



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Química

Dpto. de Química Orgánica

Química (3056)

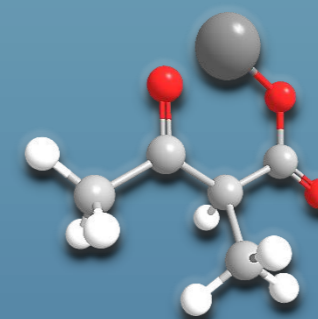
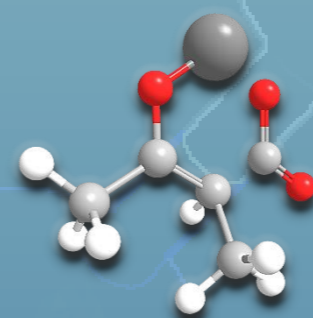
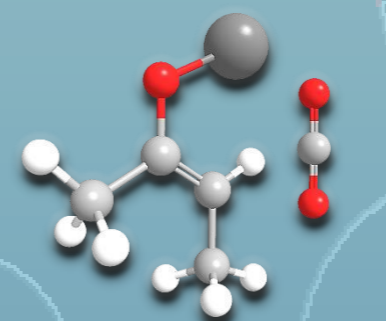
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

Tesis Doctoral 2015

Tesis Doctoral 2015
MATEO O. BERTON



Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados:
aplicaciones en síntesis



Presentada por
MATEO O. BERTON

Dirigida por
DRA. MARÍA ELENA GONZÁLEZ NÚÑEZ
DRA. ROSSELLA MELLO CENTONZE



VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

Facultad de Química

Departamento de Química Orgánica

Programa de Doctorado: Química (3056)

Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

Memoria presentada para optar al grado de
Doctor en Química por la Universidad de Valencia por

MATEO O. BERTON

Dirigida por

D^{RA}. MARÍA ELENA GONZÁLEZ NÚÑEZ

D^{RA}. ROSSELLA MELLO CENTONZE

Valencia, 2015

Dra. María Elena González Núñez, Profesora titular de la Universidad de Valencia adscrita al Departamento de Química Orgánica;

Dra. Rossella Mello Centonze, Profesora titular de la Universidad de Valencia adscrita al Departamento de Química Orgánica

CERTIFICAN:

Que Don Mateo Otao Berton ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada:

**Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados:
aplicaciones en síntesis**

dentro del Programa de Doctorado 3056 en Química y autorizan la presentación de la correspondiente memoria para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química por la Universidad de Valencia.

A efectos oportunos, expiden y firman la presente autorización:

Fdo.: María Elena González Núñez

Fdo.: Rossella Mello Centonze

Valencia, Diciembre 2015

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido financiado con fondos del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2010-21172), de la Generalitat Valenciana (ACOMP/2012/217) y del Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2013-47180-P).

Agradezco al Ministerio de Ciencia e Innovación la beca concedida, dentro del Programa de Ayudas FPI (BES-2011-043933), para la realización de la Tesis Doctoral.

Resumen

Las reacciones de carboxilación de nucleófilos carbonados y nitrogenados, así como de descarboxilación de los productos presentan una notable complejidad mecanística que sigue siendo objeto de discusión actualmente. El objetivo general del presente estudio plantea la exploración de estas reacciones y su eventual aplicación en síntesis. En el primer capítulo se describen las reacciones de carboxilación de aniones enolato y la química de los β -cetocarboxilatos alcalinos correspondientes en el contexto de su aplicación en reacciones de alquilación monoselectiva. Los resultados muestran el impacto de la agregación y los equilibrios ácido-base sobre la evolución de los intermedios de reacción, y cómo el control de estos factores permite llevar a cabo la monoalquilación selectiva de enolatos derivados de cetonas. El segundo capítulo aborda la química de carbamatos alcalinos en medio orgánico y explora las posibilidades de aplicación como bases en síntesis orgánica. Los resultados ilustran cómo la concentración de CO_2 en el medio de reacción afecta a los equilibrios de transferencia de protón y CO_2 entre las especies implicadas. El capítulo tercero estudia las reacciones de transferencia electrónica fotosensibilizada de aminas con CO_2 y las vías de reacción que tienen lugar en estos procesos. Los resultados proporcionan información relevante para la comprensión de las reacciones de carboxilación y descarboxilación de nucleófilos carbonados y nitrogenados.

Índice

<i>Prefacio</i>	xiii
<i>Abreviaturas</i>	xv
CAPÍTULO 1. CO₂ atmosférico: propuestas de gestión	1
1.1 Dióxido de carbono y cambio climático	1
1.1.1 Estrategias de adaptación	3
1.1.2 Estrategias de mitigación	4
1.1.2.1 Gestión de Radiación Solar (GRS)	4
1.1.2.2 Eliminación de Dióxido de Carbono (EDC)	5
1.2 Procesos de reducción y funcionalización de CO ₂	9
1.3 Bibliografía	12
CAPÍTULO 2. Reactividad de β-cetocarboxilatos alcalinos	15
2.1 Introducción	15
2.1.1 Síntesis de β -cetoácidos	16
2.1.2 Descarboxilación de β -cetoácidos: mecanismo	21
2.1.3 Descarboxilación de β -cetoácidos: aplicaciones en síntesis	35
2.2 Objetivos	42
2.3 Resultados y discusión	42
2.3.1 Procedimientos generales	44
2.3.2 Carboxilación de enolatos de litio	45
2.3.3 β -Cetocarboxilatos de litio: descarboxilación y alquilación	46
2.3.4 Carboxilación de enolatos: adición inversa	48
2.3.5 Carboxilación/d Descarboxilación de enolatos: desproporción	51
2.3.6 β -Cetocarboxilatos de litio: desproporción <i>versus</i> alquilación	55
2.3.7 Desproporción de β -cetocarboxilatos de litio: discusión y perspectivas	58
2.3.8 β -Cetocarboxilatos de litio: control de la desproporción	60
2.3.9 El papel de las sales de litio en la descarboxilación de β -cetocarboxilatos de litio: discusión y perspectivas	66

