

Tesis Doctoral

Estudios de efectos de agregación en la reactividad de fenil-litio y de la inserción de no en la unión N-Li

Vázquez, Alvaro Joaquín

2009-06-08

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

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

Cita tipo APA:

Vázquez, Alvaro Joaquín. (2009-06-08). Estudios de efectos de agregación en la reactividad de fenil-litio y de la inserción de no en la unión N-Li. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:

Vázquez, Alvaro Joaquín. "Estudios de efectos de agregación en la reactividad de fenil-litio y de la inserción de no en la unión N-Li". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2009-06-08.

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA.**

**ESTUDIOS DE EFECTOS DE AGREGACIÓN EN LA
REACTIVIDAD DE FENIL-LITIO Y DE LA
INSERCIÓN DE NO EN LA UNIÓN N-Li**

**TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
(AREA QUÍMICA ORGÁNICA)**

ALVARO JOAQUÍN VÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. NORMA SBARBATI NUDELMAN

CONSEJERO DE ESTUDIOS: DRA. CRISTINA MATULEWICZ

BUENOS AIRES, ABRIL, 2009.

ESTUDIOS DE EFECTOS DE AGREGACIÓN EN LA REACTIVIDAD DE FENIL-LITIO Y DE LA INSERCIÓN DE NO EN LA UNIÓN N-Li

La primera parte de esta Tesis se dedicó al estudio del efecto de estados de agregación sobre la reacción de cinamaldehído, **1**, con fenil-litio, **2**. Bajo condiciones especiales, produce dihidrochalconas como producto principal, (**3**), se examinó el efecto de añadir distintos ligandos donores. TMEDA y HMPT disminuyen ligeramente la formación de **3**, mientras que el efecto de HMPA es inhibir casi totalmente la reacción. Los resultados indican que interviene el dímero de PhLi en el mecanismo de formación de **3**.

Se estudió luego la reacción de inserción de NO en la unión N-Li de amiduros de litio que constituye una nueva metodología para la síntesis de N- nitrosaminas, **4**, en altos rendimientos. Luego se realizó un extensivo estudio de la reacción de adición de alquil-litios a **4**, para producir alquilhidrazonas, **5**, con muy buenos rendimientos. Seguidamente, se extendió a la síntesis de hidracinas terciarias, **6**, con sustituyentes diversos. Para ahondar en el mecanismo se aislaron e identificaron productos laterales, se estudió la cinética y se realizaron cálculos computacionales. Todas las evidencias reunidas permitieron proponer un complejo esquema mecanístico de esta nueva reacción. Finalmente, se ensayaron condiciones para el diseño de una secuencia tandem como estrategia ambientalmente amigable para la síntesis de **6** a partir de aminas.

Palabras claves: estructuras de compuestos organolíticos, ligandos donores, inserción de NO, amiduros de litio, síntesis de N-nitrosaminas, reacciones tandem, síntesis de hidrazonas e hidracinas.

EFFECTS OF ORGANOLITHIUMS AGGREGATION STATES ON THE PHENYL-LITHIUM REACTIVITY AND IN THE NO INSERTION INTO THE N-LI BOND

The first part of this Thesis deals with the study of the aggregation states effects on the reaction of cynamaldehyde, **1**, with phenyl-lithium, **2**. Under special conditions, gives dihydrochalcones as the main product, (**3**), the effects of adding different donor ligands was examined. TMEDA and HMPT slightly diminish the formation of **3**, while the effect de HMPA is almost inhibit the reaction. These results show that the PhLi dimer is involved in the mechanism of formation of **3**.

The insertion of NO in the N-Li bond of lithium amides was then studied: this constitutes a new methodology for the synthesis of N- nitrosaminae, **4**, in high yields. Then, an extensive study of the adition of alkyl-lithiums to **4**, to produce alkylhydrazones, **5**, with high yields was carried out. After that, the scope of the reaction was advanced to the synthesis of tertiary hydracines, **6**, with several substituents. To get inside into the reaction mechanism: the lateral products were isolated and characterized, the addition kinetics was studied and computacional calculations were carried out. All the gathered evidence allowed the proposal of a complex mechanistic Schema for this new reaction. Finally, conditions were tried for the design of a tandem sequence as an environmentally friendly strategy for the synthesis of **6** starting from secondary amines.

Keywords: organolithiums structures, donor ligands, NO insertion, lithium amides, N-nitrosamines, hydrazones and hydracines synthesis, tandem reactions.

A mi padre y a mi madre, con cariño.

Mi mayor agradecimiento para la Dra. Norma Sbarbati Nudelman, gracias a quien esta Tesis fue posible, por su inmensa ayuda y en especial su inmenso apoyo en todo momento, desde antes de iniciar esta Tesis.

Un especial agradecimiento para la Dra. Raquel Goldberg, así como también al lic. Cristian Rodríguez, por su inmensa ayuda a lo largo de todos estos años.

INDICE GENERAL

CAPÍTULO 1

ESTRUCTURA DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS. REACCIONES DE INSERCIÓN Y DE ADICIÓN.	1
Introducción.	1
Estructura de compuestos organolíticos	3
Compuestos con uniones C-Li	3
Compuestos con uniones N-Li	7
Reacciones de inserción y de adición	13
Inserción de CO a uniones C-Li	13
Adiciones de organolíticos a uniones C=O	18
Adiciones de organolíticos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados	25
Adiciones de organolíticos a uniones C=N	28
Referencias	33

CAPÍTULO 2

EFFECTOS DE ESTADOS DE AGREGACIÓN SOBRE LA REACCIÓN DE FENIL-LITIO CON CINAMALDEHÍDO EN THF.	35
Introducción	35
Influencia de cosolventes y aditivos sobre los estados de agregación y la reactividad.	38
Reacción entre cinamaldehído y fenil-litio	48
Influencia del agregado de litandos donores	50
1. Reacción en ausencia de ligandos	50
2. Reacción en presencia de TMEDA	51
3. Reacción en presencia de HMPA	54
4. Reacción en presencia de HMPT	58
Estudios de la degradación de THF por PhLi, catalizada por HMPA ...	62

Interpretación mecanística de los resultados obtenidos sobre el efecto de cosolventes y aditivos en la reacción de cinamaldehído con PhLi ..	65
Referencias	70

CAPÍTULO 3

INSERCIÓN DE NO EN AMIDUROS DE LITIO	72
Introducción	72
Química del óxido nítrico y especies relacionadas	74
Reacciones de nitrosación	82
Reacciones de nitrosación con compuestos organolíticos	85
Inserción de NO en la unión N-Li	86
Métodos de generación de óxido nítrico	87
Síntesis de N-nitrosaminas	89
Estructuras de amiduros de litio en solución	90
Estudios con dicitclohexilamiduro de litio	92
Estudios con otros amiduros de litio	95
Referencias	102

CAPÍTULO 4

REACCIONES DE N-NITROSAMINAS CON COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS	105
Introducción	105
Reacciones de N-nitrosaminas con compuestos organolíticos	106
Reacciones de N-nitrosodicitclohexilamina con compuestos organolíticos	106
Reacciones de N-nitrosociclohexilisopropilamina con organolíticos	113
Posible síntesis tandem de hidracinas sustituidas.....	114
Referencias	118

CAPÍTULO 5

REACCIÓN DE NO CON AMIDUROS DE LITIO, Y REACCIÓN DE DIALQUILNITROSAMINAS CON COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS. ESTUDIOS MECANÍSTICOS	120
Estudio computacional de la reacción de NO con amiduros de litio.....	120
Introducción	120
Cálculos computacionales de la reacción de NO con amiduros de litio.....	121
Estudio del estado de transición	133
Mecanismo de la inserción de NO en la unión N-Li	143
Reacción de N-nitrosodiclohexilamina con organolíticos. Estudio cinético y mecanístico	146
Estudio cinético de la reacción de N-nitrosodiclohexilamina, con BuLi en exceso	147
Mecanismo propuesto para la reacción de nitrosaminas con RLi	154
Referencias	162

CAPÍTULO 6

REACCIÓN DE NO CON AMIDUROS DE LITIO Y COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS: SÍNTESIS TANDEM DE HIDRACINAS	163
Introducción	163
Reacciones tandem con compuestos organolíticos	164
Reacción de amiduros de litio con NO y BuLi. Síntesis tandem de hidrazonas	168
Síntesis tandem de hidracinas a partir de N-nitrosaminas.....	175
Referencias	178

CAPÍTULO 7

PARTE EXPERIMENTAL	179
Procedimientos generales	179
Caracterización de compuestos	179
Generación / purificación de gases	181
Purificación de solventes	181
Purificación de reactivos	183
Preparación de compuestos organolíticos	184
Titulación de compuestos organolíticos	188
Reacciones con fenil-litio	190
Reacciones de NO con amiduros de litio	191
Reaccion de dicitohexilamiduro de litio con NO, en presencia de RLi (síntesis tandem de hidracinas)	193
Reacciones de N-nitrosaminas con RLi	194
Datos espectroscópicos	196
Reacciones con PhLi	196
Reacciones de amiduros de litio con NO	197
Reacciones de N-nitrosaminas con organolíticos	198
Referencias	202
ÍNDICE DE TABLAS	203
ÍNDICE DE FIGURAS.....	206
LISTADO DE COMPUESTOS NUMERADOS.....	208
RESUMEN.....	213

CAPITULO 1 – **ESTRUCTURA DE COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS.** **REACCIONES DE INSERCIÓN Y DE ADICIÓN**

Introducción:

Los compuestos organolíticos se encuentran entre los organometálicos más populares, debido a su muy amplia utilidad y versatilidad. El uso de los mismos se incrementó notoriamente en las últimas décadas, ocupando un rol día a día más importante; su importancia en Síntesis Orgánica es ampliamente reconocida¹; y en un review que hemos realizado recientemente se describen más de un centenar de nuevos ejemplos de aplicaciones sintéticas.²

La reactividad de estos compuestos como nucleófilos es muy notoria,³ los organolíticos representan el tipo de reactivo más conveniente como fuente de intermediarios carbaniónicos. También es destacable su papel como bases fuertes, capaces de remover protones de escasa acidez, reemplazándolos por átomos de litio, operación conocida como litiación (por ejemplo, protones unidos a C sp² de alquenos, o sp, de alquinos). Existen diversos trabajos recientes de litiaciones de alquenos y alquinos, que pueden llevarse a cabo con BuLi a bajas temperaturas.^{4,5} Así, por ejemplo, la desprotonación vinílica de cis-stilbeno se puede lograr fácilmente empleando sec-butil-litio (s-BuLi) en THF a -25 °C.⁵ Por otro lado, el protón alquínico de 10-etinil-2,5-dimetilazaferroceno puede ser fácilmente desprotonado por BuLi, en THF, a -78°C, y el alquínil-litiado correspondiente puede a su vez reaccionar posteriormente⁶.

La desprotonación directa de compuestos orgánicos por medio de organolíticos, seguida de la adición subsecuente de un electrófilo (p. ej., un aldehído o un halogenuro de alquilo) representa una estrategia muy eficiente

para la funcionalización de diversos sustratos.⁷ Dicha generación de compuestos litiados es altamente eficiente desde un punto de vista sintético, ya que se evitan pasos adicionales para funcionalizar el sustrato de partida.⁵ Asimismo, la litiación directa de compuestos arílicos o heteroarílicos seguida por el atrapamiento *in-situ* con electrófilos tiene amplia aplicación sintética.

El mecanismo de la litiación se interpretó por dos vías alternativas.⁷ En una hipótesis, el sustrato y la base forman un complejo por coordinación del litio con el par libre del grupo básico, complejación que brinda proximidad entre la porción carbaniónica y el hidrógeno ácido (complex-induced-proximity effect, CIPE), facilitando la metalación. La explicación alternativa asigna al grupo básico el rol de estabilizar el estado de transición para el paso de desprotonación, más que el de precomplejación, con lo cual la transferencia de un hidrógeno a la base está cinéticamente favorecida.

A medida que su uso se incrementa, se hace a su vez más importante el conocimiento de las estructuras de los organolíticos, en fase sólida y en especial en solución, debido a la relación que guarda la estructura con la reactividad (y en algunos casos con la selectividad) de los organolíticos.

En este capítulo nos centraremos, en primer lugar, en la estructura de los compuestos con uniones C-Li y N-Li. En la segunda parte abordaremos el tema de las reacciones de inserción y de adición de organolíticos a diferentes sustratos.

Estructura de compuestos organolíticos.

Compuestos con uniones C-Li

Es un hecho conocido que los compuestos organolíticos se encuentran normalmente asociados, en forma de agregados, tanto en solución como en estado sólido, e inclusive en fase gaseosa.⁸ Dicha característica ha sido establecida por diversos experimentos, tales como medidas coligativas, determinaciones estructurales de cristales por rayos X, espectroscopía de masa, y otras técnicas.⁹ A su vez, las evidencias experimentales de la existencia de los oligómeros de compuestos organolíticos puede ser complementada por estudios teóricos computacionales, tanto *ab-initio* como semiempíricos.

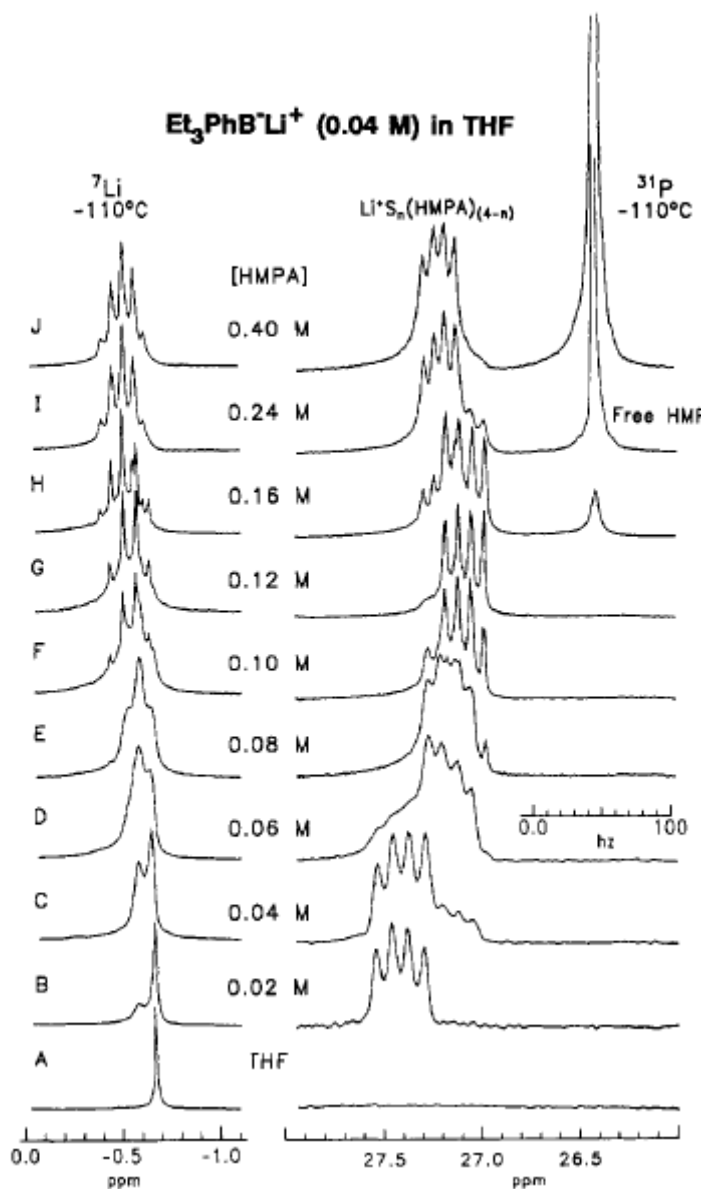
Desde varios años atrás, por medio de estudios de infrarrojo se dedujo que el metil-litio (MeLi) no existe como monómero, ni aún en fase gaseosa. Weiss y Lucken¹⁰ dedujeron que existe en forma de tetrámero a partir de resultados de difracción de rayos X. La agregación de los compuestos organolíticos les permite alcanzar un grado de estabilidad mucho mayor que el que tendrían como especies monoméricas, ya que los cationes litio, deficientes en electrones, se encuentran de este modo en cercanía a las zonas más ricas en densidad electrónica de las porciones carbaniónicas de las moléculas. En una molécula de RLi aislada, el número de electrones de valencia es demasiado bajo como para emplear todos los orbitales de valencia disponibles en enlaces de 2 centros y 2 electrones. En cambio, en los agregados (LiR)_n esta deficiencia electrónica se compensa por la formación de enlaces multicéntricos.

Los efectos de solventes son de gran importancia en la química de los organolíticos. Se sabe que éstos influyen dramáticamente los estados de agregación y la reactividad de los alquil-litios, de dialquilamidos de litio y de otros organolíticos.¹¹ El grado de asociación es mayor en solventes hidrocarbonados (como hexano, pentano, éter de petróleo), que proporcionan poca coordinación a los átomos de litio, que en solventes con capacidad donora de carga, como tetrahidrofurano (THF) y éter etílico (Et₂O), capaces de coordinar fuertemente con el litio y estabilizar más adecuadamente a los organolíticos en solución.¹² Los solventes hidrocarbonados involucran escasa o nula coordinación a los átomos de litio, y los efectos de solventes asociados consisten primariamente en polarización dieléctrica, interacciones dispersivas y cavitación.

La hexametilfosforamida, (HMPA) constituye el otro extremo. Ésta se coordina a los átomos de litio tan intensamente, que en condiciones adecuadas, es posible detectar acoplamiento Li-P a 2 enlaces ($^2J_{LiP}$) en RMN.¹³ En la figura 1 se observan los espectros de ⁷Li-RMN y ³¹P-RMN de soluciones de Et₃PhB⁻Li⁺ en THF, a -110°C, con cantidades crecientes de HMPA.¹⁴ En estas condiciones, el intercambio de ligandos de HMPA coordinada es suficientemente lento como para permitir diferenciar a la HMPA libre y coordinada. Puede observarse que, mientras que en ausencia de HMPA se observa un singulete para el ⁷Li-RMN, correspondiente a Li tetraédricamente solvatado por THF, al añadir HMPA el singulete se desdobra progresivamente (al ir aumentando la concentración de HMPA), observándose las señales de una serie de complejos de coordinación conteniendo entre 1 y 4 moléculas de

HMPA unidas al Li. También se evidencia la presencia de estos complejos en el ^{31}P -RMN, desde que se comienza a añadir HMPA.

Figura 1. Espectros de ^7Li -RMN y ^{31}P -RMN de soluciones de $\text{Et}_3\text{PhB}^-\text{Li}^+$ en THF, a -110°C , con cantidades crecientes de HMPA.



Los éteres, como el THF son intermedios en su afinidad por el litio. Desafortunadamente, los ligandos como THF y Et_2O usados normalmente como solventes en reacciones con organolíticos dan lugar a la formación de

complejos con uniones metal-ligando lábiles, y el intercambio de éstas es lo suficientemente rápido (en la escala de tiempo de RMN) como para poder observarse con esta técnica.¹⁵

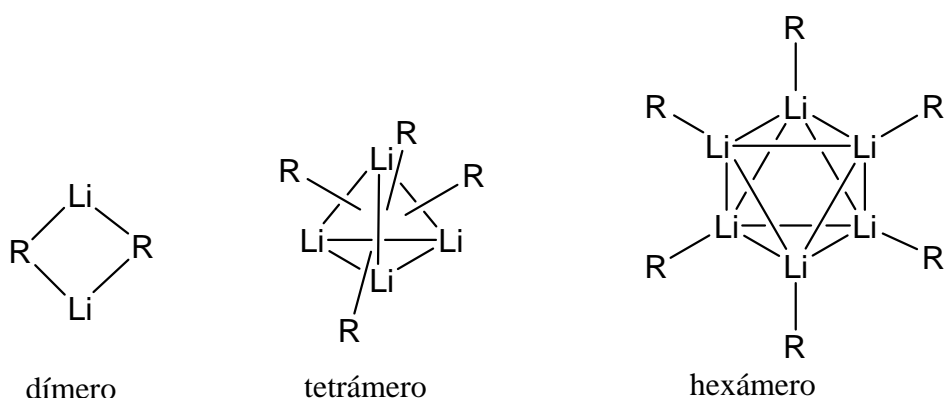
La mayor parte de los compuestos alquil-líticos son hexaméricos en solución (en solventes poco polares), excepto cuando presentan ramificaciones en posiciones α o β , por efecto de las cuales forman agregados tetraméricos, aunque cuando el grupo alquilo es muy grande (como en el caso de mentil-litio y benzil-litio),⁹ pueden formar agregados menores.

El BuLi forma agregados hexaméricos en solución en hexano, mientras que en Et₂O forma tetrámeros, y en THF, que posee mayor capacidad donora que el Et₂O, existe en forma de tetrámeros y dímeros, en equilibrio.¹⁶ El MeLi es tetramérico en solución 0.6M en THF a 193°K.¹¹

El grado de agregación también es dependiente de la estructura (y del impedimento estérico) del organolítico en cuestión. Por este motivo, en THF el MeLi es tetramérico, el BuLi existe como especies diméricas y tetraméricas en equilibrio, el s-BuLi está presente en forma de monómeros y dímeros, y el ter-butillitio (t-BuLi), el más impedido, es monomérico.^{11,17}

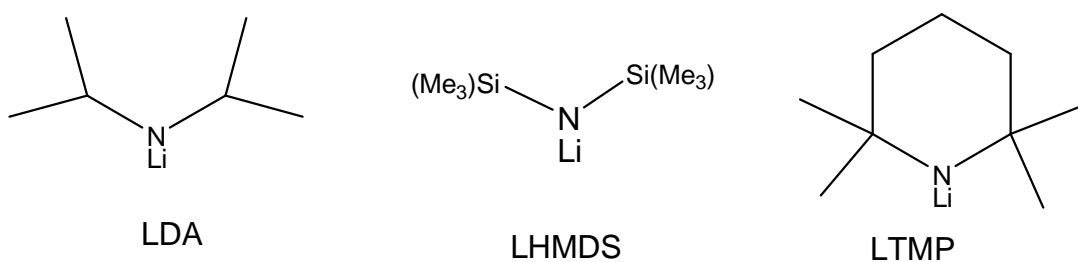
En la figura 2 se muestran conformaciones dimérica, tetramérica y hexamérica adoptada comúnmente por muchos alquil-litios en solución.¹⁸ R representa al grupo alquilo.

Figura 2. Algunas estructuras adoptadas por diversos alquil-litios.



Compuestos con uniones N-Li.

Los dialquilamiduros de litio son bases fuertes pero relativamente no nucleofílicas, que como tal se emplean extensivamente en síntesis orgánica. Si bien superficialmente son similares, el diisopropilamiduro de litio (LDA), la tetrametildipiperidida de litio (LTMP) y la hexametildisilacida de litio (LHMDS) se ha demostrado recientemente que exhiben diferente reactividad y estereoselectividad, tanto empleándose solas, como en combinación con otros organolíticos, en forma de agregados mixtos.¹⁹



El LDA es frecuentemente el agente de elección para reacciones que requieren una base fuerte. El gran impedimento estérico convierte al LDA en una base no nucleofílica con diversas aplicaciones.^{20,21,22,23} Estudios muy recientes describen las características especiales de LDA como agente metalante, tanto sólo ^{24,25} como en combinación con alquil o aril-litios.^{26,27} Al

igual que los análogos con uniones C-Li, los amiduros de litio forman agregados en solución, lo cual les permite alcanzar una mayor estabilidad. Se emplean generalmente en éteres (THF, Et₂O, DME).

Estructuras cristalinas de N-Li: Además de su utilidad como bases fuertes no nucleofílicas, los amiduros de litio tienen interés *per se* por su potencial uso como reactivos de construcción de moléculas que incorporan su estructura en el producto final. Esto es muy importante en Síntesis Orgánica, especialmente desde el punto de vista de la “Química Sustentable” (Green Chemistry), en la que uno de los principios fundamentales es la llamada “economía de átomos”. Como se verá en los capítulos 3 y 5, éste es también uno de los objetivos que se estudiaron en la reacción de inserción de NO en la unión N-Li, en la presente Tesis.

La estructura de los amiduros de litio, ha sido mucho menos estudiada que la de los compuestos C-litiados. A modo de ejemplo cabe citar que en un review publicado en 1980 solamente aparece un amiduro de litio, el trimero [LiN(SiMe₃)₂]₃.²⁸ Por el contrario, la década siguiente, se caracterizó por un intensivo estudio de diversos amiduros en estado sólido y los dos reviews aparecidos 11 años después, describen la mayor parte de estudios estructurales de amiduros de litio realizados hasta la fecha.²⁹ Por otro lado, y gracias a los recientes desarrollos especialmente en espectroscopía de RMN de diversos núcleos y de gran rapidez, los estudios estructurales en la actualidad, están dedicados a investigar las estructuras en solución, especialmente sus estados de agregación según los solventes y ligandos, como se describe en el capítulo 2.

Los amiduros de litio se caracterizan por su fuerte tendencia a asociarse. Un review^{29a} describe detalladamente las distintas estructuras y las hipótesis, aún controversiales, sobre los factores que deciden la manera como los amiduros resultan asociados. Amiduros monoméricos, solamente se observan con sustituyentes muy voluminosos sobre el átomo de N y/o con moléculas donoras que se coordinan fuertemente con el Li.

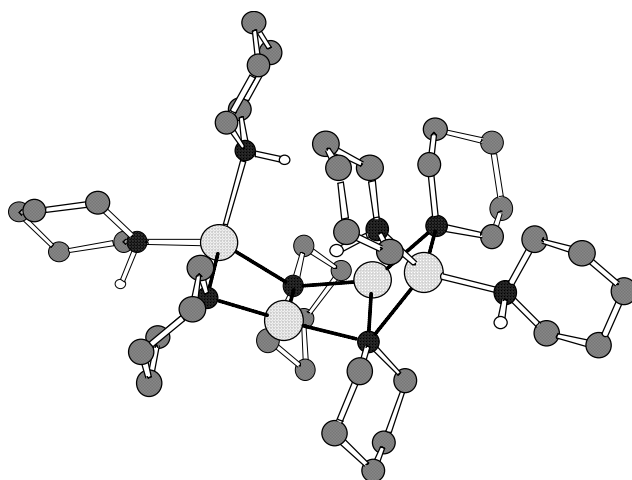
La unión N-Li tiene mayor carácter polar que la unión C-Li,. Sin embargo, solamente en cristalización con un éter corona, en el caso de [Li(12-crown-4)₂][N(SiPh₃)₂], se pudo lograr una completa separación del catión de Li, en este caso el Li está penta-coordinado, con el N y los 4 átomos de O en una estructura pirámide cuadrada.³⁰

Estructuras dimericas son las más simples que, usualmente, presentan los amiduros de litio, muchas veces involucrando también moléculas de solvente cuando se usan solventes donores, las longitudes de unión están usualmente en el rango 1.90-2.0 Å. La dimerización es vía un anillo central del tipo (LiN)₂ (con ángulos de unión, LiNLi, muy estrechos, en el rango 74-79°), los átomos de O se sitúan por afuera y están también coordinados al átomo de Li. Algunos agregados mayores se han observado aunque son muy escasos, solamente se conocen 3 trímeros, con un anillo central planar (LiN)₃ con ángulos internos de aproximadamente 144° en el Li y 95° en el N.

Revisten especial interés por sus implicaciones en Síntesis Orgánica, la formación de *agregados mixtos* involucrando, no solo moléculas de solvente, sino también otras moléculas donoras presentes en el medio de la reacción durante la preparación y cristalización de amiduros de litio. En estudios de inserción de CO en la unión N-Li de diversos amiduros de litio realizados en

nuestro laboratorio, se observó que los amiduros preparados a partir de piperidina y de morfolina, presentaban un comportamiento completamente anómalo con respecto a los obtenidos con amiduros de aminas alquílicas no-cíclicas.³¹ Una investigación exhaustiva de condiciones de reacción, permitió postular la posible existencia de *agregados mixtos* involucrando una molécula de amina por cada molécula de amiduro, i.e. una relación 1:1. No existía ningún antecedente en la literatura sobre este tipo de agregados, por lo que se intentó su cristalización cuidadosa para la determinación estructural por rayos X. La figura 3 muestra la estructura obtenida que resultó ser tetramérica.

Figura 3. Estructura cristalina del agregado mixto entre piperidina y piperidil-litio.



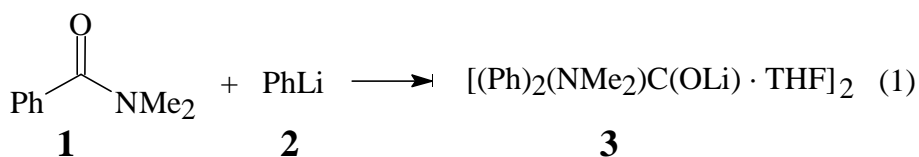
La disposición central de los átomos obtenida en esta estructura, permitió decidir entre dos propuestas controversiales: una de ellas proponía una estructura en forma de anillo y la otra una estructura “escalonada”. Puede observarse en la figura que los átomos centrales N1-N4 y Li1-Li4 (intercalados,)

muestran una estructura escalonada (uniones punteadas), lo cual coincide con cálculos computacionales realizados sobre amiduros más sencillos.³² Los cálculos demostraron que la alternativa, una estructura cíclica de 8-miembros tiene una energía 17.1 kcal/mol mayor. Puede observarse que el tetramero [pip-Li: pip-H]₄ no es simétrico con respecto a la disposición de las moléculas de piperidina (pip-). Puede observarse que éstas se coordinan a los átomos de Li más externos del anillo central (dos de cada lado). El anillo interior no es planar y provocaría gran impedimento estérico que se coordinaran moléculas de piperidina también en los átomos de Li centrales. Las uniones N-Li están en el rango 1.95-2.04 Å, las uniones centrales son las mayores (2.03-2.07 Å) ; el ángulo Li-N-Li es de 76.3°, mientras el de N-Li-N es mayor (101.5°).

La relevancia de este estudio, además de la estructura *per se*, reviste en que es el primer *agregado mixto* de la literatura (oligómero amiduro de litio:amina), resuelve la controversia entre estructuras cíclicas y escalonadas, está confirmado con cálculos computacionales y, fundamentalmente, es consistente con las estructuras postuladas a partir de reacciones estudiadas con interés sintético. La importancia de estos agregados en dirigir la reacción hacia una dirección determinada se discute en el cap. 2, ya que los mismos permanecen aún en solución.

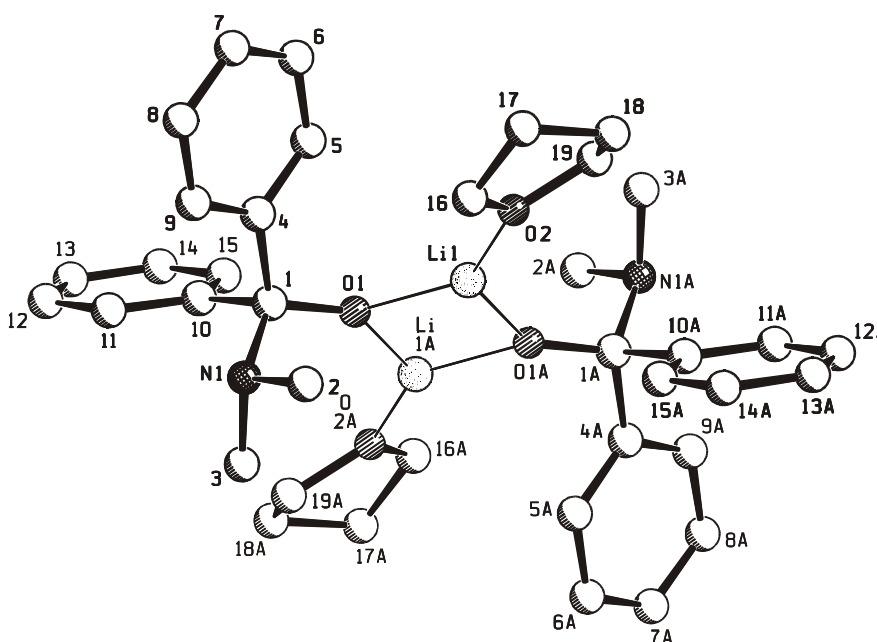
Especial interés ha despertado en los últimos años, la determinación estructural de posibles *intermediarios de reacción* que involucran compuestos N-Li. Suelen ser estructuras inestables, y su caracterización requiere de técnicas laboriosas y muy cuidadosas, pero cuando pueden determinarse constituyen una evidencia poderosa sobre el mecanismo de reacción. En estudios de inserción de CO en la unión N-Li realizados en nuestro laboratorio

se postuló un posible intermediario tetrahédrico para la formación de la formamida. Para la síntesis de dicho intermediario se propuso un camino retrosintético, mediante la reacción de N, N-dimetilbenzamida, **1**, y fenil-litio, **2**, se obtuvo el intermediario **3**, y la determinación por rayos X demostró que se obtenía en forma dimérica, incluyendo además, una molécula de solvente. (ec. 1)



La estructura dimérica muestra a los átomos de Li, unidos a los O aniónicos, O1 y O1A, y al O de una molécula de THF (O2 y O2A), dando cationes Li tri-coordinados lo cual se ha observado muy raramente.³³ Es interesante destacar que en la estructura dimérica permanece una molécula de THF asociada a cada especie proveniente del PhLi (Fig. 4)

Figura 4. Estructura cristalina del intermediario **3**.



Otro punto de interés para esta Tesis es la conformación de los grupos dimetilamino; los átomos de N no están coordinados a los cationes Li lo que, normalmente, es muy favorable. Por el contrario, los pares electrónicos aislados de los átomos de N en **3**, están perfectamente situados para una interacción con los orbitales σ^* de la unión C-O (“efecto anomérico”). Intermediarios de este tipo son muy significativos en las reacciones de ésteres, cloruros de ácido, etc. con nucleófilos *in vitro* y también tienen importancia en estudios *in vivo*, especialmente en las interacciones con funcionalidades peptídicas.

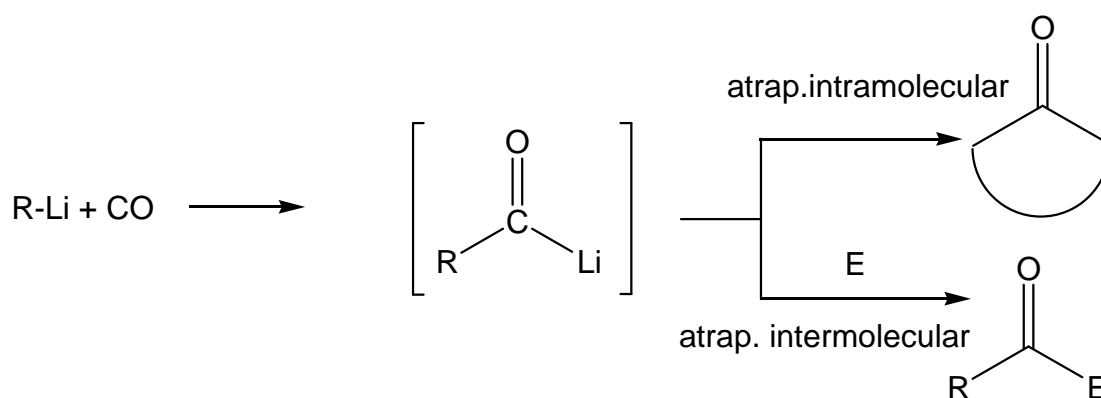
Como se discute en el capítulo 2, la tendencia a la asociación de los amiduros de litio, permanece aún en solución. A pesar de que la interacción con solventes donores es muy fuerte en solución, es muy sorprendente que muchas veces la auto-asociación para formar estructuras diméricas, y aún la asociación con moléculas de amina libre (proveniente del reactivo) formando *agregados mixtos* compite con estados de agregación incluyendo de (1 a n) moléculas de solvente y/o co-solvente. Esto tiene efectos muy peculiares en la reactividad y regioselectividad, y muchas veces permite re-direccionar la reacción hacia fines sintéticos más interesantes.

Reacciones de inserción y de adición

Inserción de CO a uniones C-Li

La reacción de compuestos organolíticos con CO es considerada una importante estrategia para introducir grupos carbonilo en moléculas orgánicas;³⁴ ha sido extensamente estudiada en nuestro laboratorio,³⁴ y fue aplicada recientemente en interesantes secuencias tandem.^{2,35} El primer

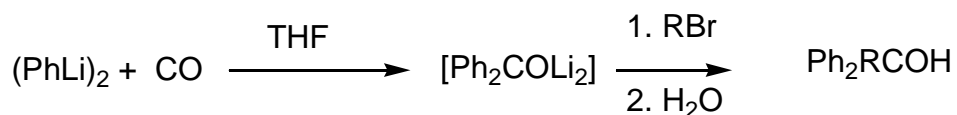
estudio de esta reacción, realizado en la década del 70, arrojó resultados que fueron muy interesantes desde el punto de vista mecanístico, pero considerados de escasa utilidad sintética, como consecuencia de la alta reactividad del intermediario inicial (especie acil-litio).³⁶ No obstante, posteriormente se desarrollaron metodologías apropiadas para la carbonilación primaria de organolíticos por medio del atrapamiento *in-situ* intra o intermolecular del intermediario, formando intermediarios de gran potencialidad sintética (esquema 1):^{37, 38}



Esquema 1

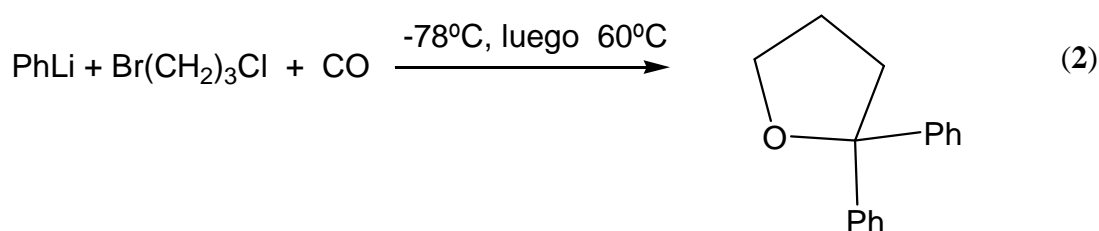
Esta secuencia tandem de compuestos organolíticos con monóxido de carbono seguida por la reacción de electrófilos adecuados, E, provee una herramienta muy útil para la síntesis de una amplia variedad de moléculas conteniendo uno o más grupos carbonilo. La utilidad sintética de la carbonilación de diversos organolíticos se demostró ampliamente.^{34,39,40}

Los aniones acilo son de interés primario por su capacidad como agentes nucleofílicos poderosos. Esta alta reactividad ha sido empleada de modo constructivo para diversas aplicaciones sintéticas. Así, por ejemplo, pueden obtenerse difenilalquilcarbinoles (Ph_2RCOH), por carbonilación de PhLi en THF, en presencia de un bromuro de alquilo apropiado (esquema 2).

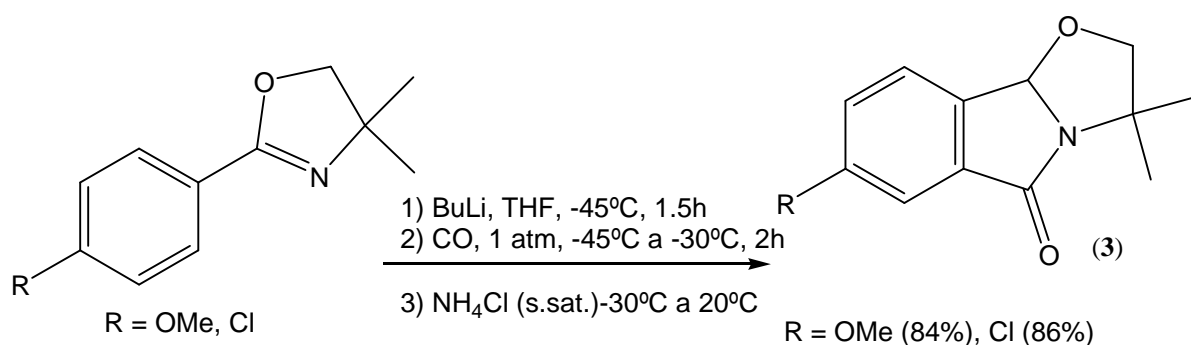


Esquema 2

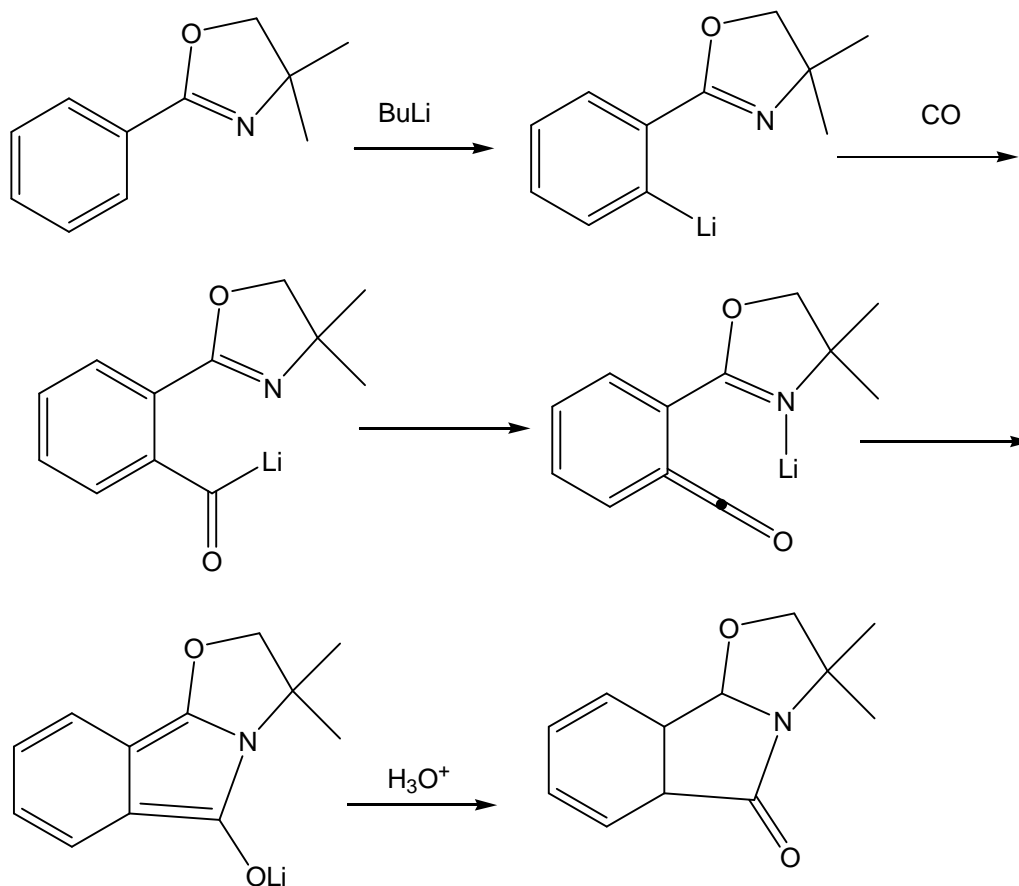
Esta reacción ha sido fácilmente extendida para la obtención de éteres cíclicos sustituidos (ecuac. 2).³⁴



Murai y colaboradores⁴¹ desarrollaron una interesante metodología para la síntesis de compuestos tricíclicos sustituidos, (ecuac. 3)

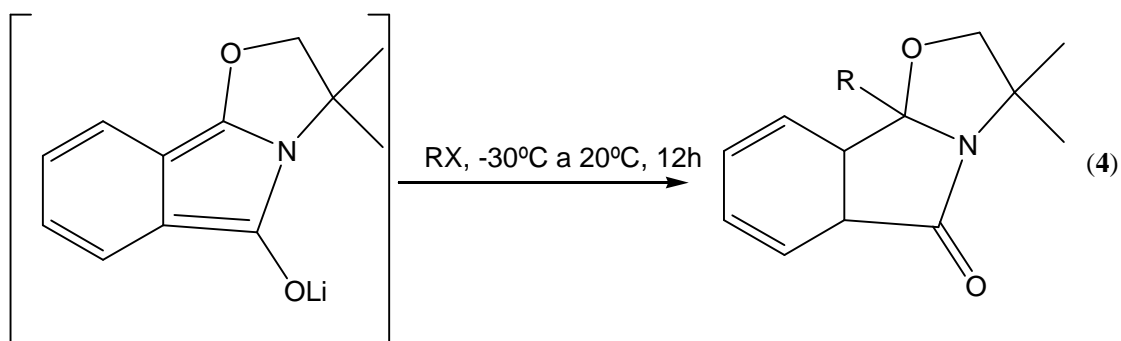


La reacción procede vía ciclización intramolecular de un intermediario aroil-litio, que da lugar a la formación de un dienolato tricíclico, que tras el quenching da lugar a la formación del producto (en el esquema 3 se muestra con R=H):



Esquema 3

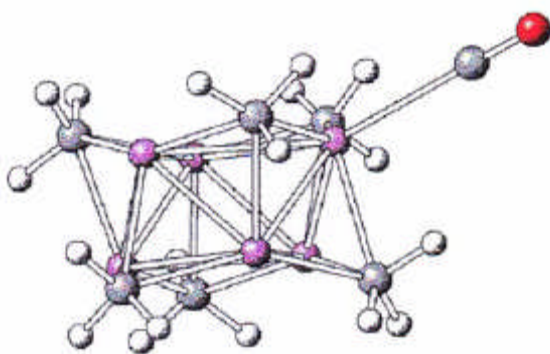
A su vez, el dienolato puede reaccionar con diversos electrófilos, como bromuros y ioduros, dando lugar a derivados sustituidos con diversos grupos R (ecuac. 4):



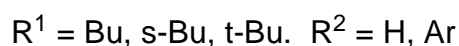
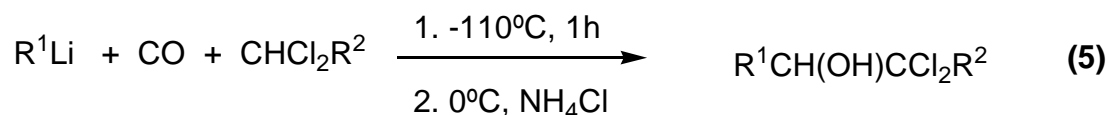
El MeLi , hexamérico, resulta un modelo apropiado para la simulación de reacciones de organolíticos hexaméricos con CO . Por reacción con MeLi se

forma un carbonil-litio, que reordena a acetil-litio por medio de una inserción formal de CO en la unión C-Li, en una reacción exotérmica de -12.2 kcal/mol.⁴² Por medio de cálculos DFT, empleando una base B3LYP/6-31G**, pudo comprobarse recientemente que la estructura hexamérica para el MeLi es la más favorecida como el reactivo de partida, por sobre estructuras tetraméricas. En la figura 5 se muestra el agregado formado:

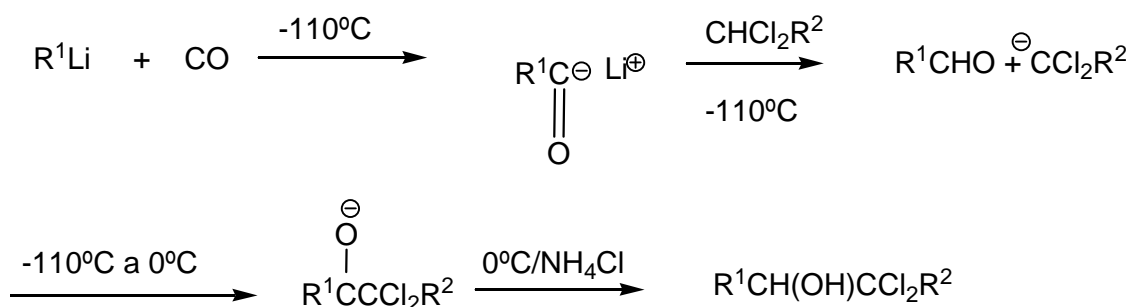
Figura 5. Aducto hexamérico de MeLi con CO.



El empleo de reactivos acil-aniónicos, generados por medio de la carbonilación de reactivos organometálicos con monóxido de carbono ha demostrado ser un área de investigación muy prometedora.⁴³ Una interesante aplicación de la química de estos iones es la reacción de organolíticos con CO y cloruros de metileno, que da lugar a la formación de dicloroalcoholes (ecuac. 5)



La reacción se presume que ocurre a través de la formación de un aldehído intermediario, formado por abstracción de un protón del cloruro de metileno, por parte del anión acilo formado inicialmente. El mecanismo que se propone se muestra en el esquema 4.⁴³



Esquema 4

Pudo observarse asimismo, que se obtienen rendimientos mejores de los alcoholes correspondientes generando el acil-litio en presencia de CHCl_2R^2 , que los que se obtienen generando el acil-litio y agregando posteriormente CHCl_2R^2 .

Adiciones de organolíticos a uniones C=O:

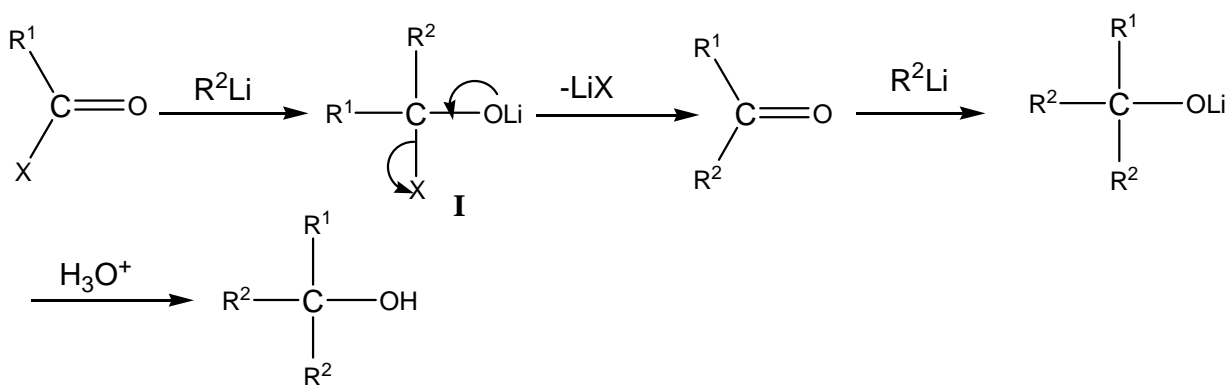
Las adiciones de compuestos organolíticos a grupos carbonilo representan uno de los tipos más representativos de reacciones involucrando a estos compuestos, y los trabajos publicados referentes a la aplicación sintética de estas adiciones son muy numerosos.

No obstante, la adición de organolíticos a cetonas muy impedidas o fácilmente enolizables tiende a ser problemática.⁴⁴ Buhler realizó extensos estudios acerca de la adición de BuLi y t-BuLi (como compuestos alquil-líticos

modelo) para el estudio de la adición de estos organometálicos a aldehídos y cetonas.⁴⁵ En general, en sus estudios obtuvo los mejores resultados realizando la adición del compuesto carbonílico a soluciones del organolítico en hexano o éter, a -78°C , seguido de agitación vigorosa, y permitiendo a la mezcla templarse hasta temperatura ambiente. Este método da muy buenos resultados en el caso de la adición de BuLi a cetonas, pero en el caso de t-BuLi las reacciones de enolización compiten fuertemente (44% de enolización para la ciclohexanona, p. ej.).

Esto ha llevado a desarrollar diversas metodologías destinadas a reducir la basicidad o a aumentar la nucleofilicidad de los compuestos organolíticos. Lecomte y colaboradores⁴⁴ estudiaron más recientemente la adición de ambos organolíticos a diversas cetonas, en diferentes condiciones. En general obtuvieron los mejores resultados trabajando en solventes de baja polaridad (tolueno, o mezclas de éste con Et_2O), a temperatura ambiente.

Las reacciones de compuestos organolíticos con derivados de acilo, RCOX , donde X representa un buen grupo saliente, procede de la forma que se describe a continuación (esquema 5):⁴⁶

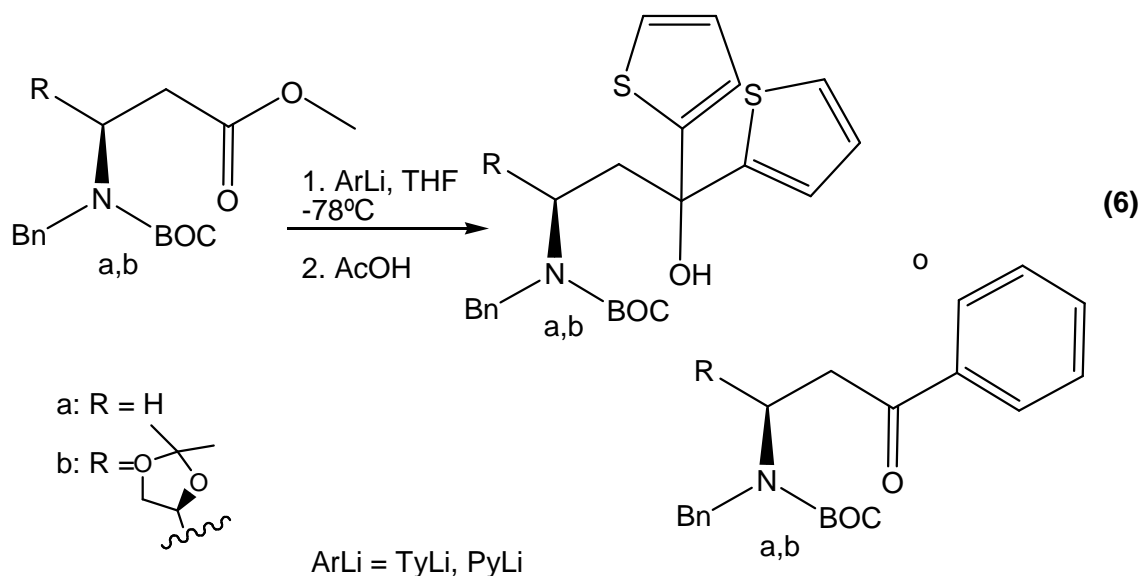


Esquema 5

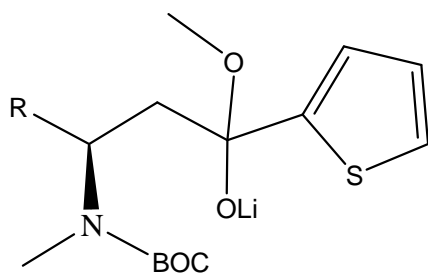
Por la adición de una molécula de organolítico se forma un intermediario, I. Si X es un buen grupo saliente (como sucede en el caso de los ésteres y halogenuros de acilo), se produce la eliminación de éste, formándose una cetona. A su vez esta cetona puede ser atacada por otra molécula de organolítico, formando un alcohol.

La elevada reactividad de los organolíticos permite la reacción con compuestos carbonílicos poco activados, como las amidas y ácidos carboxílicos. Los aductos de los organolíticos con amidas N,N disustituidas son comparativamente estables, (siendo X = NRR' un mal grupo saliente),^{46a} lo que permite en muchos casos evitar la eliminación y subsecuente formación de alcohol (mostrada en el esquema 5). Por este motivo, las amidas reaccionan con compuestos organolíticos dando preferentemente cetonas tras la hidrólisis. Los ácidos carboxílicos presentan un comportamiento similar.

Estas variantes mecanísticas pueden ilustrarse con los resultados de Costa y colaboradores,⁴⁷ quienes realizaron un estudio sobre la adición de 2-litiotiofeno (TyLi) y 2-litio piridina (PyLi) a β -aminoésteres N-sustituídos, en el que puede observarse que la naturaleza del producto obtenido depende del organolítico empleado. Empleando TyLi, el producto principal obtenido es el alcohol terciario, mientras que empleando PyLi se arriba a la obtención de cetonas (ecuac. 6):

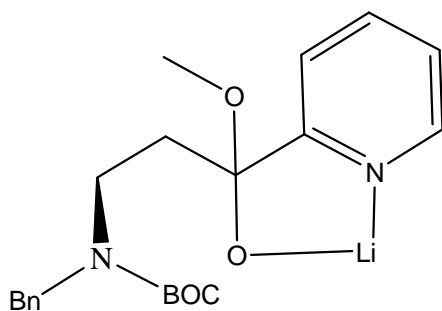


Dado que empleando TyLi se obtuvieron exclusivamente alcoholes terciarios, se propuso que en la reacción intervendría el siguiente intermediario:

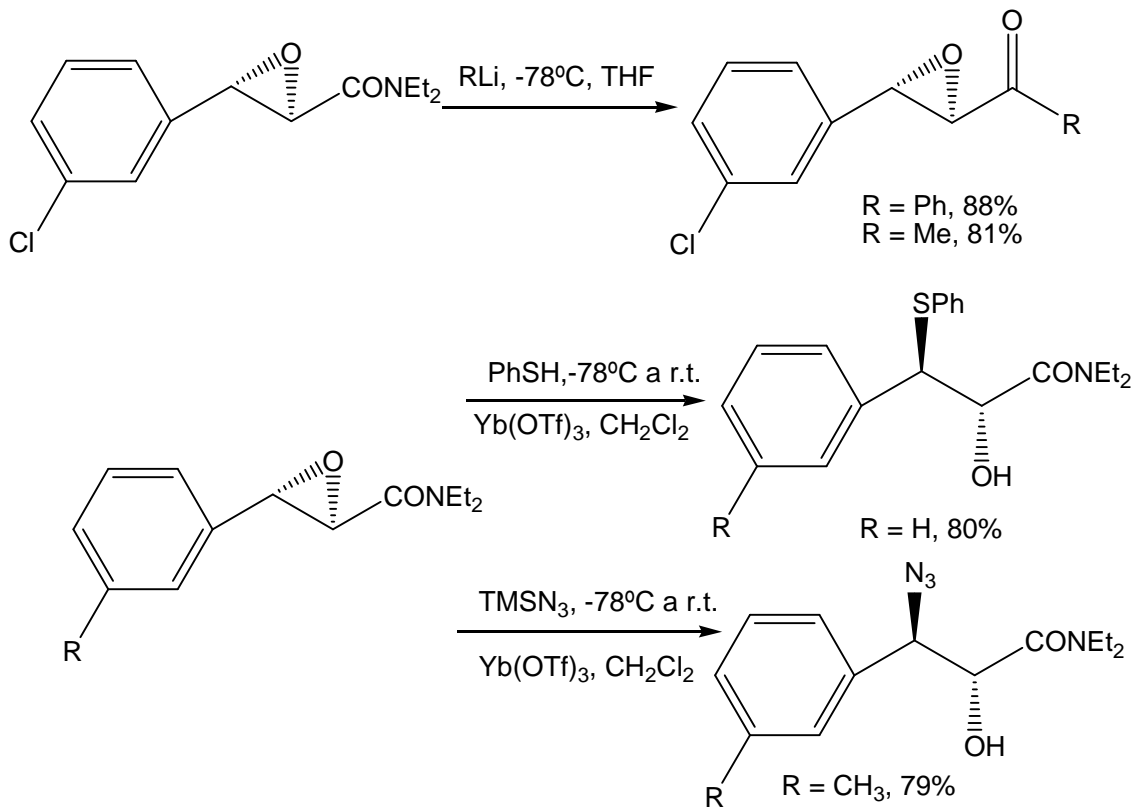


Como el átomo de N se encuentra protegido y por lo tanto no es básico, y el átomo de S del grupo tionilo tiene poca afinidad por el Li, este intermediario no estaría estabilizado, y descompondría en el medio de reacción, originando las correspondientes cetonas, que al ser atacadas por otro TyLi darían origen a los alcoholes terciarios observados.

Por otro lado, la formación de cetonas exclusivamente observada en la adición de PyLi, sugiere la intervención de otro tipo de intermediario, con la estabilización del alcóxido de litio intermediario por el N del grupo piridilo.

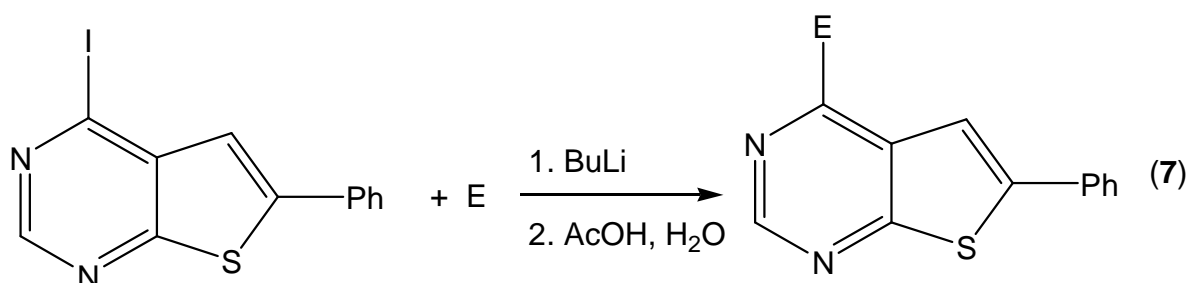


Una interesante aplicación de la adición de organoliticos a amidas que, a su vez, muestra la sensibilidad de organolíticos a la presencia de aditivos, constituye la reacción de epoxiamidas con organolíticos.⁴⁸ Empleando THF, a -78°C , puede evitarse el ataque del organolitico (MeLi, PhLi) al epóxido, (lo que provocaría su apertura), obteniéndose epoxicetonas. Empleando, por el contrario, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, se cataliza la apertura del epóxido, con completa regioselectividad en la posición C_3 (esquema 6).



