



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS  
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS  
DA USC (CIEDUS)

TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO DEL MECANISMO DE  
REACCIONES DE TRANSFERENCIA  
PROTÓNICA E INTERCAMBIOS  
HALÓGENO-METAL CON COMPUESTOS  
ORGANOLÍTICOS**

Roberto Colunga Seara

ESCOLA DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2019





**DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS**  
**ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIONES DE TRANSFERENCIA**  
**PROTÓNICA E INTERCAMBIOS HALÓGENO-METAL CON COMPUESTOS**  
**ORGANOLÍTICOS**

D. Roberto Colunga Seara

*Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:*

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

*En Santiago de Compostela, Octubre de 2019.*

Fdo. Roberto Colunga Seara





**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS**  
**ESTUDIO DEL MECANISMO DE REACCIONES DE TRANSFERENCIA PROTÓNICA E**  
**INTERCAMBIOS HALÓGENO-METAL CON COMPUESTOS ORGANOLÍTCOS**

D. Francisco Javier Sardina López, Catedrático de Química Orgánica, Dña M<sup>a</sup> Rita Paleo Pillado, Profesora Titular de Química Orgánica y D. Luis García Río, Catedrático de Química Física

INFORMAN:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. **Roberto Colunga Seara**, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, Octubre de 2019.

Fdo. Fco Javier Sardina López

Fdo. M. Rita Paleo Pillado

Fdo. Luis García Río





“Nadie llega tan lejos si no es para seguir”, Nacho Vegas





A mi Madre y a mi padre,



## *Agradecimientos*

Sinceramente, lo primero que se me viene a la mente es: ¡Cáspita, debería haber escrito cada agradecimiento en el momento que pasó cada persona por esta tesis! Siento que las personas que han llegado más tarde, se llevarán la mejor parte, pero intentaré ser lo más justo posible con los que estuvieron al comienzo.

Primeramente, agradecerle a Javier, director de esta tesis doctoral, la formación que me ha aportado a lo largo de estos años. Gracias por su paciencia, su apoyo, su motivación y por haberme proporcionado la financiación necesaria para llevar a cabo este trabajo.

A Rita, directora de esta tesis doctoral, gracias por su formación, su ayuda, sus ánimos y su paciencia, especialmente en esta última etapa (P.D.: mil perdones por los cientos de despistes).

También quiero expresar mi agradecimiento a Luis García Río, director de esta tesis doctoral, por su paciencia, apoyo y aliento a lo largo de estos años.

También le estoy muy agradecido al profesor Francisco Rivadulla por su predisposición a la hora de ayudarme a entender un poquito más el complejo mundo del EPR.

A la Universidad de Santiago y empresas privadas involucradas, por los proyectos realizados que me proporcionan la financiación necesaria para la realización de esta tesis doctoral.

A partir de ahora, he decidido no reescribir ninguna de las palabras, puntos y comas que vaya a poner (ya lo he incumplido) así que allá vamos:

A los que estaban:

A Rubén y Fernando, gracias por ayudarme en esos primeros pasos.

Gracias a Gustavo y a Jaime, por ser unos vecinos de vitrina espectaculares siempre dispuestos a ayudar, formar y siempre con una sonrisa.

Gracias a Silvia, por su ayuda, sus pequeños consejos y los muy buenos ratos pasados.

A María y Josefa, por todo lo vivido, por ser tan auténticas, tan reales, tan humildes y racias.

A Borja, gracias por todos los buenos momentos, tanto dentro como fuera del laboratorio (¿para cuándo otro concierto de Novedades?).

A Eduardo, gracias por hacer más bonito cada lugar en el que estás. Y por perderte conmigo por los picos montañosos de Xove y alrededores.

A Nitin, por ser tan fantástico compañero y enseñarme el arte de como ser vegetariano y poder comer una sopa de rabo de toro.

Gracias a Marcia y a Miguel, por la buena recepción en mis comienzos.

A Nahir, por ser tan buena compañera.

A Álvaro, gracias por el apoyo, los ánimos y esas entradas triunfales en el P1L4. Siempre sacabas alguna sonrisa.

A los que están:

A Mariña, gracias por soportarme estos cinco años. Es un duro trabajo teniendo en cuenta que he sido una de las personas a la que más le has tenido que ver el jeto durante todo este tiempo. En serio, gracias por ayudarme a tirar para adelante y estar ahí cuando lo necesitaba.

A Alba, gracias por alegrarme cada mañana, cada mediodía y cada tarde en la sala de neveras (con su sonrisa). En serio, gracias por estar ahí cuando lo he necesitado.

A Ángel, gracias por ayudarme siempre que lo he necesitado. La informática a tu lado es mucho más asequible.

A Karen, muchas gracias por sacarme una, dos, trescientas sonrisas cada día. Cuando las cosas no salían, en nuestro mundo imaginario se estaba muy a gusto. PD: nunca te perdonaré que me robaras el hexano.

A Juan, gracias por hacerme entender que si dijera que soy el Cigala, la cosa cambiaría. Y por estar siempre ahí para animar y sacarme una sonrisa.

A Bea, por estar ahí, en la sombra, pero siempre ahí. Siempre con palabras de ánimo, sinceridad y apoyo. Muchísimas gracias.

A L. M. ¿Qué quieres que te diga? Ya lo hemos hablado todo. Hemos compartido miles de cafés, miles de conversaciones (en las que me enseñabas siempre un poquito más sobre química orgánica), chapuzones en la piscina imaginaria del laboratorio (tu silla), la vez que me salvaste de morir desnutrido un sábado en el laboratorio... Por todo y más, gracias.

A los de al lado:

A Damián (el mejor compañero de despacho) y a Alejandro, gracias por vuestro esfuerzo, vuestro trabajo y vuestra humildad. Sois un espejo donde mirarse.

A Berta y a Sabela, por ser las mejores compañeras de planta.

A Fátima y a Borja, por ser los segundos mejores compañeros de despacho y por ser tan reales.

A Richard y a Ghibom, thank you very much for being so authentic.

A los de abajo:

A Ramón, gracias por cada momento en el que jugabas con mis sentimientos simplemente tocando un botón para variar la temperatura del RMN.

A Pablo, gracias por esas charlas yendo a por disolventes.

A los de arriba:

A Iván, Renata, Ronald, Zulema, Tomás y a todos los que se me olvidan, gracias por los buenos momentos.

A Ángela, gracias porque tu sonrisa ilumine el CIQUS cada día.

A Deivid, gracias por todo. Gracias por todo lo que me has ayudado. Ya son muchos años compartidos y ojalá sean muchos más.

A los de fuera:

A Cortés y a Sergio, gracias por estar ahí. Siempre en los buenos y en los malos momentos (martes fatídico). Por haber disfrutado tanto a vuestro lado en los años de carrera, especialmente al tuyo (sí sí, sabes que me refiero a ti, Cortés).

A Sara, gracias por apoyarme y creer en mí.

A Cores, por todos los años vividos, gracias.

A Iván, gracias por ser el mejor compañero de piso (y de Albaroque).

Al señor Otero, gracias. Por tantísimos años de consejos, de cariño, de penas y de glorias, de caerse y levantarse, en resumen, de avería y redención.

A Natalia y a Lorena, gracias. Gracias por tanto (en tan poco). Gracias por todo y por nada. Gracias por estar.

A S, por apoyarme, por romperme un poquito los esquemas, por sacarme de mi zona de confort, por iluminarme los ojitos. Gracias.

Pa, gracias por enseñarme a nunca perder las ganas de aprender.

A la que siempre está:

Ma, gracias por ser gran parte de lo que soy.

Me olvidaba. Gracias a la máquina de café del CIQUS, sin ella nada sería posible.

## RESUMO:

As reaccións de desprotonación e intercambio halóxeno-litio permiten a xeración rexioselectiva de compostos organolíticos. A reactividade observada nas reaccións nas que participan depende de varios factores: estabilidade do carbanión xerado, estrutura, agregados presentes na disolución e concentración, entre outros. A pesar da importancia das reaccións de organolíticos, son poucos os estudos publicados con datos cinéticos e de mecanismos. O obxectivo principal deste traballo é avanzar no coñecemento da estrutura e da reactividade de compostos organolíticos complexos, utilizando para elo técnicas baseadas en espectroscopía UV-VIS, Resonancia Magnética Nuclear e EPR.

Palabras Chave: desprotonación, intercambio, organolíticos, mecanismo, cinética.

## RESUMEN:

Las reacciones de desprotonación e intercambio halóxeno-litio permiten la generación rexioselectiva de compuestos organolíticos. La reactividad observada en las reacciones en las que participan depende de varios factores: estabilidad del carbanión generado, estructura, agregados presentes en disolución y concentración, entre otros. A pesar de la importancia de las reacciones de los organolíticos, son pocos los estudios publicados con datos cinéticos y de mecanismos. El objetivo principal es avanzar en el conocimiento de la estructura y de la reactividad de compuestos organolíticos complejos, utilizando para ello técnicas basadas en espectroscopía UV-VIS, Resonancia Magnética Nuclear y EPR.

Palabras Clave: desprotonación, intercambio, organolíticos, mecanismo, cinética.

## ABSTRACT:

Deprotonation and halogen-metal exchange reactions allow the regioselective preparation of organolithium compounds. The reactivity showed by these compounds depends on several factors: carbanion stability, structure, aggregates in the solution and concentration. Despite the importance of organolithium reactions, there have only been a few published studies about kinetics and reaction mechanisms. The main objective of this work is to gain a deeper understanding on the structure and the reactivity of complex organolithium compounds, using techniques based on UV-VIS spectroscopy, NMR and EPR.

Keywords: deprotonation, exchange, organolithiums, mechanism, kinetics.



**Abreviaturas**

Ac	acetilo
Ar	aromático
APCI	ionización química a presión atmosférica
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
$\Delta$	calor
c	cuartete
CIPE	efecto de proximidad de complejo inducido
d	doblete
D	dímero
d.e.	exceso diastereomérico
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMG	grupo director de metalación
DMPU	<i>N,N</i> -dimetilpropilenurea
DoM	ortometalación dirigida
d.r.	relación de diastereoisómeros
$\delta$	desplazamiento químico expresado en ppm
E <sup>+</sup>	electrófilo
Ec.	ecuación
e.e.	exceso enantiomérico
EPR	resonancia paramagnética electrónica
eq	equivalente
ESI	ionización por electrospray
ESR	resonancia de espín electrónico
Et	etilo
g	gramo
GF	grupo funcional coordinante
h	hora
hept	heptaplete
Hex	hexano

HMPA	hexametilfosforamida
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Hz	hercios
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>K</i>	constante de equilibrio
<i>k</i>	constante de velocidad
KIE	efecto isotópico cinético
L	ligando
LDA	diisopropilamiduro de litio
M	concentración molar
M <sup>+</sup>	catión metálico
m	multiplete
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahercios
μL	microlitro
min	minuto
mL	mililitro
mmol	milimol
nm	nanómetro
NOE	efecto Overhauser nuclear
P.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
<i>i</i> Pr	isopropilo
RINMR	resonancia magnética de inyección rápida
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
<i>s</i> Bu	sec-butilo
SET	Single Electron Transfer
SN <sub>2</sub>	sustitución nucleófila bimolecular
t	tripleto

---

T	tetrámero
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
TFM	trifenilmetano
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametilciclohexanodiamina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
UV	ultravioleta
VIS	visible





# ÍNDICE

## PARTE I

### LITIACIONES EN POSICIÓN ORTO, BENCÍLICA Y $\alpha$ A HETEROÁTOMOS EN COMPUESTOS AROMÁTICOS..... 1

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. ORTOMETALACIÓN DIRIGIDA (DoM).....	6
1.1.1. Aspectos mecanísticos.....	7
1.1.2. Tipos de grupos directores.....	10
1.2. LITIACIÓN LATERAL.....	11
1.2.1. Aspectos mecanísticos.....	11
1.2.2. Grupos directores basados en N y/o O.....	13
1.3. LITIACIONES EN $\alpha$ A HETEROÁTOMOS.....	16
1.3.1. Aspectos mecanísticos.....	17
1.3.2. Litiación $\alpha$ al oxígeno.....	20
1.3.3. Litiación $\alpha$ al nitrógeno.....	20
1.4. ESTRUCTURA DEL <i>n</i> -BuLi.....	22
1.4.1. Efecto del disolvente.....	22
1.4.2. Efecto de la presencia de agentes complejantes.....	24
1.4.3. Efecto de la temperatura.....	26
1.4.4. Efecto de la concentración.....	27
1.5. REACTIVIDAD DE <i>n</i> -BuLi.....	28
2. OBJETIVOS.....	31
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	35
3.1. ELECCIÓN DEL PRODUCTO DE PARTIDA.....	37
3.2. LITIACIÓN EN $\alpha$ AL ÉSTER 95.....	37
3.2.1. Análisis de productos.....	37
3.2.2. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de 95.....	38
3.2.3. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de d-95.....	41
3.3. LITIACIÓN EN $\alpha$ AL CARBAMATO 96.....	46
3.3.1. Análisis de productos.....	46
3.3.2. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de 96.....	47
3.3.3. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de d-96.....	48



4.1.1. Preparación de las muestras de las cinéticas .....	96
4.2. FORMACIÓN DE LOS INTERMEDIOS LITIADO 133 Y 138.....	96
<b>PARTE III</b>	
<b>ESTUDIO DEL INTERCAMBIO HALÓGENO-METAL.....</b>	<b>99</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	101
1.1. MECANISMO DEL INTERCAMBIO HALÓGENO-METAL .....	105
1.1.1. Modelo de estado de transición de cuatro centros.....	105
1.1.2. Mecanismo nucleofílico .....	106
1.1.3. Mecanismo mediado por radicales .....	114
1.1.3.1. Experimentos diseñados para atrapar intermedios radicalarios .....	116
1.1.3.2. Evidencias espectroscópicas .....	127
1.2. ESPECIE RADICALARIA Y ANIÓNICA DEL TRIFENILMETANO .....	130
1.2.1 Anión Trifenilmetano .....	130
1.2.1.1. Determinación de la estructura del anión trifenilmetano mediante espectroscopía UV-Visible.....	131
1.2.1.2. Determinación de la estructura del anión trifenilmetano mediante espectroscopía de RMN .....	134
1.2.2. Radical Trifenilmetano .....	141
2. OBJETIVOS .....	145
2.1 EXPLORACIÓN DEL MECANISMO CON DIFERENTES HALOGENUROS Y RLi.....	148
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	149
3.1. ELECCIÓN DEL HALURO DE ALQUILO DE PARTIDA.....	151
3.2. CARACTERIZACIÓN DEL ANIÓN TRIFENILMETIL-LITIO.....	151
3.2.1. Seguimiento de la desprotonación por RMN <i>in situ</i> .....	151
3.2.2. Caracterización mediante espectroscopía UV-VIS .....	152
3.3. INTERCAMBIO BROMO-LITIO DEL Ph <sub>3</sub> CBr CON <i>t</i> -BuLi .....	153
3.3.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	153
3.3.2. Análisis de productos.....	154
3.3.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS .....	155
3.4. INTERCAMBIO BROMO-LITIO DEL Ph <sub>3</sub> CBr CON <i>n</i> -BuLi.....	156
3.4.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	156
3.4.2. Análisis de productos.....	157
3.4.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS .....	163
3.5. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL Ph <sub>3</sub> CCl CON <i>n</i> -BuLi .....	164
3.5.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	164

3.5.2. Análisis de productos .....	164
3.5.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS.....	165
3.6. INTERCAMBIO FLÚOR-LITIO DEL Ph <sub>3</sub> CF CON <i>n</i> -BuLi .....	165
3.6.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	165
3.6.2. Análisis de productos .....	166
3.6.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS.....	166
3.7. ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA (EPR).....	167
3.8. INTERCAMBIO CLORO-LITIO CON PhLi .....	168
3.8.1. Estudio mediante EPR .....	168
3.8.2. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	170
3.8.3. Análisis de productos .....	171
3.8.4. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS.....	171
3.9. INTERCAMBIO HALÓGENO-LITIO CON 2-LITIOFURANO .....	174
3.9.1. Estudio mediante EPR .....	174
3.9.2. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS.....	175
3.10. CARACTERIZACIÓN DEL ANIÓN DIFENILMETIL-LITIO .....	179
3.10.1. Seguimiento de la desprotonación por RMN <i>in situ</i> .....	179
3.11. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL Ph <sub>2</sub> CHCl CON <i>t</i> -BuLi .....	180
3.11.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	180
3.12. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL Ph <sub>2</sub> CHCl CON <i>n</i> -BuLi .....	181
3.12.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	181
3.13. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL Ph <sub>2</sub> CHCl CON PhLi .....	182
3.13.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	182
3.13.2. Estudio mediante EPR .....	183
3.14. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL Ph <sub>2</sub> CHCl CON 2-litiofurano .....	184
3.14.1. Seguimiento por RMN <i>in situ</i> .....	184
3.14.2. Estudio mediante EPR .....	184
3.15. SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE LA VÍA RADICALARIA .....	184
3.15.1. Síntesis de trifenilpentano .....	184
3.15.2. Síntesis de 250 .....	185
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	187
4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL.....	189
4.1.1. Preparación de las muestras de las cinéticas .....	190
4.1.2. Estudio por RMN de compuestos litiados utilizando diferentes RLi.....	190
4.1.3. Procedimiento general para el estudio de radicales vía EPR .....	191

4.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS POR VÍA RADICALARIA .....	191
5. CONCLUSIONES .....	197
6. ESPECTROS .....	201





**PARTE I**

**LITACIONES EN POSICIÓN ORTO, BENCÍLICA Y  $\alpha$  A  
HETEROÁTOMOS EN COMPUESTOS AROMÁTICOS**



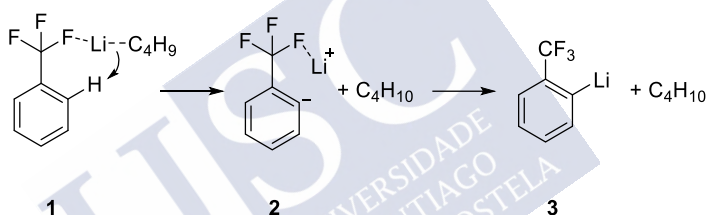




## **1. INTRODUCCIÓN**



La síntesis de compuestos orgánicos en varias etapas generalmente implica reacciones en las cuales un enlace carbono-hidrógeno es reemplazado quimio-, regio-, diastéreo- y/o enantioselectivamente por un enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo. La mayoría de estos hidrógenos se reemplazan involucrando intermedios carbaniónicos formados por desprotonación de sustratos que poseen grupos activantes adyacentes al protón que va a ser retirado. A finales del siglo XX destacó la utilización de bases organolíticas para generar carbaniones en procesos que podrían describirse en dos etapas, en los que la formación de un precomplejo litiado aproxima los grupos reactivos para una desprotonación directa.<sup>1</sup> Este fenómeno se conoce como efecto de proximidad de complejo inducido (CIPE). En química de organolíticos, los trabajos pioneros de Gilman, Wittig, Roberts y Curtin (Esquema 1) en ortolitiaciones fue seminal.<sup>2,3,4</sup> Los roles sugeridos para los complejos reactivos en el intercambio hidrógeno-litio han sido recurrentes durante los últimos cincuenta años.<sup>5,6</sup>



Esquema 1. Trabajo seminal en ortolitiaciones de Roberts y Curtin.

En general, el concepto CIPE se explica como una secuencia de sustitución/litiación desde **4** a **8**. La asociación de **4** con un reactivo organolítico provoca el complejo **5**. La litiación directa de **5** a través de **6** permite llegar a **7** que reacciona con un electrófilo para dar el producto **8** (Esquema 2).

<sup>1</sup> (a) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356. (b) Klumpp, G. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 1.

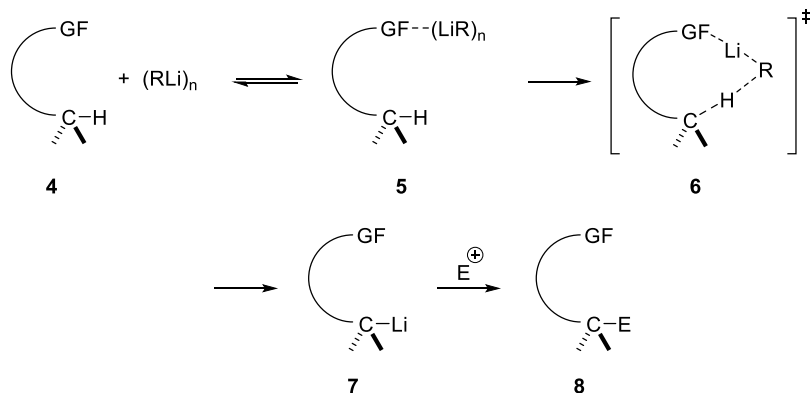
<sup>2</sup> Roberts, J. P.; Curtin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1658.

<sup>3</sup> Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.

<sup>4</sup> Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1938**, *71*, 1903.

<sup>5</sup> Gray, M.; Tinkl, M.; Snieckus, V. Lithium In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon: Oxford, **1995**, pp 1.

<sup>6</sup> (a) Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press: New York, **1974**. (b) Sapse, A. M.; Schleyer, P. von R. *Lithium Chemistry*, Wiley, New York, **1995**.

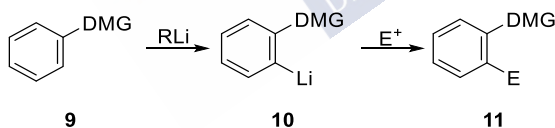


Esquema 2. Desprotonación de un sustrato orgánico con un reactivo organolitio. GF= grupo funcional coordinante, E<sup>+</sup>= electrófilo.

Los casos que pueden ser citados para el CIPE incluyen desprotonaciones, intercambios heteroátomo-litio, desplazamientos y adiciones 1,2.<sup>7</sup>

### 1.1. ORTOMETALACIÓN DIRIGIDA (DoM)

Las aplicaciones de CIPE en objetivos sintéticos han sido particularmente bien desarrolladas para las metodologías de ortometalación dirigida (DoM).<sup>8,9,10</sup> El efecto de proximidad de complejo inducido puede ser usado para controlar la regioselectividad de este tipo de metalaciones (Esquema 3) alterando el balance de los efectos inductivos y de asociación.



Esquema 3. Reacción de ortometalación dirigida. DMG = grupo director de metalación.

En torno a 1939, los descubrimientos independientes de Gilman<sup>11</sup> y Wittig<sup>12</sup> en la desprotonación orto del anisol con *n*-BuLi constituían un presagio para un nuevo marco de referencia en química aromática. Estos trabajos seminales de procesos de ortometalación

<sup>7</sup> (a) Stiasny, H. C.; Bohm, V. P. W.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 341. (b) Schalley, C. A.; Schroder, D.; Schwarz, H.; Mobus, K.; Boche, G. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1085. (c) Bremand, N.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3383. (d) Bailey, W. F.; Mealy, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787. (e) Beak, P.; Musick, T. J.; Liu, C.; Cooper, T.; Gallagher, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7330. (f) Piers, E.; Nagakura, I.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3630. (g) Clayden, J.; Kenworthy, M. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 787.

<sup>8</sup> Maggi, R.; Schlosser, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5430.

<sup>9</sup> Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

<sup>10</sup> Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; New York **1979**, *26*, 1.

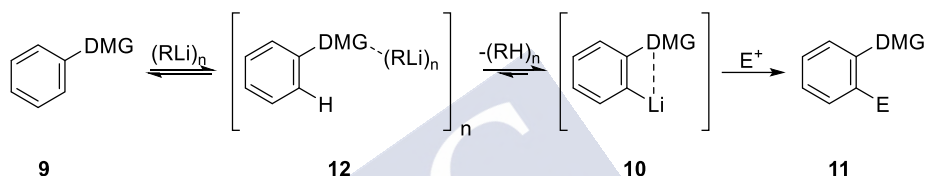
<sup>11</sup> Gilman, H.; Bebb, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.

<sup>12</sup> Wittig, G.; Pockels, O.; Dröge, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A.* **1938**, *71*, 1903.

dirigida iniciaron una gran cantidad de estudios del grupo de Gilman<sup>13</sup> y, en los años sesenta, del grupo de Hauser,<sup>14</sup> quien también amplió el abanico de grupos directores de metalación (DMGs).

### 1.1.1. Aspectos mecanísticos

Aunque se trata de una definición simplista, el proceso de DoM puede ser visto como una secuencia de tres pasos (Esquema 4): coordinación del agregado (RLi)<sub>n</sub> al heteroátomo del DMG de **9**; desprotonación para dar la especie ortolitiada coordinada **10** y la reacción con el electrófilo para dar el producto **11**.



Esquema 4. Pasos de la ortometalación dirigida.

La idea original<sup>15</sup> de que las especies ortolitiadas están estabilizadas por coordinación se apoya en datos termoquímicos que establecen que protonar el (*p*-anisil)lito es 3.6 kcal/mol más exotérmico que el (*o*-anisil)lito.<sup>16</sup> Estudios realizados de medidas de pKa,<sup>17</sup> efectos estéricos<sup>10,18</sup> y cálculos ab initio<sup>19</sup> sobre el aumento de la velocidad de desprotonación para el caso del anisol (DMG = OMe) en comparación con el benceno son consistentes con la estabilización termodinámica de la especie ortolitiada. La determinación de las estructuras cristalinas de especies ortolitiadas indican agregados tetraméricos con un alto grado de coordinación litio-heteroátomo<sup>20</sup> que pueden ser tomadas como evidencias de la existencia del intermedio ortolitiado.

<sup>13</sup> Gilman, H.; Morton, J. W. *Org. React.* **1954**, *8*, 258.

<sup>14</sup> Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853.

<sup>15</sup> (a) Roberts, J. D.; Curtin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1658. (b) Morton, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 969.

<sup>16</sup> Klumpp, G. W.; Sinnige, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2247.

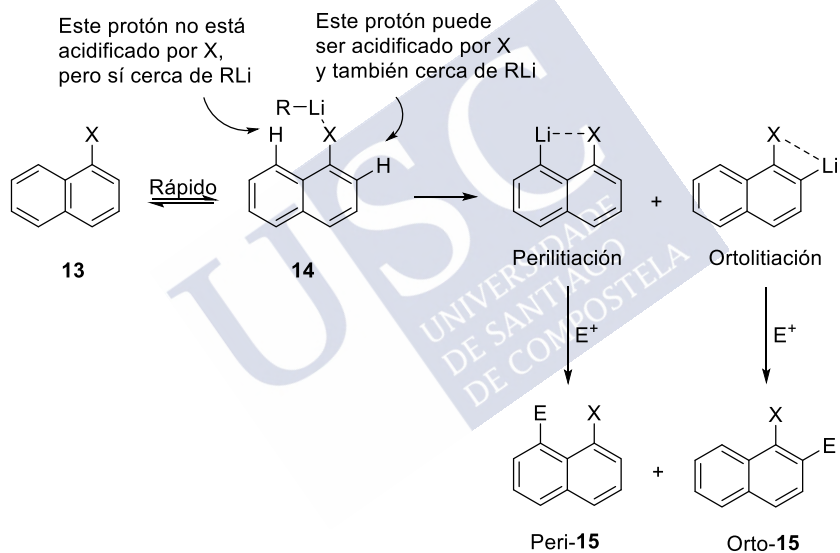
<sup>17</sup> Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790.

<sup>18</sup> (a) Shirley, D. A.; Hendrix, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 217. (b) Shirley, D. A.; Harmon, T. E.; Cheng, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *69*, 327. (c) Slocum, D. W.; Koonsvitsky, B. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1675.

<sup>19</sup> (a) Ellison, R. A.; Kotsonis, F. N. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4192. (b) Graybill, B.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1221.

<sup>20</sup> (a) DMG = OMe, Harder, S.; Boersma, J.; Brandsma, L.; Kanters, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339*, 7. (b) DMG = CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G.; Konijn, M.; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490. (c) DMG = OMe, 3-OMe, Harder, J. A.; Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7802.

Los anillos que portan sustituyentes que retiran carga y que acidifican los protones cercanos a través del efecto inductivo, son usualmente (no siempre) litiados mucho más rápidamente que aquellos que acidifican débilmente o nada en absoluto. Unos ejemplos que sirven para ilustrar el incremento de la importancia de la acidez a medida que los sustituyentes retiran más carga son las diferentes regioselectividades en una serie de peri- y ortolitiaciones en naftalenos sustituidos en la posición 1, **13**, como muestra la Tabla 1.<sup>21,22</sup> Si el grupo director X puede promover la litiación mediante coordinación, se observarán productos litiados tanto en la posición orto como en la peri de **13**, sin embargo, un grupo cuyo efecto director deriva principalmente de la habilidad para acidificar los protones cercanos conducirá mayoritariamente a la litiación directa en la posición orto.



Esquema 5. Peri- y orto-litiaciones en naftalenos sustituidos en 1.

<sup>21</sup> Clayden, J.; Frampton, C. S.; McCarthy, C.; Westlund, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14161.

<sup>22</sup> Narasimhan, N. S.; Mali, R. S. *Synthesis* **1983**, 957.

Tabla 1. Peri- y orto-litiaciones de 13. <sup>21</sup>

Entrada <sup>ref</sup>	X	Condiciones	E <sup>+</sup>	% peri-17	% orto-17
1 <sup>23</sup>	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, 20 °C	Ph <sub>2</sub> CO	58 (91) <sup>a</sup>	0 (9) <sup>a</sup>
2 <sup>24</sup>	NH <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi (3x), Et <sub>2</sub> O, Δ	CO <sub>2</sub>	20	0
3 <sup>25, 26</sup>	NLiR	<i>t</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, 20 °C	D <sub>2</sub> O	(100) <sup>a</sup>	(0) <sup>a</sup>
4 <sup>27, 28</sup>	NMe <sub>2</sub>	<i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, 20 °C	pF	76	0
5 <sup>29</sup>	CH(NEt <sub>2</sub> )OLi	<b><i>n</i>-BuLi, Benceno, Δ</b>	DMF	32	2
6 <sup>29</sup>	CH(OMe) <sub>2</sub>	<i>t</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O	Mel	27	13
7 <sup>30</sup>	OH	<i>t</i> -BuLi, TMEDA, 20 °C	Varios	(100) <sup>a</sup>	(0) <sup>a</sup>
8 <sup>31</sup>	OH	<i>n</i> -BuLi, THP, 50 °C	Me <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	50	19
9 <sup>32</sup>	OMe	<i>t</i> -BuLi, ciclohexano, 20 °C	CO <sub>2</sub>	35	0
10 <sup>32</sup>	OMe	<i>n</i> -BuLi, TMEDA, 20 °C	CO <sub>2</sub>	0	59
11 <sup>33</sup>	OMOM	<i>n</i> -BuLi, TMEDA	RCHO	0	73
12 <sup>9</sup>	OCONR <sub>2</sub>	<i>s</i> -BuLi, TMEDA, THF, -78 °C	Mel	0	90
13 <sup>34, 21</sup>	CONR <sub>2</sub>	<i>s</i> -BuLi, TMEDA, THF, -78 °C	Varios	0	76-93

<sup>a</sup>Proporciones en el crudo del producto

Los compuestos sustituidos con grupos amino o metilamino son litiados únicamente en la posición *peri*, presumiblemente porque se da una litiación dirigida únicamente por coordinación y la geometría para la perilitiación por complejos de RLi es más favorable que la geometría para la ortolitiación. La ortolitiación comienza a hacerse presente con sustituyentes alquilo que retiran carga (5-6). La acidez parece volverse más importante cuando el naftaleno porta sustituyentes de oxígeno que retiran carga (entradas 7-10), dando peri- u ortolitiación (o ambas) dependiendo de las condiciones. Grupos con mayor poder de coordinación como acetales (entrada 11) y de retirar carga como carbamatos (entrada 12) dan niveles más altos de ortolitiación, de la misma forma que los sustituyentes de amida (entrada 13).

La importancia relativa entre la coordinación y la acidez puede también depender de la base empleada en la litiación. Una vez que los alquil-litios están coordinados al disolvente (TMEDA o THF, por ejemplo) decrece la tendencia de ser dirigidos por la coordinación al sustrato y la acidez se vuelve un factor dominante. La desprotonación de **16** y **17** ilustra este efecto (Esquema 6): en ausencia de TMEDA, la desprotonación ocurre en la posición orto al grupo amino (ácido de Lewis más fuerte), mientras que en presencia de TMEDA, la desprotonación ocurre en la posición del más electronegativo, y por tanto más acidificante, el grupo OMe.<sup>35</sup>

<sup>23</sup> Gay, R. L.; Jausser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2297.

<sup>24</sup> Eaborn, C.; Golborn, P.; Taylor, R. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 171.

<sup>25</sup> Barluenga, J.; González, R.; Fañanás, F. J.; Yus, M.; Foubelo, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1069.

<sup>26</sup> Narasimhan, N. S.; Ranade, A. C. *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 538.

<sup>27</sup> Kirby, A. J.; Percy, J. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6903.

<sup>28</sup> Kiefl, C.; Mannschreck, A. *Synthesis* **1995**, 1033.

<sup>29</sup> Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.

<sup>30</sup> Saá, J. M.; Morey, J.; Frontera, A.; Deyá, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1105.

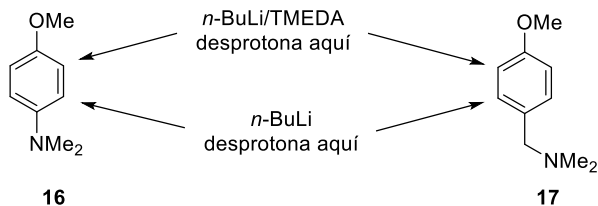
<sup>31</sup> Coll, G.; Morey, J.; Costa, A.; Saá, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5345.

<sup>32</sup> Shirley, D. A.; Cheng, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 251.

<sup>33</sup> Kawikawa, T.; Kubo, I. *Synthesis* **1986**, 431.

<sup>34</sup> Bowles, P.; Clayden, J.; Helliwell, M.; McCarthy, C.; Tomkinson, M.; Westlund, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2607.

<sup>35</sup> Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653.



Esquema 6. Posición de la desprotonación dependiendo de la coordinación del disolvente.

### 1.1.2. Tipos de grupos directores

En lo referente a la habilidad de los grupos funcionales a la hora de dirigir la ortometalación, Snieckus<sup>9</sup> los clasificó en 1990 de la manera mostrada a continuación (Figura 1).

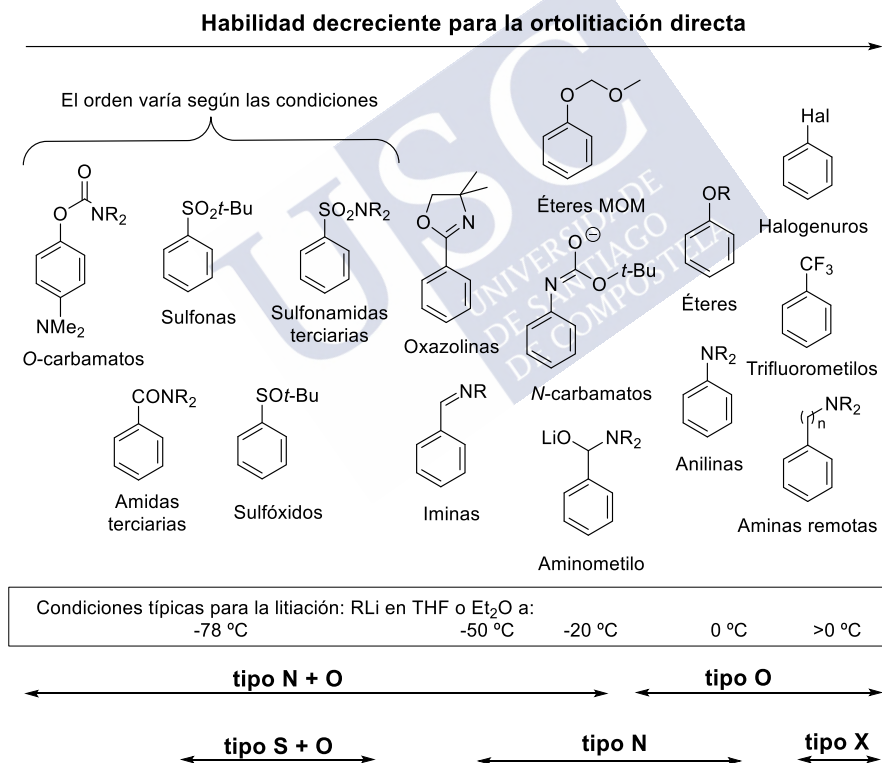


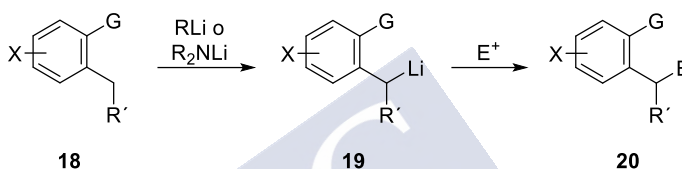
Figura 1. Clasificación de los grupos funcionales en ortometalación.

Resumiendo, la ortolitiación consta de dos pasos de reacción: la formación del complejo y la desprotonación; dentro de los cuales, la velocidad y la regioselectividad de la litiación son

controlados por la coordinación del organolítico a un heteroátomo y la acidez del protón que se extrae. De hecho, los mejores grupos directores tienden a tener una mezcla de propiedades básicas para una buena coordinación al litio y propiedades ácidas para una desprotonación rápida y eficiente.

## 1.2. LITIACIÓN LATERAL

La litiación lateral es la litiación de grupos alquilo bencílicos que están en posición orto a los grupos directores.<sup>36</sup> Un esquema general para las litiaciones laterales dirigidas se muestra a continuación.



Esquema 7. Esquema general de la litiación lateral.

El organolítico derivado de una litiación lateral es bencílico y, por lo tanto, con una mayor estabilidad termodinámica que la especies ortolitiadas equivalentes. En general, las estrategias de ortolitiaciones y litiaciones laterales han sido desarrolladas en paralelo, dándose el caso de que los productos de partida para una litiación lateral se pueden obtener mediante ortolitiación.

### 1.2.1. Aspectos mecanísticos

Para que una litiación bencílica sea un proceso eficiente y con valor sintético se requiere la presencia de un grupo activante con la capacidad de coordinar y de acidificar. En la mayoría de los casos, los grupos directores que promueven la ortolitiación también promueven la litiación lateral. Es importante destacar que en la ortolitiación, los grupos acidificantes deben trabajar por efecto inductivo estando el enlace C-Li en el plano del anillo aromático. Sin embargo, la litiación lateral se ve favorecida cuando el enlace bencílico C-Li está conjugado con el grupo acidificante (Figura 2).

<sup>36</sup> Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1.

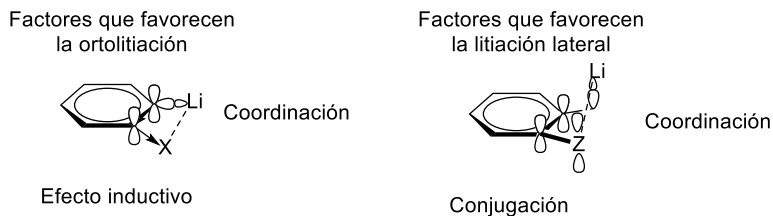
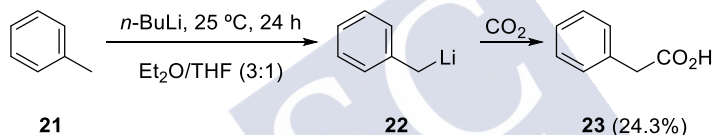


Figura 2. Factores que favorecen la ortolitiación y la litiación lateral.

Un compuesto sin grupo director, como el tolueno, puede ser desprotonado por *n*-BuLi a 25 °C durante 24 h en Et<sub>2</sub>O:THF (3:1), aunque en pequeña proporción.<sup>37</sup> La desprotonación a temperaturas más bajas es demasiado lenta y las mejores condiciones para conseguir la metalación del tolueno es mediante el uso de TMEDA<sup>38</sup> o superbases (de Lochmann-Schlosser) derivadas de *n*-BuLi con alcóxidos de potasio.<sup>39</sup>



Esquema 8. Reacción entre tolueno y *n*-BuLi/TMEDA.

Por el contrario, la litiación de **24** con *n*-BuLi es más rápida ya que está asistida por la coordinación al grupo NMe<sub>2</sub> completándose en menos de 6 h a 25 °C y de forma regioselectiva.<sup>40</sup> Lo mismo sucede con la mesitilmetilamina **26**.<sup>41</sup>

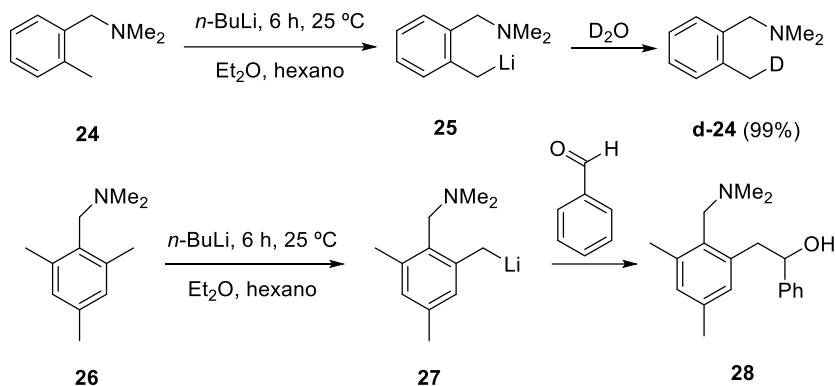
<sup>37</sup> Gilman, H.; Gaj, B. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1725.

<sup>38</sup> Broaddus, C. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 10.

<sup>39</sup> Lochmann, L.; Petranek, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1483.

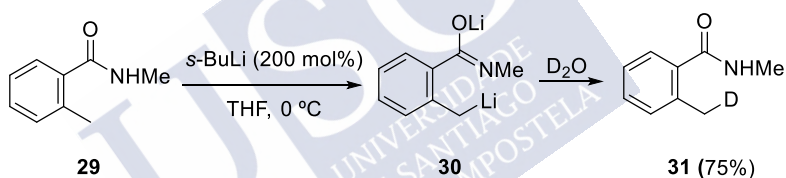
<sup>40</sup> Jones, F. N.; Zinn, M. F.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 663.

<sup>41</sup> Vaulx, R. L.; Jones, F. N.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1387.

Esquema 9. Litiaciones laterales dirigidas por el grupo NMe<sub>2</sub>.

### 1.2.2. Grupos directores basados en N y/o O

La desprotonación de una amida secundaria necesita dos equivalentes de RLi a 0 °C para ser diluida **30** con buen rendimiento.<sup>42</sup>



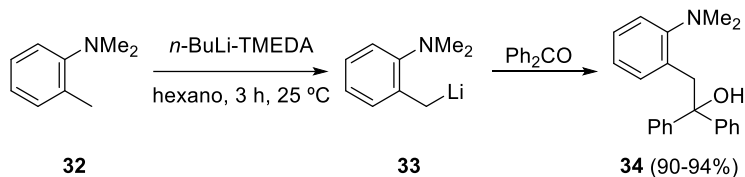
Esquema 10. Desprotonación de la amida 23.

La litiación lateral en amidas terciarias es más propensa a la autocondensación que los aniones de las amidas secundarias, de manera que se suelen litiar a bajas temperaturas (-78 °C).

La desprotonación de la posición bencílica de la *N,N*-dimetil-*o*-toluidina **32** tiene lugar con *n*-BuLi-TMEDA a 25 °C en buenos rendimientos,<sup>43</sup> sin embargo, en ausencia de TMEDA, la ortolitiación se incrementa pasando de un 2:1 a un 1.1:1.

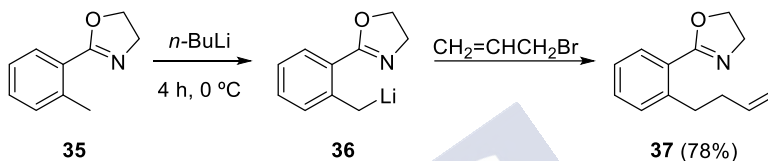
<sup>42</sup> Mao, C. L.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3704.

<sup>43</sup> Ludt, R. E.; Crowther, G. P.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1288.



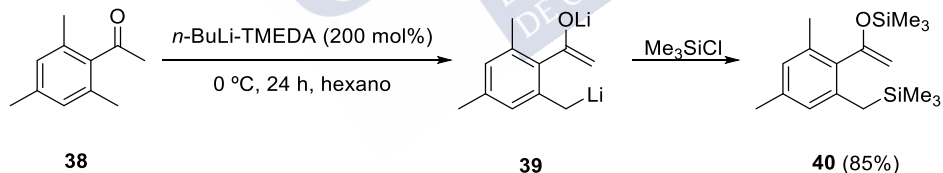
Esquema 11. Litiación de la N,N-Dimetil-o-toluidina mediante *n*-BuLi-TMEDA.

Las oxazolinas,<sup>44</sup> imidazolinan<sup>45</sup> y tetrazoles<sup>46</sup> pueden ser litiadas lateralmente con buenos rendimientos.



Esquema 12. Desprotonación bencílica del compuesto 35.

Debido a la capacidad por parte de los reactivos organolíticos de actuar como bases y nucleófilos, la activación mediante ésteres carboxílicos requiere la utilización de ésteres impedidos estéricamente. En el caso de las cetonas, se puede dar litiación lateral directa incluso si la cetona es enolizada (los enolatos tienen una habilidad moderada para la litiación lateral directa).<sup>47</sup>



Esquema 13. Desprotonación de la cetona 38.

En el caso de los aldehídos, una protección temporal del grupo aldehído por adición de un amiduro de litio puede servir para favorecer la litiación lateral con *n*-BuLi.<sup>48</sup>

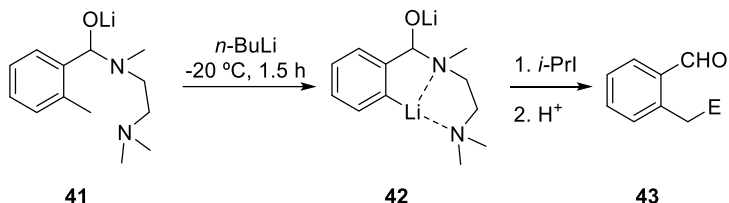
<sup>44</sup> Gschwend, H. W.; Hamdan, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2008.

<sup>45</sup> Houlihan, W. J.; Parriano, V. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5177.

<sup>46</sup> Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6857.

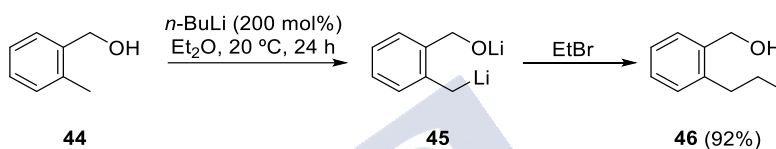
<sup>47</sup> Klein, J.; Medlik-Balan, A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3307.

<sup>48</sup> Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.



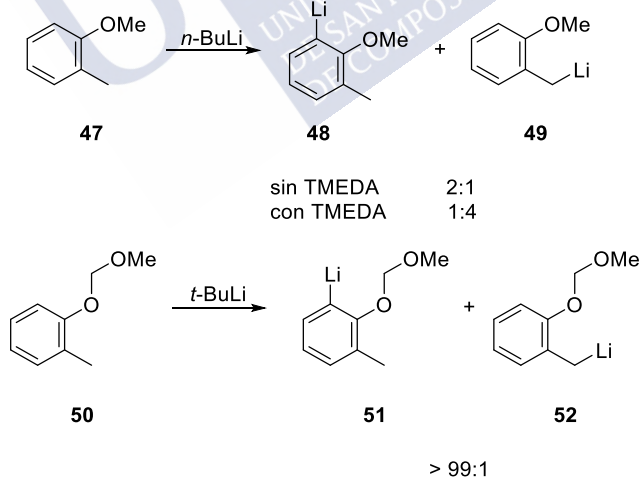
Esquema 14. Litiación lateral del aldehído 41.

El 2-metilbencilalcohol **44** consigue litiarse por tratamiento con *n*-BuLi en Et<sub>2</sub>O a temperatura ambiente durante 24 h debido a la débil activación del grupo metilo.<sup>49</sup>



Esquema 15. Desprotonación del alcohol 44.

Para el caso del éter **47**, la ortolitiación puede competir con la litiación lateral dando lugar a mezcla de productos.<sup>50</sup> Sin embargo, el acetal MOM **50** es totalmente ortoselectivo en reacciones con *t*-BuLi.<sup>51,52</sup>



Esquema 16. Litiación lateral del éter 47 y del acetal 50.

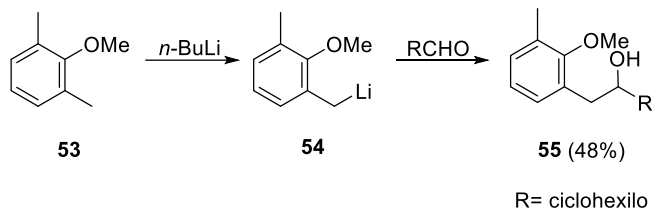
<sup>49</sup> Braun, M.; Ringer, E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1233.

<sup>50</sup> Harmon, T. E.; Shirley, D. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *21*, 3164.

<sup>51</sup> Winkle, M. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101.

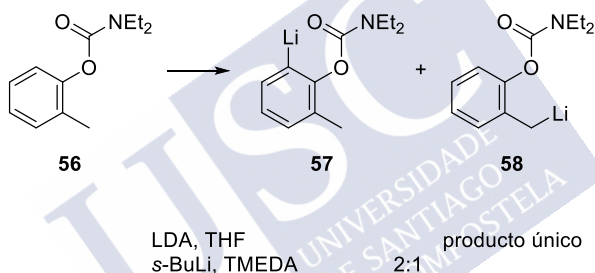
<sup>52</sup> Ronald, R. C.; Winkle, M. R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031.

En el caso de que la ortolitiación esté bloqueada, se vuelve regioselectiva, aunque con rendimientos moderados.



Esquema 17. Desprotonación del éter 53 con ortolitiación bloqueada.

Los derivados de *N,N*-dialquilcarbamatos **56** pueden ser litiados por LDA obteniendo una selectividad completa en la posición lateral. Sin embargo, con *s*-BuLi la ortolitiación es el camino predominante.



Esquema 18. Desprotonación en orto y en la posición lateral de 56 dependiendo de la base.

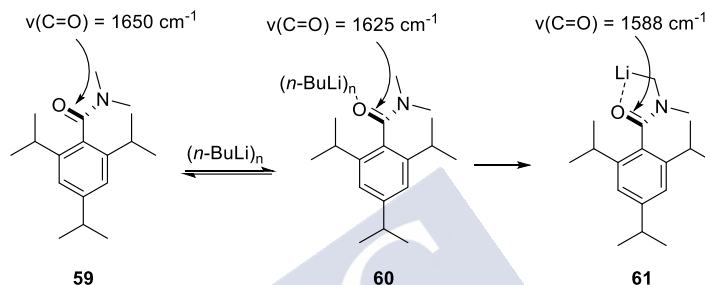
### 1.3. LITIACIONES EN $\alpha$ A HETEROÁTOMOS

La litiación adyacente a un heteroátomo, litiación en  $\alpha$ , está favorecida por grupos fuertemente acidificantes como los grupos arilsulfonilos, arilsulfinilos o dialquifosfonilos, pero también pueden ser adyacentes a oxígeno o nitrógeno, grupos que aparentemente decrecerían la acidez de los protones cercanos,<sup>53</sup> pero que debidamente protegidos proporcionan una fuerte coordinación con el organolítico. La acidez aumenta si la posición que se desprotona es benéfica, alílica o vinílica.<sup>53</sup>

<sup>53</sup> Biellman, J. F.; Ducep, J. B. *Org. Reac.* **1982**, 27, 1.

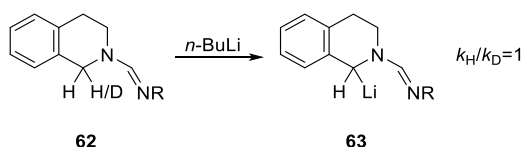
### 1.3.1. Aspectos mecanísticos

El mecanismo de litiaciones en  $\alpha$  se trata de una secuencia de eventos similar a la vista en el resto de litiaciones dirigidas. Un ejemplo sería la reacción entre la amida **59** y *n*-BuLi.<sup>54,55</sup> Mediante la técnica de flujo detenido (stopped flow) con infrarrojo se mostró la formación de una banda intermedia entre la banda de la amida y la banda del producto litiado que se explicó mediante la formación previa de un precomplejo entre la amida **59** y el *n*-BuLi.<sup>54,55</sup>



Esquema 19. Seguimiento de la banda de infrarrojo del enlace C=O de la amida **59** y del posterior complejo con *n*-BuLi, **60**.

Meyers<sup>56</sup> obtuvo otra evidencia mecanística sobre desprotonaciones en  $\alpha$  a un heteroátomo estudiando la desprotonación de **62** con *n*-BuLi. Al tratar una mezcla equimolar de **62** (h, h) y **62** (h, d) con *n*-BuLi y añadir 15 minutos más tarde MeI, se obtuvo una relación 1:1 de productos metilados, indicando que no había un efecto isotópico cinético en el paso de desprotonación. Esto conduce a la conclusión de que la transferencia protónica no es la etapa limitante y que prioriza la formación de un precomplejo como la etapa lenta.



Esquema 20. Desprotonación del compuesto **62**.

El grupo de Beak<sup>57,58</sup> investigó la litiación en  $\alpha$  de la *N*-bencil-*N,N*-dimetilurea **64** usando los efectos isotópicos intra- e intermoleculares para abordar la posible formación de un precomplejo litiado en el camino de reacción.

