

Tesis de Posgrado

Carbonilación de derivados lítiados de heterociclos y aminos : mecanismos y aplicaciones sintéticas

Lewkowicz, Elizabeth Sandra

1990

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

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

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

Cita tipo APA:

Lewkowicz, Elizabeth Sandra. (1990). Carbonilación de derivados lítiados de heterociclos y aminos : mecanismos y aplicaciones sintéticas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2331_Lewkowicz.pdf

Cita tipo Chicago:

Lewkowicz, Elizabeth Sandra. "Carbonilación de derivados lítiados de heterociclos y aminos : mecanismos y aplicaciones sintéticas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1990.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2331_Lewkowicz.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

Tema de Tesis

CARBONILACION DE DERIVADOS LITIADOS DE HETEROCICLOS Y AMINAS
MECANISMOS Y APLICACIONES SINTETICAS

Autor

ELIZABETH SANDRA LEWKOWICZ

Directora de Tesis

Dra. NORMA NUDELMAN

Lugar de trabajo

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Tesis presentada para optar al titulo de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

1990

9331
ej. 2

A mis padres

A mi hermana

Porque en ellos siempre encuentro

amor, ayuda, comprensión y compañía

Agradezco a la Dra. Norma S. Nudelman, directora de esta Tesis, el haberme permitido aprender de su experiencia, su constancia y su amor por la investigación; y por la confianza, el cariño y el apoyo que me brindó durante estos años.

Agradezco también a los doctores:

Arturo Vitale, por haberme ayudado a dar los primeros pasos dentro del laboratorio y compartir numerosas alegrías y frustraciones. Jorge Furlong, porque su colaboración fue fundamental para la culminación de este trabajo, no sólo por su inmensa capacidad profesional sino especialmente, por entregarme palabras de aliento en los momentos adecuados y brindarme una cálida amistad.

Agradezco además:

- * Al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales por proporcionarme el espacio para mi desarrollo como investigadora y como docente.
- * Al CONICET por confiar en mis aptitudes y brindarme apoyo financiero durante estos años.
- * A UMYMFOR (CONICET-FCEyN) y a cada uno de su personal técnico, por los espectros de RMN y de masa, por las cromatografías gas-líquido y por los microanálisis realizados durante esta Tesis.
- * Al personal no docente del Dpto de Química Orgánica por su cordialidad, su simpatía y su colaboración.
- * Al Dr. Daniel Pérez por ser el iniciador del tema desarrollado en esta Tesis.
- * Al Lic. Walter Samaniego por su valiosa colaboración en la utilización del procesador de palabras de la computadora con la que se realizó la escritura.
- * A mi primo Claudio A. Gutrad por los domingos invertidos en la realización de los gráficos de esta Tesis.
- * A mis abuelos (en especial a "yeye" Noé) y a toda mi familia, por compartir, orgullosos, el camino de mi carrera profesional.
- * Al Lic. Guillermo Amorín, por la corrección lingüística de esta Tesis, por haber compartido alegrías, enojos, éxitos, angustias, fracasos, chismes, diversiones, etc. y por una amistad sincera que ojalá nunca desaparezca.

- * Al Lic. Fabio Doctorovich, la realización de innumerables espectros de RMN, por la amistad surgida luego de tantas horas vividas dentro del laboratorio y por tener un consejo apropiado para cada ocasión.
- * A la Lic. Giselle Ruty Solá por la ayuda multifacética en la corrección y compaginación de esta Tesis, por su tierna, sincera y, espero, eterna amistad, y por haber estado a mi lado en los momentos en que se necesita de un amigo para seguir adelante.
- * A la Ing. Claudia Falabella, con quien amistad es sinónimo de compañía, apoyo, aliento, contención y felicidad.
- * Al Lic. Javier Covián, porque sin su ayuda no hubiera podido usar la computadora, por todos los arreglos materiales y espirituales que me proporcionó en estos años y por ofrecerme su amistad.
- * A los Lic. Oscar Moradei, Javier Montserrat y Gustavo Revelli, el estar a mi lado tanto en momentos alegres como en los amargos y generar un entorno de amistad.
- * A la Lic. Raquel Goldberg, la 'mamá' del grupo, por compartir miles de vivencias.
- * A los amigos que nunca dudaron en brindarme una mano y lloraron y rieron a mi lado: Lic. Henry Hughes, Lic. Alejandra Ponce, Dr. Jorge Palermo, Lic. Adriana Casabuono.
- * A quienes compartieron mis primeras vivencias y me brindaron su amistad: Dra. Susana Socolovsky, Dra. Silvia Cerdeira, Dr. Patricio Mc Cormack.

- * A las Dras. A. Pomilio, C. Du Mortier, N. Mazzini, C. Matulewicz y los Lics. A. Chioconni, C. Tettamanzi. A. Brutomesso, V. Benedetti, R. Biekofsky, L. Schor, E. Jares, A. Nin, S. Giacoppello, por proporcionar un excelente clima de trabajo mas allá de las fronteras de nuestro laboratorio.
- * A Gabriela, mi amiga de siempre, con quien compartimos desde el comienzo nuestra carrera en la vida, como mujeres y como profesionales, pues sin su constante apoyo, todo me hubiera resultado más difícil.
- * A Javier, por muchos momentos de felicidad.

INDICE GENERAL

página

CAPITULO 1

CARBONILACION DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS.....	1
A- Introducción.....	2
B- Carbonilación de compuestos con uniones C-Metal	
I- Compuestos organosódicos y organopotásicos.....	4
II- Compuestos organocincúicos.....	5
III- Compuestos organomercúricos.....	6
IV- Compuestos organotelúricos.....	6
V- Compuestos organomagnesianos.....	8
VI- Compuestos organolíticos.....	10
C- Carbonilación de compuestos con uniones O-Metal.....	13
D- Carbonilación de compuestos con uniones N-Metal	
I- Amiduros de sodio y potasio.....	15
II- Amiduros de mercurio.....	16
III- Amiduros de selenio.....	17
IV- Amiduros de paladio.....	19
V- Amiduros de rutenio.....	20
VI- Amiduros de cobre.....	21
Referencias.....	24

CAPITULO 2

CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO.....	28
A- Introducción.....	29

B- Reacciones de carbonilación

 I- Reacciones de dibutil, dicitclohexil y ciclohexil-
 isopropilamiduro de litio con CO.....38

 II- Reacción de morfoliamiduro de litio con CO.....50

 III- Reacción de piperidilamiduro de litio con CO.....55

 IV- Tiempos de reacción.....57

Referencias.....59

CAPITULO 3

EQUILIBRIOS DE TRANSFERENCIA PROTONICA DE AMINAS

SECUNDARIAS Y AMIDUROS DE LITIO EN THF.....61

 A- Medidas de basicidad.....63

 B- Medidas de acidez.....70

Referencias.....77

CAPITULO 4

ESTRUCTURA DE LOS REACTIVOS.

DETERMINACION Y DISCUSION.....79

 A- Antecedentes de estudios estructurales

 I- Complejos de compuestos C-litiados.....80

 II- Estructura de amiduros de litio.....86

 B- Estudio del estado de agregación de los amiduros
 de litio examinados.....99

Referencias.....108

CAPITULO 5

MECANISMO DE CARBONILACION DE AMIDUROS DE LITIO.....111

 Formación de productos monocarbonilados.....113

 Formación de productos di y tricarbonilados.....120

 Variables que afectan la reacción.....126

 Productos de oxidación.....129

 Reacciones de adición de electrófilos.....131

 Referencias.....134

CAPITULO 6

CARBONILACION DE HETEROCICLOS AROMATICOS LITIADOS.....136

 Variables que afectan la estabilidad del 2-furillitio.....144

 Carbonilación de 2-furillitio.....146

 Carbonilación de 2-tienillitio.....149

 Referencias.....151

CAPITULO 7

PARTE EXPERIMENTAL.....153

 Instrumental y métodos generales empleados.....154

 Purificación de gases, solventes y reactivos.....156

 Preparación de reactivos.....159

 Síntesis de patrones de referencia.....164

 Reacciones de carbonilación.....178

 Carbonilación de 2-furillitio.....179

 Carbonilación de 2-tienillitio.....181

 Carbonilación de amiduros de litio.....182

	página
Estudio de la acidez de aminas secundarias.....	192
Determinación del contenido de amina en amiduros de litio...	193
Referencias.....	194
INDICE DE TABLAS.....	196
INDICE DE FIGURAS.....	198
LISTADO DE COMPUESTOS NUMERADOS.....	200
RESUMEN.....	205

CAPITULO 1

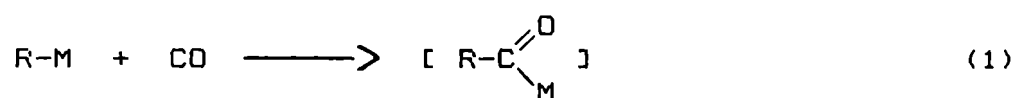
**Carbonilación
de compuestos
organometálicos.**

A- INTRODUCCION

Carbonilación es un término generalmente empleado de una manera no específica para nombrar reacciones en las cuales se inserta monóxido de carbono en moléculas orgánicas como, por ejemplo, la conversión de un éter en un éster por introducción de CO en la unión carbono-oxígeno [FALBE, 1970; 1980].

La gran mayoría de estas reacciones involucran compuestos organometálicos donde M es un *metal de transición* [WENDER, 1977; COLLMAN, 1980; ALPER, 1976; KRIEF, 1980]. Estos han sido muy estudiados en los últimos tiempos desde el punto de vista estructural [CHAMBERLAIN, 1987; LIN, 1987; MOLOY, 1986] y mecanístico [TATSUMI, 1985; THERIEN, 1987] puesto que tienen un importante uso industrial como catalizadores [KEIM, 1983; FARSHALL, 1980; MASTERS, 1981; CHIUSOLI, 1987].

Los reactivos que se generan por inserción de una molécula de CO pueden escribirse en forma general:



Su importancia reside, no sólo en el hecho de que permiten obtener compuestos nuevos sino, fundamentalmente, en que proveen una ruta directa y versátil para la obtención de numerosos compuestos carbonílicos. Se genera de esta forma una "acilación nucleofílica" la cual abarca los espacios que la conocida

acilación electrofílica no llega a cubrir.

Las reacciones de inserción de CO en compuestos organometálicos de metales de grupos principales [NUDELMAN, 1989a; NARAYAMA, 1985], han tomado recientemente mayor relevancia como potenciales agentes de acilación nucleofílica ya que proveen una ruta sencilla para la síntesis de productos tales como aldehídos, cetonas, amidas, hidroxicetonas, dicetonas, glioxalamidas, ureas, etc. Una desventaja de estos sistemas es la alta reactividad de los reactivos con sustratos y productos y la gran inestabilidad de los intermediarios que se forman [SEYFERTH, 1984a; LEVER, 1976]. Esto impide el estudio de estas reacciones por los métodos habituales en Química Orgánica y obliga a trabajar en condiciones de extremo cuidado en cuanto a variables experimentales, dado que los resultados son altamente sensibles a muy ligeras variaciones en las mismas.

La avidez por utilizar estas nuevas vías de síntesis ha llevado a desarrollar técnicas para obtener información sobre estructura y estados de agregación de reactivos e intermediarios como así también estudios mecanísticos, experimentales y teóricos [NUDELMAN, 1989a].

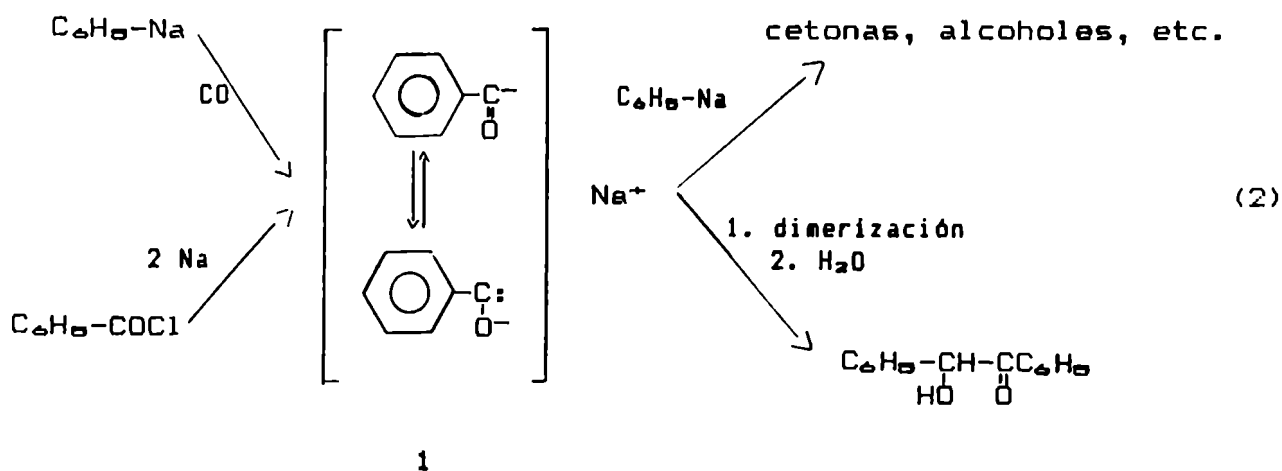
A continuación se dará un breve resumen de distintos sistemas en los cuales el paso principal es la inserción de CO (ec. 1) y más adelante se describirán las técnicas utilizadas para el estudio de dichos sistemas.

A raíz de los estudios realizados en esta Tesis se podrán explicar los factores principales que influyen en el mecanismo de la inserción de CO en uniones N-Li de varias aminas secundarias litiadas.

B- CARBONILACION DE COMPUESTOS CON UNIONES C-Metal

I- Compuestos organosódicos y organopotásicos

La carbonilación de estos compuestos no se considera útil desde el punto de vista de síntesis orgánica. Por tratamiento prolongado de una suspensión de fenilsodio con CO [SCHLUBACH, 1919] se obtiene una mezcla de benzofenona, trifenilmetanol y ácido benzoico. El mecanismo propuesto (ec. 2) involucra el mismo anión 1 que ha sido postulado para explicar la formación de aciloínas en la reacción de complejos de arilo con HCl [SCHLENK, 1928].

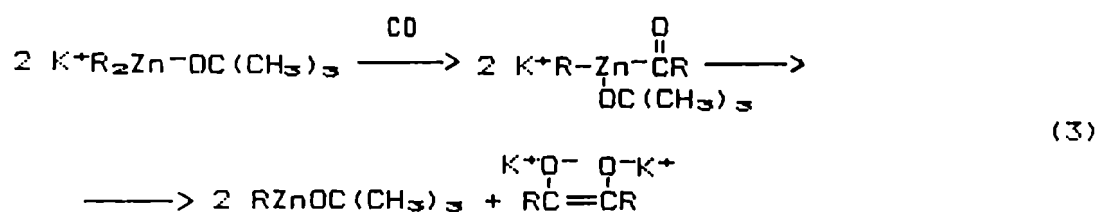


Sin embargo, la estructura de resonancia tipo carbeno no ha podido probarse ya que no se observan productos de adición a olefinas y derivados acetilénicos.

Los compuestos organopotásicos requieren elevada temperatura y presión para lograr la inserción de CO lo cual trae dificultades adicionales a nivel sintético.

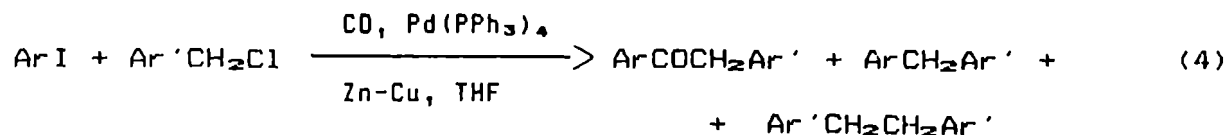
II- Compuestos organocínicos

Como la unión C-Zn es de naturaleza muy poco polar, estos compuestos no reaccionan por sí solos con CO sino que requieren una base capaz de coordinar al Zn. Bastante efectivo es, para este fin, el uso de *t*-butóxido de potasio [RATHKE, 1972]. Dibutilcinc y diisopropilcinc adicionan CO, en diglima y con cantidades equivalentes de *t*-BuOK, para dar valeroína (42%) e isovaleroína (35%) respectivamente (ec. 3).



Cuando se usa difenilcinc, no se observa benzoina aún en presencia de *t*-BuOK. La reacción más importante en este caso es el acoplamiento del radical fenilo para dar bifenilo.

Es posible obtener altos rendimientos de cetonas asimétricas por reacciones de acoplamiento de compuestos organocínicos con ioduros de arilo (ec. 4) en atmósfera de CO y catalizadores de paladio (0) [TAMARU, 1983].



III- Compuestos organomercurícos

La carbonilación directa de compuestos organomercurícos es muy difícil ya que requiere temperaturas y presiones altas, dando como resultado rendimientos pobres [DAVIDSON, 1969].

La utilidad sintética de estos compuestos, no obstante, se desarrolló por el uso de metales de transición como complejantes del CO. Así, se obtuvo benzofenona (80%) a partir de difenilmercurio con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en THF [SEYFERTH, 1978].

En la tabla 1 puede verse que la síntesis de ésteres α, β -insaturados, por tratamiento de vinilmercurícos con CO en presencia de ClLi y Cl_2Pd a -78°C , es altamente estereoespecífica [LAROCK, 1975].

El uso de sales no sólo de Pd y Co sino también de Rh y Ni ha permitido obtener productos de carbonilación como ácidos, ésteres y cetonas [LAROCK, 1982] con altos rendimientos.

La necesidad del uso de metales de transición como catalizadores para dar lugar a resultados sintéticamente útiles, se da también en compuestos organotálcos, organoalumínicos y organoestánnicos.

IV- Compuestos organotelúricos

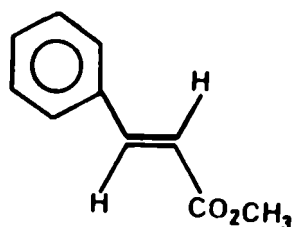
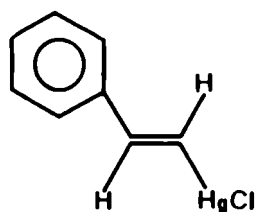
A pesar de no ser el telurio un elemento metálico, el comportamiento de la unión R-Te frente a la carbonilación tiene características semejantes al de los compuestos vistos hasta ahora y su química está siendo muy estudiada en estos años. Lo mismo ocurre en el caso del selenio que será comentado más adelante.

Tabla 1 : Síntesis de ésteres α,β -insaturados.

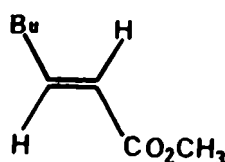
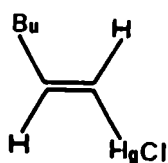
Cloruro de vinilmercurio

Ester

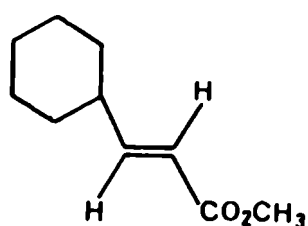
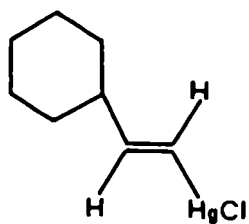
Rendimiento (%)



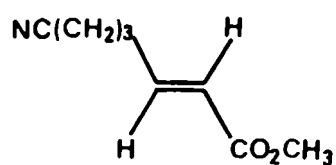
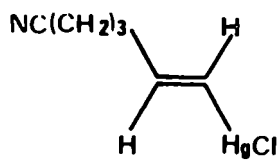
100



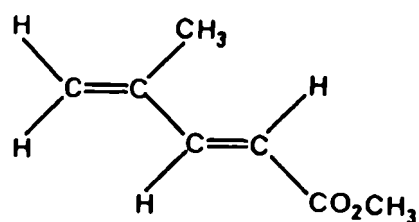
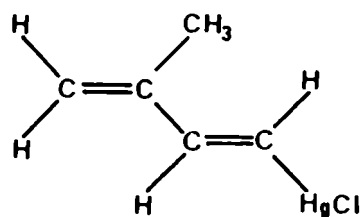
98



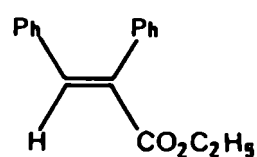
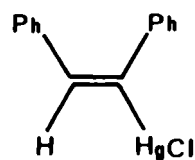
96



98

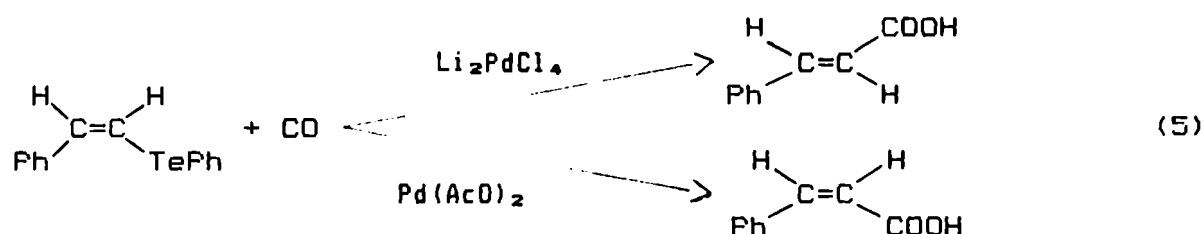


93



99

Por ejemplo, los compuestos aril y vinilteluro (II ó IV) se carbonilan con CO en presencia de cantidades estequiométricas de sales de Pd (II) para dar ácidos carboxílicos [OHE, 1987] (ec. 5). Es posible regular la estereoisomería con el uso de distintas sales de Pd. Partiendo del isómero Z, si se usa una sal clorada se obtiene el ácido E mientras que si la sal es acetato de paladio el isómero obtenido es Z.



Como se verá mas adelante, uno de los mejores métodos de introducir grupos acilos o aroílos en las moléculas orgánicas es a través de los nucleófilos acil o aroíllitios. Sin embargo, la utilidad sintética de estos grupos se vio limitada durante mucho tiempo debido a la dificultad de generarlos en forma controlada. Un muy importante avance en este campo se logró recientemente [HIRO, 1990] a través del intercambio teluro-litio de ésteres telúricos con *n*-BuLi. De esta forma, es posible obtener acil o aroíllitios en forma estable y utilizarlos luego en reacciones de adición a electrófilos. Los ésteres telúricos pueden obtenerse a partir de cloruros de ácido y aniones teluroatos [GARDNER, 1980].

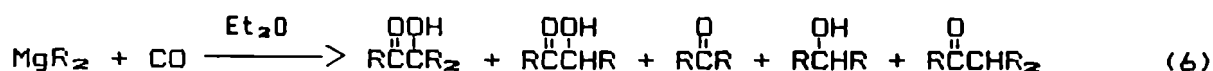
V- Compuestos organomagnesianos

La carbonilación de compuestos de Grignard (RMgX) se ha

estudiado desde hace muchos años usando gran variedad de condiciones experimentales. La mayoría de los productos obtenidos son cetonas y productos de acoplamiento [FISHER, 1933; RYANG, 1961]. Más recientemente, el uso de HMPA como aditivo [SPRANGERS, 1974; 1976a y b] ha producido una sustancial mejora en el rendimiento global y en la selectividad como también un aumento en la velocidad de la reacción.

El mecanismo de inserción de CO en los reactivos de Grignard es sumamente interesante y conocido [SPRANGERS, 1976b].

Las últimas investigaciones en compuestos organomagnesianos involucran la inserción de CO en dialquilmagnesianos [SOBOTA, 1984; 1988] (ec. 6).



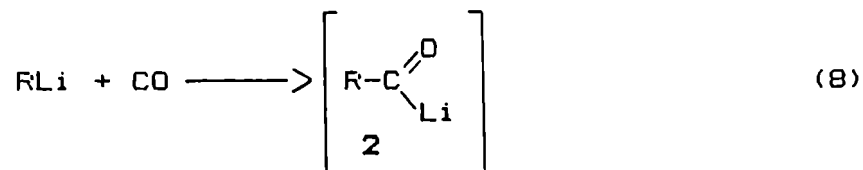
La mezcla compleja de productos obtenidos es altamente dependiente de la concentración de MgR_2 y del solvente utilizado. El producto principal RCOCHR_2 se forma probablemente por ataque nucleofílico sobre el CO de la especie MgR_3^- (ec. 7)



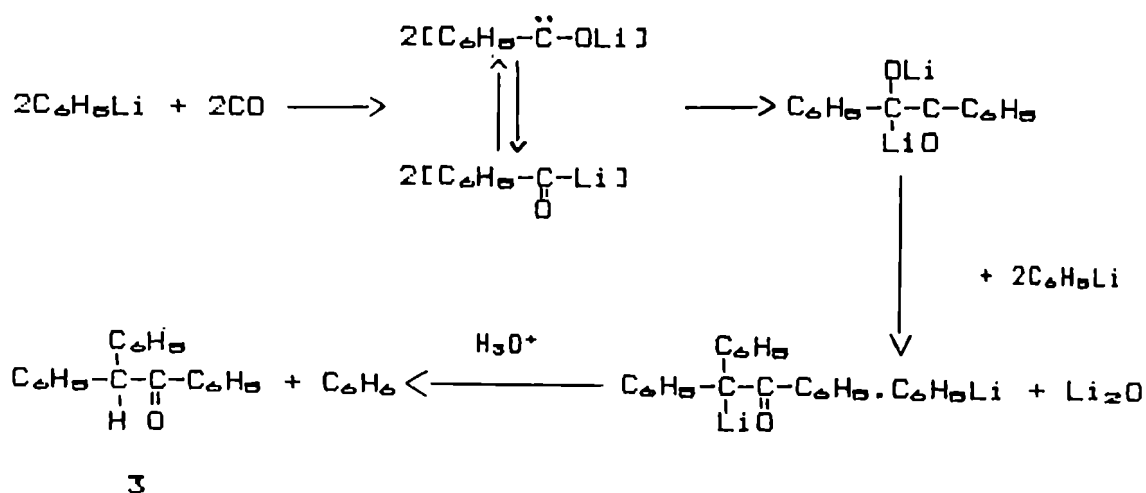
y por lo tanto, el porcentaje de cada uno de los productos obtenidos depende del grado de ionización del dialquilmagnesiano.

VI- Compuestos organolíticos

La inserción de CO en la unión C-Li para dar el poderoso agente nucleofílico acilante acillitio 2 (ec. 8)



ha sido muy estudiada en los últimos años. El primer trabajo publicado [WITTIG, 1949] indica la formación de α,α -difenilacetofenona, 3, a partir de fenillitio y CO. Veinte años más tarde [JUTZI, 1970] se postuló el mecanismo de formación (esquema 1).

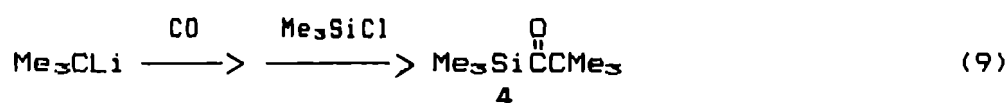


Esquema 1

Unos años antes, Ryang y Tsusumi [RYANG, 1962] publicaron la preparación de cetonas simétricas por reacción de compuestos alquíl y arillitios con CO en éter a -78°C . Pero más tarde, Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] intentaron reproducir estas

síntesis sin llegar a resultados exitosos.

Jutzi y Schroeder [JUTZI, 1970] obtuvieron, a partir de BuLi, una mezcla de compuestos donde, nuevamente, el producto principal es el correspondiente a 3, Bu₂CHCOBu. Realizando el experimento con t-BuLi, y por agregado de trimetilclorosilano se obtuvo un 15% del primer producto que refleja la acilación esperada, 4 (ec. 9).



Aparentemente, el importante impedimento estérico alrededor del grupo acilo impide reacciones posteriores ya sea con el t-BuLi o con el trimetilacillitio formado.

Una importante metodología para el aprovechamiento de la reacción de carbonilación de alquillitios, fue desarrollada por el grupo de Seyferth [SEYFERTH, 1982; 1984a y b; 1985a].

Las claves del método son el uso de muy bajas temperaturas, -100 a -130°C y atrapar el acillitio formado "in situ" por agregado de electrófilos. De esta forma, es posible obtener con altos rendimientos: hidroxicetonas, dicetonas, cetoamidas, cetotioamidas, tioésteres, etc., por acilación directa de aldehídos [SEYFERTH, 1983a], ésteres [SEYFERTH, 1983b], lactonas [WEINSTEIN, 1983], isocianatos [SEYFERTH, 1984c], isotiocianatos [SEYFERTH, 1985b], disulfuros [SEYFERTH, 1984d].

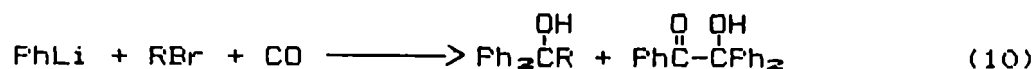
Los resultados obtenidos por este grupo, con sistemas arílicos [SEYFERTH, 1984e], no han sido satisfactorios, cosa que sí ocurrió con los estudios realizados en nuestro laboratorio, completándose así el método de acilación nucleofílica para compuestos

organolíticos en general.

La reacción entre fenillitio y CO [NUDELMAN, 1981a] se estudió en muy variadas condiciones experimentales. Si se trabaja en THF a -78°C los productos que se obtienen son: benzofenona, benzoina y α -hidroxi- α,α -difenilacetofenona como principales y además: benzhidrol, α -hidroxiacetofenona, α,α -difenilacetofenona y trifeniletilenglicol.

Se han encontrado condiciones para obtener benzofenona ó α,α -difenilacetofenona [NUDELMAN, 1981b] con rendimientos cuantitativos y se ha podido explicar cada uno de los pasos del mecanismo propuesto para dicha reacción [NUDELMAN, 1983].

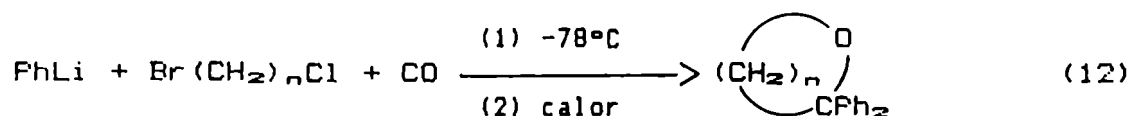
Una interesante aplicación de este sistema es la síntesis de diarilalquilcarbinos (ec. 10) [NUDELMAN, 1981a], por carbonilación de PhLi en THF a -78°C en presencia de un bromuro de alquilo.



Con cloruros de alquilo no se producen dichos compuestos mientras que con ioduros de alquilo sólo se da acoplamiento (ec. 11) [AMORIN, 1987].



La baja reactividad de los cloruros de alquilo puede ser aprovechada para la síntesis de éteres cíclicos en reacciones "one pot" por agregado de dihaloalcanos (ec. 12) [VITALE, 1987].



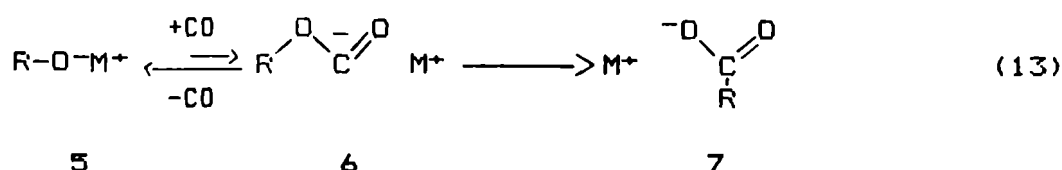
Los mejores rendimientos se obtienen para $n = 3-5$.

Muchas de las evidencias experimentales recientes sugieren la existencia de un mecanismo de transferencia monoeléctrica ("SET") en estas reacciones [NUDELMAN, 1989b]. Estudios con atrapadores de electrones [NUDELMAN, 1990] y empleo de resonancia paramagnética electrónica y RMN ^{13}C [DOCTOROVICH, 1989] parecen demostrar esta hipótesis.

Experiencias realizadas con otros homociclos aromáticos [NUDELMAN, 1990] han extendido la aplicación de estas reacciones de carbonilación a gran parte de los reactivos arillitiados. Por otra parte, en literatura, no se encontraron evidencias de carbonilación de compuestos heterocíclicos aromáticos litiados. En el capítulo 6 de la presente Tesis se presentarán resultados obtenidos sobre dicho tema.

C- CARBONILACION DE COMPUESTOS CON UNIONES O-Metal

Constituye un tipo de reacción de gran utilidad ya que permite obtener ácidos a partir de alcoholes (ec. 13).

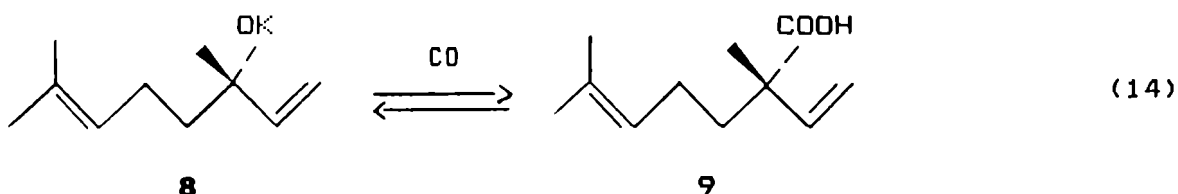


Como puede verse, la unión oxígeno-metal es iónica; sin

embargo, la reacción de carbonilación se considera formalmente como reacción de inserción para mantener la homogeneidad.

Por carbonilación de alcóxidos metálicos **5** se forman carboxilatos **7** por reordenamiento del intermediario carbaniónico **6**. Este proceso se favorece con alcóxidos fuertemente nucleofílicos, alta presión de CO, medio no ácido y radicales R con gran facilidad migratoria.

Así, el alcóxido de potasio del linalool, **8**, reacciona, en benceno a T=120-130°C y a 425-440 bar, con CO para dar el ácido **9** con 25% de rendimiento (ec. 14) [RAUTENSTRAUCH, 1987].



Por otro lado, se encontró recientemente [PRI-BAR, 1988] que sales metálicas del ácido fórmico reaccionan con CO en DMF-benceno en presencia de PdCl₂ y de un halogenuro de arilo (ec. 15).



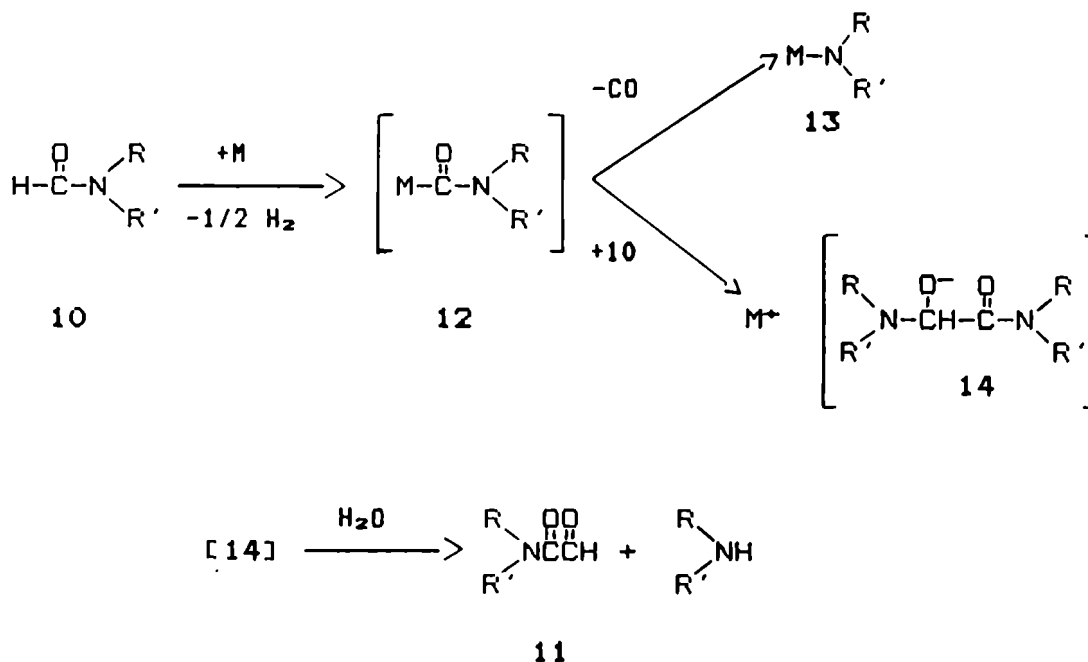
Los mejores rendimientos de esta reacción se han obtenido usando Ca como metal mientras que con otros metales (Li, Na, K) aumenta la competencia de la formación de aldehídos por hidroformilación (ec. 16) [PRI-BAR, 1986].



D- CARBONILACION DE COMPUESTOS CON UNIONES N-Metal

I- Amiduros de sodio y potasio

La carbonilación directa de estos amiduros no tiene valor sintético; sin embargo, formamidas N,N-disustituidas, 10, pueden reaccionar con estos metales alcalinos en solventes inertes para dar glioxalamidas, 11, (esquema 2) [BREDEREK, 1965].



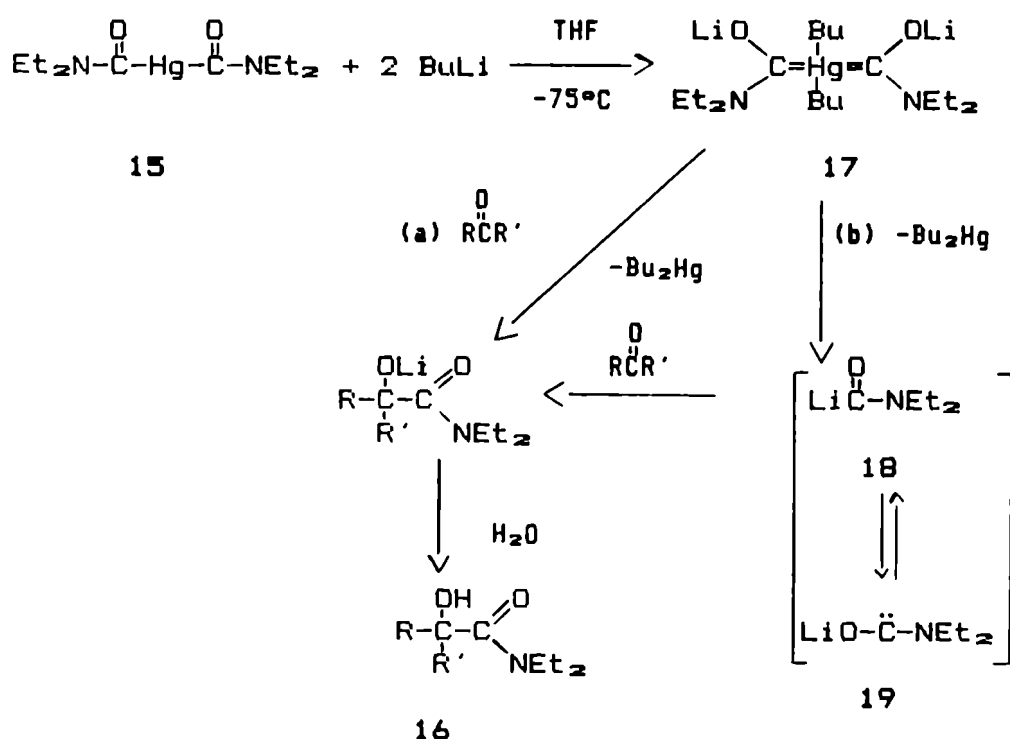
Esquema 2

El carbamoilo inicialmente formado, 12, se descompone parcialmente para dar un dialquilamiduro alcalino, 13, mientras que el resto reacciona con más formamida para dar el anión 14 que luego por hidrólisis conduce al producto mencionado, 11.

A pesar de que los rendimientos no son despreciables (20-40%) la reacción no se considera de utilidad.

II- Amiduros de mercurio

Varios años atrás [SCHOLLKOPF, 1966] se publicó la preparación de compuestos biscarbamoilmercúricos, **15**, cristalinos y estables. Estos se usaron para preparar α -hidroxi-N,N-dialquilcarboxamidas, **16**, [SCHOLLKOPF, 1967] por introducción de un grupo carba-moilo en un compuesto carbonílico (esquema 3).



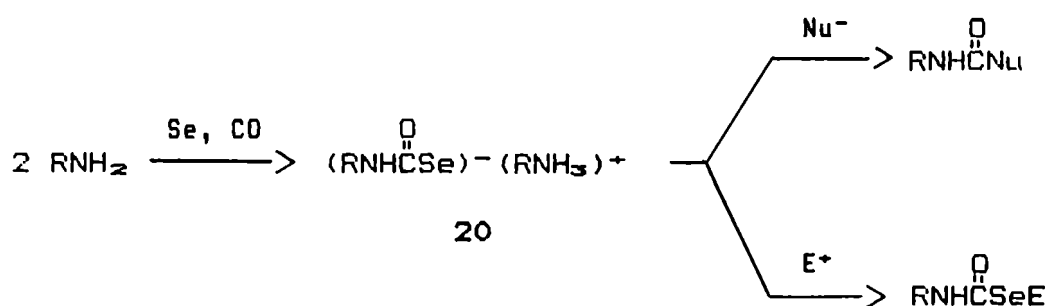
Esquema 3

Bisdietilcarbamoilmercurio reacciona con BuLi en THF a -75°C seguido por adición de acetofenona, para dar N,N-dietilatrolactamida con 66 % de rendimiento. Esta reacción procede a través de la formación del complejo dibutilmercurio-dietilaminolitiooxicarbena, **17**. Los autores no pudieron decidir entre las dos rutas alternativas (a y b) pero, a la vista de recientes estudios [NUDELMAN, 1989 c] con dialquilcarbamoil litios, el equilibrio **18-19** es razonable y

la ruta b sería la preferida.

III- Amiduros de selenio

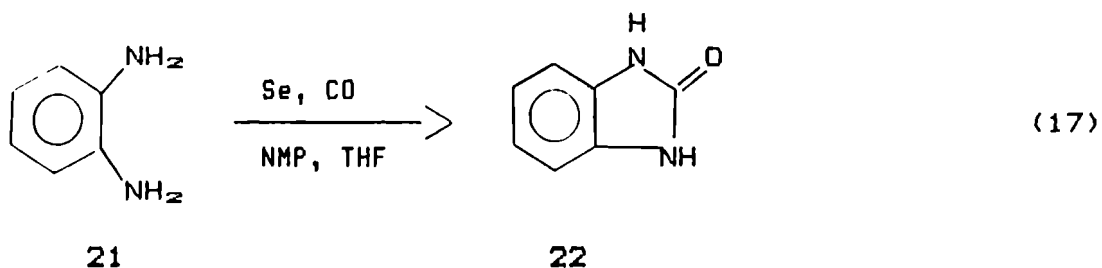
La carbonilación de aminas en presencia de CO y Se procede vía carbamoselenoato de amonio, 20, [YOSHIDA, 1988; MIYATA, 1987] el cual puede reaccionar seguidamente con un nucleófilo o con un electrófilo (esquema 4).



Esquema 4

La aplicación más estudiada de estas reacciones es para aminas que contienen un segundo grupo funcional en posición apropiada tal que dé lugar a derivados heterocíclicos.

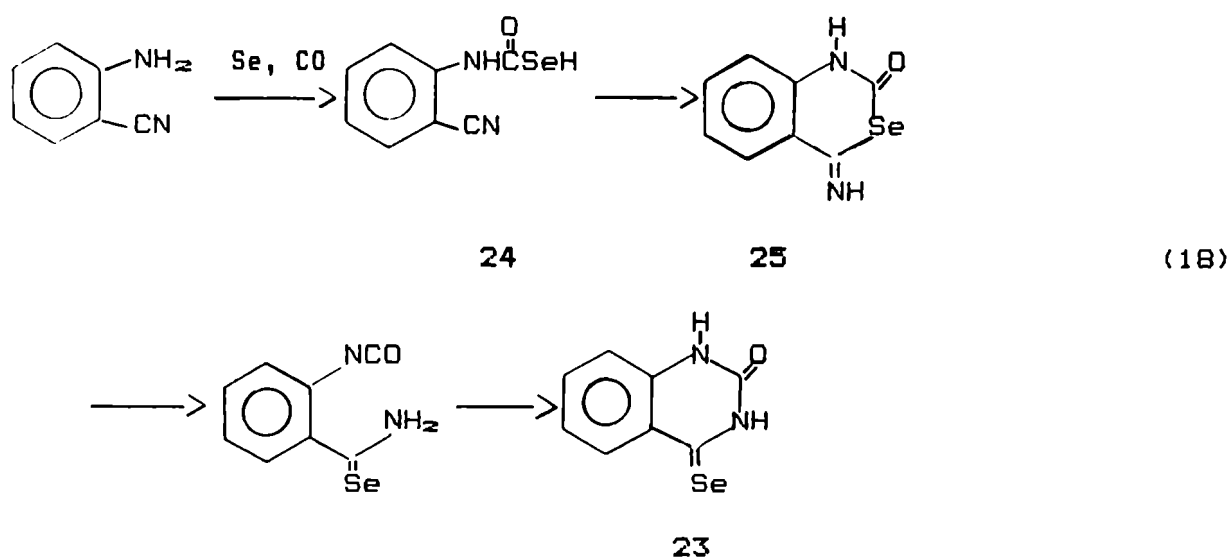
Por ejemplo, *o*-feniléndiamina, 21, [YOSHIDA, 1986] reacciona a 100°C con CO y cantidades estequiométricas de Se en THF, en presencia de N-metilpirrolidina, NMP, para dar, luego de 20 horas, 2H-bencimidazol-2(3H)ona, 22, con 89 % de rendimiento (ec. 17).

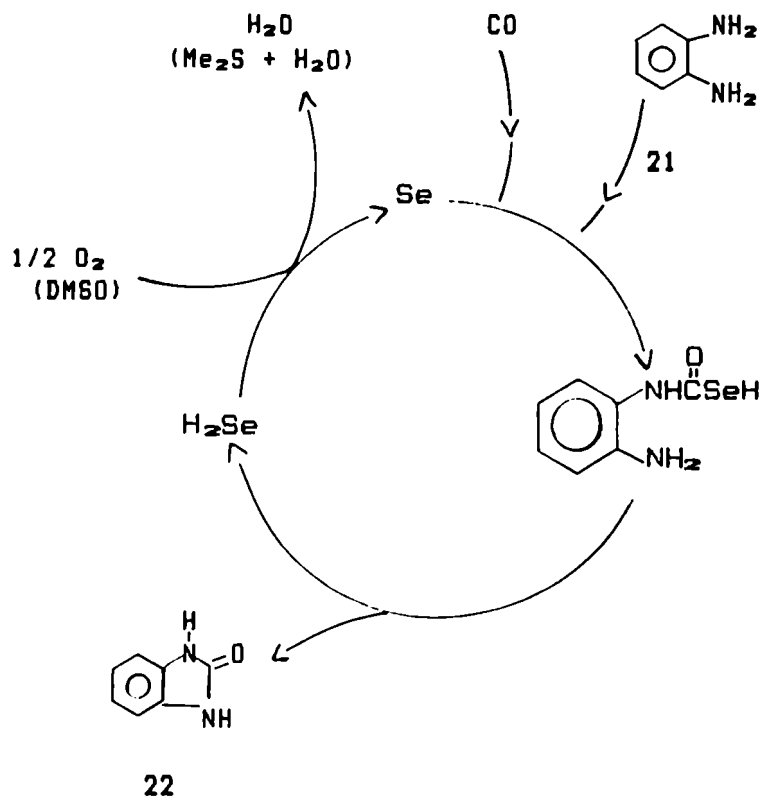


Esta misma reacción procede casi cuantitativamente [YOSHIDA, 1987a] usando Se en cantidades catalíticas y un agente oxidante tal como el DMSO. El ciclo catalítico se muestra en el esquema 5.

Otro aprovechamiento de esta reacción está dado en la síntesis de heterociclos conteniendo selenio [YOSHIDA, 1987b]. *o*-Aminobenzonitrilo se trató con Se y CO en presencia de NMP a 100°C para dar derivados selenoxoquinazolinona, 23, con altos rendimientos (ec. 18).

Esta reacción involucra la formación del carbamoilselenio, 24, que luego por adición intramolecular del SeH al grupo ciano llega al intermediario cíclico 25. Por apertura y posterior cierre del ciclo rinde el heterociclo nombrado, 23.





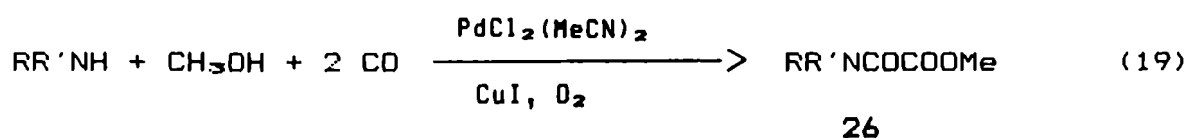
Esquema 5

IV- Amiduros de paladio

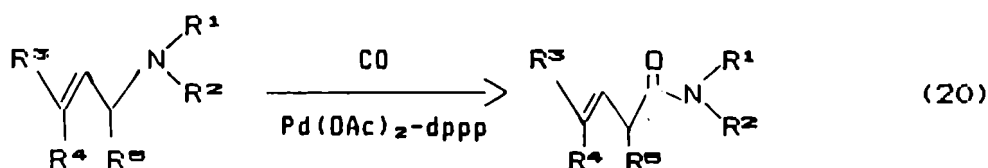
Las reacciones de aminas con CO en presencia de catalizadores de Pd transcurren a través de complejos paladio-amina y paladio-carbamoilo donde el resto de los orbitales vacantes del Pd están ocupados por diversos ligandos. Las características de los ligandos y de las aminas involucradas dirigen el curso de la reacción.

Aminas secundarias tales como dietilamina, piperidina, pirrolidina y morfolina en metanol, catalizadas por $PdCl_2(MeCN)_2$, por carbonilación oxidativa dan lugar a compuestos del tipo 26 (ec.

19) con rendimientos entre 59 y 90% [MURAHASHI, 1987].



La carbonilación de alilaminas [MIRAHASHI, 1988a] procede eficientemente en presencia de catalizadores de paladio para dar amidas β,γ insaturadas (ec. 20).



