sub>2</sub> en THF a 0°C .....	40
2.2	Reacción de morfolil-litio, 2a, con CO en presencia de CuCl en THF a 0°C .....	41
2.3	Reacción de morfolil-litio, 2a, con CO en presencia de CoCl <sub>2</sub> y CrCl <sub>3</sub> en THF.....	42
2.4	Reacción de piperidil-litio, 2b, con CO en THF a 0 °C en presencia de sales de metales de transición.....	46
2.5	Reacción de morolil-litio, 2a, con CO en THF a 0°C en presencia de inhibidores radicalarios.....	50
2.6	Reacción de pentametilamiduro de litio, 2b, con CO en THF a 0°C en presencia de inhibidores radicalarios.....	51
3.1	Reacción de morfolil-litio, 2a, con formamidas sustituidas.....	58
3.2	Desplazamientos de RMN- <sup>13</sup> C de las especies individuales. ....	60
3.3	Desplazamientos de RMN- <sup>13</sup> C de los intermediarios.....	63
3.4	Desplazamientos de RMN- <sup>13</sup> C de las especies individuales .....	68
3.5	Desplazamientos de RMN- <sup>13</sup> C de los intermediarios y productos de la reacción entre dicitclohexil amiduro de litio, 2d, y formamidas.....	71
3.6	Reacción de dicitclohexil amiduro de litio, 2d, con formamidas sustituidas .....	76
4.1	Reacción de 2-furil-litio, 32, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente .....	88
4.2	Reacción de 2-furil-litio, 32, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura .....	89
4.3	Reacción de 2-furil-litio, 32, con electrófilos, R'X, en THF. Rendimientos en función del tiempo.....	91
4.4	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente .	92

4.5	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura.....	93
4.6	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X, en THF. Rendimientos en función del tiempo .....	93
4.7	Reacción de 2-furil-litio, 32, y 5-metil-2-furil-litio, 33, con electrófilos, R'X, en THF en presencia de agentes complejantes .....	95
4.8	Reacción de 2-litio-tiofeno, 40, con electrófilos, R'X. Efecto del solvente .....	97
4.9	Reacción de 2-litio-tiofeno, 40, con electrófilos, R'X, en THF. Efecto de la temperatura.....	98
5.1	Reacción de 2-furillitio <sup>a</sup> , 32, con CO. Efecto del solvente .....	108
5.2	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF a -78 °C .....	110
5.3	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF. Efecto de la temperatura	110
5.4	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO a 0 °C. Efecto del solvente .....	111
5.5	Reacción de 5-metil-2-furil-litio, 33, con CO en THF. Efecto de inhibidores radicalarios .....	112
5.6	Reacción de 5-metil-2-furillitio, 33, con CO en THF en presencia de agentes complejantes.....	114
5.7	Reacción de 2-litio-tiofeno, 40, con CO en THF. Efecto de la temperatura.....	119
5.8	Reacción de 2-litio-tiofeno, 40, con CO a 0 °C. Efecto del solvente.....	120

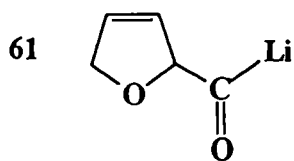
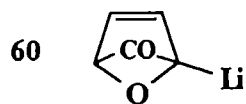
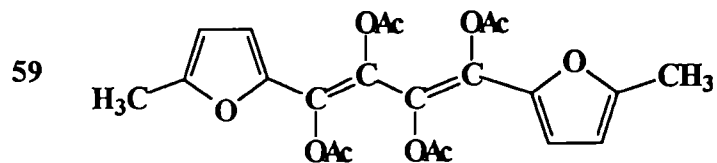
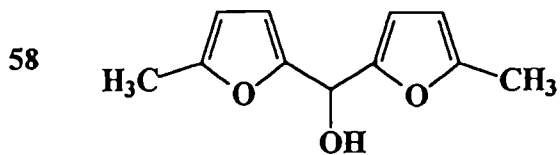
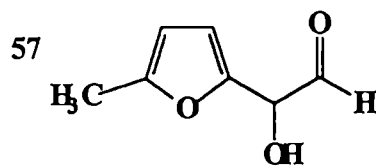
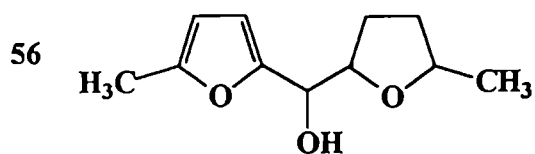
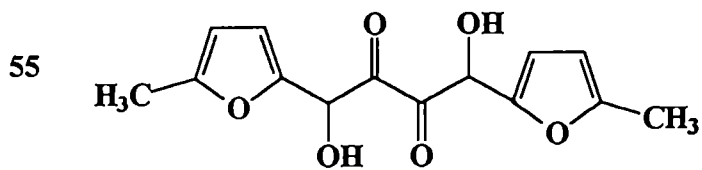
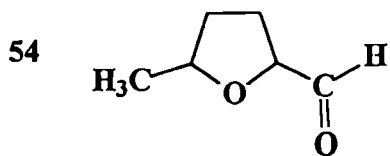
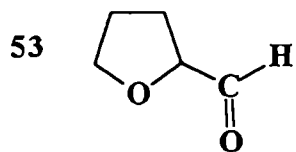
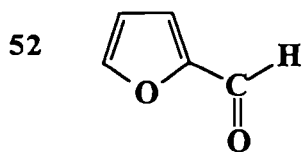
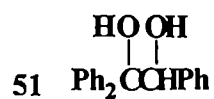
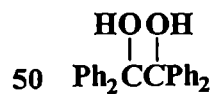
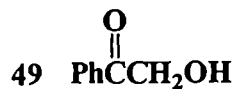
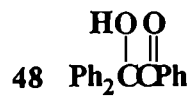
## LISTADO DE COMPUESTOS