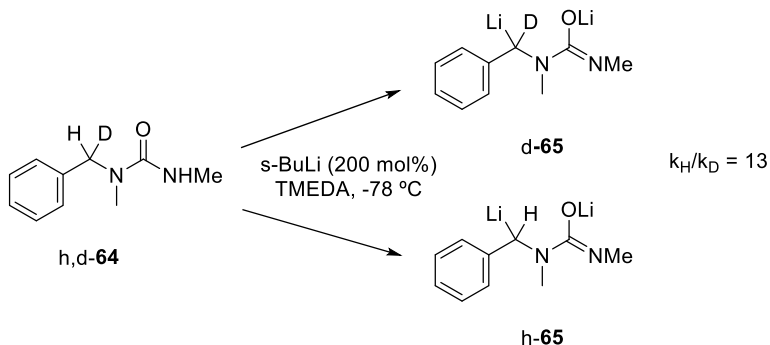
<sup>54</sup> Al-Aseer, M.; Beak, P.; Hay, D.; Kempf, D. J.; Mills, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2080.

<sup>55</sup> Hay, D. R.; Song, Z.; Smith, S. G.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145.

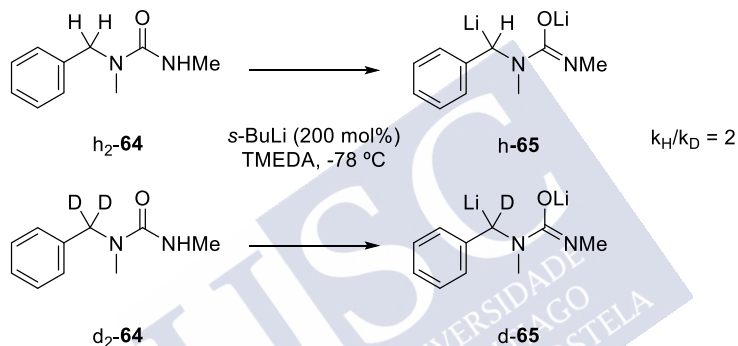
<sup>56</sup> Meyers, A. I.; Dickman, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1263.

<sup>57</sup> Resek, J. E.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405.

<sup>58</sup> Anderson, D. R.; Faibish, N. C.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *121*, 7553.



Esquema 21. Efecto isotópico cinético de 64 intramolecular.

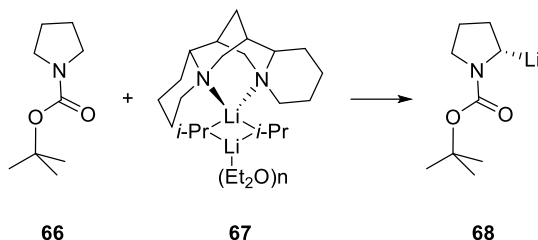


Esquema 22. Efecto isotópico cinético de 64 intermolecular.

La desprotonación realizada con *sec*-BuLi/TMEDA muestra diferentes valores para los efectos isotópicos cinéticos intra- e intermolecular, lo cual evidencia que el camino de reacción está formado por más de una etapa. El valor del KIE intermolecular da más información debido a que no es igual a 1, lo que sería consistente con una complejación como etapa limitante, ni igual al intramolecular, lo que sería consistente con una desprotonación como etapa limitante. Esto parece indicar que ambas etapas ocurren con velocidades competitivas.

Beak también estudió la litiación de la Boc-Pirrolidina **66** mediante el complejo *i*-PrLi/(-)-Esparteina.<sup>59</sup> En un principio, se propuso un mecanismo en el que el dímero sufriera una ruptura a monómero, siendo este el que reaccionase con **66**. Si la reacción ocurre a través de una ruptura en subunidades monoméricas, el orden de RLi sería de 0.5, mientras que si en lugar de eso, fuese a través del dímero, sería de orden 1.

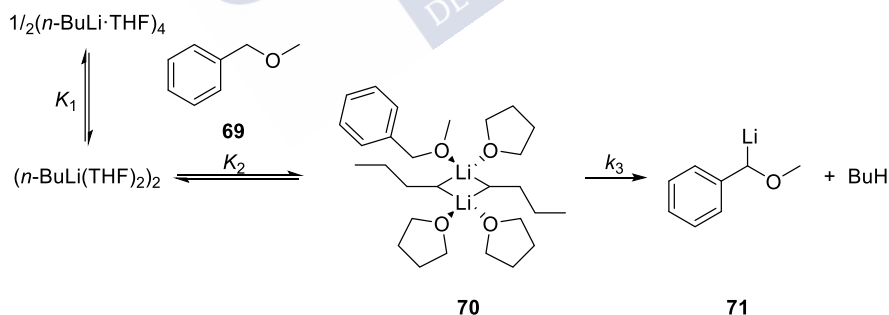
<sup>59</sup> Gallagher, D. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092.



Esquema 23. Desprotonación de la Boc-Pirrolidina mediante el complejo *i*-PrLi/ (-)-Espaceina.

Sin embargo, los resultados cinéticos obtenidos muestran que la reacción es de orden 0 con respecto al reactivo organolítico, no siendo consistentes con ninguno de los dos mecanismos propuestos. La conclusión a la que llegaron fue que la no dependencia de la concentración de organolítico era debido a la formación de un precomplejo.

Recientemente, el grupo de García-Río realizó un estudio cinético de la litiación de alquilbenciléteres mediante *n*-BuLi.<sup>60</sup> El análisis de las cinéticas de las reacciones de desprotonación revelaron que un aumento en la concentración de RLi no aumentaba necesariamente la reactividad. Este comportamiento acompañado de las diferentes velocidades de reacción de litiación de los sustratos estudiados indican la complejidad del mecanismo cuando el compuesto porta un heteroátomo que puede coordinarse al litio, siendo ésta la etapa limitante y priorizando sobre la transferencia protónica.

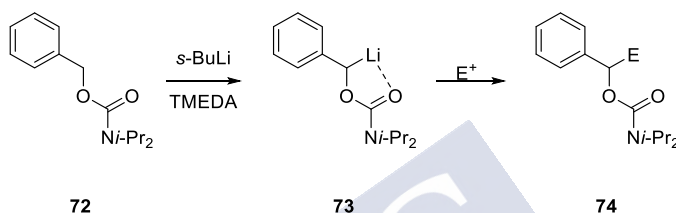


Esquema 24. Ruta mecanística del bencilmetiléter con *n*-BuLi.

<sup>60</sup> Raposo, M. L.; Fernández-Nieto, F.; García-Río, L.; Rodríguez-Dafonte, P.; Palco, M. R.; Sardina, F. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9677.

### 1.3.2. Litiación $\alpha$ al oxígeno

Por lo general, la desprotonación en  $\alpha$  a un oxígeno no es favorable: la interacción antienlazante de los pares solitarios del oxígeno con el enlace C-Li superan el efecto atractor del propio átomo de oxígeno. La repulsión disminuye si los pares solitarios disminuyen en energía mediante deslocalización, especialmente en los grupos carbonilo. Las litiaciones más versátiles en  $\alpha$  a un oxígeno se dan en carbamatos o en ésteres impedidos (para evitar la adición sobre C=O),<sup>61</sup> siendo los *O*-carbamatos bencílicos los ejemplos más típicos.<sup>62,63</sup>



Esquema 25. Desprotonación del *O*-carbamato bencílico 72.

### 1.3.3. Litiación $\alpha$ al nitrógeno<sup>64,65</sup>

Los pares electrónicos solitarios del nitrógeno coordinan fuertemente con el reactivo organolítico, pero desestabilizan el enlace adyacente C-Li por una interacción antienlazante siendo incluso peor que los pares solitarios del oxígeno. La desprotonación directa  $\alpha$  al nitrógeno es, por regla general, imposible<sup>66</sup> (excepto con superbases<sup>67</sup>) a no ser que el par solitario del nitrógeno esté involucrado en la conjugación con un grupo carbonilo o deslocalizado por un anillo aromático. No solo la conjugación con grupos carbonilo hace que el grupo que contiene el nitrógeno sea más atractor de electrones, sino que proporciona un nuevo oxígeno rico en electrones que puede estabilizar el organolítico por coordinación.<sup>65</sup>

<sup>61</sup> Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.

<sup>62</sup> Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 932.

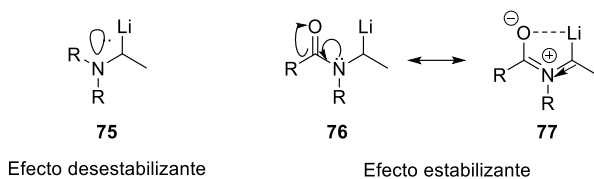
<sup>63</sup> Zhang, P.; Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3223.

<sup>64</sup> Gawley, R. E.; Rein, K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, **1990**; pp. 459.

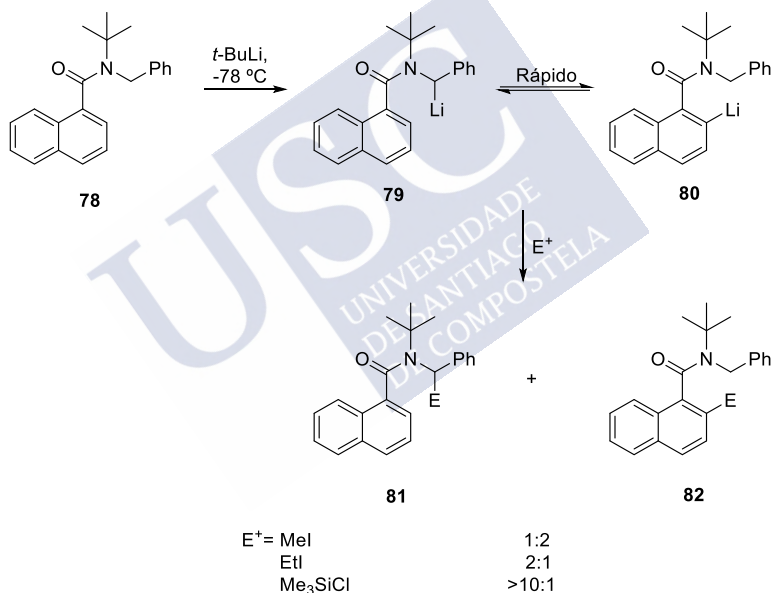
<sup>65</sup> (a) Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471. (b) Beak, P.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.

<sup>66</sup> Hillis, L. R.; Ronald, R. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3349.

<sup>67</sup> Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1353.



La litiación en  $\alpha$  al nitrógeno de una amida se da fácilmente, pero los productos organolíticos son estables únicamente con amidas impedidas. La limitación del uso de sustituyentes voluminosos en el nitrógeno es la débil coordinación Li-O, de manera que, por regla general, se obtienen mezclas de regioisómeros. Como ejemplo, la litiación de **78** que da los organolíticos **79** y **80** debido al uso de diferentes electrófilos, sugiriendo un equilibrio rápido.<sup>68</sup>

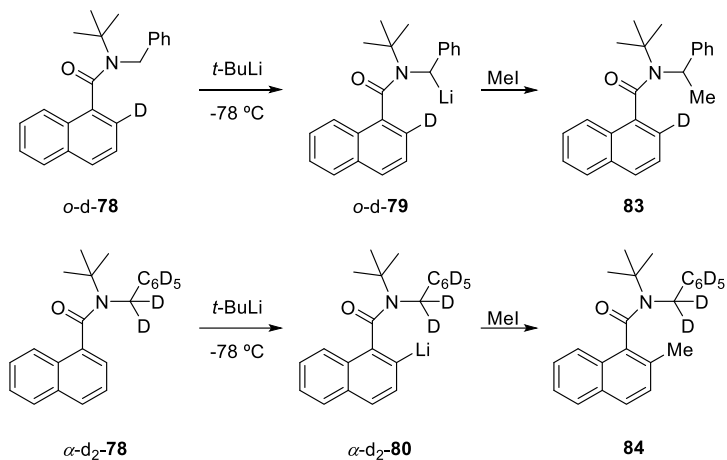


Esquema 26. Litiación en  $\alpha$  a la amida impedida **78**.

Cada uno de los organolíticos **79** y **80** puede ser selectivamente formado usando deuterio para bloquear la otra posición mediante el efecto isotópico cinético.<sup>69</sup>

<sup>68</sup> Ahmed, A.; Clayden, J.; Rowley, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6103.

<sup>69</sup> Clayden, J.; Pink, J. H.; Westlund, N.; Wilson, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8377.



Esquema 27. Litiación selectiva de los productos deuterados *o*-d<sub>1</sub>-78 y  $\alpha$ -d<sub>2</sub>-78.

## 1.4. ESTRUCTURA DEL *n*-BuLi

El *n*-BuLi es el reactivo organolítico más utilizado y tiene la capacidad de equilibrarse entre tres estructuras oligoméricas diferentes: dímero, tetrámero y hexámero. Como cualquier organolítico, la estructura de *n*-BuLi varía en función de cuatro parámetros: disolvente, presencia de agentes complejantes, temperatura y concentración.

### 1.4.1. Efecto del disolvente

Los primeros estudios basados en medidas de propiedades coligativas indicaron que el *n*-BuLi existe como hexámero en disolución de hidrocarburos no polares (hexano y benceno).<sup>70</sup> En disolventes polares, sin embargo, los resultados fueron más polémicos y controvertidos. Los primeros estudios basados también en medidas coligativas indicaban la existencia de tetrámeros para el *n*-BuLi<sup>71,72,73</sup> en dietiléter y THF. Estudios cinéticos indicaban la existencia de otro agregado más reactivo que inicialmente identificaron como monómero y que era el responsable de órdenes cinéticos fraccionales.<sup>72,74</sup> Pero también llegó a postularse que el *n*-BuLi era un trímero en THF en un equilibrio con el monómero como especie reactiva, y también que si el dímero era la especie reactiva, el hexámero era la otra especie presente.<sup>72</sup>

<sup>70</sup> Margerison, D.; Newport, J. P. *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 2058.

<sup>71</sup> West, P.; Waack, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4395.

<sup>72</sup> Waack, R.; West, P. *J. Organometal. Chem.* **1966**, *5*, 188.

<sup>73</sup> McKeever, L. D.; Waack, R.; Doran, M. A.; Baker, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1057.

<sup>74</sup> Holm, T. *Act. Chem. Scand.* **1969**, *23*, 1829.

Los estudios de resonancia magnética nuclear fueron determinantes para saber la estructura del *n*-BuLi en disolución. En 1983, Seebach<sup>75</sup> mediante RMN de <sup>13</sup>C acoplado al <sup>6</sup>Li observaron que en disolución de THF, el *n*-BuLi era una mezcla dímero-tetrámero y nada indicaba la presencia de monómero.<sup>76</sup>

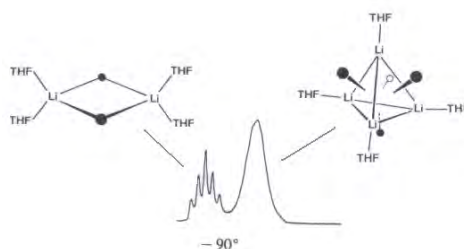


Figura 3. <sup>6</sup>Li-RMN del *n*-BuLi en THF a  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Los primeros estudios en los que se aplicó el DOSY<sup>77</sup> en la química de los organolíticos se centraron en la determinación del estado de agregación de *n*-BuLi en THF. Los resultados de análisis de los experimentos de DOSY mostraron la presencia de dos especies a  $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$  correspondientes al tetrámero y dímero. Como era esperado el tetrámero difunde más lentamente que el dímero y ambos más lentamente que el THF. Los coeficientes de difusión de ambas especies fueron similares a los calculados teóricamente a partir de la ecuación de Stokes-Einstein, utilizando los datos cristalográficos para el dímero y tetrámero de *n*-BuLi solvatados por THF:

$$D(\text{dímero})_{Exp}: 10,11 \pm 0,28 \times 10^{11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}. D(\text{dímero})_{Calcd}: 9,94 \times 10^{11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}.$$

$$D(\text{tetrámero})_{Exp}: 8,83 \pm 0,45 \times 10^{11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}. D(\text{tetrámero})_{Calcd}: 8,89 \times 10^{11} \text{ m}^2\text{s}^{-1}.$$

<sup>75</sup> Seebach, D.; Hässig, R.; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308.

<sup>76</sup> Bauer, W.; Winchester, W. R.; Scheleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371.

<sup>77</sup> Keresztes, I; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228.

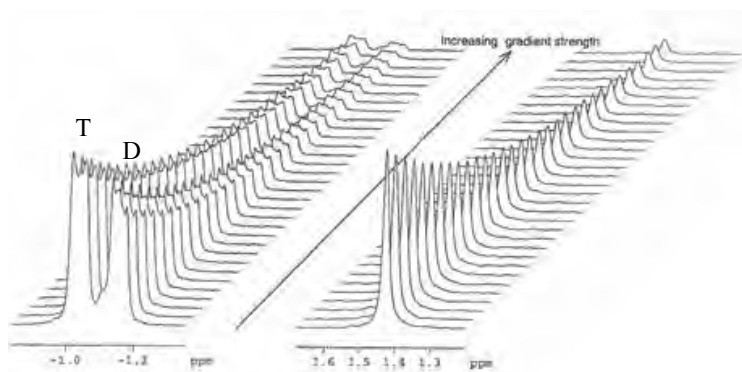


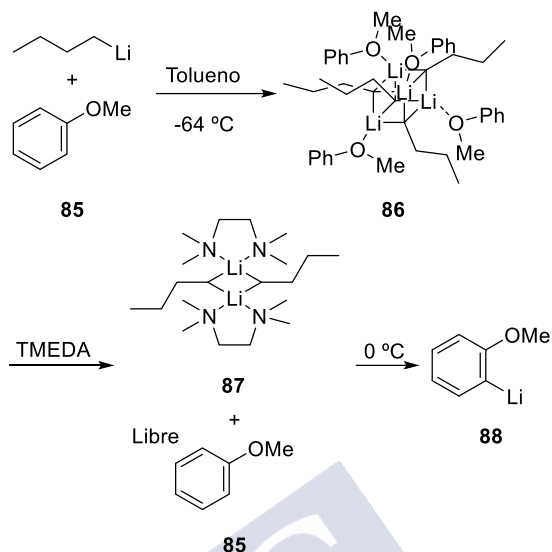
Figura 4. Espectro de DSTE (double stimulated echo) de  $^1\text{H}$ -RMN (izquierda) y  $^7\text{Li}$ -RMN (derecha) de  $n\text{-BuLi}$  en  $\text{THF-d}_8$  a  $-84\text{ }^\circ\text{C}$ . Reprinted with permission from {77}. Copyright {2019} American Chemical Society.

En el  $^1\text{H}$ -RMN, las señales a  $-1.00$  y  $-1.12$  ppm corresponden al tetrámero y dímero. En el  $^7\text{Li}$ -RMN, la señal corresponde al tetrámero. El dímero no es observado debido a que presenta un tiempo de relajación  $T_1$  muy corto.

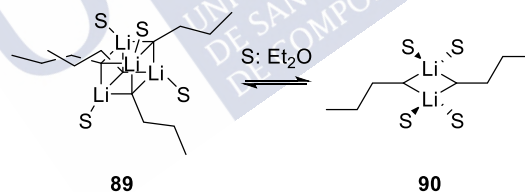
#### 1.4.2. Efecto de la presencia de agentes complejantes

Bauer y Schleyer<sup>78</sup> obtuvieron evidencias mecánicas con las que demostraron que el anisol y el  $n\text{-BuLi}$  existen como agregados tetraméricos **86** (Esquema 28) en tolueno a  $-64\text{ }^\circ\text{C}$  y la adición de un equivalente de TMEDA libera el anisol formando el dímero 1:1  $n\text{-BuLi}$ -TMEDA **87**.

<sup>78</sup> Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7191.

Esquema 28. Reacción entre el anisól y el *n*-BuLi.

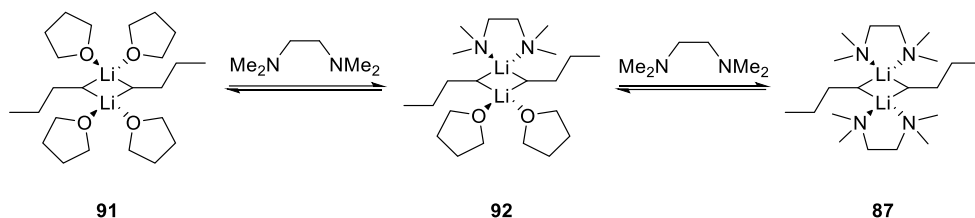
El grupo de Collum<sup>79</sup> observó que al incrementar la concentración de TMEDA en una disolución de *n*-BuLi (5 M) en una mezcla Et<sub>2</sub>O/pentano, el resultado es la conversión completa de tetrámero a dímero.

Esquema 29. Desagregación del *n*-BuLi en Et<sub>2</sub>O.

En THF, sin embargo, la TMEDA compete con el disolvente por la solvatación del compuesto organolítico e incluso a altas concentraciones no se observa la completa conversión de todo el *n*-BuLi tetrámero a dímero. Recientes investigaciones de la estructura del *n*-BuLi en TMEDA/THF indican la presencia de tres dímeros que dependen de la concentración de TMEDA presente.<sup>79</sup> El primero de ellos existe a concentraciones muy bajas de TMEDA donde sólo hay presencia de dímero homosolvatado *n*-BuLi-THF. A concentraciones mayores de agente complejante, disminuye la presencia del primer dímero a favor de otro heterosolvatado

<sup>79</sup> (a) Qu, B.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355. (b) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.

o mixto formado por *n*-BuLi-THF-TMEDA. Cuando hay exceso de TMEDA se forma de nuevo un dímero homosolvatado, esta vez de *n*-BuLi-TMEDA. Sin embargo, debido a la rapidez con la que se alcanza el equilibrio, los experimentos de RMN de  $^6\text{Li}$  no permiten distinguir entre estas tres estructuras.



Esquema 30. Equilibrio de dímeros de *n*-BuLi.

Otra diamina muy utilizada, con mayor capacidad de coordinación, es la *N,N,N',N'*-tetrametilciclohexanodiamina (TMCD). Al hacer el estudio de la influencia de esta amina sobre una disolución de *n*-BuLi en THF,<sup>79a</sup> se encontró que a temperaturas inferiores a  $-115\text{ }^\circ\text{C}$  el equilibrio entre los dímeros se hace más lento confirmando la existencia de las tres especies diméricas, siendo discreta la presencia del dímero heterosolvatado. En presencia del mismo agente complejante, pero cambiando el disolvente por una mezcla THP/pentano, con una ligera reducción en la capacidad de coordinación, de nuevo se observan las tres especies, pero ahora la primera sólo existe a concentraciones muy bajas de TMCD, siendo mayoritaria (>97%) la especie homosolvatada por el agente complejante en un extenso rango de concentraciones.

### 1.4.3. Efecto de la temperatura

La temperatura afecta directamente al equilibrio entre los agregados y por tanto a la constante de equilibrio.<sup>75,80</sup> A bajas temperaturas las especies presentes son las menos agregadas mientras que las temperaturas altas favorecen la formación de estructuras más agregadas.

El grupo de McGarrity<sup>81</sup> estudiaron como afecta la temperatura a la concentración de las especies (Tabla 2).

<sup>80</sup> Bergander, K.; He, R.; Chandrakumar, N.; Eppers, O.; Günter, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5861.

<sup>81</sup> McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1805.

Tabla 2. Variación de la concentración de agregados de *n*-BuLi en THF con la temperatura.

T/K	[BuLi]/mM	[T]/mM	[D]/mM
219	36.7	19.1	15.0
212	36.7	18.8	15.7
205	36.7	18.6	15.9
199	36.7	17.9	16.4
195	36.7	17.5	16.9
190	36.7	16.3	17.9
183	36.7	15.8	18.7
178	36.7	15.0	19.4

A temperaturas elevadas el equilibrio de conversión tetrámero-dímero es tan rápido que las técnicas actuales de espectroscopía RMN no permiten distinguir las señales para los distintos agregados a una temperatura por encima de los  $-70$  °C. Cuanto más baja es la temperatura, mejor es la resolución de las señales.

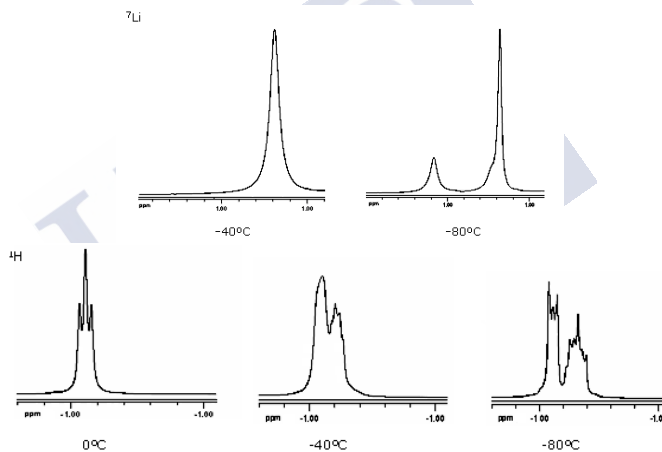


Figura 5. Espectros de  ${}^7\text{Li}$ -RMN de  $[n\text{-Bu}^6\text{Li}]=1\text{M}$  en THF a  $-40$  y  $-80$  °C (arriba) y espectros de  ${}^1\text{H}$ -RMN de  $[n\text{-Bu}^6\text{Li}]=3.4\times 10^{-2}$  M en THF- $d_8$  a  $0$ ,  $-40$  y  $-80$  °C (abajo). Reprinted with permission from [81]. Copyright [2019] American Chemical Society.

#### 1.4.4. Efecto de la concentración

Al igual que la temperatura, la concentración afecta a la constante de equilibrio a favor de la especie más agregada y por tanto, tiene efecto sobre la reactividad, disminuyéndola (Tabla 3).<sup>81</sup>

Tabla 3. Variación de la concentración de agregados con la concentración total de *n*-BuLi en THF.

T/K	[BuLi]/mM	[T]/mM	[D]/mM
188	13	2	6
188	23	6	13
188	34	13	16
188	54	25	24
188	73	39	29
188	140	95	39

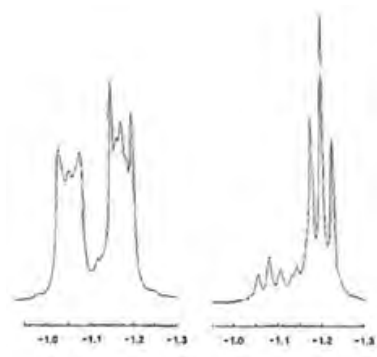
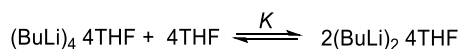


Figura 6. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de *n*-Bu<sup>6</sup>Li en THF para las concentraciones de [*n*-Bu<sup>6</sup>Li]=2.0x10<sup>-2</sup> M (izquierda) y [*n*-Bu<sup>6</sup>Li]=5.7x10<sup>-3</sup> M (derecha) a -85 °C. Reprinted with permission from {81}. Copyright {2019} American Chemical Society.

### 1.5. REACTIVIDAD DE *n*-BuLi

Como se acaba de comentar, en la década de los 80, estudios de espectroscopia de RMN de <sup>13</sup>C y <sup>7</sup>Li revelaron detalles acerca de la agregación y el intercambio entre los agregados.<sup>81</sup> Las señales para ambas especies son distinguibles a temperaturas inferiores a -60 °C con una constante de intercambio de  $K = (0.021 \pm 0.004)M$  a -85 °C y una constante de velocidad de intercambio de  $k = (0.25 \pm 0.05)s^{-1}$ , estableciendo el equilibrio según la ecuación:



Esquema 31. Desagregación *n*-BuLi en THF.

Para conocer qué especie era la más reactiva inyectaron ciclopentadieno a una disolución conteniendo la misma proporción de dímero que de tetrámero en THF. Bajo estas condiciones el sustrato era metilado en 1 s y la intensidad del pico de dímero disminuía más rápidamente que la del tetrámero. Repitiendo el experimento con benzaldehído sucede lo mismo, pero en  $1 \times 10^{-3}$  s. El descenso de la intensidad de la señal del dímero indica que reacciona más rápidamente que el tetrámero.

Recientemente, el grupo de Reich<sup>82</sup> también demostró que el dímero es la especie reactiva. Para el acetileno **93** (Figura 7), el dímero reacciona 300 millones de veces más rápido que el tetrámero, lo cual sería concordante con un carbono estabilizado por dos átomos de litio en el dímero mientras que en el tetrámero estaría estabilizado por tres átomos de litio.

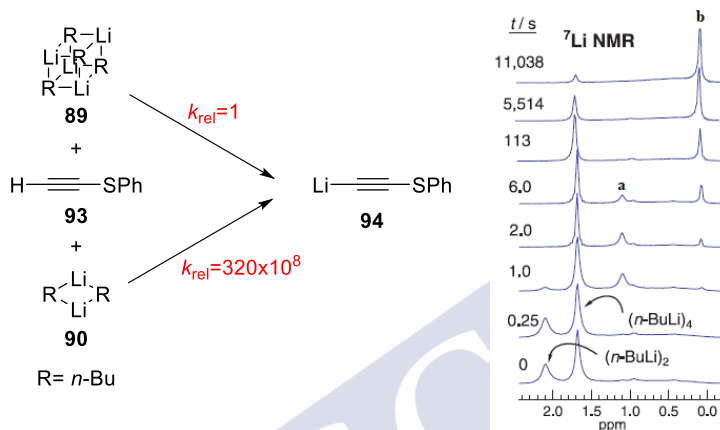


Figura 7. Reacción y espectro de RINMR de  ${}^7\text{Li}$  correspondiente a la desprotonación del (trimetilsilil)acetileno por  $n\text{-BuLi}$  en una mezcla 1:3 THF/Me<sub>2</sub>O a  $-135\text{ }^\circ\text{C}$ .

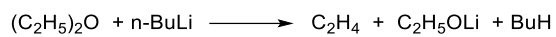
En el espectro de RMN se observa como la señal del dímero desaparece en un segundo para dar lugar a una señal **a**, identificada como un dímero con una esfera de coordinación mixta que evoluciona a otra señal **b**, que es el producto de la reacción. Además, estos investigadores señalan que el tetrámero no reacciona con el acetileno, sino que primero se convierte en dímero ya que la desaparición es independiente de la concentración de sustrato.

En presencia de agentes complejantes, como se indicó anteriormente, se forman agregados inferiores que hacen aumentar la reactividad. En el caso particular del  $n\text{-BuLi}$ , el equilibrio se desplaza hacia la formación del dímero.

Se han encontrado órdenes parciales de reacción que varían desde  $\sim 0.25$  a 1 consecuencia de la existencia de las distintas especies agregadas. Por ejemplo, Holm<sup>83</sup> encontró que la reacción entre el etiléter y el  $n\text{-BuLi}$  presentaba un orden de reacción de 0.30 respecto al  $n\text{-BuLi}$  cuando la concentración de esta especie varía desde 0.0001 a 2M (Esquema 32).

<sup>82</sup> Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Bevan, M. J.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3492.

<sup>83</sup> Holm, T. *Acta Chem. Scand. B.* **1978**, *32*, 162.



Esquema 32. Reacción entre el Et<sub>2</sub>O y el *n*-BuLi.





## **2. OBJETIVOS**



Los mecanismos de litiaciones dirigidas por heteroátomos continúa siendo un foco de investigación, tanto en el ámbito teórico como en el experimental, debido al papel clave que juegan las desprotonaciones en la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. La hipótesis más comúnmente utilizada con respecto a estos procesos es la vía de la coordinación del átomo de litio de la base con el par solitario del heteroátomo donador del grupo director para formar así un precomplejo litiado donde el centro básico y el protón ácido se encuentran localizados de forma cercana. Un gran número de estudios apoyan la existencia de este tipo de coordinación por parte del litio con heteroátomos en estado fundamental,<sup>84</sup> su desarrollo en determinados grados de agregación de los reactivos organolíticos en disolventes donadores son, quizás, el ejemplo más paradigmático.<sup>85,86,79</sup> Sin embargo, solamente algunos estudios confirman que la precomplejación del litio es un camino de reacción.<sup>87</sup>

Se han publicado experimentos de atrapado que no distinguen entre procesos de una etapa (desprotonación directa sin una etapa previa de coordinación por parte del RLi) y dos etapas (la formación de un precomplejo litiado seguido por una desprotonación).<sup>58</sup> Esta limitación hace aconsejable el uso de estudios cinéticos para conseguir una información más precisa sobre el mecanismo de la desprotonación, especialmente cuando se sospecha de la existencia de dos etapas.<sup>88</sup>

Anteriormente, en el grupo de investigación se ha estudiado el proceso de litiación del bencilmetiléter (**69**) con *n*-BuLi en THF/Hex a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se demostró que hay una etapa previa, la precomplejación entre el litio y el heteroátomo, a la etapa determinante, la transferencia protónica.

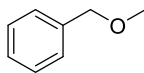
<sup>84</sup> (a) Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G.; Konijn, M.; Stam, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5490. (b) Streitwieser, A., Jr.; Williams, J. E., Jr.; Alexandratos, S.; McKelvey, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4778. (c) Olsher, U.; Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Dalley, N. K. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 137. (d) Reich, H. J.; Gudmundsson, B. Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074. (e) Saá, J. M.; Martorell, G.; Frontera, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5194. (f) Gallagher, D. J.; Du, H.; Long, S. A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391. (g) Würthwein, E. U.; Hoppe, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4443. (h) Hammerschmidt, F.; Hanninger, A.; Simov, B. P.; Völlenkne, H.; Werner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3511.

<sup>85</sup> (a) Reich, H. J.; Green, D. P.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7201. (b) Bates, T. F.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5109. (c) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371. (d) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, J. M.; Su, B. M.; Geckle, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3345. (e) Fraenkel, G.; Fraenkel, A. M.; Geckle, M. J.; Schloss, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4745.

<sup>86</sup> Thomas, R. D.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* **1987**, *6*, 565.

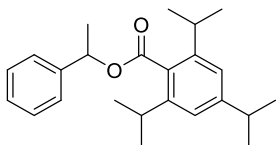
<sup>87</sup> (6) (a) Warmus, J. S.; Rodkin, M. A.; Barkley, R.; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1357. (b) Resek, J. E.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 405. (c) Gallagher, D. J.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7092. (d) Luitjes, H.; de Kanter, F. J. J.; Schakel, M.; Schmitz, R. F.; Klumpp, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4179.

<sup>88</sup> (a) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002. (b) Fournier, A. M.; Nichols, C. J.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H.; Clayden, J. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 16478. (c) Grainger, D. M.; Smith, A. C.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H.; Wheatley, A. E. H.; Clayden, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 731.

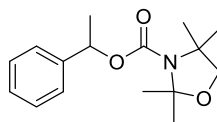


69

En esta primera parte de la tesis, consideramos necesario obtener información más precisa acerca del mecanismo de litiaciones en  $\alpha$  al oxígeno en los compuestos **95** y **96** mediante un estudio cinético para distinguir si se trata de un proceso en una etapa (transferencia protónica) o en dos etapas (precomplejación del litio con el heteroátomo y transferencia protónica).



95



96

Esquema 33. Compuestos objetivo.



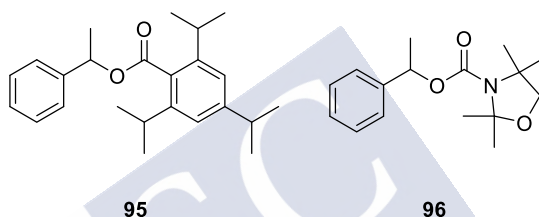
### **3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**





### 3.1. ELECCIÓN DEL PRODUCTO DE PARTIDA

De acuerdo con los objetivos planteados para este apartado de la Tesis Doctoral, se decidió investigar la litiación en posición bencílica y  $\alpha$  al oxígeno del éster **95** y el carbamato **96** mediante el uso de la espectroscopía UV-VIS. El principal objetivo de este estudio es establecer cuál es la etapa determinante en la velocidad de desprotonación de los sistemas benciloxi sustituidos con grupos donadores fuertes: la precomplejación entre el litio y el heteroátomo o la reacción de transferencia protónica, dado que ni las escalas de reactividad basadas en el rendimiento del producto ni los experimentos competitivos proporcionan información precisa sobre la naturaleza de los intermedios.



### 3.2. LITIACIÓN EN $\alpha$ AL ÉSTER **95**

#### 3.2.1. Análisis de productos

La reacción de desprotonación bencílica del éster **95** se siguió mediante la técnica de RMN de protón para comprobar la ausencia de reacciones secundarias. Para ello, se añadió una disolución de *n*-BuLi (500 mol%, 1.41 M), gota a gota, sobre una disolución de **95** en THF (10 mL) a -80 °C. Después de 3 horas, la reacción se paró por adición de MeOD.

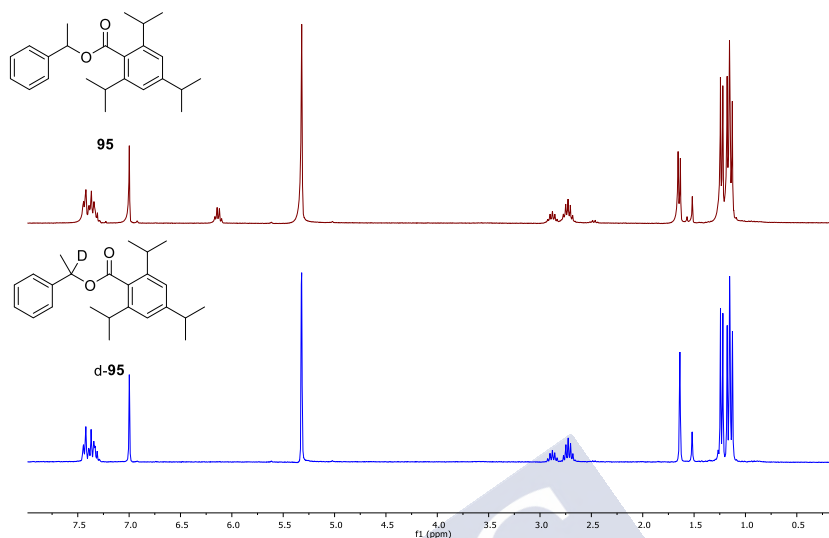


Figura 8. Espectros de RMN de protón de compuesto **95** (superior,  $\rightarrow$ ) y del d-**95** (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  en t. a.

Se observó la desaparición de la señal del protón benílico ( $\delta = 6.13$  ppm) además de no verse ningún producto secundario por  $^1\text{H}$ -RMN.

### 3.2.2. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de **95**

La evolución de la absorbancia con respecto al tiempo para la reacción del éster **95** ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) con un gran exceso de *n*-BuLi (0.035 M) en THF/Hex (3:1) a  $-80$  °C da un excelente ajuste a una curva monoexponencial (Figura 9).

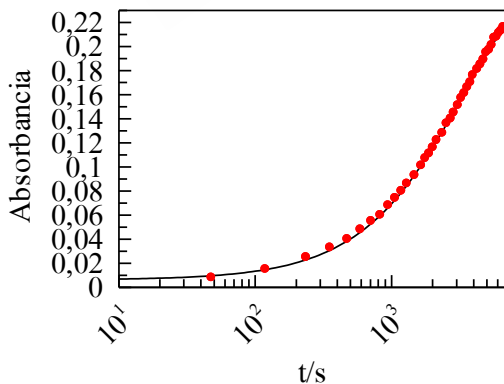


Figura 9. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=400$  nm para la reacción de **81** ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) con *n*-BuLi (0.035 M) en THF/Hex (3:1) a  $-80$  °C. La curva muestra el ajuste de los datos experimentales a una ecuación de primer orden.

A continuación, se estudió la dependencia de las constantes de velocidad de pseudo-primer orden,  $k_{obs}$  con la  $[n\text{-BuLi}]$  en tres mezclas diferentes de disolventes como se muestra en la Figura 10. Dos observaciones principales son derivadas de estas gráficas: (a) No hay una influencia lineal de la  $[n\text{-BuLi}]$  con respecto a la  $k_{obs}$ , y (b)  $k_{obs}$  decrece cuando la cantidad de THF en la mezcla de reacción aumenta.

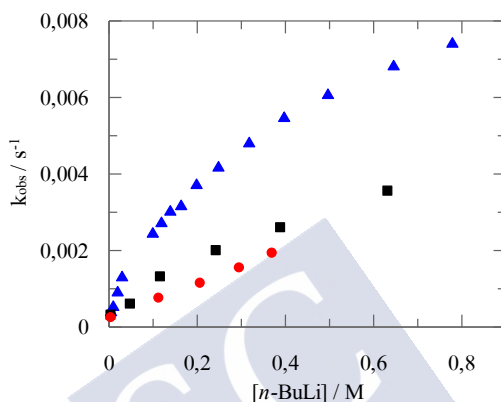
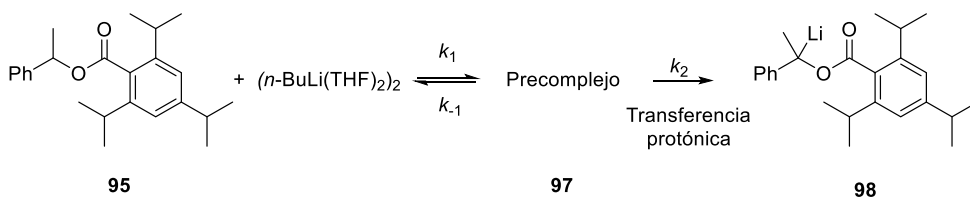


Figura 10. Dependencia de la constante de velocidad de pseudo-primer orden,  $k_{obs}$ , con la  $[n\text{-BuLi}]$  para la litación de **95** a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  en diferentes mezclas de THF/Hex: (▲) 3:17; (■) 1:1; (●) 3:1.

La velocidad de reacción es fuertemente dependiente del estado de agregación del  $n\text{-BuLi}$ <sup>82</sup> de manera que cuando se estudió anteriormente la litación del éter bencílico **69** se observó que el camino mecanístico consiste en la desagregación tetrámero-dímero del  $n\text{-BuLi}$ , el cual ocurre como un equilibrio rápido, seguido por una complejación del dímero al átomo de oxígeno del éter y una posterior transferencia protónica como etapa determinante de la velocidad.<sup>60</sup> Cuando el mismo esquema mecanístico se aplica a la litación del éster **95**, se obtiene que  $k_{obs} = K_1 k_2 [\text{dímero}]$ , prediciendo una dependencia lineal entre la constante de velocidad observada y la concentración de dímero.



$$V = k_2[\mathbf{97}] \quad K_1 = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[\mathbf{97}]}{[\mathbf{95}][\text{dímero}]} \rightarrow [\mathbf{97}] = K_1[\mathbf{95}][\text{dímero}]$$

$$V = k_2 K_1 [\text{dímero}][\mathbf{95}] \text{ siendo } V = k_{obs}[\mathbf{95}] \rightarrow k_{obs} = K_1 k_2 [\text{dímero}] \quad (1)$$

Siendo  $K_1$  la constante de equilibrio de precomplejación y  $k_2$  la constante de velocidad de transferencia protónica, estando en una situación de pseudo-primero orden. Esto predice la dependencia lineal entre la constante de velocidad observada y la  $[\text{dímero}]$  (Figura 11).

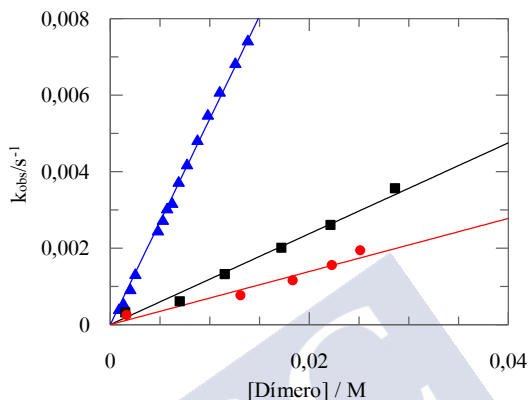


Figura 11. Constantes de velocidad de pseudo-primero orden frente a  $[\text{n-BuLi}]_{\text{dímero}}$ .

Se obtienen unos perfiles de la Figura 11 con unos valores de pendientes:  $(5.37 \pm 0.04) \times 10^{-1} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,  $(1.19 \pm 0.03) \times 10^{-1} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $(6.94 \pm 0.03) \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  para disoluciones del 15%, 50% y 75% de THF en hexano, respectivamente. Esto indica que la velocidad de litación se incrementa al disminuir la polaridad del disolvente. Esta explicación tentativa que considera la transferencia protónica como la etapa limitante,  $k_{obs} = K_1 k_2 [\text{dímero}]$ , implica que la pendiente de  $k_{obs}$  frente a la  $[\text{dímero}]$  no corresponde a una única constante de velocidad bimolecular, sino al producto de la constante de equilibrio de precomplejación de  $n\text{-BuLi}$  con el éster **95** por la constante de transferencia protónica. Debido a que la autoagregación del  $n\text{-BuLi}$  aumenta al decrecer el porcentaje de THF,<sup>89</sup> se espera un efecto similar en la constante de equilibrio para la precomplejación de  $n\text{-BuLi}$  con el compuesto **95**, sin embargo, observamos un comportamiento contrario. A mayores, la diferencia observada, alrededor de treinta veces, para la litación del éster **95** y el éter **69** (Figura 12) en THF /Hex (50:50) no puede dar cuenta de la gran capacidad de **95** para coordinar  $n\text{-BuLi}$  y su mayor acidez (al menos 3 unidades de  $\text{pK}_a$ )<sup>90</sup>

<sup>89</sup> Las constantes de agregación de  $n\text{-BuLi}$  aumentan desde  $44 \text{ M}^{-1}$  en THF (100%) a  $849 \text{ M}^{-1}$  THF/Hex (25:75) a  $-80^\circ\text{C}$  al disminuir la polaridad del disolvente. Ver ref. 60.

<sup>90</sup> (a) Graña, P.; Palco, M. R.; Sardina, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12511. (b) Monje, P.; Graña, P.; Palco, M. R.; Sardina, F. J. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 2277. (c) Monje, P.; Palco, M. R.; García-Río, L.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7394.

con respecto al éter **69**.<sup>91</sup> Estos resultados sugieren una etapa determinante diferente operando en cada proceso de desprotonación.

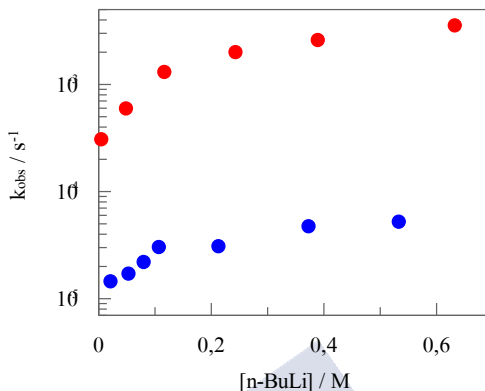


Figura 12. Influencia de [n-BuLi] para la litiación de (●) **69** y (●) **95** en THF/Hex (1:1) a -80 °C. Los datos experimentales para el bencilmetiléter han sido obtenidos previamente.<sup>60</sup>

### 3.2.3. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de d-**95**

El éster deuterado d-**95** se sintetizó como se indica en la parte experimental y se hizo reaccionar con *n*-BuLi en una mezcla de THF/Hex (75:25). Inesperadamente, no se observó el comportamiento de una única exponencial, como mostraba la Figura 9 para la litiación de **95**, sino un comportamiento que se ajusta a una doble exponencial (Figura 13).

<sup>91</sup> Basada en la diferencia de 3 unidades de pK<sub>a</sub>, se espera que el éster XX sea, al menos, 30 veces más reactivo que el éter XX considerando una curva igual a 0.5 en una gráfica de Brønsted típica entre ácidos y bases con una gran diferencia de pK<sub>a</sub>. Además, la diferencia en la reactividad debe incrementarse en un factor que explique la diferente capacidad donadora de XX y XX. Por lo tanto, debe esperarse una diferencia en la reactividad mayor de 10<sup>2</sup>.

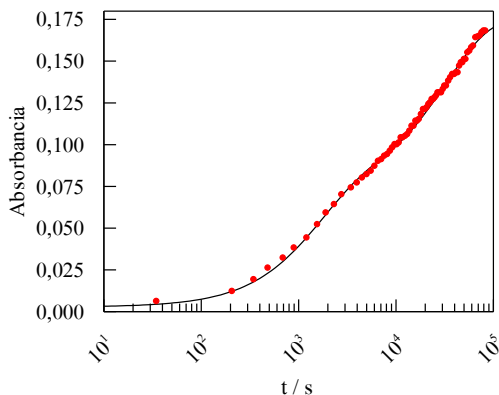


Figura 13. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda = 330$  nm para la reacción de d-95 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) con *n*-BuLi (0.114 M) en THF/Hex (3:1) a  $-80$  °C. La curva muestra el ajuste de los datos experimentales a una ecuación de velocidad de una doble exponencial.

El comportamiento de esta doble exponencial no puede ser atribuido a la inestabilidad del éster litiado en  $\alpha$ , ya que después de parar la mezcla de reacción con MeOD se observó el producto d-95 (Figura 14).

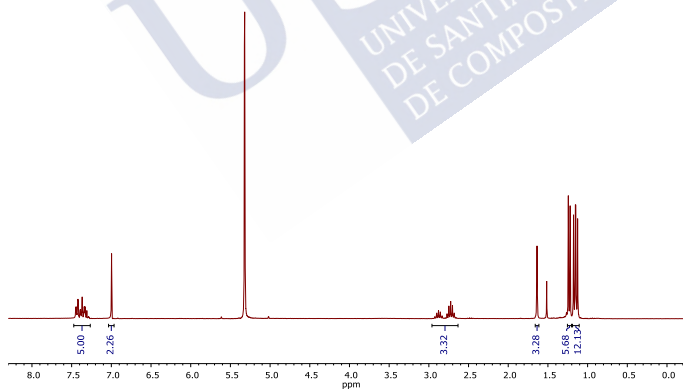
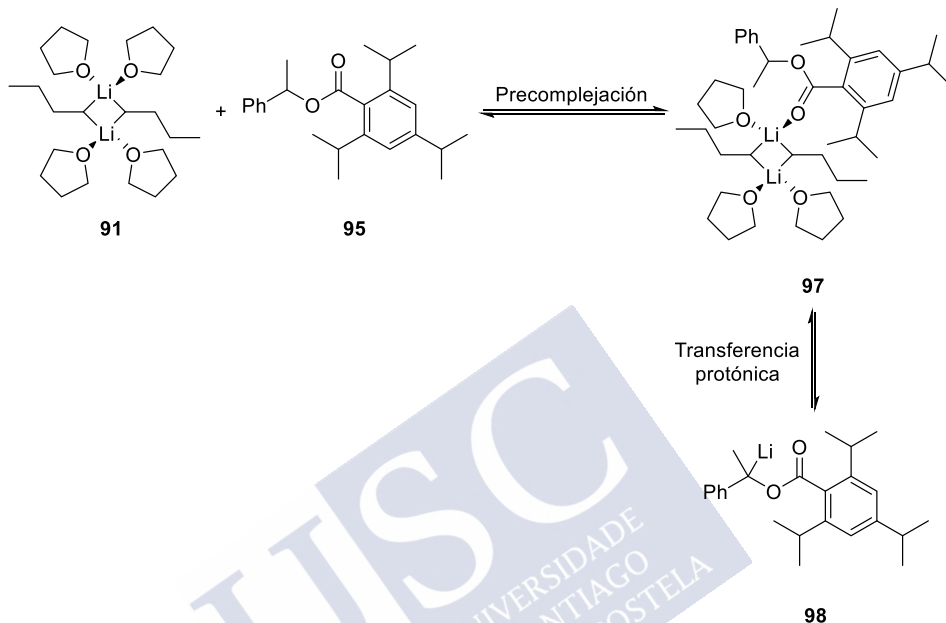


Figura 14. Espectro de RMN de protón de d-95 después de parar la reacción con MeOD.

El comportamiento experimental mostrado en la Figura 13 tampoco puede ser explicado como consecuencia de que d-95 estuviese contaminado con una pequeña fracción de compuesto 95 no deuterado porque la variación detectada en la absorbancia es de cerca de un 50%. Este nivel de contaminación no está apoyado por el espectro de RMN de d-95. El comportamiento observado de la doble exponencial puede, sin embargo, ser justificado por la acumulación de

un intermedio durante el trayecto de la reacción. Como ya se ha comentado, este intermedio puede ser un complejo entre el *n*-BuLi y el éster, donde el éster ha reemplazado a una de las moléculas de THF en la esfera de coordinación del dímero de *n*-BuLi.<sup>92</sup>



Esquema 34. Propuesta de camino de reacción.

La Figura 15 muestra la dependencia con respecto a la [*n*-BuLi] de la constante rápida de velocidad observada,  $k_{obs}^{rápida}$  (formación del intermedio), y lenta,  $k_{obs}^{lenta}$  (descomposición del intermedio), procesos calculados mediante el ajuste de la absorbancia experimental frente a los datos de tiempo ajustados a una ecuación de doble exponencial (Figura 13) para la litiación de d-95.

<sup>92</sup> Los compuestos organolíticos en disolución consisten en mezclas en equilibrio de especies rápidamente reorganizadas que difieren en sus estados de agregación, grados de solvatación y estructura electrónica. (a) Heinzer, J.; Oth, J. F. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1848. (b) Fraenkel, G.; Chow, A.; Winchester, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6190. (c) Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, M.; Su, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 255. (d) Reich, H. J.; Medina, M. A.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11003.

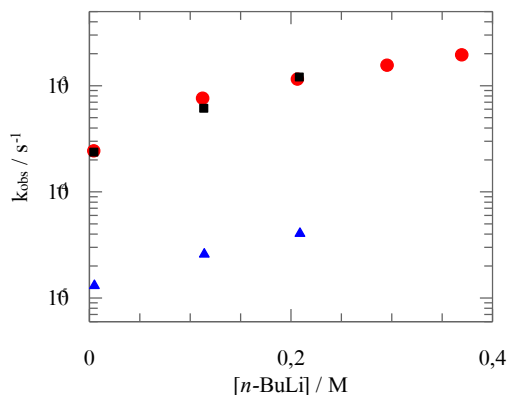
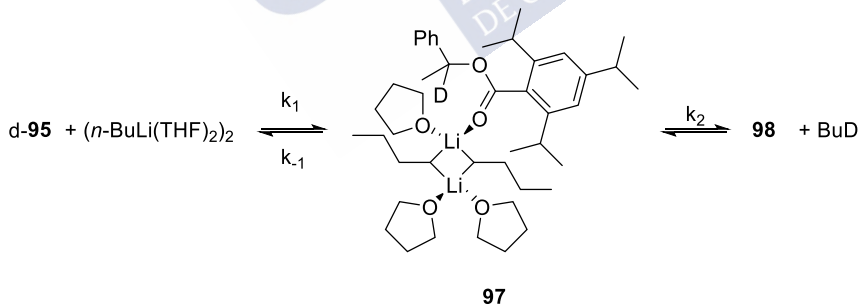


Figura 15. Influencia de  $[n\text{-BuLi}]$  en la litiación de 95 y d-95 en THF/Hex (3:1) a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . (●) Litiación de 95 donde las cinéticas muestran una exponencial simple. Para d-95, un comportamiento de exponencial doble fue observado con los valores experimentales correspondientes a (■) comportamiento de exponencial rápida,  $k_{obs}^{rápida}$ , y (▲) comportamiento de exponencial lenta,  $k_{obs}^{lenta}$ .