Esquema 6

Las reacciones de intercambio metal-halógeno han evolucionado en las últimas décadas como métodos muy versátiles, y se ha puesto especial atención en el uso de heterociclos π -deficientes litiados, en reacciones de acoplamiento o en reacciones de adición nucleofílica.⁴⁹ En estos casos, el Li es introducido por medio de una reacción de intercambio metal-halógeno, partiendo del halogenuro del compuesto heterocíclico. En un informe reciente, se describe el uso de intermediarios organolíticos obtenidos a partir de intercambio metal-halógeno de 4-iodo-6-feniltieno[2,3-d]pirimidina bajo condiciones tipo Barbier⁵⁰ (llevando a cabo la reacción en presencia de un electrófilo), en reacciones con aldehídos, formando los correspondientes alcoholes (ecuac. 7):⁴⁹

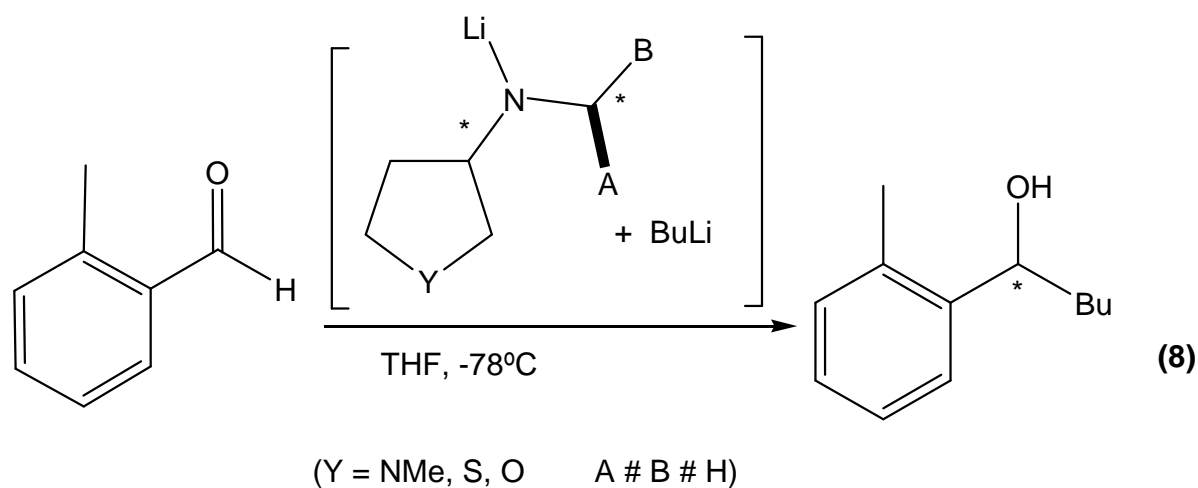


E	R%
4-MeOPhCHO	57
3-ClPhCHO	52
c-hexil-CHO	65
HCO ₂ Et	25

Se obtienen rendimientos entre moderados y buenos, empleando diversos electrófilos, E.

Dada la naturaleza quiral de la gran mayoría de las moléculas biológicamente activas, día a día son mayores los esfuerzos por desarrollar

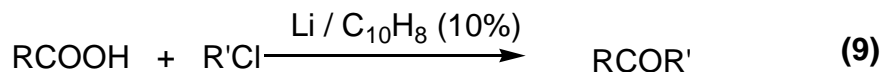
metodologías basadas en adiciones de organometálicos en entornos quirales. Maddaluno y colaboradores⁵¹ publicaron recientemente un trabajo en el que se describe el uso de amiduros de litio con sustituyentes heterocíclicos quirales, para su empleo en adiciones enantioselectivas de organolíticos a o-tolualdehído. Para ello se sintetizaron estructuras basadas en 3-aminopirrolidinas (3APs), 3-aminotetrahidrotiofenos (3ATTs) y 3-aminotetrahidrofuranos (3ATFs). Se llevó a cabo la adición de BuLi a o-tolualdehído (ecuac. 8):



Se emplearon diversos grupos A y B (alquilos, arilos). Los excesos enantioméricos obtenidos en todos los casos fueron superiores al 80%, dependiendo de la configuración absoluta del sustituyente quiral del amiduro, y los rendimientos fueron buenos en todos los casos.

La adición de organolíticos a ácidos carboxílicos es un procedimiento empleado para la síntesis de cetonas.⁵² No obstante, la preparación de cetonas por esta vía sólo puede ser realizada (en general) bajo reflujo prolongado, usando sonicación o en presencia de cloruro de cerio (III).⁵³ Yus y colaboradores describen una metodología de síntesis de cetonas, a partir de

ácidos carboxílicos y derivados clorinados, que emplea condiciones más suaves (ecuac. 9):⁵³



R = Ph, Pr, c-Pr, Me₂C=CH, MeCH=CHCH=CH, PhCH=CH

R' = Bu, s-Bu, t-Bu, Ph, Me₂C=CH

Pueden obtenerse rendimientos entre moderados y buenos de las correspondientes cetonas, en 2 h de reacción a temperatura ambiente. Se presume que el carboxilato generado *in situ* reacciona con el organolítico, formado por una rápida litiación del sustrato clorado, catalizada por el naftaleno, en un proceso tipo Barbier.

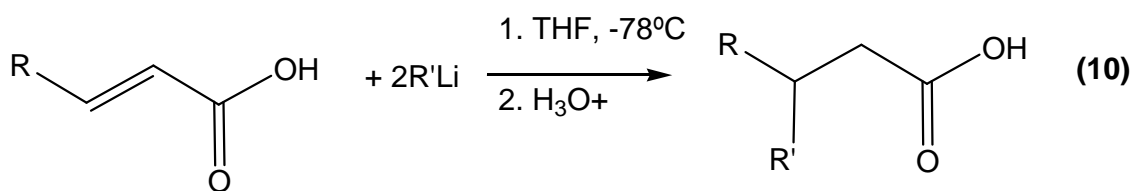
Adiciones de organolíticos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados:

En general, los compuestos organolíticos se adicionan al grupo carbonilo de compuestos carbonílicos α,β-insaturados, dando adición 1,2- preferentemente sobre la adición 1,4- (adición de Michael). Mientras que la utilidad sintética de la adición 1,2- de compuestos organolíticos está bien establecida, el uso de estos nucleófilos duros en adiciones 1,4- de cetonas es más limitado.⁵⁴

En general, se requieren condiciones especiales de reacción para lograr la adición conjugada, y dada su alta potencialidad en síntesis orgánica, actualmente se realiza activa investigación con este propósito. Sikorsky y Reich⁵⁵ publicaron un interesante trabajo donde puede apreciarse la forma en que cambia el curso de la reacción (la regioselectividad) de acuerdo con las

condiciones de reacción, en la adición de organolíticos sustituidos con azufre a 2-ciclohexenona (ver discusión en cap. 2, ecuación 2).

Mestres y colaboradores⁵⁶ realizaron un estudio de la adición de diversos organolíticos a varios ácidos carboxílicos α,β -insaturados. Pudieron observar que varios organolíticos (primarios, secundarios, terciarios, así como PhLi) se adicionan convenientemente a ácidos 2-alquenoicos no sustituidos, dando lugar a productos de adición conjugada como principales productos, con rendimientos de 40 a 77% (ecuac. 10):

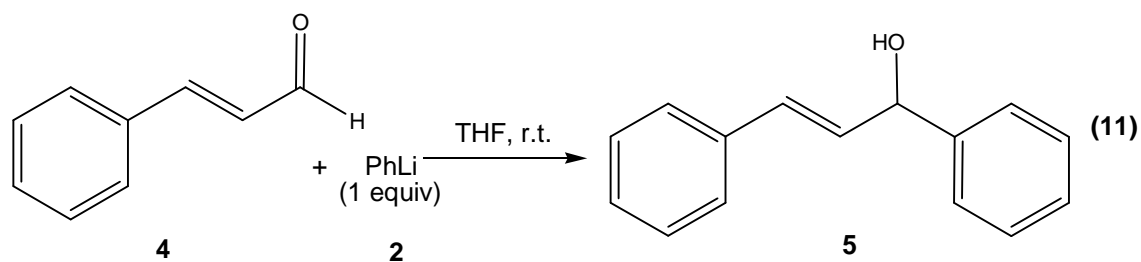


R = H, Me, Et, Pr

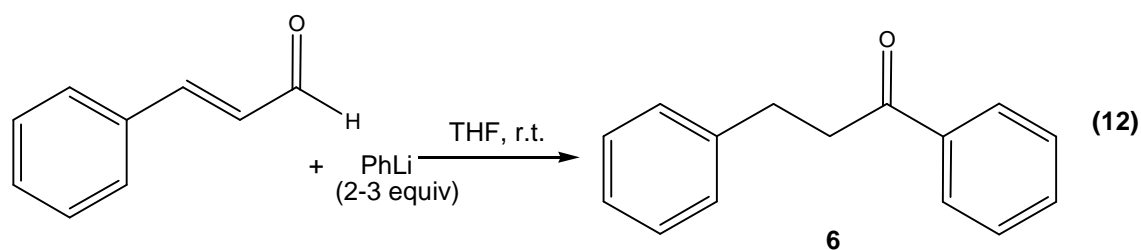
R' = Me, Bu, s-Bu, t-Bu, Ph

La adición se lleva a cabo a baja temperatura (-78°C). Se requieren dos equivalentes de organolítico, ya que uno se emplea en desprotonar al ácido, proceso cinéticamente favorecido con respecto a la adición del organolítico.

Asimismo, cabe mencionar que otro ejemplo interesante lo constituye la reacción de cinamaldehído, **4**, con PhLi, **2**, cuyo estudio se realizó en nuestro laboratorio. Empleando cantidades estequiométricas de **2** y **4** se obtiene el producto esperado de adición 1,2-, el E-1,3-difenil-2-propen-1-ol, **5** (ecuac. 11):^{57,58}



Sin embargo, empleando excesos mayores de PhLi (2 ó 3 equivalentes) el curso de la reacción cambia drásticamente, obteniéndose un producto inusual, la dihidrochalcona (1,3-difenil-2-propen-1-ona), **6**, como producto principal, con muy buenos rendimientos (ec. 12).

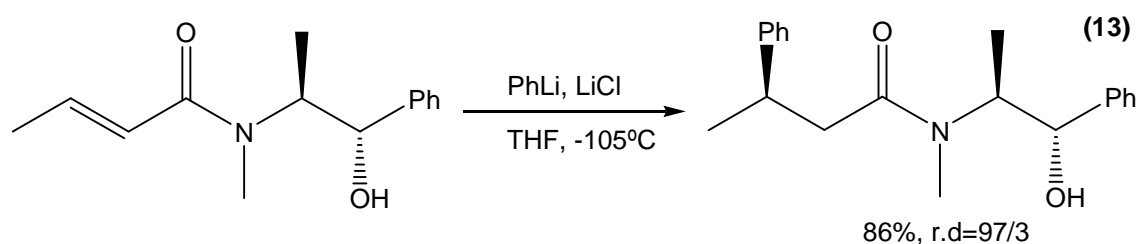


Debido a su gran interés, tanto mecanístico como sintético, los efectos de solventes y cosolventes sobre esta reacción, como así también los efectos de agregación, se estudiaron en la primera parte de esta Tesis y se describen con mayor detalle en el capítulo 2.

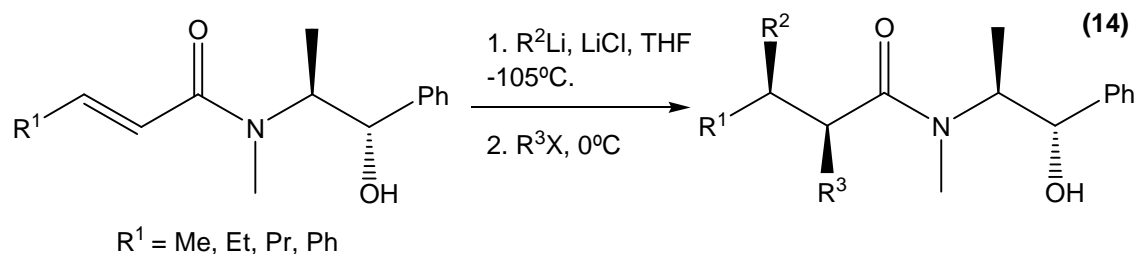
La adición conjugada asimétrica, que es una de las metodologías más versátiles para la formación estereocontrolada de uniones C-C o C-X, se convirtió en una herramienta de amplia utilidad para iniciar transformaciones asimétricas en tandem, debido a la formación de un enolato intermediario, quiral, con potencial para sufrir diversas reacciones: α -alquilación, reacción aldólica, Manich, Michael o similar.⁵⁹

En un trabajo reciente se describe el uso de derivados de pseudoefedrina como auxiliares quirales muy eficientes en reacciones de tipo

aza-Michael asimétricas.⁵⁹ Después de ensayar diversos reactivos organometálicos bajo diferentes condiciones de reacción, se encontró que la adición de 2 equivalentes de PhLi en THF, a -105°C, en presencia de 5 equivalentes de LiCl, da lugar a una adición limpia en un corto tiempo de reacción (10 min), con una excelente diastereoselectividad, y sin observarse trazas de productos de adición 1,2- (ecuac. 13):



Se ensayó asimismo la secuencia tandem de adición, seguida por el atrapamiento con un electrófilo, dando lugar a compuestos α,β -sustituídos (ecuac. 14):

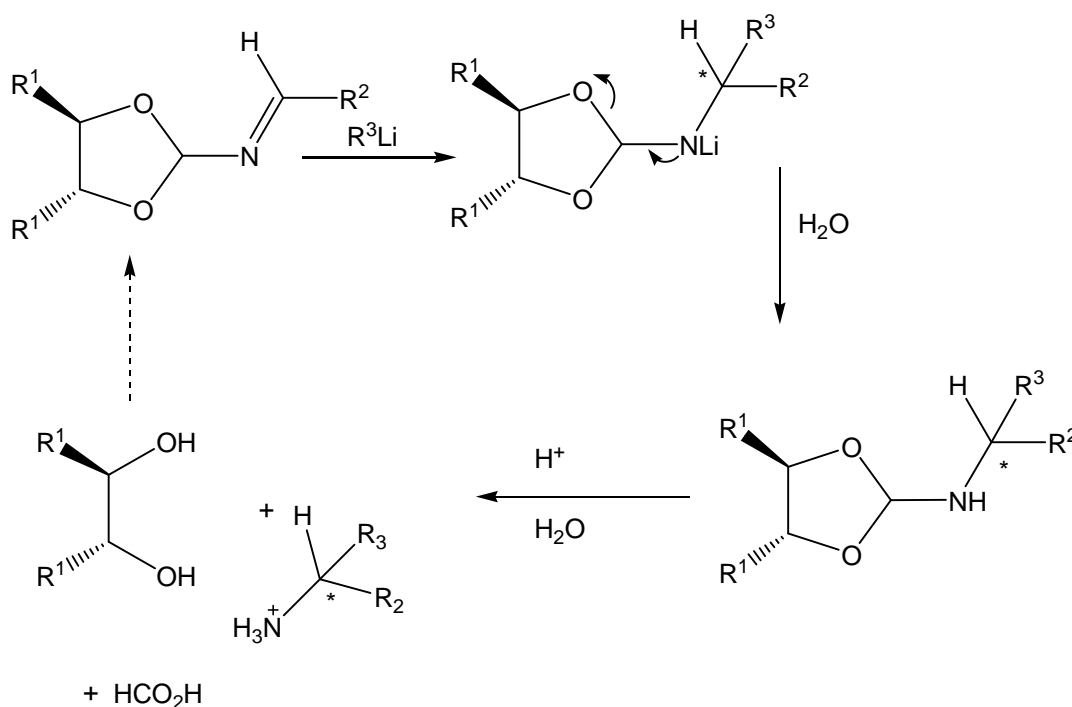


Se obtuvieron buenos rendimientos para los productos de doble alquilación, con excelente estereoselectividad. La remoción del auxiliar quiral puede ser llevada a cabo con amido-borohidruro de litio, así como con hidruro de litio y aluminio, dando lugar a alcoholes quirales α,β -sustituídos.

Adiciones de organolíticos a uniones C=N

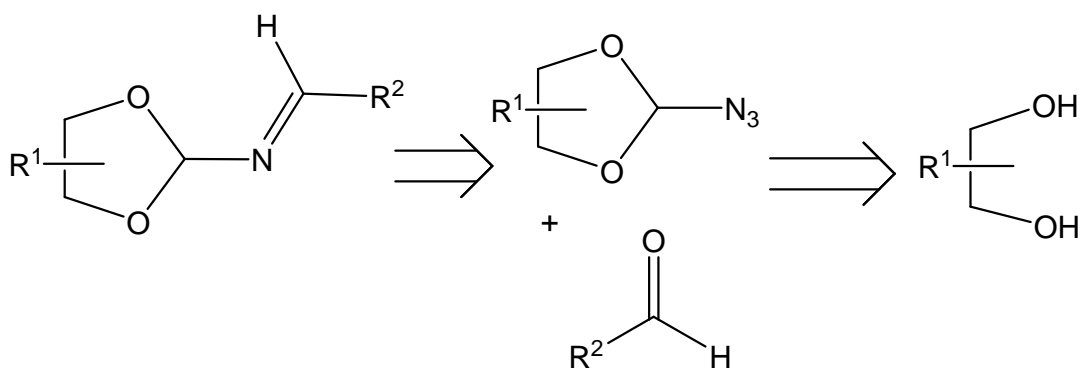
Aunque mucho menos conocida, la adición de compuestos organolíticos a la doble unión C=N (que veremos en la segunda parte de esta Tesis) es un método sintéticamente importante para la preparación de muchos tipos de

compuestos nitrogenados de importancia biológica, entre ellos aminoácidos no proteínogénicos.⁶⁰ Las aminas en compuestos quirales constituyen una de las funcionalidades más importantes en Química Orgánica. Éstas forman parte de numerosos compuestos bioactivos naturales y no naturales, y son componentes clave en distintos ligandos y auxiliares quirales. En un trabajo reciente, se describe la síntesis de auxiliares quirales derivados de orto-aciliminas, y su empleo en la adición nucleofílica de organolíticos a iminas, a efectos de obtener aminas quirales (esquema 7):⁶¹



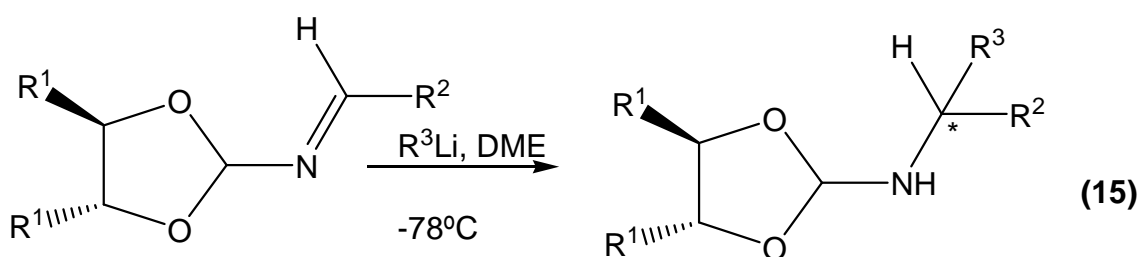
Esquema 7

El método permite la generación de aminas quirales, así como la completa recuperación de los precursores del auxiliar quiral, que pueden ser fácilmente reconvertidos en el mismo, en base al siguiente esquema retrosintético (esquema 8):



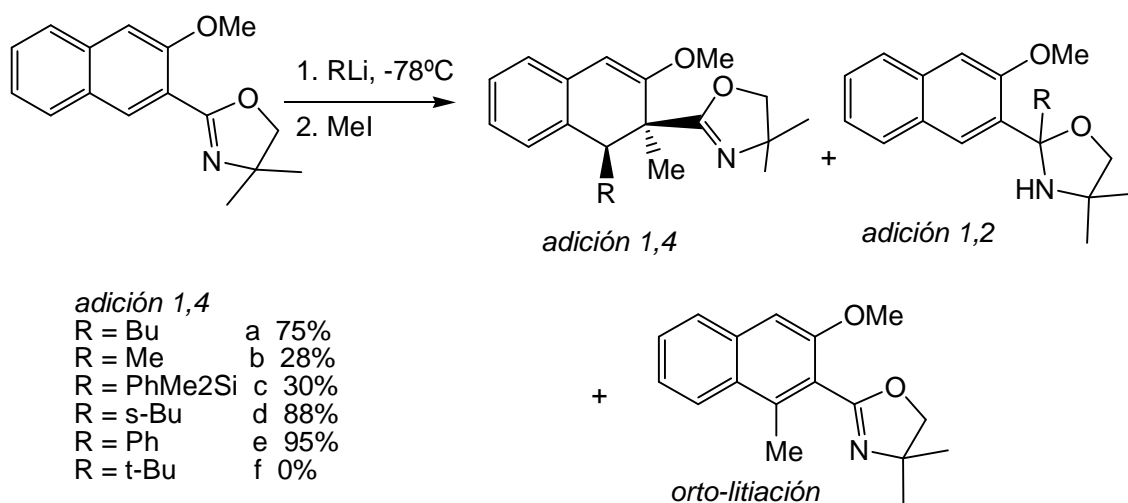
Esquema 8

En el paso correspondiente al ataque del organolítico a la imina, pudo obtenerse alta conversión y alta estereoselectividad empleando MeLi, BuLi y PhLi en dimetoxietano (DME) a -78°C (ecuac. 15):



Los rendimientos totales de la metodología son en general muy buenos, así como los excesos enantioméricos de las aminas obtenidas.

La adición de organolíticos al núcleo de naftaleno constituye una atractiva metodología para la síntesis de dihidronaftalenos.⁶² En un trabajo publicado por Kolotuchin y Meyers⁶² puede observarse la forma en que la regioselectividad puede ser modificada a efectos de obtener diferentes productos. Realizando la reacción de 3-metoxinaftalen-2-il-oxazolinas, empleando organolíticos con distintos grupos sustituyentes R, puede favorecerse la adición 1,2-, o alternativamente la adición conjugada, 1,4- (esquema 9):



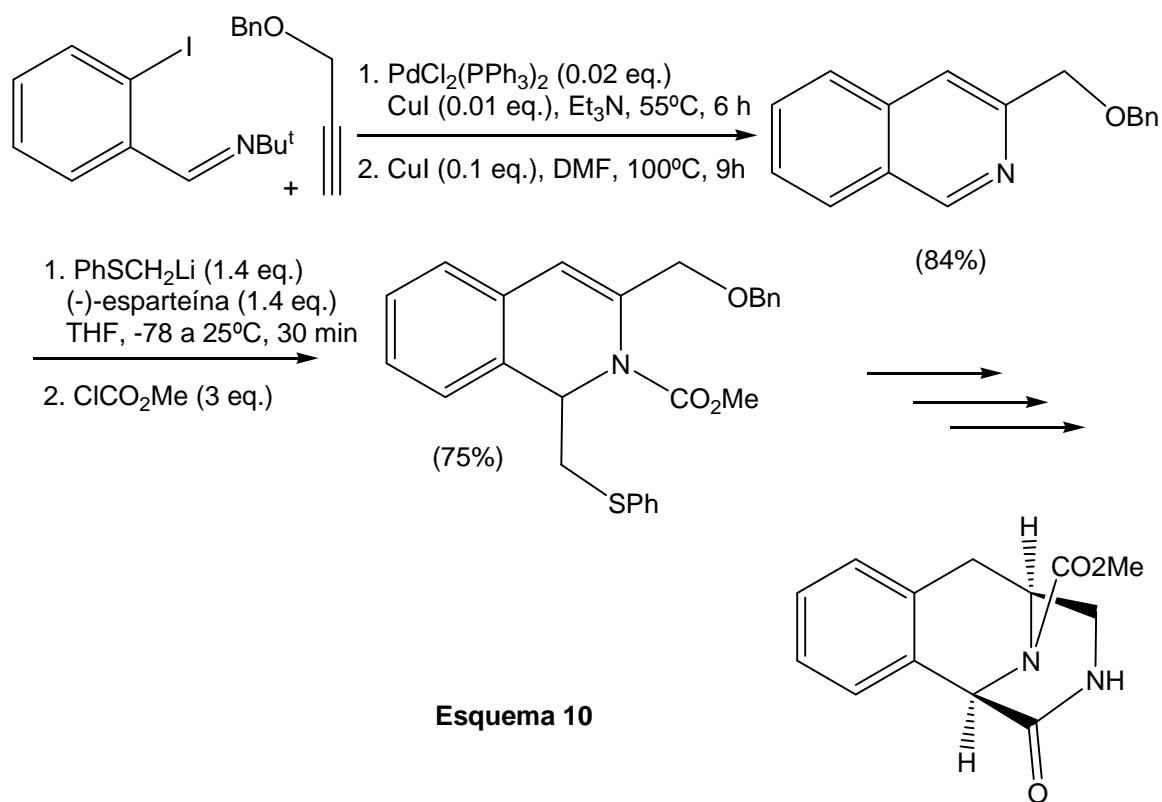
<i>adici3n 1,4</i>	
R = Bu	a 75%
R = Me	b 28%
R = PhMe ₂ Si	c 30%
R = s-Bu	d 88%
R = Ph	e 95%
R = t-Bu	f 0%

<i>adici3n 1,2</i>	
R = Bu	a 3%
R = Me	b 65%
R = PhMe ₂ Si	c 65%
R = t-Bu	f 100%

Esquema 9

La adici3n a la uni3n C=N se ve completamente favorecida por sobre la adici3n conjugada empleando t-BuLi, mientras que con s-BuLi y PhLi se favorece marcadamente la adici3n conjugada.

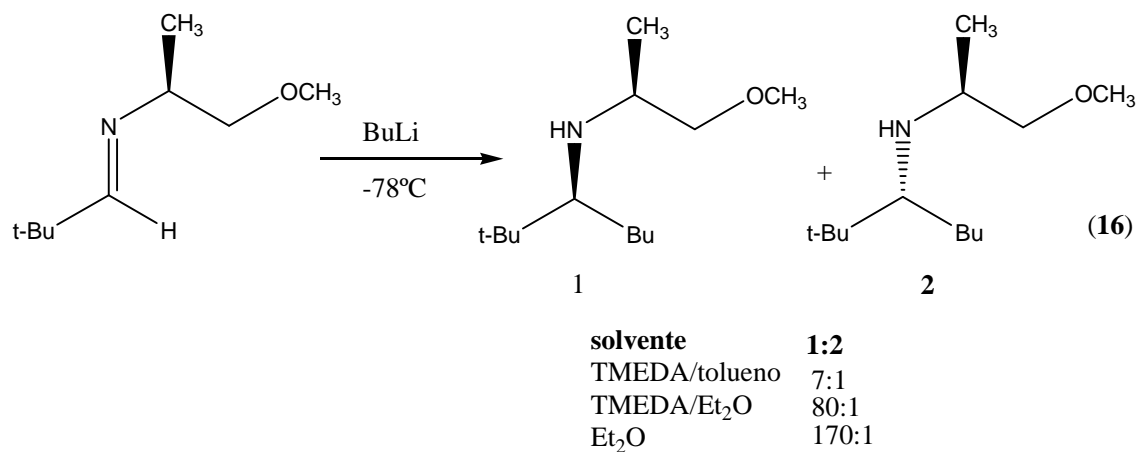
En este contexto, la s3ntesis de tetrahidroisoquinolinas ha despertado gran inter3s, debido a su potencial aplicaci3n como sustrato de partida para la s3ntesis de potentes antibi3ticos antitumorales, como la saframicina A, la lemonomicina y la eitecnasidina.⁶³ En trabajos recientes se describe una estrategia para la s3ntesis de tetrahidroquinolinas 1,3-cis-sustitu3das, a partir de orto-iodoiminas.⁶³ En dicha s3ntesis uno de los pasos clave constituye la adici3n de un compuesto organol3tico sustituido con azufre a la uni3n C=N (esquema 10):



Esquema 10

En dicho paso se adiciona fenil-tio-metil-litio, generado a partir de la reacción de tioanisol con BuLi en presencia de una diamina terciaria , (-)-esparteína.

Qu y Collum⁶⁴ estudiaron la adición 1,2 de BuLi a iminas funcionalizadas, empleando diferentes solventes y cosolventes (ecuac. 16):



Puede observarse que si bien la estereoselectividad de la reacción es en todos los casos buena, puede mejorarse notablemente con la selección adecuada del solvente y cosolvente. En éter etílico se obtiene la mejor selectividad.

En síntesis: Los compuestos organolíticos son nucleófilos muy eficientes, capaces de adicionarse a diversos sustratos (carbonilos, uniones C=N, sistemas α,β - insaturados, etc.), y resultan asimismo bases muy poderosas, capaces de desprotonar hidrógenos de muy escasa acidez. Forman agregados, en fase sólida y en solución, y dicha agregación es muy dependiente de los solventes y cosolventes empleados, siendo en general menor con solventes donores de carga.

Referencias:

- ¹ Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139-3176.
- ² Vázquez, A. J.; Waisbaum, R. G.; Nudelman, N. S. "Organolithiums as Useful Synthetic Intermediates for Tandem Reactions" in *The Chemistry of Organolithiums Compounds*, vol. 2, ch. 2, Rappoport, Z; Marek, I. eds., John Wiley & Sons, Ltd, Reino Unido, **2006**.
- ³ Abou, A.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6625-6634.
- ⁴ Cahill, S.; O'Brien, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3665-3668.
- ⁵ Cotter, J.; Hogan, A. M. L.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1493-1496.
- ⁶ Kowalski, K.; Zakrzewski, J.; Long, N.J.; Domagala, S.; White, A. J. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3902-3908.
- ⁷ Fernández, I.; Price, R. D.; Bolton, P. D.; Mahon, M. F.; Davidson, M. G.; López-Ortiz, F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1890-1896.
- ⁸ Willard, P.G. "Carbanions of Alkali and Alkaline Earth Cations" in *Comprehensive Organic Chemistry*, ch.1, Trost, B. M; Fleming, I., eds., Pergamon Press Ltd., Reino Unido, **1991**.
- ⁹ Sapse, A-M.; Jain, D. C.; Raghavachari, K. "Theoretical Studies of Aggregates of Lithium Compounds" in *Lithium Chemistry*, ch.2, Sapse, A-M.; Schleyer P. v. R., eds., Wiley, New York, **1995**.
- ¹⁰ Weiss, E.; Lucken, E.A. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 197.
- ¹¹ Pratt, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962-2966.
- ¹² Reich, H. J.; Green, P. D.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201.
- ¹³ Romesberg, F. E.; Bernstein, M. P.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3475.
- ¹⁴ Reich, H. J.; Green, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8729-8731.
- ¹⁵ a) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6009. b) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9863.
- ¹⁶ Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1568-1572.
- ¹⁷ Bauer, W. ; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371-2379.
- ¹⁸ Thomas, R. D.; Clarke, M. T.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1986**, *5*, 1851-1857.
- ¹⁹ Pratt, L. M. *J. Molec. Struct.: THEOCHEM* **2007**, 191-196.
- ²⁰ Joly, K. M.; Mariuku, B. M.; Coe, D. M.; Cox, L. R. *Organometallics* **2005**, *24*, 358-366.
- ²¹ Duguet, N.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5745-5748.
- ²² Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kingdon, N. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305-2308.
- ²³ Singh, K.; Hoepker, A.C.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18008-18017.
- ²⁴ Robert, N.; Bonneau, A. L.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6071-6074.
- ²⁵ Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002-3017.
- ²⁶ Peters, R.; Fischer, D. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137-4140.

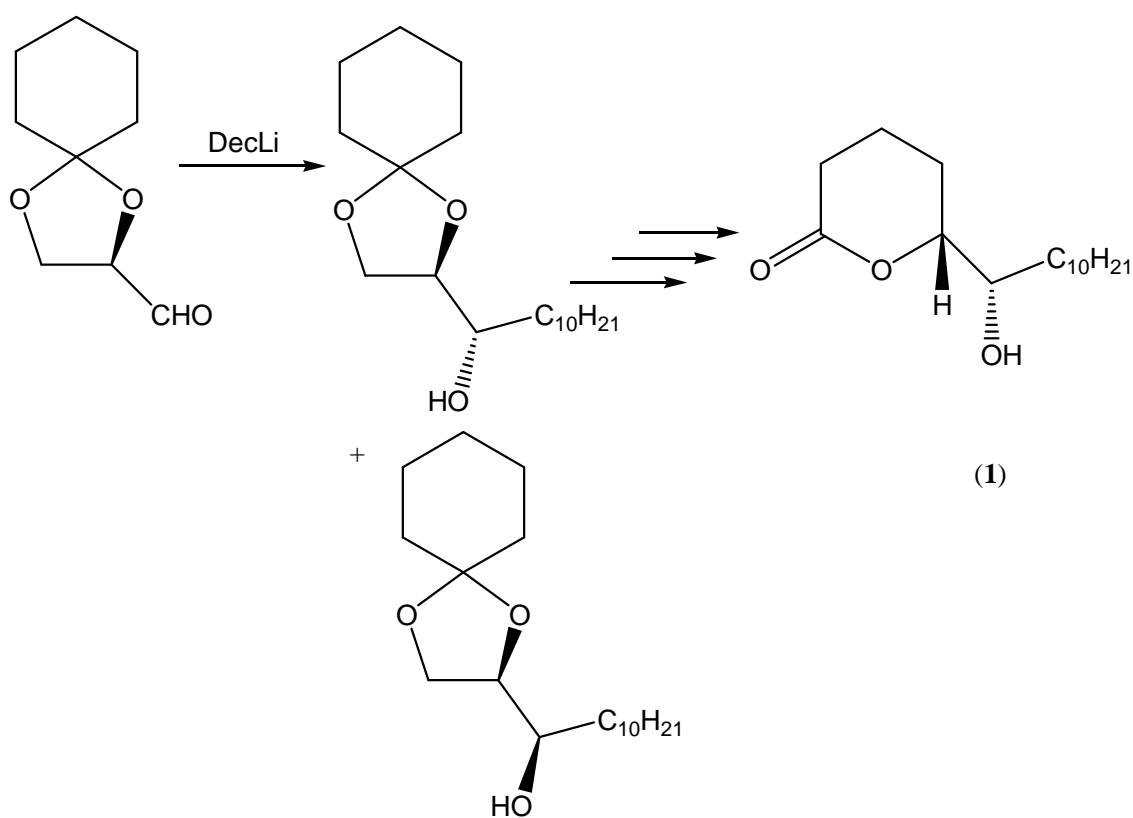
- ²⁷ Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13753-13760.
- ²⁸ Lappert, MF, Power FP, Sanger AR; Srivastava RC "Metal and metalloid Amides", Ellis-Horwood, Chichester, Inglaterra, **1980**.
- ²⁹ a) Gregory K; Schleyer P. v R; Snaith R *Adv. Inorg. Chem.*, **1991**, *37*, **47**. b) Mulvey R. E. *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 167
- ³⁰ Bartlett RA; Power FP *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6509
- ³¹ Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847-1852.
- ³² Viruela-Martin, P.; Viruela-Martin, R.; Tomas-Vert, F.; Nudelman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110-10116.
- ³³ Adler, M.; Marsch, M; Nudelman N. S.; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1261.
- ³⁴ "Carbonilation of Main –group Organometallics Compounds", Nudelman, N. S. in *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*. Patai S. ed., Wiley, Chichester, **1989**.
- ³⁵ Xi, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2773.
- ³⁶ Trzuppek, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8118.
- ³⁷ a) Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4625-4626. b) Nudelman, N. S.; García Liñares, G. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629-1635.
- ³⁸ Seyferth, D.; Hui, R. C.; Wang, W. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5843.
- ³⁹ a) Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García Liñares, G. E.; Bonatti, A.; Boche, G. *Organometallics*, **1998**, *17*, 146. b) Nudelman, N. S.; Schulz, H.G. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 422.
- ⁴⁰ Vitale, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *332*, 9.
- ⁴¹ Iwamoto, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7944-7948.
- ⁴² Tacke, M.; Leyden, R.; Cuffe, L. P. *J. Molec. Struct.: Theochem* **2004**, *684*, 211-215.
- ⁴³ Kabalka, G.W.; Li, N.-S.; Yu, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 1565-1566.
- ⁴⁴ Lecomte, V.; Stéphan, E.; Le Bideau, F.; Jaouen, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2169-2176.
- ⁴⁵ Buhler, J. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 904-906.
- ⁴⁶ a) *Organolithium Methods*, ch.6, Wakefield, B. J., ed., Academic Press Limited, **1988**. b) *Advanced Organic Chemistry*, ch.16, March, J. ed., John Wiley & Sons, New York, **1985**.
- ⁴⁷ Lima, P. G.; Sequeira, L. C.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3525-3527.
- ⁴⁸ Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964-9965.
- ⁴⁹ Therkelsen, F. D.; Rottländer, M.; Thorup, N.; Bjerregaard Pedersen, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1991-1994.
- ⁵⁰ Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*. Springer Verlag, Berlín, **1993**.
- ⁵¹ Duguet, N.; Petit, S. M.; Marchand, P.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397-5409.
- ⁵² Aurell, M. J.; Mestres, R.; Muñoz, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6351-6354.
- ⁵³ Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6058-6059.
- ⁵⁴ Clegg, W.; Lamb, E.; Liddle, S. T.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *573*, 305-312.
- ⁵⁵ Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527-6535.
- ⁵⁶ Aurell, M. J.; Mestres, R.; Muñoz, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6351-6354.
- ⁵⁷ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *Arkivoc* **2005**, 332-340.
- ⁵⁸ Nudelman, N. S.; Vázquez, A. J. *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 97-103.
- ⁵⁹ Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2535-2538.
- ⁶⁰ Murga, J.; Portole's, R.; Falomir, E.; Cardaa, M.; Marcob, J. A. *Tetrahedron: Assymetry* **2005**, *16*, 1807-1816.
- ⁶¹ Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241-3245.
- ⁶² Kolotuchin, S. V.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3018-3026.
- ⁶³ Magnus, P.; Matthews, K. S.; Linch, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181-2184.
- ⁶⁴ Qu, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355-9360.

CAPÍTULO 2 –

EFFECTOS DE ESTADOS DE AGREGACIÓN SOBRE LA REACCIÓN DE PHLI CON CINAMALDEHÍDO EN THF.

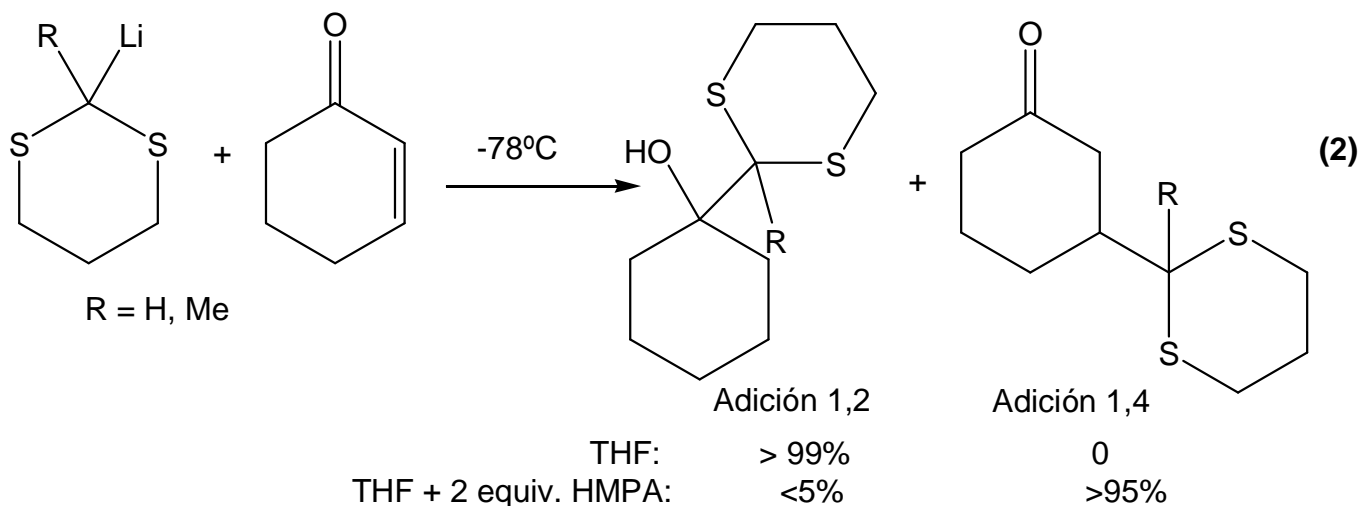
Introducción.

Las reacciones de adición de compuestos organolíticos a aldehídos y cetonas se utilizan ampliamente en síntesis orgánica, y publicaciones recientes describen su uso para la formación de nuevos alcoholes secundarios^{1,2,3,4,5} y terciarios,^{6,7,8} respectivamente, con especial énfasis en la síntesis de compuestos quirales. A modo de ejemplo, podemos mencionar la síntesis de 6(S)-acetoxi-5(R)-hexadecanolido, en el cual un paso clave es la adición de decil-litio (DecLi) al aldehído que se muestra en la ecuación 1:⁵



Por otro lado, las adiciones de organolíticos^{9,10,11,12} y de organocupratos^{13,14,15,16} a compuestos carbonílicos α,β -insaturados constituyen una vía muy conveniente para la síntesis de compuestos carbonílicos β -sustituidos. Un ejemplo lo constituye la adición de PhLi a una amida α,β -insaturada, derivada de la pseudoefedrina (capítulo 1, ecuac. 13).⁹ Así, trabajando a temperatura muy baja, y en presencia de sales de Li se logra en este caso la adición conjugada, en presencia de un OH, y con total supresión de la adición 1,2-, que suele ser la predominante con organolíticos.⁹

Otro ejemplo muy relevante lo constituye la reacción de organolíticos sustituidos con azufre con 2-ciclohexenona. Trabajando en THF a -78°C se obtiene el producto de adición 1,2, y no se observa el producto de adición conjugada. En cambio, añadiendo 2 equivalentes de HMPA la regioselectividad de la reacción se ve afectada drásticamente, obteniéndose casi exclusivamente el producto de adición 1,4- (ecuac. 2):¹⁷

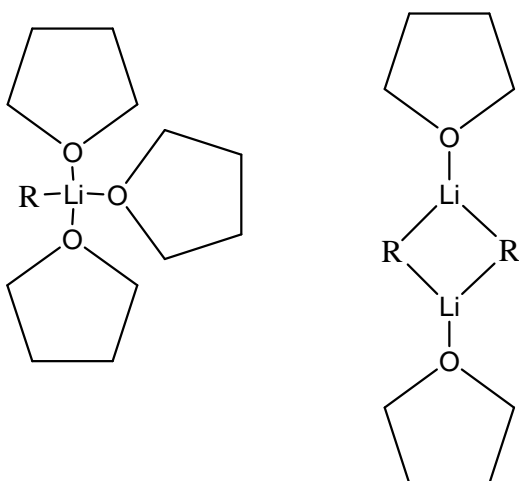


Esta sensibilidad a las condiciones de reacción que muestran los compuestos organolíticos, y que resulta muy útil para dirigir la misma hacia la síntesis de uno u otro producto con mayores rendimientos, es particularmente

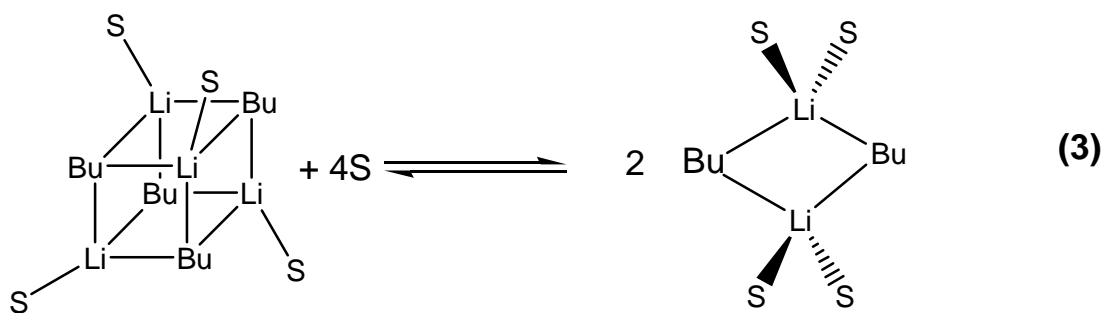
consecuencia, en muchos casos, de variaciones en el estado de agregación del reactivo.

En el capítulo 1 describimos diversas estructuras adoptadas por los organolíticos (C-Li) en solución. Frecuentemente, en presencia de solventes donores, estas estructuras están solvatadas con una o varias moléculas de solvente, S; el número de moléculas de solvente que se coordinen dependerá en gran medida del impedimento estérico del agregado. En la figura 1 se muestran posibles estructuras de un monómero (trisolvatado con THF), y un dímero (disolvatado).¹⁸

Figura 1. Estructuras monomérica y dimérica de RLi solvatados por THF



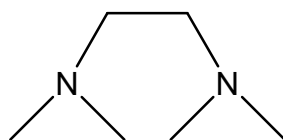
En el caso del BuLi en THF, y tetrahidropirano (THP), se presentan en equilibrio tetrámeros-dímeros tetrasolvatados (ecuac. 3):¹⁹



Influencia de cosolventes y aditivos sobre los estados de agregación y la reactividad:

De lo expuesto en los párrafos anteriores, así como en el capítulo 1, puede deducirse que el agregado de aditivos donores al solvente (cosolventes), capaces de coordinarse al organolítico presente y estabilizarlo, influirá en los estados de agregación de los RLi presentes. Los profundos efectos de solventes y cosolventes donores en alterar la reactividad de los organolíticos han sido empleados empíricamente para optimizar usos preparativos de los RLi,²⁰ aunque su origen no se comprende todavía en su totalidad.

Poliamidas tales como tetrametilén-etilendiamina (TMEDA) han tenido un enorme impacto en la química de los organolíticos. Se demostró, (principalmente por medio de estudios de RMN) que la adición de TMEDA y diaminas relacionadas influye fuertemente en las estructuras de los compuestos organolíticos.²¹



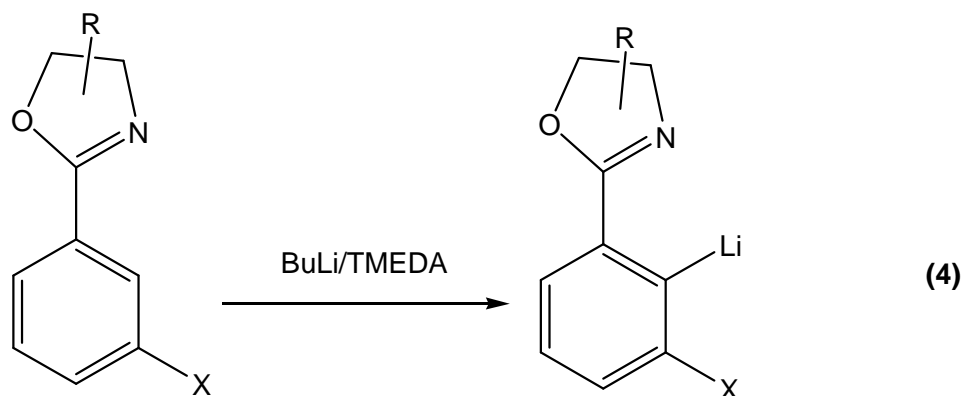
TMEDA

La elección tanto de la diamina como del solvente ha sido fundamentalmente empírica, aunque los éteres indudablemente muestran

tendencias variables a desplazar a las diaminas del litio.²² A veces el desplazamiento de la primera molécula de diamina puede estar sustancialmente más favorecido que el desplazamiento de una segunda molécula de ésta. Por ejemplo, estudios de Beak y colaboradores²³ revelan que el *i*-PrLi en esparteína/Et₂O existe en forma de dímeros mixtos solvatados con sólo una molécula de esparteína coordinada.

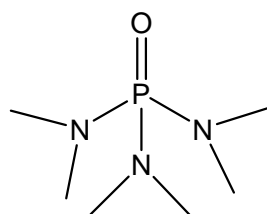
TMEDA ha jugado un papel muy importante en las ortolitiaciones de arenos. El mecanismo de la ortolitiación de arenos mediada por BuLi es objeto de considerable investigación y especulación.²⁴ Extensos reviews publicados primero por Gschwend y Rodríguez,²⁵ y luego por Snieckus²⁶ ilustran los enormes esfuerzos que se hacen tanto en los sectores académicos como industriales para explotar ortolitiaciones para la síntesis regioselectiva de arenos polisustituídos.²⁷ Las ortolitiaciones fueron descritas inicialmente por Wittig²⁸ y Gilman,²⁹ quienes sugirieron que la metalación fácil y selectiva se debía a la acidez incrementada de los protones orto. Actualmente se acepta ampliamente que las ortolitiaciones involucran coordinación de los sustituyentes orto al catión Li durante la transferencia protónica, lo que constituye el paso limitante de la velocidad de reacción.³⁰ Estudios recientes muy completos realizados por Schlosser³¹ revelan que la velocidad de ortolitiación se correlaciona con la acidez en diversos sustratos. Las litiaciones de benceno, anisol, y otros compuestos aromáticos alcoxi-sustituídos, empleando mezclas de BuLi/TMEDA resultan congruentes con los resultados de Schlosser.^{32,24} Estudios realizados por Collum y colaboradores³³ de ortolitiaciones de ariloxazolininas mediadas por BuLi/TMEDA (ecuac. 4) revelan asimismo que los sustituyentes metilo en la ariloxazolinina y los sustituyentes en

posición meta de los arenos (metoxi, oxazolinil y fluoro) influyen la velocidad y los mecanismos, pues están implicadas reacciones de monómeros y de dímeros.



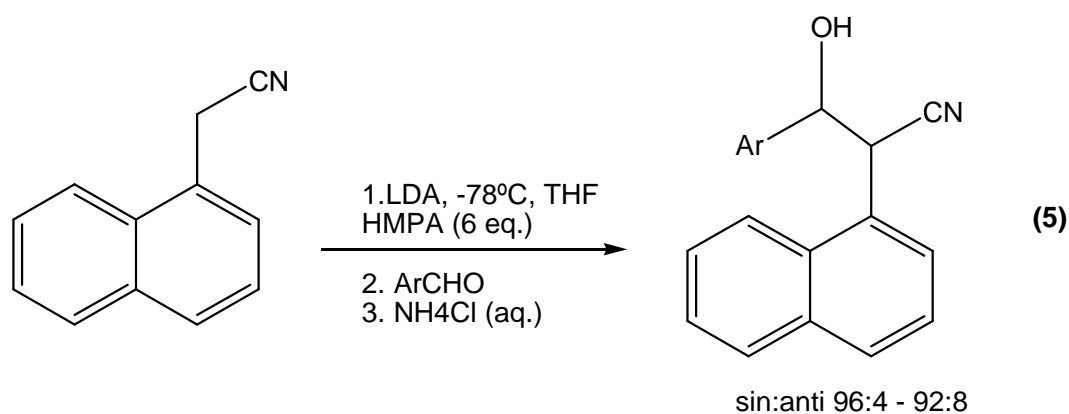
Sugieren, asimismo, que la regioselectividad observada en diversas ortolitiaciones, que resulta dependiente del sustrato, de la base y del solvente, se debería a efectos cooperativos según el mecanismo.

Otro aditivo muy empleado en la actualidad es la hexametilfosforoamida (HMPA). HMPA se usa frecuentemente para acelerar reacciones con organolíticos. No obstante, resultan aún más intrigantes los casos en los cuales se usó para para alterar el curso de una reacción química.¹⁷ Se empleó, por ejemplo, para cambiar la estereoquímica de formación de enolatos, alquilaciones y protonaciones, así como también la regioquímica de metalación de iminas, y adiciones a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.¹⁷



HMPA

Resultan muy interesantes los estudios en los cuales HMPA redirecciona el curso de adiciones de organolíticos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, favoreciendo la adición 1,4- por control cinético o termodinámico.³⁴ En estudios realizados con 1-Li-naftilacetonitrilo, y otros aril-acetonitrilos, se observó que éstos sufren adición altamente *syn*-selectiva a aldehídos aromáticos, y se concluyó que HMPA promueve la adición retroaldólica, y que la selectividad en esas condiciones es controlada termodinámicamente (ec. 5).³⁴ El equilibrio aldólico ocurriría via reacción retroaldólica, y no a través de epimerización del C α al nitrilo.



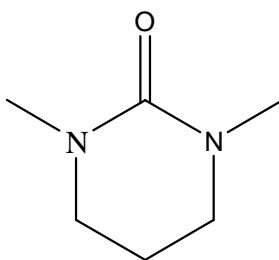
Es importante tener en cuenta que los efectos de HMPA y otros ligandos similares pueden ser muy variados, y no siempre se orientan en el sentido de favorecer la reactividad en la dirección deseada. Por ejemplo, estudios realizados indican que HMPA puede tener efectos aceleradores o retardadores de la velocidad de reacción en reacciones S_N2 de organolíticos sustituidos con azufre en epóxidos, aziridinas y halogenuros de alquilo, dependiendo del balance entre tres factores: la facilidad de formar pares iónicos separados, la nucleofilicidad inherente del carbanión, y el grado en el cual el Li participa en la partida del grupo saliente (teniendo en cuenta que HMPA reduce la acidez de Lewis del Li⁺).³⁵

Por otro lado, se informan reacciones en las cuales la regioselectividad se ve modificada por el agregado de HMPA, como el caso de las adiciones de organolíticos sustituidos con azufre a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, (ciclohexenonas y hexenal), en los cuales el agregado de HMPA favorecería la adición 1,4- por sobre la 1,2-, (ecuac. 3), debido al incremento de SIP, por un lado, y a una disminución de la acidez de Lewis del litio, lo cual traería aparejada una menor activación del carbonilo.¹⁷

Debe también tenerse en cuenta la posibilidad de que ligandos como la HMPA catalicen reacciones laterales, pudiendo dar a lugar a la formación de subproductos no deseados, consumiendo el reactivo organolítico. Es el caso de la reacción de PhLi, **2**, con cinamaldehído, **4**, en THF, estudiada en esta Tesis (que se describe con detalle más adelante). Empleando 2 ó 3 equivalentes de PhLi en ausencia de HMPA, tiene lugar la formación de 1,3-difenilpropanona (dihidrochalcona), **6**, con rendimientos cercanos al 90%.^{36,37,38} Por otro lado, realizando la reacción en presencia de HMPA, pudo observarse la formación de un producto de degradación del THF, que compite con la reacción del PhLi con el cinamaldehído. El agregado de HMPA disminuye la reacción y con concentraciones de HMPA que superan [HMPA]:[PhLi]=3, no tiene lugar la formación de dihidrochalcona, observándose sólo porcentajes bajos de algunos subproductos de la reacción con cinamaldehído, además del producto de degradación (se describe con más detalle al final de este capítulo).

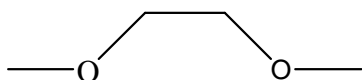
Existen otros aditivos empleados con frecuencia en reacciones con organolíticos. Uno de estos aditivos es la DMPU (N,N'-dimetilpropilén-urea). Se informa que la adición de este ligando favorece la adición 1,4 (por sobre la 1,2) de reactivos organolíticos sustituidos con azufre a ciclohexenonas y hexenal,

de forma análoga a la HMPA (según lo comentado anteriormente), si bien es necesario emplear un número de equivalentes mayor que con HMPA.¹⁷



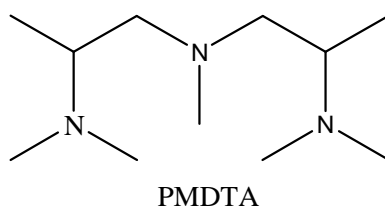
DMPU

Otro aditivo empleado con frecuencia es el DME (dimetoxietano), cuya capacidad coordinante del catión Li es superior a la del THF.³⁹ Estudios realizados con dos enolatos de litio (p-fenil-isobutirofenona y 2-fenil- α -tetralona) muestran que la agregación de los organolíticos en DME resulta comparable o menor que en THF, mientras que en MTBE (metil-ter-butiléter) es mucho mayor.⁴⁰ Consecuentemente, las reacciones de alquilación, que ocurren especialmente por medio de los monómeros de los enolatos, se muestran favorecidas cinéticamente en DME y THF, mientras que en MTBE son excepcionalmente lentas.

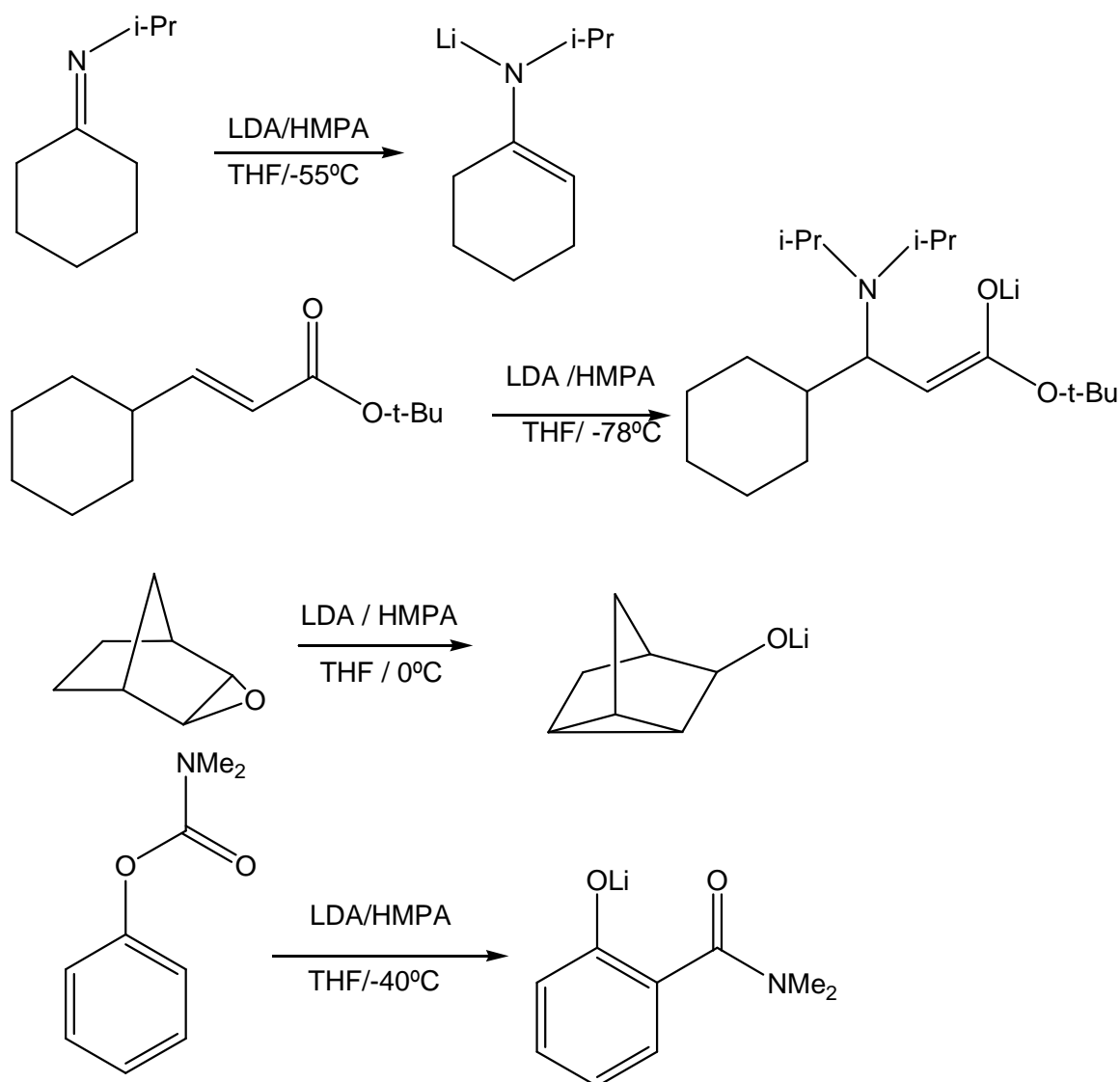


DME

Examinando la estructura de la N,N,N',N'',N'''- pentametildietilén-triamina (PMDTA), con 3 átomos de N unidos a grupos alquilo convenientemente posicionados, puede deducirse su capacidad para actuar como ligando, de manera análoga a TMEDA. Efectivamente, hemos encontrado diversos trabajos en los que se menciona el uso efectivo de PMDTA como ligando.^{41,42}



Recientemente, Ma y Collum⁴³ han publicado extensivos estudios sobre varias reacciones mediadas por LDA con el agregado de HMPA. Así merecen especial mención: la litiación de iminas, la adición 1,4 a ésteres α - β -insaturados, la apertura de epóxidos y la ortolitiación con reordenamiento de Fries de carbamatos, que dan lugar a variadas conclusiones en base a evidencias experimentales (esquema 1):



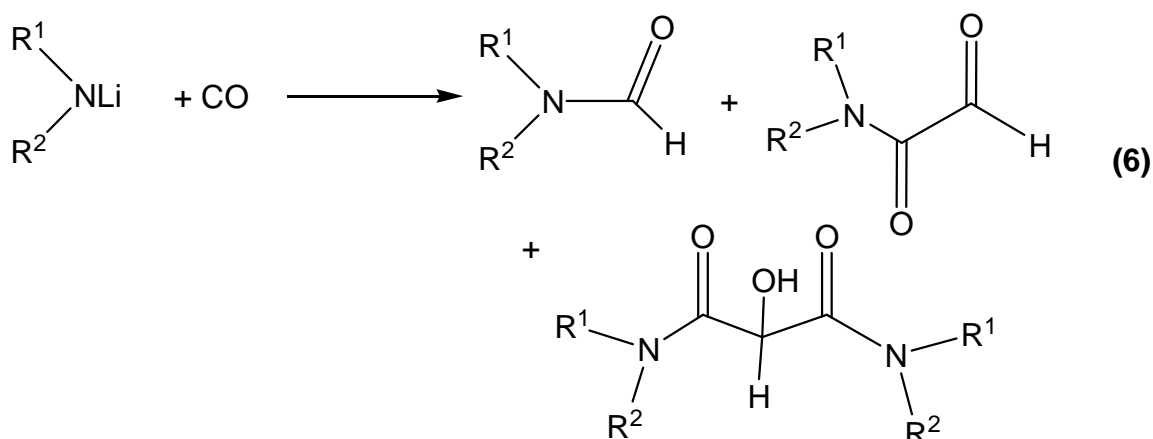
Esquema 1

A saber: la litación de la N-isopropilimina de la ciclohexanona mediada por LDA/THF procede a través de monómeros monosolvatados. Sin embargo, la litación mediada por LDA/HMPA muestra una gran complejidad en cuanto al mecanismo. En la adición conjugada de LDA a ésteres, se evidencian varios mecanismos, tanto dependientes como independientes de HMPA, todos basados en especies diméricas. Para estas especies se proponen por un lado estructuras de transición correspondientes a dímeros disolvatados, así como también estructuras correspondientes a dímeros tetrasolvatados.

