

## Tesis de Posgrado

# Carbonilación de aril-litios : estudios espectroscópicos y mecanísticos, aplicaciones sintéticas

Doctorovich, Fabio Ariel

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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

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

**Cita tipo APA:**

Doctorovich, Fabio Ariel. (1990). Carbonilación de aril-litios : estudios espectroscópicos y mecanísticos, aplicaciones sintéticas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_2361\\_Doctorovich.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2361_Doctorovich.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Doctorovich, Fabio Ariel. "Carbonilación de aril-litios : estudios espectroscópicos y mecanísticos, 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\\_2361\\_Doctorovich.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2361_Doctorovich.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 ARIL-LITIOS**  
**ESTUDIOS ESPECTROSCOPICOS Y MECANISTICOS**  
**APLICACIONES SINTETICAS**

Autor  
Lic. FABIO ARIEL DOCTOROVICH

Directora de Tesis  
Dra. NORMA S. NUDELMAN

Lugar de trabajo  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Tesis presentada para optar al título de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

-2361-  
ef. 2

1990

A mis padres

A Violeta

Mi más sincero agradecimiento  
a la Dra. Norma S. Nudelman,  
que durante cinco años me  
ha transmitido las enseñanzas  
que me permitieron realizar la  
presente Tesis.

Agradezco además:

- Al Dr. Arturo Vitale, por su valiosa ayuda en las primeros épocas.
- Al Dr. Gerardo Burton, por su ayuda y sus enseñanzas en computación y RMN.
- Al Departamento de Química Orgánica por proporcionarme el espacio para mi desarrollo como investigador.
- Al CONICET por brindarme apoyo financiero durante estos años.
- A UMYMFOR, por los espectros de RMN, EM, IR y las cromatografías gas-liquido.
- Al Dr. Luis Pericinotti, por los espectros de RPE.
- A Eli Leuco y Guillermo Amorín, por su compañerismo y amistad.
- A todos los amigos del Departamento, por los buenos ratos compartidos.

# INDICE GENERAL

página

## CAPITULO 1

<b>CARBONILACION DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS.....</b>	<b>1</b>
Introducción.....	2
1- Compuestos organosódicos y organopotásicos.....	2
2- Compuestos organomagnésicos.....	3
3- Compuestos organocínquicos.....	4
4- Compuestos organomercúricos.....	5
5- Compuestos organobóricos.....	7
6- Compuestos organoalumínicos.....	8
7- Compuestos organotálicos.....	9
8- Compuestos organoestánnicos.....	11
9- <b>Compuestos organolíticos.....</b>	<b>12</b>
Estructura.....	12
Reactividad.....	19
Alquil-litios.....	19
Aril-litios.....	23
Reacción de mesitil-litio con CO.....	26
Reacción de fenil-litio con CO en presencia de haluros de alquilo.....	28
Referencias.....	33

## CAPITULO 2

<b>ESTUDIO DE RADICALES E INTERMEDIARIOS DE REACCION POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR.....</b>	<b>38</b>
Introducción.....	39
Resultados obtenidos.....	41
Estudios realizados con el cetilo litiado de la benzo- fenona, 1.....	41
RMN <sup>13</sup> C de las reacciones de aril-litios con CO.....	58
Referencias.....	63

## CAPITULO 5

<b>MECANISMO DE LA REACCION DE CARBONILACION.....</b>	<b>115</b>
Introducción.....	116
Discusión.....	122
Reacción de aril-litios con CO.....	122
Carbonilación de aril-litios en presencia de haluros de alquilo.....	136
Referencias.....	141

## CAPITULO 6

<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>143</b>
Instrumental y métodos generales empleados.....	144
Purificación de reactivos y solventes.....	145
Generación de monóxido de carbono y atmósfera inerte.....	146
Síntesis de reactivos y sustancias intermedias.....	147
Reacciones de carbonilación de aril-litios.....	151
Reacción de fenil-litio con CO en presencia de haluros de alquilo.....	152
Reacción de 1-naftil-litio con CO.....	155
Reacción de mesitil-litio con CO.....	158
Obtención de inhibidores de radicales.....	159
Resonancia magnética nuclear.....	164
Resonancia paramagnética electrónica.....	166
Mediciones cinéticas.....	168
Cálculo de entalpías de formación y constantes de acoplamiento hiperfino.....	171
Programa para el cálculo del tiempo de relajación spin-red	173
Referencias.....	176
INDICE DE TABLAS.....	177
INDICE DE FIGURAS.....	179
LISTA DE COMPUESTOS.....	182
RESUMEN.....	185

# CAPITULO 1

## CARBONILACION DE COMPUESTOS ORGANOMETALICOS



## INTRODUCCION

El término carbonilación es muy general, y se utiliza usualmente de una manera inespecífica para denotar una reacción en la cual el monóxido de carbono es introducido en una molécula orgánica, como por ejemplo la conversión de un éter en un éster vía 'inserción' de monóxido de carbono en el enlace carbono-oxígeno del éter [ANDERSON, 1985].

Son de gran interés los derivados acilo de Li, Mg, Zn, Al, es decir aquellos metales cuyos alquilos y arilos son potentes nucleófilos. La importancia potencial de la acilación nucleofílica es la de proveer una ruta más directa para obtener productos como aldehídos, cetonas, amidas,  $\alpha$ -hidroxicetonas,  $\alpha$ -dicetonas, etc. Los avances realizados en los últimos años en la carbonilación de compuestos organometálicos de grupos principales han sido recientemente examinados [NUDELMAN, 1989]. El problema obvio de estos sistemas es la competencia de reacciones laterales con sustratos y productos debido a la gran reactividad de los compuestos de partida y a la inestabilidad de los acilos metálicos [DAVIES, 1985; SEYFERTH, 1984a; LEVER, 1976].

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

### 1. COMPUESTOS ORGANOSODICOS Y ORGANOPOTASICOS.

Estos compuestos están íntimamente relacionados en sus reactividades hacia el monóxido de carbono. De acuerdo a resultados obtenidos por estudios de pK, [NEGISHI, 1980; STREITWIESER, 1976; BORDWELL, 1986], las diferencias en acidez

entre ellos son pequeñas, y el orden de fuerza básica para compuestos organosódicos y organopotásicos puede expresarse:  $\text{alquil-M} > \text{aril-M} > \text{bencil-M} > \text{Ph}_3\text{C-M}$ .

Por tratamiento prolongado de suspensiones de compuestos fenilsódicos con monóxido de carbono, Schlubach [SCHLUBACH, 1919] obtuvo una mezcla de benzofenona, trifenilmetanol y ácido benzoico. Se supone que la reacción procede a través de un intermediario acilo ( $\text{Ph}\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}$ ) en equilibrio con un intermediario carbenoide ( $\text{Ph}\ddot{\text{C}}-\text{O}^-$ ).

Hasta ahora, la carbonilación de compuestos organosódicos y organopotásicos parece tener poco valor sintético. Sin embargo, algunas sales de compuestos organopotásicos muestran un valor sintético peculiar, como la reacción, recientemente descubierta, de alcóxidos de potasio con monóxido de carbono, que da lugar a ácidos carboxílicos [RAUTENSTRAUCH, 1987].

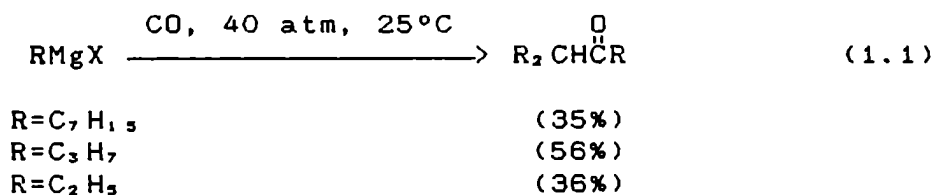
## 2. COMPUESTOS ORGANOMAGNESICOS.

Aunque la absorción de monóxido de carbono por parte de estos compuestos fue observada por Vinay [FARRARIO, 1908] a principios de siglo, hasta hace muy poco tiempo la reacción no fue considerada de valor sintético.

Los reactivos alquílicos de Grignard absorben lentamente monóxido de carbono, deben usarse altas temperaturas y presiones, resultando una mezcla compleja de productos [FISHER, 1933]. A 150°C y 100 atm. los productos principales son  $\text{R}_2\text{CHOH}$  y los correspondientes alquenos y cetoínas. Así, el bromuro de butilmagnesio da 4-noneno como producto mayoritario, el cual tiene un átomo de carbono más que los dos alquilos unidos. Se han informado buenos resultados para la reacción de bromuro de fenilmagnesio con monóxido de carbono, que a 100 atm. y 80°C produce principalmente benzoína (55%).

Se ha observado que el agregado de HMPA aumenta la velocidad de carbonilación: el sistema absorbe monóxido de carbono rápidamente aún a temperatura ambiente y presión atmosférica [SPRANGERS, 1974]. Los haluros de alquilmagnesio primarios dan

el correspondiente acildialquilmetano como producto principal (ec. 1.1).

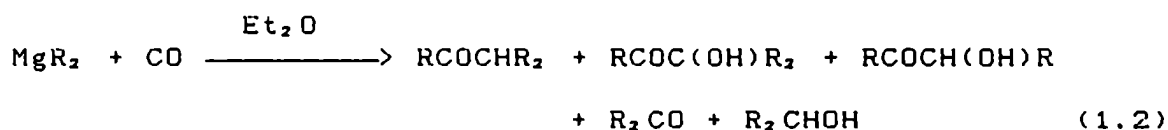


Con derivados alquílicos terciarios se producen las correspondientes dialquilcetonas sin subproductos de volatilidad comparable, mientras que los derivados alquílicos secundarios dan mezclas de alquenos, cetoínas y acildialquilmetanos [SPRANGERS, 1974].

La carbonilación en HMPA puro es muy rápida pero da lugar a un gran número de productos [SPRANGERS, 1976].

Desde el punto de vista mecanístico es importante destacar que la carbonilación de bromuro de fenilmagnesio a baja temperatura da lugar a un 5% de conversión luego de 21 hs, de lo cual aproximadamente 20% corresponde a benzaldehído. Esto prueba que el primer paso es la inserción del monóxido de carbono para dar el compuesto acilmagnésico RC(O)MgX, y que éste es relativamente estable en las condiciones indicadas [SPRANGERS, 1976].

Sobota y col. [SOBOTA, 1984; 1988], han reinvestigado recientemente la reacción de carbonilación de derivados dialquilmagnésicos. Aunque la mezcla de reacción obtenida es compleja (ec. 1.2), ellos encontraron que la composición de los productos depende principalmente de la concentración de MgR<sub>2</sub>.



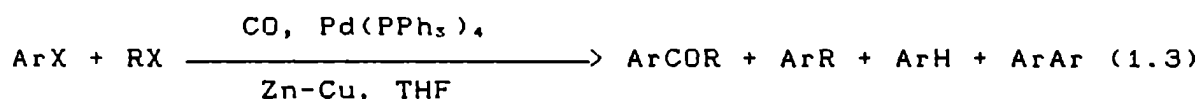
### 3. COMPUESTOS ORGANOCINQUICOS.

Las reacciones de los compuestos organocínquicos con CO han sido muy poco estudiadas. Tanto el dibutilcinc, diisopropilcinc, y difenilcinc son inertes respecto al CO a presión atmosférica.

Sin embargo, el agregado de t-BuOK promueve la absorción de este gas, produciendo principalmente butano y valerofina en el primer caso, isovalerofina en el segundo, y bifenilo en el caso del difenilcinc [RATHKE, 1972].

La inercia de estos compuestos con respecto al CO se debe probablemente al carácter poco polar del enlace Zn-C. Probablemente el agregado de t-BuOK aumenta el carácter carbaniónico del carbono unido al cinc, haciendo que el compuesto sea capaz de transferir un grupo alquilo al CO [RATHKE, 1972].

Recientemente se ha descrito la reacción de acoplamiento de compuestos organocínicos con ioduros de arilo bajo atmósfera de CO, catalizada por Pd (0), la cual da lugar a cetonas asimétricas con buenos rendimientos (60-90%) [TAMARU, 1983] (ec. 1.3). La reacción es altamente catalítica, fácil de llevar a cabo, y utiliza condiciones de reacción suaves.



#### 4. COMPUESTOS ORGANOMERCURICOS

Estos reactivos están entre los más antiguos organometálicos conocidos, pero fueron casi totalmente reemplazados por los compuestos organomagnésicos y organolíticos, de mayor versatilidad y más fácil preparación. Sin embargo, su utilidad en síntesis orgánica ha sido demostrada recientemente [MIGLIANAC, 1985].

La carbonilación directa de compuestos organomercúricos es extremadamente dificultosa, requiere altas temperaturas y presiones, produciendo rendimientos pobres de ácidos carboxílicos o sus derivados [BARLOW, 1968; DAVIDSON, 1969].

Se ha observado que muchos haluros organomercúricos reaccionan con Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> a temperatura ambiente para dar cetonas dialquílicas derivadas del radical alquílico en el reactivo organomercúrico [HECK, 1968b]. La reacción procede

rápida y es de gran utilidad preparativa. Así, el cloruro de etilmercurio reacciona con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  para dar 3-pentanona con un rendimiento de 60% [SEYFERTH, 1969]. Los arilmercurios dan mejores resultados: la reacción de difenilmercurio con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  da lugar a 80% de benzofenona.

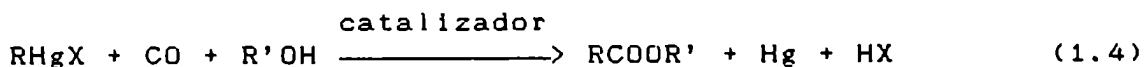
La carbonilación de haluros de alquilmercurio promovida por paladio produce ésteres con bajos rendimientos [STILLE, 1975; HENRY, 1968], pero éstos son excelentes en el caso de los vinil-mercurios (85-100%) [BRAILOVSKII, 1977a; 1977b].

La carbonilación oxidativa de compuestos arilmercúricos promovida por paladio para formar derivados de los ácidos correspondientes es una reacción de gran interés [HENRY, 1980]. Se obtienen principalmente aldehídos y ésteres, estos últimos por agregado de un alcohol. Pueden mejorarse los rendimientos por agregado de un cocatalizador, ya sea una base ( $\text{AcONa}$ ) o ácido fuerte ( $\text{HClO}_4$ ). Los mejores rendimientos se obtienen en ácido trifluoroacético y condiciones muy suaves [CHIESA, 1985].

Los catalizadores de rodio también han mostrado ser útiles en las reacciones de carbonilación de compuestos organomercúricos [LAROCK, 1982a]. A partir de cloruros de arilmercurio se obtienen cetonas simétricas con muy buenos rendimientos (60-100%) utilizando  $[\text{ClRh}(\text{CO})_2]_2$  y altas presiones de  $\text{CO}$  [HECK, 1968a; LAROCK, 1980a].

Baird y Surridge [BAIRD, 1975] prepararon ácidos carboxílicos y ésteres por carbonilación de acetatos de alquil y fenilmercurio en presencia del catalizador de Wilkinson  $[\text{ClRh}(\text{PPh})_3]$ . Por ejemplo, la carbonilación del acetato de fenilmercurio procede suavemente para dar benzoato de metilo (38%) y ácido benzoico (50%). La carbonilación de haluros de vinilmercurio se obtiene con buenos resultados utilizando  $[\text{ClRh}(\text{CO})_2]_2$ , dando lugar a cetonas divinílicas simétricas con muy buenos rendimientos (64-100%) [LAROCK, 1980b].

El grupo de Baird [BAIRD, 1985] ha reinvestigado recientemente la utilidad sintética de la carbonilación de compuestos organomercúricos como método general de preparación de ácidos carboxílicos y ésteres (ec. 1.4).



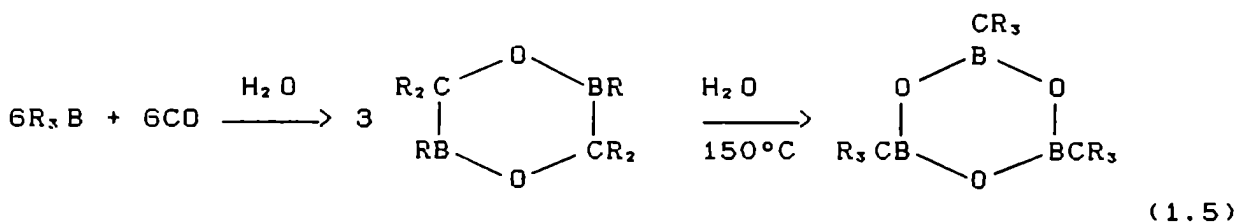
La reacción, catalizada por complejos metálicos del grupo 9 y 10, procede rápidamente en condiciones suaves. Los rendimientos de productos carboxilados van de moderados a excelentes. La reacción es aplicable a un amplio rango de compuestos: R = aril, alquil, alil, vinil, β-oxialquil; R'OH = agua, alcoholes, fenoles, polioles, ácidos.

Puede decirse que la secuencia mercuriación-carbonilación ofrece sólo una ventaja frente a la carbonilación de compuestos de Mg y Li: permite la presencia de grupos funcionales normalmente reactivos hacia estos metales.

## 5. COMPUESTOS ORGANOBORICOS

La reacción con CO es una de las más generales y versátiles de estos compuestos [NEGISHI, 1980]. Tiene una amplia aplicación, por este método se han sintetizado una gran variedad de alcoholes, aldehídos y cetonas.

En 1962 Hillman [HILLMAN, 1962] reportó que los productos de reacción de los organoboranos con CO a presiones muy altas eran 2,5-dibora-1,4-dioxanos, que a 150°C y en presencia de solventes próticos son convertidos en las boroxinas correspondientes (ec. 1.5).



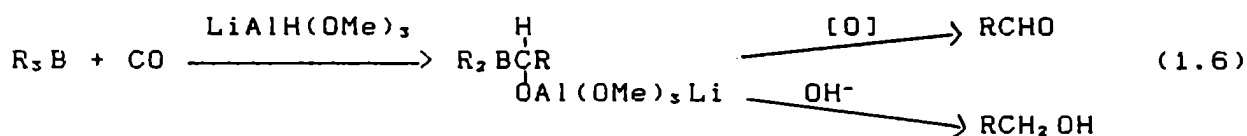
La oxidación de los 2,5-dibora-1,4-dioxanos produce una mezcla 1:1 de cetona (R<sub>2</sub>C=O) y alcohol (ROH), mientras que por hidrólisis produce un dialquilcarbinol (R<sub>2</sub>CHOH). Por otro lado, la oxidación de las boroxinas produce el trialquilcarbinol correspondiente (R<sub>3</sub>COH).

Brown y col. [CRAGG, 1973; REPPE, 1961; BROWN, 1967] encontraron condiciones para correr esta reacción a presión

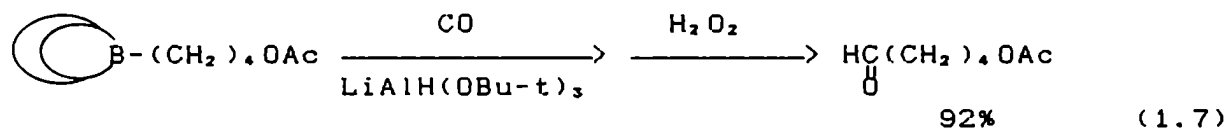
atmosférica y examinaron sus alcances y versatilidad.

Recientemente Srebnik y col. [SREBNIK, 1989] han investigado la obtención de alcoholes terciarios mixtos por medio de la secuencia hidroborcación-carbonilación-oxidación a partir de los respectivos trialquilboranos, con rendimientos muy buenos.

Ha sido posible obtener el producto con un solo grupo alquílico en presencia de  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  (ec. 1.6).



Este procedimiento presenta la desventaja de utilizar sólo uno de los tres grupos alquílicos originales. Para evitar esta dificultad Brown [RATHKE, 1967] utiliza el 9-borabicyclo [3.3.1] nonano (9-BBN), sumamente estable, que permite un alto rendimiento de conversión de cetonas a aldehídos, mientras que el  $\text{LiAlH}(\text{OBu-t})_3$  hace que esta síntesis sea altamente quimioselectiva, ya que conduce la reacción preferencial del grupo B-alquilo en los derivados B-R-9BBN (ec. 1.7). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de muchos grupos funcionales.



## 6. COMPUESTOS ORGANOALUMINICOS

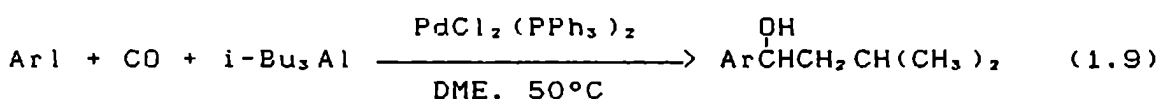
La reacción de estos compuestos con CO es efectiva únicamente en presencia de catalizadores, posiblemente debido a la gran estabilidad de los carbonilos de aluminio. Recientemente [BUMAGIN, 1985] se ha encontrado que los compuestos organoaluminicos sufren carbonilación en condiciones suaves en presencia de complejos de paladio. De esta forma se han preparado cetonas asimétricas por carbonilación de una mezcla de compuestos organoaluminicos y ioduros de arilo (ec. 1.8).



En todos los casos se observan sólo trazas del producto de acoplamiento  $R_2$ . Sin embargo, en el caso de los ioduros de arilo que contienen grupos dadores de electrones se observa la formación de grandes cantidades de  $R_2CO$ , probablemente debido a procesos de intercambio catalizados por Pd.

Kojima y col. [WAKITA, 1985] han realizado recientemente un estudio detallado de las condiciones de reacción que podrían afectar la reacción de carbonilación de ioduros de arilo con alquilaluminios promovida por Pd. Esta reacción da lugar a alcoholes secundarios y/o terciarios y cetonas asimétricas, se lleva a cabo en condiciones suaves, y los productos obtenidos dependen del reactivo aluminico empleado y de las condiciones de reacción.

Así, el  $i\text{-Bu}_3\text{Al}$  en presencia de ioduros de arilo produce selectivamente los alcoholes secundarios (ec. 1.9).



Sin embargo, el  $\text{Et}_3\text{Al}$  produce tres productos diferentes: la cetona correspondiente, el alcohol secundario, y el terciario. Esto se puede explicar por las diferencias entre los poderes reductores y alquilantes de ambos reactivos [NEGISHI, 1980]: la segunda alquilación del producto inicial es debida a la habilidad del  $\text{Et}_3\text{Al}$  para funcionar como un agente alquilante fuerte, mientras que el  $i\text{-Bu}_3\text{Al}$  presenta mayor poder reductor.

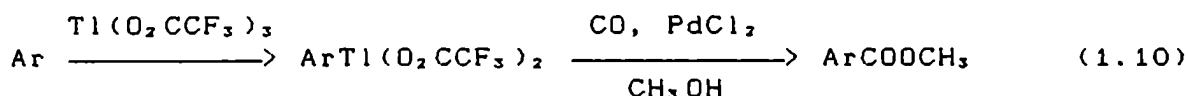
Aunque la intolerancia hacia muchos grupos funcionales limita el alcance de esta reacción, el estudio mencionado es importante para el desarrollo de los compuestos organoaluminicos como reactivos en síntesis orgánica [WAKITA, 1985].

## 7. COMPUESTOS ORGANOTALICOS

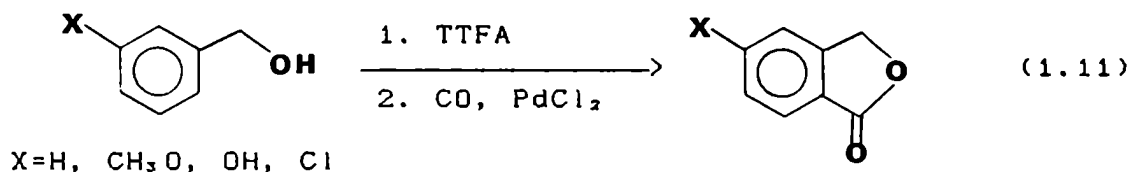
Davidson y Dyer [DAVIDSON, 1968] estudiaron la carbonilación directa de estos compuestos, pero ella requiere altas temperaturas y presiones, con rendimientos muy bajos. Sin embargo, las condiciones de reacción y los rendimientos pueden



mejorarse notablemente por adición de sales de Pd [LAROCK, 1980b; 1982b]. Así, el bis(trifluoroacetato) de ariltalio puede convertirse en ésteres arílicos por tratamiento del correspondiente areno con tris(trifluoroacetato) de talio (TTFA) [McKILLOP, 1971] (ec. 1.10).



Se puede obtener una cantidad de compuestos carbonílicos cíclicos interesantes por carbonilación directa de compuestos ariltálicos o-sustituídos. La talación de arenos que contienen heteroátomos conduce casi exclusivamente al ariltalio o-sustituído, el cual puede carbonilarse para dar compuestos carbonílicos cíclicos. Por ejemplo, el ataque intramolecular sobre el electrófilo de talio por el oxígeno alcohólico en el alcohol bencílico produce la talación exclusivamente en la posición orto. En el caso de alcoholes bencílicos m-disustituídos, se obtiene exclusivamente el producto de talación en posición 5 [LAROCK, 1980b; 1982b]. La posición orto que se encuentra entre ambos sustituyentes no resulta atacada debido al impedimento del electrófilo de talio para situarse entre ambos sustituyentes (ec. 1.11).



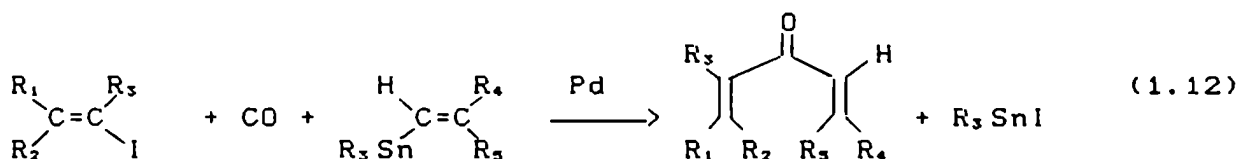
La talación-carbonilación de ácidos carboxílicos aromáticos, amidas y cetonas da lugar a anhídridos, imidas y ésteres metílicos o-sustituídos (tabla 1) [LAROCK, 1980b; 1982b]. La talación de arenos que contienen grupos con heteroátomos procede con una gran o-selectividad [TAYLOR, 1971]. Así, aunque el grupo carboxilo es m-dirigente en la sustitución electrofílica, el ácido benzoico produce por talación una distribución de isómeros o:m:p = 95:5:0. Aparentemente, la alta selectividad se observa

cuando el heteroátomo está cerca del anillo bencénico, indicando que posiblemente actúa como intermediario un complejo sustrato-electrófilo.

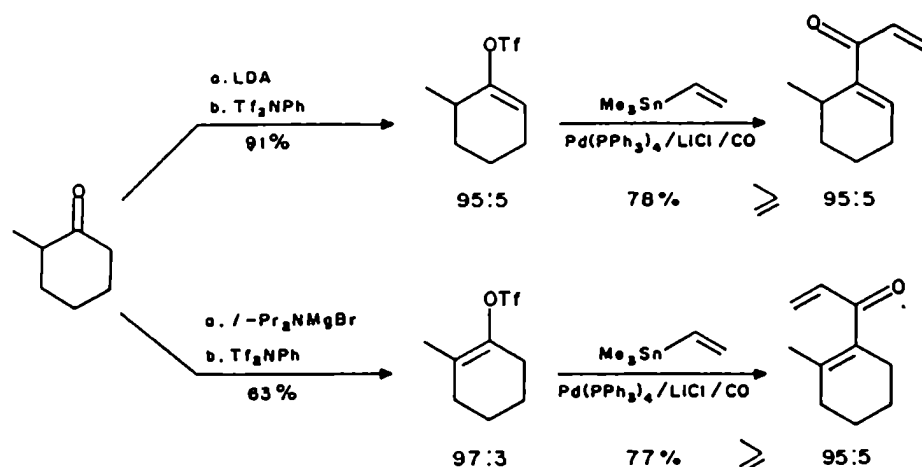
## 8. COMPUESTOS ORGANOESTANNICOS

Tienen la ventaja sobre otros compuestos de metales alcalinos de ser tolerados por la mayoría de los grupos funcionales. Por ejemplo, permiten la alilación de haluros aromáticos funcionalizados [KOSUGI, 1977] y la alquilación de haluros de ácido [MILSTEIN, 1978].

La carbonilación de compuestos organoestánicos ha sido utilizada exitosamente por Tanaka [TANAKA, 1979; KOBAYASHI, 1981] para la síntesis de cetonas asimétricas a partir de haluros orgánicos en presencia de un catalizador de Pd. Los rendimientos oscilan entre 40 y 90%, y no se obtienen subproductos derivados del acoplamiento de haluros orgánicos y radicales de los compuestos organoestánicos. Por otra parte, Stille y col. [BAILLARGEON, 1983; GOURE, 1984] han desarrollado una síntesis de alilvinil, alilaril y divinilcetonas asimétricas a partir de los correspondientes haluros y compuestos organoestánicos (ec. 1.12).



Las condiciones de reacción son muy suaves, y la reacción es altamente catalítica. La geometría E de los dobles enlaces se mantiene para los ioduros vinílicos [CRISP, 1984] con rendimientos entre 70 y 95%, teniendo la ventaja de que el triflato puede obtenerse regioselectivamente a partir de la acetona [GODSCHALX, 1980], y luego acoplarse con el reactivo organoestánico bajo atmósfera de CO para dar sólo un producto isomérico (esquema 1.1) [CRISP, 1984].



ESQUEMA 1.1

Recientemente Stille [STILLE, 1986] ha investigado la reacción de triflatos de arilo con compuestos organoestánnicos en presencia de CO y catalizadores de Pd, dando lugar a una variedad de arilcetonas. El grupo organoestánnico puede ser vinílico, alquílico, arílico o acetilénico y tanto éste como el triflato pueden tener diversos grupos funcionales como -OH, -CHO y -CO<sub>2</sub>Me.

## 9. COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

### ESTRUCTURA

#### ESTRUCTURA EN ESTADO SÓLIDO

Setzer y Schleyer [SETZER, 1985] han realizado una revisión completa de las estructuras de rayos X de los reactivos organolíticos. Los libros de texto frecuentemente tratan a estos reactivos como simples "carbaniones" o monómeros. Sin embargo, las estructuras de rayos X demuestran que ambas descripciones son inexactas para representar estas especies organometálicas. El comportamiento químico de los compuestos organolíticos no puede entenderse sin un conocimiento de sus estructuras, grado de agregación, y naturaleza y grado de solvatación.

Cuando el impedimento estérico es pequeño, los compuestos organolíticos forman agregados (oligómeros); con alquil-litios se observan frecuentemente tetrámeros. Su estructura puede

describirse como arreglos tetraédricos de átomos de litio, con los sustituyentes ocupando cada cara del tetraedro o, alternativamente, como arreglos cúbicos con átomos de carbono y litio alternados (fig. 1.1). Sin embargo, las distancias Li-Li son menores que las C-C.

Los aril-litios forman complejos tetraméricos. Se ha determinado la estructura del fenil-litio monoeterato  $[(\text{PhLi} \cdot \text{Et}_2\text{O})_4]$  (fig. 1.2) y de su complejo con LiBr  $[(\text{PhLi} \cdot \text{Et}_2\text{O})_3 \cdot \text{LiBr}]$  (fig. 1.3) [HOPE, 1983]. En cada uno de ellos el fenilo ocupa una cara triangular del tetraedro de átomos de litio, y las moléculas de éter se complejan a los átomos de litio en los vértices.

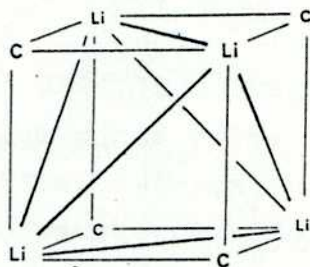


FIG. 1.1. Estructura cúbica formada por un tetrámero  $(\text{RLi})_4$ .

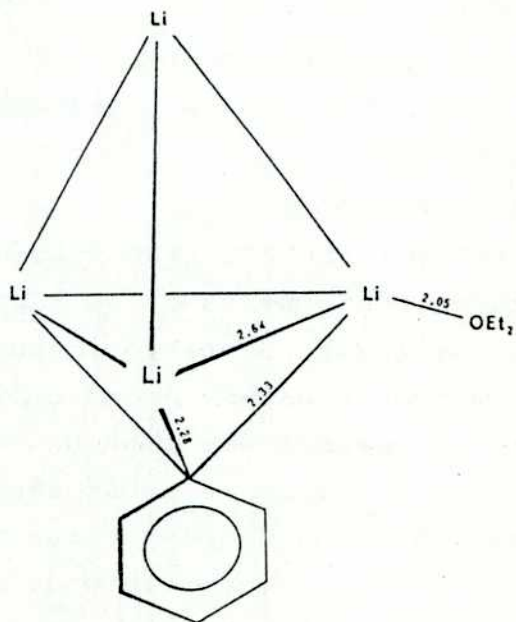


FIG. 1.2. Estructura del tetrámero  $[(\text{PhLi} \cdot \text{Et}_2\text{O})_4]$ .

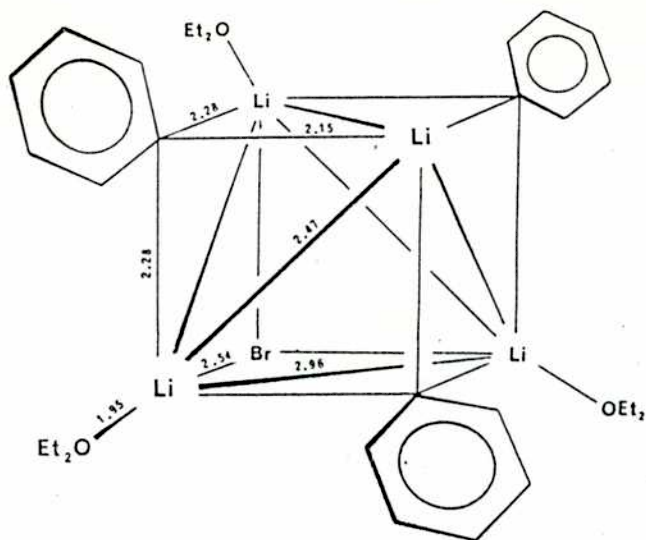


FIG. 1.3. Estructura del tetrámero  $[(\text{PhLi} \cdot \text{Et}_2\text{O})_3 \cdot \text{LiBr}]$ .

El hexámero  $(2,6\text{-dimetoxifenil-litio})_6 \cdot \text{Li}_2\text{O}$  [DIETRICH, 1981b], puede representarse como dos tetraedros de átomos de litio, cada uno de los cuales tiene una cara complejada a un único átomo de oxígeno (fig. 1.4). Esto forma un arreglo octaédrico de átomos de litio alrededor del oxígeno. El grupo arilo ocupa las otras tres caras tetraédricas.

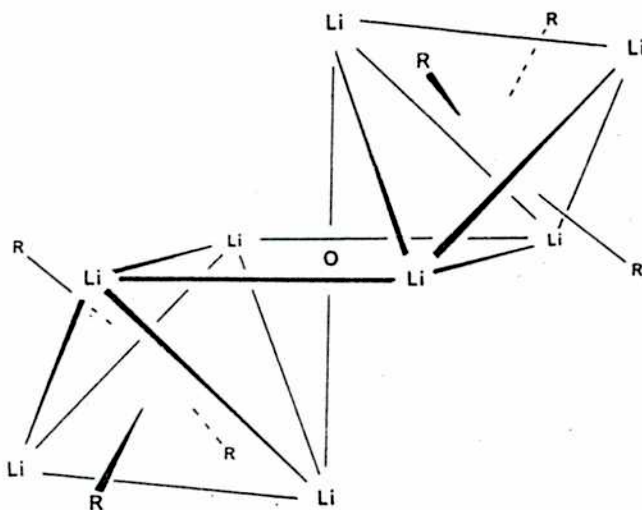


FIG. 1.4. Estructura de  $(2,6\text{-dimetoxifenil-litio})_6 \cdot \text{Li}_2\text{O}$ .

El dianión litiado de la benzofenona, 26, cristaliza como dímero (fig. 1.5) [BOGDANOVIC, 1980]. Los cuatro átomos de litio en la estructura están divididos en dos tipos diferentes. Las dos unidades de benzofenona están puenteadas a través de los átomos de oxígeno del carbonilo por dos átomos de litio equivalentes. Cada uno de los otros dos átomos de litio está unido a un anillo bencénico y la antigua funcionalidad cetónica. En presencia de bases donoras, generalmente se produce una incorporación de éstas al cristal, así, ambos tipos de átomos de litio están complejados además con THF y TMEDA.

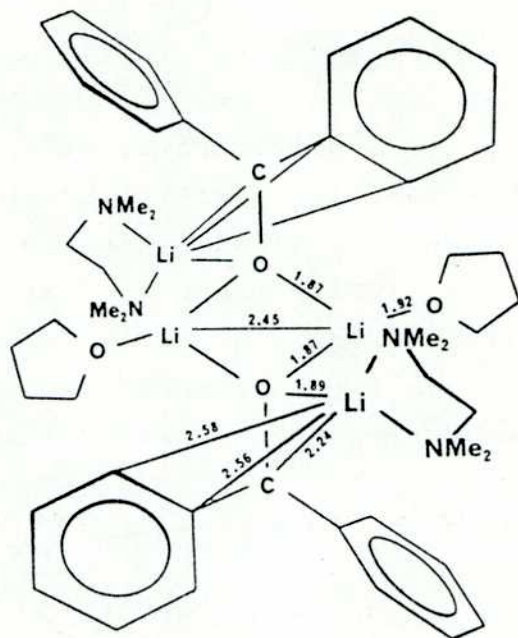


FIG. 1.5. Estructura del dianión litiado de la benzofenona.

#### ESTRUCTURA EN SOLUCION.

Existen muchas evidencias de que los compuestos organolíticos se encuentran también en solución como agregados, por lo que, últimamente, se están desarrollando técnicas para la determinación del grado de asociación.

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 alquil-litios, 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, 1981b] (fig. 1.6).

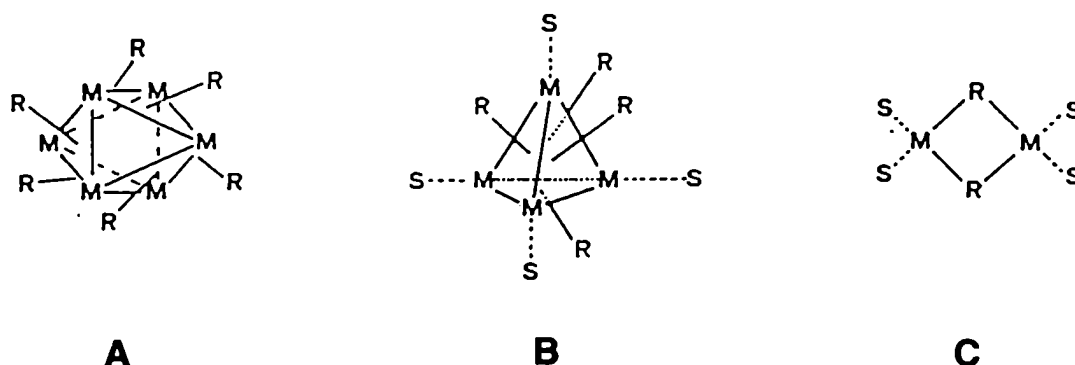


FIG. 1.6. Estructuras de los compuestos organolíticos en solución. A: hexámero; B: tetramero; C: dímero.

En éstos, cada átomo de litio se encuentra unido a través de uniones multicéntricas con varios átomos de carbono y con otros átomos de litio (tabla 1.1).

TABLA 1.1. Grado de asociación de compuestos organolíticos en solución.

Compuesto	Solvente	Concentración (M)	
MeLi	Et <sub>2</sub> O	0.15-1.20	4
	THF	0.10-1.20	4
n-BuLi	Benceno	0.5-3.4	6
	c-Hexano	0.4-3.3	6
	Et <sub>2</sub> O	0.15-1.10	4
i-BuLi	Benceno	0.17-0.50	4
t-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 <sup>13</sup>C y de <sup>6</sup>Li [HEINZER, 1985] a distintas temperaturas en THF, se ha podido determinar para el n-BuLi 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 <sup>1</sup>H 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 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en los grupos butilo.

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



dímero.

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

Recientemente se ha estudiado por RMN  $^{13}\text{C}$  y  $^7\text{Li}$  [WEHMAN, 1988] la formación de agregados de fenil-litio y 1-xilil-litio en tolueno, y el efecto del agregado de éter etílico y THF como bases donoras. La tabla 1.2 muestra que en el caso de fenil-litio, el agregado de THF da lugar a un dímero (C, fig. 1.6), en el cual dos moléculas de donador se coordinan con cada litio. Lo mismo ocurre para 1-xilil-litio: tanto en tolueno/THF como en THF puro se encuentra como dímero. Puede observarse también en la tabla 1.2 cómo varían los desplazamientos químicos al pasar de tetramero a dímero.

TABLA 1.2. Efecto del agregado de bases donoras sobre el grado de asociación de fenil-litio y 1-xilil-litio en tolueno.

RLi	solvente	ligando	complejo	C(1)	C(2)
fenil-litio	tolueno-d8	Et <sub>2</sub> O	B	174.6	143.1
	tolueno-d8	1 THF	B	175.9	144.4
	tolueno-d8	2 THF	C	188.7	146.8
1-xilil-litio	tolueno-d8	2 THF	C	183.0	150.9
	THF-d8		C	183.9	151.2

B: tetramero; C: dímero.

Con respecto al o-anisil-litio [HARDER, 1989], se ha determinado que en solventes no polares (benceno, tolueno) posee una estructura tetramérica (B) en la cual cada grupo metoxilo se coordina a un litio. Es decir que en la fig. 1.6 (B), los lugares en que se representa la letra "S" están ahora ocupados por los átomos de oxígeno del metoxilo. Esta coordinación

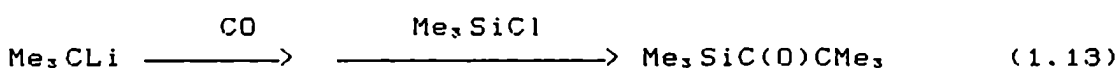
simétrica intramolecular no es muy fuerte. En THF, el grado de asociación del o-anisil-litio, determinado por crioscopia, es 2, por lo cual se supone que se encuentra como dímero (C, fig. 1.6).

## REACTIVIDAD

El primer antecedente de una reacción entre un compuesto organolítico y CO fue hecho por Wittig [WITTIG, 1949], quien informó que el fenil-litio reacciona con CO para dar  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona. Una complicación que presentan estas reacciones es que el acil-litio formado inicialmente,  $RC(O)Li$ , es extremadamente reactivo y reacciona tanto con el compuesto organolítico no consumido como con intermediarios de reacción e incluso consigo mismo [DAVIES, 1985; SEYFERTH, 1984a; LEVER, 1976]. Esto hace que, a menos que se utilicen técnicas especiales, este reactivo produce reacciones no deseadas que disminuyen los rendimientos.

## ALQUIL-LITIOS

Jutzi y Schroeder [JUTZI, 1970] estudiaron la reacción de butil-litio con CO, obteniendo  $(C_4H_9)_2CHC(O)C_4H_9$  (51%). Con t-BuLi, en hexano y a temperatura ambiente con agregado posterior de trimetilclorosilano obtuvieron el producto de acilación con 15% de rendimiento (ec. 1.13).



Aunque el rendimiento es bajo, es importante el hecho de que es el primer informe de la formación del producto de acilación esperado. Aparentemente, esto se debe al impedimento estérico producido por los metilos, el cual impide que el acilo siga reaccionando.

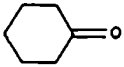
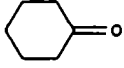
Seyferth y col. han desarrollado una metodología muy importante para la acilación nucleofílica directa de aldehídos [SEYFERTH, 1983a], ésteres [SEYFERTH, 1983a; SEYFERTH, 1983b],

lactonas [WEINSTEIN, 1983], y algunos alquil-silanos [SEYFERTH, 1982] con buenos rendimientos. La clave del método es la carbonilación lenta del reactivo alquil-litiado a muy baja temperatura, y atrapamiento inmediato 'in situ' del intermediario acil-litio con un electrófilo colocado en el medio de reacción.

La acilación de cetonas se efectúa a  $-110^{\circ}\text{C}$ , y utilizando una estequiometría cetona:RLi = 2:1 se obtienen rendimientos de moderados a excelentes [SEYFERTH, 1983b] (tabla 1.3). La competición de la cetona por el alquil-litio no es importante excepto para las cetonas más reactivas. Sin embargo, la acilación de un aldehído impedido como el  $\text{Me}_3\text{CCHO}$  con *n*-butil-litio y CO dio lugar a sólo 17% de producto de acilación y 50% de producto indeseado de alquilación.

TABLA 1.3. Acilación nucleofílica de cetonas.

$$\text{RLi} + \text{R}'\text{R}''\text{CO} \xrightarrow[-110^{\circ}\text{C}]{\text{CO}} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}^+} \begin{array}{c} \text{RC}-\text{CR}'\text{R}'' \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$$

RLi	Ketone	Product (% yield)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{C(O)C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)}(71) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)}(13)$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{C(O)CH(CH}_3\text{)}_2$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(CH}_3\text{)(CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}(92) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(CH}_3\text{)(CH(CH}_3\text{)}_2\text{)}(5)$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{C(O)C(CH}_3\text{)}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(CH}_3\text{)(C(CH}_3\text{)}_3\text{)}(90) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(CH}_3\text{)(C(CH}_3\text{)}_3\text{)}(2)$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CO}$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(C}_2\text{H}_5\text{)}_2(67) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(C}_2\text{H}_5\text{)}_2(4)$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OSi(CH}_3\text{)}_3\text{)(CH}_3\text{)(C}_6\text{H}_5\text{)}(43) + (\text{CH}_3\text{)}_3\text{SiO(C}_6\text{H}_5\text{)C=CH}_2(50)$
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$		$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(C}_6\text{H}_{11}\text{)}(54) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(C}_6\text{H}_{11}\text{)}(31)$
<i>sec</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{C(O)CMe}_3$	<i>sec</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(CH}_3\text{)(C(CH}_3\text{)}_3\text{)}(55)$
<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$		<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(C}_6\text{H}_{11}\text{)}(74) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(C}_6\text{H}_{11}\text{)}(22)$
<i>iso</i> -PrLi	$\text{CH}_3\text{C(O)C(CH}_3\text{)}_3$	<i>iso</i> -PrC(O)C(OH)(CH <sub>3</sub> )(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )(70)
<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{C(O)C}_2\text{H}_5$	<i>t</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(OH)(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)}(59) + \text{C}_4\text{H}_9\text{C(OH)(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)}(23)$

\* Agregado de  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  a la mezcla de reacción.

La acilación de ésteres (ec. 1.14) produce buenos rendimientos, también a  $-110^{\circ}\text{C}$ .



Esta reacción es una excelente síntesis general de  $\beta$ -dicetonas simétricas y asimétricas [SEYFERTH, 1984a] (tabla 1.4). También las lactonas pueden acilarse por este método: las de 5 miembros producen 2-acil-2-trimetilsiloxitetrahidrofuranos con buenos rendimientos sin apertura de anillo por tratamiento de la mezcla de reacción con  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , pero ésta se produce si se hidroliza con  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dando una mezcla de productos cíclicos y acíclicos (ec. 1.15). Las lactonas de 6 y 7 miembros dan mezclas de productos cíclicos y acíclicos.

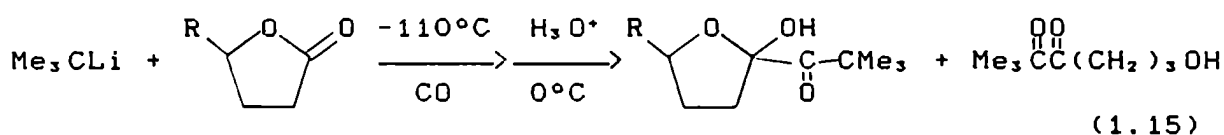


TABLA 1.4. Acilación nucleofílica de ésteres.

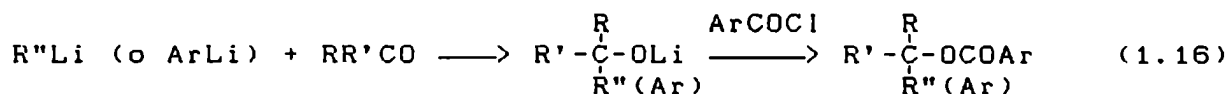
$$\text{RLi} + \text{R}'\text{CO}_2\text{R}'' \xrightarrow[-110^\circ\text{C}]{\text{CO}} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} \begin{array}{c} \text{RC} - \text{CR}' \\ || \quad || \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$$

RLi	Ester	Product (% yield)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)CH}_3$ (71)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}_2\text{H}_5$ (67)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}_3\text{H}_{7-n}$ (66)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}(\text{CH}_3)_3$ (80)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}_5\text{H}_{11-n}$ (79)
$\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}_6\text{H}_5$ (68)
<i>sec</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_3$	<i>sec</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}(\text{CH}_3)_3$ (66)
<i>tert</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_3$	<i>tert</i> - $\text{C}_4\text{H}_9\text{C(O)C(O)C}(\text{CH}_3)_3$ (69)

Para todos los sustratos anteriores el grupo de Seyferth [SEYFERTH, 1984a] logró mejores rendimientos trabajando con una estequiometría 1:1 RLi/electrófilo y disminuyendo la temperatura

a  $-135^{\circ}\text{C}$ . Así pudo aumentar el rendimiento de productos de acilación en el caso del pivalaldehído ( $\text{Me}_3\text{CCHO}$ ) a 62%, logrando transformar una reacción prácticamente inservible en una de valor sintético. Sin embargo, en estas condiciones, no pudieron acilarse por este método ciertos aldehídos como benzaldehído y aldehídos alifáticos no impedidos con  $n\text{-BuLi}$ , aunque sí con  $s\text{-BuLi}$  y  $t\text{-BuLi}$ .

Relacionada con lo anterior, podemos mencionar la preparación en un sólo paso de carboxilatos alquílicos terciarios y sulfonatos a partir de cetonas, desarrollada por Kuo y Liu [KUO, 1987]. El reactivo organolítico se genera "in situ" y la reacción se realiza a  $-100^{\circ}\text{C}$  (ec. 1.16).



Seyferth y col. [SEYFERTH, 1985] también investigaron la reacción de heterocumulenos con el sistema  $\text{RLi}/\text{CO}$  a baja temperatura. Los isocianatos sufren acilación con buenos rendimientos (ec. 1.17)(tabla 1.5) [SEYFERTH, 1984b]. En el caso de  $n\text{-BuLi}$  los rendimientos son menores debido a la formación de  $\alpha$ -oxoamidas como productos secundarios. Los isotiocianatos reaccionan de forma similar para dar  $\alpha$ -oxotioamidas.



Las carbodiimidas también sufren acilación en las mismas condiciones (ec. 1.18) [SEYFERTH, 1984c]. Es una reacción de alcance más limitado, ya que no ocurre para los sistemas  $n\text{-BuLi}/\text{CO}/\text{R}'\text{N}=\text{C}=\text{NR}'$  ni con carbodiimidas impedidas ( $\text{R}' = i\text{-Br}, t\text{-Bu}$ ).

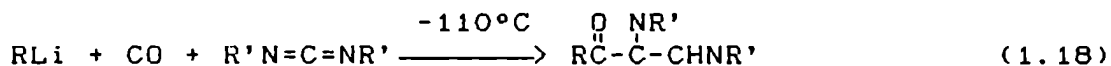


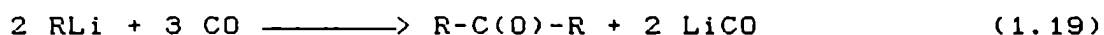
TABLA 1.5. Acilación nucleofílica de isocianatos.

R (en RLi)	R' (en R'NCO)	RC(O)C(O)NHR' (% rendimiento)
t-Bu	Me	84
t-Bu	Et	84
t-Bu	i-Pr	86
t-Bu	n-Bu	76
t-Bu	t-Bu	52
t-Bu	Ph	78
sec-Bu	n-Bu	75
sec-Bu	Ph	70
n-Bu	Et	41
n-Bu	n-Bu	43
n-Bu	i-Pr	61
n-Bu	t-Bu	58

El método de Seyferth y col. [SEYFERTH, 1984d] aplicado a fenil-litio y utilizando ésteres y cetonas como sustratos orgánicos da lugar únicamente a fenilación. No se obtienen productos benzoylados, por lo cual su método se complementa con el desarrollado en nuestro laboratorio, el cual se describe en el próximo capítulo.