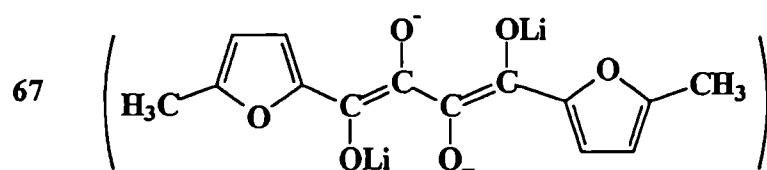
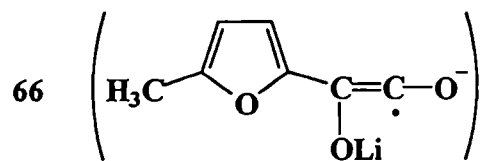
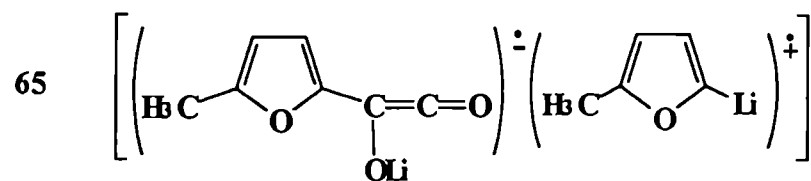
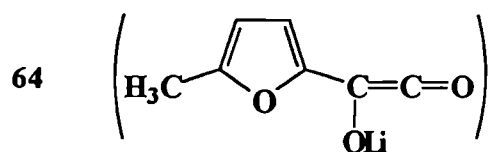
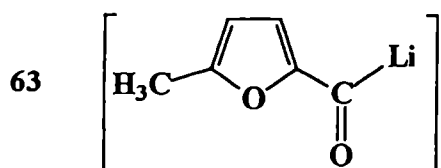
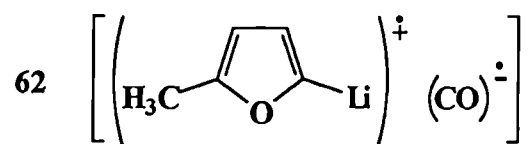


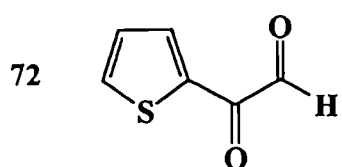
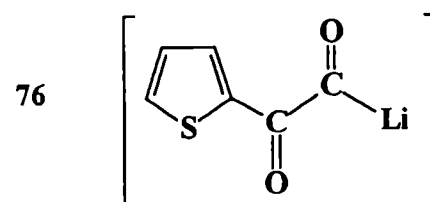
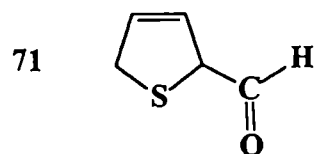
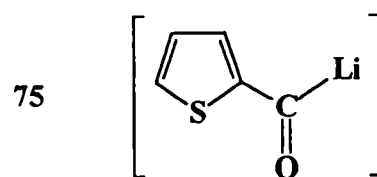
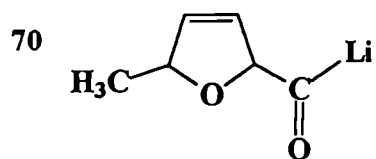
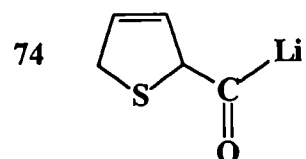
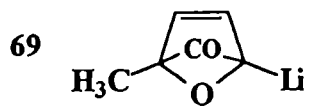
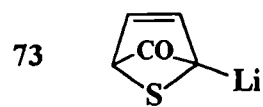
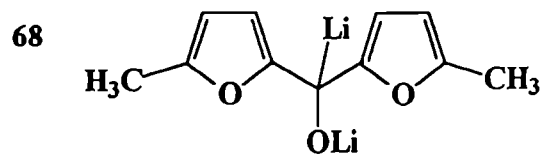