La desprotonación del epóxido de norborneno procedería por un lado vía un intermediario epóxido metalado monomérico, en conjunto con dímeros disolvatados de LDA. La ortolitiación del aril-carbamato procedería vía monómeros monosolvatados por THF, en el caso de las ortolitiaciones mediadas por LDA/THF, o por HMPA (en litaciones mediadas por LDA/HMPA).

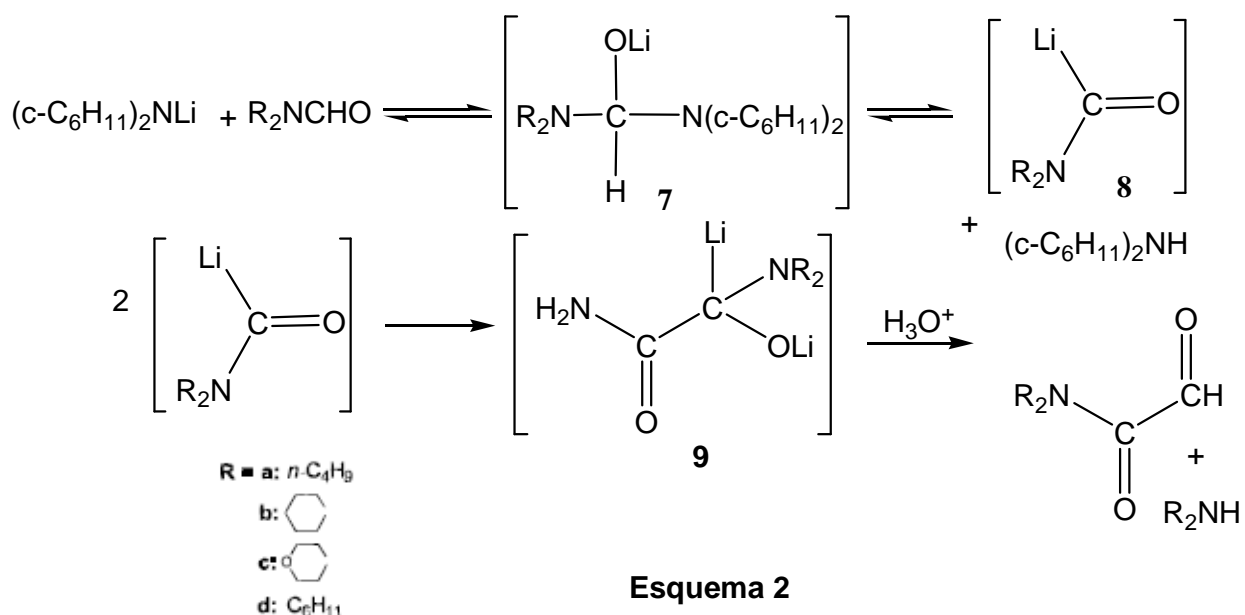
Un caso en el cual la formación de agregados mixtos influye notoriamente en la reactividad, es la carbonilación de amiduros de litio, reacción llevada a cabo en nuestro laboratorio. Mediante evidencias experimentales se demostró que el morfolilamiduro de litio cristaliza en forma de agregado mixto 1:1 con una molécula de morfolina. Asimismo, el piperidilamiduro de litio lo hace en forma de tetrámero mixto 4:4 con moléculas de piperidina.⁴⁴

Estos agregados mixtos, que permanecen incluso en solución en THF, influyen fuertemente la distribución de productos en la reacción de carbonilación. Este fenómeno puede ser convenientemente empleado para propósitos sintéticos, para dirigir la reacción hacia la síntesis de formamidas, glioxilamidas y tartronamidas (ecuac. 6):



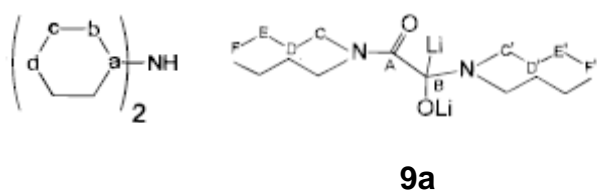
Empleando dialquilamiduros de litio cíclicos (piperidilamiduuro de litio y morfolilamiduuro de litio), a 0°C, se observa que en THF se obtienen rendimientos cuantitativos de las correspondientes formamidas, independientemente de la concentración inicial de la amina presente en la mezcla de reacción. Con dialquilamiduros de litio no cíclicos (LDA, dibutilamiduuro de litio, DBAL y LDCA), se observa un comportamiento más complejo: la distribución de productos, depende marcadamente de la concentración inicial de amina, así como del solvente / cosolvente empleado. P. ej, con DBAL, empleando THF, a 0°C, con una relación [dibutilamina]:[DBAL]=0.2, se obtiene un 85% de tartronamida y un 15% de glioxilamida.⁴⁴ Empleando en cambio una relación molar [dibutilamina]:[DBAL]=0.8, y THF:HMPA=1:1, se obtiene un 100% de glioxilamida, a la misma temperatura.

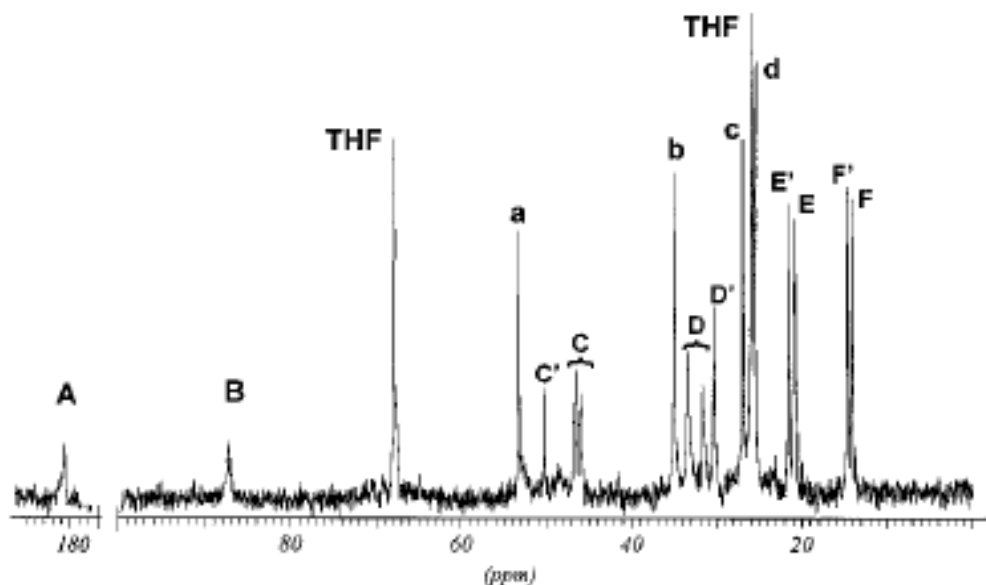
Por otro lado, utilizando convenientemente la información brindada por estudios de carbonilación de amiduuros de litio, se ha podido sintetizar un intermediario de reacción en el que un átomo de C está simultáneamente unido a átomos de Li, C, N, y O (**9**, esquema 2):⁴⁵



Por reacción entre LDCA y la formamida se forma un intermediario, **7**, el cual colapsa al carbamoíl-litio **8** y a dicalclohexilamina. A su vez, dos moléculas de **8** forman el aducto **9**, el cual por hidrólisis da lugar a la formación de glioxilamida y la amina secundaria. El aducto **9** pudo identificarse por medio del RMN de las mezclas de reacción de las formamidas con LDCA. En la figura 2 se muestra el ¹³C-RMN de la mezcla de reacción entre N,N-dibutilformamida con LDCA:

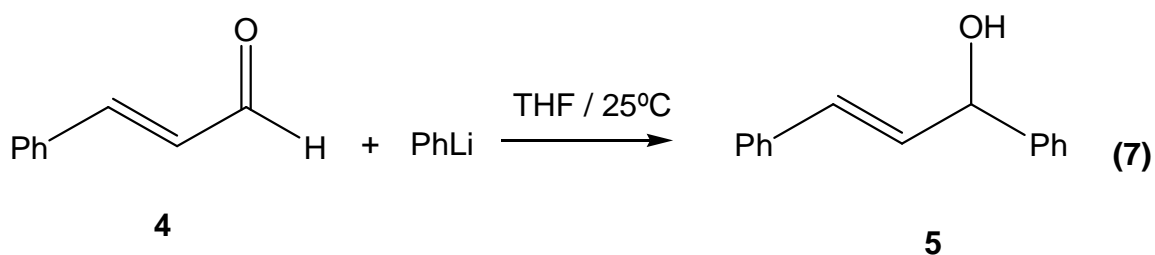
Figura 2. ¹³C-RMN de mezcla de reacción entre N,N-dibutilformamida con LDCA.



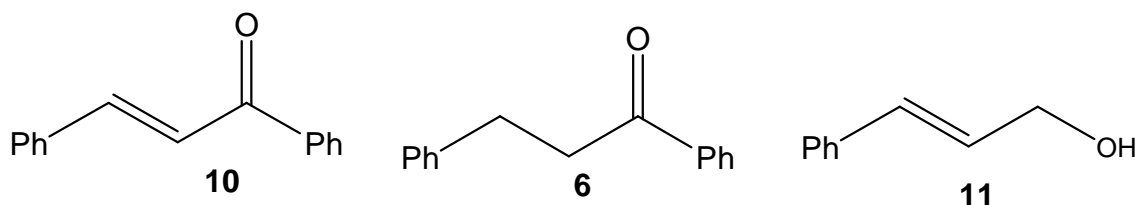


Reacción entre cinamaldehído y fenil-litio

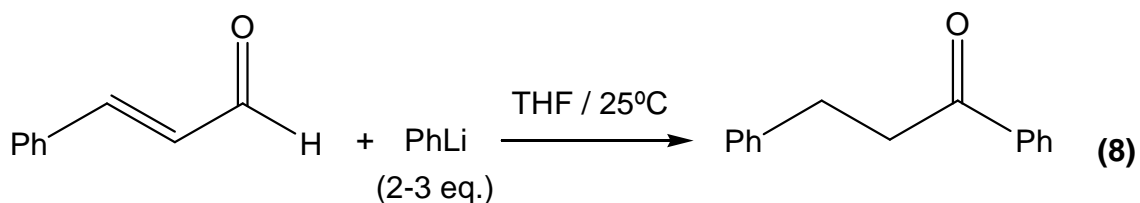
En la primera parte de esta tesis se escogió la reacción entre cinamaldehído, **4**, y fenil-litio, **2**, como reacción modelo para hacer un cuidadoso estudio de los efectos de estados de agregación. Ensayos preliminares habían mostrado que la reacción es muy sensible a las condiciones de reacción³⁸, y variando dichas condiciones puede dar lugar a la formación de diferentes productos.^{37,38} Empleando **4** y PhLi en cantidad estequiométrica ([**2**]:[**4**]=1) en THF, a temperatura ambiente, tiene lugar en pocas horas la formación del producto esperado de adición 1,2, el (*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ol, **5**, como principal producto, con rendimientos del orden del 95% (ecuac. 7):



Se observan asimismo porcentajes pequeños de (*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona), **10**, 1,3-difenil-1-propanona (dihidrochalcona), **6**, y de cinamil alcohol, **11**, como subproductos. (la identificación de los productos laterales es usualmente un elemento clave al momento de postular un mecanismo de reacción).



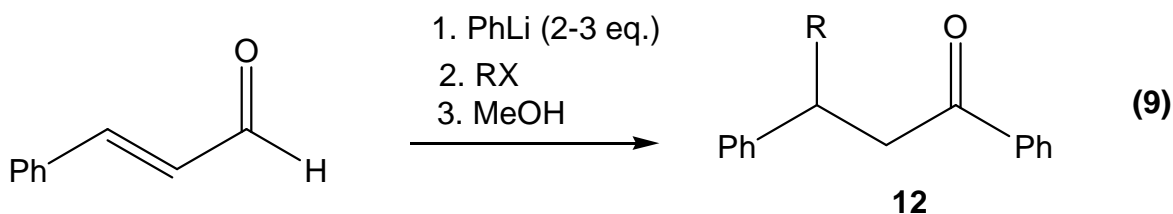
Si se emplea en cambio una relación molar mayor ([PhLi]:[**4**]=2, o superior), se obtiene, sorprendentemente, **6** como producto principal a las 3 horas, con muy buenos rendimientos. Se obtienen pequeños remanentes de **5** y **10**, y prácticamente no se observa **11** en estas condiciones de reacción (ecuac. 8):



Las observaciones anteriores sugieren la existencia de dos mecanismos de reacción, uno (el mecanismo *normal* de adición 1,2-) que daría lugar a **5** como producto principal, y otro (el mecanismo *alternativo*), que explicaría la

formación de **6** como producto principal. Ya que éste es el resultado más original, decidimos estudiar los efectos de agregación principalmente en las relaciones de los reactivos que dirigen mayoritariamente la reacción hacia la formación del producto **6**.

Por otro lado, el posterior añadido de un electrófilo (por ejemplo un bromuro o cloruro de alquilo) a la mezcla de reacción (antes del quenching) produce la formación de dihidrochalconas sustituidas, **12**, con muy buenos rendimientos (ecuación 9):³⁸



Esta es una secuencia tandem que permite la introducción de sustituyentes alquílicos, pero también bencílicos y vinílicos, mostrándose muy versátil.

Influencia del agregado de ligandos donores.

1. Reacción en ausencia de ligandos:

Se realizó la reacción en THF, a temperatura ambiente, empleando relaciones molares **[2]:[4]=2 y 3**, y **[4]=0.07 M**. Se tomaron pequeñas alícuotas (de unos 2 ml) con una jeringa, inyectándolas en pequeños viales bajo atmósfera de N₂, a distintos tiempos de iniciada la reacción. Dichas alícuotas se quencharon con MeOH en exceso. Se tomaron alícuotas a las 1.5 y a las 3 horas de iniciada la reacción. A las soluciones obtenidas, tras diluirlas con MeOH llevándolas a un volumen adecuado, se las analizó por CG (y se

compararon con soluciones de los patrones de los productos en estudio), a efectos de poder cuantificar los productos y subproductos presentes. Se obtuvieron los resultados que se indican en la tabla 1.³⁶

Tabla 1. Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, **1** y PhLi, **2**, en exceso, a temperatura ambiente.^a

		Rendimientos relativos %				
		1.5 h			3 h	
[2]:[4]	5	10	6	5	10	6
2	15	5	68	0	4	91
3	7	9	72	0	4	86

^a[4]=0.07 M (se partió de 1 mmol. del reactivo). [2]: 0.14-0.21M. T=20°C (aprox.).

Observamos que en todos los casos la reacción es completa, ya que no queda cinamaldehído sin reaccionar, y que **6** es siempre el principal producto. A su vez se observa que se obtienen muy buenos rendimientos de la dihidrochalcona **6** a las 3 hs, tanto con relación molar 2 como 3. Por otro lado, no se observó la formación del alcohol **11**. En vista de estos resultados, se consideró adecuado estudiar el efecto de co-solventes donores trabajando con estos intervalos de reacción.

2. Reacción en presencia de TMEDA:

Recientemente, se han realizado avances importantes en el conocimiento de cómo la solvatación influencia los estados de agregación y la reactividad; la mayoría de esos estudios están basados en el uso de TMEDA.⁴⁶ La capacidad de TMEDA de reducir los estados de agregación y posibilitar alta reactividad se conocía desde hace tiempo, si bien esta presunción se cuestionó

en algunos casos.⁴⁷ Pese a los estudios extensivos estructurales y mecanísticos, todavía no resulta claro cómo los ligandos quelantes de este tipo influyen la reactividad de los RLi.

Collum⁴⁷ señala que si bien TMEDA posee una alta afinidad por el litio, dicha afinidad es muy dependiente del sustrato, y en muchos casos no es superior a la de THF u otros solventes fuertemente donores, y en organolíticos con gran impedimento estérico las interacciones con TMEDA pueden ser especialmente débiles. Es probable que TMEDA presente sus efectos más pronunciados sobre la estructura y reactividad de los organolíticos en ausencia de solventes fuertemente donores (como THF). Por otro lado, TMEDA no necesariamente influye la reactividad a través de desagregación de las estructuras de los organolíticos, mientras que los oligómeros parcialmente solvatados podrían jugar un rol más importante del que muchas veces se sospecha.⁴⁷

Reich y colaboradores²⁰ informan que si bien en un solvente como Et₂O, TMEDA convierte cuantitativamente los tetrámeros de PhLi en dímeros, en THF (cuya capacidad donora es competitivamente más alta que la del Et₂O), la adición de TMEDA a soluciones de PhLi forma una serie de complejos, pero la relación dímero/monómero básicamente no se altera.

En la presente Tesis, se ensayó la reacción, en condiciones similares a las descritas en ausencia de ligandos, pero añadiendo 1 ó más equivalentes de TMEDA a la mezcla de reacción, tomando alícuotas de la forma descrita anteriormente, y analizando las soluciones por CGL. En todos los casos la reacción es completa y no se observa **4** remanente. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2:³⁶

Tabla 2. Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, **4**, y PhLi, **2**, en exceso, a temperatura ambiente, empleando TMEDA como ligando.^a

		Rendimientos relativos %					
		1.5 h			3 h		
[2]:[4]	[TMEDA]:[2]	5	10	6	5	10	6
2	1	19	10	65	0	6	79
2	3	7	15	69	0	6	89
2	5	40	19	32	7	8	78
3	1	-	-	-	0	5	84
3	3	21	16	54	0	6	83
3	5	31	22	37	5	13	73

^a[4]=0.07 M (se partió de 1 mmol. del reactivo). [2]=0.14-0.21M. T=20°C (aprox.).

Puede observarse, comparando los resultados de la tabla 1 y la 2, que los rendimientos de **6** disminuyen, especialmente a tiempos cortos de reacción (1.5 hs). En presencia de TMEDA, se obtienen cantidades mayores del producto normal de adición, **5**, y de la chalcona **10**, a expensas de **6**; no obstante a las 3 horas los resultados se aproximan más a los obtenidos en ausencia de ligandos. Por otro lado, con relaciones molares de TMEDA altas se obtienen valores más importantes de la chalcona, **10**. En general, se observa un efecto retardante con el empleo de TMEDA. Una posible interpretación de estos efectos, es que la complejación con TMEDA podría alterar los intermediarios de reacción involucrados en el mecanismo *alternativo* de reacción, que conduce a la formación de **6**. Esto tendría como consecuencia que se observen mayores remanentes de **5** en la mezcla de reacción (formados

por el mecanismo *normal* de adición, que no sería tan alterado) necesitándose tiempos de reacción mayores para poder completar la producción de **6**.

3. Reacción en presencia de HMPA:

La HMPA es un solvente polar aprótico, con una alta capacidad coordinante del litio, capaz de coordinar 300 veces más fuertemente que el THF.⁴⁸ La fuerte complejación del litio debilita asimismo las uniones C-Li, e incrementa la fracción de SIP (pares iónicos “libres”), lo cual trae aparejado un incremento en la nucleofilicidad del reactivo organolítico.³⁵ Se ensayó la reacción empleando HMPA como ligando, en las condiciones descritas previamente. Se procedió como en los ensayos con TMEDA, empleando entre 1 y 5 equivalentes del ligando, por mmol de PhLi. Los resultados obtenidos se describen en la tabla 3.³⁶

Tabla 3. Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, **4**, y PhLi, **2**, en exceso, a temperatura ambiente, empleando HMPA como ligando.^a

		Rendimientos relativos %							
		1.5 h				3 h			
[2]:[4]	[HMPA]:[2]	5	10	6	4	5	10	6	4
2	1	0	2	92	0	0	4	83	0
2	3	7	4	60	14	3	4	67	15
2	4	6	6	0	85	10	5	0	71
2	5	6	0	0	79	5	0	0	76
3	1	15	4	66	2	10	7	60	2
3	2	-	-	-	-	7	9	27	42
3	3	24	4	0	54	16	7	0	59

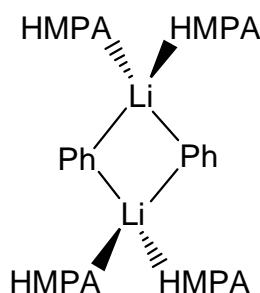
^a[4]=0.07 M (se partió de 1 mmol. del reactivo). [2]=0.14-0.21 M. T=20°C (aprox.).

Puede observarse, por un lado, que, trabajando con [2]:[4]=2, a [HMPA]:[2]=1 casi no se observan efectos, mientras que a [HMPA]:[2]=3 se observa una disminución en la formación de **6**. Dicha disminución no es compensada por un incremento en la formación de **5** (como en el caso del TMEDA), por el contrario, la reacción no se completa, observándose cantidades importantes de **4** remanente. Curiosamente, a [HMPA]:[2]=4 (o superior) se observa un descenso drástico en la producción de **6**, formándose sólo pequeños porcentajes de **5** y de **10**, y quedando grandes remanentes de **4**. Por otro lado, empleando la relación [2]:[4]=3, a [HMPA]:[2]=1 se observa una disminución moderada en la formación de **6**, y a [HMPA]:[2]=2 esta disminución es mucho más marcada, descendiendo nuevamente en forma muy drástica a 0% para [HMPA]:[2]=3.

Además, en presencia de HMPA, se observa en todos los casos la formación de un subproducto que al CG presenta un tiempo de retención bajo (tiempo de retención, t_r , 6 min aprox). Los estudios realizados sobre la formación de dicho sub-producto (probablemente un producto de degradación), se comentan posteriormente en este capítulo.

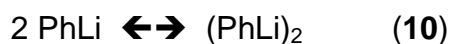
Una posible explicación para la escasa conversión de **4**, a concentraciones altas de HMPA, podría ser que se debiese a la presencia indeseada de agua residual en el reactivo. Sin embargo, el cambio drástico al pasar de 3:1 a 4:1 equiv. de HMPA (verificado por triplicado) claramente indica un efecto específico del HMPA. Teniendo en cuenta que el mecanismo para la formación de **6** involucraría especies reactivas de PhLi (solvatadas con THF), el notorio efecto observado a grandes concentraciones de HMPA puede

interpretarse como debido al progresivo reemplazo de moléculas de THF unidas a los átomos de Li, que son reemplazadas por moléculas de HMPA, formándose por ende distintas especies solvatadas con HMPA, hasta la formación, por ejemplo, de dímeros tetrasolvatados, **13**. El gran impedimento estérico de estas especies interferiría en los mecanismos involucrados. Por otro lado, pequeñas cantidades de **5** podrían ser formadas por el mecanismo *normal* (que se describirá más adelante), a través de las especies monoméricas de PhLi, que serían las predominantes en presencia de altas concentraciones de HMPA.



13

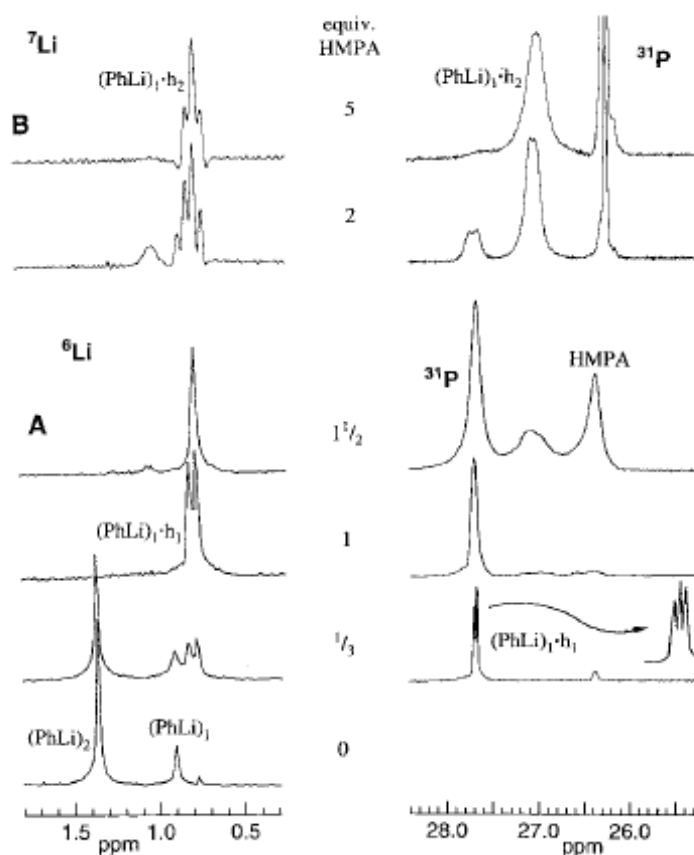
Otra posible explicación, que puede ser añadida a ésta, es que la solvatación por HMPA desplaza el equilibrio hacia la especie monomérica (ecuación 10)



Al comienzo de este capítulo, hemos comentado que la HMPA modifica en forma notoria los estados de agregación de diversos organolíticos, y podría ejercer ese efecto en la presente reacción. Efectivamente, en el caso del PhLi en THF, se ha publicado que la HMPA desplaza el equilibrio existente entre

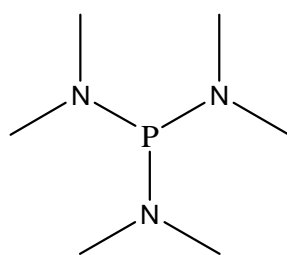
dímeros-monómeros hacia los monómeros.²⁰ Estudios de ^{13}C y ^6Li -RMN, realizados a -125°C , en una mezcla 2:1 de THF/ Me_2O , señalan que en ausencia de HMPA, PhLi forma una mezcla de dímeros y monómeros, observándose en el ^6Li -RMN los singuletes correspondientes a las especies $(\text{PhLi})_2$ y $(\text{PhLi})_1$ (figura 3). Con el agregado de HMPA, se observan nuevas especies, que presentan acoplamiento P-Li, en los espectros de ^6Li y ^7Li RMN, como $\text{PhLi}\cdot(\text{HMPA})$, $(\text{PhLi})_2\cdot\text{HMPA}$, y $(\text{PhLi})_2(\text{HMPA})_2$. Por encima de 1 equivalente añadido, se observa $\text{PhLi}(\text{HMPA})_2$, y asimismo se detecta el catión Li separado, $\text{Li}^+(\text{HMPA})_4$, (señal que está fuera de la porción de espectro mostrada en la figura) mientras que no se detecta $\text{PhLi}(\text{HMPA})_3$, inclusive añadiendo un gran exceso de HMPA.

Figura 3. ^7Li -RMN, ^6Li -RMN y ^{31}P -RMN de soluciones de PhLi en THF/ Me_2O , con distintas concentraciones de HMPA, a -125°C .



4. Reacción en presencia de HMPT:

La hexametiltriaminofosfina (HMPT) tiene gran capacidad para utilizarse como aditivo donador, si bien son escasos los estudios de reacciones con organolíticos que la utilizan.⁴⁹ Merece mencionarse el empleo de BuLi en HMPT como agente metalante de los anillos aromáticos de la superficie de grafito en polvo, utilizado en la polimerización de metilmetaacrilato y estireno.⁵⁰



HMPT

En la reacción de cinamaldehído con PhLi, se ensayó la reacción empleando HMPT como ligando, trabajándose en las condiciones descritas anteriormente. Se realizaron algunos ensayos empleando [HMPT]:[2] entre 0.5 y 2. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.³⁶

Tabla 4. Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, **4**, y PhLi, **2**, en exceso, a temperatura ambiente, empleando HMPT como ligando.^a

		Rendimientos relativos %					
		1.5 h			3 h		
[2]:[4]	[HMPT]:[2]	5	10	6	5	10	6
2	0.5	14	15	65	0	5	89
2	2	19	19	48	0	3	87
3	1	3	10	79	0	10	79

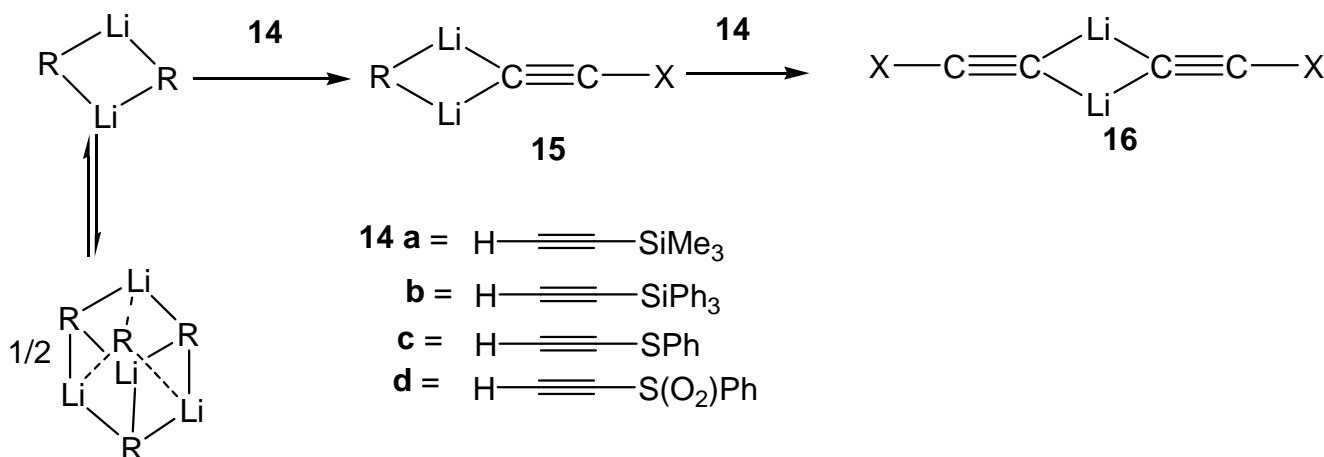
^a[4]=0.07 M (se partió de 1 mmol. del reactivo). [2]=0.14-0.21 M. T=20°C (aprox.).

Para las reacciones realizadas con [2]:[4]=2, se observa un descenso en la producción de **6** a tiempos cortos de reacción. Los resultados obtenidos podrían interpretarse de forma análoga a los realizados con TMEDA, si bien las concentraciones relativamente bajas del ligando empleado no permiten un análisis más profundo.

Los estudios de efectos de co-solventes en la reacción de cinamaldehído con PhLi en THF, tienen como objetivo examinar la posible participación de especies del reactivo auto-agregadas para direccionar la reacción hacia el producto de adición 1,4- y producción de la dihidrochalcona **6**.

Si bien usualmente, los químicos sintéticos han asumido que los monómeros son las especies más reactivas de los RLi, y que éstos reaccionarían previa desagregación, en la actualidad se conocen ejemplos de reacciones en las que serían los agregados mismos las especies reactivas.

Así, estudios muy recientes realizados por medio de RIRMN (RMN de inyección rápida) a baja temperatura, en una mezcla de Me₂O y THF, indican que los dímeros de BuLi son las especies más reactivas, frente a la desprotonación de trimetilsililacetileno y otros derivados del mismo, **14**⁵¹ (esquema 3).

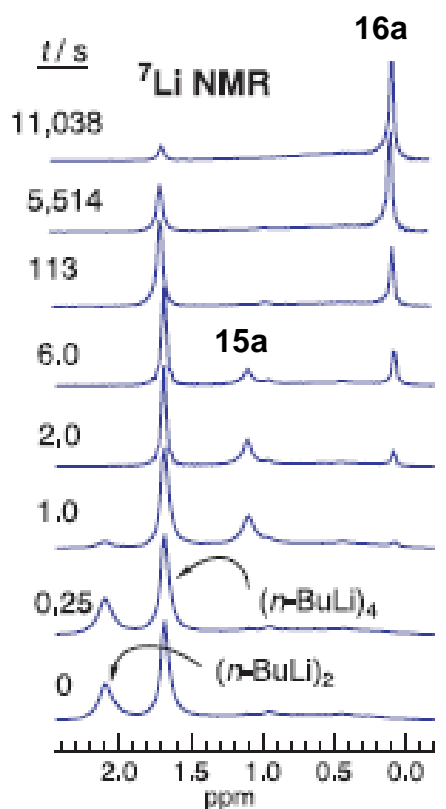


Esquema 3

En dicha secuencia los tetrámeros reaccionan tras previa desagregación a dímeros.

En la figura 4 se muestran las señales de ^7Li -RMN obtenidas a distintos tiempos, (luego de la inyección del alquino en THF/ Et_2O a la mezcla de reacción). Puede observarse que la señal del dímero de BuLi desaparece al segundo de realizada la inyección.

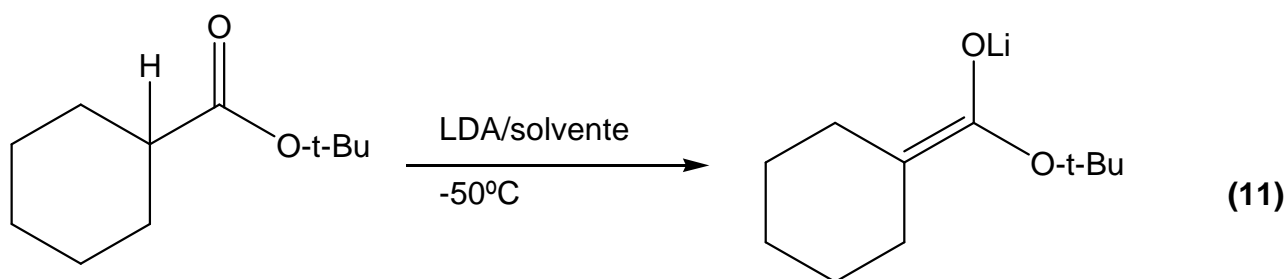
Figura 4. ^7Li -RMN de la mezcla de reacción de trimetilsililacetileno, **14a**, con BuLi, en $\text{Me}_2\text{O}/\text{THF}$.



Se observa la aparición de una especie intermedia (el dímero **15a**), que se forma y luego decae en un proceso de segundo orden. A su vez se observa la aparición paulatina de la señal de **16a** (Figura 4) De manera similar, postulamos que en la reacción en estudio el PhLi dimérico, $(\text{PhLi})_2$, es la especie reactiva que formaría el estado de transición precursor de **6**, sin previa

desagregación. Los efectos de ligandos que favorecen la disociación del dímero conducirían a la producción parcial del producto normal de adición 1,2-, inhibiendo el camino hacia **6**.

En general, como se mencionó en la introducción de estados de agregación de organolíticos, en todos los casos en presencia de HMPA, se observa un marcado incremento en la complejidad de los mecanismos. Asimismo la dependencia con THF y otros éteres sugiere que en algunos casos están involucrados efectos de solvatación de la segunda esfera de coordinación. En enolizaciones mediadas por LDA (ecuac.11), un estudio por medio de ^6Li y ^{15}N -RMN indica que, trabajando en condiciones que maximizan la influencia de *agregados mixtos* (empleando el éster y el LDA en condiciones aproximadamente equimolares), puede observarse que las velocidades de reacción son altamente dependientes de los solventes empleados. Por otro lado, empleando tanto ter-butoximetanol (t-BuOMe) como solvente (un solvente poco coordinante) y HMPA (altamente coordinante), se observa que ambos promueven la formación de agregados mixtos, causando asimismo *autoinhibición* de la reacción,⁵² como hemos observado también en la presente Tesis.



solvente = t-BuOMe, THF, HMPA

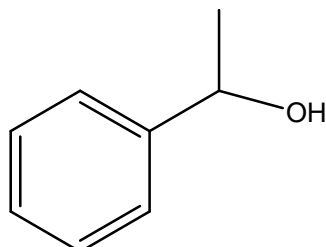
Estudios de la degradación de THF por PhLi, catalizada por HMPA.

En la discusión de efectos de HMPA sobre la reacción en estudio, se comentó la observación de un sub-producto de bajo tiempo de retención en el CG lo que sugiere un bajo peso molecular del compuesto. Por ensayos efectuados con soluciones de PhLi en THF, se observa que dicho producto se forma a tiempos de reacción largos (de muchas horas a varios días), pero a tiempos de reacción mucho más cortos (1 ó 2 horas) si se añade un exceso de HMPA. Por lo tanto dicho producto no provendría del cinamaldehído. Una propuesta es suponer que corresponde a un producto de degradación del THF por el PhLi, reacción que estaría catalizada por la HMPA.

De acuerdo con lo observado previamente, y a efectos de corroborar que la reacción entre el PhLi y el THF estuviese catalizada por HMPA, se realizó un ensayo comparativo, con y sin el agregado de HMPA. Se colocaron en 2 tubos de ensayos (bajo atmósfera de N₂) 2 ml de solución 1M de PhLi en THF. En uno de ellos se añadieron 6 mmol (3 equivalentes, con respecto al PhLi) de HMPA. Se dejaron reaccionar ambas soluciones a temperatura ambiente, 105 minutos, realizando entonces un quenching de ambas, con exceso de metanol. Se analizaron dichas soluciones por CG, empleando dureno como standard interno, observándose en ambos casos la presencia del producto de degradación ($t_r=6.7$ min) . Pudo observarse, en base a la relación de áreas, que $M_{HMPA}/M_{bco} \sim 20$, siendo M_{HMPA} la masa de producto de degradación obtenida empleando HMPA, y M_{bco} la masa de producto sin emplear el ligando. Esto indica una importante catálisis por parte de la HMPA.

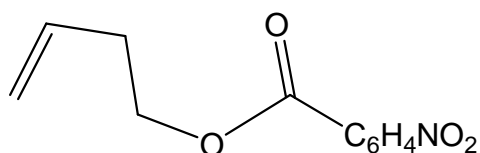
Se intentó aislar el producto de degradación, para su posterior análisis por RMN, pero no pudo lograrse, debido principalmente a la volatilidad

relativamente alta, lo que dificultaba separar el mismo de los solventes y otros productos volátiles presentes en la mezcla de reacción. Sin embargo, practicando CG-EM a la mezcla de reacción, pudo identificarse el producto como α -metil-bencilalcohol, **17**:

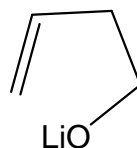


17

La degradación de los éteres por acción de los organolíticos es un proceso relativamente conocido. Se ha informado que la vida media de BuLi en THF a 20°C es de 107 minutos.⁵³ En diversos estudios realizados sobre la descomposición de THF por compuestos organometálicos, descritos en la literatura, se describe la formación del enolato de acetaldehído, **18**, por ataque del organolítico al THF.^{54,55,56} Fleming y colaboradores⁵⁷ informan que tras realizar el quenching con cloruro de p-nitrobenzoílo de una solución de fenildimetilsilil-litio y una amida terciaria, se obtiene el éster p-nitrobenzoato de but-3-en-1-ol, **19**. El único posible origen del éster es el but-3-en-1-óxido de litio, **20**.

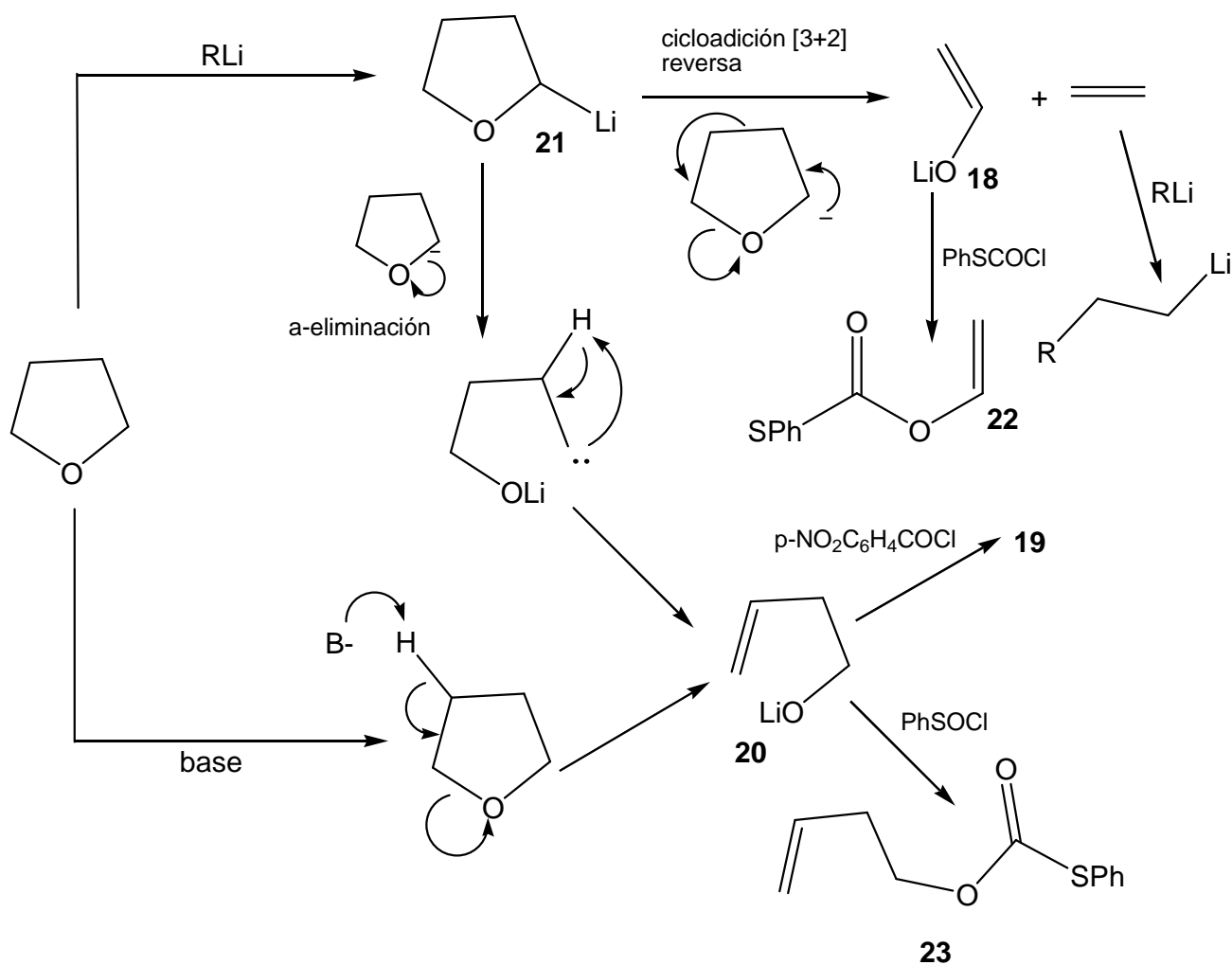


19



20

Un esquema completo de la reacción de THF con organolíticos, teniendo en cuenta estas observaciones, es el siguiente:⁵⁸

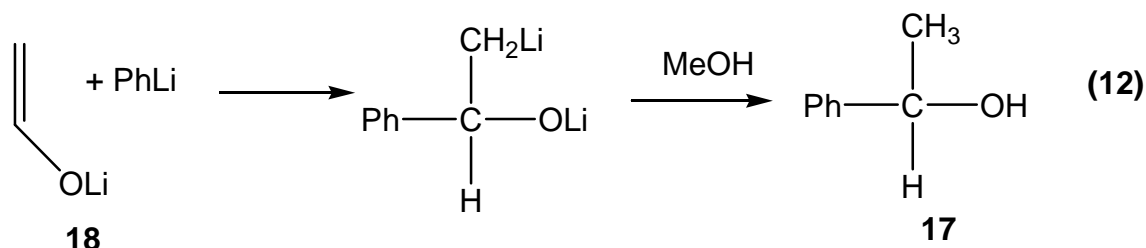


Esquema 4

Por efecto del RLi se produce la litiación en el $\text{C}\alpha$ al oxígeno, dando lugar a la formación de **21**, el cual, tras sufrir una cicloadición [3+2] reversa da lugar a la formación de **18**, junto con etileno. **18** puede ser atrapado por PhSCOCl , formando el enol-ti-carbonato, **22**. El etileno puede, a su vez, reaccionar con otra molécula de RLi , dando lugar a la formación de un compuesto litiado. Vías alternativas al proceso anterior, que dan lugar a la formación de **20**, son la α -eliminación de **21**, así como también la *endo-trig* reversa (desfavorable según las reglas de Baldwin⁵⁹). **20** a su vez puede reaccionar con cloruro de $p\text{-NO}_2\text{-benzoílo}$, formándose **19**, o ser atrapado con PhSCOCl , dando lugar al ti-carbonato **23**. Llevando a cabo ensayos con varios

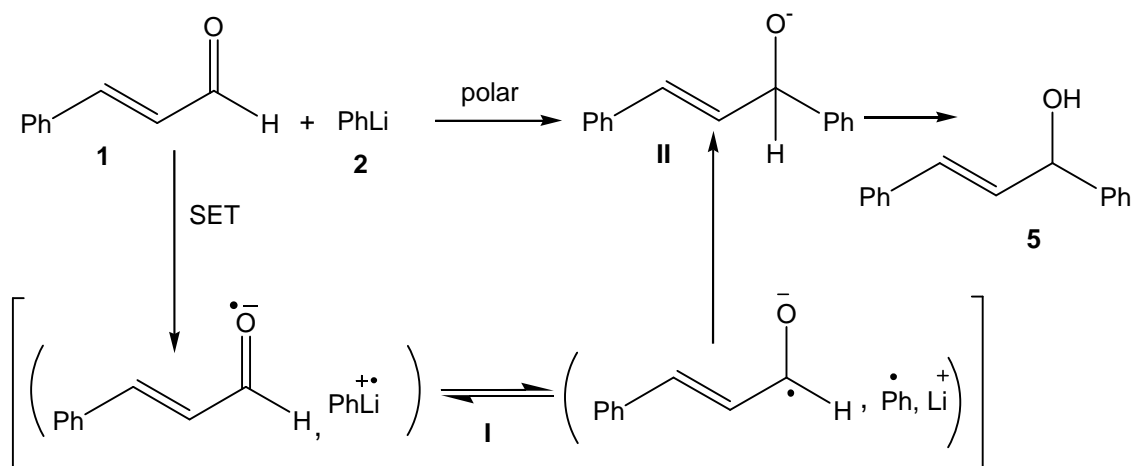
organolíticos (BuLi, t-BuLi y s-BuLi), tanto en presencia como en ausencia de HMPA, y empleando PhSCoCl, se observó que en presencia del ligando se incrementa notoriamente la formación de **23**, desfavoreciéndose, por el contrario, la formación de **22**.⁵⁸ Esto puede ser interpretado como que el HMPA favorece las vías alternativas a la litiación en α .

En el caso que estamos estudiando, puede postularse una vía razonable para la formación de **17**, a partir de **18**, éste se produciría por una litiación del THF provocada por el PhLi, seguida por una cicloadición [3+2] reversa que provocaría la apertura del anillo con eliminación de etileno y formación del enolato del acetaldehído (como se describe en el esquema 4). Luego, se produciría una adición de PhLi a la doble unión de **18**, formándose un intermediario litiado, que tras hidrólisis conduciría a **17** (ecuac. 12):



Interpretación mecanística de los resultados obtenidos sobre el efecto de cosolventes y aditivos en la reacción de cinamaldehído con PhLi:

En base a todos los efectos observados, se confirma que en la reacción de **4 + 2** operan dos mecanismos diferentes. Uno de estos mecanismos da lugar a la formación de **5** como producto principal, con **6** y **10** como subproductos. Este mecanismo se describe en el esquema 5.



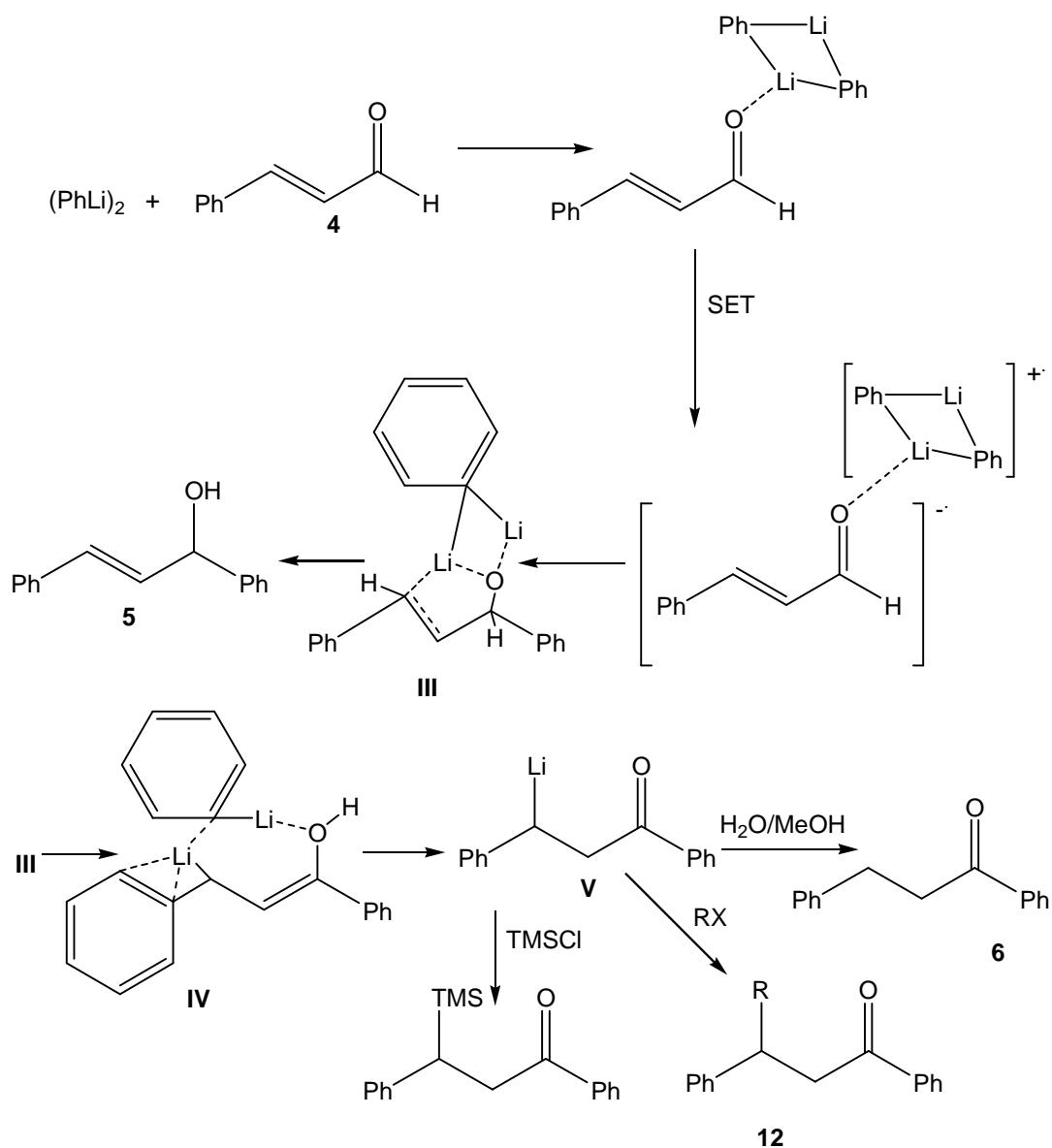
Esquema 5

El primer paso es una transferencia electrónica de PhLi a **4**, formándose el par de iones radicales **I**. La reacción de **I** con el solvente da lugar al anión intermediario de adición 1,2- **II**, que por hidrólisis da lugar a la formación de **5**.

La reacción llevada a cabo usando $[2]:[4]=2$ ó 3 da lugar a la producción de **6** como producto principal, para cuya formación se propone otro mecanismo (esquema 6).

En este caso, teniendo en cuenta la relación molar de PhLi, se plantea que es un dímero de PhLi la especie reactiva interviniente. Si bien en la mezcla de reacción están presentes varias especies (solvatadas o no), para simplificar se considera sólo el dímero sin solvatar en el mecanismo. En un paso inicial el PhLi se coordina a **4**, por el O carbonílico. El paso siguiente consiste en una transferencia electrónica de $(\text{PhLi})_2$ a **4**, formándose un par de iones radicales. Esta transferencia electrónica de PhLi a compuestos carbonílicos y a otras funcionalidades aceptoras de electrones⁶⁰ se conoce que es el primer paso en diversas reacciones de adición. En los estudios de esta

Tesis, se observa una coloración violácea intensa en la solución al iniciarse la reacción, lo que sugiere la presencia de radicales.



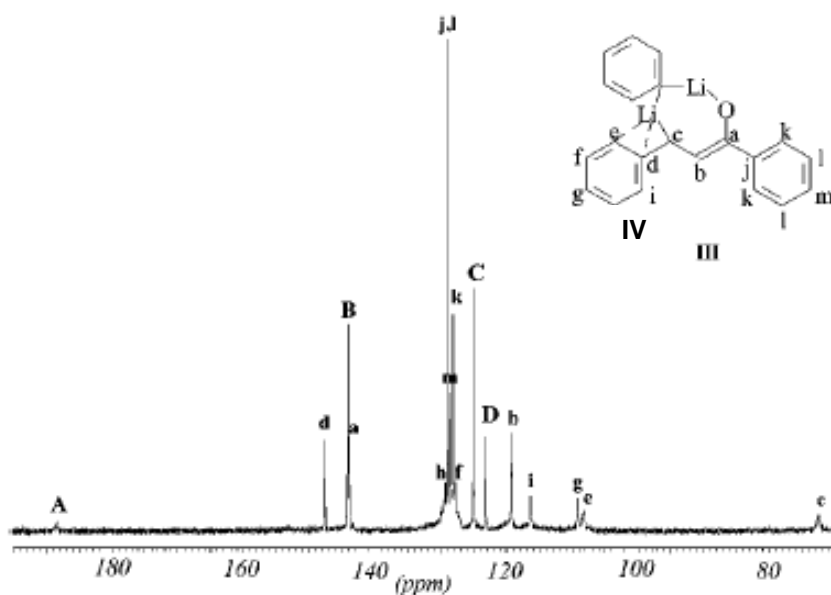
Esquema 6

La reacción entre ambos iones radicales, da lugar a la formación del intermediario **III**. Por hidrólisis de dicho intermediario se daría lugar a la formación de **5**. La coordinación de un segundo átomo de litio al carbono β en el aducto **III** da lugar a la formación de un intermediario cíclico, **IV**, el cual se

reordena a **V**, que es el precursor litiado de **6**, al que conduce por hidrólisis. Se observó que tiempos de reacción largos favorecen la formación de **6**, a expensas de **5**. Esto sugiere que la conversión de **III** a **IV** sería el paso lento en la producción de **6**. Si la reacción se hidroliza unos pocos minutos después de iniciada, el producto principal es el compuesto de adición 1,2- **5**.

Realizando el quenching de la reacción a -78°C a los 15 min de iniciada, con TMSCl, se obtiene el derivado sililado de **5**. Por el contrario, dejando reaccionar un tiempo largo antes del agregado del TMSCl, se obtiene el derivado sililado de **6**, señalando que el carbono β se encontraba litiado. Asimismo, realizando un quenching con agua deuterada de la reacción a las 7h de iniciada (partiendo de $[\text{PhLi}]:[1]=3$), se obtuvo la dihidrochalcona β -deuterada. La estructura del intermediario postulado, se pudo corroborar llevando a cabo la reacción en THF deuterado, y analizando la mezcla de reacción por ^{13}C -RMN. Se obtuvo el espectro de la figura 5, que es coherente con la estructura propuesta de **IV**:³⁸

Figura 5. Espectro ^{13}C -RMN de mezcla de reacción entre PhLi y cinamaldehído.



En la figura 5, se observan las señales A,B,C,D, que corresponden al exceso de $(\text{PhLi})_2$ sin reaccionar, mientras que las señales a-m corresponden al intermediario **IV**, con las asignaciones que se muestran para cada protón.

Los efectos observados por el agregado de co-solventes ligandos son consistentes con el mecanismo propuesto en el cual el reactivo es el dímero de PhLi sin desagregar. Las moléculas de TMEDA, por ej., compiten con el efecto estabilizador de THF y probablemente desplacen el equilibrio $2 \text{ PhLi} \leftrightarrow (\text{PhLi})_2$ más hacia el monómero aumentando la formación del producto de adición 1,2-. Un efecto similar sería el observado con moderados agregados de HMPT. Por el contrario, como hemos visto, el efecto de HMPA es más drástico. En alta concentración se inhibe casi completamente la reacción, quedando mucho cinamaldehído sin reaccionar, probablemente por la alta complejación del PhLi y fuerte desplazamiento del equilibrio hacia la especie monomérica altamente solvatada por HMPA.

Una conclusión adicional que puede sacarse de lo observado experimentalmente es que en las reacciones de algunos compuestos organolíticos los resultados del agregado de ligandos donores (como el HMPA) son difíciles de predecir y que, en algunos casos (como el comentado), pueden disminuir la reactividad de los organolíticos e inclusive inhibir las reacciones de interés, o viceversa, dar lugar a la formación de productos inesperados que pueden resultar de mayor versatilidad sintética.

Referencias:

- ¹ Granander, J.; Erikson, J.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2021-2027.
- ² Toujas, J. L.; Toupet, L. I.; Vaultier, M. V. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2665-2672.
- ³ Novikov, Y. Y.; Sampson, P. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 10247-10259.
- ⁴ Hwang, G. I.; Chung, J. H.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6183-6188.
- ⁵ Dhotare, B.; Goswami, D.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6219-6221.
- ⁶ Klimova, E. I.; Klimova, T.; Hernández Ortega, S.; Esquivelzeta Rabell, M.; Ruíz Ramírez, L.; Martínez García, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2395-2400.
- ⁷ Fang, H.; Song, Q.; Wang, Z.; Xi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5159-5162.
- ⁸ Azzolina, O.; Collina, S.; Brusotti, G.; Loddo, G.; Linati, L.; Lanzac, E.; Ghislandia, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1651-1658.
- ⁹ Reyes E.; Vicario, J.L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2535-2538.
- ¹⁰ Reyes E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763-7772.
- ¹¹ Kelly, A. R.; Kerrigan, M. H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4097-4104.
- ¹² Lim, D. H.; Beak, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2657-2660.
- ¹³ Rodríguez, C.; Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *Arkivoc* **2008**, *6*, 140-151.
- ¹⁴ Yang, J.; Dudley, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7887-7889.
- ¹⁵ Yamaguchi, J.; Harada, M.; Narushima, T.; Saitoh, A.; Nozaki, K.; Suyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6411-6415.
- ¹⁶ Coogan, M. P.; Ooi, L.; Wilkins, D. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1861-1865.
- ¹⁷ Sikorski, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527-6535.
- ¹⁸ Pratt, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962-2966.
- ¹⁹ Collum, D. B.; Qu B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355-9360.
- ²⁰ Reich, H. J.; Green, P. D.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R.; Philips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201-7210.
- ²¹ Bawer, W. "NMR of Organolithium Compounds: General aspects and application of two-dimensional heteronuclear Overhauser effect Spectroscopy (HOESY)" in *Lithium Chemistry. A Theoretical and Experimental Overview*. Ch.5, Sapse, A.-M.; Schleyer, P. v. R., eds.; Wiley-Interscience: New York, **1995**.
- ²² Hoffman, D.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5810-5811.
- ²³ Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 715.
- ²⁴ Rennels, R. A.; Maliakal, A. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 421-422.
- ²⁵ Gschwend, H. W.; Rodríguez, H. R. *Org. React.* **1979**, *26*, 1.
- ²⁶ Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- ²⁷ Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutheford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640-8647.
- ²⁸ Wittig, G.; Pockels, U.; Droge, H. *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 1903.
- ²⁹ Gilman, H.; Bebb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.
- ³⁰ Wishler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
- ³¹ Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376.
- ³² Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutheford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640-8647.
- ³³ Chadwick, S. T.; Ramírez, A.; Gupta, L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2259-2268.
- ³⁴ Carlier, P. R.; Lo, C. W.-S.; Lo, M. M.-C.; Wan, N. C.; Williams, I. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2443-2445.
- ³⁵ Reich, H. J.; Sanders, A. W.; Fiedler, A. T.; Bevan, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13386-13387.
- ³⁶ Vázquez, A.; Nudelman, N. S. *Arkivoc* **2005**, 332-340.
- ³⁷ Nudelman, N. S.; Vázquez, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 97-103.
- ³⁸ Nudelman, N. S.; García, G.V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1387-1394.
- ³⁹ Lucht, B. L.; Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1035-1042.
- ⁴⁰ Streitwieser, A.; Juaristi, E.; Kim, Y. J.; Pugh, J. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3739-3741.
- ⁴¹ Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Sanders, A. W.; Jantzi, K. L.; Tzschucke, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509-3521.
- ⁴² Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Sanders, A. W.; Kulicke, K. J.; Simon, K.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8067-8079.