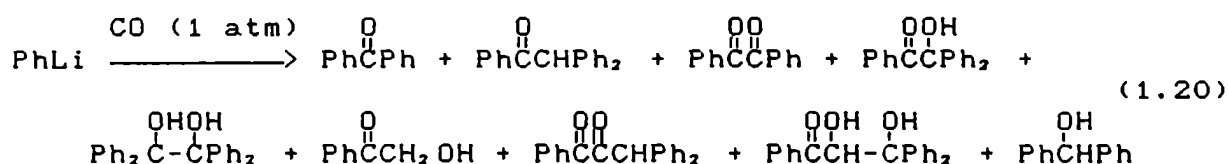
#### ARIL-LITIOS

En 1962, Ryang y Tsutsumi informaron la preparación de cetonas simétricas por reacción de alquil y aril-litios con CO a -78 °C, con rendimientos entre 28 y 55% (benzofenona)(ec. 1.19). Se suponía un ataque nucleofílico del CO al compuesto organolítico.



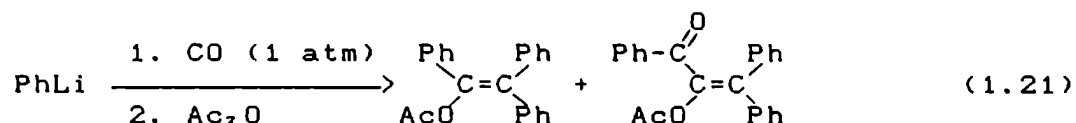
Sin embargo, los esfuerzos realizados más tarde por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] para reproducir la obtención de benzofenona en el citado rendimiento fueron inútiles, obteniéndose sólo un 26%. El estudio de la reacción se llevó a

cabo con una cuidadosa identificación de los productos de reacción: benzofenona,  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, bencilo,  $\alpha,\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroxiacetofenona,  $\alpha$ -hidroxiacetofenona, 1,3,3-trifenil-2,3-dihidroxi-1-propanona y bencilol (ec. 1.20).



La reacción de bromobenceno con litio metálico para dar fenil-litio es completamente homogénea con CO, mientras que el reactivo preparado por transmetalación de difenilmercurio(II) con Li metálico o por intercambio metal-halógeno entre n-BuLi y iodobenceno da lugar a reacciones heterogéneas. Sin embargo, en todos los casos la distribución de productos es similar.

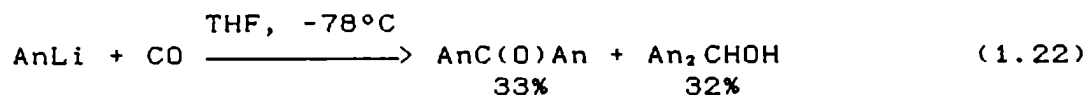
Cuando las mezclas de reacción se hacían reaccionar con anhídrido acético antes de hidrolizar, sólo se obtenían dos productos mayoritarios: 1-acetoxi-1,2,2-trifeniletileno y 1-benzoil-1-acetoxi-2,2-difeniletileno (ec. 1.21). Los rendimientos sumados de ambos es de 50-60%; el primero predomina a temperatura ambiente, mientras que el segundo predomina a baja temperatura.



Nudelman y Vitale [NUDELMAN, 1981a] examinaron cuidadosamente las distintas variables que influyen la distribución de productos, encontrando condiciones para una conversión cuantitativa de fenil-litio en  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 2. La reacción es muy sensible a las variaciones de temperatura, solvente, método de preparación, concentración y estado físico del reactivo organolítico, así como presión de CO y velocidad de agitación. El aumento de temperatura favorece la formación de 2, obteniéndose una conversión cuantitativa utilizando fenil-litio sólido a 110°C y presión atmosférica de

CO.

La reacción puede extenderse a otros aril-litios, como por ejemplo o-anisil-litio (ec. 1.22) [NUDELMAN, 1983].



An = o-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Nudelman y Outumuro [NUDELMAN, 1982] encontraron condiciones para evitar que el acil-litio reaccione con el reactivo no consumido, obteniendo de esta forma compuestos 1,2-dicarbonílicos. Así, la reacción de 1-naftil-litio con CO (1 atm) en THF a -78°C da lugar a 96% de conversión de la dicetona correspondiente, 19, y en CH<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> se obtiene principalmente la cetona, 18 (tabla 1.6). El 2,6-dimetilfenil-litio produce 95% de 2,6-dimetil-bencilo (tabla 1.6). Nuevamente se preparó el diacetato del cis enol de las aciloínas correspondientes con absoluta estereoespecificidad por agregado de anhídrido acético antes de hidrolizar.

TABLA 1.6. Rendimientos para la reacción de 1-naftil-litio y 2,6-dimetilfenil-litio con CO\*.

Temp. (°C)	THF		Et <sub>2</sub> O		CH <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
	18 <sup>b</sup>	19 <sup>b</sup>	18	19	18	19
-78	22.7	71.2	32.7	58.2	32.9	61.1
	<1	<u>96.4</u>	<u>18.3</u>	<u>75.7</u>	<u>17.1</u>	<u>74.4</u>
0	17.0	74.9	57.2	34.7	55.0	40.0
		<u>96.1</u>	<u>31.0</u>	<u>62.8</u>	<u>28.3</u>	<u>64.7</u>
25	12.2	82.7	55.3	37.7	47.6	45.3
		<u>97.5</u>	<u>33.2</u>	<u>61.6</u>	<u>30.5</u>	<u>63.8</u>

\*. Los porcentajes representan rendimientos de conversión.

<sup>b</sup> Ar = 1-naftil- para los valores sin subrayar; Ar = 2,6-dimetilfenil- para los valores subrayados.



## REACCION DE MESITIL-LITIO CON CO.

Hemos visto [NUDELMAN, 1982] que el 2,6-dimetilfenil-litio produce por reacción con CO únicamente el bencilo correspondiente. La carbonilación de mesitil-litio llevada a cabo en THF a temperatura ambiente dió lugar a la formación de 2,4,6-trimetilbencilo como único producto de carbonilación, con un rendimiento de conversión del 93%. Se probaron distintas condiciones de reacción: temperaturas mayores (60°C) y menores (-78°C), distintos solventes (éter, dioxano, benceno, CCl<sub>4</sub>), sin encontrar productos diferentes al bencilo ni mejoras en el rendimiento. A bajas temperaturas la reacción es muy lenta y aumenta la proporción del producto de acoplamiento bimesitilo. A temperatura alta aparecen productos secundarios. En éter, dioxano y benceno el reactivo es muy poco soluble, en CCl<sub>4</sub> reacciona violentamente con el solvente aún a -20°C (temperatura de congelación del CCl<sub>4</sub>).

El método resulta muy efectivo para la obtención de la dicetona con alto rendimiento. El único método que se informa en la literatura con rendimiento similar (81%) [KREISEL, 1986], utiliza la carbonilación del compuesto organovanádico (1,3,5-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)VCl<sub>2</sub> con CO (THF, 25°C, 10'). Sin embargo el litio es un metal mucho más accesible y versátil que el vanadio, siendo su costo y el de sus derivados de 5 a 10 veces menor que los correspondientes al vanadio.

Es interesante hacer notar la peculiaridad que presenta el espectro de RMN <sup>1</sup>H de 2,4,6-trimetilbencilo en distintos solventes: las señales correspondientes a los metilos o- y p- se invierten en orden de desplazamiento (tabla 1.7, fig. 1.7). Sin embargo, las señales de RMN <sup>13</sup>C resultan muy poco afectadas.

TABLA 1.7. Desplazamientos en  $^1\text{H}$  RMN de los metilos de 2,4,6-trimetilbencilo en presencia de distintos solventes.

Solvente	$\delta$ o- $\text{CH}_3$ (ppm)	$\delta$ p- $\text{CH}_3$ (ppm)
Cloroformo-d	2.21	2.31
Acetona-d6	2.18	2.30
Dioxano-d8	2.15	2.27
Piridina-d5	2.26	2.21
Benceno-d6	2.15	2.05
Cloroformo-d/benceno-d6 (1:1)	2.15	2.18



FIG. 1.7. Fragmento de los espectros en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{C}_6\text{D}_6$  de 2,4,6-trimetilbencilo, correspondiente a los metilos o- y p-.

Puede observarse que los solventes aromáticos producen un apantallamiento de los protones p- con respecto a los o-, y lo inverso ocurre con los alifáticos. Como es de esperar, el caso intermedio se da para la mezcla de solventes alifático/aromático.

Hemos determinado que el bromomesitileno no es afectado por este fenómeno, por lo cual puede deducirse que los carbonilos tienen algún tipo de intervención, la cual podría estar dada por una unión puente-hidrógeno entre los carbonilos y los hidrógenos

de los metilos en orto (fig. 1.8).

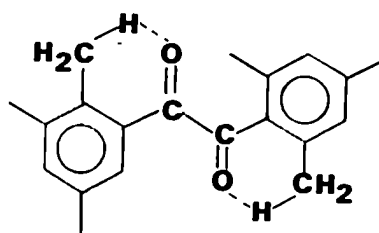


FIG. 1.8. Uniones puente-hidrógeno en el 2,4,6-trimetilbencilo.

En solventes que presentan oxígeno (dioxano, acetona) o hidrógeno (cloroformo) que puedan formar unión puente-hidrógeno ya sea con los protones de los metilos o el oxígeno de los carbonilos, el puente-hidrógeno intramolecular se rompe para dar lugar al intermolecular. Así, la desprotección por puente-hidrógeno de los protones correspondientes a los metilos en orto deja de tener lugar, mientras que los protones de los metilos en para se desprotejen por unión puente-hidrógeno con el solvente.

#### REACCION DE FENIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE HALUROS DE ALQUILO

Otra interesante aplicación sintética de la carbonilación de aril-litios es la obtención de diarilalquilcarbinoles realizando la reacción en presencia de haluros de alquilo [NUDELMAN, 1981b]. Con el aumento de la velocidad de carbonilación en un solvente polar como THF, la reacción se llevó a cabo en presencia de un bromuro de alquilo a  $-78^{\circ}\text{C}$  sin que ocurra una alquilación considerable del reactivo organolítico (ec. 1.23).



De esta forma, se obtienen diarilalquilcarbinoles con buenos rendimientos utilizando el bromuro de alquilo apropiado, y benzoina como subproducto (ec. 1.24).



En la tabla 1.8 se observa que los rendimientos de carbinol son mayores cuando se utilizan bromuros primarios. Nudelman y Vitale [NUDELMAN, 1981b] sacaron las siguientes conclusiones a partir de los resultados obtenidos: (a) Los efectos estéricos en

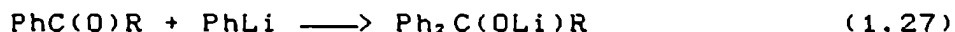
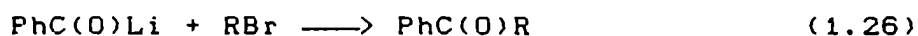
el sitio de reacción disminuyen la formación de difenilalquilcarbinoles, aumentan la cantidad de benzoína y producen difenilalquiléteres por reacción de Williamson, como puede observarse en el caso de bromuro de i-propilo y t-butilo. (b) Por otra parte, los rendimientos obtenidos para los bromuros de i-butilo y 3-fenilpropilo muestran que la ramificación de la cadena alquílica lejos del sitio de reacción no afecta la reacción principal. (c) También es importante la longitud de la cadena alquílica: cuando ésta es mayor de 8 átomos de carbono, los rendimientos se reducen debido a la baja solubilidad del bromuro de alquilo. Otros resultados (que no se muestran en la tabla) son: (d) La reacción es muy sensible a la relación entre las concentraciones de fenil-litio y bromuro de alquilo; la relación óptima observada es 1/3 (una mayor relación da lugar a más productos secundarios y una menor origina productos de acoplamiento de Wurtz). (f) La concentración de fenil-litio también es importante: al aumentar aumenta la cantidad de benzoína formada.

TABLA 1.8. Preparación de diarilalquilcarbinoles\*.

BrR	Ar <sub>2</sub> COHR	ArCOCHOAr	Otros
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Br	74	21	-
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	80	15	
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	71	16	-
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Br	28	42	14 <sup>b</sup>
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	20	38	22 <sup>c</sup>
n-C <sub>1,2</sub> H <sub>2,5</sub> Br	50	29	-
ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	70	18	
1-Br-3-fenilpropano	78	14	-
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	62	12	10 <sup>d</sup>

\* Los rendimientos representan porcentajes de conversión. En todas las reacciones salvo en la última Ar = Ph, en ésta es Ar = o-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. <sup>b</sup> 1,1-difenil-2-metil-n-propil-i-propil éter. <sup>c</sup> 1,1-difenil-2-metil-n-propil-t-butil éter. <sup>d</sup> Anisol.

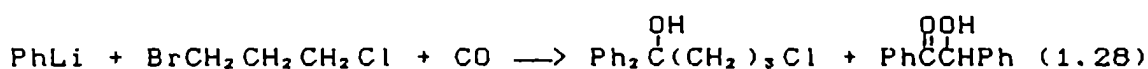
En base a los resultados obtenidos, el mecanismo propuesto fue el siguiente (ecs. 1.25-1.27):



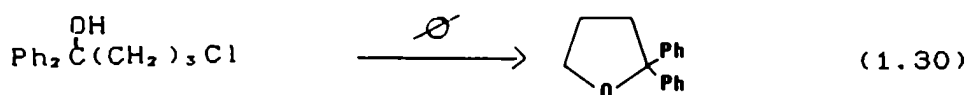
El benzoin-litio formado inicialmente reacciona con el bromuro de alquilo produciendo una cetona asimétrica, luego el fenil-litio no consumido se adiciona al grupo carbonilo electrofílico de la cetona, dando lugar al producto final.

Hay un equilibrio muy delicado entre las velocidades de las distintas reacciones que pueden ocurrir, como lo muestran los siguientes resultados: (a) Si la reacción se lleva cabo utilizando un cloruro de alquilo en lugar de un bromuro, no se obtiene difenilalquilcarbinol, sino los productos usuales de reacción de fenil-litio con CO en ausencia del cloruro de alquilo. (b) Utilizando un ioduro de alquilo en vez de bromuro, se obtienen únicamente productos de acoplamiento (es decir que la reacción 1.23 es más rápida que la 1.25).

La falta de reactividad de los cloruros de alquilo se utilizó para la preparación de diarilalquilcarbinoles funcionalizados. Así, la reacción PhLi/CO llevada a cabo en presencia de 1-bromo-3-cloropropano produce 3-cloropropil-difenilcarbinol (50%) (ec. 1.28), que por tratamiento con piperidina (ec. 1.29) produce 1,1-difenil-4-piperidilbutanol.



Finalmente, Nudelman y col. [VITALE, 1987] lograron obtener 1,1-difeniltetrahydrofurano (ec. 1.30) (50%) por reacción de Williamsom, calentando la mezcla de reacción de la ecuación 1.28 antes del work-up.



**Reacción de fenil-litio con CO en presencia de dibromuros de alquilo**

El alcance de la reacción de fenil-litio/CO en presencia de bromocloroalcanos mencionada anteriormente (ecs. 1.28 y 1.30) fue extendido a otros dihaloalcanos. Se estudió la reactividad de los dibromuros de alquilo [VITALE, 1987], encontrándose que sólo reacciona uno de los átomos de bromo en las condiciones de reacción encontradas como óptimas por Nudelman y Vitale [NUDELMAN, 1981b], dando lugar al bromoalquildifenilcarbinol correspondiente con buenos rendimientos (ec. 1.31 y tabla 1.9); el único subproducto es benzoína.



TABLA 1.9. Preparación de halodifenilcarbinoles y éteres cíclicos\*.

n <sup>b</sup>	Ph <sub>2</sub> RCOH <sup>c</sup>	PhCOCHOHPh
3	50	-
4	77	21
5	80	20
6	79	19
3	50 <sup>d</sup>	-
4	80 <sup>d</sup>	

\*Los rendimientos representan porcentajes de conversión.

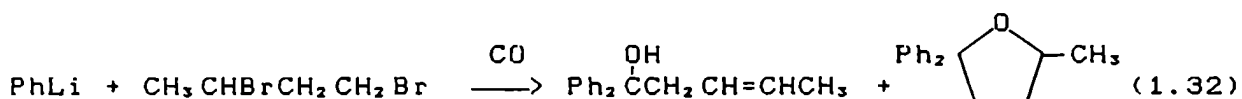
<sup>b</sup>n = número de átomos de carbono correspondientes a Br(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br. <sup>c</sup>R = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br. <sup>d</sup>Rendimiento de éter cíclico.

De la misma forma que en el caso del 1-Br-3-cloropropano, por medio de esta reacción se pueden producir éteres cíclicos en un único paso. Así, la reacción de fenil-litio con CO en presencia del dibromoalcano se lleva a cabo de la manera usual, y se destila el solvente de la mezcla de reacción a 60°C antes de hidrolizar. El éter cíclico puede ser aislado del residuo con buen rendimiento en los casos en que n= 3 ó 4, es decir cuando se forman ciclos de 5 ó 6 miembros (tabla 1.9). En el caso en

que n=3, el método descrito en la literatura [HAMAGUCHI, 1963] da lugar a un rendimiento similar (39%) pero con una preparación menos sencilla: parte de  $\gamma$ -butirolactona y obtiene un diol mediante una reacción de Grignard, luego realiza la ciclación con calentamiento y catálisis con iodo. Para n=4, el rendimiento descrito en la literatura [BAKASSIAN, 1970], por reacción de 2-hidroxi-3-cloro-tetrahidropirano con un reactivo de Grignard, es mucho menor (34%).

También se realizaron experimentos competitivos de velocidad de reacción [VITALE, 1987]. Los menores rendimientos de diarilalquilcarbinoles obtenidos a partir de bromuros de alquilo secundarios y terciarios con respecto a los primarios (tabla 1.8) sugiere que la reacción es más rápida con bromuros primarios o que hay una competencia entre reacciones paralelas y la reacción principal en el caso de los bromuros secundarios y terciarios. Para elucidar cuál de estas dos alternativas es la verdadera se realizaron los siguientes experimentos:

(a) Reacción PhLi/CO en presencia de 1,3-dibromobutano: se produce 1,1-difenilpent-3-enol y 2,2-difenil-5-metiltetrahydrofurano (ec. 1.32) como únicos productos sustituidos por la cadena alquílica.



(b) Reacción PhLi/CO en presencia de cantidades equimolares de n-BuBr y t-BuBr: se produce únicamente difenilbutilcarbinol como producto principal, sin obtenerse productos derivados del haluro terciario.

Los resultados anteriores indican que los bromuros de alquilo primarios son más reactivos que los secundarios y terciarios en las condiciones usuales de reacción.

## REFERENCIAS

- ANDERSON, G. K.; Davies, J. A.; 1985, "The Chemistry of the Metal-carbon Bond" (Eds. F. R. Hartley y S. Patai), Vol 3, Wiley, Chichester, 335.
- BAILLARGEON, V. P.; Stille, J. K.; 1983, J. Am. Chem. Soc., 105, 7175.
- BAIRD, W. C., Jr.; SurrIDGE, J. H.; 1975, J. Org. Chem., 40, 1364.
- BAIRD, W. C., Jr.; Hartgerink, R. L.; SurrIDGE, J. H.; 1985, J. Org. Chem., 50, 4601.
- BAKASSIAN, G.; Descotes, G.; Sinou, D.; 1970, Bull. Soc. Chim. France, 1084.
- BARLOW, L. R.; Davidson, J. M.; 1968, J. Chem. Soc. (A), 1609.
- BOGDANOVIC, B.; Krüger, C.; Wermeckes, B.; 1980, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 19, 817.
- BORDWELL, F. G.; Bausch, M. J.; 1986, J. Am. Chem. Soc., 108, 1979.
- BRAILOVSKII, S. M.; Kabalina, G. A.; Shestakova, V. S.; Temkin, O. N.; 1977a, Zh. Org. Khim., 13, 1158; 1977b, J. Org. Chem., 13, 1066.
- BROWN, H. C.; Rathke, M. W.; 1967, J. Am. Chem. Soc., 89, 2737, 2738, 4258.
- BUMAGIN, N. A.; Nomaryov, A. B.; Beletskaya, I. P.; 1985, Tetrahedron Lett., 26, 4819.
- CHIESA, A.; Ugo, R.; 1985, J. Organomet. Chem., 279, 215.
- CRAGG, G. M. L.; 1973, "Organoboranes in Organic Synthesis", Dekker, New York.
- CRISP, G. T.; Scott, W. J.; Stille, J. K.; 1984, J. Am. Chem. Soc., 106, 7500.
- DAVIDSON, J. M.; Dyer, G.; 1968, J. Chem. Soc. (A), 1616.
- DAVIDSON, J. M.; 1969, J. Chem. Soc. (A), 193.
- DAVIES, J. A.; Shaver, R. J.; 1985, "The Chemistry of the Metal-carbon Bond" (Eds. F. R. Hartley y S. Patai), Vol. 3, Wiley, Chichester, 295.
- DIETRICH, H.; 1981a, J. Organomet. Chem., 205, 291.
- DIETRICH, H.; Rewicki, D.; 1981b, J. Organomet. Chem., 205, 281.



FARRARIO, E.; Vinay, H.; 1908, Arch. Sci., Phys. Nat., 25, 513.

FISHER, V. F. G.; Stoffers, O.; 1933, Ann., 500, 253.

GODSCHALX, J. P.; Stille, J. K.; 1980, Tetrahedron Lett., 21, 2599.

GOURE, W. F.; Wright, M. E.; Davis, P. D.; Labadi, S. S.; Stille, J. K.; 1984, J. Am. Chem. Soc., 106, 6417.

GUENTHER, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D.; 1987, Angew. Chem., 99, 1242.

HAMAGUCHI, F.; 1963, Yakugaku Zasshi, 82, 1088; CA 58 : 4492f.

HARDER, S.; Boersma, J.; Brandsma, L.; Kanters, J. A.; 1988, J. Organomet. Chem., 339, 7.

HARDER, S.; Boersma, J.; Brandsma, L.; van Mier, G. P. M.; Kanters, J. A.; 1989, J. Organomet. Chem., 364, 1.

HECK, R. F.; 1968a, J. Am. Chem. Soc. 90, 5546.

HECK, R. F.; 1968b, "Organic Synthesis via Metal Carbonyls", Vol. 1 (Eds. I. Wender y P. Pino), Wiley-Interscience, New York, 373.

HEINZER, J.; Oth, J. F. M.; Seebach, D.; 1985, Helv. Chim. Acta, 68, 1848.

HENRY, P. M.; 1968, Tetrahedron Lett., 2285.

HENRY, P. M.; 1980, "Palladium Catalysed Oxidation of Hydrocarbons", Reidel, Dordrecht and Boston, 323.

HILLMAN, M. E. D.; 1962, J. Am. Chem. Soc., 84, 4715.

HOPE, H.; Power, P. P.; 1983, J. Am. Chem. Soc., 105, 5320.

JUTZI, P.; Schroeder, F. W.; 1970, J. Organomet. Chem., 24, 1.

KOBAYASHI, T.; Tanaka, M.; 1981, J. Organomet. Chem., 205, 7175.

KOSUGI, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T.; 1977, Chem. Lett., 301.

KREISEL, G.; Seidel, W.; 1986, Ger (East) Pat. 209,188; CA 101 : P 191345c

KUO, M.; Liu, K.; 1987, J. Org. Chem., 52, 2927.

LAROCK, R.; 1975, J. Org. Chem., 40, 3237.

LAROCK, R.; Hershberger, S.; 1980a, J. Org. Chem., 45, 3840.

LAROCK, R. C.; Fellows, C. A.; 1980b, J. Org. Chem., 45, 363.

- LAROCK, R.; 1982a, Tetrahedron, 38, 1713.
- LAROCK, R. C.; Fellows, C. A.; 1982b, J. Am. Chem. Soc., 104, 1900.
- LEVER, O. W.; 1976, Tetrahedron, 32, 1943.
- 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.
- Mc KILLOP, A.; Hunt, J. D.; Zelesko, M. J.; Fowler, J. S.; Taylor, E. C.; McGillivray, G.; Kienzle, F.; 1971, J. Am. Chem. Soc., 93, 4841.
- MIGLIANAC, L.; 1985, "The Chemistry of the Metal-Carbon Bond", Vol. 3 (Eds. F. R. Hartley y S. Patai), Cap. 2, Wiley, Chichester.
- MILSTEIN, D.; Stille, J. K.; 1978, J. Am. Chem. Soc., 100, 3636.
- NEGISHI, E.; 1980, "Organometallics in Organic Synthesis", Vol. 1, Wiley, New York.
- NUDELMAN, N. S.; Vitale, A. A.; 1981a, Org. Prep. Proced. Int., 13, 44.
- NUDELMAN, N. S.; Vitale, A. A.; 1981b, 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.; 1989, "The Chemistry of Double-bonded Functional Groups", (Ed. S. Patai), John Wiley & Sons, cap. 18.
- RATHKE, M. W.; Brown, H. C.; 1967, J. Am. Chem. Soc., 89, 2740.
- RATHKE, M. W.; YU, H.; 1972, J. Org. Chem., 37, 1732.
- RAUTENSTRAUCH, V.; 1987, Helv. Chim. Acta, 70, 593.
- REPPE, W.; Magnin, A.; 1961, U. S. Patent 3,008,961; Chem. Abstr., 55, 10386.
- RYANG, M.; Tsutsumi, S.; 1962, Bull. Chem. Soc. Jpn., 35, 1121.
- SCHLUBACH, H. H.; 1919, Chem. Ber., 52, 1910.
- SETZER, W. N.; Schleyer, P. von R.; 1985, Adv. in Organomet. Chem., 24, 353.
- SEYFERTH, D.; Spohn, R. J.; 1969, J. Chem. Soc., 91, 3037.

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.; Hui, R. C.; Archer, C. M.; 1984a, Isr. J. Chem., 24, 167.

SEYFERTH, D.; Hui, R. C.; 1984b, Tetrahedron Lett., 25, 5251.

SEYFERTH, D.; Hui, R. C.; 1984c, Tetrahedron Lett., 25, 2623.

SEYFERTH, D.; Wang, W. L.; Hui, R. C.; 1984d, Tetrahedron Lett., 25, 1651.

SEYFERTH, D.; Hui, R. C.; Weinstein, R. M.; Wang, W. L.; 1985, 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.; Low, R.; 1976, J. Chem. Soc., Perkin trans. 2, 1895.

SREBNIK, M.; Cole, T.; Veeraraghavan Ramachandran, P.; Brown, H. C.; 1989, J. Org. Chem., 26, 6085.

STILLE, J. K.; Wong, P. K.; 1975, J. Org. Chem., 40, 335.

STILLE, J. K.; 1986, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 25, 508.

STREITWIESER, A., Jr.; Heathcock, C. H.; 1976, "Introduction to Organic Chemistry", Macmillan, New York.

TAMARU, Y.; Ochiai, H.; Yamada, Y.; Yoshida, Z.; 1983, Tetrahedron Lett., 24, 3869.

TANAKA, M.; 1979, Tetrahedron Lett., 2601.

TAYLOR, E. C.; Kienzle, F.; Robey, R. L.; McKillop, A.; Hunt, J. D.; 1971, J. Chem. Soc., 93, 4845.

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

TRZUPEK, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M.; 1973, J. Am. Chem. Soc., 95, 8118.

TSUTSUMI, S.; Ryang, M.; 1965, Trans. N. Y. Acad. Sci., Ser. II, 27, 724.

VITALE, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S.; 1987, J. Organomet. Chem., 332, 9.

WAKITA, Y.; Asunaga, T.; Kojima, M.; 1985, J. Organomet. Chem., 288, 261.

WEHMAN, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Ernsting, J.-M.; Grove, D. M.; van Koten, G.; 1988, J. Organomet. Chem., 353, 133.

WEINSTEIN, R. M.; Wang, W. L.; Seyferth, D.; 1983, J. Org. Chem., 48, 3367.

WITTIG, G.; 1949, Angew. Chem., 51, 241.

## CAPITULO 2

ESTUDIO DE RADICALES  
E INTERMEDIARIOS DE  
REACCION POR RESONANCIA  
MAGNETICA NUCLEAR

## INTRODUCCION

Durante los últimos años se ha informado la existencia de intermediarios radicalarios en un gran número de reacciones de compuestos organometálicos, como la reacción de los reactivos de Grignard con cetonas [ASHBY, 1981; MARUYAMA, 1986], la adición de reactivos organolíticos a benzofenona [YAMATAKA, 1989], la reacción de tiolatos de litio con haluros de alquilo [ASHBY, 1985], la reducción de benzofenona por alcóxidos de litio [ASHBY, 1986a], o la reacción de alil-litios con haluros de alquilo [TANAKA, 1987]. Estos antecedentes, junto con la propia observación de colores muy intensos durante la carbonilación de aril-litios, los cuales desaparecen por hidrólisis, sugirieron la posible presencia de intermediarios radicalarios en la citada reacción.

Esto podía ser confirmado por resonancia paramagnética electrónica, RPE (ver capítulo 3), pero debido a la alta sensibilidad de esta técnica, que detecta radicales en concentraciones muy pequeñas (por ej.  $10^{-4}$  M), la observación de radicales en una reacción por RPE no implica necesariamente que éstos sean los intermediarios del camino principal de reacción, sino que simplemente puede tratarse de un camino "muerto" [ASHBY, 1986b; NEWCOMB, 1984; NEWCOMB, 1987].

Era pues, necesario, desarrollar un método que permitiera determinar radicales en concentraciones similares a las utilizadas en condiciones preparativas (@ 1M), y, preferiblemente, haciendo uso de un equipo accesible con relativa facilidad, por ejemplo, RMN.

La espectroscopía RMN ha sido utilizada recientemente para obtener información detallada de estructura [SCRETTAS, 1981; 1983a; 1983b; 1987; WEHMAN, 1988; HARDER, 1989] y reactividad [KALLMAN, 1987; JACKMAN, 1987a ; 1987b; THOMAS, 1989] de compuestos organolíticos, recientemente ha sido recopilada su utilidad general en este campo [GUNTHER, 1987]. No obstante, con

respecto a RMN de especies radicalarias, la bibliografía es escasa.

La técnica CIDNP se utiliza para determinar la presencia de radicales por RMN  $^{13}\text{C}$  o  $^1\text{H}$ . Por ejemplo, en la reacción de n-butil-litio con bromuro de n-butilo [WARD, 1967], se observa que las señales del espectro RMN  $^1\text{H}$  correspondientes al 1-buteno son más intensas durante algunos minutos. Además, algunas de ellas son señales de dispersión. Esto se debe a la polarización nuclear que produce el intermediario radicalario que da lugar a la olefina sobre las señales del producto. A partir de las intensidades de las líneas se pueden estimar constantes de reacción [KAPTEIN, 1972], o sacar conclusiones mecanísticas [KURMANEWICZ, 1987]. Como el efecto de polarización no se mantiene durante mucho tiempo, el espectro debe ser determinado con rapidez, para lo cual se utiliza RMN  $^1\text{H}$ . Las señales a medir deben estar en una zona "limpia" del espectro. Esto en general no ocurre en las reacciones que nosotros llevamos a cabo. Recientemente se ha utilizado RMN  $^{13}\text{C}$  y un flujo continuo de reactivos, hasta alcanzar estado estacionario [KURMANEWICZ, 1987]: los productos se generan continuamente, dando lugar a señales constantemente polarizadas. Esta técnica requiere celdas especiales para poder mantener el flujo de reactivos y productos. De todos modos, la técnica CIDNP tiene utilidad cuando la especie paramagnética es un intermediario inestable que da lugar a una especie diamagnética estable. En nuestro caso, las especies finales "estables", como veremos luego, son en su mayoría también radicalarias, lo cual hace que no pueda utilizarse el CIDNP.

Una de las primeras observaciones en espectroscopía de resonancia magnética fue que la adición de pequeñas cantidades de especies paramagnéticas a una muestra aumentaba notablemente el ensanchamiento de las resonancias nucleares de la misma [SWIFT, 1973]. En algunos casos también se producen desplazamientos medibles de las señales; pero el ensanchamiento

de las líneas ocurre casi invariablemente. Teniendo en cuenta esto, si existían radicales como intermediarios de la reacción de carbonilación y eran relativamente estables, debería ser posible observarlos, aunque no directamente (debido al excesivo ancho de las líneas), indirectamente a través de otra muestra no paramagnética presente en la mezcla de reacción. Además, si esta muestra estuviera en alta concentración, las medidas serían más rápidas y sencillas. Estos requisitos los cumplían el THF y el éter etílico, solventes que utilizamos frecuentemente en la reacción de carbonilación. Para realizar los estudios preliminares, se utilizó un radical conocido, estable, y de fácil preparación: el cetilo litiado de la benzofenona, 1, que es además uno de los posibles intermediarios en la carbonilación de fenil-litio. Por lo tanto, se comenzó a observar el comportamiento de este radical en los solventes citados, para tratar de desarrollar un método que permitiera determinar la presencia de radicales en concentraciones preparativas en la reacción de carbonilación.

## RESULTADOS OBTENIDOS

### ESTUDIOS REALIZADOS CON EL CETILO LITIADO DE LA BENZOFENONA, 1

La primera observación realizada fue, como era de esperar, el notable ensanchamiento producido en las señales de THF por la presencia de 1 tanto en RMN  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ . No ocurría así en el caso del éter: para una solución del cetilo en mezcla de ambos solventes es mucho mayor el ensanchamiento de las señales de THF que las de éter (fig. 2.1). Coincidentemente con esto, 1 es mucho más soluble en THF que en éter. También se probó con dioxano, aunque no es un solvente usual en la reacción de carbonilación, y se observó también un ensanchamiento notable. Por otra parte, las señales de los  $\text{C}_\alpha$  resultan mucho más afectadas que las correspondientes a los  $\text{C}_\beta$ .



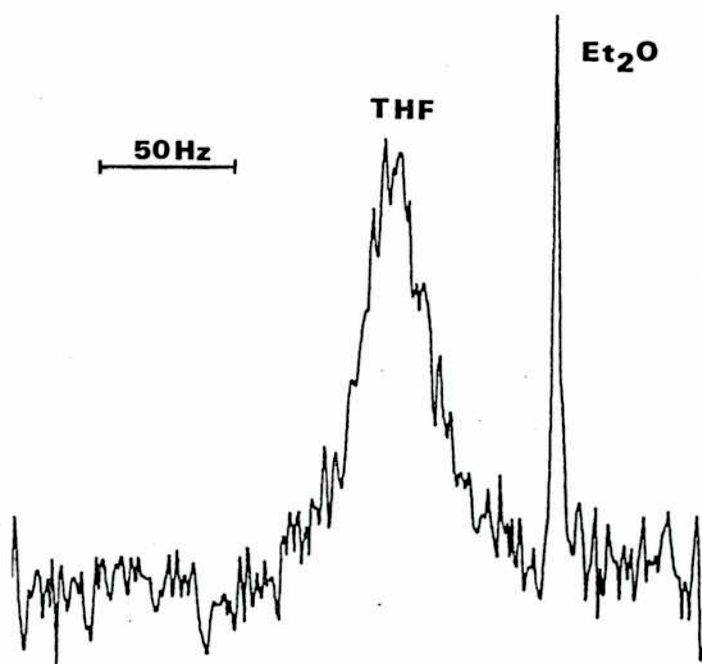


FIG. 2.1. RMN  $^{13}\text{C}$  de los  $\text{C}\alpha$  de THF y  $\text{Et}_2\text{O}$  (4:1), en presencia de **1** ( $[\text{1}] = 0.9 \text{ M}$ ).

De esta forma, se prosiguieron los estudios con THF como solvente, y prestando especial atención a las señales de los  $\text{C}\alpha$  de THF.

Uno de los primeros problemas que debieron superarse fue hallar condiciones en las cuales lockear el equipo de RMN ya que el XL-100 disponible necesita una señal de deuterio como referencia interna para mantener la homogeneidad del campo magnético. No se disponía de THF deuterado, pero sí de una celda concéntrica la cual se inserta en el tubo de RMN y permite colocar en su interior un solvente deuterado ( $\text{D}_2\text{O}$  o algún otro solvente con una fuerte señal de deuterio), que lockea al equipo pero no está en contacto con la solución. Anteriormente habíamos utilizado esta técnica exitosamente para determinar el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de algunos aril-litios. Sin embargo, en esta oportunidad, se obtuvieron señales distorsionadas. En RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado las señales de los carbonos del THF se presentan como multipletes complejos (fig. 2.2), mientras que deberían ser singuletes. Lo mismo ocurre en  $^1\text{H}$  (fig. 2.3).

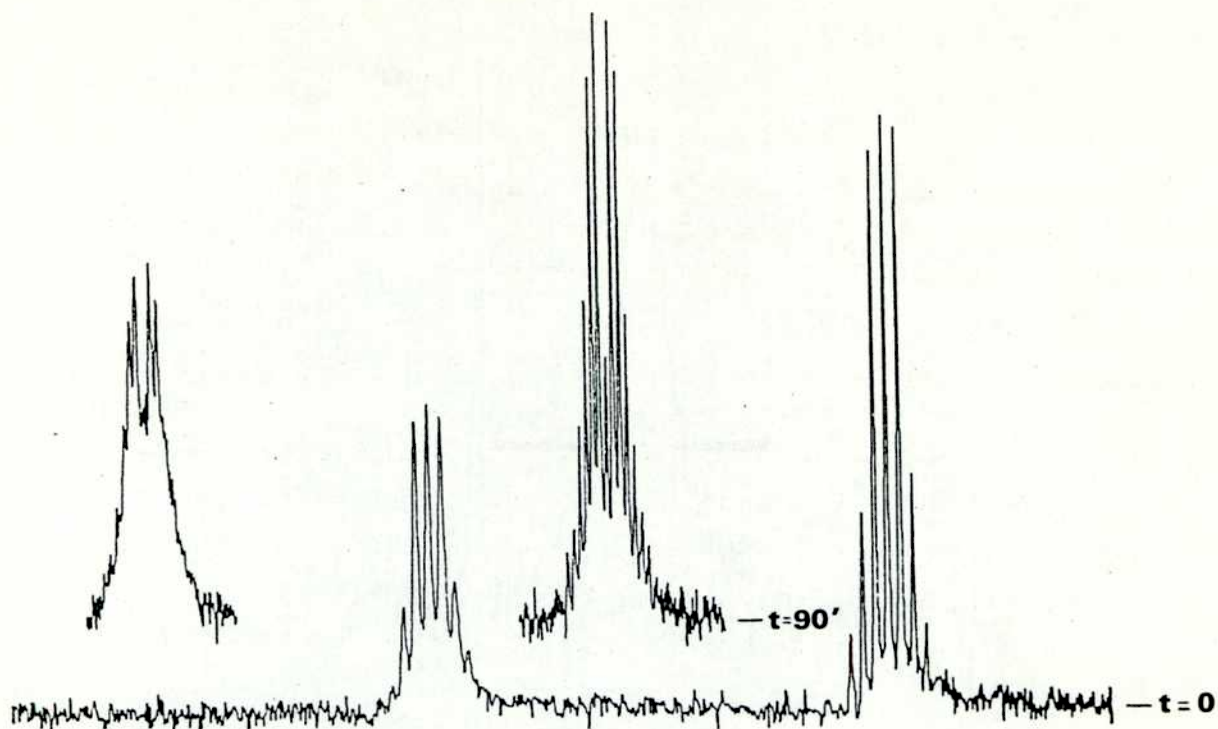


FIG. 2.2. RMN  $^{13}\text{C}$  de THF a distintos tiempos en presencia de 1 ( $[1] = 1.0 \text{ M}$ ), utilizando una celda concéntrica con  $\text{D}_2\text{O}$  como solvente de lock.

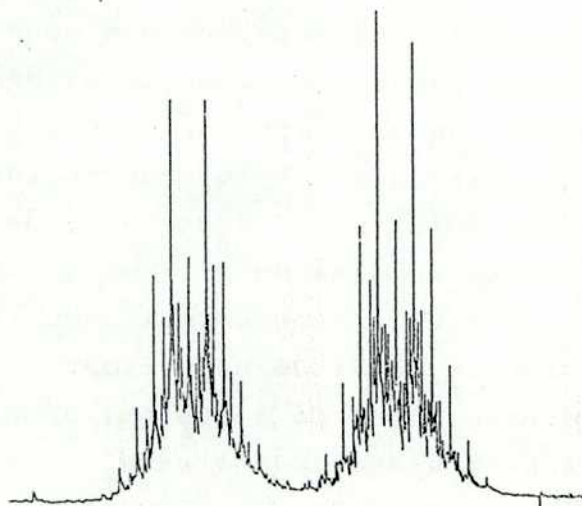


FIG. 2.3. RMN  $^1\text{H}$  de THF en presencia de 1 ( $[1] = 1.2 \text{ M}$ ), utilizando una celda concéntrica con  $\text{D}_2\text{O}$  como solvente de lock.

Además, la mayoría de las veces las señales varían si se realiza una nueva determinación 15-30' después de la primera (fig. 2.2), pero una posterior medición ya no registra cambios. En principio podría pensarse que se trata de un efecto causado por el radical, pero al hidrolizarlo con D<sub>2</sub>O se siguen observando señales espúreas. Sin embargo, al retirar la celda se obtiene un espectro normal de benzofenona en THF, lo cual permite afirmar que el efecto es causado por la presencia de la celda, quizá debido a la distinta susceptibilidad magnética del solvente de la celda con respecto a la solución del tubo. Al utilizar en la celda un solvente más similar al THF como dioxano-d8 se obtiene un espectro menos distorsionado.

De esta forma pudo determinarse el corrimiento de las líneas de los carbonos de THF, utilizando THF (sin radical) en el interior de la celda y solución de 1 en THF en el tubo, con benceno deuterado como solvente de lock (tabla 2.1) [NUDELMAN, 1990a].

Es interesante resaltar nuevamente el contraste entre estos resultados y los obtenidos con los espectros RMN de aril-litios, con los cuales puede aplicarse sin problema la técnica de lock en celda concéntrica.

TABLA 2.1. Corrimientos de los carbonos de THF en presencia de 1.

[1] M	$-\Delta\delta C^a$ Hz	$-(\Delta\delta C^a)^2$ (Hz) <sup>2</sup>	$-\Delta\delta C^b$ Hz	$\Delta\delta(C^a - C^b)$ Hz
0.28	39.3	1548	23.2	16.1
0.48	66.6	4436	38.9	27.7
0.68	103.6	10733	53.0	50.6
1.15	127.0	16121	74.1	52.9

Debido a estos resultados, se procedió a realizar las mediciones agregando una pequeña cantidad de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> en el seno de la solución. Se comprobó que el agregado de pequeñas cantidades de benceno no modifica notablemente el ancho de las

líneas, aunque sí lo hace una mayor concentración de este solvente, como veremos luego.

Además del citado ensanchamiento en THF, se observa en RMN  $^{13}\text{C}$ , en la zona de 126 ppm (zona de dobles enlaces), varias señales muy ensanchadas (fig. 2.4) que corresponden probablemente a benzofenona libre en exceso (1 se obtiene por reacción de benzofenona con litio metálico).

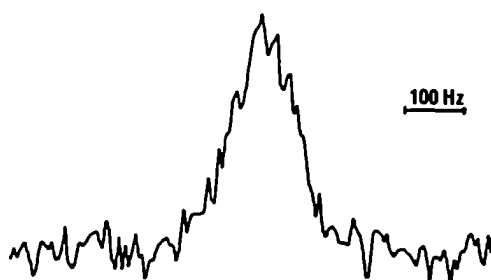


FIG. 2.4. RMN  $^{13}\text{C}$  de benzofenona en presencia de 1 ([1] = 1.2 M).

En la tabla 2.1 se observan los desplazamientos de los  $\text{C}\alpha$  y  $\text{C}\beta$  de THF debido a la presencia de 1. Ambos átomos de carbono están desplazados hacia campos altos con respecto a la posición de resonancia del solvente puro, lo cual coincide con las observaciones realizadas por Screttas y Screttas [SCRETTAS, 1983b]. Los corrimientos negativos indican que ambos átomos de carbono del THF adquieren densidad de spin positiva debido a interacciones de contacto de Fermi [SCRETTAS, 1983b]. Los valores de los corrimientos vs. [1] dan una línea recta; puede observarse en la tabla 2.1 que son menores para el  $\text{C}\beta$ . Este último resultado indica una interacción específica entre el electrón desapareado de la especie paramagnética y las moléculas de THF, probablemente centrada en el oxígeno de éste.

Si bien había también un efecto importante en  $^1\text{H}$  RMN para los protones de THF, el gran ensanchamiento de las señales (fig. 2.5) hace que sea dificultosa su medición, especialmente en presencia de otras señales alifáticas que puedan superponerse o con altas concentraciones de radical que hace que las señales de los protones del THF se superpongan entre sí al ensancharse. Por eso, decidimos realizar los siguientes estudios en RMN  $^{13}\text{C}$ . De

todos modos, la obtención de los espectros es rápida, ya que el THF está como solvente y, como tal, se encuentra en alta concentración, por lo que en general 100-2000 pulsos bastan para obtener un buen espectro. Como el tiempo de relajación de estas señales es muy pequeño, como veremos después, debido a la influencia del electrón desapareado, el tiempo de adquisición de los datos puede reducirse de 0.7 s, que es lo que normalmente se utiliza en el XL-100, a 0.3 o aún 0.1 s, con lo cual un espectro tarda aproximadamente entre 20 segundos y 7 minutos en acumular los pulsos requeridos.

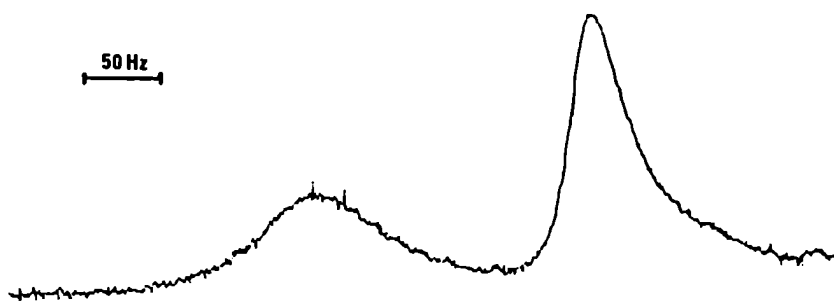


FIG. 2.5. RMN  $^1\text{H}$  de THF en presencia de **1** ( $[\text{1}] = 1.2 \text{ M}$ ).

Se midieron los ensanchamientos de las señales de los carbonos de THF, observando que es proporcional a la concentración de **1**. Como ya dijimos, el efecto es más importante para la señal de los  $\text{C}_\alpha$  (fig. 2.6). La relación es lineal en el rango 0.2-1.2 M (fig. 2.7; pendiente =  $30.64 \pm 1.38 \text{ Hz/M}$ ,  $R = 0.984$ ); a mayores concentraciones los datos no son reproducibles debido al excesivo ensanchamiento de las señales y la alta viscosidad que adquiere la solución, pero indican que la curva disminuye su pendiente hasta quedar ubicada asintóticamente al eje de las abscisas. Esta linealidad del intervalo 0.2-1.2 M puede aprovecharse para medir la concentración del radical: si bien esto también puede hacerse por medición de los corrimientos [SECRETAS, 1981], la obtención de los valores de los ensanchamientos es más directa y requiere menor precisión en la medida.

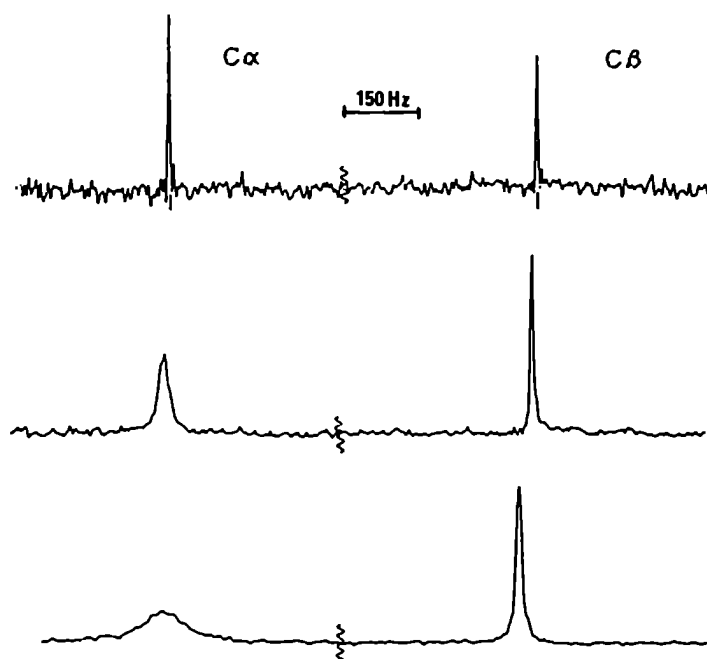


FIG. 2.6. RMN  $^{13}\text{C}$  de THF en presencia de [1]. De arriba hacia abajo: [1] = 0 M, 0.5 M, 1.3 M.

Luego se estudió el efecto del agregado de otros agentes donores de electrones. Así, se determinó el ensanchamiento de los carbonos del THF en presencia de HMPT y TMEDA, ambos en relación equimolar con 1. En ambos casos se observa una disminución del ensanchamiento, lo que evidencia la competencia de la interacción debido al agregado de un cosolvente con propiedades ligantes del litio.

El ancho de una señal en RMN está inversamente relacionado con la relajación dipolar ( $\Delta\nu = 1/\pi T_2$ ). A su vez, ésta es función compleja del spin electrónico total del ion ( $S$ ), del momento magnético del electrón en el ion ( $g$ ), el magnetón de Bohr ( $\beta$ ), la relación entre las constantes magnetogíricas del núcleo y el electrón ( $\gamma_I$ ), la frecuencia de resonancia nuclear ( $\omega_I$ ), la distancia electrón-núcleo ( $r$ ), la frecuencia de precesión de Larmor ( $\omega_s$ ), y los tiempos de correlación ( $\tau_{c1}$  y  $\tau_{c2}$ ).

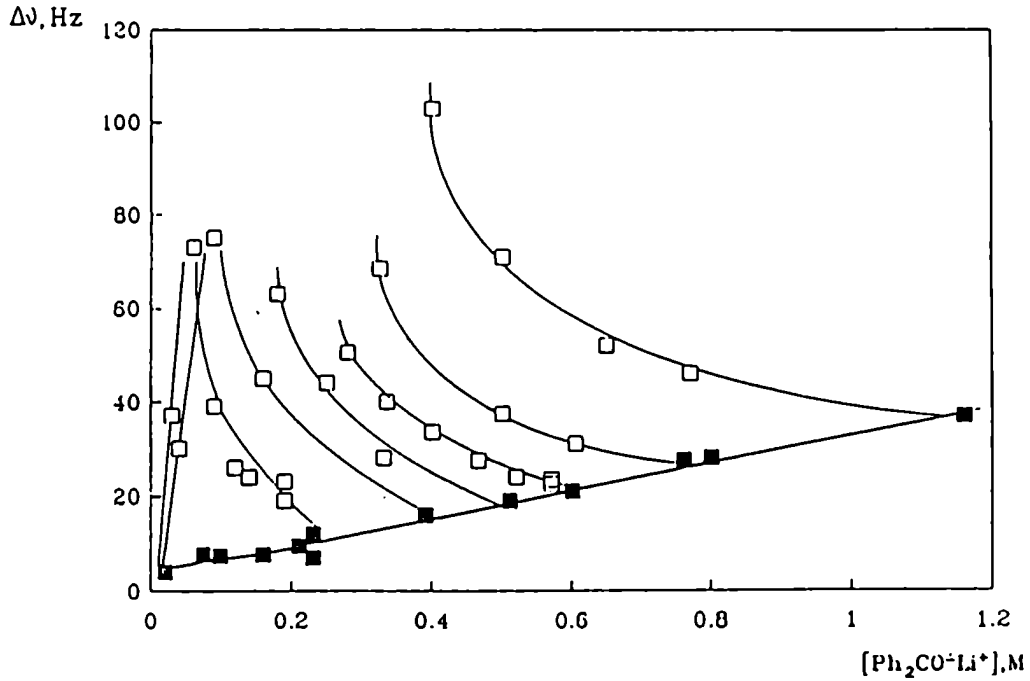


FIG. 2.7. Ancho de las señales de los C $\alpha$  de THF en presencia de 1, en función de [1].

■ THF puro; □ THF-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

La ecuación que describe el tiempo de relajación transversal o spin-spin,  $T_2$ , [SWIFT, 1973] en función de dichos parámetros, tiene la forma de la ecuación 2.1.

$$\frac{1}{T_{2N}} = \frac{S(S+1)\gamma_I^2 g^2 \beta^2}{15r^6} \left[ 4\tau_{c1} + \frac{\tau_{c2}}{1 + (\omega_I - \omega_s)^2 \tau_{c2}^2} + \frac{3\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} + \frac{6\tau_{c2}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c2}^2} + \frac{6\tau_{c2}}{1 + (\omega_I + \omega_s)^2 \tau_{c2}^2} \right] \quad (2.1)$$

En una situación en la cual prevalecen las interacciones de contacto de Fermi, la relajación se produce por acoplamiento escalar, y puede expresarse (ec. 2.2) [SWIFT, 1973]:

$$\frac{1}{T_2} = \frac{S(S+1)A^2}{3h^2} \left[ \tau_{e1} + \frac{\tau_{e2}}{1 + (\omega_I - \omega_s)^2 \tau_{e2}^2} \right] \quad (2.2)$$

A es la constante de acoplamiento hiperfino,  $\tau_{e1}$  y  $\tau_{e2}$  son nuevos tiempos de correlación.