Se encontró que el catalizador más efectivo es la combinación de acetato de paladio y 1,3-bis(difenilfosfina)propano (dppp) 1:2 y que el mejor solvente es el tolueno.

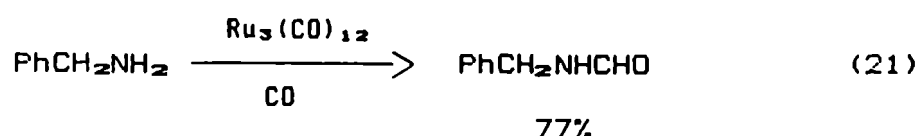
El mecanismo de esta reacción involucra un intermediario π -alilpaladio [MURAHASHI, 1988b] que se forma por adición oxidativa de la alilamina al complejo Pd-fosfina. Por inserción de CO se forma un complejo acilpaladio que luego reacciona con la amina para dar la amida correspondiente regio y estereoselectivamente.

V- Amiduros de rutenio

Igual que lo que sucede con paladio, los catalizadores de rutenio favorecen la reacción de aminas con CO.

Tsuji y col [TSUJI, 1986] sintetizaron formamidas a partir de

aminas primarias (ec. 21) usando como catalizador $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ bajo una presión de 40 atm.

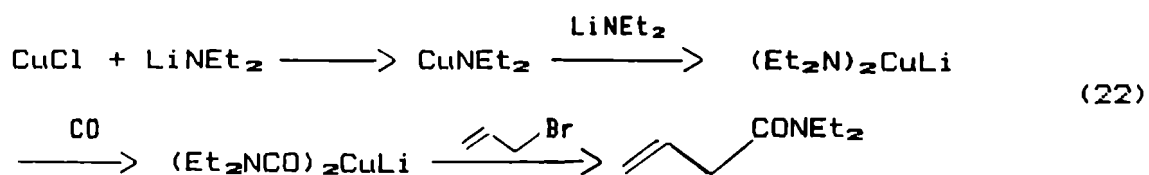


Poco después, Jenner [JENNER, 1987a] sintetizó formamidas a partir de aminas secundarias y observó que existía competencia entre carbonilación e intercambio de grupos alquilo. La selectividad para dar formamidas la reguló optimizando condiciones de presión y temperatura y el tipo de catalizador de Ru utilizado. En el mecanismo de esta reacción están involucrados grupos metalazaciclopropano, ión iminio y especies del tipo carbamoílrutenio.

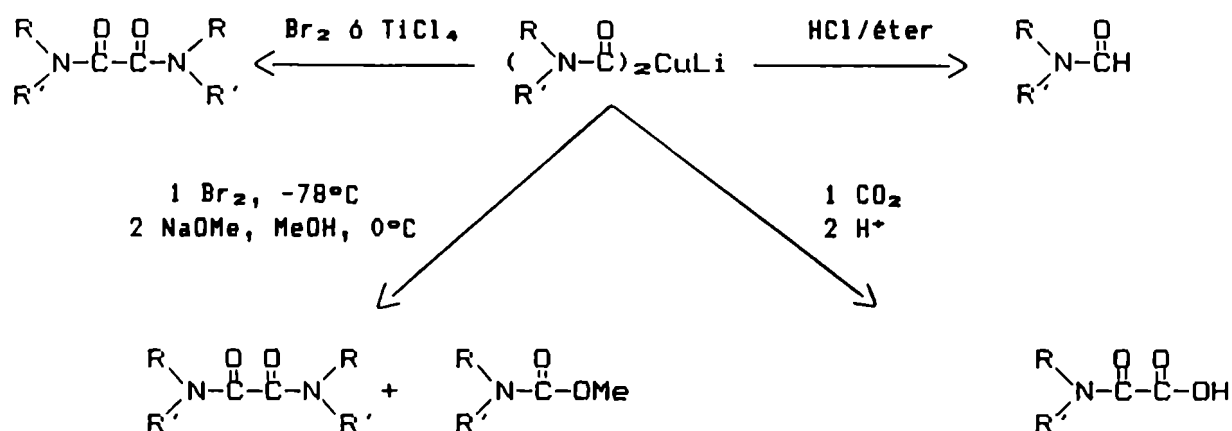
También se sintetizaron formamidas a partir de aminas cíclicas (pirrolidina, piperidina y morfolina) usando como catalizador RuCl_3 [JENNER, 1987b].

VI- Amiduros de cobre

La inserción de CO en compuestos con uniones N-Cu no da lugar a la formación de intermediarios carbamoílcobre sino que causa reacciones de acoplamiento [SCHWARTZ, 1972; SAEGUSA, 1970]. Sin embargo, la combinación de cobre con amiduros de litio [TSUDA, 1979] produce intermediarios bis(N,N-dialquil)cuprato de litio, que absorben CO y reaccionan con halogenuros de alquilo para dar la amida correspondiente con altos rendimientos (ec. 22).

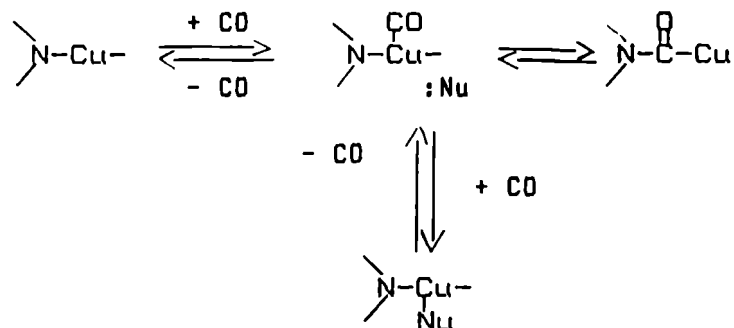


Este intermediario también se encuentra en las síntesis de formamidas, oxamidas, carbamatos y ácidos oxámicos publicadas por Wakita (esquema 6) [WAKITA, 1985].



Esquema 6

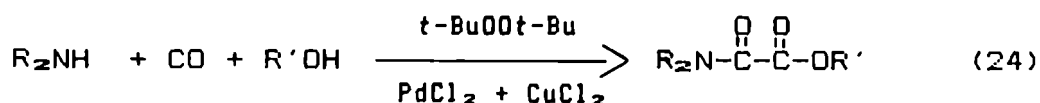
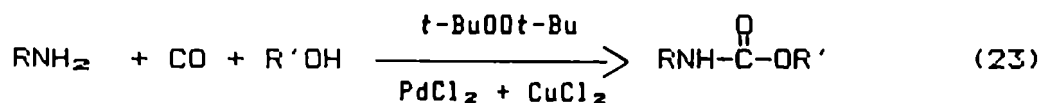
Estos compuestos van acompañados de reacciones de acoplamiento por desprendimiento de CO lo cual es altamente dependiente del solvente utilizado (esquema 7).



Esquema 7

Así, pudo verse que el orden de facilidad de desprendimiento de CO es el siguiente: HMPA > THF > DME > Et₂O.

Trabajos más recientes [ALPER, 1987] utilizan catalizadores de paladio para obtener carbamatos (ec. 23) y oxamatos (ec. 24).



Referencias

- ALPER, H., 1976, *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*, Academic Press, New York.
- ALPER, H., Vasapollo, G., Hartstock, F. W., Mlekuz, M., Smith, D. J. H., Morris, G. E., 1987, *Organometallics*, 6, 2391.
- AMORIN, G. D., Nudelman, N. S., 1987, *IV Simposio Nacional de Química Orgánica*, Huerta Grande, Córdoba, Argentina.
- BREDEREK, H., Ellemberger, F., Gleiter, R., 1965, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 4, 951.
- CHAMBERLAIN, L. R., Durfee, L. D., Fanwick, P. E., Krobiger, L. M., Latesky, S. L., Rothwell, I. P., Folting, K., Huffman, J. C., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 6068.
- CHIUSOLI, C. P., 1987, *Transition Met. Chem.*, 12, 89.
- COLLMAN, J. P., Hegedus, L. S., 1980, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA.
- DAVIDSON, J. M., 1969, *J. Chem. Soc. (A)*, 193.
- DOCTOROVICH, F., Nudelman, N. S., 1989, *Mag. Res. Chem.*, en prensa.
- FALBE, J., 1970, *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, New York.
- FALBE, J., 1980, *New Synthesis with Carbon Monoxide*, Springer-Verlag, Berlin.
- FISHER, V. F. G., Stoffers, O., 1933, *Ann.*, 500, 253.
- GARDNER, S. A., Gysling, H. J., 1980, *J. Organomet. Chem.*, 197, 111.
- HIRO, T., Morita, Y., Inoue, T., Kambe, N., Ogawa, A., Ryu, I., Sonoda, N., 1990, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 455.
- JENNER, G., Bitsi, G., 1987a, *App. Catal.*, 32, 293.
- JENNER, G., Bitsi, G., Schleiffer, E., 1987b, *J. Mol. Catal.*, 39, 233.
- JUTZI, P., Schroeder, F. W., 1970, *J. Organomet. Chem.*, 24, 1.
- KEIM, W., 1983, *Catalysis in C, Chemistry*, Reidel, Dordrecht.
- KRIEF, A., 1980, *Tetrahedron*, 36, 2531.

- LAROCK, R., 1975, *J. Org. Chem.*, 40, 3237.
- LAROCK, R. C., 1982, *Tetrahedron*, 38, 1713.
- LIN, Z., Marks, T. J., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7979.
- MASTERS, C., 1981, *Homogeneous Transition Metal Catalysis*, Chapman and Hall, London.
- MIYATA, T., Kambe, N., Murai, S., Sonoda, N., Nishiguchi, I., Hirashima, T., 1987, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1332.
- MOLOY, K. G., Fagan, P. J., Manriquez, . M., Marks, T. J., 1986, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 56.
- MURAHASHI, S., Mitsue, Y., Ike, K., 1987, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 125.
- MURAHASHI, S., Imada, Y., Nishimura, K., 1988a, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1578.
- MURAHASHI, S., Makabe, Y., Kunita, K., 1988b, *J. Org. Chem.*, 53, 4489.
- NARAYAMA, C., Periasamy, M., 1985, *Synthesis*, 253.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1981a, *J. Org. Chem.*, 46, 4626.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1981b, *Org. Prep. Proced. Int.*, 13, 44.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1983, *J. Organomet. Chem.*, 241, 143.
- NUDELMAN, N. S., 1989a, *Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds*, in: *The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, S. Patai, ed., Sup. A2, Wiley.
- NUDELMAN, N. S., Doctorovich, F., Amorín, G., 1989b, *Tetrahedron Lett.*, en prensa.
- NUDELMAN, N. S., Perez, D. G., 1989c, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 931.
- NUDELMAN, N. S., Doctorovich, F., 1990, *J. Org. Chem.*, en prensa.
- OHE, K., Takanashi, H., Uemura, S., Sugita, N., 1987, *J. Organomet. Chem.*, 326, 35.
- PARSHALL, G., 1980, *Homogeneous Catalysis*, Wiley-Interscience, New York.
- PRI-BAR, I., Buchman, O., 1986, *J. Org. Chem.*, 51, 734.
- PRI-BAR, I., Buchman, O., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 624.

- RATHKE, M. W., Yu, H., 1972, *J. Org. Chem.*, 37, 1732.
- RAUTENSTRAUCH, V., 1987, *Helv. Chim. Acta*, 70, 593.
- RYANG, M., Tsusumi, S., 1961, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 345, 1341.
- RYANG, M., Tsusumi, S., 1962, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 35, 1121.
- SAEGUSA, T., Tsuda, T., Isayama, K., 1970, *J. Org. Chem.*, 35, 2976.
- SCHENK, W., Bergmann, E., 1928, *Ann. Chem.*, 463, 19.
- SCHOLLKOPF, U., Gerhardt, F., 1966, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 5, 664.
- SCHOLLKOPF, U., Gerhardt, F., 1967, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 6, 805.
- SCHLUBACH, H. H., 1919, *Chem. Ber.*, 52, 1910.
- SCHWARTZ, J., 1972, *Tetrahedron Lett.*, 2803.
- SEYFERTH, D., Merola, J. S., Eschbach, C. S., 1978, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 4124.
- SEYFERTH, D., Weinstein, R. M., 1982, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 5534.
- SEYFERTH, D., Weinstein, R. M., Wang, W. L., Hui, R. C., 1983a, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4907.
- SEYFERTH, D., Weinstein, R. M., Wang, W. L., 1983b, *J. Org. Chem.*, 48, 1144.
- SEYFERTH, D., Weinstein, R. M., Wang, W. L., Hui, R. C., Archer, C. M., 1984a, *Isr. J. Chem.*, 24, 167.
- SEYFERTH, D., Hui, R. C., 1984b, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2623.
- SEYFERTH, D., Hui, R. C., 1984c, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5251.
- SEYFERTH, D., Hui, R. C., 1984d, *Organometallics.*, 3, 327.
- SEYFERTH, D., Wang, W. L., Hui, R. C., 1984e, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1651.
- SEYFERTH, D., Hui, R. C., 1985a, *J. Org. Chem.*, 50, 1985.
- SEYFERTH, D., Hui, R. C., Weinstein, R. M., Wang, W. L., 1985b, *Nova Acta Leopold.*, 264, 335.

- SOBOTA, P., Nowak, M., Kramarz, W., 1984, *J. Organomet. Chem.*, 275, 161.
- SOBOTA, P., Nowak, M., 1988, *J. Organomet. Chem.*, 340, 1.
- SPRANGERS, W. J. J. M., van Swieten, A., Low, R., 1974, *Tetrahedron Lett.*, 3377.
- SPRANGERS, W. J. J. M., van Swieten, A., Low, R., 1976a, *Chimia*, 30, 199.
- SPRANGERS, W. J. J. M., Low, R., 1976b, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1895.
- TAMARU, Y., Ochiai, H., Yamada, Y., Yoshida, Z., 1983, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3869.
- TATSUMI, K., Nakamura, A., Hufmann, P., Stauffert, P., Hoffmann, R., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 4440.
- THERIEN, M. J., Trogler, W. C., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5127.
- TRZUPEK, L. S., Newirth, T. L., Kelly, E. G., Nudelman, N. S., Whitesides, G. M., 1973, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8118.
- TSUDA, T., Miua, M., Saegusa, T., 1979, *J. Org. Chem.*, , 44, 3734.
- TSUJI, Y., Ohsumi, T., Kondo, T., Watanabe, Y., 1986, *J. Organomet. Chem.*, 309, 333.
- VITALE, A. A., Doctorovich, F., Nudelman, N. S., 1987, *J. Organomet. Chem.*, 332, 9.
- WAKITA, Y., Noma, S., Maeda, M., Kojima, M., 1985, *J. Organomet. Chem.*, 297, 379.
- WEINSTEIN, R. M., Wang, W. L., Seyferth, D., 1983, *J. Org. Chem.*, 48, 3367.
- WENDER, I., Pino, P., 1977, *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Vol. 2, Wiley-Interscience, New York.
- WITTIG, G., 1949, *Angew. Chem.*, 51, 241.
- YOSHIDA, T., Kambe, N., Murai, S., Sonoda, N., 1986, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3037.
- YOSHIDA, T., Kambe, N., Murai, S., Sonoda, N., 1987a, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 1797.
- YOSHIDA, T., Kambe, N., Murai, S., Sonoda, N., 1987b, *J. Org. Chem.*, 52, 1611.
- YOSHIDA, T., Kambe, N., Ogawa, A., Sonoda, N., 1988, *Phosphorus and Sulfur*, 38, 137.

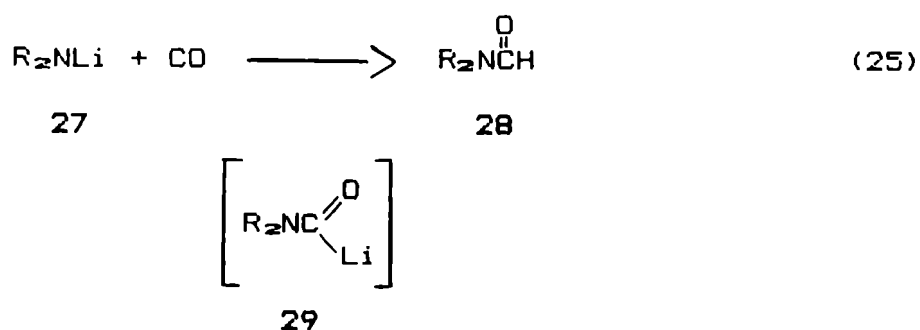
CAPITULO 2

**Carbonilación
de amiduros
de litio.**

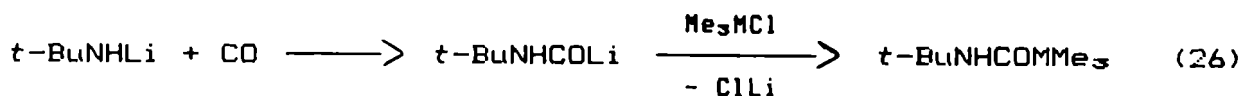
A- INTRODUCCION

Existen numerosas publicaciones del uso de amiduros de litio, 27, como bases pero sobre la reacción de dichos amiduros con CO no hay en la literatura demasiados antecedentes [SCHOLLKOPF, 1976; FLETCHER, 1977; JUTZI, 1971; KILBOURN, 1983].

En todos ellos se informa la obtención de dialquilformamidas, 28, (ec. 25) y se consideró dicho producto como una buena evidencia de la estabilidad del ión "carbamoilo" 29 [RAUTENTRAUSCH, 1979a y b], aunque estudios posteriores en nuestro laboratorio no dan crédito a esta afirmación [PEREZ, 1988; NUDELMAN, 1983].

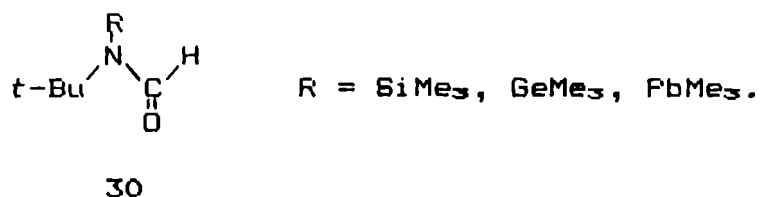


El carbamoíllitio, 29, pudo ser atrapado por adición de electrófilos cuando se emplearon aminas voluminosas [JUTZI, 1971]. Los electrófilos usados fueron del tipo Me_3MCl donde $M = Si, Ge, Sn$, (ec. 26).

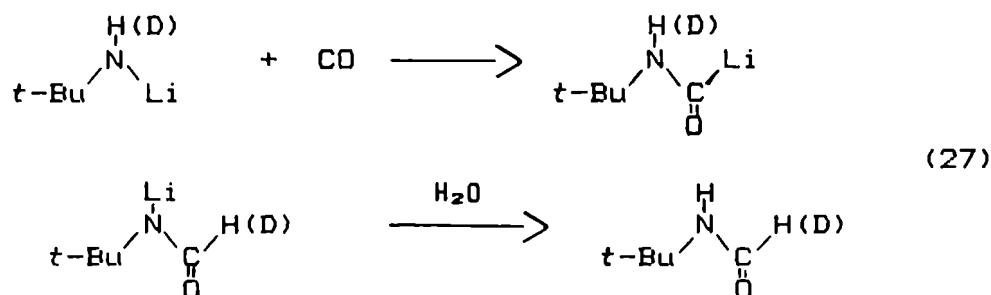


Con otros amiduros se informó la obtención de oligómeros.

Poco después [RAUTENTRAUSCH, 1979b] se estudió dicha reacción determinándose la estructura del producto obtenido que resultó ser una formamida, 30.



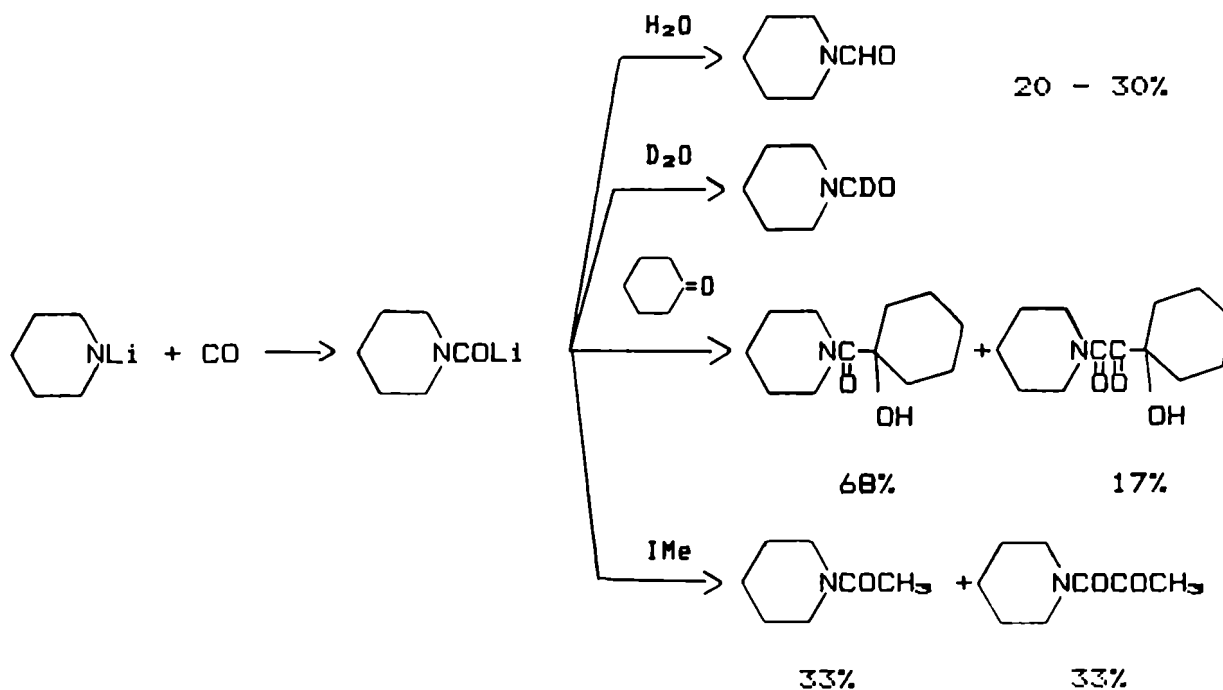
El intercambio H-R se comprobó también por hidrólisis con D₂O y por uso de amina deuterada, (ec. 27).



Los valores de pK_a de los compuestos en cuestión (RNHCHO = 18 [ZABICKY, 1970] y R₂NCHO = 36 [FRASER, 1974]) permiten justificar el intercambio mencionado.

Los mismos autores [RAUTENTRAUSCH, 1979a] han estudiado la carbonilación de dialquilamiduros de litio con las aminas secundarias piperidina y diisopropilamina, pasando CO a una solución 0,6 M de amiduro en DME/THF/hexano a -78°C. Los productos obtenidos para piperidina se indican en el esquema B.

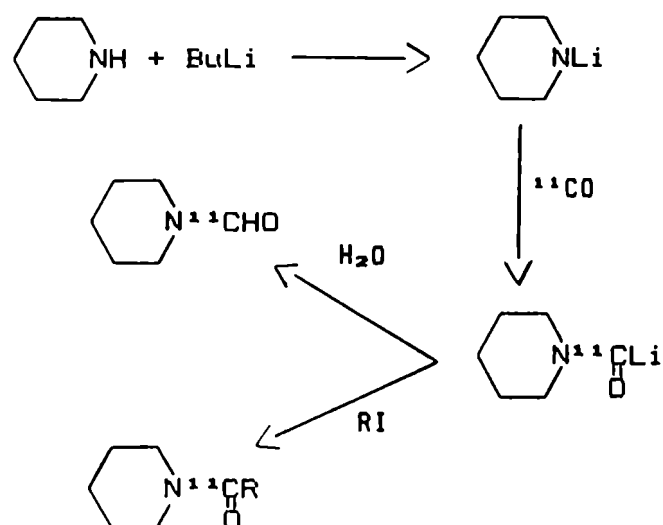
También se informa, pero sin rendimiento, la presencia de hidroximalonamida.



Esquema 8

En el caso de diisopropilamina los productos obtenidos son esencialmente los mismos, aunque se detalla también la obtención de glioxalamida dependiendo de la cantidad de agua empleada en la hidrólisis.

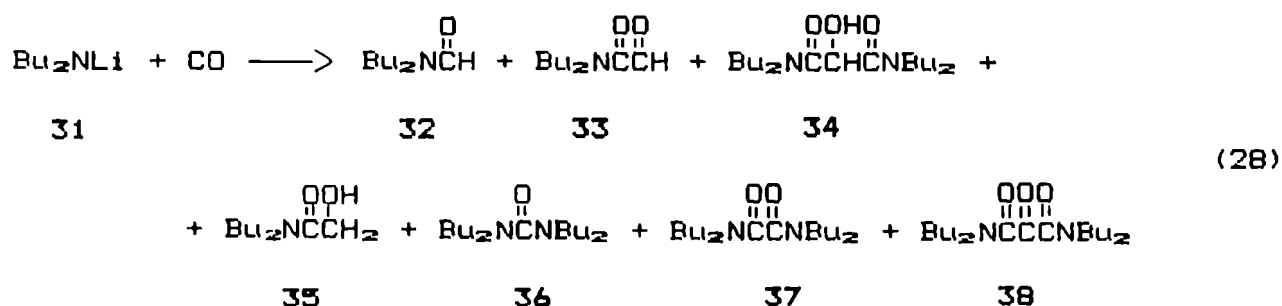
Hacia fines de 1983 se publicó un trabajo [KILBOURN, 1983] donde se informa la preparación de amidas marcadas con ^{13}C en el carbono carbonílico utilizando el método desarrollado en nuestro laboratorio [NUDELMAN, 1983]. Para ello se burbujeó ^{13}CO en He sobre una solución muy diluida (para evitar doble carbonilación) de piperidilamiduro de litio en THF/DME a $-78^{\circ}C$ (esquema 9).



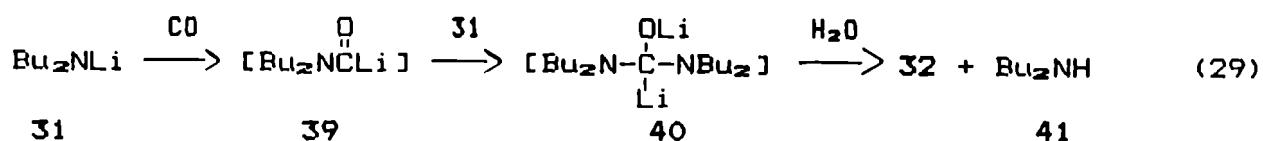
Esquema 9

El mayor desarrollo de la reacción de carbonilación de amiduros de litio fue realizado en nuestro laboratorio [PEREZ, 1984; 1988]. Se trabajó en principio con soluciones 1M de dibutilamiduro de litio, 31, en THF a 0°C y por tratamiento con una corriente de CO se obtuvieron 3 productos principales: N,N-dibutilformamida, 32, N,N-dibutilglioxalamida, 33, y N,N,N',N'-tetrabutilhdroximalonamida (tetrabutiltartronamida), 34, que, globalmente, alcanzan el 90% de los productos de reacción. Además pueden obtenerse, pero en cantidades pequeñas: N,N-dibutilglicolamida, 35, N,N,N',N'-tetrabutilurea, 36, N,N,N',N'-tetrabutiloxalamida, 37, y N,N,N',N'-tetrabutilcetomalonamida, 38, (ec. 28) [NUDELMAN, 1981; 1983].

Se estudió la reacción bajo diversas condiciones: solventes, cosolventes (tabla 2), concentración inicial de amiduro, concentración inicial de amina (tabla 3), temperatura, concentración de CO, presencia de sales de litio, de oxígeno, etc [PEREZ, 1988].



A través de estas experiencias pudo comprobarse que **32** no se obtiene a partir del primer intermediario formado en esta reacción (el carbamoflilitio correspondiente, **39**), sino que se forma por la hidrólisis de un segundo intermediario, **40**, resultante de la adición de amidouro al carbamofilo, (ec. 29).



Una evidencia de la formación del intermediario **40** es la obtención de **36**, por oxidación de la mezcla de reacción, previa a la hidrólisis, reacción que se estudió con más detalles en esta Tesis (ec. 30).



Tabla 2: Reacción de dibutilamido de litio con CO. Efectos de solvente.

Solvente	Rendimiento %		
	32	33	34
Hexano	5,6	46,8	45,5
Hexano-THF (3,5:0,5)	7,8	42,5	45,0
Eter	16,9	67,0	12,7
Hexano-THF (1:1)	14,8	78,9	
THF	12,4	79,4	
THF-DABCO (12:1)	1,9	45,3	48,3
THF-HMPT (5:1,0)		89,6	7,5
THF-HMPT (4:0,8)		89,6	7,0
THF-HMPT (4:1,2)		90,0	5,3
THF-HMPT (4:2,0)		97,0	<2,0
THF-HMPT (4:4,0)		100,0	

La tabla 2 muestra la variación de los productos obtenidos con el cambio del medio de reacción. Es posible observar un aumento gradual de 32 con la polaridad del solvente hasta obtener rendimientos casi cuantitativos con agregado de HMPT. Ambos efectos estarían aumentando la velocidad de inserción de una segunda molécula de CO a expensas de la adición de más 31 para dar 32.

En el primer caso, por aumento de la polaridad aumenta la concentración de CO en solución mientras que el HMPT, al ser un buen complejante del litio [JACKMAN, 1988] aumenta el carácter carbaniónico del carbamilo prefiriéndose la adición sobre CO a la

adición de amiduro.

Tabla 3: Reacción de dibutilamiduro de litio con CO en THF. Efecto de la relación [amina] : [amiduro].

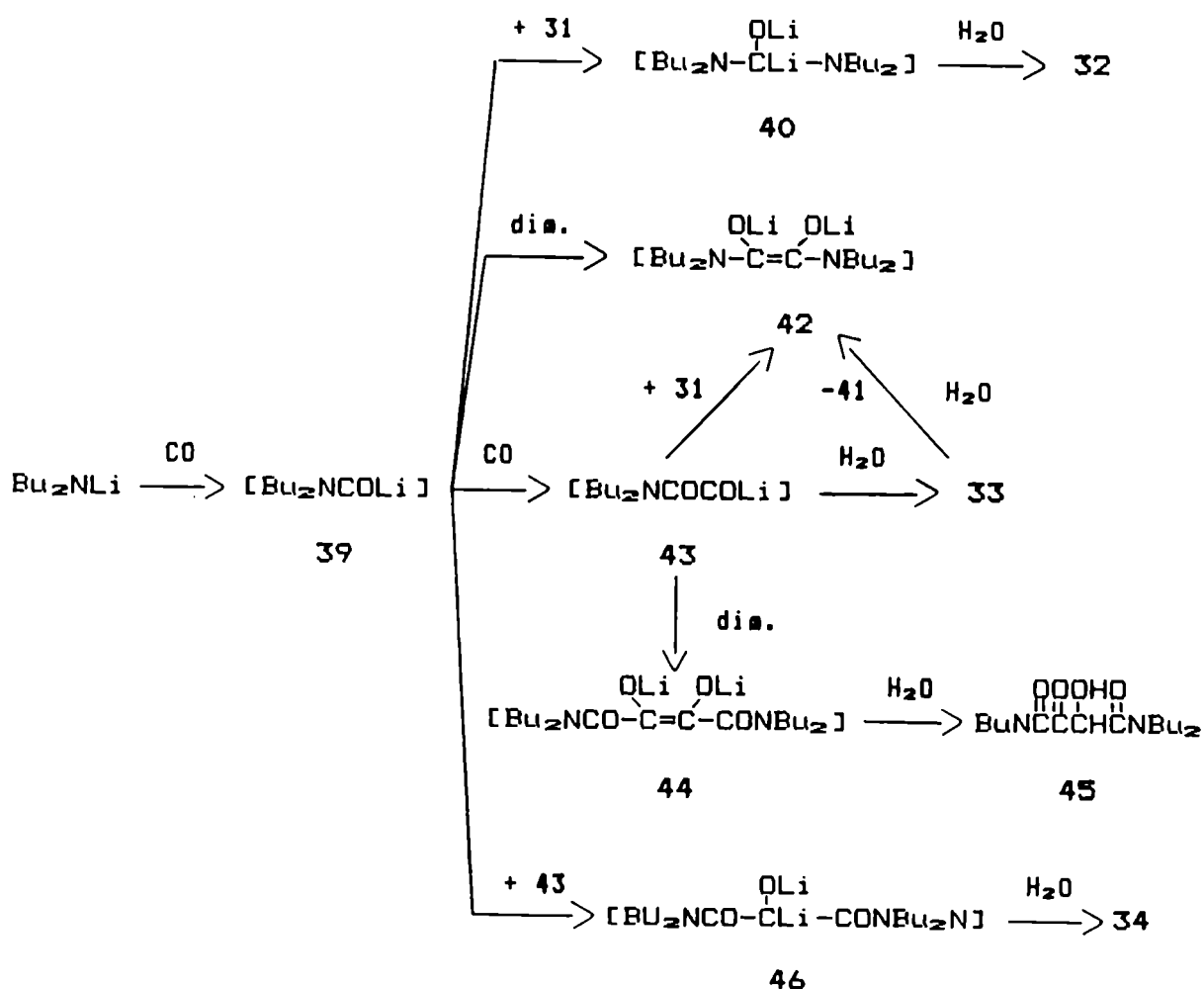
Amina	[amina]/[LiNBu ₂]	Rendimiento %		
		32	33	34
Bu ₂ NH	0,17		14,7	85,3
	0,21	3,8	14,6	81,6
	0,25	5,3	25,6	69,1
	0,29	3,9	22,7	73,4
	0,42	5,6	41,4	53,0
	0,47	5,1	52,4	42,5
	0,76	14,8	85,2	
	0,78	6,0	94,0	
	0,97	6,8	78,4	14,8
	1,10	9,4	83,2	7,4
Bu ₃ N ^a	0,30	10,9	14,4	74,8
	1,15	13,7	14,0	72,2
	1,24	9,9	16,3	73,8

^a [HNBu₂]/[LiNBu₂]= 0,2

De la tabla 3 se observa una fuerte dependencia de la composición de la mezcla de productos de reacción con la proporción de amina presente. También se observa claramente que el agregado de tributilamina no tiene un efecto similar al de la dibutilamina,

41. De esto puede concluirse que el protón amínico es esencial en la participación de la amina en la reacción, la que intervendría ya sea a través de un intercambio ácido-base o en la formación de uno o varios complejos intermediarios.

Estos resultados junto con otros inicialmente estudiados en este laboratorio [PEREZ, 1984; 1988] y continuados en la presente Tesis concluyen en postular un mecanismo para esta reacción, el cual se detalla en el esquema 10.



Esquema 10

Finalmente, se carbonilaron en condiciones similares a las usadas con dibutilamido de litio, los amidos de las siguientes aminas: diciclohexilamina, 47, ciclohexilisopropilamina, 48, y dipentilamina, 49, y se obtuvieron resultados esencialmente semejantes.

El propósito de esta Tesis fue:

- * estudiar la influencia que ejerce sobre los productos de la reacción la amina libre presente en el medio de la misma.
- * comprobar todos y cada uno de los pasos propuestos en el mecanismo antes mencionado.
- * estudiar la síntesis de compuestos obtenidos por oxidación previa a la hidrólisis (lo que da lugar a ureas y cetomalonamidas en forma sencilla y con altos rendimientos).
- * generalizar a todo tipo de aminas secundarias la reacción de inserción de CO.

Un tipo de aminas que no había sido estudiado en nuestro laboratorio son las aminas cíclicas: piperidina, 50, y morfolina, 51. Resultados anómalos respecto a los obtenidos con dibutilamina hicieron interesante la búsqueda de las diferencias provocadas por un diferente entorno al grupo NH.

B- REACCIONES DE CARBONILACION

I- Reacciones de dibutil, dicitclohexil y ciclohexilisopropilamiduros de litio con CO

Como primera parte de este trabajo, se realizaron estudios con dibutilamiduero de litio, 31, dicitclohexilamiduero de litio, 52, y ciclohexilisopropilamiduero de litio, 53, con el fin de determinar la influencia de la amina libre sobre el mecanismo de la reacción. De esta manera, al conocer más detalles sobre el transcurso de la misma, es posible optimizar condiciones para lograr hacerla sintéticamente útil, dirigiendo las reacciones paralelas hacia la obtención de productos específicos.

Realizando una gráfica con los valores que se presentaron en la tabla 3 (figura 1) se observa que a partir de un valor de 0,7 para la relación amina/amiduero se produce un *plateau* donde el producto mayoritario es la dibutilglioxalamida, 33. A valores pequeños de dicha relación, el producto principal es tetrabutiltartronamida, 34.

En la búsqueda de pruebas que permitan sacar conclusiones valederas acerca del "efecto amina" se siguió la reacción de carbonilación de dibutilamiduero de litio, 31, a lo largo del tiempo para valores altos y bajos de contenido inicial de amina (tablas 4 y 5 respectivamente).

Figura 1: Reacción de Bu_2NLi con CO en THF a 0°C con distintas relaciones iniciales de $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]$.

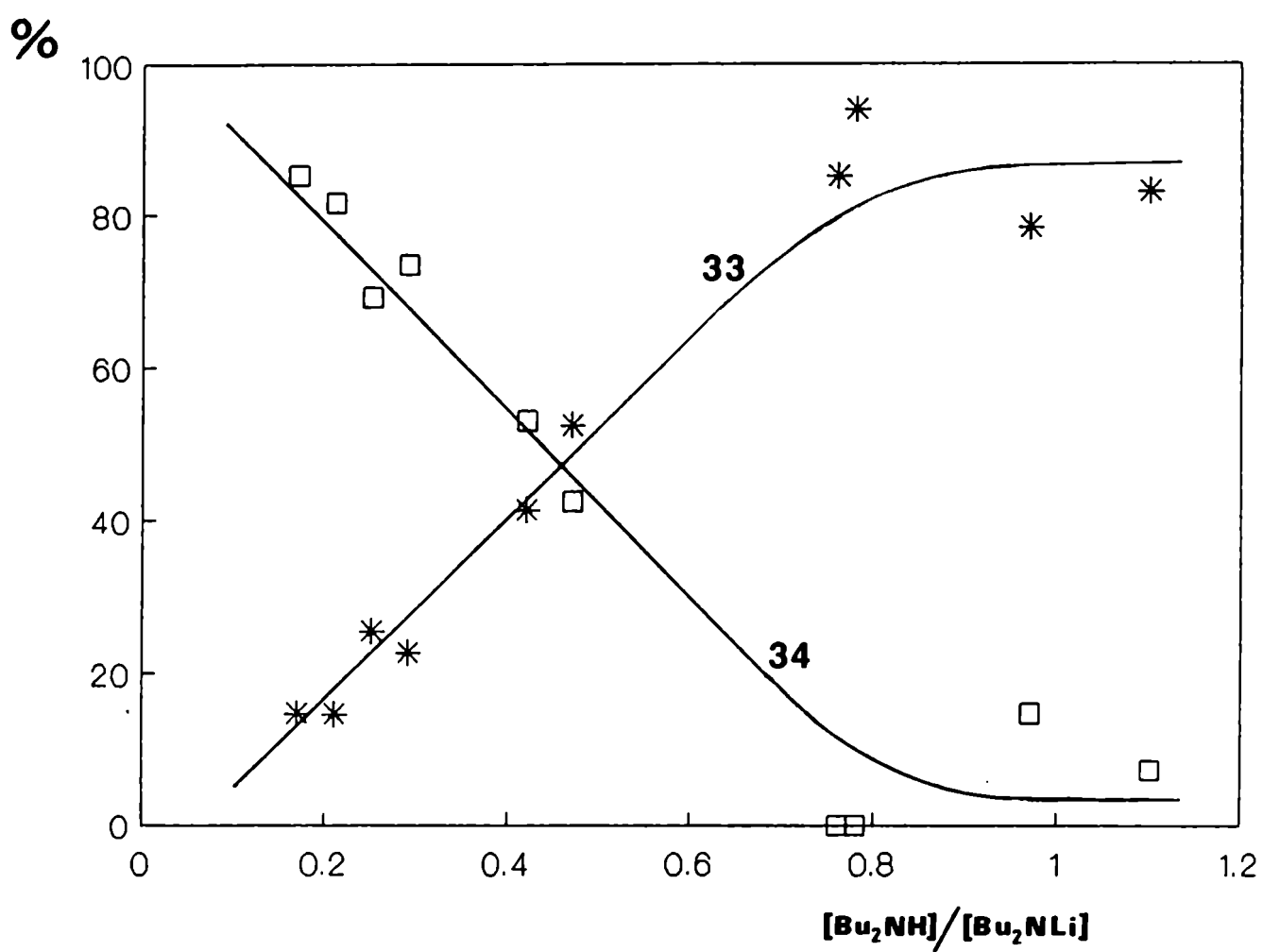


Tabla 4: Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu_2NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]=0,8$.

tiempo (min)	%41	%32	%33	%34
0,17	70	30	-	-
0,67	57.7	38.5	3.8	-
1,33	37.5	20.8	41.7	-
2,83	32	18	50	-
5	18	14.4	64.7	2.9
7	14.3	10.2	61.2	14.3
11	13.5	9.6	59.6	17.3
15	13.5	9.6	57.7	19.2
24	13.5	9.6	57.7	19.2
45	13.5	9.6	57.7	19.2

De la tabla 4 se observa que con contenido inicial de amina alto, los productos de la reacción alcanzan sus porcentajes finales cerca de los 10 minutos de comenzada la corriente de CO . En estas condiciones, el producto principal es 33. En la figura 2 se representa gráficamente esta situación.

Tabla 5: Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu₂NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de [Bu₂NH]/[Bu₂NLi] = 0,2.

tiempo (min)	%41	%32	%33	%34
0,17	95	5	-	-
0,66	93	7	-	-
1,83	70.2	28.5	1.3	-
3,17	61	19.6	8.5	10.9
5,33	40.5	13.4	10.7	35.4
8,92	19	14.1	18.3	48.6
14	12.4	10	16.8	60.8
20,67	9.8	5.4	15.3	69.5
29,83	7.8	4.9	13.1	74.2
37,33	7.9	4.9	12.8	74.4

Cuando el contenido inicial de amina es bajo (tabla 5) la reacción alcanza sus valores finales a alrededor de los 20 minutos o sea que en este caso la carbonilación transcurre en forma más lenta. A diferencia de situación anterior (tabla 4) el producto principal es 34. Representando concentración de productos y reactivos vs. tiempo se puede visualizar mejor el proceso (figura 3).

Figura 2: Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu_2NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]=0,8$.

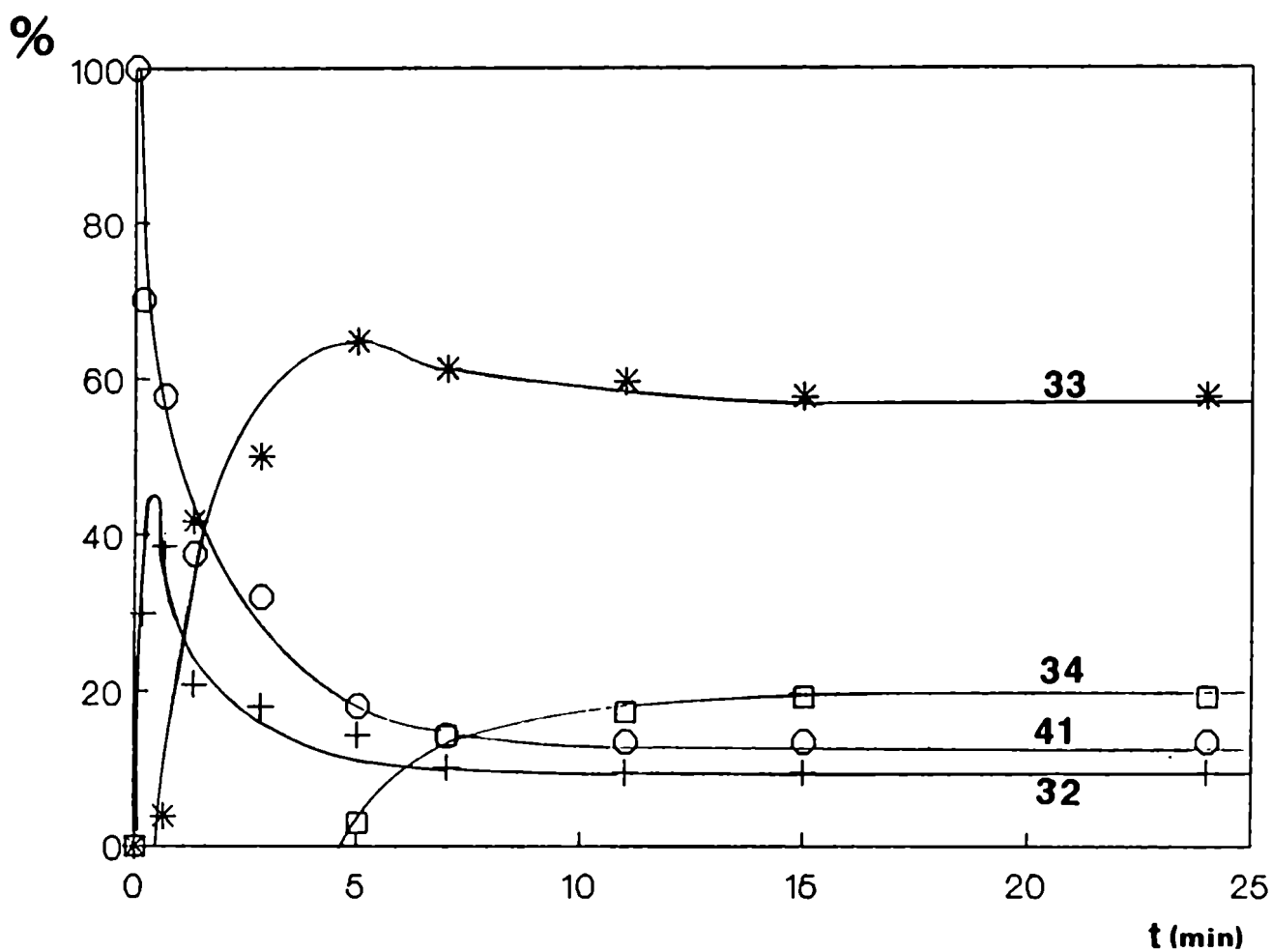
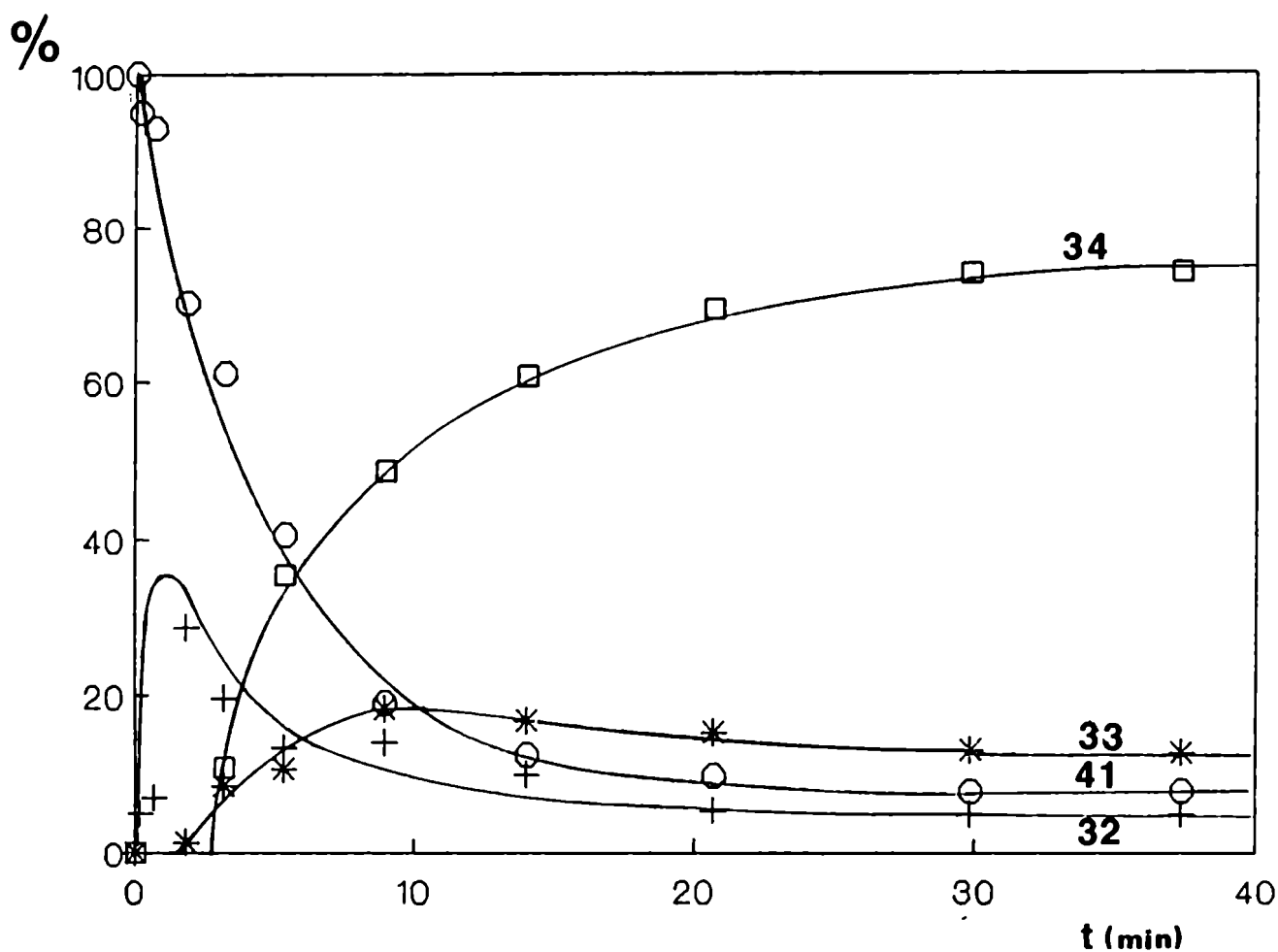


Figura 3: Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu_2NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de $[\text{Bu}_2\text{NH}]/[\text{Bu}_2\text{NLi}]=0,2$.