-
- ⁴³ Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818-14825.
- ⁴⁴ Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847-1852.
- ⁴⁵ Nudelman, N. S.; García Liñares, G. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629-1635.
- ⁴⁶ Collum, D. B.; Qu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10820-10821.
- ⁴⁷ Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- ⁴⁸ a) Reich, H. J.; Sikorski, W. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 14. b) Sikorsky, W. H.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6527.
- ⁴⁹ a) Williams, R. M.; Armstrong, R.W.; Dung, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3253-3266. b) Danishefsky, S.; Kerwin, J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3805-3806. c) Corey, E. J.; Ulrich, P.; Fitzpatrick, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 222-224.
- ⁵⁰ Tsubokawa, N.; Yoshihara, T.; Sone, Y. *Colloid & Polymer Science* **1991**, *269*, 324-330.
- ⁵¹ Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Bevan, M. J.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3492-3493.
- ⁵² Sun, X.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2459-2463.
- ⁵³ Stanetty, P.; Milhovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1514-1515.
- ⁵⁴ Clayden, J.; Yasin, S. A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 191-192.
- ⁵⁵ Kottke, T.; Lagow, R. J.; Hoffmann, D.; Thomas, R. D. *Organometallics* **1997**, *16*, 789-792.
- ⁵⁶ Corset, J.; Castellà –Ventura, M.; Froment, F.; Strzalko, T.; Wartski, L. *Journal of Raman Spectroscopy* **2002**, *33*, 652-668.
- ⁵⁷ Fleming, I.; Mack, S. R.; Clark, B. P. *Chem. Commun.* **1998**, 713.
- ⁵⁸ Clayden, J.; Yasin, S. A. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 191-192.
- ⁵⁹ *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed., ch.6, March, J. ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1985**.
- ⁶⁰ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4651-4666.

CAPÍTULO 3-

INSERCIÓN DE NO EN AMIDUROS DE LITIO.

INTRODUCCIÓN.

El óxido nítrico y su química relacionada han cobrado una especial relevancia en la última década, en relación fundamentalmente con sus roles biológicos^{1,2,3} y citotóxicos.^{4,5,6} También los efectos de investigaciones en relación con la reactividad química del NO se están incrementando gradualmente.^{7,8,9} Muchas de sus funciones regulatorias se llevan a cabo a través de interacciones con elementos con actividad redox, incluyendo hierro, níquel, cobalto y azufre. Trabajos recientes informan de la preparación de complejos tiolato de níquel y cobalto:⁸ $(Et_4N)_2[Ni(NO)(SPh)_3]$ a partir del complejo $(Et_4N)_2[Ni(SPh)_4]$ y NO, y $Et_4N[Co(NO)_2(SPh)_2]$, a partir de $(Et_4N)_2[Co(SPh)_4]$ y NO, siendo los primeros ejemplos en literatura de complejos aniónicos conteniendo los grupos $[Ni(NO)]$ y $[Co(NO)_2]$. Asimismo, trabajos recientes describen la síntesis y estudio computacional de complejos de cobalto-nitrosilo,⁷ en los cuales el NO se une reversiblemente, y dichos complejos pueden ser empleados para la eficiente liberación de NO.

Por otro lado, estudios recientes en animales y en humanos evidencian beneficios del empleo de NO como gas inhalante en el tratamiento de inflamaciones pulmonares inducidas por citoquina, y de disfunciones vasculares.¹⁰ También se evidencian beneficios en el tratamiento de neonatos de muy bajo peso, especialmente como agente preventivo contra enfermedades pulmonares crónicas y daños neurológicos.¹⁰ Se informan efectos del óxido nítrico en la reducción de dolores, especialmente los asociados con la osteoartritis.¹¹

La inserción de CO en las uniones C-Li y N-Li de compuestos organolíticos constituye una poderosa herramienta en síntesis orgánica. Se realizaron diversos estudios sobre la misma, muchos de ellos en nuestro laboratorio, y ha sido aplicada en reacciones tandem en varias ocasiones^{12,13,14,15,16}. Informes recientes describen adiciones de CO a 1,4-dilitio-1,3-dienos.¹⁷ En una primera etapa se forma un intermediario carbonilítico acíclico, que puede sufrir una acil-litiación intramolecular del doble enlace C=C, o un ataque nucleofílico intramolecular del grupo carbonilo por la porción alqueni-lítica remanente, seguido de un reordenamiento secuencial, dando lugar a la formación de compuestos dilitiados cíclicos.

En nuestro laboratorio también se estudió la reacción de carbonilación de amiduros de litio, y la utilidad de dicha carbonilación para la síntesis de moléculas complejas quedó demostrada. Pueden obtenerse ureas N, N, N', N'-tetrasustituidas con buenos rendimientos por reacción de alquilamiduros de litio en THF con CO bajo condiciones suaves (0°C, 1013 mbar), seguido de tratamiento con oxígeno antes del work-up.^{18,19a} El estudio de la reacción de carbonilación se completó con cálculos computacionales *ab-initio* de estabilidad de reactivos, productos e intermediarios.²⁰ Con dichos cálculos se estudiaron las propiedades del dianión de tetrametilurea, propuesto como el precursor de las dimetilformamidas: la alta densidad electrónica calculada para el átomo de carbono central predice la facilidad de este intermediario para producir tetrametilureas.

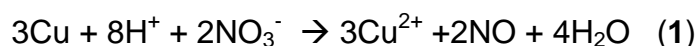
No obstante, con excepción de los estudios propios del grupo, no existen trabajos publicados sobre inserciones de NO en la unión N-Li. Estudios preliminares en nuestro laboratorio habían indicado la posibilidad de dicha

reacción,^{19b} y en la presente Tesis desarrollamos una metodología basada en la inserción de NO en la unión N-Li de amiduros de litio, que da lugar a muy buenos rendimientos de las correspondientes N-nitrosaminas.²¹ El cuidadoso estudio de la reacción permitió sintetizar N-nitrosaminas en un sólo paso sintético, y con muy buena pureza. Esta metodología abre un camino de posibilidades de investigaciones no sólo desde el punto de vista sintético, sino también mecanístico, por lo cual la trataremos con profundidad en el presente capítulo.

Química del óxido nítrico y especies relacionadas.

El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas más simples, y si bien su estructura y reactividad ha sido objeto de estudio por los químicos desde hace muchos años, existen aún aspectos que son materia de controversia.²²

Fue caracterizado en 1772 por Joseph Priestley, si bien se menciona en escritos de J.B. Van Helmont, y de Robert Boyle, en el siglo XVII, y de G.E. Stahl, a comienzos del siglo XVIII. Priestley preparó el gas por acción de ácido nítrico sobre cobre y otros metales, en base a la siguiente ecuación:²³



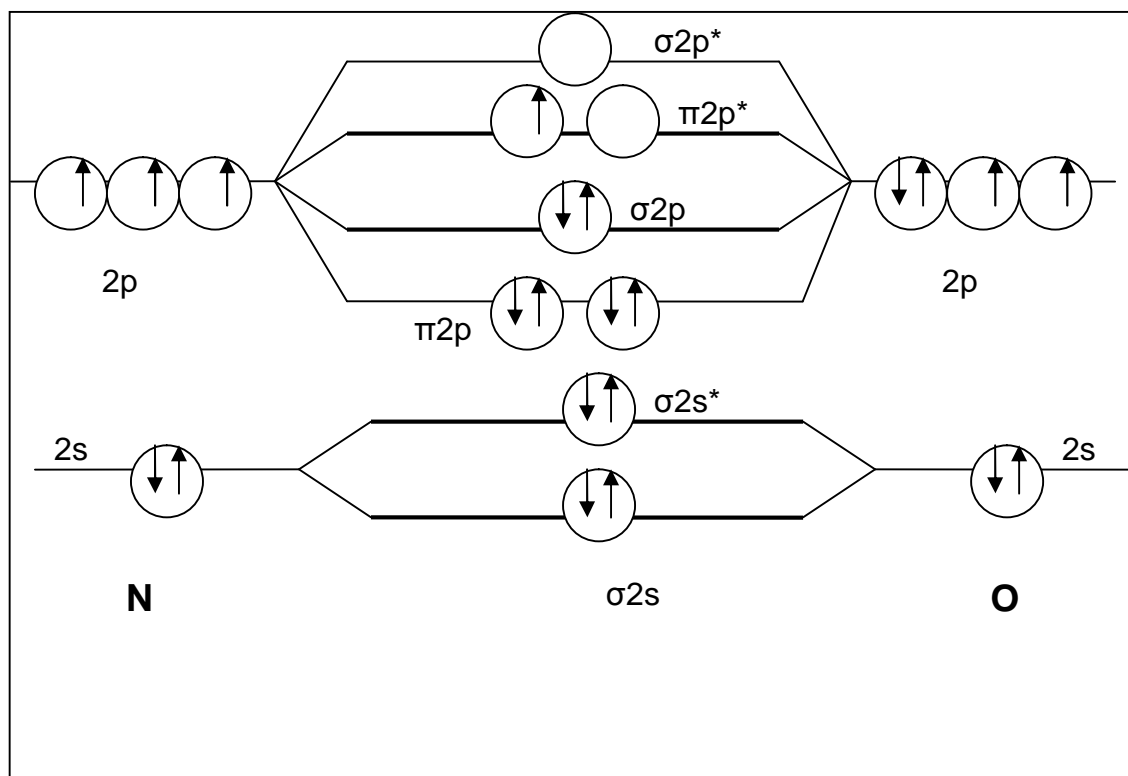
Priestley lo recogió en agua y lo denominó "aire nitroso", informando asimismo que en su reacción con el aire producía un gas pardo soluble en agua (dióxido de nitrógeno, NO₂).

El NO, con el N en estado de oxidación +2, es el segundo en una secuencia de óxidos de nitrógeno en los cuales el estado de oxidación del N va en secuencia desde +1 a +5: el primero es el N₂O (óxido nitroso, estado de oxidación +1), NO, N₂O₃ (trióxido de dinitrógeno, estado de oxidación +3), NO₂

(dióxido de nitrógeno) y su dímero N_2O_4 , (tetróxido de dinitrógeno, ambos con números de oxidación +4), y N_2O_5 (pentóxido de dinitrógeno, est. oxid. +5).²³ NO_3 es conocido asimismo como un intermediario de reacción. La capacidad del nitrógeno de formar compuestos en todos los estados de oxidación desde -3 hasta +5, en conjunto con la existencia de una variedad de reacciones redox factibles entre esos estados, es la fuente de la extraordinaria versatilidad del elemento.

Los óxidos NO , NO_2 y NO_3 son radicales. El NO posee 11 electrones de valencia, los cuales se dividen, en base al diagrama de orbitales moleculares formando 4 orbitales ligantes (σ_{2s} , π_{2p_x} , π_{2p_y} , σ_{2p_z}), y 4 orbitales antiligantes (σ_{2s}^* , $\pi_{2p_x}^*$, $\pi_{2p_y}^*$, $\sigma_{2p_z}^*$). En la figura 1 se representa el diagrama de ocupación de los orbitales:²³

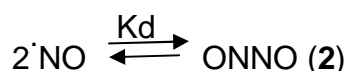
Figura 1. Diagrama de orbitales moleculares de NO



En el diagrama, por simplicidad, se representan los niveles de energía del N atómico de igual nivel que los de O. De los 11 electrones de valencia, 8 son enlazantes y 3 no enlazantes, lo que da como consecuencia un orden de enlace de 2.5, siendo este orden consistente con el hecho de que la longitud de la unión N-O (1.151\AA)²⁴ es intermedio entre la longitud promedio de un doble y un triple enlace. El electrón desapareado de la molécula la convierte en paramagnética, una propiedad que comparte con el NO₂. Puede observarse que el electrón desapareado ocupa un orbital antiligante: ésto trae como consecuencia que la remoción del mismo, dando lugar al producto de oxidación NO⁺ (ion nitrosonio), tenga una energía de ionización relativamente baja (9.26 eV).²⁴ Por otro lado, cuando el NO es reducido por adición de un electrón, el producto NO⁻ (con 12 electrones) tiene un electrón desapareado en cada uno de los orbitales π^* , configuración que corresponde a un triplete, y es también paramagnética.²⁵ La molécula puede originar una especie excitada (singulete), en la cual los electrones de los orbitales π^* poseen spin opuesto.²⁶

La energía de afinidad electrónica de NO es muy baja (0.026 eV)²⁴, lo que indica que el electrón adicional de NO⁻ está muy débilmente retenido. La reactividad de NO es comparable a la del O₂.²⁷ No obstante, el NO contiene un electrón libre, que posibilita a éste participar en reacciones rápidas con otros radicales libres, y puede formar ligandos fuertes con metales de transición.²⁸

A diferencia de otros radicales, inclusive el NO₂, NO no exhibe una fuerte tendencia a dimerizar (ec. 2):

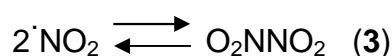


La constante de equilibrio de dicha reacción, en fase gaseosa, tiene un valor muy bajo ($K_d < 10^{-4}\text{ M}^{-1}$).²⁹ Por dicho motivo (NO)₂ existe pero en proporciones

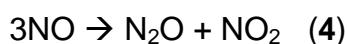
relativamente bajas. Sin embargo, se sugiere la participación del dímero en muchas de las reacciones que involucran al NO.²³ Es de esperar que (NO)₂ sea mucho más reactivo con nucleófilos que NO, ya que sus potenciales de reducción son mucho menores:

$$E_{1/2}(\text{NO}/\text{NO}^-) = -0.76 \text{ V versus } E_{1/2}[(\text{NO})_2/\text{N}_2\text{O}_2] = -0.38 \text{ V.}^{24}$$

En cambio, el NO₂ exhibe una fuerte tendencia a dimerizar, formándose rápidamente N₂O₄ (ec. 3):³⁰

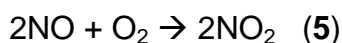


El NO es termodinámicamente inestable, desproporcionando a NO₂ y N₂O,²³ hecho que está avalado por su $\Delta_f G = 87.6 \text{ kJ/mol}$:²⁴

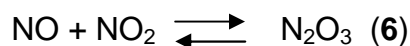


Por dicho motivo la síntesis de NO a partir de N₂ y O₂ ocurre sólo a elevadas temperaturas, y está presente en fenómenos que involucran dichas temperaturas (como plantas fabriles alimentadas por combustibles fósiles, o motores de combustión interna), así como en procesos que involucran la formación de un arco eléctrico (como los rayos atmosféricos). La desproporción de NO está, de todos modos cinéticamente impedida.²³ El gas puede almacenarse casi indefinidamente a 1 atmósfera y temperatura ambiente. Sin embargo, esta descomposición se hace más importante a elevadas presiones, motivo por el cual el gas presurizado en un cilindro sufre una descomposición apreciable con el paso del tiempo.

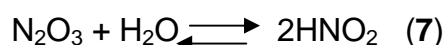
En presencia de oxígeno, el NO sufre una rápida oxidación, formando NO₂ (formación que se evidencia por el color pardo del gas, ec. 5):²³



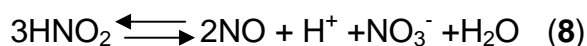
Mientras que esta reacción es muy rápida en condiciones en las cuales ambos reactivos estén presentes en concentraciones importantes, dicha formación es lenta a bajas presiones parciales de NO, ya que es segundo orden en este reactivo. La reacción:



es competitiva, dado que es de primer orden en ambos reactivos.³¹ El N_2O_3 es el anhídrido del ácido nitroso, HNO_2 (ec. 7):



La descomposición del HNO_2 da lugar a la formación de ácido nítrico y NO (ec. 8):



Estudios realizados sobre la autoxidación de NO en solución acuosa por Awad y Stanbury³², empleando medidas de absorbancia y conductimétricas dieron como resultado la siguiente ley de velocidad:

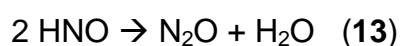
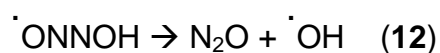
$$-\text{d}[\text{O}_2]/\text{dt} = k[\text{NO}]^2[\text{O}_2] \quad (9)$$

Esta ley de velocidad no sufre cambios con el pH (en el rango de 1-13). El producto en solución acuosa es NO_2^- (con NO_3^- por debajo del límite de detección), formado según la siguiente ecuación (10):



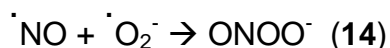
La constante de velocidad de la reacción tiene el valor $k = 1.58 \cdot 10^6 \text{M}^{-2}\text{s}^{-1}$ a 22°C .³³ Por dichos motivos, el NO en solución acuosa tiene un tiempo de vida media variable. Para NO en el rango $0.45\text{-}10\mu\text{M}$, que serían las máximas concentraciones estimadas en el entorno celular, el tiempo de vida media del NO sería de entre 1-500 segundos.

La naturaleza radicalaria del NO tiene como consecuencia su uso en atrapamiento de radicales en reacciones en cadena en fase gaseosa, si bien debe tenerse en cuenta que puede actuar en muchos casos como inhibidor, o bien como iniciador. Un punto importante de destacar de la química radicalaria de NO es su habilidad de actuar como agente de abstracción de protones. La abstracción de H por NO se identificó en la reacción entre NO y H₂N₂O₂ (ácido hiponitroso) en medios de alta acidez (ecs. 11-13)³⁴:



La resonancia paramagnética de spin electrónico (ESR, también denominada EPR) es una excelente herramienta para ser empleada en la detección de especies radicalarias, como el NO.^{35,36,37} Sin embargo, esta técnica no es adecuada para el empleo en soluciones acuosas, ya que se produce un ensanchamiento de los picos del espectro por deslocalización de spin. El NO puede ser observado por medio del uso de técnicas de atrapamiento de spin, que dan lugar a la formación de especies nitróxido detectables.³⁸ Se describe en literatura que el empleo de ditiocarbamato de hierro(II) permite detectar señales de ESR para especies que contengan NO en las células,^{39,40} si bien también pueden ser detectados grupos nitrosilos (o catalizarse reacciones que los produzcan), por lo cual no se evidenciaría necesariamente NO libre.

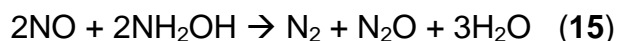
Una reacción de considerable interés en sistemas biológicos es la de NO con el anión superóxido, reacción que da a lugar a la formación de peroxinitrito (ec. 14)⁴¹



Esta reacción constituye un ejemplo de recombinación de radicales, un tipo de reacción poco frecuente en la química del NO. Tras protonación (favorecida al pH fisiológico) ONOO⁻ desaparece rápidamente de la solución, en parte debido a reordenamiento (formando NO₃⁻), isomerización que ocurre por medio de la formación y recombinación de los radicales [·]OH y [·]NO₂. Además de nitrato se ha detectado también la producción de nitrito como consecuencia de la descomposición del ONOO⁻.⁴²

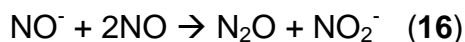
El NO actúa como agente oxidante en una gran variedad de reacciones, formándose productos con número de oxidación desde -3 a +1, (comprendiendo especies reducidas como NH₃, N₂O, N₂O₂²⁻, etc.), dependiendo del agente reductor participante, y de otros factores, como la presencia de catalizadores.²³

El NO es reducido por la hidroxilamina, en una reacción que a pH ≥ 13 produce cantidades equimolares de N₂O y N₂ (ecuac. 15).²³

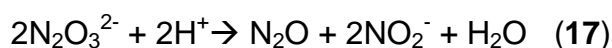


En este y otros casos de reacciones que involucran la reducción de NO por 1 electrón se forma como intermediario HNO (o su anión conjugado NO⁻). La existencia de esta molécula reactiva se postuló inicialmente por Angeli⁴³ a principios del siglo XX, pero pudo ser detectada recién en 1958 por medio de

estudios de IR en fase gaseosa.⁴⁴ Pudo asimismo detectarse en forma directa por medio de radiólisis pulsada de soluciones de NO acuosas.⁴⁵ Fue establecida una rápida reacción entre NO⁻ y NO (ec. 16):⁴⁶

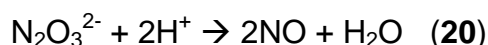


Recientemente, se ha informado que el trioxodinitrato de sodio (Na₂N₂O₃, conocido como sal de Angeli) ha demostrado ser útil para aplicaciones clínicas en el tratamiento de falencias miocárdicas, debido a su capacidad donora de NO.⁴⁷ En medio ácido, en condiciones anaeróbicas, se produce la autodescomposición de este compuesto a nitrito y HNO, seguida de dimerización y deshidratación (ecs. 17-19):



El mecanismo de la autodescomposición pudo determinarse utilizando soluciones de diversas composiciones y marcado isotópico.⁴⁷

La descomposición de la sal es inhibida cinéticamente por la adición de nitrito (que es un producto en la ecuación **18**), indicando que este paso es reversible (lo que fue a su vez confirmado por estudios con trazadores de ¹⁵N y por ¹⁵N-RMN).⁴⁸ A pH 3 o menor, aparece una segunda vía de descomposición del trioxodinitrato, en la cual el producto es NO en vez de N₂O (ec. 20):⁴⁹



La existencia de este mecanismo fue confirmada.²³ Asimismo, cálculos computacionales recientes, utilizando metodologías B3LYP y CBS-QB3 respaldan dicho mecanismo.⁴⁹

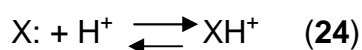
Reacciones de nitrosación:

La reacción de nitrosación es una reacción electrofílica, involucrando un ataque de NO^+ , o de alguna especie portadora del mismo, tal como N_2O_3 , NOCl , NOSCN , etc., a un centro nucleofílico.⁵⁰ En Química Orgánica, la nitrosación ocupa un lugar especial. Esto se debe a que, por un lado, los alquilnitritos (RO-NO), nitrosaminas, nitrosamidas y los nitrosotioles se usan en biomedicina como agentes portadores de NO .⁵¹ Por otro lado, en síntesis, el grupo NO es importante como activante, permitiendo llevar a cabo elegantes transformaciones de amidas a ácidos carboxílicos y sus derivados. Desde un punto de vista más bioquímico, la nitrosación juega un rol importante, ya que la interacción entre tejidos biológicos y los gases contaminantes de la familia NO_x da lugar a la formación de péptidos y nitrosaminas mutagénicos, y a nitrosaciones y deaminaciones del ADN.⁵¹

Los agentes nitrosantes típicos (XNO) para la formación de N-nitrosaminas a partir de aminas incluyen N_2O_4 , ClNO , BuONO , NO^+ , y nitrito de sodio acidificado, y se basan en la siguiente ecuación:⁵²



Con nitrito de sodio, se genera ácido nitroso. El equilibrio que involucra al ácido nitroso se indica en las siguientes ecuaciones:

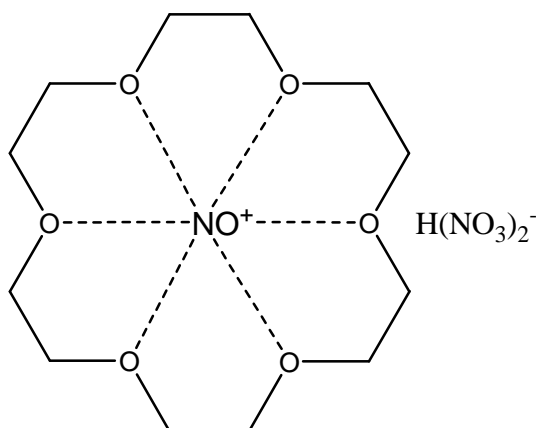


Un grupo de agentes nitrosantes bastante empleado es el de los alquilnitritos (RON=O).⁵³ Este grupo de compuestos es más idóneo que el

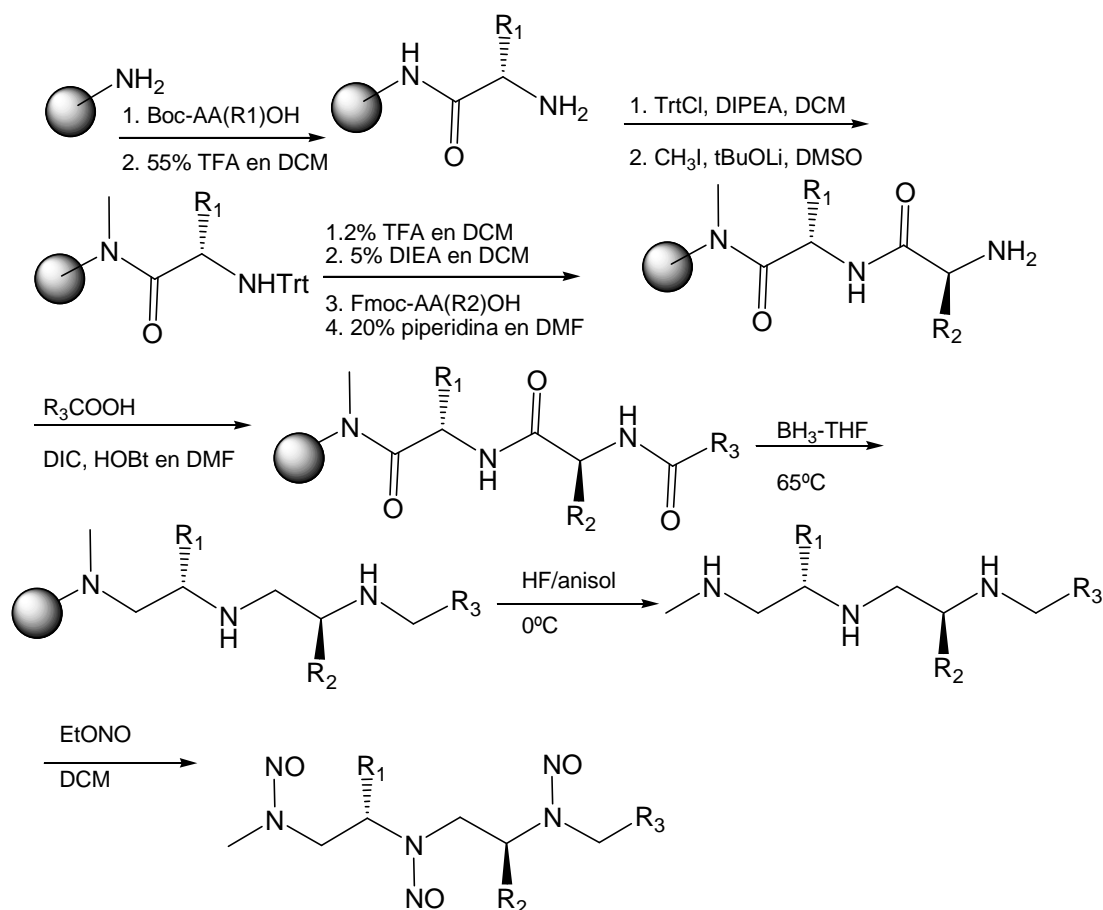
nitrito de sodio para ser empleados en solventes no acuosos debido a su mayor solubilidad en estos últimos.

Los métodos heterogéneos de nitrosación, presentan algunas ventajas sobre sus contrapartes homogéneas. Estas ventajas son: procedimientos simples, condiciones suaves de reacción, y minimización de residuos. Un método heterogéneo, desarrollado por Zolfigol y colaboradores,⁵⁴ se basa en la producción de un portador de NO^+ , el NOCl , y la reacción de éste con la amina de interés, en un solvente orgánico (cloruro de metileno, CH_2Cl_2). Se genera el NOCl *in situ* a partir de NaNO_2 y WCl_6 , AlCl_3 o ZnCl_2 , en presencia de SiO_2 hidratada. Dicho procedimiento permite el fácil aislamiento de los productos de reacción (disueltos en el solvente) a partir de una simple filtración (para eliminar la sílica y las sales inorgánicas).

Otro método heterogéneo, desarrollado por el mismo grupo de investigación, se basa en la reacción de las aminas con una suspensión de NaNO_2 , sílica hidratada, y un ácido inorgánico (H_2SO_4 o H_3PO_4) o una sal ácida ($\text{Mg}(\text{HSO}_4)_2$ o $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fijados en sílica-gel.⁵⁵ Dicho grupo desarrolló asimismo un método homogéneo, basado en la reacción de la amina con el complejo $[\text{NO}^+ \cdot \text{Crown} \cdot \text{H}(\text{NO}_3)_2^-]$ en cloruro de metileno.⁵⁶ El complejo es generado a partir de la reacción de NO_2 con el éter 18-crown-6:



Merece especial mención, una metodología novedosa, que se basa en la combinación de métodos en fase sólida con métodos en solución.⁵⁷ A partir de una resina MBHA (p-metilbenzidrilamina), se generan triaminas (unidas a la resina) en varios pasos sintéticos. Dichas triaminas, mediante un tratamiento con HF, liberadas en solución, se tratan con nitrito de etilo (EtONO), dando lugar a la formación de las nitrosaminas correspondientes (Esquema 2):



Producto	R% (crudo)	Pureza%
$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	48	90
$R^1 = R^2 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	51	88
$R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2, R^2 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	47	94
$R^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}, R^2 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	49	92
$R^1 = R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	56	89
$R^1 = R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, R^3 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$	44	82

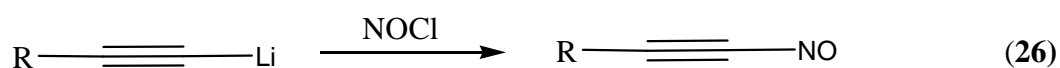
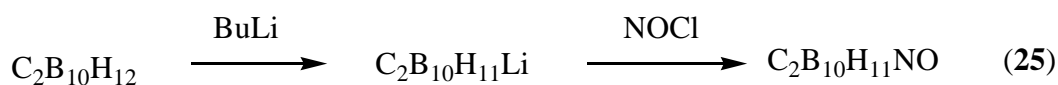
Esquema 2

Reacciones de nitrosación con compuestos organolíticos:

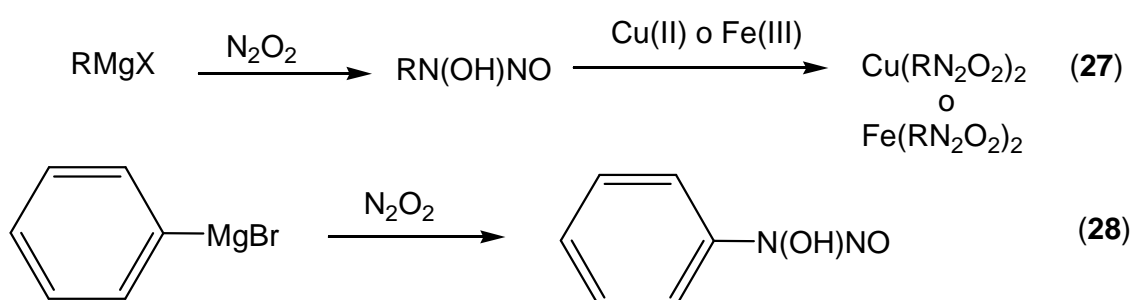
Los compuestos organolíticos son reactivos muy útiles con un amplio espectro de aplicaciones en química orgánica. Entre esas aplicaciones se incluyen las reacciones con gases como dióxido o monóxido de carbono.⁵⁸ Esta última reacción ha resultado ser particularmente útil,⁵⁹ produciendo, por ejemplo, una gran variedad de compuestos carbonílicos y alcoholes.⁶⁰ Por otro lado, la nitrosación de compuestos organolíticos con cloruro de nitrosilo (NOCl) u óxido nítrico (NO) podría constituir una herramienta poderosa para la preparación de compuestos nitrogenados como por ejemplo compuestos C-nitrosados, hidroxilaminas, aminas, iminas y oximas. La hidrólisis de los dos últimos grupos de compuestos permitiría obtener compuestos carbonílicos.

Sin embargo, las reacciones de compuestos organolíticos con NO o NOCl han recibido muy poca atención. El NO ha sido reconocido como un importante intermediario radicalario en el metabolismo de los mamíferos, interviniendo en la regulación de diversos procesos;⁶¹ posiblemente dicha capacidad puede ser eficazmente utilizada en síntesis con reactivos organolíticos, cuya reactividad radicalaria ya ha sido confirmada.^{59,60}

Si bien las reacciones con NO (o su dímero N₂O₂) no han sido descritas (excepto en nuestras publicaciones), la adición de cloruro de nitrosilo a una solución de p-carboranil-litio resulta en la formación de 1-nitroso-p-carborano⁶² (ec. 25). Similarmente, los alquinil-litios producen el inestable nitrosoalquino⁶³ (ec. 26).



El antecedente más cercano respecto a las reacciones de compuestos organolíticos con N_2O_2 es la reacción de este último con reactivos de Grignard. En el caso de Grignard alquílicos los productos son N-nitroso-N-alquilhidroxilaminas.⁶⁴ Estos compuestos pueden estabilizarse como complejos de Cu (II) o Fe (III) (ec. 27). Similarmente, el bromuro de fenilmagnesio produce $PhN(OH)NO$ en presencia de N_2O_2 (ec. 28).⁶⁵



Inserción de NO en la unión N-Li

En nuestro laboratorio se desarrolló abundante experiencia sobre la inserción de CO en la unión C-Li de compuestos C-litiados, demostrando que esta reacción constituye una muy eficiente metodología para la síntesis de novedosas funcionalidades.^{66,67,68,69}

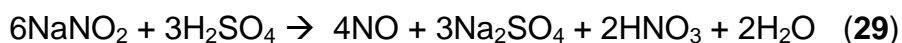
También se estudió la inserción de CO en la unión N-Li de amiduros de litio, dando lugar a procesos novedosos para la síntesis de amidas, glioxalamidas, tartronamidas, etc (ver ecuación 6, capítulo 2).^{70,71} Por otro lado, empleando ^{13}C -RMN e intercambio isotópico pudieron caracterizarse los agregados de dialquilamiduros de litio en THF.⁷⁰ Pudo observarse que 3-oxapentametileneamiduro de litio forma un agregado 1:1 cristalino con morfolina. Dicho agregado persiste inclusive en solución diluída en THF. Como

se describió en la introducción (capítulo 1), el pentametileneamiduro de litio forma asimismo agregados con piperidina, mientras que las aminas menos acídicas no forman agregados mixtos con los correspondientes dialquilamiduros de litio ni en fase sólida ni en solución. La naturaleza de los productos en la reacción de carbonilación de dialquilamiduros de litio es altamente dependiente del estado de agregación, y este fenómeno pudo ser empleado de forma conveniente para propósitos sintéticos.⁷⁰

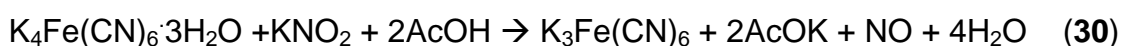
En base a los excelentes resultados obtenidos, resultó pues de interés examinar la posibilidad de lograr la inserción de NO en la unión N-Li, con el objetivo de desarrollar una nueva metodología para la síntesis de N-nitrosaminas. Como se describió anteriormente, la química de los óxidos de N es mucho más compleja que la del CO. Tratándose de un uso novedoso del NO, debieron sortearse numerosas dificultades hasta lograr encontrar las condiciones óptimas de reacción. Para la inserción de NO en la unión N-Li es crítica en especial la pureza del óxido nítrico a emplear. Dado que la importación del cilindro de NO llevó más tiempo que el previsto, los ensayos preliminares se realizaron con NO generado en el laboratorio, por lo que se examinaron diversos métodos para su generación.

Métodos de generación de óxido nítrico:

Existen varios métodos para generar óxido nítrico a escala de laboratorio. La mayoría de las técnicas se basan en la descomposición de nitrito de sodio en medio ácido. Empleando ácido sulfúrico se tiene la siguiente ecuación:⁷²



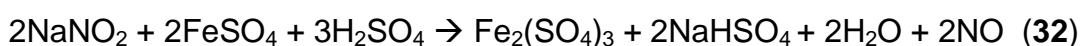
Otro método se basa en la reacción entre nitrito de potasio con ferrocianuro de potasio, en medio ácido (ecuac. 30):⁷²



También puede generarse NO a partir de la reducción de NO_2K con ioduro (ecuac. 31):



Otra técnica, también emplea nitrito de sodio, como en la ecuación 29, pero añade sulfato ferroso (ecuación 32):⁷³



Esta técnica posibilita la obtención de óxido nítrico con mayor pureza.

La presencia de NO_2 en cantidades apreciables tiene aparentemente un efecto inhibitorio para la reacción en estudio, razón por la cual un NO adecuadamente puro debe ser empleado. Para la generación del gas, se intentó, en primer lugar, con la técnica descrita en la ecuación 29, pero ante la dificultad para obtener un NO lo suficientemente puro, decidieron ensayarse otras técnicas. De ellas, la técnica descrita en la ecuación 32 resultó la más satisfactoria (ver parte experimental).

En los ensayos posteriores se suplantó la generación del gas por el empleo de cilindros de NO, que proveen de un gas adecuadamente puro, evitando las dificultades intrínsecas de la generación del mismo. El método actual para la producción industrial en gran escala es a partir de la oxidación del amoníaco (ec. 33):



Se emplea un catalizador (generalmente rejilla de platino) para inhibir una reacción competitiva, en la cual el producto de oxidación es el N₂, en vez de NO.

A fin de tener resultados comparables y confiables, todos los datos de tablas de este capítulo corresponden a reacciones de nitrosación realizadas con el NO del cilindro.

En todos los casos se hizo también crucial que el gas estuviese perfectamente seco, para lo cual se emplearon agentes desecantes (hidróxido de sodio, y drierita), a través de los cuales se hizo circular el gas.

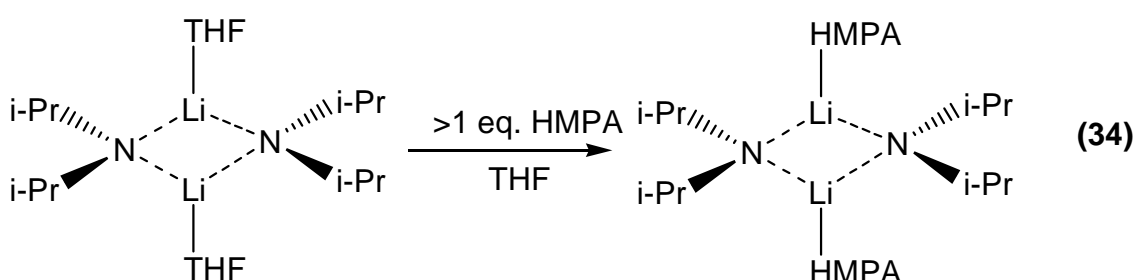
Síntesis de N-nitrosaminas

Las N-nitrosaminas son compuestos que están siendo ampliamente estudiados en la actualidad, fundamentalmente debido a sus propiedades carcinogénicas^{74,75} y mutagénicas.^{76,77} La nitrosamina específica del tabaco (NNK, nicotine derived nitrosamine ketone) presente en el humo de los cigarrillos induce cáncer pulmonar en ratones,⁷⁶ así como cáncer de duodeno y esófago en animales.⁷⁸ Las nitrosaminas también están presentes en diversos alimentos y bebidas.^{79,80} Estudios recientes muestran que las nitrosaminas son mutagénicas a través de la metilación del ADN.⁸¹ Pese a este interés creciente en las nitrosaminas, hay pocos informes acerca de su síntesis con buenos rendimientos.^{56,57} En este capítulo se describen los estudios de inserción de NO en amiduros de litio, que conducen a la formación de nitrosaminas.

Estructuras de amiduros de litio en solución.

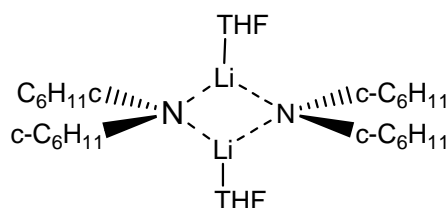
Estados de agregación, efectos del solvente y ligandos: Al igual que los análogos con uniones C-Li, los amiduros de litio forman agregados en solución, lo cual les permite alcanzar una mayor estabilidad. Si bien la información acerca de los estados de agregación (y su vinculación con la reactividad) de amiduros de litio es menor que la disponible acerca de compuestos con uniones C-Li, pueden citarse algunos trabajos recientes.

En THF, el LDA se presenta en forma de dímeros disolvatados sobre todas las concentraciones.⁸² Dada la capacidad como ligando de HMPA, la solución de LDA en THF, en presencia de HMPA, (con más de 1 equivalente de reactivo) forma los dímeros, disolvatados con HMPA:



La ausencia de desagregación es notable, dado que el HMPA favorece la desagregación.

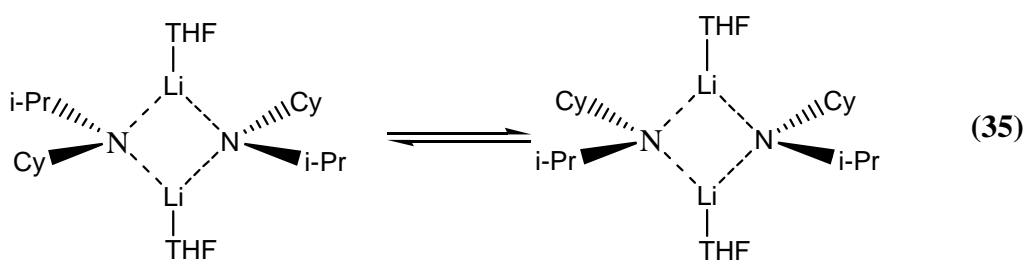
En THF el dicalohexilamiduro de litio (LDCA) presenta en solución estructuras comparables a las de LDA, es decir dímeros disolvatados:⁸³



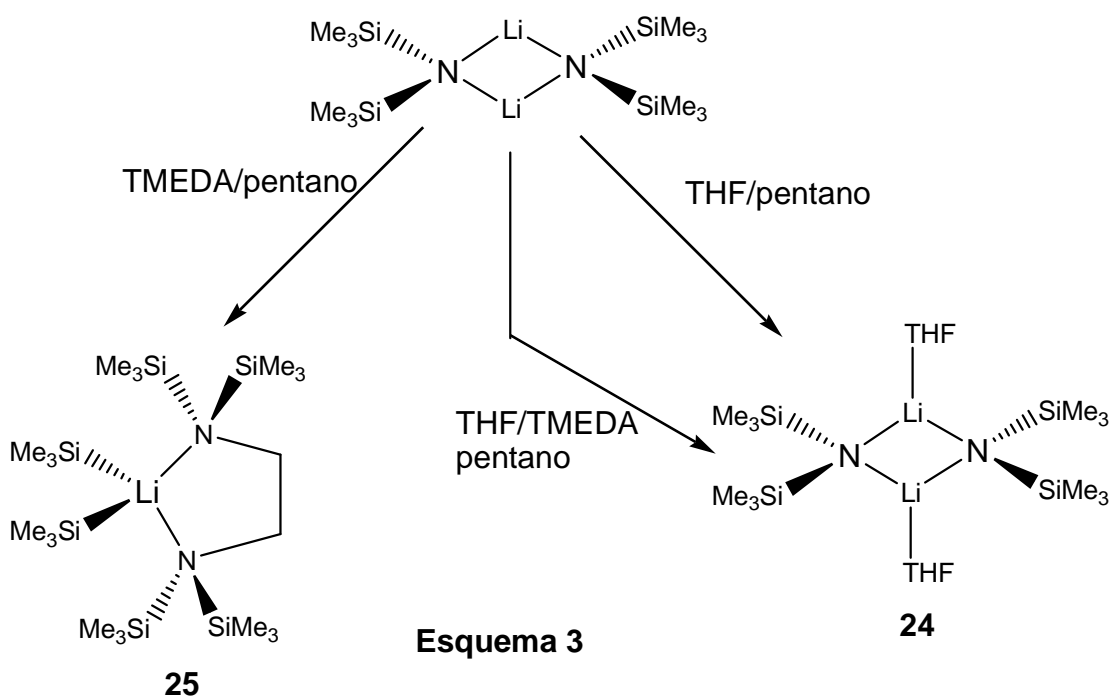
Asimismo, Aubrecht y Collum⁸³ concluyen que, exceptuando diferencias en solubilidad (LDCA es poco soluble en solventes hidrocarbonados, como

hexano, a diferencia de LDA), y diferencias en la volatilidad de las aminas asociadas (diisopropilamina y dicitclohexilamina), ambos amiduros presentan un comportamiento similar en solución.

En el caso del ciclohexilisopropilamiduro de litio (LICA), debido a su asimetría, pueden darse distintos isómeros cis-trans. En THF se encuentra en forma de una mezcla de dímeros en equilibrio (ecuac. 35).⁸⁴



Ambos dímeros (*trans* y *cis*) se encuentran en una proporción 1:1.



En el caso de LHMDS, estudios espectroscópicos de RMN revelan que en pentano, en presencia de 5 equivalentes de THF se observa únicamente el dímero **24**, mientras que en presencia de 5 equivalentes de TMEDA se observa exclusivamente el monómero **25**.⁸⁴ Curiosamente, en cantidades equimolares

de TMEDA y THF, se observa únicamente **24** (esquema 3). Esto sugiere una pobre competencia de TMEDA frente al THF por los sitios de coordinación del amiduro, lo que una vez más refleja la escasa utilidad de TMEDA en presencia de otros ligandos fuertes.

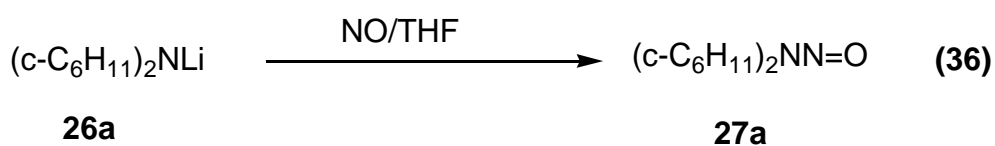
Es interesante mencionar cómo son influenciados los estados de agregación de los amiduros con solventes y/o cosolventes donores. Rutheford y Collum⁸⁵ informan cómo el empleo de cantidades subestequiométricas de oxetano y THF influyen fuertemente la estructura de los amiduros de litio, en particular de LDA, formándose dímeros y trímeros parcialmente solvatados. Señalan asimismo diversas ventajas de emplear solventes de alta capacidad donora (como el THF) en bajas concentraciones (en forma de cosolventes), cuando se emplea un solvente poco polar (hexano, tolueno, etc.).

Estudios con dicitclohexilamiduro de litio:

Se comenzaron los estudios de la reacción de amiduros con NO, empleando dicitclohexilamiduro de litio, **26a**. Si bien, como se ha visto en el capítulo 1, usualmente los amiduros de litio se presentan como oligómeros diversos (dímeros, trímeros), como agregados con moléculas de solvente, y aún como agregados mixtos, a los efectos de simplificar, en las ecuaciones se escriben como especies monoméricas.

Cuando se hace reaccionar **26a**, con NO, a temperaturas en el rango -78°C – temp. ambiente, se observa un rápido consumo de NO. Se monitoreó el consumo con una bureta graduada llena de mercurio, a modo de barómetro, conectada al balón de reacción por medio de una aguja hipodérmica. La

mezcla de reacción toma inmediatamente una coloración naranja intensa (ecuac. 36)



El consumo de NO cesa a los pocos minutos de iniciada la reacción (inclusive trabajando a bajas temperaturas). Tras realizar el quenching con un exceso de metanol, se obtiene una mezcla de coloración anaranjada. Tras evaporación del solvente, se obtiene N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con una pureza satisfactoria. El principal subproducto, que se obtiene en porcentajes variables, es diciclohexilamina, **28a**. Tras una recristalización con MeOH, se obtiene la nitrosamina **27a** pura, que se caracteriza por EM y por RMN.

La reacción se ensayó a varias temperaturas, obteniéndose los resultados descritos en la tabla 1.

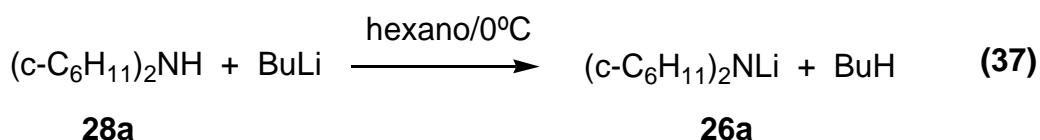
Tabla 1. Reacción de diciclohexilamiduro de litio, **26a**, con NO, en THF, a distintas temperaturas.

Entrada	T(°C)	Tiempo (min)	% 27a	% 28a
a	-18 a -13	15	98	2
b	-19	15	75	23
c	-19	15	76	23
d	0	60	80	19
e	0	180	80	19
f	23	15	75	24
g	-19	15	77	21
h	-19	15	91	8

Pudo observarse que con tiempos aún menores a los 15 minutos se completaba la reacción (cesando el consumo de NO a los pocos minutos). Por este motivo muchos de los ensayos se realizaron empleando ese tiempo de reacción. Dadas las múltiples variables que inciden sobre la reacción (velocidad de agregado, presión de NO, agitación, etc.), las experiencias debieron repetirse varias veces para obtener resultados confiables.

Pueden observarse en general mejores resultados trabajando a temperaturas bajas (-20°C). En el caso del ensayo a, si bien se obtuvo un excelente rendimiento, casi sin observarse remanentes de **28a**, el resultado no se reprodujo en ensayos realizados con posterioridad.

El dicitclohexilamiduro de litio se preparó a partir de **28a**, por medio de una metalación con BuLi a 0°C (ecuación 37):

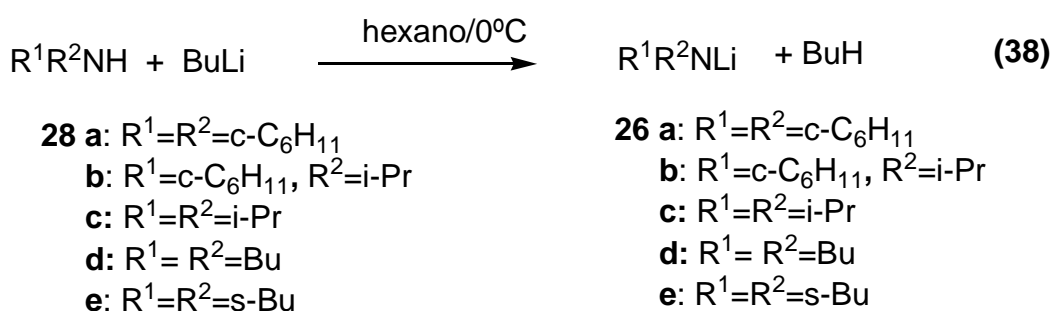


En estas condiciones el amiduro **26a** precipita en la solución, y posteriormente se centrifuga y descarta el hexano sobrenadante (que contiene el exceso de reactivos disueltos) y se lava varias veces con hexano anhidro. Se obtiene un sólido blanco cristalino, que se disuelve en THF anhidro en el momento de usarse. Se comenzó empleando un exceso de **28a** de un 50% en la síntesis del amiduro, a efectos de asegurar la ausencia de BuLi, que, (como se detallará en el siguiente capítulo) da lugar a la formación de la dicitclohexilbutilhidrazona, impurificando el producto final. Sin embargo, al observarse grandes remanentes de **28a** en la reacción con NO (ensayos b-g

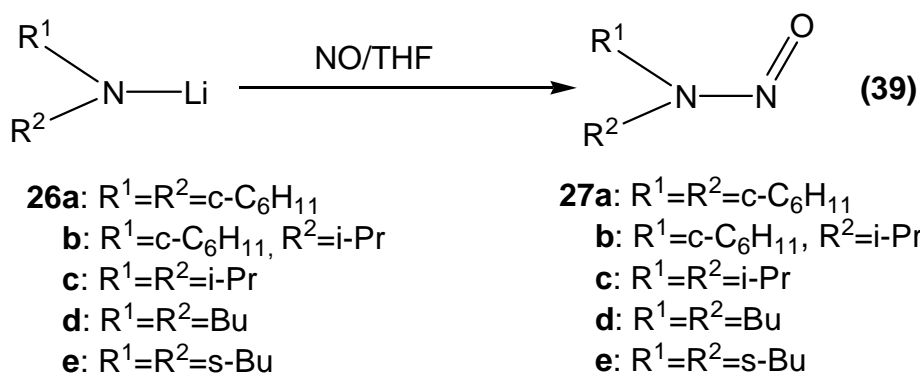
de tabla 1) se ensayó la síntesis empleando un exceso de BuLi (50%), arribándose a rendimientos mayores de **27a** y remanentes menores de la dicitohexilamina (ensayo h de la tabla).

Estudios con otros amiduros de litio:

Con el objetivo de examinar los alcances de esta nueva metodología, se desarrollaron metodologías para la preparación de otros amiduros dialquilados. Se escogieron grupos alquilo de cadena abierta y alicíclicos de distinta complejidad y requerimientos estéricos, a saber: 2 isómeros de cadena del grupo butilo (di-n y di-sec-butilo), el i-propilo y un amiduro asimétrico (c-C₆H₁₁, i-Pr). Los amiduros se sintetizaron en base a la ecuación 38:



En primer lugar se realizaron todas las reacciones a 0°C para tener un patrón de referencia, ésta es una temperatura muy conveniente para estudios mecanísticos y de síntesis (ecuac. 39):



En el caso de **26a** la reacción se observó que la reacción se completaba en unos pocos minutos; no obstante, a efectos de estandarizar los resultados, con todos los amiduros que se muestran en la tabla 2, se empleó un tiempo de reacción de 3 horas.

Tabla 2. Reacciones de distintos amiduros de litio, **26**, con NO, a 0°C.

R ¹ R ² NLi	Producto	Rendimiento (%)
26a	27a	94
26b	27b	99
26c	27c	62
26d	27d	32
26e	27e	71

Puede observarse en la tabla 2 que se obtienen rendimientos muy buenos o buenos en todos los casos, excepto con **26d**. Se observan en general mejores rendimientos partiendo de amiduros con alto impedimento estérico, siendo en el caso de **26d**, que posee el menor impedimento estérico, donde el rendimiento decrece en mayor medida. Una posible explicación de lo observado: en caso de estar implicado un mecanismo que involucre el monómero de **26** como especie reactiva, entonces es de esperar que con amiduros muy impedidos, que tienden a estar menos agregados en solución, la disponibilidad de estos monómeros sea mayor, favoreciéndose la reacción.

A continuación, se decidió estudiar el efecto de la temperatura sobre la reacción con distintos amiduros de litio (ec. 39). En todos los casos se trabajó con un tiempo de reacción de 3 horas. En la tabla 3 se resumen los resultados obtenidos para todos los amiduros estudiados, a diferentes temperaturas.

Tabla 3. Reacción de amiduros de litio, **26**, con NO, en THF. Efecto de la temperatura en los rendimientos de nitrosaminas.

R¹R²NLi	Rend. %			Producto
	-78°C	0°C	25°C	
26a	100	94	87	27a
26b	100	99	96	27b
26c	100	62	41	27c
26d	40	32	17	27d
26e	76	71	58	27e

Puede observarse en la tabla que en todos los casos los resultados son mejores a temperaturas bajas, siendo -78°C la temperatura óptima. Por otro lado, como ya se mencionó en los ensayos de la tabla 2, se observan nuevamente, a todas las temperaturas, resultados mejores con amiduros con alto impedimento estérico (como **26a** y **26b**), siendo, por el contrario, los rendimientos considerablemente más bajos en **26d**, el amiduro menos impedido.

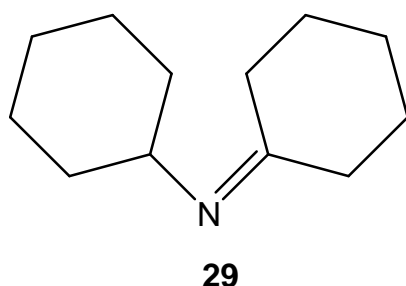
Teniendo en vista la intención de llevar a cabo la reacción de amiduros con NO como parte de una secuencia tandem, en la cual posteriormente se harían reaccionar las nitrosaminas con RLi añadidos, (a efectos de obtener hidrazonas e hidracinas, como se discutirá en los próximos capítulos), se decidió investigar los efectos de reducir el tiempo de reacción. Para ello se realizaron ensayos con los amiduros **26a**, **26b** y **26c**, a varias temperaturas

diferentes, con tiempos de reacción de 15 minutos. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 4:

Tabla 4. Reacción de amiduros de litio, **26**, con NO. Efectos de la reducción del tiempo de reacción.

R ¹ R ² NLi	T (°C)	Producto	Rendimiento(%)	R ¹ R ² NH (%)
26a	-20	27a	91	28a (8)
26b	-78	27b	99	28b (1)
26b	0	27b	92	28b (5)
26c	-78	27c	90	28c (7)

Puede observarse, a partir de la comparación de las tablas 3 y 4, que el efecto de reducir el tiempo de reacción de 3 horas a 15 min es muy bajo, obteniéndose casi los mismos rendimientos. Asimismo, se observan muy buenos rendimientos para **26a** trabajando a -20°C (empleando mezclas de hielo con sal). En todos los casos el subproducto principal es la amina correspondiente, **28**. En la reacción con **26a**, pudo detectarse en pequeños porcentajes N-ciclohexilidén-ciclohexanamina (**29**):



El aislamiento e identificación de productos laterales, aún de los que se forman en muy bajas proporciones, es de interés para la propuesta de esquemas mecanísticos.

Como complemento al estudio de los efectos de la temperatura, se llevó a cabo un ensayo con **26b**, a 0°C, con un tiempo de reacción de 15 minutos, pero dejando templar la mezcla hasta alcanzar la temperatura ambiente, antes del quenching con MeOH. En este caso se obtuvo un 79% de **27b**, con un 11% de **28b** (frente al 92% que se obtuvo sin dejar templar la mezcla de reacción, tabla 4). Esta observación, junto con el comportamiento observado por los distintos amiduros empleados frente a la temperatura de reacción sugieren que el equilibrio se desplaza hacia los productos a temperaturas más bajas.

A efectos de lograr una mejor caracterización de los productos obtenidos, se realizaron espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN a las nitrosaminas y a las aminas precursoras, a temperatura ambiente. Los datos de los desplazamientos más relevantes se muestran en las tablas 5 y 6:

Tabla 5. ¹H-RMN de nitrosaminas y aminas empleadas. Algunos datos seleccionados.^a

R ¹ R ² NNO	syn-CαH ^b	anti-CαH ^b	R ¹ R ² NH	CαH ^b
27^a	4.86(tr.tr.)	3.71(mult.)	28a	2.53(tr.tr.)
(E)- 27b	5.06(hept.)	3.70(tr.tr.)	28b	2.87(hept.),
(Z)- 27b	4.81(tr. tr.)	4.21(hept.)		2.38(tr. tr.)
27c	5.05(hept.)	4.26(hept.)	28c	2.85(hept.)
27d	3.59(mult.)	4.10(mult.)	28d	2.55(tr.)
27e	3.98(mult.)	4.63(mult.)	28e	2.67(tr.tr.)

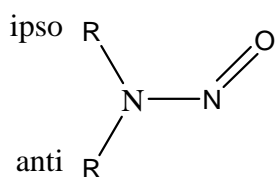
^aSolvente:CDCl₃. 200MHz. T=25°C. ^bDesplaz. químicos en ppm relativos al TMS.

Tabla 6. ^{13}C -RMN de nitrosaminas y aminas empleadas. Algunos datos seleccionados.^a

$\text{R}^1\text{R}^2\text{NNO}$	Syn- $\text{C}\alpha^b$	anti- $\text{C}\alpha^b$	Syn- $\text{C}\beta^b$	anti- $\text{C}\beta^b$	$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$	$\text{C}\alpha^b$	$\text{C}\beta^b$
27a	52.2	58.6	29.4	34.4	28a	53.0	34.4
(E)- 27b	44.7	58.5	19.1	34.1	28b	44.7,	23.5,
(Z)- 27b	52.7	50.8	29.2	23.8		53.5	34.3
27c	44.5	50.4	19.0	23.7	28c	45.1	23.3
27d	44.8	53.3	29.1	31.3	28d	48.8	31.4
27e	52.9,	58.5,	27.4,	30.9,	28e	52.3,	30.0,
	53.4	58.8	27.6	31.2		52.4	30.6

^aSolvente: CDCl_3 . 50MHz. $T=25^\circ\text{C}$. ^bDesplaz. químicos en ppm relativos al TMS.

Puede observarse que tanto los átomos de carbono como los protones de ambos sustituyentes del N en las nitrosaminas, no son equivalentes, considerándose por lo tanto que, en la escala de tiempo del RMN existe (para las N-nitrosaminas simétricas) un sustituyente en posición ipso (al grupo $\text{N}=\text{O}$) y otro en posición anti



. Para el caso de **27b**, que posee dos sustituyentes diferentes, se observan diferenciados un isómero “E” (grupo ciclohexil en posición anti al $\text{N}=\text{O}$) y un isómero “Z” (grupo ciclohexil en posición ipso al $\text{N}=\text{O}$). Esto es consistente con una rotación restringida de la unión N-N en las nitrosaminas, que está de acuerdo con el carácter parcial de doble enlace de dicha unión.^{86,87}

Estudios realizados de las estructuras cristalinas de dos nitrosaminas muy impedidas estéricamente, la di-amantanilnitrosamina, y la di-1-norbornilnitrosamina indican que los sustituyentes muy voluminosos incrementan el ángulo NNO (con respecto a la dimetilnitrosamina), sin desconjugar el sistema π NNO significativamente.⁸⁶ Estos cambios estructurales se correlacionan con una absorción espectrofotométrica desplazada hacia el rojo, una disminución en la barrera rotacional y una gran facilidad de oxidación, comparando con la dimetilnitrosamina. Esto no implica una pérdida de planaridad de su sistema π , sino más bien se postula que la energía orbital de las transiciones NO n^* es afectada, y es la que influye en muchas propiedades de las nitrosaminas. Por otro lado, Olszewska y colaboradores realizaron estudios con varias N-nitrosopiperidinas, que indican que en algunos casos la rotación restringida de la unión N-N convierte a estas nitrosaminas en ópticamente activas.⁸⁷ Una sustitución del grupo N-nitroso en el N del grupo amino secundario baja la simetría y, en ausencia de un eje de simetría impropio estas moléculas se convierten en quirales. Asimismo, estas nitrosaminas ópticamente activas son configuracionalmente lábiles y racemizan en solución, pero son estables en fase sólida por tiempos indefinidos.