Por otra parte, el corrimiento en los desplazamientos de las señales de resonancia puede expresarse (ec. 2.3) [EATON, 1965]:

$$\frac{\Delta\delta}{\delta_0} = \frac{-A\chi_I g\beta S(S+1)}{3kT} \quad (2.3)$$

donde  $\Delta\delta$  es el corrimiento en los desplazamientos químicos de las señales,  $\delta_0$  es el desplazamiento correspondiente a la señal sin corrimiento,  $k$  es la constante de Boltzmann, y  $T$  la temperatura absoluta.  $A$ ,  $\chi_I$ ,  $\beta$  y  $S$  se definieron anteriormente (ver ec. 2.1).

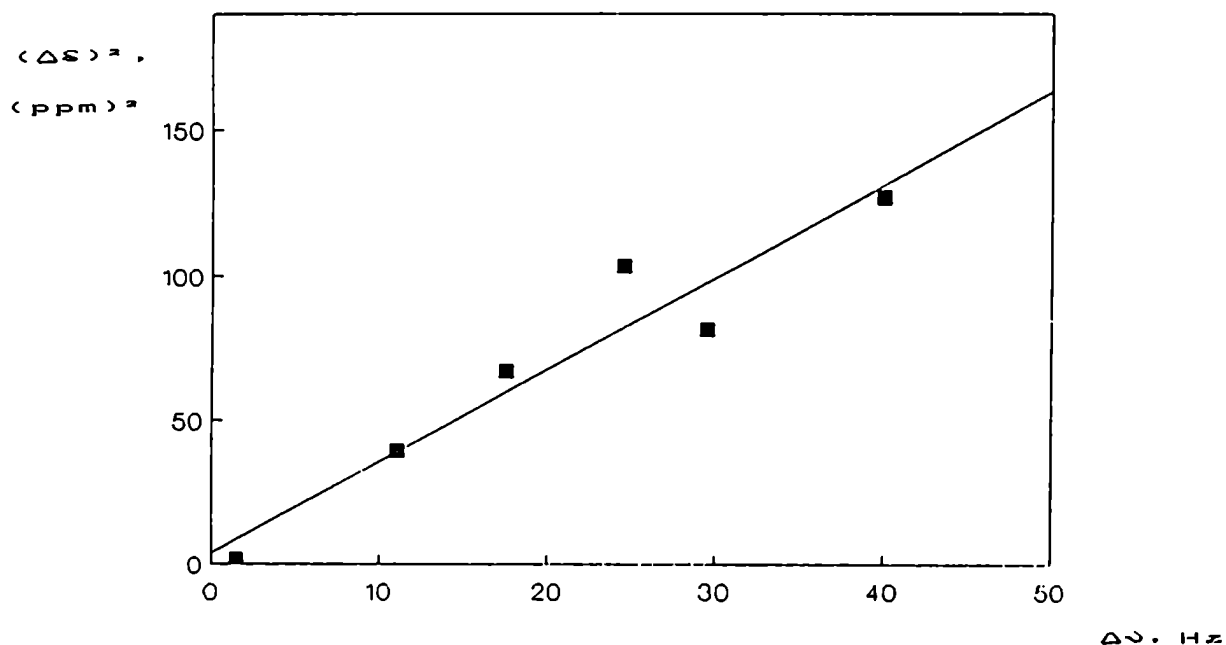


FIG. 2.8. Correlación entre los cuadrados de los corrimientos y el ancho de la señal de los  $C\alpha$  de THF, en presencia de 1.

En una situación en la cual prevalecen los desplazamientos de contacto,  $1/T_2$  debe correlacionarse con el cuadrado de los corrimientos observados,  $\Delta\delta^2$ , si domina el mecanismo de acoplamiento escalar y no el dipolar, ya que como se desprende de las ecuaciones 2.2 y 2.3, tanto  $1/T_2$  como  $\Delta\delta^2$  involucran a  $A^2$  [SWIFT, 1973]. El acoplamiento escalar suele dominar en sistemas deslocalizados en los cuales existe una



densidad de spin desapareado considerable a una distancia relativamente grande del ión metálico. Ese sería nuestro caso, ya que los átomos de carbono del THF no pertenecen a la molécula que posee el ión metálico (1). Efectivamente, hemos encontrado que la correlación entre  $\Delta S^2$  y  $1/T_2$  (fig. 2.8) es lineal, lo cual sugiere que prevalecen las interacciones de contacto de Fermi y que se transmite a los núcleos una considerable densidad de spin desapareado.

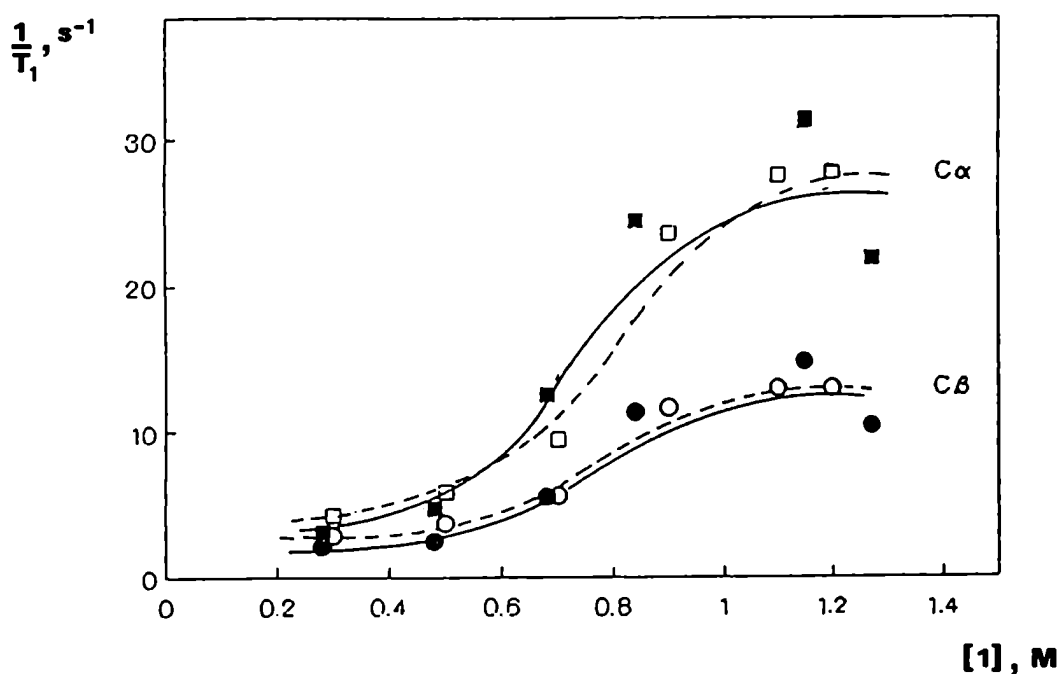


FIG. 2.9. Inversa de los tiempos de relajación spin-red de los átomos de carbono de THF en presencia de 1, en función de [1]. — Experimental; - - - Calculado.

También se midieron los tiempos de relajación spin-red ( $T_1$ ), los cuales se observan en la fig. 2.9, en función de [1]. La correspondencia con la curva teórica (ver más adelante) indica que estamos midiendo interacciones reales y no artefactos que provengan de inhomogeneidades del campo. Para la medición de  $T_1$  se utilizó el método FIRFT (Fast Inversion-recovery Fourier Transform) [CANET, 1975; SASS, 1977], que utiliza una secuencia  $180^\circ\text{-}\tau\text{-}90^\circ\text{-}T$ , donde  $\tau$  varía

aproximadamente entre  $0.5$  y  $2T_1$ , y  $T$  es el tiempo de adquisición de datos. El cálculo de los  $T_1$  se realizó con el método propuesto por Sass y Ziessow [SASS, 1977], desarrollando un programa para tal fin en lenguaje BASIC (ver parte experimental). Para realizar las mediciones no se utilizó la celda concéntrica por las razones expuestas anteriormente, sino que se agregó una pequeña cantidad de  $C_6D_6$  como solvente de lock (aprox.  $0.08$  ml para  $0.4$  ml totales, es decir  $2.4$  M). Para comprobar que esta pequeña cantidad no afecta apreciablemente los  $T_1$ , se determinaron éstos también con un mayor agregado de benceno. Los resultados se adjuntan en la tabla 2.2 y la fig. 2.10.

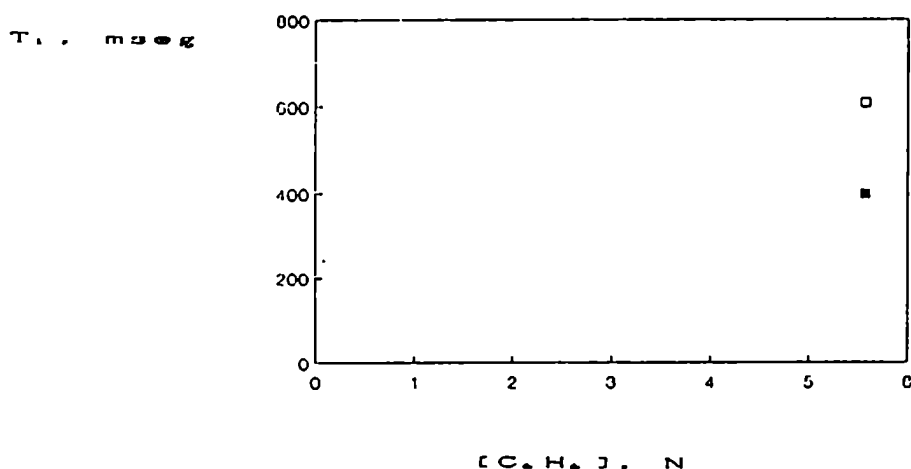


FIG. 2.10. Tiempos de relajación spin-red de los átomos de carbono de THF en presencia de 1 y  $C_6D_6$ , en función de  $[C_6D_6]$ . ( $[1]_i = 0.27$  M). ■ C $\alpha$ ; □ C $\beta$ .

TABLA 2.2. Efecto del agregado de benceno sobre el tiempo de relajación spin-red de C $\alpha$  y C $\beta$  de THF en presencia de 1.

$[1]_i$ <sup>a</sup>	$[1]_f$ <sup>b</sup>	$[C_6D_6]$	$T_1/C\alpha$	$T_1/C\beta$
M	M	M	ms	ms
0.84	0.73	1.39	41	89
0.84	0.42	5.58	58	121
0.48	0.42	1.39	212	411

<sup>a</sup>Concentración inicial de 1 en THF antes del agregado de benceno. <sup>b</sup>Concentración final de 1 en THF/ $C_6D_6$  luego del agregado de benceno.

Vemos en la tabla que a igual concentración inicial de 1 y una diferencia de más de 4 M en la concentración de benceno,  $T_1$  aumenta sólo un 30%. Sin embargo, a igual concentración final  $T_1$  varía un 400%. Es decir que  $T_1$  se mantiene aproximadamente igual con respecto a la concentración inicial de [1] y no con respecto a la final: el agregado de benceno no ejerce efecto alguno sobre la relajación spin-red de los átomos de carbono de THF.

También se investigó el efecto del agregado de benceno sobre el ancho de las señales (o, lo que consideramos aproximadamente equivalente, el tiempo de relajación spin-spin). Se encontró que a pesar de que 1 es diamagnético en benceno puro [DOESCHER, 1934], la dilución con benceno de las soluciones de 1 en THF produce un aumento en el ancho de las señales [NUDELMAN, 1990a] (fig. 2.7). El ensanchamiento alcanza un máximo a una cierta relación [1]:[benceno] (alrededor de 1:100), luego de lo cual por agregado de benceno la señal se angosta abruptamente hasta llegar al valor de THF puro. En este punto la solución, inicialmente azul, se convierte en verde claro ( $\lambda_{max}$  varía de 638 nm a 593 nm), y con un mayor agregado de benceno desaparece la absorción en el visible.

Aunque el ancho de la señal aumenta al diluir con benceno, la fig. 2.11 muestra que si se mantiene constante la relación [benceno]/[1], el ancho de la señal es proporcional a [1]. También puede observarse que la pendiente de las rectas es altamente dependiente de la relación [benceno]/[1]. Esta observación provee una mejora al método de determinación de [1], ya que por agregado de benceno puede aumentarse el ensanchamiento en una magnitud conocida (que depende de la relación [benceno]/[1]), lo cual aumenta la sensibilidad.

Screttas y Screttas [SCRETTAS, 1983b] interpretaron los corrimientos en las señales de THF provocados por la presencia de 1 como una evidencia de la existencia de un complejo ternario anión radical-catión-solvente coordinado al catión. El aumento en el ancho de la señal con el agregado de benceno puede interpretarse como una contribución del solvente apolar a la transferencia de densidad de spin desapareado de 1 a los

núcleos del solvente a través del catión: el mecanismo es análogo al de transferencia electrónica "de esfera interna" de Taube. Esto requiere que el sustrato desarrolle una cierta cantidad de covalencia con el catión y las moléculas de solvente, lo que estaría favorecido por la presencia de pequeñas cantidades de cosolvente apolar. Esta interpretación está apoyada por el efecto provocado por otros cosolventes. Para confirmar que el efecto no se debe a la densidad electrónica  $\pi$ , hemos determinado que el agregado de cosolventes alifáticos como hexano o ciclohexano también ensancha las señales del THF.

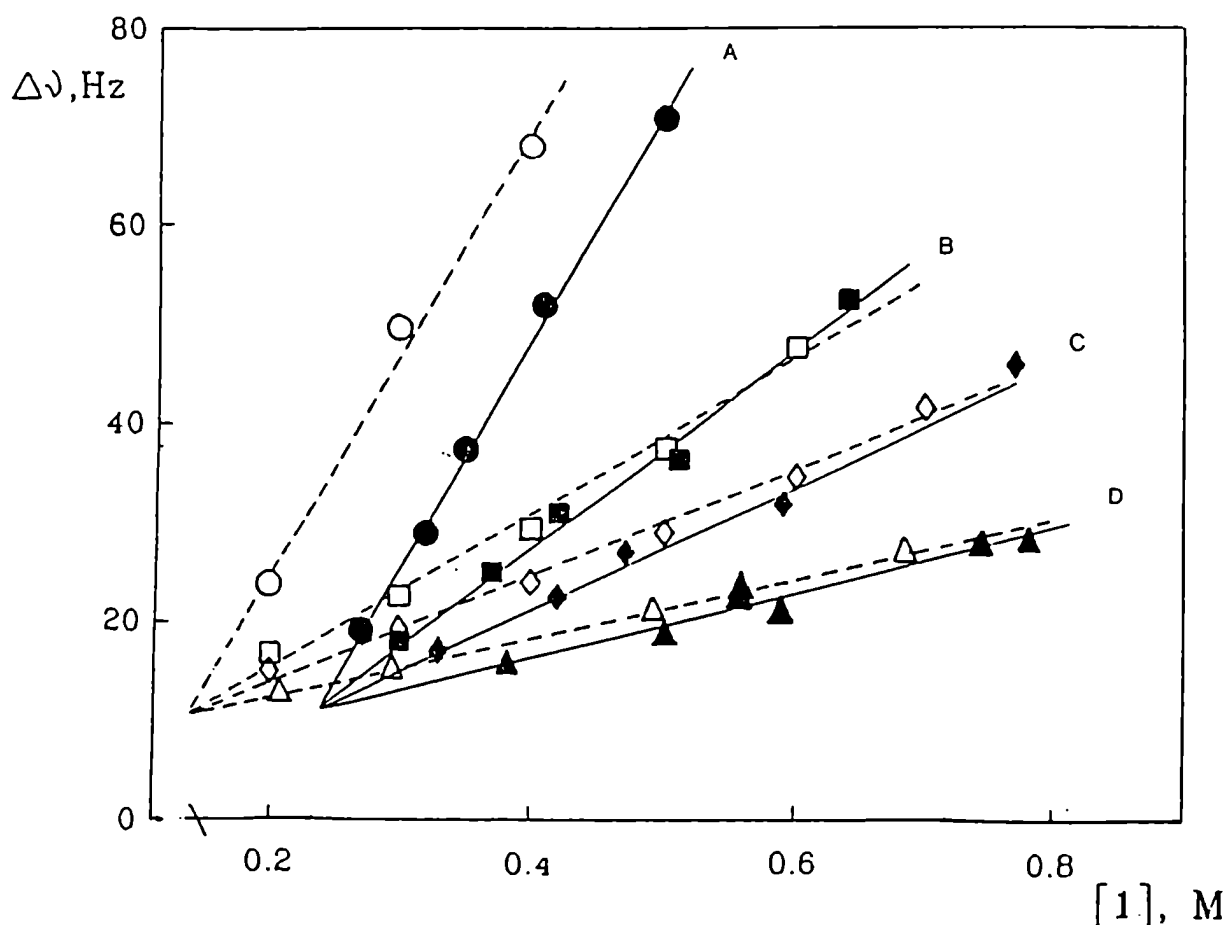


FIG. 2.11. Ancho de la señal de los C $\alpha$  de THF en presencia de 1 y benceno ( $[C_6H_6]/[1] = cte.$ ). Para A, B, C, y D,  $[C_6H_6]/[1] = 13, 8, 5$  y 0 respectivamente.

— Experimental; - - - Calculado.

Las mediciones de los tiempos de relajación y el hecho de que se mantenga la proporcionalidad hasta  $[1]$  cercanas a 1.2 M permiten tratar de proponer un modelo cuantitativo para el

complejo [NUDELMAN, 1990a]. Suponiendo que existe un equilibrio:



entre las moléculas de THF libres (B) y las coordinadas al complejo (C), y que ocurre un intercambio rápido entre ellas [SCRETTAS, 1983b], los valores de  $n_B$  (número de moléculas de THF no coordinadas) y  $n_C$  (número de moléculas de THF coordinadas) pueden estimarse aproximadamente del ancho de la señal a media altura (que consideramos proporcional a  $T_2$ ), el cual está dado por la ecuación 2.5 [SWIFT, 1973]:

$$\frac{1}{T_2} = \frac{n_B}{n_T T_{2B}} + \frac{n_C}{n_T T_{2C}} + \frac{n_B^2 n_C^2}{n_T^4} (\omega_0(B) - \omega_0(C))^2 (\tau_B + \tau_C) \quad (2.5)$$

donde  $n_T$  es el número total de moléculas de THF,  $n_B$  y  $n_C$  como dijimos anteriormente,  $T_{2B}$  y  $T_{2C}$  los correspondientes tiempos de relajación transversales,  $\omega_0(B)$  y  $\omega_0(C)$  las frecuencias de magnetización angular,  $\tau_B$  y  $\tau_C$  las inversas de las velocidades de intercambio dadas por la ecuación 2.4.

Cuando la velocidad de intercambio es grande,  $\tau_B$  y  $\tau_C$  son pequeños y la ec. 2.5 puede simplificarse:

$$\frac{1}{T_2} = \frac{n_B}{n_T T_{2B}} + \frac{n_C}{n_T T_{2C}} \quad (2.6)$$

la cual puede acotarse más aún para las sig. condiciones límite:

a) A alta [1],  $n_C \gg n_B$ ,  $n_C = n_T$  y  $1/T_2 = 1/T_{2C} = \text{cte.}$  (2.7)

b) A baja [1],  $n_B \gg n_C$ ,  $n_B = n_T$  y  $1/T_2 = 1/T_{2B} = \text{cte.}$  (2.8)

De los datos experimentales en las condiciones a) y b) se obtienen los valores de  $T_{2C}$  y  $T_{2B}$ , en la fig. 2.7 estos valores corresponden a los puntos de inflexión de la curva, para [1] = 0.2 M y 1.2 M respectivamente. Además puede estimarse  $n_C$  del punto de inflexión a 1.2 M de la fig. 2.7 ( $n_C = n_T = [\text{THF}]/[1]$ ), y luego ajustarse  $n_C$ ,  $T_{2C}$  y  $T_{2B}$  hasta obtener una función que coincida con los datos experimentales. Los valores calculados de esta forma para C $\alpha$  son:  $n_C = 12$ ;  $T_{2B} = 42.3$  ms y  $T_{2C} = 8.92$  ms. La curva teórica calculada se

observa en la línea punteada de la fig. 2.12.

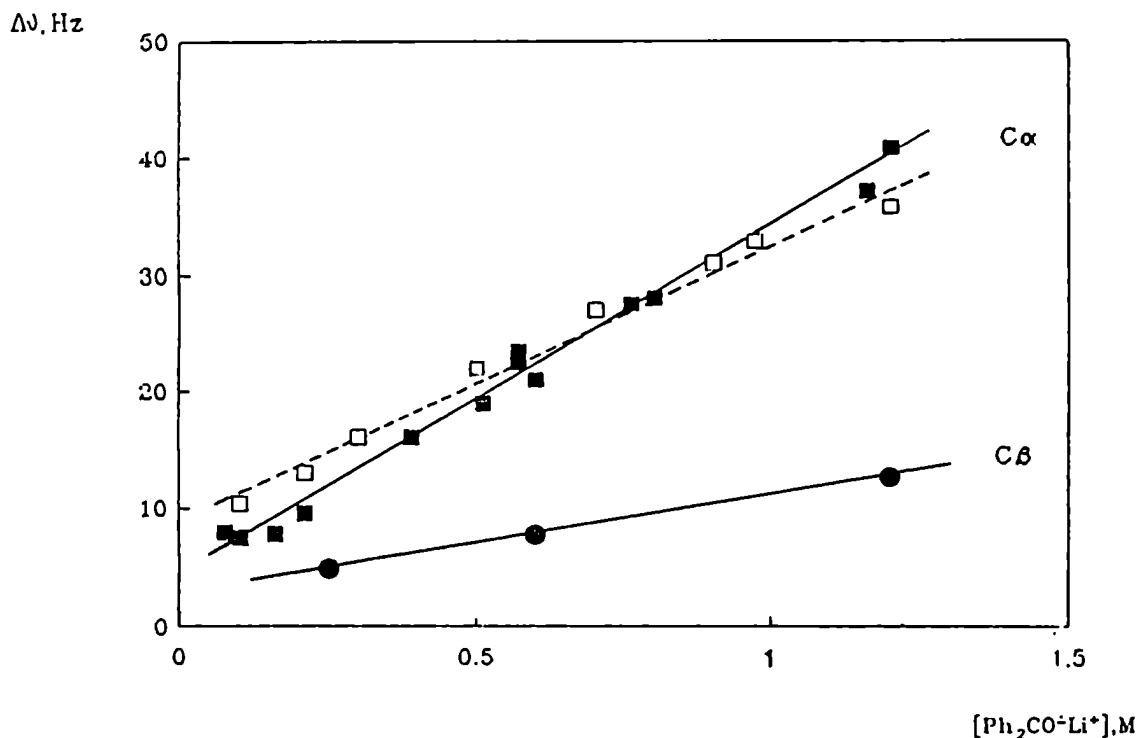


FIG. 2.12. Ancho de las señales de los C $\alpha$  y C $\beta$  de THF en presencia de 1, en función de [1].

— Experimental; - - - Calculado.

Puede aplicarse un tratamiento similar en el caso de  $T_1$ , resultando:

$$T_1 = \frac{n_B T_{1B}}{n_r} + \frac{n_C T_{1C}}{n_r} \quad (2.9)$$

$$\Rightarrow \frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1C} n_C + T_{1B} n_B} \quad (2.10)$$

Con un procedimiento similar al anterior se obtienen los siguientes valores a partir de los datos experimentales:  $T_{1B} = 333$  ms y  $T_{1C} = 36$  ms para los C $\alpha$ ;  $T_{1B} = 500$  ms y  $T_{1C} = 77$  ms para los C $\beta$ ;  $n_C = 11$ , el cual es muy cercano al valor obtenido anteriormente. Las líneas punteadas de la fig. 2.9 representan las funciones calculadas que coinciden mejor con los puntos experimentales.

Cuando se utiliza benceno como cosolvente, se puede suponer, dada la poca afinidad de este solvente por el cetilo de la benzofenona, que el número relativo de moléculas coordinadas de THF,  $n_c$ , no varía, pero que el cosolvente afecta los  $T_{2c}$ . Las fracciones molares se modifican a:

$$n_r = \frac{12 - [C_6H_6]}{[1]} \quad (2.11)$$

$$n_B = n_r - n_c = \frac{12 - [C_6H_6]}{[1]} - n_c \quad (2.12)$$

y el tiempo de relajación transversal resulta:

$$\frac{1}{T_2} = \frac{n_B}{n_r T_{2B}} + \frac{n_c}{n_r T_{2c}} = \frac{T_{2c} n_B + T_{2B} n_c}{n_r (T_{2B} T_{2c})} \quad (2.13)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{[1] (T_{2c} n_B + T_{2B} n_c)}{(12 - [C_6H_6]) T_{2B} T_{2c}} \quad (2.14)$$

De la misma forma que antes, se pueden obtener varias condiciones de contorno a partir de la ecuación 2.14. Las líneas punteadas en la fig. 2.11 representan las funciones calculadas para tres relaciones  $[C_6H_6]:[1]$ . Puede observarse que la coincidencia es buena cuando  $[C_6H_6]:[1] = 5$  y  $8$ . Para una relación  $[C_6H_6]:[1] = 13$  la línea calculada es paralela a la experimental. De esta forma se calcularon los siguientes valores para los  $C\alpha$  de THF:  $n_c = 12$ ;  $T_{2B} = 42.3$  ms;  $T_{2c} = 7.6$  ms,  $6.7$  ms y  $4.5$  ms para  $[C_6H_6]:[1] = 5, 8$  y  $13$  respectivamente; estos valores junto con los mencionados anteriormente se observan en la tabla 2.3.

Puede observarse a través de las diferentes medidas la consistencia del valor de  $n_c$ : por cada molécula de  $1$  presente en el medio se encuentran afectadas alrededor de  $12$  moléculas de THF. Esta podría ser la zona "cibotáctica" alrededor de  $1$ . En presencia de benceno el enlace carbono carbonílico-litio adquiere mayor covalencia, aumentando así la transferencia de densidad de spin desapareado del anión radical a las moléculas de THF a través del catión.

TABLA 2.3. Tiempos de relajación de los C $\alpha$  de THF en presencia de [1] y benceno.

T <sub>1<math>\beta</math></sub>	T <sub>1<math>\alpha</math></sub>	T <sub>2<math>\beta</math></sub>	T <sub>2<math>\alpha</math></sub>	[C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ]:[1]
ms	ms	ms	ms	
333	36	42.3	8.9	0
500 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup>			0
		42.3	7.6	5
		42.3	6.7	8
		42.3	4.5	13

<sup>a</sup>Valores correspondientes a los C $\beta$  de THF.

Grant y col. [QUIN, 1982] han publicado un estudio muy importante que trata de la influencia del radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-1-oxi (TEMPO) en el espectro de RMN <sup>13</sup>C de una cantidad de hidrocarburos. También en estos casos, las diferencias entre los desplazamientos en presencia de TEMPO y en el solvente puro varían linealmente con la concentración del radical libre. Los corrimientos paramagnéticos diferenciales debidos a un radical libre fueron correlacionados recientemente por Abboud y col. [ABBOUD, 1987] con los desplazamientos diferenciales inducidos por solvente.

Los resultados de Abboud en los estudios de RMN <sup>13</sup>C de 6,6-pentameten-fulveno en hidrocarburos aromáticos sugiere que estos efectos de solvente involucran un "efecto dieléctrico general" y una acción más localizada de los átomos periféricos de solvente sobre los átomos periféricos de soluto. Esta interacción de "pseudo-contacto" entre las moléculas de cosolvente y los átomos periféricos de soluto podría aplicarse también en el presente caso.



## RMN $^{13}\text{C}$ DE LAS REACCIONES DE ARIL-LITIOS CON CO

Algunos de los resultados anteriores se utilizaron para confirmar la presencia de radicales en la reacción de aril-litios con CO [NUDELMAN, 1990b]. Se midió el ancho de la señal del C $\alpha$  de THF para distintas reacciones, observándose la presencia de radicales en la mayoría de ellas, puesta de manifiesto por el ensanchamiento de la mencionada señal. Los resultados se muestran en la tabla 2.4.

La concentración ["R $\cdot$ "] es sólo indicativa, del orden de magnitud de la concentración de radicales en la mezcla de reacción, ya que se calculó suponiendo para todos los radicales formados una respuesta igual a la de 1, lo cual no es necesariamente cierto. De todos modos da una idea de la concentración en que se encuentran las especies paramagnéticas, siendo ésta del orden de la concentración del reactivo (ArLi).

La presencia de radicales produce sobre los carbonos del THF, además del citado ensanchamiento, una desaparición del efecto nuclear Overhauser (NOE), lo que hace que varíen las intensidades relativas de las señales, aún a bajas concentraciones de radical. Esto fue utilizado como criterio para ayudar a establecer la no existencia de radicales en el caso de las reacciones llevadas a cabo en presencia de haluros de alquilo: no se observaba ensanchamiento, y el NOE era normal.

Podemos ver en la tabla 2.4 que  $\Delta\nu$  no es constante, sino que en general aumenta al diluir la mezcla de reacción, tanto para las reacciones realizadas en éter etílico, como en hexano y THF. En este último caso se observa un máximo en  $\Delta\nu$  cuando la concentración inicial de reactivo es 1 M. Vitale encontró [VITALE, 1981] que al variar la concentración inicial de fenil-litio desde 0.2 M a 1.0 M el rendimiento de benzofenona aumentaba. Si uno de los responsables del ensanchamiento observado fuera el anión radical de la benzofenona, sería esperable un comportamiento como el observado.

TABLA 2.4. Reacción de aril-litios con CO. Ancho de la señal del C $\alpha$  de THF.

compuesto	condic. de reacción	[RLi], M	["R"Li] <sub>1</sub> , <sup>a</sup> M	["R"Li] <sub>2</sub> , <sup>b</sup> M	$\Delta\nu$ Hz	$\Delta\nu_0$ , <sup>c</sup> Hz	["R" $\cdot$ ] <sup>d</sup> M	
fenil-litio	éter/-78°C	1.00	4.50	4.50	20.9	4.6	0.68	
		1.00	2.50	2.50	20.0	8.0	0.65	
		1.00	1.60	1.60	13.4	8.4	0.44	
		1.00	1.00	1.00	9.6	9.6	0.31	
		1.50	1.20	6.00	27.6	4.6	0.90	
	sólido/110°C			0.66	2.00	11.2	5.6	0.37
				0.54	1.00	7.2	7.2	0.23
				0.46	0.75	7.0	9.4	0.23
				2.50	2.50	16.3	6.5	0.53
				1.67	1.67	9.6	5.8	0.31
	THF/25°C <sup>e</sup>	1.30	1.30	1.30	10.2	7.8	0.33	
	THF/25°C	1.40	1.40	1.40	27.6	19.0	0.90	
			0.93	0.93	18.4	19.7	0.60	
			0.62	0.62	14.2	22.8	0.46	
			1.00	1.00	23.8	23.8	0.78	
			0.67	0.67	0.67	12.8	19.1	0.42
	0.33	0.33	0.33	5.1	15.4	0.17		
THF/n-BuBr -78°C <sup>f</sup>	1.00	1.00	1.00	2.0	2.0	0.00		
hexano/25°C	1.00	0.66	2.00	32.8	16.4	1.07		
		0.40	0.66	11.8	17.8	0.39		
		0.33	0.40	8.1	20.2	0.26		
1-naftil-litio	THF/25°C	0.42	1.68	1.68	17.3	10.3	0.26 <sup>g</sup>	
			1.12	1.12	11.5	10.3	0.17 <sup>h</sup>	
			0.84	0.84	9.6	11.4	0.14 <sup>i</sup>	
		0.80	0.80	0.80	12.0	15.0	0.18 <sup>j</sup>	
		0.50	0.50	0.50	8.5	17.0	0.13 <sup>k</sup>	
	éter/25°C	0.60	0.45	0.83	8.6	10.4	0.13 <sup>l</sup>	
	THF/s-BuBr 25°C <sup>e</sup>	0.48	0.48	0.48	2.0	2.0 <sup>n</sup>	0.00	
mesitil-litio	THF/25°C <sup>e</sup>	0.70	0.70	0.70	3.2	4.6	0.10	

<sup>a</sup>Molaridad final de derivado litiado en la mezcla de solventes luego de diluir la mezcla de reacción con THF, suponiendo que el RLi no hubiera reaccionado. <sup>b</sup>Idem pero considerando al THF como único solvente. <sup>c</sup> $\Delta\nu$  por mol de "R"Li en THF. <sup>d</sup>Concentración estimada de radicales, de acuerdo a la respuesta de 1 (30.64 Hz/M). <sup>e</sup>Reacción llevada a cabo en tubo de RMN. <sup>f</sup>[PhLi]:[n-BuBr]=1:3. <sup>g</sup>[1-naftil-litio]:[s-BuBr]=1:2. <sup>h</sup>No se observa ensanchamiento, por lo tanto  $\Delta\nu = \Delta\nu_0$  en este caso. <sup>i</sup>Concentración estimada de radicales, de acuerdo a la respuesta de 7 (66.6 Hz/M).

Cabe aclarar que sólo pueden evaluarse tendencias, ya que el ensanchamiento puede estar influenciado por la presencia de cosolventes: el éter disminuye levemente el ancho de la señal, el hexano, al igual que el benceno y ciclohexano, lo aumenta hasta un máximo y con mayor agregado lo disminuye, al igual que en el caso del cetilo de la benzofenona. También puede afectar a los radicales el tratamiento que recibe la mezcla de reacción luego de finalizada la misma: la evaporación en el caso de la reacción llevada a cabo en éter, la dilución en el caso de la reacción llevada a cabo en fase sólida, etc.

A pesar de la complejidad de la reacción, pueden obtenerse algunas inferencias adicionales si se analizan los datos de la tabla 2.4, a la luz de la composición de la mezcla de reacción llevada a cabo en condiciones diversas. Los productos principales obtenidos por medio de la carbonilación de aril-litios son:  $\text{Ar}_2\text{CHC(O)Ar}$  (66),  $\text{Ar}_2\text{CO}$  (18),  $\text{ArC(O)C(O)Ar}$  (19),  $\text{ArCHOHC(O)Ar}$  (51),  $\text{Ar}_2\text{COHCHOHAr}$  (67),  $\text{Ar}_2\text{COHC(O)Ar}$  (52),  $\text{ArC(O)CH}_2\text{OH}$  (68),  $\text{Ar}_2\text{C(R)OR}$  (22),  $\text{Ar}_2\text{C(R)OH}$  (69).

Los rendimientos relativos son muy dependientes de la naturaleza del derivado litiado, el medio de reacción, la temperatura, el estado de agregación del reactivo, etc. La tabla 2.5 muestra algunos ejemplos representativos.

Una tendencia notable es el mayor  $\Delta\lambda$  de las reacciones de fenil-litio en THF y hexano con respecto a la llevada a cabo en éter. En estos dos primeros casos, la distribución de productos es similar (tabla 2.5), y la mayor diferencia con el último caso es la menor producción de 66 en éter, y la obtención en su lugar de 68. Por otra parte, la reacción en fase sólida, donde sólo se obtiene 66, produce un ensanchamiento moderado. Estos resultados indican que existe un intermediario paramagnético que da lugar a 66 por hidrólisis, pero no parece serlo el que da lugar a 68.

TABLA 2.5. Reacción de aril-litios con CO. Principales productos obtenidos.

RLi	[RLi]	condiciones	% de conversión								
			66	18	19	51	67	52	68	22 <sup>a</sup>	69 <sup>b</sup>
	M										
PhLi	0.70	éter/-78°C	7	26						40	
		sólido/110°C	94								
	0.50	THF/25°C	31	18		16	10	17			
		hexano/25°C	53	23			14				
0.50	THF/n-BuBr/-78°C				20					80	
NafLi <sup>c</sup>	0.40	THF/25°C		30	70						
	0.40	éter/25°C		55	38						
	0.40	THF/s-BuBr/25°C		12	39					29	
MesLi <sup>d</sup>	0.70	THF/25°C			93						

<sup>a</sup>R = s-BuBr. <sup>b</sup>R = n-BuBr. <sup>c</sup>Naf = 1-naftil. <sup>d</sup>Mes = mesitil.

Además, como el  $\Delta\nu$  de la reacción en fase sólida es menor que hexano, es lógico suponer que 18 ó 67, ambos productos de la citada reacción, también se producen a partir de un intermediario paramagnético.

Por otra parte, la reacción de fenil-litio en presencia de haluros de alquilo no produce ensanchamiento, lo cual podría indicar que ni el carbinol ni la benzoína, 51, provienen de intermediarios radicalarios. Además, la carbonilación de mesitil-litio, que sólo da lugar a la dicetona correspondiente, 19, produce un ensanchamiento pequeño de las señales y una coloración tenue de la mezcla de reacción. Por otra parte, el agregado de haluro de alquilo a una mezcla de reacción PhLi\CO luego de finalizada la misma produce una disminución de 50% en el ensanchamiento de la señal de los C $\alpha$  de THF. La carbonilación de 1-naftil-litio en presencia de bromuro de s-butilo no produce ensanchamiento, aunque también da lugar a la di-1-naftil cetona, 5 (18 en la tabla 2.5), además de 1,1'-dinaftoilo, 6 (19 en la tabla 2.5), y el éter correspondiente (tabla 2.5). Esto indica que quizá se transfiera el electrón desapa-

reado al haluro de alquilo, el cual puede dar lugar a una especie diamagnética por acoplamiento:



Se ha observado la presencia de octano en la reacción de fenil-litio con 1,4-dibromobutano, aunque es cierto que éste puede provenir también del intercambio metal-halógeno y posterior acoplamiento con el haluro de alquilo.

También puede observarse en la tabla 2.4 que la concentración estimada de radicales ( $[\text{R}\cdot]$ ) para la reacción 1-naftil-litio\text{CO}, es aproximadamente un 15% de la concentración de reactivo organolítico ( $[\text{R}\text{Li}]_{t_2}$ ). Así, para  $[\text{R}\text{Li}]_{t_2} = 1.12$ , es  $[\text{R}\cdot] = 0.17$ . Este resultado coincide aproximadamente con la concentración final del cetilo de la di-1-naftilcetona, si éste estuviera presente al final de la reacción, ya que el rendimiento de di-1-naftilcetona es aprox. del 30%, por lo que para una concentración inicial de 1-naftil-litio = 1.12 M, su concentración final será:  $(1.12/2) \cdot 0.3 = 0.17$  M.

## REFERENCIAS

- ABBOUD, L. M.; Auhmani, A.; Bitar, H.; El Mouhtadi, M.; Martin J.; Rico M.; 1987, J. Am. Soc. Chem., 109, 1332.
- ASHBY, E. C.; Bowers Jr., J. R.; 1981, J. Am. Chem. Soc., 103, 2242.
- ASHBY, E. C.; Park, W. S.; Goel, A. B.; Su, W.; 1985, J. Org. Chem., 50, 5184.
- ASHBY, E. C.; Argyropoulos, J. N.; 1986a, J. Org. Chem., 51, 3593.
- ASHBY, E. C.; Argyropoulos, J. N.; 1986b, J. Org. Chem., 51, 472.
- CANET, D.; Levy, G. C.; Peat, I. R.; 1975, J. Magn. Reson., 18, 199.
- DOESCHER, R. N.; Wheland, G. W.; 1934, J. Am. Chem. Soc., 56, 2011.
- EATON, D. R.; Phillips, W. D.; 1965, Adv. Magn. Res., 1, 103.
- GUNTHER, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D.; 1987, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 26, 1212.
- HARDER, S.; Boersma, J.; Brandsma, L.; Van Mier, G. P. M.; Kanters, J. A.; 1989, J. Organomet. Chem., 364, 1.
- JACKMAN, 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.
- KALLMAN, N.; Collum, D. B.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 7466.
- KAPTEIN, R.; 1972, J. Am. Chem. Soc., 94, 6262.
- KURMANEWICZ, J.; Jurch Jr., G. R.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 5038.
- MARUYAMA, K.; Katagiri, T.; 1986, J. Am. Chem. Soc., 108, 6263.
- NEWCOMB, M.; Durchill, M.; 1984, J. Am. Chem. Soc., 106, 8276.
- NEWCOMB, M.; Sanchez, R. M.; Kaplan, J.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 1195.
- NUDELMAN, N. S.; Outumuro, P.; 1982, J. Org. Chem., 47, 4347.
- NUDELMAN, N. S.; Doctorovich, F.; 1990a, Mag. Res. Chem., 28, 576.
- NUDELMAN, N. S.; Doctorovich, F. A.; Amorin, G.; 1990b, Tetr. Lett., 31, 2533.
- QUIN, Z. W.; Grant, D. M.; Puigmire, J.; 1982, J. Am. Chem. Soc., 104, 2747.
- SASS, M.; Ziessow, D.; 1977, J. Mag. Res. 25, 263.

- SCRETTAS, C. G.; Micha-Screttas, M; 1981, J. Org. Chem., 46, 993.
- SCRETTAS, C. G.; Micha-Screttas, M; 1983a, J. Phys. Chem., 87, 3844.
- SCRETTAS, C. G.; Micha-Screttas, M; 1983b, J. Org. Chem., 48, 153.
- SCRETTAS, C. G.; Micha-Screttas, M; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 7573.
- SWIFT, T. J.; 1973, 'NMR of Paramagnetic Molecules', Cap. 2, La Mar, G. N.; Horrocks, W. D.; Holm, R. H. (Editores), Acc. Press, N. Y.
- TANAKA, J.; Nojima, M; Kusabayashi, S.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 3391.
- THOMAS, R. D.; Ellington, D. H.; 1989, Mag. Res. Chem., 27, 628.
- VITALE, A. A.; 1981, Tesis Doctoral, UBA, p. 108.
- WARD, H. R.; 1967, J. Am. Chem. Soc., 89, 5518.
- WEHMAN, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Ernsting, J.-M.; Grove, D. M.; Van Koten, G.; 1988, J. Organomet. Chem., 353, 133.
- YAMATAKA, H.; Kawafuji, Y.; Nagareda, K.; Miyano, N.; Hanafusa, T.; 1989, J. Org. Chem., 54, 4706.





## CAPITULO 3

ESTUDIO DE INTERMEDIARIOS  
DE REACCION POR RESONANCIA  
PARAMAGNETICA ELECTRONICA



## INTRODUCCION

La resonancia paramagnética electrónica (RPE), también llamada resonancia de spin electrón (RSE), es una rama de la espectroscopía que se aplica específicamente a moléculas que poseen electrones desapareados. Por esa causa, su uso en Química Orgánica no está tan generalizado como el de otras técnicas espectroscópicas (RMN, UV, IR). Sin embargo, la RPE provee al químico orgánico una herramienta única para el estudio de radicales libres. A continuación se describen someramente los principios básicos y las aplicaciones más comunes en química orgánica.

### PRINCIPIOS DE LA RESONANCIA PARAMAGNETICA ELECTRONICA [CARRINGTON, 1963]

Un electrón libre tiene spin  $S=1/2$  y por tanto puede existir en dos estados de igual energía, es decir, degenerados. Esta degenerancia se pierde únicamente por aplicación de un campo magnético externo, de lo cual resultan dos niveles separados, caracterizados por los números cuánticos de spin  $M_s = -1/2$  ó  $+1/2$ . El nivel de menor energía corresponde al alineamiento del momento magnético de spin electrónico con el campo externo; el superior corresponde al antiparalelo (fig. 3.1(a)). La separación entre niveles es igual a  $g\beta_e H$ , donde  $H$  es la fuerza del campo magnético aplicado,  $\beta_e$  es el magnetón de Bohr, y  $g$  es una constante adimensional igual a 2.0023 para el electrón libre.

La aplicación de un campo de radiofrecuencia de la frecuencia ( $\nu$ ) apropiada, causa un cambio en la orientación del spin electrónico, y la transición resultante se detecta como una absorción de energía del campo de radiofrecuencia. En la práctica, los espectrómetros de RSE se operan a una frecuencia fija (comúnmente 9000 Mc/seg.) y la fuerza del campo magnético aplicado se ajusta al valor requerido para una transición de resonancia. Por esta razón se acostumbra a medir la separación

de las líneas de absorción en gauss (G). La condición de resonancia es  $h\nu = g\beta.H$ , y en cualquier caso particular el campo magnético requerido está determinado por el valor de  $g$ . Para un electrón desapareado en un radical libre orgánico el valor de  $g$  es siempre muy cercano al valor del electrón libre. En otros casos, por ejemplo para iones de metales de transición que poseen electrones  $d$  con spines desapareados, el valor de  $g$  puede ser completamente diferente.

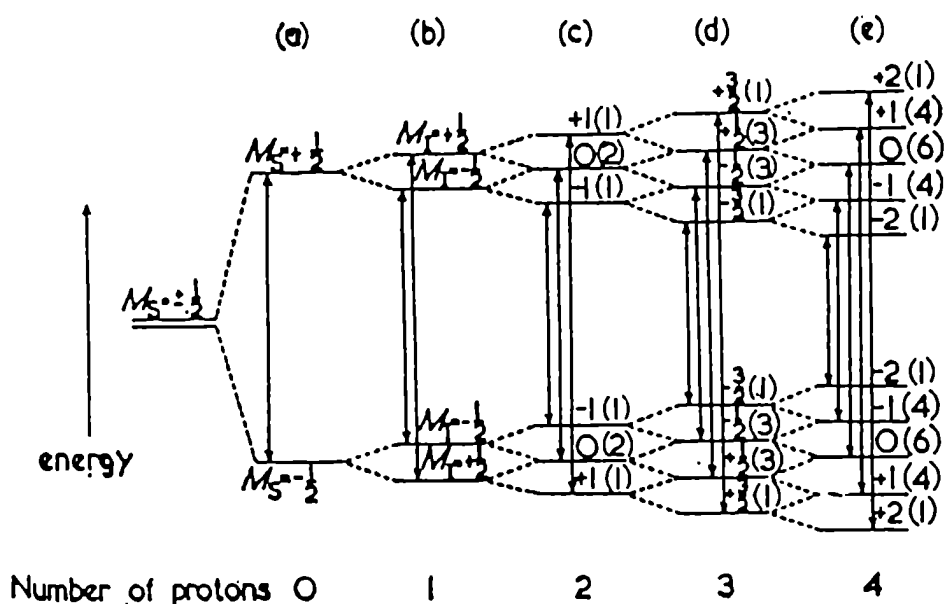


FIG. 3.1. Niveles de energía hiperfinos resultantes de la interacción de un electrón desapareado con diferentes números de protones equivalentes. Cada número entre paréntesis indica la degenerancia del nivel al cual se refiere. Las flechas verticales muestran las transiciones de RSE permitidas.

El hecho que hace particularmente útil al espectro de RPE es su estructura hiperfina, que se produce por interacciones entre el electrón desapareado y los núcleos magnéticos de la molécula. Por ejemplo, el núcleo del protón tiene un spin  $I = 1/2$  con un momento magnético resultante que puede alinearse paralelo o antiparalelo al momento magnético de spin electrónico. En el caso del átomo de hidrógeno, que posee un electrón y un protón, hay dos orientaciones posibles del spin nuclear asociada con

cada orientación del spin electrónico, dando un total de cuatro niveles que tienen diferentes energías en presencia de un campo magnético (fig. 3.1(b)). Cada uno de los 4 niveles puede ser caracterizado por dos números cuánticos,  $M_s$  ( $\pm 1/2$ ) y  $M_I$  ( $\pm 1/2$ ), los números cuánticos de spin electrónico y spin nuclear, respectivamente. Las transiciones de resonancia permitidas son aquellas en las cuales el spin nuclear no varía ( $M_s = \pm 1$ ,  $M_I = 0$ ), por lo que el espectro del átomo de hidrógeno consta de 2 líneas. Estas son de igual intensidad porque las diferencias de energía entre los niveles de igual  $M_s$  pero diferente  $M_I$  son tan pequeñas, que sus poblaciones a temperatura ambiente son prácticamente iguales.

Construyendo el diagrama de niveles de energía para un sistema en el cual el electrón desapareado interactúa con un número de protones simétricamente equivalentes, se puede deducir rápidamente las reglas que gobiernan el número y la intensidad de las líneas. El procedimiento consiste en considerar por turno el desdoblamiento debido a cada protón. Así, para el caso de dos protones equivalentes, extendemos el diagrama de niveles de energía (fig. 3.1(c)). Cada nivel de spin electrónico se subdivide en tres subniveles, de los cuales el central se encuentra doblemente degenerado. Para esta situación, el espectro constaría de tres líneas con intensidades relativas 1:2:1. Obviamente se puede continuar extendiendo el diagrama de niveles energéticos indefinidamente. La figura 3.1 llega hasta cuatro protones, en cuyo caso cada nivel se desdobra en cinco subniveles de degenerancias 1,4,6,4,1, por lo que un espectro de un radical con cuatro protones tendrá cinco líneas de intensidades relativas 1:4:6:4:1, por ejemplo, el anión de la p-benzosemiquinona,  $(OC_6H_4O)^{\cdot-}$ . Es decir que la interacción de un electrón con n protones equivalentes dará lugar a (n+1) líneas hiperfinas, cuyas intensidades relativas son proporcionales a los coeficientes de un binomio elevado a la n. Más generalmente, la interacción con n núcleos cualesquiera dará lugar a  $(2nI+1)$  líneas, donde I es el spin del núcleo correspondiente. Las líneas se encuentran igualmente espaciadas, y la separación entre dos líneas, medida en gauss, es la

constante de acoplamiento hiperfino ("a" ó "hfsc").

Mc Connell [Mc CONNEL, 1956] encontró la relación  $a_H = Q\epsilon$ , donde  $\epsilon$  es la densidad electrónica de spin desapareado en un dado átomo de carbono,  $a_H$  es la constante de acoplamiento debida al núcleo protónico adyacente, y Q es una constante, que vale usualmente entre 22.5 y 30 G. Esta relación es el puente entre los estudios experimentales y teóricos, ya que  $a_H$  puede medirse del espectro, y  $\epsilon$  puede calcularse teóricamente por algún método semiempírico.

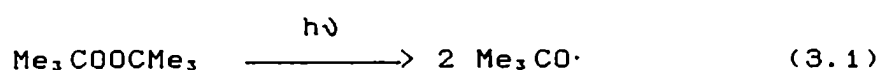
El análisis experimental de un espectro de RPE de un radical consiste en determinar la constante de desdoblamiento hiperfino para cada tipo de protón (u otro núcleo magnéticamente activo) de la molécula. Una vez que se obtienen esas constantes, puede reconstruirse el espectro, y compararlo con el experimental. En la práctica, este proceso puede realizarse por prueba y error. Si el espectro es simple, como el del anión de la p-benzosemiquinona, el análisis es muy sencillo. Otros espectros, como veremos luego, pueden ser mucho más complicados, con mayor cantidad de líneas y superposición de algunas de ellas, lo cual distorsiona sus intensidades. Además, puede haber desdoblamientos debidos a otros núcleos magnéticos como  $^{14}\text{N}$  ó  $^7\text{Li}$  (que es nuestro caso), que al tener un número de spin mayor que 1/2 dan lugar a tripletes o cuádrupletes, lo cual complica mucho más el espectro. Agregado a esto, si no se conoce perfectamente de antemano la estructura de la molécula, deberá ensayarse por prueba y error también la cantidad de núcleos pertenecientes a cada tipo, lo cual vuelve el problema extremadamente difícil.

## APLICACIONES

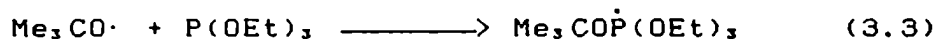
A continuación mencionaremos algunas de las aplicaciones de la espectroscopía RPE en química orgánica [GRILLER, 1980].

La espectroscopía RPE puede utilizarse en forma similar a la UV, para determinar concentraciones de radicales en soluciones muy diluidas ( $10^{-5}$  -  $10^{-6}\text{M}$ ). La ventaja de la RPE es que permite la detección directa de radicales alquílicos simples que

no pueden detectarse ópticamente debido a la longitud de onda corta a la que absorben. Por ejemplo, pudo determinarse así la constante de velocidad para la abstracción de hidrógeno por parte del radical t-butoxilo (ecs. 3.1 y 3.2), por flash fotólisis, utilizando RPE para detectar el aumento de concentración de radicales alquílicos derivados de la abstracción de hidrógeno al ciclopentano.



También puede citarse la determinación de fosforanilos en las reacciones de fósforo trivalente con radicales, por ejemplo en la fotólisis de una solución que contenía peróxido de di-t-butilo y fosfito de trietilo, se observó el espectro RPE de t-butoxitrietoxifosforanilo (ec. 3.3).



Los espectros RPE de los radicales fosforanilo dan información detallada de sus estructuras y de la ubicación del electrón desapareado, lo cual permite estudiar las velocidades y mecanismos de intercambio de ligandos.