2.3.10 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases: diisopropilamiduro de litio (LDA)	69
2.3.11 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases: bistrimetilsililamiduro de litio (LiHMDS)	71
2.3.12 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases neutras: diisopropilamina (DIPA), hexametildisilazano (HMDS) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU)	73
2.3.13 Monoalquilación de β -cetocarboxilatos de litio 1(COO⁻)	77
2.3.13.1 2-Oxociclohexano-1-carboxilato de litio (1a(COO⁻))	79
2.3.13.2 2-Oxociclopentano-1-carboxilato de litio (1b(COO⁻))	80
2.3.13.3 3-Fenil-3-oxopropanoato de litio (1c(COO⁻))	81
2.3.13.4 4,4-Dimetil-3-oxopentanoato de litio (1d(COO⁻))	83
2.4 Conclusiones y perspectivas	83
2.5 Bibliografía	84
CAPÍTULO 3. Reactividad de carbamatos alcalinos	89
3.1 Introducción	89
3.2 Objetivos	96
3.3 Resultados y discusión	96
3.3.1 Procedimientos generales	96
3.3.2 Carboxilación competitiva de bases iónicas y DIPA (5(H))	97
3.3.3 Carboxilación/descarboxilación de amiduros	102
3.3.4 Carboxilación de diisopropilamiduros alcalinos (5(M))	104
3.3.5 Descarboxilación de carbamatos alcalinos en presencia de adipato de dietilo	105
3.3.6 Extracción con CO ₂ supercrítico	107
3.3.7 Descarboxilación de carbamatos alcalinos en presencia de ácidos	109
3.4 Conclusiones y perspectivas	113
3.5 Bibliografía	113
CAPÍTULO 4. Reacciones fotosensibilizadas de CO₂ con aminas	115
4.1 Introducción	115
4.2 Objetivos	117
4.3 Resultados y discusión	118
4.3.1 Procedimientos generales	118

4.3.2 Reducción fotocatalizada de CO ₂ con aminas terciarias	119
4.4 Conclusiones y perspectivas	123
4.5 Bibliografía	124
CAPÍTULO 5. Parte experimental	125
5.1 Equipamiento	125
5.2 Disolventes	126
5.3 Reactivos	127
5.4 Procedimientos experimentales	128
5.4.1 General	128
5.4.2 Reactividad de β-cetocarboxilatos alcalinos	132
5.4.3 Reactividad de carbamatos alcalinos	137
5.4.4 Reacciones fotosensibilizadas de CO ₂ con aminas	142
5.5 Caracterización espectroscópica de los productos	144
5.6 Bibliografía	151
ANEXO. Cromatogramas y espectros	153

Prefacio

La presente Tesis Doctoral consta de cinco capítulos y un anexo. El primer capítulo introduce la problemática de los gases de efecto invernadero atmosféricos, expone un abanico de medidas propuesta por el Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC) para la gestión de su impacto sobre el planeta, y define el marco que encuadra el trabajo de investigación descrito en los capítulos siguientes. El segundo capítulo expone el estudio sobre las reacciones de carboxilación y descarboxilación de enolatos derivados de cetonas, y su aplicación para controlar la selectividad en las reacciones de alquilación. El tercer capítulo discute las reacciones de carboxilación y descarboxilación de amiduros alcalinos en medio no acuoso, y sus posibilidades de aplicación en síntesis. El cuarto capítulo trata las reacciones de reducción fotocatalizada de dióxido de carbono con aminas terciarias. El capítulo quinto describe el conjunto de procedimientos experimentales y productos correspondientes a los capítulos dos, tres y cuatro. El Anexo recoge datos cromatográficos y espectroscópicos significativos para los estudios experimentales descritos, organizados siguiendo su orden de aparición en el texto. Los capítulos dos, tres y cuatro incluyen una Introducción, que presenta la revisión bibliográfica específica para el tema que se trata, una segunda sección de Resultados y Discusión, que describe los resultados experimentales y su interpretación, una sección denominada Conclusiones y Perspectivas, que resume los resultados clave obtenidos y propone líneas de trabajo a seguir a partir de los mismos, y las referencias bibliográficas correspondientes.

Abreviaturas

IPCC	intergovernmental panel on climate change
GRS	gestión de radiación solar
EDC	eliminación de dióxido de carbono
CCS	carbon capture and storage
THF	tetrahidrofurano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
MTBD	1,5,7-triaza-7-metilbicyclo[4.4.0]dec-5-eno
CMM	carbonato de metilo y magnesio
DMF	dimetilformamida
HMPA	hexametilfosforamida
MTh	mandeliltiamina
PTK	fenil tiazol cetona
DMAP	4-amino-2,5-dimetilpirimidina
DOSY	diffusion-ordered spectroscopy
DFT	density functional theory
TMS	trimetilsililo
LDA	diisopropilamido de litio
DIPA	diisopropilamina
TMSCI	clorotrimetilsilano
LiHMDS	bistrimetilsililamido de litio
HMDS	hexametildisilazano
DIPEA	etildiisopropilamina (base de Hünig)
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAOP	1,5-bis(metilamino)-3-oxopentano
EEA	2-etoxietilamina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TEA	trietanolamina
MEA	monoetanolamina
KDA	diisopropilamido de potasio
FC	fotocatalizador

CAPÍTULO 1

CO₂ atmosférico: propuestas de gestión

1.1 Dióxido de carbono y cambio climático

El Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC) en su informe “*Climate Change 2014. Synthesis Report*” publicado en 2015 (Figura 1.1) establece que “*La influencia humana sobre el sistema climático es clara, y las emisiones antropogénicas de gases de efecto invernadero son las más altas de la historia. Los recientes cambios climáticos han tenido amplios impactos sobre sistemas humanos y naturales. El calentamiento del sistema climático es inequívoco, y desde 1950, mucho de los cambios observados no tienen precedentes en décadas o milenios. La atmósfera y el océano se han calentado, las cantidades de nieve y hielo han disminuido y el nivel del mar se ha elevado.*”