En conclusión: La reacción de NO con diversos alquilamidos de litio da lugar a la formación de dialquilnitrosaminas. La reacción es rápida, llegando prácticamente a completarse en unos pocos minutos, y los rendimientos en todos los casos son mejores a bajas temperaturas, y se acrecientan al pasar de nitrosaminas poco impedidas a nitrosaminas con mayor impedimento estérico.

Referencias:

- ¹ Kathuria, A.; Gupta, A.; Priya, N.; Singh, P.; Raj, H. G.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Sharma, S. K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 1550-1556.
- ² Winter-de Groot, K. M.; van der Ent, C. K. *European Journal of Clinical Investigation* **2009**, *39*, 72-77.
- ³ Ma, F.; Lu, G.; Zhou, W. F.; Wang, Q. J.; Zhang, Y. H.; Yao, Q. Z. *Chinese Chem. Lett.* **2009**, *20*, 420-422.
- ⁴ Misirkic, M. S.; Todorovic-Markovic, B. M.; Vucicevic, L. M.; Janjetovic, K. D.; Jokanovic, V. R.; Dramicanin, M. D.; Markovic, Z. M.; Trajkovic, V. S. *Biomaterials* **2009**, *30*, 2319-2328.
- ⁵ Zhang, Y. C.; Zhou, J. P.; Wu, X. M.; Pan, W. H. *Chinese Chem. Lett.* **2009**, *20*, 302-305.
- ⁶ Sonveauxa, P.; Jordan, B. F.; Gallezb, B.; Feron, O. *European J. Cancer* **2009**, en prensa.
- ⁷ Siri, O.; Tabard, A.; Pullumbi, P.; Guillard, R. *Molecular Simulation* **2008**, *34*, 909-921.
- ⁸ Tennyson, A. G.; Dhar, S.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15087-15098.
- ⁹ Delebecque, A.; Thomas, C.; Pradier, C.-M.; Methivier, C.; Coffre, E.; Paoli, H.; Carre, M. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 2964-2971.
- ¹⁰ Arul, N.; Konduri G. *Clinics in Perinatology* **2009**, *36*, 43-61.
- ¹¹ Hancock, C. M.; Riegger-Krugh, C. *Clinical Journal of Pain* **2008**, *24*, 353-365.
- ¹² Ryu, I.; Yamamoto, H.; Sonoda, N.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 5459-5461.
- ¹³ Vázquez, A. J.; Waisbaum, R. G.; Nudelman, N. S. in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, vol 2, ch.2. Z. Rapoport, Ed., Wiley, Chichester, **2005**, p. 63-137.
- ¹⁴ Z. Xi. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2773.
- ¹⁵ Nudelman, N. S.; García-Liñares, G. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629.
- ¹⁶ Seyferth, D.; Hui, R. C.; Wang, W. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5843.
- ¹⁷ Song, Q.; Cheng, J.; Jin, X.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10419.
- ¹⁸ Nudelman, N.S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847-1852.
- ¹⁹ a) Pérez, G. D.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408-413. b) Nudelman, N. S.; Bonatti, A. E. *Synlett* **2000**, 1825.
- ²⁰ Viruela-Martin, P.; Viruela-Martin, R.; Tomás, F.; Nudelman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110-10116.
- ²¹ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 748-751.
- ²² Lee, J.; Chen, L.; West, A. H.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1019-1065.
- ²³ Bonner, F. T.; Stedman, G. "The Chemistry of Nitric Oxide and Redox-related Species" in *Methods in Nitric Oxide Research*, ch.1, Feelisch, M.; Stamler, J. S., Eds., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, England, **1996**.
- ²⁴ *Handbook of Chemistry and Physics*, Lide, D. R., Ed, CRC Press, New York, **1997**.
- ²⁵ Poskrebshev, G. A.; Shafirovich, V.; Lyman, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 891-899.
- ²⁶ Shafirovich, V.; Lyman, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6547-6552.
- ²⁷ Janzen, E. G. *Chem. Eng. News* **1994**, *14*, 4.
- ²⁸ Beckman, J. S.; Wink, D. A.; Crow, J. P. "Nitric Oxide and Peroxynitrite" in *Methods in Nitric Oxide Research*, ch.6, Feelisch, M.; Stamler, J. S., Eds., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, England, **1996**.
- ²⁹ Zhao, Y.-L.; Bartberger, M. D.; Shimada, K. G. K.; Kawashima, T.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7964-7965.
- ³⁰ Lv, C. L.; Liu, Y.D.; Zhong, R. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7098-7105.
- ³¹ Markwalder, B.; Gozel, P.; van den Bergh, H. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5260-5265.
- ³² Awad, H. H.; Stanbury, D. M. *Int. J. Chem. Kin.* **1993**, *25*, 375.
- ³³ Wink, D. A.; Darbyshire, J. F.; Nims, R. W. *Chem. Res. Toxicol.* **1993**, *6*, 23.
- ³⁴ Akhtar, M. J.; Bonner, F. T.; Hughes, M. N. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1934.
- ³⁵ Suzuki, T.; Nagae, O.; Kato, Y.; Nakagawa, H.; Fukuhara, K.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11720-11726.
- ³⁶ Sarrou, J.; Isgandarova, S.; Kern, J.; Zouni, A.; Renger, G.; Lubitz, W.; Messinger, J. *Biochemistry* **2003**, *42*, 1016-1023.
- ³⁷ Singel, D. J.; Lancaster Jr., J. R. "Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy and Nitric Oxide Biology" in *Methods in Nitric Oxide Research*, ch. 23, Feelisch, M.; Stamler, J. S., Eds., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, England, **1996**

- ³⁸ Korth, H.-G.; Weber, H. "Detection of Nitric Oxide with Nitric Oxide-Trapping Reagents" in *Methods in Nitric Oxide Research*, ch. 26, Feelisch, M.; Stamler, J. S., Eds., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, England, **1996**.
- ³⁹ Misik, V.; Riesz, P. *J. Phys Chem.* **1996**, *100*, 17986-17994.
- ⁴⁰ Lu, D.; Nadas, J.; Zhang, G.; Johnson, W.; Zweier, J. L.; Cardounel, A. J.; Villamena, F. A.; Wang, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5503-5514.
- ⁴¹ Woodcock, S. R.; Freeman, B. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 2227-2228.
- ⁴² Hugges, M. N.; Sackrile, W. A. C. *J. Chem. Soc. (A)*, **1971**, 372.
- ⁴³ Angeli, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1903**, *33*, 245.
- ⁴⁴ Dalby, F. W. *Can. J. Phys.* **1958**, *36*, 1336.
- ⁴⁵ Seddom, W. A.; Sutton, H. C. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 2323.
- ⁴⁶ Dutton, A. S.; Fukuto, J. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3795-3800.
- ⁴⁷ Miranda, K. M.; Dutton, A. S.; Ridnour, L. A.; Foreman, C. A.; Ford, E.; Paolocci, N.; Katori, T.; Tocchetti, C. G.; Mancardi, D.; Thomas, D. D.; Espey, M. G.; Houk, K. N.; Fukuto, J. M.; Wink, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 722-731.
- ⁴⁸ Garber, E. A. E.; Wehrli, S.; Hollocher, T. C. *J. Biol. Chem.* **1983**, *258*, 3587.
- ⁴⁹ Dutton, A. S.; Fukuto, J. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3795-3800.
- ⁵⁰ Gowenlock, B. G.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315-3340.
- ⁵¹ Zyryanov, G. V.; Rudkevich, D. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1253-1256.
- ⁵² Lee, J.; Li, C.; West, A. H.; Richter-Addo, G. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1019-1065.
- ⁵³ García Río, L.; Leis, J. R.; Iglesias, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4701-4711.
- ⁵⁴ Zolfigol, M. A.; Shirini, F.; Choghamarani, A. G.; Taqian-Nasab, A.; Keypour, H.; Salehzadeh, S. *J. Chem. Research (S)* **2000**, 420-422.
- ⁵⁵ Zolfigol, M. A.; Ghaemi, E.; Madrakian, E.; Kiany-Borazjani, M. *Synthetic Comm.* **2000**, *30*, 2057-2060.
- ⁵⁶ Zolfigol, M. A.; Zebarjadian, M. H.; Chehardoli, G.; Keypour, H.; Salehzadeh, S.; Shamsipur, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3619-3620.
- ⁵⁷ Yu, Y.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 183-186.
- ⁵⁸ Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press: Londres, **1988**, p. 95 y ref. allí citadas.
- ⁵⁹ Nudelman, N. S. *Carbonylation of Main Group Organo-Metal Compounds in The Chemistry of Functional Groups*, ch. 6, Patai S., ed., Wiley, Chichester, **1989**.
- ⁶⁰ (a) Vitale, A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organomet. Chem* **1987**, *332*, 9. (b) Pérez, D.; Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. *Synthesis*, **1990**, 917.
- ⁶¹ Stamler, J. L.; Singel, D. J.; Loscalzo, J. *Science* **1992**, *80*, 248.
- ⁶² Zakharkin, L. I.; Kalinin, V. N.; Zhigareva, G. G. *Invest. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1970**, 912.
- ⁶³ Robson, E.; Tedder, J. M.; Woodcock, D. J. *J. Chem., Soc. (C)* **1968**, 1324.
- ⁶⁴ Abraham, M. H.; Bullock, J. I.; Garland, J. H. N.; Golder, A. J.; Harden, G. J.; Larkworthy, L. F.; Povey, D. C.; Riedl, M. J.; Smith, G. W. *Polyhedron* **1987**, *6*, 1375.
- ⁶⁵ Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall: New York, **1954**, p. 1243.
- ⁶⁶ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; Linares, G. G.; Schulz, H.; Mendiara, S. *Gazzeta Chimica Italiana* **1996**, *126*, 19-24.
- ⁶⁷ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. (2)* **1994**, 1233-1238.
- ⁶⁸ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; Amorin, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2533-2536.
- ⁶⁹ Nudelman, N. S.; Outmuro, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4347-4348.
- ⁷⁰ Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847-1852.
- ⁷¹ Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408-413.
- ⁷² Braver, G. *Inorganic Preparative Chemistry*, Reverté, Ed., **1958**.
- ⁷³ *Inorganic Synthesis*, vol. II, Ferneliuss W. C., Ed, Mc Graw Hill Book Company, Inc., **1946**.
- ⁷⁴ Abnet, C. C. *Cancer Investigation* **2007**, *25*, 189-196.
- ⁷⁵ Ikeda, M.; Masumura, K.; Sakamoto, Y.; Wang, B.; Neno, M.; Sakuma, K.; Hayata, I.; Nohmi, T. *Mutation Research – Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2007**, *626*, 15-25.
- ⁷⁶ Loft, S.; Svoboda, P.; Kasai, H.; Tjonneland, A.; Moller, P.; Sorensen, M.; Overvad, K.; Autrup, H.; Raaschou-Nielsen, O. *Int. J. Cancer* **2007**, *121*, 1579-1584.
- ⁷⁷ Bonde, P.; Gao, D.; Chen, L.; Duncan, M.; Miyashita, T.; Montgomery, E.; Harmon, J. W.; Wei, C. *J. Thorac. and Cardiovascular Surg.* **2007**, *133*, 74-81.

-
- ⁷⁸ Bonde, P.; Gao, D.; Chen, L.; Miyashita, T.; Montgomery, E.; Harmon, J. W.; Wei, C. *Ann. Thorac. Surg.* **2007**, *83*, 433-440.
- ⁷⁹ Shin, J.-H.; Chung, M.-J.; Sung, N.-J. *Food Additives and Contaminants* **2005**, *22*, 1083-1086.
- ⁸⁰ Lijinsky, W. *Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **1999**, *443*, 129-138.
- ⁸¹ Guza, R.; Rajesh, M.; Fang, Q.; Pegg, A.; Tretyakova, N. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 531-538.
- ⁸² Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818-14825.
- ⁸³ Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8674-8676.
- ⁸⁴ Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227-234.
- ⁸⁵ Rutheford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199-202.
- ⁸⁶ Sarker, H.; Greer, M. L.; Blackstock, S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3177-3182.
- ⁸⁷ Olszewska, T.; Milewska, M. J.; Gdaniec, M.; Małuszynska, H.; Połonski, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 501-506.

CAPÍTULO 4-

REACCIONES DE N-NITROSAMINAS CON

COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS.

Introducción:

Las hidrazonas e hidracinas están recibiendo un renovado interés, debido al descubrimiento reciente de remarcables actividades biológicas.¹ Derivados de estos compuestos son bien conocidos como pesticidas, medicamentos, precursores de aminoácidos y bloques sintéticos para la síntesis de heterociclos,¹ y asimismo se informa su empleo como colorantes². Se sabe asimismo que compuestos relacionados se muestran efectivos para el tratamiento de varias enfermedades.³ Diversos derivados de las hidracinas resultan ser poderosos agentes contra la hepatitis y el SIDA.^{4,5} Se describe también el empleo de derivados de las hidrazonas como analgésicos y antiinflamatorios,⁶ y como agentes contra la tuberculosis.⁷

Si bien existen métodos sintéticos relativamente novedosos para la síntesis de hidrazonas^{8,9,10} y de hidracinas,^{11,12,13} la mayoría involucra el uso de diversos grupos protectores, los cuales demandan numerosos pasos sintéticos, (con la consiguiente producción de grandes cantidades de residuos), para llegar a los productos finales. Es deseable el desarrollo de tecnologías más benignas para el medio ambiente, hemos publicado recientemente métodos de síntesis basados en secuencias tandem, que minimizan el empleo de solventes, reactivos, desecantes, etc., y permiten arribar a los productos de interés por caminos más simples y con menos residuos.^{14,15}

En este capítulo se presenta una extensión de la metodología vista en el capítulo anterior para la síntesis de N-nitrosaminas. Hemos desarrollado una metodología novedosa para la síntesis de hidrazonas y la síntesis tandem de hidracinas sustituidas, basada en la adición de reactivos organolíticos a N-nitrosaminas.¹⁶ Como veremos, las reacciones descritas en este capítulo son muy dependientes de las condiciones de reacción, en especial de la temperatura y de la relación molar entre los organolíticos y las nitrosaminas a las que se adicionan. El ajuste de dichas variables permitió optimizar los rendimientos.

Reacciones de N-nitrosaminas con compuestos organolíticos.

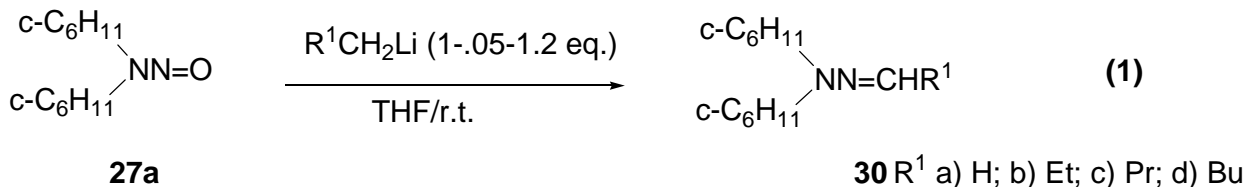
Reacciones de N-nitrosodiciclohexilamina con compuestos organolíticos.

Síntesis de hidrazonas: Las reacciones de adición de organolíticos a grupos carbonilo de diversas moléculas son de importancia central en Síntesis Orgánica, y en la literatura abundan los ejemplos.^{17,18,19} Asimismo, la formación de uniones C-C asimétricas, como consecuencia de adiciones enantioselectivas a uniones C=O es un área de la síntesis orgánica que sigue experimentando un intenso desarrollo.^{20,21,22}

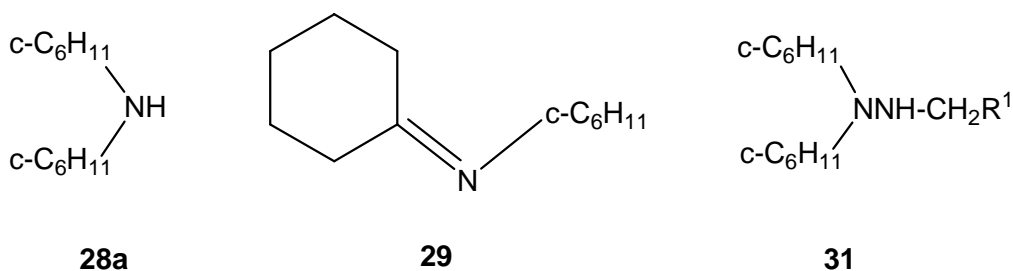
La adición de organolíticos a la unión N=O, en cambio, es una metodología escasamente empleada. Dicha adición se menciona apenas unas pocas veces en la literatura, y en general con resultados poco satisfactorios.^{23,24}

En la presente Tesis, llevamos a cabo intensos estudios sobre la adición de compuestos organolíticos a N-nitrosaminas. La reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con alquil-litios (RLi), en proporción

estequiométrica o excesos moderados de estos últimos, empleando THF como solvente, da lugar a la formación de alquilhidrazonas, **30**, como principales productos (ecuac. 1):^{16,25}



Ajustando cuidadosamente las condiciones de reacción, se obtienen muy buenos rendimientos de las hidrazonas correspondientes, en una secuencia simple. Se obtienen asimismo porcentajes pequeños pero variables de los siguientes subproductos:¹⁶



Las posibles vías de formación de estos subproductos se discutirán en detalle en el capítulo siguiente, en el marco de un estudio mecanístico.

A fin de examinar los alcances de la reacción para la síntesis de variadas hidrazonas, se ensayó la reacción con diversos organolíticos. Para ello se partió en todos los casos de 1 mmol de **27a** en THF, y el reactivo organolítico se añadió en una relación molar $[\text{R}^1\text{CH}_2\text{Li}]:[\mathbf{27a}] = 1.1-1.5$. Con dichas relaciones molares se observaron altas conversiones, y no se obtuvieron remanentes de **27a** en ningún caso. El tiempo de reacción demandado para obtener esas conversiones fue muy corto (5 min aprox.),

empleando soluciones de varios alquil-litios en hexano. En el caso de MeLi, que es poco soluble en hexano, se emplearon soluciones en THF, y el tiempo requerido fue mayor (2 h), como consecuencia de la menor reactividad de este organolítico, frente a sus contrapartes de cadena más larga. Cabe aclarar que en este caso se obtiene también un 21% de la hidrazona derivada de BuLi (**30c**), probablemente por la reacción competitiva debido a la relativamente más baja reactividad del MeLi.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos, a partir del análisis por CG de las mezclas de reacción.¹⁶

Tabla 1. Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con RLi en THF. Porcentajes relativos de hidrazona, **30**, y productos secundarios.^a

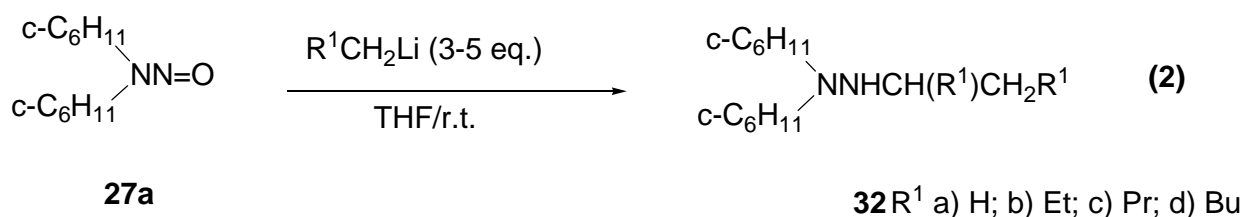
Entrada	RLi	R ¹	% 30	% 28a	% 29	% 31
a	MeLi ^b	H	63 ^c	5	6	1
b	PrLi	Et	93	-	7	-
c	BuLi	Pr	88	3	4	3
d	C ₅ H ₁₁ Li	Bu	69	6	12	-

^a[RLi]:[**27a**]=1.1-1.2. No se observa nitrosamina remanente. ^bSe forma también 21% de **30c**.

Puede observarse, en el caso de emplear PrLi (entrada b), que se obtienen rendimientos especialmente altos de la hidrazona correspondiente, y además la reacción es muy limpia. Para el caso del C₅H₁₁Li (entrada d), se obtienen rendimientos un poco menores, posiblemente debido al mayor impedimento estérico del grupo pentilo.

Síntesis de hidracinas terciarias ramificadas: Partiendo de nitrosaminas, y empleando un exceso de RLi (3-8 equivalentes), puede llevarse a cabo una segunda adición de una molécula de RLi, en una secuencia tandem, dando

lugar a la formación de hidracinas terciarias. Realizando la reacción con **27a** a temperatura ambiente, usando un exceso grande de RLi (entre 3-8 eq.), con un tiempo de reacción de 2 h, se forman las trialquilhidracinas, **32**, con buenos rendimientos (ec. 2). Cabe destacar que ensayos realizados a tiempos menores, de 30 minutos, también resultan satisfactorios, con resultados similares a los obtenidos en 2 horas.



En todos los casos las reacciones fueron llevadas a cabo en THF, a temperatura ambiente (intentos de realizar la reacción a menores temperaturas no fueron satisfactorios). Los resultados se muestran en la tabla 2.^{16,26}

Tabla 2. Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con RLi (en gran exceso), en THF. Rendimientos relativos de trialquilhidracinas, **32**, y subproductos.^a

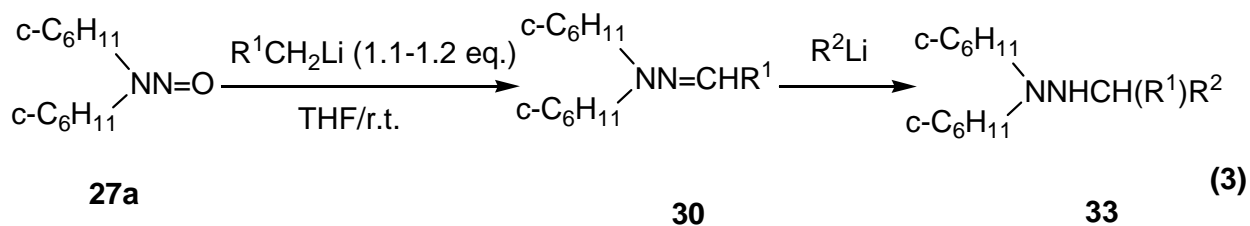
Entrada	RLi	[RLi]:[27a]	R ¹	% 30	% 32	% 28a	% 29	% 31
a	MeLi	3	H	28	36 ^{b,c}	11	8	4
b	PrLi	4	Et	9	77	3	1	2
c	BuLi	5	Pr	2	75	3	1	4
d	C ₅ H ₁₁ Li	8	Bu	13	61 ^d	5	1	5

^aTemp. 20-25°C. Tiempo de reacción: 2 h. ^bProducto principal obtenido: (c-C₆H₁₁)₂NN=CHCH₃ (**30e**). ^c9% de **30c**. Otros prod. laterales observados, (36% rend. total). ^dOtros prod. laterales observados (26% rend. total).

Como puede observarse, se obtienen buenos rendimientos de **32** para PrLi y para BuLi (entradas b y c). Con n-C₅H₁₁Li (entr. d), se obtienen

rendimientos de **32d** algo menores, y se observan remanentes grandes de **30d**. Posiblemente, en este caso sea el mayor impedimento estérico del grupo pentilo el responsable de la menor reactividad observada. En las reacciones con MeLi, ocurre normalmente una primera adición, formando la hidrazona del formaldehído, **30a**; pero cuando se adiciona una segunda molécula de MeLi, se produce la pérdida espontánea de Li^+H^- , y se obtiene la hidrazona de acetaldehído, **30e**, como producto principal, en lugar de la trialkilhidracina esperada. Una eliminación de LiH similar se observó en la reacción de dietilnitrosamina con MeLi, para la cual se formó una pequeña cantidad (<2%) de $\text{Et}_2\text{NN}=\text{CHCH}_3$.²⁷ Asimismo, con este organolítico se obtienen rendimientos mayores de los subproductos **28a** y **29** que con los otros RLi empleados. Es usual que en reacciones de adición de alquil-litios el MeLi presente un comportamiento anómalo.

Síntesis tandem de hidracinas ramificadas: Como una extensión de los resultados anteriormente analizados, se llevó a cabo la reacción de **27a** con dos compuestos organolíticos diferentes, añadidos en forma secuencial: el primero en un exceso moderado (1.1-1.5 eq.), y el segundo en un exceso mayor (3-8 eq.). En estas condiciones, con la adición del primer organolítico se forma la alquilhidrazona **30** *in situ*, a la cual se adiciona pocos minutos después el segundo organolítico, dejando reaccionar unas 2 h, formándose de esta manera las hidracinas terciarias **33** (ecuac. 3):



En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos, con diversos RLi.^{16,26}

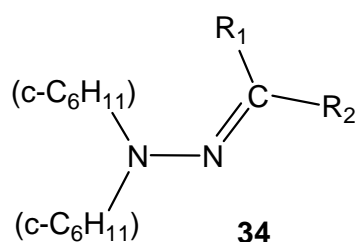
Tabla 3. Reaccion de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con 2 RLi diferentes. Rendimientos relativos de trialquilhidracinas, **33**, y subproductos.^a

Entrada	RLi ^b	R ² Li	[R ² Li]:[27a]	R ¹	%30	%28a	%29	%31	%33
a	MeLi	BuLi	4	H	1 ^c	5	4	1	64
b	PrLi	BuLi	5	Et	5	5	5	6	69
c	PrLi	C ₅ H ₁₁ Li	5	Et	2(30b)	6	2	-	59 ^d
d	BuLi	PrLi	5	Pr	9(30c)	1	6	4	64
e	C ₅ H ₁₁	PrLi	5	Bu	10(30d)	4	3	1	69 (32c)
f	BuLi	C ₅ H ₁₁ Li	4	Pr	5(30c)	6	7	4	68
g	C ₅ H ₁₁	BuLi	4	Bu	7(30d)	8	5	6	63
h	BuLi	PhLi	3	Pr	61(30c)	14	16	7	-

^aTiempo de reacción: 2 h. No se observa **27a** remanente. ^b[RLi]:[**27a**]=1.1-1.2. ^c15% de **30c** observado. ^dOtros prod. laterales observados (39% rend. total).

Puede observarse en la tabla que en general se obtienen buenos rendimientos de las hidracinas **33**, y se observan remanentes variables de **30**. No se obtiene en ningún caso **27a** remanente. Se observa asimismo que empleando PhLi no se obtiene la correspondiente hidracina (inclusive llevando a cabo la reacción a 50°C), como resultado, posiblemente, de la menor reactividad de PhLi, comparado con los alquil-litios. En algunos casos, se

observa la formación de otros subproductos, algunos de los cuales en el análisis por CG de las mezclas de reacción muestran tiempos de retención (t_r) similares a los de las hidracinas sintetizadas. El análisis por CG-EM indica que sus masas relativas son muy similares a las de las hidracinas **33**, lo que sugiere que puedan ser productos derivados de las mismas. Uno de estos subproductos corresponde a la hidrazona **34**, observada en pequeños porcentajes. **34** corresponde al producto de oxidación de **33**.

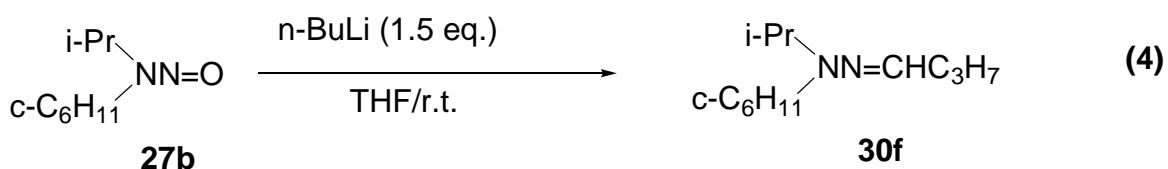


Una posibilidad es que **34** se forme por reacción de las hidracinas con el oxígeno del aire, en el tratamiento de la mezcla de reacción posterior al quenching. La sensibilidad de diversas hidracinas frente al aire fue sugerida en algunas publicaciones.^{28,29} Por este motivo en todos los casos cuando se sintetizaron hidracinas, en el tratamiento de las mezclas de reacción, se evitó la exposición de las mismas al aire, y las soluciones preparadas para su posterior análisis por CG se guardaron en viales herméticos, purgados con N₂.

Como consecuencia de que varias de las hidracinas obtenidas tienen un C quiral, es de esperar que realizando la reacción en presencia de auxiliares quirales adecuados pueda dar a lugar a la formación de hidracinas quirales, en excesos enantioméricos. Si bien no pudo examinarse tal potencialidad sintética por no disponer de auxiliares quirales adecuados, esto habilitaría una nueva ruta para la síntesis asimétrica de estos compuestos.

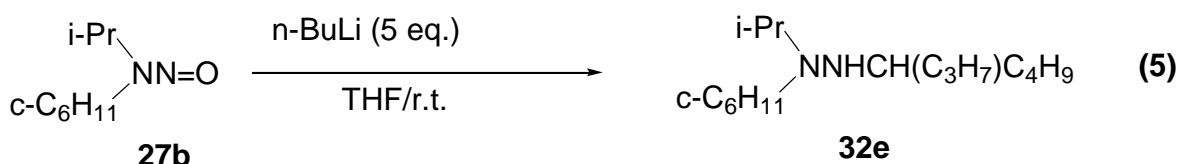
Reacciones de N-nitrosociclohexilisopropilamina con organolíticos

Reacción con n-BuLi. Síntesis de la butilhidrazona: De manera análoga a lo realizado empleando la N-nitrosodiclohexilamina, se llevó a cabo la reacción de N-nitrosociclohexilisopropilamina, **27b**, con BuLi. Con exceso moderado del reactivo se da lugar a la formación de la correspondiente alquilhidrazona, **30f** (ecuac. 4):



Se obtuvo la hidrazona **30f**, con un rendimiento relativo del 88%. Tras purificarse por placa preparativa de sílica-gel se caracterizó espectroscópicamente por CG-EM, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

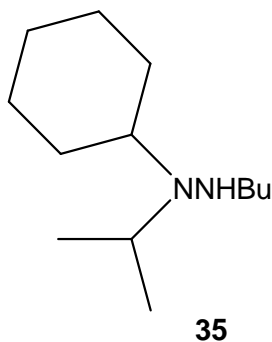
Síntesis de N,N,N'-ciclohexilisopropil-4-octilhidracina: Se llevó a cabo, asimismo, la reacción de **27b** con BuLi en mayor exceso, a efectos de obtener N,N,N'-ciclohexilisopropil-4-octilhidracina, **32e** (ecuac. 5).



La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, empleando 5 equivalentes de BuLi, y un tiempo de reacción de 2 h. El análisis por CG de la

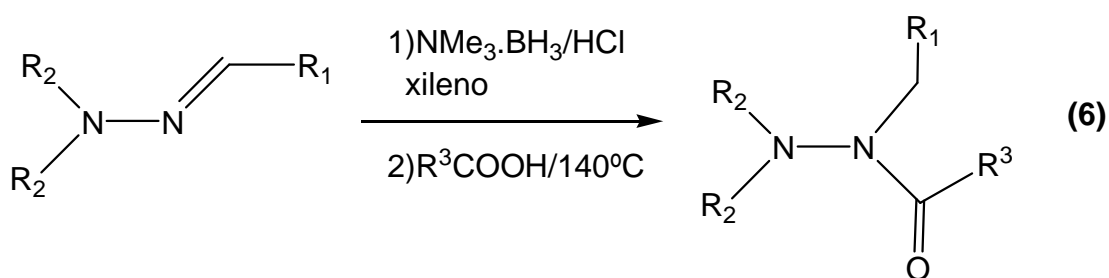
mezcla de reacción mostró un rendimiento relativo del 82% de **32e**, con un 7% de hidrazona **30f** remanente.

En el análisis por CG-EM de la mezcla de reacción pudo asimismo identificarse el subproducto **35**, que resulta análogo a **31**.

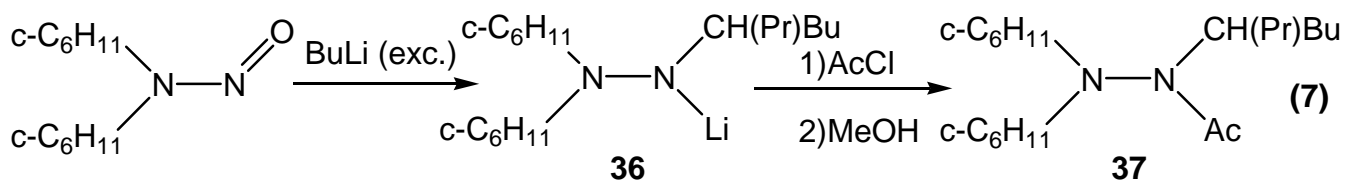


Possible síntesis tandem de hidracinas sustituidas:

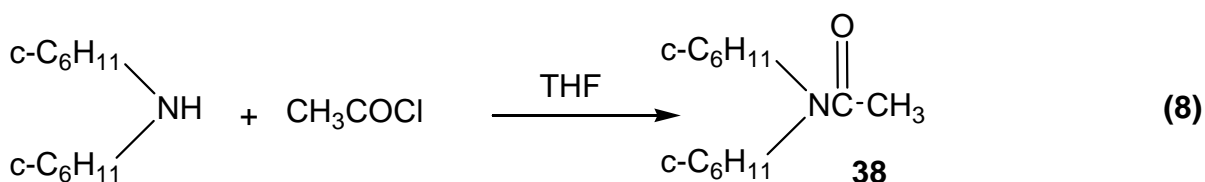
Las hidracidas presentan diversas aplicaciones como precursores sintéticos de fármacos, agroquímicos y polímeros,³⁰ lo que convierte en atractiva la posibilidad de hallar nuevas rutas sintéticas hacia estos productos. Una síntesis recientemente publicada se basa en la reacción de hidrazonas con trimetilamino-borano, en presencia de HCl, y la posterior reacción con un ácido carboxílico (ecuac. 6)³⁰:



Como un complemento del trabajo realizado en esta tesis, se decidió probar la posibilidad de sintetizar hidracidas en una secuencia tandem, a partir de nitrosaminas, añadiendo un electrófilo capaz de aportar grupos acilo, por ej. cloruro de acetilo (AcCl) a los precursores litiados de hidracinas. Así, se intentó sintetizar la hidracida **37** (ecuac. 7):



Se ensayó, en primer lugar, la reacción de AcCl con dicitclohexilamina, **28a**, a efectos de identificar otros posibles productos que se formasen con ésta. Para ello se disolvió 1 mmol de **28a** en THF anhidro (a 0°C), y se añadieron 3 milimoles de AcCl, obteniéndose de inmediato una mezcla de aspecto pastoso. Tras el análisis por CG se confirmó la presencia de un producto (de t_r muy superior al de la amina **28a**) y no se observó prácticamente **28a** remanente (indicando que la reacción fue completa). El análisis por ^1H -RMN indicó que el producto coincide con N,N-dicitclohexilacetamida, **38** (correspondiente a una adición nucleofílica del grupo acetilo, ecuac. **8**):



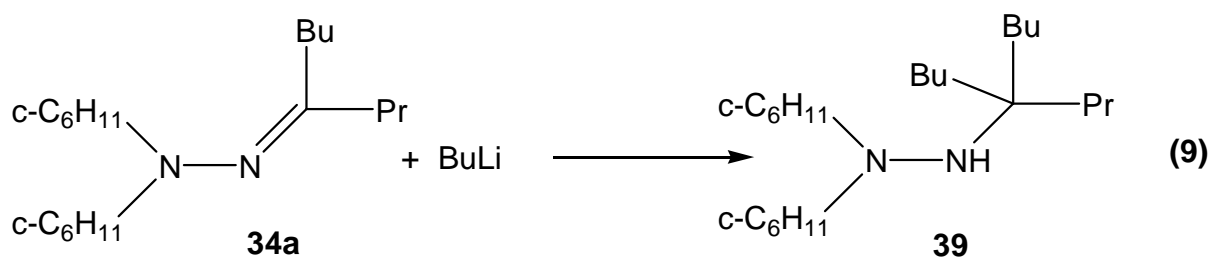
Se realizó asimismo la reacción de AcCl con el amiduro **26a**. Se obtuvo en este caso nuevamente el producto de adición **38**.

Una vez realizados estos ensayos, se intentó llevar a cabo la síntesis de **37**. A efectos de aumentar la versatilidad de la secuencia, decidió partirse de la nitrosamina **27a**, obtenida a partir de la reacción del amiduro con NO, sin recrystalizar (únicamente realizando un lavado con una pequeña cantidad de MeOH en frío, al producto crudo, y secándolo adecuadamente). El análisis por CG indicó que había amina **28a** presente, en la nitrosamina obtenida con esta

metodología, pero en pequeñas cantidades. En primera instancia, se decidió realizar un ensayo entre **27a** y BuLi, a efectos de comprobar que se obtuviese la hidracina **32c** normalmente en estas condiciones. Para ello se empleó 1 mmol de **27a**, y se lo hizo reaccionar con 5 eq. de BuLi a temperatura ambiente, en THF, por 2h (condiciones con las cuales se obtenía un rendimiento adecuado de **32c**, partiendo de **27a** pura). El análisis por CG de la mezcla de reacción reveló que se obtuvo **32c** en un 64%, observándose un 9% de amina **28a** remanente, un 5% de hidrazona, y otros subproductos poco habituales, en pequeños porcentajes. Se observó asimismo la presencia de un producto que correspondería a la hidracina de triple adición **39** (5%), y la hidrazona **34a**.



Estos productos, que se suelen observar en pequeñas cantidades cuando se sintetiza **32c**, fueron identificados previamente por CG-EM de las mezclas de reacción. **39** se forma por la adición de una molécula de BuLi a **34a** (formada a su vez, posiblemente, por oxidación de **32c**, como se comentó previamente), y posterior quenching, como se muestra en la ecuación 9:



En los ensayos previos de síntesis de **32c**, **39** se detectaba en pequeñas cantidades, en especial cuando se empleaba un exceso de BuLi muy grande. En las presentes circunstancias, al estar empleando una nitrosamina sin la purificación habitual, la masa de reactivo pesada podría en realidad corresponder a una cantidad menor a 1 mmol de **27a**, lo que implicaría que la relación molar [BuLi]:**[27a]** fuese mayor a la prevista, y explica la formación de **39**.

Una vez realizado este ensayo de control, se intentó sintetizar la hidracida **37**. Para ello se hizo reaccionar 1 mmol de **27a** impura con 5 eq. de BuLi, se dejó reaccionar 25 min y se añadieron entonces 3 equivalentes de AcCl, dejando reaccionar 40 min a temperatura ambiente. La mezcla tomó un intenso color naranja, cambiando dicho color a rojo oscuro, tras el quenching con MeOH. El análisis por CG de la mezcla de reacción reveló la presencia de **32c** (73%) y un 9% de **28a** remanente. Nuevamente se observó **39** (5%). La identidad de **32c** se confirmó por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ en la mezcla de reacción. Se comprobó que dichos espectros eran idénticos a los de **32c**, previamente realizados, y no se encontraron señales características de **37**, por lo que se concluyó que no se forma el producto de interés en estas condiciones.

Ante la suposición de que el AcCl pudiese haber reaccionado con el BuLi, consumiéndose (lo que explicaría la presencia de amina residual), se realizó otro ensayo, con un exceso mayor de AcCl. Se emplearon 4 mmoles de BuLi, añadiendo posteriormente (tras 1h de reacción) 8 mmoles de AcCl, dejando reaccionar 1 h a temperatura ambiente. El análisis por CG no reveló ningún producto nuevo, obteniéndose nuevamente **32c** como producto

principal. El análisis por TLC de la mezcla de reacción reveló que estaban presentes los mismos productos que en la mezcla de reacción anterior, concluyéndose que tampoco con un exceso más grande de AcCl se forma **37**. Como muestra la ecuación 6, la síntesis de hidracinas publicada se realiza en xileno y la reacción con ácidos ocurre a altas temperaturas. En las presentes circunstancias, eso requeriría el reemplazo de THF por xileno antes del agregado del reactivo, lo cual se trata de evitar en síntesis tandem. Por dichos motivos, no se prosiguieron los ensayos tendientes a la síntesis de hidracidas con esta metodología.

Como conclusión de lo tratado en el capítulo: la reacción de N-alquil-nitrosaminas con alquil-litio constituye una ruta simple para la síntesis de alquilhidrazonas y de hidracinas multisustituidas. Pueden obtenerse rendimientos muy buenos de hidrazonas, y buenos rendimientos de una variedad de hidracinas ramificadas, lo que la convierte en una metodología novedosa para la obtención de estos compuestos, para los cuales no existen métodos de síntesis satisfactorios.

Referencias:

-
- ¹ Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Mäeorg, U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1097-1099.
 - ² a) Asiri, A.M.; Bahajaj, A.A.; Ismail, I.M.I.; Fatani, N.A. *Dyes and Pigments* **2006**, *71*, 103-108.
b) Asiri, A.M.; Fatani, N.A. *Dyes and Pigments* **2007**, *72*, 217-222.
 - ³ Ragnarsson, U. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 205-213.
 - ⁴ Ikeda, M.; Masumura, K.; Sakamoto, Y.; Wang, B.; Neno, M.; Sakuma, K.; Hayata, I.; Nohmi, T. *Mutation Research –Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2007**, *626*, 15-25.
 - ⁵ Cherney, M. M.; Huitema, C.; Liu, J.; James, K.E.; Powers, J.C.; Eltis, L.D.; James, M.N. *J. Mol. Biol.* **2005**, *354*, 1137-1151.
 - ⁶ Sondhi, S.M.; Dinodia, M.; Kumar, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 4657-4663.
 - ⁷ Bediaa, K.K.; Elçina, O.; Sedaa, U.; Fatmab, K.; Nathaly, S.; Sevima, R.; A. Dimogloc. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41*, 1253-1261.
 - ⁸ Lima Leite, A.C.; Moreira, D.R. de M.; Cunha Duarte Coelho, L.; Duarte de Menezes, F.; Brondani, D.J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1538-1541.

-
- ⁹ Goksen, U. S.; Kelekci, N.G.; Göktas, O.; Koyul, Y.; Kilic, E.; Isik, S.; Aktayb, G.; Ozalp, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 5738-5751.
- ¹⁰ Metwally, K.A.; Abdel-Aziz, L.M.; Lashine, E.-S.M.; Husseinyb, M.I.; Badawy, R.H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 8675-8682.
- ¹¹ Brosse, N. Pinto, M. F.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4370-4374.
- ¹² Brosse, N.; Pinto, M. F.; Bodigue, J.; Jamart-Gregoire, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2869-2873.
- ¹³ Mukherjee, S.; Poon, K.W.C.; Flynn, D.L.; Hanson, P.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7187-7190.
- ¹⁴ Vázquez, A.; Goldberg, R.; Nudelman, N. S. *Organolithiums as useful synthetic intermediates for tandem reactions in The Chemistry of Functional Groups: Lithium Chemistry*, Patai S, Rappaport Z., (eds). Wiley, **2005**, cap. 2, p. 63-137.
- ¹⁵ García, G. V.; Nudelman, N.S. *Org. Prep. and Proc. Int.* **2003**, *35*, 445-500.
- ¹⁶ Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 1098-1104.
- ¹⁷ Harmata, M.; Wacharasindhu, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 725-728.
- ¹⁸ Lecomte, V.; Stéphan, E.; Le Bideau, F.; Jaouen, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2169-2176.
- ¹⁹ Therkelsen, F. D.; Rottlander, M.; Thorup, N.; Bjerregaard Pedersen, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1991-1994.
- ²⁰ Granander, J.; Eriksson, J.; Hilmersson, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2021-2027.
- ²¹ Duguet, N.; Petit, S. M.; Marchand, P.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 5397-5409.
- ²² Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596-2616.
- ²³ Michejda, C. J.; Schlunz, R. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2412-2415.
- ²⁴ Farina, P. R.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4259-4263.
- ²⁵ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 748-751.
- ²⁶ Vázquez, A.J.; Rodríguez, C.; Nudelman, N.S. *Synth. Commun.* **2008** (en prensa).
- ²⁷ Michejda, C. J.; Schlunz, R. W.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2412-2415.
- ²⁸ Enders, D.; Nübling, C.; Schubert, H. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1089-1100.
- ²⁹ Enders, D.; Díez, E.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E.; Muñoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329-6336.
- ³⁰ Perdicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Giannini, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7733-7742.

CAPÍTULO 5-

REACCIÓN DE NO CON AMIDUROS DE LITIO, Y REACCIÓN DE DIALQUILNITROSAMINAS CON COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS. ESTUDIOS MECANÍSTICOS

Introducción:

La Química Computacional ha cobrado gran relevancia en los últimos años, como consecuencia del enorme avance en informática que está teniendo lugar. Los estudios computacionales permiten estudiar intermediarios e incluso mecanismos difícilmente accesibles por otras vías. En los últimos años se ha puesto gran esfuerzo en el desarrollo de teorías más precisas basadas en el comportamiento de átomos y moléculas, para procesos de complejidad creciente. Así, reviews recientes describen cómo la teoría a nivel molecular se usa ampliamente para describir procesos de combustión, química atmosférica, y actividad enzimática.¹

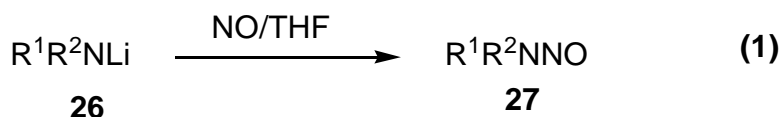
La química organometálica, y en particular la relacionada con compuestos organolíticos es una de las más fructíferas frente a este auge de los métodos computacionales. Son cada vez más numerosos los estudios computacionales en los que se calcula estabilidad de diversos agregados,^{2,3,4} y/o de intermediarios o estados de transición^{5,6} entre otras temáticas. A modo de ejemplo, Pratt y Streitwieser⁴ recientemente publicaron un estudio computacional *ab-initio* de los agregados mixtos (dímeros y trímeros) entre el enolato de litio de acetaldehído (vinilóxido de litio, LIOV) y cloruro, bromuro y amiduros de litio. Los cálculos en fase gaseosa muestran que, en ausencia de solvatación, el trímero mixto $2\text{LiOV}\cdot\text{LiX}$ es la especie más favorable

energéticamente. Empleando modelos de solvatación de tipo continuo se observó que las energías dieléctricas de solvatación son menores en los agregados que para los monómeros. Por otro lado, Pulido y colaboradores⁵ realizaron un estudio de la adición de organolíticos y otros organometálicos a cetonas cíclicas que poseen grupos estannilo a distancias apropiadas de los grupos carbonilo. En dicho estudio, se observó un gran estereocontrol, produciéndose ataques de los nucleófilos en posición *syn* con respecto al grupo estannilo. Por medio de cálculos moleculares *ab-initio* se postuló la hipótesis de una transferencia nucleofílica intramolecular.

Como una herramienta adicional para la propuesta de los mecanismos de reacción, en la primera parte de este capítulo, se describirá el cálculo computacional de la reacción de NO con amiduros de litio, tratada en el capítulo 3. Se estudió la estabilidad de reactivos y productos, y se postula un estado de transición, a partir de cálculos *ab-initio*.

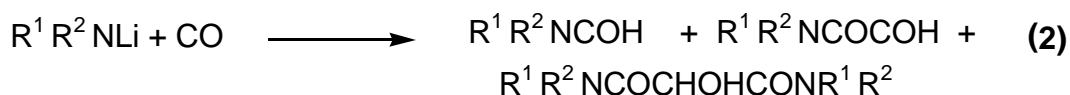
Cálculos computacionales de la reacción de NO con amiduros de litio.

Los estudios de cálculos de orbitales moleculares son muy útiles, especialmente en los casos en que la aplicación de mediciones experimentales no es posible debido al carácter transiente de los estados de transición, y de la gran mayoría de los intermediarios de reacción. Tal es el caso de la reacción en estudio; con el principal objetivo de obtener información sobre el mecanismo y sobre estados de transición en la reacción de NO con amiduros de litio, se llevó a cabo un estudio computacional *ab-initio* (ecuac. 1):



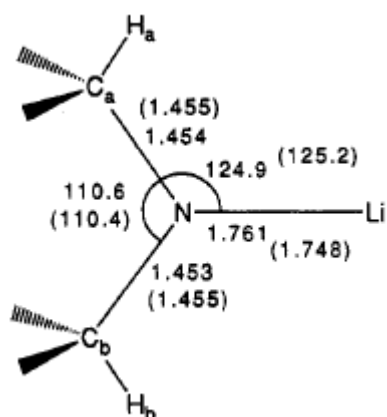
Para dicho estudio se empleó el programa computacional Gaussian (versión 2003), que es ampliamente utilizado en cálculos mecanocuánticos. En una primera etapa se optimizaron las geometrías de los amiduros de litio empleados en la reacción, así como de las correspondientes nitrosaminas a las que dan a lugar. Teniendo en cuenta que el NO tiene un electrón desapareado, los cálculos se realizaron empleando UHF (unrestricted Hartree-Fock) en todos los casos, con una base 6-31G .

Esta base fue empleada previamente con muy buenos resultados en estudios realizados con amiduros de litio, en el marco de la reacción de carbonilación de amiduros de litio, realizada en nuestro laboratorio.⁷ La reacción de carbonilación de amiduros de litio representa una interesante aplicación de inserción de CO en la unión N-Li y puede servir como modelo sencillo para la reacción de inserción de NO. Variando las condiciones de reacción, la inserción de CO permite obtener formamidas, glioxilamidas y tartronamidas (ecuac. 2):⁸

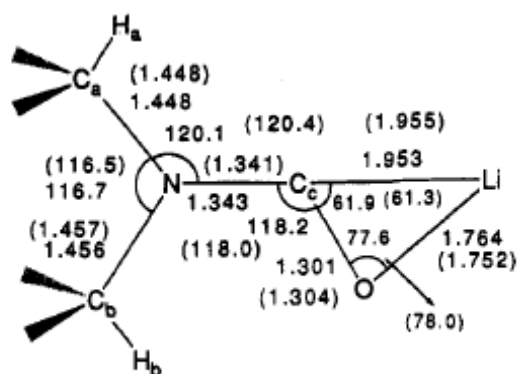


En el estudio computacional realizado sobre la reacción de carbonilación se optimizaron las estructuras del dimetilamiduro de litio y de su dímero empleando las bases 6-31G y 6-31+G de Hartree Fock, y MP2 6-31+G*

y 6-31G.⁷ Se halló para éstos una estructura planar, con el H de cada metilo en el plano, localizado en una posición *syn* con respecto a la unión N-Li. La estructura del dimetilamido de litio se muestra a continuación (las distancias se expresan en Å, y los ángulos en grados).

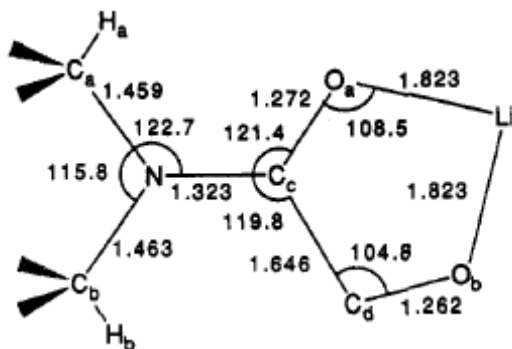


Por otro lado, se observó que la estructura del primer intermediario de la reacción de carbonilación es un oxicarbeno de litio, en vez de un carbamoilo, como había sido propuesto en literatura. Puede observarse en el oxicarbeno que la distancia OLi es más corta que la C-Li



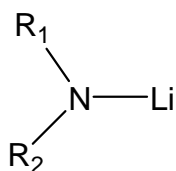
Este complejo, reacciona fácilmente con una segunda molécula de CO para producir un segundo intermediario, donde el Li está η^2 coordinado a ambos oxígenos, lo que explica la alta facilidad de la doble carbonilación,

fenómeno que era considerado como altamente improbable antes de los estudios experimentales y computacionales llevados a cabo en nuestro laboratorio.^{7,8}



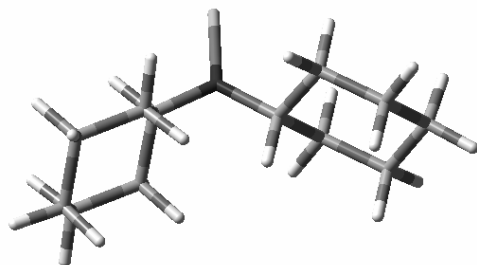
En la presente Tesis, se llevó a cabo la optimización de geometrías, con UHF-6-31G, de los amiduros de litio **26a-d**, **26f** (figura 1). En el estudio computacional no se incluyó el di-sec-butilamiduro, **26e**, por razones de tamaño, pero en su lugar se incluyó el dimetilamiduro, **26f**, como prototipo de molécula con pocos átomos. Las estructuras optimizadas de los amiduros se muestran en la figura 2.

Figura 1. Amiduros de litio, **26**, empleados en el estudio computacional.

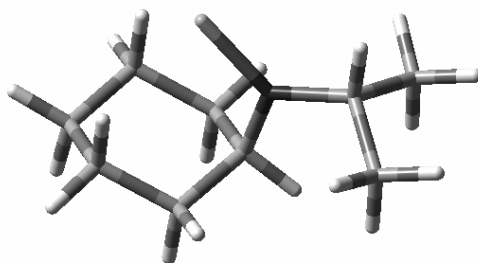


- 26 a** = $R^1 = R^2 = (c-C_6H_{11})$
b = $R^1 = (c-C_6H_{11})$, $R^2 = i-Pr$
c = $R^1 = R^2 = i-Pr$
d = $R^1 = R^2 = Bu$
f = $R^1 = R^2 = Me$

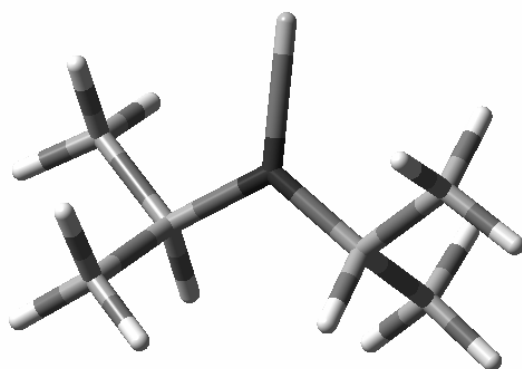
Figura 2. Estructuras optimizadas de los amiduros de litio, **26**.



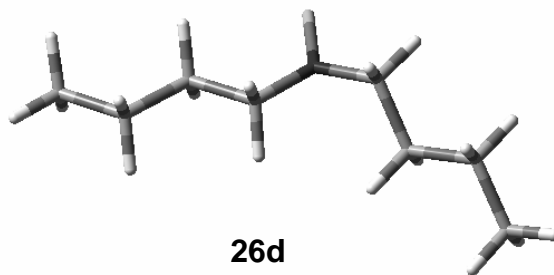
26a



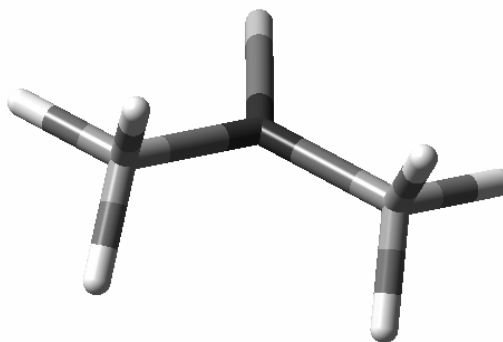
26b



26c



26d



26f

En la tabla 1 se muestran los parámetros optimizados obtenidos para los amiduros de litio (en fase gaseosa, a 0^oK).

Tabla 1. Parámetros optimizados de los amiduros de litio, **26**.^a

	R¹-N	R²-N	N-Li	R¹R²N	R¹NLi	R²NLi
26f	1.460	1.460	1.778	115.1	122.5	122.3
26c	1.463	1.466	1.775	116.7	124.5	118.8
26d	1.466	1.465	1.769	115.9	122.1	122.0
26b	1.455	1.456	1.771	113.2	122.3	124.5
26a	1.454	1.454	1.761	110.6	124.7	124.7

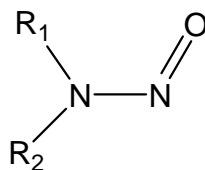
^aLongitudes de unión en Å, ángulos de unión en grados. Cálculos UHF-6-31G.

Puede observarse, que los grupos unidos al N central (Li, y ambos carbonos unidos al nitrógeno) se disponen formando un plano, en todos los casos. Esto está en concordancia con los conocimientos sobre dichos compuestos,⁹ así como con los resultados previos de cálculos mecanocuánticos.⁷ Dicha planaridad se explica a partir de la repulsión interelectrónica,⁹ empleando la función de localización electrónica de Becke y Edgecombe's (ELF)¹⁰: así, debido al carácter altamente iónico del enlace N-Li, puede considerarse que el átomo de N carga dos pares electrónicos libres, localizados simétricamente con respecto al plano C-N-C, por un lado, y con respecto al catión Li, por otro.

Tanto en los resultados del estudio previamente comentado sobre la carbonilación de amiduros de litio,⁷ como en los del estudio actual, se observa asimismo, para el dimetilamiduro, **26f**, que uno de los hidrógenos de cada metilo se encuentra en el plano formado por el N y los dos carbonos, en una posición *syn* con respecto al enlace N-Li. Esto puede ser consecuencia de una estabilización extra debida a la localización parcial de la carga positiva del Li en los hidrógenos.

También se realizó el estudio computacional de las nitrosaminas **27a-d** y **27f** (figura 3).

Figura 3. N-nitrosaminas, **27**, empleadas en el estudio computacional.

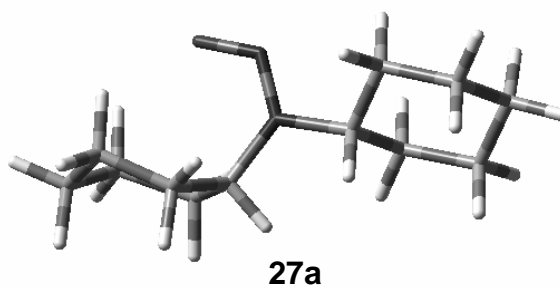


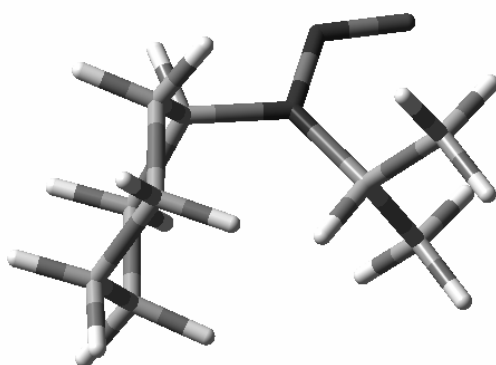
- 27 a** = $R^1 = R^2 = (c-C_6H_{11})$
b = $R^1 = (c-C_6H_{11})$, $R^2 = i-Pr$
c = $R^1 = R^2 = i-Pr$
d = $R^1 = R^2 = Bu$
f = $R^1 = R^2 = Me$

Las estructuras optimizadas de las nitrosaminas se muestran en la figura

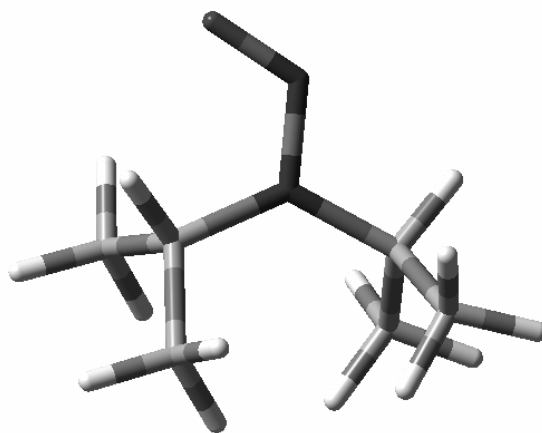
4.

Figura 4. Estructuras optimizadas de N-nitrosaminas, **27**.

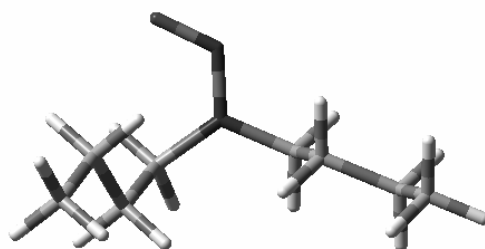




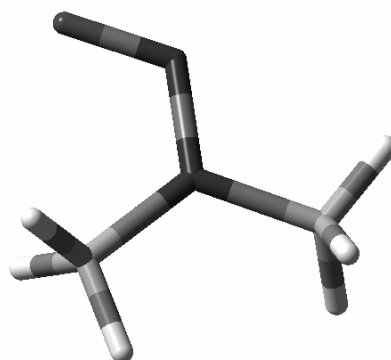
27b



27c



27d



27f

En la tabla 2 se muestran los parámetros optimizados obtenidos para las N-nitrosaminas (en fase gaseosa, a 0°K).