Los resultados que se muestran en la Figura 15 concuerdan con el mecanismo de reacción propuesto en el Esquema 34. Además, se comprueba como la diferencia entre ambos procesos,  $k_{obs}^{rápida}$  y  $k_{obs}^{lenta}$ , es mayor que 10 de manera que pueden ser tratados de manera independiente.<sup>93</sup> Considerando que la desagregación tetrámero-dímero es mucho más rápida que la etapa de litiación,<sup>81,94</sup> podemos definir la ecuación de velocidad de reacción como la formación de su intermedio y su posterior descomposición.



Teniendo en cuenta que trabajamos bajo condiciones de pseudoprimer orden y la  $[\text{Dímero}] \gg [\mathbf{95}]$ , tratamos la  $[\text{dímero}]$  como constante siendo  $k'_1 = k_1[\text{dímero}]$ .

<sup>93</sup> Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E.; García-Río, L. *Organometallics* **1998**, *17*, 4940.

<sup>94</sup> (a) Seebach, D.; Hässig, R.; Gabriel, J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 308. (b) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z.; Loosli, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1810. (c) Bauer, W.; Clark, T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 970. (d) Keresztes, I.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10228.

Para  $V_1$ :  $k_{obs}^{rápida} = k'_1 + k_{-1} \rightarrow k_{obs}^{rápida} = k_1[dímero] + k_{-1}$  (2)

$$V_2 = k_2[97] \quad K_1 = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[97]}{[95][dímero]} \rightarrow [95] = \frac{[97]}{K_1[dímero]}$$

$$\text{siendo } [95]_T = [95] + [97] \rightarrow [95]_T = \frac{[97]}{K_1[dímero]} + [97]$$

$$[95]_T = [97] \left( \frac{K_1[dímero] + 1}{K_1[dímero]} \right) \quad [97] = [95]_T \left( \frac{K_1[dímero]}{K_1[dímero] + 1} \right)$$

$$V = k_2[97] \quad V = k_2 \left( \frac{K_1[dímero]}{K_1[dímero] + 1} \right) [95]_T$$

$$k_{obs}^{lenta} = \frac{K_1 k_2 [dímero]}{1 + K_1 [dímero]} \quad (3)$$

Al proponer la ec. 3 asumimos que el segundo paso de la reacción es irreversible debido a la gran diferencia de  $pK_a$  entre el butano y el producto litiado **98**. En el caso del proceso rápido, somos capaces de calcular  $k_1 = (5.8 \pm 0.7) \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  para la litiación de d-**95**, pero bajo las condiciones experimentales no es posible obtener una determinación precisa de  $k_{-1}$ . El valor de  $k_1$  concuerda bien con la pendiente previamente obtenida para la litiación de **95** (Figura 11),  $(6.94 \pm 0.2) \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Como la precomplejación del éster **95** con  $n\text{-BuLi}$  no se ve afectada por la sustitución del isótopo, se propone que la etapa limitante de velocidad en esta reacción es la formación de especies precomplejadas más que los procesos de transferencia protónica. Consecuentemente, la pendiente de la Figura 11 puede ser asignada a la constante de velocidad para el paso de precomplejación,  $k_1$ .

En el supuesto que  $1 \gg K_1[dímero]$ , se espera una dependencia lineal entre la constante de velocidad y la  $[dímero]$ . Extrayendo los datos de la Figura 15, se obtiene el valor de  $K_1 k_2 = (2.21 \pm 0.32) \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . La comparación de las constantes de velocidad para la litiación de **95** y d-**95** sugiere un efecto isotópico de  $k_H/k_D \geq 31$ . Esta estimación está basada en el hecho de que la constante de velocidad para la etapa de la transferencia protónica del compuesto **95** debe ser más rápida que la precomplejación de  $n\text{-BuLi}$  de tal manera que solo se observó el

comportamiento de una única exponencial. El efecto isotópico observado está cerca de aquellos previamente determinados por otras reacciones de litación.<sup>95</sup>

### 3.3. LITIACIÓN EN $\alpha$ AL CARBAMATO **96**

#### 3.3.1. Análisis de productos

La reacción de desprotonación en la posición  $\alpha$  del carbamato **96** se siguió mediante la técnica de RMN de protón para descartar la existencia de posibles reacciones secundarias. Para ello, se añadió una disolución de *n*-BuLi (500 mol%, 1.41 M), gota a gota, sobre una disolución de **96** en THF (10 mL) a  $-78$  °C. Después de 3 horas, se paró con la reacción con la adición de MeOD.

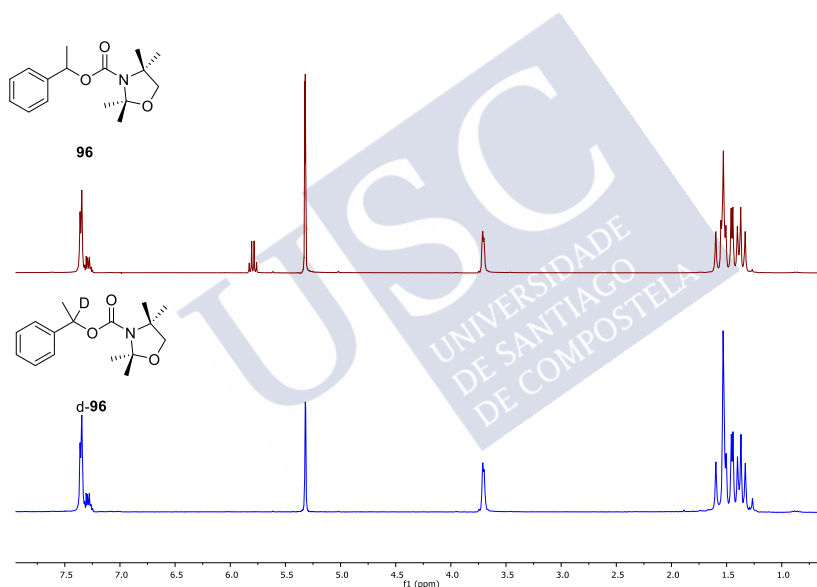


Figura 16. Espectros de RMN de protón del compuesto **96** (superior,  $\rightarrow$ ) y del d-**96** (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t.a.

De nuevo, se observó la desaparición de la señal del protón bencílico ( $\delta = 5.79$  ppm) además de la ausencia de otros productos secundarios.

<sup>95</sup> a) Betz, J.; Bauer, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8699. (b) Rennels, R. A.; Maliakal, A. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 421. (c) Clayden, J.; Pink, J. H.; Westlund, N.; Wilson, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8377. (d) Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8640.

### 3.3.2. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de 96

Una evidencia a mayores de la complejación del *n*-BuLi como parte del camino de reacción fue obtenido con el estudio de la litiación del carbamato **96**, un sustrato de mayor capacidad donadora que el éster **95**. Se observó un comportamiento de doble exponencial en la reacción de litiación del carbamato **96** en mezclas de THF/Hex (3:1) a -80 °C (Figura 17).

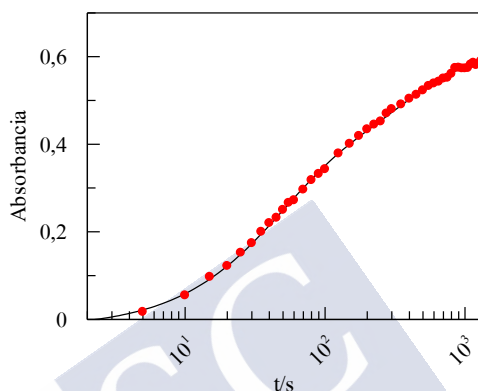


Figura 17. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=330$  nm para la litiación de 96 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) con *n*-BuLi ( $3.87 \times 10^{-2}$  M) en THF/Hex (3:1) a -80 °C. La línea corresponde al ajuste de los datos experimentales a una ecuación de exponencial doble con unas constantes de velocidad  $k_{obs}^{rápida} = (2.30 \pm 0.08) \times 10^{-2} s^{-1}$  y  $k_{obs}^{lenta} = (2.8 \pm 0.1) \times 10^{-3} s^{-1}$ .

Como en el caso anterior, la descomposición del anión puede descartarse por el análisis por RMN de los productos después de parar la reacción.

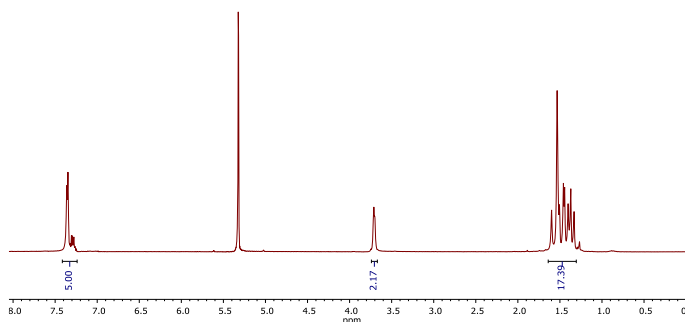


Figura 18. Espectro de RMN de protón de d-82 después de parar la reacción con MeOD.

La comparación de las reacciones de litiación del éster **95** y el carbamato **96** muestra que, al incrementar la capacidad electrodonadora del sustrato, se observa un cambio desde una exponencial simple a una exponencial doble. La alta capacidad electrodonadora del grupo carbamato fortalece la complejación del litio y, por lo tanto, aumenta la velocidad global de la reacción. Esto es consistente con que la reactividad aumenta sobre unas 500 veces al modificar de **95** a **96**, sin importar la cercanía de los valores de  $pK_a$ .<sup>90</sup> Usando una ecuación de doble exponencial fuimos capaces de obtener las constantes de velocidad correspondientes al proceso rápido (precomplejación,  $k_1 = (4.7 \pm 0.1) \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) y al lento (la reacción de transferencia protónica,  $(0.67 \pm 0.09) \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) para el carbamato **96** a diferentes  $[n\text{-BuLi}]$  (Figura 19). Debería notarse que ambas,  $k_1$  y el producto de  $K_1k_2$ , son  $10^2$  veces más grandes para **96** que para d-**95**, debido a la alta capacidad donadora y al efecto isotópico.

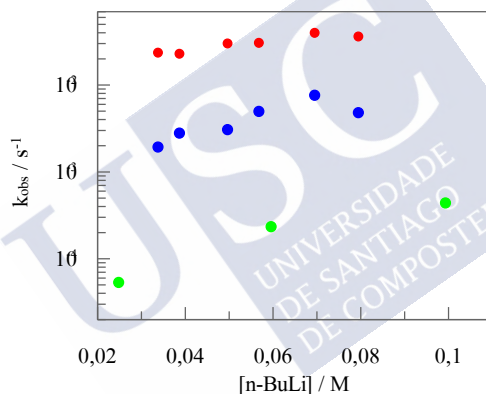


Figura 19. Influencia de  $[n\text{-BuLi}]$  para la litiación de **96** y d-**96** en THF/Hex (3:1) a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . Para la litiación del carbamato **96**, se observó el comportamiento de una doble exponencial con valores experimentales correspondientes a (●) comportamiento de exponencial rápida, y (●) comportamiento de exponencial lenta, (●) Litiación de d-**96**, proceso lento correspondiente a la reacción de transferencia protónica.

### 3.3.3. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS de d-**96**

La litiación del carbamato deuterado d-**96** ha sido estudiada cinéticamente observándose, de nuevo, un comportamiento de doble exponencial. Debido a la sustitución isotópica, la transferencia de d-**96** es más lenta que en el caso del carbamato **96** por lo que se requieren escalas de tiempo mayores. Bajo las condiciones experimentales se confirmó la existencia de dos procesos exponenciales, pero hemos sido incapaces de obtener unos datos precisos para la primera etapa, correspondiente a la complejación del  $n\text{-BuLi}$ .

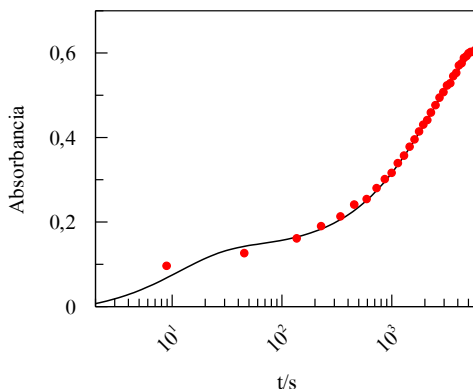


Figura 20. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=345$  nm para la litiación de d-96 ( $5.0 \times 10^{-5}$  M) con *n*-BuLi ( $7.95 \times 10^{-2}$  M) en THF/Hex (3:1) a  $-80$  °C. La línea corresponde al ajuste de los datos experimentales a una ecuación de una exponencial simple con una constante de velocidad  $k_{obs} = (4.4 \pm 0.1) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ . Los datos correspondientes a los 20 primeros segundos se excluyeron en el ajuste y corresponden al proceso rápido de la doble exponencial, pero se trata de un proceso tan rápido que no podemos estudiarlo.

La Figura 19 muestra que las constantes de velocidad observadas para el proceso lento en la litiación del carbamato d-96 permiten obtener el producto  $K_1k_2 = (1.9 \pm 0.1) \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Asumiendo que las constantes de precomplejación no son afectadas prácticamente por la sustitución isotópica, se deriva que el KIE es de  $k_H/k_D = 35$ , siendo similar al obtenido previamente para la litiación de 95/d-95.





## **4. PARTE EXPERIMENTAL**



#### 4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón. Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.<sup>96</sup> Como agentes desecantes se emplearon: Na/benzofenona para THF y CaH<sub>2</sub> para el hexano. La disolución comercial de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) fue adquirida en Aldrich y valorada inmediatamente antes de a su uso.<sup>97</sup> Se valoró con ácido difenilacético que fue secado a 60° C bajo vacío durante 24 horas y guardado en caja seca. Los reactivos y disolvente sensibles al aire y a la humedad fueron manipulados bajo argón utilizando las técnicas estándar de línea de vacío, jeringas y caja seca.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante 14 h, flameado y posterior enfriamiento en corriente argón seco.

El secado de las disoluciones obtenidas tras elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

El 1-feniletanol (**99**) está disponible comercialmente. El cloruro de 2,4,6-triisopropilbenzoilo (**100**)<sup>98</sup> y el cloruro de 2,2,4,4-tetrametil-1,3-oxazolidina-3-carbonilo (**101**)<sup>99</sup> se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.

Para la cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice GF-254 Merck. Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda y también por revelado al calor de la placa cromatográfica, previamente tratada con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico (5%).

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de Merck 60 de grano de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh).

<sup>96</sup> (a) Perrin, D. P.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, 1998; 4ª ed. (b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, 2003; 5ª ed.

<sup>97</sup> Kofron, W. G.; Baclawsky, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

<sup>98</sup> Hintze, F.; Hoppe, D. *Synthesis* **1992**, 1216.

<sup>99</sup> Jones, C.; Waugh, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5086.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco con acetona o una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler HAAKE EK 90.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.47 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesado de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa MNova de la empresa Mestrelab Research, S. L. Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro BRUKER FT-IR IFS-66V o en un MIDAC FT-IR Grams-386 y se reportaron en frecuencias de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ).

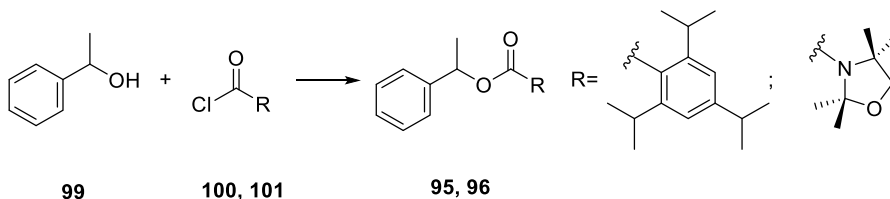
Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof (ESI).

#### 4.1.1. Preparación de las muestras de las cinéticas

Las disoluciones stock 0.015 M de los compuestos indicados en THF fueron preparadas bajo argón. Un matraz de 50 mL de dos bocas equipado con una sonda UV-VIS y un agitador magnético fue flameado y enfriado a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añadió THF seco (o la correspondiente mezcla de THF/Hex) al matraz de reacción, se enfrió a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  y a continuación se añadieron el *n*-BuLi y el sustrato. El volumen final siempre fue de 30 mL. La grabación de los espectros UV-VIS entre 1000 y 200 nm comienza de forma inmediata al experimento (20 scans/min).

Los datos cinéticos fueron grabados mediante el uso del espectrofotómetro Oceans Optics USCB4000 UV/VIS con la sonda T300-RT-UV-BX, que es introducida en un matraz de fondo redondo de dos bocas. El matraz de reacción fue enfriado con una sonda de refrigeración Haake EK90 empleando baños de acetona. Para el análisis de los datos cinéticos, se usó el método de integración, siguiendo la reacción, al menos, cuatro vidas media y se trabajó bajo condiciones de pseudo-primer orden, en el cual las concentraciones de reactivo se mantienen en gran defecto y por lo tanto, manteniendo constante de forma efectiva la [*n*-BuLi] (siempre, al menos, 10 veces mayor que el reactivo). Aplicando el método de aislamiento, se determinó el orden de reacción con respecto al reactivo en defecto. Los datos de la absorbancia con respecto al tiempo fueron ajustado a ecuaciones de velocidad de exponenciales simples y dobles calculando así las constantes de velocidad observadas.

## 4.2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 95 Y 96



Se añadió 1-feniletanol (**99**) (1 mL, 8.28 mmol) a una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 497 mg, 12.43 mmol) en THF (18 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación, la disolución correspondiente al cloruro de carbonilo **100** o **101** (9.94 mmol) en THF (5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C durante 72 horas. La mezcla se vertió sobre una disolución acuosa de HCl 2 M (15 mL) y extrajo con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna.

**Síntesis de 2,4,6-triisopropilbenzoato de feniletilo (95)**

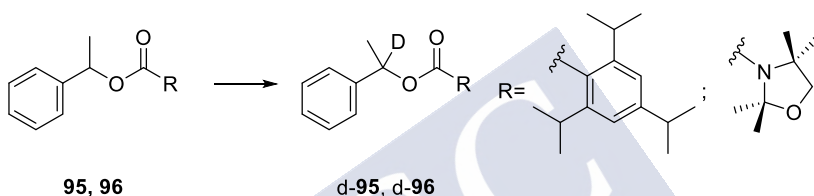
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y usando el cloruro de 2,4,6-triisopropilbenzoilo (**100**)<sup>98</sup> (2.65 g, 9.94 mmol) se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:20) permitiendo obtener el compuesto **95** como un aceite incoloro (2.39 g) con un rendimiento del 82%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.45-7.28 (m, 5H, PhH), 7.00 (s, 2H, PhH), 6.13 (c, *J*=6.6 Hz, 1H, PhCH), 2.88 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 2.73 (hept, *J*=6.9 Hz, 2H, 2xCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64 (d, *J*=6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 170.3 (C=O), 150.9 (C<sub>Ar</sub>), 145.4 (2xC<sub>Ar</sub>), 142.0 (C<sub>Ar</sub>), 131.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.0(2xCH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.1 (2xCH<sub>Ar</sub>), 121.4 (2xCH<sub>Ar</sub>), 73.8 (PhCH), 35.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.8 (2xCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.6 (2xCH<sub>3</sub>), 24.3 (4xCH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>). IR (KBr): 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O); HRMS (ESI): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 375.2297, experimental 375.2299.

**Síntesis de 2,2,4,4-tetrametiloxazolidina-3-carboxilato de feniletilo (96)**

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y usando el cloruro de 2,2,4,4-tetrametil-1,3-oxazolidina-3-carbonilo (**101**)<sup>99</sup> (1.90 g, 9.94 mmol) se obtuvo un residuo que se

purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:8) para obtener el compuesto **96** como un aceite incoloro (2.18 g) con un rendimiento del 95%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rotámeros) δ: 7.36-7.26 (m, 5H, PhH), 5.79 (q, *J*=6.6 Hz, 1H, CH), 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.33 (8 s, 15H, 5xCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rotámeros) δ: 152.5/151.7 (C=O), 143.4/143.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.0(2xCH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 126.5 (2xCH<sub>Ar</sub>), 96.3/95.3 (NCO), 76.9/76.5 (CH<sub>2</sub>), 73.2 (CH), 61.1/60.2 (NCCH<sub>2</sub>), 27.2/27.0 (CH<sub>3</sub>), 25.9/25.8 (CH<sub>3</sub>), 25.7/25.6 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>). IR (KBr): 1698 cm<sup>-1</sup> (C=O). HRMS (ESI): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 300.1573, experimental 300.1571.

### 4.3. DEUTERACIÓN DE LOS COMPUESTOS **95** Y **96**



Se añadió gota a gota una disolución de *n*-BuLi en hexano (1.41 M, 3.55 mL, 5 mmol) sobre una disolución de **95** o **96** (1 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C. Después de 3 horas, se añadió MeOD (0.5 mL) y se retiró el baño a -78 °C cuando el color había desaparecido. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se repartió entre EtOAc (10 mL) y una disolución acuosa de HCl 2 M (10 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna obteniendo el correspondiente compuesto deuterado.

#### Síntesis de 2,4,6-triisopropilbenzoato de fenil-1-[D]etilo (**d-95**)

Siguiendo el procedimiento de deutерación anteriormente descrito usando el compuesto **95** (0.352 g, 1 mmol) se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:20) para obtener el compuesto **d-95** como un aceite incoloro (0.342 g) con un rendimiento del 97%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.45-7.28 (m, 5H, PhH), 7.00 (s, 2H, PhH), 2.88 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 2.73 (hept, *J*=6.9 Hz, 2H, 2xCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 170.3 (C=O), 150.9 (C<sub>Ar</sub>), 145.4 (2x C<sub>Ar</sub>), 142.0

( $C_{Ar}$ ), 131.2 ( $C_{Ar}$ ), 129.0(2x $CH_{Ar}$ ), 128.6 ( $CH_{Ar}$ ), 127.1 (2x $CH_{Ar}$ ), 121.4 (2x $CH_{Ar}$ ), 73.4 (t,  $J$  = 22.4 Hz, CD), 35.1 ( $CH(CH_3)_2$ ), 31.8 (2x $CH(CH_3)_2$ ), 24.6 (2x $CH_3$ ), 24.3 (4x $CH_3$ ), 22.2 ( $CH_3$ ). IR (KBr): 1725  $cm^{-1}$  (C=O); HRMS (ESI): calculado para  $C_{24}H_{31}DO_2Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  376.2357, experimental 376.2360.

#### Síntesis de 2,2,4,4-tetrametiloxazolidina-3-carboxilato de fenil-1-[D]etilo (d-96)

Siguiendo el procedimiento de deutración anteriormente descrito usando el compuesto **96** (0.277 g, 1 mmol) se obtuvo un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , EtOAc-hexano 1:8) para obtener el compuesto d-**96** como un aceite incoloro (0.267 g) con un rendimiento del 96%.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ , rotámeros)  $\delta$ : 7.36-7.25 (m, 5H,  $PhH$ ), 3.71 (s, 2H,  $CH_2$ ), 1.60-1.33 (m, 15H, 5x  $CH_3$ ).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CD_2Cl_2$ , rotámeros)  $\delta$ : 152.5/151.7 (C=O), 143.4/143.3 ( $C_{Ar}$ ), 129.0(2x $CH_{Ar}$ ), 128.0 ( $CH_{Ar}$ ), 126.5 (2x $CH_{Ar}$ ), 96.3/95.3 (NCO), 76.9/76.5 ( $CH_2$ ), 72.8 (t,  $J$  = 22.9 Hz, CD), 61.1/60.2 (NCCH $_2$ ), 27.2/27.0 ( $CH_3$ ), 25.9/25.8 ( $CH_3$ ), 25.7/25.6 ( $CH_3$ ), 24.5 ( $CH_3$ ), 23.0 ( $CH_3$ ). IR (KBr): 1697  $cm^{-1}$  (C=O). HRMS (ESI): calculado para  $C_{16}H_{22}DNO_3Na$  [ $M+Na$ ] $^+$  301.1633, experimental 301.1633.





**PARTE II**  
**ESTUDIO DE LITIACIONES EN DERIVADOS DE PIRROL**  
**CON LDA**







## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1. DIISOPROPILAMIDURO DE LITIO (LDA)

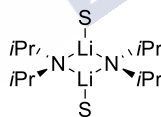
El diisopropilamiduro de litio es una base fuerte, con un valor de  $pK_a = 35.7$ . Debido al impedimento que adquiere al tener dos grupos isopropilos, tiene una naturaleza no nucleofílica. Se trata de un compuesto polar, con buena solubilidad en disolventes orgánicos no polares, formando diferentes tipos de agregados dependiendo de la naturaleza del disolvente, temperatura, etc. Debido a todas estas características, el LDA juega un importante papel en síntesis orgánica, siendo la base elegida para un amplio rango de desprotonaciones,<sup>9,100</sup> siendo la primera realizada en los años 50 por Hamell y Levine.<sup>101</sup>

### 1.1.1. Estructura del LDA

El LDA se trata de una plantilla ideal para el estudio de la reactividad de los organolíticos. Hasta ahora se conoce que tiene la capacidad para equilibrarse entre dos estructuras diferentes: dímero y monómero. Como cualquier organolítico, la estructura del LDA varía en función de cuatro parámetros anteriormente citados: disolvente, presencia de agentes desagregantes, temperatura y concentración.

#### 1.1.1.1. Tipo de disolvente

Hasta el momento, se conoce que el LDA existe como una única estructura observable en todos los disolventes monofuncionales: dímero disolvatado.<sup>102</sup>



102

S= THF, n-BuOMe, R<sub>2</sub>O,  
Me<sub>2</sub>NEt, HMPA, DMPU

Figura 21. Dímero disolvatado por disolventes monofuncionales

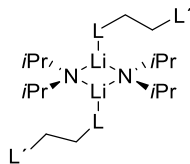
<sup>100</sup> Bakker, W. I. I.; Wong, P. L.; Snieckus, V.; Warrington, J. M.; Barriault, L. in *e-EROS* (Ed.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **2004**.

<sup>101</sup> Hamell, M.; Levine, R., *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 162.

<sup>102</sup> (a) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227; (b) Gregory, K.; Schleyer, P. von R.; Snaith, R. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47; (c) Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751; (d) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567; (e) Rutherford, J. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 199; (f) Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9198; (g) Galiano-Roth, A. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6772; (h) Bernstein, M. P.; Romesberg, F. E.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B.; Liu, Q.-Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100; (i) Kim, Y.-J.; Bernstein, M. P.; Galiano-Roth, A. S.; Romesberg, F. E.; Williard, P. G.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4435; (j) Williard, P. G.; Salvino, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1.

### 1.1.1.2. Presencia de agentes desagregantes

En presencia de la mayoría de los agentes complejantes, el estado de agregación del LDA no se ve modificado.<sup>102d,102h</sup>

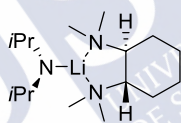


103

L=L'=OMe (DME), NMe<sub>2</sub> (TMEDA),  
L=OMe, L'=NMe<sub>2</sub>, L=OR, L'=NR'<sub>2</sub>

Figura 22. Dímero disolvatado con complejos quelato.

Este tipo de ligandos permiten que se formen dímeros disolvatados isoestructurales con la notable excepción del monómero solvatado con TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametilciclohexanodiamina).<sup>102d</sup> Se trata de una diamina muy utilizada por su mayor capacidad de coordinación.



104

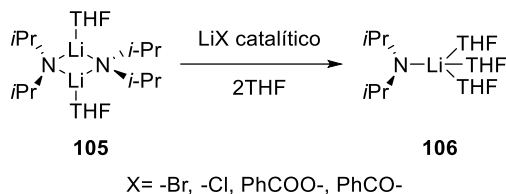
Figura 23. Monómero monosolvatado con TMEDA.

### 1.1.1.3. Presencia de sales de litio

La presencia de sales de litio (LiCl, LiBr, PhCOOLi y PhOLi) cataliza el intercambio dímero-monómero del LDA. De ser ésta la etapa limitante, este hecho se traduce en un aumento de la velocidad de reacción. A principios del siglo XXI, Collum<sup>103</sup> estudió la influencia de algunas sales viendo que el LiCl es la sal más eficiente, llegando a aumentar trescientas veces la constante de velocidad en reacciones de ortolición. Se trata de un hecho evidenciado en pocas ocasiones debido a que se observa únicamente cuando la etapa de desagregación es la

<sup>103</sup> Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Singh, K. J.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2231.

limitante. El grupo de Collum<sup>104</sup> ha visto que este intercambio ocurre a unas velocidades medibles en THF por debajo de los -78 °C.



Esquema 35. Desagregación del dímero de LDA en presencia de sales.

#### 1.1.1.4. Temperatura

Una de las nociones más extendidas de los compuestos organolíticos es que los agregados se disocian a monómeros antes de reaccionar con el sustrato. Sin embargo, al contrario de lo que cabía esperar, en el caso del LDA prevalecen las reacciones basadas en el dímero. Por lo que se sabe, algunas reacciones a temperaturas altas proceden mediante una estructura de transición basada en un monómero, mientras que a temperaturas bajas las reacciones correspondientes ocurren más rápido debido a una estructura de transición basada en un dímero.

#### 1.1.1.5. Concentración

La concentración de RLi también puede ser determinante. Aunque parece evidente que el exceso del reactivo organolítico facilitaría la reacción, esto no es necesariamente cierto. La reacción puede no verse afectada o incluso inhibida por exceso de este.

### 1.1.2. Determinación de la estructura del LDA

Los primeros métodos que se utilizaron para determinar las estructuras de los compuestos organolíticos y amiduros de litio se basaban en la medida de las propiedades coligativas de las disoluciones de dichos compuestos: crioscopia,<sup>105</sup> ebulloscopia y medidas de presión de vapor,<sup>71</sup> principalmente. Estas medidas concluían que en una disolución de LDA en THF 0.05-0.10 M a -108 °C contiene concentraciones de estructuras diméricas y monoméricas.

Estos métodos vieron limitada su aplicación debido al rango de concentraciones y temperaturas en los que operan. Por ello, y debido a la gran influencia que tiene la estructura

<sup>104</sup> Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Ma, Y.; Viciu, M. S.; Faggin, M. F.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4214.

<sup>105</sup> Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1972.

sobre la reactividad y la estereoselectividad de las reacciones en que participan compuestos orgánicos, se desarrollaron nuevas técnicas de análisis estructural y hoy en día se emplean diferentes métodos para determinar las estructuras de compuestos organolíticos tanto en disolución como en estado sólido.

#### 1.1.2.1. Determinación de la estructura del LDA mediante difracción de rayos X

La difracción de rayos X es un método muy útil para conocer la estructura de un amiduro de litio en estado sólido. El principal inconveniente que presenta este método es que no siempre se pueden conseguir cristales adecuados. Además, la estructura de un compuesto en estado sólido no tiene por qué coincidir con la de dicho compuesto en disolución, y esta última es la más interesante desde el punto de vista de la reactividad de estos compuestos. Por ejemplo, el grupo de Collum estableció mediante la técnica de RMN de  $^6\text{Li}$  y  $^{15}\text{N}$  que el LDA en THF se presenta como dímero  $(\text{LDA-THF})_2$ .<sup>88a</sup> En cambio, si se prepara en hexano, en el cual tiende a precipitar y se añade TMEDA, se obtiene una estructura cristalina que no muestra complejación. Se confirma una gran diferencia estructural ya que la estructura del LDA cristalino es un polímero con ensamblaje helicoidal.<sup>106</sup> El hecho de que existan estas diferencias estructurales tan significativas obliga a realizar estudios en disolución y en condiciones sintéticamente útiles para poder interpretar los mecanismos en los que intervienen especies organolíticas. Para ello, se han empleado otras técnicas como la espectroscopia UV-VIS y RMN.

#### 1.1.2.2. Determinación de la estructura del LDA mediante RMN

Mediante estudios de espectroscopia de RMN de  $^6\text{Li}$  y  $^{15}\text{N}$  con LDA doblemente marcada, el grupo de Collum<sup>107</sup> investigó la estructura en disolución del LDA mostrando resultados acordes a un agregado cíclico más que a una estructura monomérica, observando a bajas temperaturas la multiplicidad de las señales correspondientes.

---

<sup>106</sup> Barnett, N. D. R.; Mulvey, R. E.; Clegg, W. O'Neil, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8187.

<sup>107</sup> Galiano-Roth, A. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6772.

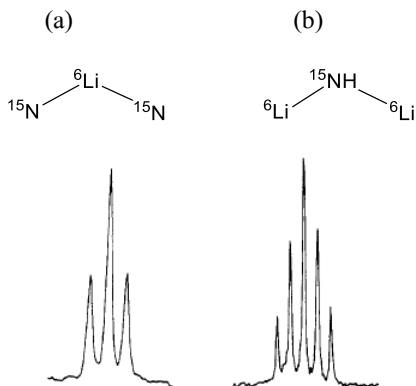


Figura 24. Espectros de  ${}^6\text{Li}$  y  ${}^{15}\text{N}$ -RMN realizados a  $-90\text{ }^\circ\text{C}$  en disoluciones de tolueno- $d_8$  con  $[{}^6\text{Li}{}^{15}\text{N}]\text{LDA}$ . (a) Espectro de  ${}^6\text{Li}$ -RMN, (b) espectro de  ${}^{15}\text{N}$ -RMN.

### 1.1.2.3. Determinación de la estructura del LDA mediante espectroscopia UV-VIS

Algunos principios de solvatación y agregación han surgido a partir de estudios cinéticos debido a que los órdenes de reacción en los reactivos organolíticos indican el cambio en el estado de agregación reflejado en el estado de transición que limita la velocidad.<sup>108</sup> Por lo tanto, una dependencia de medio orden de la concentración de LDA ( $k_{obs} \propto [\text{LDA}]^{1/2}$ , Figura 25,  $a = 1/2$ ) indica que el monómero (la mitad del dímero) es el que reacciona. Por el contrario, una dependencia de primer orden ( $k_{obs} \propto [\text{LDA}]^1$ , Figura 25,  $a = 1$ ) implica un mecanismo basado en un dímero. Con la información que se obtiene de estos resultados, con las analogías a estructuras en estado sólido y amplios estudios computacionales se llega a las correspondientes estructuras de transición.

<sup>108</sup> (a) Wardell, J. L. Alkali Metals in *Comprehensive Organometallic Chemistry I*, Abel, E. W.; Stone, F.G. A.; Wilkinson, G. Pergamon, New York, **1982**, pp 43; (b) *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions I-II*, Szwarc, M., Wiley, New York, **1972**.

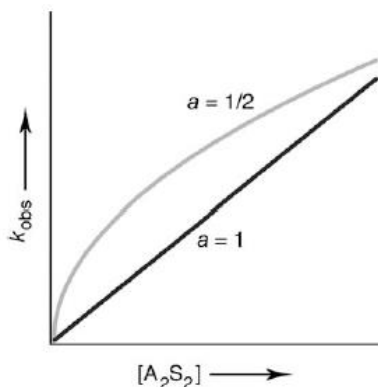


Figura 25. Gráfica de  $k_{\text{obs}}$  frente a la concentración de LDA  $[A_2S_2]$  mostrando sus órdenes de reacción.

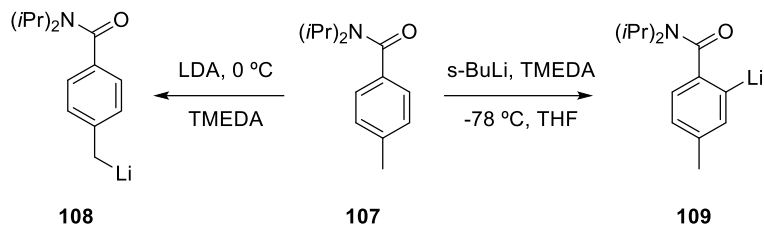
Esto ocurre en el caso anterior,<sup>107</sup> en el cual mediante RMN vieron como los resultados eran consistentes con un dímero disolvatado, mientras que al realizar un análisis cinético llegaron a concluir que se produce una disociación del dímero del LDA disolvatado a un monómero, lo cual es invisible en el RMN.

### 1.1.3. Reactividad del LDA

Hamell y Levine<sup>101</sup> fueron los primeros en utilizar LDA con el propósito de generar un enolato, como ya se comentó anteriormente. El LDA es, indudablemente, la primera opción como base para la formación de enolatos, particularmente los menos sustituidos, excepto en el caso de enolatos de aldehídos, los cuales son muy reactivos provocando una condensación aldólica. Estos enolatos de litio pueden ser usados en un amplio espectro de reacciones incluyendo alquilaciones, acilaciones, transmetalaciones a otro enolato metalado útil sintéticamente, reagrupamientos, etc. Por otro lado, una de sus funciones más utilizadas es la de desprotonación en compuestos aromáticos y heteroaromáticos.

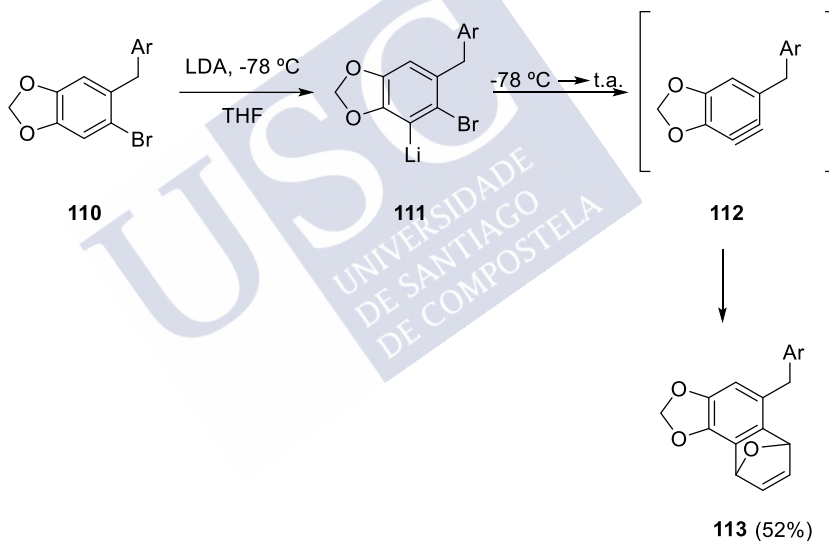
#### 1.1.3.1. Compuestos aromáticos

La capacidad del LDA a la hora de desprotonar sustratos aromáticos está condicionada a su insuficiente basicidad en comparación con algunos organolíticos, dando desprotonaciones laterales selectivas que, en algunos casos, se pueden complementar con procesos de *orto*-metalación (Esquema 36).



Esquema 36. Regioselectividad de DoM con diferentes reactivos organolíticos. HMPA= Hexametilfosforamida, TMEDA= N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina.

La utilidad del LDA en la conversión de bromobencenos en bencinos es de considerable valor sintético. De forma que la desprotonación a baja temperatura de bromuros de arílicos seguida de una subida de temperatura a t.a. da lugar a un bencino que en presencia de furano da la formación de cicloaductos (Esquema 37).<sup>109</sup>

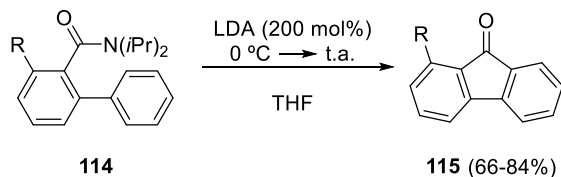


Esquema 37. Formación de cicloaductos a través de bencinos mediante la desprotonación de bromobencenos con LDA.

Las metalaciones remotas de biarilos proporcionan una síntesis general de fluorenonas sustituidas (Esquema 38).<sup>110</sup>

<sup>109</sup> Jung, M. E.; Lowen, G. T., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5319.

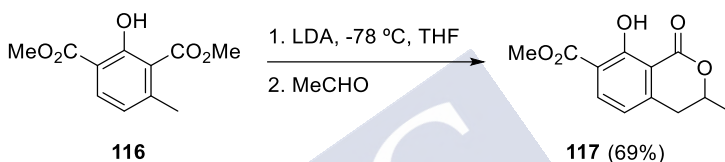
<sup>110</sup> Fu, J. M.; Zhao, B. P.; Sharp, M. J.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1683.



Esquema 38. Síntesis general de fluorenonas.

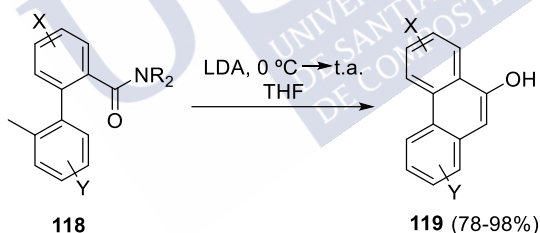
### 1.1.3.2. Litiaciones laterales

Los ácidos *o*-toluénicos,<sup>111</sup> ésteres (**116**)<sup>112</sup> y amidas<sup>113</sup> tratados con LDA sirven de intermedios en las extensiones de cadena y anelaciones de heterociclos.



Esquema 39. Anelación del compuesto 116 con LDA.

La litiación lateral remota de biarilcarboxamidas sustituidas constituye una síntesis general regioespecífica de 9-fenantroles (Esquema 40).<sup>114</sup>



Esquema 40. Formación de 9-fenantroles a partir de biarilcarboxamidas.

Un caso característico es el del *o*-metilbenzonitrilo que al ser tratado con LDA da como compuesto litiado un intermedio que al subir la temperatura se transforma en el indol, Esquema 41.<sup>115</sup>

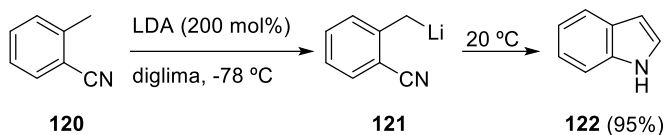
<sup>111</sup> Creger, P. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1396.

<sup>112</sup> Kraus, G. A., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 201.

<sup>113</sup> Clark, R. D.; Jahangir, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5378.

<sup>114</sup> (a) Sharp, M. J.; Cheng, W.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5093. (b) Fu, J.; Sharp, M. J.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5459. (c) Fu, J.; Zhao, B.; Sharp, M. J.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1683.

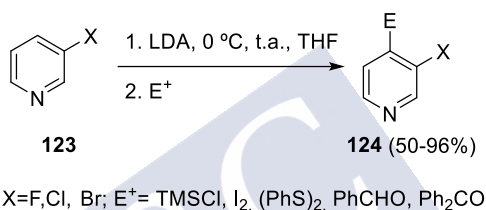
<sup>115</sup> Ito, Y.; Kobayashi, K.; Saegusa, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3532.



Esquema 41. Formación del indol 122.

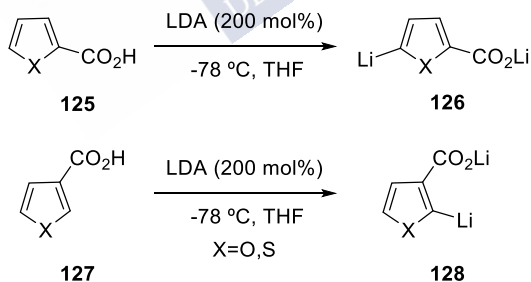
### 1.1.3.3. Heteroaromáticos

El LDA es utilizado como base para la ortometalación directa de piridinas<sup>116</sup> y, de forma menos extendida, pirimidinas.<sup>117</sup> Diversas halopiridinas pueden ser litiadas en la posición orto al sustituyente halogenuro y atrapadas con varios electrófilos (Esquema 42).



Esquema 42. Atrapado de halopiridinas litiadas en posición orto con diferentes electrófilos.

Los ácidos furan- y tiofencarboxílicos litiados (Esquema 43),<sup>118,119</sup> indoles (Esquema 44)<sup>120</sup>, ácidos indol-3-carboxílicos,<sup>121</sup> ácidos benzofurancarboxílicos<sup>122</sup> sirven para la síntesis de productos heteroaromáticos.



Esquema 43. Litiación de furanos y tiofenos sustituidos.

<sup>116</sup> Marsais, F.; Trécourt, F.; Bréant, P.; Quéguiner, G., *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 81.

<sup>117</sup> Plé, N.; Turck, A.; Martin, P.; Barbey, S.; Quéguiner, G., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1605.

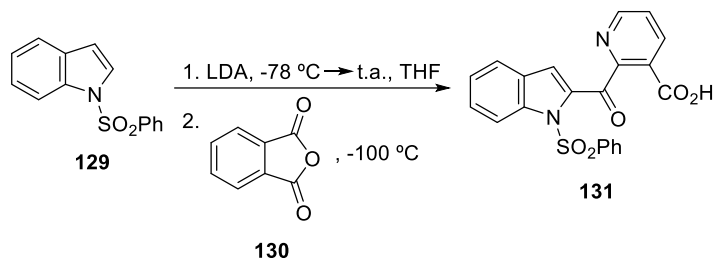
<sup>118</sup> Knight, D. W.; Nott, A. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1125.

<sup>119</sup> Knight, D. W.; Nott, A. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 791.

<sup>120</sup> Gribble, G.W.; Fletcher, G. L.; Ketcha, D. M.; Rajopadhye, M., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3264.

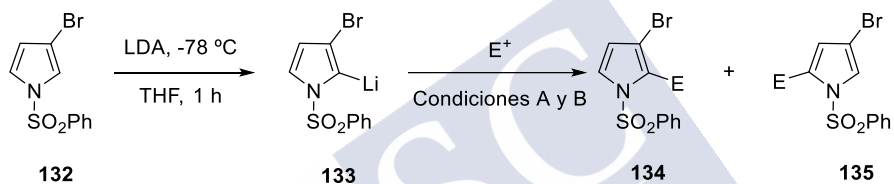
<sup>121</sup> Buttery, C. D.; Jones, R. G.; Knight, D. W., *Synlett* **1991**, 315.

<sup>122</sup> Buttery, C. D.; Knight, D. W.; Nott, A. P., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4127.



Esquema 44. Litiación y posterior atrapado del indol 129.

Otro caso particular es el del pirrol protegido **132** tratado con LDA a bajas temperaturas que puede ser funcionalizado regioselectivamente dependiendo de la reactividad del electrófilo.<sup>123</sup>



Esquema 45. Litiación selectiva de 132 seguida de atrapado con electrófilos.

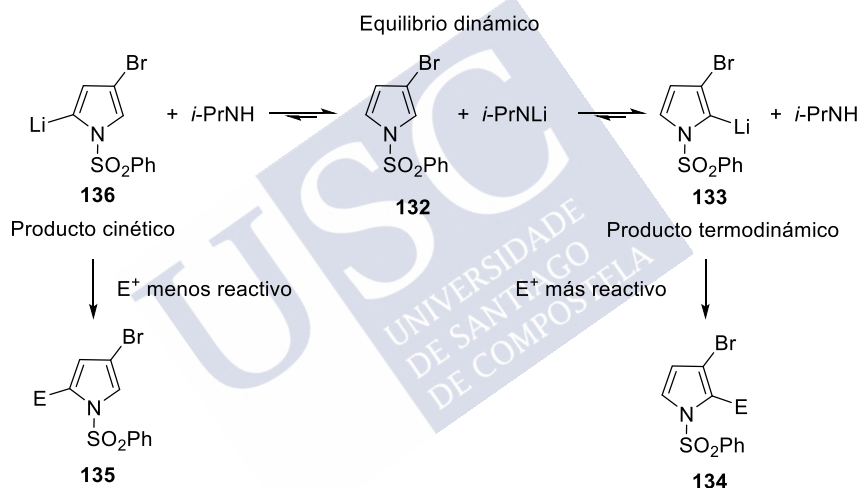
<sup>123</sup> Iwao, M.; Sudo, E.; Takeshi, O.; Fukuda, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2734.



## **2. OBJETIVOS**



EL LDA es, como ya hemos comentado, la base elegida para un amplio rango de reacciones de formación de enolatos, de desprotonación, etc. Dentro del gran abanico de desprotonaciones que puede llevar a cabo, las litiaciones dirigidas en compuestos heteroaromáticos han sido estudiadas en diversas ocasiones.<sup>116-123</sup> Estos estudios se han enfocado mayoritariamente en la reactividad del sistema y, en menor medida, en el camino mecanístico. Este es el caso del trabajo publicado por el grupo de Iwao,<sup>123</sup> en el cual obtienen pirroles sustituidos regioselectivamente dependiendo de la reactividad del electrófilo. A posteriori, realizaron un breve estudio mecanístico en el que vieron como a partir del pirrol litiado en la posición 5 en presencia de *i*-PrNH se producía un equilibrio dinámico entre las dos posiciones  $\alpha$  al nitrógeno proponiendo el siguiente esquema.



Esquema 46. Litiación dirigida del 132 con LDA generando un equilibrio dinámico en las especies litiadas en 2 y en 5.

Hasta ahora la alta reactividad del LDA en THF ha limitado el número de investigaciones sobre estos sistemas. Los espectrofotómetros convencionales no permiten en muchos casos el seguimiento de este tipo de reacciones, las cuales exigen temperaturas de trabajo muy bajas para evitar la interacción entre el amiduro de litio/organolítico y el disolvente. Como objetivo de esta segunda parte de la tesis doctoral, nos propusimos abordar con mayor profundidad el mecanismo del sistema descrito anteriormente haciendo uso del sistema de espectroscopía UV-VIS, que hemos utilizado para el caso del *n*-BuLi, contrastando los resultados experimentales con datos obtenidos a partir de experimentos de <sup>1</sup>H-RMN.



### **3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**





De acuerdo con los objetivos planteados para este apartado de la Tesis Doctoral, se decidió investigar la litiación en posición  $\alpha$  al nitrógeno del pirrol **132** mediante el uso de RMN de protón y espectroscopía UV-VIS. El principal objetivo de este estudio es conocer en mayor profundidad el equilibrio dinámico que se forma entre las dos especies litiadas, algo que no se consigue mediante el atrapado de estas especies.

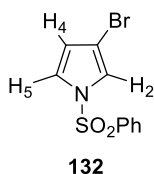


Figura 26. Pirrol objeto de estudio.

### 3.1. Estudio por RMN de la litiación del pirrol **132**

#### 3.1.1. Análisis de productos

La reacción de desprotonación del pirrol **132** se siguió, en primer lugar, mediante la técnica de RMN de protón. Siguiendo las condiciones del artículo de Iwao,<sup>123</sup> comprobamos la regioselectividad del sistema utilizando algún electrófilo muy reactivo, en este caso, MeOD. Sobre una disolución de LDA (120 mol%) se añadió una disolución de **132** (0.35 mmoles) en THF (3.5 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y, después de agitar durante 1 hora, la reacción se paró por adición de MeOD.

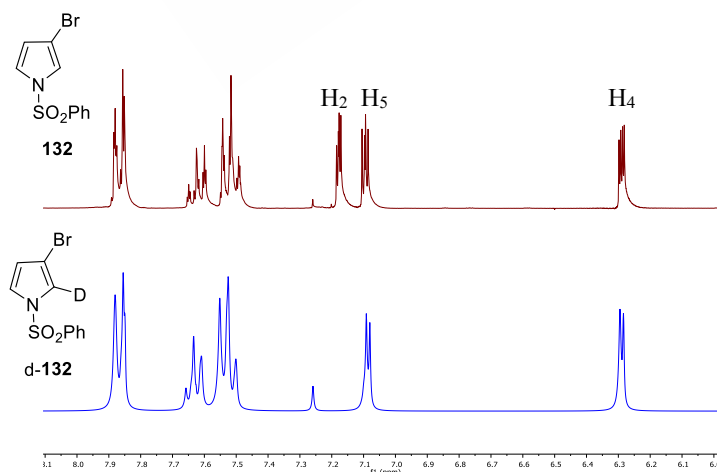
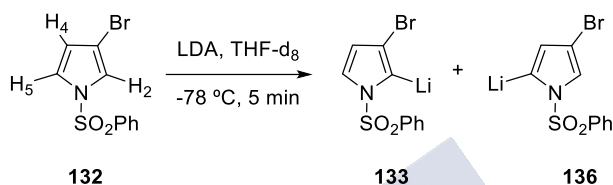


Figura 27. Espectros de RMN de protón de compuesto **132** (superior,  $\rightarrow$ ) y del d-**132** (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CDCl}_3$  a t.a.

Tal y como está descrito en el artículo, se observó la desaparición completa de la señal del protón de la posición 2 ( $\delta = 7.18$  ppm) por  $^1\text{H}$ -RMN.

### 3.1.2. Estudio *in situ* de la desprotonación del pirrol **132**

La desprotonación del pirrol **132** se siguió mediante RMN de protón para ver las especies litiadas correspondientes al equilibrio. Para ello, se preparó una disolución de LDA (120 mol%) en THF- $d_8$  en un tubo Young. A continuación, se añadió **132** en THF- $d_8$  a  $-78$  °C.



Esquema 47. Reacción de desprotonación del XX con LDA en THF- $d_8$  a  $-78$  °C.

En la Figura 28, se muestran los espectros del pirrol de partida en THF- $d_8$  (superior) y de la reacción de desprotonación con una cantidad equimolar de LDA transcurridos pocos minutos (inferior). El *N*-fenilsulfonil-3-bromopirrol muestra la señal debida al H de la posición 4 como un doblete a  $\delta=6.46$  ppm ( $J = 3.4$  Hz) y el H de la posición 5 como un triplete a  $\delta=7.41$  ppm ( $J = 2.9$  Hz). En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción, se observó una conversión parcial del producto de partida hacia la formación de dos juegos de señales de distinta intensidad perfectamente distinguibles. Aparentemente, estas señales correspondientes a la zona del pirrol, se desplazan a campo alto coincidiendo con el comportamiento de una especie litiada. Estos dos juegos de señales (**a** y **b**) se observan a un desplazamiento de  $\delta$  7.23 y 5.85 ppm (minoritario) y  $\delta$  7.16 y 6.08 ppm.