Otra utilidad es la determinación de constantes de velocidad para reacciones radicalarias unimoleculares, las cuales pueden utilizarse, si sus velocidades son conocidas, como "relojes" para medir la velocidad de otras reacciones radical-molécula.

Desde luego, estos son sólo algunos ejemplos, pero la utilidad de la espectroscopía RPE se extiende a la elucidación estructural de casi cualquier radical libre o complejo paramagnético, y la determinación de las constantes de velocidad de la mayoría de las reacciones en que intervienen éstos, las cuales día a día parecen existir en mayor número. Además, puede utilizarse para la determinación de afinidades electrónicas [STEVENSON, 1986], y entalpías de transferencia electrónica y solvatación [STEVENSON, 1981]. En combinación con técnicas calorimétricas puede obtenerse un cuadro completo de los parámetros termodinámicos que controlan las estabilidades de los radicales libres.

## ESTUDIOS DE LA REACCION DE CARBONILACION

Habiéndose determinado por RMN la presencia de radicales en cantidades apreciables en la carbonilación de aril-litios, el objetivo del presente trabajo era confirmar lo anterior por RPE y, de ser posible, elucidar las estructuras de los intermediarios paramagnéticos. Estos intermediarios son estables en la mayoría de los casos, por lo que las mezclas de reacción pudieron ser transportadas a Mar del Plata para realizar allí las determinaciones. En la mayoría de los casos, se realizaron las reacciones "in situ" y se comprobó que no ocurrieron variaciones considerables en las señales durante el transporte.

### 1-NAFTIL-LITIO

En primer lugar se disolvió el 1-naftil-litio, **11**, en THF, determinándose inmediatamente el espectro de la mezcla, lo cual dio lugar a una señal muy débil. Luego de unos 30' se observó que la señal comenzaba a aumentar bruscamente. De todos modos, aún a los 90' la señal no era detectada a las modulaciones y amplificaciones utilizadas habitualmente para determinar radicales en la reacción de carbonilación de **11** (ver más adelante). Luego de tres horas de haber realizado la disolución se obtuvo un espectro "limpio" (fig. 3.2). Se intentó determinar las constantes del espectro utilizando un programa computacional del proyecto Seraphim ideado para tal fin. El método, como mencionamos anteriormente, consiste en medir los posibles valores de las constantes hiperfinas a partir del dibujo del espectro, y luego simularlo en computadora, introduciendo estas constantes y la cantidad de hidrógenos correspondiente a cada una. Si el espectro simulado no es igual al experimental, se reintroducen otras constantes, ya sea obtenidas a partir del dibujo o por ligera variación de las anteriores, ya que la forma de los espectros varía notablemente con pequeñas variaciones en los valores de las constantes hiperfinas. Se continúa por este método de prueba y error hasta que se consigue simular el espectro experimental.



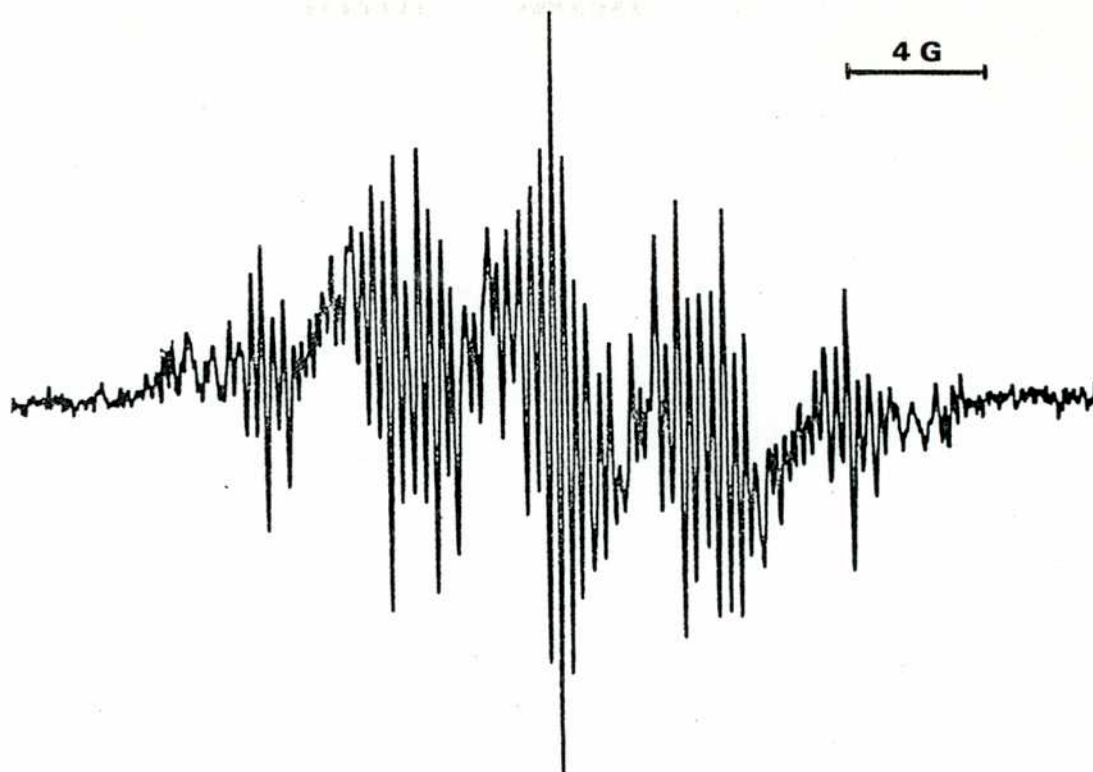


FIG. 3.2. Reacción 1-naftil-litio\THF. RPE de la mezcla de reacción (25°C).

Así, para la reacción de 1-naftil-litio con THF se obtuvo un espectro similar al experimental para las constantes hiperfinas 4.40 G (4 H), 0.60 G (4 H), y 0.36 G (4 H). Esto podría, por ejemplo, corresponder a una mezcla del anión radical de naftaleno, 12, con algún otro radical libre. Sin embargo, el espectro de 12 litiado presenta las constantes 4.792 G (H  $\alpha$ ), 1.788 G (H  $\beta$ ), y 1.213 G ( $^7\text{Li}$ ), en dioxano [IWAIZUMI, 1968]. Las constantes de los hidrógenos no varían mucho con el solvente; sí lo hacen las correspondientes al metal. Así, en DMF las constantes son 4.906 G (H  $\alpha$ ) y 1.812 G (H  $\beta$ ), y no se observa la constante correspondiente al  $^7\text{Li}$  [ATHERTON, 1961]. Tampoco varían demasiado las constantes de los hidrógenos al variar el catión: 12 con sodio como contraión presenta las constantes 4.95 G (H  $\alpha$ ), 1.865 G (H  $\beta$ ) y 1.27 G ( $^{23}\text{Na}$ ) en dioxano.

De lo anterior podemos concluir que 12 no parece intervenir en el espectro mencionado.

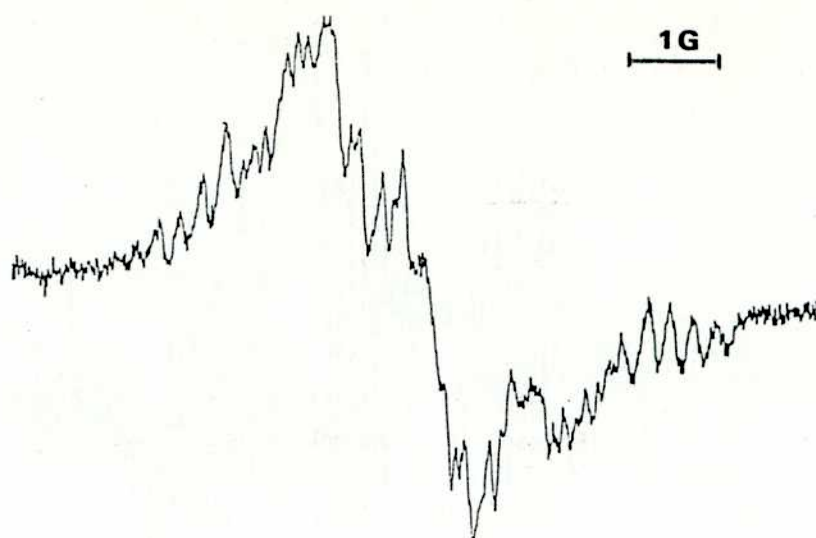


FIG. 3.3. RPE del cetilo litiado de 1,1'-dinaftoilo (THF, 25°C).

También se determinó el espectro del anión radical litiado de 1,1'-dinaftoilo, 7, obteniéndose en repetidos intentos llevados a cabo con distintas concentraciones, un espectro de señales muy poco resueltas (fig. 3.3). Esto puede deberse a una gran cantidad de líneas superpuestas, ya que 7 tiene 7 pares de hidrógenos equivalentes, lo cual da lugar a 7 constantes de acoplamiento hiperfino. Cada par de hidrógenos da lugar a 3 señales, cada una de las cuales se desdobla a su vez en 3 debido a otro de los pares. Así, obtenemos  $3^7 = 2.187$  líneas, y si además el  ${}^7\text{Li}$  de spin  $3/2$  también produce partición como en el caso de 12, esto debe multiplicarse por  $(2(3/2)+1)$ , es decir que tendremos casi 9.000 líneas en los 10 G que ocupa el espectro. Es decir que habrá una línea cada  $10\text{ G}/9.000 = 5 \cdot 10^{-3}$  G en el mejor de los casos. Esto está muy por debajo del límite de resolución del equipo ya que en las condiciones en que realizamos las mediciones, no se observa separación entre líneas cuya distancia entre sí sea menor a 0.05-0.1 G.

La carbonilación de 1-naftil-litio, 11, en THF, también dió lugar a un espectro de RPE que no pudo ser resuelto, probablemente debido a las mismas razones expuestas anteriormente (fig. 3.4).

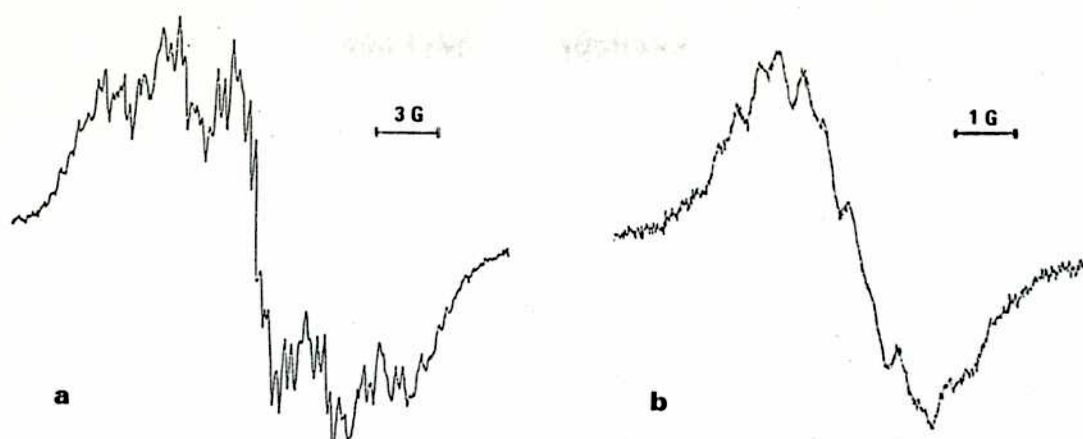


FIG. 3.4. Reacción 11\CD. RPE obtenidos para [11]:  
 a) @  $10^{-5}$  M y b) @  $10^{-6}$  M.

En este caso se observó una variación en el ancho de los espectros y la intensidad de sus señales al variar la concentración: para una mayor concentración (@  $10^{-5}$  M) el ancho es de 30 G (fig. 3.4a), al diluir (@  $10^{-6}$  M) disminuye a 10 G pero la intensidad de la señal aumenta 8 veces (fig. 3.4b). A concentraciones intermedias el espectro observado parece ser la suma de ambos. Esto indica que la muestra es una mezcla en equilibrio de especies paramagnéticas, y que al diluir se forma un radical a expensas del otro. Si bien el THF utilizado se seca cuidadosamente antes de usar, siempre pueden quedar trazas de agua: ésta puede convertir un di-radical en un mono-radical.

#### FENIL-LITIO

Se determinó el espectro correspondiente a la mezcla de reacción fenil-litio\CO realizada a  $110^{\circ}\text{C}$  en THF. En este caso se obtuvo un espectro intenso de unos 30 G de ancho, el cual no pudo ser resuelto. El único producto de esta reacción es la  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 2, cuyo cetilo litiado presenta 6 constantes de acoplamiento hiperfino y una relación de hidrógenos 4:4:2:2:2:1, lo cual teniendo en cuenta al  $^7\text{Li}$  significa que producirá un espectro teórico de 5.400 líneas, es decir una línea cada  $6 \cdot 10^{-3}$  G, lo cual nuevamente está muy por debajo del límite de resolución del equipo. Además, el espectro correspondiente al patrón preparado a partir de 2 y litio tampoco pudo ser obtenido con buena resolución.

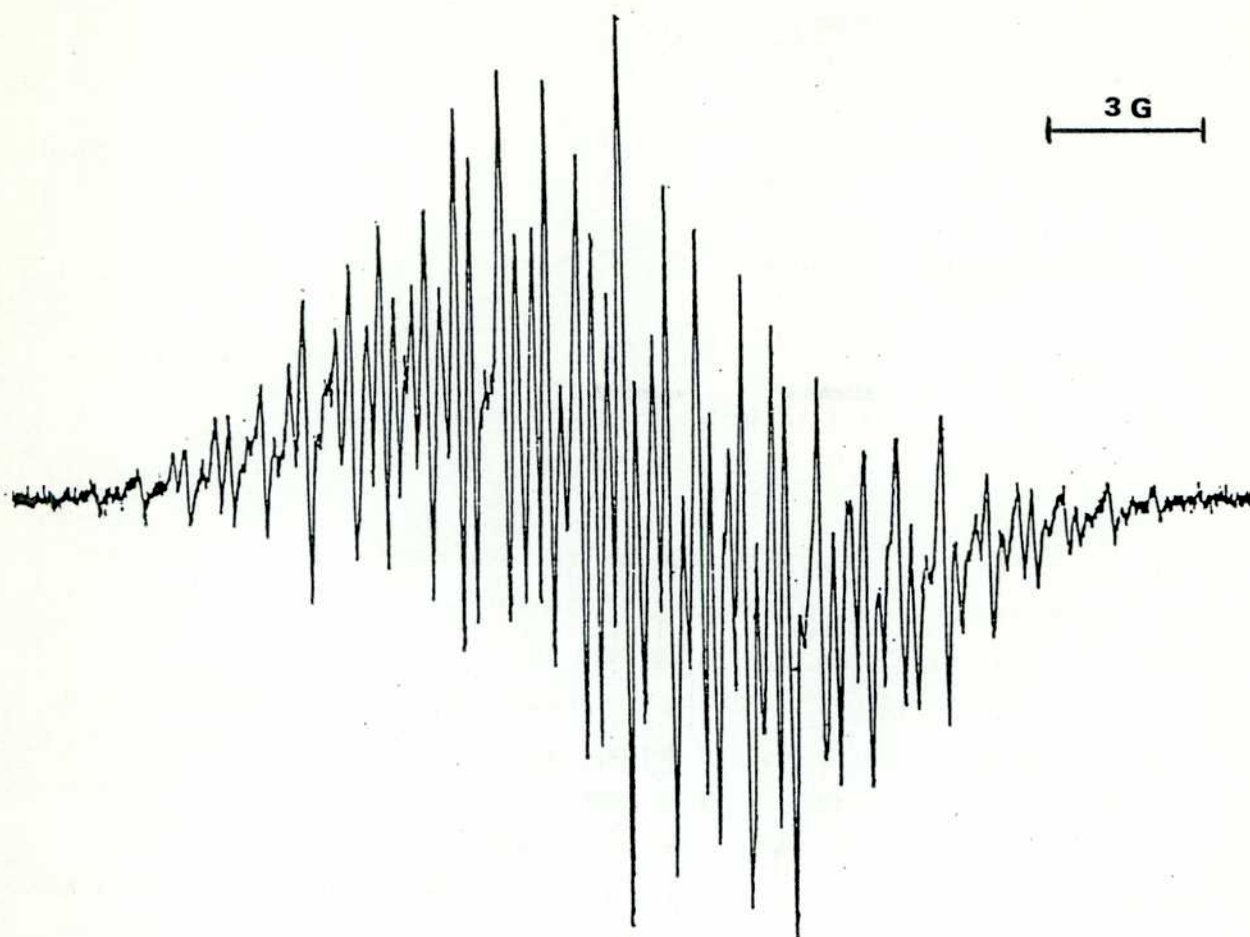


FIG. 3.5. Carbonilación de PhLi. RPE de la reacción llevada a cabo en THF (25°C) y en Et<sub>2</sub>O (-78°C).

También se determinaron los espectros de las mezclas de reacción fenil-litio\CO realizadas en THF a temperatura ambiente, y en éter etílico a -78°C [NUDELMAN, 1990a]. Ambos espectros se determinaron en THF a 25°C (en el segundo caso se evaporó el éter de la mezcla de reacción), obteniéndose el mismo espectro en ambos casos, con buena resolución (fig. 3.5).

La simulación del espectro, tanto con el programa del proyecto Seraphim (fig. 3.6) como con el programa desarrollado por Joela [JOELA, 1987] (fig. 3.7a), dió lugar a un espectro muy similar para las siguientes constantes: 3.38 G (2H), 2.72 G (4H), 1.02 G (4H) (tabla 3.3, al final del capítulo).

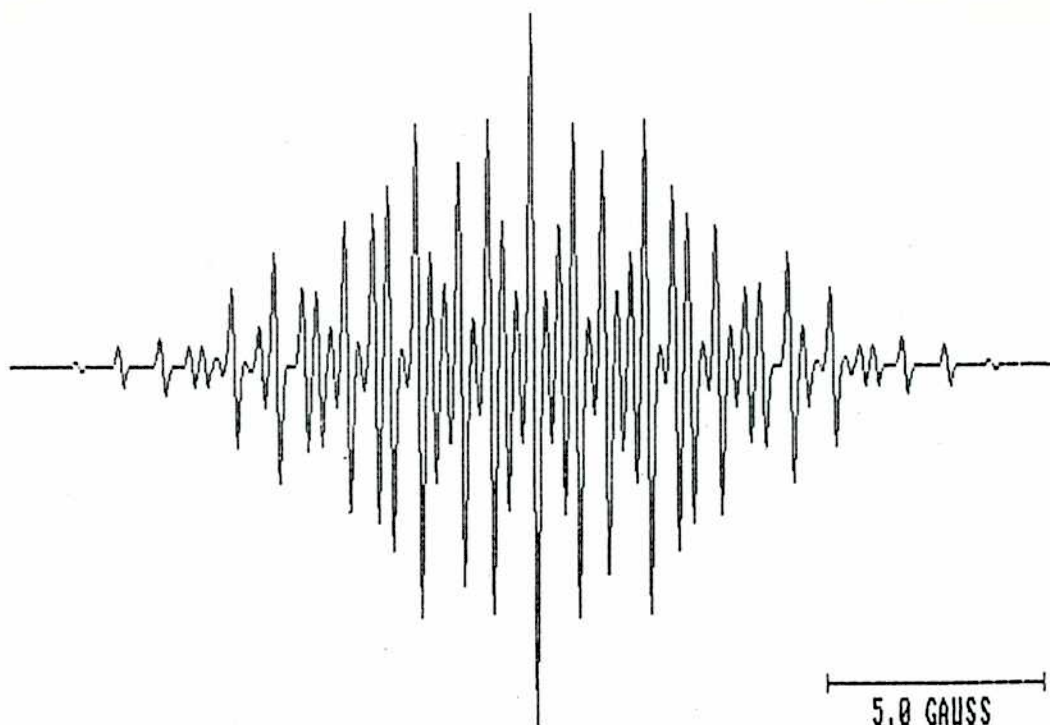


FIG. 3.6. Carbonilación de PhLi. RPE simulado de la mezcla de reacción (THF, 25°; Et<sub>2</sub>O, -78°C).

Puede observarse en la figura 3.6 que la única diferencia importante con el espectro experimental es la curvatura que posee éste último, que se encuentra como montado sobre una senoide. Esto puede deberse a la presencia de otros radicales en la mezcla de reacción. Además, se observa comparando el espectro de barras obtenido experimentalmente con el simulado (figs. 3.7a y 3.7b) que ambos son prácticamente iguales tanto en separación entre líneas como en intensidad relativa de las mismas.

Ahora bien, ¿a qué intermediario corresponde este espectro? Hay sólo dos productos en estas reacciones que poseen una relación de hidrógenos 4:4:2 (ver tabla 2.5): la benzoína, 4, y la benzofenona, 13. Sin embargo, la reacción PhLi\CO en éter no da lugar a 4, lo cual descarta en principio al intermediario 14.

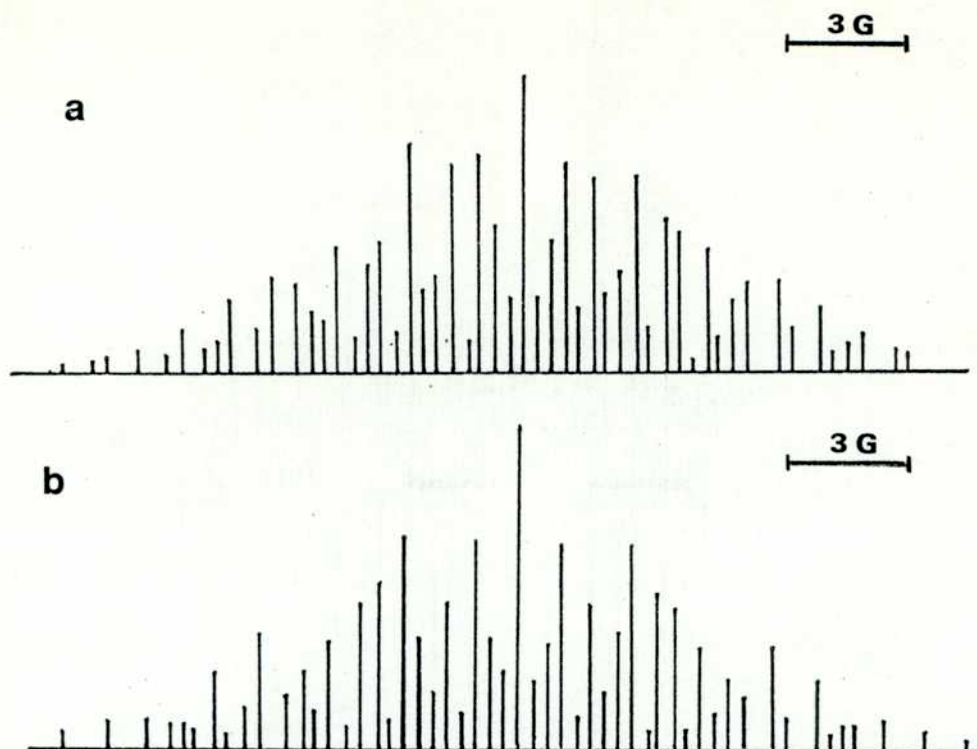


FIG. 3.7. Carbonilación de PhLi. RPE de barras de la mezcla de reacción (THF, 25°C), (Et<sub>2</sub>O, -78°C). a) Experimental; b) Simulado.



En cambio, si se obtiene una pequeñísima cantidad de bencilo (<1%), el cual podría provenir de su correspondiente cetilo, 15, o de 14 por pérdida de dos electrones. Las constantes hiperfinas correspondientes a 15 son 0.97 G (H<sub>o</sub>-, H<sub>p</sub>-) y 0.39 G (H<sub>s</sub>-) [MARUYAMA, 1986] (tabla 3.3), las cuales son completamente diferentes a las obtenidas por simulación de la mezcla de reacción. Por otra parte, una concentración de intermediario correspondiente a un rendimiento del 1% no puede explicar de ninguna manera los ensanchamientos correspondientes a la reacción PhLi/CO (éter) que se observan en la tabla 2.4; esto descarta también al intermediario 14.

Otra razón para descartar a 14: hemos realizado un cálculo de las densidades electrónicas de 14 y 15 para así obtener las constantes hiperfinas por medio de la relación de Mc Conell (a=Q.ρ).

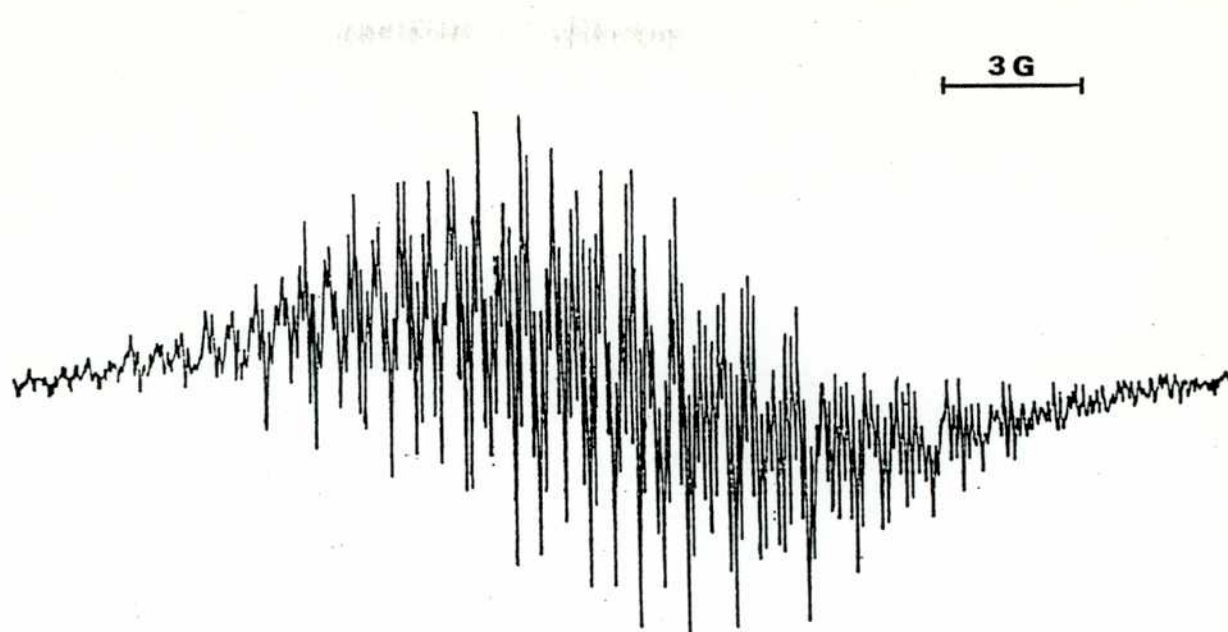
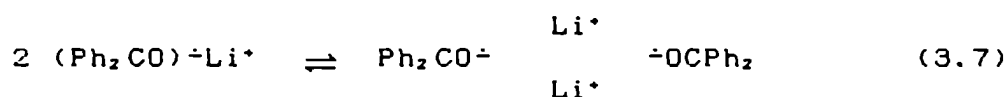


FIG. 3.8. RPE de Ph<sub>2</sub>CO·Li<sup>+</sup>.

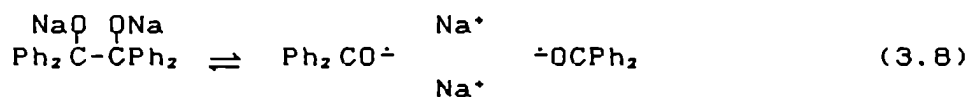
Los cálculos se realizaron con el programa PCMODEL, el cual utiliza el campo de fuerzas MMX [ALLINGER, 1977; 1980]; el MMP1 [PROFETA, 1981] realiza el cálculo del sistema pi. Las constantes así obtenidas ( $Q = 23$  G) son las siguientes: 2.02 G ( $H_{p-}$ ), 1.35 G ( $H_{o-}$ ) y 0.19 G ( $H_{m-}$ ) para el cetilo de la benzofenona, **1**, y 3.60 G ( $H_{p-}$ ), 0.77 G ( $H_{o-}$ ) y 0.91 G ( $H_{m-}$ ) para **14** (tabla 3.3). Obsérvese que si bien para **1** los valores no coinciden exactamente con los experimentales (el cálculo no tiene en cuenta los efectos de solvente), muestran claramente la tendencia  $a_{p-} > a_{o-} > a_{m-}$ . Si bien las posiciones o- y p- son equivalentes desde el punto de vista de la resonancia, el electrón prefiere alejarse de la zona de mayor densidad electrónica cercana al oxígeno. En el caso de **14**, el orden se invierte ( $a_{p-} > a_{m-} > a_{o-}$ ) debido a la gran densidad electrónica existente en la zona que se encuentra entre los dos anillos benzenicos (recordemos que **14** es un trianión). Esto descarta definitivamente a **14**, ya que en el espectro experimental es  $a_{o-} > a_{m-}$ . Un cálculo realizado con el método de Hückel, si bien no da buenos valores para las constantes, confirma la tendencia antedicha.

Descartados entonces **14** y **15**, se considera la posibilidad de **1** como intermediario. Se determinó el espectro de **1**

en THF (fig. 3.8), el cual como puede verse es más complejo que el obtenido para la mezcla de reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$  (fig. 3.5). Se intentó una simulación del mismo, pero no se pudo obtener un espectro igual al experimental. La imposibilidad de simular bien el espectro puede deberse a varios factores: en primer lugar, la gran cantidad de líneas, debido especialmente a la constante de  $^7\text{Li}$ . Una pequeña variación en las constantes produce grandes cambios en el espectro. En segundo lugar, el espectro cambia luego de un tiempo si **1** se encuentra en exceso de litio [REDDOCH, 1965], debido a la incorporación de un segundo contraión, formando la especie  $\text{Ph}_2\text{CO}^-(\text{Li}^+)_2$ , cuyas constantes hiperfinas son distintas a las de **1** (ver tabla 3.1). Esto puede explicar las diferencias que hemos observado entre los espectros de **1** recién preparado y algunos días después de su preparación. Por último, y esto sea quizá lo más importante, **1** existe en solución en equilibrio con un dímero paramagnético [HIROTA, 1964a]:



Los carbonilos son colineales y están puenteados por dos cationes que se encuentran fuera del eje [HIROTA, 1960]. Hirota observó para el cetilo de la benzofenona, **16**, con sodio como contraión, una superposición compleja de monómero más dímero en solventes polares. La adición de pequeñas cantidades de benzofenona, **13**, ensancha sólo las líneas del monómero, y la adición de un exceso de **13** colapsa el espectro del monómero a 4 líneas, dejando bien resuelto el espectro del dímero (fig. 3.9). En solventes no polares existe un equilibrio entre pinacolato y el dímero paramagnético [HIROTA, 1964b]:



Al evaporar el éter en que se encuentra el cetilo y agregar un solvente no polar disminuye la absorción UV; al reintroducir el éter ésta se recupera.



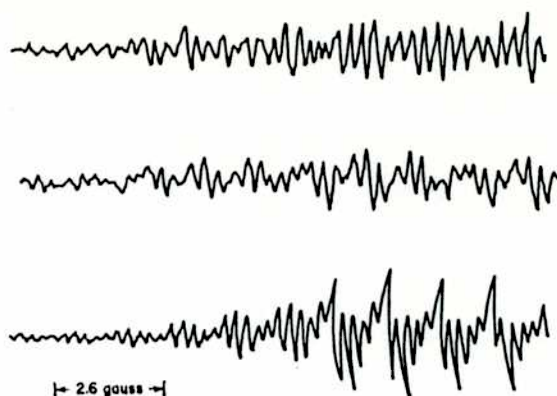


FIG. 3.9. RPE de  $\text{Ph}_2\text{CO}\cdot\text{Na}^+$  en MeTHF. a) Sin exceso de  $\text{Ph}_2\text{CO}$ ; b) exceso de  $\text{Ph}_2\text{CO} = 2 \cdot 10^{-2}$  M; c) exceso de  $\text{Ph}_2\text{CO} = 1.5$  M.

Además, Ayscough tropezó con problemas al intentar la simulación del espectro de **1** [AYSCOUGH, 1963]. Mientras obtiene sin problemas las constantes hiperfinas correspondientes a **16** con sodio y potasio como contraiones, no logra asignarlas cuando el contraión es litio. No encuentra cambios en el espectro al variar la temperatura entre  $-50$  y  $60^\circ\text{C}$ , por lo que supone que la especie en cuestión no contiene litio. Concluye que posee más hidrógenos que los correspondientes a **1**, y encuentra una similitud bastante buena con el espectro experimental para constantes  $2.1$  G (6H) y  $1.3$  G (10H). Tal espectro podría venir de un dímero como  $\text{Ph}_2\text{CO}\cdot\text{Ph}_2\text{CO}^\cdot$ , formado por condensación de una molécula de cetilo y una de benzofenona.

Por otra parte, la existencia de un equilibrio monómero-dímero en solución es una explicación plausible para la diferencia entre los espectros de **1** en THF determinados por Ashby [ASHBY, 1986] (fig. 3.10), Screttas [SCRETTAS, 1978] (fig. 3.11) y nosotros mismos (fig. 3.8).

Reddoch [REDDOCH, 1965] logró hallar constantes de acoplamiento adecuadas para **1** en DME, las cuales según dice son muy similares a las de **1** en THF:  $3.5366$  G ( $\text{H}_p$ -),  $2.7126$  G ( $\text{H}_o$ -),  $0.9386$  G ( $\text{H}_a$ -),  $0.6736$  G ( $^7\text{Li}$ ). Podemos observar

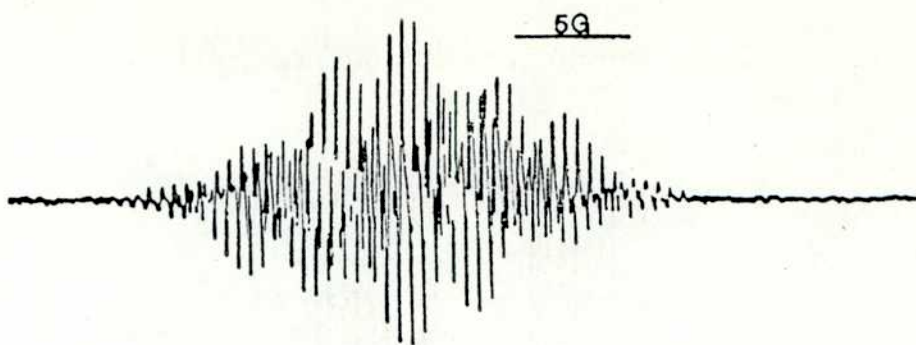


FIG. 3.10. RPE de  $\text{Ph}_2\text{CO}\cdot\text{Li}^+$  producido por reacción de benzofenona con isopropóxido de litio [ASHBY, 1986].

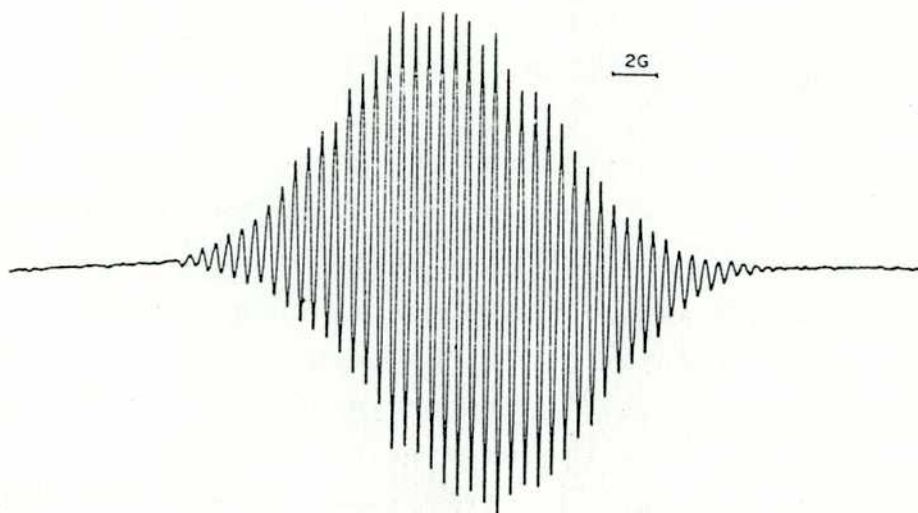


FIG. 3.11. RPE de  $\text{Ph}_2\text{CO}\cdot\text{Li}^+$  producido por fotólisis de  $\text{Ph}_2\text{CHOLi}$  en THF [SCRETTAS, 1978].

en la tabla 3.3 que son muy similares a las constantes obtenidas por simulación de la mezcla de reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$ , (3.38 G ( $\text{H}_p$ -), 2.72 G ( $\text{H}_o$ -) y 1.02 G ( $\text{H}_a$ -)), aunque no se observa la constante correspondiente al  $^7\text{Li}$ . Parece ser que el espectro obtenido de la mezcla de reacción no se debe a 16 apareado con  $^7\text{Li}$  como contraión, sino que se podría tratar de este mismo cetilo apareado con otro contraión. A este último compuesto lo denominaremos 17.

Se han determinado las constantes de acoplamiento hiperfino para el cetilo de la benzofenona con distintos contraiones,

algunas se muestran en la tabla 3.1 [HIROTA, 1962; REDDOCH, 1965].

TABLA 3.1. Constantes de acoplamiento hiperfino de 16 con distintos contraiones.

Metal	hfsc (DME)			Metal (G)
	Hidrógeno (G)			
	p-	o-	m-	
	3.38	2.55	0.85	
K	3.44	2.58	0.86	0.25
Na	3.45	2.60	0.87	1.20
Ba	3.44	2.64	0.93	
Ca	3.46	2.76	0.98	
Mg	3.46	2.87	1.06	0.3
La				2.3
Lu				0.2
Li*	3.536	2.712	0.938	0.673
Li <sub>2</sub> *	3.567	2.855	1.017	1.125

\*Determinado en THF.

Puede observarse en la tabla que las hfsc de 17 son muy cercanos a los valores de 16 con calcio como contraión. Hirota [HIROTA, 1964b] estudió también la dependencia de la longitud de onda de 16 con el contraión (tabla 3.2).

TABLA 3.2. Longitud de onda de absorción de 16 con distintos contraiones (en THF).

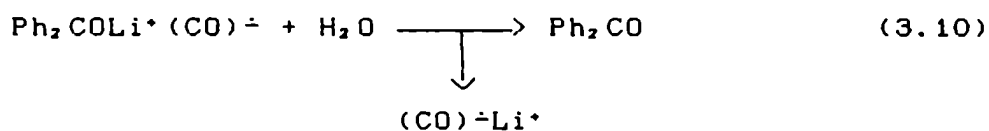
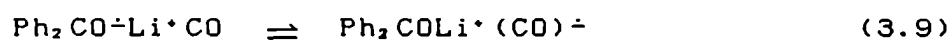
ión	K	Na	Li	Ba	Ca	Mg	La	Sm	Lu
$\lambda_{max}$ (nm)	681	660	638	637	620	605	596	592	598

Se observa en la tabla que el valor correspondiente a 16 con calcio es levemente menor que con litio. En efecto, Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] encontraron en la reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$  que el  $\lambda_{max}$  del radical obtenido (17) era

ligeramente menor que el de 1. En nuestro caso se han obtenido resultados similares: la reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$  (THF, 25°C), da lugar a un espectro UV-visible en el que se observa  $\lambda_{\text{máx}} = 616 \text{ nm}$ , mientras que para 1 en las mismas condiciones se observa un máximo de absorbancia a 638 nm. Nuevamente la mezcla de reacción posee un intermediario cuyo  $\lambda_{\text{máx}}$  es muy similar al del cetilo 16 con  $\text{Ca}^{++}$  como contraión.

De acuerdo con resultados anteriores [VITALE, 1981], el litio puede coordinarse con CO. Podemos postular entonces que 17 posee una estructura en la cual el contraión  $\text{Li}^+$  se encuentra coordinado al monóxido de carbono, es decir que se puede representar de la siguiente forma:  $\text{Ph}_2\text{CO}^-\text{Li}(\text{CO})_n$ . Esto produce un alejamiento del contraión, lo cual disminuye la constante correspondiente al  $^7\text{Li}$  hasta hacerla indistinguible. Podemos ver en la tabla 3.1 que al aumentar el tamaño y disminuir la carga del catión (en un mismo solvente) las hfsc correspondientes al metal disminuyen; lo mismo ocurre con la frecuencia de absorción en el visible (tabla 3.2). En algunas de las repetidas determinaciones que se hicieron del espectro de 17 se alcanza a observar un desdoblamiento de las líneas en cuartetos de constante aproximadamente igual a 0.11 (fig. 3.12). Por otra parte, si la estructura es esencialmente dimérica, sus hfsc serían distintas de las del monómero [HIROTA, 1964a].

La existencia de 17 puede explicar además la no obtención de bencidrol en la reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$ . 1 da lugar por hidrólisis a benzofenona (13) y bencidrol en cantidades aproximadamente equimolares [TRZUPEK, 1973], pero al coordinarse con CO para dar 17, puede separarse benzofenona en el momento de la hidrólisis:



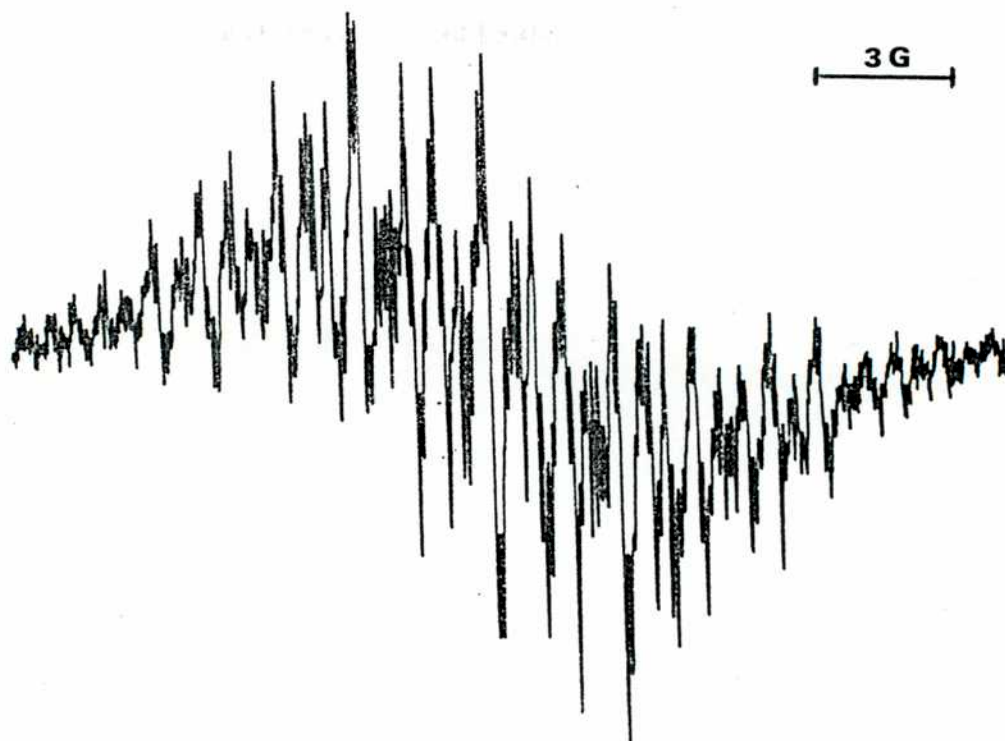


FIG. 3.12. Carbonilación de PhLi. RPE de la mezcla de reacción (THF, 25°C) en THF. (Comparar con fig. 3.5).

Finalmente, la no observación de un intermediario paramagnético para la  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona en el espectro RPE de la reacción PhLi\CO en THF y éter no descarta su existencia. Si bien la  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 2, se obtiene en mayor proporción que 13 (tabla 2.5), la mayor cantidad de fenilos en la molécula de 2 hace que su concentración sea aproximadamente igual a la de 13. Por otra parte, al poseer el espectro de su posible intermediario mucho mayor número de líneas que el de 17 (ver más atrás), se convierte en un singulete ancho, lo cual puede ser la causa del aspecto sinusoidal del espectro de la mezcla de reacción.

En momentos en que se redactaba la presente tesis, el Dr. Durán [NUDELMAN, 1990b] informó la identificación de la especie  $(\text{PhCOLi})^-\text{Li}^+$  en la mezcla de reacción PhLi\CO (THF, 25°C). El espectro obtenido experimentalmente corresponde a una partición

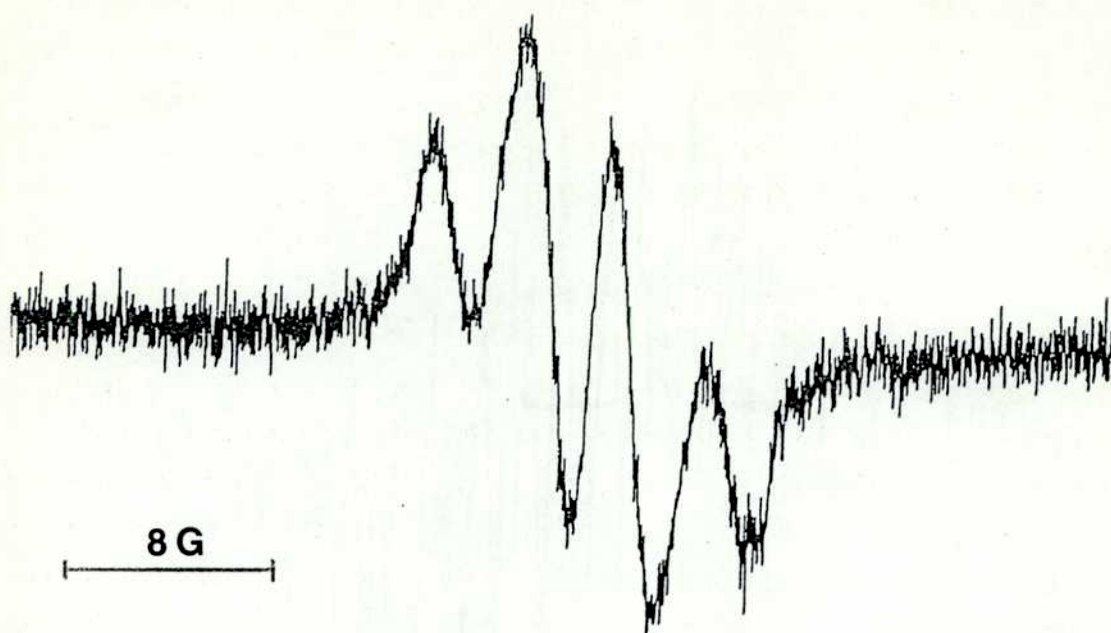


FIG. 3.13. Carbonilación de PhLi. RPE de la mezcla de reacción (THF, 25°C), inmediatamente luego de la inyección del CO.

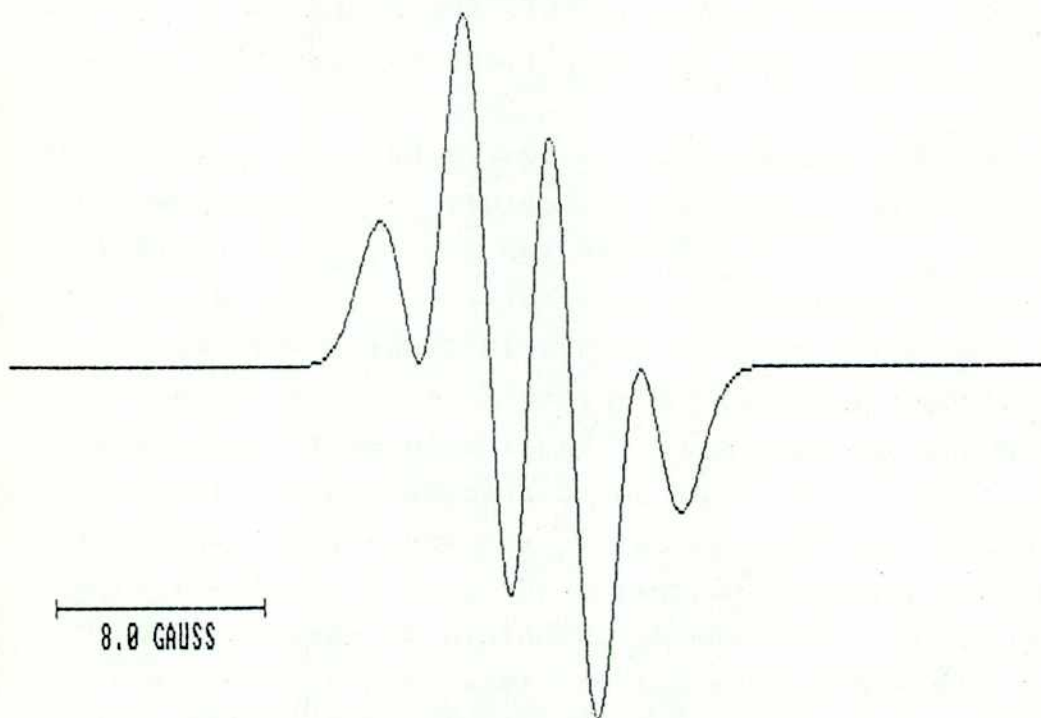


FIG. 3.14. RPE simulado a partir de las hfsc obtenidas para  $(\text{PhCOLi})^{-}\text{Li}^{+}$  por el método de Hückel ( $Q = 23 \text{ G}$ ).

de 3 hidrógenos con hfsc 3.40 G (fig. 3.13). El cálculo de la especie PhCO (con 9 electrones pi) por el método de Hückel da lugar a las hfsc ( $Q = 23$  G): 3.044 G ( $H_{o-}$ ), 0.046 G ( $H_{m-}$ ) y 3.226 G ( $H_{p-}$ ) (tabla 3.3). La partición debida a los  $H_{o-}$  no se observará debido a que la constante es muy pequeña, y está por debajo del límite de resolución. Las particiones debidas a los  $H_{o-}$  e  $H_{p-}$  no se distinguirán entre sí debido a que sus hfsc son muy similares, por lo que se observará un cuarteto debido a los 3 hidrógenos (fig. 3.14). Este espectro puede corresponder tanto a  $(PhCO)\cdot$  como a  $(PhCOLi)\dot{-}Li^+$ , ya que ambas especies tienen 9 electrones pi. Si estuviera presente la primera especie en el medio de reacción, debería obtenerse PhCHO como producto por abstracción de un hidrógeno del solvente, lo cual no se ha detectado hasta el presente. Por tanto, parece más probable que el espectro obtenido corresponda a  $(PhCOLi)\dot{-}Li^+$ .

Los otros posibles intermediarios paramagnéticos que poseen tres hidrógenos (como  $Ar\cdot$ , por ejemplo), fueron descartados, ya que el cálculo por el método de Hückel da lugar a constantes hiperfinas completamente diferentes.

La tabla 3.3 muestra las hfsc correspondientes a los probables intermediarios de la reacción  $PhLi\backslash CO$ .

TABLA 3.3. Carbonilación de PhLi. Hfsc de algunos probables intermediarios de reacción.

Compuesto	hfsc* (G)		
	o-	m-	p-
<b>17</b>	<b>2.72</b>	<b>1.02</b>	<b>3.38</b>
<b>1</b>	<b>2.712</b>	<b>0.938</b>	<b>3.538</b>
<b>1<sup>b</sup></b>	1.35	0.19	2.02
<b>14<sup>b</sup></b>	0.77	0.91	3.60
<b>15<sup>c</sup></b>	0.97	0.39	0.97
$(Ph_2COLi)\dot{-}Li^+$	<b>3.40</b>	<0.05	<b>3.40</b>
$(Ph_2COLi)\dot{-}Li^+{}^d$	3.044	0.046	3.226

\*Los valores en negritas indican constantes experimentales, las demás se calcularon por métodos semiempíricos. <sup>b</sup>Constantes calculadas por el método MMX\MMPi (PCMODEL). <sup>c</sup>[MARUYAMA, 1986]. <sup>d</sup>Constantes calculadas por el método de Hückel.