Tabla 2. Parámetros optimizados de N-nitrosaminas, **27**.^a

	R ¹ -N	R ² -N	N-N	N-O	R ¹ R ² N	R ¹ NN	R ² NN	NNO
27f	1.483	1.480	1.312	1.225	128.1	119.1	112.7	118.0
27c	1.489	1.478	1.294	1.228	118.3	125.9	115.8	118.2
27d	1.467	1.463	1.305	1.225	122.0	122.7	115.3	117.8
27b^b	1.467	1.463	1.305	1.228	122.0	122.7	115.3	117.8
27a	1.456	1.451	1.303	1.225	121.8	120.8	117.4	116.2

^aLongitud de unión en Å, ángulos de unión en grados. Cálculos UHF-6-31G. En todos los casos se denomina sustituyente R¹ al que se encuentra en ipso con el grupo N=O.

^b: Se considera la conformación “E” (ciclohexilo en anti a N=O).

Para las N-nitrosaminas, se observa que el oxígeno, ambos nitrógenos y los carbonos unidos al nitrógeno se disponen en forma coplanar, que es la geometría determinada por estos compuestos.¹¹ Puede asimismo observarse que las longitudes de unión N-N tienen un valor menor a la longitud N-N más típica de un enlace simple (1.4 Å aprox.), aunque mayor a la longitud de un doble enlace típico entre nitrógenos (1.15 Å aprox.).

Por otro lado, se observa también que la longitud N-O tiene un valor algo superior al de un enlace doble típico (1.14 Å aprox.). Esto es concordante con la existencia de un sistema π deslocalizado para el todo el grupo N-N=O.¹¹ El carácter de doble enlace parcial de la unión N-N explicaría la rotación restringida observada en RMN (capítulo 3). Dicho efecto se debería a que el par libre del nitrógeno amínico interacciona con los electrones π del grupo NO (conjugación $n_{N^-} - \pi_{NO}^*$).¹²

Como se mencionó en el capítulo 3, para el caso de nitrosaminas muy impedidas, como la α -di-amantanilnitrosamina, y la di-1-norbornilnitrosamina, se observa que el ángulo NNO se incrementa (con respecto a la dimetilnitrosamina) pero sin una pérdida significativa de conjugación del sistema π NNO.¹³

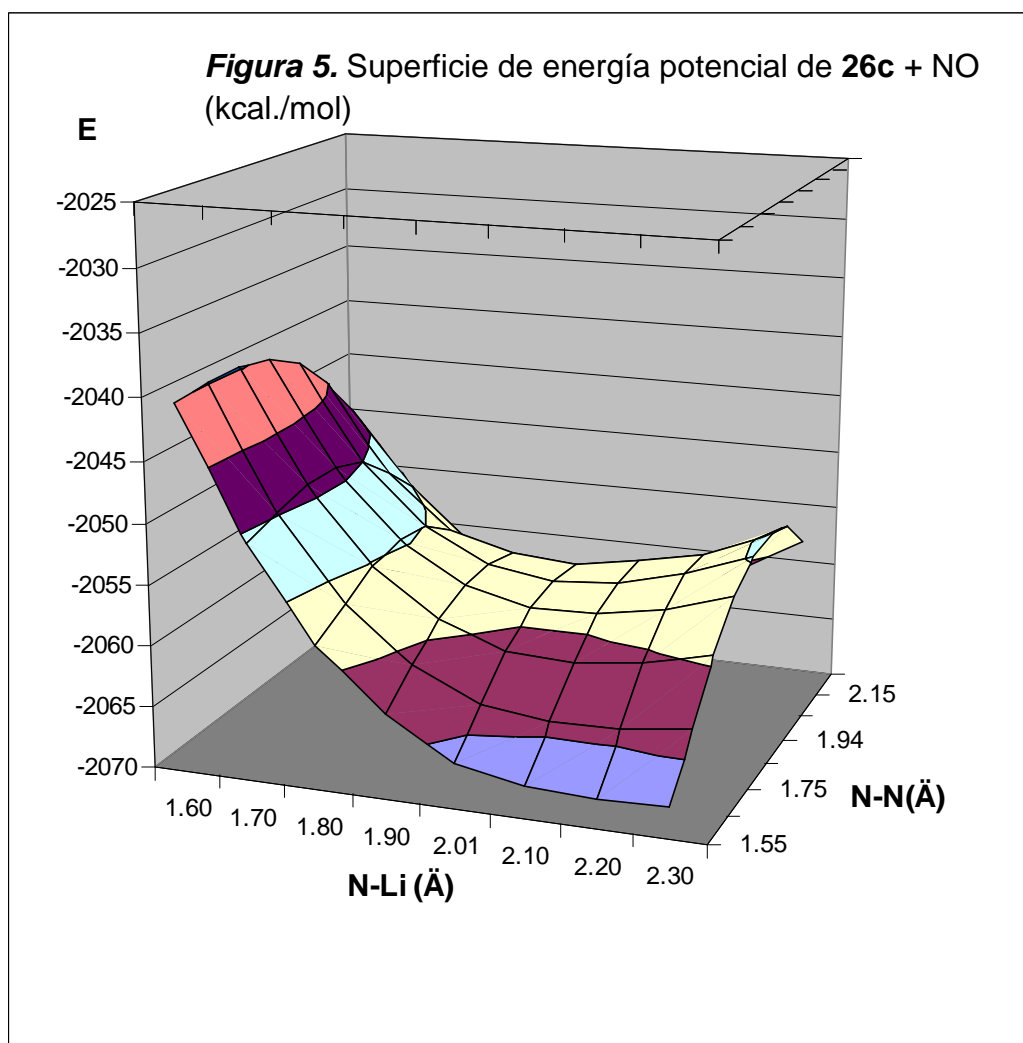
Estudio del estado de transición:

A efectos de obtener información relevante que pudiese ser aplicada en la postulación de un mecanismo, se realizó el estudio computacional del estado de transición de la inserción de NO en amiduros de litio. Este estudio se realizó para el caso de 3 amiduros con grupos sustituyentes bien diferenciados: el dimetil (**26f**), el diisopropil (**26c**) y el dicitclohexilamiduro de litio (**26a**), los cuales difieren considerablemente en su impedimento estérico.

Existen diversos métodos computacionales que pueden ser empleados para hallar estados de transición. Un método muy conveniente, útil en el caso de moléculas relativamente pequeñas, es la búsqueda de grilla,¹⁴ que permite obtener geometrías aproximadas del estado de transición (que a su vez pueden emplearse como estructuras de partida para una posterior búsqueda del estado de transición con otro método más preciso). Dicho método consiste en ir variando sistemáticamente las coordenadas que se sospeche puedan estar involucradas en la coordenada de reacción, calculando y graficando la energía potencial para cada una de las estructuras resultantes. De esta forma, pueden estimarse las coordenadas que corresponderían al estado de transición (que a su vez corresponde a un punto de ensilladura en la curva de energía potencial en función de la coordenada de reacción).

Para obtener una estructura de partida cercana al estado de transición se aplicó entonces la búsqueda de grilla. Partiendo de las estructuras optimizadas del amiduro **26c** y del NO, considerando que al aproximarse una molécula de NO, con su N portando una cierta densidad de carga positiva, al N del amiduro (conteniendo una densidad negativa considerable) se produciría un acortamiento paulatino de la unión N-N, junto con un alargamiento de la unión N-Li (del amiduro), hasta conseguirse la separación del átomo de litio, y formarse la unión N-N del grupo nitrosamino. Se procedió entonces, partiendo de una estructura en la cual el NO estaba en las cercanías de **26c**, a ir variando ambas distancias (N-N y N-Li) con pequeños incrementos, y realizando en cada paso una optimización de geometría (que tuviese como restricciones los valores de longitudes de unión N-Li, N-N, que no se modificarían durante la optimización). Las distancias se variaron en incrementos de 0.1 Å, en los rangos de 1.5 – 2.3 Å (para la unión N-Li), y de 1.55 – 2.15 Å (para la unión N-N).

En esta etapa, debido al gran número de cálculos de optimización de geometrías y cálculos de energía necesarios para construir la superficie de energía potencial, se empleó el método semiempírico AM1. Dicho método se empleó en forma comparativa en el estudio computacional de la reacción de carbonilación de amiduros (mencionado anteriormente), conjuntamente con los métodos *ab-initio*, obteniéndose en todos los casos resultados muy consistentes con los correspondientes a los cálculos *ab-initio*.⁷ Se obtuvo la gráfica de la figura 5 (las energías se expresan en kcal/mol).



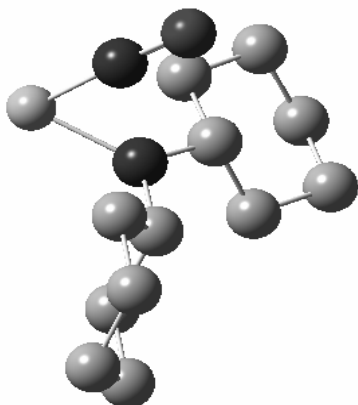
Puede observarse que el punto de ensilladura se encuentra aproximadamente a una distancia N-Li cercana a 2.0Å, y una distancia N-N cercana a 1.9Å. Se tomó esta estructura como estructura de partida, realizando la búsqueda del estado de transición por un método que permitiese una localización más precisa del estado de transición. Un método muy adecuado es el de la búsqueda de autovalores. Las estructuras correspondientes a estados de transición tienen una particularidad importante, que las distingue: su matriz hessiana (la matriz que contiene las derivadas segundas de la energía potencial con respecto a las coordenadas) posee un único autovalor negativo

(correspondiente a una frecuencia imaginaria, del modo de vibración que concuerda en esa zona con la coordenada de reacción).¹⁴

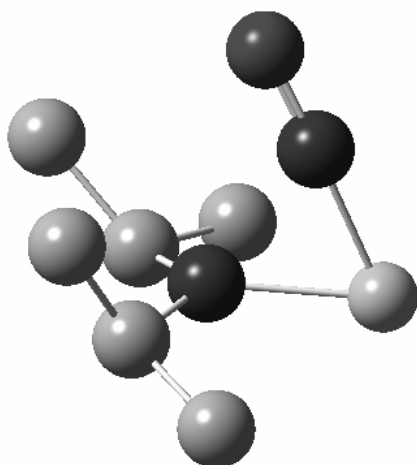
Los métodos de búsqueda de autovalores van variando de a pequeños incrementos las coordenadas (partiendo de una estructura que esté en las cercanías del estado de transición), hasta encontrar una geometría que tenga un único autovalor negativo.

Se empleó entonces este método para la búsqueda del estado de transición de **26c**, arribándose a una estructura que poseía un solo autovalor negativo. Se comprobó que efectivamente la vibración asociada correspondía a un acortamiento paulatino de la longitud de unión N-N, así como a un alargamiento de la unión N-Li. Una vez obtenida esta estructura de transición, se realizaron las búsquedas de estados de transición para **26a** y **26f**, partiendo de geometrías que tuviesen las mismas longitudes de uniones N-Li y N-N que la estructura de transición de **26c**. Se comprobó asimismo que estas nuevas estructuras de transición tuviesen el autovalor negativo correspondiente a la vibración que correspondiese a la coordenada de reacción. La búsqueda de los estados de transición con el método de búsqueda de autovalores se realizó con la base UHF 6-31G, pero asimismo, a efectos comparativos, se empleó también el método AM1. En la figura 6 se muestran las estructuras optimizadas (*ab-initio*) correspondientes a los estados de transición, **40**, para los tres amiduros empleados (por simplicidad, no se muestran los hidrógenos):

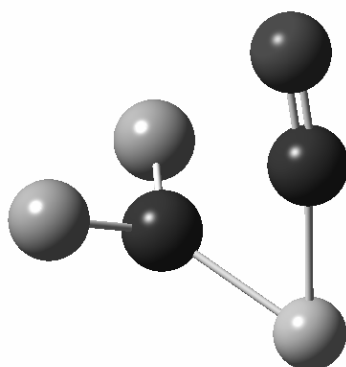
Figura 6. Estructuras de los estados de transición.



40a



40c



40f

En la tabla 3 se agrupan los parámetros más relevantes obtenidos para el estado de transición de la inserción de NO en los tres amiduros. En todos los casos se observa que la longitud N^1 -Li es menor que la N^2 -Li con el método Hartree-Fock 6-31G, mientras que con AM1 se da la situación opuesta para **40c** y **40f**; características destacables son que la nueva unión N^1 - N^2 es muy similar en ambos casos, (exceptuando en **40a**, donde se presenta una diferencia algo más importante) correspondiendo al valor para un enlace simple y, llamativamente, que el ángulo N^2 Li N^1 es muy estrecho, indicando el acercamiento entre ambos nitrógenos.

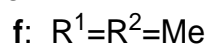
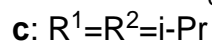
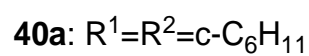
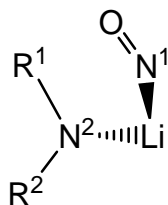


Tabla 3. Parámetros seleccionados de los estados de transición.^a

ET	Método	N ¹ -O	N ¹ -Li	N ¹ -N ²	N ² -Li	N ² LiN ¹	ON ¹ Li	C ¹ N ² C ²	Frec(cm ⁻¹)
40f	UHF 6-31G	1.217	1.835	1.936	1.868	63.0	171.4	112.6	-143.6
	UAM1	1.141	2.240	1.934	1.977	54.1	168.6	113.1	-441.4
40c	UHF 6-31G	1.217	1.832	1.945	1.878	63.2	173.5	117.9	-211.6
	UAM1	1.138	2.296	1.947	2.012	53.2	169.7	115.5	-435.7
40a	UHF 6-31G	1.242	1.825	1.759	1.902	56.3	170.1	116.9	-613.6
	UAM1	1.218	1.845	1.918	1.874	62.1	166.2	115.8	-578.9

^aLongitud de unión en Å, ángulos de unión en grados. C¹,C² corresponden a los C de R¹,R², (respectivamente) unidos al N.

A efectos de corroborar las estructuras postuladas para los estados de transición, se intentó por otro lado hallar un posible estado en el cual el O se coordinara al Li (situación que en principio podría ser factible, dadas las densidades opuestas de carga que presentan el Li y el O). Para ello, se modificó la geometría del grupo NO en **40f**, modificando su inclinación (sin modificar la dist. N¹-N²), hasta que el O se encontrase por encima del Li (con el enlace N¹-O aprox. paralelo al N²-Li) y se llevó a cabo una búsqueda de estado de transición con AM1. En este caso no se halló una conformación adecuada, reacomodándose el grupo NO aproximadamente en la inclinación previa, por lo que se dedujo que ésta no era una conformación energéticamente favorable.

Se calcularon las energías absolutas de los reactivos, productos y estados de transición, así como la suma de energías de los reactivos. Dichos cálculos se realizaron tanto en fase gaseosa como con la inclusión de solvente

(THF). Para dicha inclusión se empleó un modelo de continuo (que considera los efectos del solvente como una región de constante dieléctrica ϵ , que rodea a la molécula). Se obtuvieron los valores indicados en la tabla 4 para los reactivos, productos y estados de transición, (en fase gaseosa), y en la tabla 5 (con inclusión de solvente).

Tabla 4. Energías absolutas de las diferentes especies (kcal/mol), en fase gaseosa.^a

	f	c	d	B	a
26	-88502	-186446	-235412	-259167	-331894
40	-169566	-267501	---	---	-412958
27	-164884	-262821	-311793	-335544	-408269
26+NO	-169560	-267504	-316470	-340225	-412952

^a $E_{\text{NO (vac.)}} = -81058$ kcal/mol.

Tabla 5. Energías absolutas de las diferentes especies (kcal/mol), en THF.^a

	f	c	d	B	a
26	-88527	-186465	-235436	-259186	-331917
40	-169591	-267522	-----	-----	-412983
27	-164890	-262828	-311799	-335550	-408274
26 + NO	-169584	-267522	-316493	-340243	-412974

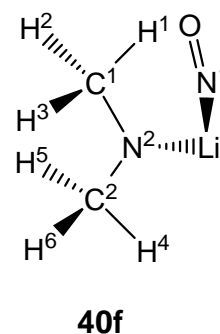
^a $E_{\text{NO (THF)}} = -81057$ kcal/mol.

Puede observarse que se obtienen variaciones de energía (entre estado de transición y reactivos) muy pequeñas, y están por debajo del error intrínseco del cálculo. Por otro lado, los resultados con inclusión de solvente (tabla 5) son casi idénticos que en fase gaseosa (tabla 4), si bien debe tenerse en cuenta que en un cálculo que incluyese varias moléculas explícitas de THF, las diferencias serían más notorias, por el conocido efecto de agregación del O del THF al átomo de litio. Tal cálculo no pudo realizarse por los mayores requerimientos computacionales.

También se estudió la distribución de carga de Mulliken del estado de transición **40f**, y los valores se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Distribución de cargas de Mulliken del estado de transición **40f**.

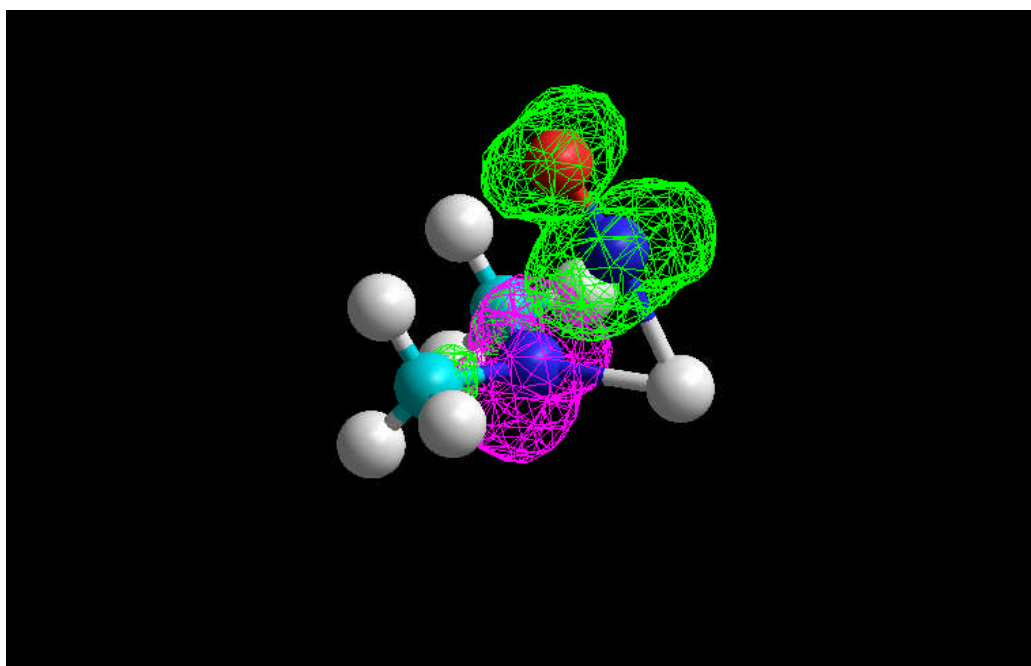
Átomo	Carga (u.a.)
C1	-0.223
C2	-0.223
H1	0.145
H2	0.147
H3	0.167
H4	0.145
H5	0.147
H6	0.168
Li	0.730
N1	-0.012
N2	-0.767
O	-0.424



Se encontró una diferencia de carga importante entre ambos nitrógenos, así como una gran polarización entre el Li y N², lo que sugiere un estado de transición de tipo polar. Se observa asimismo que el NO posee una carga neta negativa (de 0.436 u.a. de módulo) mientras que la porción del amiduro soporta esa carga neta positiva, indicando el alejamiento del átomo de litio.

Se analizó también la densidad de spin del estado de transición. Los resultados se muestran en la figura 7, en la que se muestran las superficies de isodensidad de spin.

Figura 7. Distribución de la densidad de spin del estado de transición **40f**

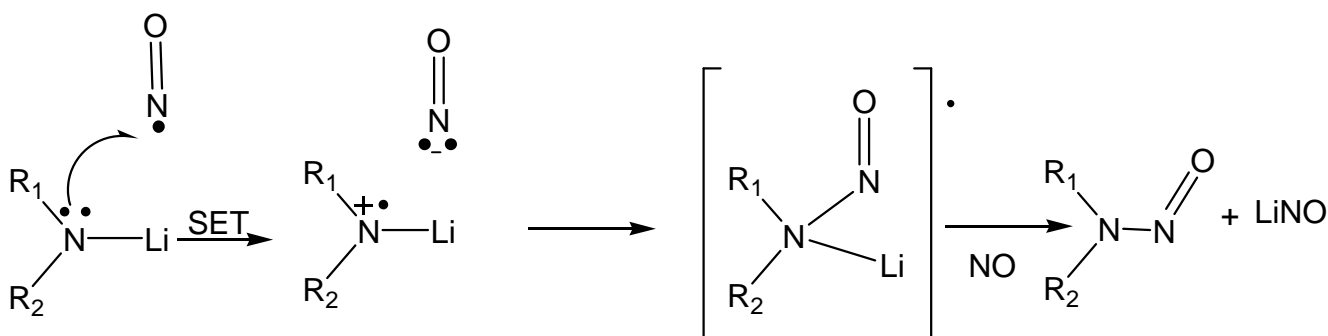


La figura muestra un gran exceso de densidad de spin en la porción del NO, y un exceso más pequeño de densidad de spin opuesta concentrada

principalmente en el N del amiduro (representados con distintos tonos de grises).

Mecanismo de la inserción de NO en la unión N-Li:

Tanto la diferencia de carga neta del NO observada en la tabla 6, como la de densidad de spin de la figura 7, sugieren como posibilidad una transferencia electrónica del nitrógeno del amiduro al del NO, en la cual el spin del electrón transferido sea de igual signo (paralelo) al del electrón desapareado originalmente presente en el NO, es decir una transferencia en la cual se forme una molécula de NO⁻ triplete (esquema 1):



Esquema 1

En este esquema, por simplicidad, se plantea el amiduro de litio como monómero y que el Li saliente formaría el compuesto LiNO, pero no hay pruebas de que la formación de dicho compuesto efectivamente tenga lugar.

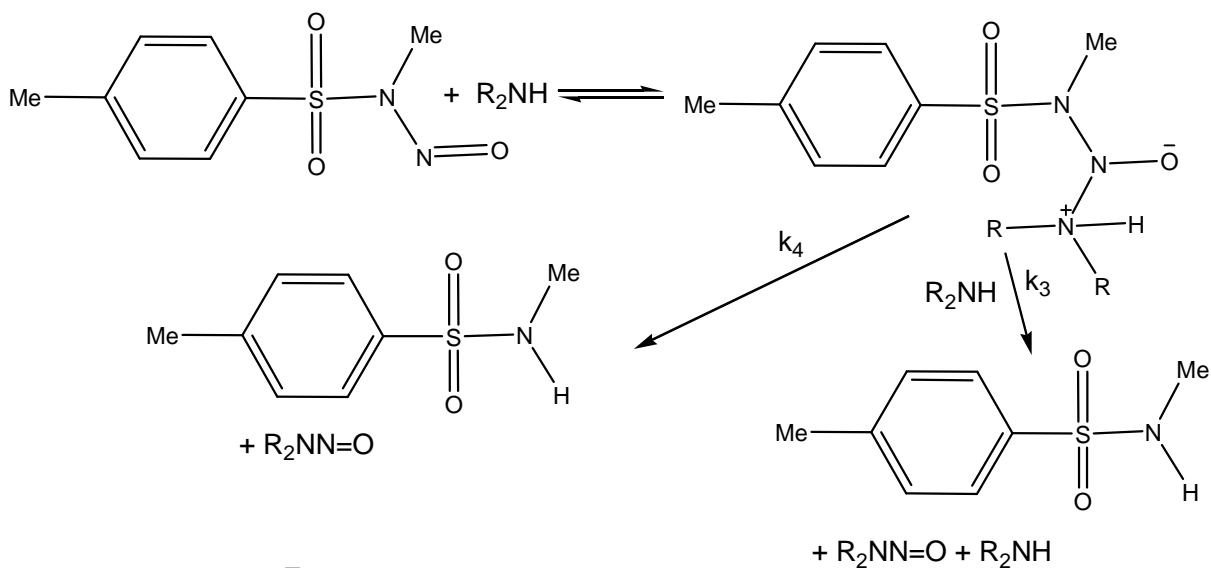
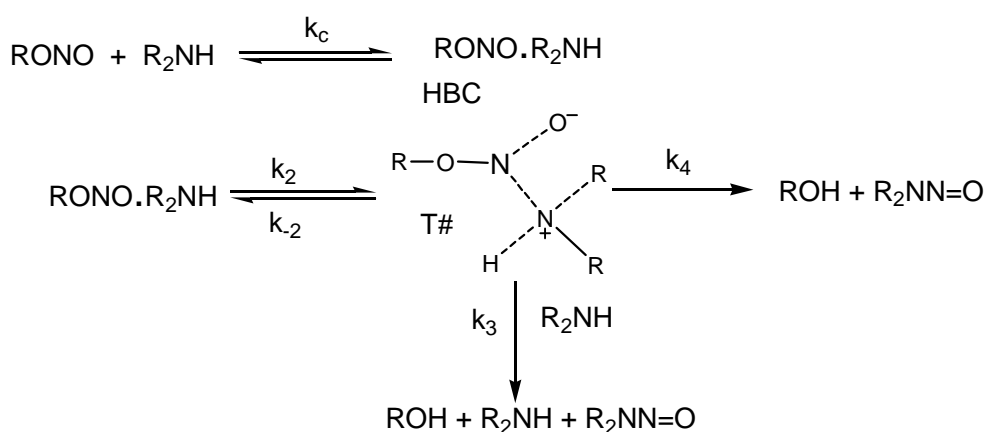
Existen muy escasos antecedentes de estudios mecanísticos con amiduros de litio, si bien la transferencia electrónica involucrando amiduros de litio^{15,16} y compuestos alquil o aril-líticos,¹⁷ es un proceso que ha sido postulado

en mecanismos implicando a estos reactivos. Varios estudios realizados en nuestro laboratorio sugieren que en el mecanismo de la reacción de CO con aril-litios, el primer paso (y paso limitante de la velocidad) constituiría una transferencia electrónica.¹⁸ En literatura se informan asimismo algunos ejemplos de reacciones con amiduros de litio en las cuales se postula transferencia electrónica desde el amiduro al sustrato. Un caso es la reacción de LDA con compuestos heteroaromáticos π -deficientes, como la piridina.¹⁵ Se postula para esta reacción un mecanismo en el cual tendría lugar la formación de un intermediario radical aniónico, que se formaría vía transferencia de un electron desde una molécula de LDA al compuesto heteroaromático. Por medio de ESR de una solución de piridina en THF, con LDA, a -60°C , observaron una señal característica del radical diisopropilamino, la cual se mantiene intensa durante varias horas, y desaparece sólo lentamente, cuando se deja templar la solución. Ésto resulta concordante con la formación del catión radical de LDA.

En síntesis, el estudio *ab-initio* de la reacción de NO con amiduros de litio permite postular un estado de transición polar, con el NO en las cercanías del N del amiduro, que atacaría en dicha posición. A su vez, el amiduro transferiría un electrón al NO, previamente a la adición del NO a la unión N-Li, formándose un par de iones radicales, que darían lugar a la formación de un *intermediario tetraédrico* (como se indica en el esquema 1).

Estudios de nitrosación de varias aminas llevados a cabo en distintos solventes (ciclohexano, isooctano, diclorometano, dioxano y THF) por varios alquilnitritos y por N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida (MNTS), sugieren un mecanismo de reacción involucrando un intermediario tetraédrico zwitterionico (esquema 2),¹⁹ análogo a intermediarios postulados para la aminólisis de

ésteres carboxílicos en similares solventes. Dicho intermediario se formaría directamente a partir de la amina y el agente nitrosante (en el caso del MNTS), o indirectamente via un complejo con puente de hidrógeno entre la amina y el agente nitrosante (en el caso de los alquilnitritos). El intermediario se descompondría espontáneamente o con la asistencia catalítica de una segunda molécula de amina.



Reacción de N-nitrosodieciclohexilamina con organolíticos.

Estudio cinético y mecanístico.

Las N-nitrosaminas están siendo objeto de numerosos estudios, debido a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas de estos compuestos²⁰. Existe especial preocupación acerca de los roles que juegan estos compuestos en el desarrollo de tumores cancerígenos.²¹ No obstante el gran interés por las nitrosaminas, son muy escasos los estudios acerca de mecanismos que impliquen a este tipo de compuestos en reacciones orgánicas.

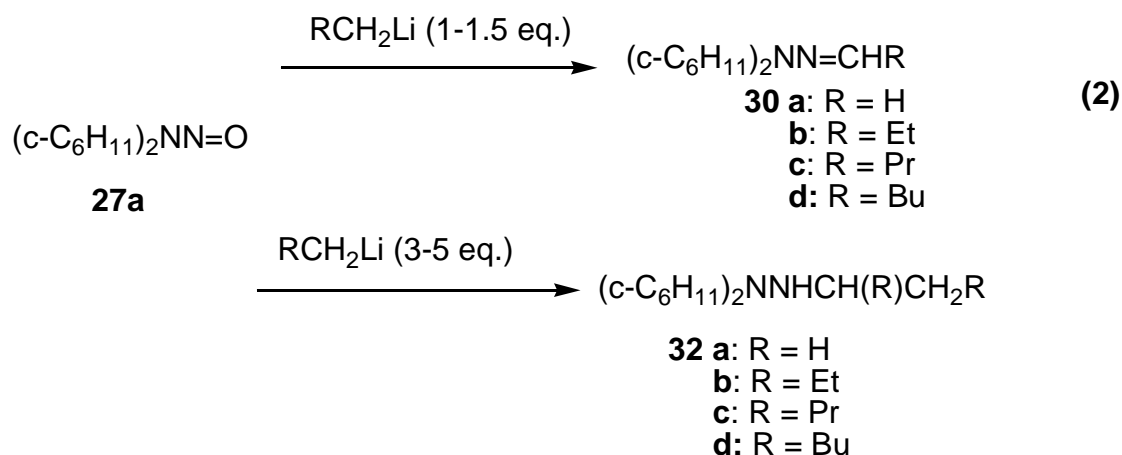
En una publicación reciente, dimos a conocer reacciones de inserción de NO en la unión N-Li de dialquilamidos de litio, dando lugar a N-nitrosaminas, así como también adiciones de compuestos organolíticos en nitrosaminas e hidrazonas.²² Los estudios mecanísticos acerca de la adición de RLi en uniones C=O son abundantes en literatura, pero son muy pocos los que tratan acerca de la adición de amidos de litio. Hace unos pocos años, en nuestro laboratorio se aisló el primer aducto entre un derivado carbonílico y una amina.²³ Asimismo, por medio de estudios de ¹³C-RMN pudo caracterizarse el primer aducto entre formamida y R₂NLi,²⁴ en solución, y posteriormente pudo caracterizarse un aducto dilitiado más complejo.²⁵

De nuestro conocimiento, son muy escasos los trabajos publicados acerca de adiciones a la unión C=N. La reacción de N-nitrosodieciclohexilamina con RLi, descrita a continuación, es extremadamente sensitiva a las condiciones de reacción y si bien una determinación precisa del orden de reacción no fue posible, los estudios cinéticos en conjunto con numerosas observaciones sugieren la presencia de equilibrios complejos y reacciones

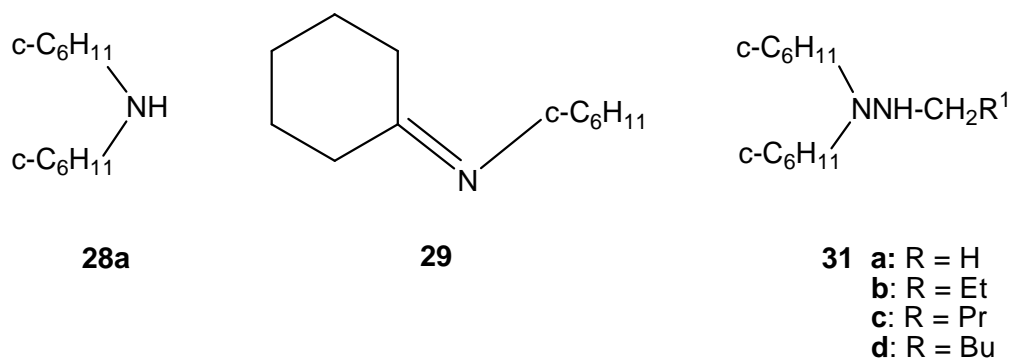
competitivas, y permiten postular un mecanismo coherente con estas observaciones.

Estudio cinético de la reacción de N-nitrosodiciclohexilamina con BuLi en exceso.

La reacción de **27a** con compuestos organolíticos, llevada a cabo bajo las condiciones descritas en el capítulo 4, da lugar a la formación de los principales productos, hidrazonas e hidracinas, respectivamente, como se indica en la siguiente ecuación:



En todos los casos se forman porcentajes pequeños pero variables de varios subproductos, siendo los principales: diciclohexilamina (**28a**), N-ciclohexilidén-ciclohexanamina (**29**), y N,N,N'-diciclohexilalquilhidracina, **31**:



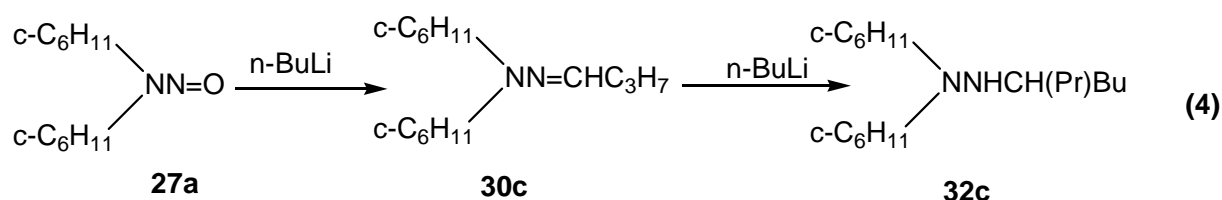
Teniendo en cuenta que la reacción se lleva a cabo partiendo de la nitrosamina **27a** pura, libre de amina, la presencia de **28a**, así como de **29** sugieren una vía de descomposición de **27a**, o en particular una denitrosación. **31** a su vez podría originarse a partir de una reducción de la alquilhidrazona, dando lugar a esta hidracina.

En numerosos ensayos de la reacción de **27a** con diversos alquil-litios, pudo observarse que, aún empleando excesos grandes del RLi, siempre queda un cierto porcentaje (pequeño en general) de hidrazona, **30**, remanente. Cuando se lleva a cabo la reacción con BuLi, resulta interesante examinar el efecto de añadir más BuLi, después de que la reacción ya avanzó (cuando existen remanentes de **30c** en la mezcla de reacción), en experimentos llevados a cabo en condiciones que conducen a la formación de **32c** como principal producto. En estos casos, se observa que una cierta cantidad del remanente de **30c** puede ser convertido a **32c**, aunque no completamente. Por otro lado, se observa que los porcentajes de **28a**, **29** y **31c** permanecen prácticamente constantes. Todas estas observaciones sugieren la existencia de equilibrios químicos, involucrando al BuLi y a las especies presentes en la mezcla de reacción.

Equilibrios similares fueron descritos previamente en el marco de la reacción de carbonilación de amiduros de litio (llevada a cabo en nuestro laboratorio).^{8,26} Los equilibrios involucrados dan lugar a un mecanismo complejo, que tiene como consecuencia que la reacción sea muy dependiente de estados de agregación, solventes y/o cosolventes, presencia de aminas, y otros factores.^{8,26}

A efectos de obtener información sobre el mecanismo de esta compleja reacción llevamos a cabo un estudio cinético de la adición de BuLi a **27a**. Se intentó en una primera etapa estudiar la cinética de formación de la hidrazona **30c**, partiendo de **27a** y añadiendo BuLi en pequeños excesos (1.1-1.5 equivalentes). Para ello, se tomaron alícuotas de la reacción, a diferentes tiempos desde añadido el BuLi (ver parte experimental). El análisis cuantitativo por CG de las soluciones obtenidas (a partir de las alícuotas tomadas) permitió conocer la composición de la mezcla de reacción. Se observó que la formación de **30c** (partiendo de **27a** y adicionando BuLi) es muy rápida, (ocurre en pocos segundos), inclusive llevando a cabo la reacción a 0°C, lo que dificultó su estudio cinético con esta metodología. Sin embargo, la formación de la hidracina **32c**, partiendo de nitrosamina y añadiendo un exceso mayor de BuLi, es más lenta, pudiendo realizarse un seguimiento cinético con la metodología descrita.

Se llevó a cabo el estudio cinético de formación de **32c**, a diferentes temperaturas, partiendo de **27a** y añadiendo un exceso de BuLi. En estas condiciones, la hidrazona **30c** se forma *in-situ*, y reacciona con más BuLi, dando lugar a **32c** (ecuac. 4):



Dada la rapidez de la formación de **30c** al añadir BuLi, puede considerarse como instantánea, y al no observarse normalmente remanentes de **27a**, y teniendo en cuenta las conversiones altas de **27a** a **30c**, resulta

razonable suponer que se lleve a cabo un estudio cinético de formación de **32c** a partir de **30c**. La reacción, para este estudio cinético se realizó empleando 3 equivalentes de BuLi (no se empleó un exceso mayor, a efectos de moderar la velocidad inicial de formación de **32c**, y facilitar el seguimiento). El monitoreo se practicó tomando pequeñas alícuotas de la mezcla de reacción con una jeringa, como se describió previamente, a diferentes tiempos después de la adición de BuLi. Por medio del análisis cuantitativo por CG, se determinó el porcentaje relativo de productos y subproductos. Aún dentro de las dificultades experimentales, la cinética se estudió a tres temperaturas diferentes (0°C, 12°C y 24°C), empleando las mismas concentraciones de BuLi y **27a** en todos los casos (ver parte experimental). Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 7, 8 y 9, y son el promedio de al menos 3 estudios cinéticos independientes en cada caso.

Tabla 7. Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, a 0°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.^a

t (min)	30c	28a	29	31c	32c
1.7	76	1	2	4	6
3.6	76	2	3	3	14
6.8	72	2	2	4	20
14.7	76	2	2	4	16
28.9	75	2	2	5	17
59.8	74	2	2	6	16
179	76	2	2	4	16

^a[BuLi]:[**27a**]=3. [**27a**]:0.1M (vol. total=10ml).

Tabla 8. Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, a 12°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.^a

t (min)	30c	28a	29	31c	32c
1.0	74	2	1	4	17
2.4	79	1	1	5	13
5.0	78	1	1	4	14
9.7	82	1	0	4	12
20.9	73	2	1	5	20
45.5	76	2	1	5	17

^a[BuLi]:[**27a**]=3. [**27a**]:0.1M (vol. total=10ml).

Tabla 9. Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, a 24°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.^a

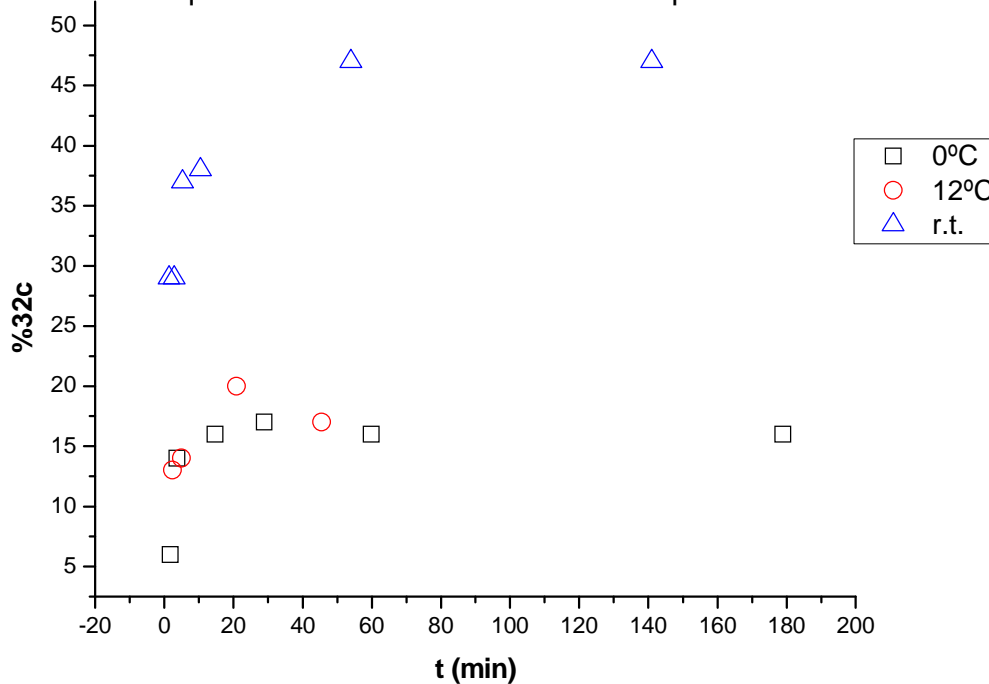
t (min)	30c	28a	29	31c	32c
1.3	58	3	3	4	29
2.9	60	2	2	3	29
5.3	49	4	4	4	37
10.5	45	4	4	4	38
54.0	27	5	10	5	47
141	22	6	13	5	47

^a[BuLi]:[**27a**]=3. [**27a**]:0.1M (vol. total=10ml).

En el caso de los datos obtenidos a temperatura ambiente (24°C): si bien en las condiciones en que se realizó el estudio ([BuLi]:[**27a**]=3) el R% máximo de **32c** (aprox. 50%) es menor que los valores obtenidos en los ensayos optimizados discutidos previamente (75%, tabla 2, capítulo 4), debe tenerse en cuenta que en dichos ensayos la razón molar [BuLi]:[**27a**] empleada fue mayor. El rendimiento máximo se alcanza en menos de 1 hora (como puede observarse en la tabla 9). Puede asimismo observarse en la figura 8 que la velocidad de reacción es muy grande al inicio (en los primeros 2 ó 3 minutos), siendo muy abrupto el primer tramo de la curva, pero dicha velocidad disminuye rápidamente. Por otro lado, los porcentajes de los productos laterales se mantienen más bien constantes a lo largo de la reacción, por un cierto tiempo, y a tiempos largos de reacción comienza a aumentar el porcentaje de los mismos (en especial el de **29**). Este comportamiento fue observado en los ensayos de optimización de condiciones para la síntesis de las hidracinas (previamente comentados). En general resultó adecuado el tiempo de 2 horas empleado en dichas síntesis, y los intentos de mejorar los rendimientos aumentando los tiempos de reacción (p. ej. dejando la mezcla reaccionando de un día para otro), dieron por resultado un aumento de los productos laterales, alcanzándose menores conversiones a los productos de interés. Por otro lado, a 12°C (tabla 8) puede observarse que la reacción casi no evoluciona, alcanzándose una conversión a **32c** menor al 20%, casi desde el inicio. A 0°C la evolución de la reacción es aun menor, quedando prácticamente estacionaria la conversión a la hidracina desde los pocos minutos de iniciada la reacción.

En base a los datos de las tablas 7-9, se construyó un gráfico de la conversión (%**32c**) en función del tiempo, a las distintas temperaturas (figura 8).

Figura 8. Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, con 3 eq. de BuLi en THF. Rend.% de trialquilhidracina **32c** en función del tiempo.



Se observa a las tres temperaturas que la curva presenta una pendiente muy abrupta. En el caso de la reacción a temperatura ambiente, la conversión prácticamente cesa después de los 20 min de reacción, aproximadamente, y ese estancamiento sucede a tiempos aún menores a temperaturas más bajas. Los cambios drásticos observados al trabajar a temperaturas menores sugieren que la reacción presenta una energía de activación considerablemente alta.

Intentó hallarse alguna dependencia de la conversión a **32c**, para los datos obtenidos, pero no pudo hallarse un orden simple de la reacción con

respecto a la hidrazona **30c**. Este comportamiento, junto con las observaciones previamente comentadas (respecto de la conversión sólo parcial a **32c**, luego de añadir más BuLi a la mezcla de reacción, y de la presencia de los productos laterales), pueden ser indicativos de un esquema mecanístico complejo, involucrando equilibrios entre las especies participantes y reacciones laterales.

Mecanismo propuesto para la reacción de nitrosaminas con RLi.

La formación eficiente de hidrazonas observada en el estudio presente puede interpretarse por un mecanismo de adición a la doble unión C=N.

La adición de compuestos organoliticos a uniones C=N es mucho menos frecuente que la adición a uniones C=O. En las condiciones presentes, la adición de una segunda molécula de BuLi a la unión C=N es mucho más dificultosa que la primera adición a N=O, por lo cual requiere mayores tiempos de reacción, y nunca se completa totalmente, incluso usando grandes excesos de RLi.

Se han descrito resultados similares para la adición de α -litio-metoxialeno a algunas hidrazonas: sorprendentemente, no se observa prácticamente reacción usando 2 equivalentes del RLi, requiriéndose hasta 6 equivalentes para lograr una conversión satisfactoria del sustrato, quedando cantidades variables de la hidrazona sin reaccionar si se emplean cantidades intermedias de RLi.²⁷ Estas observaciones, en conjunto con el hecho observado de que la cinética de la reacción se torna mucho más lenta a partir de cierto tiempo de reacción (como se discutió anteriormente) sugieren que cierta cantidad de RLi podría estar involucrada en un equilibrio de complejación, o en otro tipo de equilibrio complejo.

Por otro lado, es un hecho conocido que los compuestos organolíticos exhiben en algunos casos propiedades reductoras. Una de las reacciones indeseables que ocurre frecuentemente en la adición a compuestos carbonílicos es la producción de alcoholes e incluso hidrocarburos, a partir de la reducción del sustrato carbonílico (posiblemente a través de los elementos de hidruro de litio). Así, la formación de **30c** puede explicarse a partir de una simple adición de una molécula de BuLi a la doble unión C=N, y la aparición de **31c**, en las condiciones presentes, en rendimientos bajos pero variables podría explicarse, en principio, a partir de una hipotética reducción de la hidrazona **30c**.

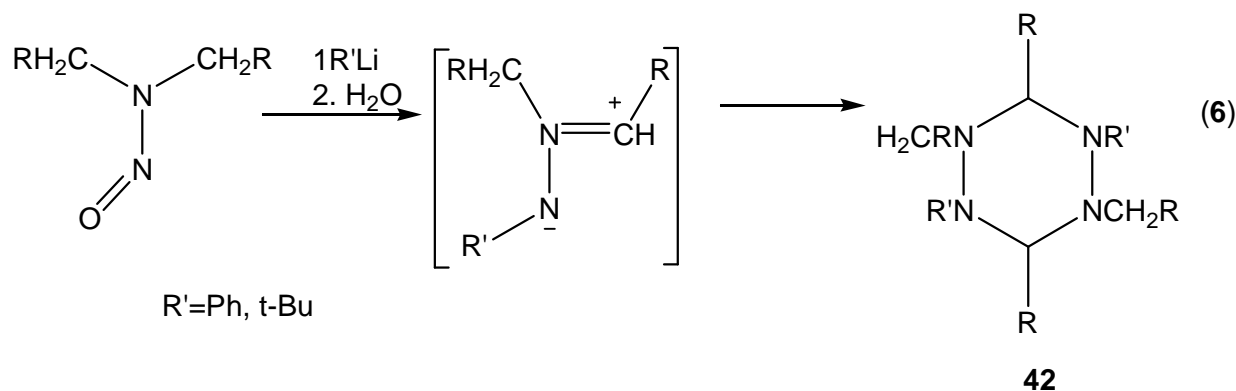
Un estudio preliminar de la reacción de organolíticos con nitrosaminas informa la formación de productos variables dependiendo de los sustituyentes de la nitrosamina y de la naturaleza del organolítico.²⁸ Empleando dietil, dimetil, difenil e isopropilnitrosamina, y MeLi, se obtuvieron algunas hidrazonas e hidracinas (mezclas en general) con resultados poco satisfactorios. En la mayor parte de los casos los rendimientos fueron de alrededor del 30% o menores. Se propuso como primer paso de la reacción la adición del organolítico a la unión N=O (ecuac. 5):



41

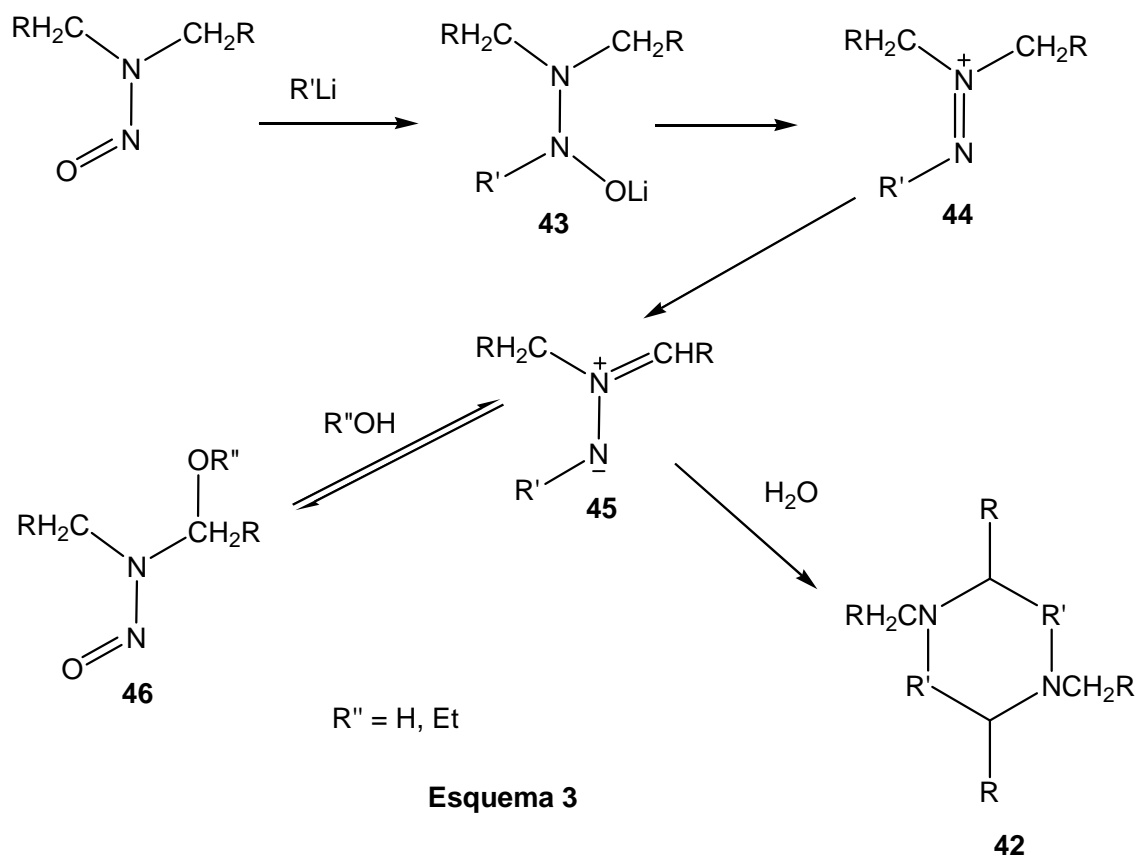
Se sugirió que **41** es lábil, produciéndose una eliminación de HOLi. En base a la observación de que se forma dietilhidrazona de formaldehído al mezclar MeLi con dietilnitrosamina, incluso a -40°C y en condiciones anhidras, se sugirió que la protonación de **41** no sería necesaria para que la eliminación procediese.²⁸

Otro estudio realizado informa que la adición de PhLi y t-BuLi a varias dialquilnitrosaminas, da lugar a la formación de sales de litio dialquiladas, las que sufrirían eliminación, formando intermediarios de iminas azometino, las cuales dimerizarían cabeza con cola, formando *syn*-hexahidrotetrazinas, **42** (ecuac. 6).²⁹

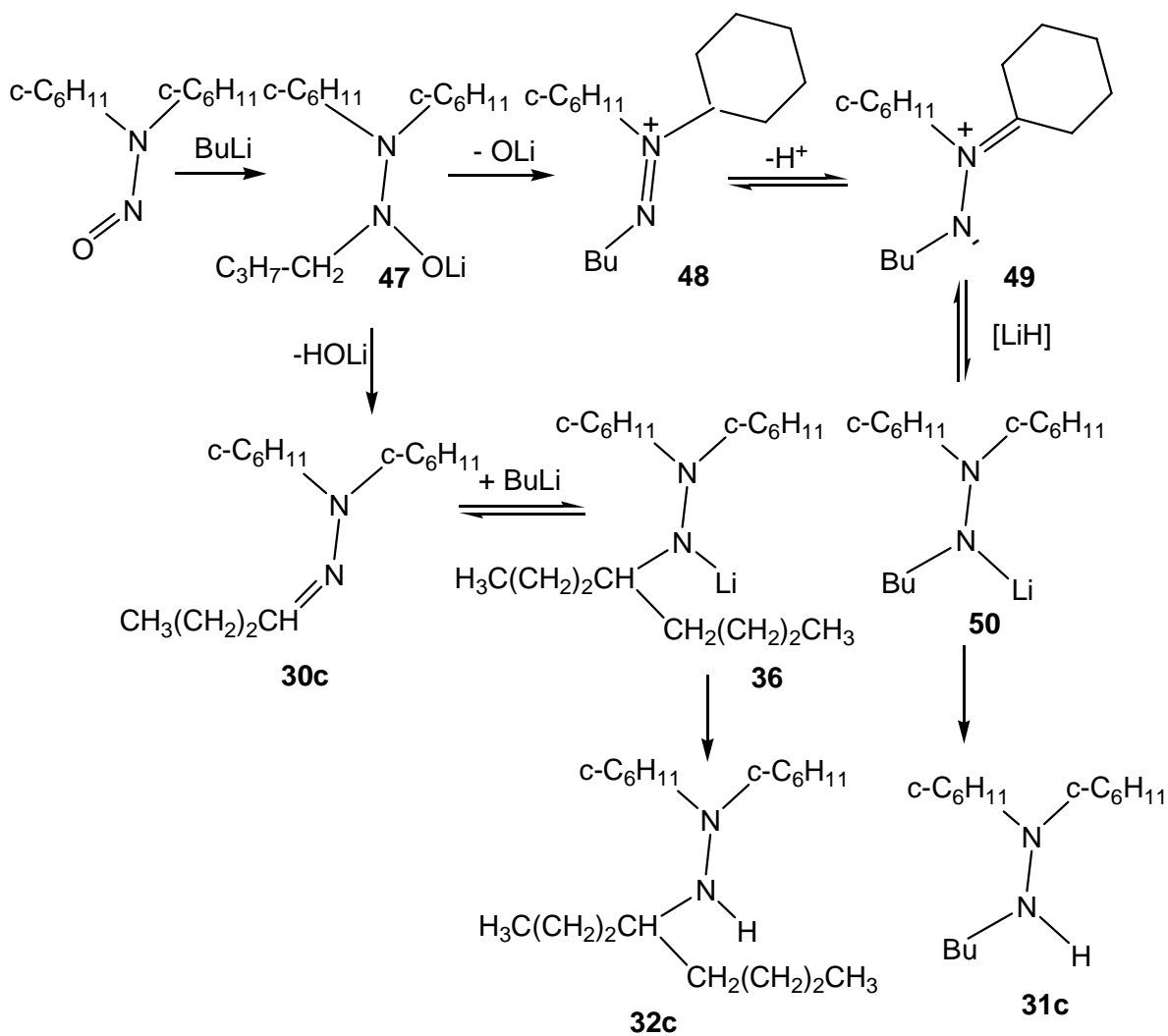


Con dicha metodología pudieron obtenerse las hexahidrotetrazinas, con rendimientos que en general no superan al 40%. Se propone el mecanismo detallado en el esquema 3, para la formación de los productos observados.

El primer paso involucra el ataque del organolítico al grupo nitroso, dando lugar al intermediario **43**, el cual sufriría eliminación para formar la imina azometino **45**, posiblemente a través de una sal de diazonio, **44**, cuando se realiza el quenching con un solvente prótico (H₂O, etanol). **45** estaría a su vez en equilibrio con la hidracina **46**. Esto está avalado por el hecho de que al reemplazar el agua por etanol, como agente de quenching, se aíslan etoximetilhidracinas, algunas de las cuales pierden fácilmente etanol y dimerizan, dando lugar a la formación de las *syn*-hexahidrotetrazinas, **42**, de manera análoga que cuando se emplea H₂O como agente de quenching.



Para la reacción que hemos estudiado en la presente Tesis, teniendo presentes todas las evidencias ya discutidas, se puede postular un esquema mecanístico complejo que da cuenta de dichas evidencias. El esquema de abajo ilustra la reacción de la N-nitrosodiciclohexilamina con BuLi, en el que se sugiere la presencia de intermediarios azometino, como especies intervinientes. Esta propuesta es consistente con los resultados observados respecto a la formación de los productos **30c** y **32c** y del subproducto **31c**, y pueden sintetizarse en el esquema mecanístico 4.³⁰



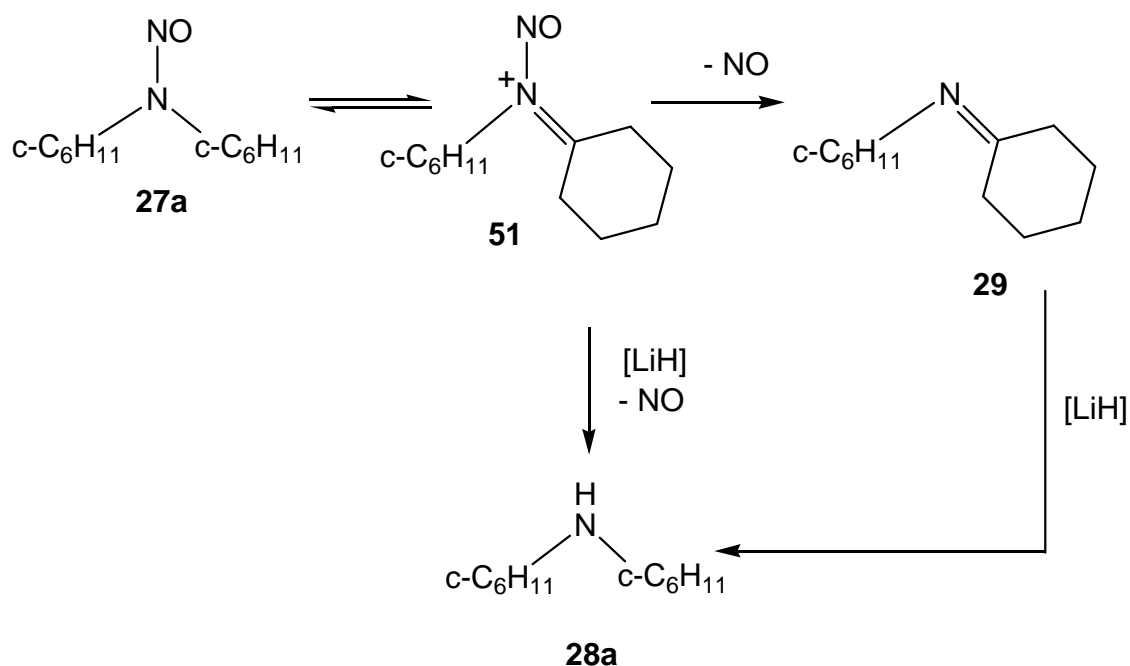
Esquema 4

El primer paso involucra el ataque del organolítico al grupo nitroso de la nitrosamina, dando lugar a la formación del aducto **47**, el cual por eliminación de los elementos HO^-Li^+ produce la hidrazona **30c**, uno de los principales productos de la reacción. Además, **47** puede, en pequeñas proporciones, sufrir una eliminación similar pero involucrando el Ca de uno de los ciclohexilos, formando el azometino **49**, (posiblemente a través de la sal de diazonio, **48**). En la presencia de pequeñas cantidades de LiH (un subproducto indeseable que se forma usualmente en reacciones de organolíticos) el intermediario **49** puede

sufrir una reducción del doble enlace, formando **50**, que por hidrólisis da lugar a la hidracina **31c**, subproducto que se obtiene en pequeñas cantidades.

A su vez, la hidrazona **30c**, por adición de una segunda molécula de BuLi a la unión C=N, forma el aducto litiado **36**, que tras hidrólisis produce la hidracina **32c**. Bajo estas condiciones, se evita la dimerización del azometino, mostrada en la ecuación 6, y pudimos obtener trialquilhidracinas, **32**, con buenos rendimientos, como se describió en el capítulo 4.^{30,31}

En las reacciones que estamos estudiando, se producen algunos subproductos en proporciones variables. Como se comentó anteriormente, remanentes de las aminas secundarias (tales como **28a**) se detectaron en la mezcla de reacción, cuando se sintetizaron nitrosaminas a partir de la inserción de NO en la unión N-Li de amiduros de litio. La existencia de esta amina podría en principio deberse a pequeños restos de amiduro de litio sin reaccionar, o a remanentes de amina presentes en el amiduro, ambos darían amina por hidrólisis del reactivo. Sin embargo, en el caso presente, la reacción se inicia a partir de la nitrosamina **27a** sólida pura, previamente recristalizada, y por lo tanto, libre de amina. La aparición de **28a** y **29** en la mezcla de reacción, sugiere la existencia de un proceso de denitrosación. Dicho proceso puede ocurrir a través de un intermediario nitrosonio, estabilizado por resonancia, **51**, como se muestra en el esquema 5, el cual explica la formación de **28a** y **29**.³⁰



Esquema 5

Fishbein y colaboradores³² informaron la primera evidencia de iones N-nitrosonio en la descomposición no enzimática de algunas α -acetoxi-N-nitrosodialquilaminas. Estudios sobre la cinética de captura de iones N-nitrosonio por iones azida muestran que la formación de iones N-nitrosonio es una reacción reversible.³³ La denitrosación del intermediario N-nitrosonio del esquema 5 produce la N-ciclohexilidén-ciclohexanamina, **29**, y su reducción parcial es una ruta de formación de la amina **28a**. Ambos procesos: reducción y denitrosación, pueden ocurrir también en forma simultánea dando **28a** en forma directa.