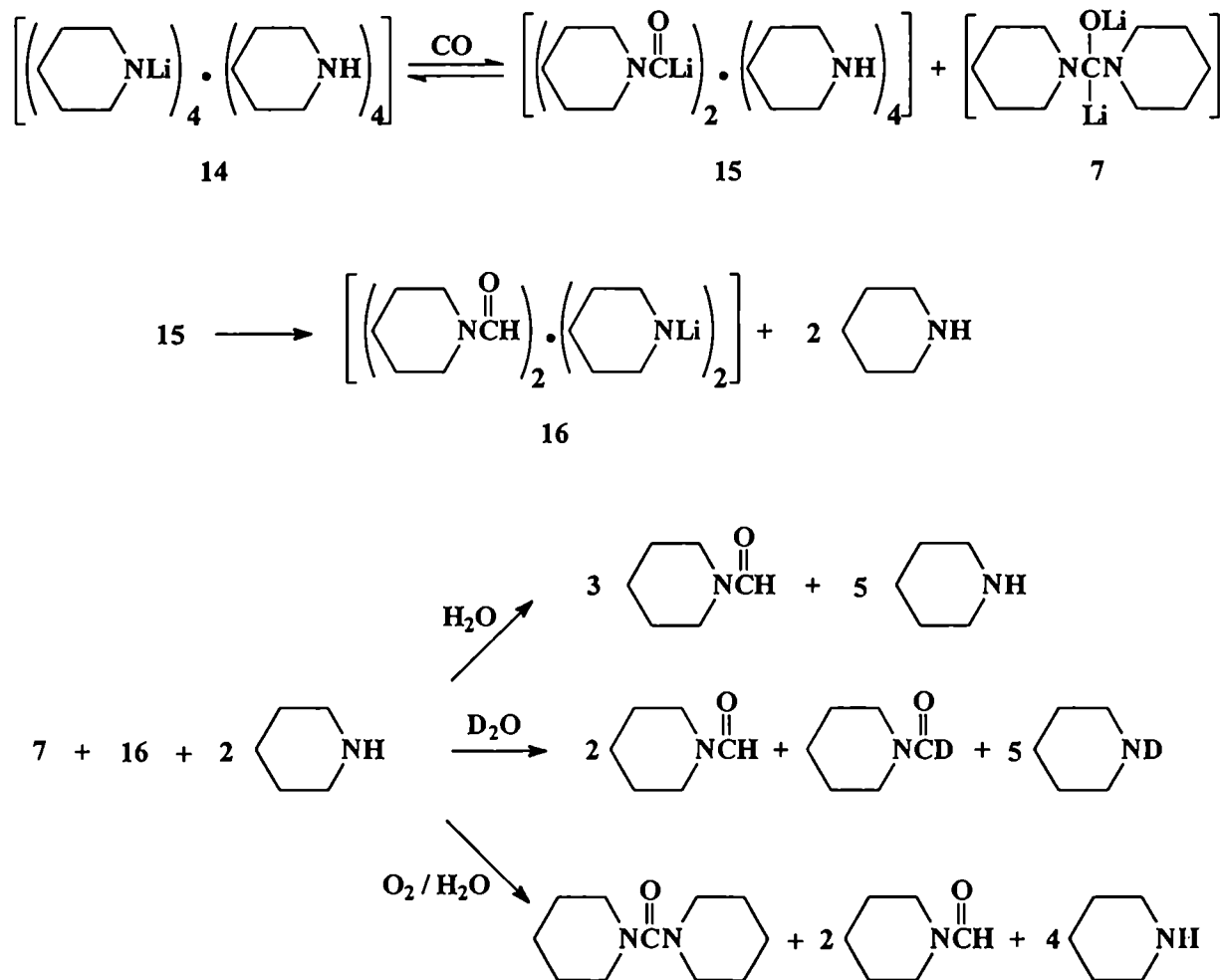
## RESUMEN

La reactividad de compuestos organolíticos está estrechamente relacionada con su estructura particular en el seno de la reacción; por ello el estudio de estados de agregación reviste fundamental interés y es de vital importancia definirlos en forma precisa para poder llevar a cabo estudios de reactividad, mecanismos y, aun, las aplicaciones sintéticas. Existen pocos estudios estructurales de amiduros de litio y muy pocos ejemplos en los que se determinó el estado de agregación en solución.

Los dialquilamiduros de litio juegan un rol prominente en el desarrollo de reacciones de formación de uniones carbono-carbono. El comportamiento de un amiduro de litio frente al monóxido de carbono constituye una herramienta adicional muy útil para estudiar la estructura de estos reactivos en solución. En nuestro laboratorio se realizó una intensa investigación sobre la reacción de inserción de monóxido de carbono en la unión N-Li de amiduros de litio, **2**, preparados a partir de las dialquilaminas, **1**. Los objetivos principales de esta Tesis fueron la realización de un estudio detallado sobre las estructuras de amiduros de litio cíclicos y cómo diferencias estructurales influyen en la reactividad de los mismos.