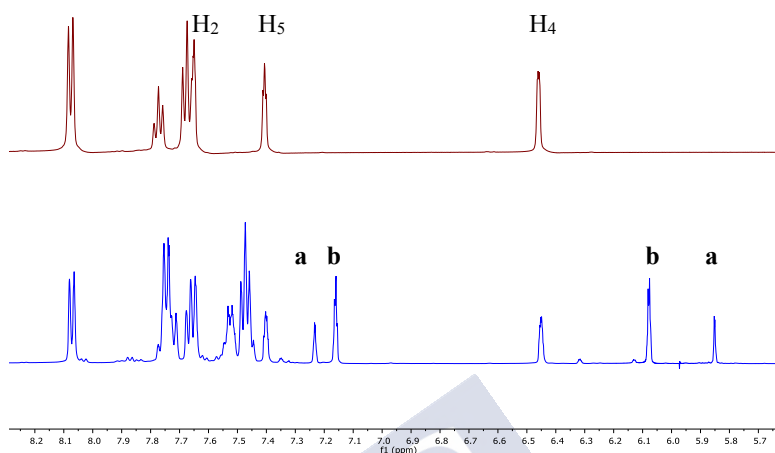


Figura 28. Espectros de RMN de protón del pirrol 132 (superior, -) y del pirrol 132 con 120 mol% de LDA (inferior, -) en  $\text{THF-d}_8$  a  $-78^\circ\text{C}$ .

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  parece indicar la evidencia de la existencia de dos especies litiadas, una en la posición 2 (termodinámica) y otra en la posición 5 (cinética). Para confirmar la existencia de estos intermedios, pasamos a realizar experimentos de NOE a los protones en 4 de cada especie. En la Figura 29, se observa como la señal a 6.08 ppm se correlaciona con la señal de protón a 7.23 ppm indicando que se trata de la especie litiada en la posición 2, lo cual concordaría con el compuesto termodinámico y el más abundante.

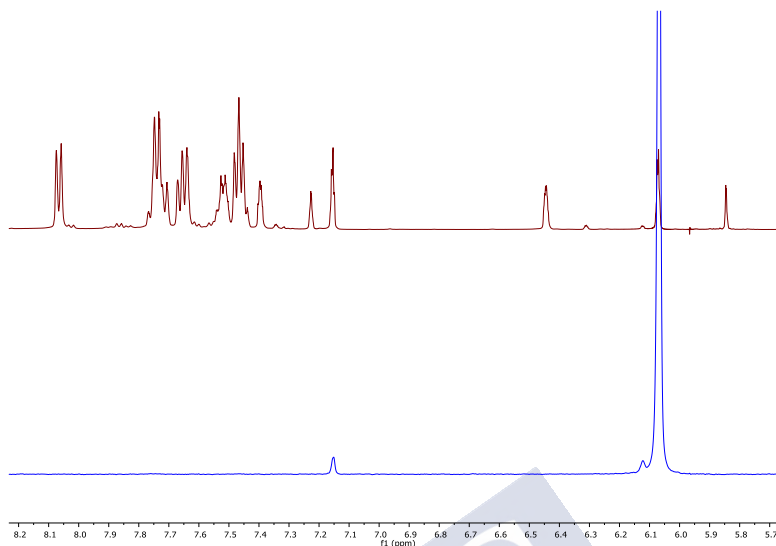


Figura 29. Espectro del experimento NOE al irradiar la señal a  $\delta = 6.08$  ppm (inferior,-) en THF- $d_6$  a  $-78$  °C.

Para el otro juego de señales,  $\delta = 7.23$  y  $5.85$  ppm, en el experimento NOE no se ve correlación alguna.

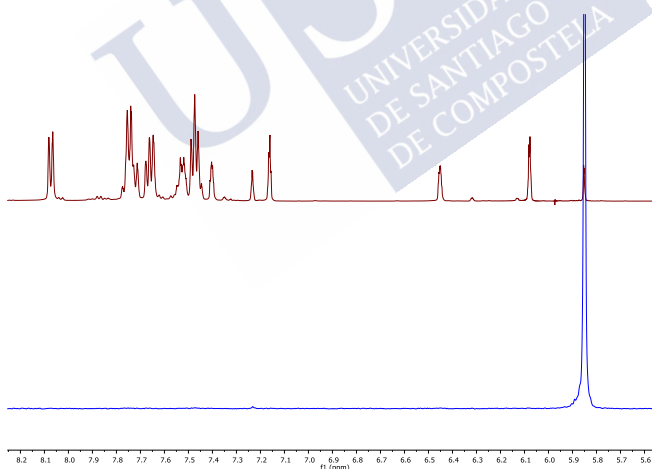


Figura 30. Espectro del experimento NOE al irradiar la señal a  $\delta = 5.85$  ppm (inferior,-) en THF- $d_6$  a  $-78$  °C.

La ausencia de correlación no sirve como un dato definitivo para indicar la existencia de la especie litiada en la posición 5, es por esto que pasamos a estudiarlas por separado.

### 3.1.3. Estudio *in situ* del intermedio litiado en **2**

Debido a la litiación parcial del producto de partida al utilizar 120 mol% de LDA, se decidió repetir la reacción con un mayor exceso de LDA buscando una conversión total al producto litiado. Para ello, en un tubo de RMN bajo atmósfera de argón preparamos una disolución de LDA (200 mol%) en THF- $d_8$ , a la que se añadió una disolución del **132** ( $8.4 \times 10^{-2}$  mmol) en THF- $d_8$ .

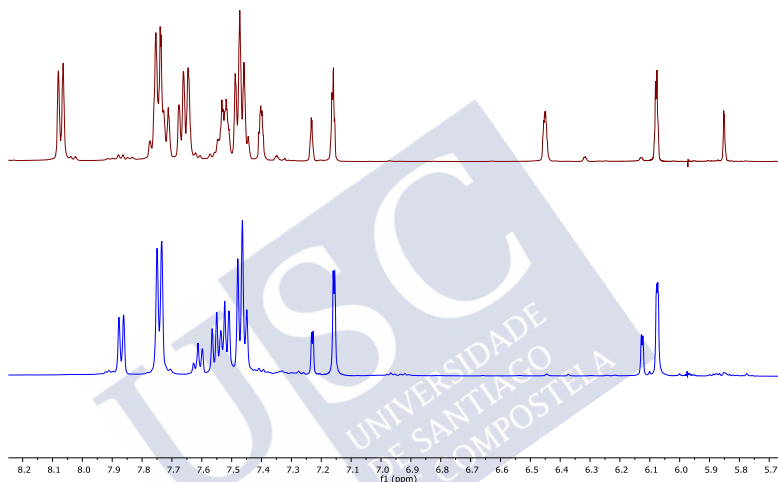


Figura 31. Espectros de RMN de protón del pirrol **132** con 120 mol% de LDA (superior,-) y con 200 mol% de LDA (inferior,-) en THF- $d_8$  a  $-78$  °C.

En la Figura 31, se muestra la conversión completa del pirrol **132** hacia la formación de dos compuestos, siendo uno de ellos el litiado en la posición 2. Se probó a ver el avance de la reacción subiendo la temperatura de la mezcla  $0$  °C, Figura 32. En lugar de eso, se ve como los dos juegos de señales coalescen en una sola. Al bajar de nuevo la temperatura, las señales se vuelven a separar.

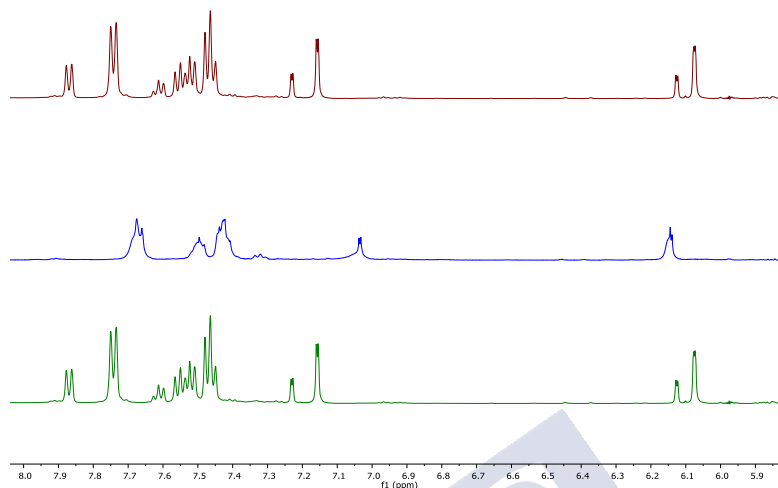


Figura 32. Espectros de RMN de protón del pirrol 132 con 200 mo% de LDA en THF- $d_8$  a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (superior,-), a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (medio,-) y de nuevo a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (inferior,-).

Estos resultados indican un intercambio entre dos especies que se vuelve lo suficientemente lento a bajas temperaturas como para ver cada especie independiente. Esto puede ser debido a la formación de distintos agregados entre el compuesto y el LDA, pudiendo darse dímeros homosolvatados, heterosolvatados o monómeros. De forma complementaria, se decidió realizar experimentos NOE para ver la correlación de los dos juegos de señales centrándonos, de nuevo, en el protón en posición 4.

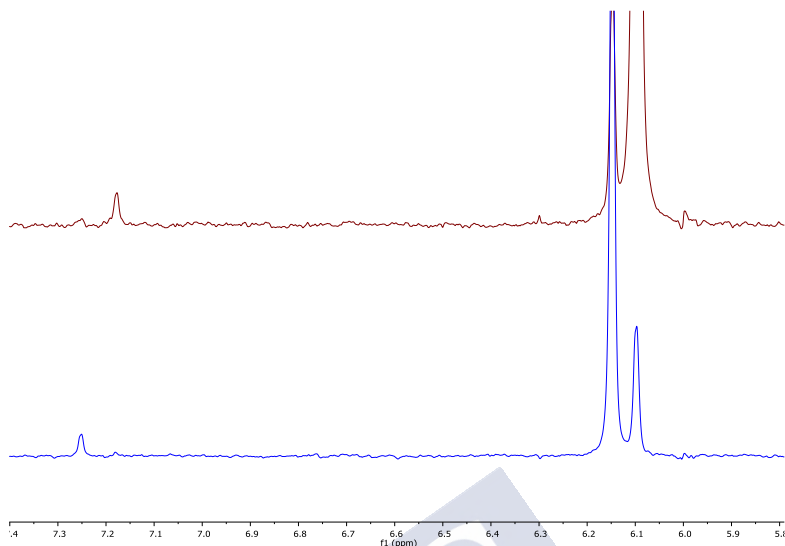


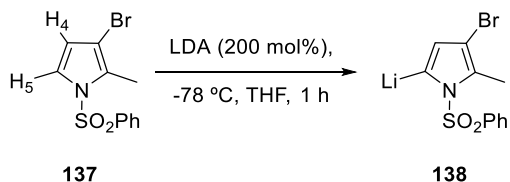
Figura 33. Espectros del experimento NOE al irradiar las señales a  $\delta = 6.10$  ppm (superior,-) y  $\delta = 6.15$  (inferior,-) en THF- $d_8$  a  $-78$  °C.

Al irradiar las señales a  $\delta = 6.10$  y  $6.15$  ppm se observa que se correlacionan con las que aparecen a  $\delta = 7.18$  y  $7.25$  ppm, respectivamente, lo que corrobora la suposición de se trata de dos especies litiadas en la posición 2.

### 3.2. Estudio por RMN de la litiación del pirrol **137**

Debido a que la ausencia de NOE no tiene por qué ser una evidencia de la formación del compuesto litiado en la posición 5, se estudió la formación de un anión similar a partir de un pirrol con la posición 2 bloqueada, **137**. Para ello se trató el pirrol **132** con LDA a  $-78$  °C y se atrapó el anión de la posición 2 con MeI.

La desprotonación del pirrol **137** se realizó con LDA (200 mol%) en THF- $d_8$  y se siguió mediante RMN de protón a  $-78$  °C.



Esquema 48. Desprotonación del pirrol **137** en la posición 5.

En la Figura 34, se muestran los espectros del *N*-fenilsulfonyl-3-bromo-2-metilpirrol (**137**) en THF- $d_8$  (izquierda-superior) y de la reacción de desprotonación transcurridos 30 minutos (izquierda-inferior). De nuevo, la conversión es total, en este caso, en un único producto. La señal a  $\delta=6.43$  ppm que corresponde al protón de la posición 4 del pirrol metilado se desplaza a  $\delta=5.86$  ppm al desprotonar con LDA, de la misma forma que la señal del pirrol de partida **132** se desplazaba de  $\delta=6.45$  ppm a  $\delta=5.85$  ppm. Este resultado parece indicar que, efectivamente, la especie formada es el intermedio litiado en 5.

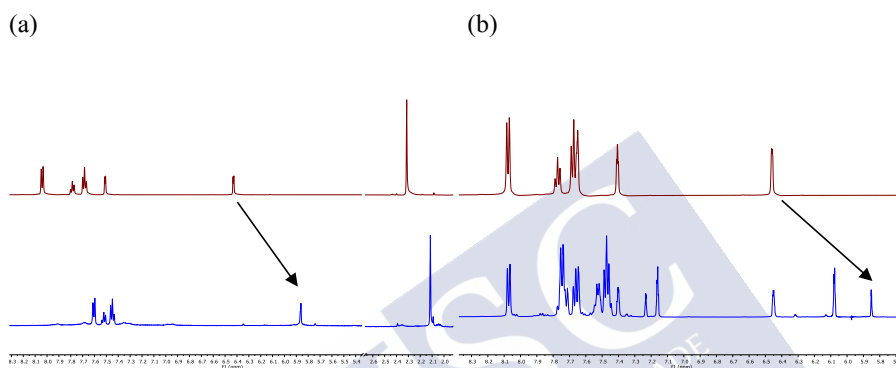


Figura 34. (a) Espectros de RMN de protón del pirrol metilado **137** (superior, -) y del pirrol **137** con 200 mol% de LDA (inferior, -) en THF- $d_8$  a  $-78$  °C. (b) Espectros de RMN de protón del pirrol **132** (superior, -) y del pirrol **132** con 120 mol% de LDA (inferior, -) en THF- $d_8$  a  $-78$  °C.

### 3.3. Estudio cinético mediante espectroscopía UV-VIS y RMN del pirrol **132**

La idea inicial al afrontar el estudio mecanístico vía UV-VIS es conocer las velocidades de formación y descomposición de los compuestos litiados en equilibrio. Se preparó una disolución de LDA en una mezcla de THF:Hex (9:1) en un matraz de fondo redondo de dos bocas al cual se añadió **132** ( $2 \times 10^{-3}$  M) a  $-78$  °C. En la Figura 35, se observa la evolución de una banda de absorbancia con un máximo en torno a 330 nm.

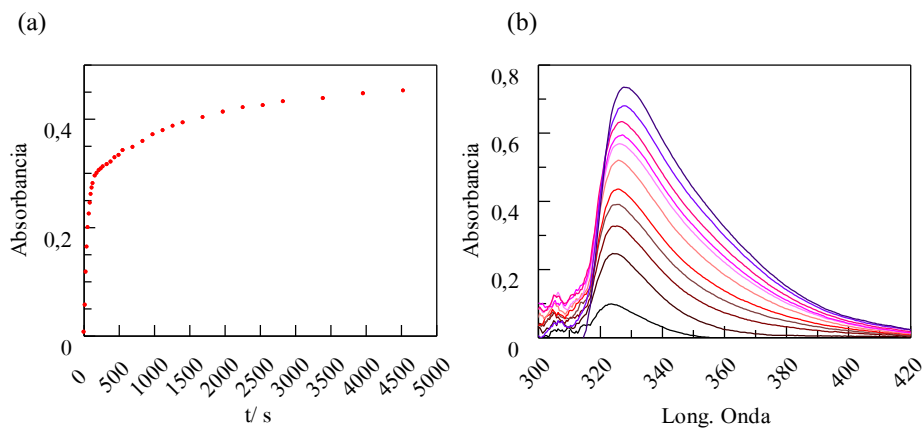


Figura 35. (a) Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=350$  nm) para la reacción de 132 ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) con LDA (0.021 M) en THF/Hex (9:1) a  $-78$  °C, (b) Espectros UV-VIS de la reacción de litiación desde  $t=0$ .

El perfil cinético no parece ajustarse a una exponencial simple, lo cual podría hacer pensar que el equilibrio es lo suficientemente lento como para ver las velocidades de formación de cada especie, pero no está del todo claro que cantidad de procesos estamos observando. Al realizar varios experimentos modificando la [LDA] obtuvimos unos perfiles cinéticos que parecen ajustarse a una dependencia lineal por parte de la constante de formación del intermedio cinético con respecto a la [LDA], Figura 36.

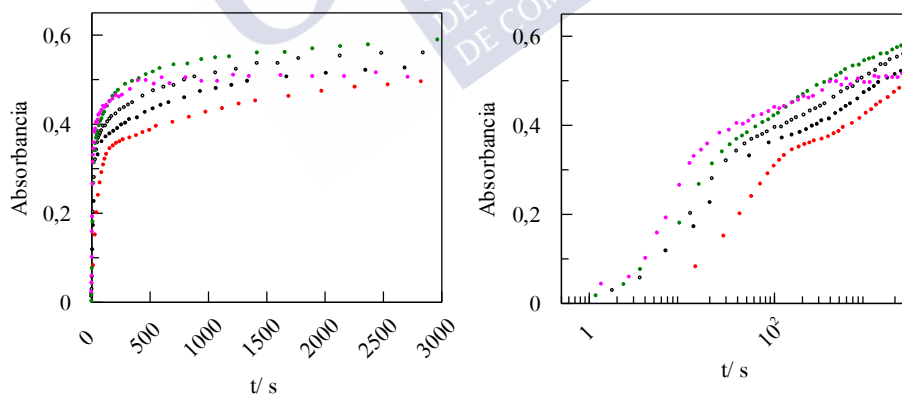


Figura 36. Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda = 350$  nm) para la reacción de 132 ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) con diferentes concentraciones LDA [0.168 (●), 0.1 M (●),  $6.30 \times 10^{-2}$  M (○),  $4.20 \times 10^{-2}$  M (●),  $2.10 \times 10^{-2}$  M (●)] en THF/Hex (9:1) a  $-78$  °C.

A continuación, analizamos los resultados de los perfiles cinéticos mediante análisis de productos por  $^1\text{H}$ -RMN en condiciones análogas.

Se prepararon tres disoluciones de LDA en THF, se enfriaron a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió el compuesto **132**. A la primera de ellas se añadió MeOD a los 100 segundos, cuando la primera exponencial parece estar terminando. A la segunda disolución a los 1000 segundos, mediada la segunda exponencial; y a la tercera a los 14000 segundos, cuando la reacción debería haber terminado.

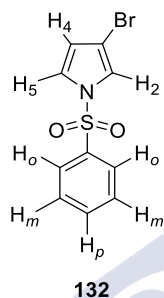


Figura 37. Pirrol **132** objeto de estudio.

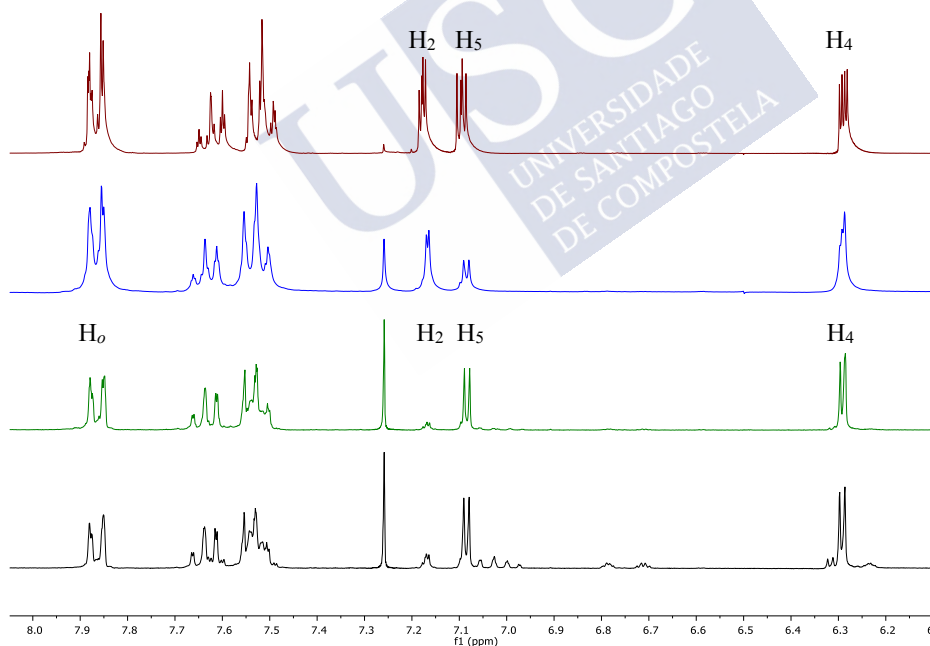


Figura 38. Espectros de RMN de protón del pirrol **132** (superior, -), de la reacción entre **132** y 1200 mo% de LDA parada con MeOD a los 100 segundos (medio superior, -), a los 1000 segundos (medio inferior, -) y a los 14000 segundos (inferior, -) en  $\text{CDCl}_3$  a t.a.

Al comparar estos tres resultados con el pirrol de partida **132** se vio que, en el primer caso, la posición deuterada de forma mayoritaria (65%) es la 5, es decir, la posición cinética. En el segundo caso, mediada la segunda exponencial, se observa en deuterada en un 90% la posición 2, es decir, el equilibrio está en dirección al producto termodinámico. Al detenernos en las señales del fenilo, se observa una ortolitiación parcial (60%) en el grupo protector del pirrol. Esto explicaría la complejidad de los perfiles cinéticos. En el último experimento, se observa un 90% de deuteración en la posición 2 y un 80% de deuteración en la posición orto. Todo parece indicar que estamos observando un perfil cinético complejo, pero que podría ser asignado a cada uno de los procesos.

A continuación, se intentó estudiar la dependencia de la velocidad en diferentes mezclas de THF/Hex, como se muestra en la Figura 39.

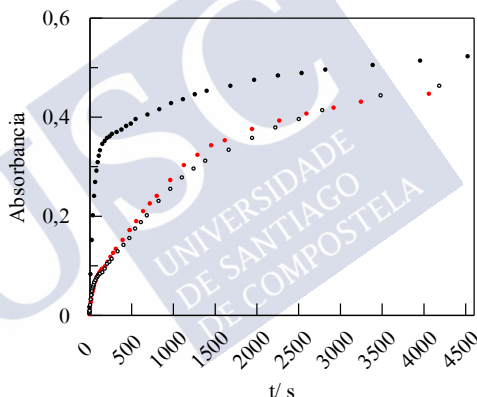


Figura 39. Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda = 350$  nm) para la reacción de **132** ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) con LDA a  $-78$  °C en diferentes mezclas de THF/Hex: (●) 3:1, (●) 9:1, (○) 19:1.

Al realizar estos experimentos, se obtuvieron perfiles que no seguían ninguna dependencia conocida. Debido a este comportamiento inesperado, se llevaron a cabo pruebas de reproducibilidad, Figura 40.

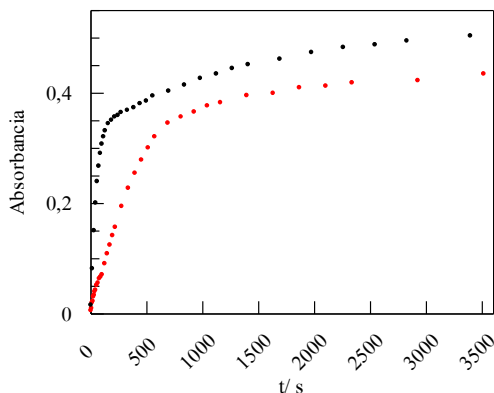


Figura 40. Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=350$  nm) para la reacción de 132 ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) con las mismas concentraciones de LDA (0.021 M) en THF/Hex (9:1) a  $-78$  °C

Se observa como las pendientes referentes a la primera parte del proceso son muy diferentes, lo que parece indicar que hay una variable no controlada. Una de las posibilidades que se barajó fueron las sales residuales disueltas en las botellas comerciales de *n*-BuLi. Como ya se comentó en bibliografía,<sup>103,104</sup> se ven aceleraciones sustanciales en litiaciones con LDA donde hay un 0.5 mol% de LiCl. Para comprobarlo, generamos LDA por el método descrito por Collum,<sup>103</sup> es decir, a partir de Li metal, diisopropilamina, isopreno como transferidor de electrones y dimetiletilamina. Al realizar dos experimentos cinéticos en donde la única modificación es la presencia o ausencia de LiCl disuelto observamos claramente el cambio de pendientes entre los perfiles cinéticos (Figura 41).

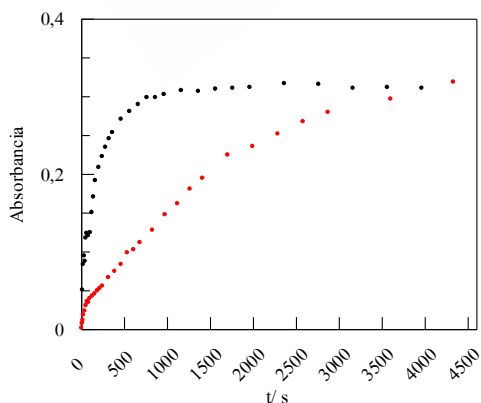


Figura 41. Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=350$  nm) para la reacción de 132 ( $2.0 \times 10^{-3}$  M) con LDA (0.021 M) en ausencia de LiCl (●) y en presencia de LiCl ( $2.0 \times 10^{-4}$  M, ●) en THF/Hex (9:1) a  $-78$  °C.

Al controlar la ausencia de LiCl mediante la generación de LDA a partir de Li metal, la velocidad de reacción disminuyó sustancialmente. Algo que también se comprobó mediante  $^1\text{H}$ -RMN. Para ello, se prepararon dos disoluciones de LDA (1200 mol%) en THF (50 mL) a 0 °C, una en presencia de LiCl y la otra no. A continuación, se añadió una disolución de **132** en THF a -78 °C y, después de 200 segundos agitando, se adicionó MeOD.

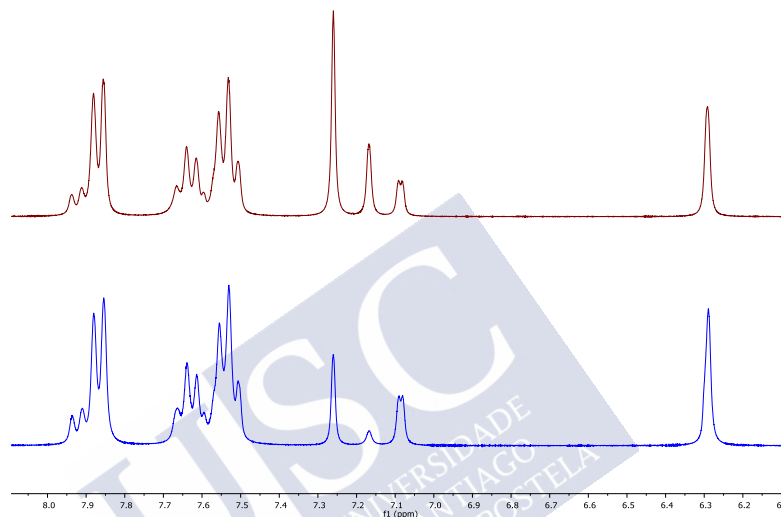
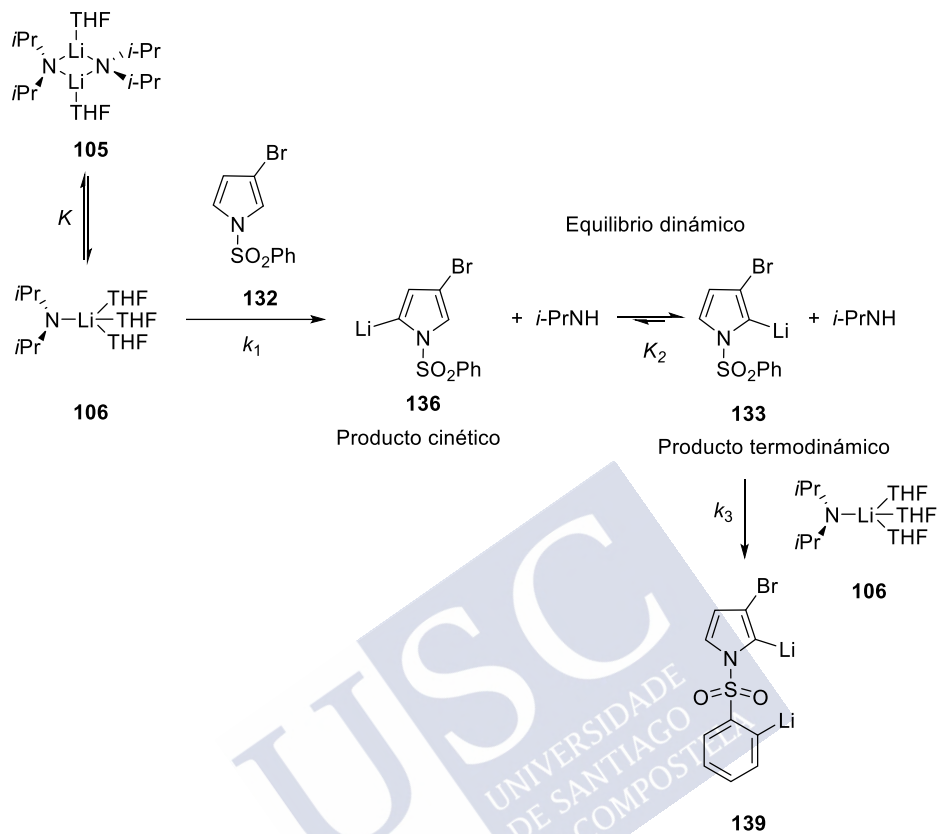


Figura 42. Espectros de RMN de protón de la reacción entre **132** y 1200 mo% de LDA en presencia de LiCl (superior, -) y en ausencia de LiCl (inferior, -) parada con MeOD a los 200 segundos en  $\text{CDCl}_3$  a t.a.

El espectro superior (ausencia de LiCl) muestra que al deutera pasados 200 segundos, se deutera mayoritariamente (56%) la posición 5, sin embargo, en presencia de LiCl se obtiene como mayoritaria (87%) la posición 2. Así concluimos que las sales de LiCl presentes en las botellas de *n*-BuLi comerciales estaban acelerando la velocidad de reacción. Esto es debido a que la etapa de desagregación del LDA es la etapa determinante en este proceso, algo que ya visto a bajas temperaturas (-78 °C).<sup>104</sup>

Los resultados obtenidos a lo largo de este trabajo muestran un escenario mucho más complejo que el simple equilibrio dinámico entre la posición 5 y la posición 2, ya que también hay que tener en cuenta la desagregación del LDA y la ortolititación del fenilo del grupo protector del pirrol, Esquema 49.



Esquema 49. Mecanismo propuesto para la reacción del pirrol **132** con exceso de LDA.

Ante la complejidad del sistema y la inviabilidad de conocer las constantes de velocidad del equilibrio dinámico entre la posición 2 y la posición 5 del pirrol **132** se suspendió el avance de este estudio.



## **4. PARTE EXPERIMENTAL**



#### 4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón. Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.<sup>96,97</sup> Como agentes desecantes se emplearon: Na/benzofenona para THF y CaH<sub>2</sub> para el hexano y el THF-d<sub>8</sub>. La disolución comercial de *n*-BuLi (1.6 M en hexano) fue adquirida en Sigma Aldrich y valorada inmediatamente antes de su uso.<sup>124</sup> Se valoró con ácido difenilacético que fue secado a 60° C bajo vacío durante 24 horas y guardado en caja seca. Los reactivos y disolvente sensibles al aire y a la humedad fueron manipulados bajo argón utilizando las técnicas estándar de línea de vacío, jeringas y caja seca.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante 14 h, flameado y posterior enfriamiento en corriente argón seco.

El secado de las disoluciones obtenidas tras elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

El *N*-bencenosulfonilpirrol está disponible comercialmente. El *N*-bencenosulfonil-3-bromopirrol (**132**) y el *N*-bencenosulfonil-3-bromo-2-metilpirrol (**137**) se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>125</sup>

Para la cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice GF-254 Merck. Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda y también por revelado al calor de la placa cromatográfica, previamente tratada con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico (5%).

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de Merck 60 de grano de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh).

<sup>124</sup> Kofron, W. G.; Baclawsky, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

<sup>125</sup> Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8143.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco con acetona o una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler HAAKE EK 90.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.47 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y AMX-500 (500.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 175,76 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesado de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa MNOVA de la empresa Mestrelab Research, S. L.

#### 4.1.1. Preparación de las muestras de las cinéticas

Las disoluciones stock 0.085 M de los compuestos a estudiar en THF:Hex (9:1) fueron preparadas bajo argón. Un matraz de 50 mL de dos bocas equipado con una sonda UV-VIS y un agitador magnético fue flameado y enfriado a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La correspondiente mezcla de THF:Hex fue añadida, el matraz se enfrió a la temperatura indicada y a continuación se añadieron el *n*-BuLi y el sustrato. El volumen final siempre fue de 50 mL. La grabación de los espectros UV-VIS entre 1000 y 200 nm comienza de forma inmediata al experimento (20 scans/min).

Los datos cinéticos fueron grabados mediante el uso del espectrofotómetro Oceans Optics USCB4000 UV/VIS con la sonda T300-RT-UV-BX, que es introducida en un matraz de fondo redondo de dos bocas. El matraz de reacción fue enfriado con una sonda de refrigeración Haake EK90 empleando baños de acetona. Para el análisis de los datos cinéticos se trabajó bajo condiciones de pseudo-primer orden, en el cual las concentraciones de reactivo se mantienen en gran defecto y por lo tanto, manteniendo constante de forma efectiva la [LDA] (siempre, al menos, 10 veces mayor que el reactivo).

## 4.2. FORMACIÓN DE LOS INTERMEDIOS LITIADO 133 Y 138

### Generación de los intermedios litiados en 2 (133)

Se flameó un tubo de RMN con válvula J. Young bajo atmósfera de argón. A continuación, a una disolución de *i*-Pr<sub>2</sub>NH en THF- $d_8$  a 0 °C se añadió una disolución de *n*-BuLi (1.53 M) en hexano. Después de 15 minutos, se bajó a -78 °C y se añadió una disolución del compuesto **132** (29 mg, 0.10 mmol) en THF- $d_8$  y el tubo se selló.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, THF- $d_8$ ).  $\delta$ : 7.87 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, PhH), 7.74 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, PhH), 7.61 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H, PhH),

7.58-7.50 (m, 3H, PhH), 7.46 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, PhH), 7.23 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 6.08 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H).

### Generación del intermedio litiado en **5** (**138**)

Se flameó un tubo de RMN con válvula J. Young bajo atmósfera de argón. A continuación, a una disolución de *i*-Pr<sub>2</sub>NH en THF-d<sub>8</sub> a 0 °C se añadió una disolución de *n*-BuLi (1.53 M) en hexano. Después de 15 minutos, se bajó a -78 °C y se añadió una disolución del **137** (30 mg, 0.10 mmol) en THF-d<sub>8</sub> y el tubo se selló. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>) δ: 7.65 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, PhH), 7.58 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H, PhH), 7.52 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, PhH), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).





**PARTE III**  
**ESTUDIO DEL INTERCAMBIO HALÓGENO-METAL**







## **1. INTRODUCCIÓN**



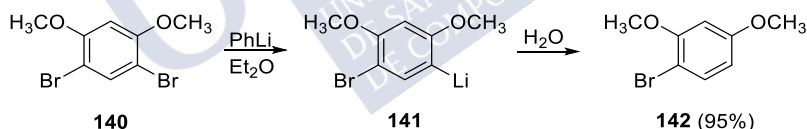
El intercambio de un átomo de halógeno por un átomo de litio en una reacción entre un haluro orgánico y un organolítico es conocido generalmente como un intercambio halógeno-metal.<sup>126</sup>



Esquema 50. Intercambio halógeno-litio.

Se trata de un proceso reversible donde el equilibrio se encuentra desplazado hacia el lado que favorezca el organolítico más estable. Esta reacción constituye un procedimiento muy útil y ampliamente utilizado para la preparación de compuestos organolíticos.<sup>127,128</sup>

La reacción fue descubierta de manera independiente por los grupos de Wittig y Gilman, que publicaron sus resultados con unos meses de diferencia. El primer ejemplo de una reacción de intercambio litio-halógeno corresponde a Georg Wittig, quien describió la formación del compuesto organolítico **141** a partir de 4,6-dibromo-1,3-dimetoxibenceno por tratamiento con PhLi en Et<sub>2</sub>O (Esquema 51).<sup>129</sup> La hidrólisis del intermedio condujo al producto monobromado **142** con un 95% de rendimiento. Los autores concluyeron que este producto sólo podía proceder de un compuesto litiado **141**, en lo que se considera la primera observación de la existencia de un intercambio halógeno-litio.



Esquema 51. Identificación de la formación del primer compuesto organolítico mediante intercambio halógeno-metal.

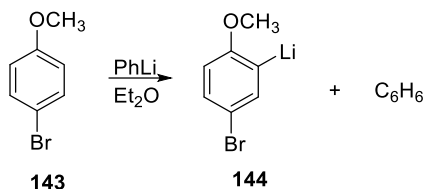
Este resultado fue considerado, en su momento, contrario a toda intuición química y es que hasta ese momento Wittig había observado en sustratos similares sólo reacciones de intercambio Li-H. Así, el PhLi era capaz de metalar *p*-bromoanisol (Esquema 52) mediante un intercambio Li-H.

<sup>126</sup> (a) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 352, 1. (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon Press: New York, **2002**. (c) Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press: New York, **1974**.

<sup>127</sup> Dagousset, G.; François, C.; León, T.; Blanc, R.; Sansiaume-Dagousset, E.; Knochel, P. *Synthesis* **2014**, 46, 3133.

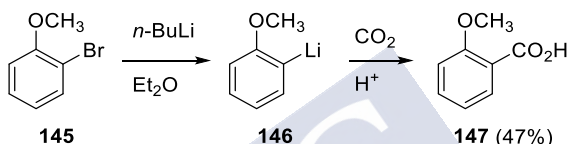
<sup>128</sup> Slocum, D. W. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley and Sons, **2011**.

<sup>129</sup> Wittig, G.; Pockels, U.; Dröge, H. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1903.



Esquema 52. Desprotonación del *p*-bromoanisol con PhLi.

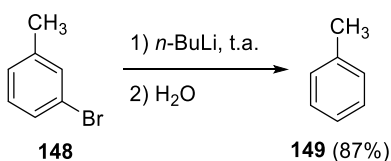
Poco después Gilman publicó la reacción del *o*-bromoanisol con *n*-BuLi para dar *o*-lithioanisol que se atrapó por reacción con CO<sub>2</sub> para dar el ácido 2-metoxibenzoico (Esquema 53).<sup>130</sup>



Esquema 53. Identificación del intercambio bromo-litio por Gilman.

Wittig y Gilman reconocieron la importancia de sus descubrimientos y, para evitar duplicidad de esfuerzos y cualquier otra disputa, llegaron a un acuerdo según el cual Wittig restringiría sus investigaciones a los reactivos de aril-litio y Gilman centraría sus estudios en los alquil-litios. Ahora puede decirse que Gilman fue el más beneficiado del trato ya que tanto *n*-BuLi como *t*-BuLi resultaron ser más versátiles que PhLi.

El intercambio halógeno-metal fue sin duda observado, mas no reconocido como tal, al menos una década antes de la publicación de Wittig. C. S. Marvel, por ejemplo, reportó en 1927 el tratamiento de *m*-bromotolueno con *n*-BuLi durante 4 días dando tolueno en un 87%, Esquema 54.<sup>131</sup> En este y en otros casos<sup>132</sup> no se identificó el intermedio.



Esquema 54. Reacción del *m*-bromotolueno con *n*-BuLi.

<sup>130</sup> Gilman, H.; Langham, W.; Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106.

<sup>131</sup> Marvel, C. S.; Hager, F. D.; Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 2323.

<sup>132</sup> Ziegler, K.; Crössman, F.; Kleiner, H; Schäfer, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *473*, 1.

Algunas de las conclusiones que se pudieron derivar de estos estudios tempranos fueron: (a) la reacción tiene lugar más fácilmente con yoduros y bromuros, con cloruros es infrecuente y normalmente no ocurre con fluoruros; (b) las velocidades de intercambio de los haluros de arilo decrecen desde  $I > Br > Cl$ ; (c) el intercambio es un proceso reversible en el cual se ve favorecida la formación del organolítico más estable. Estas prontas observaciones sirvieron como una guía útil en la comprensión de la reacción de intercambio.

Desde su descubrimiento, la reacción de intercambio halógeno-metal ha sido ampliamente utilizada para la preparación de organolíticos no comerciales<sup>133,134,135</sup> investigándose fundamentalmente la utilidad sintética de la reacción y manteniendo el mecanismo de reacción como un enigma. La falta de consenso acerca del mecanismo era atribuible en gran medida al comportamiento caprichoso de los haluros orgánicos en presencia de organolíticos. Las reacciones competitivas son particularmente problemáticas en los estudios mecanísticos de manera que el intercambio viene en ocasiones acompañado por reacciones laterales como  $\beta$ -eliminación,<sup>126,130,133,134</sup>  $\alpha$ -metalación,<sup>136,137</sup> reducción de un organohaluro<sup>138</sup> y acoplamiento tipo Wurtz para producir hidrocarburos simétricos y mixtos.<sup>133, 139</sup>

## 1.1. MECANISMO DEL INTERCAMBIO HALÓGENO-METAL

El mecanismo de la reacción de intercambio halógeno-metal utilizando reactivos organolíticos ha sido explorado por un gran número de grupos de investigación mediante diferentes aproximaciones experimentales. Los resultados de estas investigaciones han sido interpretados fundamentalmente en base a tres esquemas mecanísticos principales:

### 1.1.1. Modelo de estado de transición de cuatro centros

Este modelo, que fue perfilado mayoritariamente por Wakefield,<sup>126c</sup> propone una asociación cabeza-cola de  $RLi$  y  $R'X$  seguido por la formación y rotura de enlace concertada, tal y como se indica en el Esquema 55.

<sup>133</sup> Beletskaya, I. P.; Artamkina, G. A.; Reutov, O. A., *Usp. Khim.* 1976, 45, 661; *Russ. Chem. Rev.* 1976, 45, 330.

<sup>134</sup> Gilman, H.; Jones, R. G. *Org. React.* 1951, 6, 339.

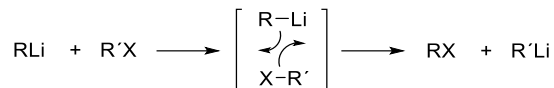
<sup>135</sup> Jones, R. G.; Gilman, H. *Chem. Rev.* 1954, 54, 835.

<sup>136</sup> (a) Gschwend, H. W.; Rodríguez, H. R.; *Org. React. (N.Y.)* 1979, 26, 1. (b) Klumpp, G. W. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1986, 105, 1.

<sup>137</sup> Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.* 1969, 69, 693.

<sup>138</sup> Eastham, J. F.; Gibson, G. W. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 280.

<sup>139</sup> La reacción de Wurtz consiste en la formación de alcanos por dimerización de haluros de alquilo sobre sodio metal. Se ha postulado que los organometálicos son intermedios en las reacciones tipo Wurtz y, por lo tanto, el mecanismo del proceso de acoplamiento y del intercambio halógeno-metal podría estar íntimamente relacionado.

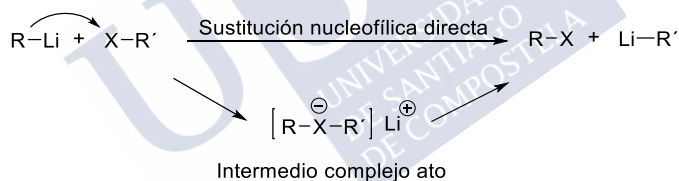


Esquema 55. Modelo del estado de transición de cuatro centros.

Esta formulación es más una descripción de la reacción que un camino mecanístico riguroso. De manera que, aunque este modelo ha sido utilizado ampliamente para ilustrar la reacción de intercambio, no existe ninguna evidencia que apoye este mecanismo de forma única y concluyente. Rogers y Houk,<sup>140</sup> por ejemplo, vieron que este intercambio concertado de litio y halógeno es un modelo plausible para el paso limitante de velocidad en el intercambio bromo-litio de *n*-BuLi con bromobencenos sustituidos, pero realmente los datos cinéticos no demostraban que el intercambio se produjese en un proceso concertado.

### 1.1.2. Mecanismo nucleofílico

El intercambio halógeno-metal puede ocurrir mediante una sustitución nucleófila sobre el halógeno, de manera directa o mediante la formación de un intermedio tipo complejo ato, como se indica a continuación.



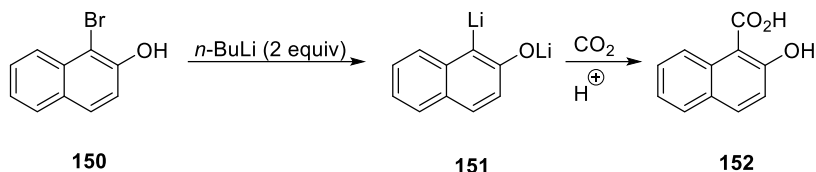
Esquema 56. Mecanismo nucleófilo.

Gilman fue el primero en sugerir que el intercambio halógeno-metal podía tener lugar a través de un ataque nucleófilo directo del alquil-litio sobre el halógeno del haluro orgánico en un estudio sobre las reacciones de una variedad de bromonaftalenos con *n*-BuLi, ver Esquema 57.<sup>141</sup> Se trataba de una sugerencia mecanística inusual que involucra un carbanión como grupo saliente. Hay varios ejemplos en la literatura de sustituciones nucleófilas que ocurren en sustituyentes unidos al carbono, Zefirov y Makhon'kov<sup>142</sup> acuñaron el término “X-fílico” para describir esta familia de reacciones.

<sup>140</sup> Rogers, H. R.; Houk, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 522.

<sup>141</sup> Sunthakar, S. V.; Gilman, H. J. *Org. Chem.* **1951**, *16*, 8.

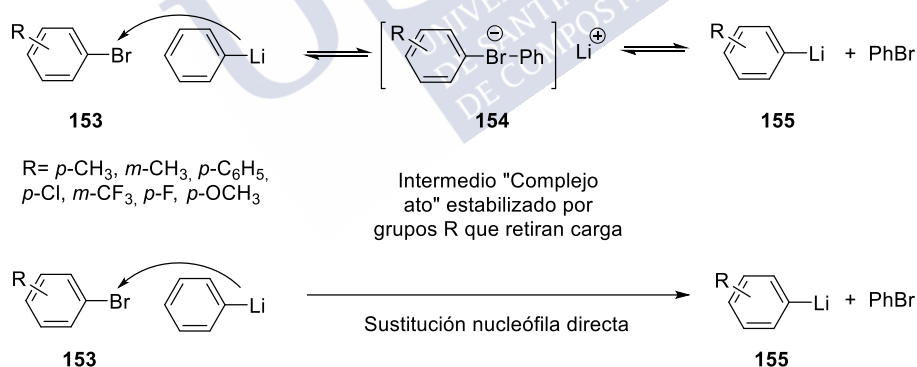
<sup>142</sup> Zefirov, N. S.; Makhon'kov, D. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 615.

Esquema 57. Intercambio entre 1-bromo-2-naftol con 200 mol% de *n*-BuLi.

Posteriormente, Wittig y Schöllkopf sugirieron la existencia de un intermedio “complejo ato” al estudiar las reacciones de bromobenceno y el 9-bromotripticeno con *n*-BuLi.<sup>143</sup> Como nota de interés histórico, este intermedio fue nombrado como tal por Wittig y consiste en un complejo aniónico asociado con un metal electropositivo,<sup>144</sup> como se indicó anteriormente.

En la bibliografía se encuentran estudios que trataron ambos mecanismos como posibles:

a) En un trabajo de Winkler y Winkler<sup>145</sup> se demostró que había un exceso de carga negativa desarrollada en el estado de transición para el paso lento de reacción, lo que puede indicar una sustitución nucleófila directa o la formación de un “complejo ato”, como indica el Esquema 58.



Esquema 58. Posibles mecanismo del intercambio bromo-litio entre bromuros de arilo y PhLi.

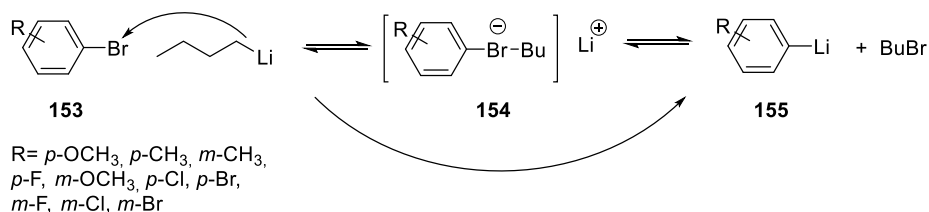
b) Se obtuvieron resultados similares en un estudio cinético realizado por Rogers y Houk de la reacción de *n*-BuLi sobre bromuros de arilo, Esquema 59.<sup>140</sup> Por un lado, deducen que los caminos radicalarios no están involucrados ya que ningún experimento dio productos de

<sup>143</sup> Wittig, G; Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1958**, 3, 91.

<sup>144</sup> Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 65.

<sup>145</sup> Winkler, J. S.; Winkler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 964.

acoplamiento en rendimientos mayores al 5% mientras que se observó que las gráficas de Hammett indican una carga negativa en el estado de transición del intercambio, el único inconveniente es que no estudiaron la posibilidad de que fuera una  $S_N2$  o se diese la formación de un intermedio “complejo ato”.

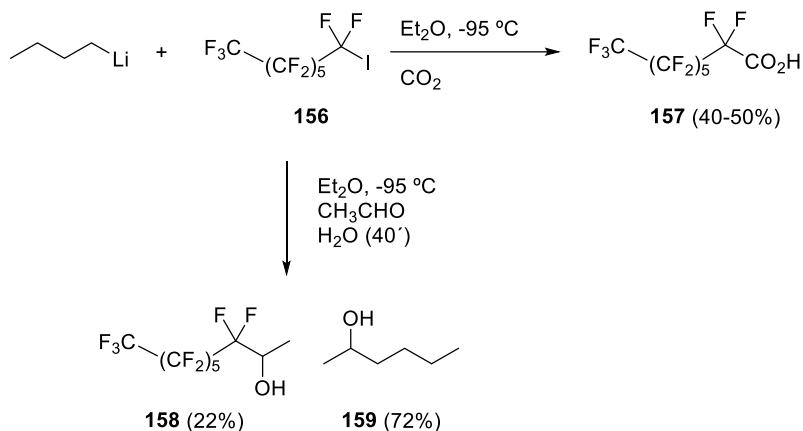


Esquema 59. Posibles mecanismo del intercambio bromo-litio entre bromuros de arilo y *n*-BuLi.

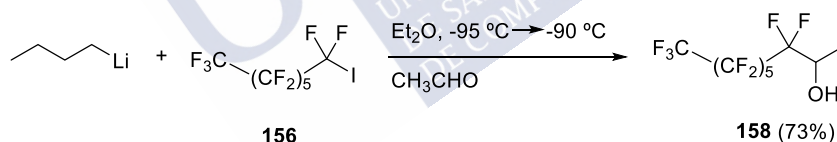
Desde el trabajo pionero de Gilman y Wittig, se han acumulado ciertas evidencias, tanto directas como indirectas, de la formación de complejos ato en la reacción de algunos alquillitios con haluros de alquilo y, en particular, con haluros de arilo:

a) En 1969 Johncock<sup>146</sup> estudió la reacción de *n*-BuLi con yoduro de perfluoro-*n*-heptano a bajas temperaturas, Esquema 60. Observó que las disoluciones 0.05 M del yoduro en Et<sub>2</sub>O eran opacas a -95 °C. El tratamiento de la mezcla con 1-1.5 equivalentes de *n*-BuLi a esa temperatura redujo su opacidad, aunque no por completo. La adición de CO<sub>2</sub> en ese punto mostró que el intercambio halógeno-metal había ocurrido en un 40-50%. En cambio, al añadir acetaldehído a la mezcla turbia de reacción y realizar la hidrólisis cuarenta minutos más tarde a -95 °C, obtuvo 1-(perfluoro-*n*-heptil)-etanol solamente en un 22% de rendimiento. El producto de reacción mayoritario fue el 2-hexanol (formado por la adición del *n*-BuLi al acetaldehído), que fue producido en un rendimiento del 72%.

<sup>146</sup> Johncock, P. J. *Organomet. Chem.* **1969**, *19*, 257.

Esquema 60. Reacción del yoduro de perfluoro-*n*-heptano con *n*-BuLi.

Johncock hizo una observación adicional que fue que la mezcla heterogénea de *n*-BuLi y de yoduro de perfluoro-*n*-heptano se vuelve homogénea cuando se permite subir la temperatura por encima de -90 °C. Si la misma mezcla es preparada en presencia del acetaldehído a -95 °C y se le permite subir a -90 °C, la reacción entre el perfluoro-*n*-heptil-litio y el acetaldehído ocurre muy rápidamente y da un 73% de rendimiento de 1-(perfluoro-*n*-heptil)etanol (Esquema 61).