## REFERENCIAS

- ALLINGER, N. L.; 1977, J. Am. Chem. Soc., 99, 8127.
- ALLINGER, N. L.; Yuh, Y. H.; 1980, QCPE, 12, 395.
- ASHBY, E. C.; Argyropoulos, J. N.; 1986, J. Org. Chem., 51, 3593.
- ATHERTON, P. B.; Wilson, R.; 1961, J. Am. Chem. Soc., 83, 1330.
- AYSCOUGH, P. B.; Wilson, R.; 1963, J. Chem. Soc., 5412.
- CARRINGTON, A.; 1963, Quart. Rev., 17, 67.
- GRILLER, D.; Ingold, U.; 1980, Acc. Chem. Res., 13, 193.
- HIROTA, N.; Weissman, S. I.; 1960, J. Am. Chem. Soc., 82, 4428.
- HIROTA, N.; 1962, J. Chem. Phys., 37, 1884.
- HIROTA, N.; Weissman, S. I.; 1964a, J. Am. Chem. Soc., 86, 2537.
- HIROTA, N.; Weissman, S. I.; 1964b, J. Am. Chem. Soc., 86, 2538.
- IWAIZUMI, M.; Suzuki, M.; Isobe, T.; Azumi, H.; 1968, J. Phys. Chem., 41, 732.
- JOELA, H.; 1987, Comput. Chem., 12, 189.
- MARUYAMA, K.; Katagiri, T.; 1986, J. Am. Chem. Soc., 108, 6263.
- Mc CONNEL, H. M.; 1956, J. Chem. Phys., 24, 764.
- NUDELMAN, N. S.; Doctorovich, F. A.; Amorin, G.; 1990a, Tetr. Lett., 31, 2533.
- NUDELMAN, N. S.; Doctorovich, F. A.; Durán, R.; 1990b, XIX Congreso Latinoamericano de Química, Comunicación oral.
- PROFETA Jr., S.; 1981, QCPE Bull., 1, 57.
- REDDOCH, A. H.; 1965, J. Chem. Phys., 43, 3411.
- SCRETTAS, C. G.; Carzianis, C. T.; 1978, Tetrahedron, 34, 933.
- STEVENSON, G. S.; Kokosinski, J. D.; Chang, Y.-T.; 1981, J. Am. Chem. Soc., 103, 6558.
- STEVENSON, G. S.; Espe, M. P.; Reiter, R. T.; 1986, J. Am. Chem. Soc., 108, 5760.
- TRZUPEK, L. S.; Newirth, T. I.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M.; 1973, J. Am. Chem. Soc., 95, 8118.
- VITALE, A. A.; 1981, Tesis Doctoral, U.B.A., p. 159.



CAPITULO 4  
ESTUDIOS MECANISTICOS

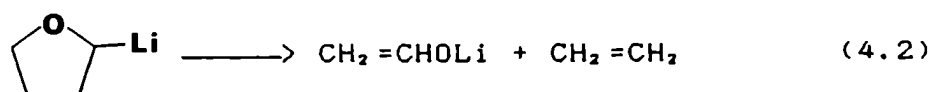
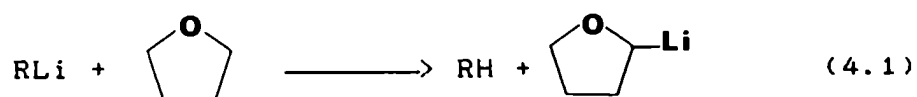


## ESTUDIOS CINÉTICOS

### 1-NAFTIL-LITIO/THF

Como hemos visto en el capítulo anterior, el 1-naftil-litio, 11, da lugar a una intensa señal de RPE luego de unos minutos de haberse disuelto en THF, lo cual indica una posible reacción de éste con 11.

Fraenkel y col. [FRAENKEL, 1968], encontraron que el p-tolil-litio da lugar en THF a temperatura ambiente a una señal de RMN debida al etileno. Estos resultados se atribuyeron a una metalación en  $\alpha$  del solvente, seguida por una fragmentación de éste para dar lugar a etileno y la sal enólica del acetaldehído, ambos productos encontrados luego de hidrolizar la mezcla de reacción (ecs. 4.1 y 4.2).



Estos resultados fueron confirmados por otros autores [MAERCKER, 1987]. La reacción es muy común para los compuestos organolíticos en THF. La vida media del RLi depende de la naturaleza del grupo R, y decrece en el orden  $\text{R} = \text{arilo} > \text{alquilo } 1^\circ > \text{alquilo } 2^\circ > \text{alquilo } 3^\circ$  [WAKEFIELD, 1974]. Esta vida media puede aumentarse si se agrega un alcóxido de magnesio a la preparación del RLi en THF, el cual afecta tanto la estructura como la estabilidad del RLi al coordinarse con él [SCRETTAS, 1989].

En nuestro caso, la reacción da lugar lentamente a un producto cuyo máximo de absorbancia en espectroscopia UV-visible aparece a una longitud de onda de 500nm, por lo cual puede utilizarse espectrofotometría para seguir la reacción.

La hidrólisis de una solución de 1-naftil-litio en THF (48 hs., temperatura ambiente), da lugar principalmente a naftaleno (35%) y 1,1'-binaftilo (27%). Se obtienen también otros productos (no identificados) en menor rendimiento. Si la

hidrólisis se realiza inmediatamente luego de la disolución de 11 (previo agregado de n-BuBr en exceso) se obtiene sólo una pequeña cantidad de naftaleno (5-10%) debida a la humedad introducida durante la manipulación del 1-naftil-litio, y un 3-5% de 1,1'-binaftilo. El resto (> 90%) es 1-butilnaftaleno.

La lentitud de la reacción 11\THF permitió calcular aproximadamente las constantes y los órdenes de reacción mediante el método de las velocidades iniciales, obteniéndose rectas aceptables (absorbancia vs. tiempo) durante los primeros minutos luego de disolver el reactivo. Las pendientes (x) para distintas concentraciones iniciales de 11 se observan en la tabla 4.1.

TABLA 4.1. Reacción 11/THF (25°C), en presencia de distintas cantidades iniciales de 11. Pendientes de las rectas A vs. t.

[11] M	10 <sup>2</sup> x A/min	ln[11]	ln x
0.006	0.159 ± 0.06	-5.116	-6.440 ± 2.432
0.025	0.420 ± 0.06	-3.689	-5.473 ± 0.782
0.074	1.386 ± 0.14	-2.603	-4.279 ± 0.426
0.086	0.732 ± 0.07	-2.453	-4.917 ± 0.443
0.271	2.460 ± 0.17	-1.306	-3.705 ± 0.257

Es difícil estimar el error en [11], debido a que además del error inherente al método de doble titulación [GILMAN, 1964] que se utiliza para su determinación, el título puede verse afectado, especialmente para las soluciones más diluidas, por trazas de humedad presentes en el solvente o absorbidas durante la manipulación. Si bien se tienen los mayores cuidados durante la misma, la presencia de trazas de agua es inevitable.

Denominando Y al producto observado a 500 nm, si éste cumple la ley de Beer es:

$$[Y] = c A \quad (4.3)$$

$$d[Y]/dt = c (d[A]/dt) \quad (4.4)$$

donde A es la absorbancia, c una constante y dt el diferencial de tiempo. Llamamos entonces  $x = dA/dt$ . Por otra parte, la aparición del producto Y se relaciona con las concentraciones de los reactivos de la siguiente forma:

$$d[Y]/dt = k [11]^n [THF]^m \quad (4.5)$$

$$d[A]/dt = x = k' [11]^n [THF]^m \quad (4.6)$$

$$\ln x = \ln k' + n \ln[11] + m \ln[THF] \quad (4.7)$$

Podemos considerar  $[THF] = cte.$ , con lo cual incluimos al término  $m \ln[THF]$  dentro de una constante  $k''$ :

$$m \ln[THF] + \ln k' = \ln k_1'' \quad (4.8)$$

es decir,  $k_1'' = k'[THF]^m$  (pseudo-orden), con lo que la ecuación 4.7 se reduce a:

$$\ln x = \ln k_1'' + n \ln[11] \quad (4.9)$$

Así, representando  $\ln[11]$  vs.  $\ln x$  se obtiene  $k_1''$  de la ordenada al origen y n de la pendiente. Esto da lugar a los siguientes valores:

$k_1'' = 0.0609 \pm 0.0067 \text{ M}^{0.2863} \text{ s}^{-1}$ ;  $n = 0.7137 \pm 0.1061$  (R = 0.938).

También se determinó el orden respecto a THF, manteniendo constante la concentración de 11 y variando la del primero por dilución con distintas cantidades de hexano como cosolvente, el cual es inerte. Los resultados se muestran en la tabla 4.2.

TABLA 4.2. Reacción 11/THF, en presencia de distintas concentraciones de THF (25°C). Pendientes de las rectas A vs. t.

[11] M	[THF] M	$10^2 x$ A/min	$\ln[THF]$	$\ln x$
0.160	4.195	$0.090 \pm 0.018$	1.592	$-7.013 \pm 1.403$
0.166	7.372	$0.168 \pm 0.045$	1.998	$-6.380 \pm 1.700$
0.154	9.829	$0.330 \pm 0.090$	2.285	$-5.710 \pm 1.550$
0.160	12.287	$0.720 \pm 0.120$	2.508	$-4.930 \pm 0.822$

Análogamente al caso anterior, se calculó  $k_2''$  ( $k_2'' = k' [11]^n$ ) y el orden m:

$k_2'' = 2.3 \cdot 10^{-5} \pm 4.5 \cdot 10^{-7} \text{ M}^{-1.2244} \text{ s}^{-1}$ ;  $m = 2.2244 \pm 0.2889$  ( $R = 0.967$ ). Los valores relativamente pobres de R se deben probablemente a que las reacciones fueron realizadas a temperatura ambiente sin termostatación del recipiente de reacción.

Conociendo ahora los órdenes de reacción  $n$  y  $m$ , se puede calcular  $k'$ :

$$k' = k_1'' / [\text{THF}]^m = k_2'' / [\text{11}]^n \quad (4.10)$$

Esto da como resultado  $k' = 2.3 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1.9381} \text{ s}^{-1}$  cuando se calcula a partir de  $m$  y  $[\text{THF}]$  (que se considera igual a la de THF puro), y  $k' = 8.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1.9381} \text{ s}^{-1}$  cuando se calcula a partir de  $n$  y  $[\text{11}]$  ( $[\text{11}] = 0.16 \text{ M}$ ). Promediando ambos resultados,  $k' = 1.6 \cdot 10^{-4} \pm 7.3 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1.9381} \text{ s}^{-1}$ , es decir,  $k'$  es del orden de  $10^{-4}$ .

Estos resultados, aunque aproximados, dan una buena idea de la velocidad de la reacción 11/THF, que, como veremos después, es mucho menor que la velocidad de carbonilación. Por otra parte, los órdenes de reacción fraccionarios parecen indicar que la ecuación que representa la velocidad de reacción es compleja. Evidentemente, dado los productos y las señales de RPE que se obtienen, la reacción no se limita a la abstracción de un protón del solvente por parte del reactivo organolítico.

Estaba fuera de los alcances de la presente tesis un estudio más completo de la citada reacción, aunque sin duda, la elucidación del mecanismo de la misma daría más información sobre el comportamiento de los compuestos organolíticos en solución.

### 1-NAFTIL-LITIO\CO

Los antecedentes más cercanos de cinéticas en carbonilaciones, se refieren a otros compuestos organometálicos, en especial níquel y paladio, como la carbonilación de: bromuros de arilo con  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  [NAKAYAMA, 1969]; haluros de arilo en presencia de aminas secundarias y CO, catalizada por Pd [OZAWA, 1985]; bromobenceno en presencia de metanol y CO, también catalizada por Pd [MOSER, 1988], etc.

La determinación de la velocidad de reacción en la carbonilación de compuestos organolíticos, presentó varias dificultades que debieron ser superadas, a saber:

- La ya mencionada reactividad de los compuestos organolíticos, lo cual los hace sensibles a la humedad y el aire. Esto hace que deban utilizarse celdas herméticas durante la medición de la absorbancia UV-visible.
- La gran velocidad de la reacción de carbonilación, la cual debió disminuirse por agregado de un cosolvente de baja polaridad (hexano). Aún así, se disponía de sólo unos pocos segundos para realizar las mediciones, lo cual pudo hacerse gracias a la utilización de un espectrofotómetro con arreglo de diodos, que permite realizar la adquisición de datos cada 0.1 s.
- El muy elevado coeficiente de extinción de los productos de reacción, lo cual impide realizar la medición de la absorbancia en el máximo de absorción (aprox. 350 nm). Por otra parte, una dilución del reactivo mayor a la utilizada no sufre carbonilación.
- La reacción se realiza en presencia de un gas (CO), lo que dificulta el mezclado de los reactivos, que se encuentran en distintas fases. En las condiciones usuales de reacción (atmósfera de CO, agitación mecánica), la velocidad está determinada por la transferencia del CO de la fase gaseosa a la líquida, en la cual se encuentra el compuesto organolítico. Se debieron entonces encontrar condiciones para obviar esto, lo cual se logró inyectando una solución de  $\text{I}^-$  dentro de una celda con CO. Así, la solución se satura con CO, y  $\text{I}^-$  reacciona con el gas disuelto. Efectivamente, al no utilizar agitación, la reacción se detiene al agotarse el CO disuelto.

Como no se disponían datos de literatura de la solubilidad de CO en THF y hexano, realizamos la determinación de la misma en estos solventes y en la mezcla hexano/THF que se utilizó en la reacción. Para "chequear" el método utilizado (ver parte experimental) se midió también la solubilidad en otros solventes y se comparó con los valores de literatura (tabla 4.3).

TABLA 4.3. Solubilidad de CO en algunos solventes orgánicos  
(25°C,  $p_{CO} = 1 \text{ atm.}$ ).

Solvente	$10^3 \alpha^a$	$10^3 \alpha(\text{lit.})$
Tolueno	166	166 <sup>b</sup>
Acetona	220	218 <sup>b</sup>
Hexano	170	
THF	267	
Hexano\THF (80:20)	178	

<sup>a</sup> $\alpha$ : volumen de gas (reducido a 0°C, 1 atm.) que se disuelve a la temperatura del experimento en una unidad de volumen de solvente cuando la presión parcial del gas es 1 atm. <sup>b</sup> [INT. CRITICAL TABLES, 1928].

Podemos observar en la tabla que los valores obtenidos coinciden con los de literatura. Por otra parte, la solubilidad del CO aumenta ligeramente al pasar de hexano puro a hexano/THF (80:20). Esta última es la mezcla de reacción que se utilizó para realizar las determinaciones, por lo que la molaridad a 25°C del CO en ésta resulta:

$$M_{CO} = \alpha (\rho_{CO} / PM_{CO}) (298 \text{ K} / 273 \text{ K}) = 8.616 \cdot 10^{-3} \text{ M} \quad (4.11)$$

$$(\rho_{CO} = 1.25 \text{ g/l})$$

Luego se determinó la absorbancia a 500 nm en función del tiempo para distintas concentraciones iniciales de  $II$  ( $[CO]_0 = 0.008616 \text{ M}$ ) (tabla 4.4).

Los datos se analizaron haciendo un ajuste de los valores de absorbancia y tiempo para ecuaciones de distintos órdenes totales. Se colocan en ordenadas los valores que se obtienen de la ecuación correspondiente a ese orden, y en abscisas los valores de tiempo transcurrido. Tanto para órdenes totales 2 y 3 se obtienen muy buenas rectas ( $R > 0.99$ ), pero sólo en el caso en que el orden total es 2 (subórdenes unitarios) y los coeficientes estequiométricos son unitarios coincide aproximadamente el valor de las constantes obtenidas para distintas concentraciones iniciales de  $II$ .



La ecuación cinética se puede escribir [FRIESS, 1953]:

$$[\ln((a-2x)/(b-2x))]/2(a-b) = kt \quad (4.12)$$

donde  $a = [11]$ ,  $b = [CO] = 8.616 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ,  $x = [\text{producto}]$ .

TABLA 4.4. Reacción 11\CO (hexano/THF = 80:20, 25°C).  
Absorbancia en función del tiempo.

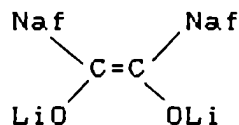
t, seg.	[11], M		
	0.0180	0.0225	0.0300
3.0	1.1713		
4.0	1.3984	1.8347	
4.5		1.9319	1.7610
5.0	1.5606	2.0534	1.9382
5.5		2.1206	2.0655
6.0	1.7137	2.2003	2.1676
6.5			2.2521
7.0	1.8202	2.3261	2.3147
7.5			2.3879
8.0	1.9282	2.4240	
8.5			2.4568
9.0	2.0224	2.4426	
10.0	2.1105	2.5152	
11.0			2.6124
12.0	2.2270	2.6458	
14.0	2.3391	2.6941	
16.0	2.4217	2.7485	
18.0	2.5124		
20.0	2.5354	2.7889	
30.0	2.7836		

Los valores de  $x$  se calculan a partir de los valores de absorbancia obtenidos. Si el producto cumple la ley de Beer será  $A = K x$ . Suponiendo que la concentración final de producto (1,1'-dinaftóilo) es igual a la mitad de la concentración inicial de CO ( $x_f = [CO]_i / 2 = 4.308 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ), determinando  $A$ , resulta :

$$A_{\lambda} = K \cdot x, \quad (4.13)$$

de donde, conociendo  $A_{\lambda}$  y  $x$ , puede calcularse  $K$ . Con el  $A_{\lambda}$  obtenido experimentalmente ( $A_{\lambda} = 2.78$ ), obtenemos  $K = 647 \text{ M}^{-1}$ . Una vez conocido  $K$ , pueden calcularse los valores de  $x$  para cada valor de absorbancia, los cuales se introducen en la ecuación 4.12 junto con las concentraciones iniciales de **11** y **CO** ( $a$  y  $b$  respectivamente). Una representación del término de la izquierda de la ec. 4.12 vs.  $t$  dará una recta de pendiente  $k$ . Así, para  $[\mathbf{11}] = 0.0300 \text{ M}$  es  $k = 5.65 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  ( $R = 0.997$ ), para  $[\mathbf{11}] = 0.0225 \text{ M}$  es  $k = 5.59 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  ( $R = 0.996$ ), y para  $[\mathbf{11}] = 0.0180 \text{ M}$  es  $k = 4.18 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  ( $R = 0.999$ ). Si bien las constantes obtenidas coinciden con aproximación, disminuyen al disminuir  $[\mathbf{11}]$ , especialmente para  $[\mathbf{11}] = 0.0180 \text{ M}$ . Esto se debe a que las soluciones de **11** fueron obtenidas por dilución de una solución madre titulada por doble titulación, y las pequeñas trazas de humedad en el solvente pueden disminuir la concentración de reactivo en mayor medida que la esperada por la mera dilución. Este efecto es importante a las concentraciones utilizadas. De todos modos, podemos decir que  $k = 5.14 \pm 0.64 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ; como vemos es  $10^8$  veces mayor que la constante de la reacción de **11** con THF.

A esta altura cabe aclarar que la absorbancia medida a 500 nm no corresponde a un sólo producto. La reacción da lugar a una señal que abarca aproximadamente desde 280 a 420 nm. Esto por supuesto varía con la concentración de productos obtenida. Además se observan dos hombros a aproximadamente 440 nm y 490 nm, que se encuentran montados sobre la "cola" del máximo. A mayores concentraciones de producto se observa que la cola aumenta y prácticamente no se observan picos distinguibles. En ciertas condiciones llega a observarse un hombro a 620 nm, que corresponde probablemente al radical de la di-1-naftilcetona ( $\lambda_{\text{max}}$ , (THF) = 638 nm), pero coordinado con **CO**. El radical también presenta un hombro a 468 nm, que puede corresponder a la señal a 440 nm que se observa en la reacción, y por supuesto un máximo en la zona de 400 nm. El producto 1,2-diacetoxi-1,2-bis(1-naftil)-eteno, análogo al probable intermediario **21**, presenta  $\lambda_{\text{max}}$ , (THF) = 308 nm.

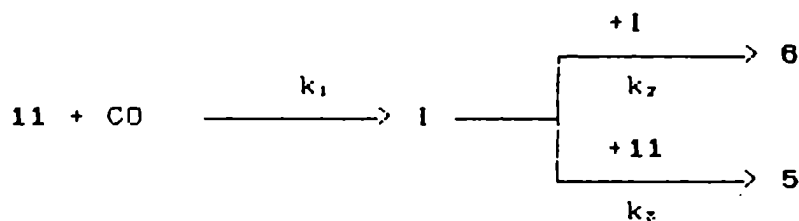


21

De todos modos, debido a las características del espectro de la reacción, la absorbancia observada a 500 nm se debe probablemente a una mezcla de los intermediarios correspondientes a los productos 5 y 6.

Sin duda sería más sencillo realizar el estudio cinético de una reacción que da lugar a un sólo producto, por ejemplo mesitil-litio\CO. Sin embargo, casi todos los estudios fueron realizados con 1-naftil-litio (y fenil-litio, que da lugar a reacciones mucho más complejas), por lo que pareció conveniente analizar la cinética de la carbonilación también con este reactivo.

La ecuación cinética puede deducirse teniendo en cuenta ambos productos. Consideremos un esquema simplificado del mecanismo propuesto, donde I representa el primer intermediario de la reacción:



ESQUEMA 4.1.

La ecuación de velocidad para la producción del intermediario I será:

$$d[\text{I}]/dt = k_1[\text{11}][\text{CO}] - k_2[\text{I}]^2 - k_3[\text{11}][\text{I}] \quad (4.14)$$

Dado que el intermediario I no se acumula durante la reacción, se puede aplicar estado estacionario, por lo que:

$$k_1[\text{11}][\text{CO}] = k_2[\text{I}]^2 + k_3[\text{11}][\text{I}] \quad (4.15)$$

La velocidad de formación de los productos 5 y 6 es función compleja de las constantes elementales respectivas y de las concentraciones de los reactivos intervinientes. De todos modos, dado que la primera etapa es la determinante de la velocidad de reacción, la expresión puede simplificarse a:

$$(d[6]/dt) + (d[5]/dt) = k_1 [11][CO] \quad (4.16)$$

La ecuación 4.16 puede resolverse fácilmente si reemplazamos  $(d[5]/dt)$  en función de  $d[6]/dt$ . Sabemos que:

$$\frac{d[5]/dt}{d[6]/dt} = \frac{k_3 [11]}{k_2 [I]} \quad (4.17)$$

Observando la ec. 4.17,  $k_2$  y  $k_3$  no varían a lo largo de la reacción.  $[I]$  también puede considerarse constante en un rango que no abarque ni el principio ni el final de la reacción. El término  $[11]$  sí varía al progresar la reacción, pero si se toma un rango relativamente pequeño de absorbancia, su variación no será muy grande dado que se encuentra en exceso con respecto a  $[CO]$ . Así, para un intervalo de absorbancia 1.5-2.4,  $[11]$  variará alrededor de un 25% para la solución más diluida ( $[11] = 0.018 \text{ M}$ ). Por lo antedicho, podemos entonces considerar, en primera aproximación:

$$d[5]/dt = C d[6]/dt \quad (4.18)$$

Integrando la ecuación 4.18 a partir de un tiempo  $t$ , (ec. 4.19).

$$[5] - [5]_{,,} = C ([6] - [6]_{,,}) \quad (4.19)$$

Considerando que al tiempo  $t$ , es  $[5]/[6] = [5]_{,,}/[6]_{,,}$ , obtenemos:

$$[5] = C [6] \quad (4.20)$$

De acuerdo al esquema 4.1 es:

$$[11] = [11]_{,,} - 2[5] - 2[6] \quad (4.21)$$

$$[CO] = [CO]_{,,} - [5] - 2[6] \quad (4.22)$$

Por lo que, de 4.16, 4.18, 4.20, 4.21 y 4.22, reemplazando  $[5]$  y  $d[5]$  en función de  $[6]$  y  $d[6]$  respectivamente, obtenemos:

$$\frac{d[6]}{dt} = k_1 \left[ \frac{[11]_{,,} [CO]_{,,}}{(C+1)} - [6] \left[ \frac{[11]_{,,} (C+2)}{(C+1)} + 2[CO]_{,,} \right] + 2(C+2)[6]^2 \right] \quad (4.23)$$

Podemos estimar la incidencia del error en  $C$  en la ec. 4.23: si bien la variación de  $C$  será de un 25% (como máximo), la variación de  $(C+1)$  y  $(C+2)$  será sólo de un 7% y 4% respectivamente (considerando  $C = [5]/[6] = 3/7$ ).

La integración de la ec. 4.23 da como resultado:

$$k_1 t = \frac{(C+1)}{[11]_0 (C+2) - [CO]_0 2(C+1)} \ln \frac{(C+2)(2(C+1)[6] - [11]_0)}{2(C+1)((C+2)[6] - [CO]_0)} \quad (4.24)$$

La absorbancia medida a 500 nm tendrá contribuciones de ambos productos:

$$A = A_5 [5] + A_6 [6] \quad (4.25)$$

Si  $[5]/[6]$  se mantiene constante a lo largo de la medición, podemos reemplazar  $[5]$  en la ecuación 4.25:

$$A = A_5 C [6] + A_6 [6] = [6] (A_5 C + A_6) = [6] A_T \quad (4.26)$$

Al final de la reacción es  $A = A_\infty$ ,  $[6] = [6]_\infty$ , y  $[CO] = 0$ . De la ec. 4.22 y 4.26 resulta:

$$[6]_\infty = [CO]_0 / (C+2) \quad (4.27)$$

$$A_T = (A_\infty (C+2)) / [CO]_0 \quad (4.28)$$

Por lo que  $[6]$  expresada en absorbancia será:

$$[6] = A [CO]_0 / A_\infty (C+2) \quad (4.29)$$

Representando el miembro de la derecha de la ec. 4.24 en ordenadas y  $t$  en abscisas, obtendremos una recta de pendiente  $k_1$ . En la tabla 4.5 se representan los valores de  $k_1$  obtenidos para distintos valores de  $C$ , es decir para distintas relaciones  $[5]/[6]$ . El rango de absorbancias que se utilizó para calcular las constantes es aproximadamente 1.5-2.4 en todos los casos, es decir que es un rango relativamente pequeño que hace menor la variación de  $C$ . Todas las rectas obtenidas tienen  $R > 0.99$ .

Puede observarse en la tabla 4.5 que  $k_1$  es menor para  $[11] = 0.0180$  M, debido al efecto ya descrito producido por la dilución. Por otra parte,  $k_1$  aumenta al aumentar  $C$ . Esto se debe principalmente a la influencia del término  $(C+1)$  en la ec. 4.24 (izquierda), el cual da cuenta de la contribución del producto 5 a la constante de reacción  $k_1$ . Otro hecho importante es la menor dispersión entre las constantes obtenidas a distintas conc. cuando  $C = 0.4286$ . Esto corresponde a la relación:

$$[5]/[6] = 3/7 \quad (4.30)$$

TABLA 4.5. Reacción 11\CO (THF, 25°C). Variación de la constante de reacción  $k_1$  ( $M^{-1}s^{-1}$ ) al variar C.

C	[11], M			$k_1$ $M^{-1}s^{-1}$	$\Delta k_1$	Error %
	0.0180	0.0225	0.0300			
0	4.18	5.59	5.65	5.14	0.64	12.4
0.4286	6.11	6.79	6.99	6.63	0.35	5.3
0.8182	6.38	7.94	7.91	7.41	0.69	9.3

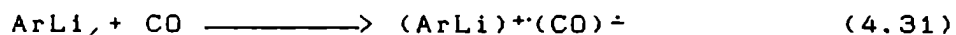
\*  $[CO]_i = 0.008616$  M;  $A. = 2.78$ .

En efecto, esta es aproximadamente la relación final que se obtiene experimentalmente, tanto en condiciones preparativas como cinéticas. El rango de absorbancia utilizado abarca aprox. entre 50% y 85% del avance de reacción, por lo que es esperable que C en ese rango sea similar a la relación [5]/[6] al finalizar la misma. Se considera entonces como valor de la constante  $k_1 = 6.63 \pm 0.35 M^{-1}s^{-1}$ .

También se investigó el efecto de la variación de  $[CO]_i$  sobre  $k_1$ . Se puede afirmar que  $[CO]_i$  es aprox. igual para las tres [11] estudiadas, ya que A., que está directamente relacionado con  $[CO]_i$ , solo varía en  $\pm 5\%$  aproximadamente (ver tabla 4.4). Por otra parte, si bien se supone que la solución se encuentra inicialmente saturada de CO, esto puede no ser así. Un cambio en  $[CO]_i$  no disminuye la bondad de las rectas, manteniéndose  $R > 0.99$ . Además, la dispersión se mantiene dentro de un 10-20%. Así, para  $C = 0.4286$  y  $[CO]_i = 0.0130$  es  $k_1 = 9.15 \pm 0.65$ ; si  $[CO]_i = 0.0060$  es  $k_1 = 5.63 \pm 0.78$ .

El estudio anterior demuestra que si bien el valor de  $k_1$  puede diferir debido a errores en la determinación de  $[CO]_i$  o [5]/[6], continúa manteniendo su coherencia para las tres [11] utilizadas. Esto permite afirmar que los órdenes de reacción obtenidos para 1-naftil-litio y para CO son correctos, y que el paso determinante de la velocidad de la reacción

involucra a ambos reactivos. Como veremos en el capítulo 5, esto podría deberse a que el paso determinante de la velocidad de reacción es una transferencia electrónica, que constituye la primera etapa de la reacción:



#### PRODUCCION DE NAFTALENO Y 1,1'-BINAFTILO EN LA REACCION 11/CO

El naftaleno es un producto usualmente presente y, en principio, puede considerarse como debido a la hidrólisis de 11 producida por pequeñas cantidades de humedad intruducidas durante la manipulación. Sin embargo, comparando por CGL contra patrón interno una solución de 11 vs. la reacción 11\CO en iguales condiciones (THF, 25°C, 30'), se observa un 10% de aumento en la cantidad de naftaleno obtenida. Esto no puede deberse a un remanente de 11 sin reaccionar, ya que antes de la hidrólisis se agregó un exceso de n-BuBr, que reacciona con 11 para dar lugar a 1-butilnaftaleno.

Estos resultados fueron confirmados por RMN <sup>13</sup>C: comparando los espectros obtenidos antes y después de la carbonilación (sin hidrolizar), y utilizando mesitileno como patrón interno, se observa que la cantidad de naftaleno aumenta durante la reacción, y no luego de la hidrólisis.

Respecto al 1,1'-binaftilo, éste también se observa antes de la reacción, debido al acoplamiento de 11 consigo mismo en solución. Sin embargo, comparando por CGL el reactivo y la mezcla de reacción en iguales condiciones, parece haber un pequeño aumento (1%) en la proporción de 1,1'-binaftilo.

Estos dos resultados indican la presencia del radical Naf·: por abstracción de un H· del solvente da lugar a naftaleno; por dimerización da lugar a binaftilo.

#### ESTUDIO DE LA REACCION 11\CO EN PRESENCIA DE Cl<sub>2</sub>Co

Los derivados alquílicos y arílicos simples de cobalto son sumamente inestables, y las reacciones de los compuestos organolíticos con haluros de cobalto normalmente da lugar a productos de descomposición, aún a bajas temperaturas. Bajo

condiciones adecuadas, se obtienen productos de acoplamiento, especialmente para los aril-litios [PALLAUD, 1968]. Los intentos de preparar complejos a partir de RLi y Co(II) no tuvieron éxito [SARRY, 1967]. Sin embargo, las sales de metales de transición son conocidos agentes de transferencia electrónica (TE). Así por ejemplo, se ha encontrado que el agregado de pequeñas cantidades de hierro influye apreciablemente sobre las reacciones de los reactivos de Grignard que ocurren por TE [HOLM, 1982]. Por lo tanto, la influencia de su presencia sobre la distribución de los productos de carbonilación puede darnos alguna información sobre el mecanismo de la reacción.

Se ha investigado el efecto de las sales de metales de transición sobre la carbonilación de compuestos organomagnésicos. La reacción de bromuro de fenilmagnesio con CO en éter y en presencia de  $Cl_2Co$  produce bifenilo, 24, (30%) y benzoina, 4, (35%) como productos principales [EIDUS, 1945; PUZITSKII, 1966]. La misma reacción en presencia de  $Cl_2Cr$  da lugar principalmente a benzofenona, 13, (38%), 24 (15%) y  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona (10%) [YOSHIDA, 1969].

En el caso de la reacción que estamos investigando, la presencia de  $Cl_2Co$  dió lugar a binaftilo, 25, como producto principal (90%) y una pequeña cantidad de productos de carbonilación, principalmente 5 (tabla 4.6). En ausencia de CO se obtiene únicamente 25. La producción de 25 es prácticamente instantánea, evidenciada por la aparición del precipitado negro de  $Co^0$ .

#### AGREGADO DE BENZOFENONA A LA REACCION 11\CO

El agregado de benzofenona (13) en exceso luego de finalizada la reacción produce, tras la hidrólisis, un 15% de bencidrol. Se puede afirmar entonces que 13 reaccionó en parte con los productos de reacción para dar lugar al dianión de la benzofenona, 26, o a su cetilo, 1, los cuales por hidrólisis producen bencidrol. Además, hemos observado por CGL de los hidrolizados de 26 y 1 que ninguno de los dos sufre oxidación en presencia de CO en condiciones preparativas (0.2-0.3 M en THF, 1 hora a 25°C). El ancho de RMN  $^{13}C$  de las señales de THF en



presencia de 26 y CO no aumenta luego de una hora de reacción a temperatura ambiente.

Esto indica que, al contrario de lo encontrado por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973], 26 y 1 no se oxidan completamente en presencia de CO para dar 13 y que deben intervenir otros intermediarios en la formación de éste, como por ejemplo 17 (ver cap. 3).

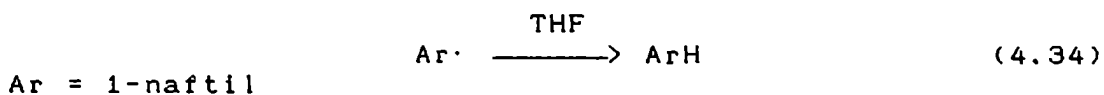
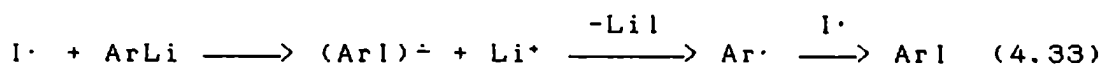
## ESTUDIO DE LA REACCION 11\CO EN PRESENCIA DE INHIBIDORES DE RADICALES LIBRES

### EFEECTO DEL IODO

El iodo es un inhibidor de reacciones radicalarias, ya que reacciona con los radicales carbonados dando lugar a I·, el cual es menos reactivo que éstos. El objeto del agregado de iodo a la reacción 11\CO es entonces observar el efecto de éste sobre el rendimiento y la composición de los productos, para así extraer conclusiones acerca de la naturaleza -paramagnética o no- de los mismos. Recientemente ha sido propuesto un mecanismo de TE para la reacción de iodo con ácidos carboxílicos dilitiados [RENAUD, 1988].

El iodo reacciona con los reactivos organolíticos, dando lugar principalmente al respectivo ioduro de arilo o alquilo [GILMAN, 1945b; TOMLINSON, 1968; GASTEIGER, 1971]. Se han detectado señales de RPE en reacciones de RLi con iodo y bromo, lo cual indica un mecanismo de TE para esta reacción [RUSSELL, 1969].

En el caso de 11, se observó la formación de 1-iodo-naftaleno como producto principal, además de un incremento de 20% en la cantidad inicial de naftaleno, 23 luego de hidrolizar con agua. Esto no puede deberse a la presencia de 11 sin reaccionar, ya que antes de hidrolizar se agregó un exceso de yoduro de n-butilo, el cual reacciona con 11 para dar 1-naftilbutano. Probablemente el iodo da lugar a un radical que reacciona con el solvente para dar 23 (ecs. 4.32 a 4.34).



Luego se realizó la carbonilación de 11 en presencia de distintas cantidades de iodo. Como ya mencionáramos, los productos principales en esta reacción son 1,1'-dinaftoilo, 6, y di-1-naftilcetona, 5. Los resultados obtenidos se observan en la Tabla 4.6.

TABLA 4.6. Reacción de 11 con CO (THF, 25°C).  
Efecto de la presencia de iodo y de Cl<sub>2</sub>Co.

Condiciones	Absorción CO*	t hs	5 %	6 %	5+6 %	5/6
Normal	1	0.5	27	63	90	30/70
Iodo 10%	1/3	0.5	15	23	38	40/60
Iodo (equimolar)	1/4	0.6	3	-	3	100/0
Iodo (equimolar) <sup>b</sup>	1	0.5	27	63	90	30/70
Cl <sub>2</sub> Co	1/3	24	5	3	8	60/40

\*Volumen relativo de CO absorbido durante la reacción.

<sup>b</sup>Agregado luego de finalizada la absorción de CO.

Si el agregado de iodo se realiza antes de la reacción, disminuye la relación 5/6. Desde luego, los otros productos importantes que se obtienen en presencia de iodo son iodonaftaleno y naftaleno. Además, se produce un notable cambio de coloración: el característico color marrón oscuro de la reacción se aclara hasta ámbar, indicando la desaparición de los radicales que se forman durante la misma.

#### ANTRACENO

El antraceno exhibe alta afinidad electrónica, ya que sus tres anillos bencénicos permiten una gran deslocalización. Se

realizó la carbonilación de 11 en presencia del mismo (THF, 25°C), esperando encontrar alguna diferencia en los rendimientos o la velocidad de reacción, debido a la TE de los intermediarios paramagnéticos al antraceno. Sin embargo, no se observó ninguna influencia de éste último sobre la reacción, probablemente debido a la baja solubilidad del antraceno en THF (en Et<sub>2</sub>O la solubilidad es 0.066 M [HODGMAN, 1945]).

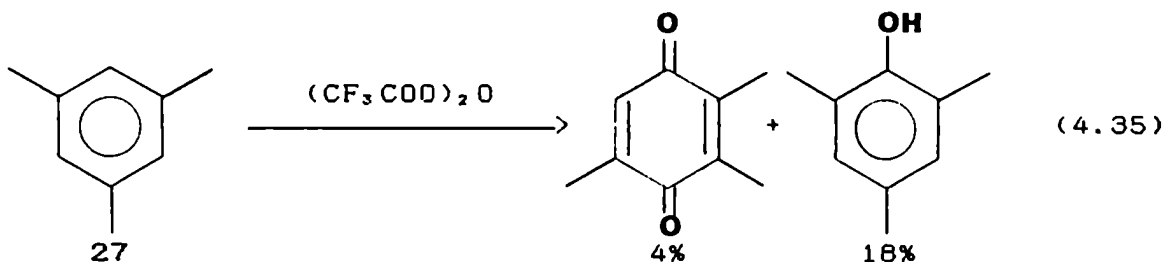
#### DERIVADOS DE MESITILENO

El mesitileno (27) como tal no tiene ningún efecto sobre la carbonilación de 11, y se ha utilizado frecuentemente como patrón interno para cuantificar por CGL los productos de la citada reacción. Sin embargo, una de las impurezas, Z, que acompaña a 27 (marca EASTMAN), la cual se obtiene como residuo de la destilación del mismo y posterior extracción del residuo con agua, produce una notable inhibición: un 7% en peso de Z con respecto a 11 produce 76% de inhibición, un 2% produce 50% de inhibición. Además, el agregado de esta fracción a la reacción produce a los pocos minutos un cambio de color: el característico marrón oscuro se aclara hasta anaranjado, indicando la desaparición de los radicales usualmente presentes en la reacción. La reacción de Z con 11 (Z:11 = 3:100) y posterior agregado de n-BuBr da lugar a 75% de 1-butilnaftaleno, lo cual indica que no reacciona mayormente con 11.

Lamentablemente, este inhibidor resultó ser una mezcla de varios productos, y no se disponía de cantidad suficiente como para lograr la separación e identificación de cada uno de ellos, especialmente del (o los) responsables de la inhibición de la reacción. Sin embargo, de los espectros UV, IR y RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) de la mezcla Z se dedujo la presencia de grupos carbonilos conjugados, grupos alcohólicos α,β-insaturados, y señales correspondientes a carbonos e hidrógenos aromáticos y alquénicos. Esto indica que puede tratarse de compuestos quinoideos o hidroquinoideos (lo cual nos indujo a la utilización de quinona e hidroquinona como posibles inhibidores: ver más adelante), formados probablemente por oxidación de 27.

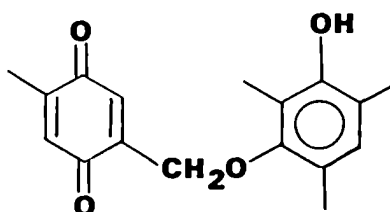
Una cuidadosa revisión de la literatura con respecto a las

reacciones de oxidación que sufre 27, permitió confirmar que en ciertos casos se obtenían derivados fenólicos y quinoides. Con anhídrido trifluoroperacético se obtiene 2,3,5-trimetilbenzoquinona y mesitol, además de una cierta cantidad de productos no identificados (ec. 4.35) [CHAMBERS, 1959]:



Con oxígeno a 125°C: se obtienen productos fenólicos y quinoides [TKACHEVA, 1960]; sobre sílica y alúmina: alcohol bencílico, fenoles y cresoles [KOHN, 1964]; con ácido peroxitri-fluoroacético: mesitol (88%) [BUEHLER, 1963]; con oxígeno atómico producido por irradiación de N<sub>2</sub>O/Hg en fase gaseosa: mesitol [GROVENSTEIN, 1970]; con aire/Ac<sub>2</sub>O: alcoholes fenólicos y bencílicos [BASHKIROV, 1970]; con oxígeno atómico generado por microondas: fenoles y benzaldehídos [ZADOK, 1980]; con oxígeno atómico generado por irradiación de CO<sub>2</sub> con microondas: fenoles y ciclohexadienonas [ZADOK, 1985]. En este último trabajo se obtiene mesitol, 2,4-dimetilfenol y 2,3,5-trimetilfenol a partir de 27, y 2,5-dimetil-2,4-ciclodienona a partir de 1,2,3-trimetilbenceno. Los autores investigan además los corrimientos de metilo: obsérvese que uno de los metilos de 27 migra de la posición 1 a la posición 2.

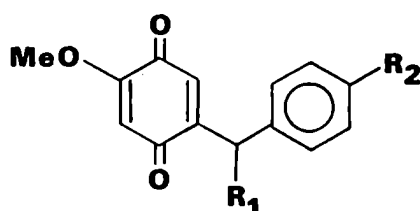
En base a estos antecedentes se realizó la oxidación de 27 según una modificación de la técnica usada por Chambers y col. [CHAMBERS, 1959], obteniéndose luego de sucesivas purificaciones dos fracciones que producen inhibición en la reacción 11\CO. Se prosiguió con la purificación y el análisis de la más cuantiosa, y de acuerdo a los datos espectroscópicos obtenidos (ver parte experimental) y los antecedentes de literatura, especialmente la ec. 4.35, se logró postular una fórmula para el inhibidor: [2-metil-1,4-benzoquinonil]5-metilen-[3-hidroxi-2,4,6-trimetilfenil]éter, 28.



(28)

Podemos observar que 28 posee un grupo quinónico y otro fenólico. Veremos más adelante que la dupla quinona\hidroquinona es un efectivo inhibidor de la reacción en estudio.

El compuesto 28 no se encuentra descrito en la literatura. Sin embargo, las dalbergionas, quinonas naturales extraídas de la planta *Dalbergia Nigra*, se encuentran estructuralmente relacionadas con él. Su fórmula general es:



$R_1 = \text{Et-}, \approx$

$R_2 = \text{H-}, \text{MeO-}$

La tabla 4.7 muestra los valores aproximados de inhibición que produce 28 en la reacción 11\CO, y su comparación con la inhibición producida por la fracción Z obtenida por destilación de 27.

Tabla 4.7. Reacción 11\CO (THF, 25°C). Inhibición producida por 28 y por Z.

	peso <sup>a</sup> mg	% en peso	28/11 <sup>b</sup> %	inhibición <sup>c</sup> %
28	1.44	1.79	0.84	8.4
	2.70	3.36	1.56	15.0
	3.60	4.48	2.10	37.5
Z	6.00	7.46		50.0

<sup>a</sup> Peso de inhibidor presente en 1.5 ml de una solución 0.4 M de 11 en THF. <sup>b</sup> Moles de 28 por cada 100 moles de 11.

<sup>c</sup> Calculada en base a la absorción de CO.

p-BENZOQUINONA, HIDROQUINONA, QUINHIDRONA

Tanto la p-benzoquinona, 29, como la hidroquinona, 30,

son conocidos inhibidores de reacciones radicalarias, ya que pueden formar radicales estables por ganancia o pérdida de un electrón respectivamente. (Recordemos que la quinhidrona, 31, es un complejo de transferencia de carga entre 29 y 30, en relación 1:1). Así, ambos son ampliamente usados para la inhibición de polimerizaciones, como por ejemplo la polimerización de acrilonitrilo [CAPEK, 1985]. La p-benzoquinona es también un efectivo atrapante de radicales nucleofílicos, dando lugar a productos de acoplamiento quinona-radical [ARNOLDI, 1983]. Estos antecedentes, junto con el efecto producido sobre la reacción 11\CO por la fracción Z, y por 28, permitieron suponer que tanto 29 como 30 serían efectivos inhibidores de la reacción en estudio.

Con respecto a la posible reacción de estos inhibidores con 11, es indudable que 30 da lugar al intercambio de sus hidrógenos fenólicos por litio [GILMAN, 1945a]. Por su parte, las quinonas sufren adición 1,2 por parte de los compuestos organolitílicos [CRAWFORD, 1971; MOORE, 1977; HANHELA, 1981]. Sin embargo, la reacción procede con lentitud: la adición de fenil-litio (que es más reactivo que 11) a 29 tarda 8 horas en completarse [MOORE, 1977]; la adición del mismo a naftoquinona tarda una noche en completarse [CRAWFORD, 1971]; el fenilacetiluro de litio se adiciona a la antraquinona luego de 16 horas de reacción en dioxano a reflujo. Estos antecedentes permiten suponer que 29 no reaccionará mayormente con 11 en las condiciones de la reacción en estudio (THF, temperatura ambiente, 10'). En efecto, una mezcla de 11 con 29 (11:29 = 100:10, en moles) hidrolizada luego de 10' con D<sub>2</sub>O da lugar a la formación de 85% de naftaleno-d<sub>1</sub>; lo mismo en el caso de 30 y 31 da lugar a 87% y 82% de naftaleno-d<sub>1</sub> respectivamente.

Con respecto a la influencia de 29, 30 y 31 en la reacción 11\CO, podemos ver en la tabla 4.8 que los tres producen una notable inhibición, mucho mayor que el 10-15% de 11 no recuperado por reacción con estos agentes. El color inicialmente marrón oscuro de la reacción se aclara hasta

anaranjado, indicando la desaparición de los radicales intermediarios. La inhibición obtenida a partir del volumen absorbido de CO coincide aproximadamente con la calculada a partir de los rendimientos de producto, obtenidos por CGL de la mezcla de reacción. La relación 5/6 no se modifica respecto a la reacción normal.

En la tabla 4.8 se observa también que 31 es el inhibidor más potente de los tres, tanto comparando cantidad de moles como peso de inhibidor agregado a la reacción. Esto puede deberse a que la reacción en estudio presenta intermediarios radicalarios nucleofílicos y electrofílicos: 29 produce transferencia electrónica con los primeros, ya que tiene tendencia a aceptar un electrón, y 30 reacciona con los segundos, pero 31 puede reaccionar con ambos, lo mismo que 28. Una mezcla equimolar de 29 y 30 produce un efecto mayor que 31, tanto comparando masa como moles (tabla 4.8). Esto puede deberse a que en 31 se encuentran 29 y 30 comprometidos en la formación del complejo antes mencionado, disminuyendo así su tendencia a captar y ceder electrones.

De todos modos, tanto 29 como 30 pueden regenerarse una vez que reaccionaron, por medio de la reacción de transferencia electrónica inversa; es sabido que en solución básica ocurre transferencia electrónica entre hidroquinona y quinona [JAMES, 1938; MICHAELIS, 1938].

#### TETRAMETILPIPERIDIN-N-OXIL (TEMPO)

El TEMPO es un radical libre estable, que se utiliza como atrapante de radicales. Recientemente ha sido utilizado en el estudio de la reacción de formación de reactivos de Grignard [ROOT, 1989]. Sin embargo, el agregado de TEMPO en un 10% (moles respecto de 11) no produce inhibición apreciable de la reacción 11\CO. Mayores cantidades de este reactivo la inhiben casi completamente (tabla 4.8), no produciéndose en ningún momento la coloración marrón oscura característica de los intermediarios paramagnéticos de esta reacción.

La hidrólisis con D<sub>2</sub>O de una mezcla 11\TEMPO da lugar a

la recuperación de 80% de 11 sin deuterar, lo que sugiere una transferencia de hidrógeno de TEMPO al reactivo. Probablemente el TEMPO abstrae un H· del solvente (THF) y lo transfiere a 11. Se ha encontrado que el TEMPO es reducido por otros reactivos organometálicos, como los reactivos de Grignard [SHOLLE, 1971].

TABLA 4.8. Reacción 11\CO (THF, 25°C). Efecto de varios inhibidores.\*

INHIBIDOR	CANTIDAD <sup>b</sup> mg	INHIBIDOR/11 <sup>c</sup> %	V <sub>CO</sub> <sup>d</sup> ml	INHIBICION <sup>e</sup> %	NafD <sup>f</sup> %
-	-	-	7.4	0	
29	4.0	6.0	5.0	32	
	7.0	10.5	2.3	66	
	10.0	15.0	0.8	88	85
30	4.0	6.0	4.9	34	
	10.0	15.0	2.0	73	87
	7.0 <sup>g</sup>	10.5 <sup>g</sup>	3.8 <sup>g</sup>	62 <sup>g,h</sup>	
31	2.0	1.5	5.0	32	
	4.0	3.0	3.7	50	
	8.5	6.4	1.1	85	82
29+30 (1:1)	3.0	4.5	1.6	78	
TEMPO	9.3	10.0	6.5	12	
	22.0	23.0	0.7	90	0
	63.0	65.0	0.8	89	
	97.0	100.0	1.0	86	
Dibenzalacetona	20.0	14.2	6.9	7	

\*En todos los casos se utilizó 1.5 ml de una solución 0.4 M de 11 (o PhLi) en THF. <sup>b</sup>Peso de inhibidor presente en 1.5 ml de una solución 0.4 M de 11 en THF. <sup>c</sup>Moles de inhibidor por cada 100 moles de 11. <sup>d</sup>Volumen de CO absorbido durante 10' de carbonilación. <sup>e</sup>Calculada en base a V<sub>CO</sub>. <sup>f</sup>Cantidad % obtenida de naftaleno deuterado por hidrólisis de la mezcla de reacción con D<sub>2</sub>O, respecto a la cantidad total de naftaleno. <sup>g</sup>Reacción PhLi\BrPr (1:3) + CO (THF, -78°C). <sup>h</sup>Calculado en base a V<sub>CO</sub> para la reacción sin atrapante: V<sub>CO</sub> = 10.0 ml.



#### OTROS INHIBIDORES

##### - Dibenzalacetona

Esta cetona puede deslocalizar fácilmente un electrón extra al estar conjugado el grupo carbonilo con los dobles enlaces y los anillos bencénicos. Sin embargo, prácticamente no produce inhibición en la carbonilación de **11** (tabla 4.8).

##### - p-Dinitrobenceno

Los compuestos aromáticos nitrados son conocidos inhibidores de reacciones radicalarias por la facilidad que poseen de alojar un electrón extra, gracias a los sustituyentes nitro, atractores de electrones. Sin embargo, el p-dinitrobenceno reacciona con **11** se observa un notable calentamiento del recipiente de reacción, por lo que este reactivo no puede usarse como inhibidor de la reacción en estudio. En efecto, el fenil-litio, aún a bajas temperaturas, reacciona con nitrobenceno para dar fenol, difenilamina y azabenceno [BUCK, 1970].

## REFERENCIAS

- ARNOLDI, C; Citterio, A.; Minisci, F.: 1983, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1-866, 531.
- BASHKIROV, A. N.; Grozhan, M. M.; Kamzolkin, V. V.; Kapitskii, Y. V.; 1970, Pat. Fr. 2,036,466; CA 75 : P88302g.
- BUCK, P; Köbrich, G.; 1970, Chem. Ber., 103, 1420.
- BUEHLER, C. A.; Hart, H.; 1983, J. Am. Chem. Soc., 85, 2177.
- CAPEK, I.; Barton, J.; 1985, Makromol. Chem., 186, 1297; CA 103 : 71763g.
- CHAMBERS, R. D.; Goggin, P.; Musgrave, W. K. R.; 1959, J. Chem. Soc., 1804.
- CRAWFORD, H. M.; 1971, J. Org. Chem., 36, 3533.
- EIDUS, Y. T.; Elagina, N. V.; Zelinskii, N. D.; 1945, Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect., 672. Cf.: NUDELMAN, 1989.
- EYTON, W. B.; Ollis, W. D.; Sutherland, I. O.; Gottlieb, O. R.; Tavieria Magalhaes, M.; Jackman, L. M.; 1965, Tetrahedron, 21 (9), 2683.
- FRAENKEL, G.; Dayagi, S.; Kobayashi, S.; 1968, J. Phys. Chem., 72, 953.
- FRIESS, S. I.; Weissberger, A.; 1953, "Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions", Interscience, N. Y., p. 172.
- GASTEIGER, J.; Gream, G. E.; Huisgen, R.; Koy, W. E.; Schnegg, V.; 1971, Chem. Ber., 104, 2412.
- GILMAN, H.; Nobis, J. F.; 1945a, J. Am. Chem. Soc., 67, 1979.
- GILMAN, H.; Arntzen, C. E.; Webb, G. J.; 1945b, J. Org. Chem., 10, 374.
- GILMAN, H.; Cartledge, F. K.; 1964, J. Organomet. Chem., 2, 447.
- GLOCKLING, F.; Sneed, R. D. A.; Zeiss, H.; 1964, J. Organomet. Chem., 2, 109.
- GROVENSTEIN Jr., E.; Mosher, A. J.; 1970, J. Am. Chem. Soc., 92, 3810.
- HANHELA, P. J.; Paul, D. B.; 1981, Aust. J. Chem., 34, 1701.
- HEIN, F.; Schmiedeknecht, K.; 1966, J. Organomet. Chem., 6, 45.