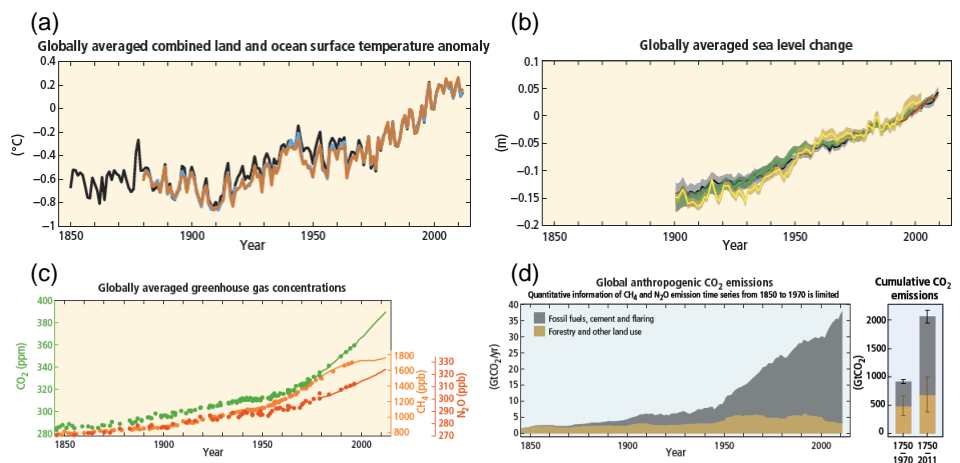


Figura 1.1. Indicadores de un sistema climático global en cambio.¹ a) Anomalías en las temperaturas superficiales de la tierra y el océano promediadas anual y globalmente, relativas al promedio del período 1986-2003. b) Cambio en el nivel del mar promediado anual y globalmente, relativos al promedio del período 1986-2003. Los colores indican distintos conjuntos de datos. Todos los conjuntos están alineados para tener el mismo valor en 1993, el primer año con datos de altimetría por satélite (rojo). c) Concentraciones atmosféricas de CO₂ (verde), CH₄ (naranja), N₂O (rojo), determinados a partir de núcleos de hielo (puntos) y de medidas atmosféricas directas (líneas). d) Emisiones acumulativas de CO₂ antropogénico.

Las emisiones de gases de efecto invernadero desde la era pre-industrial han provocado un gran incremento en las concentraciones atmosféricas de dióxido de carbono (CO₂), metano (CH₄) y óxido nitroso (N₂O) (Figura 1.2). Entre 1750 y 2011 las emisiones de CO₂ de origen antropogénico fueron de 2040 ± 310 Gt, y alrededor de la mitad de estas emisiones han ocurrido en los últimos 40 años. Aproximadamente un 40 % de estas emisiones permanecen en la atmósfera (880 ± 35 Gt); el resto se ha almacenado en el océano y la tierra (plantas y suelos). El océano ha absorbido alrededor de un 30 % del CO₂ antropogénico emitido, provocando su acidificación.

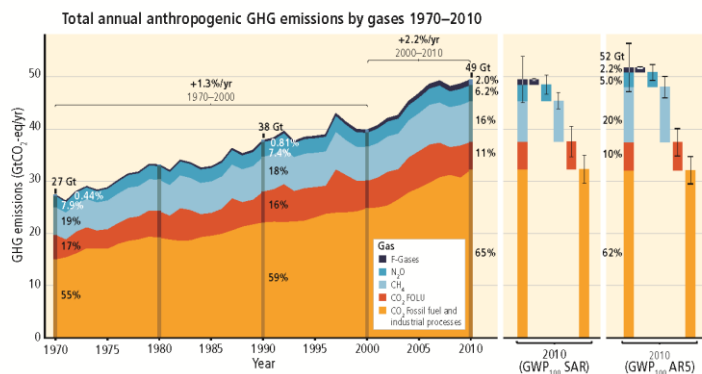


Figura 1.2. Emisión total anual de gas de efecto invernadero para el períodos de 1970 a 2010: CO₂ de combustión de combustibles fósiles y procesos industriales; CO₂ forestal y de otros usos de la tierra; metano (CH₄); óxido nitroso (N₂O); gases fluorados cubiertos por el Protocolo de Kioto.

El informe 2014 del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC)¹ discute dos estrategias complementarias para reducir y gestionar los riesgos de cambio climático, que son *adaptación* y *mitigación*. Las distintas opciones de adaptación y mitigación pueden contribuir a controlar el cambio climático, pero ninguna de ellas es suficiente por sí misma. La implementación efectiva de estas estrategias requiere políticas específicas y cooperación internacional a todos los niveles en respuestas integradas que las conecten con otros objetivos sociales. El cambio climático tiene las características de un problema colectivo global y las emisiones de cualquier agente (individual, comunitario, compañía, país) afectan a todos los demás. La mitigación no puede conseguirse si los agentes individuales actúan únicamente por sus propios intereses.

1.1.1 Estrategias de adaptación

La adaptación puede tomar una variedad de aproximaciones dependiendo de su contexto: reducción de vulnerabilidad, administración del riesgo de desastre o planificación de previsión adaptativa. Estos aspectos incluyen: i) desarrollo social, de activos ecológicos e infraestructuras; ii) optimización tecnológica de procesos; iii) gestión integrada de recursos naturales; iv) cambio o refuerzo institucional, educacional y de comportamiento; v) servicios financieros, incluyendo transferencia de riesgo; vi) sistemas de información para el apoyo de alerta temprana y planificación de previsión.

Ejemplos de propuestas de adaptación sugeridas por el IPCC para diferentes ámbitos son: i) *reservas de agua dulce*: adopción de una gestión integral del agua, aumento de reservas, ajuste de provisión y demanda, reducción de factores de estrés no climático, reforzamiento de las capacidades institucionales y adopción de tecnologías eficientes y ahorradoras; ii) *ecosistemas terrestres y de agua dulce*: reducción de agentes de estrés no climático (modificación del hábitat, sobreexplotación, polución, o especies invasoras), incremento de la capacidad inherente de los ecosistemas y sus especies para adaptarse al cambio climático, mejora de sistemas de alerta temprana y de respuesta, incremento en la conectividad de ecosistemas vulnerables; iii) *sistemas marinos y océanos*: las opciones de adaptación para la pesca industrial pueden incluir translocación a gran escala de actividades y gestión flexible con capacidad de respuesta al cambio, mientras que para la pesca a pequeña escala las estrategias pueden ser la construcción de elasticidad social, medios de sustento alternativo, y flexibilidad ocupacional; iv) *sistema de producción alimentaria y zonas rurales*: desarrollo de nuevas variedades de cultivo adaptados a los cambios de temperatura y sequía, limitación del impacto económico derivado del cambio en el uso de la tierra, apoyo financiero e inversión en la producción de granjas a pequeña escala, expansión de los mercados y mejora del sistema de comercio mundial para reducir la volatilidad del mercado y resolver la escasez alimentaria causada por el cambio climático; v) *salud humana, seguridad y sustento*: reducción de la vulnerabilidad a corto plazo con programas que implementen y mejoren la salud pública básica, tales como provisión de agua limpia e higiene, servicios de vacunación y salud infantil, mejora de la preparación y capacidad de respuesta frente al desastre, alivio de la pobreza, o gestión de los impactos transfronterizos del cambio climático para reducir el riesgo de conflictos por recursos naturales compartidos.