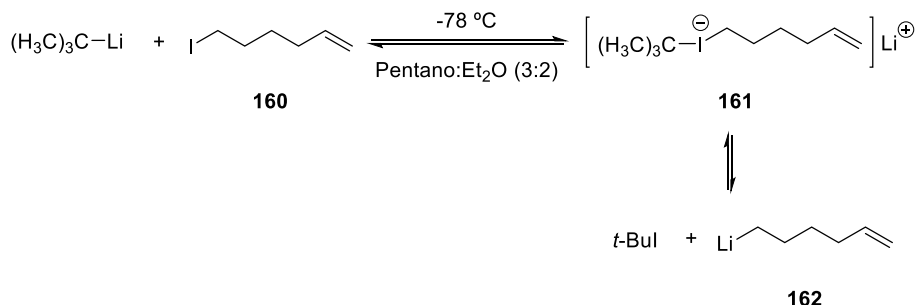
Esquema 61. Intercambio yodo-litio del yoduro de perfluoro-*n*-heptano con *n*-BuLi a -90 °C.

Johncock concluyó que ambos, tanto la turbidez como la relativa baja reactividad en mezclas de reacciones preparadas a -95 °C podría ser atribuida a la asociación del yoduro de perfluoroalquilo con perfluoroalquil-litios producidos a través del intercambio halógeno-metal entre *n*-BuLi y el yoduro.

b) En un estudio realizado por Bailey<sup>147</sup> sobre el intercambio litio-yodo a baja temperatura entre yoduros primarios y *t*-BuLi no se observó ninguna evidencia de transferencia monoeléctrica. De forma contraria, los resultados eran consistentes con un intercambio

<sup>147</sup> Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Nurmi, T. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1865.

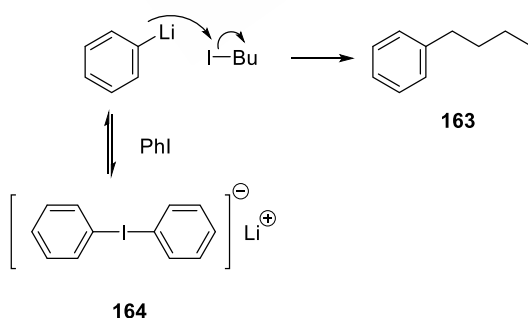
mediado por un mecanismo de un ataque nucleófilo por parte del *t*-BuLi sobre el yodo del haluro, como se ilustra en el Esquema 62.



Esquema 62. Intercambio yodo-litio entre el *t*-BuLi y el 6-yodo-1-hexeno.

Este mecanismo de intercambio yodo-litio es consistente con las conclusiones obtenidas por Reich<sup>148</sup> y Farnham<sup>149</sup> en sus respectivos estudios.

c) Los resultados conseguidos por Reich<sup>148</sup> y colaboradores al estudiar la formación de butilbenceno, por reacción entre PhLi y 1-yodobutano en THF a -78 °C, sugieren la formación de “complejos ato” en la reacción de intercambio yodo-litio. Entre sus resultados destaca el hecho de que la adición de yodobenceno ralentiza la formación de butilbenceno. Ya que una reacción de intercambio que implique al yodobenceno simplemente regeneraría PhLi, la única manera de que el yodobenceno pueda eliminar PhLi de la secuencia reactiva es por la formación de un complejo ato **164** relativamente no reactivo, como muestra el Esquema 63.



Esquema 63. Formación de un intermedio tipo “complejo ato” poco reactivo.

<sup>148</sup> Reich, H. J.; Phillips, N. H.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4101.

<sup>149</sup> Farnham, W. B.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2449.

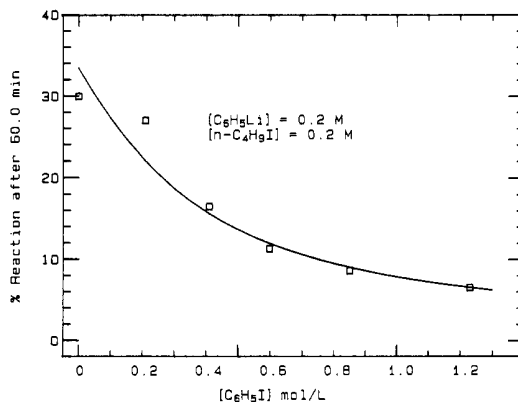
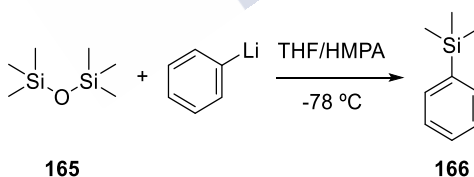


Figura 43. Efecto del yodobenceno en la velocidad de reacción del PhLi con el 1-yodobutano en THF a -78 °C. Reprinted with permission from {148}. Copyright {2019} American Chemical Society.

Además, la adición de HMPA a la mezcla de reacción redujo aún más el rendimiento de butilbenceno, lo que se interpretó como una mayor estabilización del complejo ato: la coordinación del catión libre Li<sup>+</sup> del complejo ato al HMPA es más fuerte que la coordinación de PhLi al HMPA, por lo que el HMPA aumenta la concentración del complejo ato.<sup>148</sup>

En la producción de feniltrimetilsilano por reacción entre PhLi y hexametildisiloxano en THF/HMPA a -78 °C (Esquema 64), se observó un descenso similar de velocidad al adicionar yodobenceno y la formación del “complejo ato” fue también dada como la causa de esa observación.<sup>148</sup>



Esquema 64. Formación del feniltrimetilsilano.

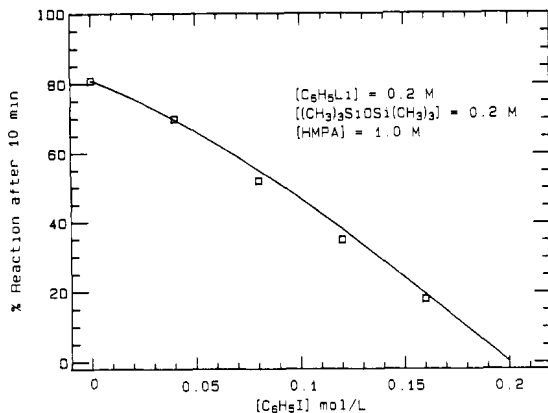
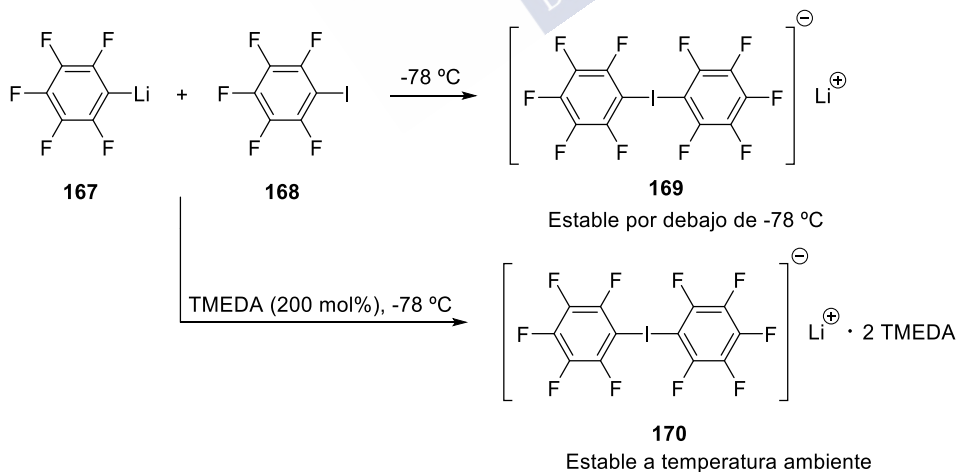


Figura 44. Efecto del yodobenceno en la velocidad de reacción del PhLi con hexametildisiloxano en THF/HMPA (1 M) a -78 °C. Reprinted with permission from {148}. Copyright {2019} American Chemical Society.

d) Farnham y Calabrese<sup>149</sup> aislaron y caracterizaron un yoduro hipervalente que poseía la estructura de “complejo ato” de Wittig. El tratamiento de pentafluorofenil-litio con yoduro de pentafluorofenilo en Et<sub>2</sub>O/mezcla de hidrocarburos a -78 °C resultó en la formación de bis(pentafluorofenil)yodinato de litio, estable a temperaturas inferiores a -78 °C (Esquema 65). Destacar que cuando se añaden dos equivalentes de TMEDA a -78 °C se obtiene un nuevo “complejo ato” estable durante periodos cortos de tiempo bajo atmósfera inerte, que se pudo cristalizar y analizar por cristalografía de rayos X.



Esquema 65. Tratamiento de yoduro de pentafluorofenilo con pentafluorofenil-litio.

El análisis por difracción de rayos X de este complejo **20** muestra una disposición C-I-C casi lineal, con longitudes de enlace C-I excesivamente largas (2.403 Å y 2.331 Å), los grupos pentafluorofenilos son ligandos apicales y cada catión de litio está coordinado con dos moléculas de TMEDA, como se ve en la Ilustración 1.



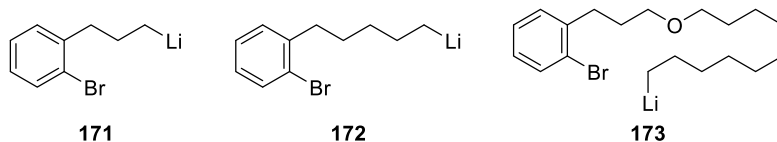
Ilustración 1. Estructura cristalina de rayos X del “complejo ato” del yoduro de dipentafluorofenilo con el catión Li coordinado con dos unidades de TMEDA.

La estabilidad sin precedentes de este complejo 10-I-2 es sin duda debida al efecto estabilizante de las unidades atrayentes de electrones  $C_6F_5$ . De hecho, los autores fueron incapaces de aislar un “complejo ato” de la reacción de PhLi con yoduro de benceno. Estas observaciones apoyarían la interpretación de los resultados de Johncock<sup>146</sup> de 1969 citados anteriormente.

e) Beak<sup>150</sup> utilizó la restricción endocíclica (el estudio de la longitud de la cadena carbonada entre dos centros reactivos necesaria para permitir que tenga lugar una reacción intramolecular) para demostrar que el ataque sobre el átomo de bromo durante el intercambio litio-halógeno de un bromuro de arilo requiere un estado de transición más o menos lineal. Este resultado es compatible con un mecanismo  $S_N2$  directo o con un intermedio ato, pero no con un proceso que involucre intermedios radicalarios. Utilizando doble marcaje isotópico, encontró que el intercambio halógeno-metal en el caso de **173** era intramolecular, pero en el caso de **171**

<sup>150</sup> Beak, P.; Allen, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3420.

y **172** (los cuales no pueden alcanzar una geometría de reacción lineal e intermolecular) el intercambio es intermolecular.

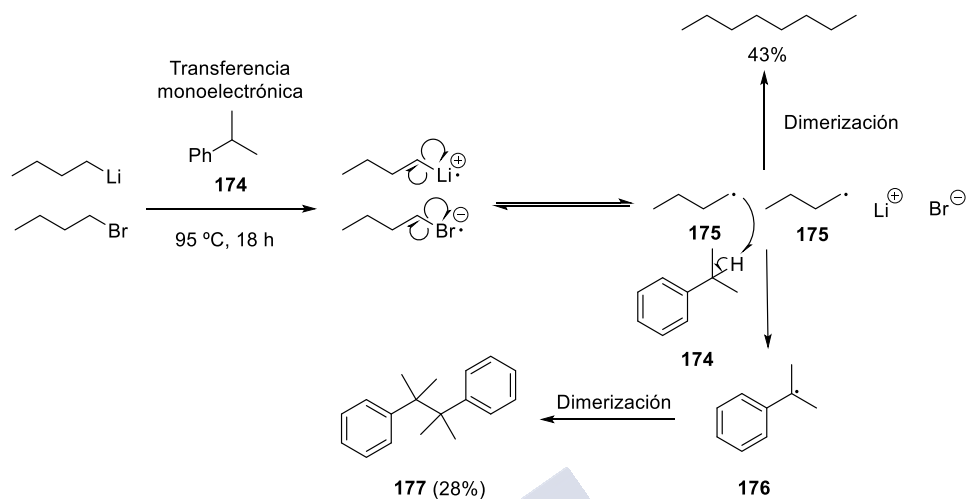


Esquema 66. Pruebas de restricción endocíclica.

### 1.1.3. Mecanismo mediado por radicales

Bryce-Smith<sup>151</sup> estudió la reacción de *n*-BuLi con *n*-BuBr en unas condiciones experimentales un tanto drásticas (cumeno a 95 °C durante 18 horas) y obtuvo una mezcla de productos entre los que se aisló 2,3-dimetil-2,3-difenilbutano con un 18% de rendimiento (Esquema 67). Argumentó que la única explicación para este resultado era la dimerización de dos radicales cumilo generados a partir del disolvente cumeno a través de la abstracción de hidrógeno por parte de los radicales *n*-butilo. Aunque estos resultados son consistentes con la formación de radicales en la reacción de *n*-BuLi con *n*-BrBu, no está del todo claro que sean los intermediarios responsables del intercambio halógeno-metal.

<sup>151</sup> Bryce-Smith, D. *J. Phys. Chem.* **1969**, *91*, 3967.



Esquema 67. Propuesta mecanística del intercambio halógeno-metal entre *n*-BuLi y *n*-BuBr a 95 °C en cumeno.

En el Esquema 68 se recoge una propuesta para la ruta radicalaria que se inicia con una cesión de un electrón del organolítico a un organohaluro (SET, Single Electron Transfer) produciendo un catión-radical (en el organolítico) y un anión-radical (en el organohaluro) dentro de una caja de disolvente. Estas especies<sup>152</sup> de vida corta pueden seguir diferentes caminos de reacción:

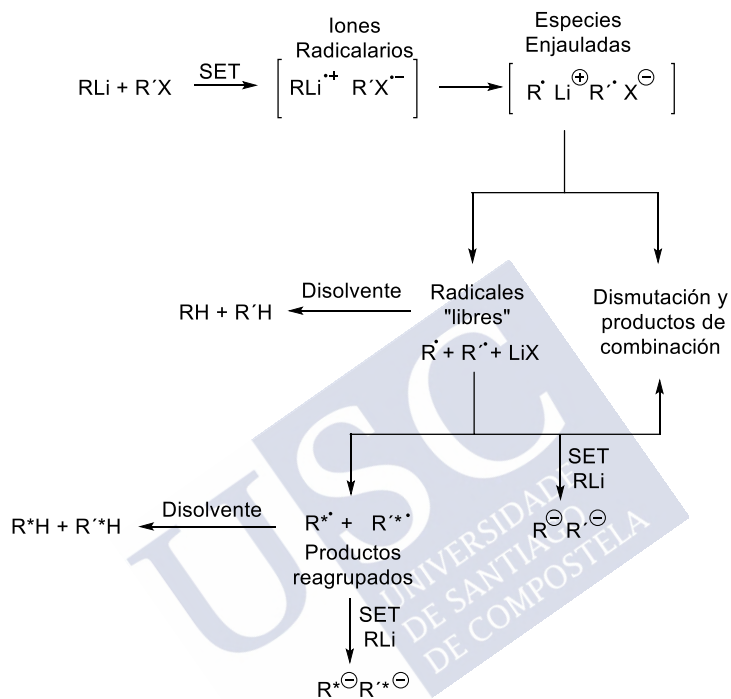
- Perder las especies catión litio y anión haluro dentro del disolvente resultando en dos radicales centrados en el carbono que pueden acabar dismutándose o combinándose.

- Por otro lado, los iones radicales pueden tener vidas suficientemente largas para difundir fuera de la caja de disolvente, y a la hora de perder iones litio y haluros, los radicales libres resultantes tienen una variedad de caminos ante ellos. Cuando estos radicales tienen ciertas características estructurales, pueden ocurrir reagrupamientos (de ser extremadamente rápidos, es posible que tenga lugar en la propia caja de disolvente priorizando por encima del acoplamiento o la dismutación).

Ambas especies, tanto la reagrupada como la no pueden abstraer un átomo de hidrógeno del disolvente o ser reducidas a carbanión mediante otra transferencia monoeléctrica a partir de otro equivalente de organolítico. Estos productos orgánicos litiados serán hidrolizados

<sup>152</sup> Bard, A. J.; Merz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2959.

mediante la adición de una fuente de protones o funcionalizados mediante la adición de otro tipo de electrófilos. También es posible que los radicales libres que están presentes en disolución produzcan una reacción de combinación y desprotonación, aunque estos procesos son mucho menos probables una vez que las especies dejaron la caja de disolvente.



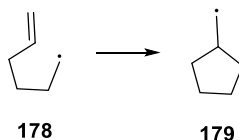
Esquema 68. Ruta postulada para el mecanismo radicalario.

Un mecanismo, como el que se propone en el esquema anterior, mediado por una transferencia monoeléctrica proporciona una explicación para la observación del "dicumeno" citado en el estudio realizado por Bryce-Smith. Es difícil pensar en un esquema razonable en el que se genere un dímero mediante un proceso nucleófilo o iónico. De hecho, algunos estudios más recientes, empleando variedad de métodos, han proporcionado evidencias de la formación de radicales en las reacciones de organolíticos con organohaluros.

### 1.1.3.1. Experimentos diseñados para atrapar intermedios radicalarios

Algunos grupos de investigación diseñaron haluros de alquilo con una estructura tal que sufren un reagrupamiento intramolecular si durante el transcurso del intercambio halógeno-metal se convierten en un radical. Por ejemplo, el radical hex-5-en-1-ilo cicla rápidamente para

dar el radical ciclopentilmetilo,<sup>153,154</sup> tal y como indica el Esquema 69. Este tipo de haluros se han utilizado en un número considerable de estudios mecanísticos.<sup>155,156</sup>



Esquema 69. Ciclación del radical 5-hexen-1-ilo para formar el radical ciclopentilmetilo.

a) Reagrupamientos radicalarios intramoleculares:

1. Harold Ward fue el primero en utilizar las pruebas de ciclación para estudiar el intercambio halógeno-metal en 1967.<sup>157</sup> Ward trató 6-bromo-1-fenil-1-hexino con *n*-BuLi en hexano:Et<sub>2</sub>O (5:1) a temperatura ambiente y describió la formación de una variedad de productos, Esquema 70. Si el producto **186** se hubiese formado por ciclación de 6-fenil-5-hexinil-litio (**182**), al parar la reacción con D<sub>2</sub>O debería obtenerse un producto con un 100% de deuterio incorporado, sin embargo, el producto contiene solamente un 25% de deuterio.

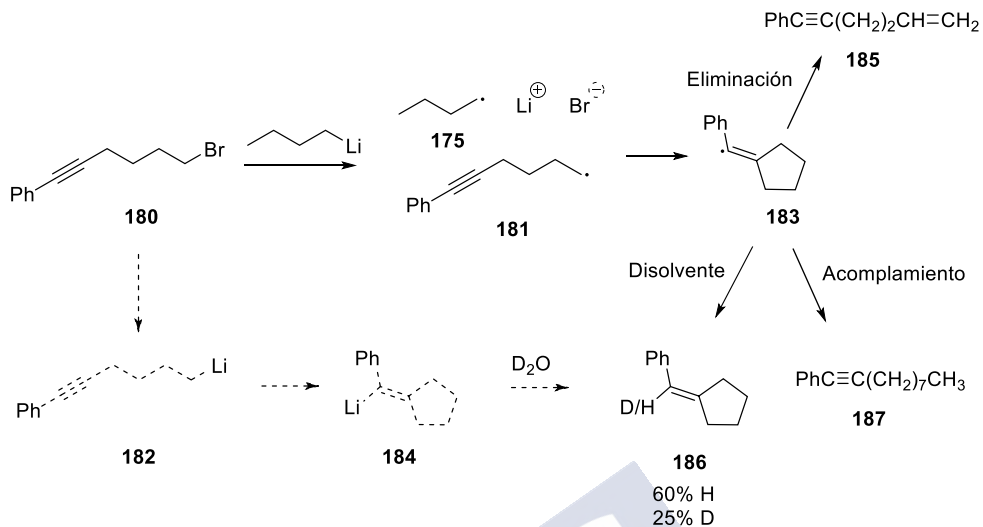
<sup>153</sup> (a) Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 386. (b) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3073. (c) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925. (d) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 373.

<sup>154</sup> (a) Lal, D.; Griller, D.; Husband, S.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6355. (b) Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7739. (c) Luszytk, J.; Maillard, B.; Deycard, S.; Lindsay, D. A.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3509. (d) Griller, S.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317. (e) Spellmeyer, D. C.; Jouk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959.

<sup>155</sup> Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1291.

<sup>156</sup> (a) Ross, G. A.; Koppang, M. D.; Bartak, D. E.; Woolsey, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6742. (b) Koppang, M. D.; Ross, G. A.; Woolsey, N. F.; Bartak, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1441.

<sup>157</sup> Ward, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5517.



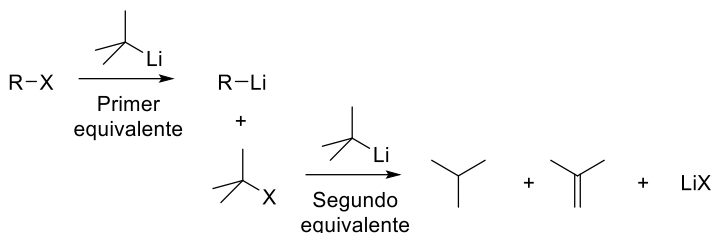
Esquema 70. Ciclación del 6-bromo-1-fenil-1-hexino en presencia de *n*-BuLi.

A mayores, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de una mezcla de *n*-BuLi y el alquino **180** muestra claramente el protón vinílico del producto ciclado. Al tratar esta mezcla con  $\text{D}_2\text{O}$  sólo se vio un 11% de incorporación. Todos estos resultados apoyaron la suposición de Ward sobre un mecanismo mediado por radicales para la reacción (Esquema 70) y descartaron una ruta iónica como la ruta mayoritaria para la ciclación.

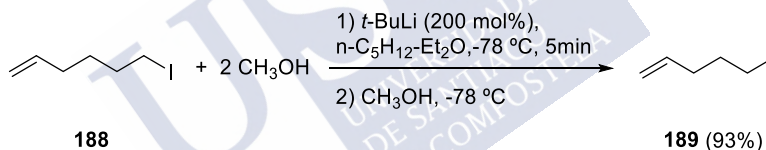
2. Una de las reacciones de intercambio más estudiada es la del *t*-BuLi con yoduros y bromuros de alquilo primarios o secundarios. La ventaja de usar *t*-BuLi es que el equilibrio de intercambio es favorable cuando los haluros primarios y secundarios son tratados con un organolítico terciario y, por otra parte, el intercambio se vuelve irreversible al emplear dos equivalentes de *t*-BuLi, ya que el segundo equivalente consume el haluro de *t*-butilo formado en el intercambio para dar isobutano e isobutileno (Esquema 71). El disolvente elegido es una mezcla pentano: $\text{Et}_2\text{O}$  en una relación 3:2 (condiciones en las que el *t*-BuLi existe fundamentalmente como dímero), mezcla encontrada por Applequist y O'Brien<sup>158</sup> y muy utilizada en estos estudios mecanísticos porque permite el intercambio halógeno-litio libre de reacciones de eliminación competitivas.<sup>159</sup>

<sup>158</sup> Applequist, D. E.; O'Brien, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 743.

<sup>159</sup> Sebach, D.; Neumann, H. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847.

Esquema 71. Intercambio halógeno-metal con 2 equivalente de *t*-BuLi.

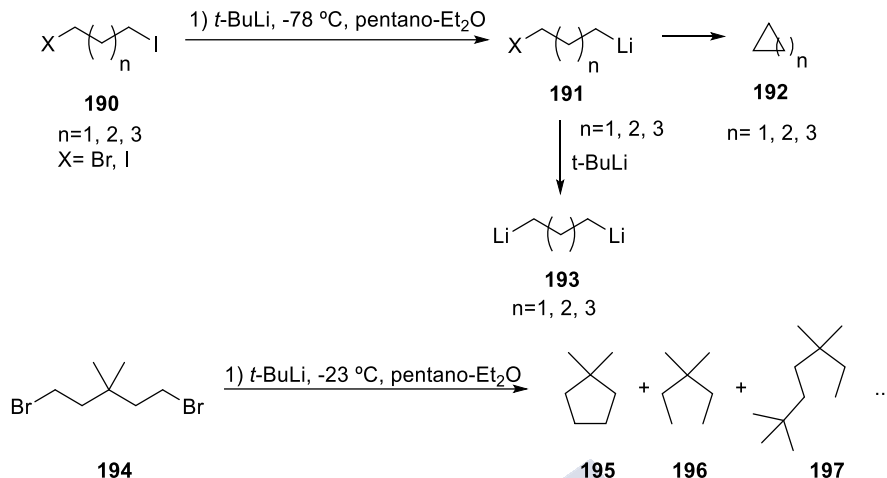
Se debe destacar que el intercambio puede ser un proceso extremadamente rápido. Bailey y colaboradores publicaron que cuando el intercambio se realiza en presencia de metanol, el *t*-BuLi intercambia más rápidamente que abstrae el protón del metanol.<sup>164</sup> Como se ilustra en el Esquema 72, el tratamiento de una disolución de 6-yodo-1-hexeno en *n*-pentano-Et<sub>2</sub>O (3:2 en volumen) en presencia de CH<sub>3</sub>OH (200 mol%) con 200 mol% de *t*-BuLi a -78 °C consigue más de 90% en producto de intercambio halógeno-metal. Se observa yoduro de *t*-butilo como producto en esta reacción demostrando que la protonación de *t*-BuLi con CH<sub>3</sub>OH es competitiva con la deshidrohalogenación explicada en el Esquema 71.



Esquema 72. Competitividad entre desprotonación e intercambio halógeno-metal.

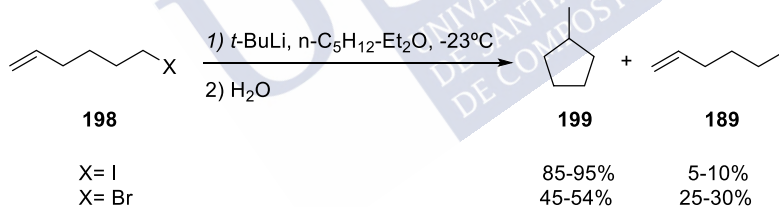
A la hora de realizar este tipo de estudios con *t*-BuLi se evidenció la diferencia entre el mecanismo de yoduros y bromuros de alquilo. Por ejemplo, la reacción a partir de los diyoduros y los  $\alpha$ -yodo- $\omega$ -bromoalcanos conduce limpiamente a los correspondientes cicloalcanos (Esquema 73), pero se vuelve compleja a partir de los  $\alpha,\omega$ -dibromuros.<sup>160</sup> La mezcla compleja obtenida a partir de los dibromuros está compuesta por cicloalcano, productos de acoplamiento tipo Wurtz y el alcano derivado de la reducción del dibromuro.

<sup>160</sup> Bailey, W. F.; Gagnier, R. P.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2098.



Esquema 73. Reacción de  $\alpha,\omega$ -dihaloalcanos con  $t$ -BuLi.

3. La reacción de  $t$ -BuLi con 6-yodo-1-hexeno a  $-23^\circ\text{C}$  (Esquema 74) condujo mayoritariamente al metilciclopentano con un 85-95% de rendimiento, mientras que en las mismas condiciones de reacción, el 6-bromo-1-hexeno condujo al mismo producto, pero en rendimientos inferiores (45-54%).

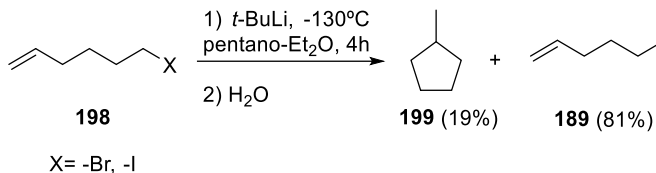


Esquema 74. Reacción entre el 6-yodo y 6-bromo-1-hexeno con  $t$ -BuLi a  $-23^\circ\text{C}$ .

4. Acompañando estudios anteriores, una comunicación de 1985 de Ashby, Pham y Park parecía haber confirmado que en el intercambio halógeno-litio se generaban radicales intermedios.<sup>161</sup> Estos autores investigaron el intercambio con  $t$ -BuLi en  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentano (4:1 en volumen) a bajas temperaturas ( $-78^\circ\text{C}$  y  $-130^\circ\text{C}$ ) usando tres tipos diferentes de haluros de alquilo diseñados para atrapar un radical intermedio. En una serie de experimentos, la reacción de 6-bromo o 6-yodo-1-hexeno con  $t$ -BuLi a las temperaturas citadas y parando con  $\text{H}_2\text{O}$  condujo a un 81% de 1-hexeno y un 19% de metilciclopentano (Esquema 75). Estas observaciones se interpretaron en términos de la ciclación de un intermedio radicalario. Se

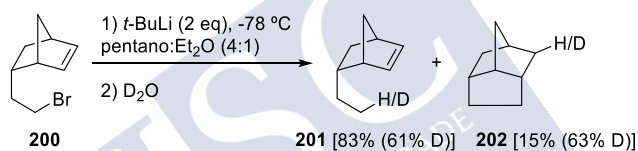
<sup>161</sup> Ashby, E.C.; Pham, T.N.; Park, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4691.

excluyó la posibilidad de un producto ciclado a través de la isomerización del 1-litio-5-hexeno debido a que la proporción de metilciclopentano no variaba al dejar el 1-litio-5-hexeno a  $-130$  °C durante 4 horas antes de parar la reacción con  $\text{H}_2\text{O}$ .

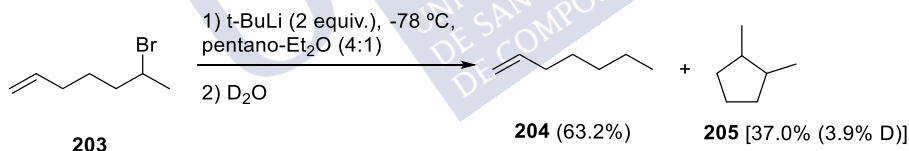


Esquema 75. Reacción del 6-yodo y 6-bromo-1-hexeno con *t*-BuLi a  $-130$  °C.

Por otro lado, el grupo de Ashby<sup>161</sup> exploró el intercambio usando endo-5-(2'-bromoetil)-2-norborneno, un bromuro primario bicíclico, Esquema 76, y 6-bromo-1-hepteno, un bromuro secundario, Esquema 77.

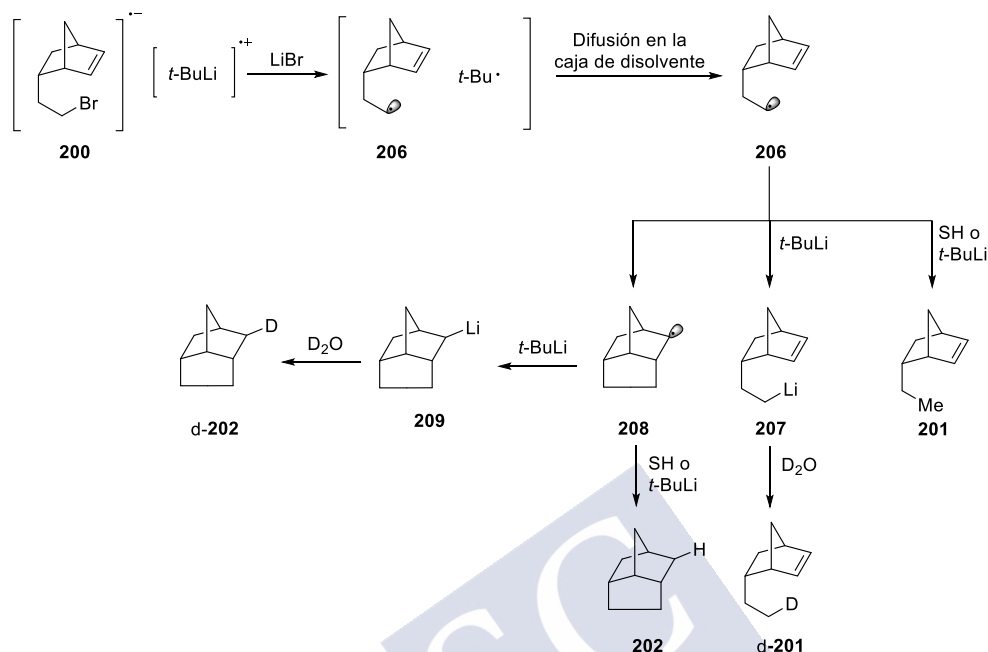


Esquema 76. Reacción del endo-5-(2'-bromoetil)-2-norborneno con *t*-BuLi.



Esquema 77. Reacción del 6-bromo-1-hepteno con *t*-BuLi a  $-78$  °C.

Ambos contienen en su esqueleto una unidad de 5-hexenilo y en ambos casos vieron una proporción significativa del producto derivado de una ciclación. Los autores concluyeron que, en base a estos resultados y a experimentos realizados en presencia de aditivos como TMEDA, HMPA y 18-corona-6, se estaba viendo un mecanismo mediado por SET, que era el responsable del intercambio entre el bromuro y el *t*-BuLi, al menos de manera parcial, como se representa en el Esquema 78.



Esquema 78. Propuesta mecánica para la reacción del endo-5-(2'-bromoetil)-2-norborneno con *t*-BuLi.

A mayores, también estudiaron como afectaba al comportamiento del endo-5-(2'-yodoetil)-2-norborneno el cambio de temperatura y la mezcla de disolvente, viendo que a -78 °C en pentano:Et<sub>2</sub>O no se producía ciclación.

Tabla 4. Efecto de la temperatura en la reacción de endo-5-(2'-yodoetil)-2-norborneno con *t*-BuLi en Pentano/Et<sub>2</sub>O (4:1).

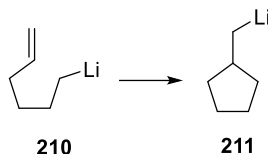
Entrada	Temperatura (°C)	% 201 (% d-201)	% 202 (% d-202)
1	-78	100 (100)	0
2	-45	95 (95)	3 (46)
3	-23	90 (96)	6 (22)
4	0	72 (36)	30 (22)

Entrada	Disolvente	% 201 (% d-201)	% 202 (% d-202)
1	Pentano:Et <sub>2</sub> O	100 (100)	0
2	Pentano	88 (66)	10 (12.1)
3	Pentano:Et <sub>2</sub> O + HMPA	99 (61)	0.1
4	Pentano:Et <sub>2</sub> O + TMEDA	92 (84)	5 (5.2)

6. Al poco tiempo de publicarse este artículo, el grupo de Bailey<sup>162</sup> demostró que la ciclación del 1-litio-5-hexeno a ciclopentilmetil-litio no tenía lugar a -78 °C, ya que el

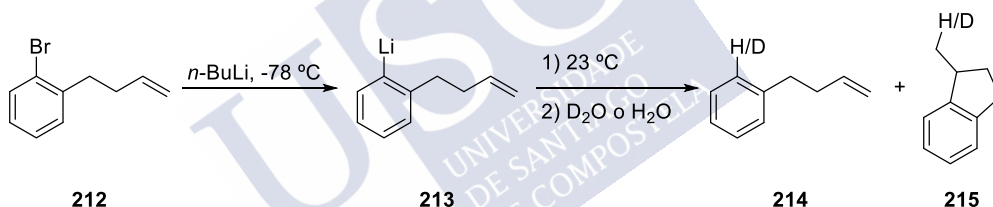
<sup>162</sup> Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; DelGobbo, V. C.; Jarret, R. M.; Okarna, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1999.

organolítico era estable de manera indefinida a esa temperatura, pero evolucionaba rápidamente hacia el producto ciclado al subir la temperatura (a 23 °C,  $t_{1/2}$  = 5.5 min), ver Esquema 79.



Esquema 79. Ciclación del 1-litio-5-hexeno.

El hecho de que un compuesto organolítico pueda isomerizar rápidamente a temperatura ambiente de forma análoga a la ciclación del radical 5-hexenilo se reforzó por el trabajo realizado en 1985 por el grupo de Woolsey<sup>163</sup> ya que los aril-litios generados a -78 °C por intercambio halógeno-metal entre *n*-BuLi y *o*-(3-butenil)-bromobenceno ciclan rápidamente a 23 °C, Esquema 80. De hecho, la fácil ciclación del 1-litio-5-hexeno a t.a. provee una ruta conveniente para funcionalizar carbociclos conteniendo ciclopentilmetilo.



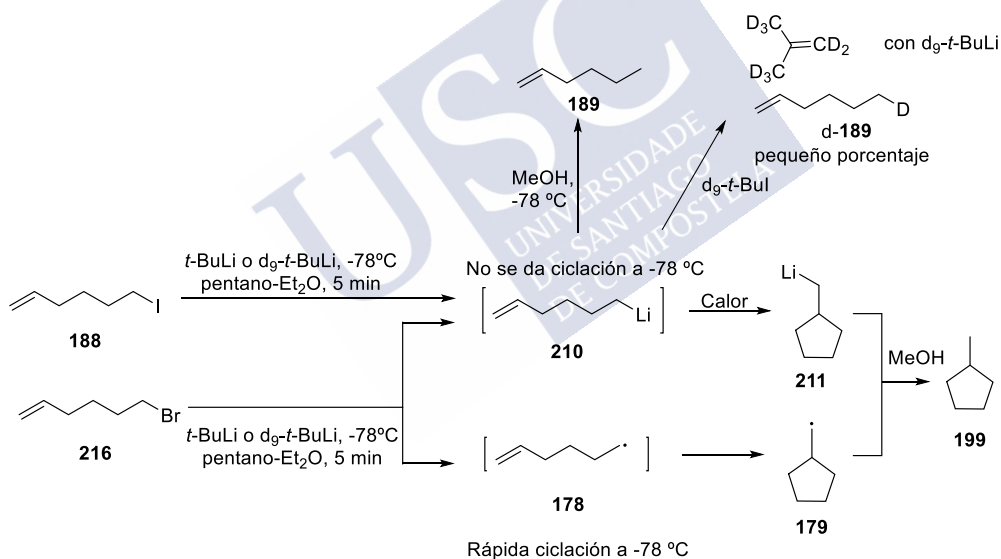
Esquema 80. Ciclación del *o*-(3-butenil)-litiobenceno a 23 °C.

Tabla 5. Análisis de productos en diferentes disolventes, tiempos y temperaturas.

Disolvente	Tiempo de reacción / t <sup>a</sup>	% 214 (% d-214)	% 215 (% d-215)
THF	120 min/-78°C	100 (100)	0
	5 min/23°C	58 (75)	42 (74)
	10 min/23°C	38 (52)	62 (52)
	30 min/23°C	12 (10)	87 (10)
	60 min/23°C	10 (<1)	89 (<1)
Et <sub>2</sub> O	30 min/23°C	69 (100)	31 (84)
	60 min/23°C	40 (100)	60 (64)
Et <sub>2</sub> O/TMEDA	60 min/-78°C	100 (100)	0
	10 min/23°C	32 (90)	67 (92)
	30 min/23°C	7 (49)	92 (85)

<sup>163</sup> (a) Dessy, R. E.; Kandil, S. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3857. (b) Kandil, S. A.; Dessy, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3027.

A la luz de esta información se reinvestigaron<sup>147,164</sup> los resultados obtenidos en la reacción de intercambio en haluros de alquilo primarios **188** y **216** con *t*-BuLi en pentano:Et<sub>2</sub>O (3:2) a bajas temperaturas (Esquema 81) llegándose a la conclusión de que la ciclación del 6-bromo-1-hexeno durante el intercambio Br-Li transcurre con una contribución significativa de mecanismo radicalario ya que en la mezcla de reacción se detectó la presencia de metilciclopentano (en una pequeña proporción). A diferencia de los bromuros, los yoduros de alquilo no dan productos cíclicos a bajas temperaturas por lo que bajo estas condiciones debe producirse el intercambio halógeno-metal sin la intervención de radicales. La formación de pequeñas cantidades de 1-hexeno se propuso que era debido a la reacción del organolítico recién formado con *t*-BuI, lo que se corroboró al obtener 1-hexeno deuterado cuando se utilizó *t*-BuLi-D<sub>9</sub>. Estos resultados confirmaron el pronunciado efecto del halógeno en el mecanismo de intercambio lo cual se observara por primera vez en un estudio de 1984.<sup>160</sup>

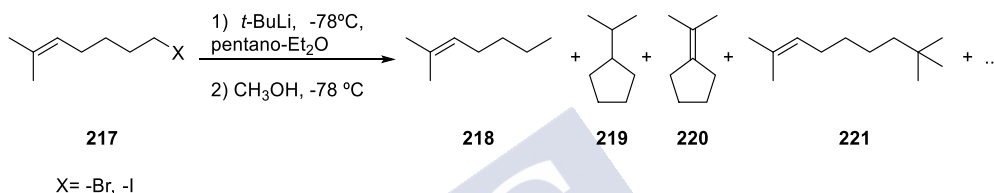


Esquema 81. Reacción de 6-yodo-1-hexeno y 6-bromo-1-hexeno con *t*-BuLi a -78 °C en pentano-Et<sub>2</sub>O.

<sup>164</sup> Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Nurmi, T. T.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1861.

Estos resultados mecanísticos fueron inesperados, en la medida en que fueron los bromuros primarios en lugar de los yoduros, más fácilmente reducibles, los que experimentaron un intercambio, al menos de manera parcial, a través de una SET.<sup>165</sup>

7. Evidencias de la mediación de radicales en el intercambio litio-bromo fueron obtenidas en experimentos de reacciones entre *t*-BuLi con 7-bromo-2-metil-2-hepteno en pentano:Et<sub>2</sub>O (3:2 en volumen) a -78 °C, Esquema 82.<sup>147</sup> Bailey concluyó que, bajo las condiciones usadas en sus estudios, al menos el 15% de la reacción procedía vía SET.



Esquema 82. Reacción del 7-bromo-2-metil-2-hepteno con *t*-BuLi.

Tabla 6. Reacción de 7-bromo y 7-cloro-2-metil-hepteno con *t*-BuLi.

Haluro	[ <i>t</i> -BuLi] <sup>a</sup>	Tiempo <sup>b</sup>	218	219	220 <sup>c</sup>	221
Br	2.5	5	79%	4%	3%	10%
Cl	2.5	5	>98%			
Br	0.025	124	48%	15%	13.5%	10%
Cl	0.025	124	91%	<1%	<1%	

<sup>a</sup> Concentraciones iniciales de *t*-BuLi en *n*-pentano. <sup>b</sup> Cantidad de tiempo requerido para la adición de *t*-BuLi. <sup>c</sup> Identificado tentativamente por su fragmentación en masas.

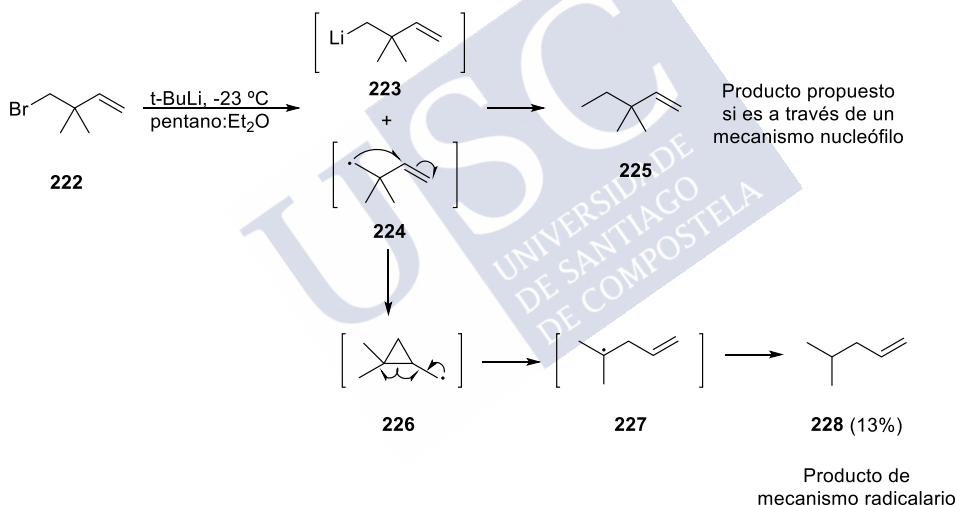
El hecho que al menos una parte del intercambio litio-bromo se produzca a través de una transferencia monoeléctrica por parte del *t*-BuLi al bromuro primario es consistente con las conclusiones mecanísticas obtenidas por Ward<sup>157</sup> en su estudio pionero en 1967 y por Ashby.<sup>161</sup> El hecho de que ni Winkler, ni Rogers detectaran intermedios radicalarios en sus investigaciones sobre intercambio litio-bromo de bromuros de arilo sugiere que el mecanismo no es el mismo para bromuros de alquilo y arilo.

La conclusión de que un radical libre es responsable de observar una ciclación es válida solo cuando se muestra que otros posibles intermedios no pueden llevar a ese tipo de reactividad. Este factor es especialmente importante en los estudios mecanísticos del intercambio halógeno-metal por dos razones: (i) el producto litiado puede ser capaz de

<sup>165</sup> Los autores observaron que aunque los potenciales de reducción de los sustratos sugieren que la transferencia monoeléctrica a un R-I sería más factible que a un R-Br, el haluro más fácilmente reducible es también el que es más susceptible a un ataque nucleófilo por el *t*-BuLi.

reagruparse imitando la reactividad del radical, y (ii) en la medida que el compuesto organometálico sea estable, el reagrupamiento aniónico puede ser relativamente lento y sin embargo, llevar a la formación de cantidades no despreciables de producto isomerizado, como ya hemos visto.

b) Con el fin de establecer que los compuestos encontrados en la mezcla de productos de reacción son únicamente derivados de intermedios radicalarios, se debe demostrar que las correspondientes especies carbaniónicas no evolucionan al mismo tipo de isomerización bajo las condiciones del estudio. En un estudio de 1985 llevado a cabo por Newcomb, Williams y Crumpacker<sup>166</sup> sobre la formación de radicales durante el intercambio de bromuros de alquilo se empleó el compuesto **222** el cual podía dar un reordenamiento vía radicales, pero no por vía aniónica.



Esquema 83. Reacción del 4-bromo-3,3-dimetil-1-buteno con *t*-BuLi en *n*-pentano:Et<sub>2</sub>O a -23 °C.

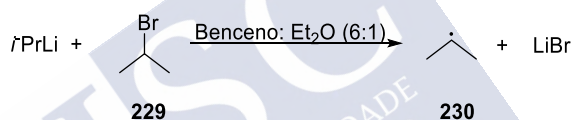
Obtuvieron una mezcla compleja de productos de la que se aisló 4-metil-1-penteno con un 13% de rendimiento (Esquema 83). Aunque otros productos generados no fueran identificados, Newcomb concluyó que la presencia del alqueno **228** sólo se podía explicar mediante un camino radicalario, según el cual el radical 2,2-dimetil-1,3-buten-1-ilo se reagrupa rápidamente a través de un intermedio 2,2-dimetilciclopropilmetilo, hacia un radical más estable, el 2-metil-4-penten-1-ilo, como indica el Esquema 83. Este reagrupamiento es

<sup>166</sup> Newcomb, M; Williams, W. G.; Crumpacker, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1183.

aproximadamente un orden de magnitud más rápido que la ciclación del radical 5-hexen-1-ilo. Además, la prueba de Newcomb ofrece varias ventajas con respecto al sistema basado en el 5-hexen-1-ilo: (a) un organometálico no derivaría en un reagrupamiento análogo; (b) el haluro precursor, siendo del estilo del neopentilo, es resistente a reacciones de sustitución, y; (c)  $E_2$  no van a complicar el análisis de productos. Desafortunadamente, el estudio de Newcomb no extendió su investigación al intercambio yodo-litio.

### 1.1.3.2. Evidencias espectroscópicas

La espectroscopía de resonancia de espín electrónico (ESR) o resonancia paramagnética electrónica (EPR) fue usada por Fisher en un estudio en 1969 llevado a cabo sobre reacciones de diferentes haluros de alquilo con una variedad de organolíticos.<sup>167</sup> El uso de esta técnica demostró la formación del radical isopropilo durante la reacción de isopropil-litio con bromuro de isopropilo (Figura 45).



Esquema 84. Reacción entre el *i*-PrLi y el *i*-PrBr.

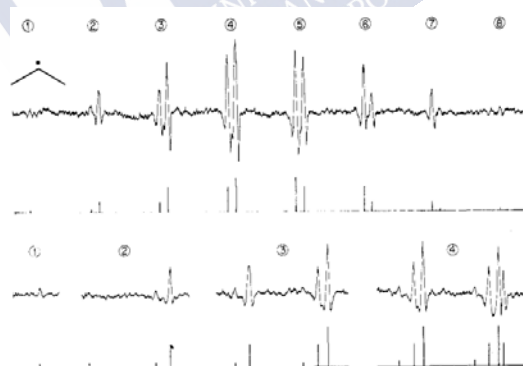
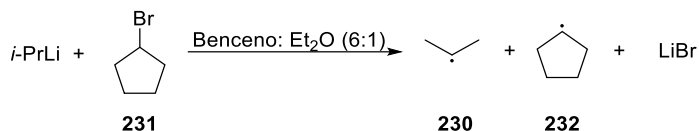


Figura 45. Espectro ESR del radical isopropilo durante la reacción de isopropil-litio con bromuro de isopropilo (en 6:1 benceno:Et<sub>2</sub>O). Estructura de segundo orden de algunas líneas EPR (presentación de la segunda derivada). Reprinted with permission from {167}. Copyright {2019} American Chemical Society.

<sup>167</sup> Fisher, H. J. *Phys. Chem.* **1969**, *73*, 3834.

Al reemplazarse el bromuro de isopropilo por bromuro de ciclopentilo se demostró la presencia simultánea de los radicales isopropilo y ciclopentilo en concentraciones del mismo orden de magnitud (Figura 46).



Esquema 85. Reacción entre el *i*-PrLi y el bromuro de ciclopentilo.

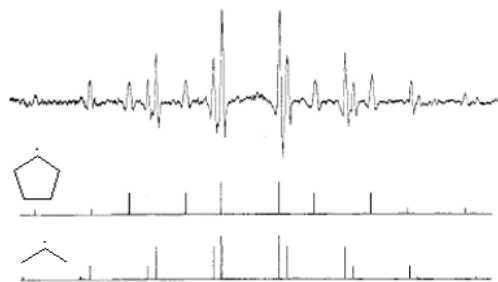


Figura 46. Espectro ESR de los radicales isopropilo y ciclopentilo durante la reacción de isopropil-litio con bromuro de ciclopentilo (presentación de la segunda derivada de cada uno de ellos). Reprinted with permission from {167}. Copyright {2019} American Chemical Society.

Se obtuvieron espectros ESR de intensidad similar para reacciones con isopropil-litio, *sec*-BuLi y *t*-BuLi con cloruro, bromuro y yoduro de etilo y con diferentes bromuros primarios, secundarios y terciarios. En todos los casos, los radicales observados eran los esperados en cada reacción. Fisher concluyó que se generaban radicales como intermedios en la reacción de organolíticos secundarios y terciarios con haluros de alquilo. Ningún radical fue observado en las reacciones de organolíticos primarios o PhLi con haluros de alquilo.

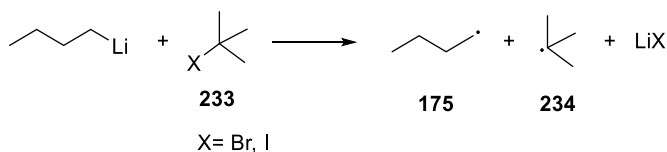
Para varios de los sistemas estudiados por Fisher, se vieron mejoradas las líneas de emisión y absorción en espectros de RMN de productos de reacción durante el transcurso de las reacciones. Estos efectos fueron atribuidos, con algunas reservas, al mecanismo de la polarización nuclear dinámica inducida químicamente (CIDNP, siglas en inglés de Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization) que fue postulada para dar cuentas tanto de las líneas de emisión en RMN encontradas durante las reacciones de radicales fenilo en la

descomposición térmica del peróxido de dibenzoilo como para sondear el mecanismo de intercambio halógeno-metal en numerosos estudios.<sup>168,169</sup>

Se encontraron algunas anomalías en algún intercambio halógeno-litio por lo que se creyó que el mecanismo de CIDNP desarrollado hasta ese momento, no podía ser la explicación para algunos tipos de polarizaciones nucleares donde ocurren ciertos efectos. Es por esto que concluyeron que el mecanismo de polarización de núcleo por procesos de relajación en radicales libres (CIDNP) desarrollado hasta el momento era muy probablemente inadecuado para la explicación de las características de polarización nuclear de los productos de reacción entre alquil-litios y haluros de alquilo y otras reacciones donde ocurren estos efectos.

La polarización de las señales de RMN de protón han sido observadas en el espectro de haluros de alquilo involucrados en la reacción (tanto del haluro original como del que se produce en la reacción de intercambio),<sup>168d</sup> en los alquenos formados por eliminación<sup>168b,d</sup> y en productos diméricos generados por el acoplamiento tipo Wurtz<sup>168d</sup> mientras que en ningún momento se observó en el espectro de un reactivo de organolítico y tampoco en reacciones bajo condiciones conocidas en las que se obtiene exclusivamente el intercambio halógeno-litio.

Mientras este artículo estaba a punto de ser publicado, unos resultados similares fueron publicados por Russel y Lamson<sup>170</sup> con los cuales también detectaban radicales mediante la técnica de EPR en las reacciones de *n*-BuLi o *sec*-BuLi con varios yoduros y bromuros alquílicos, pero únicamente cuando Et<sub>2</sub>O o TMEDA están presente en la mezcla de reacción a una concentración aproximadamente igual a la del organolítico (Figura 47).



Esquema 86. Reacción entre el *n*-BuLi y halogenuros de *t*-butilo.

<sup>168</sup> (a) Ward, H. R.; Lawler, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5518. (b) Lepley, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2710. (c) Ward, H. R.; Lawler, R.G.; Cooper, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 746. (d) Lepley, A.R.; Landay, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 748.

<sup>169</sup> (a) Ward, H. R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 18. (b) Lawler, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 25.

<sup>170</sup> Russel, G. A.; Lamson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3967.