La aparición de glioxalamida tiene un pequeño tiempo de inducción que coincide con el máximo de formamida. Algo similar ocurre con la tartronamida, la cual comienza a aparecer cuando 33 está próxima a alcanzar su máximo valor. Con estos resultados se pone de manifiesto que no se está en presencia de un proceso sencillo sino que existirían una serie de reacciones consecutivas y de equilibrios en los cuales la amina juega un papel importante, ya sea a través de su hidrógeno (interviniendo en reacciones ácido-base o en uniones hidrógeno) o del nitrógeno (coordinando al litio, actuando de donador de electrones).

La aplicación en síntesis orgánica desarrollada en la presente Tesis es, en primer lugar, la base de un método sencillo y rápido para la obtención con altos rendimientos de dialquilformamidas, 28, dialquiglioxalamidas, 54, y tetraalquiltartronamidas, 55, (ec. 31, tabla 6), a partir de las aminas correspondientes. El estudio realizado sobre la influencia de diversas variables permitió, además, extender la utilidad sintética de las reacciones de carbonilación más allá de los alcances de la ecuación 31; se procuraron así métodos para la obtención de otros compuestos difícilmente accesibles por otras rutas.

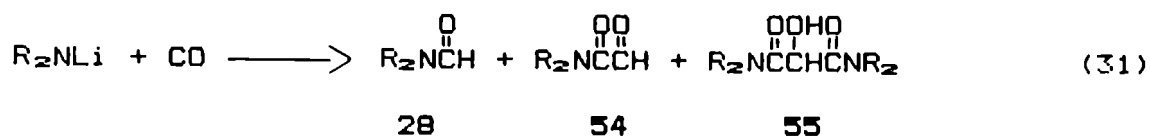


Tabla 6: Optimización de rendimientos de los tres productos principales de la reacción de carbonilación a 0°C.

Amiduro	Solvente	[R ₂ NH]/[R ₂ NLi]	%28	%54	%55
31 ^a	THF	0,8	53,5	43,4	3,1
31	THF	0,15	-	15,3	84,7
31	HMPT	0,8	-	100	
52	THF-BrLi	0,8	90,5	8,4	1,1
52	THF	0,2	-	9,9	90,1
52	THF-HMPT	0,8	7,2	87,6	5,2
53	Hexano	0,2	11,6	8,4	80
53	THF-hexano	0,8	66,3	30,3	3,4

^a Reacción llevada a cabo a T= -78°C

El efecto del HMPT de aumentar la velocidad de inserción de una segunda molécula de CO y por consiguiente favorecer la obtención de glioxalamida ya fue discutido (cap. 2A). El aumento de tartronamida por disminución del contenido inicial de amina libre también se comentó en los párrafos anteriores y es este resultado (el "efecto amina") que prácticamente motivó los estudios de esta Tesis y se tratará de explicar a lo largo de la misma. Finalmente, es interesante el efecto que causa el agregado de BrLi de aumentar el porcentaje de formamida a expensas de los restantes productos de la reacción. Collum y col. [DE PUE, 1988] también notaron que

la adición de esta sal a una mezcla de difenilamina y BuLi afectaba el mecanismo de la reacción de dicho amiduro con bromuro de butilo aumentando la velocidad y la selectividad de dicha reacción.

Teniendo en cuenta estos valores óptimos encontrados, se llevaron a cabo las reacciones antes mencionadas, las cuales, además del alto valor sintético, sirvieron de pruebas para la elucidación del mecanismo de la reacción de carbonilación.

Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis

Además de los tres productos principales de la reacción (ec. 31) se enumeraron otros (ec. 28) que estaban presentes ocasionalmente en bajos rendimientos. Estos se evitaron con un cuidadoso manejo de las condiciones experimentales ya que en su mayoría provenían de reacciones secundarias causadas por algún agente externo a los reactivos utilizados.

Sin embargo, desde el punto de vista sintético, resultó interesante estudiar la manera de producir dichos compuestos secundarios con altos rendimientos ya que en la mayoría de los casos son difíciles de sintetizar por otros medios. En particular, pueden obtenerse *ureas* (56, tabla 7) y *cetomalona*midas (57, tabla 7) por agregado *ex profeso* de O₂ antes de hidrolizar la mezcla de reacción de carbonilación (ec. 32) [NUDELMAN, 1990].

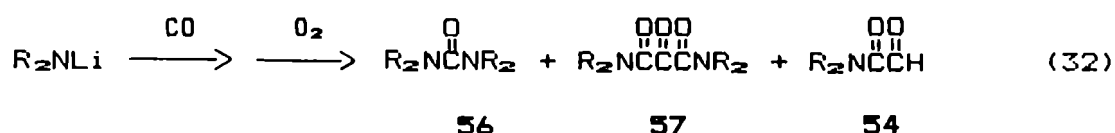


Tabla 7: Síntesis de ureas, 56, y cetomalonamidas, 57, por reacción de amiduros de litio con CO a 0°C y posterior oxidación.

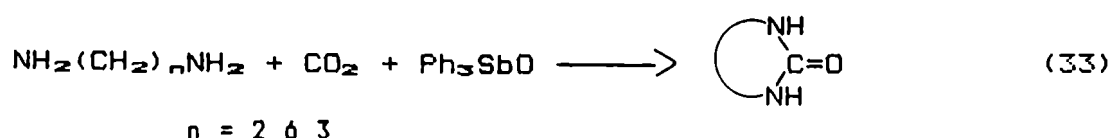
Amiduro	Solvente	[R ₂ NH]/[R ₂ NLi]	%56	%57	%54
31	THF	0,8	44,7	36,5	18,8
31	THF	0,15	-	92,9	7,1
52	THF-BrLi	0,8	66	30,8	3,2
52	THF	0,2	-	96,2	3,8
53	Hexano	0,2	9,5	84,5	6
53	THF-hexano	0,8	68,8	7,8	23,4

En todos los casos de la tabla 7, además de los productos de oxidación, existe un residuo de glioxalamida, 54, que no es convertido a ningún otro producto. Se observa también, que los mayores rendimientos de urea provienen de las reacciones en las cuales se obtiene un alto porcentaje de formamida por hidrólisis simple de la mezcla de reacción. Cuando esta hidrólisis produce grandes rendimientos de tartronamida, la oxidación previa a la hidrólisis conduce a altos valores de cetomalonamida.

A través de estos resultados, no es adelantarnos mucho suponer que los productos principales de nuestra reacción se producen a través de intermediarios más complejos que posibilitan la formación de otras sustancias por el solo hecho de modificar una variable experimental. Esto nos da idea del inmenso potencial

sintético que tenemos en el sistema en estudio.

No existen métodos generales adecuados para la síntesis de ureas N,N'-disustituidas. Estas se preparan usualmente por reacción de isocianatos o fosgeno con aminas ó por carbonilación de aminas o nitrocompuestos en presencia de complejos de metales de transición o por carbonilación oxidativa de aminas con diversos agentes oxidantes [DIECK, 1975; GIANNOCCARD, 1987; SHELUDYAKOV, 1980; WILLIAMS, 1987; TSUDA, 1972]. Una reacción muy sencilla para sintetizar ureas cíclicas con altos rendimientos involucra compuestos de antimonio (ec. 33) [NOMURA, 1987].

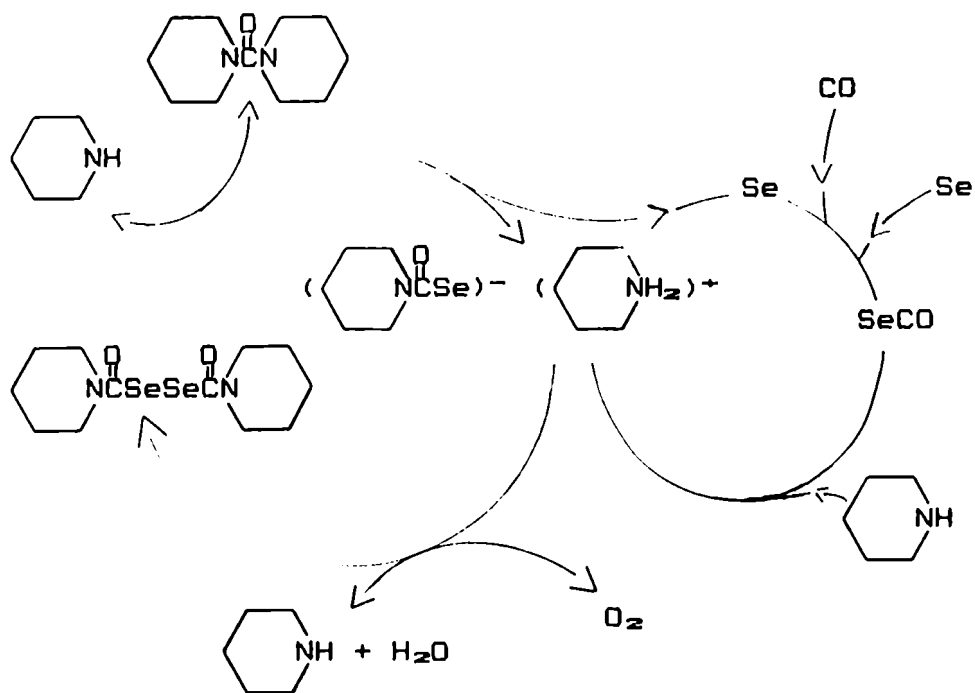


Sin embargo, los estudios más recientes involucran la carbonilación oxidativa de aminas con CO y O₂ en presencia de sistemas catalíticos de metales tales como Pd o Rh [GIANNOCCARD, 1987; OZAWA, 1985]. Pero uno de los mejores resultados se obtiene usando catalizadores de selenio. El Se reacciona con CO (esquema 11) y la amina para dar un intermediario carbamoselenoato el cual rinde biscarbamoíl-selenuro en presencia de O₂. La aminólisis de este último produce urea regenerando el catalizador [FUJIWARA, 1989].

Por otra parte, existen muy pocos trabajos sobre la síntesis de α-cetomalonamidas [MALMBERG, 1983] y ninguno de ellos involucra carbonilación de aminas. Es más, salvo la tetrabutílcetomalonamida, las restantes no estaban registradas en la literatura.

Los resultados de la tabla 7 muestran que éstas pueden obtenerse en forma sencilla y con altos rendimientos utilizando el

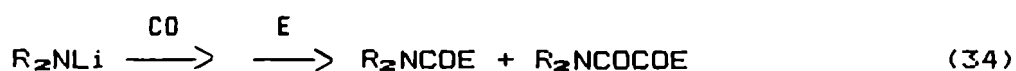
método desarrollado.



Esquema 11

Reacción de carbonilación con agregado posterior de electrófilos.

Por agregado de electrófilos (E) a la mezcla de reacción una vez finalizada la absorción de CO, sería posible obtener interesantes compuestos de adición de mono y di carbonilación si los intermediarios litiados correspondientes estuvieran presentes en el medio de dicha reacción (ec. 34).



Desafortunadamente desde el punto de vista sintético, pero no mecanístico, con halogenuros de alquilo el único producto de adición observable que se encuentra junto a los productos normales de reacción, corresponde a la amina terciaria. Sin embargo, cuando el electrófilo es una cetona (por ejemplo ciclohexanona) los productos de adición se observan pero con resultados aleatorios y sólo en presencia de un alto contenido de amina libre. Así, para 31 y 53 el producto mayoritario es el correspondiente a la doble carbonilación mientras que con 52 se obtiene principalmente el compuesto monocarbonilado.

Para examinar la validez de los resultados obtenidos en la reacción de carbonilación frente a otras aminas secundarias de especiales características, se probó la misma con morfolina y piperidina. El curso de la reacción que siguen estos amiduros es bastante distinto del observado con las aminas descriptas hasta ahora.

II- Reacción de morfolilamiduro de litio con CO

El morfolilamiduro de litio, 58, reviste la particularidad de tener una solubilidad relativamente baja en THF respecto de los amiduros ya mencionados y, al mismo tiempo, los productos que de él derivan presentan una alta solubilidad en agua, por lo que fue necesario prestar una especial atención a las condiciones de hidrólisis para no perder grandes cantidades de productos. Además, la morfolina es sumamente reactiva, lo que imposibilita su determinación por métodos clásicos (ej. reactividad diferencial frente a

IME) estando ambas sustancias (amina y amiduro) presentes en la misma mezcla de reacción.

La primera sorpresa fue que, de todos los posibles productos de reacción mencionados para dibutilamiduro de litio (ec. 28), realizando la carbonilación en condiciones standard (THF, 0°C) el único producto que se obtuvo fue morfolilformamida, 59, junto a una cantidad similar de la amina inicial.

Se probó la reacción a distintas temperaturas (tabla 8). El efecto de la temperatura no es muy importante en cuanto al porcentaje relativo de los productos. En un rango de más de 100°C, no se observa prácticamente variación en la naturaleza y porcentajes de productos obtenidos

Tabla 8: Reacción de carbonilación de morfolilamiduro de litio a distintas temperaturas.

T(°C)	%59	%51
25	39	52*
0	43	57
-78	45	55

* se observan productos de descomposición

La concentración inicial de amiduro tampoco tiene un efecto notable sobre los porcentajes de morfolilformamida obtenidos (tabla 9).

Tabla 9: Reacción de carbonilación de morfolilamiduro de litio a distintas concentraciones iniciales de amiduro.

conc. (M)	%59	%51
0,62	43	57
0,55	42	58
0,53	44	56
0,47	47	53
0,31	40	60
0,12	35	65

Concentraciones superiores a 0,62 M son muy difíciles de obtener debido a la solubilidad de amiduro. Cuando la molaridad es cercana a 0,5 se observa que la relación 59 : 51 es aproximadamente 1, dentro de las pequeñas diferencias relacionadas con el contenido de humedad del solvente utilizado. Este último efecto se hace más importante cuando la dilución es mayor.

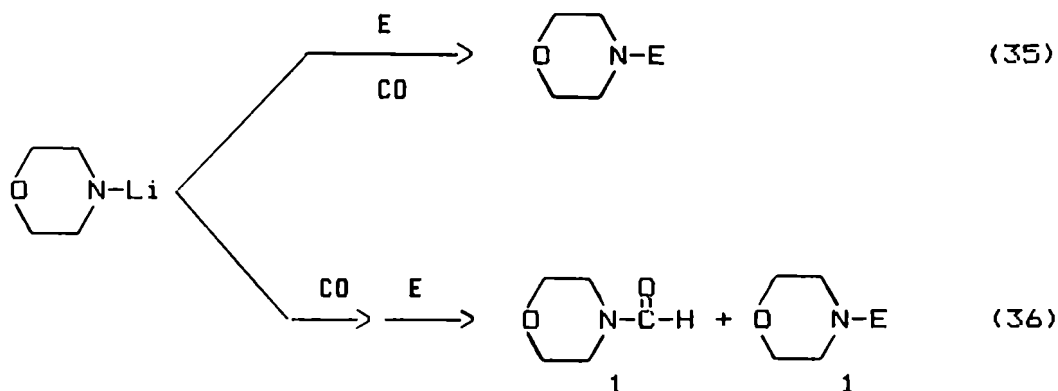
Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis

Se siguió aquí el mismo procedimiento que para los amiduros ya tratados pero los resultados obtenidos fueron nulos respecto de la síntesis de ureas o cetomalonamidas.

Esto nos lleva a pensar que, junto con la existencia de un solo producto (no existe doble carbonilación) el mecanismo por el cual transcurre esta reacción de carbonilación difiere del mecanismo postulado [PEREZ, 1988] para las aminas 41, 47, 48.

Reacción de carbonilación con agregado de electrófilos

A la vista de la obtención de 59 como único producto de la reacción y de la no formación de urea por oxidación previa a la hidrólisis, se propuso la existencia de un intermediario carbamóilico del tipo 29. Con el fin de atrapar dicho intermediario y de aprovecharlo con propósitos sintéticos, se agregaron una serie de electrófilos, a saber: IMe, ciclohexanona, BuBr, PhBr, cloruro de benzoílo, cloruro de acetilo. Esto se realizó de dos formas distintas: en algunos casos, al mismo tiempo que la corriente de CO, y en otros, una vez finalizada la absorción del gas. En ninguno de los ensayos se obtuvieron los resultados esperados. Para el agregado conjunto del electrófilo (E) con el CO se observó la adición del E al amiduro (ec. 35). Cuando el agregado fue posterior a la reacción de carbonilación, la cantidad de formamida resultó invariable respecto de la reacción con CO en condiciones normales (ec. 36) mientras que sí hubo adición del E al resto de amina que se observa en la reacción.



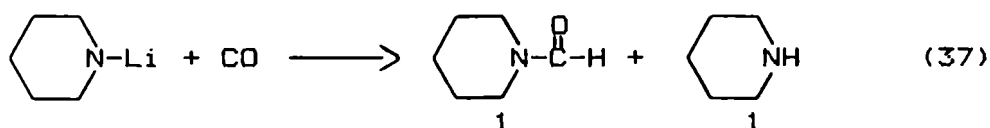
De estos resultados se concluye que el supuesto carbamoilo no está presente como tal en el medio de la reacción pero tampoco es probable, por todos los resultados ya mencionados anteriormente, que el intermediario sea del tipo propuesto para la reacción de carbonilación de dibutilamido de litio (intermediario 40).

Es indudable que existe una fuente de hidrógeno distinta de la proveniente de la hidrólisis, que provoca la formación de morfollformamida antes de finalizar la reacción. Es de hacer notar también que, en ningún caso, el porcentaje de 59 obtenido supera el 50% y siempre va acompañado de una cantidad similar de amina.

¿Qué papel juega acá la amina libre presente? A este punto queríamos llegar. ¿Es posible que diferencias estructurales entre las aminas utilizadas provoquen las distintas variaciones observadas en la reacción de carbonilación? Las respuestas a estos interrogantes fueron encontradas luego de estudios sobre el estado de agregación de los amiduros de litio (cap. 4), las propiedades ácido-base de las aminas involucradas (cap. 3) y experimentos adicionales tales como hidrólisis con D₂O (cap. 5), a través de los cuales se pudieron elucidar los distintos mecanismos por los cuales transcurre la reacción en cuestión.

III- Reacción de piperidilamiduro de litio con CO

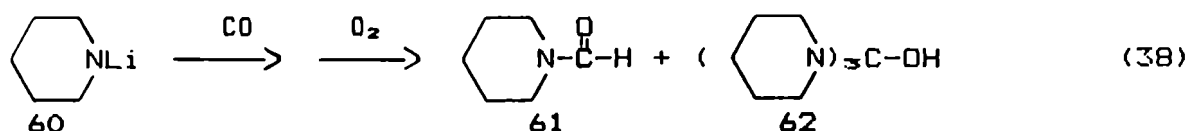
El piperidilamiduro de litio, 60, al igual que los demás amiduros, es un producto sólido blanco, insoluble en hexano y bastante soluble en THF. En general, los productos derivados son solubles en agua. Por pasaje de una corriente de CO, al igual que lo que sucedió con 58, el producto principal de la reacción fue la piperidilformamida, 61, acompañada por cantidades similares de amina (ec. 37).



Rautentrausch [RAUTENTRAUSCH, 1979a], estudió preliminarmente esta reacción llegando a concluir, a través de reacciones con electrófilos y D₂O, que el carbamóilo correspondiente estaba presente en el medio de reacción (esquema B, cap. 2A). Sin embargo, los resultados postulados son bastante confusos y pueden ser discutidos. Nuestros resultados con este amiduro son los siguientes:

Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis

Se procedió de manera similar a la ya presentada y, en este caso, a diferencia de los anteriores, se obtuvo un alcohol terciario: tripiperidilcarbinol, 62, en proporción 2:1 de piperidilformamida respecto de la cantidad de alcohol (ec. 38).

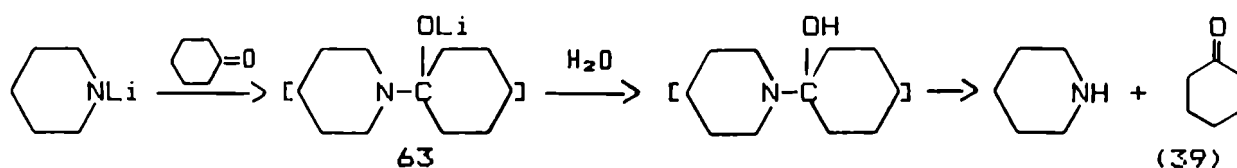


Esto está indicando que parcialmente se formaría urea la cual reaccionaría con 60, presente en el medio de reacción, para dar el alcohol, 62. Por otro lado, otra porción de la mezcla seguiría el camino visto para la morfolina dando 61.

Reacción de carbonilación con agregado de ciclohexanona

El agregado conjunto de ciclohexanona y CO al piperidil-amiduro de litio, no produce efecto en la reacción dando como resultado 61 (aunque con menor rendimiento), 50 y ciclohexanona.

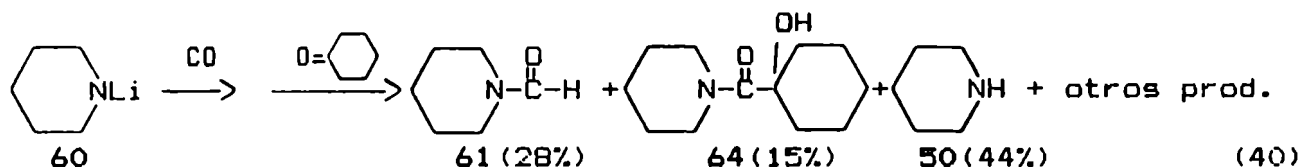
El menor rendimiento de 61 estaría relacionado con la disminución de la cantidad de amiduro presente, probablemente debida a la reacción de éste con la ciclohexanona. Sin embargo, este producto de adición no se observa ya que el compuesto sería una carbinolamina la cual es muy inestable y se descompone fácilmente en los reactivos iniciales (ec. 39).



La existencia del intermediario 63 fue comprobada por RMN¹³C.

Por agregado de ciclohexanona a la mezcla de carbonilación luego de finalizada la absorción de CO, se obtuvo el producto de

adición del carbamóilo al carbonilo cetónico, junto con piperidina y piperidilformamida (ec. 40).



Nuevamente se observa que existen dos caminos de reacción, en este caso uno corresponde a la formación de 61, y el otro a la obtención de 64.

Desde el punto de vista sintético, se obtienen productos de relativa complejidad en forma sencilla, aunque los rendimientos no sean excelentes. Por otra parte, los aportes a la investigación del mecanismo, son realmente relevantes (ver capítulo 5).

IV- Tiempos de reacción

Es interesante la comparación de velocidades de formación de los amiduros estudiados y de la carbonilación de los mismos (tabla 10).

De los resultados de la tabla 10 se puede concluir que, en principio, la velocidad de carbonilación es acorde con el impedimento estérico en torno al átomo de litio además de otros factores como ser el estado de agregación y las propiedades ácido-base de las especies involucradas, los cuales se desarrollarán en los próximos capítulos de esta Tesis. En el caso del morfolilamiduro de

litio, 58, la presencia del oxígeno favorece la reactividad tanto por la atracción electrónica que ejerce sobre el nitrógeno, como por efectos de coordinación.

Tabla 10: Velocidades de formación y de carbonilación de amiduros de litio.

Amiduro	$t_{form.}^a$	$t_{1/2 carb.}^b$ (min)
58	inst.	2,3
60	30 min	6,5
31	inst.	7-9 ^c
52	1 min	20
53	sol.	14,8

^a Tiempo transcurrido desde el agregado de la amina al BuLi hasta la precipitación del amiduro.

^b Tiempo transcurrido en absorber la mitad del CO consumido en la reacción.

^c Depende del contenido inicial de amina.

Similares apreciaciones pueden hacerse en cuanto a la velocidad de formación de los amiduros. En esta reacción no está involucrada solamente la acidez de hidrógeno amínico sino también la posibilidad de coordinación de las especies en juego, lo cual influye en el estado de agregación y en la solubilidad de los amiduros formados.

Referencias

- DE PUE, J. S., Collum, D. B., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5524.
- DIECK, H. A., Laine, R. M., Heck, R. F., 1975, *J. Org. Chem.*, 40, 2819.
- FLETCHER, A. S., Smith, K., Swaminathan, K., 1977, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1881.
- FRASER, R. R., Hubert, P. R., 1974, *Can. J. Chem.*, 52, 185.
- FUJIWARA, S., Miyoshi, N., Agawa, A., Kambe, N., Sonoda, N., 1989, *J. Physical Org. Chem.*, 359.
- GIANNOCCARO, P., Fannacciulli, E., 1986, *Inorg. Chim. Acta*, 117, 69.
- GIANNOCCARO, P., 1987, *J. Organometal. Chem.*, 336, 271.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., Smith, B. D., Willard, P. G., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6058.
- JUTZI, P., Schroeder, F. W., 1971a, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 10, 339.
- KILBOURN, M. R., Jerabek, P. A., Welch, M. J., 1983, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 861.
- MALMBERG, W. D., Voss, J., Weinschneider, S., 1983, *Liebigs Ann. Chem.*, 1964.
- NOMURA, R., Yamamoto, M., Matsuda, H., 1987, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26, 1056.
- NUDELMAN, N. S., Perez, D., 1981, *An. Asoc. Quim. Argent.*, 69, 195.
- NUDELMAN, N. S., Perez, D., 1983, *J. Org. Chem.*, 48, 133.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E. S., Perez, D. G., 1990, *Synthesis*, en prensa.
- OZAWA, F., Soyana, H., Yanagihara, H., Aoyama, T., Takino, H., Izawa, K., Yamamoto, T., Yamamoto, A., 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3235.
- PEREZ, D. G., 1984, Tesis Doctoral.
- PEREZ, D. G., Nudelman, N. S., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 408.
- RAUTENTRAUSCH, V., Joyeaux, M., 1979a, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18, 83.

- RAUTENTRAUSCH, V., Joyeaux, M., 1979b, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18, 85.
- SCHOLLKOPF, V. S., 1976, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 15, 293.
- SHELUDYAKOV, Yu. L., Golodov, V. A., Sokolkii, D. V., 1980, *Chem. Abstr.*, 92, 28117k.
- TSUDA, T., Isegawa, Y., Saegusa, T., 1972, *J. Org. Chem.*, 37, 2670.
- WILLIAMS, G. D., Whittle, R. R., Geoffroy, G. L., Rheingold, R. L., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3936.
- ZABICKY, J., 1970, *The Chemistry of Amides*, Wiley-Interscience, New York, 188.

CAPITULO 3

Equilibrios de
transferencia protónica
de aminos secundarias y
amidos de litio
en THF.

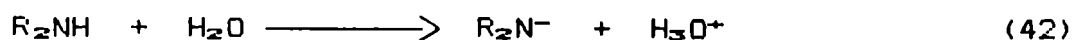
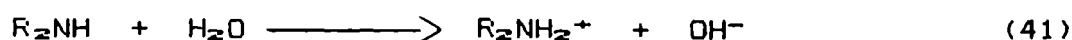
Los estudios sobre la carbonilación de amiduros de litio en THF que fueron presentados en el capítulo anterior, indican que la presencia de amina libre en el reactivo ejerce un importante efecto en los porcentajes de los productos de dicha reacción.

Esto hace suponer que en el mecanismo entra en juego no sólo la posibilidad de que el nitrógeno, por su par de electrones libre, actúe como ligando del litio, sino que participe en una serie de equilibrios de transferencia protónica entre los intermediarios producidos en la reacción.

La acidez y la basicidad de las sustancias orgánicas son fuertemente dependientes del medio; la mayoría de las reacciones mencionadas en esta Tesis se han realizado en solventes no acuosos. Debido a su importancia en síntesis [WAWER, 1985; KOPKA, 1980] y en estudios de reactividad y mecanismos [OKUMURA, 1987; KOPKA, 1987] existe un creciente interés en la actualidad por la determinación de escalas de pK en solventes orgánicos no hidroxílicos [FRENNA, 1985; FRASER, 1985a; 1986; ALDER, 1989].

Para tener mayores elementos de juicio a favor del mecanismo postulado (ver capítulo 5) en el que se proponen intermediarios capaces de intervenir en equilibrios de transferencia protónica, se determinaron escalas de acidez y basicidad de las aminas estudiadas en el solvente utilizado (THF) [FURLONG, 1989; 1990].

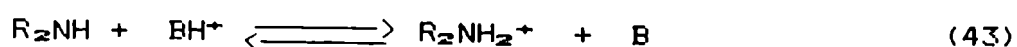
Cabe señalar que, al referirnos a basicidad estamos teniendo en cuenta la formación de un catión amonio (ec. 41) mientras que el término "acidez", en esta Tesis, no está relacionado con la inversa de dicha reacción sino con la pérdida de hidrógeno como lo indica la reacción 42.



A- MEDIDAS DE BASICIDAD

En las reacciones de transferencia protónica tanto el solvente como los sustituyentes de las sustancias en cuestión juegan un papel importante.

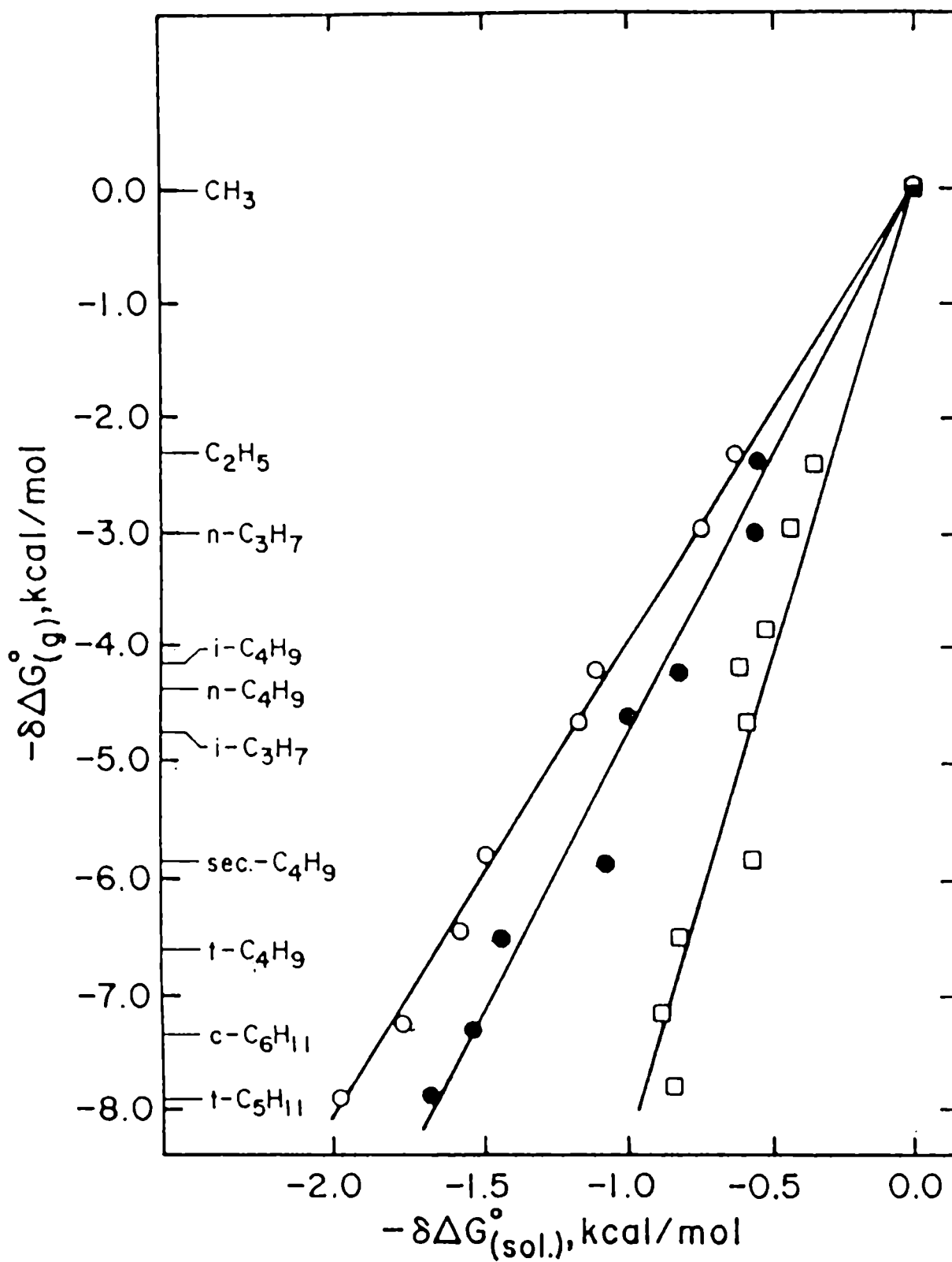
La posición de equilibrio de la ecuación 43 puede ser afectada por el solvente utilizado [MUCCI, 1980; FUJIO, 1981; KAMLET, 1981] o por cambios en el sustituyente por combinación de algunos o todos los siguientes efectos: resonancia, inductivo y polarizabilidad [TAFT, 1983].



Medidas de basicidad relativa de dimetilaminas alquilsustituidas, en: H₂O, acetonitrilo y DMSO, muestran claramente este efecto [HEADLEY, 1988]. La habilidad del solvente para solvatar al ión alquilamonio, está directamente relacionada con su capacidad aceptora de hidrógeno. Esta propiedad está tabulada bajo el parámetro β en la escala solvatocrómica de Taft y col. y, para los solventes mencionados, tiene valores de 0,45; 0,40 y 0,76 respectivamente [ABBOUD, 1984]. Esto es consistente con los resultados obtenidos y representados en la figura 4.

Figura 4: Basicidad relativa de dimetilaminas alquilsustituidas.

Fase gaseosa vs. □ DMSO, ○ Acetonitrilo, ● Agua.



No sólo los efectos electrónicos están involucrados en las escalas de basicidad sino también los estéricos [OKUMURA, 1987].

Alder [ALDER, 1989] calculó las constantes de basicidad de una serie de aminas por el método de afinidad protónica el cual se basa principalmente en la diferencia de energía estérica entre la amina y el ión protonado.

Esta diferencia de energía debe principalmente a interacciones entre átomos no unidos que permitan una mejor solvatación del ion que de la amina y a cambios de hibridación que afecten ángulos de enlaces. Estos efectos están incluidos en alguno de los términos de la ecuación 44 con la cual se calcula la energía estérica a la que nos referimos.

$$E_{\text{estérica}} = E_{\text{estiramiento}} + E_{\text{flexión}} + E_{\text{torsión}} + E_{\text{v. d. Waals}} \quad (44)$$

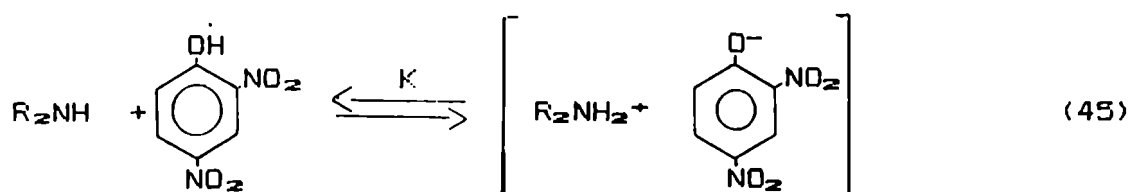
En literatura se encontraron datos de basicidad de aminas secundarias en etanol [KOPKA, 1980]; metanol [WAWER, 1985], cloroformo [BALINT NOVOTNY, 1985] y benceno [FRENNA, 1985] además, por supuesto, de los correspondientes a soluciones acuosas [PEARSON, 1958]. No están publicados hasta el momento datos de basicidad en nuestro solvente de trabajo, THF.

A la vista de las estructuras de los intermediarios usualmente propuestos para la carbonilación de compuestos orgánicos [NUDELMAN, 1989], la formación de un par iónico representa un buen modelo para correlacionar reactividad con basicidad.

En consecuencia, para la determinación de las basicidades relativas de las aminas estudiadas en THF, se aplicó el método desarrollado por Frenna [FRENNA, 1985] para la medición de pK_b de

aminas en benceno.

El método consiste en la determinación espectrofotométrica de la constante de equilibrio para la formación de un par iónico entre la amina correspondiente y el 2,4-dinitrofenol (ec. 45) [FURLONG, 1989].



A una longitud de onda de 400 nm la absorbancia de los reactivos en THF es prácticamente nula, mientras que el coeficiente de extinción molar ϵ del par iónico depende de la naturaleza de la amina.

ϵ se determinó iterativamente haciendo uso de la ecuación 46, y la constante de equilibrio por aplicación de la ecuación 47 [PEARSON, 1958; FURLONG, 1989].

$$[AH] + [R^1R^2NH] - A/\epsilon = \epsilon [AH] [R^1R^2NH]/A - K^{-1} \quad (46)$$

$$[AH]/A = [(R^1R^2NH) - A/\epsilon] \epsilon K^{-1} + \epsilon^{-1} \quad (47)$$

Las ecuaciones 46 y 47 difieren en el ordenamiento a fin de evaluar tanto ϵ como K a partir de una pendiente debido a los valores excesivamente pequeños de K^{-1} , ordenada al origen de (46).

En la tabla 11 [FURLONG, 1990], se presentan los valores de las constantes de equilibrio para todas las aminas estudiadas mientras que en las figuras 5 y 6 se grafican las ecuaciones 46 y

47 respectivamente para dibutilamina, dicitclohexilamina y morfolina a modo de ejemplificar lo expuesto.

Tabla 11: Constantes de equilibrio para la reacción entre aminas secundarias y 2,4-dinitrofenol en THF a 25°C.

R ₂ NH	ϵ_{400nm}	10 ⁻⁴ K, M ⁻¹
Pirrolidina (65)	9200	42,0
Piperidina (50)	9370	37,8
Dibutilamina (41)	9300	8,9
Diisopropilamina (49)	9650	5,7
Dietilamina (66)	9700	4,9
Ciclohexilisopropilamina (48)	9000	4,2
Dicitclohexilamina (47)	9000	3,9
Morfolina (51)	8800	0,48

El orden de basicidad de las aminas secundarias estudiadas en THF, que se infiere de inmediato de la tabla 11, es el siguiente:

pirrolidina > piperidina dibutilamina > diisopropilamina
 dietilamina > ciclohexilisopropilamina > dicitclohexilamina
 morfolina

Figura 5: Determinación del coeficiente de extinción molar

(λ_{max} 400nm) del par iónico de 2,4-dinitrofenol (AH)

con: \circ dicitclohexilamina, $*$ dibutilamina y \square morfolina
en THF a 25°C.

$([AH] + [R^1R^2NH] - A/\epsilon) 10^4$

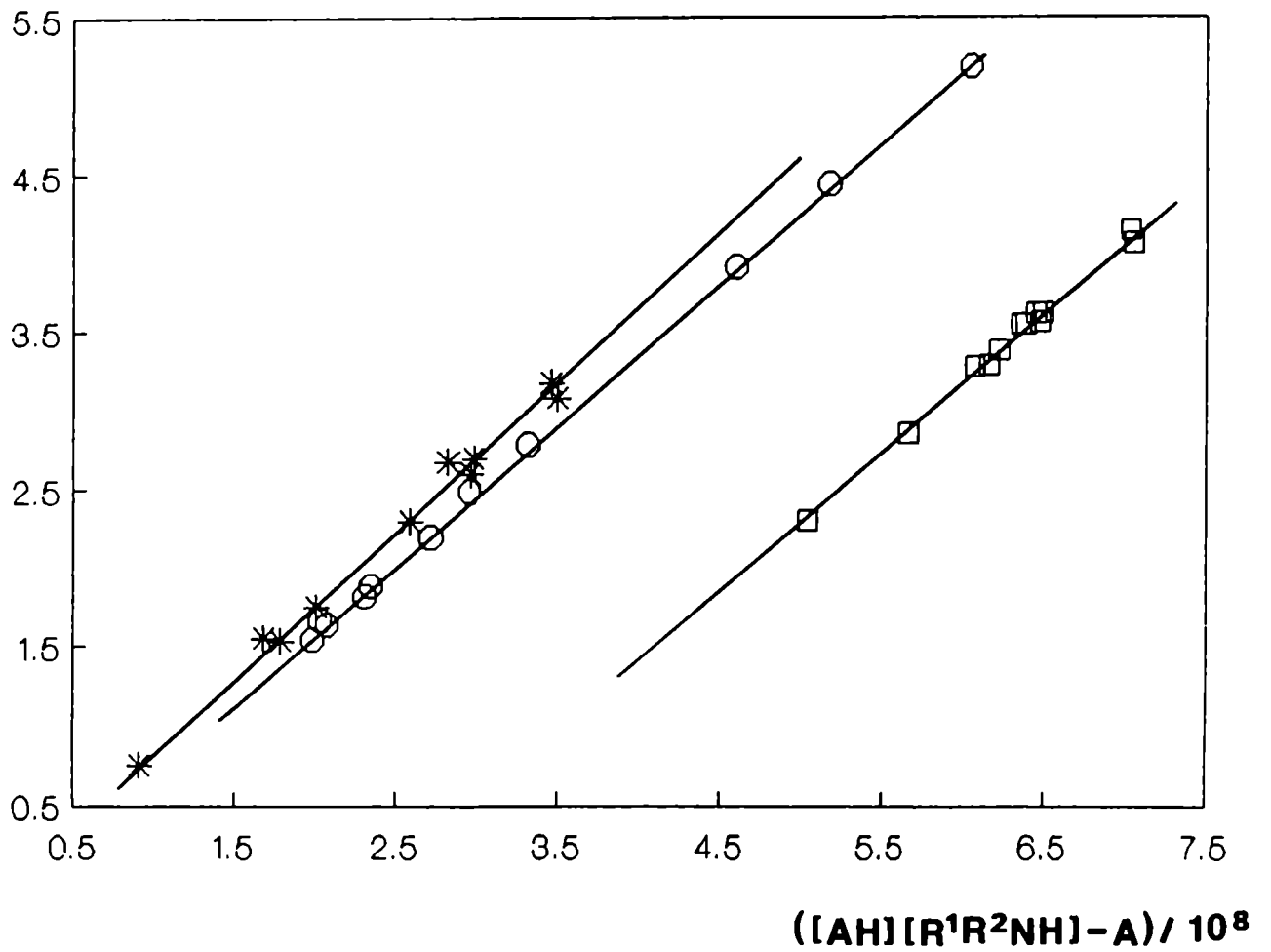
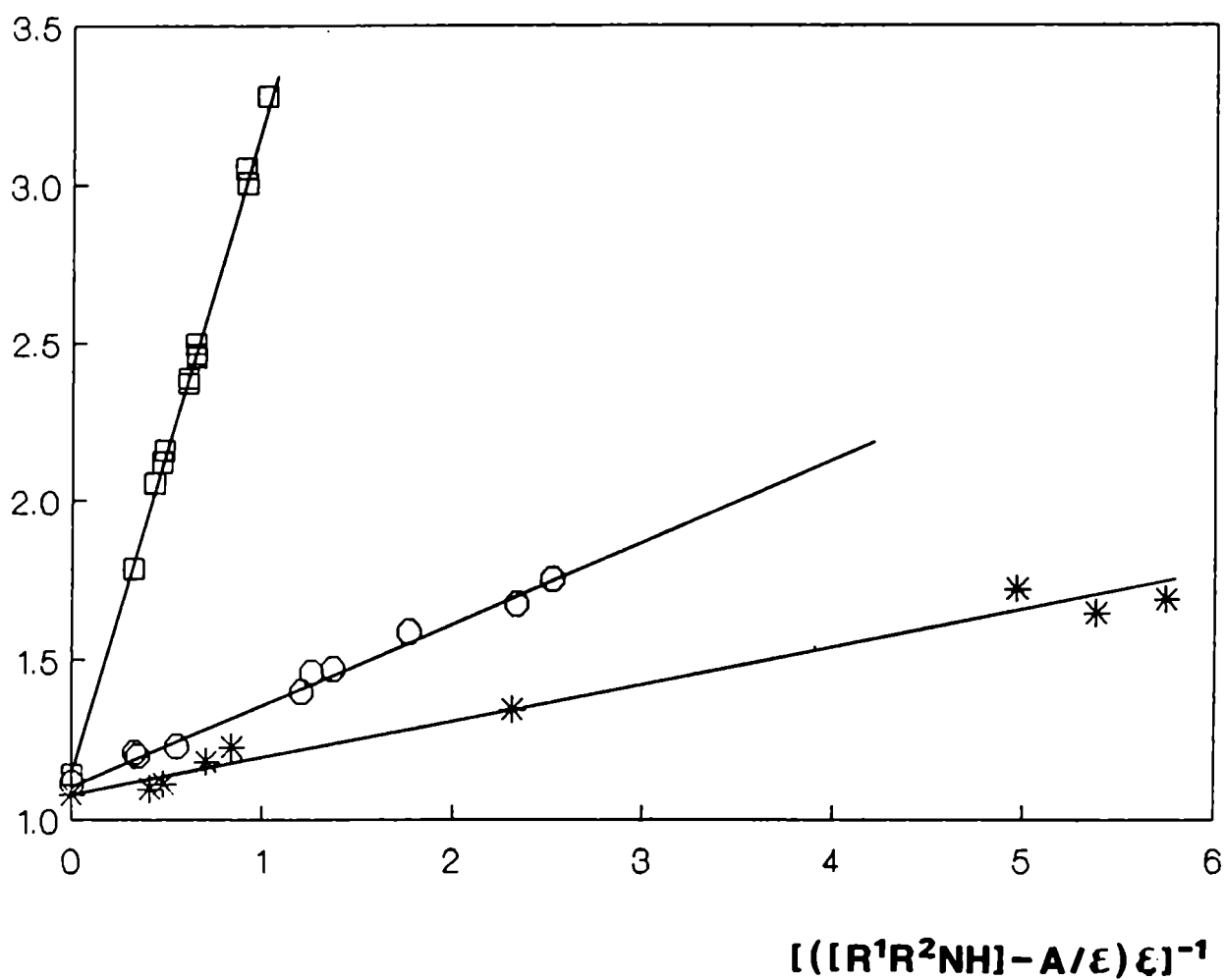


Figura 6: Determinación de la constante de equilibrio para la formación del par iónico de 2,4-dinitrofenol (AH) con: \circ dicitclohexilamina, $*$ dibutilamina y \square morfolina en THF a 25°C.

$([AH]/A) 10^4$



La interpretación es directa si se consideran efectos electrónicos y estéricos. Los resultados de la tabla 11 indican que:

- * la basicidad de las aminas cíclicas decrece con el aumento del tamaño del anillo (pirrolidina vs. piperidina). Este fenómeno también se observa en benceno [FRENNA, 1985].
- * la introducción de un segundo heteroátomo en el anillo de 6 miembros causa una marcada disminución de la basicidad debido al efecto electroceptor del heteroátomo en cuestión (tal como ocurre al pasar de piperidina a morfolina).
- * el cambio estérico al pasar de aminas cíclicas a alifáticas, tales como la dibutilamina, implica conformaciones extremas en la reacción de formación del par iónico (*F-strain*) y provoca una disminución de la constante de basicidad.
- * la presencia de sustituyentes voluminosos produce una nueva disminución de la basicidad ya que da lugar a que ocurra un efecto estérico del tipo *B-strain* (caso de 47 y 48).
- * Por último, la basicidad relativa entre las aminas alifáticas secundarias dibutil, diisopropil y dietilamina, puede ser explicada por conocidos efectos inductivos y estéricos.

B- MEDIDAS DE ACIDEZ

Los amiduros de litio constituyen un grupo de reactivos cuyo uso en síntesis orgánica está muy extendido. En las reacciones de metalación es necesario conocer la fuerza básica requerida para producir la deprotonación o, lo que es lo mismo, conocer el pK_a . La diferencia mínima necesaria para obtener los resultados reque-

ridos es de 4 unidades de pK [FRASER, 1985a].

Por esta razón, las mediciones de acidez, en los términos fijados en la ecuación 42, en THF (solvente comúnmente utilizado) de las aminas que generan dichos amiduros es de gran importancia. Un buen modelo para la determinación de escalas de "acidez" de nuestras aminas secundarias se encontró en el método desarrollado por Fraser y col. [FRASER, 1982; 1983a] y está basado en mediciones de intensidades relativas de las señales presentes en los espectros de RMN de ^{13}C correspondientes a las cuatro especies en equilibrio de la ecuación 48.



La constante de equilibrio puede expresarse de la siguiente manera (ec. 49):

$$K = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[\text{A}^-] [\text{A}'\text{H}]}{[\text{AH}] [\text{A}'^-]} \quad (49)$$

o, lo que es lo mismo (ec. 50):

$$-\log K = \Delta pK = pK_1 - pK_2 \quad (50)$$

Conociendo el valor de uno de los pK involucrados, es posible calcular el otro, relacionando las concentraciones de las especies en juego con las intensidades de las respectivas señales espectrales.

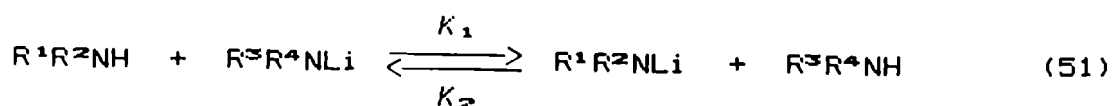
Usando diisopropilamiduro de litio o 2,2,6,6-tetrametilpiperidilamiduro de litio como patrones (pK_a 35,7 y 37,3 respectiva-

mente) se pudieron conocer las constantes de acidez de piridinas [FRASER, 1985b], heterociclos de 5 miembros [FRASER, 1985a], bencenos monosustituídos [FRASER, 1983b] y de algunas aminas secundarias en THF [FRASER, 1982; 1984].

Las señales de RMN de ^{13}C de las aminas, al litiarse, sufren corrimientos hacia menores campos [FRASER, 1982; PDDRAZA, 1988; FURLONG, 1990], efecto que es más notorio en el caso del carbono α al nitrógeno con corrimientos entre 3 y 10 ppm.