En la primera parte de la Tesis, se llevó a cabo un estudio de la reacción con monóxido de carbono en diversas condiciones y se observó que los amiduros cíclicos, como morfolil-litio, **2a**, y piperidil-litio, **2b**, muestran un comportamiento diferente que los de cadena abierta, anteriormente estudiados. Sólo se obtienen como productos de reacción las dialquilformamidas correspondientes, **3**, junto con cantidades similares de amina. Junto con estos resultados, investigaciones de Espectroscopía de RMN e intercambio isotópico permitieron postular la formación de agregados mixtos amina.amiduro en solución de THF. Además, se confirmó mediante difracción de rayos X la presencia de moléculas de piperidina en la estructura cristalina del piperidil-litio. Este agregado mixto [(piperidil-litio)<sub>4</sub>.(piperidina)<sub>4</sub>] es el primero de este tipo descrito en la literatura. Teniendo en cuenta todas las evidencias experimentales se postuló el mecanismo por el cual estos amiduros de litio reaccionan con monóxido de carbono.

En el caso del piperidil-litio se demostró que la estructura del agregado en solución de THF es similar a la encontrada en estado sólido.<sup>1</sup> En el Esquema 1 se muestra el mecanismo que permite explicar todos los resultados experimentales.



Esquema 1

Mediante estudios de la reacción en presencia de inhibidores radicalarios,<sup>2</sup> se demostró que el mecanismo propuesto consiste en una trayectoria polar y no por transferencia electrónica, ya que los atrapadores no afectan la absorción de CO ni la distribución de los productos.

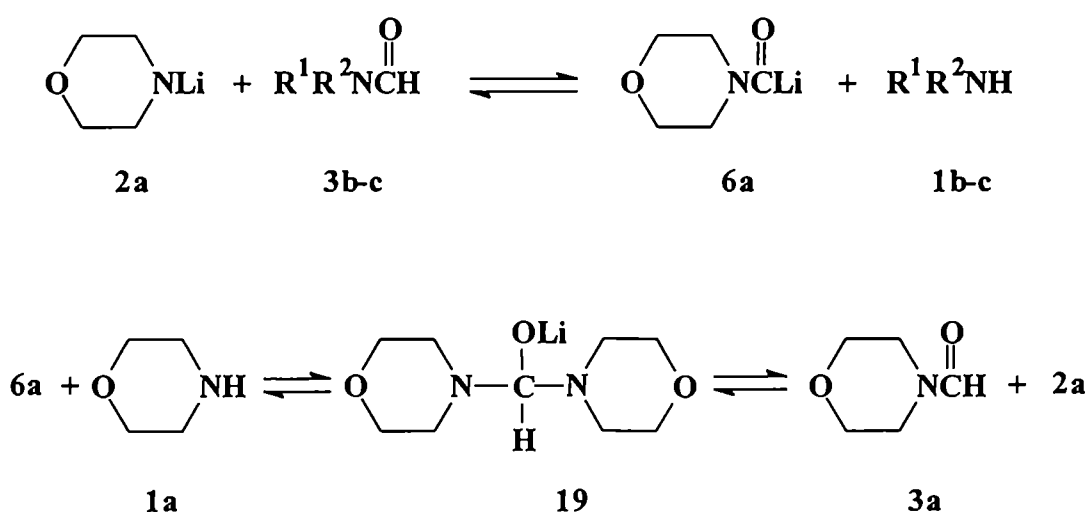
La carbonilación en presencia de sales de metales de transición (NiCl<sub>2</sub>, CuCl, CoCl<sub>2</sub> y CrCl<sub>3</sub>) permitió demostrar la posible formación de complejos heterobimetálicos con una unión Li-metal de transición. Estos complejos inhiben parcial o totalmente la reacción, excepto NiCl<sub>2</sub> que tiene poco efecto sobre los rendimientos de la misma.<sup>3</sup>

El conocimiento de la estructura de intermediarios litiados generados durante síntesis orgánica puede ayudar a explicar el curso de determinadas reacciones. Sólo recientemente comenzó a desarrollarse intensa investigación sobre el estudio de la verdadera naturaleza de intermediarios en solución. El conocimiento de estas especies no

sólo es relevante desde el punto de vista mecanístico sino que puede usarse para cambiar el curso de las reacciones hacia la síntesis deseada. Gran parte de lo que se conoce sobre los compuestos organolíticos proviene de estudios de Resonancia Magnética Nuclear.

El primer intermediario postulado en la carbonilación de dialquilamidos de litio, carbamoilo, **6**, es un anión acilo altamente reactivo y, usualmente, lleva a sistemas complejos. El posible equilibrio entre dialquilamidos de litio y las correspondientes formamidas puede proporcionar más evidencia que permita explicar la dependencia con las condiciones de reacción, como por ejemplo, la naturaleza del amido de litio. Se llevó a cabo un estudio utilizando Resonancia Magnética Nuclear sobre la reacción entre algunos amidos de litio y dialquilformamidas.