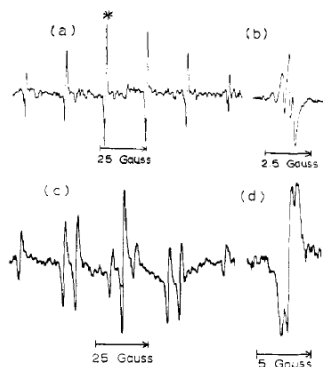


Figura 47. (a) Radical *t*-butilo preparado mediante la reacción *n*-BuLi con *t*-BuI. Solo se muestran las seis líneas centrales del patrón de 10 líneas,  $a^H=22.8$  G. (b) Splitting de segundo orden de los picos en (a); intensidades relativas son 1:8:27:48:42; (c) Radical *n*-Butilo preparado a partir de la reacción de *n*-BuLi con *t*-BuBr,  $a_{c-1}^H=21.7$ ,  $a_{c-2}^H=27.6$  g; (d) línea central de (c) bajo alta resolución,  $a_{c-3}^H=0.5$  G. Reprinted with permission from [170]. Copyright [2019] American Chemical Society.

Aunque estos estudios de ESR demostraron que los radicales pueden ser generados en las reacciones entre organolíticos y organohaluros, no es del todo claro que los radicales estén involucrados como intermedios en el intercambio halógeno-metal.

Al recopilar estos estudios referentes al intercambio halógeno-metal, el balance de las evidencias está a favor de:

1. Los haluros de arilo (yoduros y bromuros) reaccionan vía intermedios “complejo ato”.
2. Los yoduros de alquilo primarios reaccionan a través de un mecanismo nucleófilo, al menos con *t*-BuLi en mezclas de Et<sub>2</sub>O-pentano.
3. Los yoduros de alquilo secundarios pueden reaccionar tanto mediante un mecanismo nucleófilo como un mecanismo radicalario.
4. Los bromuros de alquilo reaccionan a través de mecanismos radicalarios.

## 1.2. ESPECIE RADICALARIA Y ANIÓNICA DEL TRIFENILMETANO

### 1.2.1 Anión Trifenilmetano

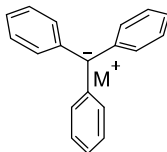
El anión trifenilmetano **235** ha sido estudiado con anterioridad mediante diferentes tipos de métodos espectroscópicos, ya sea por UV-VIS<sup>171</sup> o por RMN<sup>172,173</sup> y, a mayores, por

<sup>171</sup> E. Buncl, B. Menon, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 317.

<sup>172</sup> J. B. Grutzner, J. M. Lawlor, L. M. Jackman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2306.

<sup>173</sup> H. J. Reich, J. P. Borst, R. R. Dykstra, D. P. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8728.

cristalografía de rayos X.<sup>174,175,176</sup> Estos estudios demuestran que este anión en disolución tiende a comportarse como un par iónico separado por el disolvente, pero como veremos a continuación, depende de múltiples variables como pueden ser el propio disolvente, el tamaño del catión, etc.



235

Figura 48. Anión trifenilmetano.

#### 1.2.1.1. Determinación de la estructura del anión trifenilmetano mediante espectroscopía UV-Visible

Se puede utilizar la espectroscopía UV-VIS para conocer algunos aspectos de la estructura de compuestos organometálicos como es el tipo de par iónico que forma en disolución. Un par iónico es una pareja de iones, de carga opuesta, con una vida lo suficientemente elevada como para que sean entidades cinéticamente reconocibles y donde los dos iones se mantienen unidos mediante interacciones electrostáticas.<sup>177</sup> Los pares iónicos<sup>178</sup> pueden ser de dos tipos:

- a) pares iónicos separados por el disolvente (SSIP),  $R^- || M^+(\text{Ligando})_n$

El anión y el catión están separados por moléculas de disolvente, por lo que las interacciones C-Li son más débiles. Esta estructura es típica de compuestos con elevada deslocalización de la carga negativa en disolventes etéreos. Se trata de intermedios muy reactivos.

- b) pares iónicos de contacto (CIP),  $R^- M^+(\text{Ligando})_n$

La distancia entre el anión y catión es pequeña y no hay moléculas entre ellos. Las interacciones C-Li son relativamente fuertes. Son típicas de compuestos en los que la carga negativa está localizada. Dentro de este grupo, los estados de agregación pueden variar,

<sup>174</sup> J. J. Brooks, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7333.

<sup>175</sup> M. M. Olmstead, P. P. Power, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2174.

<sup>176</sup> R. A. Barlett, H. V. R. Dias, P. P. Power, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 1.

<sup>177</sup> Buncl, E.; Dust, J. M. *Carbanion Chemistry: Structures and Mechanisms*, Oxford University Press: New York, **2003**.

<sup>178</sup> Kaufman, M. J.; Gronert, S.; Streitwieser, A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2829.

apareciendo como monómeros, dímeros, tetrámeros o incluso oligómeros más complejos. Destacar que a mayor estado de agregación, menor será la reactividad del compuesto.

El grupo de Bunce<sup>171</sup> estudió el comportamiento de diferentes carbaniones en función de la polaridad del medio, temperatura y catión utilizado. Uno de los compuestos organometálicos estudiados es el trifenilmetano.

El espectro de trifenilmetil-litio en Et<sub>2</sub>O, THF y DME a temperatura ambiente se muestra en la Figura 49. El máximo de absorbancia aparece a 446 nm en Et<sub>2</sub>O, mientras que en THF y DME exhibe una  $\lambda_{\text{máx}}$  a 500 nm y 496 nm, respectivamente. El gran desplazamiento en el máximo de absorbancia de Et<sub>2</sub>O a THF o DME es indicativo de un cambio en el tipo de par iónico presente. Resultados de la bibliografía indican que el anión trifenilmetil-litio existe en Et<sub>2</sub>O predominantemente como par iónico de contacto (CIP) mientras que en THF y en DME como par iónico separado por el disolvente (SSIP).

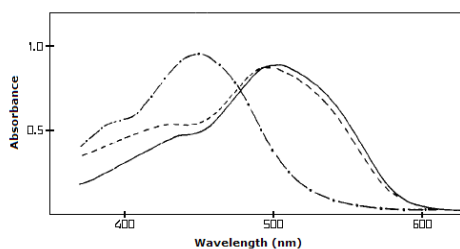


Figura 49. Espectro de absorción del trifenilmetil-litio en Et<sub>2</sub>O (---), THF (—) y DME (--) a temperatura ambiente. Reprinted with permission from {171}. Copyright {2019} American Chemical Society.

Al añadir un agente complejante solo se observa efecto sobre la banda del anión trifenilmetil-litio en Et<sub>2</sub>O, lo que evidencia el carácter CIP en este disolvente. Además, al modificar la temperatura desde -9.5 °C a -50 °C se ve como el máximo de absorbancia va cambiando de longitud de onda, como indica la Figura 50, debido a que se trata de un equilibrio entre las especies de contacto y las separadas por el anión.

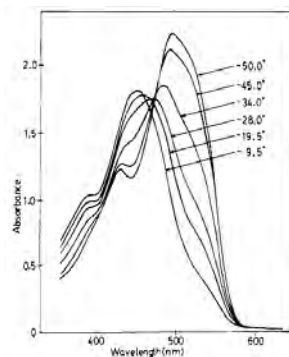


Figura 50. Dependencia de la temperatura en el espectro de absorción del trifenilmetil-litio ( $7.51 \times 10^{-5}$  M) en  $\text{Et}_2\text{O}$ . Reprinted with permission from [171]. Copyright {2019} American Chemical Society.

En el caso del trifenilmetilpotasio, se muestra su espectro en  $\text{Et}_2\text{O}$ , THF y DME a temperatura ambiente en la Figura 51, con un máximo de absorción a 476 nm, 486 nm y 494 nm, respectivamente. Este cambio dependiendo del disolvente es indicativo de la formación de pares iónicos separados por el disolvente, los cuales sugieren que en DME hay predominantementeSSIP y en  $\text{Et}_2\text{O}$  hay CIP, mientras que en THF coexisten varias especies en equilibrio en unas cantidades comparables. Estos datos concuerdan con la capacidad de coordinación de los tres disolventes hacia el catión metálico.

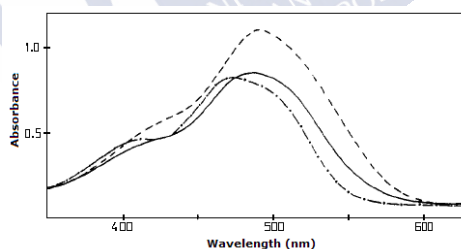


Figura 51. Espectro de absorción del trifenilmetilpotasio en  $\text{Et}_2\text{O}$  (---), THF (-) y DME (--) a temperatura ambiente. Reprinted with permission from [171]. Copyright {2019} American Chemical Society.

Los resultados de la adición de 18-corona-6 a las disoluciones de trifenilmetilpotasio en disolventes etéreos muestran que el éter corona no tiene ningún efecto en el espectro en DME, lo cual concuerda con que el trifenilmetilpotasio es una especie predominantemente separada por el disolvente en DME, mientras que en el caso de THF y  $\text{Et}_2\text{O}$ , la adición del éter corona causa un cambio significativo en el espectro, tanto que el espectro final muestra un máximo de absorción que aparece a la misma longitud de onda que las especies separadas por el disolvente.

Tabla 7. Pares iónicos de contacto ( $R^{\cdot-}M^+$ ), separados por el disolvente ( $R^{\cdot-}||M^+$ ) y complejados con el 18-Corona-6 ( $R^{\cdot-},X,M^+$ ) de los carbaniones del trifenilmetano en disolventes etéreos a temperatura ambiente: Efecto del disolvente y del contraión.

$R^{\cdot-}M^+$	Disolvente	$\lambda_{max}$ (nm) $R^{\cdot-}M^+$	$\lambda_{max}$ (nm) $R^{\cdot-}  M^+$	Fracción de $R^{\cdot-}  M^+$ a 25 °C	$\lambda_{max}$ (nm) $R^{\cdot-},X,M^+$
TPM·Li <sup>+</sup>	Et <sub>2</sub> O	446 y 390 nm		0.15	494 y 430 nm
	THF		500 y 435 nm	0.95	500 y 435 nm
	DME		496 y 432 nm	1.00	496 y 432 nm
TPM·K <sup>+</sup>	Et <sub>2</sub> O	476 y 414 nm		0.00	492 y 430 nm
	THF		486 y 420 nm	0.65	495 y 430 nm
	DME		494 y 430 nm	0.85	494 y 430 nm

El efecto de la temperatura en el espectro de trifenilmetilpotasio en los disolventes etéreos también proporciona información a mayores sobre la naturaleza del equilibrio de los pares iónicos. El espectro de trifenilmetilpotasio en DME no se vio prácticamente afectado al modificar la temperatura desde 25 °C a -50 °C, lo cual concuerda con que haya predominantemente la especie separada por el disolvente a temperatura ambiente. De forma similar, el espectro en Et<sub>2</sub>O no se ve afectado en el mismo rango de temperaturas que en el caso anterior, indicando que en este caso solo están presentes los pares iónicos de contacto. Sin embargo, al enfriar la disolución de THF, se ve un desplazamiento en el máximo de absorción desde 486 nm a 494 nm, el cual corresponde al equilibrio entre especies separadas por el disolvente.

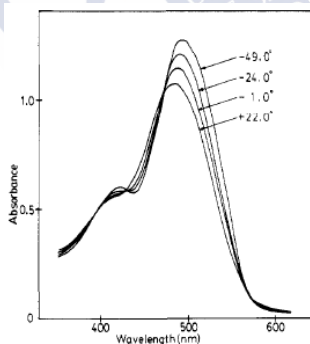
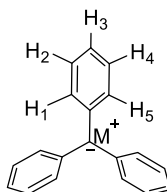


Figura 52. Dependencia de la temperatura en el espectro de absorción del trifenilmetilpotasio ( $5.23 \times 10^{-5}$  M) en THF. Reprinted with permission from [171]. Copyright (2019) American Chemical Society.

### 1.2.1.2. Determinación de la estructura del anión trifenilmetano mediante espectroscopía de RMN

En 1972, el grupo del profesor Jackman<sup>172</sup> mostró el espectro del anión trifenilmetano viéndose los resultados en la Tabla 8.



235

Tabla 8. Resultados de los análisis espectrales del carbanión trifenilmetano.

Anión	Catión	Disolvente	$\delta_o$	$\delta_m$	$\delta_p$
TFM	Li	Et <sub>2</sub> O	7.2825	6.798	6.312
TFM	Na	Et <sub>2</sub> O	7.3375	6.705	6.175
TFM	Na	DME	7.260	6.513	5.951

Anión	Catión	Disolvente	J <sub>12</sub>	J <sub>13</sub>	J <sub>14</sub>	J <sub>15</sub>	J <sub>23</sub>	J <sub>24</sub>
TFM	Li	Et <sub>2</sub> O	8.19	1.17	0.47	2.27	7.16	1.67
TFM	Na	Et <sub>2</sub> O	8.18	1.18	0.46	2.27	7.06	1.68
TFM	Na	DME	8.18	1.18	0.46	2.25	6.95	1.68

Comprobaron que, para los compuestos estudiados, la relación de especies de pares iónicos de contacto y separados por el disolvente no dependía de la concentración, pero sí de la temperatura: temperaturas menores favorecen los pares iónicos separados por el disolvente. Con respecto al catión vieron que a un tamaño menor de catión, se da una mayor proporción de pares iónicos separados por el disolvente. Además, el tamaño del catión determina el desplazamiento de los protones lo que implica que a un menor tamaño de catión, los protones se desplazan a campos más bajos (Tabla 9). Con respecto al disolvente no se ven prácticamente cambios.

Tabla 9. Desplazamientos químicos del anión de trifenilmetano.

Catión	T <sup>a</sup> , °C DME	$\delta_1$	% <sup>a</sup>	T <sup>a</sup> , °C THF	$\delta_1$	% <sup>a</sup>	T <sup>a</sup> , °C Et <sub>2</sub> O	$\delta_1$	% <sup>a</sup>
Li	56.0	7.277	100	46.6	7.271	100	27.3	7.286	0
	27.3	7.268	100	27.3	7.275	100	-24.9	7.332	5
Na				-18.2	7.2875	100			
	68.5	7.261	80	47.3	7.292	21	27.3	7.336	0
	27.3	7.266	95	27.3	7.296	38	-24.9		0
		-28.4	7.283	100	-7.7	7.301	77		
K	68.5	7.235	41	46.9	7.288	22	27.3	7.225	
	27.3	7.262	68	27.3	7.299	32			
		-27.5	7.275	94	-18.0	7.295	78		
Rb	68.1	7.249	15	55.5	7.221	0			

Catión	T <sup>a</sup> , °C DME	δ <sub>1</sub>	% <sup>a</sup>	T <sup>a</sup> , °C THF	δ <sub>1</sub>	% <sup>a</sup>	T <sup>a</sup> , °C Et <sub>2</sub> O	δ <sub>1</sub>	% <sup>a</sup>
	27.3	7.276	24	27.3	7.277	0			
	-28.1	7.301	55	-24.3	7.286	0			
Cs	57.0		0	46.2		0			
	27.3	7.265	0	27.3	7.225	0			
	-17.2		5	-31.0	7.258	0			

<sup>a</sup> Porcentaje de pares iónicos separados por el disolvente.

La conversión de los pares iónicos de contacto en los pares iónicos separados por el disolvente es un proceso exotérmico. Los pares iónicos separados por el disolvente, como se acaba de comentar, se ven favorecidos por: (i) un tamaño menor del catión, (ii) una temperatura decreciente, (iii) una deslocalización mayor del anión, (iv) un aumento de la constante dieléctrica (afecta en la energía libre de la misma manera que un aumento de la deslocalización del anión), y (v) un aumento de la capacidad de coordinación del disolvente.

Por otro lado, el grupo de Reich<sup>173</sup> desarrolló una técnica para determinar la estructura de par iónico de un gran número de compuestos organolíticos mediante valoraciones con HMPA en disolventes etéreos (éter, THF o mezclas de ambos). Esta técnica se basa en que los cationes de litio coordinados por HMPA experimentan un intercambio dinámico lento en la escala de RMN que permite detectar diferentes complejos catión-HMPA [Li(HMPA)<sub>n</sub><sup>+</sup>]. A partir de la multiplicidad, junto con la anchura de línea y el desplazamiento químico, se puede determinar la estructura del par iónico y la solvatación del litio, según el número de moléculas de HMPA que desplacen a las del disolvente en la esfera de coordinación del catión.

En la Figura 53 se muestran los espectros de <sup>7</sup>Li y <sup>31</sup>P de la valoración de trifenilmetil-litio con HMPA a -129 °C. Se sabe que en THF es un SSIP y su espectro de RMN de <sup>7</sup>Li muestra una señal muy fina, en ausencia de HMPA, lo cual es esperado para un anión separado por el disolvente. La adición de un equivalente de HMPA produce la aparición de un doblete en el espectro de <sup>7</sup>Li debido al acoplamiento <sup>31</sup>P (espín=1/2) con el <sup>7</sup>Li correspondiente a una especie Li(HMPA)<sup>+</sup>. A medida que aumenta la cantidad de HMPA se observa la aparición de un triplete (Li(HMPA)<sub>2</sub><sup>+</sup>), un cuartete (Li(HMPA)<sub>3</sub><sup>+</sup>) y finalmente se observa un quintuplete tras la adición de 6 equivalentes, debido a la completa coordinación de Li con cuatro moléculas de HMPA. El orden creciente de los desplazamientos químicos para los distintos complejos indica que todos ellos son pares iónicos separados por el disolvente. El espectro de RMN de <sup>31</sup>P confirma que es necesario un exceso de HMPA para la conversión completa de Li(HMPA)<sub>3</sub><sup>+</sup> en Li(HMPA)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

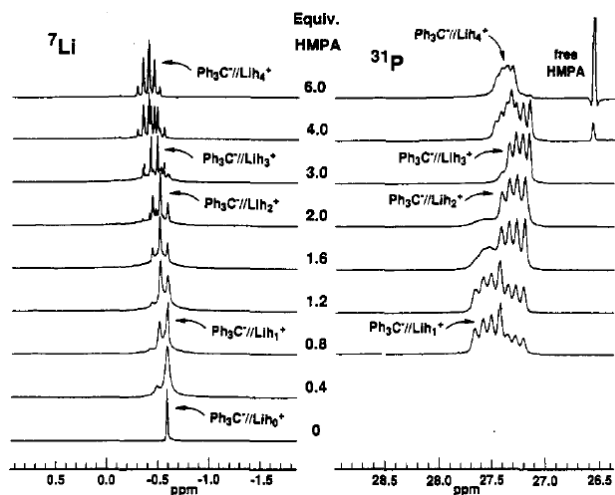


Figura 53. Valoración con HMPA de una disolución de trifenil-litio 0.16 M en 3:2 THF/Et<sub>2</sub>O a -129 °C. Reprinted with permission from {173}. Copyright {2019} American Chemical Society.

En un trabajo mucho más reciente llevado a cabo por el grupo de Pregosín<sup>179</sup> se ha determinado la dependencia de los pares iónicos y los estados de agregación con respecto a la temperatura mediante la espectroscopía de RMN por difusión de PGSE (siglas en inglés de Pulsed Gradient Spin-Echo) de <sup>7</sup>Li, <sup>31</sup>P y <sup>1</sup>H. En el caso del trifenil-litio se mostró que los pares iónicos de contacto estaban favorecidos a 299 K, pero sin embargo a bajas temperaturas (155 K) estaban separados por el disolvente.

Tabla 10. Valores de D [ $\times 10^{10}$  m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup>] y r<sub>H</sub> [Å] en THF a diferentes temperaturas.

Especie	Núcleo	D	r <sub>H</sub>	r	δ ( <sup>7</sup> Li)	Δv <sub>1/2</sub>
LiCPh <sub>3</sub> <sup>(a)</sup>	<sup>7</sup> Li	7.40	6.4		-0.45	10.2
	<sup>1</sup> H	7.38	6.4			
HCPPh <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H	12.5	3.8	4.0		
LiCPh <sub>3</sub> <sup>(b)</sup>	<sup>7</sup> Li	0.224	4.9		-0.41	2.6
	<sup>1</sup> H	0.258	4.2			
HCPPh <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H	0.282	3.9	4.0		

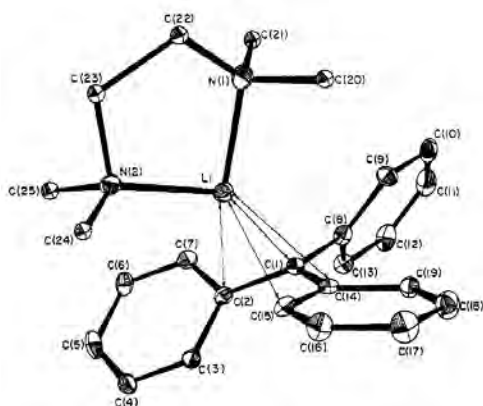
(a) Realizado a 299 K. (b) Realizado a 155 K.

### 1.2.1.3. Determinación de la estructura del anión trifenilmetano mediante cristalografía de Rayos X

En un trabajo realizado por el grupo del profesor Stucky<sup>174</sup> se determinó la geometría molecular del trifenilmetil-litio complejoado con TMEDA mediante cristalografía de rayos X. El átomo de litio está coordinado con dos átomos de nitrógeno del quelato bidentado y un

<sup>179</sup> Fernández, I.; Martínez-Viviente, E.; Breher, F.; Pregosin, P. S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1495-1506.

carbanión  $\pi$ . Los grupos fenilo tienen ángulos de enlace con respecto al carbono central de  $117.0^\circ$ ,  $122.8^\circ$  y  $118.3^\circ$ , sugiriendo que predominantemente se trate de una hibridación  $sp^2$  con respecto al átomo de carbono central (C1). Los ángulos de giro de los anillos fenílicos dependen de las interacciones con el átomo de litio, con el ángulo de giro más pequeño observado para el anillo fenílico más cercano al átomo de litio. Las características geométricas son consistentes con una gran deslocalización de electrones  $\pi$  entre el átomo de carbono bencílico y los dos grupos fenilo que exhiben ángulos de giro más pequeños. El átomo de litio no está localizado directamente sobre el carbono bencílico (C1), si no que existen cuatro contactos al carbanión, uno a  $2.23 \text{ \AA}$  (C1) al carbono bencílico,  $2.49$  y  $2.51 \text{ \AA}$  a dos átomos de carbono del grupo fenilo, y un contacto cercano de  $2.54 \text{ \AA}$  a un átomo de carbono del segundo grupo fenílico. Se observa una correlación entre la estabilidad del carbanión y las distancias de los átomos entre el nitrógeno y el metal en los complejos organometálicos que contienen moléculas coordinantes.



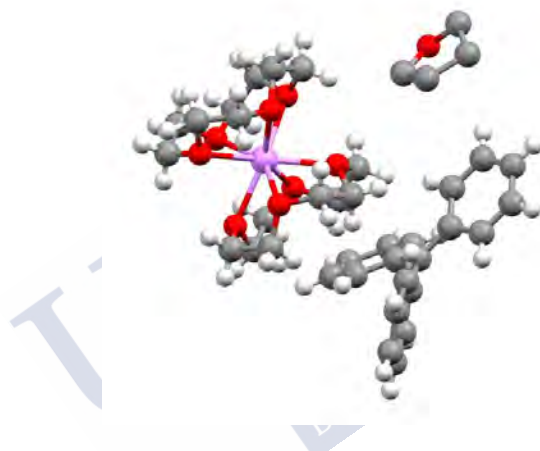
**Ilustración 2.** Estructura cristalina del trifenilmetil-litio complejoado con TMEDA.

Como ya se ha comentado anteriormente, numerosos trabajos mostraron que las sales de carbaniones deslocalizados pueden existir en disolución como pares iónicos.<sup>171-173</sup> Además, varios grupos han mostrado que los éteres corona pueden complejarse con el carbanión para formar un par iónico teniendo el catión metálico coordinado con el éter polidentado.<sup>180,181</sup> Como comentamos anteriormente, uno de los trabajos pioneros sobre el estado cristalino es el del grupo de Stucky<sup>174</sup> en donde se muestra las estructuras de varios complejos de carbaniones deslocalizados con ligando. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha sido capaz de detallar

<sup>180</sup> Wong, K. H.; Konizer, G.; Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 666.

<sup>181</sup> Dewald, R. L.; Jones, S. R.; Schwartz, B. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 272.

la estructura de aniones de hidrocarburos perfectamente separados y sin interacción con sus respectivos cationes metálicos. En un trabajo realizado por Power y Olmstead<sup>175</sup> se utilizaron éteres corona para obtener cristales de aniones separados de sus cationes metálicos coordinados por un éter polidentado, como es el ejemplo de  $[\text{Li}(\text{12-corona-4})_2]^+[\text{CPh}_3]^-$ . La gran estabilidad del anión trifenilmetil-litio disuelto en THF al añadir 12-corona-4, permitió la formación de un producto cristalino al enfriar a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y su caracterización por cristalografía de rayos X. La característica principal es la geometría planar con respecto al átomo central. Las restricciones estéricas previenen que los anillos del anión sean coplanares. La estructura del anión es ilustrada en la Ilustración 3.



**Ilustración 3.** Estructura cristalina del anión trifenilmetano separado del del catión Li complejoado.

En otro trabajo del grupo de Power<sup>176</sup> se cristalizaron varios complejos organolíticos desde disoluciones de éter entre los que se encuentra  $[\text{Li}(\text{Et}_2\text{O})_2(\text{CPh}_3)]$ . El complejo tiene una estructura mononuclear del litio coordinado a dos éteres y a tres átomos de carbono con el grupo  $\text{CPh}_3$ , como ilustra la Ilustración 4.

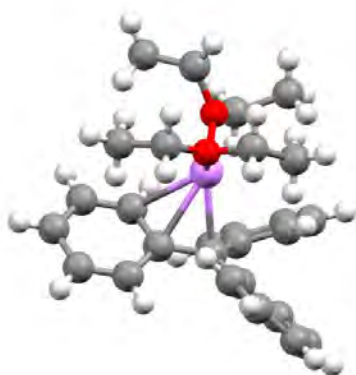


Ilustración 4. Estructura cristalina del complejo  $[\text{Li}(\text{Et}_2\text{O})_2(\text{CPh}_3)]$ .

En el trabajo realizado por el grupo de Pregosín<sup>179</sup> se realizó la determinación estructural cristalográfica por rayos X de **235** que apoya la descripción propuesta del par iónico separado por el disolvente. La característica principal estructural en el carbanión  $\text{Ph}_3\text{C}^-$  es la presencia de un átomo de carbono central trigonal-planar que permite la deslocalización de la carga negativa en los anillos adyacentes.

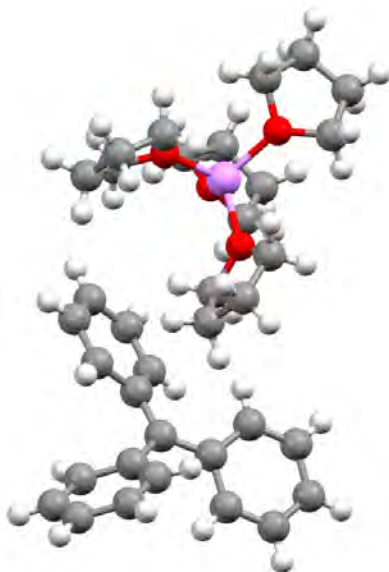
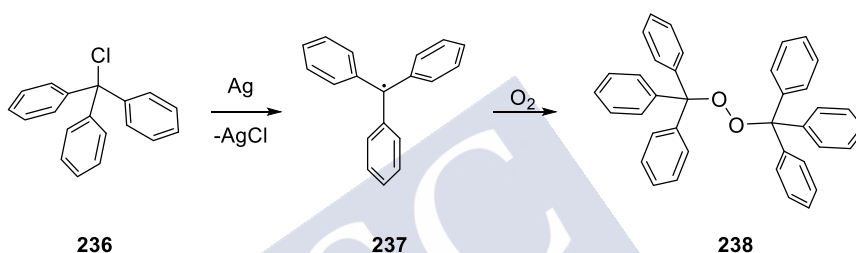


Ilustración 5. Estructura cristalina de rayos X del anión trifenilmetano con el catión Li coordinado por cuatro unidades de THF.

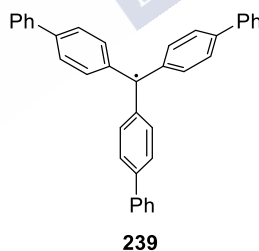
### 1.2.2. Radical Trifenilmetano

Durante el siglo XIX, la comprensión de las estructuras de los compuestos orgánicos comenzó a evolucionar. La teoría de los radicales libres aumentó su importancia y al poco su reputación cayó. Esto cambió abruptamente con la publicación de Moses Gomberg<sup>182</sup> en 1900 de la formación del radical, estable y persistente, trifenilmetano **237**, que mostraba gran facilidad para formar el peróxido **238** (Esquema 87) por reacción con oxígeno. Esto tuvo un impacto inmediato y fue un hito importante que marcó el rápido desarrollo de la química de radicales libres en el siglo XX.<sup>183</sup>



Esquema 87. Formación del peróxido XX mediante la formación de un radical estable y la rápida reacción con O<sub>2</sub>.

Durante la siguiente década, hubo discusiones acerca de la identificación de **237**, pero el grupo de Wilhelm Schlenk en 1910 obtuvo el radical tris(4-bifenilil)metilo como un sólido coloreado que estaba completamente disociado en disolución confirmando así su existencia.<sup>184</sup>



Esquema 88. Radical estable correspondiente al tris (4-bifenilil)metilo.

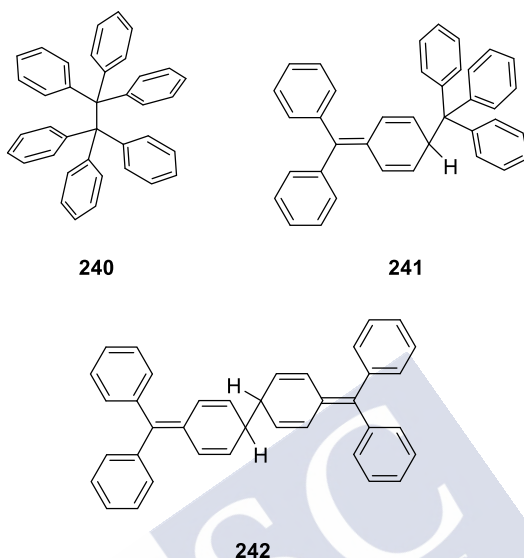
Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo un dímero sólido, para el cual se tomaron en consideración tres estructuras: (i) estructura simétrica cabeza con cabeza **240**, (ii) estructura Jacobson, cabeza con cola **241** y (iii) estructura Heintschel cola con cola **242**. La estructura

<sup>182</sup> Gomberg, M. *J. Am. Chem.* **1900**, *22*, 757.

<sup>183</sup> (a) Schoepfle, C. S.; Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2921. (b) Tidwell, T. T. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 1. (c) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 331. (d) Shishlov, N. M. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 863.

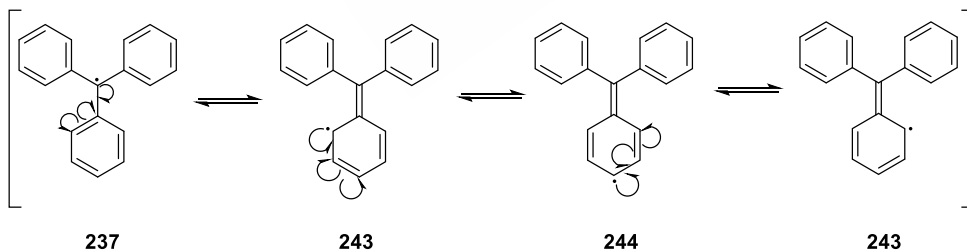
<sup>184</sup> Schlenk, W.; Weickel, T.; Herzenstein, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *372*, 1.

errónea, simétrica cabeza con cabeza,<sup>185</sup> fue aceptada durante más de medio siglo antes de ser corregida por la estructura no simétrica **241** en base a los datos espectroscópicos.



Esquema 89. Posibles estructuras del dímero formado a partir del radical trifenilmetano.

Las formas resonantes del radical indican la posibilidad de una alquilación en la posición orto y en la posición para, a mayores de la posición bencílica. La dimerización por la posición para es la más favorable debido al impedimento estérico en las otras dos.<sup>186</sup>



Esquema 90. Formas resonantes del radical trifenilmetilo.

En 1960, Chesnut y Sloan<sup>187</sup> resolvieron la estructura hiperfina isotrópica del espectro de resonancia paramagnética electrónica del radical trifenilmetano. Más de 100 de las 196 líneas

<sup>185</sup> McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009.

<sup>186</sup> Hicks, R. *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*, Wiley, New York, **2010**.

<sup>187</sup> Chesnut, D. B.; Sloan, G. J. *J. Chem. Phys.* **1960**, *33*, 637.

teóricas fueron resueltas y analizadas en términos de constantes de acoplamiento de los protones orto, meta y para. La derivada de la absorción de resonancia para una disolución del radical trifenilmetano en tolueno se muestra en la Figura 54. Las medidas se realizaron a unas temperaturas entre  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , debido a que a temperaturas más altas la línea comienza a ensancharse.

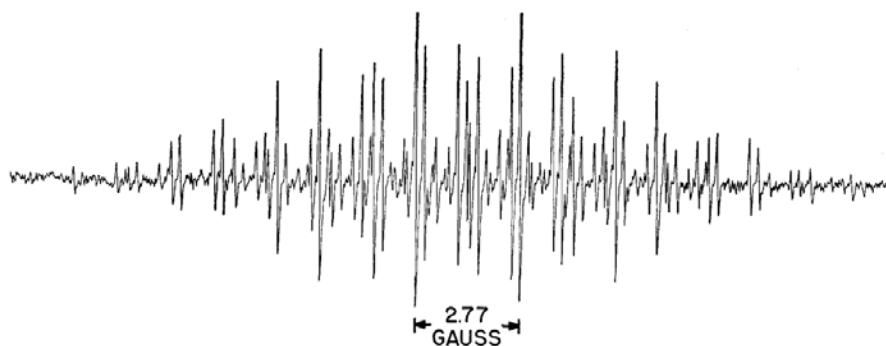
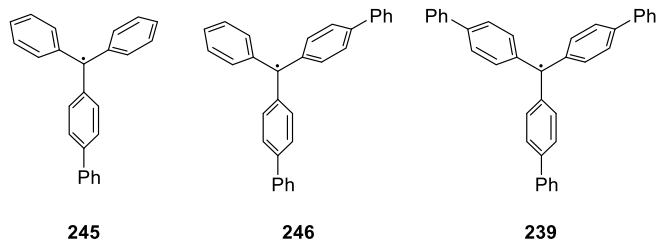


Figura 54. La derivada de la absorción de resonancia de un disolución del radical trifenilmetano en tolueno. El espectro fue tomado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reprinted with permission from {187}. Copyright {2019} American Chemical Society.

La constante de acoplamiento con el protón en para es de 2.77 gauss. Las otras constantes de acoplamiento son de 2.53 gauss para el caso de los protones orto y 1.11 gauss para los protones en posición meta.

A partir del año 1968 hubo una nueva etapa dorada para la química de radicales libres debido al uso extendido de la espectroscopía por EPR, que permitió el rápido desarrollo de la química de radicales, incluyendo el estudio de diferentes radicales triarilmetilos. Un ejemplo fue el grupo de Maki<sup>188</sup> que obtuvo los espectros de los radicales trifenilmetanos sustituidos como: (4-bifenilil)difenilmetano, bis(4-bifenilil)fenilmetano y el tris(4-bifenilil)metano por resonancia doble electrónica-nuclear (ENDOR) y por EPR, comparando los espectros de EPR experimentales con los calculados.

<sup>188</sup> Maki, A. H.; Allendoerfer, R. D.; Danner, J. C.; Keys, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4225.



Esquema 91. Triarilmetanos sustituidos que fueron estudiados por el grupo de Maki.

Los espectros de ENDOR aportan valores de constantes de acoplamiento hiperfino las cuales no concuerdan perfectamente con las calculadas de forma teórica, pero se acercan. Hay diferentes posibilidades con respecto a esto. Una de ellas puede ser debido a una pequeña saturación para así obtener mayor intensidad en las alas con respecto al ruido, lo cual puede ensanchar las líneas centrales de forma que se vea peor definido.

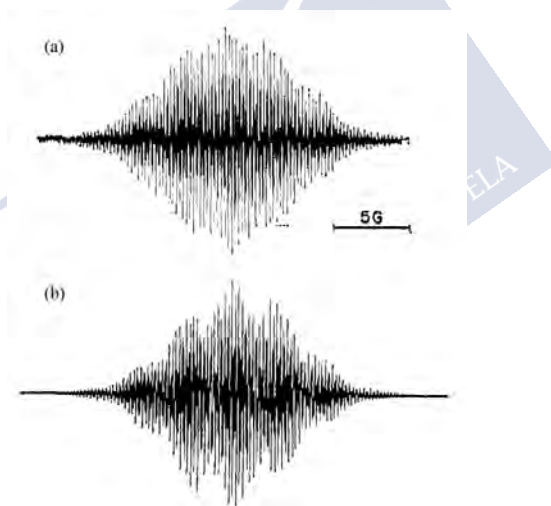


Figura 55. Comparación entre el espectro experimental (a) y el calculado (b) del radical tris(*p*-bifenilil)metano. Las constantes de acoplamiento fueron obtenidas mediante ENDOR. Reprinted with permission from {188}. Copyright {2019} American Chemical Society.



## **2. OBJETIVOS**



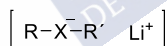
Como objetivo de esta parte de la tesis doctoral nos propusimos abordar el estudio del mecanismo de intercambio halógeno-metal mediante el uso de diferentes técnicas de espectroscopía: UV-VIS, RMN y EPR.

El modelo de estado de transición de cuatro centros se usó más de manera teórica, como una manera de describir la reacción que como un camino mecanístico. Destacar que Rogers y Houk<sup>140</sup> lo propusieron como un modelo plausible para el intercambio litio-bromo para el caso del *n*-BuLi con bromobencenos.



Estado de Transición  
de Cuatro Centros

El mecanismo de un ataque nucleófilo a través de un intermedio “complejo ato” parece ser el caso más claro, ya que como se comentó anteriormente, el grupo de Farnham<sup>149</sup> fue capaz de aislar y caracterizar por cristalografía de rayos X el complejo ato en yoduros fenílicos para el caso del yoduro de pentafluorofenilo al reaccionar con pentafluorofenil-litio, tanto a bajas temperaturas como a altas, al ser estabilizado con TMEDA.



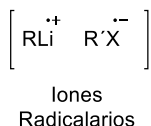
"Complejo ato"

El caso del mecanismo radicalario es diferente. A pesar de haberse demostrado la formación de radicales a través de EPR, CIDNP y pruebas radicalarias, la mayoría de las evidencias no son definitivas:

- Hay ciertas dudas con respecto a la fiabilidad del diseño de algunos experimentos hechos para pruebas radicalarias. La realidad es que en algunos casos se puede llegar a ese mismo tipo de compuestos a través de un intermedio organolítico en lugar de un compuesto mediado por radicales.

- En el caso del CIDNP, se vieron anomalías en algunas reacciones donde no se encontró explicación en las polarizaciones nucleares.

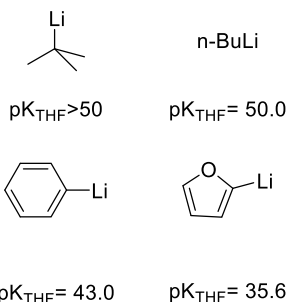
- Mediante EPR también se encontraron evidencias que alcanzaban la misma conclusión: se forman radicales en las reacciones entre algunos alquil-litios con algunos haluros de alquilo, pero no evidenciaban que estos fueran intermedios en la reacción de intercambio halógeno-metal.



El grupo decidió realizar un estudio mecanístico mediante el uso de un sistema desarrollado por nosotros mismos que permite realizar espectroscopía UV-Vis a bajas temperaturas bajo argón. Este sistema ya había dado buenos resultados al estudiar otros sistemas.<sup>60</sup>

## 2.1 EXPLORACIÓN DEL MECANISMO CON DIFERENTES HALOGENUROS Y RLi

A la hora de llevar a cabo este estudio no se contempló la posibilidad de que fuera un haluro arílico debido a tener un mecanismo, a priori, más conocido y analizado. Para ello, se eligió un grupo de compuestos cuyo anión fuera conocido por el grupo pensándose en los haluros del trifenilmetano ( $\text{Ph}_3\text{CX}$  siendo  $\text{X} = -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}$ ). Por otro lado, se pueden variar el número de grupos arilo por otros grupos R para ver cómo afecta la estabilidad de la especie formada, siendo una posibilidad:  $\text{Ph}_2\text{CX}$  y  $\text{PhCH}_2\text{X}$  los haluros de difenilmetano o incluso algún haluro de bencilo. La variedad de organolíticos dependerá de la velocidad de reacción pudiendo ir desde RLi comerciales como es el caso del *t*-BuLi, pasando por el *n*-BuLi y PhLi o incluso acercándonos al pKa del trifenilmetano con otro tipo de organolíticos ya utilizados en el grupo como pueden ser el 2-litioanisol, 2-litio-1-dimetilindol o 2-litiofurano.



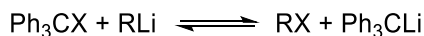
### **3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**





### 3.1. ELECCIÓN DEL HALURO DE ALQUILO DE PARTIDA

De acuerdo con los objetivos planteados para este apartado de la Tesis Doctoral, se decidió investigar el intercambio halógeno-metal entre los haluros de trifenilmetano (X= Br, Cl, F) y reactivos organolíticos en THF mediante diferentes técnicas espectroscópicas.

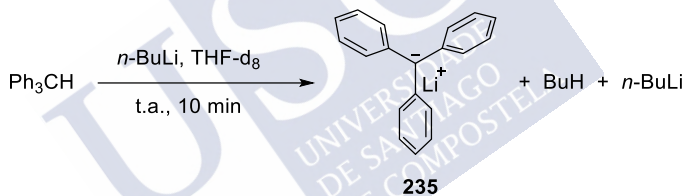


Esquema 92. Intercambio halógeno-litio para los halogenuros de trifenilmetano

### 3.2. CARACTERIZACIÓN DEL ANIÓN TRIFENILMETIL-LITIO

#### 3.2.1. Seguimiento de la desprotonación por RMN *in situ*

En primer lugar, decidimos analizar mediante RMN de protón el anión trifenilmetil-litio obtenido por reacción de desprotonación del  $\text{Ph}_3\text{CH}$  con *n*-BuLi (Esquema 93). En un tubo de RMN con válvula Young bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CH}$  en  $\text{THF-d}_8$  a t.a. a la cual se le añadió *n*-BuLi (200 mol%, 2.35 M en hexano).



Esquema 93. Reacción de desprotonación de  $\text{Ph}_3\text{CH}$  con *n*-BuLi.

En la Figura 56 se muestran dos espectros, el superior corresponde al espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (**247**) en THF deuterado y el inferior corresponde a la reacción de desprotonación transcurridos 10 minutos. El trifenilmetano muestra dos señales en relación 15:1, los 15 protones aromáticos aparecen como un multiplete complejo a  $\delta=7.27\text{-}7.07$  ppm y el protón bencílico como un singulete a  $\delta=5.57$  ppm. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción se observó la desaparición de la señal correspondiente al protón bencílico ( $\delta= 5.57$  ppm) y el desplazamiento a campo más alto de las señales aromáticas que ahora aparecen como un doblete a  $\delta 7.27$  ppm ( $J= 8.1$  Hz) debido a los 6H orto, un triplete a  $\delta 6.49$  ppm ( $J= 7.6$  Hz) debido a los 6H en meta y un triplete a  $\delta 5.94$  ppm ( $J= 7.0$  Hz) que integra por los 3H para.

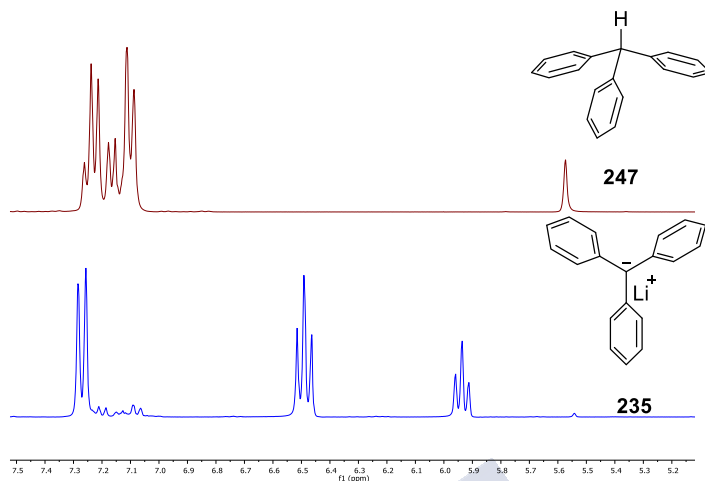
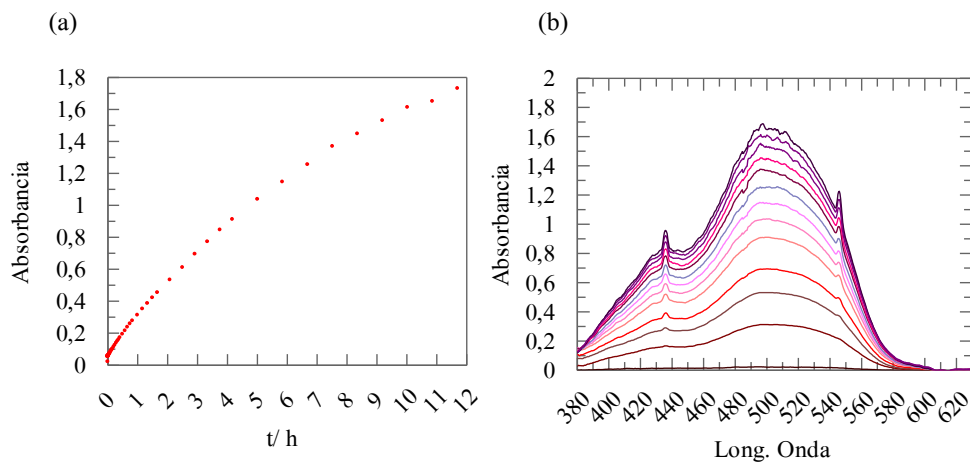


Figura 56. Espectros de RMN de protón del  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (superior,  $\rightarrow$ ) y del anión  $\text{Ph}_3\text{CH}^-$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t. a.

La mezcla de reacción es de un color rojo intenso lo cual facilitará analizar el anión mediante espectroscopía UV-Vis.

### 3.2.2. Caracterización mediante espectroscopía UV-VIS

Se preparó una disolución de  $n\text{-BuLi}$  en una mezcla de  $\text{THF}:\text{Hex}$  (1:1) en un matraz de fondo redondo de dos bocas al cual se añadió  $\text{Ph}_3\text{CH}$  ( $2 \times 10^{-4}$  M) a  $-40$  °C. En la Figura 57, se observa la evolución de la banda de absorbancia correspondiente al anión, comprobando que se mantiene estable transcurridas 12 horas llegando a una absorbancia de 2 unidades aproximadamente, siendo  $[\text{Ph}_3\text{CH}] = 2.0 \times 10^{-4}$  M. El máximo de absorbancia aparece en torno a 500 nm con un hombro alrededor de 435 nm, tal y como está descrito en la bibliografía.<sup>171</sup>



**Figura 57.** (a) Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=500$  nm) para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CH}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con  $n\text{-BuLi}$  (0.5 M) en THF/Hex (1:1) a  $-40$  °C, (b) Espectros UV-VIS de la reacción de desprotonación cada hora desde  $t=0$ .

### 3.3. INTERCAMBIO BROMO-LITIO DEL $\text{Ph}_3\text{CBr}$ CON $t\text{-BuLi}$

Como se ha visto en la bibliografía,<sup>158-161</sup> en las reacciones de intercambio más estudiadas se utiliza  $t\text{-BuLi}$  como reactivo organolítico debido a varias ventajas: (a) el equilibrio de intercambio suele ser favorable que con otros organolíticos, (b) el intercambio es irreversible cuando se emplean dos equivalentes de  $t\text{-BuLi}$  ya que el segundo equivalente consume el haluro de  $t\text{-butilo}$  generado en el medio de reacción.

#### 3.3.1. Seguimiento por RMN *in situ*

La reacción de intercambio halógeno-metal se siguió mediante la técnica de RMN de protón para ver el anión trifenilmetil-litio. Para ello se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  en THF- $d_8$ , a la cual se añadió  $t\text{-BuLi}$  (200 mol%, 1.65 M en pentano) a  $-78$  °C. A continuación, se deja venir a t.a. Todo ello bajo atmósfera inerte en un tubo Young.

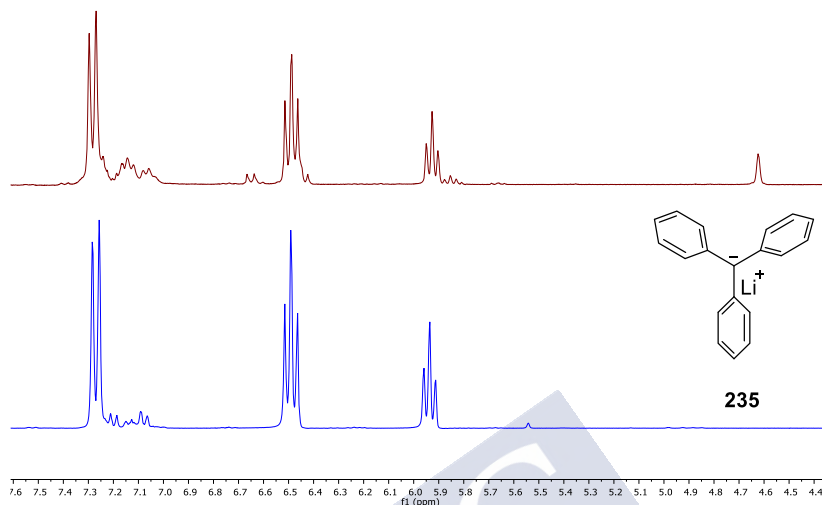


Figura 58. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $t\text{-BuLi}$  (superior,  $\text{---}$ ) y del anión  $\text{Ph}_3\text{CLi}$  (inferior,  $\text{---}$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

En la Figura 58 se muestra el espectro de la reacción de intercambio y el del  $\text{Ph}_3\text{CLi}$ , con lo que se demuestra la formación mayoritaria del anión trifenilmetano. A mayores, vemos la aparición de una señal a 4.62 ppm que se asignó a los protones del  $-\text{CH}_2$  doble enlace del isobuteno. En la zona aromática hay algún subproducto, pero aparentemente minoritario. Es por ello que se decidió pasar a un análisis de productos.

### 3.3.2. Análisis de productos

Se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se trató con  $t\text{-BuLi}$  (200 mol%). De manera instantánea se observó la formación de color rojo. Después de 10 minutos dejándose venir a t.a. se añadió MeI para atrapar el anión formado y así poder observar por RMN de protón la señal correspondiente a la formación del trifeniletano.

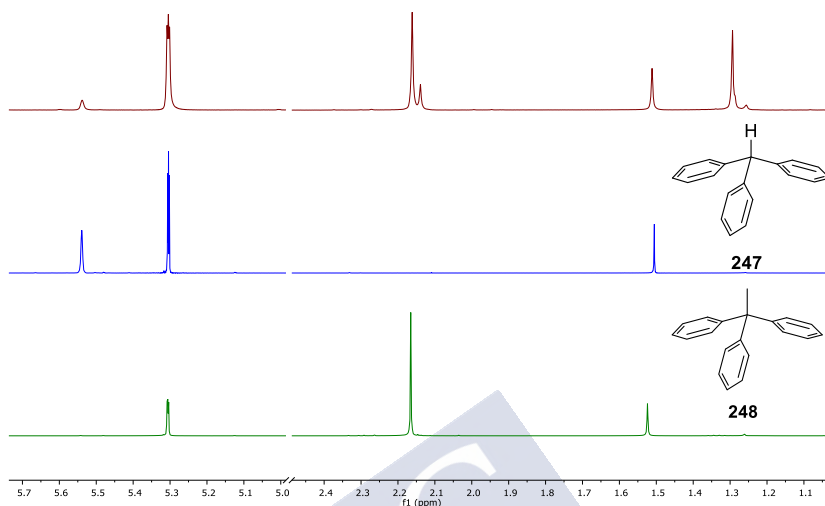
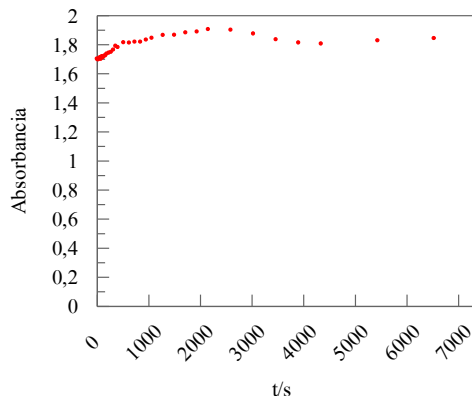


Figura 59. Espectros de RMN de protón del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $t\text{-BuLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ),  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (medio,  $\rightarrow$ ) y  $\text{Ph}_3\text{CCH}_3$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t. a.

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del bruto de reacción (Figura 59) nos muestra la formación de al menos tres productos: (a) a  $\delta$  2.18 ppm se observa un singlete (3H) debido al metilo del producto esperado, trifeniletano, como producto mayoritario; (b) a  $\delta$  5.55 ppm se observa un singlete (1H) que puede ser debido al trifenilmetano, (c) a  $\delta$  1.31 ppm y  $\delta$  2.15 ppm se observan dos singletes, en una relación 3:1.

### 3.3.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

En un principio, nuestra idea es conocer la velocidad del intercambio halógeno-litio, es decir, seguir la banda de formación del anión, a baja temperatura, a pesar de que en el proceso se den otras reacciones paralelas. Para ello se preparó una disolución de  $t\text{-BuLi}$  en una mezcla de THF:Hex (1:1) y se enfrió a  $-78$  °C. A continuación, se añadió el producto de partida,  $\text{Ph}_3\text{CBr}$ .