Cuando coexisten ambas sustancias (amina y amiduro), es posible observar sendas señales si los sustituyentes son voluminosos. En el caso en que el intercambio H-Li no se encuentre impedido por factores estéricos, el tiempo en que transcurre es menor que el tiempo de adquisición de la señal de RMN y por lo tanto se observa una señal a δ promedio dependiendo de la relación de concentraciones de las especies en cuestión. Trabajando a temperatura ambiente el límite se encuentra a $\text{p}K_{\text{a}}$ cercano a 35 [FRASER, 1984].

Adaptando la ecuación 48 al caso de las aminas se obtiene el equilibrio representado en la ecuación 51.



Dependiendo de la acidez relativa de las aminas involucradas, el equilibrio se desplaza hacia uno de los lados y sólo en los casos de grupos R impedidos, el intercambio H-Li, ahora entre aminas distintas, es suficientemente lento (en la escala de tiempo de RMN) como para observar las cuatro especies y así evaluar la correspondiente constante (tabla 12).

Tabla 12: Corrimientos químicos (ppm) de RMN ^{13}C correspondientes al C α de aminas secundarias y sus respectivos amiduros de litio, solos y en equilibrios relativos a la ec. 51.

	51	65	50	41	49	48	47
R ¹ R ² NH	48,5	48,7	49,1	51,5	46,8	54,9-46,3	54,5
R ¹ R ² NLi	53,5	55,9	55,1	57,5	53,0	63,3-53,1	63,5
E	53,5		49,5				
O			53,8	52,8			
U				57,4			54,6
I	50,9	49,3					
L		52,5	50,2				
I			55,1				54,9
B				56,2		54,9-46,3	
R						63,2-53,2	63,5
I						54,9-46,6	54,5
O				57,5	46,8		
S					53,0	54,9-46,3	
					46,8	63,3-53,1	

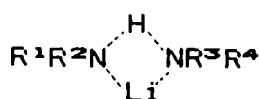
A pesar de no contar con las cuatro especies de la ecuación 51 en equilibrio, para todos los pares de aminas estudiadas, el análisis, a través de las señales observadas, del desplazamiento de la posición de equilibrio hacia uno de los lados de la reac-

ción, permitió establecer un orden de "acidez" relativo:

morfolina pirrolidina > piperidina > dibutilamina >
diisopropilamina > dietilamina > ciclohexilisopropilamina >
diciclohexilamina

Nuevamente, la escala propuesta se interpreta en términos de efectos electrónicos y estéricos. La fuerte acidez relativa que presenta la morfolina se debe al efecto electroceptor del oxígeno lo que estabiliza la formación del anión. Justamente, la presencia del oxígeno diferencia a la morfolina del resto de las aminas estudiadas ya que es la única que presenta dos centros capaces de coordinar al átomo de litio proporcionando estabilidad adicional al amiduro correspondiente. Esto, como se verá más adelante (cap. 5), es uno de los factores principales que permiten explicar el comportamiento del morfolilamiduro de litio frente a la carbonilación con CO.

Para el resto de las aminas actúa por un lado, el efecto inductivo +I por parte de los grupos alquilo disminuyendo la acidez de los amiduros correspondientes, mientras que por su parte el efecto estérico incide en la velocidad de intercambio H-Li. Este puede interpretarse como que transcurre en un único paso con formación de un estado de transición tetracéntrico, 67, que se inhibiría con el aumento de *F-strain*.



67

De la tabla 12 puede observarse que, para las aminas 47, 48, 49, las cuatro especies de la ecuación 51 coexisten en equilibrio y se diferencian las señales en los espectros de RMN ^{13}C . El valor de pK_a de la diisopropilamina en THF ha sido determinado previamente [FRASER, 1983a], y con él se pudieron calcular las constantes de acidez para las otras dos aminas mencionadas. Dado que la intensidad de las señales espectrales es directamente proporcional a la concentración de cada especie [FRASER, 1982], podemos reescribir las ecuaciones 49 y 50 de la siguiente manera (ec. 52 y 53).

$$K = \frac{[\text{I}_{\text{R}^1\text{R}^2\text{N}^-}] [\text{I}_{\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}}]}{[\text{I}_{\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}}] [\text{I}_{\text{R}^3\text{R}^4\text{N}^-}]} \quad (52)$$

$$-\log K = \Delta \text{pK} = \text{pK}_{\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}} - \text{pK}_{\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}} \quad (53)$$

Los resultados, que claramente responden a todo lo ya visto, se indican en la tabla 13.

En el capítulo 5 se verá cómo equilibrios gobernados por transferencia protónica, influyen en la reactividad y en la formación de los distintos productos de la reacción de carbonilación de los amiduros de litio estudiados.

Tabla 13: Constantes de acidez de amiduros de litio en THF.

$$K_a = \frac{[R_2N^-] [H^+]}{[R_2NH]}$$

R_2NH	pK_a	$10^{36} K$
Diisopropilamina	35,7	1,99
c-Hexilisopropilamina	35,9	1,33
Di-c-hexilamina	36,1	0,93

Referencias

- ABBOUD, J. M., Guiheneuf, G., Essfar, M., Taft, R. W., Kamlet, M. J., 1984, *J. Phys. Chem.*, 88, 4414.
- ALDER, R., 1989, *Chem. Reviews*, 89, 1215.
- BALINT NOVOTNY, A., Gracza Lukacs, M., Szasz, G., 1985, *Magy. Kem. Foly.*, 91, 44.
- FRASER, R. R., Baignée, A., Bresse, M., Hata, K., 1982, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4195.
- FRASER, R. R., Bresse, M., Mansour, T. S., 1983a, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 620.
- FRASER, R. R., Bresse, M., Mansour, T. S., 1983b, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7790.
- FRASER, R. R., Mansour, T. S., 1984, *J. Org. Chem.*, 49, 3442.
- FRASER, R. R., Mansour, T. S., Savard, S., 1985a, *Can. J. Chem.*, 63, 3505.
- FRASER, R. R., Mansour, T. S., Savard, S., 1985b, *J. Org. Chem.*, 50, 3232.
- FRASER, R. R., Mansour, T. S., 1986, *Tetrahedron Lett.*, 27, 331.
- FRENNA, V., Vivona, N., Consiglio, G., Spinelli, D., 1985, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1865.
- FUJIO, M., McIver, R. T. Jr., Taft, R. W., 1981, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4017.
- FURLONG, J. J. P., Lewkowicz, E. S., Nudelman, N. S., 1989, *VI Congreso Argentino de Fisicoquímica*.
- FURLONG, J. J. P., Lewkowicz, E. S., Nudelman, N. S., 1990, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, en prensa.
- HEADLEY, A. D., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 312.
- KAMLET, M. J., Abboud, J. L. M., Taft, R. W., 1981, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 13, 485.
- KOPKA, I. E., Fataftah, Z. A., Rathke, M. W., 1980, *J. Org. Chem.*, 45, 4616.
- KOPKA, I. E., Fataftah, Z. A., Rathke, M. W., 1987, *J. Org. Chem.*, 52, 448.

NUDELMAN, N. S., 1989, "Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds", in: "The Chemistry of Double-bonded Functional Groups", S. Patai, ed., Wiley.

MUCCI, A., Domain, R., Benoit, R. L., 1980, *Can. J. Chem.*, 58, 953.

OKUMURA, Y., Irikawa, H., Matsuo, M., 1987, *Rep. Fac. Sci. Shizuoka Univ.*, 21, 53.

PEARSON, R. G., Vogelsong, D. C., 1958, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1038.

PODRAZA, K. F., Bassfield, R. L., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 2643.

TAFT, R. W., 1983, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 14, 247.

WAWER, I., Osek, J., 1985, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1669.

CAPITULO 4

**Estructura de
los reactivos.
Determinación
y discusión.**

A- ANTECEDENTES DE ESTUDIOS ESTRUCTURALES

I- Complejos de compuestos C-litiados

Los reactivos alquil o arillitio se usan generalmente en solución ya que, en la mayoría de los casos, no son suficientemente estables en estado sólido. Cuando fue posible, se determinaron sus estructuras por rayos X a baja temperatura [SEEBACH, 1983a].

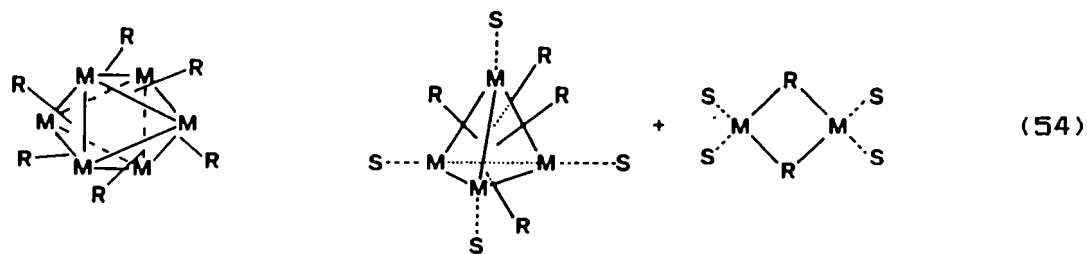
En solución, existen muchas evidencias de que dichos compuestos se encuentran como agregados. Esto es razonable debido a que los reactivos organolíticos son electrónicamente deficientes, característica importante que determina su reactividad.

Es bien conocido que la reactividad, regio y estereoselectividad de los reactivos organolíticos son afectadas por la temperatura, concentración, solvente e impurezas. Esto puede interpretarse como debido a variaciones en el estado de agregación de los mismos de tal forma que se satisfagan los requerimientos de coordinación electrónica del átomo de litio.

El solvente también juega un papel importante. El grado de solvatación de los agregados puede determinarse por métodos electroquímicos y espectroscópicos.

Es muy común que los reactivos alquillitio, generalmente hexaméricos, cambien a la forma tetramérica al pasar de un solvente hidrocarbonado a una solución etérea, quedando algunas

moléculas de éter asociadas a los oligómeros [DIETRICH, 1981]
(ec.54).



En estos, cada átomo de litio se encuentra unido a través de uniones multicéntricas con varios átomos de carbono y con otros átomos de litio (tabla 14).

Como se expuso en los capítulos anteriores, la adición de bases donoras causa efectos relevantes. Por ejemplo, se demostró por rayos X que moléculas de amina tales como tetrametiletiléndi-amina (TMEDA) se incorporan al cristal. La figura 7 muestra la estructura cristalina del complejo (1-litio-2-metoxibenceno)₆.TMEDA [HARDER, 1988] que involucra dos agregados tetraméricos unidos por una molécula de TMEDA con simetría central.

Estructuras de otros complejos de compuestos organolíticos con aminas, se muestran en forma simplificada en la figura 8 [SEEBACH, 1983b].

Figura 7: Agregado tetramérico de [(1-litio-2-metoxi-benceno)₂.TMEDA]

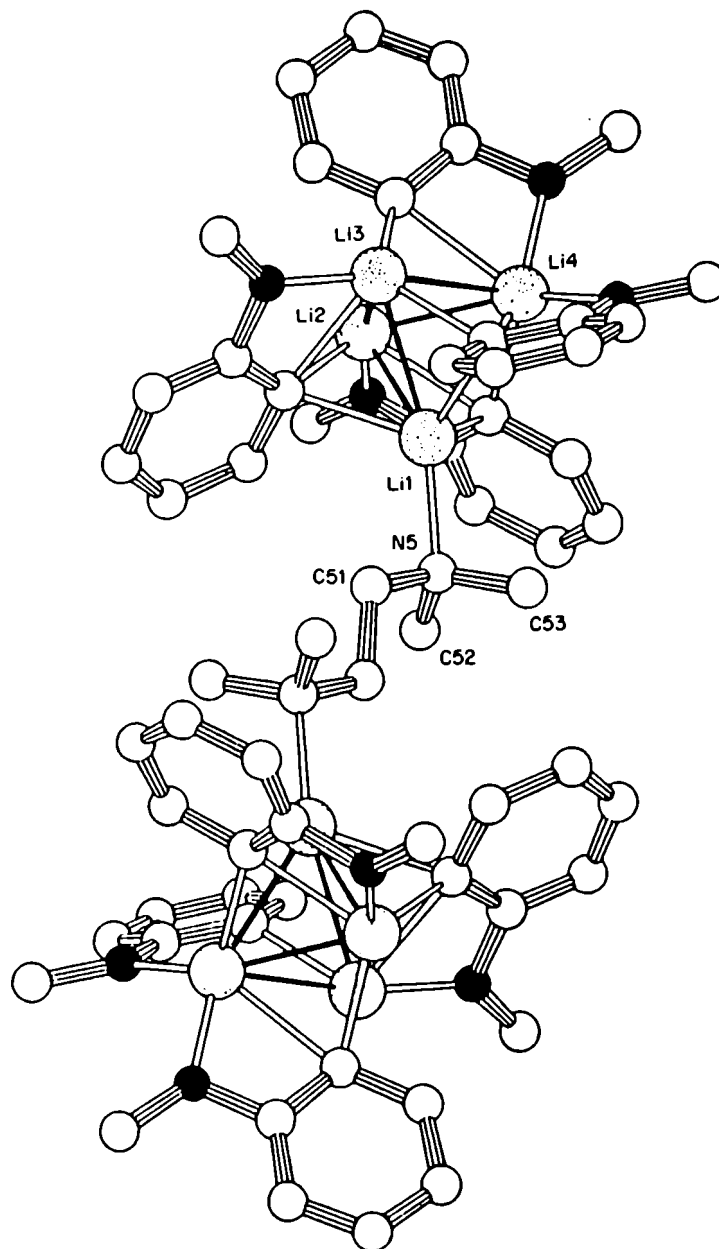
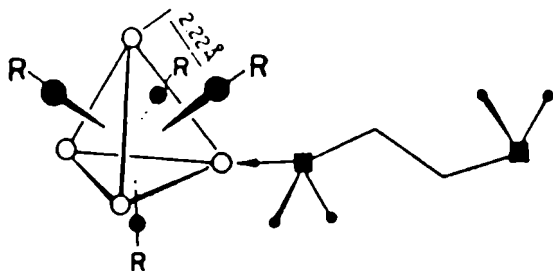
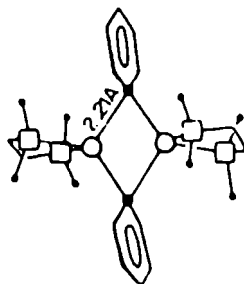


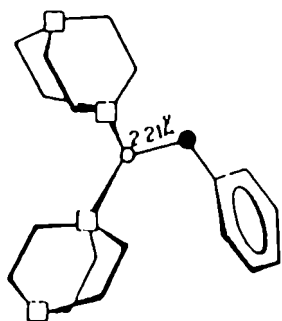
Figura 8: Estructuras de diversos complejos de compuestos organolíticos con aminas



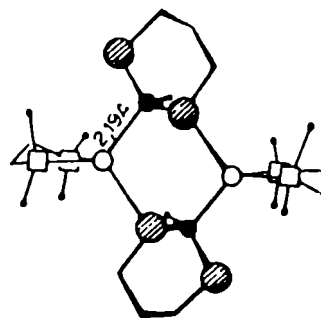
(alquil-Li.NR₃)₄



(PhLi.TMEDA)₂



(PhCH₂Li.DABCO)_n



(2-Li-2-CH₃-1,3-ditiano.TMEDA)₂

Tabla 14: Grado de asociación de compuestos organolíticos en solución.

Compuesto	Solvente	Concentración (M)	i^*
MeLi	Et ₂ O	0,15-1,20	4
	THF	0,10-1,20	4
<i>n</i> -BuLi	Benceno	0,5-3,4	6
	<i>c</i> -Hexano	0,4-3,3	6
	Et ₂ O	0,15-1,10	4
<i>i</i> -BuLi	Benceno	0,17-0,50	4
<i>t</i> -BuLi	Benceno	0,26-0,66	4
PhLi	THF	0,05-0,65	2
Mentil-Li	Benceno	0,1	2

* i = peso molecular/peso fórmula

Se han desarrollado recientemente varias técnicas que dan información no sólo estructural sino también mecanística y sintética de compuestos organolíticos en solución [GUENTHER, 1987].

Mediante estudios por RMN ¹³C de (⁶Li)BuLi [HEINZER, 1985] a distintas temperaturas en THF, se ha podido determinar la existencia de especies diméricas y tetraméricas en equilibrio dinámico. Además, se observó que la proporción de dímero aumenta con la adición de TMEDA. En ciertos agregados [Mc GARRITY, 1985a], los

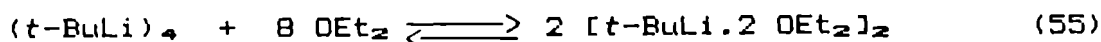
metilenos α presentan espectros de RMN ^1H con resolución del tipo AA'XX' típico de moléculas con rotación impedida. Modelos basados en datos cristalográficos indican que los ligandos THF bloquean la rotación alrededor de la unión $\text{C}_1\text{-C}_2$ en los grupos butilos.

La presencia espúrea de oxígeno genera butóxido de litio, el cual puede actuar como ligando formando especies del tipo $\text{Bu}_x\text{Li}_4(\text{BuO})_{4-x}$ con $x=1-4$. La sustitución de uno o dos ligandos alquilo por grupo alcoxi da estructuras estables pero ya tres grupos desestabilizan el complejo. El efecto se debe a una polarización de la unión C-Li por la presencia del oxígeno con su alta densidad electrónica. Esto afecta la reactividad de tal forma que, cuando BuLi reacciona con benzaldehído o ciclopentadieno [Mc GARRITY, 1985b], se encuentra que el dímero es más reactivo que el tetrámero mientras que para los agregados mixtos la reactividad aumenta con el número de ligandos alcoxi. Para la especie $\text{Bu}_2\text{Li}_4(\text{OBu})_2$ la reactividad es comparable con el dímero.

Por el método de RMN de inyección rápida también pudo establecerse [Mc GARRITY, 1985b] que la velocidad de conversión de BuLi hexámero en tetrámero y dímero es dos veces mayor que la de tetrámero a dímero y que el tetrámero reacciona con benzaldehído a una velocidad mayor que la de su disociación a dímero.

El $t\text{-BuLi}$ es tetrámero en solventes hidrocarbonados, dímero en éter y monómero en THF [BAUER, 1987]. Por RMN ^{13}C pudo observarse, a través del acoplamiento $^6\text{Li-}^{13}\text{C}$ que el tetrámero no se coordina aun en exceso de éter, lo cual estaría relacionado con el gran impedimento estérico del grupo t -butilo [BATES, 1988]. Al agregar éter a una solución de $t\text{-BuLi}$ en ciclopentano resulta un equilibrio dinámico, dependiente de la temperatura, de tetrámero y

dímero, este último tetracoordinado (ec. 55).



Mediante estudios cinéticos se pudo comprobar que la inestabilidad del $t\text{-BuLi}$ en éter está relacionada sólo con el éter no coordinado. Por lo tanto, si la cantidad de éter presente es menor o igual que dos veces los equivalentes de $t\text{-BuLi}$ no existe consumo de $t\text{-BuLi}$ por el solvente.

Finalmente, por estudios de RMN ^{13}C y ^6Li , Thomas determinó [THOMAS, 1987] que, en términos generales, los reactivos organolíticos primarios son hexámeros en ciclopentano, los secundarios pueden ser hexámeros o tetrámeros mientras que los terciarios son tetrámeros.

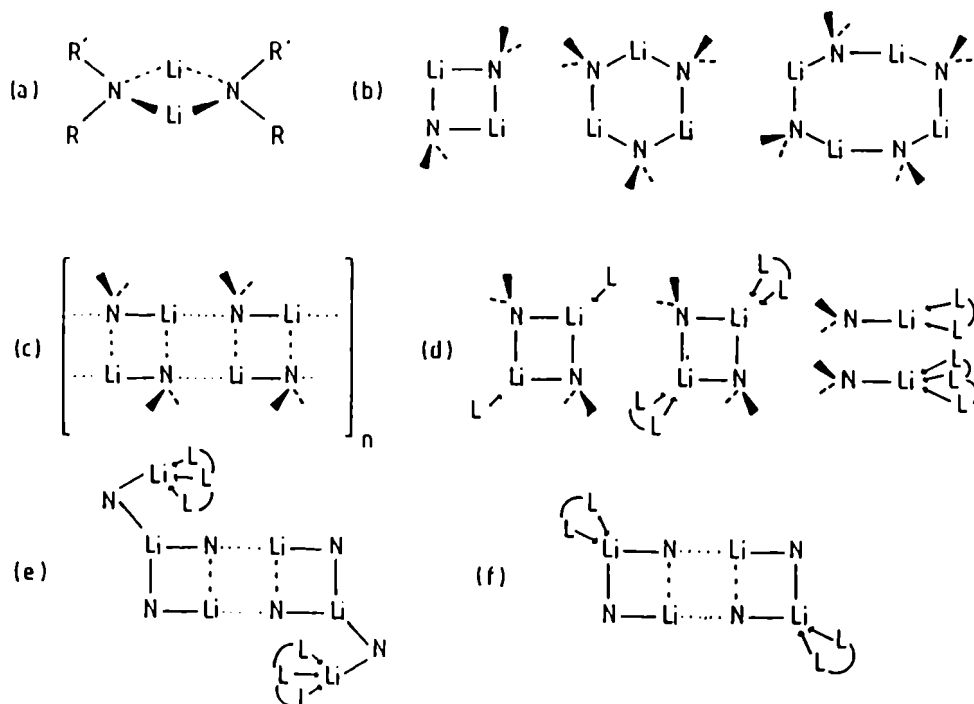
II- Estructura de amiduros de litio

Al igual que lo que sucede con los compuestos organolíticos, se está desarrollando en la actualidad una muy activa investigación para determinar el estado de agregación de los reactivos N-litiados. Se emplean diversos métodos para saber con certeza si estos reactivos están presentes como monómeros, dímeros, tetrámeros, etc., en distintos solventes apróticos y también para conocer el grado de solvatación, ya que las diversas estructuras juegan un papel muy importante en su reactividad [NUDELMAN, 1989], en la determinación de la regioselectividad en reacciones con electrófilos [JACKMAN, 1987a] y en estudios mecanísticos [JACKMAN, 1988; DE

PUE, 1988a; NUDELMAN, 1990].

La unión N-Li posee mayor carácter iónico que la unión C-Li debido a que el N puede soportar mejor que el átomo de carbono una carga negativa. Además, el par de electrones libre del átomo de nitrógeno podría intervenir en la coordinación del átomo de litio, deficiente electrónicamente, lo que daría como resultado agregados con menor número de moléculas.

Como puede verse en el esquema 12a, se forman anillos planos de la forma $(R^1R^2NLi)_2$ donde los grupos R^1 y R^2 se proyectan hacia



Esquema 12

arriba y hacia abajo respectivamente del plano del anillo [ARMSTRONG, 1989]. La asociación puede ser mayor: $(R^1R^2NLi)_n$ con $n=3$ ó 4 (esquema 12b) o polimérica (esquema 12c). Estas asociaciones poliméricas tienen lugar lateralmente en las cuales el átomo central ha aumentado el número de coordinación de 2 a 3.

La presencia de bases donoras (L) en relación Li:L 1:1 puede llevar a estructuras diméricas o monoméricas dependiendo de la denticidad del donador y del tamaño de los grupos R (esquema 12d). Con relaciones menores que 1:1 es posible limitar estructuras poliméricas por formación de complejos como los que se muestran en las estructuras e y f del esquema 12.

Por litiación de pirrolidina en hexano [ARMSTRONG, 1989] se produce un sólido blanco amorfo insoluble cuya estructura es como la del esquema 12c. Estas asociaciones continuas están favorecidas cuando los grupos R^1 y R^2 de $(R^1R^2NLi)_n$ son pequeños o planos y especialmente cuando están unidos, como en el caso de la pirrolidina. Se cumple esto también para $[Ph(Me)NLi]_n$ y $[Ph_2NLi]_n$ [BARR, 1987].

En el caso de grupos R grandes se pudieron aislar los siguientes oligómeros: $n=2$ para $(Me_3Si)_2NLi$ [FJELDBERG, 1984]; $n=3$ para $(Me_3Si)_2NLi$ [ROGERS, 1978] y $(PhCH_2)_2NLi$ [BARR, 1984; ARMSTRONG, 1988] y $n=4$ $\overline{Me_2C(CH_2)_3CMe_2NLi}$ [LAPPERT, 1983].

Cuando se litia pirrolidina en presencia de bases como $MeN(CH_2CH_2NMe_2)_2$ (PMDETA) y TMEDA, se forman complejos cristalinos solubles en hexano del tipo $[(H_2C(CH_2)_3NLi)_3.PMDETA]_2$, 68 [ARMSTRONG, 1986] y $[(H_2C(CH_2)_3NLi)_2.TMEDA]_2$, 69 [ARMSTRONG, 1989]. Ambos complejos se caracterizaron por análisis elemental y por RMN de 1H y 7Li y sus estructuras cristalinas se determinaron

Figura 9: Estructura molecular de $[(\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{NLi})_3 \cdot \text{PMDETA}]_2$, **6B**.

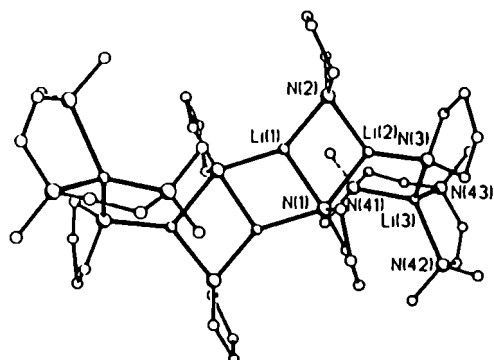


Figura 10: Estructura de **6B** vista lateralmente desde el anillo central.

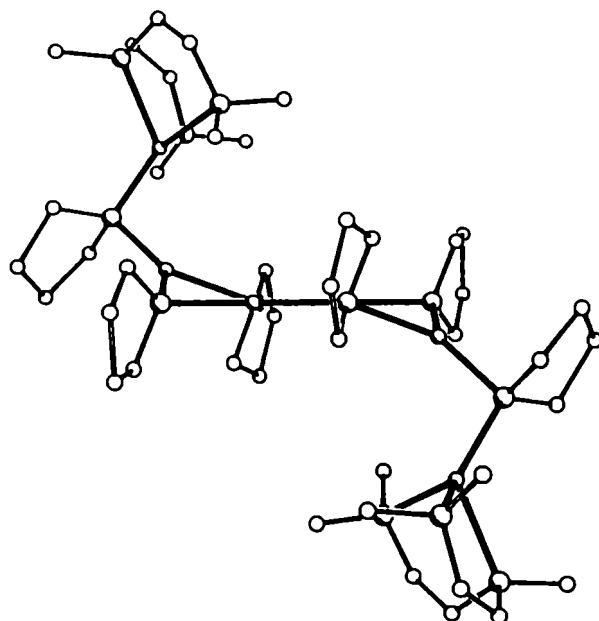


Figura 11: Estructura molecular de $[(\text{H}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{NLi})_2 \cdot \text{TMEDA}]_2$, 69.

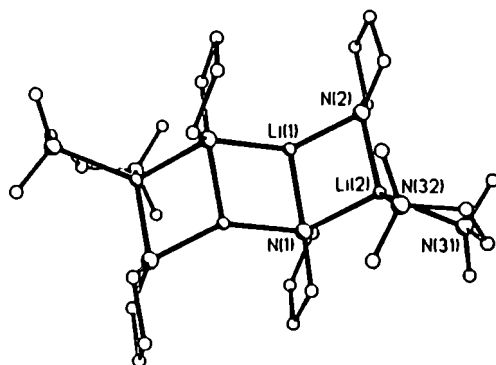
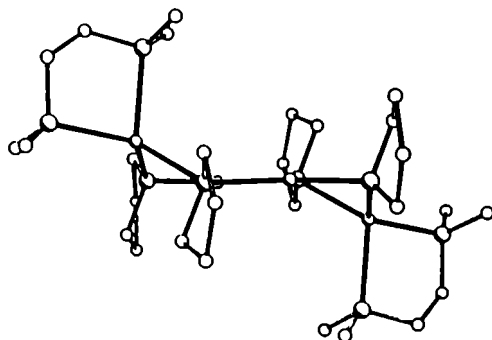


Figura 12: Estructura de 69 vista lateralmente desde el anillo central.

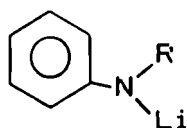


por rayos X. Dos vistas de cada molécula se muestran en las figuras 9 a 12 [ARMSTRONG, 1989]. Cálculos de optimización de geometrías muestran la preferencia de la estructura tipo "escalera" respecto de otras planares o apiladas.

Otros ejemplos de agregados cuyas estructuras se determinaron por rayos X se muestran en las figuras 13 y 14 [LAPPERT, 1983].

En el primer caso, un dímero, cada átomo de litio se encuentra coordinado con dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno perteneciente al éter. En el otro, respondiendo a mayores requerimientos estéricos del amiduro, los átomos de litio y de nitrógeno de los cuatro grupos se encuentran colocados alternadamente alrededor de un ciclo de 8 miembros.

Jackman y Scarmoutzos [JACKMAN 1987a y b] estudiaron la estructura de amiduros aromáticos de litio, 70, en THF usando RMN de ^6Li , ^7Li , ^{14}N y ^{13}C .



70

Por resonancia ^{14}N - ^6Li , la señal de RMN ^{14}N se resuelve en un quintuplete para N-metilaniliduro de litio, lo que indica (fig. 15a) que cada átomo de nitrógeno está unido a dos de litio, hecho consistente con la formación de un dímero. Para el N-isopropil-aniliduro de litio la señal que se observa es un triplete, lo que indica que la especie es monomérica (fig. 15b). Este resultado es concordante con lo que habíamos señalado antes con respecto al tamaño de los grupos R^1 y R^2 .

Figura 13: Estructura molecular de $[\text{Li}(\text{N}(\text{SiMe}_3)_2)(\text{OEt}_2)]_2$.

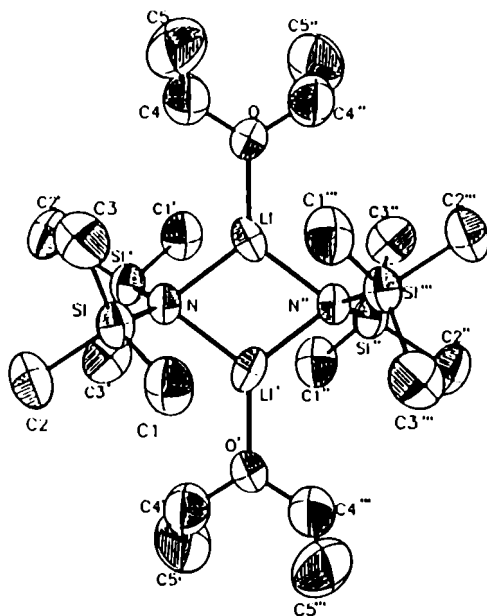


Figura 14: Estructura molecular de $[\text{Me}_2\overline{\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CMe}_2\text{NLi}}]_4$.

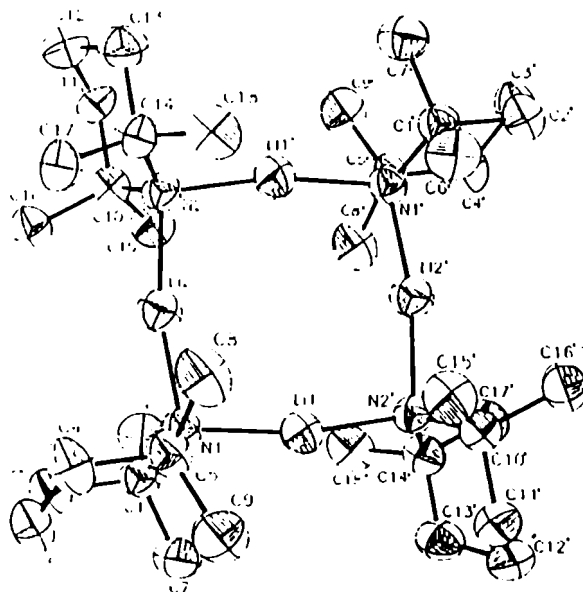
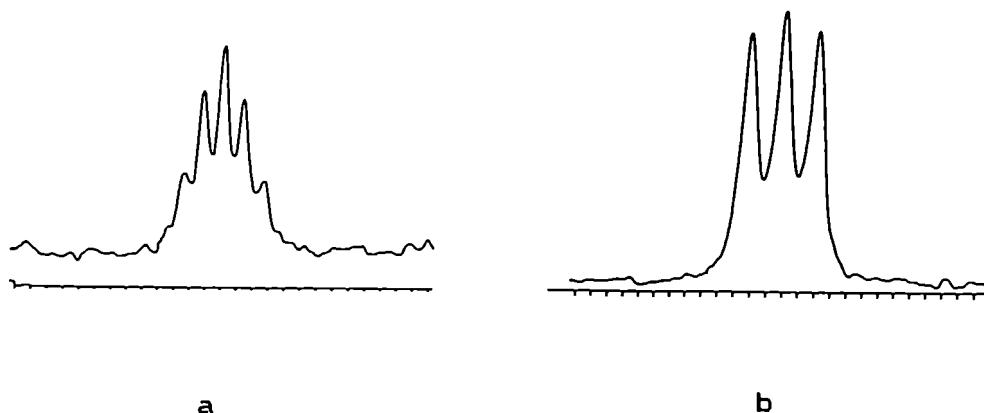


Figura 15: RMN ^{15}N a 20,3 MHz de:

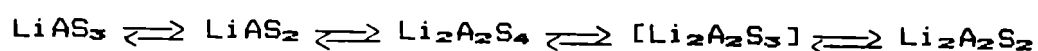
a) (^{15}N) N-metilaniliduro de litio

b) (^{15}N) N-isopropilaniliduro de litio



Ya habíamos visto en el caso de los compuestos órgano-C-litios que el solvente juega un papel importante en el estado de agregación. También en el caso de los amiduros de litio el rol del solvente es fundamental. En la tabla 15 se muestran estudios de los diversos agregados que forman compuestos del tipo 70 en función del sustituyente R y del solvente.

Estos autores [JACKMAN, 1987a] observaron que los amiduros exhiben una gran variedad de procesos dinámicos existiendo en equilibrios del tipo:



La adición de HMPT a soluciones etéreas de estos compuestos [JACKMAN, 1987c], convierte dichas especies en el ión:

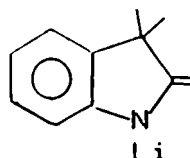


el cual es más reactivo que el dímero correspondiente.

Tabla 15: Estructuras de los amiduros de litio 70 en solución (A= anión).

R	Estructura	Solvente
CH ₃	ALiS ₃	HMPT/Et ₂ O; THF
	A ₂ Li ₂ S ₂	Et ₂ O
	A ₂ Li ₂ S ₄	THF; TMEDA/C ₆ H ₆
<i>n</i> -Bu	ALiS ₃	THF
	A ₂ Li ₂ S ₄	THF
<i>i</i> -Pr	ALiS ₃	THF
	A ₂ Li ₂ S ₂	Et ₂ O; Et ₃ N; THF
	A ₂ Li ₂ S ₄	THF
<i>t</i> -Bu	ALiS ₂	THF
	ALiS ₃	THF
	A ₂ Li ₂ S ₂	Et ₂ O
CH ₃ OCH ₂ CH ₂	A ₂ Li ₂ S ₄	THF

El mismo efecto ocurre con el dímero disolvatado que se encuentra en soluciones etéreas de 2,3,3-trimetilindoleniduro de litio, 71 [JACKMAN, 1988].



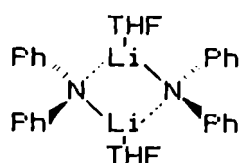
71

Se encontró que dicho compuesto existe como dímero tetrasolvatado en dioxolano, como mezcla de monómero y dímero tetrasolvatado en THF y como monómero en piridina.

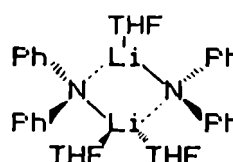
El uso de mediciones de propiedades coligativas para examinar el grado de solvatación está adquiriendo gran importancia en la actualidad.

Estudios espectroscópicos permitieron definir la estructura de dímero para el agregado del difenilamiduro de litio 72 [DE PUE, 1988b], mientras que por medidas de descenso crioscópico pudo determinarse la presencia de dímero di- y trisolvatado (72a y 72b).

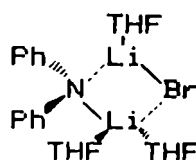
Iguales estudios para mezclas 72/LiBr indican que se forma un agregado mixto, 73, con un estado de solvatación asimétrico.



72a

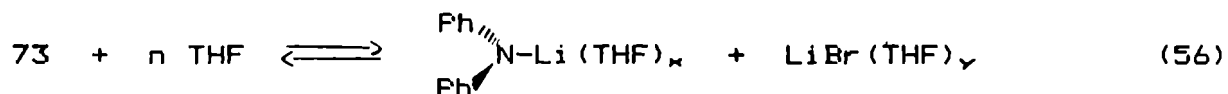


72b

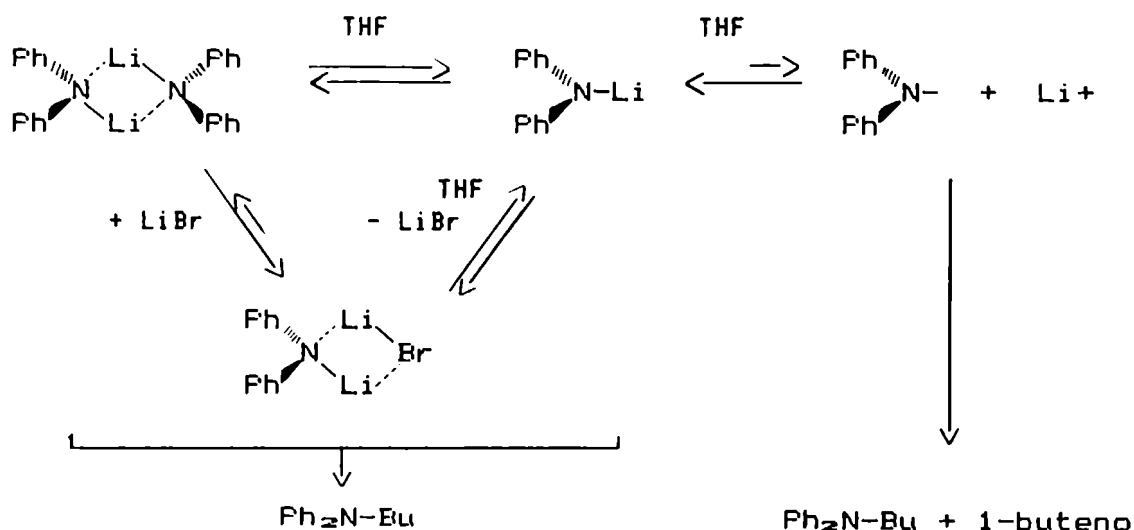


73

Este complejo se transforma en monómero y BrLi libre a altas concentraciones de THF (ec. 56).



Los mismos autores [DE PUE, 1988a] demostraron cómo influyen las estructuras de los distintos agregados en la selectividad frente a reacciones de N-alkilación vs eliminación E₂ (esquema 13).

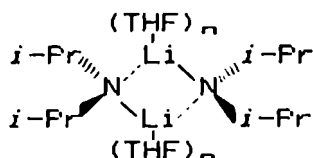


Esquema 13

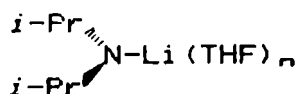
Por otro lado, por cálculos *ab initio*, se encontró que los amiduros de litio solvatados exhiben una fuerte tendencia a formar dímeros cíclicos [ARMSTRONG, 1987].

También a través de medidas de propiedades coligativas pudo

determinarse la estructura del diisopropilamiduro de litio, 74, en THF [SEEBACH, 1984] como una mezcla de las formas dímero y monómero (74a, 74b), pero recién el año pasado [WILLARD, 1989] se logró hacer el análisis cristalográfico que confirma la existencia del dímero disolvatado en mezclas THF/hexano.



74a



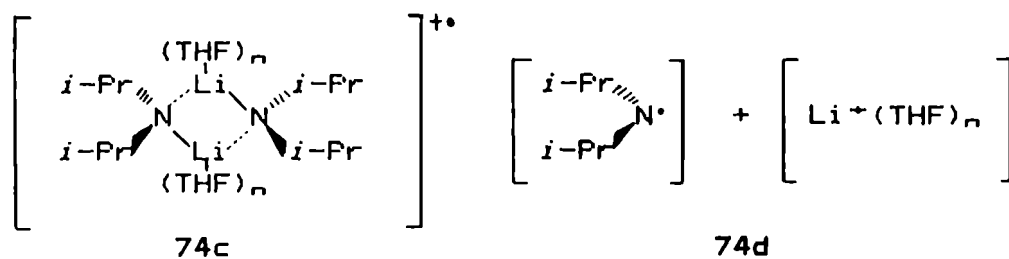
74b

Pudo demostrarse [GALIANO-ROTH, 1989] que en el empleo de 74 como agente metalante, la especie más reactiva es el monómero monosolvatado, el cual es el verdadero reactivo. El equilibrio dímero-monómero se ve altamente afectado por la temperatura y por la propiedades solvatantes del solvente [RENAUD, 1988].

Por el análisis del voltagrama cíclico de la figura 16 (método electroquímico sumamente útil para este tipo de determinaciones), se observa la existencia de dos picos correspondientes al dímero y al monómero.

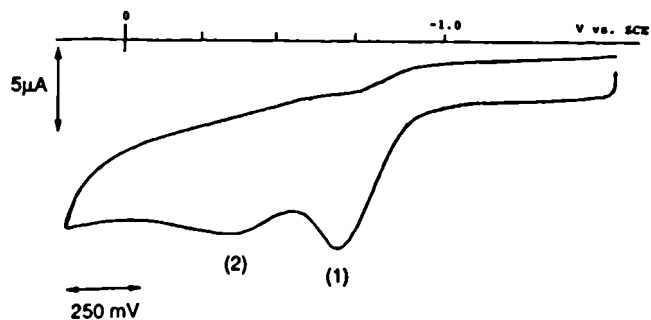
Una alta temperatura aumenta drásticamente la intensidad del pico correspondiente al dímero mientras que si se agrega HMPT ocurre lo inverso. La diferencia entre los potenciales de oxidación para monómero y dímero muestran que la habilidad para transferir electrones es altamente dependiente del estado de agregación: la especie más asociada es la mejor donora de electrones. Los picos del voltagrama corresponden por tanto a las especies radicalarias

74c y 74d generadas a partir del dímero y del monómero respectivamente.



El mismo tipo de equilibrio dímero-monómero fue encontrado por el grupo de Snaith para los agregados de dicalclohexilamido de litio 52 con HMPT en soluciones de hidrocarburos [REED, 1986].

Figura 16: Voltagrama cíclico de 74 en THF a -25°C
(100 mV/s): (1) dímero, (2) monómero.



B- ESTUDIO DEL ESTADO DE AGREGACION DE LOS AMIDUROS DE LITIO EXAMINADOS

Como se vio en el capítulo 3B, por espectroscopia de RMN de ^{13}C a temperatura ambiente no es posible detectar por separado las señales de los carbonos correspondientes a aminas y a sus amiduros de litio a partir de soluciones en las cuales se hallan presentes ambas sustancias, si el pK_a de la amina (en los términos de la ecuación 42) es menor que 35 [FURLONG, 1990; FRASER, 1984].

El corrimiento hacia menores campos de las señales de RMN de ^{13}C del $\text{C}\alpha$ al nitrógeno de aminas al litiarse es mucho más visible (3-10 ppm) que para los restantes carbonos de la molécula [PODRAZA, 1988; FRASER, 1982]. Al coexistir ambas sustancias, la magnitud de ese corrimiento está supeditada al contenido relativo de cada una de ellas ya que, al ser el intercambio H-Li más rápido que el tiempo de adquisición de la señal, en la escala de tiempo de RMN, el valor final de δ será un valor intermedio entre el desplazamiento químico del amiduro y el de la amina. Así, por ejemplo, se determinaron los valores de δ de RMN de ^{13}C para el $\text{C}\alpha$ del morfolilamiduro de litio, 58, por agregado de distintas cantidades de morfolina. Estos resultados se muestran en la tabla 16.

El mismo procedimiento se realizó con piperidilamiduro de litio, 60, (tabla 17).

Por otro lado, si se obtienen ambos amiduros por agregado de amina a una solución de BuLi en THF con gran exceso del alquillitio, el valor observado, correspondiente al $\text{C}\alpha$ al nitrógeno del amiduro, es mucho mayor que el desplazamiento químico que presenta la misma señal para el amiduro obtenido en la forma habitual (56,5

Tabla 16: RMN ^{13}C de morfolilamiduro de litio. Desplazamientos químicos (δ , ppm) del $\text{C}\alpha^*$.

amina agregada (mmoles/ml)	0	0,15	0,30	0,70	1,5
δ (ppm)	53,52	50,98	50,23	49,14	48,58

* δ $\text{C}\alpha$ morfolina: 48,1; [morfolina] $_0$: 0,33 mmoles/ml

y 57,3 para morfolil y piperidilamiduro de litio respectivamente).

Experimentalmente, la diferencia está en que en un caso (el standard) el amiduro precipita de la solución de hexano y luego es redisuelto en THF, mientras que en el otro caso, el amiduro se forma y permanece en solución. El corrimiento del desplazamiento químico hacia campos más bajos en el último sistema, está indicando claramente que las aminas no estaban totalmente convertidas en amiduros, quedando un contenido residual de la misma.

Esto no hace más que confirmar la presencia de amina libre en el reactivo (el amiduro de litio) a carbonilar, lo cual ya había sido detectado por análisis de los productos de dicha reacción (cap. 2) y de cuya importancia e influencia en el mecanismo

Tabla 17: RMN ^{13}C de piperdilamiduro de litio. Desplazamientos químicos (δ , ppm) del $\text{C}\alpha^*$.

amina agregada (mmoles/ml)	0	0,71	1,66	4,35
δ (ppm)	55,7	53,5	51,8	50,1

* δ $\text{C}\alpha$ piperidina: 49,2; [piperidina] $_0$: 1,33 mmoles/ml

de la misma ya se ha hecho referencia repetidas veces.

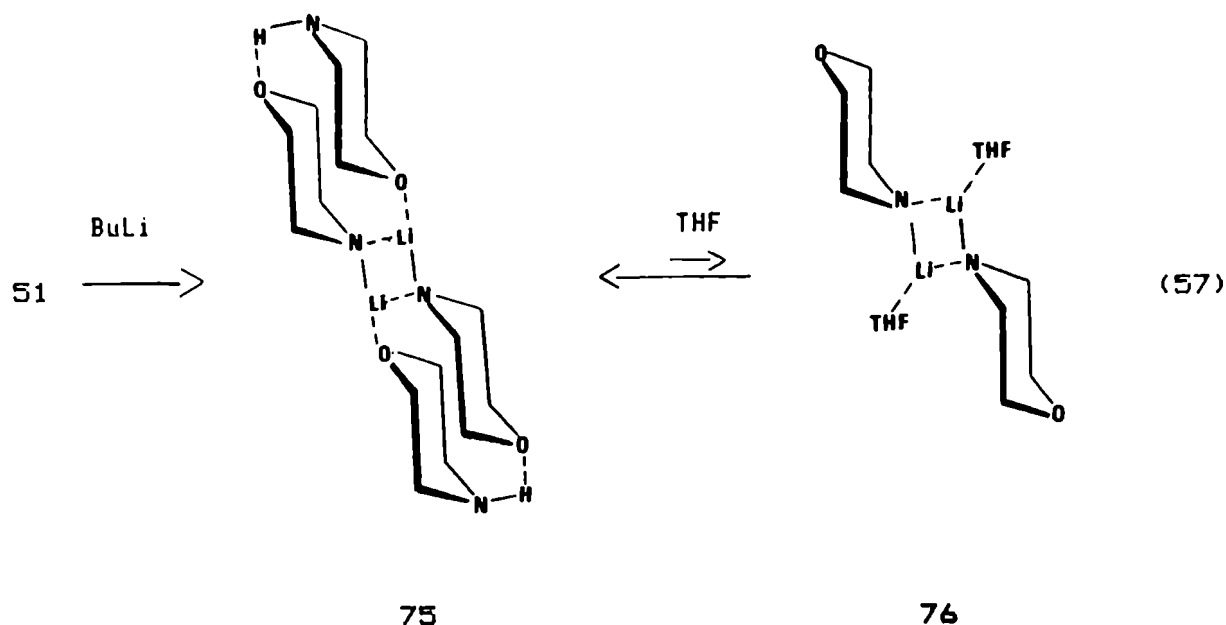
En base a todas las evidencias experimentales y teniendo en cuenta los antecedentes sobre el tema discutidos en la sección anterior (cap. 4A), podría ocurrir que, al igual que lo que sucede con el pirrolidillitio [ARMSTRONG, 1989], tanto el morfolil como el piperidillitio, en ausencia de bases donoras, precipiten de soluciones de hidrocarburos como polímeros. La amina libre presente, actuaría como dadora de electrones frenando dicha polimerización y formaría complejos del tipo [amiduro₂.amina₂] aún en estado sólido.

La naturaleza de los agregados para las dos aminas nombradas sería diferente. La morfolina tiene dos átomos capaces de ceder un par de electrones, el oxígeno y el nitrógeno. Por otro lado, al formarse el dímero del amiduro, el oxígeno del anillo morfolilo del amiduro, está dispuesto para formar parte de una unión hidrógeno con el grupo NH de la amina libre presente que, como se vio en el capítulo 3, tiene una elevada acidez relativa.

Esto hace que el agregado más probable tendrá al Li coordinado con los dos nitrógenos de los amiduros y con el oxígeno proveniente de la morfolina presente, 75, (ec. 57).

Al disolver el agregado en THF, tal como ocurre con difenil, diisopropil y ciclohexilisopropilamiduro de litio [GALIANO ROTH, 1989; DE FUE, 1988b; SEEBACH, 1984], la tercera coordinación de cada átomo de litio podría ser reemplazada por el solvente (que tiene mayor capacidad donora) pero, al estar la unión hidrógeno en juego, la probabilidad de mantener la estructura del complejo 75 en THF es grande. Una confirmación de lo expuesto se encuentra en la solubilidad relativamente baja de este amiduro en THF respecto

de los restantes estudiados.