- HEIN, F.; Schmiedeknecht, K.; 1967, J. Organomet. Chem., 8, 503.
- HODGMAN, Ch. D.; 1945, "Handbook of Chemistry and Physics", Chem. Rubber. Publ., Cleveland, p. 594.
- HOLM, T.; 1962, Acta Chem. Scand. Ser. B., 36, 286.
- INTERNATIONAL CRITICAL TABLES of Numerical Data, Physics, Chemistry and Technology, 1928, Mc. Graw-Hill Book Company, N.Y. and London, vol. 3, p. 265
- JAMES, T. H.; Weissberger, A.; 1938, J. Am. Chem. Soc., 60, 98.
- KOHN, H. W.; 1964, J. Phys. Chem., 68, 3129.
- MADEJA, K.; Hussing, E.; Ahrens, N.; 1967, Z. Chem., 7, 22.
- MAERCKER, A.; 1967, Angew. Chem., int. ed. Engl., 26, 972.
- MICHAELIS, L.; Schubert, M. P.; Reber, R. K.; Kuck, J. A.; Granick, S.; 1938, J. Am. Chem. Soc., 60, 1678.
- MOORE, H. W.; Sing, Y. L.; Sidhu, R. S.; 1977, J. Org. Chem., 42, 3320.
- MOSER, H. W.; Wang, A. W.; Kildahl, N. K.; 1968, J. Am. Chem. Soc., 110, 2816.
- NAKAYAMA, M.; Miziroki, T.; 1969, Bull. Chem. Soc. Jap., 42, 1124.
- NUDELMAN, N. S.; 1969, "The Chemistry of Double-bonded Functional Groups", (Ed. S. Patai), John Wiley & Sons, cap. 18.
- OZAWA, F.; Soyama, H.; Yanagihara, H.; Aoyama, I.; Takino, H.; Izawa, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A.; 1985, J. Am. Chem. Soc., 107, 3235.
- PALLAUD, R.; Pleau, J.-M.; 1968, Compt. Rend., 267, C, 507.
- PUZITSKII, K. V.; Eidus, Y. T.; Ryabova, K. G.; 1966, Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect., 1745. Cf.: NUDELMAN, 1969
- RENAUD, K. V.; Fox, M. A.; 1968, J. Org. Chem., 53, 3745.
- ROOT, K. S.; Hill, C. L.; Lawrence, L. M.; Whitesides, G. M.; 1989, J. Am. Chem. Soc., 111, 5405.
- RUSSELL, G. A.; Lamson, D. W.; 1969, J. Am. Chem. Soc., 91, 3967.

- SARRY, B.; 1967, *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, 6, 571.
- SCRETTAS, C. G.; Steele, B. R.; 1989, *J. Org. Chem.*, 54, 1013.
- SHOLLE, V. D.; Bolubev, V. A.; Rozantsev, E. G.; 1971, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* 200, 761.
- TKACHEVA, A. P.; Karitonov, G. V.; 1980, *Izvest. Akad. Nauk. Kirgiz SSR, Ser. Estestven. i Tekh. Nauk.* 2, 5, 71; CA 55: 27002g.
- TOMLINSON, A. J.; Massey, A. G.; 1968, *J. Organomet. Chem.*, 14, 241.
- TRZUPEK, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M.; 1973, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8118.
- TZSCHACH, A.; Nindel, H.; 1970, *J. Organomet. Chem.*, 24, 159.
- WAKEFIELD, B. J.; 1974, *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, p. 198.
- YOSHIDA, K.; Tsutsumi, S.; 1969, *Technol. Rep. Osaka Univ.*, 16, 205.
- ZADOK, E.; Sialom, B.; Mazur, Y.; 1980, *Angew. Chem.*, 92, 1037.
- ZADOK, E.; Rubinraut, S.; Frolow, F.; Mazur, Y.; 1985, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2489.

# CAPITULO 5

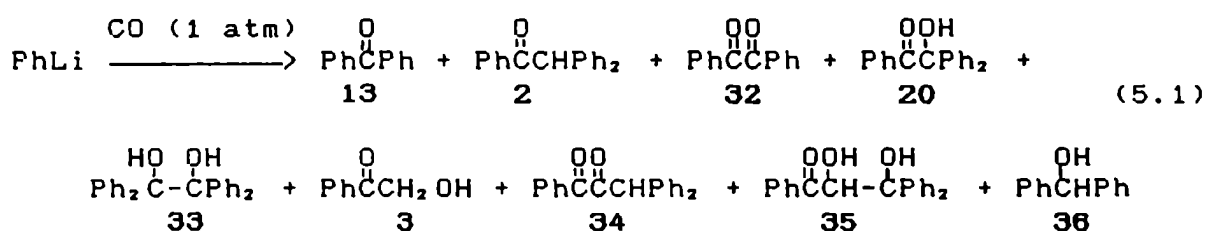
## MECANISMO DE LA REACCION DE CARBONILACION



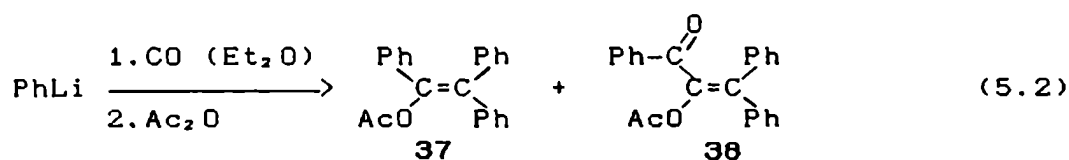
## INTRODUCCION

El más importante estudio mecanístico de la reacción de compuestos organolíticos con CO fue el realizado por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] con respecto a la carbonilación de fenil-litio. Mencionamos a continuación las principales conclusiones a las que arribó el citado grupo.

La reacción antedicha en éter etílico da lugar a numerosos productos: benzofenona (13),  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona (2), bencilo (32), 1,1,2,2-tetrafeniletilén-glicol (33),  $\alpha,\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroxi acetofenona (20),  $\alpha$ -hidroxiacetofenona (3), 1,3,3-trifenil-1,2-propanodiona (34), 1,3,3-trifenil-2,3-hidroxi-1-propanona (35), y bencidrol (36) (ec. 5.1).



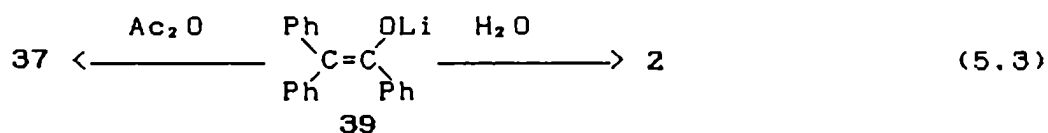
El agregado de  $\text{Ac}_2\text{O}$  antes de la hidrólisis de las mezclas de reacción, da lugar a sólo dos productos: 1-acetoxi-1,2,2-trifeniletileno (37) y 1-benzoil-1-acetoxi-2,2-difeniletileno (38) (ec. 5.2). 37 predomina a temperatura ambiente, 38 lo hace a baja temperatura.



La ausencia de trifenilcarbinol como producto indica que la benzofenona, 13, no aparece en la mezcla de reacción hasta que el fenil-litio se ha consumido completamente. Esta conclusión fue reafirmada por tratamiento de la mezcla de reacción con  $\text{LiAlH}_4$  antes de la hidrólisis: la cantidad de 13 observada luego de la hidrólisis era aproximadamente la misma que la observada en ausencia de  $\text{LiAlH}_4$ . Si hubiera algo de 13 antes

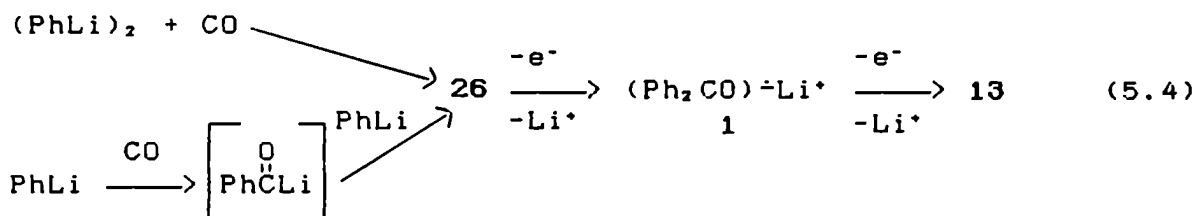
de la hidrólisis, hubiera sido reducida a bencidrol por el  $\text{LiAlH}_4$ .

Como 37 reemplaza a 2 en las mezclas de reacción a temperatura ambiente cuando se hacen reaccionar con  $\text{Ac}_2\text{O}$ , el precursor inmediato de 2 antes de la hidrólisis es probablemente el enolato de litio correspondiente, 39 (ec. 5.3).



En forma similar, la observación de que 13, 3 y 34 son reemplazados por 38 por tratamiento con  $\text{Ac}_2\text{O}$  de la mezcla de reacción obtenida a baja temperatura, sugiere que estos compuestos poseen un precursor común.

Se han propuesto dos caminos para la formación de benzofenona: la inserción de CO en un dímero de fenil-litio daría lugar al dianión litiado de la benzofenona  $\text{Ph}_2\text{COLi}_2$  (26); alternativamente, la inserción de CO en un monómero de fenil-litio podría dar lugar a un benzoílo transitorio, el cual se convertiría en 26 por reacción con una segunda molécula de  $\text{PhLi}$  (ec. 5.4). Recientemente se ha logrado sintetizar el benzoílo por litiación con n-butil-litio del compuesto  $\text{PhC(O)TeBu}$  [HIRO, 1990].

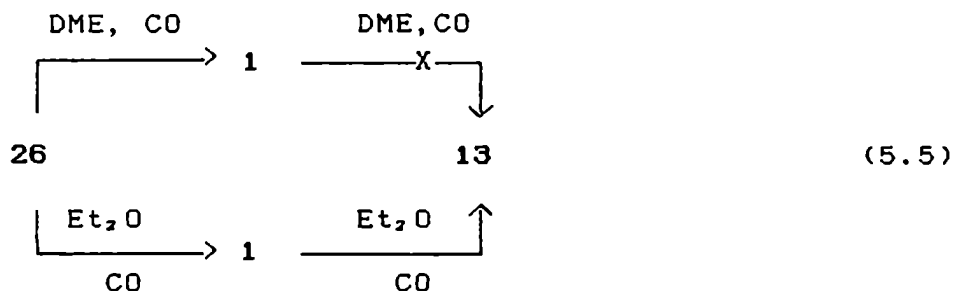


Whitesides y col. observaron por espectroscopía UV-visible la presencia de los intermediarios 26 y 1 en la carbonilación de  $\text{PhLi}$ .

El CO es un oxidante efectivo hacia una variedad de radicales y dianiones aromáticos, y se ha demostrado que también es capaz de oxidar a 26 y 1 a benzofenona en éter etílico, a bajas concentraciones [TRZUPEK, 1973]. Sin embargo, la

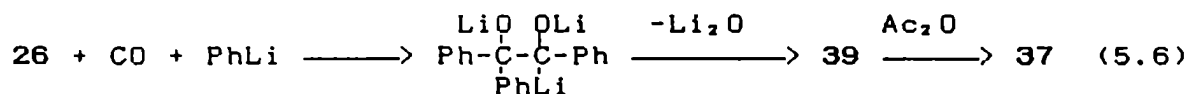


observación de un rendimiento aproximadamente igual de benzofenona y bencidrol, característico de 1, luego de la reacción de 26 ó 1 con CO en DME y posterior hidrólisis, contrasta con el resultado anterior (ec. 5.5).

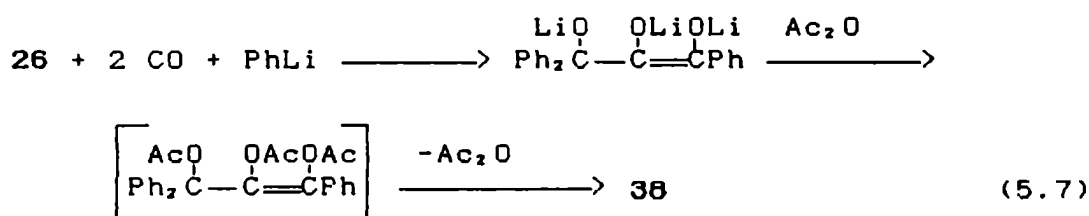


Pudo establecerse por experimentos de marcación que 26 en presencia de PhLi y CO da lugar a 37 y 38. Por razones prácticas, esto fue realizado con 4,4'-di-t-butilbenzofenona como compuesto marcado.

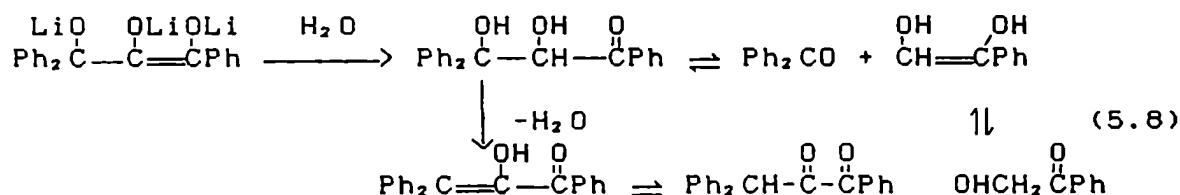
La secuencia de reacción para la transformación de 26 en 37 involucra la adición nucleofílica de 26 al benzoin-litio inicialmente formado, o la reacción nucleofílica de PhLi con un aducto de 26 y CO para dar lugar a un intermediario, que pierde Li<sub>2</sub>O para dar 39, el cual en presencia de Ac<sub>2</sub>O da lugar a 37 (ec. 5.6).



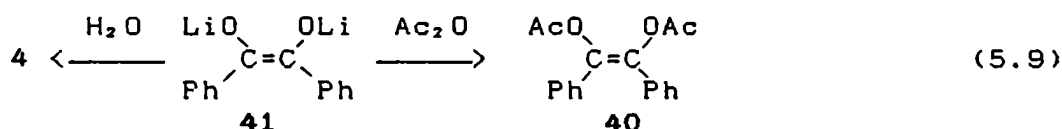
El mecanismo para la conversión de 26 en 38 es más complejo: la combinación de un equivalente de 26, dos de CO y uno de PhLi en un proceso análogo al de la ec. 5.6 generaría un trianión, el cual por acilación y posterior pérdida de Ac<sub>2</sub>O daría lugar a 38 (ec. 5.7).



La formación del trianión de la ec. 5.7 como intermediario es compatible con la formación de los compuestos 13, 3, 34 y 35 como productos de hidrólisis de la reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$  por protonación, deshidratación y reacción retroaldólica, partiendo del citado trianión (ec. 5.8).



La formación de benzopinacol se explica por dimerización de 1. Nudelman y Vitale [VITALE, 1981] encontraron que uno de los productos de la carbonilación de  $\text{PhLi}$  era benzoína, 4, y no bencilo, como afirmaran Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973]. El agregado de  $\text{Ac}_2\text{O}$  antes de la hidrólisis de la mezcla de reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$  (THF) da lugar, entre otros productos, al dienolacetato de la benzoína, 40, 100% en forma cis, el cual proviene de su sal litiada, 41 (ec. 5.9).



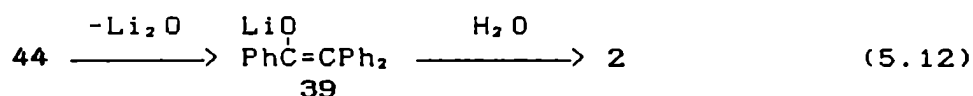
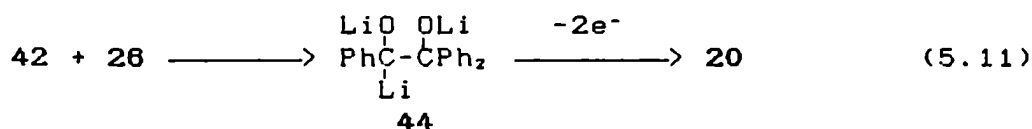
La obtención de 40 como 100% en la forma cis indica que 41 es el intermediario real, el cual se postula como proveniente de la dimerización del acil-litio. Se ha propuesto que el atrapamiento de 41 sugiere la intermediación de la estructura carbenoide 43 (ec. 5.10) [NUDELMAN, 1983; VITALE, 1981].



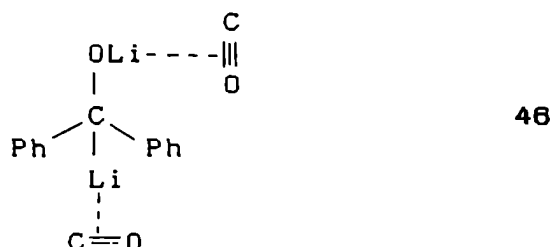
Hay evidencias para el carácter nucleofílico del carbeno aniónico [WANZLIK, 1962], y se ha demostrado que algunos compuestos acil-policarbonil-metálicos de metales de transición tienen estructura carbenoide. Estudios RPE de arilmetilenos han mostrado que estas especies tienen estructura plana de di-radical en estado triplete [BRANDON, 1962; MURRAY, 1962].

Suponiendo que 43 se encuentra también en estado triplete, su dimerización puede ocurrir en el plano de la molécula; el acercamiento de ambas moléculas en un estado de transición "cisoide" permitiría que cada átomo de litio se coordine con ambos oxígenos simultáneamente. Esto explicaría la absoluta estereoespecificidad de la reacción de acoplamiento, y provee de un método útil para la síntesis estereoespecífica de dienoles acetato.

Los otros productos formados con el agregado de  $\text{Ac}_2\text{O}$  antes de la hidrólisis prueban que los intermediarios 44 y 39 son los precursores reales de 2 y 20 (ec. 5.11 y 5.12) [NUDELMAN, 1983; VITALE, 1981].



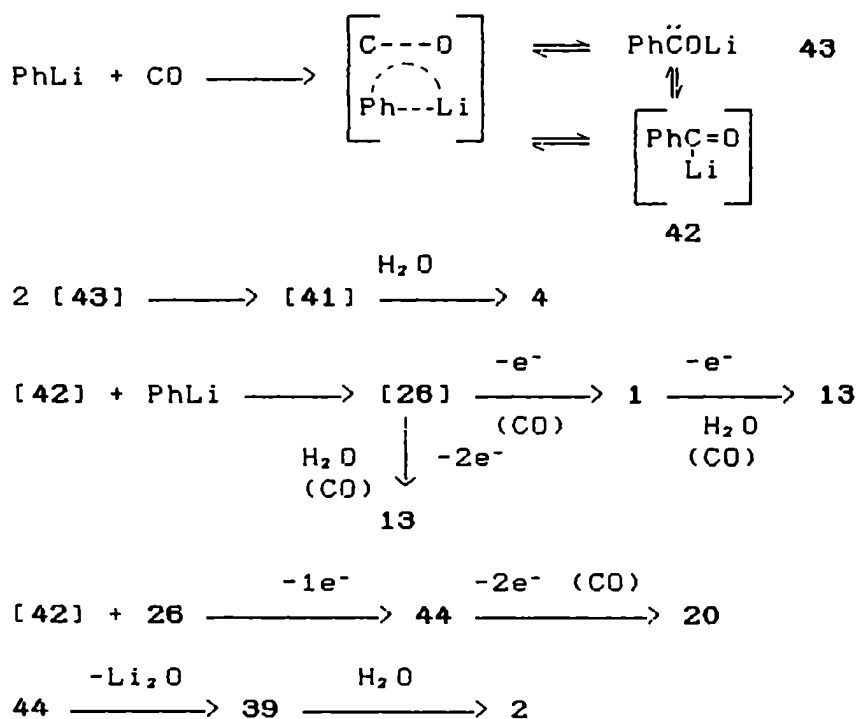
Como dijéramos antes, se supone que la benzofenona, 13, proviene de la oxidación de 26. Fueron probados algunos caminos de oxidación obvios, pero no dieron pruebas experimentales positivas. Se propuso que 26 no está libre en el medio de reacción, sino coordinado a dos moléculas de CO a través de los átomos de litio, formando la estructura 46. La hidrólisis de la mezcla de reacción favorecería la eliminación del Li y el CO, produciendo el producto de oxidación 13.



Las pruebas indirectas de tal coordinación son: (a) en la reacción de o-anisil-litio (en la cual los átomos de litio están coordinados intramolecularmente con los grupos  $-\text{OCH}_3$ ) se obtiene o,o'-dianisilcetona y o,o'-dianisilcarbinol en rendimientos comparables (31% y 32% respectivamente), y (b) el

efecto de las bases donoras: cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de DABCO o TMEDA, se observa una disminución en la velocidad de reacción a la quinta parte de su valor, aunque es sabido que esas aminas usualmente aumentan la reactividad de los reactivos organolíticos por coordinación con el metal [WAKEFIELD, 1974]. Este último resultado podría indicar que el primer paso de la reacción es la coordinación del átomo de litio y ataque subsecuente sobre el carbanión, produciendo un intermediario cíclico de transición de 4 miembros, el cual por reordenamiento da lugar a benzoil-litio (esquema 5.1). Vemos que las suposiciones anteriores se encuentran fuertemente relacionadas con los resultados observados por RPE (capítulo 3): en nuestro caso, los espectros indican que el cetilo de la benzofenona, 1, en lugar del dianión 26, se encuentra coordinado con CO a través del metal.

Finalmente, la evidencia experimental acumulada por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] y por Nudelman y col. [NUDELMAN, 1983; VITALE, 1981] permitía proponer, al momento de comenzar la presente tesis, el mecanismo de reacción que se detalla en el esquema 5.1.



ESQUEMA 5.1

## DISCUSION

### REACCION DE ARIL-LITIOS CON CO

Sin embargo, el mecanismo propuesto en el esquema 5.1 no explica algunos resultados obtenidos en la presente tesis, tanto para fenil-litio como para otros aril-litios:

- La alta concentración de radicales observada por RMN  $^{13}\text{C}$  en casi todas las reacciones de carbonilación (tabla 2.4). Especialmente cabe destacar el resultado obtenido para fenil-litio en fase sólida, donde prácticamente no se obtiene benzofenona, y por lo tanto no se puede adjudicar a 1 (o su derivado complejado con CO, 17) el ensanchamiento de la señal de RMN  $^{13}\text{C}$  de los C $\alpha$  de THF observado en ese caso. De todos modos, en ciertas condiciones (por ej. THF, temperatura ambiente) el ensanchamiento observado es tan grande, que difícilmente podría adjudicarse a la sola presencia de 1 ó 17.

- El reciente descubrimiento [NUDELMAN, 1990], de la especie  $(\text{PhCOLi})^-\text{Li}^+$  en la mezcla de reacción  $\text{PhLi}\backslash\text{CO}$ , identificada por RPE (ver cap. 3).

- La inhibición en la carbonilación de 1-naftil-litio, 11, producida por hidroquinona, quinona, y quinhidrona, lo cual demuestra claramente que los radicales no están presentes sólo como productos al final de la reacción (antes de la hidrólisis), sino que algunos de ellos son intermediarios reales en la misma. Además, la inhibición no sólo se produce en los productos finales sino también en la absorción de CO. Esto indica que uno de los primeros pasos de la reacción involucra una transferencia electrónica.

- Los intensos espectros RPE observados en todas las reacciones de carbonilación, inclusive en la de PhLi en fase sólida, cuyo espectro es completamente diferente del de 1 ó 17.

- La obtención de bencidrol por agregado de benzofenona, 13, a la mezcla de reacción  $11\backslash\text{CO}$  indica que 26 y 1 no se oxidan completamente para dar 13. Por otra parte, hemos mencionado que la oxidación de 26 y 1 con CO en THF y

condiciones preparativas no tiene lugar. Esto indica, junto con los resultados obtenidos por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973] en DME, que la oxidación de 26 a 1 en presencia de CO no es una ruta probable para explicar las grandes concentraciones de 1 generadas durante la carbonilación. Con respecto a la oxidación de 1 con CO, hemos observado la presencia de 17 aún luego de 2 días de finalizada la reacción PhLi\CO (THF), mantenida en atmósfera de CO.

Las observaciones anteriores permiten sospechar que estamos en presencia de un mecanismo que involucra transferencia electrónica (TE). Durante los últimos años han sido descritos mecanismos de TE para diversas reacciones, incluidas aquellas en las que intervienen compuestos organometálicos. Entre estos últimos se cuentan los reactivos de Grignard y los compuestos organolíticos. Los ejemplos más cercanos a la reacción en estudio proponen TE para la reacción de cetonas con reactivos de Grignard [ASHBY, 1981; YAMATAKA, 1989b] y la reacción de estos reactivos con bencilo [MARUYAMA, 1986]. En este último trabajo los autores presentan evidencias por RPE para la existencia de intermediarios paramagnéticos; también observan estos intermediarios en la reacción de bencilo con alquil- y aril-litios, por lo que concluyen que ésta última debe también ocurrir por TE. Recientemente ha sido publicado un trabajo teórico sobre las reacciones por TE de los reactivos de Grignard [WALLING, 1988].

Quizá el trabajo más reciente y cercano a la carbonilación de aril-litios sea el publicado por Yamataka y col. [YAMATAKA, 1989b], un estudio de la TE en las adiciones de reactivos organolíticos a benzofenona y benzaldehído (ec. 5.13).

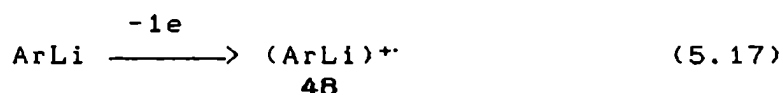
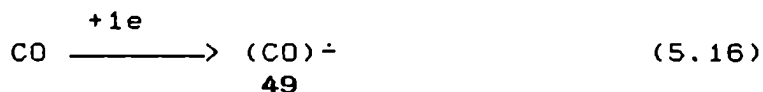
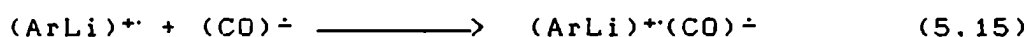


El paso determinante de la reacción es la TE, seguido de un paso rápido. En la carbonilación de 11 hemos encontrado, coincidentemente con lo anterior, que el paso lento de la reacción involucra las especies CO y ArLi. Por otra parte, la inhibición producida por los atrapantes de radicales ocurre en

la absorción de CO, lo cual parece indicar que ya el primer paso de la reacción involucra una TE. El CO es electrónicamente deficiente y los aril-litios tienen carácter carbaniónico, por lo cual es lógico suponer que la transferencia será del aril-litio al CO (ec. 5.14).



Sería útil calcular el incremento de energía libre standard ( $\Delta G^\circ$ ) para la TE de la ec. 5.14: esto permitiría saber si ésta es probable ( $\Delta G^\circ < 0$ ). El programa PCMODEL permite calcular, junto con la rutina de minimización pi, las entalpías de formación ( $\Delta H^\circ_f$ ) de los aril-litios y sus cationes radicales; esto a su vez permite calcular la entalpía de reacción  $\Delta H^\circ$  para la ec. 5.14, que puede representarse como la suma de tres procesos:



La afinidad electrónica mide la energía necesaria para captar un electrón: cuanto más positiva es la afinidad, mayor será la tendencia a captarlo, es decir que menor será la entalpía del producto respecto del reactivo; de modo que para la primera ecuación, el  $\Delta H^\circ$  estará dado por la afinidad electrónica del CO, cuyo valor es 1.8 eV [REMPT, 1969]; es decir que:

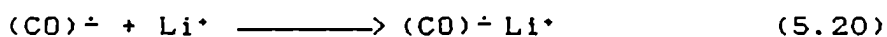
$$\Delta H^\circ_f = -1.8 \text{ eV/mol} = -41.40 \text{ kcal/mol} \quad (5.18)$$

Para la ecuación 5.17, el cálculo del incremento entálpico a partir de las entalpías de producto y reactivo da lugar para fenil-litio a  $\Delta H^\circ_f = 91.27 \text{ kcal/mol}$  (ver tabla 5.1). Por suma de las dos entalpías de reacción se obtiene el valor correspondiente a la TE de la ec. 5.14:

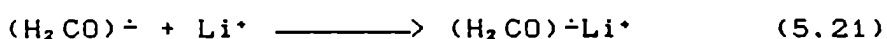
$$\Delta H^\circ_r = \Delta H^\circ_f + \Delta H^\circ_f = 49.84 \text{ kcal/mol} \quad (5.19)$$

Sin embargo, este valor no tiene en cuenta la energía debida a

la formación del par iónico  $(ArLi)^+(\dot{C}O)^-$ . De todos modos, es de esperar que la unión débil  $Ar-Li^+$  en  $(ArLi)^+$  se rompa ( $(ArLi)^+ \longrightarrow Ar\cdot + Li^+$ ), y la especie  $(\dot{C}O)^-$  se aparee finalmente con el  $Li^+$  que se libera:



Para realizar el cálculo de las entalpías, se puede asimilar la formación del par  $(\dot{C}O)^-Li^+$  a la del par  $(H_2\dot{C}O)^-Li^+$ , ya que nos interesa la diferencia de entalpías entre reactivo y producto y no sus valores reales, y es de esperar que ésta sea aproximadamente igual en los dos casos:



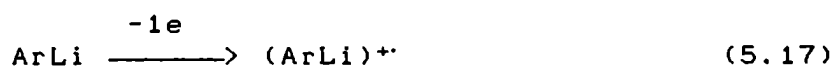
Se calcularon las entalpías de formación de las especies  $(H_2\dot{C}O)^-$  y  $(H_2\dot{C}O)^-Li^+$  (tabla 5.1), para lo cual se ubicó el electrón libre sobre el carbono y la carga negativa sobre el oxígeno. Previamente se había intentado realizar el cálculo respectivo para las especies  $(\dot{C}O)^-$  y  $(\dot{C}O)^-Li^+$ . Sin embargo, el programa da lugar a valores poco confiables debido a la falta de parámetros para el carbono con un par electrónico libre. Las entalpías calculadas (incluyendo los valores para 1-naftil-litio), se observan en la tabla 5.1.

La tabla 5.1 muestra que el  $\Delta H^\circ$ , del par iónico  $(H_2\dot{C}O)^-Li^+$  es 80 kcal/mol menor que para el anión radical libre, lo cual parece razonable: el  $\Delta H^\circ$ , para  $(Ph_2\dot{C}O)^-Na^+$  es 30 kcal/mol menor que el de  $(Ph_2\dot{C}O)^-$  [STEVENSON, 1985].

La reacción total (ec. 5.22) puede representarse:



y puede considerarse como la suma de los siguientes procesos:



No es necesario conocer la entalpía de formación del catión  $Li^+$ , ya que se cancela sumando las ecs. 5.23 y 5.20:

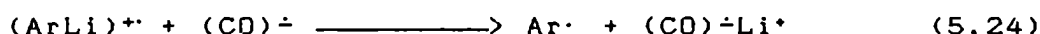




TABLA 5.1. TE de aril-litios a CO. Cálculo de entalpías standard de reactivos y posibles intermediarios.

Compuesto	$\Delta H^\circ, ^\circ$
	kcal/mol
PhLi	-71.30
(PhLi) <sup>+</sup>	19.97
Ph <sup>·</sup>	21.80
NafLi	-1.18
(NafLi) <sup>+</sup>	37.22
Naf <sup>·</sup>	38.90
(H <sub>2</sub> CO) <sup>±</sup>	-14.52
(H <sub>2</sub> CO) <sup>±</sup> Li <sup>+</sup>	-94.82

\*Todas las entalpías calculadas en fase gaseosa y con constante dieléctrica 1.5.

Los incrementos entálpicos calculados para las reacciones anteriores se muestran en la tabla 5.2.

TABLA 5.2. Cálculo del cambio en entalpía standard involucrado en la transferencia electrónica.

Reacción correspondiente a ec.	$\Delta H^\circ$	
	kcal/mol	
	Ar=Ph	Ar=Naf
5.14	49.87	-3.00
5.16	-41.40	-41.40
5.17	91.27	38.40
5.22	-28.60	-81.62
5.24	-78.47	-78.62

Puede observarse que el incremento entálpico para la reacción 5.22 es aproximadamente 50 kcal/mol menor para 1-naftil-litio (11) que para fenil-litio. Esto se debe principalmente a la diferencia en las entalpías de ionización

(ec. 5.17). La pérdida de un electrón es mucho más fácil para **11**, que tiene dos anillos bencénicos para deslocalizar el electrón libre. Análogamente, el  $\Delta H^\circ$  de ionización para naftaleno es unas 30 kcal menor que el de benceno [DEWAR, 1969].

Podemos ver entonces que el incremento entálpico para la transferencia electrónica desde el aril-litio al CO es menor que cero. Sin embargo, habíamos mencionado la necesidad de obtener el valor de energía libre  $\Delta G^\circ$  para predecir si la TE es favorable o no. Sabemos que:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (5.25)$$

Si bien no disponemos de las entropías de los compuestos intervinientes, no parece esperable que el término  $-T\Delta S$ , si es que resulta mayor que cero, pueda contrarrestar las entalpías obtenidas para la TE, especialmente en el caso de **11**.

Por otra parte, sabemos que el catión  $\text{Co}^{++}$  se reduce a  $\text{Co}^\circ$  en presencia de **11**, dando lugar al radical  $\text{Naf}^\cdot$  que luego dimeriza:



El  $\Delta G^\circ$  para la hemirreacción  $\text{Co}^{++} \longrightarrow \text{Co}^\circ$  es 13.4 kcal/mol [HODGMAN, 1945]. Como la reacción 5.26 ocurre, debe ser su incremento de energía libre menor que cero, es decir, que llamando  $\Delta G^\circ$ , al incremento de energía libre para la ionización de **11**:

$$2 \Delta G^\circ + 13.4 \text{ kcal/mol} < 0 \quad (5.28)$$

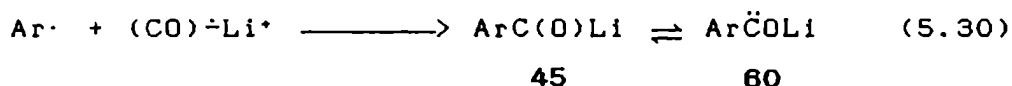
$$\Rightarrow \Delta G^\circ < -6.7 \text{ kcal/mol} \quad (5.29)$$

Esto significa que la ionización de **11** en solución será favorable (recordemos que los valores de entalpía calculados con PC-Model eran en fase gaseosa). De hecho, **11** se dimeriza en solución de THF sin el agregado de ningún reactivo: los agentes como  $\text{Co}^{++}$  ó CO sólo aceleran la TE por proveer un medio adecuado para la formación del par iónico  $\text{Li}^+\text{X}^-$  ( $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ ,  $(\text{CO})^\ominus$ ). En el caso del CO, la presencia de éste hace que la reacción evolucione preferentemente hacia otros productos distintos de  $(\text{Naf})_2$ .

Postulamos entonces como primer paso (luego de la coordinación del CO al litio) la TE de la ec. 5.14, que es

también el paso determinante de la reacción, de acuerdo a las mediciones cinéticas discutidas en el cap. 4. Esto coincide además con lo encontrado por Yamataka y col. para la adición de reactivos organolíticos a compuestos carbonílicos [YAMATAKA, 1989b] (ec. 5.13).

El radical  $\text{Ar}\cdot$  puede reaccionar con  $(\text{CO})^-\text{Li}^+$  para dar lugar al acil-litio:



pero también puede escapar de la jaula de solvente y sufrir otras reacciones; una de ellas es la dimerización para dar lugar al dímero  $(\text{Ar})_2$  (ec. 5.31), favorecida en presencia de  $\text{Co}^{++}$ .

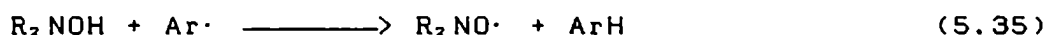


También puede abstraer un hidrógeno del solvente para dar el hidrocarburo correspondiente:

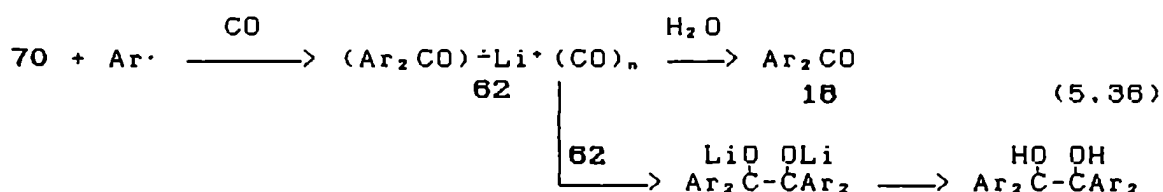


Se ha medido la constante de velocidad para la dimerización de los radicales alquílicos, la cual tiene un valor de  $2 \cdot 10^9$  [WALLING, 1988]. La constante de velocidad para la abstracción de un hidrógeno de THF por parte del radical  $\text{Ph}\cdot$  es de  $4.9 \cdot 10^6$  [SCALANO, 1983]. La abstracción de hidrógeno compite con la dimerización: si bien la constante de velocidad para la primera es menor, la gran concentración de solvente presente en el medio hace que los tiempos de reacción sean similares. Sin embargo, si la concentración de  $\text{Ar}\cdot$  aumenta, la dimerización se verá favorecida, ya que la alta concentración de solvente dejará de compensar el efecto introducido por las constantes. Por eso la dimerización se ve favorecida en presencia de  $\text{Co}^{++}$ , que da lugar a una gran concentración de  $\text{Ar}\cdot$ .

El TEMPO favorece la abstracción de un hidrógeno del solvente para dar lugar al hidrocarburo aromático. Esto último puede explicarse por una TE del  $\text{ArLi}$  al TEMPO para dar un anión que abstraerá un protón del solvente, cediendo luego un radical  $\text{H}\cdot$  al arilo:



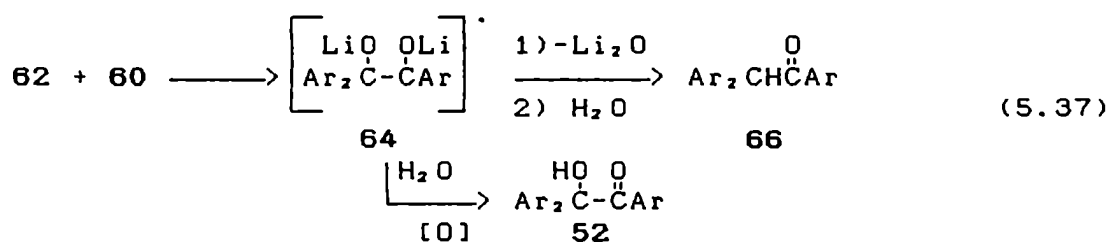
Por otra parte, la gran velocidad de la reacción antedicha, y el pequeño rendimiento obtenido, tanto para  $Ar_2$  como para  $ArH$ , indica que la formación de 70 ( $ArC(O)Li \rightleftharpoons Ar\ddot{C}OLi$ ) tiene lugar en gran parte de los casos antes de que el radical  $Ar\cdot$  escape de la jaula del solvente. Como la constante de velocidad de difusión  $k_d$  en los solventes comunes es de  $5 \cdot 10^9$  [WALLING, 1988], y la proporción de reacción que ocurre en la jaula del solvente es aproximadamente  $k_r/(k_r+k_d)$ , donde  $k_r$  es la constante de velocidad de reacción, la constante  $k_r$  para la formación de 70 deberá ser mayor que  $10^9$ . Así, para  $k_r = 10^{10}$ , la proporción de reacción que ocurre en la jaula del solvente será de un 70% aproximadamente; para  $k_r = 10^9$  será de un 17%. De todos modos, es de esperar que parte del radical  $Ar\cdot$  escape y dé lugar a las reacciones 5.31 y 5.32. También reaccionará con 70, produciendo el cetilo de la benzofenona, el cual por hidrólisis rendirá la cetona correspondiente (ec. 5.36). El compuesto 70 puede reaccionar como acilo (45) o como carbeno (60). En este último caso puede encontrarse en la forma singlete, con los electrones no compartidos apareados, o como triplete, con los electrones no compartidos sin aparear. El carbeno singlete es menos estable, y reacciona rápidamente con el solvente antes de perder energía. El triplete es un dirradical y por tanto, se comporta como tal. Todo lo anterior nos permite suponer que 70 se encuentra como carbeno triplete (60) al sufrir la adición del radical  $Ar\cdot$ . El cetilo 62 dará lugar al pinacolato por dimerización. Como 62 es sumamente estable en solución de THF, esta reacción ocurrirá en muy pequeña proporción (ec. 5.36).



Como la reacción 5.36 debe competir con 5.31 y 5.32, su constante de velocidad deberá ser mayor que  $10^9$ . Se ha comprobado que **45** es extremadamente reactivo [HILRO, 1990]: su vida media en solución es menor que 1 minuto a  $-105^\circ\text{C}$  ( $\text{THF} \setminus \text{Et}_2\text{O}$ ), por lo que no sería sorprendente una constante de reacción con  $\text{Ar}\cdot$  del orden de  $10^9$  o mayor a las temperaturas de estudio, especialmente si se encuentra como carbeno (**60**).

Por otra parte, el cetilo **62** se encuentra aparentemente coordinado con CO a través del litio, de acuerdo a lo visto en el capítulo 3; esto provocaría la oxidación del cetilo a cetona durante la hidrólisis. Schleyer y col. han realizado cálculos ab initio [KAUFMANN, 1987], que demuestran que el HLi forma un complejo con CO antes de reaccionar, el cual es lineal y tiene la estructura HLi-CO, aunque los isómeros HLi-OC y LiCHO tienen energía sólo ligeramente mayor. También han demostrado por cálculo que interviene una segunda molécula de CO: ésta disminuye la energía de activación ocupando un sitio de coordinación en el metal, pero no altera el mecanismo de la reacción.

El cetilo **62** puede reaccionar con **70**, dando lugar al radical **64**, que por hidrólisis y oxidación da lugar a la hidroxicetona **52**, por pérdida de  $\text{Li}_2\text{O}$  e hidrólisis produce la cetona **66** (ec. 5.37). Nuevamente puede postularse que **70** se encuentra como carbeno (**60**).

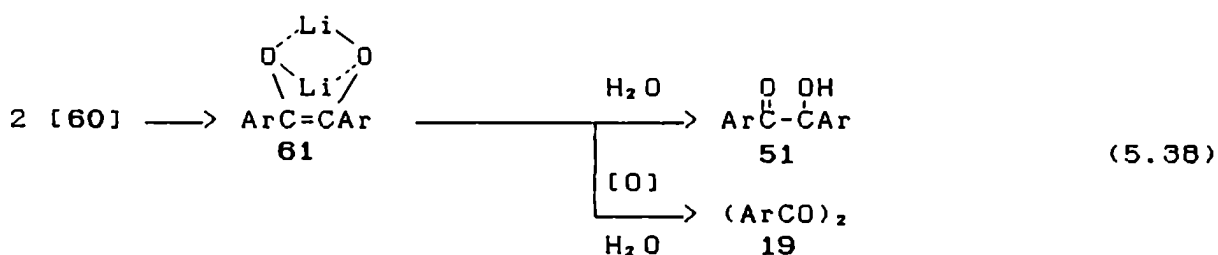


Esto explica las señales de RPE (cap. 3) y el ensanchamiento de los  $\text{C}\alpha$  de THF (cap. 2) observados en presencia de la mezcla de reacción  $\text{PhLi (sólido)} \setminus \text{CO}$ : **66** proviene de un intermediario paramagnético.

La ausencia de triarilcarbinol como producto de reacción parece indicar que el radical  $\text{Ar}\cdot$  ya ha reaccionado en su totalidad cuando tiene lugar la formación de **62**, o que la

velocidad de reacción de 62 con 60 es mayor que con Ar·. La segunda afirmación parece probable si consideramos que 60 se encuentra como di-radical: éste será más reactivo que un mono-radical (Ar·). Por otra parte, la constante de velocidad para la adición de un radical R· (alquílico) al cetilo 62 es de  $1.5 \cdot 10^8$  [GARST, 1976]. Es de esperar que el impedimento estérico en el caso de los arilos disminuya considerablemente la constante de velocidad para la formación del triarilcarbinol, de modo que  $k < 1.5 \cdot 10^8$ . Este impedimento estérico es mucho menor para la reacción 5.37, ya que el arilo que se incorpora está unido a un átomo de carbono distinto que los otros dos grupos arilo.

Por otra parte, 70 puede dimerizarse, de acuerdo a lo visto unas páginas atrás, produciendo el dienolato de litio, 61, que por hidrólisis dará lugar a la aciloína correspondiente, 51, o por hidrólisis y oxidación producirá una dicetona (19) (ec. 5.38). Lo primero ocurre en el caso de fenil-litio, lo segundo para 1-naftil-, xilil- y mesítillitio.

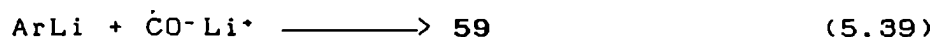


Recientemente se ha logrado la preparación de 70 por intercambio del compuesto PhC(O)TeBu con n-BuLi [HIIRO, 1990]. Luego de mantener a 70 en solución durante 1 min. (-105°C, THF), se obtiene 34% de benzoina (51; Ar = Ph).

La obtención de 61 como 100% en forma cis puede explicarse por la coordinación Li-O, que fija a la molécula de forma que los átomos de litio se coordinen con los átomos de oxígeno (ec. 5.38).

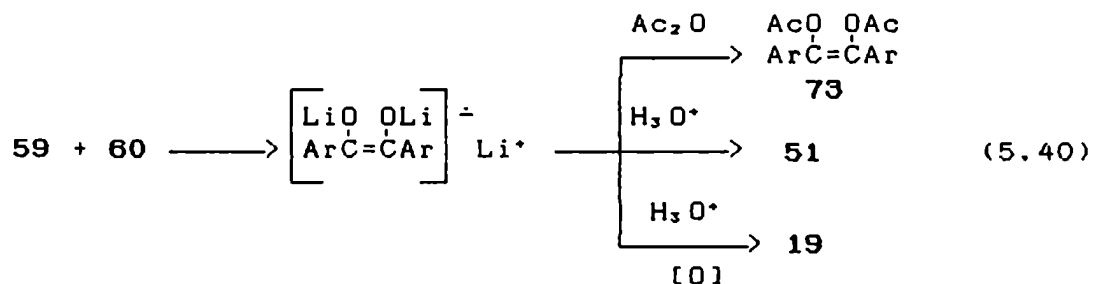
La formación del radical (ArCOLi)<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>, 59 [NUDELMAN, 1990], puede interpretarse como un ataque del aril-litio a la especie (CO)<sup>-</sup>Li<sup>+</sup> (ec. 5.39), la cual probablemente tenga mayor

densidad de carga sobre el oxígeno; esto hace que el carbono sea electrónicamente deficiente:



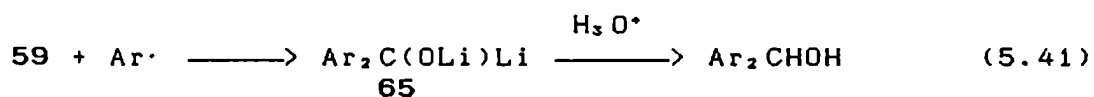
El compuesto 59 ha sido detectado en condiciones diluidas (THF, 25°C), y exceso de aril-litio. Esto favorece la formación de 59, ya que en ésta interviene el aril-litio como tal, mientras que para la formación de los demás intermediarios intervienen especies derivadas de la TE ArLi\CO (para 62: 60 y Ar·; para 61: 2 moléculas de 60; para Ar<sub>2</sub>: 2 moléculas de Ar·).

El intermediario 59 podría reaccionar con 70, dando lugar a un compuesto paramagnético, que por reacción con Ac<sub>2</sub>O daría el dienolacetato de litio 73, por hidrólisis rendiría la aciloína 51, por hidrólisis y oxidación la dicetona 19:



Esto podría explicar el ensanchamiento de los Cα de THF, observado en la reacción mesitil-litio\CO (THF, 25°C). Sin embargo, el pequeño Δν observado en ese caso, junto con la ausencia de ensanchamiento para la reacción PhLi\RBr\CO (THF, -78°C), parecen indicar que la ec. 5.40 no representa un camino importante para la formación de 51 y 19, y que estos compuestos se producen preferentemente a partir de 61.

Finalmente, la ausencia de diarilalcoholes como productos de reacción desestima la posibilidad del dianión 65 como intermediario importante en la reacción de carbonilación:



La poca ocurrencia de las reacciones 5.40 y 5.41 parece indicar que 59 no es un intermediario importante en condiciones preparativas.

En base a la evidencia acumulada puede entonces proponerse el mecanismo del esquema 5.2 para la carbonilación de fenil-litio. De acuerdo a lo mencionado páginas atrás, el primer paso verdadero de la reacción puede postularse como la coordinación del CO con el reactivo a través del litio, de acuerdo a lo propuesto por Nudelman y Vitale [NUDELMAN, 1983; VITALE, 1981] y por Schleyer y col. [KAUFMANN, 1987]. Probablemente los productos que poseen la coordinación Li-O (como 61), no se encuentran coordinados con CO. De otra forma, sería esperable, por ejemplo para el caso de mesitil-litio\CO, una absorción de CO mayor que la estequiométrica, lo cual no ocurre (ver parte experimental). Además algunas especies pueden estar coordinadas con el oxígeno del THF a través del litio, y como vimos en el cap. 1, los aril-litios se encuentran como oligómeros (fundamentalmente díméricos) en solventes etéreos. Por simplicidad, sólo se indica en el esquema 5.2 la coordinación inicial  $ArLi\backslash CO$ , y la coordinación del cetilo con CO (62).

En el caso de otros aril-litios distintos de fenil-litio, el esquema se aplica únicamente para la formación de  $Ar_2CO$  y  $(ArCO)_2$ .

De acuerdo a lo encontrado en el estudio cinético (cap. 4), la constante de velocidad  $k_1$  es la determinante de la velocidad de reacción, al menos para 1-naftil-litio, y es probable que esto se extienda a los demás aril-litios.

Hay un balance muy delicado entre las constantes de velocidad de los distintos procesos, que da lugar a los productos observados para los distintos reactivos organolíticos estudiados. En el caso de fenil-litio, se obtienen mayoritariamente 18 y los productos derivados de 62, lo cual parece indicar un predominio de  $k_3$  sobre  $k_2$ . En cambio, para 1-naftil-litio, 11, se obtienen únicamente 18 y 19, es decir que ahora  $k_2$  parece ser mayor que  $k_3$ .





TABLA 5.3. Carbonilación de aril-litios (THF, 25°C). Evaluación de la relación entre las velocidades  $v_2$  y  $v_3$ , en función de los rendimientos de productos.

RLi	%51 <sup>a</sup>	%62 <sup>b</sup>	$v_3/v_2$
Fenil-litio	40	60	1.50
1-naftil-litio	70	30	0.43
Mesitil-litio	100	0	0.00
Xilil-litio	100	0	0.00

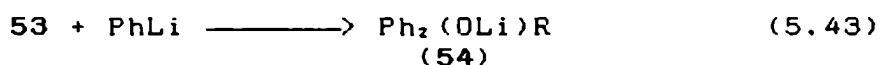
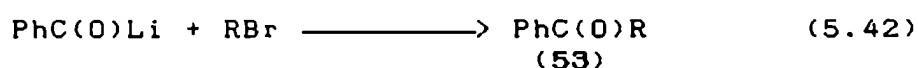
<sup>a</sup>Rendimiento de 51 (PhLi) o de 19 (demás aril-litios).

<sup>b</sup>Rendimiento de 62 y sus derivados.

Observamos en la tabla 5.3 que la relación  $v_3/v_2$  para 1-naftil-litio, 11, es casi 4 veces menor que para fenil-litio. Esto explica la ausencia de productos derivados de reacciones de 62 con acilo u otras especies presentes en el medio para la reacción 11\CO: una vez que se formó 62, prácticamente no queda acilo libre para reaccionar con éste. La menor velocidad de formación de 62 en el caso de 11, probablemente se deba a efectos electrónicos de deslocalización en el anillo, o a efectos estéricos producidos por los anillos de 11.

## CARBONILACION DE ARIL-LITIOS EN PRESENCIA DE HALUROS DE ALQUILO

Como habíamos visto en el capítulo 1, la reacción de fenil-litio en presencia de haluros de alquilo da lugar a diarilcarbinoles y diaril-alquil éteres. El mecanismo propuesto hasta el comienzo de la presente tesis [NUDELMAN, 1981], se muestra en las ecs. 5.42 y 5.43. El benzóil-litio inicialmente formado reacciona con el bromuro de alquilo produciendo la cetona asimétrica 53, la cual reacciona subsecuentemente con fenil-litio para dar lugar al producto final.