**Figura 60.** Evolución temporal de la absorbanza ( $\lambda=500$  nm) para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con  $t\text{-BuLi}$  (0.01 M) en THF/Hex (1:1) a  $-78$  °C.

La Figura 60 nos mostró una rápida formación del anión ya que la banda de absorbanza con un máximo a 500 nm es de 1.7 unidades de absorbanza a tiempos cercanos a cero. Al comparar los perfiles cinéticos del intercambio bromo-litio con el de desprotonación se ve que aproximadamente un 15% de la formación del anión no se puede detectar en las condiciones utilizadas. Puesto que ya estamos utilizando concentraciones y temperaturas muy bajas, se decidió cambiar el reactivo organolítico en un intento de ralentizar el intercambio y poder ver la formación completa del anión.

### 3.4. INTERCAMBIO BROMO-LITIO DEL $\text{Ph}_3\text{CBr}$ CON $n\text{-BuLi}$

#### 3.4.1. Seguimiento por RMN *in situ*

Se estudió la formación del anión trifenilmetil-litio mediante RMN de protón a través de la reacción de intercambio del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$ . En un tubo Young se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  en THF- $d_8$  a la cual se le añadió  $n\text{-BuLi}$  (200 mol%, 2.35 M en hexano) a  $-78$  °C y se dejó venir a t.a.

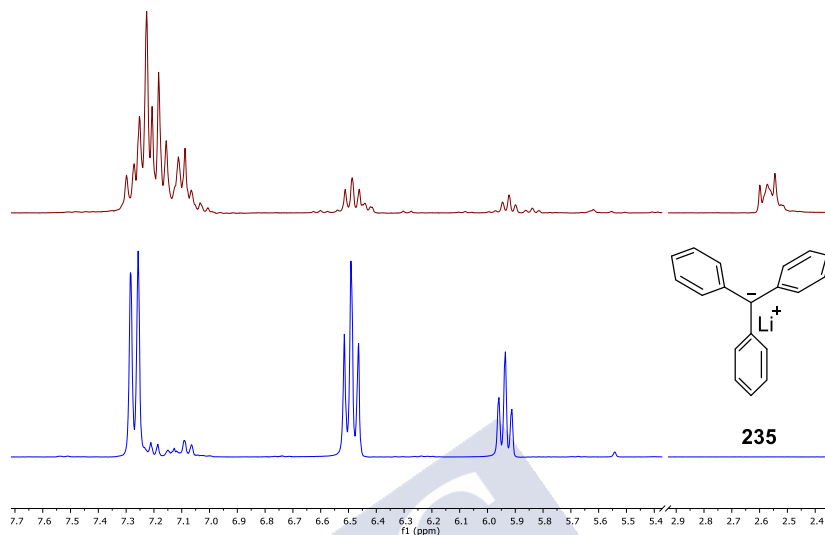


Figura 61. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $-$ ) y del anión  $\text{Ph}_3\text{CLi}$  (inferior,  $-$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

La reacción se siguió por  $^1\text{H}$ -RMN observándose a los 10 minutos la formación de una mezcla compleja de reacción, en la que se aprecia una pequeña proporción de anión y una señal a 2.54 ppm sin identificar.

### 3.4.2. Análisis de productos

Se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  en THF, se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se trató con  $n\text{-BuLi}$  (200 mol%). Rápidamente se observó la formación de color rojo. Después de 10 minutos dejándose venir a t.a. se añadió  $\text{MeI}$ .

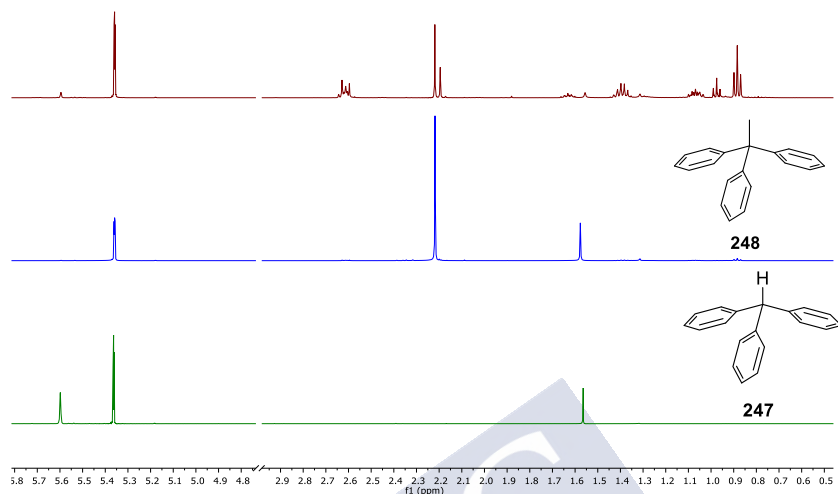


Figura 62. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ),  $\text{Ph}_3\text{CCH}_3$  (medio,  $\rightarrow$ ) y  $\text{Ph}_3\text{CH}$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t. a.

Tal y como se aprecia en la Figura 62, se obtuvo una mezcla de reacción en la que se observa dos productos metilados con singuletes ( $\delta=2.22$  ppm y  $\delta=2.20$  ppm) identificándose el mayoritario de ellos como el  $\text{Ph}_3\text{CCH}_3$ . A mayores, se ven dos juegos de señales (dos tripletes a  $\delta=0.88$  ppm y  $\delta=0.97$  ppm y multipletes complejos a  $\delta=1.10$ - $1.03$  ppm,  $\delta=1.45$ - $1.34$  ppm,  $\delta=1.66$ - $1.59$  ppm y  $\delta=2.65$ - $2.56$  ppm) los cuales parecen productos con inserción de butilos. Puesto que se trataban de compuestos muy poco polares no fue posible purificar y caracterizar cada uno de los compuestos. De esta manera, enfocamos nuestros esfuerzos en sintetizar los posibles productos para poder comparar los espectros e identificarlos inequívocamente. La preparación de los sustratos cuyos espectros se usarán en la identificación de estos compuestos se trata de forma más detallada en el apartado: Síntesis de productos vía radicalaria.

En primer lugar, teniendo en cuenta la formación de  $n\text{-BrBu}$  en el medio de reacción, es muy probable que uno de los productos sea trifenilpentano. Mediante la preparación del trifenilpentano y posterior comparación con el bruto de reacción de intercambio, se comprobó

que efectivamente uno de los productos mayoritarios era el derivado de la adición de un butilo.

189

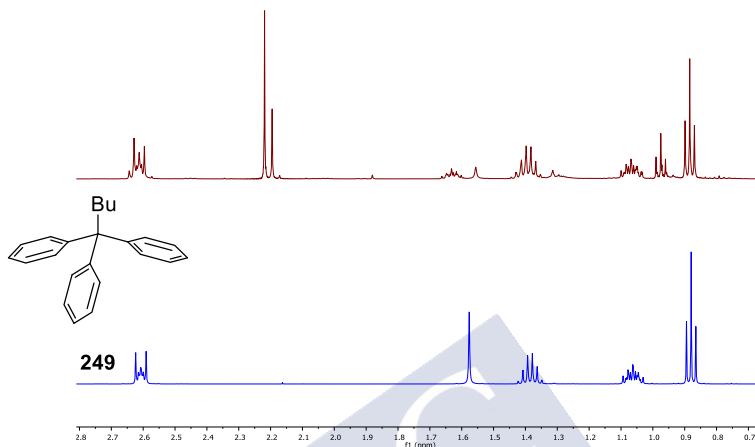
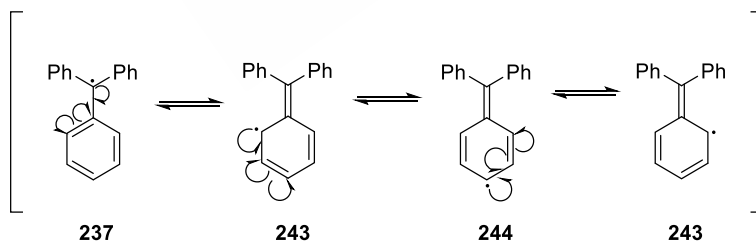


Figura 63. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ) y  $\text{Ph}_3\text{CBu}$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t.a.

Como se indicaba en la introducción, los bromuros alquílicos pueden reaccionar a través de un mecanismo radicalario.<sup>151-157</sup> Si hay un radical intermedio, el butilo que vemos en el bruto de reacción puede pertenecer a un producto de atrapado del radical. Las formas resonantes del radical trifenilmétilo indican la posibilidad de una alquilación en la posición orto y en la posición para, a mayores de la posición bencílica (Esquema 94).



Esquema 94. Formas resonantes del radical trifenilmétilo.

<sup>189</sup> Se barajó la posibilidad de que el trifenilpentano fuera un compuesto intermedio que derivara en el otro producto que vemos por RMN de protón debido a los excesos utilizados de  $n\text{-BuLi}$ , pero el tratamiento de trifenilpentano en las mismas condiciones que el  $\text{Ph}_3\text{CH}$  sólo condujo al producto de partida.

Para poder confirmar esta hipótesis se abordó la síntesis del (4-butilfenil)difenilpentano **250** a partir de la benzofenona la cual se detalla en el apartado: Síntesis de productos vía radicalaria.

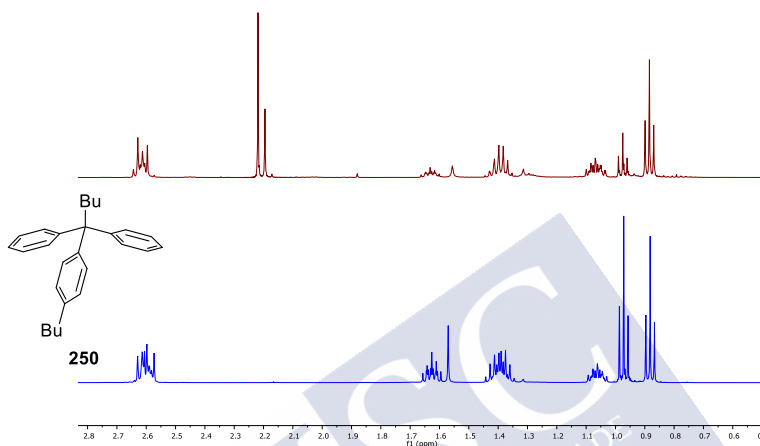


Figura 64. Espectros de <sup>1</sup>H-RMN del Ph<sub>3</sub>CBr con *n*-BuLi (superior, —) compuesto XX (inferior, —) en CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t. a.

Al comparar los espectros del compuesto **250** sintetizado con el del bruto de reacción del Ph<sub>3</sub>CBr al reaccionar con *n*-BuLi se comprobó que efectivamente las señales corresponden al compuesto **250**.

Al utilizar un exceso de *n*-BuLi, la conversión en el producto **250** es mayor que cuando se utilizó una cantidad equimolar de *n*-BuLi, donde se ve mayoritariamente trifenilpentano. A mayores, tanto por <sup>13</sup>C como por DEPT vimos como mayoritariamente se formaban estos dos compuestos, Figura 65 y Figura 66.

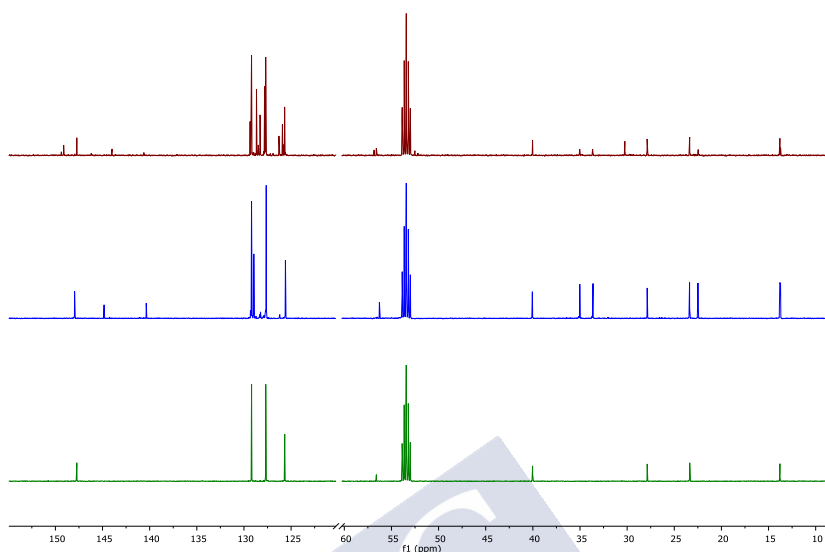


Figura 65. Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ),  $\text{Ph}_3\text{CBu}$  (medio,  $\rightarrow$ ) y compuesto 250 (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t.a.

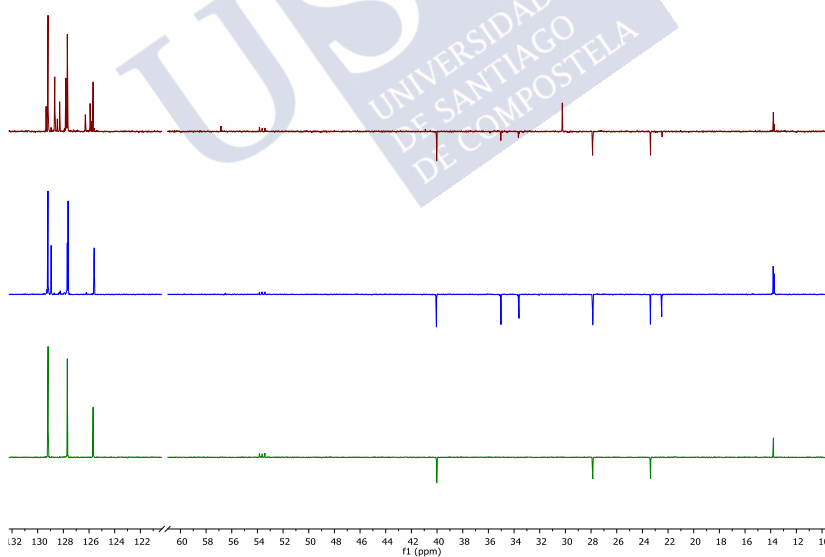
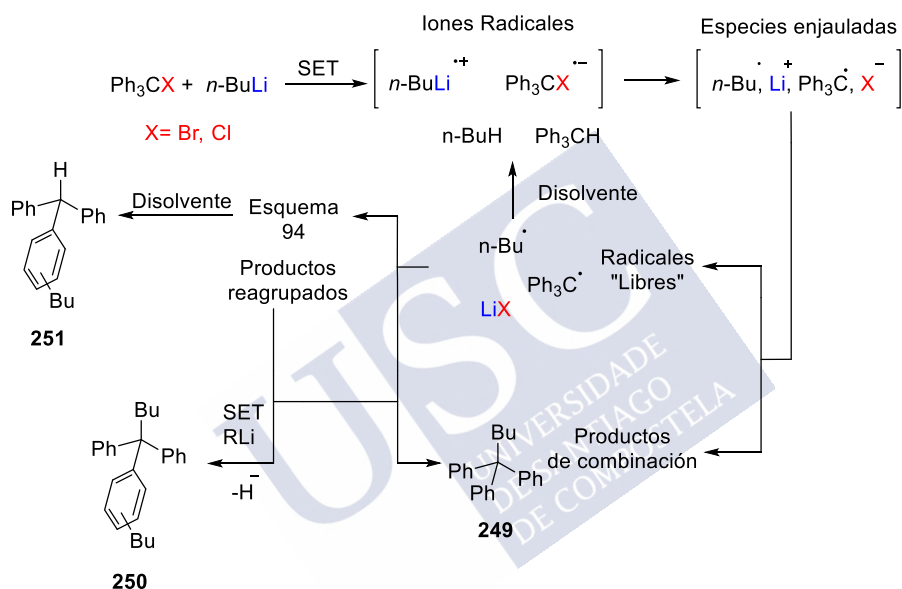


Figura 66. Espectros DEPT del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ),  $\text{Ph}_3\text{CBu}$  (medio,  $\rightarrow$ ) y compuesto 250 (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a t.a.

Estos productos son una clara indicación de que se trata de una reacción mediada por intermedios radicalarios. Proponemos una ruta mecanística, ciñéndonos a la bibliografía, en la

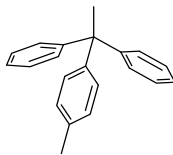
que se forman iones radicales en una caja de disolvente a través de una transferencia monoeléctrica que pueden seguir dos caminos:

- Formación de radicales libres que pueden tanto protonarse con el disolvente, como reagruparse para que se produzca otra transferencia monoeléctrica o que se protone por el disolvente.
- Formación de productos de combinación, como sería el caso del trifenilpentano.



Esquema 95. Ruta postulada para el mecanismo radicalario en el caso del  $\text{Ph}_3\text{CX}$ .

El producto metilado cuya señal del metilo aparece a  $\delta=2.20$  ppm es debido a la ruta radicalaria donde estamos añadiendo una nueva variable como es el IMe. Primeramente, los radicales libres forman un producto reagrupado en el que se produce otra transferencia monoeléctrica, se forma el anión y este es atrapado con MeI, dando así el compuesto **252**. Los productos restantes que se pueden dar en la ruta mecánica postulada parecen ser minoritarios a excepción del butano que no lo detectamos por  $^1\text{H-RMN}$  debido a su bajo punto de ebullición.



252

### 3.4.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

Se intentó seguir la reacción mediante espectroscopía UV-VIS, para ello se preparó una disolución de *n*-BuLi (2.35 M) en THF:Hex (1:1) que se enfrió a -78 °C y se trató con una disolución de Ph<sub>3</sub>CBr en la misma mezcla de disolventes.

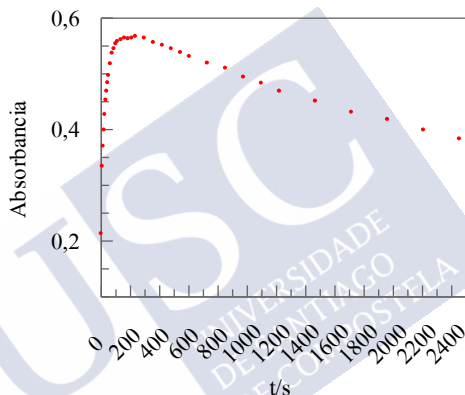


Figura 67. Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=500$  nm) para la reacción de Ph<sub>3</sub>CBr ( $2,0 \times 10^{-4}$  M) con *n*-BuLi (0.01 M) en THF/Hex (1:1) a -78 °C.

De forma inmediata, la disolución tornó de transparente a rojo, lo que hizo imposible seguir la formación de la banda de absorción desde Abs=0, como se ve en la Figura 67. Además, en estas condiciones de reacción, también se aprecia como el trifenilmetil-litio no es estable y su absorbancia disminuye con el tiempo. Destacar que la absorbancia no corresponde a la formación completa del anión Ph<sub>3</sub>CLi sino que solo alcanzamos a detectar sobre un 25%.

En las condiciones experimentales utilizadas hasta el momento, tanto en síntesis como en espectroscopía UV-VIS hay un porcentaje importante de vía radicalaria que no permite ver un único proceso estable a lo largo del tiempo como sí lo es la desprotonación del Ph<sub>3</sub>CH con *n*-BuLi. Debido a estos resultados, probamos a cambiar de halogenuro para ver si así se

ralentizaba la reacción y la vía aniónica ganaba mayor importancia. En la bibliografía se ha tratado el mecanismo que media el intercambio cloro-litio en contadas ocasiones.<sup>190</sup>

### 3.5. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL $\text{Ph}_3\text{CCl}$ CON $n\text{-BuLi}$

#### 3.5.1. Seguimiento por RMN *in situ*

En un tubo Young se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  en  $\text{THF-d}_8$  a la cual se le añadió  $n\text{-BuLi}$  (200 mol%, 2.35 M en hexano) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó venir a t.a.

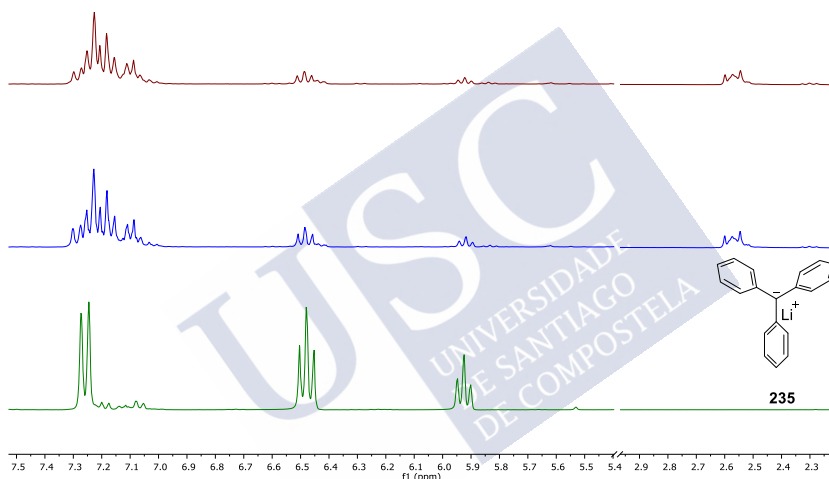


Figura 68. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior, -),  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (medio, -) y del anión  $\text{Ph}_3\text{C}^-$  (inferior, -) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

La reacción se siguió por  $^1\text{H}$ -RMN observándose a los 10 minutos un resultado similar al obtenido con el  $\text{Ph}_3\text{CBr}$ , es decir, una formación minoritaria de anión y mayoritaria de los compuestos butilados.

#### 3.5.2. Análisis de productos

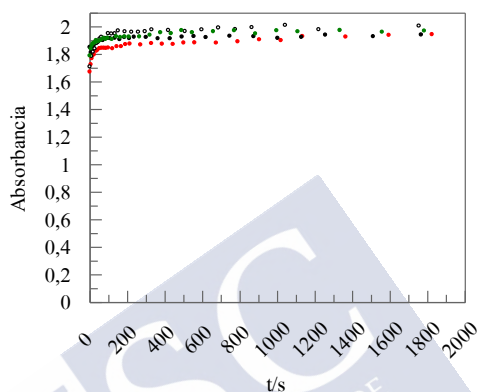
Se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  en THF, se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se trató con  $n\text{-BuLi}$  (200 mol%). Rápidamente se observó la formación de color rojo. Después de 10 minutos

<sup>190</sup> Ashby, C. E.; Park, W. S.; Goel, A. B.; Su, Wei-Yang *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5184.

dejándose venir a t.a. se añadió MeI. Tal y como se esperaba, se vuelve a ver la formación del  $\text{Ph}_3\text{CCH}_3$ , del  $\text{Ph}_3\text{CBu}$  y del compuesto **250**.

### 3.5.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

Una disolución de *n*-BuLi en THF:Hex (1:1) se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  en la misma mezcla de disolventes.



**Figura 69.** Evolución temporal de la absorbancia ( $\lambda=500\text{ nm}$ ) para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  ( $2.0 \times 10^{-4}\text{ M}$ ) con diferentes concentraciones *n*-BuLi [ $0.5\text{ M}$  (●),  $0.1\text{ M}$  (●),  $0.02\text{ M}$  (●),  $5\text{E-}3\text{ M}$  (○)] en THF/Hex (1:1) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

Como se puede comprobar en la Figura 69, sigue siendo inviable seguir la reacción de formación de la banda de absorbancia correspondiente al anión a pesar de la modificación en dos órdenes de magnitud en la concentración de organolítico lo que se traduce en perfiles cinéticos muy similares. Sin embargo, la estabilidad de la formación de la banda correspondiente al anión mejora.

## 3.6. INTERCAMBIO FLÚOR-LITIO DEL $\text{Ph}_3\text{CF}$ CON *n*-BuLi

Ya se comentó que la cantidad de artículos en los que se trata el mecanismo del intercambio cloro-litio era escasa, en el caso del flúor es inexistente, mayormente debido a que se trata de un intercambio mucho menos útil que para el caso del cloruro y ni que decir para el bromuro y yoduro.

### 3.6.1. Seguimiento por RMN *in situ*

En un tubo de RMN con válvula Young bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CF}$  en  $\text{THF-d}_8$  a la cual se le añadió *n*-BuLi (200 mol%, 2.35 M en hexano).

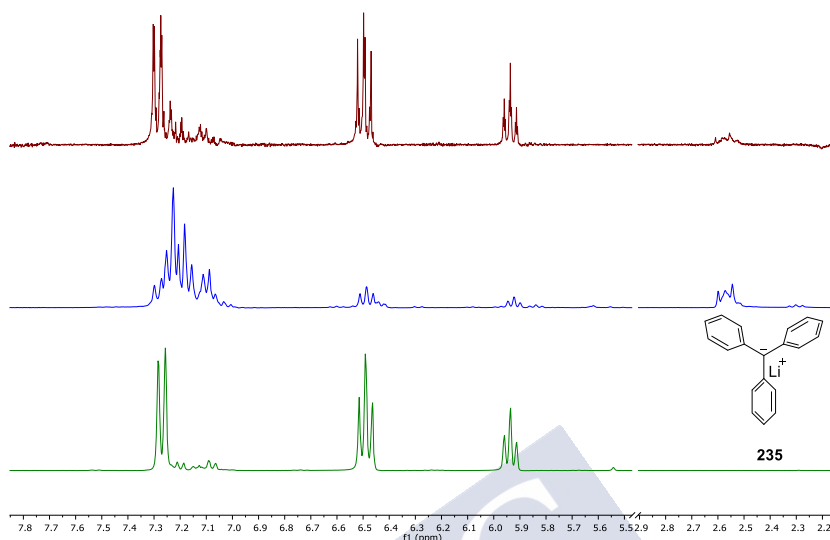


Figura 70. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción  $\text{Ph}_3\text{CF}$  con  $n\text{-BuLi}$  (—),  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  con  $n\text{-BuLi}$  (—) y del anión  $\text{Ph}_3\text{CLi}$  (—) en  $\text{THF-d}_8$  a t. a.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción entre el  $\text{Ph}_3\text{CF}$  y el  $n\text{-BuLi}$  vemos de forma mayoritaria la formación del anión trifenilmetano y minoritariamente la señal correspondiente a la aparición de los productos de acoplamiento entre radicales. La reacción es diferente a los casos del bromuro y del cloruro de trifenilmetano, en los que apenas se observaba la formación de anión en estas condiciones de reacción.

### 3.6.2. Análisis de productos

Cuando se preparó una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CF}$  en THF y se trató con  $n\text{-BuLi}$  (200 mol%) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se observó la formación de un color rojo muy tenue. Después de 10 minutos se añadió MeI para atrapar el anión formado y así poder observar por RMN de protón la señal correspondiente a la formación del trifeniletano. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del bruto de reacción mostró una mezcla de producto de partida (mayoritario), trifeniletano y productos que provienen de la vía radicalaria (minoritarios).

### 3.6.3. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

Para estudiar el intercambio flúor-litio por espectroscopía UV-VIS, se preparó una disolución de  $n\text{-BuLi}$  en una mezcla de THF:Hex (1:1) enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  sobre la que se añadió el producto de partida,  $\text{Ph}_3\text{CF}$ .

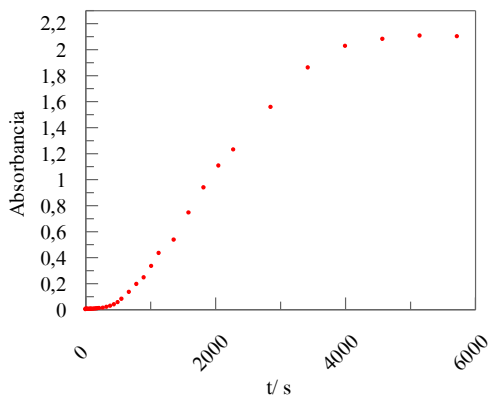


Figura 71. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CF}$  ( $2,0 \times 10^{-4}$  M) con  $n\text{-BuLi}$  (0.2 M) en THF/Hex (1:1) a  $-78$  °C.

Como se puede comprobar en la Figura 71, sí somos capaces de seguir el intercambio del flúor-litio en las condiciones de detección del espectrofotómetro debido a que la velocidad se ralentiza drásticamente al modificar de halogenuro. El perfil cinético muestra unos 400 segundos donde no vemos formación de la banda de absorbancia correspondiente al anión, esto coincidiría con la previa formación a radical y rápida formación de productos de combinación. En cambio, a partir de esa cantidad de tiempo, el anión comienza a acumularse, como se puede ver en el perfil cinético.

### 3.7. ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA (EPR)

El uso de la técnica de RMN nos ha indicado productos de reacción mediados por intermedios radicalarios, siendo mayoritarios para el caso del bromuro y cloruro de trifenilmetano con  $n\text{-BuLi}$  y minoritarios para el  $\text{Ph}_3\text{CF}$  con  $n\text{-BuLi}$  y para el  $t\text{-BuLi}$ . Como ya se ha comentado, a la hora de analizar un mecanismo de reacción aparentemente mediado por transferencias monoeléctricas, se utilizan dos tipos de técnicas: CIDNP y EPR. En el primer caso se encontraron algunas anomalías a lo largo de la bibliografía,<sup>169</sup> es por eso que se decidió usar la técnica de EPR. Para ello, se trató una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  (por ser con el  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  los compuestos que dan mayor porcentaje de productos radicalarios) en THF con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78$  °C durante 10 minutos. Al no verse señal alguna, se dejó venir a t.a.

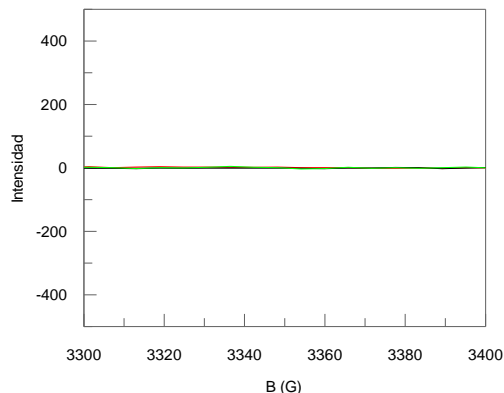


Figura 72. Espectros de EPR de *n*-BuLi [0.2 M (—)], Ph<sub>3</sub>CCl [0.1 M (—)] y la mezcla de ambas (—) a t.a..

El espectro de EPR no mostró la señal del radical trifenilmetano a esta temperatura lo cual resulta extraño a sabiendas de la alta sensibilidad de la técnica.<sup>191</sup> Al fijarse en la ruta mecanística propuesta para una transferencia monoeléctrica, nos paramos a pensar en la baja estabilidad del radical butilo. Esto coincidiría con los espectros de <sup>1</sup>H-RMN, ya que a los 10 minutos ya aparecen los productos acoplados y un pequeño porcentaje de formación de anión. A la hora de demostrar esta hipótesis, decidimos realizar el intercambio utilizando una especie organolítica más estable como es el caso del PhLi.

### 3.8. INTERCAMBIO CLORO-LITIO CON PhLi

#### 3.8.1. Estudio mediante EPR

Se trató una disolución de Ph<sub>3</sub>CCl en THF con PhLi (1.82 M, 200 mol%) a -78 °C en un tubo de EPR bajo atmósfera de argón. Se dejó venir a t.a. durante 10 minutos y se realizó un experimento de EPR obteniéndose el espectro que se muestra en Figura 73.

<sup>191</sup> Capaz de detectar radicales en disolución con concentraciones del orden de 10<sup>-3</sup>.

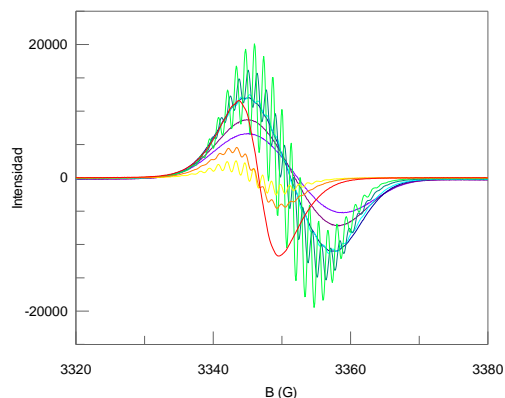


Figura 73. Espectro de EPR de una muestra de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  (0.1 M) con  $\text{PhLi}$  (0.2 M) en THF a  $-160\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-140\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-125\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-120\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-115\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-110\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (—),  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (—), t.a. (—).

Debido a la estabilidad de las especies formadas fuimos capaces de detectar la especie del radical trifenilmetano formada en el intercambio halógeno-metal. Para ver el acoplamiento hiperfino fue necesario variar la temperatura para encontrar las condiciones óptimas, como se ve en la Figura 73. Se han simulado los espectros de esta especie radicalaria considerando el acoplamiento hiperfino con tres protones equivalentes en posición para, seis en posición meta y otros seis en posición orto, como se puede ver en la Figura 74 (a) y (b). Estos espectros se compararon con los experimentales viendo grandes similitudes. Todo esto se realizó con el programa WINEPR SimFonia.

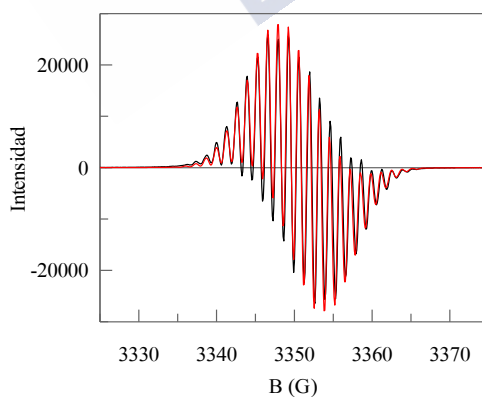


Figura 74. Espectros de EPR de resultados experimentales (—), simulación (—) y diferencia entre ambos (—) para la muestra de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  (0.1 M) con  $\text{PhLi}$  (0.2 M) en THF a  $-110\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $g=2.01154$ ;  $\Delta H=0.6\text{ G}$ ;  $a_{3\text{H}}=2.84\text{ G}$ ,  $a_{6\text{H}}=2.45\text{ G}$ ,  $a_{6\text{H}}=1.43\text{ G}$  y un factor de Lorentz=0.75.

Además, los valores de las constantes de acoplamiento para los tres tipos de protones a 165 K ( $a(3H)= 2.84$  G,  $a(6H)= 2.45$  G,  $a(6H)= 1.43$  G) son casi análogos a los de la bibliografía.<sup>192</sup> Las diferencias presentes en el espectro como, por ejemplo el ancho de línea, puede ser debido a alguna variable como la difusión del disolvente utilizado, diferentes temperaturas o la alta concentración del radical, ya que ésta puede ensanchar las líneas del espectro.

En el caso del espectro realizado a 300 K, el ajuste no es tan bueno como a baja temperatura. Esto puede ser debido a la formación de un equilibrio entre dos tipos de radicales con distinto número de protones equivalentes o cuando el espín nuclear de los protones se hace suficientemente rápido que no permite resolver el acoplamiento hiperfino. Se trata de un proceso que aumenta con la temperatura de forma exponencial.

### 3.8.2. Seguimiento por RMN *in situ*

Para analizar la formación del anión trifenilmetil-litio mediante el intercambio halógeno-litio con PhLi, se trató una disolución de Ph<sub>3</sub>CCl en THF-d<sub>8</sub> con PhLi (200 mol%, 1.9 M en dibutiléter) a -78 °C, dejándose venir a t.a durante 10 minutos en un tubo de válvula Young bajo argón.

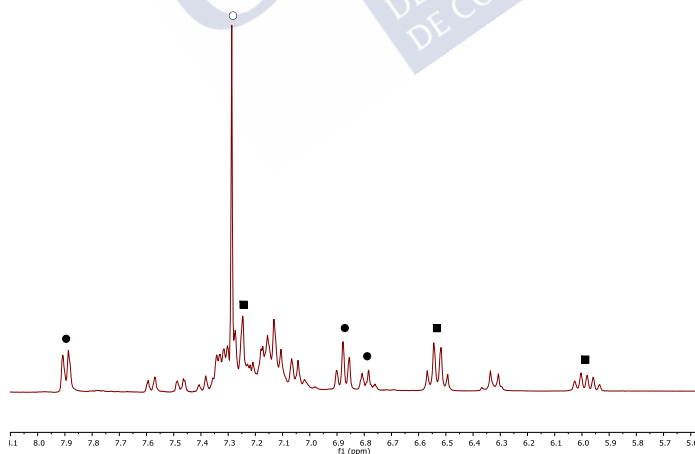


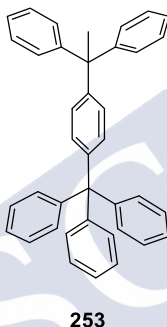
Figura 75. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del Ph<sub>3</sub>CCl con PhLi en THF-d<sub>8</sub> a t.a..

<sup>192</sup> Lewis, I. C., Singer, L. S. *Org. Magn. Res.* **1984**, 22, 761.

Por  $^1\text{H-RMN}$  se observó una conversión minoritaria a anión (■). A mayores, se distingue benceno (○) formado a partir de la formación del radical y posterior protonación con el disolvente, PhLi sobrante (●) y una mezcla compleja que no somos capaces de asignar.

### 3.8.3. Análisis de productos

Se trató una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  en THF con 200 mol% de PhLi en THF a t.a. durante 10 minutos parando con IMe, se vio la formación en relación 3 a 1 del dímero metilado **253** en la posición bencílica con respecto al trifeniletano.



Esquema 96. Dímero cabeza-cola del radical trifenilmetano.

### 3.8.4. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

Debido a la disminución de velocidad y a la estabilidad de la especie organolítica debería verse el comienzo el intercambio halógeno-litio y un perfil más estable. Para ello se realizaron diferentes disoluciones de PhLi en THF:Hex (1:1) con diferentes concentraciones añadiendo la misma concentración de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$ . Se puede observar en la Figura 76 uno de los perfiles cinéticos obtenidos y la dependencia de la constante observada con la concentración de organolítico.

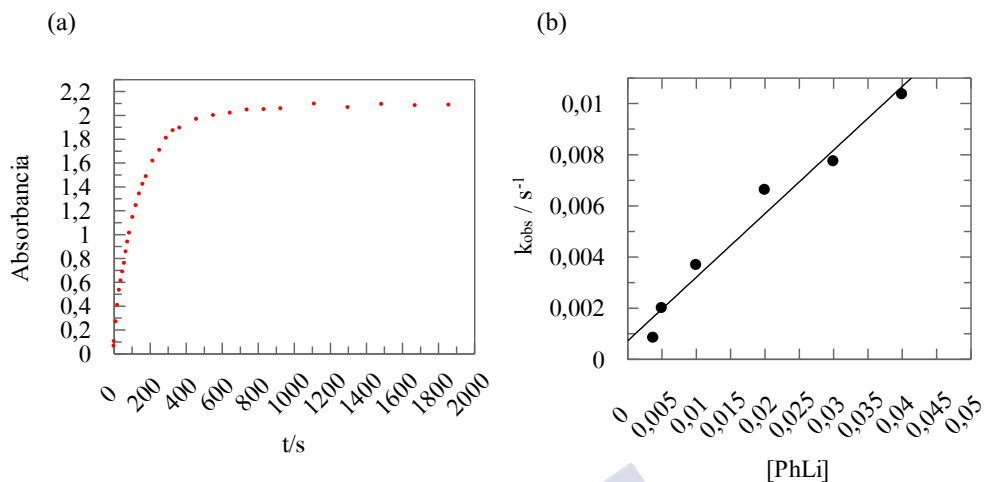


Figura 76. Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con PhLi (0.1 M) en THF/Hex (1:1) a  $-78$  °C.

Se comprobó por los perfiles cinéticos que efectivamente la reacción se ralentiza, siendo capaces de ver el proceso de formación de anión desde el principio. Además, la banda de absorbancia del anión trifenilmetano es mucho más estable que para el caso del *n*-BuLi. Además, la  $k_{\text{obs}}$  depende de forma lineal de la [PhLi] debido a que en THF, este organolítico tiene un estado de agregación mayormente monomérico.<sup>193</sup>

De nuevo, como en el capítulo anterior, nos encontramos con la formación de un intermedio que, en este caso, sí hemos detectado mediante otras técnicas (EPR y RMN), pero que se desconoce su papel exacto en la reacción de intercambio, como se comenta en varias ocasiones en bibliografía: “Las evidencias de los estudios mediante EPR y CIDNP apuntan a la misma conclusión, que los radicales se producen durante las reacciones de algunos alquil-litios con algunos haluros de alquilo, pero no ofrecen evidencias de ser intermedios en la reacción de intercambio halógeno-metal. De hecho, mediante la técnica de EPR fue imposible detectar radicales durante los intercambios utilizando alquil-litios primarios o PhLi”.<sup>126b</sup> La última parte de este párrafo cogido del Organolithiums: Selectivity for Synthesis ha sido rebatida en esta tesis ya que hemos conseguido detectar radicales mediante la técnica de EPR en intercambios con PhLi.

<sup>193</sup> Reich, H. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.

Anteriormente, el grupo de Rovira<sup>194</sup> realizó la monitorización de ciclos de interconversión electroquímica mediante espectroscopía UV-VIS en un compuesto de una naturaleza similar al trifenilmetano, como es el caso del policlorotrifenilmetano (PTM). Se trata de un compuesto que como especie radicalaria forma una banda de absorbancia cuyo máximo está en torno a 385 nm, mientras que la de la especie aniónica está sobre 515 nm.

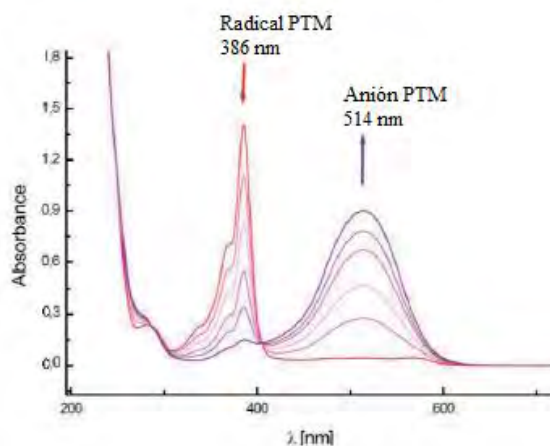
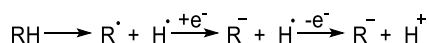


Figura 77. Espectro de absorbancia UV-Vis mostrando la evolución del radical PTM al anión PTM en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reprinted with permission from {194}. Copyright {2019} American Chemical Society.

A continuación, buscamos la caracterización de estas dos especies mediante esta técnica. Para ello pensamos en ralentizar la reacción lo máximo posible disminuyendo el pK<sub>a</sub> del RLi siendo consciente que debería estar lo más cerca posible del pK<sub>a</sub> del trifenilmetano, entre dos o tres unidades por encima. El grupo de Breslow<sup>195</sup> vio mediante voltametría cíclica el pK<sub>a</sub> del trifenilmetano en una mezcla THF:HMPA que está alrededor de 31,5.



Esquema 97. Voltametría cíclica.

<sup>194</sup> Armet, O.; Veciana, J.; Rovira, C.; Riera, J.; Castañer, J.; Molins, E.; Rius, J.; Miravittles, C.; Olivella, S.; Brichfeus, J. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5608.

<sup>195</sup> Jaun, B.; Schwarz, J.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5741.

El grupo de Fraser<sup>196</sup> desarrolló una escala de acidez de compuestos aromáticos heterocíclicos en THF utilizando amiduros de pK<sub>a</sub> conocido para establecer el siguiente equilibrio:

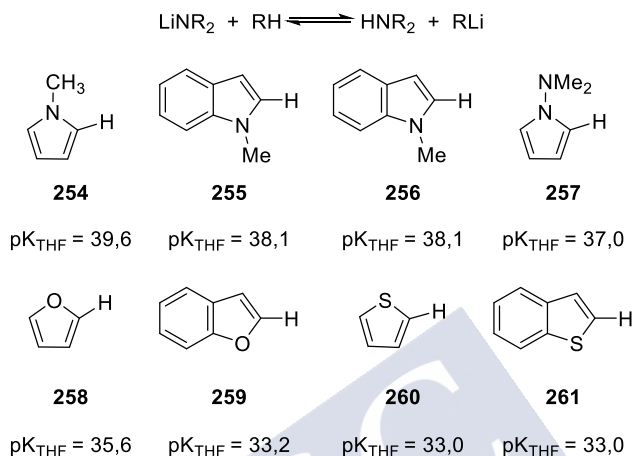


Figura 78. pK<sub>THF</sub> de algunos compuestos determinados por el grupo de Fraser.

Siguiendo esta escala, decidimos centrarnos en el estudio cinético de los halogenuros de trifenilmetano con el 2-litiofurano por ser el compuesto con un pK<sub>a</sub> más cercano al del trifenilmetano superándolo en más de tres unidades. De no ser así, tenemos un amplio abanico de compuestos litiados que podemos utilizar.

### 3.9. INTERCAMBIO HALÓGENO-LITIO CON 2-LITIOFURANO

#### 3.9.1. Estudio mediante EPR

En primer lugar, buscamos ver la participación de intermedios radicalarios mediante la técnica de EPR. Para ello se eligió el Ph<sub>3</sub>CBr debido a la posible baja reactividad del sistema. Se trató una disolución de Ph<sub>3</sub>CBr en THF con 2-litiofurano (200 mol%) a 0 °C en un tubo de EPR. A los 10 minutos, se realizó el espectro de EPR siendo capaces de ver la especie paramagnética del trifenilmetano a diferentes temperaturas.

<sup>196</sup> Fraser, R. R.; Mansour, T. S.; Savard, S. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3505 y referencias incluidas.

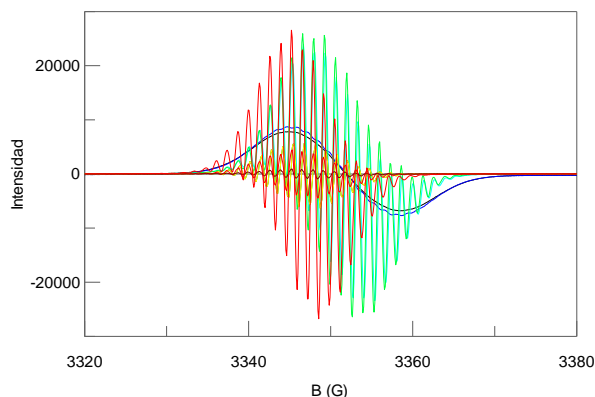


Figura 79. Espectro de EPR de una muestra de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  (0.1 M) con 2-Litiofurano (0.4 M) en THF a  $-160^\circ\text{C}$  (—),  $-140^\circ\text{C}$  (—),  $-120^\circ\text{C}$  (—),  $-115^\circ\text{C}$  (—),  $-45^\circ\text{C}$  (—),  $-40^\circ\text{C}$  (—),  $0^\circ\text{C}$  (—).

De nuevo, debido a la estabilidad de las especies formadas fuimos capaces de detectar la especie del radical trifenilmetano. Se vio el acoplamiento hiperfino a diferentes temperaturas, como se ve en la XX. De la misma manera que antes, se han simulado los espectros de esta especie radicalaria y se han comparado con los experimentales viendo grandes similitudes (Figura 80).

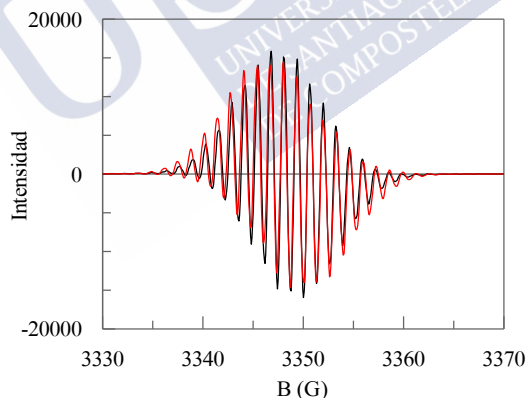


Figura 80. Espectros de EPR de resultados experimentales (—) y simulación (—) para la muestra de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  (0.1 M) con 2-litiofurano (0.4 M) en THF a temperatura ambiente;  $g=2.01198$ ;  $\Delta H=0.37\text{ G}$ ;  $a_{3H}=2.45\text{ G}$ ,  $a_{6H}=2.84\text{ G}$ ,  $a_{6H}=1.43\text{ G}$  y un factor de Lorentz= 0.5.

### 3.9.2. Estudio mediante espectroscopía UV-VIS

Como ya se comentó anteriormente, en ningún momento en la bibliografía se habla de la evidencia directa del paso de radical a anión. Hasta ahora mediante EPR hemos visto la formación del radical, mientras que mediante la espectroscopía UV-VIS lo que buscamos es

conocer el papel de este radical: ver si la vía aniónica y la radicalaria son dos vías separadas, o sin embargo, una es la consecuencia de otra. Para ellos, se añadió  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  a una disolución de 2-litiofurano (0.04 M) en THF:Hex (1:1) a 0 °C obteniéndose el perfil cinético observado en la Figura 81.

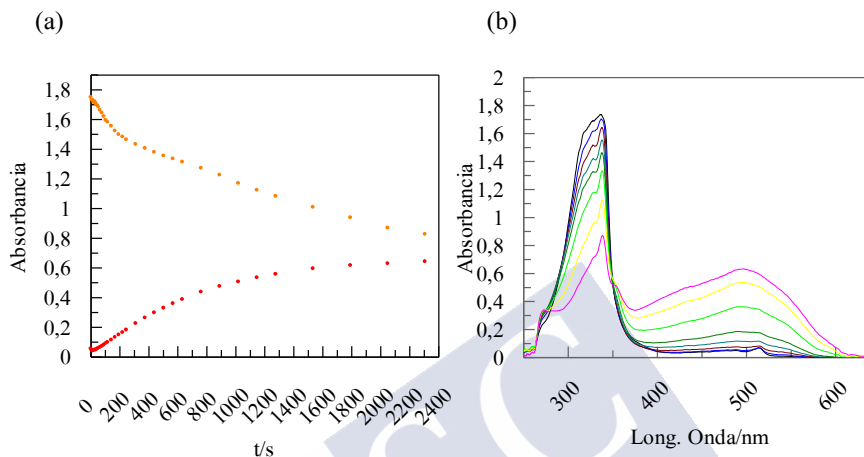


Figura 81. (a) Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda = 338 \text{ nm}$  y para  $\lambda = 500 \text{ nm}$  para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  ( $2.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) con 2-litiofurano (0.04 M) en THF/Hex (1:1) a 0 °C. (b) Espectro UV-Vis del intercambio a diferentes tiempos.

A tiempos cercanos a cero vimos una banda de absorbancia con máximo a 338 nm que se descomponía con una pendiente similar a la formación de una banda con máximo a 500 nm, lo que parece indicar la formación del anión a través de un intermedio radicalario que se descompone desde el segundo cero. Se buscó disminuir la reactividad del radical y del anión mediante el descenso de la temperatura hasta -78 °C.

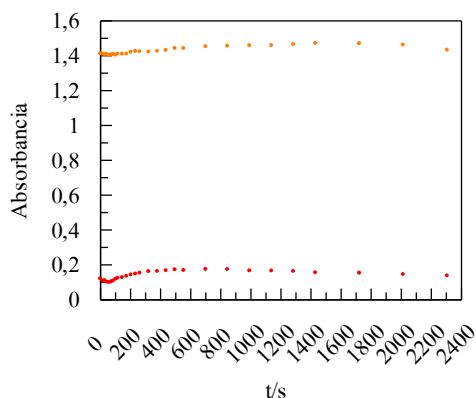


Figura 82. Evolución temporal de la absorbanza para  $\lambda=338$  nm y para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con 2-litiofurano (0.04 M) en THF/Hex (50:50) a  $-78$  °C.

El perfil cinético de la figura Figura 82 indicó que partiendo del  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  somos incapaces de seguir la formación del radical por ser un proceso demasiado rápido incluso a  $-78$  °C. Además, a esta temperatura el radical no consigue evolucionar. Para ralentizar la formación del radical, no pudiendo variar más la temperatura y la concentración, pasamos al  $\text{Ph}_3\text{CCl}$ . Siendo conscientes de que la velocidad de reacción disminuía considerablemente, optamos por aumentar la concentración de 2-litiofurano (0.2 M) y por aumentar la temperatura ( $0$  °C) obteniendo el perfil cinético observado en la Figura 83.

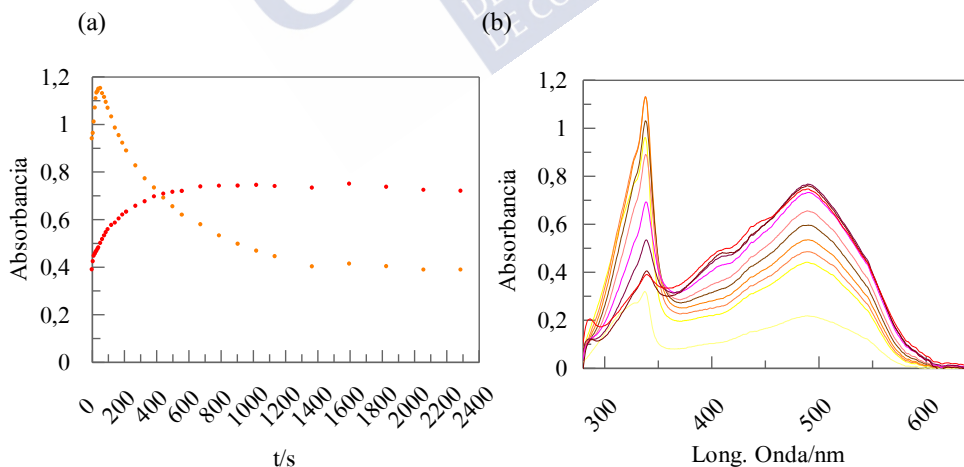
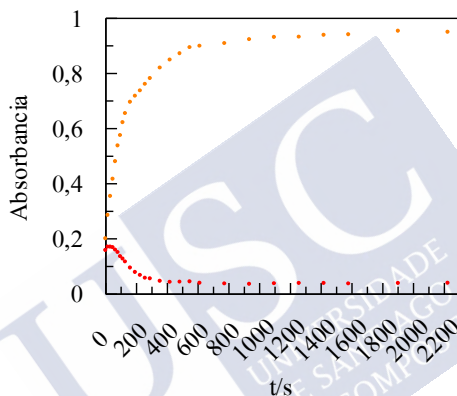


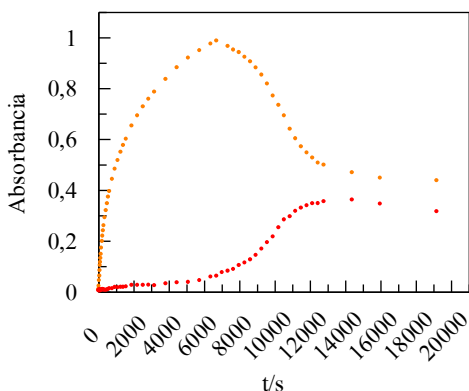
Figura 83. (a) Evolución temporal de la absorbanza para  $\lambda=338$  nm y para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con 2-litiofurano (0.2 M) en THF/Hex (1:1) a  $0$  °C. (b) Espectros UV-Vis del intercambio a diferentes tiempos.