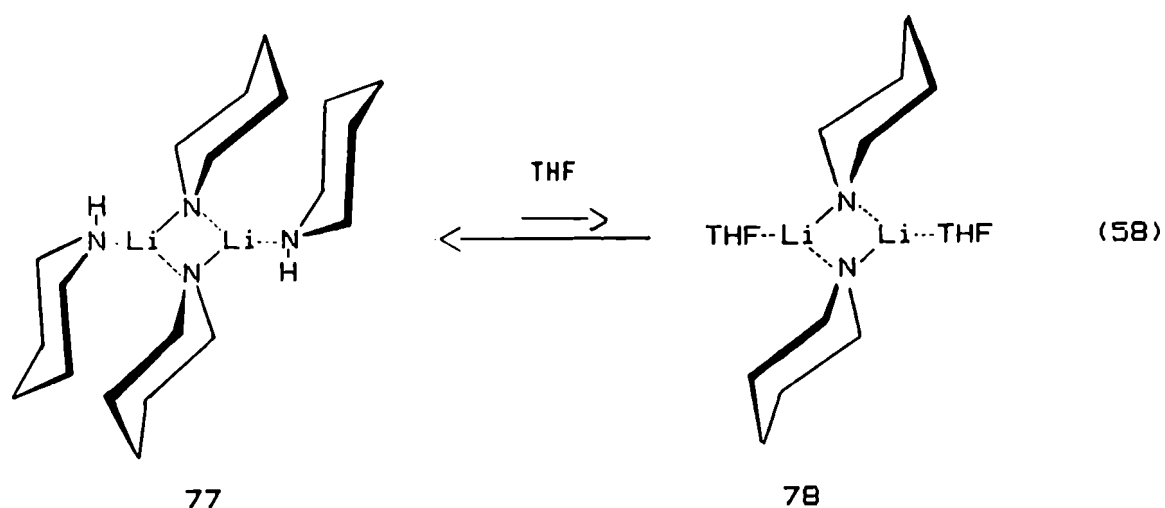


En cambio, cuando hay exceso de BuLi en solución de THF, al formarse el amiduro la gran mayoría del dímero está solvatado por el solvente, 76, y por ende, el valor en ppm de la señal de RMN ^{13}C es mayor.

Para la piperidina, el caso es distinto. Al no existir el oxígeno, la única posibilidad de intervenir como solvatante es a través del par de electrones del nitrógeno, 77. La alta basicidad de esta amina hace que su capacidad de actuar como base donora sea grande y, en este caso, por no existir estabilización adicional, hay más competencia con el THF. El equilibrio de la ecuación 58 estará, por consiguiente, un poco más desplazado hacia la formación del agregado 78.

Lo mismo que se explicó para el morfolilamiduro de litio, en el caso de obtenerlo directamente en solución de THF, es valedero

para el amiduro en discusión.



En base a lo expuesto, es fácil suponer que el contenido de amina libre en el amiduro obtenido en condiciones standard es del 50% respecto del contenido total en grupo amino. Esta suposición tiene sólido basamento en vista de que:

- * la relación de formamida y amina al final de la reacción es 1:1.
- * el porcentaje de formamida obtenido es 50% del contenido de amina inicial.
- * cuando se hidroliza la mezcla de carbonilación de **58** con D_2O se obtiene morfolilformamida no deuterada. En iguales condiciones, la cantidad de piperidilformamida no deuterada es de aproximadamente 70%.
- * si se representa δ (ppm) vs mmoles por ml de amina agregada, suponiendo válida esta afirmación, se obtiene una curva cuya ordenada al origen (δ del amiduro puro) es próxima al valor obtenido al trabajar en exceso de BuLi (figuras 17 y 18).

Figura 17: Variación del desplazamiento químico (ppm) de RMN¹³C del C α al nitrógeno del morfolilamiduro de litio por diferencias en el contenido de morfolina.

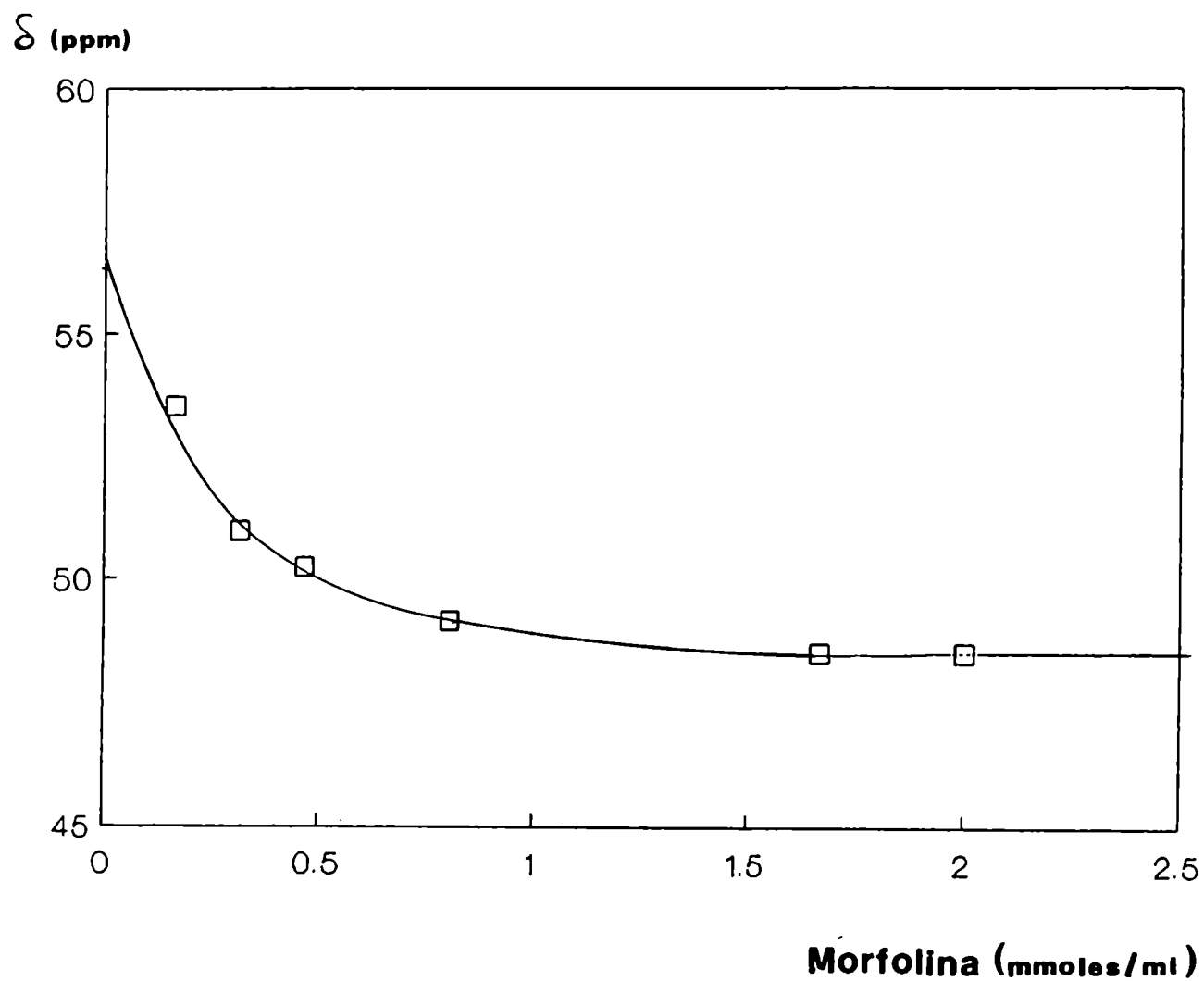
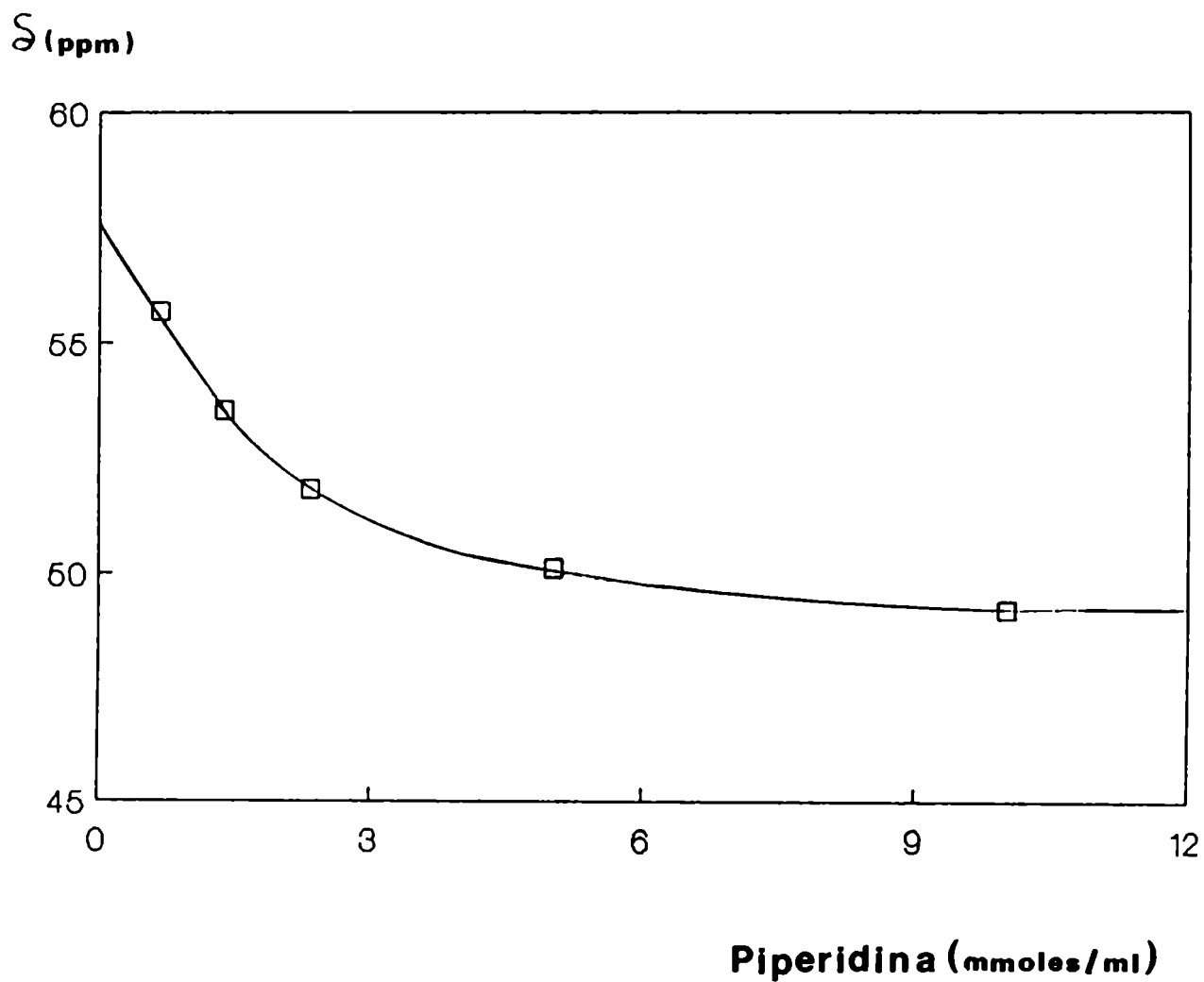


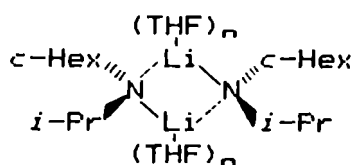
Figura 18: Variación del desplazamiento químico (ppm) de RMN^{13}C del $\text{C}\alpha$ al nitrógeno del piperidilamiduro de litio por diferencias en el contenido de piperidina.



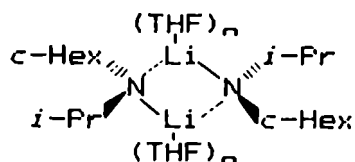
* si se carbonilan 58 y 60 preparados con exceso de BuLi se obtiene: morfolidilformamida (84,1%) y piperidilformamida (79,3%) respectivamente. Estos valores son concordantes con el porcentaje *real* de amiduro existente en la solución que se deduce de las figuras 17 y 18 a partir de los desplazamientos químicos correspondientes al C α al N de los amiduros de litio obtenidos en las condiciones nombradas (56,5 ppm/ 86,8% para 58 y 57,3 ppm/ 81,5% para 60).

Para las otras aminas estudiadas (dibutil, dicitclohexil y ciclohexilisopropilamina), tal cual lo demuestran los resultados experimentales (cap. 2) y sus propiedades ácido-base (cap. 3), el comportamiento es diferente respecto de los dos casos analizados anteriormente.

A partir de los resultados presentados, es lícito suponer que el estado de agregación de dibutil y dicitclohexilamiduro de litio tiene características similares al encontrado por el grupo de Collum para el ciclohexilisopropilamiduro de litio [GALIANO ROTH, 1988]. Estos investigadores demostraron por RMN de ^6Li , ^{15}N y ^{13}C que 53 existe en THF como una mezcla 1:1 de dímeros diastereoisómeros cis y trans.



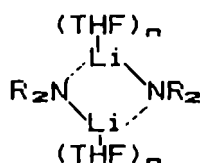
cis-53



trans-53

En todos los aspectos se comprobó una completa independencia en relación de señales con la concentración de amiduro y la concentración de THF lo que muestra la presencia de dos especies equivalentes en estado de agregación y solvatación, aunque este último no puede saberse con exactitud.

En base a estos resultados, con 31 y 52 estaríamos en presencia de un dímero solvatado por THF, 79, ya que en estos casos las aminas, de menor basicidad, no representan gran competencia para el THF.



79

Estos resultados merecerían ser confirmados por estudios de rayos X de los cristales para confirmar las estructuras propuestas para los reactivos en estado cristalino. Si bien estas determinaciones no estuvieron a nuestro alcance durante la realización del trabajo, dada la dificultad para manipular cristales de este tipo, entendemos que los estudios realizados por espectroscopía de RMN de ^{13}C y las determinaciones de acidez y basicidad relativas, han esclarecido considerablemente el estado de agregación de los reactivos utilizados en solución, que es el medio en que se llevan a cabo las reacciones.

Referencias

- ARMSTRONG, D. R., Barr, D., Clegg, W., Mulvey, R. E., Reed, D., Snaith, R., Wade, K., 1986, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 869.
- ARMSTRONG, D. R., Mulvey, R. E., Walker, G. T., Barr, D., Snaith, R., 1987, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 617.
- ARMSTRONG, D. R., Mulvey, R. E., Walker, G. T., Barr, D., Snaith, R., 1988, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 617.
- ARMSTRONG, D. R., Barr, D., Clegg, W., Hodgson, S. M., Mulvey, R. E., Reed, D., Snaith, R., Wright, D. S., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 4719.
- BARR, D., Clegg, W., Mulvey, R. E., Snaith, R., 1984, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 285.
- BARR, D., Clegg, W., Mulvey, R. E., Snaith, R., Wright, D. S., 1987, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 716.
- BATES, T. F., Clarke, M. T., Thomas, R. D., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5109.
- BAUER, W., Winchester, W. R., Schleyer, P. v. R., 1987, *Organometallics*, 6, 2371.
- DE PUE, J. S., Collum, D. B., 1988a, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5524.
- DE PUE, J. S., Collum, D. B., 1988b, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5518
- DIETRICH, H., 1981, *J. Organomet. Chem.*, 205, 291.
- FJELDBERG, T., Hitchcock, P. B., Lappert, M. F., Thorne, A. J., 1984, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 822.
- FRASER, R. R., Baignée, A., Bresse, M., Hata, K., 1982, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4195.
- FRASER, R. R., Mansour, T. S., 1984, *J. Org. Chem.*, 49, 3442.
- FURLONG, J. J. F., Lewkowicz, E. S., Nudelman, N. S., 1990, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, en prensa.
- GALIANO-ROTH, A. S., Michaelides, E. M., Collum, D. B., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2658.
- GALIANO-ROTH, A. S., Collum, D. B., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6772.

- GUENTHER, H., Moskau, D., Bast, F., Schmalz, D., 1987, *Angew. Chem.*, 99, 1242.
- HARDER, S., Boersma, J., Brandsma, L., Kanters, J. A., 1988, *J. Organomet. Chem.*, 339, 7.
- HEINZER, J., Oth, J. F. M., Seebach, D., 1985, *Helv. Chim. Acta*, 68, 1848.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., 1987a, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5348.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., De Brosse, C. W., 1987b, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5355.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., Porter, W., 1987c, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 6524.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., Smith, B. D., Williard, F. G., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6058.
- LAPPERT, M. F., Slade, M. J., Singh, A., Atwood, J. L., Rogers, R. D., Shakir, R., 1983, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 302.
- Mc GARRITY, J. F., Ogle, C. A., 1985a, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1805.
- Mc GARRITY, J. F., Ogle, C. A., Brich, Z., Loosli, H. R., 1985b, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1810.
- NUDELMAN, N. S., 1989, *Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds*, in: *The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, S. Patai, ed., Sup. A2, Wiley.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E. S., Furlong, J. J. F., 1990, en prensa.
- PODRAZA, K. F., Bassfield, R. L., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 2643.
- REED, D., Barr, D., Mulvey, R. E., Snaith, R., 1986, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 557.
- RENAUD, P., Fox, M. A., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5702.
- ROGERS, R. D., Atwood, J. L., Grüning, R., 1978, *J. Organomet. Chem.*, 157, 229.
- SEEBACH, D., 1983a, *Crystal Structures and Stereoselective Reactions of Organolithium Derivates*, proceedings of R. A. Welch Foundation Conference, Houston, TX, Nov. 7-9.

SEEBACH, D., Hassig, R., Gabriel, J., 1983b, *Helv. Chim. Acta*, 66, 308.

SEEBACH, D., Bauer, W., 1984, *Helv. Chim. Acta*, 67, 1972.

THOMAS, R. D., Jensen, R. M., Young, T. C., 1987, *Organometallics*, 6, 565.

WILLARD, P. G., Salvino, J. M., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, en prensa.

CAPITULO 5

**Mecanismo de
carbonilación
de amidos
de litio.**

A partir de los resultados presentados hasta el momento, y teniendo como base el mecanismo postulado anteriormente [PEREZ, 1988] (esquema 10, cap. 2), es posible discutir las divergencias encontradas para las distintas aminas estudiadas. También se podrá explicar la influencia que tiene sobre dicho mecanismo la presencia de cantidades variables de amina libre en el reactivo litiado.

Los estudios realizados acerca de las propiedades ácido-base de las aminas en cuestión [FURLONG, 1990] han servido como herramienta para clarificar muchos aspectos.

La escala de acidez relativa deducida en base a la facilidad con que se intercambia hidrógeno por litio (ec. 42, cap. 3), proporciona un medio para explicar los diferentes tiempos de formación de los amiduros de litio (tabla 10, cap. 2). En términos generales cuanto más "ácida" es la amina mayor será la velocidad de formación del anión correspondiente. Además, la estabilidad del amiduro aumentará cuanto mayor sea el poder coordinante de la amina, lo cual está relacionado con la basicidad (en los términos de la ecuación 41 del cap. 3). Salvo en el caso de la morfolina, se observa que a mayor basicidad, mayor es la rapidez con que se forma el amiduro. En el caso exceptuado, a pesar de tener la menor basicidad, el poder coordinante es alto por estar presente en la molécula un átomo de oxígeno y por ende, los resultados observados conservan su lógica.

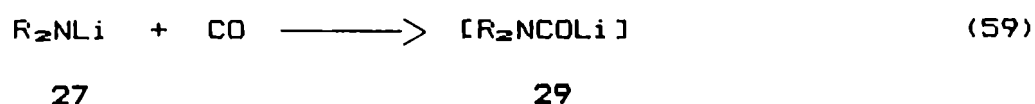
Esta diferencia que presenta la morfolina respecto de las demás aminas estudiadas, provoca que la carbonilación del morfolilamiduro de litio, 58, no proceda en la forma postulada para dibutilamiduro de litio, 31 [PEREZ, 1984].

Para dirigir la discusión en forma ordenada se separará en

dos partes. La primera se referirá a la inserción de una molécula de CO y la siguiente involucrará especies di y tricarboniladas.

Formación de productos monocarbonilados

El primer paso químico de la reacción, común a todos los productos y a todas las aminas estudiadas, es la inserción de CO en una unión N-Li para formar el anión carbamoilo, 29, ecuación 59.



Como ya se hizo notar en los capítulos precedentes, las especies que intervienen en la reacción no son tan simples como se muestran en la ec. 59. Según la amina involucrada, el estado de agregación del amiduro de partida (ver cap. 4B) y del carbamoilo resultante será diferente, y estos compuestos estarán formando parte de complejos con ellos mismos o con las demás especies presentes en la solución.

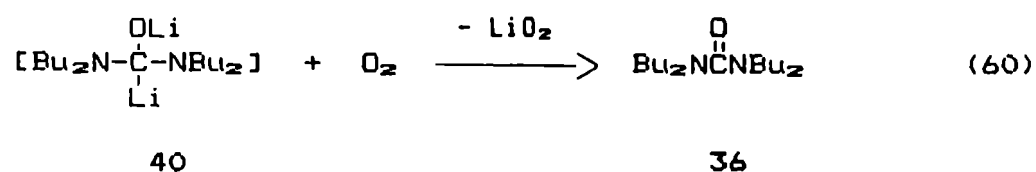
En el caso de la dibutilamina, el carbamoilo, 29, como tal, no se encuentra presente en el seno de la reacción y se postuló la formación del intermediario 40 como precursor de la dibutilformamida, 32, producto principal de monocarbonilación (ec. 29 cap. 2).

Las evidencias en que se basa esta postulación son las siguientes:

- * Una vez finalizada la absorción de CO y aún quedando en contacto la solución con dicho gas por varias horas, la composición de los productos permaneció invariante, lo que indicaría la au-

sencia de la especie 29 libre.

- * Si cuando concluye la absorción de CO, se agrega un halogenuro de alquilo, no se obtienen cantidades apreciables de la correspondiente amida alquilsustituida.
- * Por oxidación de la mezcla de reacción previamente a la hidrólisis, se obtiene tetrabutilurea, 36. Desde el punto de vista mecanístico, esta reacción (ec. 60) permite confirmar la presencia del intermediario 40, precursor de 36.



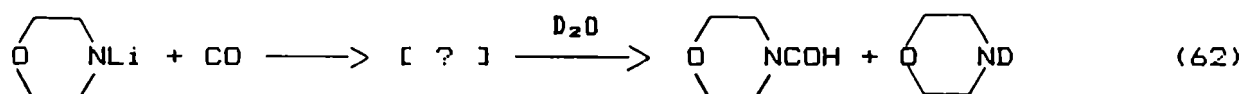
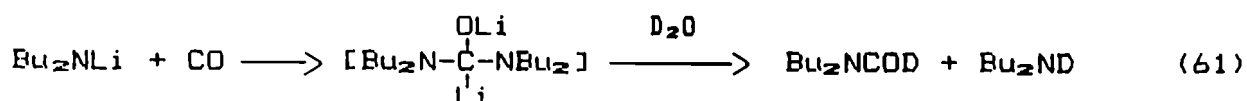
- * A la vista de la ec. 29 (cap. 2), si 40 es el precursor de 32 inmediatamente antes de la hidrólisis, por cada mol de amida formada debe producirse uno de dibutilamina. Los resultados experimentales confirman esta hipótesis.

Cuando nos referimos a la carbonilación de morfolilamiduro de litio, 58 (cap. 2B) hicimos notar que el producto de monocarbonilación fue el único producto obtenido luego de dicha reacción. En principio se supuso, como resulta lógico, que el precursor de la morfolilformamida, 59, sería del mismo tipo que el postulado para el derivado análogo de la dibutilamina es decir, el intermediario 40. Si esto sucediera, deberían cumplirse las evidencias recientemente planteadas cosa que ocurre salvo en el caso de la oxidación, reacción en la cual no se obtiene la urea correspondiente.

Además, sea cual sea la modificación que se realice a las condiciones standard de la carbonilación de **58**, el producto que se obtiene es **59** junto a una cantidad similar de morfolina, **51**. Esto parece indicar que en el medio de reacción no están presentes ni el carbamilo libre ni un intermediario del tipo **40**.

Un experimento adicional y muy utilizado en esta clase de reacciones para confirmar estructuras [EATON, 1987; RAUTENTRAUSCH, 1979a; BEAK, 1988], nos proporcionó resultados concluyentes acerca de la formación de morfolilformamida.

Al hidrolizar la mezcla de carbonilación con D_2O y luego analizar la formamida obtenida, tanto para dibutilamina como para morfolina, se observó, por RMN de 1H y espectrometría de masa, la formación de Bu_2NCOD (84% de incorporación de D, ec. 61) y $\overline{CH_2CH_2OCH_2CH_2}NCOH$ (sin incorporación apreciable de D, ec. 62).

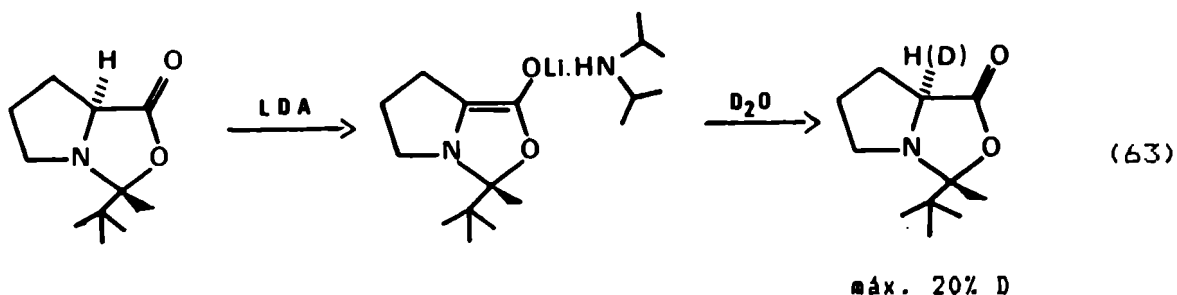


Es indudable que el H formamídico correspondiente a **59** no proviene de la hidrólisis, sino que dicho compuesto se formaría durante la reacción previamente a la hidrólisis.

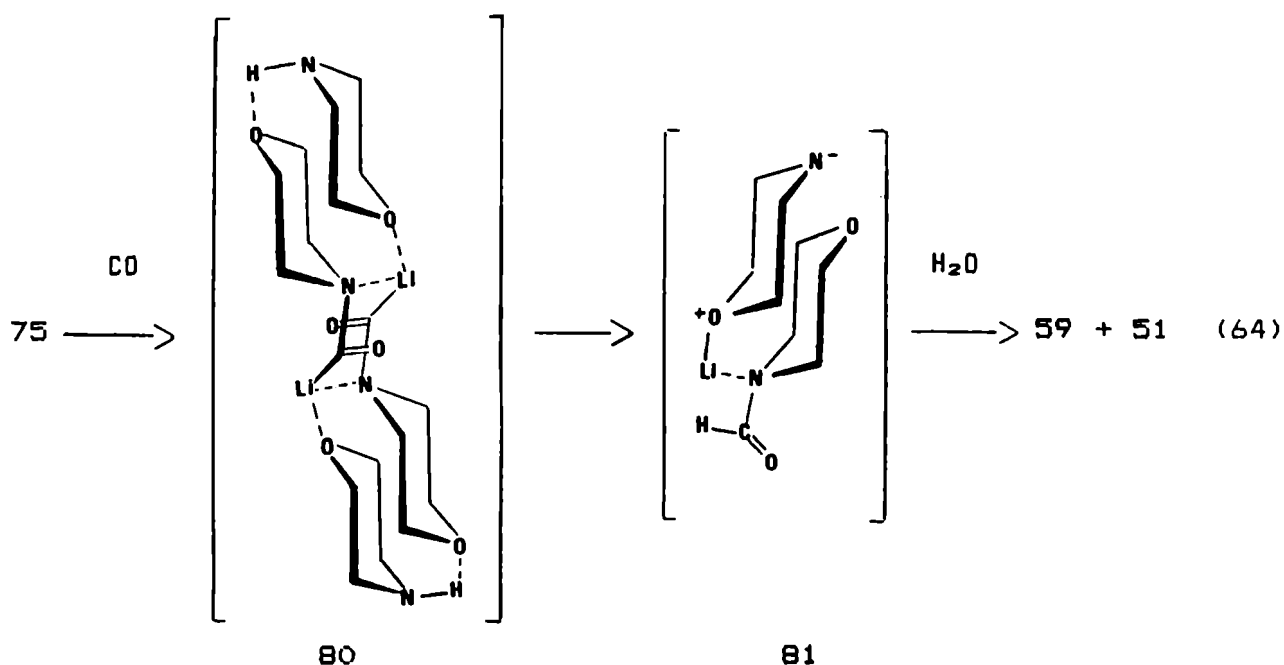
Tal como vimos en el capítulo 4, **58** estaría formando parte de un agregado del tipo $[(\overline{CH_2CH_2OCH_2CH_2}NLi)_2 \cdot (\overline{CH_2CH_2OCH_2CH_2}NH)_2]$ **75**.

Para que se produzca 59, es necesaria la intervención de un hidrógeno, el cual podría provenir de las unidades de morfolina que constituyen los agregados.

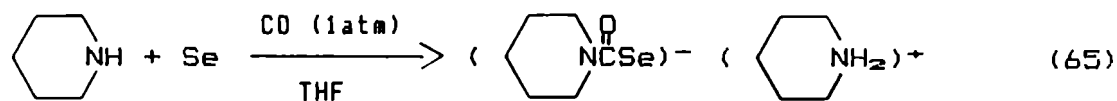
Efectos similares observó el grupo de Seebach [LAUBE, 1985] cuando se hidrolizan con D_2O derivados litiados generados por diisopropilamido de litio (LDA). Generalmente se encontró deuteración parcial y se propuso como responsable de este efecto la existencia de complejos entre amina y enolatos de litio que favorezcan el intercambio de hidrógeno (ec. 63).



Debido a su "acidez" relativamente alta (cap. 3), la morfolina exhibe una cierta tendencia a ceder el protón, lo cual favorece la estabilidad del amiduro en el complejo 75 por formación de uniones hidrógeno. Esta "acidez" también posibilita la formación de un par iónico interno 81 por inserción de CO en el complejo amina-amiduro nombrado (ec. 64). Este par iónico permanece inalterado en el medio de la reacción, aun por agregado de agentes no próticos hasta su ruptura por hidrólisis.



También se observaron pares iónicos en reacciones de carbonilación de compuestos similares, como se muestra en la ecuación 65 [FUJIWARA, 1989].



Además, cálculos *ab initio* [BACHRACH, 1989] de compuestos organolíticos conteniendo grupos amida han demostrado que existe una gran estabilización por coordinación del carbonilo del grupo amida con el catión, favoreciéndose reacciones que den lugar a este tipo de complejos.

Para confirmar los intermediarios propuestos, se preparó morfolina N-deuterada (ver parte experimental), se litió y se carboniló. Los resultados se muestran en el esquema 14.

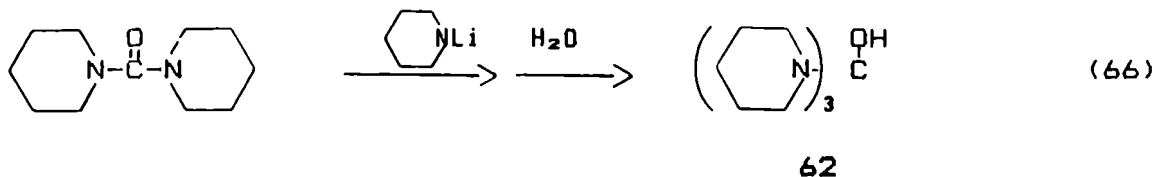
Esquema 14

La obtención de morfolilformamida (D) aun luego de la hidrólisis con H_2O da la pauta de que nuestra suposición fue correcta.

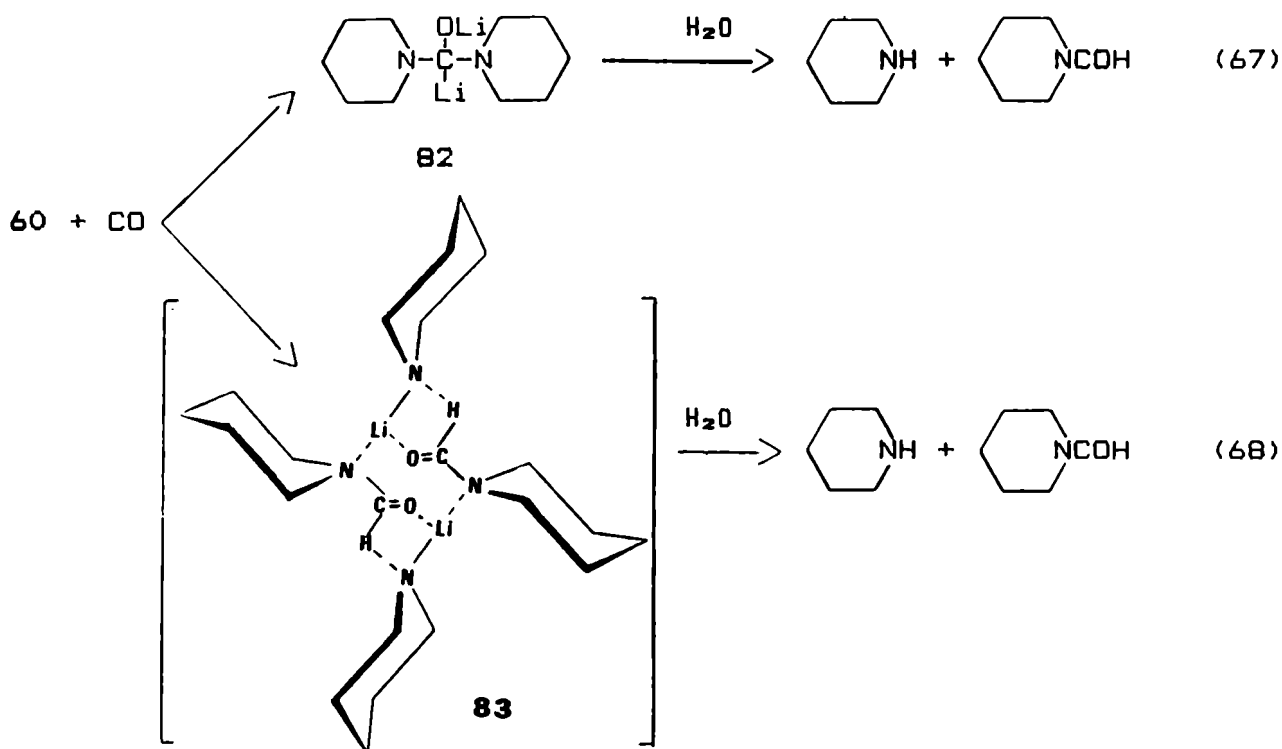
Al carbonilar piperidilamiduro de litio, 60, se encontraron nuevas diferencias respecto de los casos anteriores. Luego de los estudios pertinentes, se comprobó que operaba una conjunción de los dos mecanismos de formación de formamida descriptos.

Los resultados experimentales indicaron lo siguiente:

- * La cantidad de piperidilformamida, 61, obtenida es similar a la de amina como en los dos casos anteriores.
- * Por hidrólisis de la mezcla de reacción con D_2O sólo un 30% de la formamida se obtiene deuterada.
- * Por oxidación previa a la hidrólisis se obtiene tripiperidilcarbinol, 62, junto con 61 en relación molar 1:2. El alcohol terciario se formaría a partir de la urea correspondiente tal como se muestra en la ecuación 66.
- * Por adición de ciclohexanona a la mezcla carbonilada, se obtiene el producto de adición 64 (ec. 40 cap. 2) junto con piperidilformamida en relación 1:2.



Las conclusiones que se pueden sacar de lo expuesto es que 61 se forma a través de dos mecanismos alternativos: por hidrólisis de un intermediario del tipo observado para dibutilamina (ec. 67) y vía un par iónico (ec. 68), en una proporción 1:2 respectivamente.



El piperidilamiduro de litio, como se discutió en los capítulos 3 y 4, tiene propiedades ácido-base tales que en solución se encontrará formando un complejo dimérico coordinado tanto con piperidina, 77, como con THF, 78, (ec. 58 cap. 4), pero, por los resultados observados, el equilibrio estaría desplazado hacia el dímero 77.

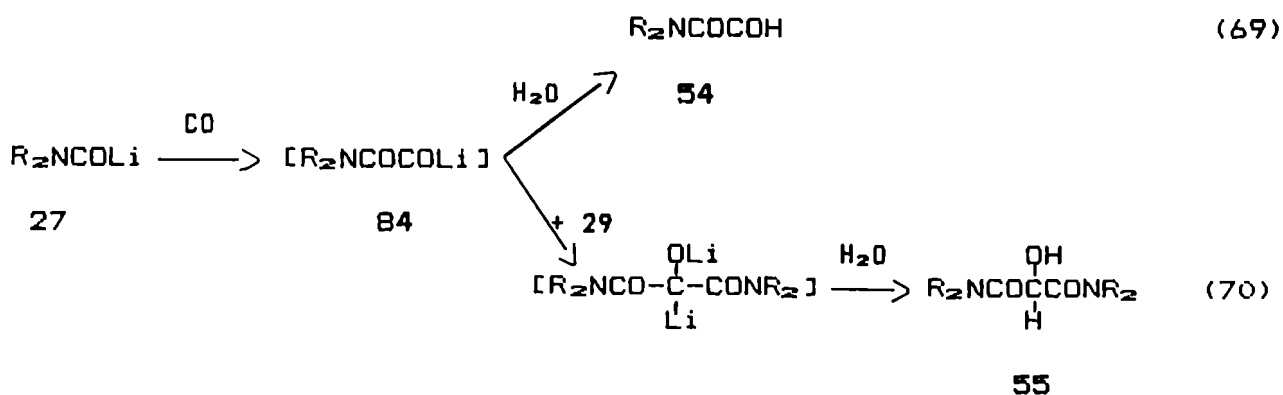
Esto no concuerda con los resultados anteriores obtenidos por otros investigadores [RAUTENTRAUSCH, 1979b; KILBOURN, 1983], los cuales proponían al carbamoilo como intermediario estable. En ambas publicaciones, de todas formas, los rendimientos obtenidos no demuestran la utilidad sintética de la reacción. Nuestros resultados, por otra parte, constituyen pruebas por demás concluyentes acerca de la inexistencia de dicha especie, una vez concluida la reacción.

Las restantes aminas estudiadas, dicitclohexilamina y ciclohexilisopropilamina, tienen un comportamiento similar al de la dibutilamina.

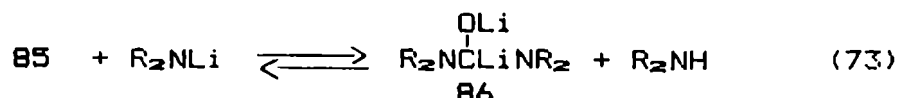
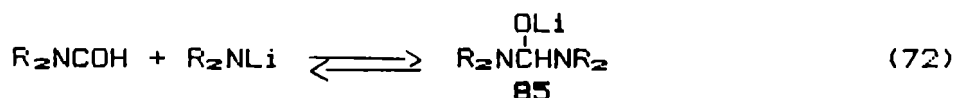
Formación de productos di y tri carbonilados

El carbamoíllitio puede adicionar una segunda molécula de CO para dar el intermediario 84 y seguir el camino de reacción indicado por las ecuaciones 69 y 70.

La formación de los productos 54 y 55 no se detectó ni para morfolina ni para piperidina.



Una secuencia de equilibrios de transferencia protónica (esquema 15) puede plantearse entre los diferentes intermediarios de la reacción y así explicar los resultados con base en las propiedades ácido-base de las aminas.



Esquema 15

Vimos que el equilibrio 71 está desplazado totalmente hacia la derecha para la morfolina, parcialmente a la derecha en el caso de la piperidina y hacia la izquierda cuando la amina es dibutil, dicitclohexil o ciclohexilisopropilamina. Esto concuerda con la "acidez" relativa de dichos compuestos.

Cálculos de geometrías y energías de los intermediarios [NUDELMAN, 1989] resultan consistentes con la factibilidad del mecanismo propuesto. Según estos cálculos, las posiciones de equilibrio de las ecuaciones 71 a 76 estarían determinadas por las propiedades ácido-base de las aminas involucradas, explicando de esta forma los efectos observados.

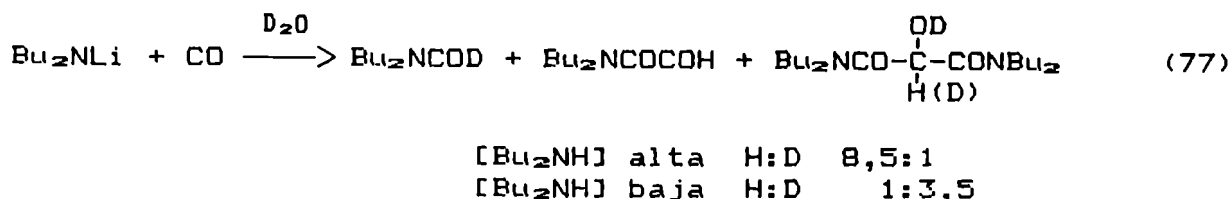
Si se considera válida la correlación entre la basicidad de las aminas y la nucleofilicidad de las especies 27 y 29 correspondientes se encuentra que para morfolina, la cual presenta la menor basicidad, las reacciones 72, 75 y 76 están desfavorecidas y en consecuencia, los productos de las mismas no se observan.

Para piperidina, el comportamiento es intermedio, como lo demuestran las pruebas de deuteración y oxidación enunciadas. Aunque en nuestras condiciones de trabajo no se observaron productos de doble carbonilación, sí está publicada la obtención de los mismos a otras presiones, solventes y forma de hidrólisis [RAUTENTRAUSCH, 1979b; KILBOURN, 1983].

Para el resto de las aminas todos los equilibrios planteados son posibles dando lugar a la obtención de glioxalamidas, 54, y tartronamidas, 55, como principales productos de reacción junto a la formamida ya discutida.

La amina libre presente en la mezcla de reacción tiene una gran influencia en los porcentajes de los productos tal como se estableció a lo largo de esta Tesis. Como muestra la figura 1 (cap. 2), una alta cantidad de amina favorece la obtención de 54 mientras que cuando el contenido de amina es bajo, 55 es el producto principal.

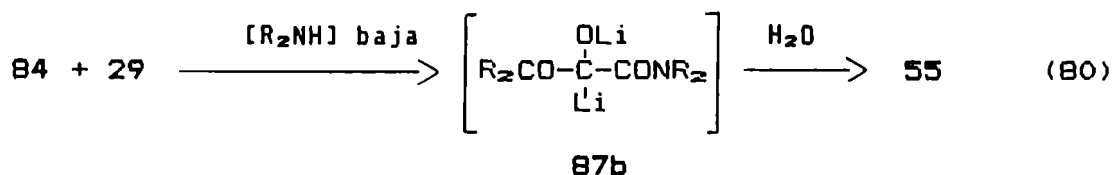
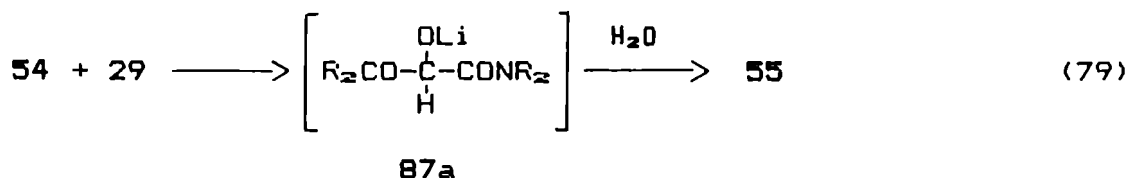
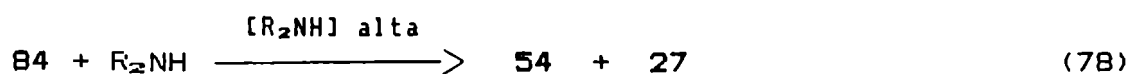
Por hidrólisis de la mezcla de reacción de dibutilamiduro de litio con D₂O se obtuvieron los siguientes resultados (ec. 77):



Esto indica que el hidrógeno amínico está jugando un papel muy importante en la selectividad de los productos de la reacción. En particular, se observa que el equilibrio 76 está desplazado totalmente hacia la derecha puesto que 33 no se obtiene deuterada. Por otro lado, a medida que disminuye el contenido de amina libre, aumenta la probabilidad de doble deuteración en la tartronamida formada, como así también su rendimiento.

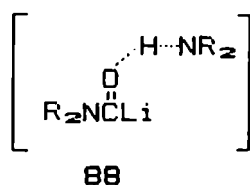
En resumen, la información que presta la hidrólisis con D_2O es que el H formamídico proviene de la hidrólisis (siempre refiriéndose al caso de la dibutilamina); no ocurre lo mismo con el H glioxílico, lo que da la pauta de que la amina está involucrada en este paso de la reacción. El H oxhidrílico de la tartronamida no proporciona mucha información ya que es fácilmente intercambiable, mientras que el H metínico de la misma proviene o no de la hidrólisis según el contenido de amina inicial.

A la vista de todos los resultados ya presentados, podemos postular lo siguiente: el intermediario 84 intercambia Li por H por interacción con la amina para dar 54 (ec. 78) cuando el contenido de amina es alto. La formación de un producto estable, 54, por su parte, estaría favoreciendo la doble inserción de CO. Al aumentar la velocidad de doble carbonilación, la concentración de 29 es baja por lo cual la posibilidad de formar el intermediario 87 (ec. 79 y/o 80) es poca. De todas formas, el camino de la ecuación 79 es más probable que el de la ecuación 80 lo que es fácilmente deducible de los porcentajes relativos de deuteración.



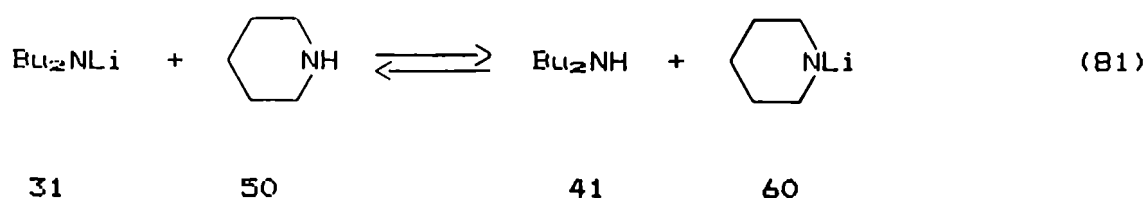
Por otro lado, cuando el contenido de amina es pobre, la velocidad de inserción de la segunda molécula de CO es lenta. La proporción de 29 es ahora mayor por lo que la vía de reacción indicada en la ecuación 80 está favorecida. Esto implica un aumento en el rendimiento de 55 y consecuentemente una disminución en el de 54, que se forma según la ec. 78 pero su porcentaje final depende de la cantidad que se transforme a 55 a través de la ec. 79.

La presencia de amina libre, además, podría dar lugar a la formación de una especie intermedia, 88, en la cual existe una unión hidrógeno entre el carbonilo del carbamoilo y el hidrógeno de la amina, lo que favorece la inserción de una segunda molécula de CO dando lugar al intermediario dicarbonílico 84. Esta unión provoca un aumento en la densidad electrónica del carbono carbonílico, lo que incrementa su carácter carbaniónico y por ende, la eficiencia de la adición al CO.



El mecanismo que acabamos de proponer permite explicar claramente los gráficos de las figuras 2 y 3 (cap. 2). Cuando el contenido de amina es alto (fig. 2) la reacción llega a valores estables en menor tiempo. En los primeros estadios, en ambos casos, se obtiene formamida, cuyo porcentaje disminuye a expensas de los restantes productos. En la figura 2 la proporción de glioxalamida aumenta rápidamente alcanzando un máximo (ec. 78), para luego perder rendimiento y formarse una pequeña cantidad de tartronamida (ec. 79). En la figura 3, en cambio, el contenido de tartronamida crece en forma continua pasando rápidamente a ser el producto principal (ec. 80). Por su parte, el porcentaje de amina, en las dos experiencias, disminuye a lo largo de la reacción hasta valores cercanos al porcentaje de formamida.

Finalmente se realizó, para corroborar lo expuesto anteriormente, la carbonilación de dibutilamiduro de litio en presencia de piperidina. Tal como se vio en el capítulo 3, existiría una situación de equilibrio (ec. 81) en la cual se formará, en el medio de la reacción, piperidillitio en cantidad dependiente de las características ácido-base de las aminas involucradas [FURLONG, 1990; FRASER, 1982].



Si se parte de dibutilamiduro de litio con contenido de amina intermedio y se agrega igual proporción de piperidina, se obtienen los siguientes productos luego de la carbonilación (los porcenta-

jes se indican entre paréntesis): 41 (36,8%); 50 (36,4%); 61 (15,3%); 32 (12,3%); no se encontraron productos de doble carbonilación. Si se hidroliza con D₂O, las formamidas obtenidas no incorporan cantidades apreciables de deuterio.

Una vez más debemos hacer notar la importancia de las propiedades ácido-base de las aminas estudiadas en el mecanismo de la reacción. Al estar presente una alta cantidad de piperidina libre (su "acidez" es mayor que la de la dibutilamina) se favorece un equilibrio del tipo 71 entre el carbamoilo correspondiente a 41 y 50, obteniendo la dibutilformamida sin necesidad del agente hidrolizante.

Para visualizar mejor el mecanismo expuesto, se resumen los puntos sobresalientes en el esquema 16.