En la reacción entre morfolil-litio, **2a**, y formamidas disustituidas, **3**, se mostró mediante reacciones de protonación y análisis de RMN que se establece una serie interesante de equilibrios, desplazados hacia la formación del anión carbamoilo, **6a**, derivado de **2a** y la amina correspondiente a la formamida original. **6a** reacciona con morfolina, **1a**, presente en la mezcla en cantidad equimolar con **2a**, para dar el compuesto **19**, dimorfolinmetóxido de litio (Esquema 2).<sup>4</sup> Aductos de este tipo no se caracterizaron anteriormente. Por hidrólisis, el aducto se descompone para dar 4-formilmorfolina y morfolina. El compuesto **19**, además de ser detectado por RMN se sintetizó en forma independiente, corroborando su formación a partir de **2a** y las formamidas sustituidas.

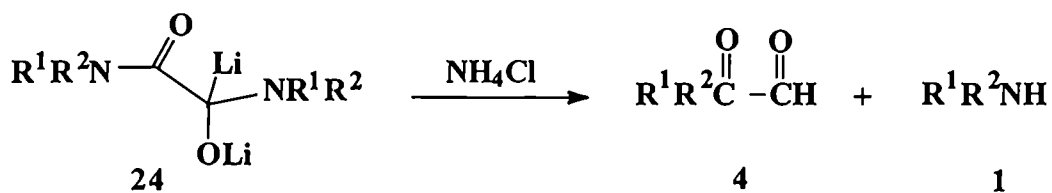
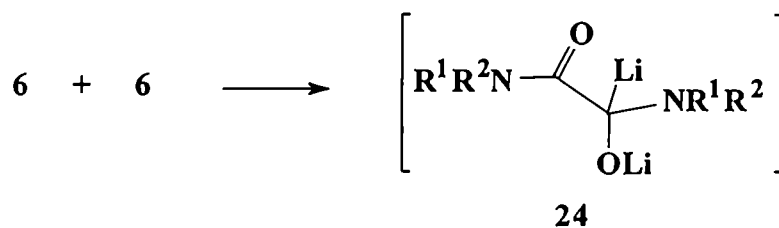
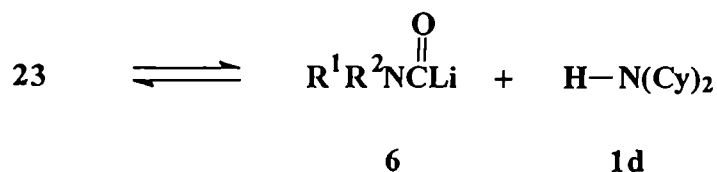
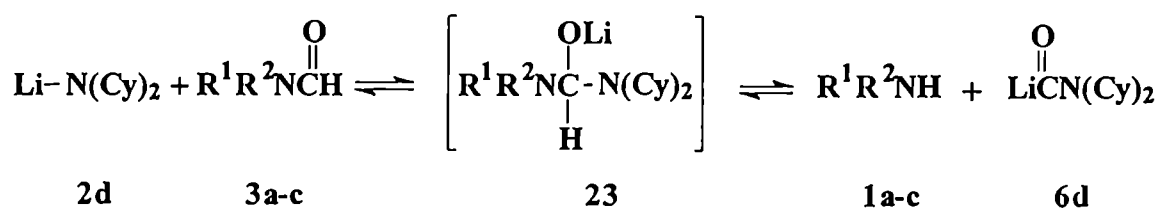


Esquema 2

Ya que la presencia de amina juega un rol esencial en la captura del primer intermediario, fue de crucial interés estudiar un sistema que no involucre agregados mixtos para encontrar mayores evidencias sobre las estructuras y reacciones de los intermediarios carbamoil-litio. Se estudió, entonces, la reacción entre dicitclohexilamiduro de litio, **2d**, con formamidas dialquilsustituidas en THF a temperatura ambiente usando cantidades equimolares de los reactivos.<sup>5</sup> Para este estudio, se eligió **2d** ya que el par amiduro de litio-amina es el menos ácido y las cuatro especies involucradas en el equilibrio con otros amiduros pueden reconocerse fácilmente en THF por RMN-<sup>13</sup>C. En todos los casos analizados se forma primero un aducto **23**, que colapsa via transferencia protónica para dar dicitclohexilamina, **1d**, y las especies carbamoil-litio, **6**; una posterior reacción de **6** da el intermediario dilitiado, **24** (Esquema 3). Trabajos recientes se concentran en aislar y caracterizar intermediarios litiados que ocurren durante síntesis orgánicas “one-pot” que involucran el uso de reactivos organolíticos. También de particular importancia son las moléculas orgánicas dilitiadas; si bien se propone frecuentemente que estas especies están presentes antes del tratamiento de las mezclas en numerosas reacciones, es muy difícil obtener compuestos dilitiados sólidos. Por lo tanto, siguen existiendo dudas acerca de si verdaderamente ocurren dilitiaciones. Intermediarios del tipo **24** son, pues, de gran interés, y a nuestro entender, ésta es la primera vez que se describe una entidad que presenta un carbono litiado unido a N, O y a un carbono carbonílico.