Los mecanismos propuestos, tanto para la reacción principal como para la formación de los productos laterales son también consistentes con los resultados cinéticos. En efecto, el esquema 5 muestra que la formación de **28a** y **29** es independiente de la reacción con BuLi y puede observarse en las tablas 7 y 8 que los porcentajes relativos de dichos compuestos permanecen

prácticamente constantes durante todo el seguimiento de la reacción. Solamente después de casi 2 horas de reacción y a temperatura ambiente (tabla 9) el porcentaje relativo de la denitrosación (**29**) es $\geq 10\%$.

Con respecto al compuesto **31c**, como un producto minoritario en el esquema 4, su porcentaje no aumenta con el avance de la reacción y es independiente de la temperatura de reacción. Esto es consistente con un mecanismo de varias etapas, como se muestra en el esquema, y no con una reducción directa de la hidrazona **30c**.²²

Un comportamiento opuesto muestran los compuestos **30c** y **32c**. La adición de BuLi y eliminación de HOli para formar la hidrazona es muy rápida, ocurre en unos pocos segundos. Por el contrario, la adición de la segunda molécula requiere tiempos de reacción mayores y tiene una energía de activación alta, ya que sólo sucede en porcentajes significativos a temperatura ambiente. Este resultado es consistente con la ya comentada dificultad de la adición a la unión C=N. La tabla 9 muestra que el porcentaje relativo de **32c** aumenta a expensas de **30c**, consistente con el mecanismo del esquema 4, que muestra que éste es el precursor de **32c**.

En conclusión: el estudio de la reacción de dialquilnitrosaminas con compuestos organolíticos, algunas determinaciones cinéticas, así como la identificación de productos laterales y diversas observaciones, sugieren rutas mecanísticas consistentes con las evidencias de formación de los productos y subproductos observados. Dichas rutas mecanísticas están también en concordancia con algunos mecanismos involucrando especies relacionadas, propuestos en la literatura.

Referencias.

- ¹ Carter, E.; Rossky, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 71-72.
- ² Pratt, L. M.; Truhlar, D. G.; Cramer, C.J.; Kass, S.R.; Thompson, J.D.; Xidos, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2962-2966.
- ³ Khartabil, H. K.; Gros, P. C.; Fort, Y.; Ruiz-López, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9393-9402.
- ⁴ Pratt, L. M.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2830-2838.
- ⁵ Barbero, A.; Pulido, F. J.; Rincon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12049-12056.
- ⁶ Kawachi, A.; Oishi, Y.; Kataoka, T.; Tamao, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 2949-2955.
- ⁷ Viruela-Martin, P.; Viruela-Martin, R.; Tomás, F.; Nudelman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110-10116.
- ⁸ Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847-1852.
- ⁹ Fressigne, C.; Maddaluno, J.; Giessner-Prettre, C.; Silvi, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6476-6479.
- ¹⁰ Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. *J. Phys. Chem.* **1990**, *92*, 5397-5403.
- ¹¹ Polonski, T.; Pham, M.; Milewska, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3766-3772.
- ¹² (a) Shustov, G. V.; Kachanov, A. V.; Kadorkina, G. K.; Kostyanovsky, R. G.; Rauk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8257. (b) Shustov, G. V.; Rauk, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 92.
- ¹³ Sarker, H.; Greer, M. L.; Blackstock, S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3177-3182.
- ¹⁴ *Molecular Modeling. Principles and Applications*, ch.4. Leach, A. R., ed., Addison Wesley Longman Limited, Reino Unido, **1996**.
- ¹⁵ Newcome, G. R.; Hager, D. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 599-601.
- ¹⁶ Newcomb, M.; Burchill, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8276-8281.
- ¹⁷ Yamataka, H.; Sasaki, D.; Kuwatani, Y.; Mishima, M.; Shimizu, M.; Tsuno, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2131-2135.
- ¹⁸ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4651-4666.
- ¹⁹ García Río, L.; Leis, J. R.; Iglesias, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4701-4711.
- ²⁰ Abnet, C. C. *Cancer Investigation* **2007**; *25*, 189-196.
- ²¹ Ikeda, M.; Masumura, K.; Sakamoto, Y.; Wang, B.; Neno, M.; Sakuma, K.; Hayata, I.; Nohmi, T. *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2007**; *626*, 15-25.
- ²² Vázquez, A.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 748-751.
- ²³ Adler, M.; Marsch, M.; Nudelman, N. S.; Boche, G. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1999**; *38*, 1261-1263.
- ²⁴ Nudelman, N. S.; Schulz, H.; García Liñares, G.; Bonatti, A. E. *Organomet.* **1998**, *17*, 146-150.
- ²⁵ Nudelman, N. S.; García Liñares, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1629-1635.
- ²⁶ Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408-413.
- ²⁷ Breuil-Desvergnés, V.; Goré, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1939-1950.
- ²⁸ Michejda, C. J.; Schluenz, R. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2412-2415.
- ²⁹ Farina, P. R.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4259-4263.
- ³⁰ Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 1098-1104.
- ³¹ Vázquez, A.J.; Rodríguez, C.; Nudelman, N.S. *Synth. Commun.* **2008** (en prensa).
- ³² Rajamäki, M.; Vigroux, A.; Chahoua, L.; Fishbein, J. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2324-2325.
- ³³ Chahoua, L.; Vigroux, A.; Chiang, Y.; Fishbein, J.C. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1148-1161.

CAPÍTULO 6-

INSERCIÓN DE NO EN AMIDUROS DE LITIO Y REACCIÓN CON COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS: SÍNTESIS TANDEM DE HIDRACINAS.

Introducción

Las reacciones tandem han surgido como una estrategia sintética atractiva para la síntesis sustentable de compuestos altamente funcionalizados empleando metodologías de síntesis en un solo paso.¹ Dado que combinan distintas transformaciones de la misma molécula y frecuentemente incorporan componentes adicionales sin previo aislamiento de los intermediarios, y sin cambio de las condiciones de reacción, se obtiene un espectacular descenso en las cantidades de residuos, solventes, reactivos, adsorbentes y energía, comparando con las reacciones paso a paso.²

Los resultados alentadores obtenidos en el estudio de las adiciones de organolíticos a N-nitrosaminas, que permiten la síntesis eficiente de hidrazonas^{3,4} e hidracinas sustituidas (cap. 4),^{5,3} así como los resultados de la síntesis de N-nitrosaminas a partir de amiduros de litio (cap. 3),⁴ sugirieron que una atractiva extensión de estas metodologías sería la síntesis de hidrazonas e hidracinas a partir de amiduros de litio, en una sola secuencia tandem. De esta manera, las N-nitrosaminas se forman *in situ* y reaccionan posteriormente con un compuesto organolítico añadido, dando lugar a los productos de adición (hidrazonas e hidracinas).

En este capítulo se examina esta secuencia, con los fines comentados.

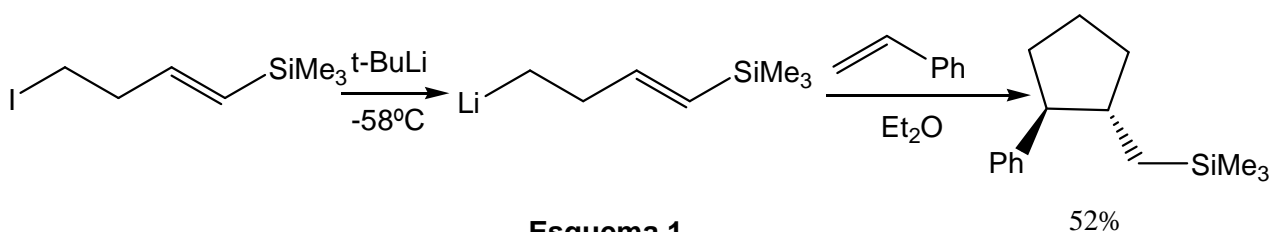
Reacciones tandem con compuestos organolíticos

Uno de los objetivos más ambiciosos de los químicos en la actualidad es el desarrollo de tecnologías más económicas y amigables con el medio ambiente.^{6,7,8} Como se discute en este capítulo, las reacciones tandem con compuestos organolíticos constituyen alternativas muy eficientes y económicas, ya que se aplican la mayoría de los principios de Química Sustentable: combinan diversas transformaciones sobre la misma molécula, no utilizan grupos protectores (ni reactivos para luego desproteger), permiten añadir fragmentos sin necesidad de aislar los intermediarios (economía de materiales de recristalización, de adsorbentes y otros soportes cromatográficos, etc) y todos los procesos ocurren sin cambiar el solvente (minimización de residuos, reducción en el gasto energético, etc).

Debido a la popularidad de los compuestos organolíticos, las reacciones tandem involucrando compuestos organolíticos constituyen una estrategia poderosa, dado que combinan la versatilidad de los organolíticos con la minimización de residuos, energía, solventes, etc. de las reacciones tandem.² Estas reacciones requieren un diseño cuidadoso para dar lugar a la formación de un producto final a través de cierto número de intermediarios. Una vez iniciada la reacción se forma un intermediario reactivo, y éste prosigue a la etapa siguiente por medio de una reacción intra o intermolecular, dando lugar a la formación de un nuevo compuesto, el cual a su vez sufre otras

transformaciones posteriores, generando diferentes productos. Por este motivo estas reacciones se denominan también en “cascada” o “dominó”.

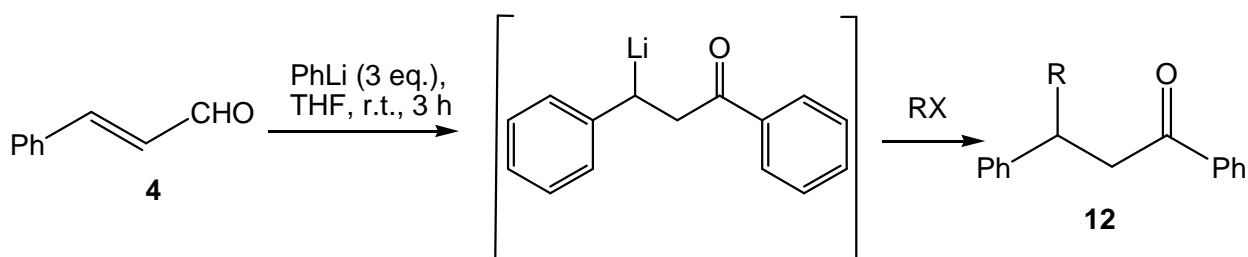
Dado su fuerte impacto en síntesis orgánica “sustentable” han aparecido en la actualidad numerosas publicaciones de reacciones tandem que involucran organolíticos. Un ejemplo representativo de estas reacciones constituye la reacción descrita en el esquema 1.⁹



Esquema 1

A partir del yoduro, por reacción con t-BuLi, se obtiene el alqueno litio, el cual reacciona con estireno, dando lugar a la formación de un ciclo-pentano sustituido, con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad, formándose exclusivamente el isómero trans.

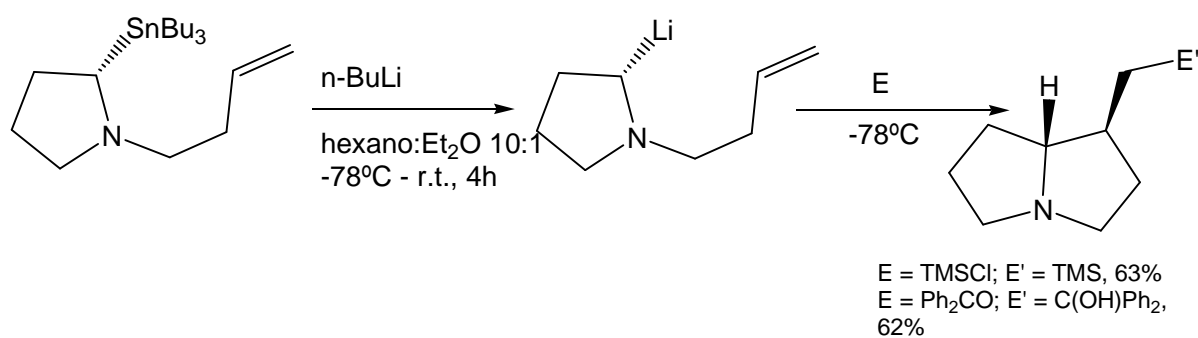
Otro ejemplo de secuencia tandem: la reacción de PhLi (en exceso) con cinamaldehído, **4** (estudiada con detalle en el capítulo 2).^{10,11} Con dicha secuencia se pueden obtener dihidrochalconas β-sustituidas con diversos sustituyentes, **12**, en un solo paso sintético, empleando 2 ó 3 equivalentes de PhLi, tiempos de reacción de unas 3 horas, y añadido posterior de un halogenuro de alquilo, RX (esquema 2):¹²



Esquema 2

Se obtienen dihidrochalconas sustituidas con muy buenos rendimientos, en una secuencia muy simple.

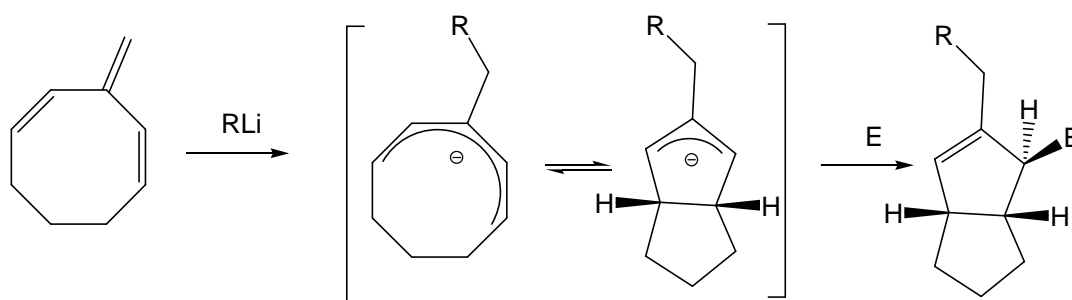
La estabilidad configuracional usualmente alta de un centro quiral en reacciones con organolíticos puede resultar particularmente atractiva para su uso en síntesis asimétrica. Así, por ejemplo, en la reacción del esquema 3, descrita por Coldham y colaboradores,¹³ se parte de un estannano, que tras un tratamiento con BuLi y posterior reacción con un electrófilo, E, da lugar a pirrolizidinas, presentando una completa diastereoselectividad y enantioespecificidad.



Realizando el atrapamiento del organolítico cíclico resultante con diversos electrófilos, pueden obtenerse derivados bicíclicos sustituidos. Si bien la racemización usualmente puede presentar fuerte competencia con la ciclación, con la consiguiente pérdida de pureza enantiomérica, el intermediario organolítico formado en esta reacción, (llevada a cabo a temperatura ambiente), sorprendentemente no racemiza.¹⁴

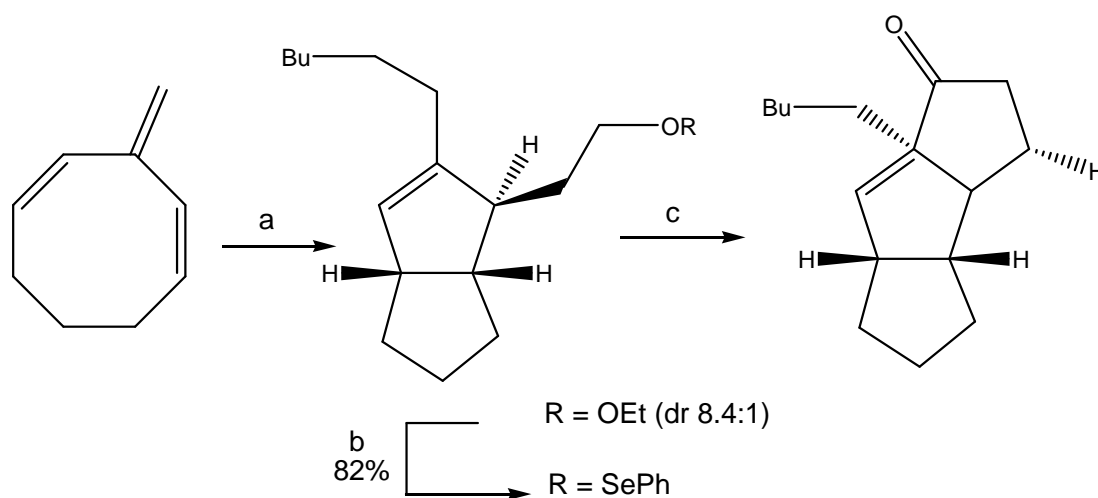
Por su parte, William y Reeves¹⁵ desarrollaron una poderosa metodología de reacción en cascada, que permite la construcción de cis-biciclo[3.3.0]octenos sustituidos. La carbolitiación del ciclooctadieno con alquil-

litios primarios, secundarios o terciarios da lugar a la formación de aniones ciclooctadienilo, que sufren electrociclización disrotatoria y tras un subsecuente atrapamiento con electrófilos (C, O, S o Si sustituidos) da lugar a la formación de compuestos bicíclicos (esquema 4):



Esquema 4

Aplicando dicha metodología se logra la síntesis de triquinanos lineales (esquema 5):



Condiciones: a: BuLi, (-)-esparteína/hexano, -78°C a temp. amb., 1h; CuCN-2 LiCl, THF, -78°C; AcOEt, TMSCl, -78°C a temp. amb.

b: i. LiOH, THF/H₂O; ii. N-fenilseleniftalimida, Bu₃P, THF.

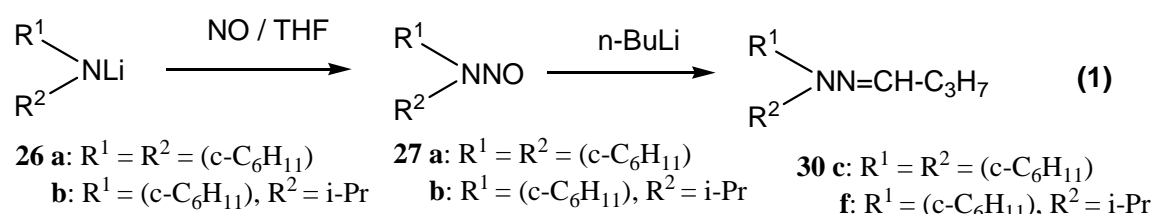
c: Bu₃SnH, AIBN, PhH, reflujo.

Esquema 5

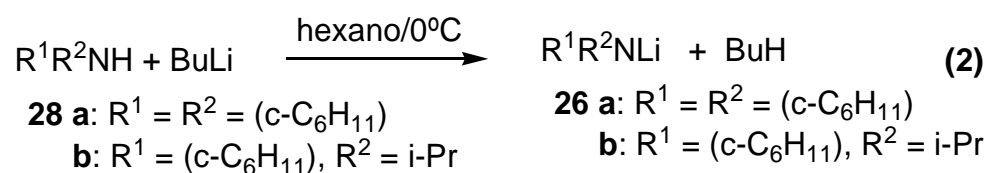
Estos pocos ejemplos muestran que las reacciones tandem que involucran compuestos organolíticos constituyen una alternativa altamente conveniente para la síntesis de sustratos muy diversos, combinando sencillez, economía y minimización de productos de descarte.

Reacción de amiduros de litio con NO y RLi. Síntesis tandem de hidrazonas

Se estudió la reacción de amiduros de litio, **26**, con NO y BuLi, a efectos de sintetizar la hidrazonas **30c** y **30f** en una secuencia tandem (ecuac. 1):



Se asumió en principio que la reacción del BuLi con el NO sería de escasa magnitud, dada la rapidez de formación de las hidrazonas, como pudo apreciarse en el capítulo 4. De esta forma, añadiendo BuLi en las proporciones utilizadas previamente para la síntesis de hidrazonas a partir de N-nitrosaminas (1 – 1.5 equivalentes) daría lugar a la formación de las hidrazonas, con buenos rendimientos. Se ensayó en primer lugar la secuencia con dicitclohexilamiduro de litio, Se empleó el amiduro de litio **26a** preparado por metalación de **28a** con BuLi, como se describió en el capítulo 3 (ecuac 2):



En los primeros ensayos, se empleó **26a** preparado con exceso de amina (50%). Posteriormente, a efectos de reducir los porcentajes importantes de amina obtenidos en la reacción con NO y BuLi se optó por emplear **26a** preparado con un 50% de exceso de BuLi (ver parte experimental).

Estudios preliminares indicaron que THF era el medio más adecuado para la reacción, de modo que en todos los casos que siguen, se utilizó THF como solvente y el NO a presiones ligeramente superiores a la atmosférica. Se realizaron diversos ensayos, variando diferentes condiciones de reacción (relación molar de los reactivos, temperatura y tiempos de reacción, condiciones del quenching, etc). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Reacciones de dicitclohexilamiduro de litio, **26a**, con NO y BuLi (en ligero exceso). Síntesis de la hidrazona **30c**.

	BuLi	T (°C)	t (min)	28a	27a	30c	32c
a ^a	1.1	-12	15	11	39	48	--
b ^a	1.1	-15	15 ^b	14	58	26	1
c ^a	1.1	-19	15 ^b	15	40	42	--
d ^{a,c}	1.1	-19	10 ^b	21	34	44	--
e ^d	1.25	-19	15 ^b	3	28	52	--
f ^d	1.7	-20	15 ^b	8	26	58	1
g ^d	1.25	0	25	3	22	67	--
h ^e	1.1	-20	15 ^b	11	31	44	1
i ^a	1.1	-15	15 ^b	6	1	89	1

. ^a(c-C₆H₁₁)₂NLi preparado con exceso de amina. ^bSe llevó a temperatura ambiente 5 minutos antes del quenching. ^cSe purgó el NO antes de añadir BuLi. ^d(c-C₆H₁₁)₂NLi preparado con exceso de BuLi, lavando con hexano. ^e(c-C₆H₁₁)₂NLi preparado con exceso de BuLi, sin realizar lavados. ^j Se dejó reaccionar 30 min a temperatura ambiente.

Como puede observarse en la tabla 1, la reacción es muy sensible a las condiciones de reacción, y, como consecuencia, los rendimientos del producto principal son muy variables y poco reproducibles. En muchos casos, se obtuvieron remanentes importantes de la nitrosamina **27a**.

En el ensayo a), (realizado a -12°C) se efectuó el quenching a esa temperatura, tras los 15 minutos de reacción. Como se obtuvieron grandes remanentes de **27a**, en ensayos posteriores se optó por llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente 5 minutos antes del quenching. Esta metodología se adoptó teniendo en cuenta que los mejores rendimientos de nitrosamina se obtienen a bajas temperaturas, pero que en los estudios realizados para sintetizar hidrazonas (partiendo de nitrosamina) no se habían usado temperaturas por debajo de 0°C . Se pensó que el alto porcentaje de **27a** podría deberse a una reacción lateral en la que el BuLi estaría reaccionando con el NO y, por lo tanto consumiéndose (observándose por lo tanto remanentes importantes de **27a**, que no reaccionan en forma completa por falta de BuLi). Esta suposición se vio confirmada realizando ensayos con NO y BuLi (sin amiduro de litio presente). En estos ensayos se observó un rápido consumo de NO, así como la formación de un sólido pastoso de color naranja-pardo, tanto a 0°C como a temperatura ambiente.

A efectos de compensar este consumo del organolítico por parte del NO, se realizaron ensayos añadiendo cantidades mayores de BuLi (entradas e, f, g). Se obtienen mayores rendimientos de la hidrazona, sin embargo se observaron remanentes de **27a**, en todos los casos.

A efectos de evitar la degradación del BuLi por acción del NO, se intentó sintetizar la hidrazona purgando el NO de la mezcla de reacción (con un tren de N₂), e inyectando luego el BuLi, (ensayo d de la tabla). Sin embargo tampoco en estas condiciones se lograron resultados satisfactorios.

Se realizaron ensayos empleando excesos más grandes de BuLi (5 – 7 equivalentes). Algunos resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Reacciones de dicalohexilamido de litio, **26a**, con NO y BuLi (en gran exceso). Síntesis de la hidrazona **30c**.^a

	BuLi	T (°C)	T (min)	28a	27a	30c	32c
a	5	-78	10	3	51	32	2
b	7	-20	10 ^b	11	20	37	7

^aSe empleó (c-C₆H₁₁)₂NLi preparado con exceso de BuLi. ^bSe dejó reaccionar 30 minutos a temperatura ambiente.

En el ensayo a se intentó la síntesis a -78°C, sin llevar posteriormente a temperatura ambiente, empleando un exceso grande de BuLi (ante el conocimiento de que la formación de la hidracina es dificultosa a temperaturas menores que la ambiente, como se vio en el estudio cinético del capítulo 5). Sin embargo, en este caso tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios. Empleando un exceso muy grande (7 equivalentes) de BuLi, a -20°C por 10 minutos, llevando a temperatura ambiente, y dejando reaccionar 30 minutos en estas condiciones, tampoco se obtuvieron resultados satisfactorios, observándose además un 7% de **32c**, y, curiosamente, quedando remanentes importantes de nitrosamina sin reaccionar (ensayo b).

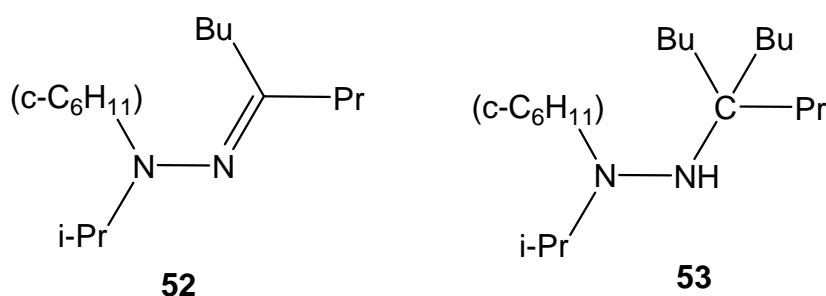
Se realizaron asimismo ensayos empleando otro amiduro de litio, el ciclohexil-isopropilamiduro, **26b**, que había dado buenos resultados en la reacción con NO: Este amiduro, que es soluble en hexano, se preparó en base a la ecuación 2, empleando cantidades estequiométricas de amina y BuLi (ver parte experimental). Se realizaron numerosos ensayos. Los resultados obtenidos a partir del análisis cuantitativo por CG de las mezclas de reacción (tras el quenching) se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Reacciones de ciclohexilisopropilamiduro de litio, **26b**, con NO y BuLi (en ligero exceso). Síntesis de la hidrazona **30f**.

Ensayo	BuLi	T (°C)	t (min)	28b	27b	30f	32e
a	1.2	0	20	9	48	30	1
b	1.3 ^a	0	30 ^b	--	56	15	--
c	1.5	-78	60	2	75	6	-- ^d
d	1.3 ^a	0	15 ^c	35	36	23	--
e	1.3 ^a	0	120	30	44	19	--
f	2	0	15	45	30	15	--
g	5	0	15	1	5	40 ^d	11 ^d
h	5	-78	20	1	14	61	3 ^d
i	5	-78	15	4	19	34	2 ^d
j	8	-78	5	2	12	42	3 ^d
k	2	-78	10	1	86	8	-
l	5	-23	5 ^c	6	7	49	12 ^d

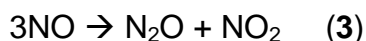
^aSe purgó el NO con N₂ antes de añadir el BuLi. ^bSe dejó reaccionar a temperatura ambiente 65 minutos. ^cSe llevó 5 minutos a temperatura ambiente. ^dSe obtuvieron otros productos laterales en porcentajes significativos.

En los ensayos realizados con **26b**, no se consiguieron condiciones adecuadas para la formación de la hidrazona **30f** con buenos rendimientos, sin que queden remanentes importantes de nitrosamina. Añadiendo un gran exceso de BuLi (5-8 equivalentes), se observaron remanentes de **27b** importantes (como sucedió con **26a**), y se aprecia la formación de subproductos poco usuales, en porcentajes apreciables. Los más importantes son la hidrazona **52** (que, como se mencionó en el capítulo 4 para la análoga **34**), posiblemente se formase por oxidación de **32e**, y **53**, que corresponde a la hidracina de triple adición (formada posiblemente por adición de BuLi a **52**). Se observa asimismo en algunos casos un porcentaje significativo de la hidracina **32e**. En otros casos pueden observarse otros productos laterales no identificados, como en el ensayo h.



Las mejores condiciones para la síntesis tandem de la hidrazona **30f** resultaron ser: bajas temperaturas de reacción y exceso de BuLi, no obstante lo cual a veces quedan remanentes de **27b** > 10%.

Una posible causa del comportamiento observado, especialmente en los ensayos realizados en los últimos tiempos de esta tesis, es el hecho de que el NO empleado estuviera parcialmente degradado. Como se mencionó en el capítulo 3, el óxido nítrico es termodinámicamente inestable, sufriendo una dismutación a temperatura ambiente (ecuac. 3):¹⁶

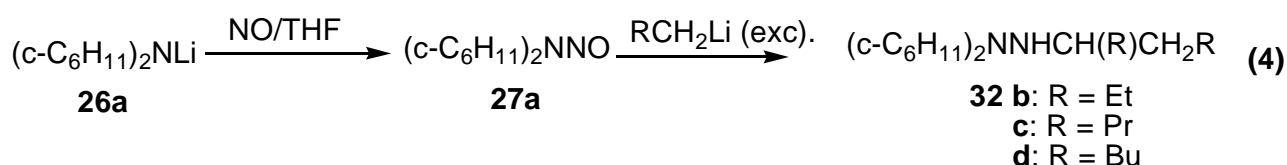


Si bien esta dismutación está cinéticamente desfavorecida a presión atmosférica, es apreciable a presiones mayores¹⁶ (como es el caso del NO almacenado a presiones altas en el cilindro). Debido al período de tiempo relativamente importante desde que se recibió el cilindro de NO hasta que se lo empleó en las últimas reacciones, es razonable suponer que haya sufrido una descomposición de cierta magnitud.

En ensayos previos realizados con NO generado con la técnica mencionada en el capítulo 3, basada en la reacción de NaNO_2 y FeSO_4 en medio ácido,¹⁷ se observó en algunos casos que estaban presentes cantidades importantes de NO_2 , (fáciles de detectar por su color pardo) formadas por ingreso accidental de aire al sistema. En esos casos, la reacción de síntesis de nitrosaminas no se completaba, quedando remanentes de amina importantes tras el quenching (provenientes a su vez del amiduro de litio que no reaccionó). Es de esperar que el NO_2 (o el N_2O_3 , formado a partir de NO y NO_2), debido a su elevada reactividad, pudiese tener un efecto desfavorable en las etapas posteriores a la formación de la nitrosamina (en la adición del BuLi a **27**, formada a partir del amiduro). Esto explicaría asimismo por qué tampoco se obtuvieron buenos resultados purgando el NO antes de añadir el BuLi. El NO_2 tiene punto de ebullición de 21°C, entonces, no sería fácilmente arrastrable por la corriente de N_2 , (la temperatura de reacción está en muchos casos por debajo del punto de ebullición de NO_2), aplicada para separar el exceso de NO del balón de reacción, y seguramente perturba la reacción posterior. Esto puede explicar la formación incompleta de los productos de adición, inclusive en presencia de grandes excesos de BuLi.

Síntesis tándem de hidracinas a partir de nitrosaminas:

Se intentó la síntesis de hidracinas terciarias a partir de la reacción de RLi con N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, formada *in situ* en una secuencia tandem a partir de NO y diciclohexilamiduro de litio, **26a** (ecuac. 4):



Se comenzó la reacción ensayando con **26a** y BuLi, intentando hallar condiciones adecuadas para la obtención de la hidracina **32c**, con buenos porcentajes. Nuevamente, se presentaron los inconvenientes encontrados cuando se intentó sintetizar las hidrazonas: i. e. dificultad para lograr que la reacción se complete, inclusive añadiendo 8 equivalentes de BuLi, y permitiendo reaccionar varias horas a temperatura ambiente.

Para compensar el consumo de cantidades importantes del BuLi por reacción con el NO, se intentó purgar el gas con la bomba de vacío, y añadir luego un exceso de BuLi. En algunos ensayos preliminares, en los que se había purgado el NO con un tren de N₂, se observaron remanentes importantes de la amina **28**. Esto hizo sospechar que ésta se formase por un proceso de denitrosación (como se mencionó en el capítulo 5), que estaría favorecido al eliminar el NO del medio.

Se intentó otra estrategia: formar **27a** a baja temperatura, añadir un exceso moderado del organolítico (1.5 – 2 equivalentes), llevar a temperatura ambiente, purgar el NO con la bomba de vacío, y añadir entonces un exceso mayor del organolítico a temperatura ambiente. Con esta metodología, formando **27a** a -20°C, añadiendo 2 equivalentes de BuLi, eliminando el NO con la bomba de vacío, compensando la presión con N₂, y añadiendo entonces 5 equivalentes de BuLi, se obtuvo **32c** con buenos rendimientos (Tabla 4). Se ensayó asimismo la secuencia con otros organolíticos (PrLi y C₅H₁₁Li), en idénticas condiciones, obteniéndose asimismo buenos rendimientos de las hidracinas **32**. En todos los casos el remanente de la nitrosamina **27a** fue menor al 5%. Los resultados se observan en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones de dicitclohexilamiduro de litio, **26a**, con NO y RLi. Síntesis tandem de hidracinas, **32**.^a

RCH ₂ Li	R	t (min)	28a	30	32
BuLi	Pr	10	6	7	77
		30	7	7	76
PrLi	Et	15	4	13	67
		60	4	10	67
C ₅ H ₁₁ Li	Bu	15	4	6	63
		60	6	6	74

^aRLi añadido: 2 equivalentes, (a -20°C), luego 5 equivalentes (tras llevar a temperatura ambiente y eliminar el NO).

Las experiencias se realizaron tomando una alícuota de la mezcla de reacción y realizando el quenching de la misma en un vial, bajo N₂, a los 10-15 minutos de realizado el 2do. agregado de 5 equivalentes de BuLi. Esta

alícuota, tras quenchearse con MeOH y evaporar los solventes a presión reducida, se redisolvió en CH₂Cl₂ y se filtró, realizando el análisis por CG de la solución. Se realizó asimismo un tratamiento similar con el remanente del balón (tras el quenching a los 30-60 minutos del 2do agregado de BuLi), y se cuantificó por CG.

Puede observarse que en todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos de las alquilhidracinas. Se observa asimismo que empleando BuLi y PrLi la reacción se completa en 10-15 min, no observándose mejoras a tiempos mayores. En el caso de C₅H₁₁Li, se requieren tiempos algo mayores.

Si bien los resultados obtenidos para la síntesis tandem de alquilhidracinas, a partir de los amiduros de litio se mostraron hasta este punto buenos, estos resultados no pudieron ser reproducidos con posterioridad (obteniéndose conversiones menores a las alcanzadas en estos ensayos). Nuevamente, parece factible que estos inconvenientes se deban a impurezas del NO empleado, a efectos de la descomposición sufrida por el mismo durante su almacenamiento.

En conclusión: El estudio de la síntesis tandem de hidrazonas a partir de la inserción de NO en amiduros de litio, ensayada bajo diversas condiciones, permitió desarrollar una metodología para obtener conversiones aceptables a las hidrazonas de interés, en tiempos cortos y condiciones de reacción muy accesibles. Por otro lado, se buscaron condiciones que permiten la síntesis tandem de varias hidracinas terciarias a partir de una doble adición de RLi a las nitrosaminas sintetizadas en forma independiente y/o preparadas *in situ* a partir de la reacción de amiduros de litio con NO. Los resultados experimentales de la

presente Tesis indican que para obtener rendimientos óptimos de conversión en las secuencias tandem es preciso utilizar NO de alto grado de pureza, por lo que se recomienda no utilizar cilindros que tengan períodos relativamente largos de almacenamiento.

Referencias

-
- ¹ Zhou, W.; Zhang, L.; Jiao, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1982-1987.
 - ² Vázquez, A. J.; Waisbaum, R. G.; Nudelman, N. S. "Organolithiums as Useful Synthetic Intermediates for Tandem Reactions" in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Vol. 2, ch. 2, Rappoport, Z; Marek, I., eds. John Wiley & Sons, Ltd., Reino Unido, **2006**.
 - ³ Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 1098-1104
 - ⁴ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 748-751.
 - ⁵ Vázquez, A.J.; Rodríguez, C.; Nudelman, N.S. *Synth. Commun.* **2008** (en prensa).
 - ⁶ Kumac, R. S.; Perumal, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7164-7168.
 - ⁷ Lancaster, M. in *Organic Process Research and Development*, vol. 8, Laird, T. ed, N°2, 'RSC Paperbacks' series, **2004**.
 - ⁸ Srinivasen, M.; Perumal, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7726-7732.
 - ⁹ Inoue, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5864-5867.
 - ¹⁰ Nudelman, N. S.; Vázquez, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 97-103
 - ¹¹ Vázquez, A.; Nudelman, N. S. *Arkivoc* **2005**, 332-340
 - ¹² Nudelman, N. S.; García, G. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1387-1394.
 - ¹³ Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5322.
 - ¹⁴ Coldham, I.; Venall, G. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1569.
 - ¹⁵ Williams, D. R.; Reeves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3434.
 - ¹⁶ Bonner, F. T.; Stedman, G. "The Chemistry of Nitric Oxide and Redox-relates Species" in *Methods in Nitric Oxide Research*, ch.1, Feelisch M, Stamler, J. S., eds., John Wiley & Sons Ltd., Reino Unido, **1996**.
 - ¹⁷ *Inorganic Synthesis*, vol.II. Fernelius W.C. Ed, Mc Graw Hill Book Company, Inc., **1946**.

CAPÍTULO 7-

PARTE EXPERIMENTAL.

Procedimientos generales:

Todas las operaciones involucrando manejo de organolíticos se llevaron a cabo empleando técnicas para la manipulación de compuestos sensibles al aire y a la humedad, descritas en literatura^{1,2} Todo el material de vidrio, jeringas y agujas que se emplearon en el manejo de organolíticos y reactivos anhidros se secó previamente en estufa de aire caliente hasta el día siguiente.

Caracterización de compuestos:

Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron por espectrometría de masa de impacto electrónico, y por ¹H y ¹³C-RMN. Los compuestos sólidos informados se caracterizaron por punto de fusión empleando un dispositivo Fisher-Jones.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro Bruker 200, operando a 200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C, y en un espectrómetro Bruker 500, operando a 500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C. Los valores de los desplazamientos químicos de ¹H están referidos a TMS a $\delta = 0$ ppm, y los correspondientes a ¹³C están referidos a CDCl₃ a $\delta = 77.0$ ppm, en todos los casos se expresan en partes por millón, ppm. Se utilizaron tubos de cuarzo de 5 mm de diámetro interno y las mediciones se realizaron a 20°C (aprox.). Las abreviaturas corresponden a: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, c = cuadruplete, q =

quinteto, dd = doble-doblete, td = triple-doblete, tt = triple triplete, ddd = doble doble-doblete.

Los espectros de masas, CG-EM, se realizaron en un espectrómetro de masas BG Trio-2 Masslab. En los espectros CG-EM, la muestra se introdujo a través de un cromatógrafo gaseoso acoplado al espectrómetro, equipado con una columna Ultra 2 (Hewlett Packard) de 50 m de longitud y 0.32 mm de diámetro interno en el otro. Las muestras se ionizaron a través de la técnica de impacto electrónico a 70 eV. La determinación cuantitativa de distribución de productos en la mezcla de reacción se realizó por cromatografía gas-líquido, CGL. Se utilizó un cromatógrafo Hewlett Packard 5890, serie II Plus, equipado con detector de ionización de llama, una columna capilar HP-5 (Hewlett Packard) de 30 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno y empleando nitrógeno como gas transportador. En la mayoría de los casos, los programas de temperatura utilizados fueron: a) T inicial 70 °C, T final 280 °C, rampa de 12°/min, con una temperatura de detector de 300°C, y una temperatura de inyector de 280°C. Cuando el análisis lo requería se modificó la rampa y / o la temperatura final a fin de obtener mejor resolución.

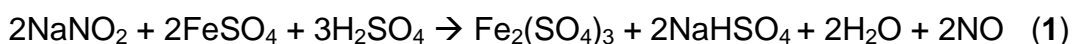
El análisis de los productos de reacción se realizó también por cromatografía en capa delgada, CCD, y para ello se utilizaron cromatofolios de sílicagel 60 F₂₅₄ de 0.20 mm de espesor sobre soporte de aluminio (Merck). En general, el sistema de solventes empleado fue: hexano/acetato de etilo, variándose las proporciones según lo requería la naturaleza de los productos. El revelado se realizó por exposición a luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), y por exposición a vapores de I₂. El aislamiento de los productos de reacción se llevó a cabo en CCD preparativa, utilizando sílicagel 60 GF₂₅₄ (Merck) o por

cromatografía en columna con sílicagel 60 de 0.063-0.2 mm de tamaño de partícula (Merck).

Generación / purificación de gases:

Nitrógeno: se empleó nitrógeno 4.8, provisto en cilindros. Se lo hizo pasar por un tubo desecante (conteniendo drierita), y luego por una trampa comercial de oxígeno.

Óxido nítrico: Generación: En una primera etapa se sintetizó el óxido nítrico empleando la técnica con NaNO_2 y FeSO_4 en medio ácido, basada en la siguiente ecuación (1):



Para ello se emplearon 2 soluciones, una de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (280 g/l) y H_2SO_4 (55 ml/l); y otra de NaNO_2 (69 g/l), en sendas ampollas compensadoras acopladas a un balón de 3 bocas (cuya tercer boca era la salida del gas). Se agregaron alternativamente pequeños volúmenes de ambas soluciones al balón, produciéndose la reacción de la ecuación 1. El gas obtenido se purificó pasando por un frasco lavador con una solución de NaOH (10M), y luego se secó pasando por un tubo con NaOH en lentejas, obteniéndose un NO de pureza satisfactoria.

Purificación de NO provisto en cilindros: el gas se hizo pasar por un tubo con NaOH en lentejas.

Purificación de solventes:

En términos generales, se emplearon técnicas descriptas previamente en la literatura.^{3,4}

Hexano anhidro: se empleó hexano grado HPLC. Se reflujo añadiéndole previamente sodio (en forma de cinta), benzofenona, y 1% de dimetoxietano (DME) hasta obtener coloración azul o verde oscura (correspondiente a la formación del cetilo de benzofenona) Se destiló la cantidad necesaria en el momento de utilizarlo. En todos los casos en que se empleó sodio metálico, se lavaron los trozos con hexano anhidro y el sodio se usó en forma de cinta preparada y cortada en el momento (previa eliminación de los restos de hidróxidos).

Tetrahidrofurano (THF) anhidro: se empleó THF grado HPLC estabilizado. Se reflujo añadiéndole previamente sodio y benzofenona, hasta coloración azul-violácea, destilándose la cantidad necesaria en el momento de usarse.

Metanol (MeOH): al producto comercial, para análisis, se le practicó una destilación fraccionada, recogiendo las fracciones correspondientes a 55-56°C.

Cloruro de metileno (CH₂Cl₂): al producto comercial, para análisis, se le practicó una destilación fraccionada, recogiendo las fracciones correspondientes a 29-30°C.

Etanol (EtOH): se empleó etanol 95% medicinal. En los casos necesarios, se empleó etanol absoluto, para análisis.

Acetato de etilo (AcOEt): al producto comercial, para análisis, se le practicó una destilación fraccionada, recogiendo las fracciones a 78-79°C.

Dimetoxietano (DME): al producto comercial, para análisis se lo filtró por una columna de alúmina básica, y se secó sobre molecular sieves.

Purificación de reactivos:

Cinamaldehído: se destiló el reactivo para síntesis a presión reducida, guardándose de inmediato en ampollas cerradas a la llama.

Hexametilfosforoamida (HMPA): el reactivo para síntesis se reflujo media hora sobre CaH_2 , a presión reducida, y se destiló, guardándose en ampollas cerradas a la llama.

Hexametiltriaminofosfina (HMPT): el reactivo para síntesis se filtró por una columna de alúmina básica. Se guardó en viales herméticos, sobre molecular sieves.

Tetrametilén-etiléndiamina (TMEDA): el reactivo para síntesis se reflujo sobre sodio media hora, y se destiló. Se guardó en viales herméticos, sobre molecular sieves.

Halogenuros de alquilo/arilo: Se emplearon reactivos Aldrich o Merck para síntesis ó grado HPLC (en el caso de 1-clorobutano). 1-bromopropano, 1-clorobutano, 1,2-dibromoetano, 1-bromopentano, iodobenceno: se pasó cada uno por una columna de alúmina básica, guardándose en viales herméticos sobre molecular sieves. En el caso del iodobenceno, se protegió de la luz, envolviendo el vial con papel de aluminio. Al ioduro de metilo, se lo filtró con alúmina neutra, y se le practicó una destilación fraccionada, guardándose en viales herméticos, con molecular sieves, en heladera, protegiéndolo de la luz con papel de aluminio.

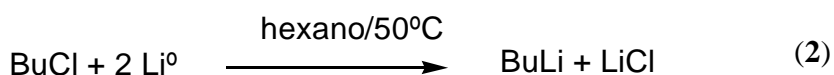
Aminas secundarias: Se emplearon reactivos Aldrich, para análisis. Se dejaron de un día para otro en balones, añadiéndoles NaOH en lentejas, como

desecante. Posteriormente, se calentaron a reflujo y destilaron sobre sodio metálico, con material poroso (a presión reducida, en los casos en que su punto de ebullición fuese superior a 100°C, en caso contrario a presión normal). En el caso de la dicitclohexilamina, que es muy viscosa, en vez de emplear material poroso se destiló con agitación magnética (colocando una cápsula magnética en el balón). Una vez destiladas, las aminas se guardaron en ampollas de vidrio, cerradas a la llama.

Puntos de ebullición de las aminas empleadas: (c-C₆H₁₁)₂NH=117-120°C (10 mm Hg); (c-C₆H₁₁)(i-Pr)NH= 65°C (10 mm Hg); i-Pr₂NH=84°C (760 mm Hg); Bu₂NH=159°C (760 mm Hg); s-Bu₂NH=135°C (760 mm Hg).

Preparación de compuestos organolíticos:

Butil-litio (BuLi): Se sintetizó por reacción entre Li metálico y cloruro de butilo, en base a la siguiente ecuación (ecuación 2):³



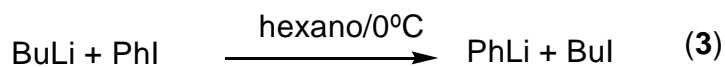
Se llevó a ebullición, con agitación, 220 ml (aprox.) de hexano anhidro, en un balón de 300 ml, provisto de cápsula agitadora, con una trampa desecadora con drierita acoplada a la boca del balón. Se cortaron en tiras 4.6 g de Li^o (0.66 mol), se empleó alambre de litio, p/síntesis, (en parafina), y se lo lavó y enjuagó con hexano anhidro, (para eliminarle la parafina), cortándolo en pequeños trozos, con tijera, sobre el hexano en ebullición, en el balón. Se retiró el balón de la manta calefactora y se tapó de inmediato con un septum. Se colocó el balón en un baño de agua, a 50-55°C, con agitación magnética

vigorosa, y se añadieron 31.3 ml (0.3 mol) de n-BuCl, en pequeños agregados (de 2-3 ml) durante un lapso de 3 hs aproximadamente. La solución se torna violácea, tras el primer agregado de n-BuCl. Se dejó reaccionar 1 h más en el baño de agua, y se retiró de allí. Se dejó enfriar, y se compensó la presión con N₂, manteniéndolo a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se guardó posteriormente en heladera. En el momento de usar, se trasvasó con una cánula, bajo atmósfera de N₂, a un tubo de ensayos (previamente evacuado y purgado con N₂, provisto de septum), y se centrifugó, para que sedimentase el precipitado de cloruro de litio y las partículas de litio metálico. Para determinar su concentración, se lo tituló con el método de la doble titulación (que se describe más adelante). Se obtuvieron soluciones de concentración 1 M, aproximadamente.

Pentil-litio (C₅H₁₁Li): Se preparó con una técnica análoga a la del BuLi, partiendo de bromuro de pentilo (C₅H₁₁Br, 37.2 ml, 0.3 mol), pero empleando un baño de agua a temperatura ambiente, y se dejó reaccionar sólo media hora, tras finalizar el agregado del bromuro de pentilo, compensando la presión con N₂, y se guardó de inmediato en heladera. Se trasvasó y centrifugó en un tubo de ensayos (como se describió para el BuLi). Se tituló con la doble titulación, se obtuvieron soluciones de concentración 0.5 M aproximadamente.

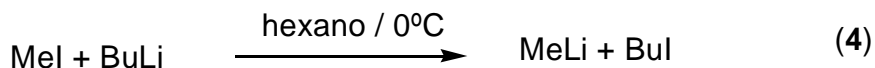
Propil-litio (PrLi): se preparó con una técnica análoga al BuLi, partiendo de bromuro de propilo (PrBr, 27.3 ml, 0.3 mol), trabajando a 50°C, dejando reaccionar 1 hora a 50°C tras finalizar el agregado de PrBr. Se compensó la presión con N₂, guardándolo en heladera. Se trasvasó y centrifugó en un tubo de ensayos (como se describió para el BuLi) y se tituló con la doble titulación. Se obtuvieron soluciones 0.5 M aproximadamente.

Fenil-litio (PhLi): Se sintetizó por intercambio metal-halógeno, con la técnica desarrollada en nuestro laboratorio,⁵ en base a la ecuación 3:



En un tubo de ensayos, tapado con septum, y previamente evacuado y purgado con N₂ varias veces, se agregó mediante jeringa 10 milimoles de BuLi 1 M en hexano. Se colocó el tubo en un baño de agua/hielo, a 0°C, protegiéndolo de la luz con papel de aluminio. Se añadieron lentamente, en 10 alícuotas, 1.2 ml (10.7 mmol) de iodobenceno (PhI), con agitación vigorosa entre cada agregado. Precipitó un sólido blanco tras el 1er ó 2do agregado, y se centrifugó. Se retiró el sobrenadante con una jeringa. El sólido se lavó inyectando 3 ml de hexano anhidro, y agitando. Se repitió el proceso de centrifugar y lavar con hexano (3 lavados en total). Se centrifugó y retiró el sobrenadante. Se compensó la presión con N₂, y se guardó el tubo en freezer. Se usó antes de 48 hs. En el momento de usar, se disolvió en 10 ml de THF anhidro (añadiéndolos al tubo de ensayos), y se tituló con el método de la doble titulación (se obtuvieron soluciones de concentración 0.8 M aproximadamente).

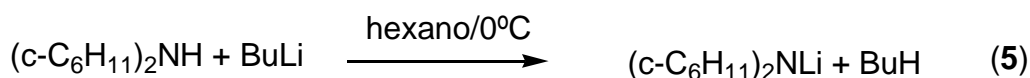
Metil-litio (MeLi): Se preparó por intercambio metal-halógeno, en base a la siguiente ecuación (4):



Se empleó una técnica similar a la del PhLi. Se partió de 10 milimoles de BuLi en hexano, y se añadieron 0.62 ml (10 mmol) de ioduro de metilo (MeI, en 10 agregados, con agitación vigorosa entre cada agregado). El sólido blanco resultante (que precipitó tras el 1er ó 2do agregado), se lavó 3 veces con 5 ml de hexano anhidro y se centrifugó (eliminando el sobrenadante). Se compensó

la presión con N₂ y se guardó en freezer (1 o 2 días) Se disolvió en 10 ml de THF y se tituló con el método de la doble titulación en el momento de usar (se obtuvieron soluciones 0.8 M aproximadamente).

Diciclohexilamiduro de litio (LDCA), 26a: Se preparó por metalación de diciclohexilamina, en base a la siguiente ecuación, con la técnica desarrollada en nuestro laboratorio (ecuación 5):^{6,7}



En un tubo de ensayos (con septum, purgado previamente con N₂) se inyectaron 7.5 milimoles de BuLi (para preparar el amiduro con exceso de BuLi). Se colocó el tubo en un baño de agua/hielo (protegiéndose de la luz con papel de aluminio) y se añadió 1.0 ml (5 mmol) de diciclohexilamina (c-C₆H₁₁)₂NH, en 10 agregados, con agitación vigorosa entre cada agregado. Precipitó un sólido blanco al primer o segundo agregado. Se centrifugó, y se retiró el sobrenadante con una jeringa. Se lavó el sólido con hexano anhidro (5 ml) 2 ó 3 veces, centrifugando y retirando el sobrenadante tras cada lavado. Se guardó en freezer (por 1 ó 2 días, a lo sumo), disolviéndolo en 5 ml de THF anhidro antes de usarlo, y titulándolo con el método de titulación con ácido difenilacético (descrito en este capítulo). En los ensayos en que se empleó **26a** preparado con exceso de amina: se procedió de forma similar, pero partiendo de 5 milimoles de BuLi, y añadiendo 1.5 ml (7.5 mmoles) de (c-C₆H₁₁)₂NH, en 10-15 agregados.

El dibutilamiduro de litio, **26d**, y el di-sec-butilamiduro de litio, **26e**, se prepararon de forma similar, a partir de las correspondientes aminas, empleando exceso de BuLi.

Ciclohexilisopropilamido de litio (LICA), 26b y diisopropil-amido de litio (LDA), 26c: Se prepararon en base al mismo método que el LDCA, pero en este caso el amido no precipitó, ya que es soluble en hexano. En un tubo (con septum, purgado previamente con N₂) se inyectaron 5 mmol de BuLi. Se colocó el tubo en un baño de agua/hielo, y se añadieron 5 mmol de ciclohexilisopropilamina (**28b**, 0.82 ml) o de diisopropilamina (**28c**, 0.70 ml), según correspondiese, en varios agregados, con agitación vigorosa entre cada uno. Conectando el tubo a una bomba de vacío, a través de una aguja hipodérmica, se evaporó el hexano, hasta obtener un sólido de aspecto gelatinoso. Se compensó la presión con N₂ y se guardó en freezer (por uno o dos días, a lo sumo), en el momento de emplear se disolvió en 5 ml de THF anhidro, titulándolo con el método de titulación con DFA.

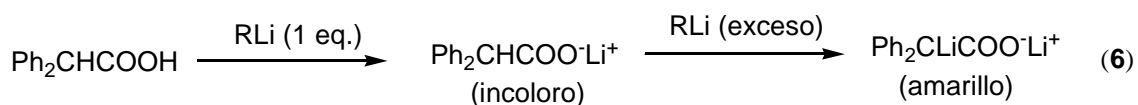
Titulación de compuestos organolíticos.

Método de la doble titulación (para RLi): Se empleó una modificación del método desarrollado por Gilman^{8,3} En un erlenmeyer con 30 ml de agua, aproximadamente, se añadió, por medio de una jeringa, 1 ml de la solución de organolítico a titular. Se añadieron unas gotas de solución alcohólica de fenoftaleína, y se tituló con HCl 0.2 N hasta desaparición del color rosado inicial de la fenolftaleína. Se obtuvo así el valor de basicidad total. Por otro lado, en un balón de 10 ml, provisto de septum y purgado varias veces con N₂, se inyectaron 5 ml de hexano anhidro, y se añadieron 0.5 ml (5.8 mmol) de 1,2-dibromoetano. Se colocó el balón en un baño a 50°C y se añadió lentamente 1 ml de la solución de organolítico. Se dejó reaccionar 1 ó 2 minutos, se colocó el

balón en un baño de agua/hielo, y se inyectó 1 ml de H₂O. Se retiró el septum, y se volcó el contenido en un erlenmeyer con 30 ml de agua. Se enjuagó varias veces el balón con agua, añadiendo el contenido al erlenmeyer. Se agregó fenolftaleína y se tituló con HCl 0.2N. Se obtuvo así la concentración de bases residuales. La diferencia entre ambas titulaciones corresponde a la concentración de organolítico (el porcentaje de base residual usualmente fue menor al 5% de la basicidad total. En general no se empleó el organolítico si su contenido de base residual supera el 10%).

Método de titulación con ácido difenilacético (DFA, para RLi y R¹R²NLi):

Se empleó el método desarrollado previamente por Kofron y Backlawsky⁹, basado en la ecuación 6:



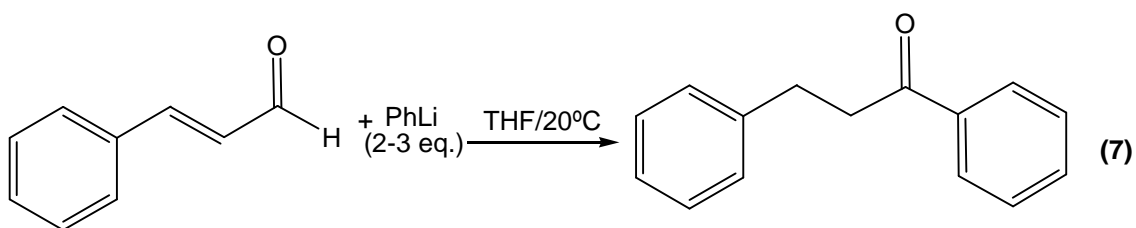
En presencia de menos de 1 equivalente de RLi, se forma el carboxilato del DFA, que es incoloro en solución, mientras que al tener RLi en exceso la solución tiene un color amarillo intenso, debido al dianión. Como consecuencia, si se parte de una solución de organolítico, y se va titulado con solución de DFA, al pasarse el punto de equivalencia, se produce un viraje del color amarillo de la solución a incoloro, correspondiendo al punto final.

Se preparó una solución de ácido difenilacético (DFA, 0.5M) en THF, pesando la cantidad necesaria de DFA sólido y disolviéndola en THF anhidro. En un pequeño vial, provisto de septum, y previamente purgado con N₂, se inyectó 1 ml de la solución de organolítico a titular. Se cargaron 2 ml de la solución de DFA en una jeringa graduada de 2 ml, y se añadieron lentamente al

vial, con agitación manual, hasta observar viraje (de color amarillo a incoloro, punto final). El número de moles de organolítico corresponde al número de moles de DFA añadidos.

Reacciones con fenil-litio

Reacción de fenil-litio, 2, con cinamaldehído, 4, en exceso:^{3,4}

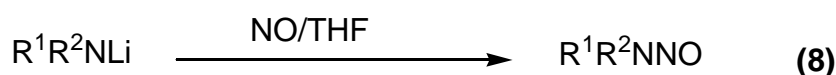


En un balón con septum, previamente evacuado y purgado con N₂, protegido de la luz con papel de aluminio y provisto de cápsula agitadora, colocado en un baño de agua a temperatura ambiente, se inyectaron 2-3 mmol de PhLi, **2**, en THF (solución 1 M). Se completó el volumen con THF anhidro, hasta 15 ml. Se añadió el volumen correspondiente de ligando (TMEDA, HMPT, HMPA, cuando correspondía). Se conectó la agitación y se añadieron 0.126 ml de cinamaldehído, **4** (1 mmol). La solución tomó un color violáceo intenso, que persistió hasta el quenching. Se retiraron alícuotas de solución (2 ml aprox.) con una jeringa (a la hora y media, y a las 3 horas), que se inyectaron en un pequeño vial, purgado con N₂, y se realizó el quenching de las alícuotas con MeOH en exceso (200 µl). La solución quencheada se llevó a volumen con MeOH (5 ml finales) y se filtró una pequeña cantidad a un vial, para su análisis por CG. Una vez terminada la toma de alícuotas, al remanente del balón se le realizó el quenching con MeOH en exceso (1 ml). Evaporando los solventes en rotavapor se obtuvo un aceite, que se purificó por placa

preparativa de sílica-gel para obtener los diferentes productos. Trabajando en las condiciones que permiten la obtención de la dihidrochalcona, **6**, en exceso (2-3 equivalentes de PhLi, con tiempos de reacción de 3 horas o más), pudo obtenerse **6** puro cristalizando el aceite obtenido en EtOH (95%), y recrystalizándolo posteriormente con este mismo solvente. Se obtuvo **6** como sólido blanco cristalino, p.f.=68-70°C.

Reacción de PhLi con THF, en presencia de HMPA: En un tubo de ensayos, provisto de septum, previamente evacuado y purgado con N₂, se añadieron 2 ml de PhLi 1 M en THF. Se añadieron 6 mmoles de HMPA (1.05 ml), y se dejó reaccionar 105 minutos a temperatura ambiente, tomando una alícuota (de 0.5 ml aproximadamente), a la que se realizó el quenching con MeOH en un vial, bajo atmósfera de N₂. Se procedió de manera análoga con PhLi en otro tubo, sin añadir HMPA, como control, tomando una alícuota a los 105 minutos y realizando el quenching de manera similar. Se analizaron las soluciones obtenidas (tras filtrarse) por CG, empleando dureno como standard interno. Asimismo, el producto **17** (α-metilbencil alcohol) se caracterizó por CG-EM.