Hay un fino balance de las velocidades de reacción, como lo muestran los resultados siguientes: (a) Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un cloruro de alquilo en lugar de un bromuro de alquilo, no se obtiene el difenilalquilcarbinol sino una mezcla de los productos que se encuentran normalmente en la reacción de PhLi\CO en ausencia de cloruro de alquilo. (b) Si la reacción se lleva a cabo en presencia de un yoduro de alquilo, aunque se observa absorción de CO, se obtienen únicamente productos de acoplamiento (ec. 5.44).



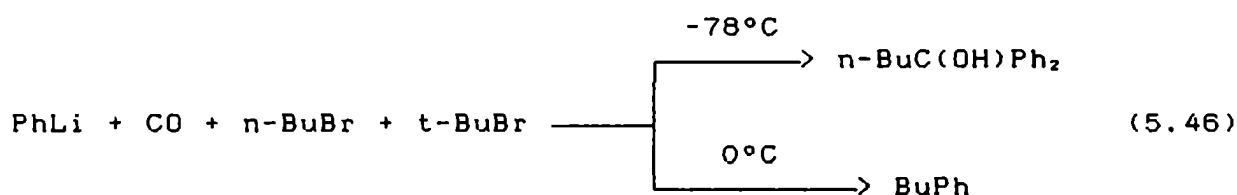
Un hecho importante de esta reacción es el atrapamiento del intermediario benzóil-litio. El producto 54 podría formarse, en principio, por reacción del dianión de la benzofenona, 26, con el bromuro de alquilo (ec. 5.45). Sin embargo, esto no ocurre en las condiciones de la reacción. Esto, junto con el hecho de que no se encuentran ni siquiera trazas de los productos derivados de reacciones subsecuentes de 26 (compuestos 2, 13, 20 y 36), indicaban al comenzar la presente tesis que la única ruta para la formación de 54 era la reacción del benzóil-litio con el haluro de alquilo (ec. 5.42).



(5.45)

El único subproducto aislado en la reacción  $\text{PhLi} \backslash \text{CO} \backslash \text{RBr}$  es benzoina, 4, lo cual es una prueba de la existencia del benzoina-litio ( $42 \rightleftharpoons 43$ ) como un intermediario real.

Por otra parte, recientemente se ha observado que cuando el fenil-litio reacciona con CO en presencia de n- y t- bromuro de butilo, se observa reacción únicamente con el n-alquilo. Como puede verse en la ec. 5.46, el producto de reacción es muy sensible a la temperatura de la reacción: a  $-78^\circ\text{C}$  se observa carbonilación, mientras que a  $0^\circ\text{C}$  ocurre acoplamiento arilo-alquilo [AMORIN, 1987].



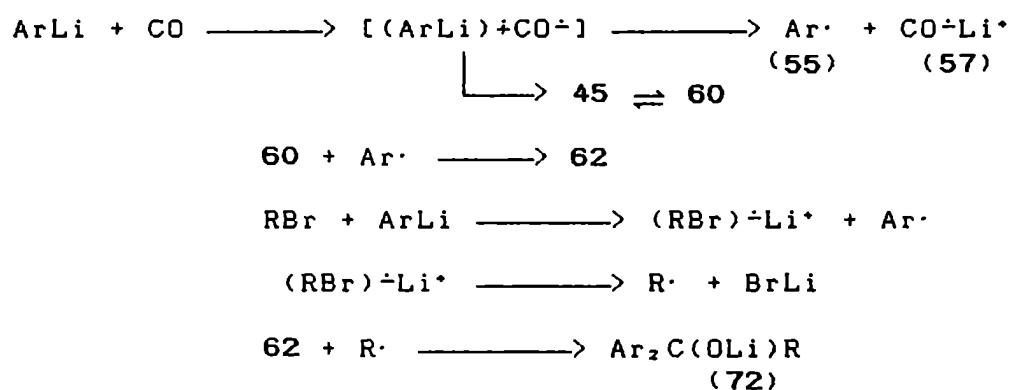
Estos resultados indican que la reacción de carbonilación tiene una energía de activación mas pequeña que la de acoplamiento, para los haluros de alquilo lineales.

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de cada haluro de alquilo separadamente, se obtiene el producto de acoplamiento esperado con n-BuBr, pero el t-BuBr da lugar a productos de carbonilación además del producto de acoplamiento, t-BuPh.

Los resultados anteriores, junto con la presencia de intermediarios paramagnéticos en la reacción  $\text{PhLi} \backslash \text{CO}$ , sugieren un mecanismo de TE. Si bien en la carbonilación de fenil-litio en presencia de haluros de alquilo no se ha detectado la presencia de radicales por RMN, esto probablemente se debe a que los productos finales no son paramagnéticos. Sin embargo, recientemente se ha observado por RPE [DURAN, 1990] la presencia de radicales en la reacción  $\text{PhLi} \backslash \text{CO} \backslash \text{RBr}$ . Además, la misma es afectada por la presencia de inhibidores de radicales (ver tabla 4.8), indicando que se encuentran involucrados intermediarios

paramagnéticos en la reacción.

Indudablemente, el primer paso puede postularse nuevamente como la transferencia electrónica del aril-litio al CO, por lo cual puede proponerse el mecanismo del esquema 5.3, por analogía con el mecanismo del esquema 5.2.



#### ESQUEMA 5.3

Observamos en el esquema 5.3 que 60 reacciona con Ar· para dar el cetilo 62. Como habíamos dicho anteriormente, esta reacción deberá ser muy rápida (k > 10⁹) para competir con la abstracción de un hidrógeno del solvente y la dimerización de Ar·. El mecanismo anterior (ecs. 5.42 y 5.43) había sido postulado suponiendo que el dianión 26 (y no el cetilo) era intermediario en la reacción de carbonilación. La falta de reactividad de 26 con los haluros de alquilo es una prueba adicional de que 26 no es un intermediario importante.

La reacción 62\R· debe competir con 62\60 y con Ar·\R·. La primera tiene una constante de velocidad 1.5 10⁹ [GARST, 1986] y si bien no se conoce la constante para 62\60, es esperable que sea también una reacción muy rápida. Si ambas tienen velocidades similares, la [R·] será la que determine cuál predomina: es por eso que se necesitan altas concentraciones de haluro (altas [R·]) para que la reacción con el haluro predomine sobre los productos que se obtienen en ausencia del mismo. Con respecto a la competencia 62\R· vs. Ar·\R·, a temperatura ambiente no se dispone de datos para

la segunda reacción, pero podemos tomar el valor para la dimerización de radicales arílicos ( $k = 10^9$ ). Así, tenemos que a temperatura ambiente predominará la formación del producto de acoplamiento  $ArR$ , de acuerdo a lo observado [AMORIN, 1987]. A  $-78^\circ C$  (THF) probablemente ocurre lo siguiente: el par iónico  $(RBr)^-Li^+$  es más estable. Si su velocidad de descomposición para dar  $R\cdot$  y  $BrLi$  disminuye más aún que las demás constantes de velocidad involucradas en la reacción, el radical libre  $R\cdot$  tardará más en formarse, y para cuando esto ocurra, gran parte del radical  $Ar\cdot$  habrá reaccionado con **60** para dar el cetilo **62**.

Por otra parte, la reacción  $PhLi \setminus CO$  (THF,  $-78^\circ C$ ) produce un 40% de benzoína. Como la introducción de un haluro en el medio de reacción provee una ruta adicional para la formación de  $Ar\cdot$  y por tanto para la formación del cetilo **62**, es de esperar que en presencia de haluro, la cantidad de benzoína obtenida sea menor o igual que 40%, ya que el haluro beneficia la ruta que da lugar a **62**. Esto es, efectivamente, lo que se observa en la tabla 1.8.

El esquema 5.3 explica también los efectos estéricos observados (ver cap. 1): como el radical  $R\cdot$  debe adicionarse a **62**, que ya posee dos grupos arilo, si el haluro es secundario o terciario, la reacción  $62 \setminus R\cdot$  estará desfavorecida y se obtendrá menor cantidad de producto **54**. Esto también se observa en la tabla 1.8.

El efecto producido para la reacción  $PhLi \setminus CO \setminus IR$ , en cuyo caso se observa absorción de CO pero no hay productos de carbonilación sino únicamente de acoplamiento [AMORIN, 1987], puede también explicarse con el esquema 5.3. Los ioduros de alquilo darán lugar rápidamente al radical  $R\cdot$  por descomposición del par iónico  $(RI)^-Li^+$ , el cual reaccionará con  $Ph\cdot$  para dar el producto de acoplamiento  $PhR$ . El CO absorbido estará presente como  $(CO)^-Li^+$ , que quedará como tal y dará lugar por hidrólisis a compuestos volátiles y/o solubles en agua, los cuales no serán observados al pasar por CGL las mezclas de reacción. Esto mismo probablemente ocurre en la reacción  $11 \setminus CO \setminus I_2$ , pero en este caso se forma 1-iodo-

naftaleno por reacción de Ar· con I·.

Finalmente, la no observación de productos de reacción con ambos átomos de Br cuando se realiza la reacción en presencia de dibromuros de alquilo, puede explicarse de la siguiente forma: una vez que se formó el producto 72, que en este caso posee un átomo de bromo en el extremo de la cadena alquílica, probablemente ya queda muy poco aril-litio para producir una segunda TE RBr\ArLi.





## REFERENCIAS

- AMORIN, G.; Nudelman, N. S.; 1987, Proc. IV Simp. Química Orgánica, Huerta Grande (Córdoba, Argentina).
- ASHBY, E. C.; Goel, A. B.; 1981, J. Am. Chem. Soc., 103, 4983.
- BRANDON, R. W.; Closs, G. L.; Hutchinson, C. A.; 1962, J. Chem. Phys., 37, 1878.
- DEWAR, M. J. S.; 1969, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", Mc Graw-Hill, p. 274.
- DURAN, R.; 1990, comunicación personal.
- GARST, J. F.; Smith, C. D.; 1976, J. Am. Chem. Soc., 98, 1520.
- HIRO, T.; Morita, Y.; Inoue, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N.; 1990, J. Am. Chem. Soc., 112, 455.
- HODGMAN, Ch. D.; 1945, "Handbook of Chemistry and Physics", Chem. Rubber Publ., Cleveland, p. 1379.
- KAUFMANN, E.; Schleyer, P. v. R.; Gronert, S.; Streitwieser Jr., A.; Halpern, M.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 2553.
- MARUYAMA, K.; Katagiri, T.; 1986, J. Am. Chem. Soc., 108, 6263.
- MURRAY, R. W.; Trozzolo, A. M.; Wasserman, E.; Yager, W. A.; 1962, J. Am. Chem. Soc., 84, 3213.
- NUDELMAN, N. S.; Vitale, A. A.; 1981, J. Org. Chem., 46, 4626.
- NUDELMAN, N. S.; Vitale, A. A.; 1983, J. Organomet. Chem., 241, 143.
- NUDELMAN, N. S.; Doctorovich, F. A.; Durán, R.; 1990, XIX Congreso Latinoamericano de Química, Comunicación Oral.
- REMPT, R. D.; 1969, Phys. Rev. Lett., 22 (20), 1034; CA 71 24895n.
- SCAIANO, J. C.; Stewart, L. C.; 1983, J. Am. Chem. Soc., 105, 3609.
- STEVENSON, G. R.; Hashim, R. T.; 1985, J. Am. Chem. Soc., 107, 5794.
- TANAKA, J.; Nojima, M.; Kusabayashi, S.; 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 3391.
- TRZUPEK, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M.; 1973, J. Am. Chem. Soc., 95, 8118.

VITALE, A. A.; 1981, Tesis Doctoral, U.B.A.

WAKEFIELD, B. J.; 1974, The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press, N. Y., p. 14.

WALLING, C.; 1988, J. Am. Chem. Soc., 110, 6846.

WANZLIK, H. W.; 1962, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1, 75.

YAMATAKA, H.; Kawafuji, Y.; Nagareda, K.; Miyano, N.; Hanafusa, T.; 1989a, J Org. Chem., 54, 4706.

YAMATAKA, H.; Matsuyama, T.; Hanafusa, T.; 1989b, J. Am. Chem. Soc., 111, 4912.

# CAPITULO 6

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 infrarroja se realizaron en un aparato Perkin-Elmer Infracord, modelo 710B. Se indica en cada caso el estado de la muestra (film, dispersión de nujol, pastilla de KBr) y las frecuencias de las señales más importantes en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de absorción UV-visible se realizaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 8451A con arreglo de diodos. Se indica en cada caso el solvente en que se realizó la determinación, y los máximos de absorbancia más significativos en nm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se efectuaron en un espectrómetro Varian XL-100, usando tetrametilsilano como standard interno, salvo para las determinaciones de reactivos organolíticos y radicales. En este último caso el desplazamiento se indica con respecto al de la señal del  $\text{C}\alpha$  de THF. El orden en que se presentan los datos es el siguiente: solvente, desplazamiento químico, multiplicidad, e integración. Para expresar la multiplicidad se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singulete, sa: singulete ancho, d: doblete, t: triplete, m: multiplete.

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 utilizó 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; también se indica el valor de la abundancia relativa de cada fragmento.

Para las cromatografías gas-líquido (cgl) se utilizaron indistintamente dos equipos: a) un cromatógrafo Hewlett-Packard 5830A equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador HP 18850 A, y b) un cromatógrafo Konic

2000 C, equipado con detector de ionización de llama de hidrógeno y registrador-integrador Konic PXJ44B1. Las cromatografías gas-líquido se llevaron a cabo utilizando columnas con los siguientes rellenos: OV 101 1.5%, OV 17 3%, NPGS 2%, los tres sobre Cromosorb W. A. W. DMCS, malla 60-80. A continuación se detalla el programa más comúnmente utilizado.

Columna: OV-101 ó 17	Temperatura inicial: 70°C
Tiempo inicial: 1'	Temperatura final: 280°C
Tiempo final: 30'	Veloc. aumento temp.: 10°C/minuto

La columna NPGS se utilizó principalmente para determinar benzofenona y bencidrol, ya que sus tiempos de retención son exactamente iguales en las columnas OV-101 ó 17.

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

Las cromatografías en columna se realizaron con los siguientes rellenos: alúmina neutra (Woelm), silicagel grado 923, malla 200-300 (Davidson Chemical), silicagel S, malla 40-60, para separaciones "flash", y silicagel H (Merck). En este último caso se eluyó bajo presión, mediante aire comprimido o nitrógeno, según el caso.

## **PURIFICACION DE REACTIVOS Y SOLVENTES**

### **ETER DE PETROLEO**

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 y se guardó sobre lentejas de hidróxido de sodio en frascos color caramelo.

Antes de usar se redestiló sobre sodio y benzofenona.

### **TETRAHIDROFURANO (THF)**

El producto comercial se dejó un día sobre lentejas de hidróxido de sodio. Se filtró y se calentó a reflujo sobre sodio

metálico y benzofenona hasta que la solución tomó color azul, característico del cetilo de la benzofenona en THF, que indica la ausencia total de humedad. Luego se destiló recogiendo la fracción de p.e. 66-67°C. Se guardó en un balón cerrado con tapón plástico.

Previo a su uso se redestiló sobre sodio y benzofenona.

#### **ETER ETILICO**

Se procedió en parte según la técnica descrita [VOGEL, 1981]. El éter etílico se pasó por columna de alúmina para eliminar los peróxidos. Luego se reflujo 3-4 hs. sobre sodio\benzofenona y se destiló. El destilado se colocó en un balón sobre sodio\benzofenona, cerrado con tapón de plástico. Inmediatamente antes de usarse se volvió a destilar, recogiendo la fracción de punto de ebullición 34-35°C.

#### **BENCENO**

El benceno destilado se reflujo sobre sodio\benzofenona hasta que tomó una coloración azul-verdosa, característica de la presencia del cetilo de la benzofenona en ese solvente. Se destiló sobre sodio\benzofenona inmediatamente antes de usar.

El benceno deuterado se mantuvo sobre litio metálico previamente lavado con hexano, durante uno o dos días antes de ser utilizado.

#### **DIOXANO**

El producto comercial se dejó 24 hs. sobre lentejas de hidróxido de sodio, luego de lo cual se trasvasó a un balón y se destiló sobre sodio metálico. El destilado se reflujo sobre sodio\benzofenona hasta coloración azul, y se destiló nuevamente inmediatamente antes de usar.

#### **GENERACION DE CO Y ATMOSFERA INERTE**

##### **NITROGENO**

Se procedió de manera similar a la descrita por Vogel

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

#### MONOXIDO DE CARBONO

Se procedió de acuerdo al método descrito [VITALE, 1981]. Se colocó 50 ml de ácido sulfúrico concentrado en un balón provisto de una salida lateral y una ampolla de decantación compensada, que contenía ácido fórmico 98%. Se calentó el balón a 110-130°C y se agregó 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.

#### SINTESIS DE REACTIVOS Y SUSTANCIAS INTERMEDIAS

##### CLORURO DE BUTILO

Se procedió según una modificación de la técnica descrita por Vogel [VOGEL, 1972b]:



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 hasta 115°C. Se agregó 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 recogiendo la fracción 76-77°C (130 ml) que se almacenó en frasco color caramelo. Se pasó por columna de alúmina inmediatamente antes de usar.



### 1,4-DIBROMOBUTANO

Se empleó en parte el método descrito por Vogel [VOGEL, 1972c]. En un balón provisto de agitador magnético se colocaron 41 ml (5.0 moles) de THF, y 9 ml (0.5 moles) de agua. Se calentó la mezcla suavemente y se agregó gota a gota 32 ml (0.34 moles) de tribromuro de fósforo mediante ampolla de decantación. Luego de terminar el agregado se calentó durante 1 hora a 100-150°C. Una vez frío se agregaron 100 ml de éter y 50 ml de agua y se separó la solución etérea del dibromuro, que se lavó sucesivamente con una solución 10% de tiosulfato de sodio y con agua. Luego se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se eliminó el éter, destilando el residuo a presión reducida. El 1,4-dibromobutano se recogió a 84°C (12 mm de presión), con un rendimiento del 82% (47 ml).

### BROMURO DE TERBUTILO

Se empleó una variante del método descrito por Vogel [VOGEL, 1972d] para cloruro de terbutilo.

En un balón provisto de agitador magnético se colocó 18 ml (0.19 moles) de terbutanol y 60 ml de ácido bromhídrico concentrado. Se agitó durante 3 horas, luego de lo cual se destiló, reuniéndose una fracción heterogénea que, luego de desechada la fase acuosa, se destiló nuevamente, obteniéndose el producto a 72-73°C, con un rendimiento del 76%.

### n-BUTIL-LITIO

Se procedió según una modificación del método de Bryce-Smith y Turner [BRYCE-SMITH, 1953].



En un balón 300 ml provisto de un agitador magnético se colocó 250 ml de éter de petróleo. Se calentó a ebullición para eliminar el aire y se agregó 84 g (4.2 g, 0.6 moles) de litio metálico cortado en pequeños trozos. Se cerró el balón con un tapón de látex reversible y se sumergió en un baño a 50-55°C.

Mediante una jeringa se agregó 32 ml (0.30 moles) de n-BuCl en alícuotas de aproximadamente 1.5 ml en el término de tres horas. Una vez terminado el agregado se dejó una hora más a 50-55°C; se enfrió y se valoró por doble titulación. Se obtuvo así una solución 0.85 M de n-BuLi (rendimiento: 77%).

#### DOBLE TITULACION

Se aplicó el método descrito por Gilman y col. [GILMAN, 1964]. 1 ml de la solución de n-BuLi se agregó sobre agua destilada y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N; otra alícuota de 1 ml se trató con 0.5 ml de 1,2-dibromoetano disuelto en hexano a 50°C, luego de lo cual se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de n-BuLi. Usualmente la relación entre ambas es 15/1.

#### FENIL-LITIO

Se aplicó en parte el método de Schlosser y Ladenberger [SCHLOSSER, 1967], por intercambio metal-halógeno.



A un tubo de ensayo cerrado con un tapón de látex reversible se le hizo vacío mediante una aguja hipodérmica, y se le inyectó mediante jeringa la solución de n-BuLi en hexano (usualmente 4.7 ml de una solución 0.85 N). Se enfrió a 0°C y a continuación se agregó una cantidad equimolecular más un 5% de exceso de iodobenceno (para asegurar la conversión total de n-butil-litio a fenil-litio). Luego de realizado el agregado se procedió de inmediato a agitar con fuerza para impedir la aglomeración del precipitado blanco de fenil-litio, ya que dificulta su posterior lavado y secado. Se centrifugó, se separó el sobrenadante mediante jeringa, se agregó éter de petróleo, y se repitió el procedimiento tres veces para eliminar el exceso de iodobenceno y de ioduro de n-butilo. Se conectó a una bomba de vacío mediante una aguja hipodérmica para eliminar el solvente residual. En el momento de ser usado se disolvió en el solvente correspondiente, y se valoró por doble titulación de la manera

descripta para el n-butil-litio (Rendimiento: 90%). Se determinó su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en THF con una pequeña cantidad de benceno deuterado como solvente de lock:  $\delta$  (ppm): 186.5, 143.0, 124.0, 122.2. Los desplazamientos están medidos con respecto a la señal del C $\alpha$  de THF ( $\delta = 68.2$  ppm).

#### 1-NAFTIL-LITIO

Se obtuvo en forma similar al fenil-litio, por reacción de 0.56 ml (4 mmoles) de 1-bromonaftaleno, y 4.7 ml de una solución 0.85 N de n-BuLi en hexano (4 mmoles), a 40-50°C durante 45 minutos. Se produjo un precipitado blanco microcristalino que se lavó en la forma usual con hexano anhidro. El rendimiento, determinado por doble titulación, fue del 60%. También en este caso se determinó el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del producto en THF, en forma similar al del fenil-litio. RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  (ppm): 188.3, 140.4, 138.5, 133.7, 128.4, 128.3, 126.2, 124.0, 122.8, 121.7.

#### MESITIL-LITIO

Se obtuvo en forma similar al 1-naftil-litio, por reacción de bromomesitileno con n-BuLi durante 24 hs. a temperatura ambiente [SCHLOSSER, 1967]. El precipitado blanco obtenido se lavó con hexano anhidro, y su rendimiento se obtuvo por doble titulación (rendimiento total: 51%).

RMN  $^{13}\text{C}$  (THF/ $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm): 176.3, 150.3, 133.0, 123.6, 28.5, 21.7.

#### PREPARACION DEL CETILO DE LA BENZOFENONA CON LITIO, 1

Se usó un método similar al descrito por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973]. En un balón se colocó 4.06 g (22 mmoles) de benzofenona disueltos en 15 ml de THF. Se agregó un gramo de litio metálico cortado en pequeños trozos, y se cerró con un tapón de latex reversible. La reacción se llevó a cabo a 0°C, y a los pocos minutos se había desarrollado el color azul característico del anión radical. Se mantuvo a 0°C hasta el momento de usarse, momento en el cual se agregó, si se observaba coloración rojiza (característica del dianión litiado de

benzofenona. 26), una solución de benzofenona en THF anhidro hasta coloración azul. (La benzofenona reacciona con 26, dando lugar al cetilo 1 [SCRETTAS, 1981]). Finalmente se tituló por doble titulación [GILMAN, 1964].

#### PREPARACION DEL DIANION LITIADO DE LA BENZOFENONA, 26

Se procedió en forma similar a la preparación del cetilo 1, pero se mantuvo con agitación hasta alcanzar la coloración rojiza característica de 26. Se tituló por doble titulación [GILMAN, 1964].

#### REACCIONES DE CARBONILACION DE ARIL-LITIOS

##### REACCION DE PhLi CON CO EN THF

Se utilizó el método descrito por Vitale [VITALE, 1981a].

En un balón de 10 ml previamente purgado con nitrógeno seco y cerrado con un tapón reversible de látex, se inyectó una solución de PhLi en THF anhidro. Una vez iniciada la agitación se inyectó CO por medio de una aguja hipodérmica que atravesaba el tapón de látex. La reacción, llevada a cabo a temperatura ambiente, tomó inicialmente color verdoso, que posteriormente se volvió púrpura, manteniéndose el mismo hasta que terminó la absorción de CO, aproximadamente 10'.

La mezcla se hidrolizó con  $\text{ClNH}_4$  acuoso, y se separó la fase orgánica que se secó sobre sulfato de sodio. Los productos, identificados por CGL, por comparación contra patrones sintetizados previamente en nuestro laboratorio [VITALE, 1981], son los siguientes: benzofenona, 13, bencidrol, 36, benzoína, 4,  $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona, 2, 1,1,2-trifenil-etilenglicol, 56,  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona, 20,  $\alpha$ -hidroxiacetofenona, 3.

##### REACCION DE PhLi CON CO EN ETER ETILICO

Se realizó en forma análoga a la anterior, según el método descrito por Whitesides y col. [TRZUPEK, 1973]. Esta vez la reacción se llevó cabo a  $-78^\circ\text{C}$ , utilizando un baño

termostatizado por una mezcla hielo seco/acetona. Los productos, identificados por CGL, por comparación contra patrones, son:  $\alpha$ -hidroxiacetofenona, 3, benzofenona, 13,  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 2, 1,3,3-trifenil-2,3-dihidroxi-1-propanona, 35, 1,3,3-trifenil-1,2-propanodiona, 34.

#### REACCION DE PhLi CON CO EN SUSPENSION DE ETER DE PETROLEO

Se realizó de acuerdo al método descrito [VITALE, 1981b]. Se inyectó CO a un balón provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón reversible de látex, que contenía una suspensión de fenil-litio en éter de petróleo. La suspensión inicialmente blanca tomó sucesivamente los siguientes colores: púrpura, rojo, rojo-amarillento y amarillo.

La reacción, llevada a cabo a temperatura ambiente, tardó unas 14 hs. en completarse. Concluida la reacción se hidrolizó con solución de  $\text{ClNH}_4$ , y se separó la fase orgánica, que se secó sobre sulfato de sodio. Los productos, identificados por CGL contra patrones, son los siguientes: benzofenona, 13,  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 2, 1,1,2-trifenil-etilén-glicol, 56,  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, 20, y benzofina, 4.

#### REACCION DE PhLi CON CO EN FASE SOLIDA

De acuerdo al método descrito [VITALE, 1981b]. Un tubo de ensayos que contenía cristales de PhLi se sumergió en un baño termostatizado a  $115^\circ\text{C}$  y se le inyectó CO. El PhLi sufrió los mismos cambios de coloración que en suspensión. La reacción tardó unas 24 hs. en completarse, luego de lo cual se hidrolizó con solución de  $\text{ClNH}_4$ , y la fase orgánica se separó y secó con sulfato de sodio. El producto,  $\alpha,\alpha$ -difenilacetofenona, fue identificado por CGL, por comparación con el respectivo patrón.

#### REACCION DE FENIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE HALUROS DE ALQUILO

Se procedió de acuerdo a la técnica descrita por Nudelman y

col. [NUDELMAN, 1981].

A un balón de 50 ml provisto de agitador magnético y cerrado con un tapón de látex reversible, se le hizo vacío mediante una aguja hipodérmica. Se inyectaron 20 ml de una solución 0.5 M de fenil-litio en THF, titulada por doble titulación, y se sumergió en un baño de hielo seco-acetona a  $-78^{\circ}\text{C}$ . 30 mmoles del haluro correspondiente, (o 15 mmoles del dihaluro), previamente destilados a presión reducida y pasados por una columna de alúmina se disolvieron inmediatamente en 20 ml de THF. Esta solución se inyectó con jeringa en el balón de reacción, al mismo tiempo que se inyectó monóxido de carbono mediante aguja hipodérmica. En todos los casos la solución adquirió un color verde intenso que se mantuvo durante toda la reacción, pero al hidrolizar se tornó amarillo-anaranjado. La absorción del gas finalizó en 15-30 minutos, luego de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida a  $60^{\circ}\text{C}$ . La fase orgánica se extrajo con tolueno, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se destiló a presión reducida. Los productos se aislaron por columna preparativa de silicagel usando hexano, tolueno y cloruro de metileno como eluyentes en ese orden. Se identificaron por sus propiedades espectroscópicas y/o sus puntos de fusión, que coincidieron en todos los casos con los de literatura. (Los éteres cíclicos obtenidos son sólidos cristalinos, los carbinoles son aceites en todos los casos).

#### REACCION EN PRESENCIA DE 1,3-DIBROMOPROPANO

Se aisló el producto ciclado, 2,2'-difeniltetrahidrofurano, que consiste en cristales blancos de punto de fusión  $66-67^{\circ}\text{C}$ , coincidente con el patrón sintetizado previamente [VITALE, 1981] (lit. [HAMAGUCHI, 1963] p.f.  $66-68^{\circ}\text{C}$ ). Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 2945, 1460, 1040, 730, 680.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  (ppm): 7.25 (m, 10H), 4.0 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 1.9 (q, 2H).

EM: m/e: 224 (48%), 182 (25%), 105 (96%), 77 (100%).

Se obtuvo un rendimiento del 50%. El 50% restante se atribuye a productos de la reacción en ausencia de monóxido de carbono, de acuerdo al análisis por cgl, comparando con una mezcla de fenil-litio más haluro como testigo.

#### REACCION EN PRESENCIA DE 1,4-DIBROMOBUTANO

Se aisló el 2,2'-difeniltetrahidropirano con un rendimiento del 80% y punto de fusión 70°C (lit. [BAKASSIAN, 1970] p.f. 72°C). Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:  
IR (nujol):  $\text{cm}^{-1}$ : 3050, 1500, 1420, 1120, 1080, 800, 740.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ):  $\delta$  (ppm): 7.3 (m, 10H), 3.7 (t, 2H), 2.3 (t, 2H), 1.7 (m, 4H).  
EM: m/e: 238 (70%), 182 (56%), 165 (51%), 161 (59%), 105 (100%), 91 (59%), 77(82%).

La misma reacción llevada a cabo en un recipiente cilíndrico dio 1,4-difenil-butano como producto principal (74% de conversión vs. 26% para el 2,2'-difeniltetrahidropirano), lo cual indicaría la importancia de la simetría del recipiente y la eficiencia de la agitación en estas reacciones.

#### REACCION EN PRESENCIA DE 1,5-DIBROMOPENTANO

Se obtuvo 6-bromo-1,1-difenil-n-hexanol con 80% de rendimiento. Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

IR (film):  $\text{cm}^{-1}$ : 3650, 3200, 2950, 1560, 1500, 820, 740.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7.2 (m, 10 H), 3.3 (t, 2 H), 2.2 (m, 3 H), 1.8 (m, 2H), 1.3 (m, 4 H).

También se obtuvo benzoína con un rendimiento del 12%, y sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

IR (KBr):  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2800, 1660, 1450, 760, 700.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  (ppm): 8.0 (m, 2 H), 7.5 (m, 8 H), 6.1 (s, 1 H), 6.0 (s, 1 H).  
EM: m/e: 212 (12%), 107 (83 %), 105 (100%), 77 (80%).

### REACCION EN PRESENCIA DE 1,6-DIBROMOHEXANO

Se obtuvo 7-bromo-1,1-difenil-n-heptanol con 80% de rendimiento. Sus propiedades espectroscópicas son:  
IR (film):  $\text{cm}^{-1}$ : 3600, 3150, 3050, 2950, 1650, 1560, 1500, 820, 740.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7.2 (m, 10 H), 3.3 (t, 2 H), 2.2 (m, 3 H), 1.8 (m, 2 H), 1.3 (m, 4 H).

También se obtuvo 10% de benzoína (propiedades espectroscópicas: ver más arriba).

### REACCION LLEVADA A CABO EN PRESENCIA DE BROMURO DE n-BUTILO Y BROMURO DE t-BUTILO CONJUNTAMENTE

Utilizando 30 mmoles de cada haluro, se obtuvo como producto principal difenilbutilcarbinol con un rendimiento del 45%, el cual se aisló e identificó por sus propiedades espectroscópicas:  
IR (film):  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2850, 1600, 1450, 760, 700.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7.3 (m, 10 H), 2.2 (m, 3 H), 1.3 (m, 4 H), 0.9 (t, 3 H).  
EM: m/e: 240 (1.2%), 183 (100%), 105 (71%), 77 (36%).

### REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO

Se empleó el método descrito por Nudelman y Outumuro [NUDELMAN, 1982], utilizando una solución 0.4 N del reactivo en THF (o éter, según el caso), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción tomó un color borravino oscuro que se mantuvo hasta el momento de la hidrólisis, luego de lo cual la solución se tornó amarilla. El tiempo total de absorción fue de 30' (tiempo medio de reacción: 10'). Luego de hidrolizar con  $\text{ClNH}_4$  (aq.) se separaron los productos de reacción utilizando columna de sílicagel y hexano\tolueno\ $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  como solventes de elución, obteniéndose 1,1'-dinaftoilo y di-1-naftilcetona, (porcentajes de conversión: 63% y 27% respectivamente), identificados por sus tiempos de retención en el cromatógrafo gas-liquido, espectros de masa, RMN  $^1\text{H}$ , y por sus puntos de fusión: 192-194°C (lit. 190-191°C [MONDODOEV, 1965]) y 100-101°C (lit. 103-104°C



[SCHMIDLIN, 1909]) respectivamente, iguales a los de los respectivos patrones.

**Propiedades espectroscópicas:**

1,1'-dinaftoílo. E.M.: 310 (12%), 155 (100%), 127 (99%).  
<sup>1</sup>H RMN (Cl<sub>2</sub>CD): δ (ppm): 7.2-8.2 (m), 9.4 (d).  
di-1-naftilcetona. E.M.: 282 (54%), 155 (100%), 127 (91%).  
<sup>1</sup>H RMN (Cl<sub>2</sub>CD): δ (ppm): 7.3-7.7 (m), 7.95 (m), 8.55 (m).

**REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE Cl<sub>2</sub>Co**

0.6 mmoles de Cl<sub>2</sub>Co anhidro sólido se colocaron en un balón, el cual se tapó con un tapón reversible de látex y se purgó con nitrógeno seco. Luego se inyectó 1.5 ml de una solución 0.4 M de 11 y se realizó la reacción en THF de acuerdo a la técnica descripta más arriba. En presencia de Cl<sub>2</sub>Co se produjo inmediatamente un precipitado negro, presumiblemente Co metálico, y tardó unas 24 hs en detenerse la absorción. Los productos fueron analizados por CGL contra patrones y por CGL-EM. Se obtuvo 1,1'-binaftilo (90%), di-1-naftilcetona (5%), y 1,1'-dinaftoílo (3%).  
E.M. 1,1'-binaftilo: 254 (100%), 127 (9%).

**REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE IODO**

La reacción se realizó de la manera usual, pero agregando una cantidad medida de solución 1 M de iodo en THF anhidro, antes, durante, o después de la reacción, según el caso. Además de los productos usuales, se obtuvo iodonaftaleno, identificado por su tiempo de retención en CGL, por comparación con un patrón comercial.

**REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE s-BrBu**

La reacción se llevó a cabo de la misma forma que en el caso de PhLi, pero a temperatura ambiente, y utilizando una relación haluro/11 = 2:1. Además de 5 y 6 se obtuvo (di-1-naftil, s-butil)metil,s-butiléter (29%), identificado por CGL-EM y RMN <sup>1</sup>H. EM: 338 (18%, M-Bu), 309 (21%), 281 (7%), 265 (3%), 211 (7%), 155 (100%), 127 (61%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  (ppm): 7-8.5 (m, 18 H), 3.6 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 1.75 (m, 4 H), 1.3 (m, 6 H), 0.9 (m, 6 H).

#### REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DE INHIBIDORES DE RADICALES LIBRES

Se pesó en un balón de 5-10 ml la cantidad apropiada de inhibidor, y luego se adaptó un tapón reversible de látex y se purgó con nitrógeno seco. Se inyectó 1.5 ml de solución 0.4 M de 11 en THF y se procedió como de costumbre. La inhibición se midió por la disminución de la absorción de CO, y se comparó por CGL con el rendimiento de productos obtenido, coincidiendo aproximadamente la inhibición en la absorción con la disminución en el rendimiento de los productos. Los colores de las mezclas de reacción en presencia de los distintos inhibidores se describieron en el capítulo 4.

#### REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON CO EN PRESENCIA DEL INHIBIDOR Z

La reacción se llevó a cabo de la manera usual, pero inyectando en el recipiente de reacción la fracción Z antes de inyectar al reactivo organolítico, e hidrolizando con  $\text{ClNH}_4$  (aq.) a los 10 min. de comenzada la reacción. El color de la reacción, inicialmente marrón oscuro (como es usual), pasó a los 2 minutos a marrón claro y finalmente anaranjado, lo cual indica la destrucción de los radicales presentes usualmente durante la reacción. Se realizaron reacciones con agregados de 6.7% y 2.2% en peso de Z. La inhibición se determinó en base a la absorción de CO y a la determinación de los % de productos de carbonilación por CGL por comparación con la misma reacción llevada a cabo en ausencia de Z, siendo del 76% y 50% respectivamente. La reacción de 1-naftil-litio con 3.0% en peso de Z (10 min.) en ausencia de CO, luego un exceso de n-BuBr (10 min.) y posterior hidrólisis, produce un 75% de 1-butilnaftaleno, lo cual indica que Z no reacciona apreciablemente con 1-naftil-litio.

## REACCION DE MESITIL-LITIO CON MONOXIDO DE CARBONO

Se llevó a cabo de acuerdo al método descrito para otros aril-litios [NUDELMAN, 1981; 1982], a temperatura ambiente, en THF como solvente, y una concentración de mesitil-litio 0.5 N. La absorción de monóxido de carbono se completó en aproximadamente 30 minutos, observándose durante los primeros diez minutos una coloración verde oscura que luego pasó a rojo claro. Esta última se mantuvo aún después de hidrolizar con  $\text{ClNH}_4$  acuoso.

Luego de evaporar el solvente se obtuvo un sólido amarillo que se purificó fácilmente por recristalización con MeOH, y que se identificó como dimesitil-dicetona, p.f. 115-117°C (lit. [KOHLENER, 1932] 122°C). Los resultados obtenidos fueron los que se detallan a continuación. Conversión (cgl): 93%, rendimiento total (cgl): 74%, rendimiento aislado: 65%, absorción de CO (moles de CO respecto de los moles de reactivo): 88% .

Sus propiedades espectroscópicas son las siguientes:

IR (nujol):  $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1600, 1195, 1130, 835, 800.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm): 6.65 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 6.88 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm): 197.9, 139.5, 135.4, 134.5, 128.8, 20.9, 20.1.

UV (THF):  $\lambda_{\text{max}}$ : 237, 262, 286 nm.

Como surgieron dudas sobre la identidad del producto debido a su p.f. (5°C menor que el de literatura), se realizó un microanálisis elemental del mismo, obteniéndose los siguientes resultados: 81.93 %C, 7.85 %H (calculado: 81.60 %C, 7.53 %H).

También se llevó a cabo la reacción en distintas condiciones de temperatura y solventes: THF, 60°C;  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 25°C y 60°C;  $\text{CCl}_4$ , -20°C; dioxano, 25°C. En ningún caso se pudieron mejorar los resultados anteriores.

## OBTENCION DE INHIBIDORES DE RADICALES

### RESIDUO DE DESTILACION DEL MESITILENO

Habiéndose observado una notable disminución en el rendimiento de la reacción en presencia de mesitileno (Eastman, sin destilar), se procedió a su destilación (44 °C - 4 mm). El residuo de destilación se extrajo con agua y solventes orgánicos. De estas fracciones, resultó ser activa la fracción acuosa, que denominamos Z. Esta fracción, líquida, de color rojizo, presentaba una sola mancha en placa de sílicagel (solvente de elución: acetato de etilo, Rf= 0.7). Sin embargo, sus propiedades espectroscópicas (especialmente su espectro de RMN <sup>13</sup>C que presenta numerosas señales), indicaron que se trataba de una mezcla de compuestos. Lamentablemente, esto no se pudo confirmar por cgl debido a que el compuesto queda retenido aún en las columnas de menor polaridad, probablemente debido a los grupos polares que posee. De todas formas, las propiedades espectroscópicas de esta mezcla indican lo siguiente:

UV (THF):  $\lambda_{max}$  = 254, 260, 298 nm (presencia de carbonilo conjugado con grupo aromático).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3470 (f, -OH), 1740 y 1720 (f, -CO), 1150 (m, -OH terciario), 838 (d, C=C trisustituido o aromático).

RMN <sup>1</sup>H (benceno-d6):  $\delta$  (ppm): 0.7-2.5 (numerosas señales superpuestas), 6.6 (s.a.), 7.9 (s). El intercambio con agua deuterada indicó que la señal a 6.6 ppm se debe a la presencia de -OH. La señal a 7.9 puede deberse a la presencia de hidrógenos aromáticos. La relación -OH/-H alifáticos es 1/10 y la relación -H aromático/-H alifático es 1/17. Esto indica que el grupo aromático se encuentra muy sustituido.

RMN <sup>13</sup>C (benceno-d6): entre las numerosas señales obtenidas (alrededor de 80, la mayoría alifáticas) cabe destacar las siguientes:  $\delta$  (ppm): 207.2 (C=O), 196.4 (COH  $\alpha$ - $\beta$  insaturado), 181.5 (-COOR), 106.1 (-COH trisustituido).

La presencia de grupos aromáticos, carbonilos conjugados y oxhidrilos  $\alpha$ - $\beta$  insaturados, dió lugar a la suposición de que podría estar presente en la mezcla la dupla quinona-hidroquinona.

## OBTENCION DE UN ATRAPANTE DE RADICALES A PARTIR DE MESITILENO.

Se probaron las siguientes reacciones de mesitileno:

a- Con aire y calentamiento en medio básico, según una modificación de una técnica descripta [TKACHEVA, 1960]. En un balón provisto de agitador magnético se colocaron 2 g de mesitileno destilado (16.6 mmoles), 2 g de NaOH ( 50 mmoles) y 2 ml de agua. Se calentó a reflujo durante 24 hs. Se obtuvo una pasta blanca insoluble, de aspecto polimérico, completamente diferente al de la fracción Z.

b- Con anhídrido trifluoroacético, según una modificación de la técnica descripta [CHAMBERS, 1959]. Se utilizó el doble de cantidad de anhídrido y agua oxigenada, y temperatura ambiente en lugar de 0°C. Más que obtener una reacción "limpia", se buscaba obtener mayor cantidad de productos oxidados, probablemente responsables de la inhibición en la reacción de carbonilación de 1-naftil-litio.

2 ml de mesitileno (1.7 g, 14.2 mmoles)) se mezclaron en 4.5 ml de cloruro de metileno con 2.6 ml (3.4 g, 29.8 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla tomó un color rojizo. A esta mezcla, enfriada a 0°C, se le agregó 3.5 ml de agua oxigenada 100 vol., gota a gota durante 50', y se dejó alcanzar temperatura ambiente, manteniendo la agitación durante 24 hs. Luego de este tiempo, la solución, que se encontraba de color anaranjado, se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio, tornándose la fase acuosa color rojo oscuro y la orgánica amarilla, formándose además un precipitado de trifluoroacetato de sodio. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con cloruro de metileno, decolorándose con cada extracción hasta quedar rosa claro. Se eliminó el solvente de la fase orgánica, quedando un líquido amarillo-anaranjado (R-129). 40 mg de este líquido agregados a 0.6 meq de 1-naftil-litio produjeron una inhibición de 82.4% en la absorción de CO, y el color de la reacción se mantuvo anaranjado, en vez del marrón oscuro usual. 12 mg. produjeron 16.7% de inhibición, pero el color de la reacción se mantuvo de la forma usual. El RMN <sup>13</sup>C de esta mezcla mostró la presencia de dobles enlaces (aromáticos y/o alquénicos) en la

zona de 122 a 150 ppm, un carbono que podría pertenecer a un  $\text{-COH } \alpha\text{-}\beta$  insaturado (187.0 ppm), dos carbonilos (201.9 y 199.3 ppm), varias señales de carbonos probablemente metilénicos unidos a oxígeno (aprox. 77 ppm), y por supuesto señales correspondientes a carbonos alifáticos (15 a 34 ppm). Además, se observó la presencia de gran cantidad de mesitileno, más de un 50% del original. Se destiló el mesitileno sobrante, y el residuo, que presentaba 6 manchas en placa de sílicagel con cloruro de metileno como eluyente, se separó en 5 fracciones a través de una columna de sílicagel con una relación de mezcla a sílica de aproximadamente 1:40, utilizando los siguientes solventes de elución: cloruro de metileno/hexano: (80:20) - cloruro de metileno - cloruro de metileno/acetona: (95:5), (90:10), (80:20), (50:50) - acetona. De las 5 fracciones, sólo la anteúltima en orden de elución (R-129D, eluida con cloruro de metileno/acetona (50:50)), de color amarillo, presentaba poder de inhibición: 5 mg. agregados a 0.6 meq de naftil-litio produjeron una inhibición del 29%, 10 mg. produjeron 64% de inhibición. Esta fracción presentó a su vez cuatro manchas en placa de sílica con cloruro de metileno/acetona (80:20), y se separó utilizando esa mezcla de solventes como eluyentes y una placa preparativa de sílicagel con indicador fluorescente de 254 nm. De estas fracciones sólo dos presentaron poder de inhibición, siendo la mayoritaria, de color amarillo (R-129D1), aquella de la cual nos ocupamos. Esta fracción se oscurece luego de un tiempo por exposición al aire y la luz. Los valores de inhibición se observan en la tabla 6.1, siendo el color de la reacción normal en todos los casos.

TABLA 6.1. Inhibición de la reacción 1-naftil-litio + CO, producida por productos de oxidación de mesitileno.

FRACCION	PESO* mg.	INHIBICION* %
Residuo de destilación de mesitileno	70.0	78.0
Z	9.0	76.0
R-129	40.0	82.4
R-129	12.0	16.7
R-129D	5.0	29.0
R-129D	10.0	64.0
R-129D1	2.4	8.4
R-129D1	4.5	15.0
R-129D1	6.0	37.5

\*Peso de inhibidor agregado a 1.5 ml de una solución 0.4 M de 11. \*Medida en base al volumen de CO absorbido a los 10' de comenzada la reacción.

Llama la atención el hecho de que la fracción R-129D1 produzca una inhibición similar a R-129D. Esto puede deberse a un efecto sinérgico entre los componentes de la mezcla R-129D. De todos modos, en presencia de R-129D1 la absorción de CO se ha detenido a los 10', por lo que la inhibición real es mayor (aprox. 50% para 6.0 mg. de R-129D1). Además, R-129D1 aún no es un compuesto puro, presentando su análisis por cgl (OV-17 3%) 3 picos en relación 50:25:25. Por cgl-masa, pudo observarse que de los 3 picos, dos de ellos -uno de los cuales es el mayoritario-, resultaron ser compuestos isómeros, con el mismo peso molecular ( $M^* = 286$ ) e iguales iones más importantes. Estos compuestos (R-129D11) totalizarían el 75% de la mezcla 129-D1 y es de esperar que sean los responsables de la inhibición. Teniendo en cuenta esto, y el peso molecular encontrado, se obtienen los valores de la tabla 4.7.

El rendimiento aproximado de R-129D11 es de 40 mg (rendimiento total: 1%).

ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE R-129D11:

Espectros de la mezcla 129D1:

-RMN <sup>1</sup>H: (Cl<sub>3</sub>CD): δ (ppm): 6.9 (s.a.), 6.6 (s.a.), 5.3 (s), 0.9-2.6 (m). Como puede verse el espectro presenta señales aromáticas, un singulete que puede deberse a -OCHR- ó -OCH(2)R-, y señales alifáticas debidas a metilos y metilenos.

-IR (film): cm<sup>-1</sup>: 3000-3600, 2900, 1680, 1640, 1620, 1440, 1370, 1200, 1040, 920, 850, 750. A partir de estos datos pueden identificarse los siguientes grupos funcionales: cetona α-β insaturada (1680 cm<sup>-1</sup>), oxhidrilo (3000-3600 cm<sup>-1</sup>), alqueno conjugado (1640 cm<sup>-1</sup>), éter aromático (1200 cm<sup>-1</sup>), alqueno trisustituido (850 cm<sup>-1</sup>), y grupo aromático (750 cm<sup>-1</sup>).

-UV (Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub>: 240 y 272 nm (señales intensas). Por tablas, este último valor corresponde aproximadamente al de una quinona sustituida con un -CH<sub>3</sub> y un grupo -CH<sub>2</sub>OR.

-RMN <sup>13</sup>C: (129D) (Cl<sub>3</sub>CD): δ (ppm): 201.9 y 199.3 (C=O de cetona o aldehído), 187.0 (ROH α-β insaturado), numerosas señales en la zona 141 a 151 ppm (alqueno) y 122 a 137 ppm (alqueno o aromático), 78.5 y 77.3 (-CRR'-O-), y numerosas señales entre 15 y 34 ppm (alifáticas).

-CGL-EM de R-129D11: éste es el dato más contundente, ya que se trata del espectro del compuesto puro:

masa	43	67	69	91	95	105	120	121	108	109	133	135
%	94	11	13	13	11	18	34	100	10	11	20	20

masa	141	157	167	197	210	211	225	226	243	268	286	287
%	11	12	12	21	19	11	62	15	36	27	11	3

Los iones más abundantes pueden asignarse de la siguiente forma: 286 = M+, 268 = 286-agua, 243 = 286-CH<sub>3</sub>CO+, 225 = 243-agua, 210 = 225-CH<sub>3</sub>.

Todos los datos anteriores, junto con los antecedentes de



literatura [CHAMBERS, 1959], permiten proponer para R-129D11 la estructura 28.

## RMN

Todos los espectros fueron realizados a 28°C en un espectrómetro Varian XL-100 (100 MHz).

### RMN DEL CETILO LITIADO DE LA BENZOFENONA (1)

En los casos en que se utilizó la celda concéntrica, se colocó aproximadamente 0.4 ml de una solución de 1 en THF recientemente titulada en un tubo de RMN previamente purgado con nitrógeno. Luego se insertó rápidamente la celda concéntrica para evitar contaminación con la atmósfera. Los espectros fueron determinados en las condiciones usuales:

	<sup>1</sup> H RMN	<sup>13</sup> C RMN
ancho espectral	1500 Hz	5600 Hz
ángulo de pulso	90°	45°
tiempo de adquisición	2.66 s	0.714 s
tiempo de espera	2.0 s	- s

### ANCHO DE LAS SEÑALES DE LOS CARBONOS DE THF

Las determinaciones sin celda concéntrica se realizaron agregando una pequeña cantidad de benceno deuterado como solvente de lock. A 0.3 ml de solución de 1 en THF se le agregó 0.05 ml - 0.1 ml de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, en un tubo de RMN previamente purgado con nitrógeno, y provisto de un tapón de látex reversible. En el caso en que se realizaron determinaciones con distintas concentraciones de 1, se partió de una solución madre recientemente titulada, la cual se diluyó directamente en el tubo de RMN con THF anhidro hasta alcanzar la concentración deseada. Las determinaciones con benceno como cosolvente fueron realizadas agregando benceno anhidro directamente en el tubo de RMN a una solución de 1 en THF, hasta alcanzar la concentración deseada. En forma similar se procedió para el agregado de otros cosolventes (éter,

ciclohexano, hexano, TMEDA, HMPT). Los espectros se determinaron en las condiciones usuales (ver más arriba), con excepción del ancho espectral (3500 Hz) y el tiempo de adquisición de la FID. Este último se varió entre 0.7 y 0.1 s, dependiendo de [1]; a concentraciones relativamente altas el tiempo de relajación de los carbonos de THF es tan pequeño que pueden utilizarse tiempos de adquisición muy pequeños, aumentándose así la cantidad de pulsos por unidad de tiempo, y por tanto la rapidez de la determinación.

Los anchos de las señales se determinaron midiendo el ancho a media altura de las mismas.

#### CORRIMIENTOS

Los corrimientos en las señales de los carbonos de THF se determinaron con la celda concéntrica. En el tubo de RMN se colocó 0.4 ml de una solución de 1 en THF y 0.05-0.1 ml de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> para lockear; en la celda se colocó THF puro, midiéndose las diferencias de desplazamientos de ambas señales.

#### TIEMPO DE RELAJACION SPIN-RED (T<sub>1</sub>)

Se utilizó el método FIRFT (Fast Inversion Recovery Fourier Transform) [SASS, 1977]. A una solución de 1 en THF (o THF\C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), en un tubo de RMN provisto de tapón reversible y C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> como solvente de lock, se le aplicó la siguiente secuencia de pulsos: 180°-τ-90°-T, donde τ varía entre 0.5 y 2 T<sub>1</sub> (por lo que hay que hacer primeramente una determinación aproximada de T<sub>1</sub>), y T es el tiempo de adquisición de datos. Para cada concentración se determinaron espectros con distintos τ, y en cada caso se determinó la intensidad de las señales de los C<sub>α</sub> y β de THF por su altura. Luego se realizó el cálculo de los tiempos de relajación, para lo cual se desarrolló un programa en lenguaje BASIC, basado en el método propuesto por Sass y Ziessow [SASS, 1977], cuyo listado se adjunta al final de este capítulo. La fórmula básica se muestra en la ec. 6.1

$$I = A + B \exp(-\tau/T_1) \quad (6.1)$$

donde I es la intensidad de las señales, y A y B parámetros que

se determinan por ajuste de los datos obtenidos, lo mismo que  $T_1$ .