Además de ser detectado por RMN, **24** pudo atraparse con un electrófilo, ioduro de metilo, obteniéndose el derivado dimetilado del mismo, **27**. Por otro lado, se detectó otro intermediario monolitiado, **25**, formado por adición del carbamoilo a formamida sin reaccionar y, mediante un aumento de resolución utilizando un espectrómetro de RMN AC-500, se demostró que **24** tiene estructura carbenoide.

Tanto en la reacción de morfolil-litio como dicitclohexilamiduro de litio con formamidas sustituidas, la determinación del rendimiento de los productos después de la hidrólisis está de acuerdo con los esquemas de reacción propuestos. Sin embargo, no refleja la situación real en la mezcla; esto hecho enfatiza la importancia de las investigaciones de Resonancia Magnética Nuclear para obtener mayor información acerca de la naturaleza de los intermediarios y los mecanismos de reacciones que involucran reactivos organolíticos.



Esquema 3

En la segunda parte de la Tesis, se realizó una investigación sobre la reactividad de derivados litiados de heterociclos aromáticos. Furanos y tiofenos con la posición  $\alpha$  libre son susceptibles de ataque electrofílico; sin embargo, las condiciones experimentales habituales presentan el inconveniente de causar resinificación y degradación del anillo heterocíclico. Por otra parte, la síntesis de compuestos funcionalizados de furano suele ser dificultosa, generalmente debido a la gran inestabilidad de los intermediarios y/o productos de reacción, ya sea por descomposición o polimerización. Gran cantidad de compuestos heterocíclicos con importancia biológica se obtienen solamente por métodos indirectos y, en la mayoría de los casos, se necesita, además, la presencia de un catalizador de un metal



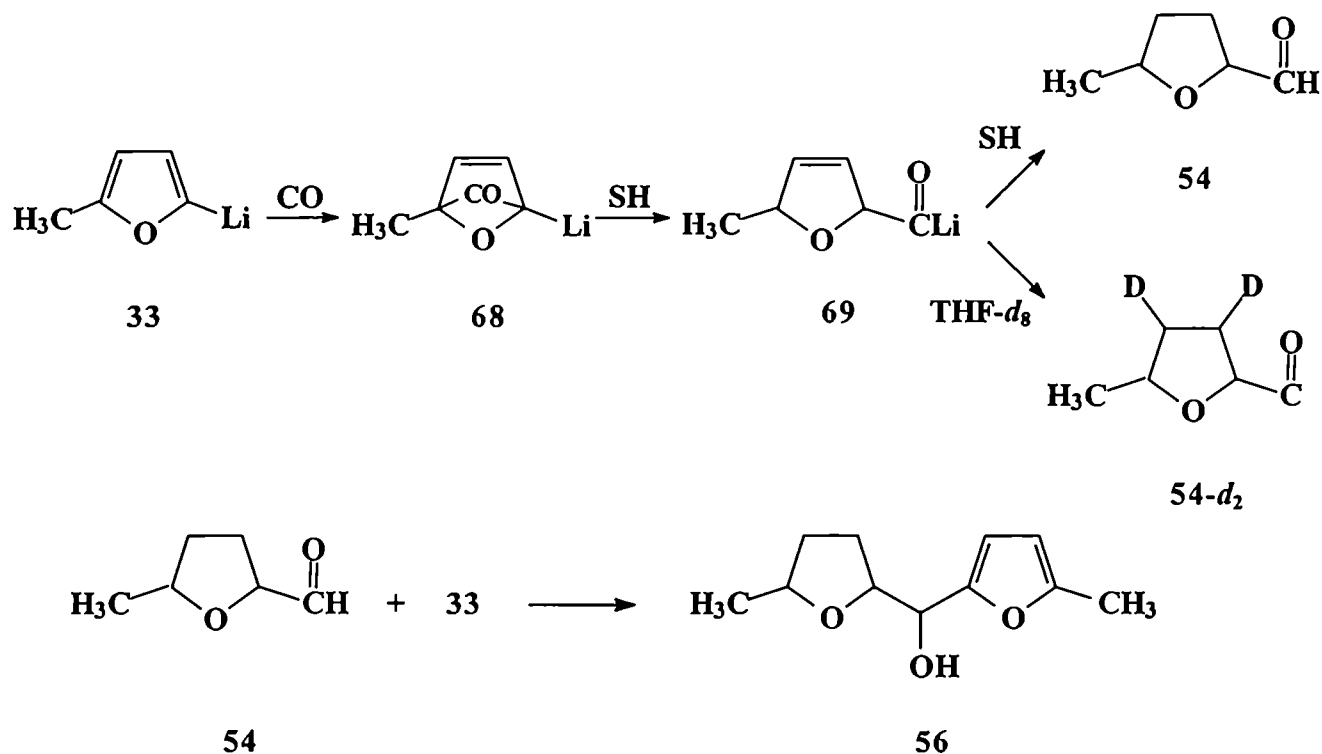
de transición. Son muy pocos los trabajos publicados sobre el carbanión del furano y el tiofeno, por ello, fue necesario buscar una nueva metodología que permita la preparación de los derivados requeridos para propósitos sintéticos.