1.1.2 Estrategias de mitigación

La principal estrategia de mitigación es la reducción substancial de las emisiones a lo largo de las próximas décadas y una aproximación a la emisión cero de CO₂ y otros gases de efecto invernadero a final de siglo, con el objetivo de alcanzar una concentración de 450 ppm de CO₂ en 2100,¹ que probablemente pueda limitar el calentamiento a menos de 2 °C respecto a los niveles preindustriales. Este escenario supone una reducción de los riesgos en el siglo 21 y posteriores, puesto que mejora las posibilidades de adaptación efectiva, reduce los costes y retos de mitigación a largo plazo, y contribuye a vías de desarrollo sostenible resistentes al clima. Implementar tales reducciones es un reto tecnológico, económico, social e institucional, que se ve dificultado por los retrasos en la mitigación y en la disponibilidad de las tecnologías clave necesarias.

El informe 2014 del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC)¹ evalúa dos tecnologías de geoingeniería para el control del cambio climático. El término geoingeniería se refiere a un amplio abanico de métodos y tecnologías que operan a gran escala con el objetivo de aliviar el impacto del cambio climático mediante una alteración deliberada del clima.² Los dos métodos principales buscan reducir la cantidad de energía solar absorbida por el sistema climático (Gestión de Radiación Solar, GRS), o potenciar la eliminación de CO₂ de la atmósfera (Eliminación de Dióxido de Carbono, EDC).

1.1.2.1 Gestión de Radiación Solar (GRS)

Las tecnologías GRS, implican inyección de aerosoles en la estratosfera para contrarrestar la radiación solar. La aplicación de GRS no ha sido implementada a gran escala, y la información sobre sus consecuencias es limitada.² Existen algunas evidencias de que las tecnologías GRS producirían una disminución pequeña pero significativa en las precipitaciones globales, incrementaría la pérdida de ozono en la estratosfera polar, y no impedirían los efectos del CO₂ sobre los ecosistemas o en la acidificación de los océanos. A pesar del bajo coste estimado de algunas tecnologías GRS, un balance coste-beneficio que tenga en cuenta los posibles riesgos, efectos laterales, y objeciones éticas sobre su eventual despliegue, podría no ser favorable. Las implicaciones de gobierno de estas tecnologías también son problemáticas, ya que una acción unilateral puede conllevar efectos y costes importantes para otros. Aun cuando las tecnologías GRS fueran capaces de reducir el calentamiento global de origen antropogénico,

la redistribución espacial y temporal de riesgos que conlleva plantea cuestiones importantes de justicia intrageneracional e intergeneracional.

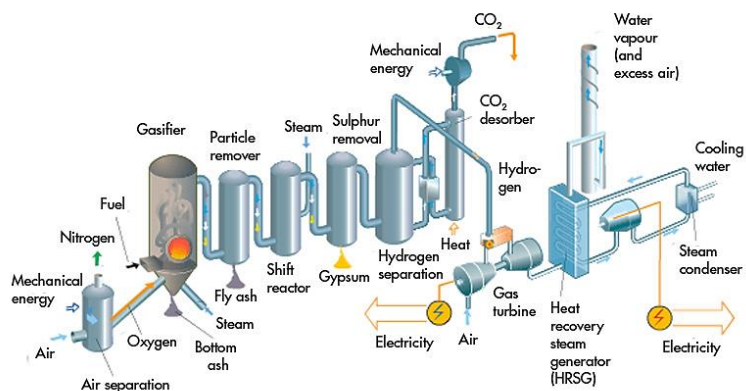
1.1.2.2 *Eliminación de Dióxido de Carbono (EDC)*

La tecnología EDC denominada Captura y Almacenamiento de Carbono (Carbon Capture and Storage, CCS) supone la captura, transporte y almacenamiento subterráneo de dióxido de carbono.³ Las tecnologías de captura permiten la separación de dióxido de carbono de los gases producidos en la generación de electricidad y procesos industriales mediante tres métodos: captura pre-combustión, captura post-combustión y combustión oxigenada (oxyfuel combustion) (Figura 1.3). El *sistema pre-combustión* implica la conversión de combustibles sólidos, líquidos o gaseosos, en una mezcla de hidrógeno y dióxido de carbono, utilizando alguno de los procesos de gasificación o reformado, que están bien establecidos y se aplican ampliamente en la industria (Figura 1.3a).³ El hidrógeno generado en estos procesos puede utilizarse, no sólo en la producción de electricidad, sino también como combustible de emisión cero.

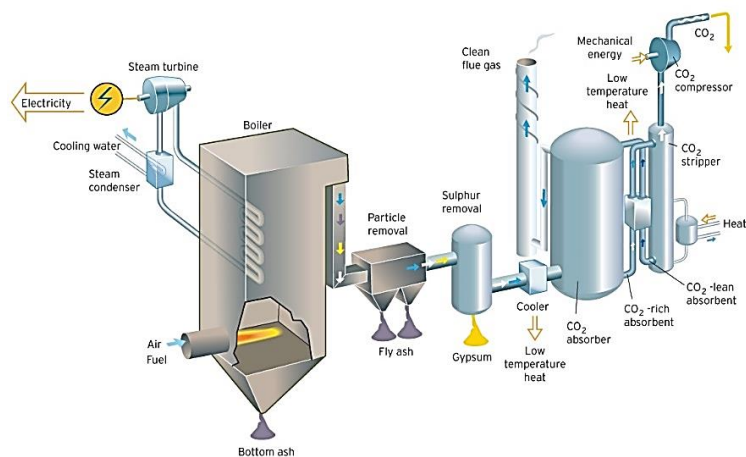
La *captura post-combustión* supone la absorción de dióxido de carbono generado en procesos de combustión en un disolvente adecuado (generalmente monoetanolamina, dietanolamina, y metil-dietanolamina, aunque se investigan soportes sólidos como carbón activo o zeolitas),^{3,4} para liberarlo posteriormente (la formación de carbamatos es reversible, aunque este paso conlleva un elevado requerimiento energético, y plantea problemas de corrosión) y comprimirlo para su transporte y almacenamiento (Figura 1.3b).² Otros métodos para separar dióxido de carbono son filtración de membrana a alta presión, procesos de adsorción/desorción y separación criogénica.