#### RMN DEL CETILO LITIADO DE 1,1'-DINAFTOILO, 7

Los  $\Delta\delta$  de THF en presencia de 7 fueron determinados de la misma forma que en el caso de 1.

#### RMN $^{13}\text{C}$ DE LAS REACCIONES DE ARIL-LITIOS CON CO

(En colaboración con Guillermo Amorín)

Todas las mediciones fueron realizadas a 28°C, con un pequeña cantidad de  $\text{C}_6\text{D}_6$  como solvente de lock. En todos los casos se midió el ancho de la señal del  $\text{C}_\alpha$  de THF antes de la hidrólisis, utilizando la técnica mencionada anteriormente para 1.

A las reacciones de PhLi sólido y en hexano se le agregaron distintas cantidades de THF luego de finalizada la reacción, y se realizaron las mediciones en la forma usual. A las reacciones de PhLi y 1-naftil-litio (11) en éter se les evaporó el éter en algunos casos, agregándosele luego THF; en otros casos se agregó directamente THF como cosolvente luego de finalizada la reacción, y se realizó la medición en la forma usual. Estos últimos son quizá los datos más valederos, ya que por evaporación del éter se observaron cambios de coloración en la mezcla de reacción. Las reacciones llevadas a cabo en el mismo tubo de RMN en que se determinó el  $\Delta\delta$ , se realizaron de la forma usual, inyectando el CO en el tubo a través de un tapón de látex reversible, y agitando manualmente hasta que se detuvo la absorción.

#### RPE

Los espectros se determinaron en un espectrómetro BRUKER ER 200t (banda X) con cavidad TE 102. Todos los espectros fueron realizados a temperatura ambiente en tubos de RMN, provistos de tapones reversibles de látex y purgados varias veces con nitrógeno antes de ser utilizados.

Las mezclas de reacción en concentraciones preparativas (0.2

-1 M) y en distintos medios (sólido, éter, THF), fueron diluidas, salvo que se indique lo contrario, hasta una concentración aproximadamente  $10^{-3}$  M con THF anhidro, por lo que puede afirmarse que los espectros fueron realizados en THF como solvente. En todos los casos se encontró la concentración óptima para realizar la medición empíricamente, por prueba y error: a menores concentraciones aumenta la relación señal/ruido, a mayores concentraciones se pierde resolución debido al ensanchamiento de las líneas del espectro.

#### RPE DE 1

El espectro de 1 se determinó de dos maneras: diluyendo una solución previamente preparada de 1 en THF, y preparando el radical directamente en el tubo en que se realizó la medición ("in situ") a partir de litio y benzofenona, determinando el espectro inmediatamente luego de la formación de las primeras moléculas de 1. En este último caso se obtuvo un espectro mejor resuelto y más "limpio", posiblemente debido a la menor presencia del dímero paramagnético de 1, o la especie  $\text{Ph}_2\text{CO}^{\cdot-}(\text{Li}^+)_2$  (ver cap. 3). Ancho: 30 G.

#### RPE DE PhLi + CO

Se realizaron determinaciones para las reacciones de PhLi sólido ( $115^\circ\text{C}$ ), en éter ( $-78^\circ\text{C}$ ), y en THF ( $25^\circ\text{C}$ ). En los tres casos se realizó la reacción previamente, luego de lo cual se diluyó a distintas concentraciones y se determinaron los espectros respectivos, descartando aquellos de menor resolución o mayor ruido, eligiendo así los correspondientes a la concentración óptima. Ancho: sólido: 20 G, éter: 30 G, THF: 30 G; hfsc para las reacciones realizadas en  $\text{Et}_2\text{O}$  y THF (THF): G: 1.35 (4 H), 0.19 (4 H), 2.02 (2 H).

#### RPE DE LOS CETILOS LITIADOS DE 1,1'-DINAFTOILO Y $\alpha,\alpha$ -DIFENILACETOFENONA

Sus espectros se determinaron tanto con radicales previamente preparados como con los mismos obtenidos "in situ". Ancho: cetilo de 1,1'-dinaftoilo: 10 G, cetilo de  $\alpha,\alpha$ -

difenilacetofenona: 20 G.

#### **RPE DE LA REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON THF**

Se disolvió el reactivo organolítico en THF (c.a. 0.3 M), y se inyectó en un tubo de RMN, determinándose inmediatamente su espectro, que dio lugar a una señal muy débil. Se centró la detección en el máximo de la señal, y luego de aproximadamente 3 hs. se determinó el espectro de la mezcla de reacción. Ancho: 30 G; hfsc (THF): 4.40 (4 H), 0.60 (4 H), 0.36 (4 H).

#### **RPE DE LA REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO (11) CON CO**

Las determinaciones se realizaron para la reacción llevada a cabo en THF a temperatura ambiente, de tres maneras diferentes:

- 1- De la manera usual, en balón, previamente a la determinación.
- 2- "In situ", inyectando solución de 11 en THF en un tubo de RMN cargado con CO, con agitación manual.
- 3- "In situ", inyectando la solución de 11 en primer lugar en un tubo vacío, y luego el CO, sin agitación.

En los tres casos el ancho de los espectros varió por dilución: 30 G para las soluciones más concentradas (c.a.  $10^{-3}$  M), y 10 G para las más diluidas (c.a.  $10^{-4}$  M). Los espectros obtenidos son exactamente iguales en los siguientes casos: 1, 2 y 3 para la concentración más diluida; 2 y 3 para la más concentrada.

#### **MEDICIONES CINETICAS**

Las mediciones se realizaron con un espectrofotómetro UV-visible Hewlett-Packard 8451A con arreglo de diodos, y cubas de cuarzo provistas de un tubo de vidrio soldado a su parte superior. Esto permitió adaptarles un tapón reversible de látex y purgarlas posteriormente con nitrógeno.

#### **CINETICA DE LA REACCION DE 1-NAFTIL-LITIO CON THF**

a- Orden respecto a 1-naftil-litio, 11.

Una solución de 11 en THF titulada por doble titulación se trasvasó con jeringa a una celda, y se diluyó con THF anhidro hasta la concentración deseada. Las determinaciones de

absorbancia se realizaron a 500 nm, aproximadamente cada 5 min., para distintas concentraciones iniciales de **11**: 0.271 M, 0.197 M, 0.086 M, 0.074 M, 0.025 M, 0.006 M. En general se utilizaron los 10-20 puntos iniciales, descartando los siguientes al desviarse de la linealidad. Se obtuvieron las pendientes absorbancia/tiempo por promedio aritmético de las derivadas punto a punto de la recta A vs. t. Estas últimas se obtuvieron por medio de un programa disponible en la computadora del espectrómetro. Luego se realizó el cálculo del orden y la constante de reacción de la forma indicada en el capítulo 4.

#### **b- Orden respecto a THF.**

Se determinó en forma similar al anterior, diluyendo esta vez la solución de **11** en THF con distintas cantidades de hexano, hasta alcanzar una concentración final de **11** cercana a 0.16 M en todos los casos, y distintas concentraciones de THF (ver cap. 4), para lo cual se partió de soluciones de **11** en THF de distintas concentraciones iniciales.

Se realizaron determinaciones, midiendo aproximadamente cada 5 min., para distintas [THF]: 4.2 M, 7.4 M, 9.8 M, 12.3 M. Nuevamente se tomaron los 10-20 puntos iniciales, descartando los siguientes, y se calculó la pendiente A/t promediando las derivadas punto a punto. El cálculo del orden de reacción y la constante se detalla en el capítulo 4.

### **CINETICA DE LA REACCION DE CARBONILACION DE 1-NAFTIL-LITIO**

#### **a- Determinación de la solubilidad del CO.**

La medida se realizó a 25°C de la siguiente forma: un balón de aproximadamente 40 cm<sup>3</sup> se cerró con tapón de látex reversible y se le practicó vacío, luego de lo cual se incorporó gas a presión atmosférica, cuyo volumen se midió con una bureta de gases. Luego de realizar varias medidas y promediarlas, se obtuvo así el volumen exacto del balón.

Una vez evacuado nuevamente, se pesó, y se inyectó solvente, el cual se desgasificó mediante bomba de vacío. Se pesó el balón con solvente para saber así el volumen de éste último (la

densidad de los solventes y mezclas utilizadas se determinó a la temperatura de trabajo), y se inyectó CO a presión atmosférica, agitando unos minutos para lograr la equilibración. Se midió el volumen de CO. Para realizar el cálculo de solubilidad, hay que tener en cuenta que el solvente tiene una determinada presión de vapor, por lo cual habrá que restarle al volumen de la fase gaseosa el ocupado por el vapor del solvente. La presión de vapor se calculó con la ec. 6.2 [HODGMAN, 1945]

$$\log_{10} p = (-0.05223a/T) + b \quad (6.2)$$

donde p es la presión de vapor, T es la temperatura absoluta a la cual se realiza la determinación, a y b se obtienen de tablas y varían con la temperatura. La solubilidad se calcula de la siguiente manera:

$$V_{solv} = m_{solv} / \rho_{solv} \quad (6.3)$$

Se considera despreciable la pequeña cantidad de líquido evaporado.

$$V_{gas\ total} = V_{balón} - V_{solv} \quad (6.4)$$

$$V_{vapor} = V_{gas\ total} \cdot p / P_{total} \quad (6.5)$$

$$V_{CO\ total} + V_{vapor} + V_{solv} = V_{total} \quad (6.6)$$

$$V_{total} - V_{balón} = V_{CO\ disuelto} \quad (6.7)$$

$$V_{CO\ disuelto} \cdot 1000 / V_{solv} = 10^3 \alpha \quad (6.8)$$

(T=25°C y P total=760 mm).

Se define  $\alpha$  como el volumen de gas (reducido a 0°C y 760 mm) que se disuelve a la temperatura del experimento en un volumen de solvente cuando la presión parcial del gas es 760 mm.

#### b- Medición de la absorbancia.

Una solución madre de 11 en THF, de concentración aproximada 0.3 M, se tituló por doble titulación. A partir de allí se diluyó inyectando THF y hexano, hasta obtener la concentración requerida de 11, y una relación hexano:THF = 80:20. La mezcla diluida se trasvasó con jeringa a una cuba previamente cargada con CO a presión atmosférica y temperatura ambiente, y provista de un tapón de látex reversible. La aguja se colocó de tal forma que la solución recorriera un cierto camino a través del gas antes de llegar al fondo de la cuba.

Momentos antes de inyectar la solución de 11 se comenzaron las mediciones (A vs. t), ya que la reacción es demasiado rápida y los segundos transcurridos entre la inyección y el comienzo de las mediciones son vitales. La reacción tarda aproximadamente 10-20 segundos en completarse (depende de [11]), pero luego de 3-4 seg. la pendiente de la curva es muy pequeña y las medidas son bastante imprecisas. Aún realizando una medida cada 0.4-0.6 seg. (a menores intervalos las variaciones de absorbancia son demasiado pequeñas, por lo que dan curvas "ruidosas"), se lograron únicamente de 6 a 13 puntos "buenos". Los primeros puntos (antes y durante la inyección) se descartaron. Cabe destacar que a [11] menores de  $1.5 \cdot 10^{-2}$  M, la reacción no se produce, por lo que el trabajo se realizó a concentraciones suficientemente grandes como para que la reacción avance ( $> 0.018$  M), y suficientemente pequeñas como para que tarde un tiempo razonable en completarse ( $< 0.030$  M). Se observa que se disponía de un rango pequeño de concentración.

La absorbancia se midió a 500 nm, ya que si bien el máximo se encuentra a 450 nm, el elevado coeficiente de extinción del producto impidió su medición a esa longitud de onda. Las absorbancias se midieron a [11]: 0.0300 M, 0.0225 M y 0.0180 M. Los datos se analizaron con el programa LOTUS (IBM-PC), realizando un ajuste para distintos órdenes totales ( $R > 0.99$ ), obteniéndose coherencia en la constante de velocidad para distintas concentraciones únicamente para orden total igual a 2 (suborden 1 para cada reactivo).

#### **CALCULO DE ENTALPIAS DE FORMACION Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO HIPERFINO**

Las entalpías de formación enumeradas en la tabla 5.1 se calcularon por optimización de los respectivos compuestos con las rutinas MMX [ALLINGER, 1977; 1980] y MMPi [PROFETA, 1981], adaptadas para IBM-PC.

Primeramente se introdujo la estructura probable de la molécula en estudio con el programa PC-Model, el cual luego minimiza el sistema sigma con la rutina MMX. En general se probaron para cada compuesto distintas estructuras de par-



tida, hasta alcanzar el mínimo energético. Las principales variaciones se obtuvieron colocando el átomo de litio en distintas posiciones relativas. Todas las uniones C-Li se consideraron iónicas, con una carga para el átomo de litio igual a 1.00. En algunos casos se probó también la utilización de cargas menores (+0.70), no observándose variaciones significativas en los resultados obtenidos. Si se consideraba la unión C-Li covalente, la energía de los compuestos considerados era mucho mayor; así, para fenil-litio con unión covalente C-Li, el calor de formación era aproximadamente 100 kcal/mol mayor que para fenil-litio con unión C-Li iónica.

Una vez alcanzado el mínimo energético, se introdujo la estructura obtenida en la rutina MMPi, que realiza la minimización teniendo en cuenta al sistema electrónico  $\pi$ . La minimización tiene lugar hasta alcanzar una diferencia menor a 0.012 kcal/mol entre dos cálculos de energía (total) sucesivos. El programa muestra en la salida de datos la entalpía de formación del compuesto.

Las hfsc se calcularon tanto por el método antedicho como por el método de Hückel, con un programa comercial. En este último caso se introdujo la estructura del sistema  $\pi$ , y el número de electrones del sistema. Tanto la rutina MMPi como Hückel muestran a la salida de datos los coeficientes de los orbitales atómicos para cada orbital molecular. Los coeficientes atómicos del HOMO, elevados al cuadrado, equivalen a la densidad de carga producida por el electrón desapareado, correspondiente al átomo de carbono que posee el orbital atómico en cuestión. Así por ejemplo, el coeficiente número 7 del HOMO tendrá un valor que, elevado al cuadrado, corresponderá a la densidad de carga producida por el electrón desapareado sobre el carbono numerado como 7 en la estructura introducida.

Luego se obtuvieron las hfsc utilizando la relación de McConnell [CARRINGTON, 1963]:  $hfsc = Q\varrho$ , donde Q es una constante que vale aproximadamente 23 G, y  $\varrho$  es la densidad electrónica sobre el átomo de carbono unido al hidrógeno cuya hfsc se está calculando.

## ANEXO

### PROGRAMA PARA EL CALCULO DE T<sub>i</sub>

Parámetros utilizados:

T#: vector ordenado creciente compuesto por los distintos  $\tau$ .

I#: vector formado por las intensidades correspondientes a los distintos  $\tau$ .

L#: parámetro B de la ecuación 6.1.

M#: parámetro A de la ecuación antedicha.

ZZ#: diferencia cuadrática entre las intensidades calculadas con el valor obtenido de T<sub>i</sub> y la intensidad media.

SS#: diferencia cuadrática entre las intensidades experimentales y la intensidad media.

Los demás parámetros se definieron de acuerdo al trabajo de Sass y Ziessow [SASS, 1977], con ligeros cambios en la notación.

A continuación, se reproduce un listado del programa:

```
10 PLAY"L12N30N30N30L2N13L6N26N26N26L1N12"
20 CLS
30 CLEAR
40 PRINT "Ingrese el nombre de la muestra(entre comillas)"
50 INPUT Q$
60 PRINT "número de puntos?:"
70 INPUT N
80 PRINT "con qué error porcentual desea hacer el cálculo?:"
90 PRINT"(el error porcentual es la diferencia entre los Ti de dos"
100 PRINT" iteraciones sucesivas)"
110 INPUT E
120 PRINT "Desea ver los resultados parciales?(SI/NO entre comillas)"
130 INPUT D$
140 IF D$="SI" THEN PRINT "Cada cuántas iteraciones?" :INPUT R
150 DIM I#(N),T#(N)
160 DIM ZZ#(N)
170 PRINT "ingrese las intensidades "
180 FOR U=1 TO N
190 INPUT I#(U)
200 NEXT U
210 PRINT "ingrese los tiempos"
220 FOR V=1 TO N
230 INPUT T#(V)
240 NEXT V
250 PRINT "valor aproximado de Ti?:"
```

```

260 INPUT T1#
270 Z#=T1#
280 T1V#=T1#*100
290 X#=200
300 A#=-1/T1#
310 B#=2*A#
320 C#=100*A#
330 K=1
340 ZZ#=0:SS#=0
350 WHILE ABS((T1V#-T1#)/T1V#)*100 >E
360 J=1
370 F2#=EXP(2*A#*T#(J))
380 F#=EXP(A#*T#(J))
390 STE#=I#(J)*T#(J)*(EXP(A#*T#(J)))
400 SE#=I#(J)*EXP(A#*T#(J))
410 I#=I#(J)
420 TE#=T#(J)*EXP(A#*T#(J))
430 TE2#=T#(J)*(EXP(2*A#*T#(J)))
440 SET2#=I#(J)*(EXP(A#*T#(J)))*(T#(J)^2)
450 T2E#=(T#(J)^2)*EXP(A#*T#(J))
460 T2E2#=(T#(J)^2)*EXP(2*A#*T#(J))
470 WHILE J<N
480 J=J+1
490 F2#=F2#+EXP(2*A#*T#(J))
500 F#=F#+(EXP(A#*T#(J)))
510 STE#=STE#+(I#(J)*T#(J)*EXP(A#*T#(J)))
520 SE#=SE#+(I#(J)*EXP(A#*T#(J)))
530 I#=I#+I#(J)
540 TE#=TE#+(T#(J)*EXP(A#*T#(J)))
550 TE2#=TE2#+(T#(J)*(EXP(2*A#*T#(J))))
560 SET2#=SET2#+(I#(J)*(EXP(A#*T#(J)))*(T#(J)^2))
570 T2E#=T2E#+((T#(J)^2)*EXP(A#*T#(J)))
580 T2E2#=T2E2#+((T#(J)^2)*EXP(2*A#*T#(J)))
590 WEND
600 FI2#=F#^2
610 G#=((N*F2#)-FI2#)*STE#+(((SE#*F#)-(I#*F2#))*TE#+(((I#*F#)-(N*SE#))*TE2#)
620 G3#=(N*TE2#-TE#*F#)*STE#+((N*F2#)-FI2#)*(SET2#)
630 G4#=((SE#*TE#)-(I#*TE2#))*TE#+(((SE#*F#)-(I#*F2#))*T2E#)
640 G5#=(2*((I#*F#)-(N*SE#))*T2E2#)
650 G2#=G3#+G4#+G5#
660 C#=B#
670 B#=A#
680 XV#=X#
690 A#=B#-(G#/G2#)
700 T1#=(-1)/A#
710 T1V#=(-1)/B#
720 X#=ABS(((T1V#-T1#)/T1V#))*100
730 IF XV#<X# GOTO 740,ELSE GOTO 840
740 PRINT "diverge:si desea entrar otro T1 inicial oprima la letra c"
750 PLAY"L5N20N20L7N20N20NON23N22N22N20N20N19N20"

```

```

760 O$=INKEY$:IF O$<>"c" THEN GOTO 760
770 LPRINT Q$
780 LPRINT "T1 INICIAL=",Z#
790 LPRINT "DIVERGE!"
800 LPRINT "T1=";:LPRINT USING"#####.##";T1#
810 LPRINT "EL ERROR PORCENTUAL ES:";:LPRINT USING"#####.#####";X#
820 LPRINT "EL NUMERO DE CICLOS ES:",K
830 GOTO 250
840 IF D$="SI" THEN GOTO 850 ELSE GOTO 1020
850 IF K/R=FIX(K/R) THEN GOTO 860 ELSE GOTO 1020
860 PRINT "el número de ciclos es:",K,"el error porcentual es:",X#
870 PLAY "L20N20N21N22N23N24N25N26N27N28N29N30N31"
880 PRINT "T1=",(-1)/A#
890 PRINT "Para continuar oprima la barra espaciadora"
900 A$=INKEY$:IF A$<>" " THEN GOTO 900
910 PRINT" "
920 PRINT " OPRIMA EL NUMERO CORRESPONDIENTE"
930 PRINT " "
940 PRINT " 1) Imprimir"
950 PRINT " 2) Ingresar otro T1 inicial"
960 PRINT " 3) Continuar"
970 PRINT " 4) Salir"
980 INPUT CA
990 IF CA=1 THEN GOTO 1040
1000 IF CA=2 THEN GOTO 250
1010 IF CA=4 THEN GOTO 10
1020 K=K+1
1030 WEND
1040 L#=(I#*F#/N-SE#)/(F12#/N-F2#)
1050 M#=(I#-L#*F#)/N
1060 FOR I=1 TO N
1070 ZZ#(I)=M#+L#*EXP(A#*T#(I))
1080 ZZ#=ZZ#+(ABS(ZZ#(I)-I#/N)^2)
1090 SS#=SS#+(ABS(I#(I)-I#/N)^2)
1100 NEXT I
1110 CC=ZZ#/SS#
1120 LPRINT Q$
1130 LPRINT"T1 INICIAL=",Z#
1140 LPRINT "T1=";:LPRINT USING"#####.##";T1#
1150 LPRINT "A=";:LPRINT USING"#####.####";M#
1160 LPRINT "B=";:LPRINT USING"#####.####";L#
1170 LPRINT "EL ERROR PORCENTUAL ES",X#
1180 LPRINT "EL NUMERO DE CICLOS ES:",K
1190 LPRINT "COEFICIENTE DE CORRELACION";:LPRINT USING"#####.#####";CC
1200 PLAY"L1N0L6N42L11N37L14N37N39N37N0L9N37N42"
1210 GOTO 250

```

## REFERENCIAS

- ALLINGER, N. L.; 1977, J. Am. Chem. Soc., 99, 8127.
- ALLINGER, N. L.; Yuh, Y. H.; 1980, QCPE, 12, 395.
- BAKASSIAN, G.; Descotes, G.; Sinou, D.; 1970, Bull. Soc. Chim. France, 1084.
- BRYCE SMYTH, D.; Turner, E. E.; 1953, J. Chem. Soc., 861.
- CARRINGTON, A.; 1963, Quart. Rev., 17, 67.
- CHAMBERS, R. D.; Goggin, P.; Musgrave, W. K. R.; 1959, J. Chem. Soc., 1804.
- GILMAN, H.; Cartledge, F. K.; 1964, J. Organomet. Chem., 2, 447.
- HAMAGUCHI, F.; 1963, Yakugaku Zasshi, 82, 1088; CA 58 : 4492f.
- HODGMAN, Ch. D.; 1945, "Handbook of Chemistry and Physics", Chem. Rubber Publ., Cleveland, p. 1907.
- KOHLER, E. P.; Baltzly, R.; 1932, J. Am. Chem. Soc., 54, 4015.
- MONDODOEU, G. T.; Przhiyalgouskaya, N. M.; Belov, V. N.; 1965, Zh. Org. Khim., 1, 2008; cf. NUDELMAN, N. S.; OUTUMURO, P.; 1982, J. Org. Chem., 47, 4347.
- NUDELMAN, N. S.; Vitale, A. A.; 1981, J. Org. Chem., 46, 4625.
- NUDELMAN, N. S.; Outumuro, P.; 1982, J. Org. Chem., 47, 4347.
- PROFETA, S., Jr.; 1981, QCPE Bull., 1, 57.
- SASS, M.; Ziessow, D.; 1977, J. Mag. Res., 25, 263.
- SCHLOSSER, M.; Landerberger, V.; 1967, J. Organomet. Chem., 8, 193.
- SCHMIDLIN, J.; Massini, P.; 1909, Ber., 42, 2388.
- SCRETTAS, C. G.; M-Screttas, M.; 1981, J. Org. Chem., 46, 993.
- TKACHEVA, A. P.; Karitonov, G. V.; 1960, Izvest. Akad. Nauk. Kirgiz. S. S. R., Ser. Estestven i Tekh. Nauk 2, 5, 71; CA 55 : 27002g.
- TRZUPEK, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M.; 1973, J. Am. Chem. Soc., 95, 8118.
- VITALE, A. A.; 1981, Tesis Doctoral, U.B.A., a) 204; b) 207.
- VOGEL, A. I.; 1972, "Practical Organic Chemistry", Longman, London, a) 186; b) 273; c) 283; d) 276.
- VOGEL, A. I.; 1981, "Practical Organic Chemistry", Longman, London, p. 272.



## INDICE DE TABLAS

Nº	TITULO	PAGINA
1.1	Grado de asociación de compuestos organoliticos en solución.....	17
1.2	Efecto del agregado de bases donoras sobre el grado de asociación de fenil-litio y xilil-litio en tolueno.....	18
1.3	Acilación nucleofílica de cetonas.....	20
1.4	Acilación nucleofílica de ésteres.....	21
1.5	Acilación nucleofílica de isocianatos.....	23
1.6	Rendimientos para la reacción de 1-naftil-litio y 2,6-dimetilfenil-litio con CO.....	25
1.7	Desplazamientos en <sup>1</sup> H RMN de los metilos de 2,4,6-trimetilbencilo en presencia de distintos solventes.....	27
1.8	Preparación de diarilalquilcarbinoles.....	29
1.9	Preparación de halodifenilcarbinoles y éteres cíclicos.....	31
2.1	Corrimientos de los carbonos de THF en presencia de 1.....	44
2.2	Efecto del agregado de benceno sobre el tiempo de relajación spin-red de C $\alpha$ y C $\beta$ de THF en presencia de 1.....	51
2.3	Tiempos de relajación de los C $\alpha$ de THF en presencia de 1 y benceno.....	57
2.4	Reacción de aril-litios con CO. Ancho de la señal del C $\alpha$ de THF.....	59
2.5	Reacción de aril-litios con CO. Principales productos obtenidos.....	61
3.1	Constantes de acoplamiento hiperfino de 1 $\delta$ con distintos contraiones.....	82
3.2	Longitud de onda de absorción de 1 $\delta$ con distintos contraiones (en THF).....	82
3.3	Carbonilación de PhLi. Hfsc de algunos probables intermediarios de reacción.....	86

N°	TITULO	PAGINA
4.1	Reacción 11\THF (25°C), en presencia de distintas cantidades iniciales de 11. Pendientes de las rectas A vs. t.....	90
4.2	Reacción 11\THF (25°C), en presencia de distintas cantidades iniciales de THF. Pendientes de las rectas A vs. t.....	91
4.3	Solubilidad de CO en algunos solventes orgánicos (25°C, p <sub>co</sub> = 1 atm.).....	94
4.4	Reacción 11\CO (hexano/THF = 80:20, 25°C). Absorbancia en función del tiempo.....	95
4.5	Reacción 11\CO (THF, 25°C). Variación de la constante de reacción k <sub>1</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) al variar C ([CO] <sub>0</sub> = 0.008616 M; A <sub>0</sub> = 2.78).....	100
4.6	Reacción 11\CO (THF, 25°C). Efecto de la presencia de iodo y de Cl <sub>2</sub> Co.....	104
4.7	Reacción 11\CO (THF, 25°C). Inhibición producida por 28 y por Z.....	107
4.8	Reacción 11\CO (THF, 25°C). Efecto de varios inhibidores.....	110
5.1	TE de aril-litios a CO. Cálculo de entalpías standard de reactivos y posibles intermediarios	126
5.2	Cálculo del cambio en entalpía standard involucrado en la transferencia electrónica....	126
5.3	Carbonilación de aril-litios (THF, 25°C). Evaluación de la relación entre las velocidades v <sub>2</sub> y v <sub>3</sub> , en función de los rendimientos de productos....	135
6.1	Inhibición de la reacción 1-naftil-litio\CO, producida por productos de oxidación de mesitileno	162



## INDICE DE FIGURAS

Nº	TITULO	PAGINA
1.1	Estructura cúbica formada por un tetrámero (RLi) <sub>4</sub>	13
1.2	Estructura del tetrámero [(PhLi.Et <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ]. . . . .	13
1.3	Estructura del tetrámero [(PhLi.Et <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> .LiBr]. . . . .	14
1.4	Estructura de (2,6-dimetoxifenil-litio) <sub>4</sub> .Li <sub>2</sub> O. . . . .	14
1.5	Estructura del dianión litiado de la benzofenona	15
1.6	Estructuras de los compuestos organolíticos en solución. A: hexámero; B: tetrámero; C: dimeró..	16
1.7	Fragmento de los espectros en CDCl <sub>3</sub> y C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> de 2,4,6-trimetilbencilo, correspondiente a los metilos o- y p-. . . . .	27
1.8	Uniones pte.-hidrógeno en el 2,4,6-trimetilbencilo	28
2.1	RMN <sup>13</sup> C de los C $\alpha$ de THF y Et <sub>2</sub> O (4:1), en presencia de 1 ([1] = 0.9 M). . . . .	42
2.2	RMN <sup>13</sup> C de THF a distintos tiempos en presencia de 1 ([1] = 1.0 M), utilizando una celda concéntrica con D <sub>2</sub> O como solvente de lock. . . . .	43
2.3	RMN <sup>13</sup> C de THF en presencia de 1 ([1] = 1.2 M), utilizando una celda concéntrica con D <sub>2</sub> O como solvente de lock. . . . .	43
2.4	RMN <sup>13</sup> C de benzofenona en presencia de 1 ([1] = 1.2 M). . . . .	45
2.5	RMN <sup>1</sup> H de THF en presencia de 1 ([1] = 1.2 M).	46
2.6	RMN <sup>13</sup> C de THF en presencia de 1. De arriba hacia abajo: [1] = 0 M, 0.5 M, 1.3 M. . . . .	47
2.7	Ancho de las señales de los C $\alpha$ de THF en presencia de 1, en función de [1]. THF puro; □ THF-C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> .	48
2.8	Correlación entre los cuadrados de los corrimientos y el ancho de la señal de los C $\alpha$ de THF, en presencia de 1. . . . .	49
2.9	Inversa de los tiempos de relajación spin-red de los átomos de carbono de THF en presencia de 1, en función de [1]. — Experimental; — — — Calculado. . . . .	50

N°	TITULO	PAGINA
2.10	Tiempos de relajación spin-red de los átomos de carbono de THF en presencia de 1 y C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , en función de [C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ]. ([1] <sub>1</sub> = 0.27 M). ■ C $\alpha$ ; □ C $\beta$ ...	51
2.11	Ancho de la señal de los C $\alpha$ de THF en presencia de 1 y benceno ([C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ]/[1] = cte.). Para A, B, C, y D, [C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ]/[1] = 13, 8, 5 y 0 respectivamente	53
2.12	Ancho de las señales de los C $\alpha$ y C $\beta$ de THF en presencia de 1, en función de [1]. — Experimental; — — — Calculado.....	55
3.1	Niveles de energía hiperfina resultantes de la interacción de un electrón desapareado con diferentes números de protones equivalentes. Cada número entre paréntesis indica la degenerancia del nivel al cual se refiere. Las flechas verticales muestran las transiciones de RSE permitidas.....	67
3.2	Reacción 1-naftil-litio\THF. RPE de la mezcla de reacción (25°C).....	72
3.3	RPE del cetilo litado de 1,1'-dinaftoilo (THF, 25°C).....	73
3.4	Reacción 11\CO. RPE obtenidos para [11]: a) @ 10 <sup>-3</sup> M y b) @ 10 <sup>-4</sup> M.....	74
3.5	Carbonilación de PhLi. RPE de la reacción llevada a cabo en THF (25°C) y en Et <sub>2</sub> O (-78°C).....	75
3.6	Carbonilación de PhLi. RPE simulado de la mezcla de reacción (THF, 25°C; Et <sub>2</sub> O, -78°C).....	76
3.7	Carbonilación de PhLi. RPE de barras de la mezcla de reacción (THF, 25°C; Et <sub>2</sub> O, -78°C). a) Experimental; b) Simulado.....	77
3.8	RPE de Ph <sub>2</sub> CO <sup>-</sup> Li <sup>+</sup> .....	78
3.9	RPE de Ph <sub>2</sub> CO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> en MeTHF. a) Sin exceso de Ph <sub>2</sub> CO b) exceso de Ph <sub>2</sub> CO = 2 10 <sup>-2</sup> M; c) exceso de Ph <sub>2</sub> CO = 1.5 M.....	80
3.10	RPE de Ph <sub>2</sub> CO <sup>-</sup> Li <sup>+</sup> , producido por reacción de benzofenona con isopropóxido de litio.....	81

N°	TITULO	PAGINA
3.11	RPE de $\text{Ph}_2\text{CO}^-\text{Li}^+$ . producido por fotólisis de $\text{Ph}_2\text{CHOLi}$ en THF.....	81
3.12	Carbonilación de PhLi. RPE de la mezcla de reacción (THF, 25°C) en THF.....	84
3.13	Carbonilación de PhLi. RPE de la mezcla de reacción (THF, 25°C), inmediatamente luego de la inyección de CO.....	85
3.14	RPE simulado a partir de las hfsc obtenidas para $(\text{PhCO})^-\text{Li}^+$ por el método de Hückel ( $Q = 23 \text{ G}$ )...	85

## LISTA DE COMPUESTOS

1.  $\text{Ph}_2\text{CO}^-\text{Li}^+$
2.  $\alpha, \alpha$ -difenilacetofenona
3.  $\alpha$ -hidroxiacetofenona
4. Benzoina
5.  $\text{Naf}_2\text{CO}$  (di-1-naftilcetona)
6.  $\text{NafC(O)C(O)Naf}$  (1,1'-dinaftoilo)
7. 
$$\left[ \begin{array}{c} \text{OO} \\ \text{Naf} \text{C} \text{C} \text{Naf} \end{array} \right]^- \text{Li}^+$$
8. 
$$\left[ \begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ \text{Naf} \text{C} = \text{C} \text{Naf} \end{array} \right]^- \text{Li}^+$$
9. 1,2-diacetoxi-1,2-bis(1-naftil)eteno
10.  $\text{Ph}_2\text{C(OH)R}$
11. 1-naftil-litio
12.  $\text{Naf}^-$
13. Benzofenona
14. 
$$\left[ \begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ \text{Ph} \text{C} = \text{C} \text{Ph} \end{array} \right]^- \text{Li}^+$$
15. 
$$\left[ \begin{array}{c} \text{OO} \\ \text{Ph} \text{C} \text{C} \text{Ph} \end{array} \right]^- \text{Li}^+$$
16.  $\text{Ph}_2\text{CO}^-$
17.  $\text{Ph}_2\text{CO}^-\text{Li}^+(\text{CO})_n$
18.  $\text{Ar}_2\text{CO}$
19.  $(\text{ArCO})_2$
20.  $\alpha, \alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroxiacetofenona

21.  $\begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ | \quad | \\ \text{NafC}=\text{CNaf} \end{array}$
22.  $\text{Ar}_2\text{C(OR)R}$
23. Naftaleno
24. Bifenilo
25.  $\text{Naf}_2$  (1,1'-binaftilo)
26.  $\text{Ph}_2\text{CLiOLi}$
27. Mesitileno
28. [2-metil-p-benzoquinonil]5-metilen-[3-hidroxi-2,4,6-trimetilfenil]-éter
29. p-Benzoquinona
30. Hidroquinona
31. Quinhidrona
32. Bencilo
33. 1,1,2,2-tetrafeniletilénglicol
34. 1,3,3-trifenil-1,2-propanodiona
35. 1,3,3-trifenil-2,3-dihidroxi-1-propanona
36. Bencidrol
37. 1-acetoxi-1,2,2-trifeniletileno
38. 1-benzoil-1-acetoxi-2,2-difeniletileno
39. 1,2,2-trifeniletilen-enolato de litio
40. cis-dienolacetato de benzoína
41.  $\begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{Ph} \quad \text{Ph} \end{array}$
42.  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{PhCLi} \end{array}$
43.  $\text{Ph}\ddot{\text{C}}\text{-OLi}$
44.  $\begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ | \quad | \\ \text{Ph}\ddot{\text{C}}-\ddot{\text{C}}\text{Ph}_2 \\ | \\ \text{Li} \end{array}$
45.  $\text{ArC(O)Li}$
46.  $\text{Ph}_2\text{CLi(OLi)(CO)}_2$

47.  $(\text{ArLi})^+\text{CO}^-$
48.  $(\text{ArLi})^+$
49.  $(\text{CO})^-$
50.  $(\text{ArCOLi})^+$
51.  $\text{ArC}(\text{O})\text{CHOHAr}$
52.  $\text{Ar}_2\text{COHC}(\text{O})\text{Ar}$
53.  $\text{PhC}(\text{O})\text{R}$
54.  $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OLi})\text{R}$
55.  $\text{Ar}^\cdot$
56. 1,1,2-trifenil-etiléneglicol
57.  $(\text{CO})^- \text{Li}^+$
58.  $\text{Ar}_2$
59.  $(\text{ArCOLi})^- \text{Li}^+$
60.  $\text{Ar}\ddot{\text{C}}\text{OLi}$
61.  $\begin{array}{c} \text{LiO} \quad \text{OLi} \\ | \quad | \\ \text{Ar}\ddot{\text{C}} = \ddot{\text{C}}\text{Ar} \end{array}$
62.  $(\text{Ar}_2\text{CO})^- \text{Li}^+ (\text{CO})_n$
63.  $(\text{ArC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Ar})^- \text{Li}^+$
64.  $(\text{Ar}_2\text{COLiC}(\text{O})\text{Ar})^- \text{Li}^+$
65.  $\text{Ar}_2\text{C}(\text{OLi})\text{Li}$
66.  $\text{Ar}_2\text{CHC}(\text{O})\text{Ar}$
67.  $\text{Ar}_2\text{COHCHOHAr}$
68.  $\text{ArC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$
69.  $\text{Ar}_2\text{C}(\text{R})\text{OH}$
70.  $[\text{Ar}\ddot{\text{C}}\text{OLi} \rightleftharpoons \text{ArC}(\text{O})\text{Li}]$
71.  $(\text{Ar}_2\text{CO})^- \text{Li}^+$
72.  $\text{Ar}_2\text{C}(\text{OLi})\text{R}$
73.  $\begin{array}{c} \text{AcO} \quad \text{OAc} \\ | \quad | \\ \text{Ar}\ddot{\text{C}} = \ddot{\text{C}}\text{Ar} \end{array}$

## RESUMEN

El término carbonilación se utiliza usualmente de una manera inespecífica para denotar una reacción en la cual el CO se introduce en una molécula orgánica. Son de gran interés los derivados acilo de Li, Mg, Zn, Al, es decir, aquellos metales cuyos alquilos y arilos son potentes nucleófilos. La importancia potencial de la acilación nucleofílica es la de proveer una ruta directa para la obtención de aldehídos, cetonas, amidas,  $\alpha$ -hidroxicetonas, etc.

En particular, quizá los compuestos organometálicos más útiles y versátiles sintéticamente sean los alquil- y aril-litios.

La estructura de los compuestos organolíticos en estado sólido ha sido revisada recientemente. Los estudios de rayos X demuestran que cuando no hay impedimento estérico apreciable, los compuestos organolíticos forman agregados (oligómeros): observan frecuentemente tetrámeros y hexámeros. Existen evidencias que demuestran que también en solución se encuentran como agregados. Los alquil-litios, generalmente hexaméricos en solventes hidrocarbonados, cambian a la forma tetramérica al pasar a una solución etérea, quedando algunas moléculas de éter asociadas a los oligómeros. Los aril-litios se encuentran como tetrámeros en solventes hidrocarbonados, y como dímeros en soluciones etéreas.

La utilidad sintética de los alquil-litios ha sido estudiada principalmente por Seyferth y col. Así, su grupo ha desarrollado una metodología para la acilación nucleofílica directa de aldehídos, ésteres, y lactonas con buenos rendimientos, por medio de la carbonilación lenta del alquil-litio a muy baja temperatura, y atrapamiento inmediato "in situ" del acil-litio con un electrófilo colocado en el medio de reacción.

La utilidad sintética de los aril-litios ha sido estudiada principalmente en nuestro laboratorio. Así, la reacción de fenil-litio (sólido) con CO a 110°C produce  $\alpha$ - $\alpha$ -difenil-acetofenona, 2, con rendimiento cuantitativo; la carbonilación de 1-naftil-litio y xilil-litio en solución (THF, 25°C) produce

dicetonas ( $\text{ArC(O)C(O)Ar}$ ) en muy altos rendimientos (83% y 98% respectivamente). La hidrólisis de la mezcla de reacción con  $\text{Ac}_2\text{O}$  produce el *cis*-dienolacetato con 100% de estereoespecificidad.

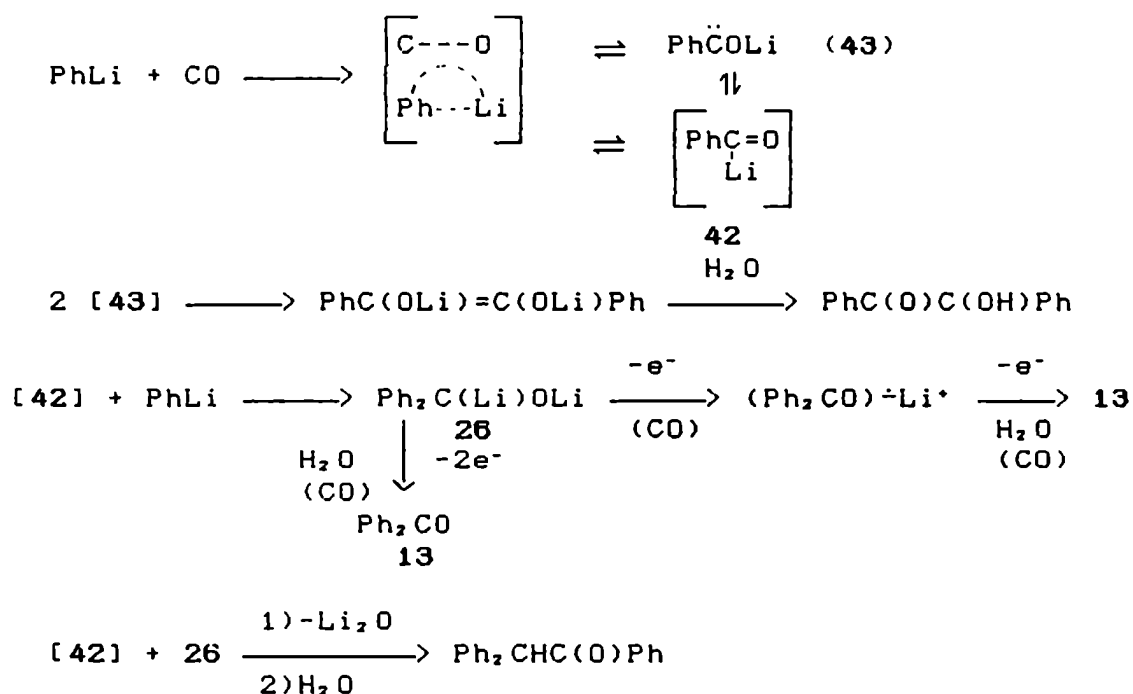
En la presente tesis se ha estudiado la carbonilación de mesitil-litio, obteniéndose la dicetona correspondiente con muy buen rendimiento (93%), y por un método más accesible que la única síntesis que informa un rendimiento similar, la cual utiliza compuestos organovanádicos, mucho más costosos que los aril-litios.

La carbonilación de fenil-litio en presencia de haluros de alquilo produce diarilalquilcarbinoles con buen rendimiento cuando se utilizan haluros primarios (62-80%). Con haluros secundarios y terciarios los rendimientos son de moderados a buenos (20-71%). En la presente tesis se ha extendido el alcance de la reacción, utilizando dibromoalcanos (trabajo publicado en *J. Organomet. Chem.*), los cuales dan lugar a bromoalquildifenilcarbinoles con buen rendimiento (50-80%). En los casos en que el dibromuro de alquilo tiene 3 ó 4 átomos de carbono, el calentamiento de la mezcla de reacción antes de la hidrólisis produce éteres cíclicos de 5 y 6 miembros, con rendimientos de 50% y 80% respectivamente. El método permite obtener éteres cíclicos en un único paso, y con rendimientos mayores que los descritos en la literatura.

La importancia sintética de la carbonilación de aril-litios nos indujo a revisar el mecanismo de la reacción, estudiado en 1973 por Whitesides y col., y revisado posteriormente por Nudelman y col. Hasta el momento de comenzar la presente tesis, la evidencia experimental permitía proponer el mecanismo que se expone en el esquema R.1.

Puede observarse en el esquema R.1 que el mecanismo propuesto es polar: el único radical que se postula es el cetilo 1, que no es un intermediario real de reacción sino un producto. Sin embargo, últimamente se ha demostrado que muchas de las reacciones de los compuestos organometálicos como los reactivos de Grignard e incluso los compuestos organolíticos, ocurren por transferencia electrónica (TE).





ESQUEMA R.1

Los antecedentes de TE encontrados en la literatura, junto con observaciones previas realizadas en nuestro laboratorio, sugirieron la posibilidad de que el mecanismo de carbonilación de los aril-litios ocurra por TE, y que podrían haber por tanto compuestos paramagnéticos en el medio de reacción. Para confirmar esto último, se desarrolló un método de RMN  $^{13}\text{C}$  que permite determinar la concentración aproximada de radicales en condiciones preparativas. Este se basa en el ensanchamiento de las señales de los  $\text{C}\alpha$  de THF producido por la presencia de radicales. Para realizar el estudio se utilizó el anión radical de la benzofenona apareado con litio (1): se observó que el ensanchamiento producido por 1 en las señales de los carbonos de THF es lineal en el rango 0.2-1.2 M; la pendiente de la recta es 30.6 Hz/M. También se observó que el agregado de solventes no polares como hexano o benceno aumenta el ancho de las señales, lo cual acrecienta la sensibilidad del método. Se completó el estudio con la determinación de los corrimientos producidos por 1 en las señales de los carbonos de THF, y la influencia de la presencia de 1 en los tiempos de relajación spin-red de éstos. Todo esto permitió calcular el número de moléculas de THF

que se encuentran afectadas por cada molécula de 1 (aprox. 12); ésta podría ser la zona "cibotáctica" alrededor de 1 (trabajo publicado en Mag. Res. Chem.).

Una vez desarrollado el método descripto, se procedió a medir el ensanchamiento de las señales de los carbonos de THF, producidos por las mezclas de reacción aril-litios\CO. Los resultados indican para todos los aril-litios (fenil-, 1-naftil-, y mesitil-litio), que la concentración de radicales al finalizar la reacción (antes de hidrolizar) es del orden de la concentración inicial de reactivo (tabla 2.4), lo cual demuestra claramente que los compuestos paramagnéticos constituyen una fracción muy importante de los productos de reacción (trabajo publicado en Tetr. Lett.).

La identificación de algunas de las especies paramagnéticas presentes en la mezcla de reacción, se realizó por resonancia paramagnética electrónica (RPE). La RPE es una rama de la espectroscopía que se aplica específicamente a moléculas que poseen electrones desapareados; los espectros obtenidos poseen una estructura hiperfina que depende del spin de los núcleos de la molécula, de la cantidad de núcleos activos, y de las constantes de acoplamiento hiperfino (hfsc) correspondientes a  $\nu$  de los núcleos intervinientes.

La reacción 1-naftil-litio\CO (THF, 25°C) dió lugar a señales intensas pero no resueltas, probablemente debido a la gran cantidad de líneas que producen los 7 hidrógenos diferentes en los productos de reacción. Lo mismo ocurrió para la mezcla de reacción PhLi (sólido)\CO. Sin embargo, se obtuvo un espectro bien resuelto para las mezclas PhLi\CO en Et<sub>2</sub>O y THF. En ambos casos el espectro obtenido es el mismo. Por medio de un programa computacional pudieron obtenerse sus hfsc, las cuales fueron adjudicadas al anión radical de la benzofenona, pero probablemente apareado con un catión que no es Li<sup>+</sup> tal cual (posiblemente se trata de Li<sup>+</sup> coordinado con CO). Esto fue deducido por comparación con las hfsc existentes en la literatura. Recientemente, se ha detectado la especie (PhCOLi)<sup>-</sup>Li<sup>+</sup> en el medio de reacción PhLi\CO (THF, 25°C, exceso de PhLi) (trabajo a presentar en el XIX Congreso Latinoamericano de Química). El

espectro obtenido corresponde a una partición de 3 H con  $h\nu_{sc} = 3.40$  G. El cálculo de la molécula PhCO (9 electrones  $\pi$ ) por el método de Hückel da lugar a constantes muy similares, que producen un espectro simulado muy similar al experimental.

También se realizaron estudios cinéticos: el 1-naftil-litio, **11**, en solución de THF, reacciona lentamente con el solvente, dando lugar luego de 1-2 hs. a una señal de RPE; también se observa un máximo de absorbancia en espectroscopia UV-visible. El seguimiento de la reacción a través de este máximo permitió obtener la constante de reacción, la cual es pequeña, alrededor de  $10^{-4}$ . La reacción **11**\CO (THF\hexano = 20:80, 25°C) también se estudió por espectroscopia UV-visible. En este caso la reacción es muy rápida, y debieron superarse numerosas dificultades: el coeficiente de extinción de los productos es muy elevado; la presencia de un gas (CO) como reactivo dificulta el mezclado; debió determinarse la solubilidad del CO en la mezcla de reacción para así conocer [CO] inicial. Por otra parte, la reacción no da lugar a un único producto (30% de  $\text{Naf}_2\text{CO}$  y 70% de  $(\text{NafCO})_2$ ). Se realizó un tratamiento matemático que permitió corregir la ecuación cinética, considerando el efecto que produce lo antedicho sobre las absorbancias medidas. Los resultados obtenidos son los siguientes: órdenes de reacción unitarios para cada uno de los reactivos (**11** y CO), y una constante de velocidad igual a  $6.63 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , lo cual indica que el primer paso es el determinante de la velocidad de reacción (trabajo en preparación a presentarse en J. Org. Chem.).

Se investigaron otros aspectos mecanísticos: la reacción antedicha produce naftaleno, que no proviene de reacción del reactivo organolítico con trazas de humedad introducidas durante la manipulación. El agregado de  $\text{Cl}_2\text{Co}$  a la mezcla de reacción produce rápidamente 1,1'-binaftilo; si luego de la reacción se agrega benzofenona se obtiene bencidrol, lo cual indica la reducción de la cetona a  $(\text{Ph}_2\text{CO})^{\cdot-}$  o  $\text{Ph}_2\text{C}(\text{Li})\text{OLi}$ . También se probó el efecto de inhibidores de radicales libres sobre la mezcla de reacción **11**\CO: el iodo inhibe la reacción, pero reacciona con el reactivo organolítico; algunos compuestos

obtenidos por oxidación del mesitileno producen el mismo efecto, pero no pudieron identificarse fehacientemente, se propuso una estructura probable para el inhibidor producido por la reacción de mesitileno con anhídrido trifluoroperacético. El TEMPO acelera la transferencia de hidrógeno del THF al reactivo, probablemente a través de un intermediario  $Ar\cdot$ . Se encontró que la p-benzoquinona, hidroquinona, y quinhidrona, son efectivos inhibidores de la reacción en estudio, y no reaccionan apreciablemente con el reactivo: así, un 4% de una mezcla 1:1 de p-benzoquinona\hidroquinona, produce 70% de inhibición, tanto en rendimiento de productos como en absorción de CO (trabajo en preparación a presentarse en J. Org. Chem.).

Los resultados anteriores permiten sospechar que nos encontramos en presencia de un mecanismo de TE. Se realizaron algunos cálculos de entalpías de formación de los reactivos y posibles intermediarios en la TE con las rutinas MMX-MMPi (tabla 5.1). Los incrementos entálpicos calculados con estos datos (tabla 5.2), indican que la TE se realiza en el primer paso de la reacción, del aril-litio al CO. Aunque para afirmar esto sería necesario poseer los respectivos incrementos de energía libre, no parece esperable que el término entrópico pueda contrarrestar los incrementos entálpicos obtenidos (recordemos que  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ ). Por otra parte, los valores que se encuentran en la literatura para el  $\Delta G^\circ$  de la reducción  $Co^{++}\backslash Co^\circ$  (13.4 kcal/mol) indican que la oxidación de 11 en solución es favorable. Esto se deduce considerando que:



Finalmente, el análisis de los resultados obtenidos, permite proponer el mecanismo que se expone en el esquema R.2. Como la reacción  $60\backslash Ar\cdot$  debe competir con la dimerización de  $Ar\cdot$  ( $k = 10^9$ ) y la abstracción de un  $H\cdot$  al solvente ( $k=5 \cdot 10^6$ ),  $k_3$  debe ser elevada ( $k_3 > 10^9$ ). Si bien la constante para la abstracción de  $H\cdot$  es casi 3 órdenes de magnitud menor, la alta [solvente] en el medio de reacción compensa este efecto. La coordinación en 62 está avalada por cálculos teóricos: Schleyer y col. han demostrado por cálculos ab initio que el  $HLi$  forma un complejo con CO antes de reaccionar.