Vimos la formación inmediata de dos bandas ( $\lambda=338$  nm y  $\lambda=500$  nm) las cuales, transcurridos los primeros 45 y 50 segundos, evolucionan de manera que la banda a 338 nm comienza a disminuir con la misma pendiente con la que aumenta la banda a 500 nm, lo que indica la formación del anión por dos rutas mecanísticas: por un lado, el anión parece formarse por una vía aniónica que vemos que comienza en 0.4 de absorbancia sumándose la vía radicalaria a los 50 segundos. Lo ideal sería ver la formación de la especie radicalaria, su posterior desaparición mientras se forma de manera simultánea la especie aniónica. Para ello, en primer lugar, buscamos disminuir la reactividad del radical y del anión mediante el descenso de la temperatura.



**Figura 84.** Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=338$  nm y para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  ( $2,0 \times 10^{-4}$  M) con 2-litiofurano (0.2 M) en THF/Hex (1:1) a  $-20$  °C.

Al bajar la temperatura a  $-20$  °C y manteniendo la concentración de organolítico en 0.2 M, conseguimos ver la formación del radical desde el principio, mas no vemos su posterior descomposición ni formación del anión. Al subir la temperatura a  $-10$ °C el resultado fue muy similar. Entonces decidimos modificar otra de las posibles variables que pueden ralentizar la reacción, la concentración.



**Figura 85.** Evolución temporal de la absorbancia para  $\lambda=338$  nm y para  $\lambda=500$  nm para la reacción de  $\text{Ph}_3\text{CCl}$  ( $2.0 \times 10^{-4}$  M) con 2-litiofurano (0.1 M) en THF/Hex (1:1) a  $-10^\circ\text{C}$ .

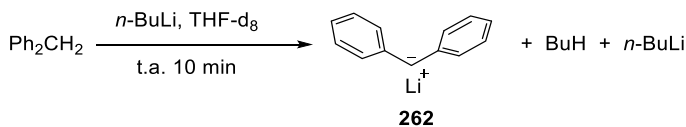
Al disminuir la concentración a 0.1 M, vimos un primer proceso donde se da la formación de la banda de absorción correspondiente al radical y un segundo proceso donde se ve la desaparición de ésta y la formación de la banda del anión.

### 3.10. CARACTERIZACIÓN DEL ANIÓN DIFENILMETIL-LITIO

Después de comprobar el efecto que tiene el cambio de halogenuro y el cambio de organolítico, pasamos a analizar cómo puede variar el mecanismo dependiendo de la estabilidad de la especie formada.

#### 3.10.1. Seguimiento de la desprotonación por RMN *in situ*

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_2\text{CH}_2$  (Figura 86) se realizó en THF deuterado para poder compararlo con el espectro de desprotonación. Los 10 protones aromáticos aparecen como un multiplete complejo a  $\delta=7.33$ - $7.14$  ppm y los protones bencílicos como un singlete a  $\delta=4.01$  ppm.



**Esquema 98.** Reacción de desprotonación de  $\text{Ph}_2\text{CH}_2$  con  $n\text{-BuLi}$ .

Analizamos mediante RMN de protón el anión difenilmetil-litio obtenido por reacción de desprotonación del  $\text{Ph}_2\text{CH}_2$  con  $n\text{-BuLi}$ . En un tubo de RMN con válvula Young bajo

atmósfera de argón se preparó una disolución de  $\text{Ph}_2\text{CH}_2$  en  $\text{THF-d}_8$  a la cual se le añadió *n*-BuLi (200 mol%, 2.35 M en hexano).

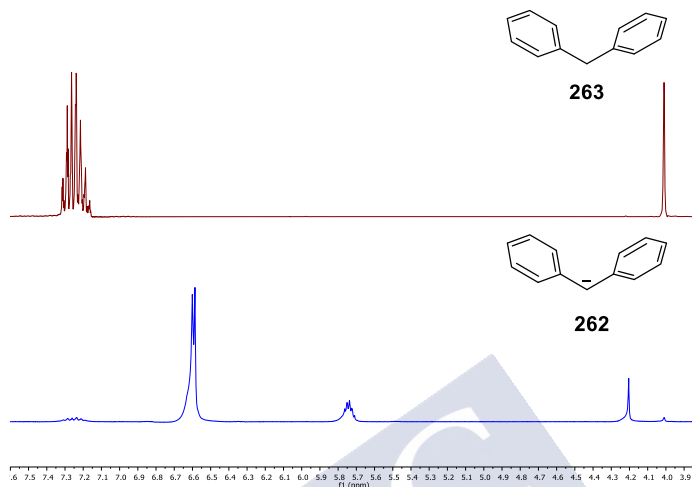


Figura 86. Espectros de RMN de protón del  $\text{Ph}_2\text{CH}_2$  (superior,  $\rightarrow$ ) y del anión  $\text{Ph}_2\text{CHLi}$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

A los 10 minutos se realizó un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN y se observó como el protón bencílico restante se desplaza hacia un campo más bajo como un singlete a  $\delta$  4.20 ppm y el desplazamiento a campo más alto de las señales aromáticas que ahora aparecen como un doblete a  $\delta$  6.59 ppm ( $J= 4.2$  Hz) debido a los protones orto y meta, un multiplete a  $\delta$  5.76-5.71 ppm debido a los 2H en para. Observamos cómo desaparecen casi por completo las señales correspondientes al producto de partida y se forma el anión difenilmetil-litio. La mezcla de reacción es de un color amarillo tenue lo cual hace imposible el seguimiento de los diferentes caminos de la reacción mediante espectroscopía UV-VIS, de manera que para este caso únicamente buscamos ver la proporción de vía radicalaria.

### 3.11. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL $\text{Ph}_2\text{CHCl}$ CON *t*-BuLi

De nuevo, comenzamos centrándonos en el *t*-BuLi.

#### 3.11.1. Seguimiento por RMN *in situ*

Se preparó una disolución de  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  en  $\text{THF-d}_8$ , a la cual se añadió *t*-BuLi (200 mol%, 1.65 M en pentano) a  $-78$  °C. Todo ello bajo atmósfera inerte en un tubo Young.

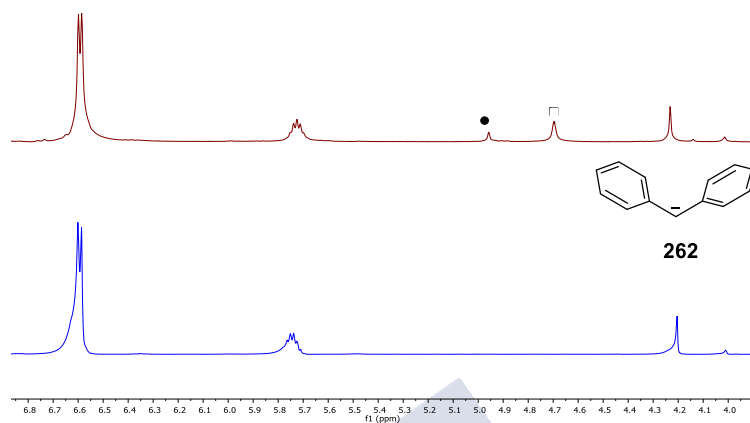


Figura 87. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  con  $t\text{-BuLi}$  (superior,  $\text{—}$ ) y del anión  $\text{Ph}_2\text{CHLi}$  (inferior,  $\text{—}$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

Se observa como producto mayoritario el anión difenilmetil-litio. A mayores, vemos señales correspondientes al dímero tetrafeniletano (●) y al isopreno (□) debido a la eliminación por parte del  $t\text{-BuLi}$  sobrante con el  $t\text{-BuCl}$ . Mediante esta prueba, vemos de nuevo, que este intercambio tiene una componente aniónica y otra minoritaria radicalaria.

### 3.12. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL $\text{Ph}_2\text{CHCl}$ CON $n\text{-BuLi}$

#### 3.12.1. Seguimiento por RMN *in situ*

Al tratar el  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  en las mismas condiciones, pero modificando el organolítico por  $n\text{-BuLi}$  el resultado fue el obtenido en la Figura 88.

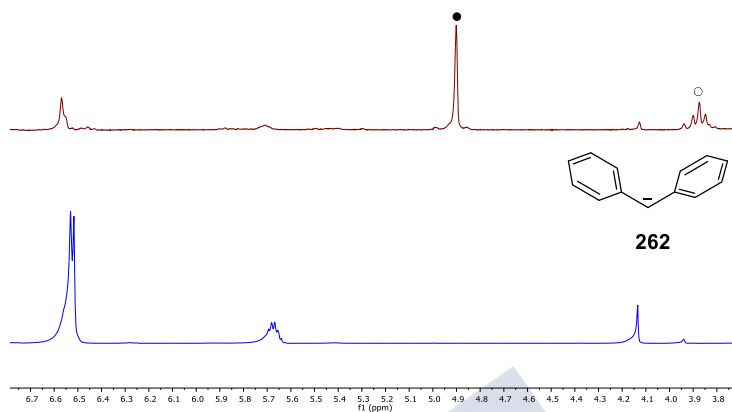


Figura 88. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  con  $n\text{-BuLi}$  (superior,  $\text{---}$ ) y del anión  $\text{Ph}_2\text{CHLi}$  (inferior,  $\text{---}$ ) en  $\text{THF-d}_8$  a t.a.

Se observa como productos mayoritarios el tetrafeniletano (●) y el difenilpentano (○). De forma minoritaria, se ve el anión difenilmetil-litio. Al ver como efectivamente se trata de un intercambio halógeno-litio mediado por radicales, nos centramos de nuevo en el fenil-litio y en el 2-litiofurano para conocer su reactividad y la posibilidad de poder caracterizar el correspondiente radical por EPR.

### 3.13. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL $\text{Ph}_2\text{CHCl}$ CON $\text{PhLi}$

#### 3.13.1. Seguimiento por RMN *in situ*

Se preparó una disolución de  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  en  $\text{THF-d}_8$ , a la cual se añadió  $\text{PhLi}$  (200 mol%, 1.82 M en pentano) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Todo ello bajo atmósfera inerte en un tubo Young.

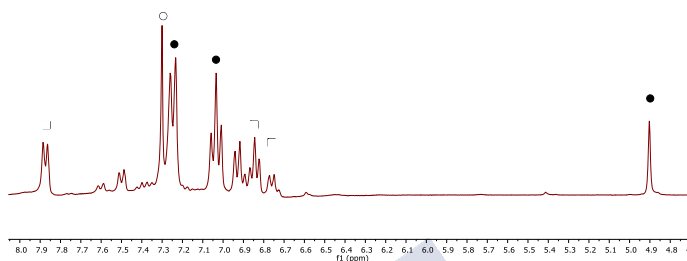


Figura 89. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  con  $\text{PhLi}$  (superior,  $\rightarrow$ ) y del anión  $\text{Ph}_2\text{CHLi}$  (inferior,  $\rightarrow$ ) en  $\text{THF-d}_6$  a t.a.

Se observa como producto mayoritario es el tetrafeniletano (●). A mayores, en la zona aromática se ve el  $\text{PhLi}$  (□) y el benceno (○). A pesar de trabajar con organolíticos más estables que el  $n\text{-BuLi}$ , ya no vemos nada de anión.

### 3.13.2. Estudio mediante EPR

A pesar del rápido acoplamiento para dar tetrafeniletano, probamos a ver la participación de intermedios radicalarios mediante EPR. Para ello, se trató una disolución de  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  en THF con  $\text{PhLi}$  (200 mol%) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en un tubo de EPR. A los 10 minutos, se realizó el espectro de EPR, Figura 91.

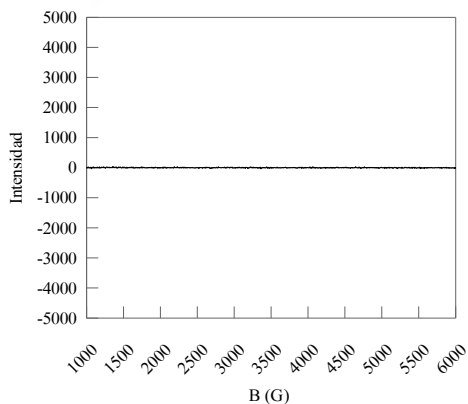


Figura 90. Espectro de EPR de una muestra de  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  (0.1 M) con  $\text{PhLi}$  (0.2 M) en THF) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ .

Debido a la reactividad de las especies formadas, fuimos incapaces de detectar ninguna especie paramagnética. Se disminuyó el tiempo lo máximo posible realizando el espectro a los pocos segundos, pero el resultado fue el mismo.

### 3.14. INTERCAMBIO CLORO-LITIO DEL $\text{Ph}_2\text{CHCl}$ CON 2-litiofurano

#### 3.14.1. Seguimiento por RMN *in situ*

Buscando, de nuevo, ralentizar la reacción de intercambio, se probó con 2-litiofurano observando como producto mayoritario el tetrafeniletano.

#### 3.14.2. Estudio mediante EPR

Se probó en las mismas condiciones con 2-litiofurano. A los pocos segundos se realizó el espectro de EPR, Figura 91.

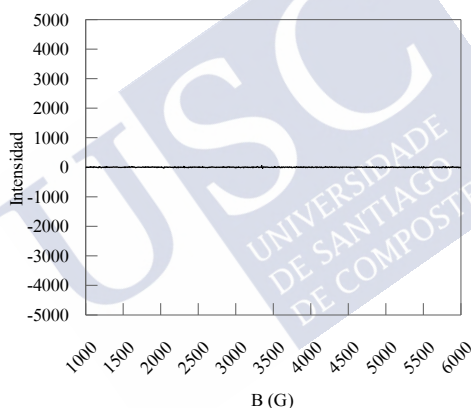
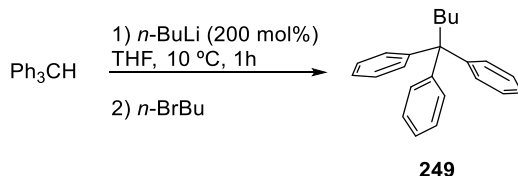


Figura 91. Espectro de EPR de una muestra de  $\text{Ph}_2\text{CHCl}$  (0.1 M) con 2-litiofurano (0.2 M) en THF) a 0 °C.

De nuevo, no fuimos capaces de detectar ninguna especie radicalaria.

### 3.15. SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE LA VÍA RADICALARIA

#### 3.15.1. Síntesis de trifenilpentano

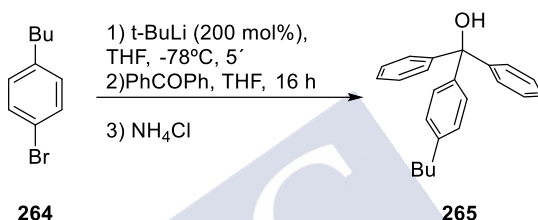


Esquema 99. Preparación del trifenilpentano.

El trifenilpentano **249** se preparó siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía<sup>197</sup> por desprotonación del Ph<sub>3</sub>CH en THF con 200 mol% de *n*-BuLi a 10 °C y posterior atrapado del anión con *n*-BrBu. El compuesto **249** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 99%.

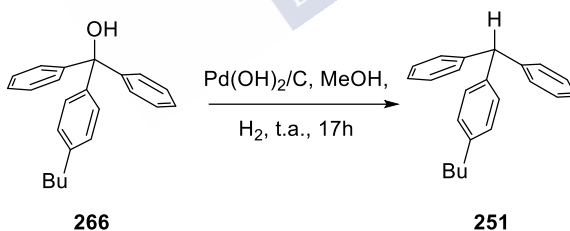
### 3.15.2. Síntesis de 250

El compuesto **250** se preparó mediante un procedimiento en tres pasos a partir de 1-bromo-4-butilbenceno (**264**).



Esquema 100. Síntesis del compuesto 265.

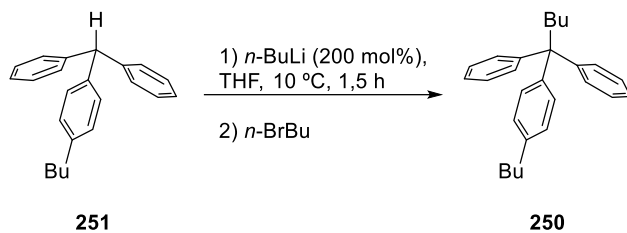
El compuesto **265** se preparó mediante tratamiento de una disolución de 1-bromo-4-butilbenceno en THF con *t*-BuLi (1.65 M, 200 mol%) a -78 °C durante 5 minutos produciéndose el intercambio bromo-litio para formar así el 1-litio-4-butilbenceno. Se trató con benzofenona para dar el alcohol correspondiente **265** como un aceite incoloro con un rendimiento del 93%.



Esquema 101. Síntesis del compuesto 251.

El producto protonado **251** se obtuvo mediante el tratamiento de una disolución del compuesto **266** en metanol con H<sub>2</sub> en presencia de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10%) durante 17 horas, obteniéndose el compuesto **251** como un sólido blanquecino con un rendimiento del 99%.

<sup>197</sup> Granzhan, A.; Riis.Johannessen, T.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (32), 5515.



Esquema 102. Síntesis del compuesto 250.

El compuesto butilado **250** se preparó siguiendo el procedimiento utilizado para el caso del trifenilpentano. De este modo, se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 94%.





#### **4. PARTE EXPERIMENTAL**



#### 4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón. Los disolventes utilizados en las reacciones se secaron por destilación en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado, inmediatamente antes de su uso.<sup>198</sup> Como agentes desecantes se emplearon: Na/benzofenona para THF y CaH<sub>2</sub> para el hexano y el THF-d<sub>8</sub>. Las disoluciones comerciales de *n*-BuLi (1.6 M en hexano), *t*-BuLi (1.6 M en pentano) y PhLi (1.9 en dibutiléter) fueron adquiridas en Aldrich y valoradas inmediatamente antes de su uso.<sup>199</sup> Se valoró con ácido difenilacético que fue secado a 60° C bajo vacío durante 24 horas y guardado en caja seca. Los reactivos y disolvente sensibles al aire y a la humedad fueron manipulados bajo argón utilizando las técnicas estándar de línea de vacío, jeringas y caja seca.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120 °C durante 14 h, flameado y posterior enfriamiento en corriente argón seco.

El secado de las disoluciones obtenidas tras elaboración de cada reacción se llevó a cabo con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro.

El trifenilmetano y sus correspondientes halogenuros: bromuro, cloruro y fluoruro de trifenilmetano, están disponible comercialmente. De la misma manera, el difenilmetano, el correspondiente bromuro y cloruro. El 2-litiofurano se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>196</sup>

Para la cromatografía en capa fina analítica se emplearon placas de aluminio con gel de sílice GF-254 Merck. Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) para los compuestos que absorben a dicha longitud de onda y también por revelado al calor de la placa cromatográfica, previamente tratada con una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico (5%) o de *p*-anisaldehído (10%).

Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de Merck 60 de grano de 0.04-0.063 mm (230-400 mesh) o alúmina neutra grado III.

<sup>198</sup> (a) Perrin, D. P.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, 1998; 4ª ed.

(b) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*. Butterworth Heinemann: Oxford, 2003; 5ª ed.

<sup>199</sup> Kofron, W. G.; Baclawsky, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

Para las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de hielo seco con acetona o una sonda de refrigeración CRYOCOOL-Inmersion Cooler HAAKE EK 90.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros VARIAN Mercury-300 (300.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.47 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y AMX-500 (500.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 175,76 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en el disolvente indicado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. El procesado de los espectros de RMN se llevó a cabo utilizando el programa **M**Nova de la empresa Mestrelab Research, S. L.

Los espectros de EPR se registraron en un espectrofotómetro Bruker EMX que emplea una banda X.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof (APCI).

#### **4.1.1. Preparación de las muestras de las cinéticas**

Se prepararon disoluciones stock 0.01 M de los compuestos a estudiar en THF:Hex (1:1) bajo argón. Un matraz de 50 mL, de dos bocas, equipado con una sonda UV-VIS y una barra magnética, se flameó y enfrió a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. A continuación, se añadió la correspondiente mezcla de THF/Hex, el matraz se enfrió a la temperatura indicada y se añadieron el *n*-BuLi y el sustrato. El volumen final siempre fue de 50 mL. La grabación de los espectros UV-VIS entre 1000 y 200 nm se realizó de forma inmediata al comienzo del experimento (20 scans/min).

Los datos cinéticos se grabaron mediante el uso del espectrofotómetro Oceans Optics USCB4000 UV/VIS con la sonda T300-RT-UV-BX. El matraz de reacción se enfrió con una sonda de refrigeración Haake EK90 empleando baños de acetona. Para el análisis de los datos cinéticos, se trabajó bajo condiciones de pseudo-primer orden, en las cuales las concentraciones de reactivo se mantienen en gran defecto y por lo tanto, se mantiene constante de forma efectiva la [*n*-BuLi] (siempre, al menos, 10 veces mayor que el reactivo).

#### **4.1.2. Estudio por RMN de compuestos litiados utilizando diferentes RLi**

Los experimentos de RMN se realizaron utilizando tubos de RMN con válvula J. Young previamente flameados y enfriados bajo corriente de argón.

### Preparación del Ph<sub>3</sub>CLi

En un tubo de RMN con válvula J. Young enfriado a -78 °C bajo argón, se añadió *n*-BuLi (2.35 M, 87  $\mu$ l, 0.21 mmol) y, a continuación, una disolución de Ph<sub>3</sub>CH (25 mg, 0.10 mmol) en THF-d<sup>8</sup> (1 mL). Se selló el tubo, se dejó venir a t.a. y se realizó el <sup>1</sup>H-RMN. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 6H, PhH), 6.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 6H, PhH), 5.94 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, PhH).

### Preparación del Ph<sub>2</sub>CLi

En un tubo de RMN con válvula J. Young enfriado a -78 °C bajo argón, se añadió *n*-BuLi (2.35 M, 86  $\mu$ l, 0.20 mmol) y, a continuación, una disolución de Ph<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (17 mg, 0.10 mmol) en THF-d<sup>8</sup> (1 mL). Se selló el tubo, se dejó venir a t.a. y se realizó el RMN de protón. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 6.59 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 8H, PhH), 5.79-5.70 (m, 2H, PhH), 4.21 (s, 1H, CH).

#### 4.1.3. Procedimiento general para el estudio de radicales vía EPR

##### Preparación del radical trifenilmetano con PhLi

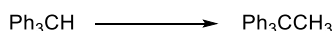
En un tubo de EPR flameado y enfriado bajo corriente de argón se añadió PhLi (1.82 M, 110  $\mu$ l, 0.2 mmol), se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de Ph<sub>3</sub>CCl (28 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL). Se realizaron los experimentos EPR a distintas temperaturas.

##### Preparación del radical trifenilmetano con 2-litiofurano

En un tubo de EPR flameado y enfriado bajo corriente de argón se añadió 2-litiofurano (0.40 mmol), se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de Ph<sub>3</sub>CBr (32 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL). Se dejó venir a t.a. y se realizaron los experimentos EPR a distintas temperaturas.

## 4.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS POR VÍA RADICALARIA

### Síntesis de trifeniletano (248)



248

Se añadió *n*-BuLi (2.35 M, 1.74 ml, 4.09 mmol) gota a gota sobre una disolución de Ph<sub>3</sub>CH (500 mg, 2.05 mmol) en THF (10 mL) a 10 °C. La disolución granate obtenida se agitó

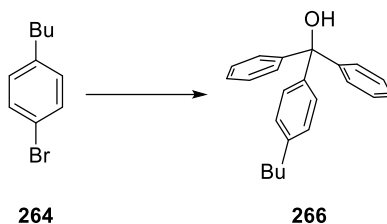
durante 1 h, se añadió MeI (4.50 mmol) y la mezcla de reacción se dejó venir a t.a. A los 15 minutos se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (15 mL), se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:19) permitiendo obtener **248** como un sólido blanquecino (525 mg, 99%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.30-7.25 (m, 6H, PhH), 7.23-7.18 (m, 3H, PhH), 7.13-7.09 (m, 6H, PhH), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (175.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 149.1 (3xCH<sub>Ar</sub>), 128.7 (6xCH<sub>Ar</sub>), 127.8 (6xCH<sub>Ar</sub>), 125.9 (3xCH<sub>Ar</sub>), 52.5 (C<sub>q</sub>), 30.2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (APCI): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub> [M] 258.140, experimental 258.140.

### Síntesis de trifenilpentano (**249**)



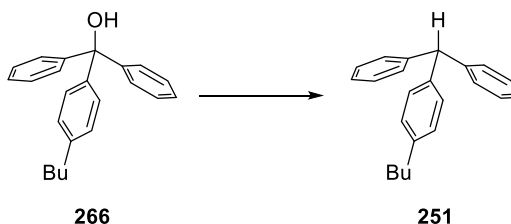
Una disolución de Ph<sub>3</sub>CH (500 mg, 2.05 mmol) en THF (10 mL) enfriada a 10 °C se trató con *n*-BuLi (2.35 M, 1.74 ml, 4.09 mmol) que se adicionó gota a gota. La disolución granate obtenida se agitó durante 1 h, se añadió *n*-BuBr (4.50 mmol) y la mezcla de reacción se dejó venir a t.a. A los 15 minutos, se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL), se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:19) para dar el compuesto **249** como un sólido blanquecino (609 mg, 99%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.28-7.24 (m, 12H, PhH), 7.21-7.15 (m, 3H, PhH), 2.59-2.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06-0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (175.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 147.7 (3xCH<sub>Ar</sub>), 129.2 (6xCH<sub>Ar</sub>), 127.7 (6xCH<sub>Ar</sub>), 125.7 (3xCH<sub>Ar</sub>), 56.6 (C<sub>q</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>). HRMS (APCI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub> [M] 300.190, experimental 300.187.

### Síntesis de (4-butilfenil)difenilmetanol (266)



Una disolución de 1-bromo-4-butilbenzono (0.97 mL, 5.49 mmol) en THF (55 mL) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se trató con *t*-BuLi (1.65 M, 6.65 mL, 10.98 mmol) que se adicionó gota a gota. Se agitó durante 5 min, se añadió benzofenona (5.49 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 16 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc-hexano 1:5) para dar el producto **266** como un aceite incoloro (1.61 g, 93%).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ : 7.34-7.25 (m, 10H, PhH), 7.17-7.11 (m, 4H, PhH), 2.86 (s, 1H, OH), 2.63-2.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (175.8 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ : 147.2 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 142.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $4\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $4\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 81.7 ( $\text{C}_q$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (APCI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}$  [M] 316.180, experimental 316.182.

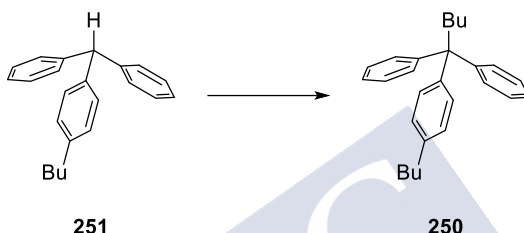
### Síntesis de (4-butilfenil)difenilmetano (251)



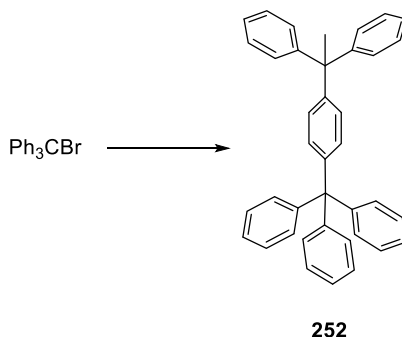
Sobre una disolución de **266** (200 mg, 0.63 mmol) en metanol (2.6 mL) se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (10%). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 17 h. La suspensión resultante se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a sequedad, obteniéndose el compuesto **251** como un sólido blanquecino (188 mg, 99%).  $^1\text{H}$ -

RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.31-7.26 (m, 4H, PhH), 7.23-7.18 (m, 2H, PhH), 7.15-7.09 (m, 6H, PhH), 7.06-7.00 (m, 2H, PhH), 5.51 (s, 1H, CH), 2.61-2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (hex, J=7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (175.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 144.2 (2xC<sub>Ar</sub>), 141.1 (C<sub>Ar</sub>), 141.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (4xCH<sub>Ar</sub>), 129.1 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2xCH<sub>Ar</sub>), 128.2 (4xCH<sub>Ar</sub>), 126.2 (2xCH<sub>Ar</sub>), 56.5 (C<sub>q</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (APCI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub> [M] 300.190, experimental 316.187.

### Síntesis de 1-(4-butilfenil)-1,1-difenilpentano (250)



Se añadió *n*-BuLi (2.35 M, 142  $\mu$ l, 0.33 mmol) gota a gota sobre una disolución de **251** (50 mg, 0.17 mmol) en THF (1.7 mL) enfriada a 10 °C. La disolución granate obtenida se agitó durante 1 h, se añadió *n*-BuBr (0.37 mmol) y la mezcla de reacción se dejó venir a t.a. A los 15 minutos se añadió una disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL), se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc-hexano 1:19) obteniéndose **250** como un sólido blanquecino (55.7 mg, 94%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 7.28-7.23 (m, 8H, PhH), 7.20-7.15 (m, 4H, PhH), 7.10-7.06 (m, 2H, PhH), 2.61-2.52 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.63-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41-1.30 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.07-0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (175.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ: 148.0 (2xC<sub>Ar</sub>), 144.8 (C<sub>Ar</sub>), 140.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (4xCH<sub>Ar</sub>), 129.0 (2xCH<sub>Ar</sub>), 127.7 (2xCH<sub>Ar</sub>), 127.6 (4xCH<sub>Ar</sub>), 125.6 (2xCH<sub>Ar</sub>), 56.3 (C<sub>q</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (APCI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub> [M]<sup>+</sup> 355.25, experimental 355.245.

Síntesis de [4-(trifenilmetil)fenil]difeniletano (**252**)

Una disolución de  $\text{Ph}_3\text{CBr}$  (200 mg, 0.62 mmol) en THF (6.2 mL) enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se trató con  $\text{PhLi}$  (1.82 M, 0.68 mL, 1.24 mmol) que se adicionó gota a gota. Después de agitar durante 3 h la disolución granate se fue apagando lentamente hasta adquirir una tonalidad amarilla. A continuación se añadió  $\text{MeI}$  (1.36 mmol) y la mezcla de reacción se dejó venir a t.a. A los 15 minutos se añadió una disolución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (15 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ -hexano 1:19) obteniéndose **252** como un sólido blanquecino (99 mg, 32 %).  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ : 7.29-7.22 (m, 16H, PhH), 7.21-7.16 (m, 5H, PhH), 7.14-7.08 (m, 6H, PhH), 6.99-6.95 (m, 2H, PhH), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (175.8 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ : 149.1 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.9 ( $3\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $6\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $4\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $4\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $6\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $3\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 64.6 ( $\text{C}_q$ ), 52.1 ( $\text{C}_q$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (APCI): calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{32}$   $[\text{M}]^+$  500.25, experimental 500.252.





## **5. CONCLUSIONES**



1. Se han obtenido evidencias claras de la precomplejación por parte del litio teniendo lugar en una desprotonación  $\alpha$  a un oxígeno, descartando la idea de un mecanismo de una única etapa. En lugar de eso, parece haber dos etapas simultáneas.

2. Se observaron evidencias de que la etapa determinante puede ser la formación del precomplejo o la reacción de transferencia protónica.

3. Con este estudio se volvió a demostrar la importancia de la metodología cinética desarrollada por el grupo. Se demostró que puede aportar mucha más información que los simples experimentos de atrapado ya que los caminos de reacción son invisibles para estas metodologías tradicionales.

4. Se ha corroborado el equilibrio dinámico propuesto por el grupo de Iwao en el que primeramente, se forma el producto litiado en la posición 5 (cinética) y a posteriori, pasa a formarse el producto litiado en la posición 2 (termodinámica).

5. En condiciones de pseudo-primer orden, en las que el LDA estaba en exceso, se observó la ortolitiación en el grupo protector del pirrol.

6. De nuevo, mediante espectroscopía UV-VIS, hemos observado un comportamiento unusual como es la aceleración sustancial de la reacción de desprotonación del pirrol debido a la presencia de LiCl. Este hecho demuestra que la reacción de desprotonación tiene una etapa previa limitante que corresponde a la desagregación del LDA.

7. Se ha estudiado mediante análisis por RMN el intercambio halógeno-litio observando una mayor formación de productos radicalarios en el caso de los bromuros. Los cloruros tienen un comportamiento análogo y los fluoruros parecen ir en un porcentaje mucho menor. En cuanto a la estabilidad de los radicales: cuanto mayor número de sustituyentes, mayor número de posibilidades que la reacción vaya a través de una vía aniónica.

8. Se ha observado, a través de la espectroscopía UV-VIS, la transformación del radical trifenilmetano en su respectivo anión. Se trata de una evidencia directa que confirma que son los radicales los intermedios en la reacción halógeno-litio.

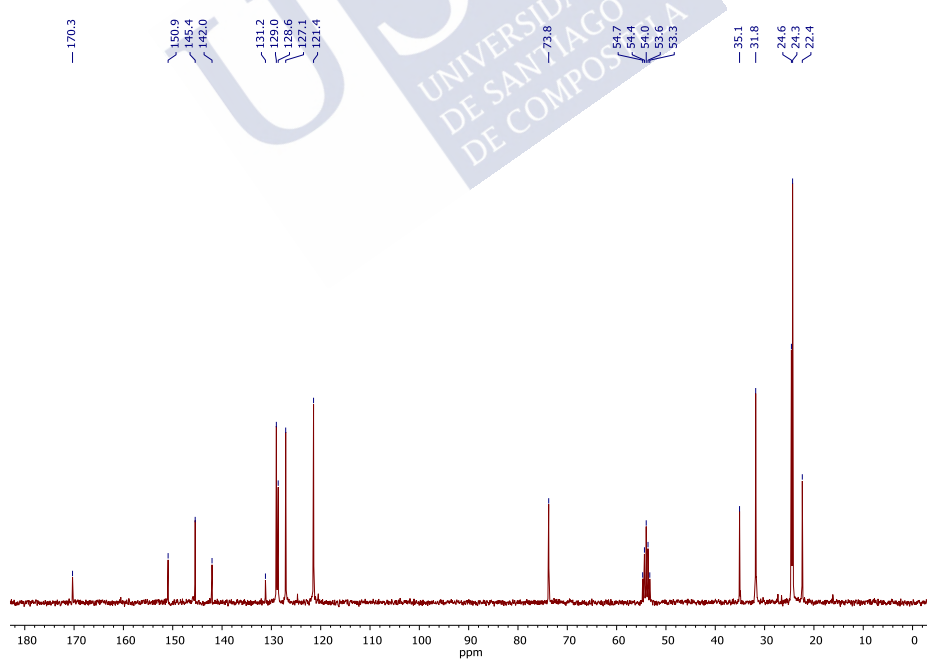
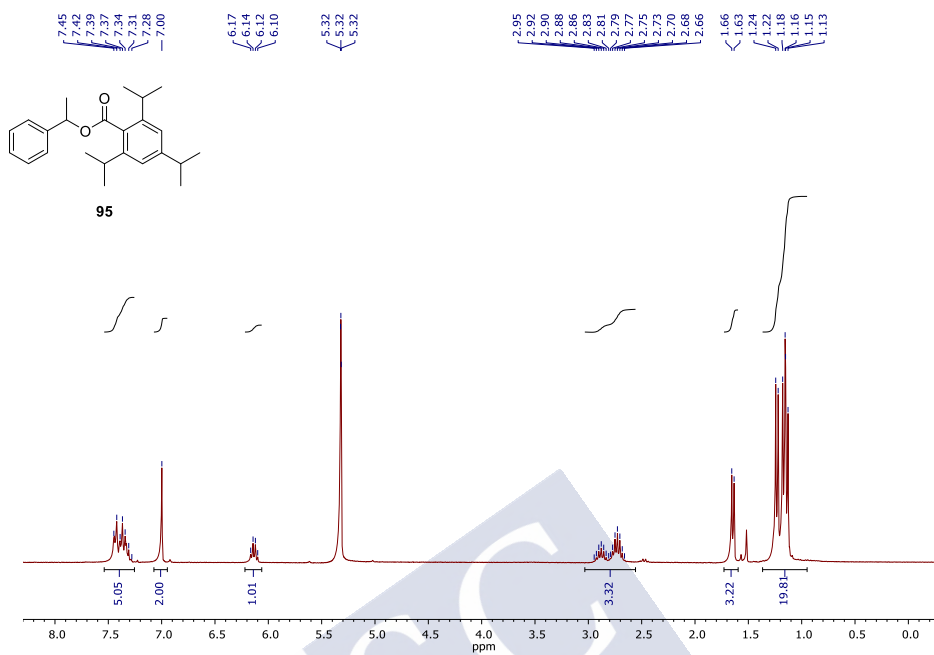
9. Se ha logrado detectar mediante EPR el radical trifenilmetano utilizando como organolíticos: 2-litiofurano y también PhLi, algo que hasta ahora no se había observado.

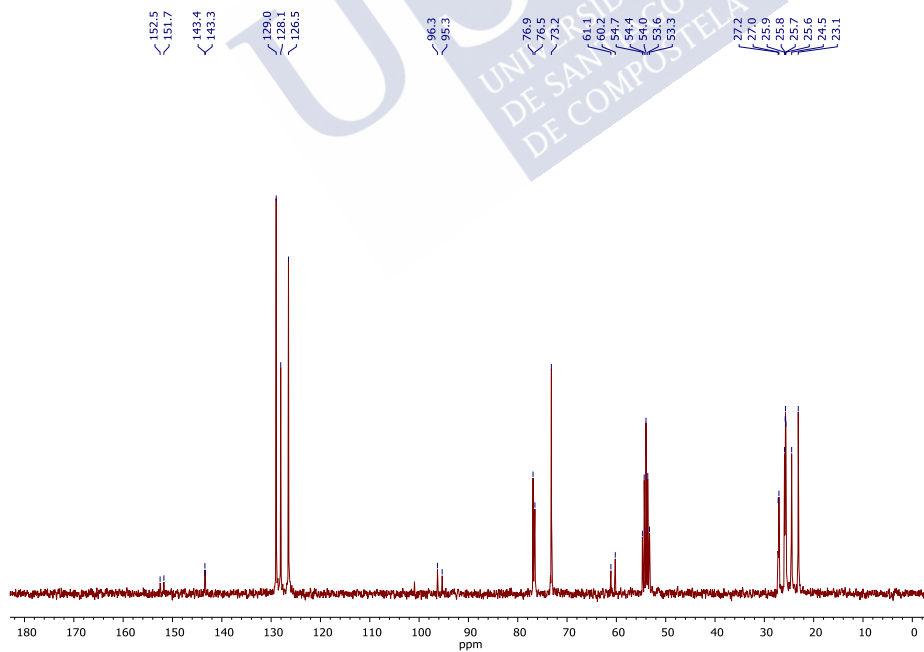
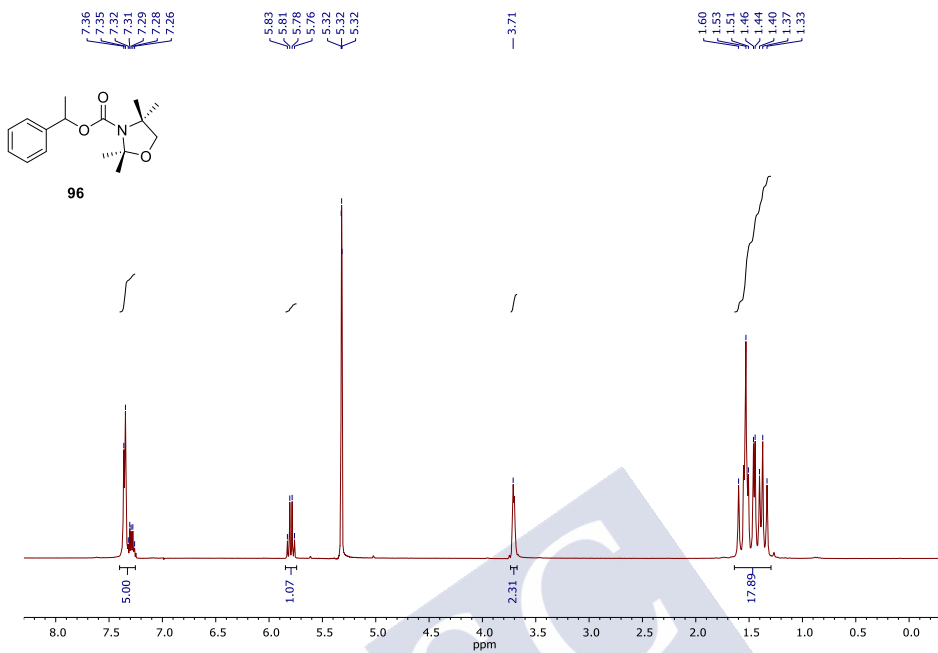


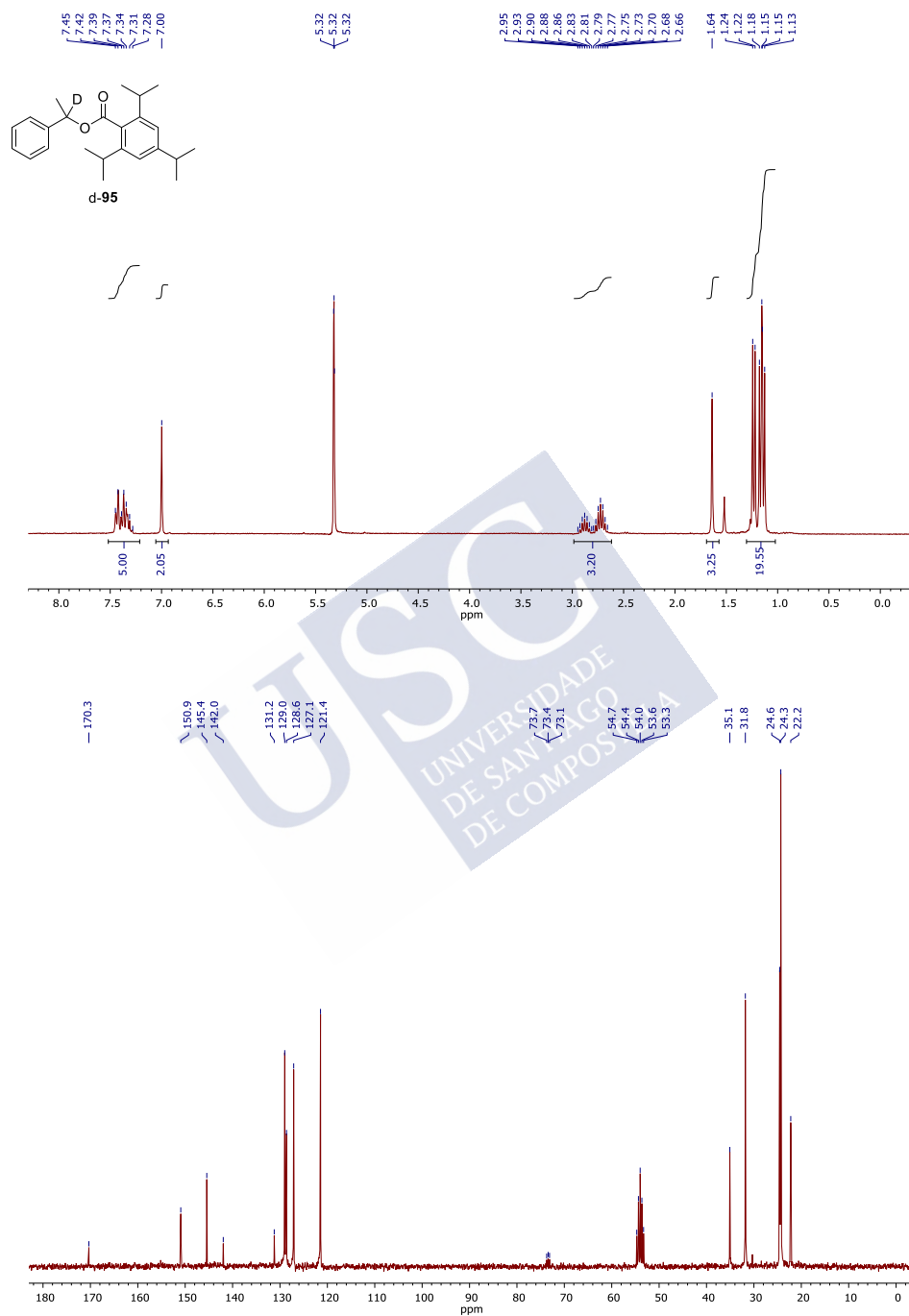


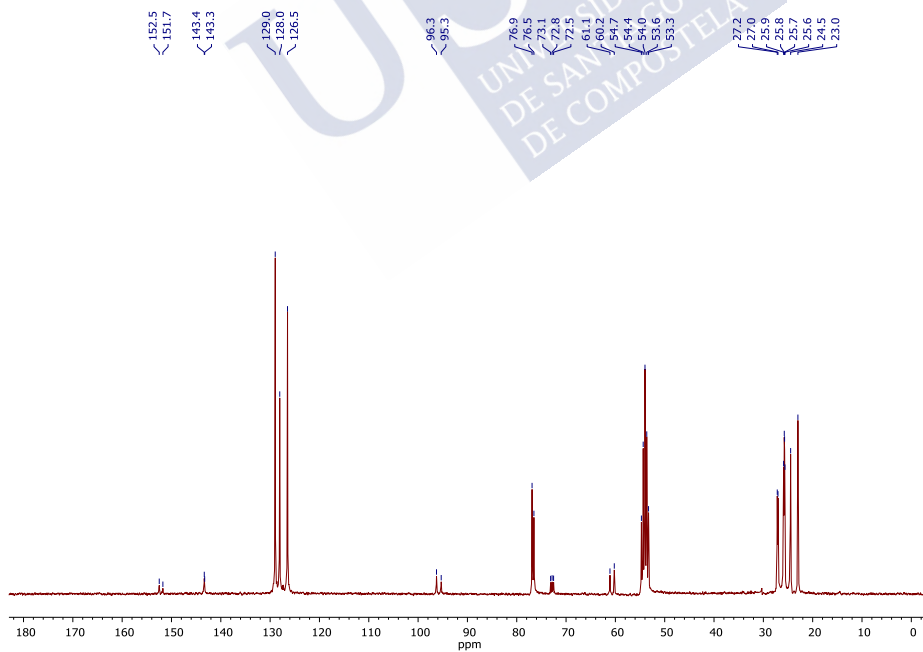
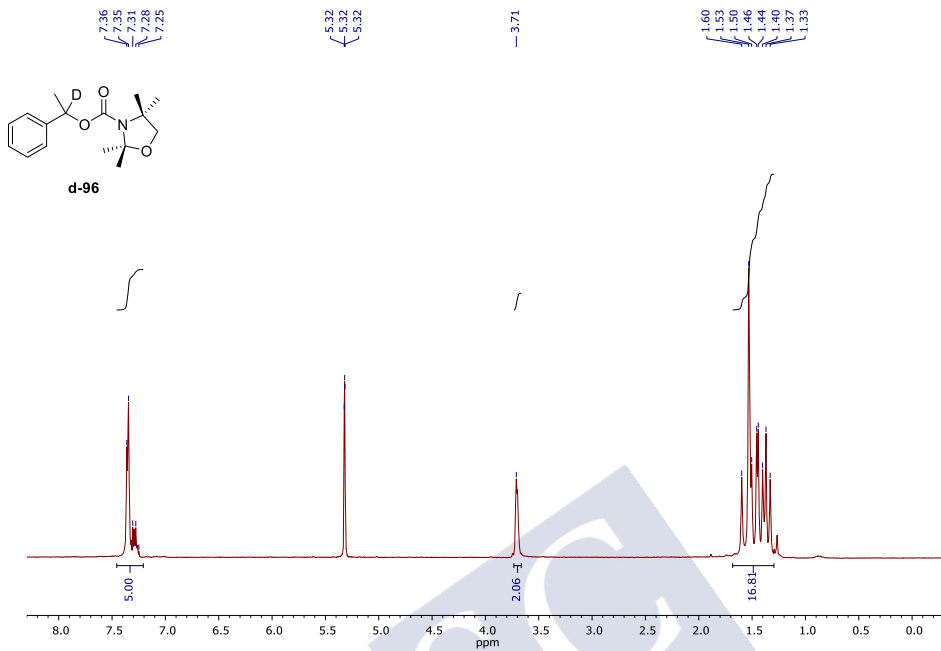
## **6. ESPECTROS**



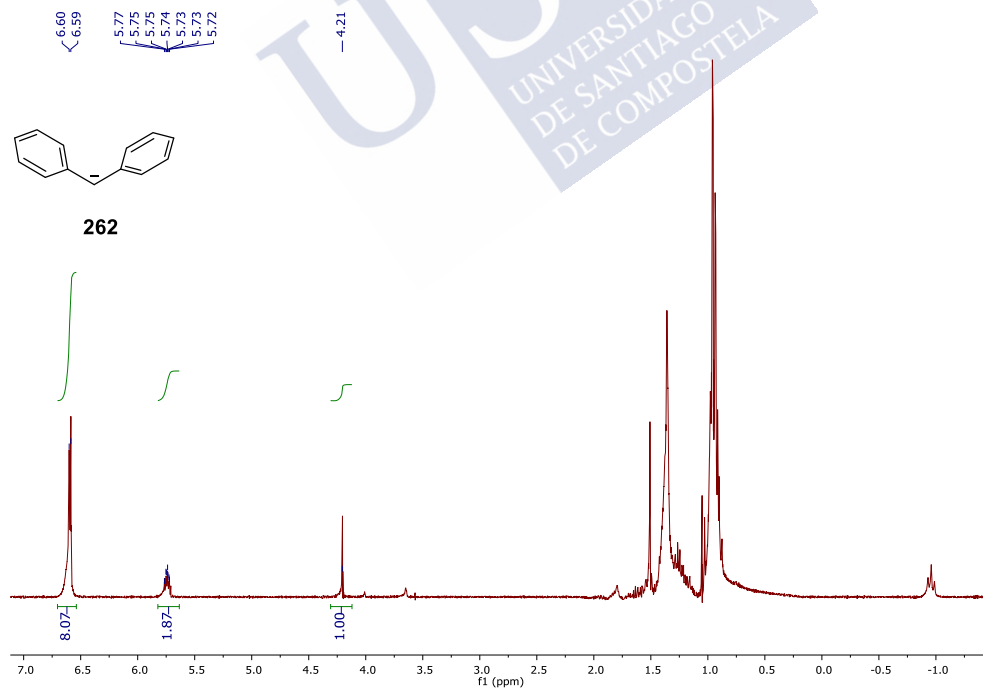
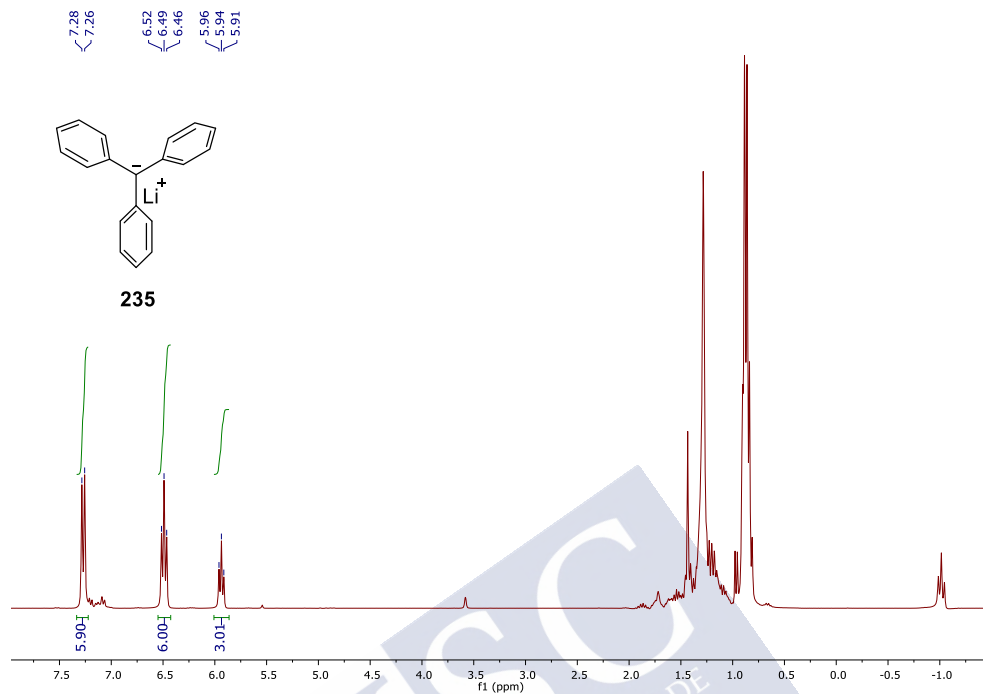




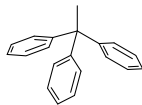








7.29  
7.29  
7.29  
7.28  
7.28  
7.27  
7.27  
7.27  
7.27  
7.26  
7.26  
7.26  
7.25  
7.25  
7.23  
7.22  
7.22  
7.21  
7.21  
7.21  
7.20  
7.20  
7.19  
7.19  
7.12  
7.12  
7.11  
7.11  
7.11  
7.10  
7.10  
7.10



248