El *proceso de combustión oxigenada* requiere oxígeno que se separa del aire previamente.² El combustible se quema en atmósfera de oxígeno diluido con gas efluente (Figura 1.3c). La atmósfera rica en oxígeno y libre de nitrógeno resulta en una mezcla efluente compuesta principalmente de dióxido de carbono y agua, lo que facilita la posterior purificación. El transporte de dióxido de carbono capturado al punto de almacenamiento se realiza mediante los procedimientos aplicados habitualmente en los casos de gas natural, petróleo y otros fluidos, esto es conducciones de gas, y buques o camiones cisterna.

(a)



(b)



(c)

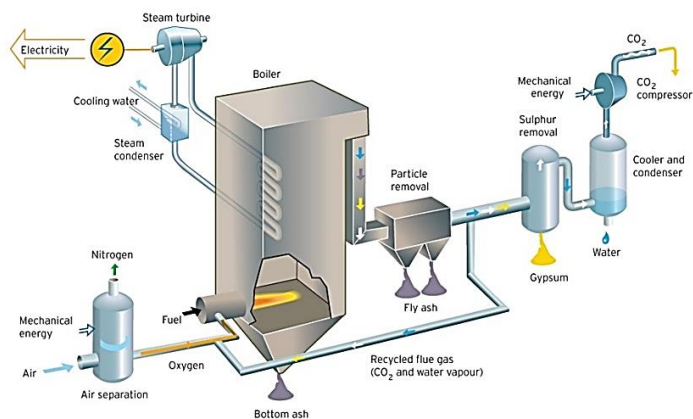


Figura 1.3. Sistemas de captura: a) Pre-combustión. b) Post-combustión. c) Combustión oxigenada.

El almacenamiento de dióxido de carbono se realiza en formaciones geológicas porosas que generalmente se encuentran varios kilómetros bajo tierra, con presión y temperaturas tales que dióxido de carbono se encuentra en fase líquida o supercrítica.³ Puntos de almacenamiento adecuados incluyen campos de gas o petróleo exhaustos, formaciones salinas profundas (rocas porosas llenas de agua salada), o campos de gas o petróleo mermados, en cuyo caso la inyección de dióxido de carbono puede incrementar la cantidad de petróleo recuperado. Mientras que los campos de petróleo y gas cuentan con un buen conocimiento de las características geológicas e hidrodinámicas, los acuíferos salinos profundos no son aún bien conocidos, aunque representan la mayor capacidad potencial para el almacenamiento de dióxido de carbono. También se han explorado técnicas EDC marítimas, que suponen la inyección de dióxido de carbono bajo presión en el fondo marino a profundidades mayores de 3000 m, donde formaría un *lago* que retrasaría su disolución en el agua.

En el *almacenamiento estructural*, la masa de dióxido de carbono inyectado a presión en la formación geológica se desplaza hasta alcanzar la capa de roca impermeable que cubre el punto de almacenamiento. Este es el principal mecanismo que ha mantenido al petróleo y al gas natural atrapados bajo tierra durante millones de años, de manera que debe mantener seguro al dióxido de carbono indefinidamente. La captura de dióxido de carbono en los poros microscópicos de la roca se conoce como *almacenamiento residual*. La lenta disolución de dióxido de carbono en el agua salada que se encuentra en la formación geológica, provoca cambios de densidad que lo transportan al fondo de la cavidad de almacenamiento, en lo que se denomina *almacenamiento por disolución*. Finalmente el *almacenamiento mineral* ocurre cuando dióxido de carbono se une químicamente e irreversiblemente a la roca que lo rodea. Conforme el mecanismo de almacenamiento cambia de estructural, a residual, disolución y mineral, dióxido de carbono se hace menos móvil, de manera que cuanto más largo es el período de almacenamiento menor es el riesgo de fugas.

Actualmente existe una considerable experiencia en la inyección y almacenamiento subterráneo de dióxido de carbono. Por ejemplo, el primer proyecto comercial de almacenamiento de dióxido de carbono fue puesto en marcha por *StatoilHydro* en 1996 en Sleipner (Noruega) para la eliminación del exceso de dióxido de carbono en el gas natural producido en este yacimiento submarino.⁵ El dióxido de carbono se inyecta en la llamada Formación Utsira, que consiste en una capa de arenisca de 200-250 m que se estima capaz de

albergar hasta $6 \times 10^{11} \text{ m}^3$ (Figura 1.4). El uso de sólo un 1% de ésta para almacenamiento de dióxido de carbono sería suficiente para almacenar 50 años de emisiones de 20 centrales eléctricas de carbón o 50 de gas de 500 MW. Hasta ahora se han almacenado más de 14 millones de toneladas de dióxido de carbono, sin que se hayan detectado fugas hacia la superficie (Figura 1.4d).