Reacciones de NO con amiduros de litio (Síntesis de nitrosaminas): ⁶

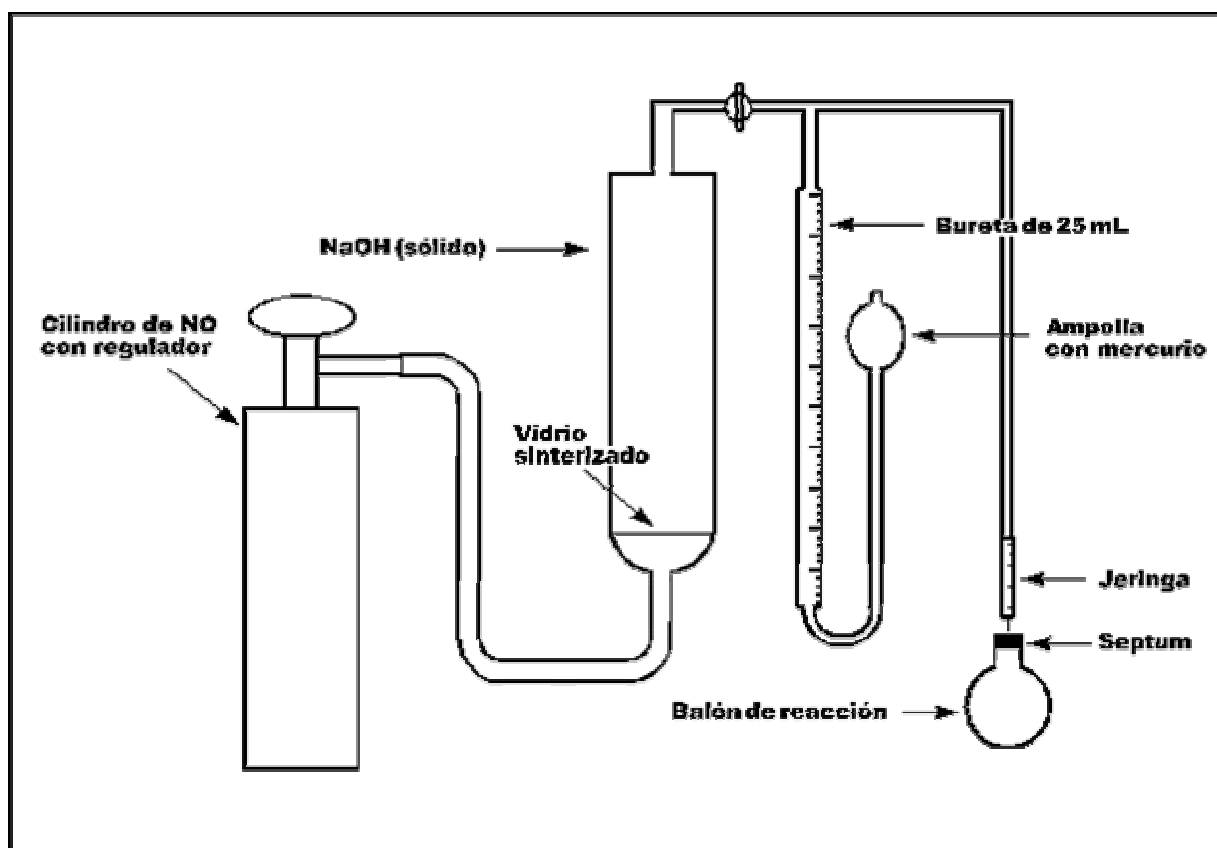


- 26a:** R¹=R²=c-C₆H₁₁
b: R¹=c-C₆H₁₁, R²=i-Pr
c: R¹=R²=i-Pr
d: R¹=R²=Bu
e: R¹=R²=s-Bu

- 27a:** R¹=R²=c-C₆H₁₁
b: R¹=c-C₆H₁₁, R²=i-Pr
c: R¹=R²=i-Pr
d: R¹=R²=Bu
e: R¹=R²=s-Bu

Se colocó un balón de 100 ml, provisto de septum y de una pequeña cápsula agitadora, en un baño a la temperatura de trabajo (-78°C – 20°C), conectado a un dispositivo acoplado a una bureta (por medio de una aguja hipodérmica) para el seguimiento del consumo de NO (figura 1).

Figura 1. Dispositivo empleado para el seguimiento de la reacción con NO.

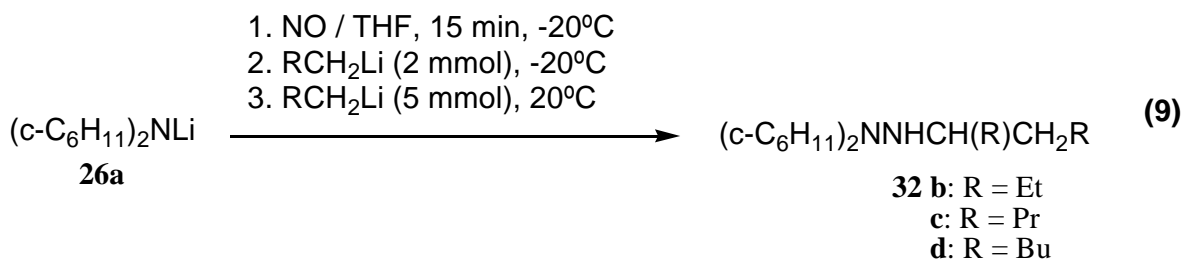


Se hizo vacío varias veces al balón y se purgó con N_2 . Se evacuó totalmente el balón y se llenó con NO, con una presión levemente superior a la atmosférica. Con la agitación conectada, se inyectó 1 mmol del R^1R^2NLi , en THF. Se dejó reaccionar (se emplearon tiempos de reacción de entre 15 minutos a 3 horas). Una vez finalizada la reacción se realizó el quenching con 0.2 ml de MeOH. Se evaporó el solvente a presión reducida, en rotavapor, y se obtuvo un sólido, de color anaranjado (en el caso de la N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**). La nitrosamina **27a** impura se recristalizó con

EtOH/H₂O o con MeOH, obteniéndose un sólido blanco cristalino (p.f.=104-105°C). Con las otras nitrosaminas, (diisopropilnitrosamina, **27c**; dibutilnitrosamina, **27d**; di-sec-butilnitrosamina, **27e**; y ciclohexilisopropilnitrosamina, **27b**) se obtuvieron aceites, que se purificaron por columna de sílica-gel (empleando hexano:acetato de etilo como solventes de elución). **27b** pura cristalizó parcialmente a tiempos prolongados (semanas).

Para el análisis cuantitativo por CG, a los residuos obtenidos tras evaporar el solvente de las mezclas de reacción, se los redisolvió en CH₂Cl₂ y se filtraron las soluciones, y se analizaron en el cromatógrafo.

Reacción de dicalohexilamiduro de litio con NO, en presencia de RLi (síntesis tandem de hidracinas):



En la primera etapa se procedió de la forma mencionada para la reacción de R¹R²NLi con NO, añadiendo 1 mmol de **26a** (a -20 °C), en THF, y dejando reaccionar durante 15 minutos. Se añadieron entonces 2 mmoles de RLi en hexano. Se dejó reaccionar 1 min aproximadamente, se reemplazó el baño a baja temperatura por uno a 20°C, se desconectó la bureta de gases, y se eliminó el NO residual por medio de una bomba de vacío. Se compensó la presión con N₂. Se añadió entonces RLi en exceso (5 mmol). Se dejó reaccionar 2h. Se realizó el quenching con MeOH en exceso (1 ml). A la

mezcla obtenida se le añadió CH_2Cl_2 y se filtró, para su análisis por CG, o se evaporó a presión reducida, y el aceite obtenido se purificó con columna de sílica-gel 60 (eluyendo con hexano:AcOEt), obteniendo las hidracinas puras (aceites amarillos pálidos).

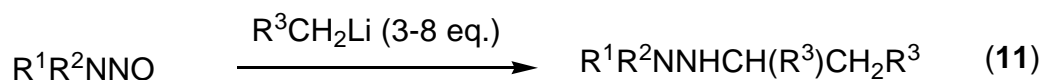
Reacciones de N-nitrosaminas con RLi

Reacción de N-nitrosaminas con RLi (síntesis de hidrazonas):^{10,11}



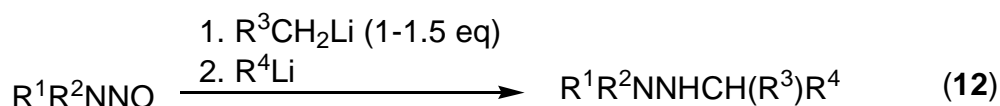
En un balón provisto de cápsula agitadora se añadió 1 milimol de la nitrosamina pura (a la que previamente se dejó de un día para otro en un desecador al vacío, empleando P_2O_5 como agente desecante, a efectos de eliminar la humedad residual). Se tapó el balón con septum, se protegió de la luz con papel de aluminio y se evacuó y purgó con N_2 varias veces. Se añadieron 2 ml de THF anhidro, disolviendo la nitrosamina. Se colocó el balón en un baño de agua, a temperatura ambiente (o de agua/hielo, a 0°C), y se conectó la agitación. Se añadió el organolítico en hexano (en ligero exceso, 1.05-1.5 mmol). Se dejó reaccionar unos 5 min (excepto en el caso de MeLi, que requirió 2 hs). Se realizó el quenching con un exceso de MeOH. La solución obtenida se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró, para su análisis por CG. Para obtener la hidrazona pura, se evaporó la mezcla (tras el quenching) a presión reducida, obteniéndose aceites, los cuales se purificaron con columna de sílica-gel 60 (eluyendo con hexano:AcOEt). Se obtuvieron las hidrazonas puras en forma de aceites amarillos pálidos.

Reacción de N-nitrosaminas con RLi en exceso (síntesis de hidracinas terciarias):^{10,11}



Se procedió de forma similar que para la síntesis de hidrazonas, trabajando a temperatura ambiente, pero añadiendo un exceso más grande de RLi (3-8 mmol) y dejando reaccionar 2 h. Tras purificar con columna de sílica-gel se obtuvieron las hidracinas, en forma de aceites amarillos pálidos (sensibles al aire).

Reacción de N-nitrosaminas con 2 RLi diferentes (síntesis de hidracinas terciarias):^{10,11}



Se procedió de forma similar que para la síntesis de hidrazonas, añadiendo el primer organolítico (1 – 1.5 mmol), dejando reaccionar 5 minutos, y añadiendo entonces un exceso del 2do organolítico (4-5 mmoles), dejando reaccionar unas 2h. Tras purificar con columna de sílica-gel 60 (eluyendo con hexano-AcOEt, se obtuvieron las hidracinas (en forma de aceites amarillos pálidos, sensibles al aire).

Estudio cinético de reacción de N-nitrosodiciclohexilamina con BuLi en exceso: En un balón se disolvieron 2 milimoles (420 mg) de N-nitrosodiciclohexilamina, **27a**, en 4 ml de THF, y se añadieron 6 ml de BuLi 1 M ([BuLi]:[**27a**]=3). En estas condiciones, [**27a**]=0.2 M, [BuLi]=0.6 M. Se retiraron alícuotas (0.5 ml) con una jeringa, a distintos tiempos (desde el agregado del

BuLi). Las alícuotas se inyectaron en pequeños viales (previamente purgados con N₂, varias veces), que contenían 0.1 ml de MeOH. Los solventes de cada vial se evaporaron a presión reducida. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂, y se filtró, realizando el análisis cuantitativo por CG.

Datos espectroscópicos

Reacciones con PhLi:

(E)-1,3-difenil-2-propen-1-ol, **5**: sólido, p.f.=56-58°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7.38 (m, 10H), 6.72 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 5.40 (d, 1H), 2.32 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 142.9, 136.6, 131.7, 130.7, 128.7, 128.7, 127.9, 127.2, 126.7, 126.4, 75.2. EM m/z (int. rel): 210 (24, M⁺), 105 (100), 91 (16), 77 (32), 51 (10).

(E)-1,3-difenil-2-propen-1-ona (*chalcona*), **10**: sólido, p. f.=57-58°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7.56 (m, 10H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (d, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 144.8, 138.3, 135.0, 132.8, 130.6, 129.0, 128.7, 128.5, 128.5, 122.2. EM m/z (int. rel.): 208 (85, M⁺), 207 (100), 179 (17), 131 (33), 105 (30), 103 (32), 77 (68), 51 (20).

1,3-difenilpropanona (*dihidrochalcona*), **6**: sólido, p. f.=68-70°C. ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7.98 (dd, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 3.33 (t, 2H), 3.09 (t, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 199.2, 141.3, 133.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 126.1, 40.5, 30.2. EM m/z (int. rel.): 210 (35, M⁺), 106 (11), 105 (100), 91 (16), 78 (8), 77 (61), 65 (9), 51 (30), 50 (9).

α-metil-bencilalcohol, **17**: EM (m/z): 122 (32), 107 (100), 105 (10), 79 (80), 78 (19), 77 (41), 51 (17), 43 (24).

Reacciones con amiduros de litio y NO:

Diciclohexilamina, 28a: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 2.60 (m, 2H), 1.73 (m, 10H), 1.17 (m, 10H), 0.80 (s, 1H, intercambia con D_2O). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50MHz): 53.0, 34.4, 26.2, 25.3. EM m/z (int. rel.): 181 (12, M^+), 139 (11), 138 (100), 100 (7), 82 (11), 56 (53), 55(19).

Ciclohexilisopropilamina, 28b: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 2.90 (heptuplete, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 2 H), 1.24-0.85 (m, 13H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 53.4, 44.6, 34.2, 26.2, 25.3, 23.5.

Diisopropilamina, 28c: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 2.87 (heptuplete, 1H), 1.0 (d, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 45.2, 23.4.

N-nitrosodiciclohexilamina, 27a: sólido blanco, p. f. = 104-105°C ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 Mhz): 4.88(m, 1H), 3.72(m, 1H), 1.16-1.96(m, 20H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 Mhz): 58.6, 52.2, 34.4, 29.4, 26.1, 25.5, 25.4, 25.3. EM m/z (int. rel): 210 (20, M^+), 129 (22), 98 (17), 83 (90), 82 (15), 81 (13), 67 (20), 56 (16), 55 (100), 54 (13), 44 (13), 41 (41).

N-nitrosociclohexilisopropilamina, 27b: líquido viscoso amarillo pálido. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 5.05 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 1.6 (m), 1.51 (d), 1.16 (d). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 58.5, 52.7, 50.9, 44.7, 34.1, 29.2, 26.0, 25.5, 25.3, 25.2, 23.8, 19.05. EM m/z (int. rel.): 170 (M^+ , 6), 141 (15), 126 (21), 124 (25), 110 (56), 98 (77), 97 (12), 96 (53), 85 (21), 84 (16), 83 (33), 82 (61), 81 (13), 70 (51), 69 (24), 68 (23), 67 (25), 58 (15), 57 (16), 56 (66), 55 (100), 54 (35), 53 (12).

N-nitrosodiisopropilamina, 27c: aceite. ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 5.05 (heptuplete, 1H), 4.26 (heptuplete, 1H), 1.52 (doblete, 6H), 1.18 (doblete, 6H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 50.4, 44.5, 23.7, 19.0.

N-nitrosodibutilamina, **27d**: aceite. ^1H RMN (CD_3OD , 200 MHz): 4.10 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 1.76 (q, 2H), 1.38 (m, 6H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (t, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 53.3, 44.8, 31.3, 29.1, 21.4, 20.7, 13.9, 13.83. EM m/z, (int. rel.) 158 (6); 141 (5); 116 (21); 115 (11); 86 (8); 85 (8); 84 (100); 74 (9); 70 (9); 57 (91); 43 (54); 41 (68).

Reacciones de N-nitrosaminas con organolíticos:

N-ciclohexilidén-ciclohexilamina, **29**: EM m/z (int. rel.): 179 (32, M^+), 178 (10), 150 (15), 136 (57), 124 (12), 98 (100), 97 (11), 96 (21), 91 (14), 83 (30), 82 (21), 81 (24), 80 (13), 79 (10), 70 (11), 69 (35), 68 (12), 67 (24), 57 (14), 56 (18), 55 (68), 54 (32), 53 (12).

Diciclohexilmetilhidrazona, **30a**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 6.01 (dd, 2H), 3.29 (tt, 2H), 1.76 (m, 12H), 1.35 (m, 8H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 114.4, 55.5, 31.3, 26.2, 25.9. EM m/z (int. rel.): 208 (19, M^+), 165 (27), 125 (14), 84 (10), 83 (100), 70 (16), 69 (44), 56 (16), 55 (75), 44 (10), 43 (15), 41 (54), 40 (78).

Diciclohexilpropilhidrazona, **30b**: ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 6.83 (t, 1H), 3.13 (tt, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.74 (m, 13H), 1.29 (m, 4H), 1.06 (t, 3H), 0.87 (m, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 139.9, 56.7, 31.1, 26.5, 26.2, 26.1, 11.9. EM m/z (int. rel.): 236 (39, M^+), 207 (65), 193 (48), 155 (17), 153 (11), 125 (88), 111 (72), 98 (22), 97(13), 96 (16), 83 (44), 82 (13), 81 (10), 69 (27), 67 (10), 58 (18), 56 (32), 55 (100), 54 (13).

Diciclohexilbutilhidrazona, **30c**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 Mhz): 6.86 (t, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.89-1.07 (m, 24H), 0.94 (t, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 139.9, 56.8, 35.2, 31.0, 26.2, 26.1, 20.9, 13.9 . EM m/z (int. rel.): 250 (30, M^+), 207 (77), 138 (38), 136 (16), 125 (100), 110 (17), 98 (33), 97 (17), 96

(20), 84 (23), 83 (44), 82 (31), 81 (19), 70 (21), 69 (39), 68 (17), 67 (24), 57 (30), 56 (65), 55 (97), 54 (25).

Diciclohexilpentilhidrazona, 30d: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 6.84 (t, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.75-1.29 (m, 24H), 0.92 (t, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 140.4, 56.8, 32.9, 31.0, 29.8, 26.2, 26.1, 22.4, 14.0. EM m/z (int. rel.): 264 (8, M^+), 207 (25), 139 (29), 125 (53), 83 (30), 69 (20), 56 (25), 55 (100), 44 (21), 43 (26), 41(74).

Diciclohexiletilhidrazona, 30e: EM m/z (int. rel.): 222 (41, M^+), 207 (17), 180 (13), 179 (67), 139 (17), 125 (40), 124 (11), 98(16), 97 (99), 96 (10), 84 (23), 83 (60), 82 (13), 69 (27), 56 (21), 55 (100), 54 (12).

Ciclohexilisopropilbutilhidrazona, 30f: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 6.88 (t, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.47 (m, 12H), 1.07 (d, 6H), 0.94 (t, 3H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 141.0, 56.9, 47.7, 35.2, 31.0, 30.9, 26.1, 20.8, 20.3, 13.8. EM m/z (int. rel.): 211 (38), 196 (61), 168 (84), 126 (56), 114 (100), 99 (12), 86 (16), 84 (20), 71 (26), 56 (68), 42 (71).

N,N,N'-diciclohexilbutilhidracina, 31c: EM m/z (int. rel.): 252 (21), 195 (36), 170 (11), 169 (73), 127 (18), 125 (14), 113 (56), 99 (12), 98 (26), 97 (10), 96 (36), 87 (16), 83 (31), 79 (12), 74 (36), 72 (15), 69 (23), 67 (11), 57 (31), 56 (24), 55 (100), 54 (14).

N,N,N'-diciclohexil-3-hexilhidracina, 32b: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz): 2.56 (m, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 1.29 (m, 17H), 0.85 (m, 11H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50MHz): 60.7, 58.9, 34.5, 31.2, 31.0, 26.4, 25.2, 19.0, 14.6, 14.2. EM m/z (int. rel.): 280 (19, M^+), 197 (28), 196 (15), 195 (100), 113(79), 96 (20), 83 (24), 55 (32).

N,N,N'-díciclohexil-4-octilhidracina, **32c**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): 2.66 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (m, 6H), 1.60 (m, 4H), 1.30 (m, 17H), 1.09 (m, 2H), 0.92 (m, 8H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50MHz): 60.7, 57.6, 35.1, 32.5, 31.1, 29.9, 28.0, 26.4, 26.2, 23.2, 19.0, 14.6, 14.2. EM m/z (int. rel.): 308 (20, M+), 225 (22), 196 (18), 195 (100), 113 (83), 98 (10), 96 (20), 83 (23), 69 (11), 57 (12), 56 (10), 55 (38).

N,N,N'-Díciclohexil-5-decanilhidracina, **32d**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): 2.66 (m, 1H), 2.57 (tt, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.62 (d, 1H), 1.29 (m, 27H), 1.13 (m, 1H), 0.91 (m, 10H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50MHz): 60.7, 57.8, 32.5, 31.9, 31.1, 29.7, 29.4, 28.0, 26.4, 26.4, 25.4, 23.2, 22.7, 14.2, 14.1. EM m/z (int. rel.): 336 (8, M+), 196 (11), 195 (79), 113 (88), 98(16), 96 (29), 83 (37), 79 (12), 71 (11), 69 (19), 57 (30), 56 (22), 55 (100), 44 (40), 43 (60), 42 (16), 41(68).

N,N,N'-ciclohexilisopropil-4-octilhidracina, **32e**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 3.04 (heptuplete, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.77 (d, 4H), 1.60 (d, 1H), 1.28 (m, 16H), 1.01(d, 6H), 0.90(t, 6H). ^{13}C -RMN: (CDCl_3 , 50 MHz): 60.7, 57.6, 51.1, 35.2, 32.6, 30.9, 27.9, 26.5, 23.1, 20.3, 18.9, 14.6, 14.2. EM m/z (int. rel.): 268 (25, M+), 225 (14), 156 (13), 155 (100), 113 (31), 96 (10), 83 (21), 73 (88), 57 (13), 56 (19), 55 (30), 43 (25), 41 (25).

N,N,N'-Díciclohexilpentilhidracina, **33a**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz): 2.64 (m, 1H), 2.55 (m,1H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 6H), 1.61 (d, 1H), 1.33 (m, 19H), 1.15 (m, 2H), 0.91 (t, 3H), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50MHz): 60.3, 57.1, 32.1, 31.7, 26.9, 26.4, 20.9, 18.3, 13.8. EM m/z (int. rel.): 266 (14, M+), 195 (31), 183 (56), 127 (16), 113 (39), 101 (12), 98 (26), 96 (34), 88 (24), 86 (10), 83 (33), 81 (10), 79 (10), 71 (13), 69 (21), 56 (19), 55 (100), 54 (12), 45 (17), 44 (21), 43 (38), 42 (18), 41 (79).

N,N,N'-díciclohexil-3-heptilhidracina, **33b**: ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2.64 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.75 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.32 (m, 17H); 1.12 (m, 2H), 0.90 (m, 8H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 61.5, 57.4, 32.4, 29.8, 29.7, 27.8, 26.5, 26.5, 24.2, 19.2, 13.9. EM m/z (int. rel.): 294 (15, M+), 211 (24), 196 (14), 195 (97), 114 (11), 113 (100), 98 (12), 96 (24), 83 (29), 69 (11), 57 (17), 56 (12), 55(54)..

N,N,N'-Díciclohexil-3-octilhidracina, **33c**: ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2.63 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.33 (m, 19H), 1.11 (m, 2H), 0.92 (m, 8H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): 60.6, 57.1, 34.8, 32.0, 30.9, 29.8, 29.7, 26.5, 23.8, 17.3, 14.6, 14.1. EM m/z (int. rel.): 308 (10, M+), 225 (17), 196 (13), 195 (94), 113 (100), 98 (18), 96 (33), 83 (37), 79 (11), 71 (11), 69 (17), 57 (20), 56 (22), 55 (85), 44 (17), 43 (35), 42 (11), 41 (58).

N,N,N'-díciclohexil-4-heptilhidracina, **33d**: ¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2.63 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.30 (m, 17H), 1.13 (m, 2H), 0.91 (m, 8H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 50 MHz): 61.3, 57.6, 32.3, 28.7, 26.4, 23.1, 19.8, 13.9. EM m/z (int. rel.): 294 (18, M+), 211 (19), 196 (14), 195 (100), 113 (72), 96 (17), 83 (20), 57 (11), 55 (34)..

N,N,N'-díciclohexil-4-nonilhidracina, **33f**: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 2.65 (m, 1H), 2.57 (tt, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.61 (d, 1H), 1.30 (m, 25H), 1.12 (m, 1H), 0.91 (m, 10H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): 60.6, 57.4, 32.0, 29.6, 29.3, 26.4, 26.4, 25.3, 22.6, 22.6, 18.9, 14.6, 14.0. EM m/z (int. rel.): 322 (6, M+), 239 (11), 196 (15), 195 (100), 113 (95), 98 (14), 96 (22), 83 (31), 71 (11), 69 (18), 57 (16), 56 (14), 55 (68), 43 (23), 41 (32)..

N,N,N'-díciclohexil-5-nonilhidracina, **33g**: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 2.65 (m, 1H), 2.56 (tt, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.43 (m,

2H), 1.28 (m, 19H), 1.11 (m, 2H), 0.92 (m, 8H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125MHz): 60.8, 57.8, 32.6, 28.1, 26.4, 26.3, 23.2, 22.6, 14.2. EM m/z (int. rel.): 322 (6, M+), 239 (11), 196 (14), 195 (100), 113 (96), 98 (12), 96 (22), 83 (28), 71 (10), 69 (17), 57 (17), 56 (15), 55 (62), 43 (20), 41 (30).

Diciclohexil-4-octilhidrazona, **34**: EM m/z (int. rel.): 306 (7, M⁺), 263 (12), 207 (52), 181 (16), 125 (63), 98 (19), 96 (13), 83 (28), 82 (11), 69 (20), 57 (22), 56 (32), 55 (100), 54 (11).

N,N,N'-diciclohexil-4-(4-propil-octil)hidracina, **39**: EM m/z (int. rel.): 364 (6, M⁺), 265 (22), 198 (10), 196 (16), 195 (100), 113 (81), 109 (18), 99 (26), 98 (22), 97 (11), 96 (19), 83 (21), 71 (15), 69 (16), 57 (41), 56 (27), 55 (60), 44 (29), 43 (36), 42 (12), 41 (38).

Referencias:

-
- ¹ Shriver, D. F. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, Wiley: New York, **1989**.
 - ² Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*, Academic Press: San Diego, California, **1988**.
 - ³ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *Arkivoc* **2005**, 332-340.
 - ⁴ Nudelman, N. S.; Vázquez, A. J. *Int. J. Mol. Sci.* **2005**, *6*, 97-103.
 - ⁵ Nudelman, N. S.; García, G. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1387-1394.
 - ⁶ Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 748-751.
 - ⁷ Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408-413.
 - ⁸ Gilman, H.; Cartledge, F. K. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447.
 - ⁹ Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.
 - ¹⁰ Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 1098-1104.
 - ¹¹ Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *Synth. Commun.* **2008**, en prensa.

Índice de tablas

Nº	Título	Pág.
Capítulo 2		
1	Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, 4 , y PhLi, 2 , en exceso, a temperatura ambiente.	51
2	Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, 4 , y PhLi, 2 , en exceso, a temperatura ambiente, empleando TMEDA como ligando.	53
3	Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, 4 , y PhLi, 2 , en exceso, a temperatura ambiente, empleando HMPA como ligando.	54
4	Porcentajes relativos de los principales productos y subproductos de la reacción entre cinamaldehído, 4 , y PhLi, 2 , en exceso, a temperatura ambiente, empleando HMPT como ligando.	58
Capítulo 3		
1	Reacción de dicalohexilamido de litio, 26a , con NO, en THF, a distintas temperaturas.	93
2	Reacciones de distintos amidos de litio, 26 , con NO, a 0°C	96
3	Reacción de amidos de litio, 26 , con NO, en THF. Efecto de la temperatura en los distintos rendimientos de nitrosaminas.	97

Nº	Título	
Capítulo 3 (continuación)		
4	Reacción de amiduros de litio, 26 , con NO. Efectos de la reducción del tiempo de reacción.	98
5	¹ H-RMN de nitrosaminas y aminas empleadas. Algunos datos seleccionados.	99
6	¹³ C-RMN de nitrosaminas y aminas empleadas. Algunos datos seleccionados.	100
Capítulo 4		
1	Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , con RLi en THF. Porcentajes relativos de la hidrazona, 30 , y productos secundarios.	108
2	Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , con RLi (en gran exceso), en THF. Rendimientos relativos de trialquilhidracinas, 32 , y subproductos.	109
3	Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , con 2 RLi diferentes. Rendimientos relativos de trialquilhidracinas, 33 , y subproductos.	111
Capítulo 5		
1	Parámetros optimizados de los amiduros de litio, 26 .	127
2	Parámetros optimizados de N-nitrosaminas, 27 .	132
3	Parámetros seleccionados de los estados de transición.	139
4	Energías absolutas de las diferentes especies (kcal/mol), en fase gaseosa.	140

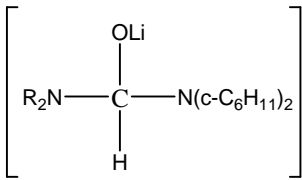
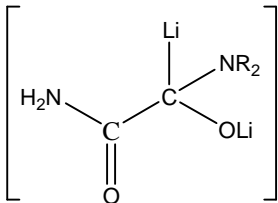
Nº	Título	
Capítulo 5 (continuación)		
5	Energías absolutas de las diferentes especies (kcal/mol), en THF.	140
6	Distribución de cargas de Mulliken del estado de transición 40f .	141
7	Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , a 0°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.	150
8	Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , a 12°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.	151
9	Reacción de BuLi en exceso con N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , a 24°C. Rendimientos % relativos de los principales productos y subproductos.	151
Capítulo 6		
1	Reacciones de diciclohexilamiduro de litio, 26a , con NO y BuLi (en ligero exceso). Síntesis de la hidrazona 30c .	169
2	Reacciones de diciclohexilamiduro de litio, 26a , con NO y BuLi (en gran exceso). Síntesis de la hidrazona 30c .	171
3	Reacciones de ciclohexilisopropilamiduro de litio, 26b , con NO y BuLi (en ligero exceso). Síntesis de la hidrazona 30f .	172
4	Reacciones de diciclohexilamiduro de litio, 26a , con NO y RLi. Síntesis tandem de hidracinas, 32 .	176

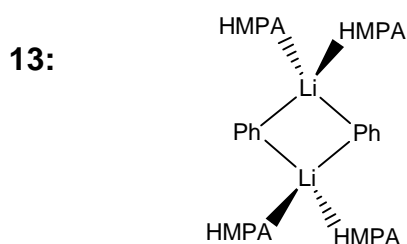
Índice de figuras

Nº	Título	Pág.
Capítulo 1		
1	Espectros de ^7Li -RMN y ^{31}P -RMN de soluciones de $\text{Et}_3\text{PhB}^-\text{Li}^+$ en THF, a -110°C , con cantidades crecientes de HMPA.	5
2	Algunas estructuras adoptadas por diversos alquil-litios.	7
3	Estructura cristalina del agregado mixto entre piperidina y piperidil-litio.	10
4	Estructura cristalina del intermediario 3 .	12
5	Aducto hexamérico de MeLi con CO.	17
Capítulo 2		
1	Estructuras monomérica y dimérica de RLi solvatados por THF.	37
2	^{13}C -RMN de la mezcla de reacción entre N,N-dibutilformamida con LDCA.	47
3	^7Li -RMN, ^6Li -RMN y ^{31}P -RMN de soluciones de PhLi en THF/ Me_2O , con distintas concentraciones de HMPA, a -125°C .	57
4	^7Li -RMN de la mezcla de reacción de trimetilsililacetileno, 14a , con BuLi, en Me_2O /THF.	60
5	Espectro ^{13}C -RMN de la mezcla de reacción entre PhLi y cinamaldehído.	68
Capítulo 3		
1	Diagrama de orbitales moleculares de NO.	75

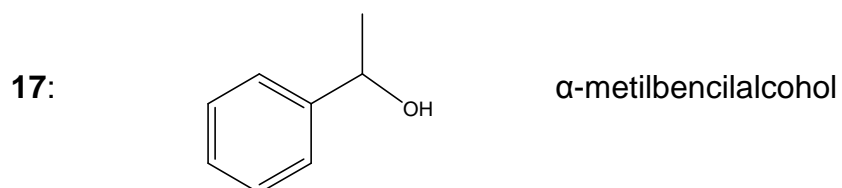
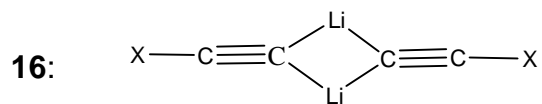
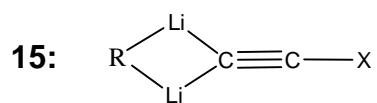
Nº	Título	Pág.
Capítulo 5		
1	Amiduros de litio, 26 , empleados en el estudio computacional.	124
2	Estructuras optimizadas de los amiduros de litio, 26 .	125
3	N-nitrosaminas, 27 , empleadas en el estudio computacional.	129
4	Estructuras optimizadas de N-nitrosaminas, 27 .	129
5	Superficie de energía potencial de 26c + NO (kcal/mol).	135
6	Estructuras de los estados de transición.	137
7	Distribución de la densidad de spin del estado de transición 40f .	142
8	Reacción de N-nitrosodiciclohexilamina, 27a , con 3 eq. de BuLi en THF. Rend. % relativo de trialquilhidracina 32c en función del tiempo.	153
Capítulo 7		
1	Dispositivo empleado para el seguimiento de la reacción con NO.	192

LISTADO DE COMPUESTOS NUMERADOS:

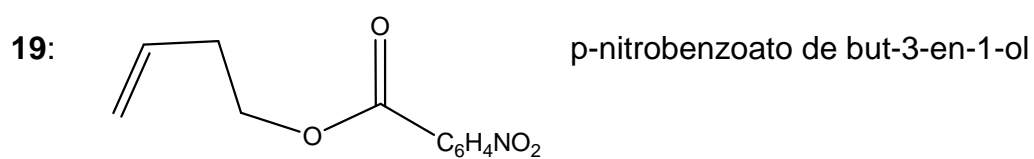
- 1: PhC(O)NMe₂ N,N-dimetilbenzamida
- 2: PhLi fenil-litio
- 3: [(Ph)₂(NMe₂)C(OLi).THF]₂
- 4: PhCH=CHCHO cinamaldehído
- 5: PhCH=CHCH(OH)Ph (E)-1,3-difenil-2-propén-1-ol
- 6: PhCH₂CH₂C(O)Ph 1,3-difenilpropan-1-ona
(dihidrochalcona).
- 7: 
- 8: [R₂NC(O)Li]
- 9: 
- 10: PhCH=CHC(O)Ph (E)-1,3-difenil-2-propen-1-ona
(E)-chalcona)
- 11: PhCH=CHCH₂OH (E)-cinamil-alcohol
- 12: PhCH(R)CH₂C(O)Ph dihidrochalcona β-sustituida



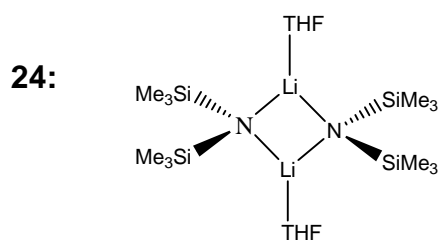
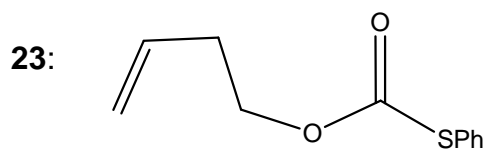
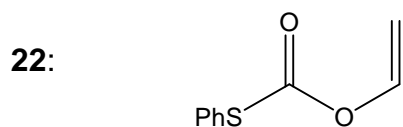
14: $\text{HC}\equiv\text{CX}$



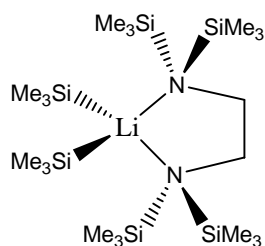
18: $\text{H}_2\text{C}=\text{CHOLi}$ enolato de litio de acetaldehído



20: $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OLi}$ but-3-en-1-óxido de litio



25:



26:



dialquilamiduro de litio

27:



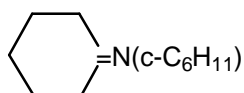
dialquilnitrosamina

28:



dialquilamina

29:



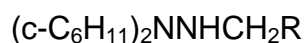
N-ciclohexilidén-
ciclohexilamina

30:

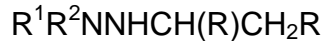


dialquil-alquilhidrazona

31:



32:



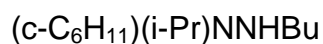
33:



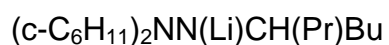
34:



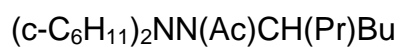
35:



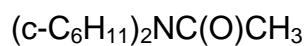
36:



37:

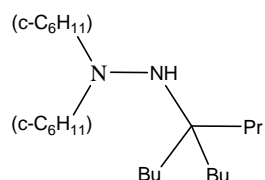


38:

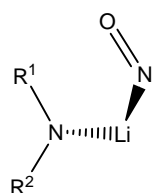


N,N-diciclohexilacetamida

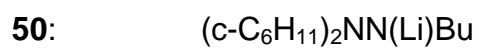
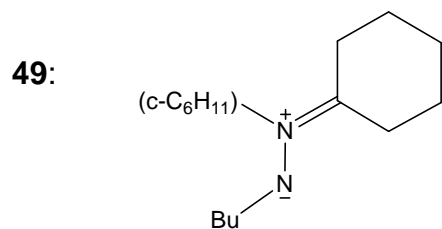
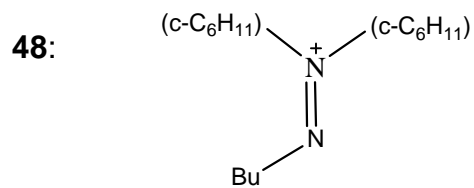
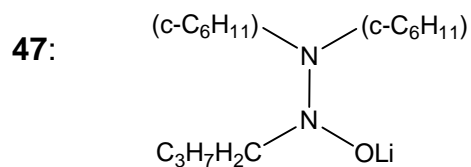
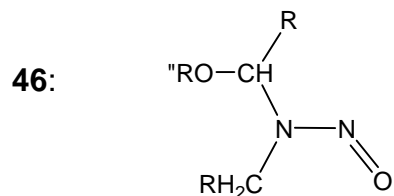
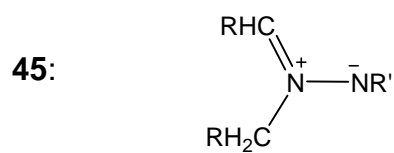
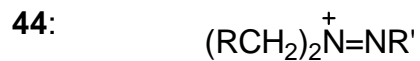
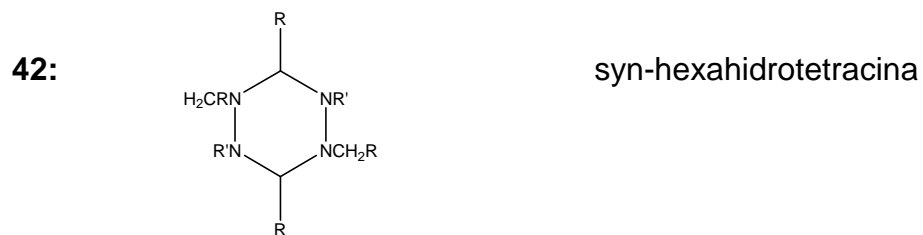
39:



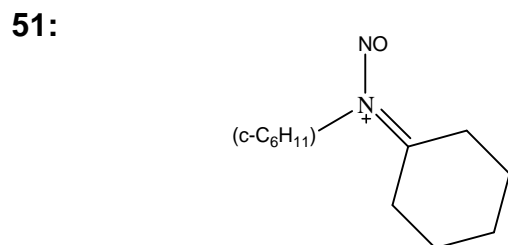
40:



Estado de transición
NO/amiduro de litio

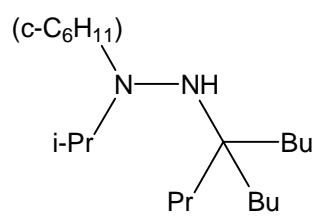


N,N,N'-diciclohexilbutilhidracida de litio



52: $(c\text{-C}_6\text{H}_{11})(i\text{-Pr})\text{NN}=\text{C}(\text{Pr})\text{Bu}$

53:

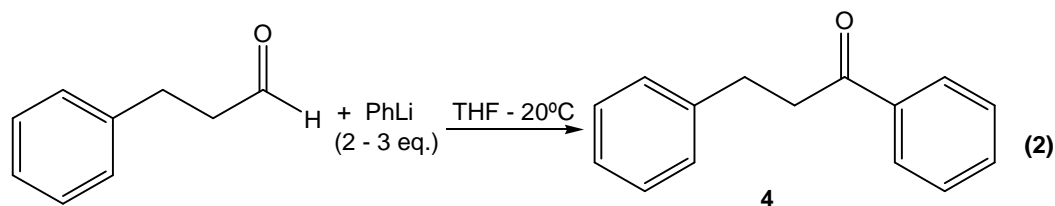
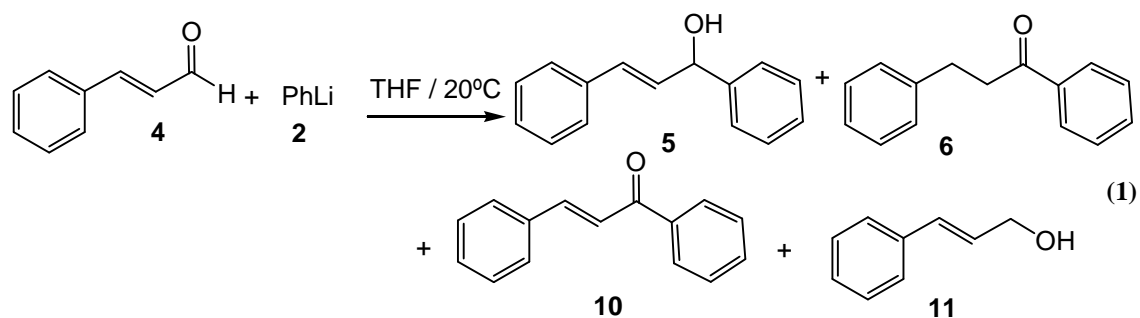


Resumen

La primera parte de esta Tesis se dedicó al estudio de aspectos vinculados con la relación existente entre la estructura de algunos compuestos organolíticos en solución y su reactividad, especialmente en lo que hace al efecto de co-solventes y ligandos. Asimismo se puso especial énfasis en el estudio de secuencias que pudiesen ser llevadas a cabo en tandem. Se escogió como modelo tipo la reacción de cinamaldehído, **4**, con fenil-litio, **2**. Dicha reacción permite la síntesis tandem de dihidrochalconas β -sustituídas. Esta y otras secuencias tandem involucrando compuestos organolíticos, examinadas en esta tesis, dieron lugar a la publicación N°2.

Estudios preliminares habían demostrado la alta sensibilidad a las condiciones de reacción de la reacción entre **2** y **4**.¹ Así, empleando proporciones estequiométricas de ambos reactivos ([**2**]:[**4**]=1, aprox.), se forma el producto de adición 1,2-, **5**, con muy buenos rendimientos, obteniéndose porcentajes pequeños de **6**, **10** y **11** (ecuación 1). Sin embargo, empleando proporciones mayores de PhLi ([**2**]:[**4**]=2 ó 3), se obtiene sorprendentemente, **6** como producto principal, con rendimientos superiores al 90% (ecuación 2).

¹ Para los compuestos involucrados, se conserva la numeración utilizada en la Tesis, para facilitar la lectura comparativa con elementos de la misma.



Esto sugiere la existencia de 2 mecanismos de reacción, uno (el mecanismo *normal* de adición 1,2) que da lugar a **5** como producto principal, y otro (que llamamos mecanismo *alternativo*, favorecido por relaciones molares [2]:[4] altas), que debe explicar la formación de **6** como producto principal.

Con estas observaciones en mente, se estudiaron varias condiciones de reacción, especialmente las relacionadas con las proporciones de los reactivos y los primeros resultados dieron lugar a la publicación N°1. A la luz de los mismos, en los estudios siguientes se utilizó una relación [2]:[4]=2 ó 3, THF como solvente de la reacción, y las reacciones se realizaron a temp. ambiente.

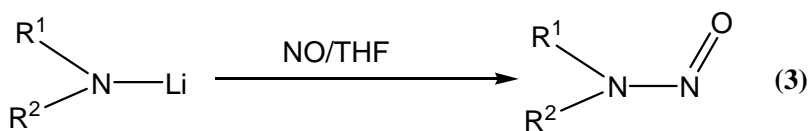
Se examinó luego, el efecto de añadir cosolventes donores (HMPA, TMEDA y HMPT) a la mezcla de reacción. Pudo observarse, tomando alícuotas a distintos tiempos, que en ausencia de ligandos, la reacción se completaba totalmente (no quedando **4** remanente), siendo **6** el principal producto (con rendimientos cercanos al 90% a las tres horas). En presencia de TMEDA se obtuvieron a la hora y media conversiones a **6** más bajas, siendo compensadas

por una mayor producción de **5** y **10**, mientras que a las tres horas los resultados se asemejaron más a los obtenidos en ausencia de ligandos. Una explicación plausible es que la complejación con TMEDA disminuye la velocidad de formación de los intermediarios involucrados en el mecanismo *alternativo* de reacción, observándose mayores cantidades de **5** y **10**, formados por el mecanismo *normal*. Resultados similares se observaron por el agregado de HMPT, se produjo un descenso en la producción de **6** a tiempos cortos de reacción, lo que puede interpretarse de forma análoga a lo producido en presencia de TMEDA.

Por otro lado, los efectos con HMPA, fueron más notorios: empleando un exceso del reactivo se produjo un descenso drástico en la formación de **6**, que no estuvo compensado por **5** ó **10**, quedando remanentes grandes de **4**, aún al cabo de 3 horas. Se observó asimismo la formación de un producto de degradación del THF (reacción competitiva que estaría catalizada por HMPA). El notorio efecto observado puede interpretarse como debido al desplazamiento del equilibrio hacia especies monoméricas y al progresivo reemplazo de moléculas de THF unidas al Li, por moléculas de HMPA, formándose distintas especies solvatadas, cuyo gran impedimento estérico interferiría en el mecanismo involucrado. Por otro lado, pequeñas cantidades de **5** se forman por el mecanismo *normal*, a través de las especies monoméricas de PhLi presentes (mayoritarias en presencia de HMPA). Los resultados del estudio de los efectos de ligandos donores dieron lugar a la publicación N° 3.

Se estudió luego la reacción de inserción de NO en la unión N-Li de amiduros de litio, **26**. Esta es una nueva reacción desarrollada en nuestro

laboratorio, siendo el primer ejemplo publicado de inserción de NO en amiduros de litio. La reacción, realizada en THF, constituye una nueva metodología para la síntesis de N-nitrosaminas, **27**, (ecuación 3):



26a: R¹=R²=c-C₆H₁₁
b: R¹=c-C₆H₁₁, R²=i-Pr
c: R¹=R²=i-Pr
d: R¹=R²=Bu
e: R¹=R²=s-Bu

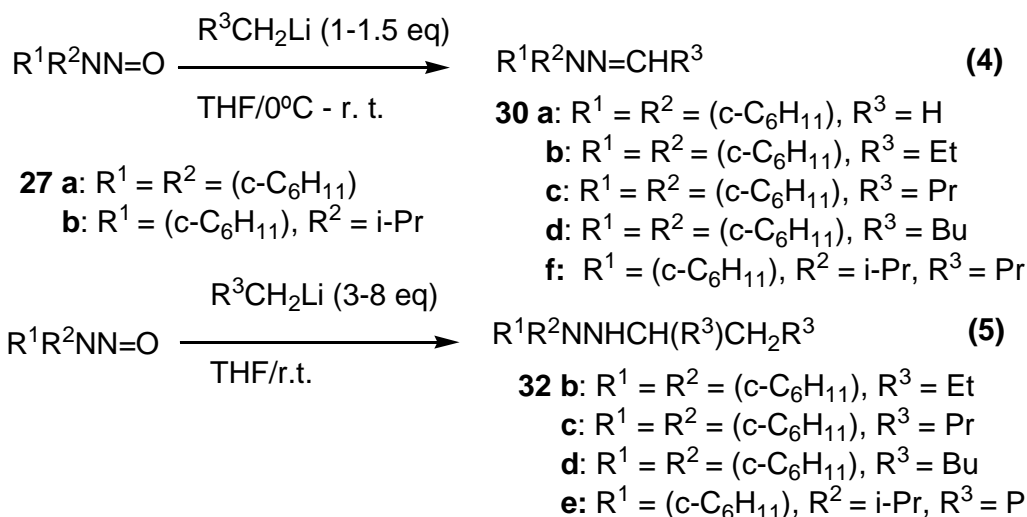
27a: R¹=R²=c-C₆H₁₁
b: R¹=c-C₆H₁₁, R²=i-Pr
c: R¹=R²=i-Pr
d: R¹=R²=Bu
e: R¹=R²=s-Bu

Pudo observarse que se obtienen rendimientos entre muy buenos y excelentes de las correspondientes nitrosaminas. Los mejores resultados se obtienen a temperaturas bajas (-20 a -78°C), y con amiduros que tienen mayores requerimientos estéricos (siendo excelentes los rendimientos con **26a** y **26b**, y moderados con **26d**, el menos impedido). La reacción es rápida, llegando a completarse prácticamente en 15 minutos, y ocurre a presión atmosférica. El estudio por RMN de las N-nitrosaminas sintetizadas muestra los efectos de una rotación restringida alrededor de la unión N-N

Dada la alta inestabilidad de los intermediarios de reacción, para contribuir al esclarecimiento del mecanismo de reacción, se realizó un estudio computacional *ab-initio*. Los cálculos predicen estructuras planares para los átomos centrales de los amiduros y las N-nitrosaminas, de acuerdo con los datos experimentales. En el caso de las N-nitrosaminas predicen un carácter de doble enlace parcial para todo el sistema NNO, en concordancia con la rotación restringida observada por RMN. Por otro lado, el estudio *ab-initio* de los estados de transición de la reacción sugirió un estado de transición polar,

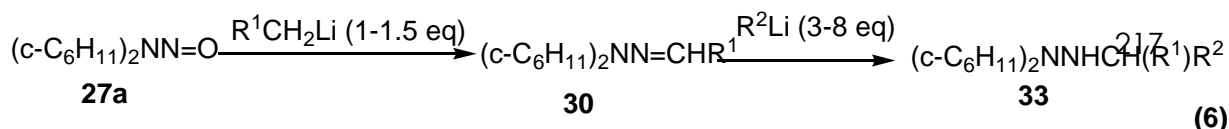
así como la posibilidad de que estuviese implicada una transferencia electrónica del amiduro de litio al NO.

Para examinar los alcances sintéticos de esta nueva reacción, se realizó también un extenso estudio de la reacción de adición de alquil-litios a N-nitrosaminas. La reacción resultó ser altamente dependiente de las condiciones de reacción, sensibilidad que se aprovechó con fines sintéticos. Empleando excesos moderados de RLi (1 – 1.5 equivalentes del reactivo) se obtienen alquilhidrazonas, con muy buenos rendimientos (ecuación 4). Si se utilizan excesos mayores (3-8 equivalentes) se produce una segunda adición, y la formación de hidracinas terciarias, con muy buenos rendimientos (ecuación 5)



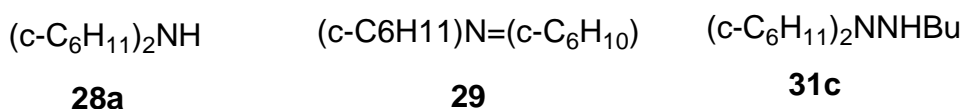
Los resultados obtenidos en la inserción de NO en amiduros de litio, junto con los de síntesis de hidrazonas, dieron lugar a la publicación N° 4.

Con el objetivo de producir hidracinas asimétricas, se llevó a cabo un cuidadoso estudio de la adición de dos organolíticos diferentes a la nitrosamina **27a**. (ecuación 6):



Se utilizó el primer organolítico en exceso moderado, para formar la hidrazona **30** *in situ*, y se añadió a los pocos minutos el segundo organolítico (en exceso mayor), para formar las hidracinas sustituidas, **33**. Se obtuvieron buenos rendimientos, en una secuencia tandem muy simple. Los resultados obtenidos acerca de la síntesis de hidracinas dieron lugar a la publicación N° 6.

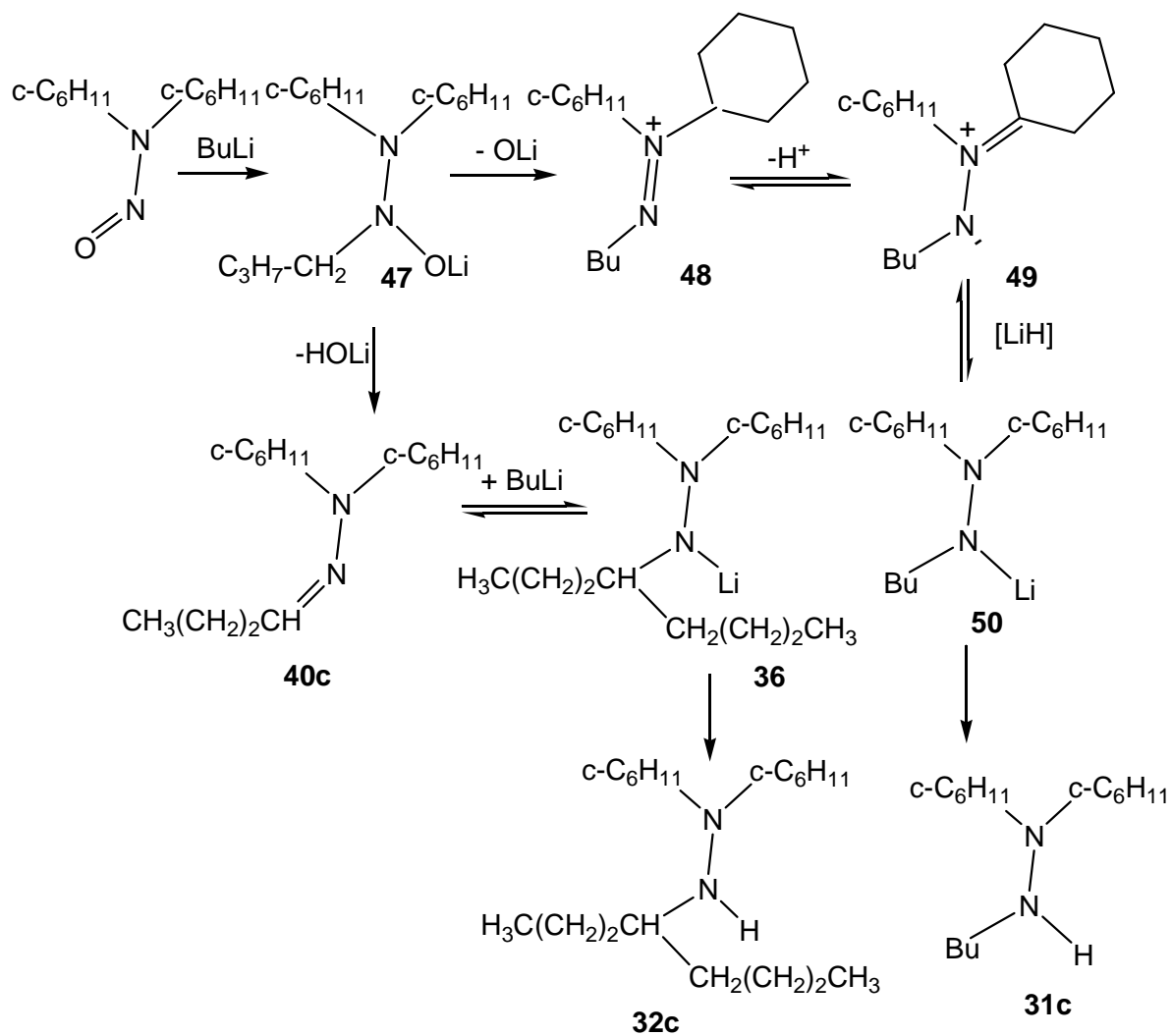
Para ahondar en el mecanismo de reacción se aislaron e identificaron productos laterales y se estudió la cinética de la adición de BuLi a la nitrosamina **27a**. Se caracterizaron los subproductos **28a**, **29** y **31c**.



Se estudió la cinética de formación de la hidracina **32c** a partir de **27a**, por medio de la adición de BuLi en exceso. De esta forma, la hidrazona **30c** (cuya velocidad de formación es muy rápida) se forma *in situ*, y por posterior adición de BuLi da lugar a **32c**. La adición de BuLi a **30c** es muy rápida al inicio, pero la velocidad decae abruptamente, no pudiéndose encontrar un orden simple con respecto a **30**. Asimismo, se observó una gran dependencia de esta adición con la temperatura, y no se obtienen resultados satisfactorios a temperaturas menores que la ambiente (0°C – 12°C).

Por otro lado, se observó que, si bien la conversión de nitrosaminas a hidracinas es casi total, (no quedando nitrosamina remanente), la conversión de hidrazonas a hidracinas (tras la 2da adición de RLi) nunca es completa, quedando porcentajes bajos de hidrazona, aún con excesos grandes de RLi. El

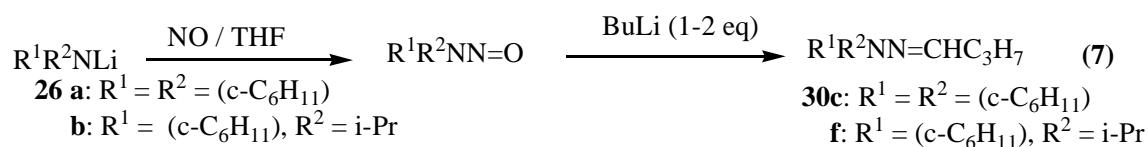
conjunto de todas estas observaciones, llevan a postular un esquema mecanístico completo, que explica la formación de los productos y subproductos observados (esquema 1). Los resultados del estudio mecanístico constituyen la publicación N° 5.



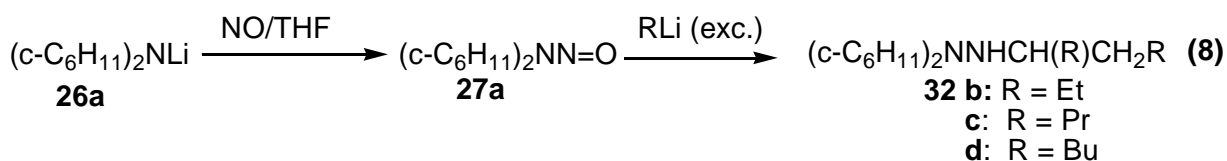
Esquema 1

En base a los resultados satisfactorios obtenidos tanto en la inserción NO a amiduros de litio, así como en la adición de organolíticos a N-

nitrosaminas, se decidió ensayar la síntesis tandem de hidrazonas a partir de amiduros de litio. Para ello, se llevó a cabo la reacción con BuLi de las N-nitrosaminas formadas *in situ* a partir de NO y amiduros de litio (ecuación 7).



Se ensayaron exhaustivamente diferentes condiciones, tanto con el amiduro **26a** como con **26b**, pero quedaron remanentes importantes de N-nitrosaminas. Se intentó entonces la síntesis tandem de las hidracinas **32**, a partir del amiduro **26a**, con excesos grandes de diferentes RLi (ecuac. 8).



Se ensayaron exhaustivamente diferentes condiciones. A efectos de evitar la reacción de NO con el RLi añadido, se llevó a cabo la síntesis formando **27a** a -20°C , añadiendo un exceso moderado de RLi, llevando a temperatura ambiente, purgando el NO, y añadiendo un exceso más grande de RLi. Con esta metodología se lograron sintetizar varias hidracinas, con buenos rendimientos (cerca del 70%) Para obtener buenos resultados en la síntesis tandem de hidrazonas, como de hidracinas, es necesario utilizar NO que no lleve largos períodos de almacenamiento en el cilindro, debido a la descomposición que sufre el NO a altas presiones.

Trabajos publicados:

- 1) -"Solvent Ligand Effects in the Tandem Addition-Lithiation Electrophilic Substitution of Phenyllithium to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds". Nudelman, N.S.; Vázquez, A. J. *Int. J. Molecular Sci.* **2005**, *6*, 97-103.
- 2) -"Organolithiums as useful synthetic intermediates for tandem reactions". Vázquez, A. J.; Waisbaum, R. G.; Nudelman, N. S. in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, vol 2, ch.2. Z. Rapoport, Ed., Wiley, Chichester, **2005**, p. 63-137.
- 3) -"The differential effects of added ligands on the addition of phenyllithium to E-cinnamaldehyde in THF". Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *ARKIVOK* **2005**, p. 332-340.
- 4) -"Complex intermediates in the NO insertion reactions into lithium amides". Vázquez, A. J.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, p. 748-751.
- 5) Reaction of nitrosodicyclohexylamine with organolithiums. Synthesis of substituted hydrazones and trialkylhydrazines". Vázquez, A. J.; Rodríguez, C.; Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, p. 1098-1104.
- 6) A convenient methodology for the synthesis of trialkylhydrazines." Vázquez, A. J.; Rodríguez, C. R.; Nudelman, N. S. *Synt. Comm.* **2008**, en prensa.