Se investigó la reactividad de derivados litiados de heterociclos aromáticos con el fin de lograr sustitución en el anillo por alquilación directa. Se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre 2-furil-litio, **32**, 5-metil-2-furil-litio, **33**, y 2-litio-tiofeno, **40**, y halogenuros orgánicos, obteniéndose furanos y tiofenos mono y disustituídos en forma rápida y sencilla, y en ausencia de catalizadores. Se lograron rendimientos muy buenos en el caso del acoplamiento con halogenuros más reactivos, como los alílicos, aunque en la reacción con cloruro de cinamilo existen reacciones laterales que conducen a subproductos.<sup>6</sup>

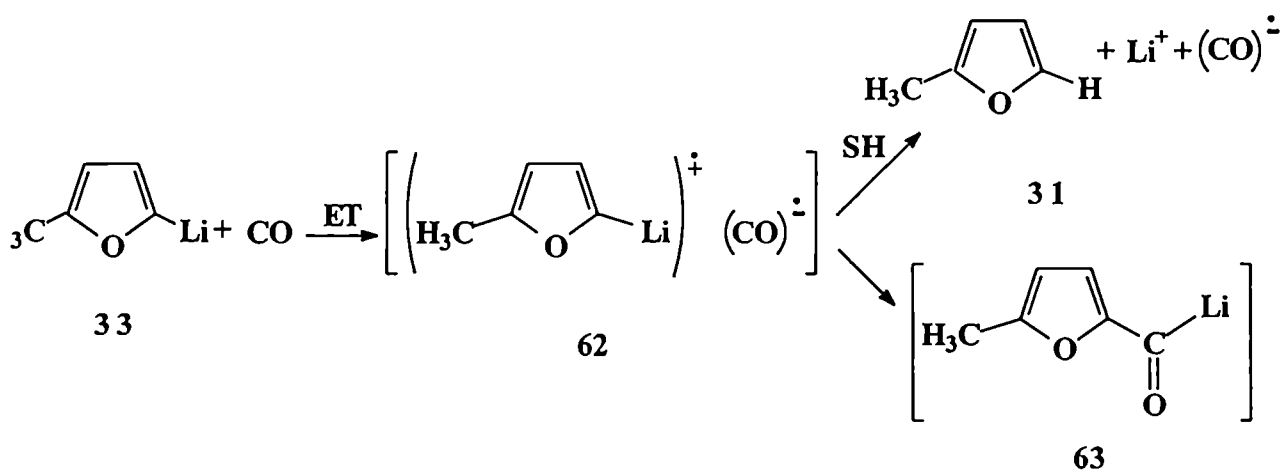
Conocida su reactividad y dado los resultados altamente satisfactorios obtenidos en nuestro laboratorio con la carbonilación de homociclos aromáticos, se estudió la reacción de estos derivados litiados con monóxido de carbono. Después de analizar diferentes condiciones experimentales (temperatura, solvente, concentración, presencia de inhibidores radicalarios, agentes complejantes, etc.), se pudo postular un mecanismo para la reacción.

En el caso de **32**, el único producto, en casi todas las condiciones analizadas, fue *tetrahidro-2-furaldehído*, **53**, formado por inserción de una molécula de CO y posterior reducción del núcleo furánico. En solventes no donores, como hexano o éter etílico, sólo se recuperó el reactivo litiado como furano, sugiriendo que el solvente actúa como fuente de hidrógeno. Por carbonilación de **33**, se obtuvieron dos productos principales: *5-metil-tetrahidro-2-furaldehído*, **54**, y *1,4-dihidroxi-1,4-bis(5-metil-2-furanil)-butano-2,3-diona*, **55**, junto con otros tres compuestos, *(5-metil-tetrahidro-2-furanil)-(5-metil-2-furanil)metanol*, **56**, *2-hidroxi-2-(5-metil-2-furanil)-acetaldehído*, **57**, y *bis(5-metil-2-furanil)metanol*, **58**, que se obtuvieron con rendimientos muy bajos. La formación de **53** y **54** se confirmó por síntesis independiente y por efecto isotópico cuando la reacción se llevó a cabo en THF-*d*<sub>8</sub>. La presencia de atrapadores radicalarios inhibió parcialmente la absorción de CO, disminuyendo drásticamente el rendimiento de **55**, **57** y **58**, indicando que en la carbonilación de 5-metil-2-furil-litio existen dos caminos de reacción, uno polar que da lugar a la formación de **54** y **56** (Esquema 4), y otro que consiste en un primer paso de transferencia electrónica del reactivo litiado al monóxido de carbono, el cual se inhibe por sustancias atrapanes de radicales (Esquema 5). Por otra parte, en presencia de agentes

complejantes, como HMPT o TMEDA, se favoreció la transferencia de hidrógenos del solvente, aumentando el porcentaje de 54.