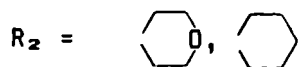
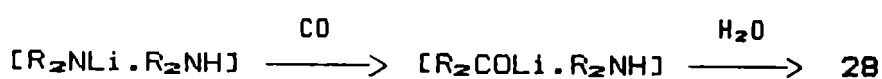
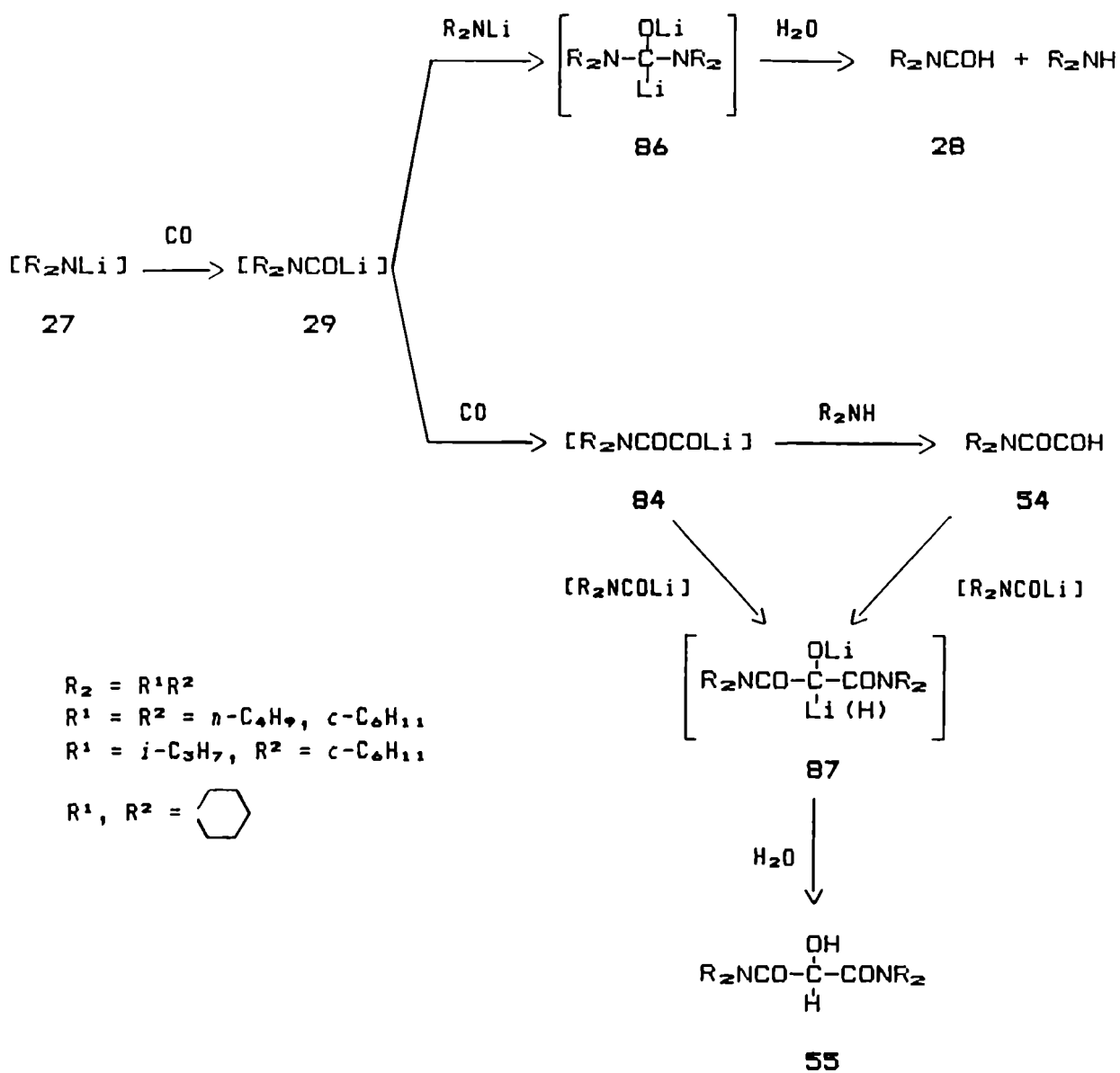
Variables que afectan la reacción

En la discusión precedente, se trató el efecto de la presencia de amina libre en la reacción como también la influencia del estado de agregación de los amiduros de litio y de los intermediarios litiados.

La diferente solubilidad que muestran los amiduros en THF se puede relacionar fácilmente con su estado de agregación. El orden observado es el siguiente:



Con base en las conclusiones alcanzadas en el capítulo 4 a través de estudios espectroscópicos y en relación a la información recientemente descrita [GALIANO-ROTH, 1988; 1989; JACKMAN 1987a y



Esquema 16

b; DE FUE, 1988a y b; RENAUD, 1988], la probabilidad de solvatación por THF de los agregados disminuye en el mismo orden. Esto está de acuerdo con la fuerza coordinante de la amina que formaría parte de los complejos aún en solución.

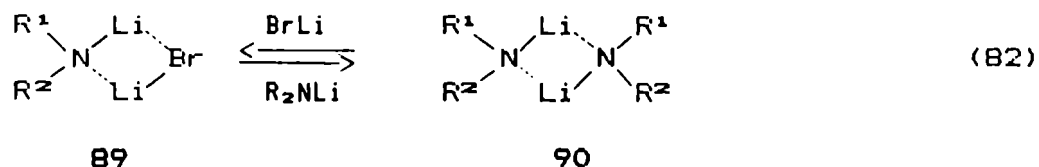
Existen otras variables como la temperatura, el solvente, la concentración de amiduro, la presencia de oxígeno, el agregado de sales de litio, de HMPT, etc., que fueron en parte analizadas previamente [PEREZ, 1988]. Algunas de ellas se utilizaron con el fin de optimizar los rendimientos de los intermediarios 84, 86 y 87 tal que se obtengan por hidrólisis los mejores porcentajes de cada uno de los productos de reacción o se utilicen en reacciones posteriores con fines sintéticos (ver tablas 6 y 7 capítulo 2).

Favorecer la formación de cada una de estas especies es dirigir selectivamente la reacción del carbamóilo formado hacia una nueva inserción de CO o hacia la interacción con R_2NLi .

La doble carbonilación se verá beneficiada con: un aumento en la concentración de CO, una disminución en la de amiduro o un aumento en la polaridad del solvente. El uso de HMPT como cosolvente, además de provocar un aumento en la solubilidad del CO, aumenta el carácter carbaniónico del carbamóilo por ser un buen complejante del litio (actúa a modo de criptando), favoreciendo así la adición sobre CO (doble carbonilación) a la adición de amiduro. La formación de una unión hidrógeno con la amina presente, refuerza este efecto.

Por otro lado, el agregado de $BrLi$, de acuerdo con los trabajos de Collum [DE FUE, 1988b], induce la formación de un complejo monomérico, 89, el cual es mucho más reactivo que el dímero correspondiente, 90, (ec. 82) y por lo tanto, se preferirá la adi-

ción de amiduro al carbamóilo, aumentando el rendimiento de 86.



El intermediario 86 también se favorece por una disminución de la temperatura lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos por cálculos, que indican que la energía de activación de la reacción de formación del mismo es menor que la que corresponde a la formación de 84 [NUDELMAN, 1989].

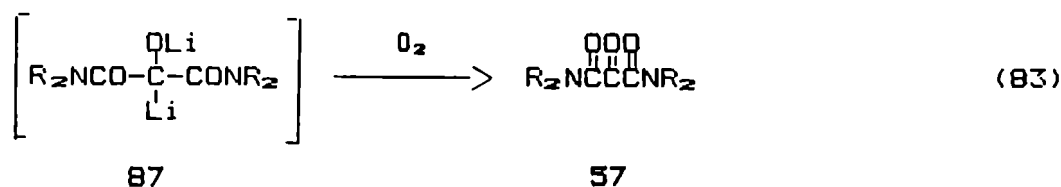
Una mayor proporción del intermediario 87 se obtendrá cuando esté favorecida la formación de 84, pero lentamente. Esto ocurre, como ya se discutió, a bajas concentraciones de amina inicial.

La presencia de oxígeno es nefasta cuando se quieren obtener los tres productos principales, ya que reacciona con los intermediarios 86 y 87 dando lugar a la formación de otros productos. Esto obliga a extremar cuidados a nivel experimental aún en la etapa de hidrólisis. Agregando adrede este gas una vez finalizada la absorción de CO, se llegó a interesantes resultados a nivel mecanístico y sintético [NUDELMAN, 1990] que describiremos en la sección siguiente.

Productos de oxidación

Mecanísticamente, la oxidación de los intermediarios finales de la carbonilación sirvió para confirmar la presencia de dichas especies. La vía de formación de urea está dada por la ecuación 60

mientras que por oxidación del intermediario 87 se obtienen tetraalquilcetomalonamidas, 57, (ec. 83).



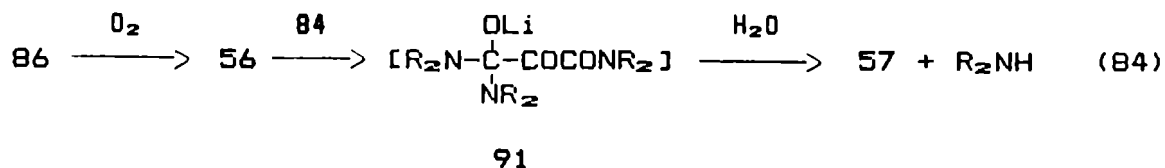
Desde el punto de vista sintético es interesante el hecho de obtener ambos compuestos en un proceso "one-pot", en condiciones suaves, con buenos rendimientos y con reactivos manual y económicamente accesibles, ventajas que no se encuentran en los pocos métodos descritos en la literatura [WILLIAMS, 1987; FUJIWARA, 1989; SHELDYAKOV, 1984; NOMURA, 1987; MALMBERG, 1983; TSUDA, 1972]. Además, es conocida la dificultad para obtener alquilureas tetrasustituidas.

De la tabla 7 (cap.2) se observa que las ureas se forman con rendimientos variables, mientras que para las cetomalonamidas el método es excelente.

Por comparación con los resultados de la tabla 6 resulta sorprendente que el rendimiento de 57 sea siempre mayor que el de 55 mientras que ocurre lo contrario entre 28 y 56. Además, el porcentaje de 54 disminuye a pesar de que el intermediario 84 no da, por simple oxidación, producto alguno.

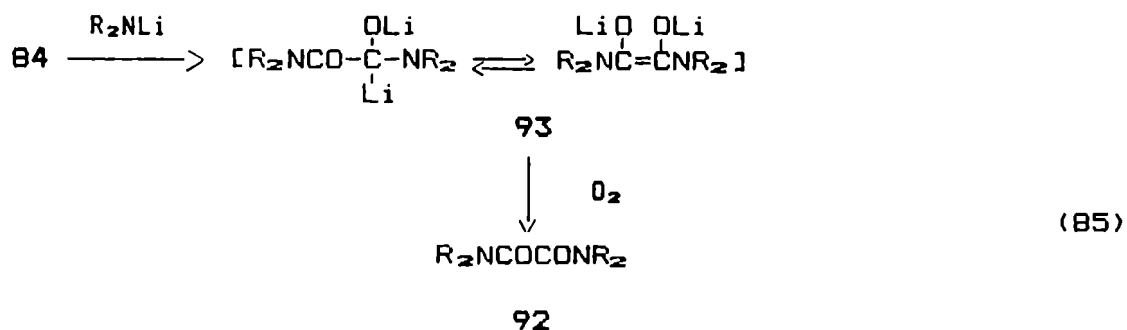
Es indudable que existe alguna otra secuencia de reacciones que forman 57 a expensas de 54. Esto es explicable si suponemos que la urea formada por oxidación de 86 adiciona, antes de la hidrólisis, el intermediario 84 según muestra la ecuación 84. La hidrólisis de 91 produce una molécula de cetomalonamida junto con

una de amina.



Demás está decir que los mejores rendimientos de 56 y 57 se obtienen trabajando en las condiciones en que se favorece la formación de los intermediarios 86 y 87 respectivamente, avalando de esta manera el mecanismo postulado.

Por otro lado, se han encontrado pequeñas cantidades de un tercer producto en la mezcla de oxidación: tetralquinoxalamida, 92. Se puede explicar este hecho si se admite que 84 adiciona amidouro para formar el intermediario 93, el cual se estabiliza en forma enólica y por oxidación rinde 92 (ec. 85).



Reacciones de adición de electrófilos

Una manera muy eficaz de confirmar intermediarios es a través del agregado de electrófilos capaces de interactuar con dichas es-

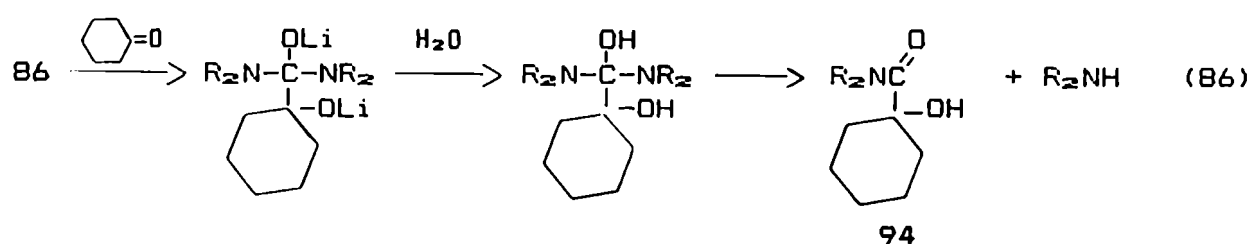
pecies, obteniendo compuestos que reflejen las estructuras propuestas.

Los intentos de atrapar al ión carbamóilo con halogenuros de alquilo a fin de obtener las amidas correspondientes fueron infructuosos.

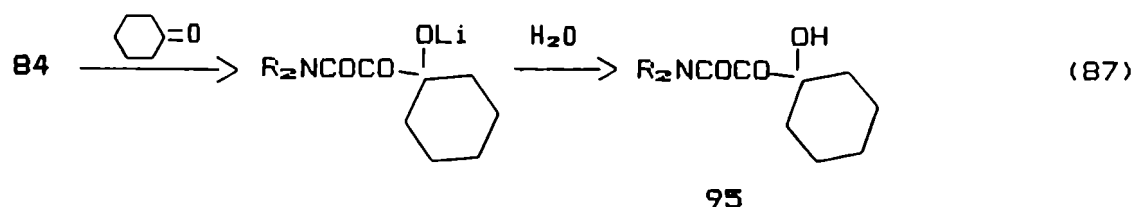
Mejor fortuna se tuvo con el agregado de ciclohexanona, con la cual, al tener un grupo carbonilo, las reacciones de adición proceden de la misma forma que con los propios intermediarios de la reacción. Cabe aclarar que sólo se obtuvieron buenos resultados en presencia de altos porcentajes de amina libre inicial, lo que indica que el intermediario 87 no está involucrado en esta reacción.

De esta manera se obtuvieron compuestos monocarbonilados para dicitclohexilamina y piperidina, y dicarbonilados para dibutil y ciclohexilisopropilamina. No ocurre adición, lo cual mantiene la coherencia, en el caso de morfolina.

Partiendo de 86, por adición de ciclohexanona y posterior descomposición, durante la hidrólisis, de una inestable carbinolamina se obtiene el compuesto 94 (ec. 86).

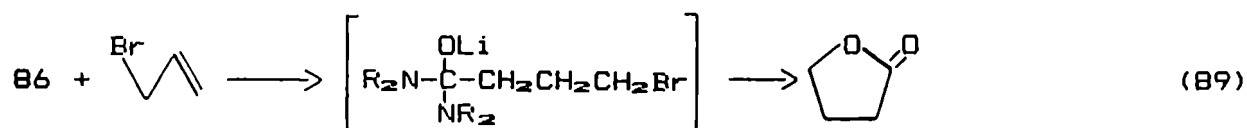
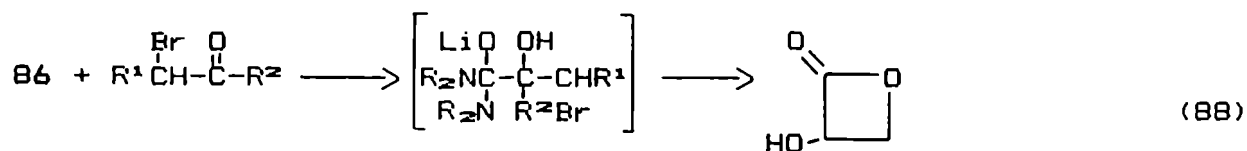


El producto de adición dicarbonilado, 95, por su parte, se formaría por adición directa del intermediario 84 sobre ciclohexanona (ec. 87).



Los fines que se persiguieron al estudiar esta reacción de adición fueron estrictamente mecanísticos. Sin embargo, hacemos notar a continuación una parte de su inmenso potencial sintético.

Basándonos en resultados descritos [BARLUENGA, 1989a y b], nuestros intermediarios de carbonilación pueden hacerse reaccionar con electrófilos de determinadas características de tal forma de obtener productos de interés sintético y de esta forma contribuir al desarrollo de la llamada "Química Fina" que consiste en la síntesis de compuestos complejos de interés industrial necesarios en volúmenes relativamente bajos pero de alto valor. Algunos ejemplos se muestran en las ecuaciones 88 y 89.



Estudios de este tipo, serán motivo de trabajo posterior a esta Tesis.

Referencias

- BACHRACH, S. M., Ritchie, J. P., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 3134.
- BARLUENGA, J., Fernández-Simón, J. L., Concellón, J. M., Yus, M., 1989a, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 77.
- BARLUENGA, J., Foubelo, F., Fañanás, F. J., Yus, M., 1989b, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 553.
- BEAK, P., Musick, T. J., Chen, C. W., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 3538.
- DE PUE, J. S., Collum, D. B., 1988a, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5518
- DE PUE, J. S., Collum, D. B., 1988b, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5524.
- EATON, P. E., Cunkle, G. T., Marchioro, G., Martin, R. M., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 948.
- FRASER, R. R., Baignée, A., Bresse, M. Hata, K., 1982, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4195.
- FUJIWARA, S., Miyoshi, N., Ogawa, A., Kambe, N., Sonoda, N., 1989, *J. Phys. Org. Chem.*, 359.
- FURLONG, J. J. P., Lewkowicz, E. S., Nudelman, N. S., 1990, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, en prensa.
- GALIANO-ROTH, A. S., Michaelides, E. M., Collum, D. B., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2658.
- GALIANO-ROTH, A. S., Collum, D. B., 1989, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6772.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., 1987a, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5348.
- JACKMAN, L. M., Scarmoutzos, L. M., Porter, W., 1987b, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 6524.
- KILBOURN, M. R., Jerabek, P. A., Welch, M. J., 1983, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 861.
- LAUBE, T., Dunitz, J. D., Seebach, D., 1985, *Helv. Chim. Acta*, 68, 1373.
- MALMBERG, W. D., Voss, J., Weinschneider, S., 1983, *Liebigs Ann. Chem.*, 1964.
- NOMURA, R., Yamamoto, M., Matsuda, H., 1987, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26, 1056.

- NUDELMAN, N. S., Perez, D. G., 1989, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 931.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E. S., Perez, D. G., 1990, *Synthesis*, en prensa.
- PEREZ, D., 1984, Tesis Doctoral.
- PEREZ, D., Nudelman, N. S., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 408.
- RAUTENTRAUSCH, V., Joyeaux, M., 1979a, *Angew. Chem., Int. Ed. Ing.*, 18, 83.
- RAUTENTRAUSCH, V., Joyeaux, M., 1979b, *Angew. Chem., Int. Ed. Ing.*, 18, 85.
- RENAUD, P., Fox, M. A., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5702.
- SHELUDYAKOV, Yu. L., Golodov, V. A., Sokolkii, D. V., 1980, *Chem. Abstr.*, 92, 28117k.
- TSUDA, T., Isegawa, Y., Saegusa, T., 1972, *J. Org. Chem.*, 37, 2670.
- WILLIAMS, G. D., Whittle, R. R., Geoffroy, G. L., Rheingold, R. L., 1987, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3936.

CAPITULO 6

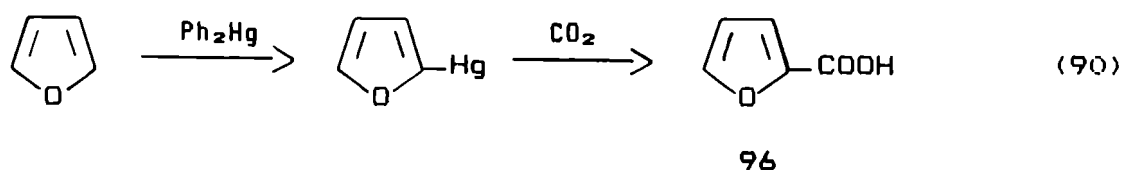
Carbonilación
de heterociclos
aromáticos
litiados.

La síntesis de compuestos funcionalizados de furano y tiofeno suele ser dificultosa [DAVIES, 1972; KAUFFMAN, 1975], generalmente debido a la gran inestabilidad de los intermediarios y/o productos de reacción, ya sea por descomposición o polimerización. Esto es especialmente cierto en el caso de derivados sustituidos en la posición alfa al heteroátomo y muy acentuado en los derivados furánicos.

Las dificultades más importantes están relacionadas con la probabilidad de que se den reacciones secundarias indeseables que surgen especialmente de la apertura del anillo [JORGENSEN, 1970], complicándose con reacciones de adición 1,2 y 1,4 al sistema diénico [SARGENT, 1979; MARINELLI, 1979]. Por esto, es necesario buscar una buena metodología que permita la preparación de los derivados requeridos para propósitos sintéticos.

Sin embargo, muy pocos son los trabajos publicados hasta el momento sobre el carbanión del furano, lo cual pone de manifiesto la problemática de su manipulación.

Los primeros derivados metálicos del furano fueron 2-furilso-dio y 2-furilmercurio [GILMAN, 1934]; los mejores rendimientos se encontraron con difenilmercurio como agente metalante, como puede observarse en la obtención de ácido 2-furoico, 96, con 58% de rendimiento (ec. 90).

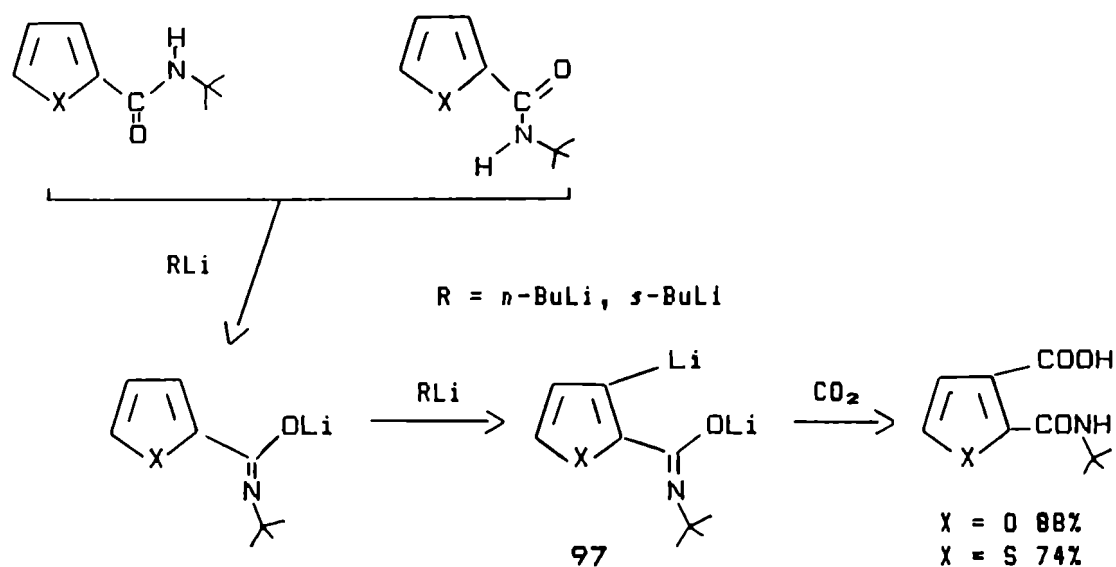


Poco después se metaló con fenillitio y con metillitio [GILMAN, 1939] pero los rendimientos de **96** fueron menores (40 y 7,5 % respectivamente).

También se prepararon derivados conteniendo germanio, con Br_4Ge [GILMAN, 1951], y siliconados, con cloruro de tetrametil-silano [BENKESER, 1948].

Finalmente, los mejores rendimientos se obtuvieron al usar butillitio, con un rendimiento de **96** de 76,8% [RAMANATHAN, 1962].

Mucho más estables son los derivados metalados en la posición β al heteroátomo, con sustituyentes atractores de electrones en las posiciones 2 y 5, especialmente cuando dan lugar a estabilizaciones adicionales por uniones de coordinación (esquema 17) [CARPENTER, 1985a].



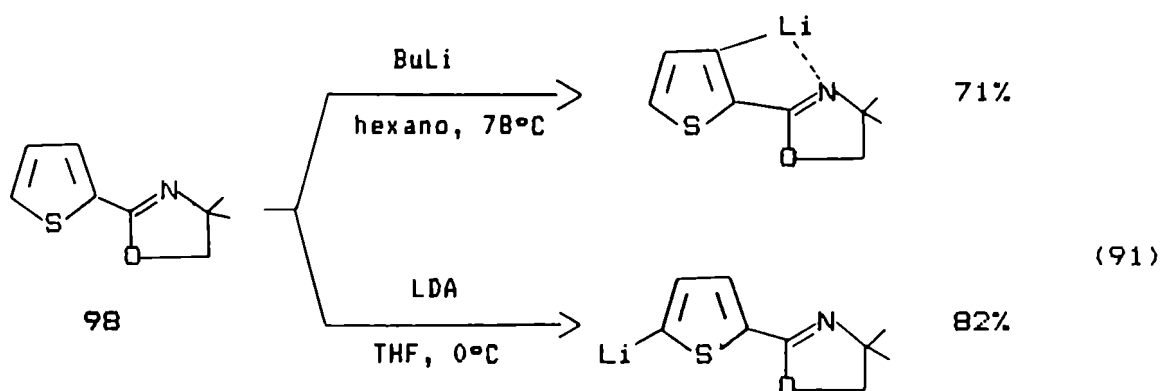
Esquema 17

La utilidad sintética del intermediario **97** (esquema 17) se demostró por su reacción con una gran variedad de electrófilos a

saber: Me_3SiCl , Me_2S_2 , I_2 , PhCHO , PhCH_2Br , con rendimientos superiores al 70%.

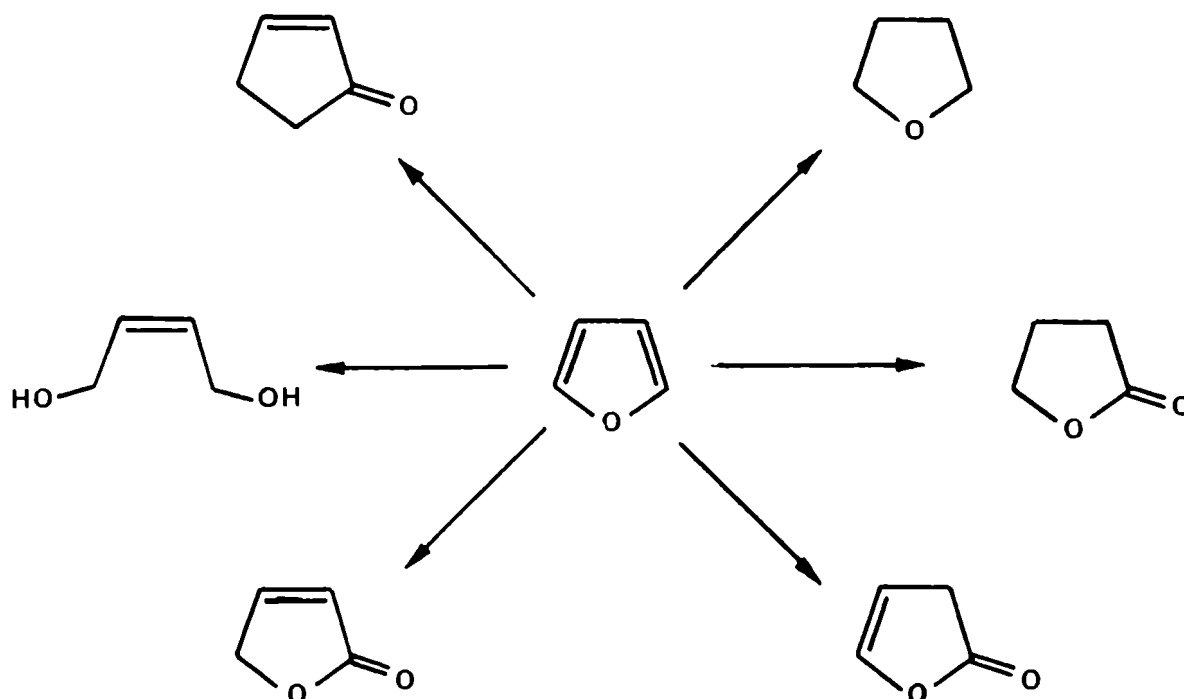
Por su parte, la metalación del tiofeno es rápida y cuantitativa dando 2-tienillitio cuando se trata dicho reactivo con butyllitio [METH-COHN, 1979]. Sin embargo, tanto con 2- como con 3-halotiofenos, el intercambio metal-halógeno es el camino preferido [LY, 1977].

En la litación de 4,4-dimetil-2-(2-tienil)oxazolona, **98**, cambios en el solvente, agentes metalantes, tiempo y temperatura de reacción son determinantes de la regioselectividad de la metalación. Las condiciones óptimas se indican en la ecuación 91 [CARPENTER, 1985b]. Mientras que la litación en posición 5 por acción del LDA se produce por reacción ácido-base, la coordinación de BuLi con el nitrógeno de la oxazolona es la fuerza directora de la metalación en posición 3. La utilización de un solvente tal que sea capaz de coordinarse con la oxazolona, disminuye el rendimiento de la β metalación.



Gran interés se desarrolló en los últimos años en el uso del furano como *sintón* nucleofílico bidentado en procesos de anela-

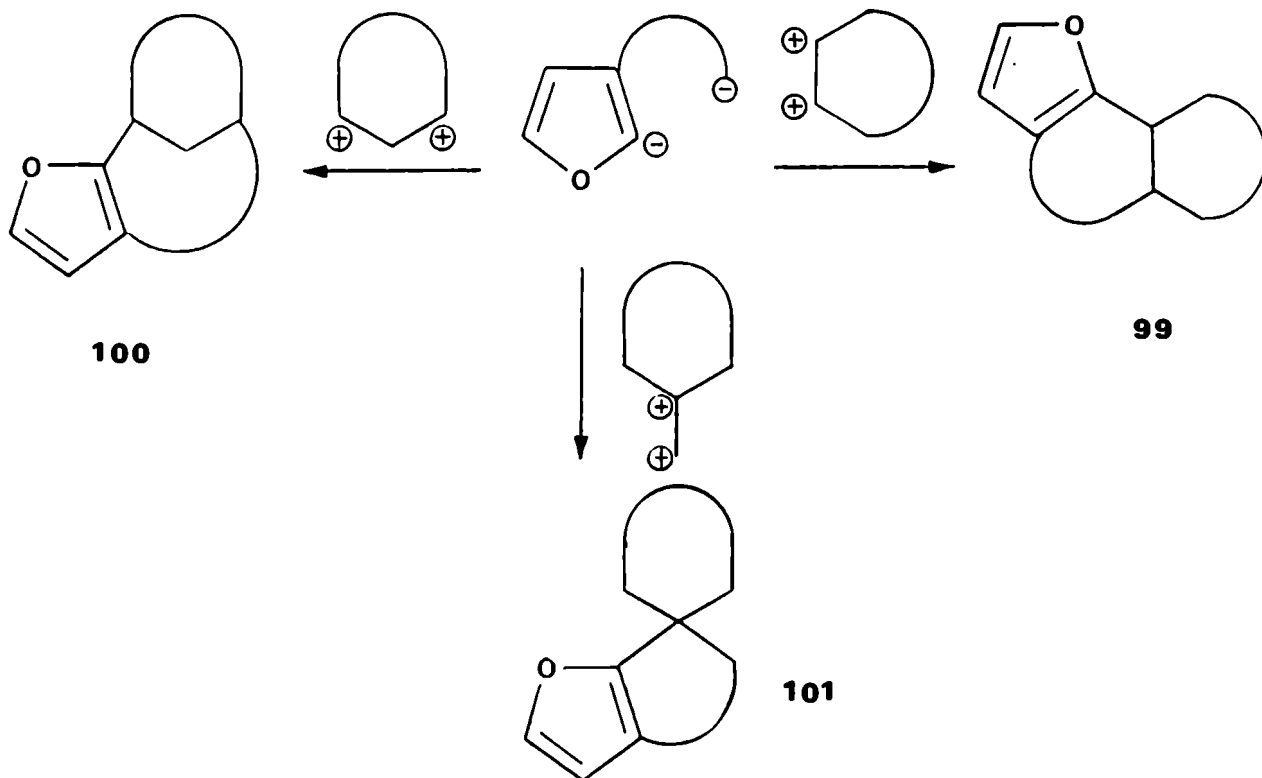
ción que conducen a una gran variedad de compuestos biológicos [TANIS, 1984; 1985a]. En el esquema 18 se muestran los posibles sistemas en que puede transformarse el núcleo furánico, debidamente sustituido, por adecuados procesos químicos.



Esquema 18

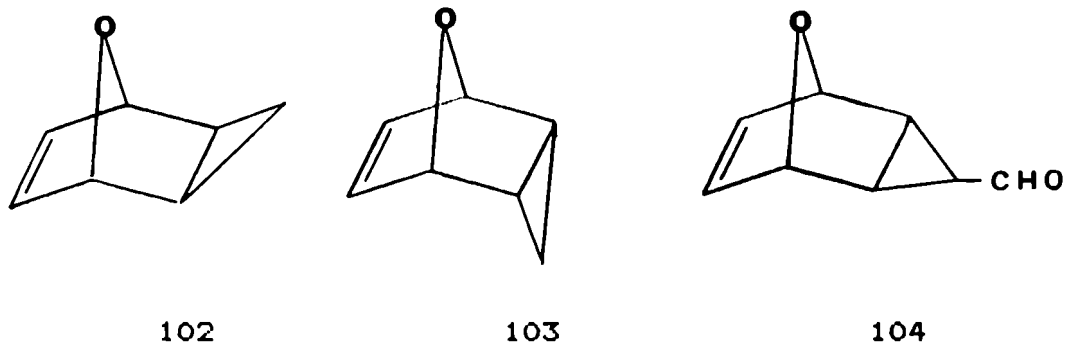
Furanos con cadenas laterales con sitios nucleofílicos interactúan con electrófilos bidentados, obteniéndose productos de acoplamiento que dan lugar a ciclos fusionados, 99, puenteados, 100, o spiros, 101, (esquema 19) [TANIS, 1985a y b].

2,5-Dicarboxal-furanos y tiofenos obtenidos recientemente en procesos *one-pot* [FERINGA, 1988] tienen una importante aplicación en síntesis de anulenonas [DEAN, 1982], de ligandos macrocíclicos de complejos bimetalicos para enzimas [NELSON, 1983] y en la química de los éteres corona [CRAM, 1981].



Esquema 19

Por fotólisis de furano a temperatura ambiente se genera ciclopropeno-3-carboxaldehído y 2,3-butadienal, los cuales son atrapados por el mismo anillo furánico a través de cicloadiciones *Diels-Alder*, compuestos 102, 103, 104 [RENDALL, 1985].

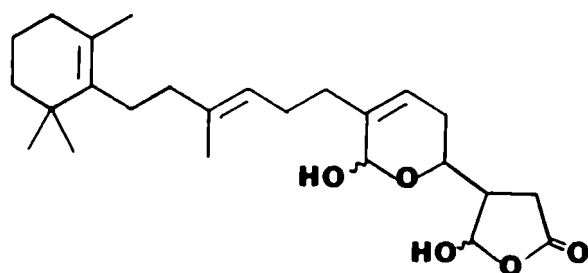


Aunque los aductos exo, 102, son termodinámicamente más estables que los endo, 103, si las condiciones son suaves, éstos pueden ser aislados con buenos rendimientos [ANET, 1962].

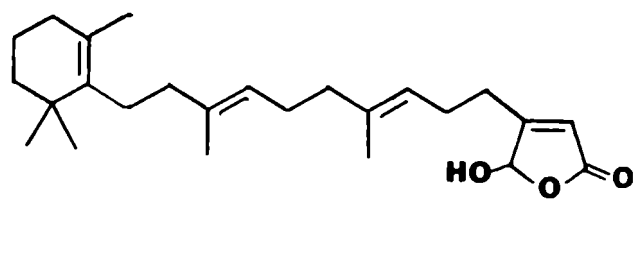
El núcleo furánico es particularmente sensible a la oxidación y la mayoría de las reacciones involucran la adición 1,4 del oxidante al sistema diénico. La adición de O_2 da lugar a un peróxido, 105, que, a pesar de ser muy inestable, pudo ser aislado a bajas temperaturas [FOOTE, 1967]. Este compuesto, generalmente subproducto indeseable de las reacciones del furano, puede utilizarse como intermediario en la síntesis de los inflamatorios manoalida, 106 y luffariellolida, 107, [KERNAN, 1988] ya que en presencia de una base impedida se produce la reacción indicada en la ecuación 92.



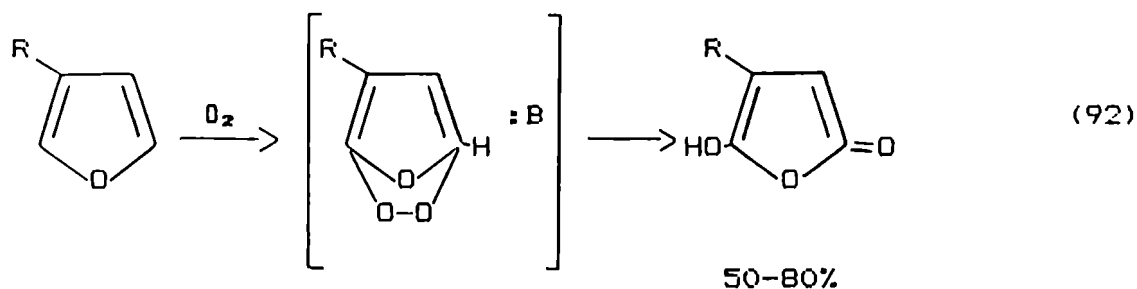
105



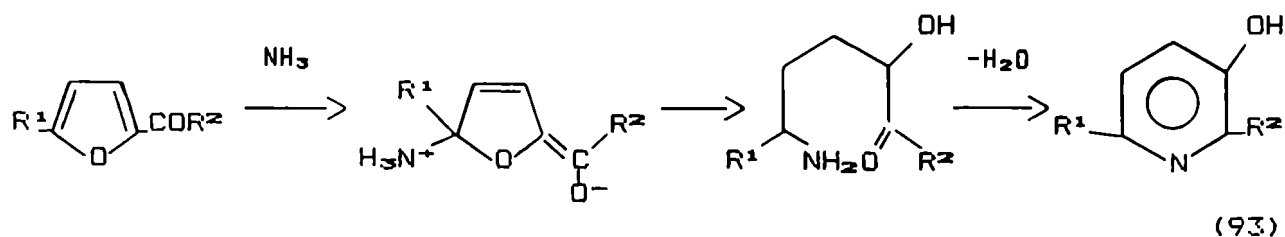
106



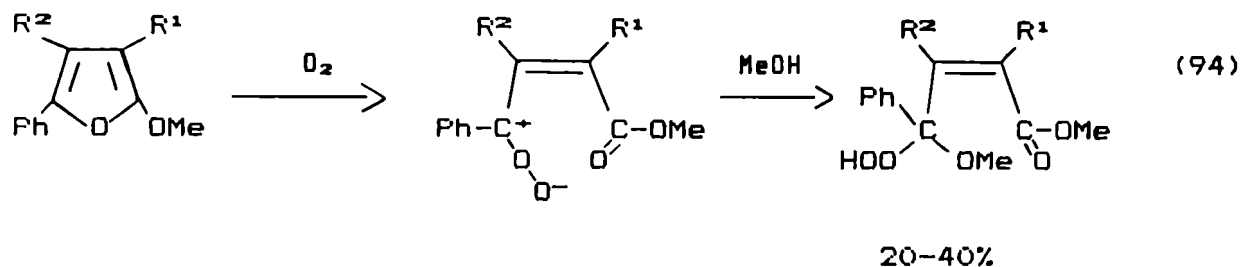
107



Los alquifuranos pueden sufrir reacciones de apertura del anillo para dar 1,4-dicetonas, pero las condiciones deben ser muy acotadas para que no se produzca polimerización [MEYERS, 1974]. Una virtud de esta reacción es la posibilidad de conversión a otros heterociclos. Así, por ejemplo, 2-acilfuranos por tratamiento con amoníaco rinden 3-hidroxipiridina (ec. 93) [SARGENT, 1979].



Combinando oxidación con apertura de anillo, la oxidación fotosensible de 2-metoxi-5-fenilfuran en metanol lleva a la formación de hemiperacetales (ec. 94) [GRAZIANO, 1988].

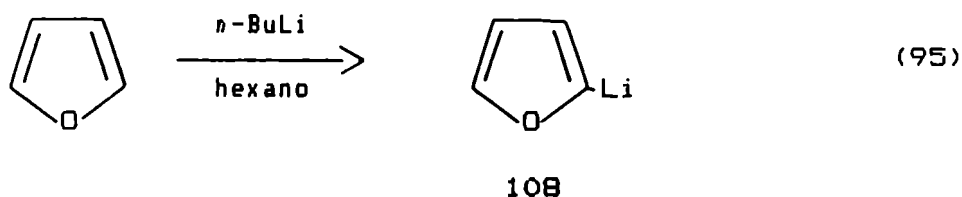


Dada la escasez de métodos adecuados para obtener derivados furánicos, y basándose en los resultados satisfactorios obtenidos en nuestro laboratorio con la reacción de carbonilación de los homociclos aromáticos [NUDELMAN, 1981; 1982; 1983; 1990; VITALE, 1987], se estudió la posibilidad de adecuar las reacciones de inserción de CO en uniones carbono-litio donde el carbono forma parte de un anillo heteroaromático. Para ello, se prepararon 2-furillitio y 2-tienillitio con alto grado de pureza [NUDELMAN, 1987], y se trataron posteriormente con CO a presión atmosférica. Los resultados obtenidos se indican a continuación.

Variables que afectan la estabilidad del 2-furillitio

Dado que existen muchos factores que alteran la estabilidad de los derivados furánicos, es imprescindible extremar los cuidados para obtener 2-furillitio, 108, muy puro, y poder lograr un mayor tiempo de almacenamiento en excelentes condiciones. Las variables que se han tenido en cuenta son las siguientes:

* **Reactivos:** se metaló el furano con *n*-BuLi en hexano adaptando el método desarrollado en nuestro laboratorio [NUDELMAN, 1983] (ec. 95).



* **Temperatura:** la velocidad de formación del 2-furillitio en hexano aumenta a medida que se eleva la temperatura (tabla 18).

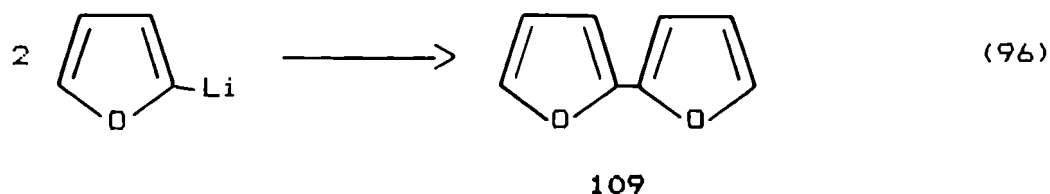
Tabla 18: Efecto de la temperatura en la metalación del furano con BuLi.

T (°C)	Tiempo de reacción	Rendimiento (%)
4	10-12 hs.	39
25	30-40 min.	68
60	10 min.	80

Se observó además que, aunque un aumento de temperatura mejore el rendimiento de la reacción, tanto el número de productos secundarios como el color de la reacción (pasa de amarillo pálido a naranja) indican la pérdida de pureza. Por lo tanto, la temperatura de metalación óptima encontrada fue de 0°C.

- * Acción de la luz: en las páginas precedentes se trató la sensibilidad del núcleo furánico a la acción actínica [RENDALL, 1985; GRAZIANO, 1988]. La exposición del 2-furillitio a la luz visible provocó inmediatos cambios de coloración que finalizaron en el marrón oscuro. El tratamiento de la mezcla resultante indicó la presencia de varios compuestos derivados de la apertura del ciclo y de la formación de polímeros de tipo gomoso. De lo dicho anteriormente, resulta necesario trabajar al abrigo de la luz.
- * Reacción con oxígeno: también fue importante resguardar al 2-furillitio de la presencia de oxígeno durante todo el procesamiento. Al agregar dicho gas *ex profeso*, la solución tomó color naranja oscuro. El análisis de la mezcla por cgl-masa indicó la presencia de furil-2,5-peróxido, 105.
- * Tiempo de almacenamiento: el 2-furillitio es estable por varios

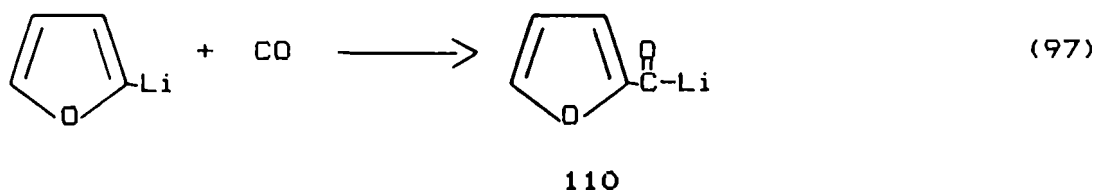
días conservado en forma de suspensión bajo éter de petróleo, atmósfera inerte y temperatura inferior a 0°C. El almacenamiento prolongado produce cambios de color y la formación (creciente con el tiempo) de un producto proveniente de una reacción de acoplamiento del reactivo consigo mismo: 2,2'-bifurano, 109, (ec. 96).



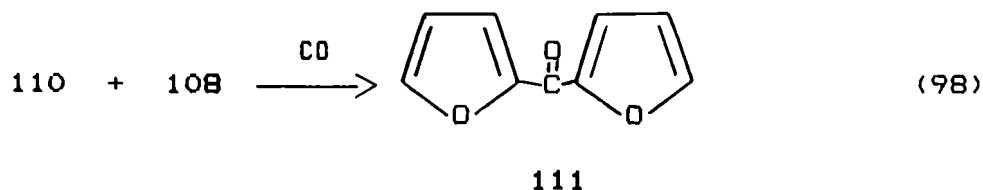
Carbonilación de 2-furillitio

Sólo se encontró en la literatura un artículo referido a la carbonilación de derivados furánicos [IZUMI, 1973]. Se carboniló 2-(cloromercurio)furano a 100°C, 50 atm de CO y en presencia de cloropaladito de litio en metanol. La reacción produce una mezcla de 2,2'-difurilcetona, 2-furoato de metilo y 2,2'-bifurano con bajos rendimientos (35%, 30%, 8% respectivamente), por lo cual no se consideró sintéticamente útil.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con la inserción de CO en arillitios, es de suponer que al carbonilar 2-furillitio se formará el acilanió 110 (ec. 97) el cual deberá ser mucho más reactivo que el benzoillitio.



La reacción se llevó a cabo bajo variadas condiciones de reacción a saber: solvente (THF, éter etílico, hexano); temperatura (-200, -78, -10, 0, 25, 60 °C); agentes de hidrólisis (H₂O, ClNH₄, HCl gas. y sol., H₂SO₄, MeOH); agregado de agentes frenantes (anh. acético, IMe, ClTMS, cloruro de benzoilo, benzofenona, entre otros). En algunos casos, en forma aleatoria, se observó la formación de 2,2'-difurilcetona, 111, con bajo rendimiento (alrededor de 5%), la cual se explica a través de la interacción del intermediario 110 con 108 (ec. 98). El residuo restante, de características gomosas, constituye casi la totalidad de los productos de reacción.



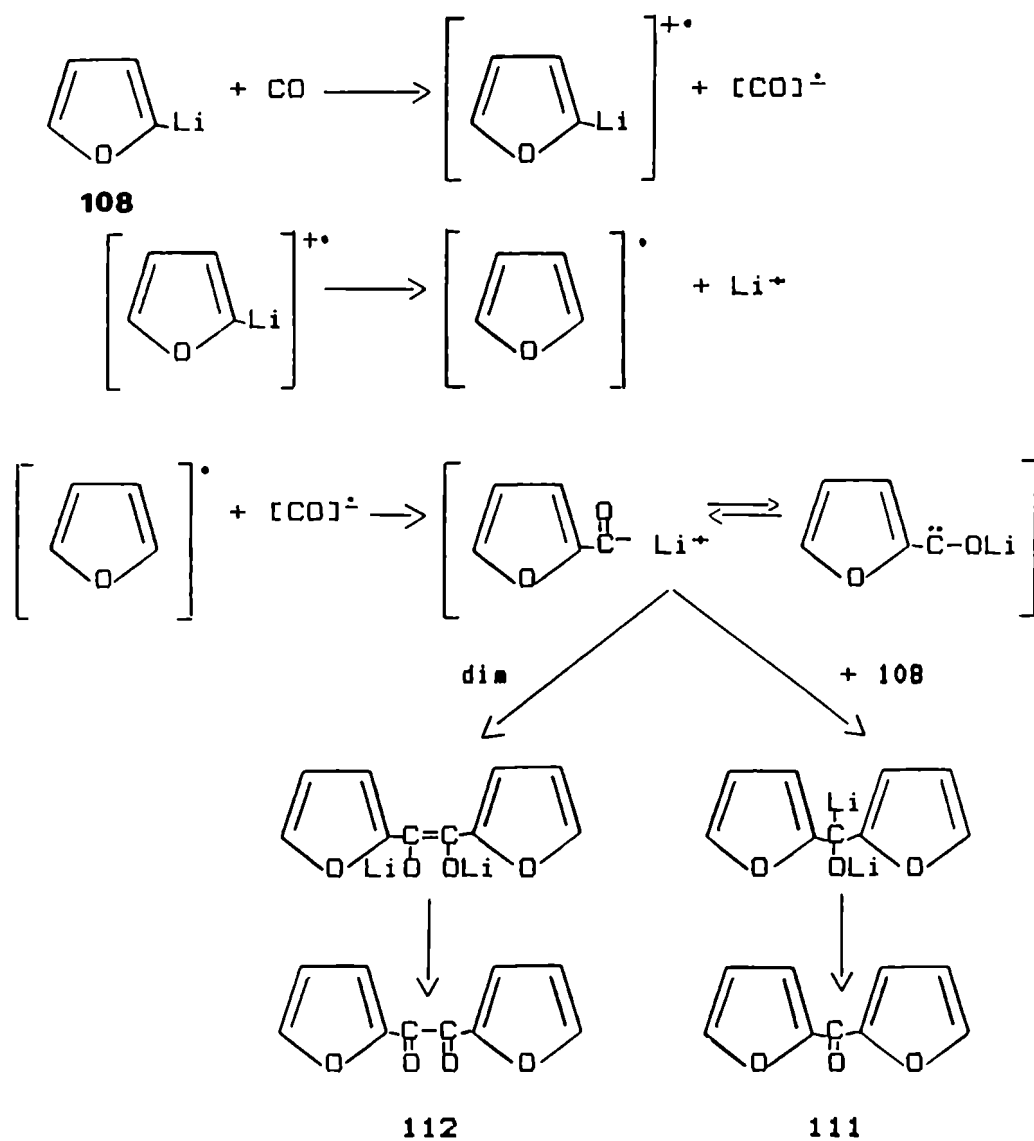
Se han presentado numerosas dificultades debidas presumiblemente a la inestabilidad del intermediario 110, lo que imposibilitó hacer a esta reacción sintéticamente útil. Dependiendo del solvente en que se halle disuelto, 108 reacciona en forma muy exotérmica y rápida (generalmente incontrolable) o tan lentamente que se produce la descomposición del reactivo antes de que comience la reacción. De esta forma, en solventes etéreos se obtienen mezclas

de reacción resinosas oscuras cualquiera sea la temperatura empleada. En hidrocarburos no se observa reacción aun a temperaturas elevadas aunque sí ocurre un cambio de coloración debido a la descomposición del 2-furillito, ya sea por apertura del anillo, oxidación o polimerización.