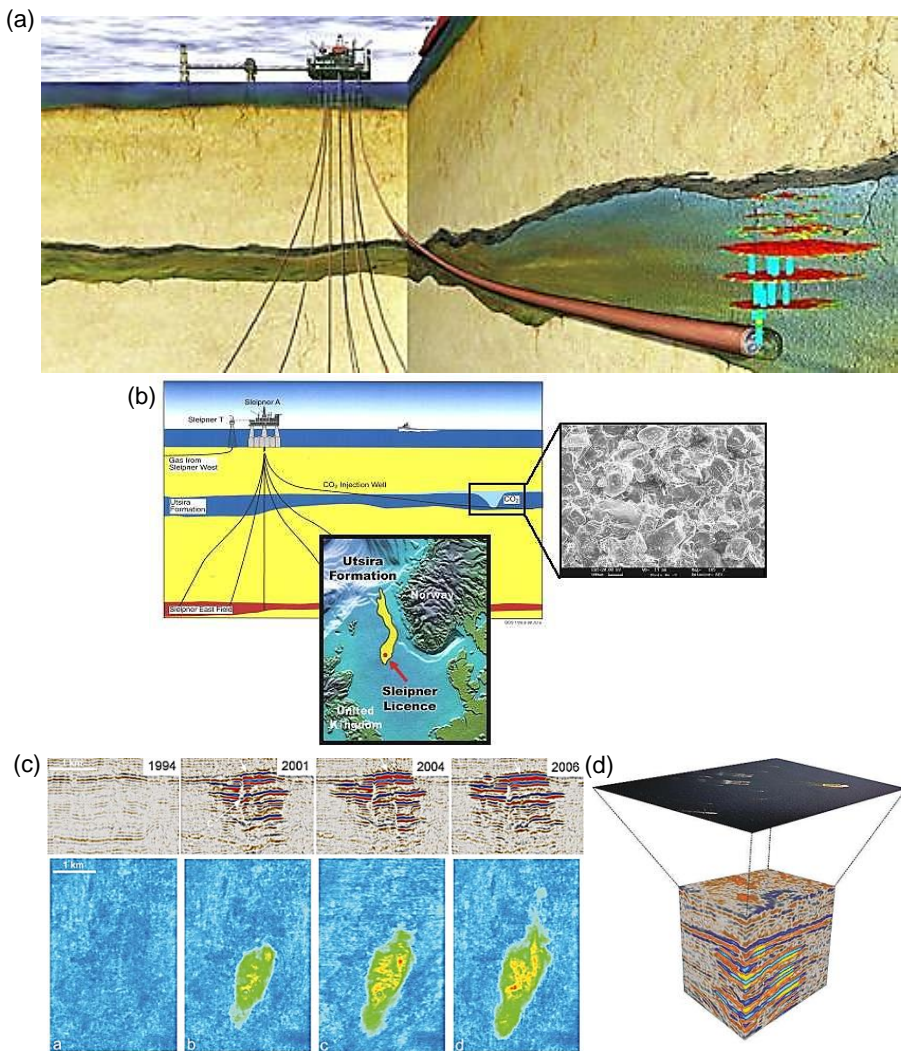


Figura 1.4. a) Almacenamiento de dióxido de carbono en la Formación Utsira (Sleipner, Noruega). b) Localización, mapa y esquema de la operación de inyección, e imagen de microscopía electrónica de barrido de la roca porosa de la Formación Utsira. c) Imágenes sísmicas de Sleipner mostrando las secciones verticales (arriba) y mapas de la columna almacenada en 1994, 2001, 2004 y 2006; las dimensiones de la columna son 250 m de altura y 2 km de longitud, aproximadamente. d) Estudio sísmico 3D, mostrando el recipiente de almacenamiento y el “cubo” de datos bajo superficie.³

El informe 2014 del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático (IPCC)¹ considera que, si bien las tecnologías de captura y almacenamiento de dióxido de carbono pueden reducir los niveles de gas de efecto invernadero, existen limitaciones biogeoquímicas, técnicas y sociales que impiden una estimación cuantitativa de su potencial de mitigación. Los efectos climáticos y medioambientales de EDC dependen de la tecnología y la escala. Por otra parte, la mayoría de las técnicas EDC terrestres implicarían demanda competitiva de tierras y podrían introducir riesgos locales y regionales, mientras que las técnicas EDC marítimas podrían implicar riesgos significativos para los ecosistemas oceánicos, y plantear retos adicionales a la cooperación entre países.

1.2 Procesos de reducción y funcionalización de CO₂

El evidente impacto de la actividad humana sobre el clima y el medioambiente, así como el carácter global de los riesgos que plantea han propiciado una decidida apuesta de las Naciones Unidas por el desarrollo sostenible,⁶ con objetivos, programas, y acciones globales que alcanzan todos los aspectos, económico, social y medioambiental, de nuestro modo de vida. El desarrollo científico no ha sido ajeno a esta dinámica y, así, la investigación de procesos químicos más eficientes y medioambientalmente benignos se ha visto extraordinariamente potenciada a lo largo de las últimas décadas. Dentro de este contexto se enmarca la investigación sobre procesos para la fijación y uso de dióxido de carbono como materia prima renovable para combustibles y síntesis química.

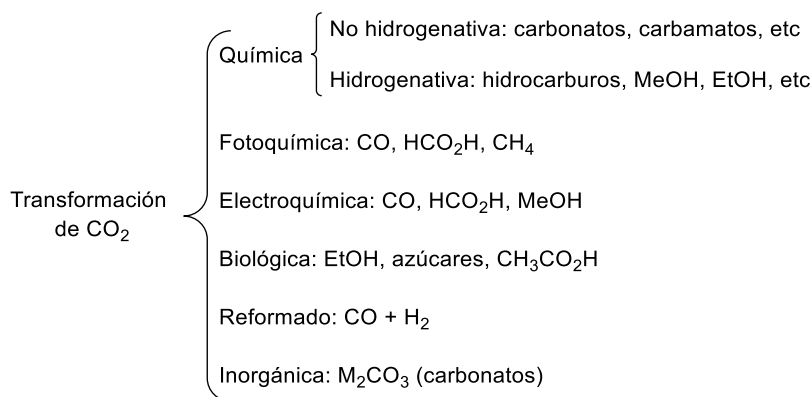
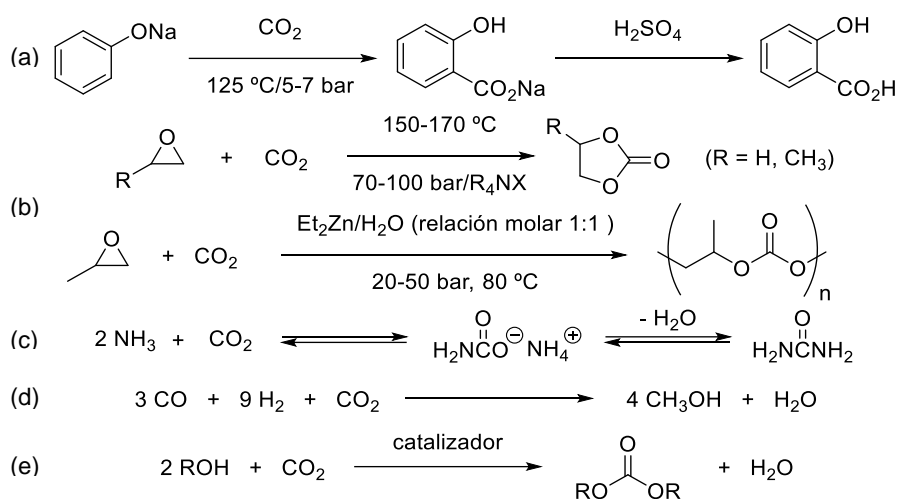


Figura 1.5. Transformación de CO₂ dividido en categorías.