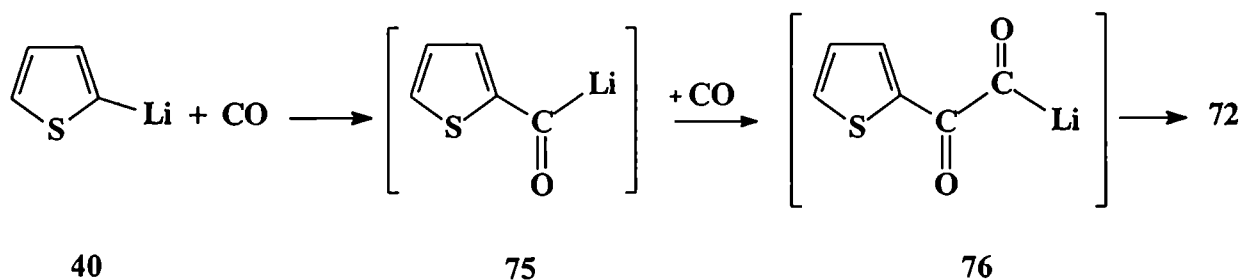
Esquema 4



Esquema 5



Por último, la reacción de 2-litio-tiofeno, **40**, con CO llevó a la formación de dos productos principales: 2,5-dihidro-2-tiofencarboxaldehído, **71**, y 2-oxo-2-(2-tienil)-acetaldehído, **72**, junto con cantidades pequeñas de bitiofeno, **43**. **71** se obtiene por inserción de una molécula de CO y posterior captura de hidrógenos del THF. El producto mayoritario fue **72**, el cual se obtiene por doble carbonilación; se podría pensar que la formación de **72** involucra una transferencia electrónica, de forma similar a lo explicado para el caso **33**. Sin embargo, el agregado de atrapadores radicalarios no tuvo efecto alguno sobre la carbonilación de **40**. Entonces, se puede corroborar que, al igual que la formación de glioxilamidas por carbonilación de amiduros de litio, **72** aparece por doble carbonilación del reactivo litiado. Una vez formado el primer intermediario acil-litio, **75**, absorbe una segunda molécula de CO, dando el intermediario **76**, precursor del 2-oxo-2-(2-tienil)-acetaldehído, **72** (Esquema 6).

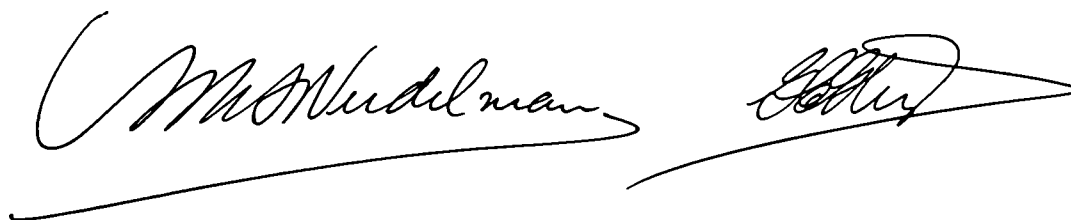


Esquema 6

La carbonilación de derivados litiados de heterociclos aromáticos resultó de utilidad para la preparación de compuestos carbonílicos complejos en forma “one pot-one step”, y que sería difícil obtenerlos por otros medios.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> N. S. Nudelman, F. Doctorovich, E. Lewkowicz, G. García Liñares, *Att. Phys. Org. Chem.*, 1993, 48.
- <sup>2</sup> a) G. García Liñares, N. S. Nudelman, *Anal. Asoc. Qca. Arg.*, 1996, 619; b) N. S. Nudelman, F. Doctorovich, G. García Liñares, H. Schulz and S. Mendiara, *Gazzetta Chimica Italiana*, 1996, 126, 19.
- <sup>3</sup> a) N. S. Nudelman, G. García Liñares, H. Schulz, *Main Group Metal Chemistry*, 1995, 18, 147; b) N. S. Nudelman, G. García Liñares, H. Schulz, S. Mendiara, *Phys. Org. Chem.*, 1995, 6, 112; N. S. Nudelman, G. García Liñares, H. Schulz, S. Mendiara, *Att. Phys. Org. Chem.*, 1995, 163.
- <sup>4</sup> N. S. Nudelman, H. Schulz, G. García Liñares, A. Bonatti, G. Boche, *Organometallics*, 1998, 17, 146-150.
- <sup>5</sup> "New Insights into the Chemistry of Lithium Carbamoyls: Characterization of an Adduct ( $R_2NC(O)CLi(OLi)NR_2$ )" G. García Liñares, N. S. Nudelman *J. Org. Chem.* 1999 (enviado)
- <sup>6</sup> G. García Liñares, C. Carro, N. S. Nudelman *Att. Phys. Org. Chem.*, 1998, 460.



The image shows two handwritten signatures in black ink. The signature on the left is 'N. S. Nudelman' and the signature on the right is 'G. García Liñares'. Both signatures are written in a cursive, flowing style.