A fin de evitar las reacciones de apertura del anillo furánico que conducen a polimerizaciones indeseables, se ensayó un tratamiento distinto de la mezcla de reacción: se trató de liberar a los productos en forma tal que evite la posibilidad de reacciones entre los mismos y los reactivos, y se neutralizó la mezcla de reacción para eliminar el medio básico que favorece las reacciones de apertura de anillo. Para ello se trabajó en forma inversa a lo habitual, agregando gota a gota la mezcla de carbonilación sobre una solución acuosa ácida con fuerte agitación y evitando la presencia de oxígeno. Como resultado de esto se obtiene un 15%, respecto del reactivo inicial, de una mezcla de 2,2'-bifurano, 109, (6%), 2,2'-difurilcetona, 111, (2%) y furilo, 112, (7%).

La existencia de 109 estaría indicando la presencia de radicales en el medio de reacción, sin olvidar que dicho compuesto se forma también, con el transcurso del tiempo, en soluciones de furillitio. Para explicar la formación de 111 y 112 puede plantearse un mecanismo de transferencia electrónica, similar al que se postuló para la carbonilación del fenillitio [DOCTOROVICH, 1989; NUDELMAN, 1989] (esquema 20).

La optimización de esta reacción es un tema que se propone para estudios posteriores.

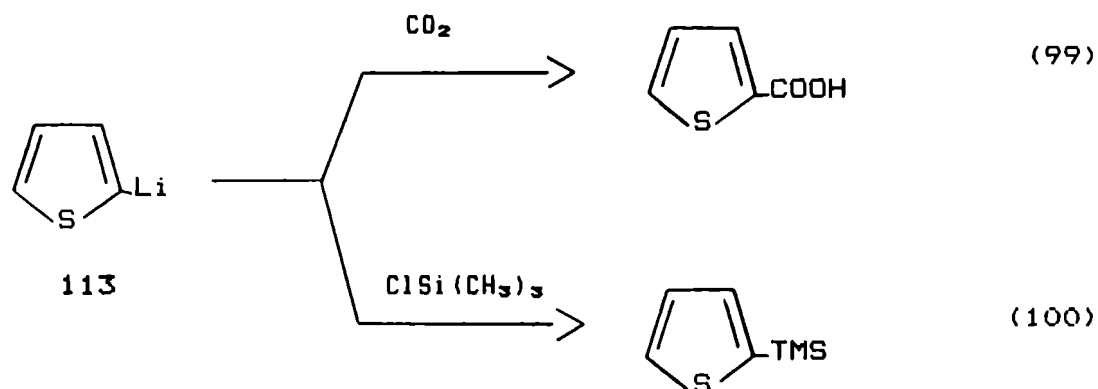


Esquema 20

Carbonilación de 2-tienillitio

Se preparó 2-tienillitio, 113, con alto grado de pureza, siguiendo una técnica similar a la de obtención de 2-furillitio. La única diferencia fue la temperatura: en este caso se utilizó 50°C. La presencia de 113, como un precipitado que aparece en unos pocos minutos, fue confirmada a través de su conversión a ácido

2-tienoico (ec. 99) y al derivado trimetilsililado (ec. 100).



A diferencia de lo que sucedió en el caso del 2-furillitio, reactivo con el cual la carbonilación es generalmente incontrolable, dicha reacción no pudo lograrse con el 2-tienillitio. Se han probado muchas condiciones experimentales: temperatura (-78 , 0 , 25 , 60°C), solvente (ninguno, THF, éter etílico, hexano), concentración ($0,25$, $0,5$, 1 , 2M), agregado de cosolventes (HMPT, DABCO). En ninguno de los casos nombrados se observó absorción de CO .

La estabilidad del 2-tienillitio frente a la carbonilación impidió extender nuestros estudios con dicho reactivo.

Referencias

- ANET, F. A. L., 1962, *Tetrahedron Lett.*, 1219.
- BENKESER, R. A., Currie, R. B., 1948, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1780.
- CARPENTER, A. J., Chadwick, D. J., 1985a, *J. Org. Chem.*, 50, 4362.
- CARPENTER, A. J., Chadwick, D. J., 1985b, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 173.
- CRAM, D. J., Trueblood, K., 1981, *Top. in Curr. Chem.*, 98, 43.
- DAVIES, G. M., Davies, P. S., 1972, *Tetrahedron Lett.*, 3507.
- DEAN, F. M., 1982, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 30, 167.
- DOCTOROVICH, F., Nudelman, N. S., 1989, *Mag. Res. Chem.*, en prensa.
- FERINGA, B. L., Hulst, R., Rikers, R., Brandsma, L., 1988, *Synthesis*, 316.
- FOOTE, C. S., Wuestoff, M. T., Wexler, S., Burstain, I. G., Denny, R., Schenck, G. O., Schulte-Elte, K. H., 1967, *Tetrahedron*, 23, 2583.
- GILMAN, H., Breuer, F., 1934, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 1123.
- GILMAN, H., Bebb, R. L., 1939, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 109.
- GILMAN, H., Leeper, R. W., 1951, *J. Org. Chem.*, 16, 474.
- GRAZIANO, M. L., Iesce, M. R., Cimminiello, G., Scarpati, R., 1988, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1699.
- IZUMI, T., Iino, T., Kasahara, A., 1973, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 46, 2251.
- JORGENSEN, M. J., 1970, *Organic Reactions*, 18, cap. 1.
- KAUFFMAN, T., Greving, B., Konig, J., Mitschker, A., Woltermann, A., 1975, *Angew. Chem.*, 87, 745.
- KERNAN, M. R., Faulkner, D. J., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 2773.
- LY, N. D., Schlosser, M., 1977, *Helv. Chim. Acta*, 60, 2805.
- MARINELLI, E. R., Levy, A. B., 1979, *Tetrahedron Lett.*, 2313.
- METH-COHN, D., 1979, *The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, D. Bargon and W. D. Ollis Eds., Pergamon Press, London, 4, cap. 19.1.

- MEYERS, A. I., 1974, *Heterocycles in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 222.
- NELSON, S. M., Esho, F., Lavery, A., Drew, M. G., 1983, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5693.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1981, *J. Org. Chem.*, 46, 4626.
- NUDELMAN, N. S., Outumuro, P., 1982, *J. Org. Chem.*, 47, 4347.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1983, *J. Organomet. Chem.*, 241, 143.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E., 1987, *Anales. Asoc. Quím. Arg.*, 75, 381.
- NUDELMAN, N. S., Doctorovich, F., Amorin, G., 1989, *Tetrahedron Lett.*, en prensa.
- NUDELMAN, N. S., Doctorovich, F., 1990, *J. Org. Chem.*, en prensa.
- RAMANATHAN, V., Levine, R., 1962, *J. Org. Chem.*, 27, 1216.
- RENDALL, W. A., Torres, M., Strausz, O. P., 1985, *J. Org. Chem.*, 50, 3034.
- SARGENT, M. V., Cresp, T. M., 1979, *The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, D. Bargon and W. D. Ollis Eds., Pergamon Press, London, 4, cap. 18.4.
- TANIS, S. P., Head, D. B., 1984, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4451.
- TANIS, S. P., Herrinton, P. M., Dixon, L. A., 1985a, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5347.
- TANIS, S. P., Herrinton, P. M., 1985b, *J. Org. Chem.*, 50, 3988.
- VITALE, A. A., Doctorovich, F., Nudelman, N. S., 1987, *J. Organomet. Chem.*, 332, 9.

CAPITULO 7

PARTE

EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES EMPLEADOS

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los espectros de absorción Infra-roja se realizaron en un aparato Perkin-Elmer Infracord, modelo 710B. Se indica en cada caso el estado de la muestra (film, dispersión en nujol, pastilla de KBr) y las frecuencias de las señales más importantes en cm^{-1} , seguida de una indicación sobre la intensidad de la señal y la asignación correspondiente para las señales características.

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

Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro de masa Varian Mat, modelo CH-7A, comandado por un procesador de datos y periféricos Mat 166. Cuando se usó cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa se agregó a este equipo un cromatógrafo Varian 1400. Los espectros se realizaron a 70 eV. Se dan datos de m/e para todas las señales significativas más todas aquellas cuya abundancia relativa es mayor del 10%; también se indica el valor de la abundancia relativa de cada fragmento y la asignación correspondiente.

Para las cromatografías gas-líquido (cgl) se utilizaron in-

distintamente dos equipos: a) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5830 A equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador H-P 18850 A, y b) un cromatógrafo Konic 2000 C, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador Konic PXJ44BI. Las cromatografías gas-líquido se llevaron a cabo utilizando columnas con los siguientes rellenos: OV 101 1,5%, OV 17 3%, NFGS 2%, los tres sobre Cromosorb W. A. W.-DMCS, malla 60-80. A continuación se detallan programas de condiciones típicos.

Muestras derivadas de: dibutilamina, di-*c*-hexilamina y *c*-hexil-*i*-propilamina.

Columna: OV 101	Temperatura inicial: 70°C
Tiempo inicial: 2 min.	Temperatura final: 270°C
Tiempo final: 10 min.	Veloc. aumento temp.: 10°C/min.

Muestras derivadas de: morfolina, piperidina.

Columna: NFGS	Temperatura inicial: 70°C
Tiempo inicial: 10 min.	Temperatura final: 180°C
Tiempo final: 20 min.	Veloc. aumento temp.: 10°C/min.

Muestras derivadas de: furano y tiofeno.

Columna: OV 17	Temperatura inicial: 70°C
Tiempo inicial: 2 min.	Temperatura final: 280°C
Tiempo final: 20 min.	Veloc. aumento temp.: 10°C/min.

Las placas de cromatografía en capa delgada (ccd) se prepararon con sílica gel HF₂₅₄ tipo 60, activadas durante una hora a

105°C, con técnica de desarrollo ascendente y revelado mediante I₂ y UV.

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

PURIFICACION DE GASES, SOLVENTES Y REACTIVOS

Monóxido de carbono

Para la generación de este reactivo se utilizó la técnica descrita por Vogel [VOGEL, 1972]. Para su manipulación y purificación se siguieron, en líneas generales, las indicaciones de Shriver [SHRIVER, 1969]. Se colocaron 200 ml de ácido sulfúrico concentrado en un balón provisto de una salida lateral y una ampolla de decantación compensada, que contenía ácido fórmico 98%. Se calentó el balón a 110-130°C y se agregó el ácido fórmico gota a gota. El monóxido de carbono así generado se hizo pasar por un tubo purificador que contenía hidróxido de sodio en lentejas. La salida de éste se conectó a una bureta de gases, para medir la cantidad de monóxido de carbono consumido, y a una aguja hipodérmica con la que se inyectó el gas en el balón de reacción.

Nitrógeno

El nitrógeno comercial se hizo pasar por un tren purificador [VOGEL, 1972] que contenía sucesivamente una solución de pirogalol alcalino, luego ác. sulfúrico concentrado y finalmente hidróxido de sodio en lentejas para eliminar el oxígeno y la humedad residual.

Oxígeno

Para extraer la humedad del gas comercial se le adosó a la salida del regulador de presión una columna rellena con NaOH en lentejas.

Eter de petróleo o hexano

El producto comercial se calentó a reflujo con ácido sulfúrico concentrado durante dos horas para eliminar las olefinas. Luego se destiló recogiendo la fracción de punto de ebullición 66-69°C. Se repitió la operación hasta que la fase inorgánica permaneció incolora luego de varias horas de calentamiento. El destilado se guardó sobre lentejas de hidróxido de sodio en frascos color caramelo. Antes de usar se redestiló sobre benzofenona monosódica.

Tetrahidrofurano (THF)

El producto comercial se dejó durante 24 horas sobre lentejas de hidróxido de sodio [POMILIO, 1988]. Se filtró y se calentó a reflujo sobre sodio metálico y benzofenona. Luego se destiló recogiendo la fracción de punto de ebullición 66-67°C y se guardó en balón con tapa esmerilada. Previo a su uso se redestiló sobre benzofenona monosódica.

Eter etílico

Para eliminar los peróxidos que se encuentran habitualmente en el éter comercial, se pasó este solvente por una columna de alúmina básica [POMILIO, 1988]. Luego se destiló sobre sodio metálico, recogiendo la fracción de punto de ebullición 34-35°C. Se sometió el destilado al tratamiento con sodio y benzofenona, y el

solvente anhidro se destiló en el momento de usar.

Metanol

50 ml del alcohol comercial se trataron con 5 g de magnesio metálico y una punta de espátula de iodo [VOGEL, 1972]. Cuando la solución tomó color blanquecino, se agregaron 950 ml más de solvente, se calentó a reflujo durante 2 horas y se destiló. Se repitió la operación y el destilado se guardó en recipiente cerrado.

Furano

El producto Aldrich comercial se purificó dejándolo sobre sulfato de sodio anhidro durante 24 hs. Se filtró y se agregó sodio metálico. Al cabo de unas horas se destiló (p.e. 32°C) y se guardó sobre tamices moleculares en frascos color caramelo, en heladera.

Tiofeno

Se destiló el tiofeno comercial (p.e. 84°C) bajo campana y el destilado se secó sobre SO_4Na_2 anhidro durante una noche. En el momento de usar se pasó por una columna de alúmina básica para eliminar restos de humedad.

Aminas secundarias

Todas las aminas utilizadas se purificaron de la siguiente forma: al reactivo Aldrich se le hizo una primera destilación y el destilado se secó con NaOH en lentejas. Luego se reflujo durante dos horas sobre sodio metálico y se destiló. Se guardó en un balón con tapón esmerilado, sobre sodio y en atmósfera de nitrógeno. En el momento de usar se destiló la cantidad necesaria.

Solventes en general

Cuando no se requirieron condiciones anhidras, los solventes se purificaron según las técnicas descritas en los manuales de laboratorio [VOGEL, 1972; POMILIO, 1988].

PREPARACION DE REACTIVOS

Cloruro de butilo

Se procedió según una modificación de la técnica descrita (ec. 101) [VOGEL, 1972].



En un balón de 2 l se colocó 230 ml de *n*-Butanol, 400 ml de ácido clorhídrico concentrado y cloruro de zinc anhidro en exceso. Se calentó a reflujo durante dos horas y se destiló recogiendo entre 60 y 115°C. Se agregó al destilado un volumen igual de ácido sulfúrico concentrado, se calentó a reflujo durante 30 minutos y se destiló recogiendo la fracción de p.e. 76-78°C, la cual se dejó durante 36 horas sobre lentejas de hidróxido de sodio. Se filtró y se destiló separando la fracción de 76-77°C (130 ml) que se almacenó en frasco color caramelo.

Morfolina (D)

Se colocaron 8 ml (92 mmoles) de morfolina anhidra y 3,2 ml

(176 mmoles) de agua deuterada en un balón de 50 ml. Se conectó a un aparato de destilación y se destiló la mezcla para eliminar el líquido que pasó antes de los 105°C. Se repitió el proceso 2 veces agregando 3,2 ml de D₂O en cada oportunidad. A continuación se destiló la amina, se le agregó sodio y se calentó a reflujo para eliminar restos de humedad. En el momento de usar se redestiló en atmósfera de nitrógeno.

La eficiencia de la deuteración se comprobó por disminución de la señal de ¹H-RMN de δ 1,7 ppm al 11% del valor normal de integración, y por espectrometría de masa:

EM_{merfetina (H)} (ión, ab. rel. %): 88 (M⁺¹, 3,3); 87 (M⁺, 57,9);
86 (M⁺¹, 58,6)

EM_{merfetina (D)} (ión, ab. rel. %): 89 (M⁺¹, 2,3); 88 (M⁺, 60,9);
87 (M⁺¹, 12,1); 86 (M⁺², 68,3)

n-Butyllitio

Se preparó de acuerdo a una modificación de la técnica desarrollada en nuestro laboratorio (ec. 102) [NUDELMAN, 1981].



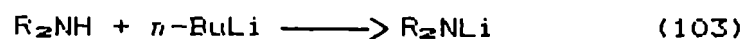
En un balón de 250 ml provisto de un agitador magnético se vertieron 220 ml de éter de petróleo anhidro. Se cerró el balón con un globo y se calentó a ebullición. Una vez alcanzada ésta, se retiró el globo para eliminar el aire y se agregaron 4,6 g (0,66 moles) de litio metálico cortado en pequeños trozos. Se cerró el balón con un tapón de látex reversible y se lo sumergió en un baño a 50-55°C. A continuación, se añadieron mediante una jeringa 31,3

ml de *n*-BuCl en alícuotas de aproximadamente 1,5 ml en el término de tres horas. Luego del primer agregado se esperó a que el contenido del balón tomase un color ligeramente violáceo (debido a la formación de un complejo entre el BuLi y el LiCl), lo cual es un indicio de que se ha iniciado la reacción. Sólo entonces se prosiguió con los agregados en lapsos de 10 minutos. Una vez completados los mismos, se mantuvo el balón una hora más a 50-55°C; se enfrió y se valoró la solución por doble titulación (rendimiento 90%).

Doble titulación

Se tomó una alícuota de 1 ml de la solución de *n*-BuLi, se agregó agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N usando fenolftaleína como indicador. Otra alícuota se trató con 0.5 ml de 1,2-dibromoetano disuelto en hexano anhidro a 50°C, luego de lo cual se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N con igual indicador. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de *n*-BuLi en la solución, así como también el grado de humedad (usualmente la relación entre ambas titulaciones es 20/1).

Amiduros de litio



a) Condiciones standard (relación [amina]:[amiduro] > 0,7): los amiduros se obtuvieron a partir de aminas secundarias y *n*-butyllitio en hexano. Se cerró con un tapón de látex reversible un tubo de ensayos perfectamente seco, se lo evacuó mediante una bom-

ba de vacío con su salida conectada a una jeringa hipodérmica, y se lo compensó con nitrógeno seco. Se repitió este purgado dos veces más. A continuación se agregó, por medio de una jeringa, 5 ml de una solución de *n*-butillitio 1 M. Se enfrió en baño de agua-hielo y se añadieron gota a gota, 5 mmoles de amina purificada. Con morfolina, piperidina, dibutilamina, dicitclohexilamina y pirrolidina apareció un precipitado blanco microcristalino, de amiduro. Luego, la suspensión se centrifugó, se compensó la presión con nitrógeno, se descartó el sobrenadante y se lavó dos veces con hexano, agitando enérgicamente después del agregado, centrifugando y eliminando el sobrenadante cada vez. La masa resultante se evaporó al vacío a temperatura ambiente, hasta obtener un sólido pulverulento blanco que, disuelto en el solvente apropiado, se usó en las reacciones que correspondieran. En el caso de ciclohexilisopropilamina y diisopropilamina los amiduros correspondientes son solubles en hexano por lo cual, luego del agregado de la amina, se agitó y se evaporó el solvente al vacío hasta reducir el volumen a la cuarta parte. En el momento de usar, se agregó el solvente adecuado.

Los amiduros formados se conservaron con frío seco (-30°C) y en atmósfera de nitrógeno durante 5 a 7 días.

b) Con baja concentración de amina libre, en estado sólido: se procedió en forma similar salvo que, durante la evaporación del solvente al vacío, se eliminó la mayor parte de la amina libre por calentamiento de la solución de amiduro a 50°C.

c) Con baja concentración de amina libre, en THF: en un tubo preparado como en el caso a) se agregaron 8 ml de BuLi en hexano y se evaporó dicho solvente, mediante vacío hasta obtener un líquido

siruposo. Este, enfriado en baño de hielo, se redisolvió en 5 ml de THF. A continuación se adicionó la amina (2 mmoles) y se agitó enérgicamente. La solución resultante se utilizó inmediatamente.

2-Furillitio

Se preparó por metalación del furano con BuLi. Esta reacción se llevó a cabo en distintos solventes [NUDELMAN, 1987]:

a) en éter de petróleo: en un tubo de ensayos previamente lavado con nitrógeno seco y libre de oxígeno, evacuado y cerrado con un tapón de látex reversible, se inyectaron 3,5 ml de BuLi 1 M y 0,5 ml (6,9 mmoles) de furano. Se agitó vigorosamente y se dejó 48 horas en heladera, impidiendo el contacto con la luz durante todo el procedimiento. El precipitado amarillento resultante se centrifugó y se separó el sobrenadante mediante jeringa. Se aplicó vacío para eliminar el solvente residual. En el momento de usar se disolvió en el solvente correspondiente.

b) en éter etílico/THF (3:1): en un balón de 2 bocas de 100 ml provisto de agitador magnético, con tapón de látex reversible en una de las bocas y un refrigerante en la otra y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó 1,1 ml (15 mmoles) de furano en 10 ml de éter-THF (3:1). Se enfrió con hielo y se agregó rápidamente 10 ml de BuLi 2 M (20 mmoles) según técnica descripta [KAUFFMANN, 1981]. Se dejó reaccionar durante 1,5 horas a resguardo de la luz, al cabo de las cuales se formó una suspensión amarilla que se usó inmediatamente.

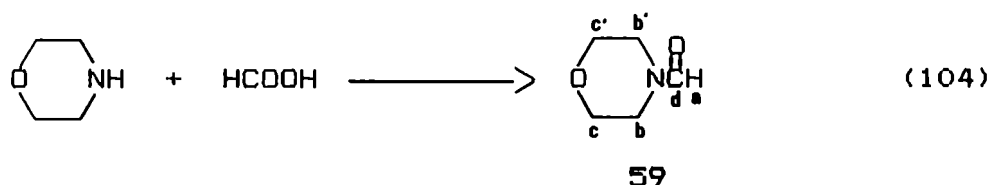
c) en éter etílico: Se procedió como en el caso b) pero utilizando 10 ml de éter. Se obtuvo una solución anaranjada que se usó en el momento.

2-Tienillitio

En un tubo de ensayos cerrado con un tapón de látex reversible y evacuado, se agregó 10 ml de butillitio 1 M y 2.5 ml (30 mmoles) de tiofeno. Se calentó a 50°C y se dejó durante unos minutos hasta la aparición de un sólido blanco. Se centrifugó, se separó el sobrenadante y se lavó 2 veces con hexano anhidro. Por último se evaporó a sequedad con bomba de vacío. El sólido resultante se disolvió en el momento de usar.

SINTESIS DE PATRONES DE REFERENCIA

Morfolilformamida



Se neutralizaron 10 g de HCOOH con morfolina, refrigerando externamente. Se enfrió en baño de hielo-agua y solidificó la sal formada que luego fundió al entibiar. Se calentó este producto dentro de un equipo de destilación fraccionada y se recogió una pequeña cantidad de agua junto con un ligero exceso de amina. Posteriormente, en el mismo equipo se destiló la formamida (18,9 ml, 86% de rendimiento, p.e. 234°C [MEDARD, 1936]). Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

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

EM m/e (ión, ab.rel. %) : 115 (M^+ , 92,5); 114 ($\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{C}\equiv\text{O}^+$, 75,9);
 86 ($\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}^+$, 72,5); 56 ($\text{CH}_2=\text{NH}^+ \text{---}$,
 $\text{CH}_2=\text{N}^+=\text{C}=\text{O}$, pico base)

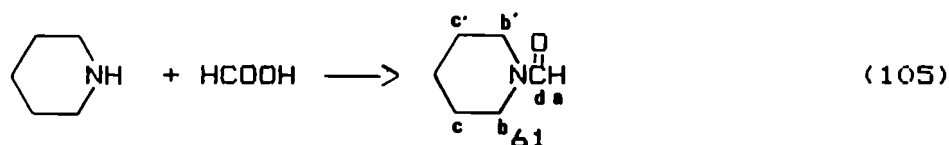
^1H -RMN (Cl_3CD) δ : 8,05 (s, 1H, Ha); 3,6 (m, 8H, Hb, Hb', Hc y Hc')

^{13}C -RMN (C_6D_6) δ : 161,4 (Cd); 67,7, 66,7 (Cc y Cc'); 46,2, 40,9
 (Cb y Cb')

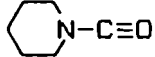


La no equivalencia de los grupos metilenos unidos al nitrógeno que se observa en los espectros de resonancia magnética nuclear se explica considerando la rotación restringida alrededor de la unión CO-N. Debido a esto, la ubicación Z ó E de los metilenos respecto de los oxígenos carbonílicos provoca una variación en el entorno de los átomos involucrados, lo cual se refleja en los desplazamientos químicos. La existencia de una estructura asimétrica en este tipo de moléculas fue comprobada por estudios con rayos X. En particular, el análisis de la dicitclohexilgloxalamida [PEREZ, 1984] muestra al ciclohexilo E al carbonilo girado 10° alrededor del eje N-C₁ respecto de la posición que le corresponde. El otro ciclohexilo está girado alrededor de un eje que pasa por el nitrógeno produciéndose como resultado una separación del C₁ del plano de la amida.

Este efecto se repite en la mayoría de los compuestos tratados en este capítulo.

Piperidilformamida



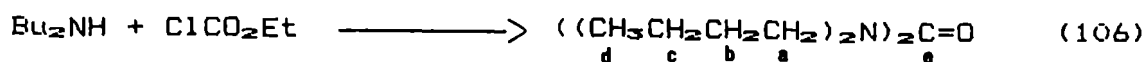
Se preparó de manera similar a la morfolidformamida y se obtuvieron 21,4 ml del compuesto buscado (rendimiento 89%, p.e. 218-220°C [HODGMAN, 1945]). Las propiedades espectroscópicas son las siguientes:

EM m/e (ión, ab.rel. %): 113 (M⁺, pico base); 112 (, 57,7); 84 (, 54,9); 56 (CH₂=NH⁺ , CH₂=N⁺=C=O, 65,3)

¹H-RMN (Cl₃CD) δ : 8 (s, 1H, Ha); [3,45 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), Hb y Hb']; 2,6 (m, 6H, Hc, Hc' y Hd)

¹³C-RMN (acetona-D₆) δ : 161,8 (Ce); 47,7, 41,6 (Cb y Cb'); 28,3, 26,8 (Cc y Cc'); 26,2 (Cd)

Tetrabutylurea



Se preparó a partir de dibutilamiduro de litio y cloroformiato de etilo [PEREZ, 1984]. Se agregaron 80 mg (0,74 mmoles) de ClCO₂Et sobre 3,5 mmoles de amiduro disueltos en 5 ml de THF y enfriados en baño de hielo-agua. La mezcla se dejó un día a temperatura ambiente, luego se hidrolizó con 10 ml de agua junto con 10 ml de éter etílico; la fase orgánica se lavó dos veces con 10 ml de HCl 10%, una vez con agua, se secó con MgSO₄ y se eliminó el solvente, obteniéndose 167 mg del producto buscado (0,59 mmol), puro por cgl. Rendimiento 79,7% (29,5% respecto de la amina). El compuesto preparado presentó las siguientes propiedades espectroscópicas [GAUVREAU, 1983]:

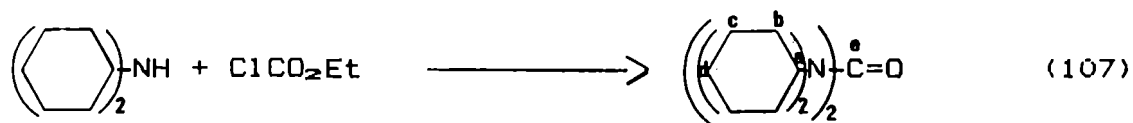
IR (film) cm^{-1} : 2900 (f, tens. C-H); 1635 (f, tens. C=O); 1460 (m); 1305 (m); 1210 (m); 1115 (m)

EM m/e (ión, ab. rel. %): 284 (M^+ , 1,0); 241 ($\text{Bu}_2\text{NCON}^+(\text{Bu})=\text{CH}_2$, 1,6); 185 ($\text{Bu}_2\text{NCON}^+\text{H}=\text{CH}_2$, 0,7); 156 (Bu_2NCO^+ , 43,6); 128 ($\text{BuNH}^+=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_7$, 19,4); 100 (BuNHCO^+ , 17,7); 86 ($\text{BuNH}^+=\text{CH}_2$, 27,3); 57 ($(\text{C}_4\text{H}_9)^+$, pico base)

^1H -RMN (C_6D_6) δ : 3,1 (t, 8H, Hd); 1,6-1,0 (m, 16H, Hb y Hc); 0,85 (t, 12H, Ha)

^{13}C -RMN (C_6D_6) δ : 164,8 (Ce); 48,3 (Cd); 31,3 (Cc); 20,6 (Cb); 14,1 (Ca)

Tetraciclohexilurea



Se siguió un procedimiento similar al del caso anterior [NUDELMAN, 1990a]. Luego de eliminar el solvente se obtuvieron 154 mg (0,4 mmoles) del producto buscado, puro por cgl. Rendimiento: 54% (20% respecto de la amina). El compuesto preparado presentó las siguientes propiedades espectroscópicas:

IR (film) cm^{-1} : 2970 (f, tens. CH); 1680 (f, tens. C=O); 1430 (m); 1280 (m); 1100 (m); 1010 (m); 890 (m)

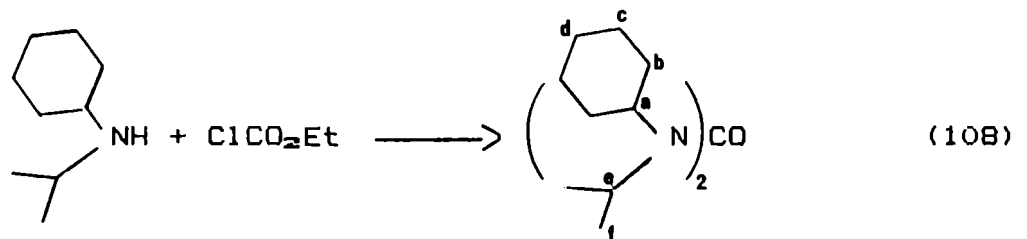
EM m/e (ión ab. rel. %) : 388 (M^+ , 0,4); 305 ($(\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCONH}^+=\text{C}_6\text{H}_{11}$, 1,2); 208 ($(\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCO}^+$, 53,1); 180

$(c-C_6H_{11}-NH^+=\text{C}_6\text{H}_{11})$, 57,4); 126
 $(c-C_6H_{11}-NHCO^+$, 61,2); 83 $((c-C_6H_{11})^+$,
 78,7); 55 $((C_4H_7)^+$, 48,8); 43 $((C_3H_7)^+$,
 pico base)

$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6) δ : 4,3 (m, 4H, Ha); 2,1-1,0 (m, 40H, Hb, Hc y Hd)

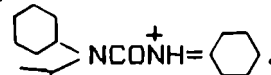
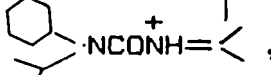
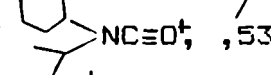
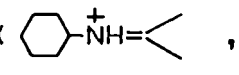
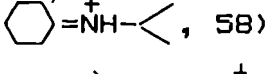
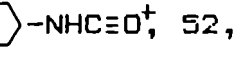
$^{13}\text{C-RMN}$ (C_6D_6) δ : 154,8 (Ce); 54,9 (Ca); 31,2 (Cb); 26,3 (Cd);
 25,4 (Cc)

Bis(N,N-ciclohexilisopropil)urea



Se preparó de manera similar a la tetrabutylurea y se obtu-
 vieron 143 mg (0,47 mmoles) del producto buscado, puro por cgl.
 Rendimiento 63% (23,5% respecto de la amina). Presentó las si-
 guientes propiedades espectroscópicas:

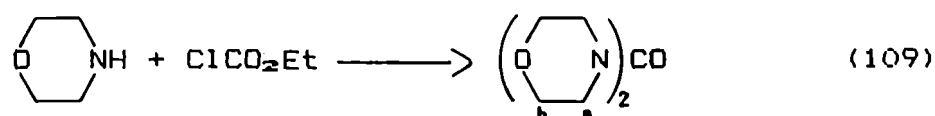
IR (film) cm^{-1} : 2950 (f, tens. CH); 1670 (f, tens. C=O); 1420
 (m); 1360 (f); 1340 (m); 1260 (m); 1180 (m);
 1140 (m); 1080 (m); 1035 (m); 870 (m)

EM m/e (ión ab. rel. %): 308 (M^+ , 0.2); 265 (,
 2,1); 225 (, 1,3); 168
 (, 53,2); 140 (,
, 58); 126 (, 52,2);
 86 ($>-NHC\equiv O^+$, pico base); 55 $((C_4H_7)^+$,
 85,6); 43 $((C_3H_7)^+$, 53,2)

$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6) δ : 3,7 (m, 4H, Ha y He); 2,4-1,5 (m, 32H, Hb, Hc, Hd y Hf)

$^{13}\text{C-RMN}$ (C_6D_6) δ : 54,6 (Ca); 45,7 (Ce); 31 (Cb); 26,1 (Cd); 25,4 (Cc); 20,9 (Cf)

Dimorfolilurea



Se preparó en forma similar a la tetrabutilurea pero, debido a la alta solubilidad en agua del compuesto, luego de dejar un día a temperatura ambiente, se hidrolizó con unas gotas de metanol, se llevó a neutralidad con H_2SO_4 10% en MeOH, se evaporó el solvente y se redisolvió en éter etílico. Se filtró, se secó el solvente con MgSO_4 y se evaporó el éter al vacío. Se obtuvieron 138 mg (0,69 mmoles) del producto puro por cgl. Rendimiento 93% (34,5% respecto de la amina). Mostró las siguientes propiedades espectroscópicas:

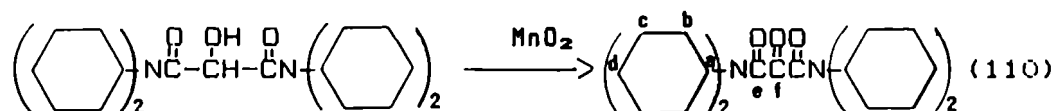
IR (film) cm^{-1} : 2950 (m, tens. CH); 1630 (f, tens. C=O); 1450 (f); 1260 (m); 1100 (m); 1070 (f)

EM m/e (ión, ab. rel. %) : 200 (M^+ , 55,2); 170 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}^+\text{CONC}_6\text{H}_{10}$, 66,6); 169 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}^+\text{CONC}_6\text{H}_{10}$, pico base); 143 ($\text{CH}_2=\text{NHCONC}_6\text{H}_{10}^+$, 58,3); 114 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NCO}^+$, 66,6); 86 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NH}^+$, 98,3); 70 ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NHCO}^+$, 51,8); 56 ($\text{CH}_2=\text{N}^+=\text{CO}$, 76,6)

$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6) δ : 3,4 (m)

^{13}C -RMN (C_6D_6) δ : 66,5 (Cb); 47,3 (Ca)

Tetraciclohexilcetomalonamida



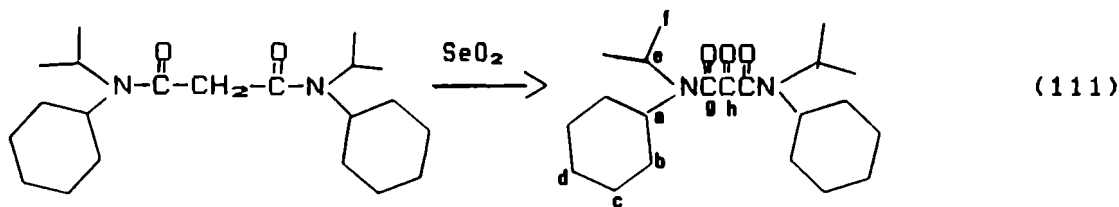
Se preparó una suspensión de 100 mg de MnO_2 [PAFADPOULOS, 1966] en una solución de 50 mg de tetraciclohexilhidroximalonamida en 8 ml de cloruro de metileno y se calentó a reflujo durante 5 horas con agitación. Se filtró y se lavó el precipitado con éter etílico. El filtrado se añadió a los lavados y se evaporó el solvente al vacío. Se purificó por placa de sílica preparativa eluyendo con acetato de etilo y se obtuvieron 29 mg del producto puro por cgl. Rendimiento 58%. Presentó las siguientes propiedades espectroscópicas:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 444 (M^+ , 0,4); 360 ($(\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCOCOCON}^+=\text{C}_6\text{H}_{11}$, 0,4); 333 ($(\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NCOCONH}^+=\text{C}_6\text{H}_{11}$, 3,9); 208 ($(\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NC}\equiv\text{O}^+$, 82,3); 180 ($\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}^+=\text{C}_6\text{H}_{11}$, 1,9); 126 ($\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHC}\equiv\text{O}^+$, 79); 83 ($\text{c}-\text{C}_6\text{H}_{11}^+$, pico base); 55 ($(\text{C}_4\text{H}_7)^+$, 58,9)


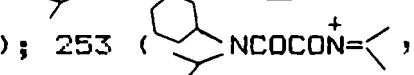
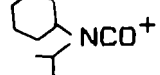
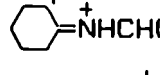
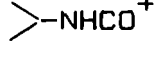
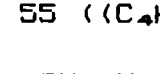
^1H -RMN (C_6D_6) δ : 4 (m, 2H, Ha); 3,05 (m, 2H, Ha'); 2,7 y 1,8-0,9 (m, 40H)

^{13}C -RMN (C_6D_6) δ : 168,2, 167,9 (Ce y Cf); 56,7, 56,6 (Ca y Ca'); 31,5, 31,2 (Cb y Cb'); 26,6, 26,1 (Cd y Cd'); 25,9, 25,7 (Cc y Cc')

Bis(N,N-ciclohexilisopropil)cetomalonamida



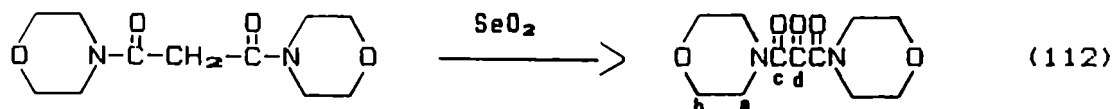
Se calentó a reflujo 26,5 mg ($7,6 \cdot 10^{-3}$ mmoles) de bis(N,N-ciclohexilisopropil)malonamida y 9,2 mg ($8,3 \cdot 10^{-3}$ mmoles) de dióxido de selenio [RABJOHN, 1949] en etanol durante 6 horas. Al cabo de ese tiempo se filtró la solución en caliente y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por placa preparativa con acetato de etilo como eluyente y se obtuvieron 21 mg de producto puro por cgl ($5,8 \cdot 10^{-3}$ mmoles, 76% de rendimiento). Presentó las siguientes propiedades espectroscópicas:

EM m/e (ión, ab. rel. %) : 364 (M^+ , 0,7); 293 (, 1,8); 253 (, 1,2); 168 (, 99,4); 140 (, 1,5); 126 (, 2,5); 86 (, 98,6); 83 ($(C_6H_{11})^+$, pico base); 55 ($(C_4H_7)^+$, 15,4)

1H -RMN (C_6D_6) δ : 4,3 (m, 2H, He); 4 (m, 2H, Ha); [3,1 (m, 4H), 2,7 (m, 4H), 1-1,8 (m, 12H), Hb, Hc y Hd]; [1,5 (d, 3H), 1,45 (d, 3H), 0,95 (2d, 6H), Hf]

^{13}C -RMN (C_6D_6) δ : 165,8, 165,7 (Cg y Ch); 57,6 (Ca); 47,2 (Ce); 31,4 (Cb); 26,9 (Cd); 25,9 (Cc); 20,6 (Cf)

Dimorfolilcetomalonaamida



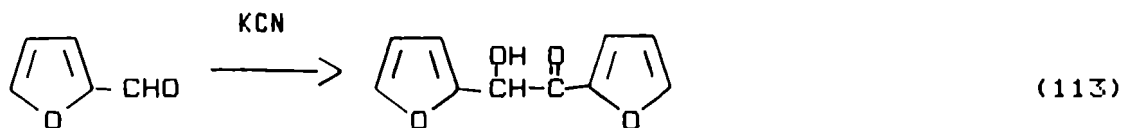
Se siguió un procedimiento similar al del caso anterior usando una solución de 18,5 mg ($7,6 \cdot 10^{-4}$ mmoles) de dimorfolilmalonaamida y 9,3 mg ($8,4 \cdot 10^{-4}$ mmoles) de SeO_2 en 8 ml de etanol. Se obtuvieron 16mg ($6,2 \cdot 10^{-4}$ mmoles, 82% de rendimiento) del producto puro por cgl. Presentó las siguientes propiedades espectroscópicas:

EM m/e (ión, ab. rel. %) : 256 (M^+ , 73,5); 222 ($\text{M}^+ - \text{CO}$, 2,3); 142 ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NCOCO}^+$, 0,6); 114 ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NCO}^+$, 84,6); 86 ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NH}^+$, 74,7); 70 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCO}^+$, 74,1); 56 ($\text{CH}_2=\text{NH}^+$, $\text{CH}_2=\text{N}=\text{C}=\text{O}$, 67,6); 42 ($(\text{C}_3\text{H}_6)^+$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, pico base)

$^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6) δ : 3,2-3,6 (m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (C_6D_6) δ : 158,4, 158,1 (Cc y Cd); 66,4 (Cb); 42,6 (Ca).

Furoína

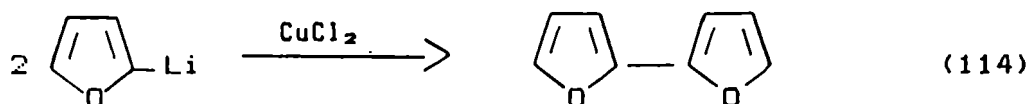


Se calentó a ebullición un balón de 2 bocas, provisto de un refrigerante, una ampolla de decantación y un agitador mecánico, que contenía 200 ml de agua, 85 ml de furfural recientemente destilado y 75 ml de metanol. Se retiró de la llama y se agregó rápi-

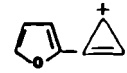
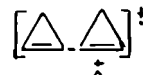


damente una solución de 5 g de CNK en 15 ml de agua. Se llevó nuevamente a ebullición durante 5 minutos y se acidificó luego con AcOH glacial. Se dejó una noche a 0°C, se filtró, se lavó con agua y metanol fríos y se recristalizó de metanol. Se obtuvo 34,5 g de furoína (40% de rendimiento) de p.f. 133°C [VOBEL, 1972].

IR (nujol) cm^{-1} : 3350 (f, tens. OH); 3000 (m, tens. CH); 1680 (f, tens. C=O), 1480 (f); 1380 (m); 820 (m); 780 (m); 720 (m)

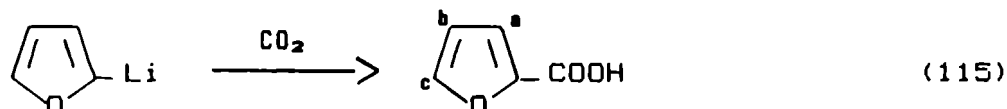
2,2'-Bifurano



Se agregaron 1,62 g (12 mmoles) de cloruro de cobre [KAUFFMANN, 1981], disueltos en 5 ml de éter etílico, a 10 mmoles de furillitio preparado como en el caso b) a 5°C, con agitación constante y en atmósfera de nitrógeno. Finalizada la adición se prosiguió la agitación una hora más en baño de hielo y sal. Se hidrolizó con 1 ml de metanol y se volcó sobre 10 ml de solución acuosa concentrada de glicerina. Se filtró y se lavó con glicerina y éter. La fase acuosa se extrajo con éter y se secó con SO_4Na_2 anh. Se evaporó el solvente a presión reducida y el aceite resultante se purificó por columna de alúmina neutra con tolueno y acetona como eluyentes.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 134 (M^+ , 89,9); 105 (, 34,9); 78 (, pico base); 67 (, 5,5); 39 (, 50,4)

Acido 2-furoico

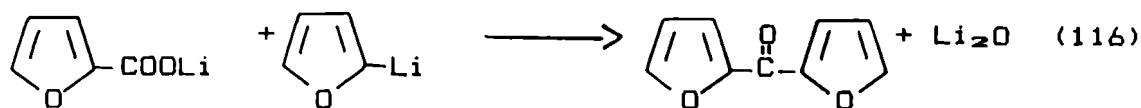


Se suspendió 2-furillitio, obtenido como en el caso a), en éter etílico y se lo volcó sobre un exceso de hielo seco en éter etílico [RAMANATHAN, 1962]. Cuando se consumió todo el CO_2 se agregó agua que disolvió el sólido formado. Se separaron las fases y el extracto etéreo se lavó con agua. La fase acuosa se acidificó con HCl (c), se enfrió y se filtró el precipitado formado. Se recristalizó de tetracloruro de carbono [VOGEL, 1972] y se obtuvo un sólido amarillento de p.f. $129-130^\circ\text{C}$ que mostró las siguientes propiedades espectroscópicas.

IR (nujol) cm^{-1} : 2500-3200 (a, tens.OH); 2850 (f, tens. CH); 1660 (f, tens. C=O); 1570 (m, tens. C=C); 1470 (f); 1380 (m); 1295 (f); 840 (m); 760 (f)

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD) δ : 11,54 (s, 1H, COOH); 7,68 (c, 1H, Hc); 7,38 (c, 1H, Ha); 6,59 (c, 1H, Hb)

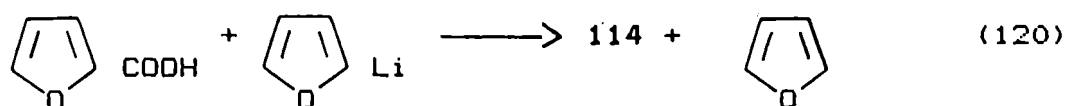
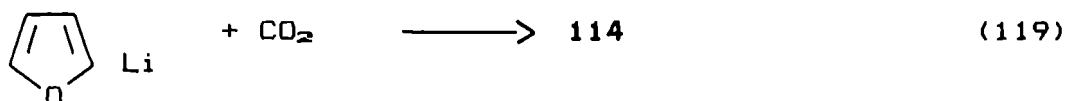
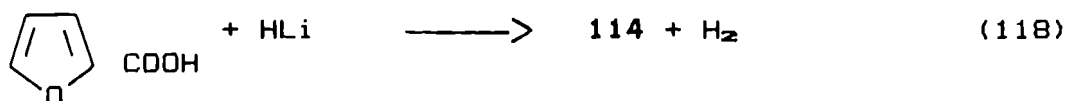
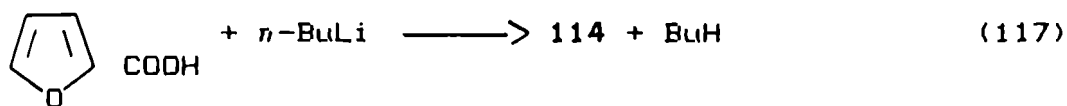
2,2'-Difurilcetona



114

Con el fin de sintetizar la 2,2'-difurilcetona, se probaron diversos caminos para preparar *in situ* el intermediario 114, los

cuales se indican en las ecuaciones 117 a 120 [NUDELMAN, 1987].



Se agregó 3,85 ml de *n*-BuLi 1,3 M en hexano a una solución vigorosamente agitada de 0,56 g de ácido 2-furoico en 33 ml de éter etílico a 0°C y en atmósfera de nitrógeno (ec. 117) [JORGENSEN, 1970]. El sólido formado se filtró y se suspendió en 10 ml de éter. Luego, durante 30 minutos, se adicionaron 10 mmoles de FuLi en éter. Se elevó la temperatura a 20°C y se dejó reaccionar por dos horas. Luego de la hidrólisis con NH₄Cl se obtuvo una mezcla de compuestos inestables.

Por agregado de 0,041g de HLi a una solución de 0,49 g de ác. 2-furoico en dioxano (ec. 118) [JORGENSEN, 1970], posterior calentamiento a reflujo, adición de 5 mmoles de furillitio en THF; hidrólisis y análisis de la muestra resultante, se obtuvo también una mezcla de aspecto resinoso.

También resultó infructuoso el camino de la ecuación 119 [GILMAN, 1933]. Se hizo burbujear CO₂ seco sobre una solución de 3

mmoles de furillitio en THF a temperatura ambiente. Apareció un precipitado pardo que se hidrolizó con agua, se extrajo con éter etílico y se secó sobre Na_2SO_4 anh. Los productos obtenidos no coincidieron con el esperado.