La transformación de dióxido de carbono puede dividirse en seis categorías principales⁷ que se muestran en la Figura 1.5 junto con los productos

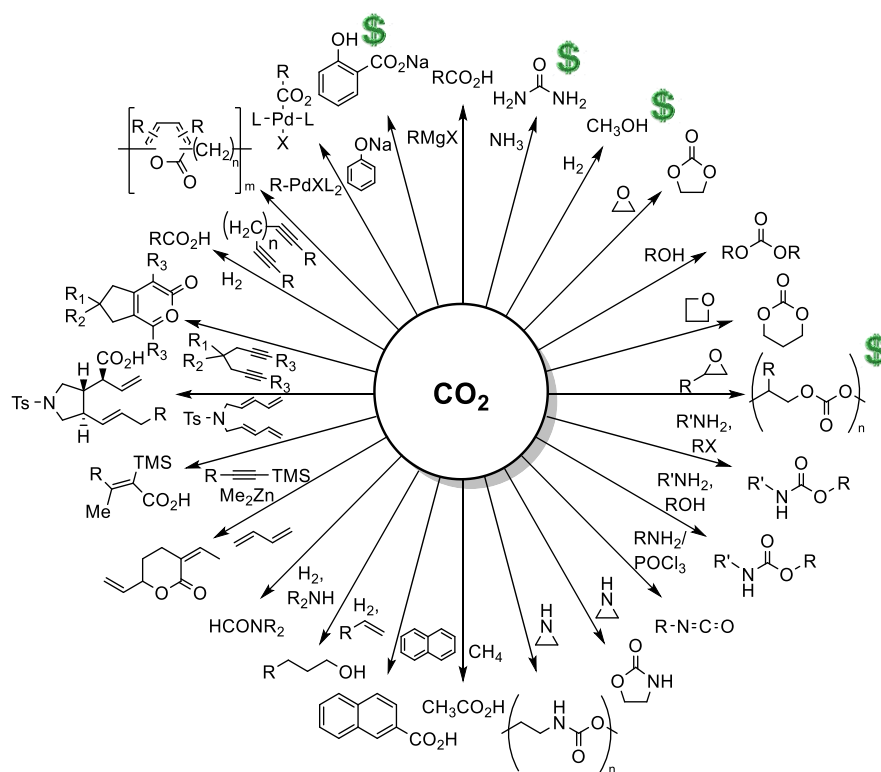
característicos. La industria utiliza anualmente unas 120 Mt de dióxido de carbono, es decir un 0.5 % de la emisión antropogénica anual, que ronda 24 Gt. Una parte de estas aplicaciones hacen uso de las propiedades físicas de dióxido de carbono, como por ejemplo en la industria de bebidas, la recuperación incrementada de petróleo, como fluido supercrítico, como gas protector en las industrias química o del acero, como preservante alimentario, en soldaduras, en extinción de incendios, o como gas refrigerante en sustitución de gases clorofluorocarbonados.

La aplicación de dióxido de carbono como fuente química de carbono es, sin embargo, muy limitada.⁷ La razón es que el átomo de carbono se encuentra en su máximo estado de oxidación y requiere un aporte energético elevado para transformarlo en otros productos. Actualmente, los usos de dióxido de carbono con aplicación industrial son (Esquema 1.1): a) reacciones con sales potásicas o sódicas de fenoles, como por ejemplo, la síntesis de ácido salicílico (reacción de Kolbé-Schmidt); b) reacciones con epóxidos en presencia de halogenuros de amonio cuaternarios o con catalizadores organometálicos, para dar carbonatos cíclicos o policarbonatos, respectivamente; c) reacción con amoníaco para dar urea; d) reacción con gas de síntesis para producir metanol; e) reacciones con alcoholes en presencia de catalizador para obtener carbonatos orgánicos.^{7,8}



Esquema 1.1. a) Síntesis industrial de ácido salicílico. b) Síntesis de carbonatos a partir de CO₂ y epóxidos. c) Producción industrial de urea a partir de amoníaco y CO₂. d) Producción de metanol a partir de gas de síntesis y CO₂. e) Obtención de carbonatos orgánicos a partir de alcoholes en presencia de catalizador.

El impacto de los gases de efecto invernadero sobre el clima ha potenciado la investigación de metodologías para la fijación de dióxido de carbono para la síntesis de productos químicos de interés,^{7,8} y su reducción para la producción de combustibles alternativos.⁹ Cabe señalar que la fijación química de CO₂ no puede considerarse una estrategia de mitigación eficaz en el control de los gases de efecto invernadero ya que la transformación requiere energía, la cantidad de CO₂ que pueda fijar la industria solo puede ser una mínima fracción de la emisión de CO₂ por el uso de combustibles fósiles, y los productos obtenidos emitirán CO₂ en su proceso de degradación. Sin embargo estas transformaciones son de importancia en el contexto de un desarrollo sostenible. Así, el empleo de CO₂ como materia prima renovable convierte a la química de dióxido de carbono en un tema de investigación muy activo y extenso. En el Esquema 1.2 se muestran algunos ejemplos de las aplicaciones de dióxido de carbono en síntesis que han sido objeto de investigación en los últimos años.⁷⁻⁹



Esquema 1.2. Ejemplos de aplicaciones de dióxido de carbono en síntesis. Los procesos marcados con \$ han alcanzado aplicación industrial.

La investigación sobre la reactividad y aplicaciones de dióxido de carbono se ha convertido en un área extraordinariamente vasta,⁷⁻⁹ que cubre procesos de activación con catalizadores organometálicos, fotoquímicos, electroquímicos, fotoelectroquímicos, organocatalíticos, y enzimáticos.¹⁰ El presente trabajo no pretende recopilar los avances realizados en todos estos temas, para los cuales existen numerosas monografías y revisiones bibliográficas,^{10,11} sino solamente aquellos aspectos específicos de la reactividad y las aplicaciones de dióxido de carbono en procesos químicos relacionados con el trabajo de investigación. Así, la presente memoria se ha estructurado en tres capítulos que incorporan los antecedentes y estado actual de los temas tratados en cada uno.