Por último, a un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, resguardado de la luz, el aire y la humedad, y sumergido en un baño de agua-hielo, se le agregó 0,56 g de ácido 2-furoico en 20 ml de éter etílico. A esta solución fuertemente agitada se le añadió 10 mmoles de 2-furillitio en THF en porciones durante 45 minutos (ec. 120) [WAKEFIELD, 1974]. Finalizado el agregado se llevó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Luego se hidrolizó volcando sobre solución saturada de CLNH_4 . La fase etérea se secó con MgSO_4 anh., se filtró y se guardó en heladera. Se analizó por cromatografía gaseosa acoplada con un espectrómetro de masa y se comprobó la presencia del producto buscado.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 162 (M^+ , 42,7); 134 ($[\text{C}_5\text{H}_4\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2\text{O}]^+$, 4,4); 105 ($[\text{C}_3\text{H}_2\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2\text{O}]^+$, 6,3); 95 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{O}^+$, pico base); 67 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{O}^+$, 10,9)

Difenilfurilcarbinol

Se suspendieron 5 mmoles de furillitio sólido en hexano y se le agregó 0,91 g de benzofenona en el mismo solvente [RAMANATHAN, 1962]. Se dejó una noche a 60°C . al abrigo de la luz y en atmósfera de nitrógeno. Se hidrolizó con agua fría y se analizó por cgl-masa. Se obtuvo difenilfurilcarbinol con 70% de rendimiento.

EM m/e (ión, ab. rel. %): 250 (M^+ , 55,7); 233 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 14); 221

$(\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})-\overset{\oplus}{\triangle}, 16,5)$; 173 $(\text{PhC}(\text{Fu})=\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}, 80,3)$; 145 $(\overset{\oplus}{\triangle}-\text{C}(\text{Ph})=\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}, 20,5)$; 105 $(\text{PhCO}^+, 83,6)$; 95 $(\text{FuCO}^+, \text{pico base})$; 77 $(\text{Ph}^+, 50,6)$

Furil-2,5-peróxido

Se hizo pasar una corriente de oxígeno seco por una suspensión de 2-furillitio en éter de petróleo anhidro. La mezcla de reacción, de color naranja oscuro, se hidrolizó y se analizó por cgl-masa:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 98 (M^+ , pico base); 70 (M^+-CO , 19,5); 58 (M^+-O_2 , 16,1); 39 ($\overset{\oplus}{\triangle}$, 17,5)

2-Trimetilsililtiofeno

Se disolvió 2-tienillitio en 10 ml de éter etílico. Se enfrió en baño de agua-hielo y se agregó 13 ml de cloruro de trimetilsilano [EABORN, 1961]. Se agitó energicamente y se obtuvo una solución amarillenta. El producto obtenido se separó por columna de sílica con hexano como eluyente. Las fracciones recogidas se evaporaron y el líquido resultante se analizó por RMN protónico dando las siguientes señales:

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD) δ : 0.3 (s, 9H); 7,2 (m, 2H); 7,57 (dd, 1H).

Las restantes sustancias patrones utilizadas son comerciales o habían sido sintetizadas en nuestro laboratorio anteriormente. Para su empleo se purificaron de manera adecuada a cada caso.

REACCIONES DE CARBONILACION

Descripción general de la técnica

Se evacuó un balón de 50 ml provisto de agitador magnético y cerrado con tapón de látex reversible, usando para ello una bomba de vacío conectada a través de una aguja hipodérmica. Luego se compensó con nitrógeno seco y se repitió el procedimiento tres veces. Con vacío dentro del balón, se inyectó una solución del reactivo litiado en el solvente que corresponda, ajustándose la concentración a la requerida en cada caso. Se sumergió el balón en un baño termostatzado a la temperatura de trabajo, la cual se obtuvo de las siguientes maneras:

- 200°C.....aire líquido
- 78°C.....hielo seco - acetona
- 10°C.....hielo - cloruro de calcio
- 0°C.....hielo - agua
- T. amb.....baño de agua

Se protegió de la luz con papel negro opaco, se inyectó CO y una vez compensada la presión se conectó la agitación. El consumo del gas se siguió por la variación de la columna de Hg del manómetro del generador de CO. Para la determinación de tiempos de reacción medios se midió periódicamente el tiempo transcurrido desde el comienzo de la agitación para distintas alturas de la columna de mercurio. Para transformar los resultados expresados como variaciones de altura de la bureta-manómetro en moles de CO consumidos, se determinó el volumen ocupado por el gas durante la reacción, la presión absoluta dentro del equipo para cada posición de la colum-

na y se supuso un comportamiento de gas ideal para el monóxido. Se dio por concluida la reacción cuando no se observó variación de la columna de mercurio por un período de 5 minutos. Se hidrolizó la mezcla de reacción de la forma adecuada para cada reactivo, se llevó la fase orgánica a neutralidad con el reactivo conveniente en cada caso, y se la secó con SO_4Na_2 anhidro. La solución obtenida se analizó en forma cuali y cuantitativamente por cgl y cgl-masa y por otras técnicas cromatográficas. En algunos casos se aislaron, además, los productos obtenidos.

Carbonilación de 2-furillitio

Se siguió la técnica general examinando las siguientes variables [NUDELMAN, 1987]:

temperatura: se procedió de la forma mencionada pero a distintas temperaturas. Trabajando entre -78 y 0°C no se observa una apreciable variación cuali o cuantitativa de la mezcla de reacción. A temperaturas superiores se produce descomposición de la misma.

solvente: tanto en éter etílico como en hexano, no se llegó a disolver el reactivo y se lo trató en forma de suspensión. En el primer caso, la mezcla de reacción se mostró muy inestable mientras que en hexano no se observó absorción de CO pero sí descomposición del furillitio. El 2-FuLi es soluble en THF y en este solvente los resultados fueron variables.

agentes de hidrólisis: se siguió la técnica general pero termi-

nando la reacción con agregado de soluciones de HCl 0,1N; 6N; 12N; HCl gaseoso; anhídrido acético; metanol anhidro; cloruro de trimetilsilano. En todos los casos se obtuvo un residuo polimérico como producto principal de la reacción.

Las mejores condiciones encontradas en esta etapa explorativa se detallan a continuación:

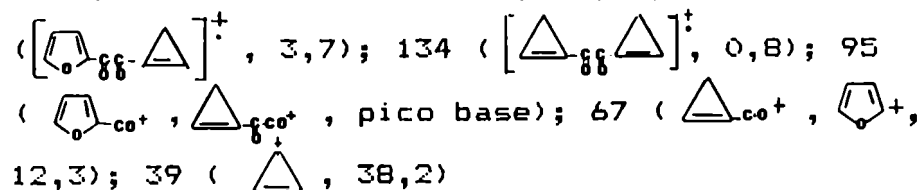
temperatura: -78°C

solvente: THF

concentración: 0,3 M

hidrólisis: se agregó la mezcla de reacción, en pequeñas porciones mediante una jeringa, sobre una solución de ácido clorhídrico 10%, en atmósfera de nitrógeno. Se separaron las fases y el extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, sin permitir el contacto con el oxígeno atmosférico. Los productos de la reacción se determinaron por cgl-EM y sus espectros de masa se compararon con las sustancias patrones obtenidas por métodos independientes. Los porcentajes de dichos productos se obtuvieron por cgl en las condiciones citadas al principio de este capítulo utilizando naftaleno como estándar interno. Los compuestos obtenidos se identificaron como 2,2'-bifurano; 2,2'-difurilcetona y 2,2'-furilo junto con un residuo oscuro y de aspecto gomoso.

EM del furilo m/e (ión, ab. rel. %): 190 (M⁺, 12,7); 162



Carbonilación con agregado posterior de halogenuros de alquilo o

arilo: Se procedió como en la técnica general pero se agregó previamente a la hidrólisis uno de los siguientes halogenuros: yoduro de metilo, cloruro de bencilo, cloruro de benzoílo, cloruro de acetilo, cloruro de *t*-butilo, cloruro de *c*-hexilo, bromuro de butilo. Se utilizaron distintas relaciones estequiométricas $FuLi:halogenuro$ 1:1, 1:3, 1:5 . La fase orgánica se lavó con agua para separar el halogenuro de litio formado, luego se separó y se secó con Na_2SO_4 anh. Se observó que aún los halogenuros de tamaño molecular grande no lograron detener el proceso de resinificación.

Carbonilación en presencia de electrófilos: Utilizando el procedimiento descrito, se agregó al 2-FuLi, al mismo tiempo que la corriente de CO, una solución del electrófilo (benzofenona, bromuro de butilo, yoduro de metilo) en THF. Cuando finalizó la absorción del gas, se hidrolizó, se separaron las fases, se lavó y secó la fase orgánica y se analizó la mezcla. Además de los productos resinosos, se observó el producto de reacción de FuLi con el electrófilo correspondiente, pero no se cumplió con el objetivo, consistente en atrapar el o los intermediarios de carbonilación.

Carbonilación de 2-tienillitio

La reacción se realizó según la técnica general con las siguientes especificaciones:

Solventes empleados: éter etílico, THF, hexano

Temperaturas empleadas: -78°C , 0°C , 25°C , 60°C

Concentraciones usadas: 0.25 M, 0.50 M, 1 M, 2 M

Agente de hidrólisis: solución saturada de ClNH_4

Agregado de agentes complejantes: HMPA: se procedió como en la técnica general pero agregando HMPA, secado sobre BaO, justo antes de inyectar el monóxido de carbono, en diversas proporciones (2:1, 1:1, 1:2; HMPA respecto del tienillitio (2-TieLi)).

DABCO: se disolvió 2-TieLi en éter etílico. Se enfrió a -78°C y se agregó DABCO sublimado en relación 1:4 DABCO:2-TieLi. A continuación se siguió la técnica antes descripta.

Reacción de 2-TieLi cristalino con CO: se preparó 2-TieLi por el método mencionado pero directamente dentro de un balón de 25 ml provisto de un agitador magnético y cerrado herméticamente con un tapón de látex reversible. Una vez seco el 2-TieLi se enfrió en baño de hielo seco-acetona a -78°C y se inyectó CO. Se elevó gradualmente la temperatura llegando hasta los 100°C .

En ninguno de los casos citados se observó absorción de CO.

Carbonilación de amidos de litio

Se realizó siguiendo la técnica general mencionada en las

páginas precedentes. Los amiduros de litio obtenidos en las distintas formas explicadas se trataron con CO bajo diversas condiciones experimentales, las cuales se detallarán a continuación. Siempre que no se especifiquen las mismas, el procedimiento utilizado será el siguiente:

Condiciones standard:

- * Preparación del amiduro: en condiciones standard
- * Temperatura: 0°C
- * Solvente: THF
- * Concentración: 0,5 M
- * Hidrólisis: H₂O desoxigenada
- * Agente de neutralización: NaHCO₃ sólido
- * Determinación cualitativa de los productos de reacción: se realizó por cgl y cgl-EM por comparación con las correspondientes sustancias patrones obtenidas por síntesis independientes.
- * Determinación cuantitativa de los productos de reacción: se realizó por cgl utilizando como patrón de referencia interno: naftaleno, y conociendo el factor de respuesta de cada una de las sustancias involucradas.
- * Aislamiento de los productos: se realizó por cromatografía en columna o placa preparativa, según la cantidad de sustancia a separar, con silica gel como adsorbente y tolueno - Cl₂CH₂ - acetato de etilo como serie elutrópica.

Carbonilación de morfolilamiduro de litio (58)

Dada la alta solubilidad en agua de los productos obtenidos

en esta reacción, se hidrolizó la mezcla en la mínima cantidad de agua posible (5 ó 6 gotas) y luego se agregó alrededor de 500 mg de NaHCO_3 . En todo tratamiento posterior de los productos también se evitó el contacto con agua. El único producto de carbonilación encontrado se identificó como morfolilformamida y se comprobó por comparación con el mismo compuesto obtenido en forma independiente como ya se mencionó. La carbonilación de 58 se realizó no sólo con amiduro obtenido en condiciones standard sino también con los preparados con exceso de BuLi y con morfolina deuterada.

Reacciones con concentración de amiduro variable: se preparó una solución madre de 58 y a partir de ella se realizaron las diluciones necesarias. Las soluciones así preparadas se hicieron reaccionar con CO por el procedimiento standard.

Reacciones a distintas temperaturas: antes de comenzar el pasaje de CO se llevó la solución de amiduro a la temperatura deseada utilizando los baños termostáticos mencionados en la técnica general. Cuando se utilizaron temperaturas inferiores a 0°C , la hidrólisis de las mezclas de reacción se realizaron con MeOH.

Reacciones con agregado previo de electrófilos: a la solución de amiduro preparada en la forma habitual, se le agregó, inmediatamente antes que la corriente de CO, una solución en THF del electrófilo que corresponda en relación molar electrófilo:amiduro 3:1. A continuación se prosiguió con el procedimiento standard.

Reacciones con agregado posterior de electrófilos: una vez finalizada la absorción de CO, según la técnica general, y antes de la hidrólisis, se agregó el correspondiente electrófilo en relación molar electrófilo:amiduro 3:1 y se agitó la mezcla durante una hora. Luego se hidrolizó y se trató la muestra de la forma habitual.

En los dos casos precedentes, los productos de reacción se compararon con aquellos obtenidos al reaccionar el amiduro con el electrófilo, sin la presencia del CO. Para ello, se agregó a un milimol de amiduro en THF, enfriado a 0°C, 3 mmoles del electrófilo. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y la fase orgánica se analizó por cgl y cgl-masa. En todos los casos se observó la amina trisustituída como único producto de la reacción.

Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis: se realizó la reacción en condiciones standard hasta que finalizó la absorción de CO. Se evacuó dicho gas y se agregó oxígeno seco. Se agitó la solución en presencia de O₂ durante 2 hs y al cabo de ese tiempo se hidrolizó con H₂O. Se agregó 10 ml de THF y 500 mg de NaHCO₃, se agitó y se analizó la fase orgánica por cgl de la forma habitual.

Hidrólisis con D₂O: se carboniló en condiciones standard pero hidrolizando con D₂O. El análisis de las muestras se hizo por ¹H RMN, colocando 1 ml de la solución en un tubo de RMN, en atmósfera de nitrógeno; se evaporó el THF a presión reducida y se agregó Cl₃CD. Los espectros obtenidos se compararon con los correspondientes a las muestras sin deuterar. También se utilizó para el análisis la espectroscopía de masa. En el caso de esta amina no se observó

introducción de deuterio en la formamida obtenida [NUDELMAN, 1990b].

Carbonilación de piperidilamiduro de litio (60)

Similarmente a lo que ocurre con el morfolilamiduro de litio, la mayoría de los compuestos derivados de 60 son solubles en agua, debiéndose tomar las precauciones necesarias. La carbonilación se llevó a cabo en condiciones standard y con las diversas modificaciones descritas en el caso anterior. El único producto de carbonilación obtenido se identificó como piperidilformamida, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las mencionadas en la descripción de su síntesis independiente. A continuación se detallan variaciones de la reacción en condiciones standard específicas para este amiduro.

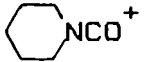
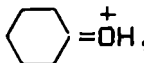
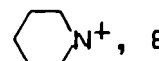
Hidrólisis con D₂O: se procedió de manera semejante a la utilizada con 58. Los picos más importantes del espectro de masa, que demuestra un 30,9% de incorporación de D es el siguiente [NUDELMAN, 1990b]:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 114 (M⁺, 52,1); 113 (M⁺-1, 100)

En la señal del espectro de ¹H RMN correspondiente a 8 ppm también se verifica un 28% de incorporación de deuterio.

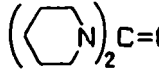

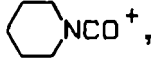

Reacción con agregado posterior de ciclohexanona: se procedió como en la carbonilación standard. Una vez finalizada la absorción de CO se agregó ciclohexanona en relación 4:1 [ciclohexanona] : [amiduro]. Al cabo de 3 horas se hidrolizó con agua desoxigenada y se

siguió el procedimiento habitual. Por análisis de la muestra se identificaron dos productos mayoritarios correspondientes a: piperidilformamida y 1-piperidilciclohexanol, **64**, cuyo punto de fusión, luego de recristalizarlo de hexano, fue 121-122°C en coincidencia con el encontrado en literatura [RAUTENTRAUSCH, 1979]. El espectro de masa es el siguiente:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 211 (M^+ , 0,6); 193 ($M^+ - H_2O$, 0,9); 183 ($M^+ - CO$, $M^+ - C_2H_4$, 2,3); 112 (, 40,9); 99 (, pico base); 84 (, 81,8)

También se encontraron, aunque en muy bajo rendimiento, productos provenientes de deshidrataciones y/o condensaciones.

Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis: se procedió de la manera descripta para **58** y el producto que se identificó, además de **61**, corresponde al tripiperidilcarbinol, cuyo EM es el siguiente [NUDELMAN, 1990a]:

EM m/e (ión, ab. rel. %): 281 (M^+ , 0,6); 197 (, 77,8); 167 (, 10,1); 113 (, 50,3); 85 (, pico base)

Carbonilación de dibutilamido de litio (**31**)

Esta reacción, cuyos productos ya fueron identificados anteriormente en nuestro laboratorio [PEREZ, 1988], no presenta la problemática de la alta solubilidad en agua. A continuación se describirán las modificaciones de las condiciones standard que se utilizaron para nuestro estudio.

Reacciones con cantidades variables de amina libre: se partió de amiduros preparados conteniendo distintas cantidades de amina para lo cual se emplearon condiciones intermedias de secado, entre los extremos que se describieron para la preparación general de amiduros de litio.

Reacciones con agregado de HMPT: se utilizó fosforamida marca Aldrich, secada sobre tamices moleculares, la cual se agregó al balón de reacción, en la cantidad deseada, sobre la solución del amiduro en THF, inmediatamente antes de introducir el CO. Luego se procedió de la forma habitual.

Seguimiento de la reacción en el tiempo: se realizó la carbonilación como de costumbre, extrayendo alícuotas en determinados períodos de tiempo. Cada una de estas porciones se hidrolizó y se analizó cuantitativamente por cgl. El intervalo de tiempo entre las muestras fue pequeño durante los primeros estadios de la reacción, aumentando hacia la finalización de la misma. Los resultados se discuten en el capítulo 2.



Reacción de carbonilación con oxidación previa a la hidrólisis: se procedió de la manera descrita para morfolilamiduro de litio, identificándose los productos derivados de la oxidación de los intermediarios propuestos para la reacción de carbonilación, tetrabutilurea y tetrabutilcetomalonamida [NUDELMAN, 1990a]. Sus propiedades se compararon con las de las mismas sustancias preparadas por síntesis independientes. Con el fin de conseguir los mejores rendimientos de cada uno de los productos mencionados se realizó

la carbonilación en las óptimas condiciones de obtención de los intermediarios 86 y 87 (tabla 7, cap 2).

Reacción de carbonilación con agregado posterior de ciclohexanona:
se realizó en forma similar a la indicada para piperidilamiduro de litio, obteniéndose sólo un 7,8% del compuesto 115 que presentó el siguiente espectro de masa:



115

EM m/e (ión, ab. rel, %): 265 (M^+ , 5,1); 237 ($M^+ - CO$, $M^+ - C_2H_4$, 1,6); 208 ($M^+ - Bu^-$, 1,8); 137 ( -COCO⁺, pico base); 128 (Bu_2N^+ , 18); 109 ( -CO⁺, 15,3)

Hidrólisis con agua deuterada: se procedió como en los casos anteriores y se observó lo siguiente: la dibutilformamida incorpora D en un 83,9%, la dibutilglioxalamida no incorpora, mientras que la incorporación de D en la tetrabutiltartronamida depende del contenido inicial de amina. Cuando éste es alto, existe un 8,9% de doble y un 76,3% de simple incorporación de D; en cambio, cuando la cantidad inicial de amina es baja, hay 67,3 de doble y 19% de simple incorporación. La discusión de estos resultados se realiza en el capítulo 5. Los espectros de masa son los siguientes:

EM₃₂ m/e (ión, ab. rel. %): 158 ($M^+ + 1$, 2,4); 157 (M^+ , 10,7)

EM_{32(D)} m/e (ión, ab. rel. %): 158 (M^+ , 13); 157 ($M^+ - 1$, 2,4)

EM₃₄ m/e (ión, ab. rel. %): 343 (M⁺¹, 1,2); 342 (M⁺, 5,7)

EM_{34(D)} m/e (ión, ab. rel. %): 344 (M⁺, 3,9); 343 (M⁺¹, 12,4);
342 (M⁺², 2,3)[alto contenido de amina]

EM_{34(D)} m/e (ión, ab. rel. %): 344 (M⁺, 13,4); 343 (M⁺¹, 4,1);
342 (M⁺², 2,6)[bajo contenido de amina]

Reacción de carbonilación en presencia de piperidina: se realizó la carbonilación indicada para las condiciones standard salvo que se agregó inmediatamente antes que el burbujeo de CO una cantidad de piperidina similar (en mmoles) a la de dibutilamido de litio presente. A continuación se prosiguió de la forma habitual.

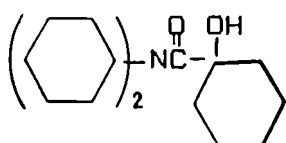
Carbonilación de dicitclohexilamido de litio (52)

Reacción con agregado de BrLi: este reactivo se secó varias horas en mufla a 350°C y se enfrió en desecador antes de ser utilizado. Se disolvió en THF y se agregó al balón de reacción antes de introducir el gas reactivo. La carbonilación continuó según el procedimiento standard.

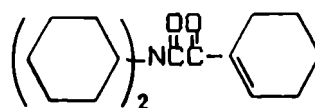
Reacción con oxidación previa a la hidrólisis: igual que en el caso de 31, se realizó esta reacción en las condiciones optimizadas de obtención de tetraciclohexilurea y tetraciclohexilcetomalonamida (tabla 7, cap 2) [NUDELMAN, 1990a].

Reacción con agregado posterior de ciclohexanona: se procedió como se indicó en el caso de 60, obteniéndose un 27,6% de producto de adición monocarbonilado, 116, y un 4,2% del dicarbonilado, 117.

Sus espectros de masa se indican a continuación.



116



117

EM₁₁₆ m/e (ión, ab. rel, %): 307 (M⁺, 1,4); 224 (M⁺-c-Hex⁺, 2,2); 208 ((Cyclohexane)₂NCO⁺, 59,8); 180 ((Cyclohexane)₂N⁺, 55,7); 127 (Cyclohexane-C(=O)OH⁺, piso base); 99 (Cyclohexane-C(=O)OH⁺, 77)

EM₁₁₇ m/e (ión, ab. rel, %): 317 (M⁺, 49,1); 289 (M⁺-CO, M⁺-C₂H₄, 6,1); 236 ((Cyclohexane)₂NCOCO⁺, 65,8); 138 (Cyclohexane-COCO⁺, pico base); 109 (Cyclohexane-CO⁺, 49,9)

Carbonilación de ciclohexilisopropilamiduro de litio (53)

Se utilizó la misma técnica que para los demás amiduros, sólo que, como el amiduro es soluble en hexano - solvente en el que se prepara - la reacción se llevó a cabo en presencia de restos de la solución de butillitio.

Reacción en mezclas de solventes: como no fue posible eliminar totalmente, por evaporación al vacío, el hexano proveniente de la preparación del amiduro, las reacciones de carbonilación se realizaron o bien en este solvente o en mezclas THF-hexano en diversas proporciones. Por lo demás, se siguió el procedimiento standard.

ESTUDIO DE LA ACIDEZ DE AMINAS SECUNDARIAS

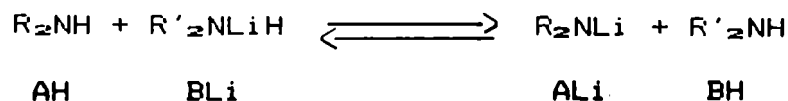
RMN ^{13}C de aminas secundarias

Se preparó una solución 1 M de amina en THF. Se agregaron 0,4 ml de dicha solución en un tubo de RMN y luego se añadieron 0,04 ml de benceno hexadeuterado. Se midió el espectro en las siguientes condiciones: ángulo de pulso: 30° ; tiempo de espera: 2 seg.; número de transientes: 2000; referencia: C_1 del THF. Se determinaron con precisión las señales correspondientes a los C_α al N de los compuestos involucrados, como así también, la intensidad de las mismas [FURLONG, 1990] (tabla 13, cap. 3).

RMN ^{13}C de amiduros de litio

Se disolvieron 2 mmoles de amiduro en 1 ml de THF. Se tomó 0,4 ml de esa solución y se colocó en un tubo de RMN cerrado al vacío con un septum. Se agregó 0,04 ml de benceno- d_6 , se compensó con nitrógeno y se procedió de forma similar al caso anterior.

RMN ^{13}C de equilibrios amina (AH)-amiduro (BLi)



Se disolvieron 2 mmoles del amiduro B en un volumen de THF tal que, luego del agregado de 2 mmoles de la amina A el volumen total fue 1 ml. Se agitó la solución resultante y se continuó como

en los casos precedentes.

DETERMINACION DEL CONTENIDO DE AMINA EN AMIDUROS DE LITIO

La determinación del contenido de amina libre en los amiduros 31, 52 y 53 se realizó a través de la reacción del amiduro con IMe sin interferencia de la amina presente, tal como se encontró descrita [PEREZ, 1984]. Sin embargo, no pudo hacerse lo mismo con 58 y 60 debido a la alta reactividad de las aminas involucradas.

Para este propósito, se utilizó la variación que se produce, en las señales de RMN ^{13}C del $\text{C}\alpha$ al N de los amiduros, en presencia de cantidades variables de amina. Esta experiencia sirvió además para determinar el estado de agregación de dichos amiduros [NUDELMAN, 1990b] (cap. 4). Se utilizaron las mismas constantes espectrales que se mencionaron en los párrafos anteriores. Se partió de una solución de amiduro en THF, la cual se dividió en porciones a las que se les agregó distintas cantidades de amina. A cada una de ellas se le realizó un espectro de RMN ^{13}C , y con los datos obtenidos se realizaron las curvas correspondientes (figuras 17 y 18, cap. 4).

Referencias

- EABORN, C., Sperry, J. A., 1961, *J. Chem. Soc.*, 4921.
- FURLONG, J. J. P., Lewkowicz, E. S., Nudelman, N. S., 1990, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, en prensa.
- GAUVREAU, J. R., Martn, G. J., 1983, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1541.
- GILMAN, H., Van Hess, P. R., 1933, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 1258.
- GILMAN, H., Cartledge, F. K., 1964, *J. Organomet. Chem.*, 2, 447.
- HODGMAN, Ch. D., 1945, *Handbook of Chemistry and Physics*, Chem. Rubber Publ., Cleveland.
- JORGESON, M. J., 1970, *Organic Reactions*, 18, 58.
- KAUFFMANN, T., Lexy, H., 1981, *Chem. Ber.*, 114, 3667.
- MEDARD, L., 1936, *Bull. Soc. Chim. France.*, 3, 1343.
- NUDELMAN, N. S., Vitale, A. A., 1981, *Org. Prep. Proced. Int.*, 13, 44.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E., 1987, *Anales. Asoc. Quim. Arg.*, 75, 381.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E. S., Perez, D. G., 1990a, *Synthesis*, en prensa.
- NUDELMAN, N. S., Lewkowicz, E. S., Furlong, J. J. P., 1990b, en prensa.
- PAPADOPOULOS, E. P., Jarrar, A., Issidorides, C. H., 1966, *J. Org. Chem.*, 31, 615.
- POMILIO, A. B., Vitale, A. A., 1988, *Métodos experimentales de Laboratorio en Química Orgánica*, monografía 33 DEA, Washington, D.C.
- PEREZ, D. G., 1984, Tesis Doctoral.
- PEREZ, D. G., Nudelman, N. S., 1988, *J. Org. Chem.*, 53, 408.
- RABJOHN, N., 1949, *Org. Reac.*, V, 331.
- RAMANATHAN, V., Levine, R., 1962, *J. Org. Chem.*, 27, 1216.
- RAUTENTRAUSCH, V., Joyeaux, M., 1979b, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18, 85.

SHRIVER, D. F., 1969, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, Mc. Graw Hill, New York.

VOGEL, A., 1972, *Practical Organic Chemistry*, 3rd. ed. Longmans, Londres.

WAKEFIELD, J., 1974, *Organolithium Compounds*, Pergamon Press.

INDICE DE TABLAS

Nº	Título	página
1	Síntesis de ésteres α,β -insaturados.....	7
2	Reacción de dibutilamido de litio con CO. Efectos de solvente.....	34
3	Reacción de dibutilamido de litio con CO. Efecto de la relación [amina] : [amido].....	35
4	Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu_2NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de $[Bu_2NH]/[Bu_2NLi]=0,8$	40
5	Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu_2NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de $[Bu_2NH]/[Bu_2NLi]=0,2$	41
6	Optimización de rendimientos de los tres productos principales de la reacción de carbonilación a $0^\circ C$	45
7	Síntesis de ureas, 56, y cetomalonamidas, 57, por reacción de amidos de litio con CO a $0^\circ C$ y posterior oxidación.....	47
8	Reacción de carbonilación de morfolilamido de litio a distintas temperaturas.....	51
9	Reacción de carbonilación de morfolilamido de litio a distintas concentraciones iniciales de amido.....	52

Nº	Titulo	página
10	Velocidades de formación y de carbonilación de amiduros de litio.....	58
11	Constantes de equilibrio para la reacción entre aminas secundarias y 2,4-dinitrofenol en THF.....	67
12	Corrimientos químicos (ppm) de RMN ^{13}C correspondientes al C α de aminas secundarias y sus respectivos amiduros de litio, solos y en equilibrios relativos a la ec. 51.....	73
13	Constantes de acidez de amiduros de litio en THF.....	76
14	Grado de asociación de compuestos organolíticos en solución.....	84
15	Estructuras de los amiduros de litio 70 en solución...	94
16	RMN ^{13}C de morfolilamiduro de litio. Desplazamientos químicos del C α	100
17	RMN ^{13}C de piperdilamiduro de litio. Desplazamientos químicos del C α	100
18	Efecto de la temperatura en la metalación del furano con BuLi.....	145

INDICE DE FIGURAS

Nº	Título	página
1	Reacción de Bu ₂ NLi con CO en THF a 0°C con distintas relaciones iniciales de [Bu ₂ NH]/[Bu ₂ NLi].....	39
2	Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu ₂ NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de [Bu ₂ NH]/[Bu ₂ NLi]=0,8.....	42
	Variación de los porcentajes relativos de los productos de la reacción de Bu ₂ NLi con CO en el tiempo. Relación inicial de [Bu ₂ NH]/[Bu ₂ NLi]=0,2.....	43
4	Basicidad relativa de dimetilaminas alquilsustituidas.....	64
5	Determinación del coeficiente de extinción molar (λ_{max} 400nm) del par iónico de 2,4-dinitrofenol.....	68
6	Determinación de la constante de equilibrio para la formación del par iónico de 2,4-dinitrofenol.....	69
7	Agregado tetramérico de [(1-litio-2-metoxibenceno) ₂ .TMEDA].....	82
8	Estructuras de diversos complejos de compuestos organolíticos con aminas.....	83
9	Estructura molecular de [(H ₂ C(CH ₂) ₃ NLi) ₃ .PMDETA] ₂ , 68.....	89
10	Estructura de 68 vista lateralmente desde el anillo central.....	89

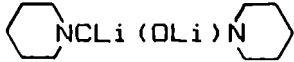
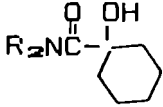
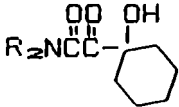
Nº	Título	página
11	Estructura molecular de $[(\text{H}_2\overline{\text{C}}(\text{CH}_2)_3\text{NLi})_2 \cdot \text{TMEDA}]_2$, 69.....	90
12	Estructura de 69 vista lateralmente desde el anillo central.....	90
13	Estructura molecular de $[\text{Li}(\text{N}(\text{SiMe}_3)_2)(\text{OEt}_2)]_2$	92
14	Estructura molecular de $[\text{Me}_2\overline{\text{C}}(\text{CH}_2)_3\text{CMe}_2\text{NLi}]_4$	92
15	RMN ^{15}N a 20,3 MHz de: a) (^{15}N) N-metilaniliduro de litio b) (^{15}N) N-isopropilaniliduro de litio.....	93
16	Voltagrama cíclico de 74 en THF a -25°C	98
17	Variación del desplazamiento químico de RMN ^{13}C del C α al nitrógeno del morfolilamiduro de litio por diferencias en el contenido de morfolina.....	104
18	Variación del desplazamiento químico de RMN ^{13}C del C α al nitrógeno del piperidilamiduro de litio por diferencias en el contenido de piperidina.....	105

LISTADO DE COMPUESTOS NUMERADOS

- | | |
|----|---|
| 1 | [PhCO ⁻] |
| 2 | RCOLi |
| 3 | α,α -Difenilacetofenona |
| 4 | Me ₃ SiCO ₂ Me ₃ |
| 5 | ROM ⁺ |
| 6 | ROCOM |
| 7 | RCOO ⁻ |
| 8 | Linalooxido de potasio |
| 9 | Acido linalooico |
| 10 | RR'NCOH |
| 11 | RR'NCOCOH |
| 12 | RR'NCOM |
| 13 | RR'NM |
| 14 | [RR'NCH(O ⁻)CONRR']M ⁺ |
| 15 | Bisdietilcarbamoílmercurio |
| 16 | α -Hidroxi-N,N-dialquilcarboxamida |
| 17 | Dibutilmercurio-dietilamino-litiooxicarbena |
| 18 | [LiCONEt ₂] |
| 19 | [LiO-C ⁻ -NEt ₂] |
| 20 | Carbamoselenoato de amonio |
| 21 | <i>o</i> -Feniléndiamina |
| 22 | 2H-Bencimidazol-2(3H)-ona |
| 23 | Selenoxoquinazolinona |
| 24 | Carbamoílselenio |
| 25 | Intermediario cíclico carbamoílselenio |

26	RR'NCOCOOMe
27	Dialquilamiduro de litio
28	Dialquilformamida
29	Dialquilcarbamoíllitio
30	t-Butilalquilformamida
31	Dibutilamiduro de litio
32	Dibutilformamida
33	Dibutilglioxalamida
34	Tetrabutilhdroximalonamida (tetrabutiltartronamida)
35	Dibutilglicolamida
36	Tetrabutilurea
37	Tetrabutiloxalamida
38	Tetrabutilcetomalonamida
39	Dibutilcarbamoíllitio
40	Bu ₂ NCLi(OLi)NBu ₂
41	Dibutilamina
42	Bu ₂ NC(OLi)=C(OLi)NBu ₂
43	Bu ₂ NCOCLi
44	Bu ₂ NC(OLi)=C(OLi)CONBu ₂
45	Tetrabutilceto-hidroxisuccinamida
46	Bu ₂ NCOCLi(OLi)CONBu ₂
47	Diciclohexilamina
48	Ciclohexilisopropilamina
49	Diisopropilamina
50	Piperidina
51	Morfolina
52	Diciclohexilamiduro de litio
53	Ciclohexilisopropilamiduro de litio

54	Dialquilglioxalamida
55	Tetraalquiltartronamida
56	Tetraalquilurea
57	Tetraalquilcetomalonamida
58	Morfolilamiduro de litio
59	Morfolilformamida
60	Piperidilamiduro de litio
61	Piperidilformamida
62	Tripiperidilcarbinol
63	1-Piperidilciclohexanóxido de litio
64	Piperidil- α -hidroxiciclohexanamida
65	Pirrolidina
66	Dietilamina
67	$[R^1R^2NLi \cdot R^3R^4NH]$
68	$[(\text{Pirrolidina})_3 \cdot \text{PMDETA}]_2$
69	$[(\text{Pirrolidina})_2 \cdot \text{TMDEA}]_2$
70	N-Alquilaniliduro de litio
71	2,3,3-Trimetilindoleniduro de litio
72	Difenilamiduro de litio
73	$[\text{Ph}_2\text{NLi} \cdot \text{BrLi}]$
74	Diisopropilamiduro de litio
75	$(\text{Morfolillitio})_2 \cdot (\text{morfolina})_2$
76	$(\text{Morfolillitio})_2 \cdot \text{THF}_2$
77	$(\text{Piperidillitio})_2 \cdot (\text{piperidina})_2$
78	$(\text{Piperidillitio})_2 \cdot \text{THF}_2$
79	$(R_2\text{NLi})_2 \cdot \text{THF}_n$
80	$(\text{Morfolilcarbamoillitio})_2 \cdot (\text{morfolina})_2$
81	Par iónico morfolilformamida-morfolillitio

- 82 
- 83 (Piperidilformamida)₂. (piperidillitio)₂
- 84 R₂NCOCOLi
- 85 R₂NCH(OLi)NR₂
- 86 R₂NCLi(OLi)NR₂
- 87 R₂NCOCLi(OLi)CONR₂
- 88 R₂NCOLi..HNR₂
- 89 [R₂NLi.BrLi]
- 90 (R¹R²NLi)₂
- 91 (R₂N)₂C(OLi)COCONR₂
- 92 Tetraalquioxalamida
- 93 R₂NCOCLi(OLi)NR₂
- 94 
- 95 
- 96 Acido 2-furoico
- 97 N-t-Butiltiofen-2-carboxamida dilitiada
- 98 4,4-dimetil-2-(2-tienil)oxazolina
- 99 Ciclos fusionados
- 100 Ciclos puenteados
- 101 Ciclos spiros
- 102 Aducto *Diels-Alder*
- 103 Aducto *Diels-Alder*
- 104 Aducto *Diels-Alder*
- 105 Furil-2,5-peróxido
- 106 Manoalida
- 107 Luffariellolida

- 108 2-Furillitio
- 109 2,2'-Bifurano
- 110 2-Furoilitio
- 111 2,2'-Difurilcetona
- 112 Furilo
- 113 2-Tienillitio
- 114 Furoato de litio
- 115 $\text{Bu}_2\text{NCOCO}-\text{C}_6\text{H}_6$
- 116 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_{11}$
- 117 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_6$

RESUMEN

La reacción de *carbonilación* de compuestos organometálicos es, en la actualidad, un área de investigación muy activa ya que los productos que se obtienen resultan ser potenciales agentes de acilación nucleofílica y proveen una ruta de acceso rápida y sencilla para la síntesis de numerosos compuestos carbonílicos y carboxílicos.

Estudios previos acerca de la inserción de CO en la unión N-Li de *aminas secundarias* litiadas, dejaron ciertos interrogantes respecto del mecanismo verdadero por el cual transcurre dicha reacción y su potencialidad sintética. Por otro lado, a la vista de los resultados satisfactorios obtenidos en la C-carbonilación de compuestos homocíclicos aromáticos litiados, era de interés examinar su posible extensión a la obtención de compuestos *heterocíclicos* sustituidos para los cuales existen escasos métodos de síntesis.

Los objetivos que se han propuesto alcanzar con el presente trabajo están relacionados, por un lado, con el estudio de todas las variables que entran en juego en la obtención de los productos de carbonilación de amidos de litio, conociendo de esta forma su/s mecanismo/s, con ellos explorar su aprovechamiento en la síntesis de compuestos diversos y hacer extensiva su aplicación a un amplio espectro de *aminas secundarias*.

Por otra parte, los resultados obtenidos por reacción de furano y tiofeno con CO han servido para examinar la utilidad sintética de la reacción de carbonilación de compuestos heteroaromáticos litiados en comparación con los ya conocidos homoaromáticos.

Las *aminas secundarias* estudiadas en el presente trabajo fue-

ron: morfolina, 51, piperidina, 50, dibutilamina, 41, dicitclohexilamina, 47, y ciclohexilisopropilamina, 48. Por carbonilación de los correspondientes amiduros de litio se obtuvieron tres compuestos principales: dialquilformamidas, 28, dialquilglioxalamidas, 54, y tetraalquiltartronamidas, 55, para 41, 47 y 48, mientras que sólo se obtuvo 28 cuando se partió de 50 y 51.

Es importante hacer notar que junto a los productos de reacción se obtienen cantidades de la amina inicial, variables según sea su naturaleza y las condiciones de reacción. Este resultado fue uno de los puntos claves para la elucidación mecanística.

Fue necesario conocer el contenido de amina libre presente en el amiduro de partida para descartarlo de la eventual formación durante la reacción. Para ello, con los amiduros más estables se hicieron determinaciones clásicas (reactividad diferencial amina-amiduro con IMe); este es el caso de los amiduros correspondientes a 41 (31), a 47 (52), y a 48 (53). En cambio, la alta reactividad de morfolina y piperidina exigió el desarrollo de métodos espectroscópicos para determinar el contenido inicial de estas aminas en los correspondientes amiduros (58 y 60 respectivamente).

Determinar la proporción existente de amina en los amiduros de litio es muy importante, además, porque está estrechamente relacionada con el *estado de agregación* de dichos compuestos. Es bien conocido, y de hecho es uno de los temas más estudiados en los últimos años, que la reactividad, regio y estereoselectividad de los reactivos organo-litiados dependen de la estructura y del grado de solvatación de los mismos. Existen varios métodos que permiten determinar el estado de agregación de amiduros de litio. Utilizando técnicas espectroscópicas, se propusieron, en este

trabajo, las estructuras de algunos de los compuestos estudiados, las cuales sirvieron para explicar detalles mecanísticos (publicación enviada al J. Org. Chem.).

Pudo comprobarse también que la cantidad de amina presente durante el avance de la reacción está relacionada con la naturaleza y el rendimiento de los productos de la misma. Así, en la reacción con morfolil y piperidilamiduro de litio, impide la formación de productos dicarbonilados, mientras que con dibutil, diciclohexil y ciclohexilisopropilamiduro de litio, un contenido alto de amina lleva a un mayor porcentaje de 54 y altos rendimientos de 55 se alcanzan cuando la cantidad inicial de amina es baja.

Para confirmar estos resultados se han hecho numerosos estudios entre los que se incluyen: utilización de aminas deuteradas, hidrólisis con D_2O , agregado de electrófilos, de cosolventes, estudios espectroscópicos, seguimiento de la reacción en el tiempo.

Sin embargo, los datos mas relevantes se obtuvieron al estudiar las *propiedades ácido-base* en THF de las aminas utilizadas. Para determinar la escala de "acidez relativa" (referida a la pérdida del protón amínico para dar amiduro) se realizaron mediciones de desplazamiento químico del C α al N en RMN de ^{13}C en equilibrios amina-amiduro entre pares de las aminas en cuestión. Para conocer la escala de "basicidad relativa" en THF (referida a la ganancia de un protón para formar un ión amonio) se utilizó la formación de un par iónico con 2,4-dinitrofenol (publicación en prensa en el J. Chem. Soc., Perkin Trans 2)

A raíz de estos resultados se pudo plantear una serie de equilibrios ácido-base entre amina, amiduro, productos e intermedios de reacción que permitieron explicar ciertos aspectos oscuros

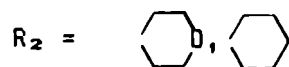
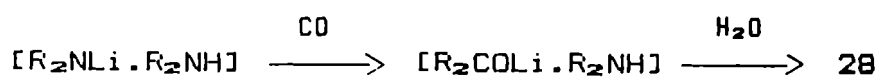
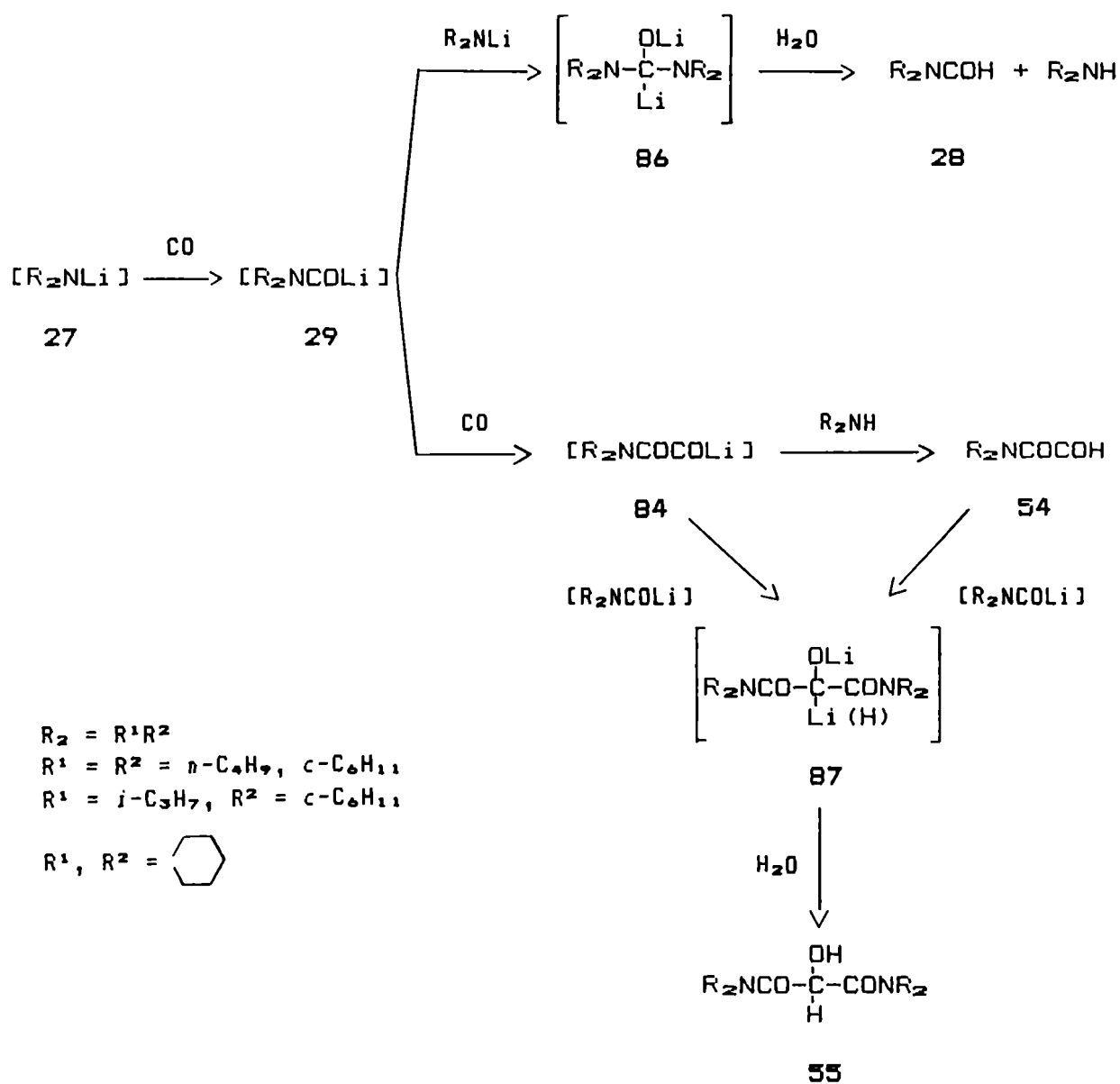
del mecanismo involucrado.

Por oxidación de las mezclas carboniladas previamente a la hidrólisis, se obtuvieron ureas y cetomalonamidas. Optimizando las condiciones de reacción a fin de hacerla sintéticamente útil (publicación en prensa en Synthesis), también se lograron grandes avances a nivel mecanístico. Los compuestos obtenidos, la mayoría no conocidos o preparados por métodos laboriosos, fueron comprobados por síntesis independientes.

Con base en todos los trabajos realizados, se pudo explicar los diferentes comportamientos frente a la carbonilación que presentaron las distintas aminas utilizadas. Una visión general del mecanismo se presenta en la página siguiente.

Cuando los amiduros carbonilados son 31, 52 y 53, el primer intermediario formado, 29, tiene la posibilidad de reaccionar con más amiduro para dar formamida, 28, y amina a través del intermediario 86, o con CO para formar el intermediario 84. Este, intercambia H por Li dando glioxalamida, 54, cuando el contenido de amina es alto; mientras que cuando la cantidad presente de amina es baja, reacciona con 29 formando el intermediario 87, el cual por hidrólisis rinde tartronamida, 55. El intermediario 87 puede formarse también por reacción de 54 con 29 siendo esta ruta la vía de obtención de 55 cuando se está en presencia de alto porcentaje de amina.

Cuando se trabaja con 58, la alta acidez relativa de la amina, posibilita la coordinación con el amiduro formando un complejo (morfolina.morfolillitio)₂, el cual está, además, favorecido por la presencia del O, que da lugar a la formación de una unión hidrógeno intermolecular. La inserción de CO en estos complejos lle-



va a la obtención de un par iónico interno, por intercambio H-Li entre la amina y el carbamoíllitio, el que por hidrólisis produce formamida, producto que se obtiene cualesquiera sean las modificaciones posteriores que se realicen en las condiciones de reacción.

En cuanto a la piperidina, dado que tiene características ácido-base intermedias, la reacción de formación de piperidilformamida transcurre por ambos caminos, y no se observan productos de mayor grado de carbonilación.

Por otro lado, la carbonilación de 2-furillitio presenta una serie de dificultades derivadas de la alta inestabilidad que presenta el anillo furánico. Este es propenso a la oxidación, a ciclizaciones tipo *Diels-Alder*, a reacciones de apertura del anillo, a fotólisis y a polimerizaciones.

Se logró obtener el reactivo con el máximo grado de pureza (publicación en *Anales Asoc. Quím. Arg.*) y se carboniló en las más variadas condiciones. Luego de muchos ensayos infructuosos en los que sólo se obtuvieron polímeros gomosos, se consiguieron condiciones en las que fue posible detectar, aunque con bajos rendimientos, los productos de la reacción, a saber: 2,2'-bifurano; 2,2'-difurilcetona y furilo. En la carbonilación de arillitios, se obtienen funcionalizaciones semejantes, habiéndose demostrado en nuestro laboratorio, que se forman a través de mecanismos que involucran transferencia electrónica: postulamos mecanismos del mismo tipo para la reacción del 2-furillitio.

Los intentos de carbonilar 2-tienillitio, obtenido en excelentes condiciones, fueron insatisfactorios. Se pudo comprobar una gran estabilidad de este reactivo frente a la absorción de CO en numerosas condiciones experimentales.