1.3 Bibliografía

1. IPCC, 2014: Climate Change 2014: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Core Writing Team, R. K. Pachauri and L. A. Meyer (eds.)]. IPCC, Geneva, Switzerland, 151 pp. Disponible en <<http://www.ipcc.ch/index.htm>> [27/07/2015]
2. a) National Research Council of the National Academies. Committee on Geoengineering Climate: Technical Evaluation and Discussion of Impacts. Climate Intervention: Reflecting Sunlight to Cool Earth. National Academies Press, Washington D.C., 2015. Disponible en <<http://www.nap.edu/catalog/18988/climate-intervention-reflecting-sunlight-to-cool-earth>> [27/07/2015]. b) S. Barrett, *Rev. Environ. Econ. Policy Adv.* **2014**, *8*, 249. c) J. C. Moore, S. Jeverja, A. Grinsted, *PNAS* **2010**, *107*, 15699. d) J. Shepherd, K. Caldeira, J. Haigh, D. Keith, B. Launder, G. Mace, A. Watson, Geoengineering the climate: Science, governance and uncertainty. RS Policy Document 10/09. The Royal Society, 2009. London, England. e) T. M. L. Wigley, *Science* **2006**, *314*, 452.
3. a) IPCC, 2005: IPCC Special Report on Carbon Dioxide Capture and Storage. Prepared by Working Group III of the Intergovernmental Panel on Climate Change [B. Metz, O. Davidson, H. C. deConinck, M. Loos, L. A. Meyer (eds.)] Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA, 442 pp. Disponible en <http://www.ipcc.ch/pdf/special-reports/srccs/srccs_wholereport.pdf> [27/07/2015]. b) H. Yang, Z. Xu, M. Fan, R. Gupta, R. B. Slimane, A. E. Bland, I. Wright, *J. Environ. Sci.* **2008**, *20*, 14. c) Carbon Capture & Storage Association, What is CCS?. Disponible en <<http://www.ccsassociation.org/what-is-ccs/>> [27/07/2015]. d) Massachusetts Institute of Technology, Carbon Capture & Sequestration Technologies. Disponible en <<https://sequestration.mit.edu/index.html>> [27/07/2015]. e) ACS Virtual Issue on Carbon Capture and Sequestration *J. Chem. Eng. Data* **2015**, *60*, 2187-2520. e) Introduction to carbon capture and storage (CCS). Disponible en <<http://www.bgs.ac.uk/discoveringGeology/climateChange/ccs/home.html>> [27/07/2015]. f) CO₂ Stored is the UK CO₂ Storage Evaluation Database, hosted and under development by the British Geological Survey (BGS) and The Crown Estate. Disponible en <<http://www.co2stored.co.uk/home/about>> [27/07/2015].
4. D. M. D'Alessandro, B. Smit, J. R. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6058.
5. a) Statoil. *The Sleipner area*. Disponible en <<http://www.statoil.com/en/OurOperations/ExplorationProd/ncs/sleipner/Pages/default.aspx>> [27/07/2015]. b) Massachusetts Institute of Technology, *Sleipner Fact Sheet: Carbon Dioxide Capture and Storage Project*. Disponible en <<https://sequestration.mit.edu/tools/projects/sleipner.html>> [27/07/2015]. c) British Geological Survey. *CO₂ storage-Sleipner field beneath the North Sea*. Disponible en <<http://www.bgs.ac.uk/science/CO2/home.html>> [27/07/2015].

CAPÍTULO 1. CO₂ atmosférico: propuestas de gestión

6. a) United Nations, *Sustainable Development. Knowledge Platform*. Disponible en <<https://sustainabledevelopment.un.org/index.html>> [27/07/2015]. b) International Institute for Sustainable Development (IISD). *Sustainable Development Policy & Practice*. Disponible en <<http://sd.iisd.org/>> [27/07/2015]. <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/7261Post-2015%20Summit%20-%20202%20June%202015.pdf>
7. M. Mikkelsen, M. Jorgensen, F. C. Krebs, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 3, 43.
8. T. Sakakura, J. C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2365.
9. A. Goeppert, M. Czaun, J. P. Jones, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7995.
10. a) W. Tu, Y. Zhou, Z. Zou, *Adv. Mat.* **2014**, 26, 4607. b) A. M. Appel, J. E. Bercaw, A. B. Bocarsly, H. Dobbek, D. L. DuBois, M. Dupuis, J. G. Ferry, E. Fujita, R. Hille, P. J. A. Kenis, C. A. Kerfeld, R. H. Morris, C. H. F. Peden, A. R. Portis, S. W. Ragsdale, T. B. Rauchfuss, J. N. H. Reek, L. C. Seefeldt, R. K. Thauer, G. L. Waldrop, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6621. c) E. E. Benson, C. P. Kubiak, A. J. Sathrum, J. M. Smieja, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 89.
11. M. Aresta, "Carbon Dioxide as Chemical Feedstock", Wiley-VCH, Weinheim, 2010.

CAPÍTULO 2

Reactividad de β -cetocarboxilatos alcalinos

2.1 Introducción

El empleo de CO₂ como materia prima renovable en la síntesis de compuestos orgánicos es un objetivo de investigación relevante en el contexto de reducir el impacto de la actividad humana sobre el medioambiente y establecer las pautas para un desarrollo sostenible.¹ La investigación desarrollada a lo largo de las últimas décadas ha ampliado notablemente las metodologías disponibles para la fijación de CO₂ en compuestos orgánicos de interés y su reducción para producir combustibles, aunque la aplicación industrial de los procesos descritos es todavía limitada.² Las reacciones de fijación de CO₂ en sustratos orgánicos tienen como obstáculo principal la estabilidad de la materia prima, CO₂, que exige el uso de materiales de partida de elevada energía (hidrógeno, compuestos insaturados, organometálicos), desplazar el equilibrio hacia el producto eliminando alguno de los componentes, proporcionar energía al sistema en la forma de luz o electricidad, o bien plantear la obtención de compuestos de baja energía, como carbonatos orgánicos.

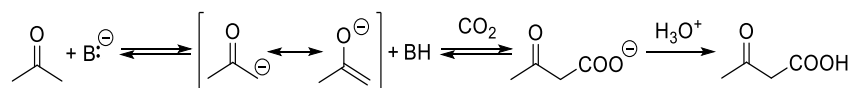
La estabilidad termodinámica y cinética de CO₂ no sólo dificulta las reacciones de carboxilación, sino que también favorece los procesos de descarboxilación. La comprensión de los mecanismos de descarboxilación es crucial para controlar la estabilidad de los ácidos carboxílicos o carboxilatos generados en los procesos de fijación de CO₂, y establecer procedimientos sintéticos útiles a partir de estos derivados. En general, las reacciones de descarboxilación son difíciles y requieren activación mediante ácidos o bases, catalizadores metálicos, temperatura, derivatización, o activación fotoquímica.³ Sin embargo, existe una variedad de ácidos carboxílicos que descarboxilan a temperatura ambiente en medio ácido o básico. Esta característica, que podría considerarse un inconveniente, ha encontrado sin embargo amplia aplicación en síntesis orgánica con las síntesis malónica y acetoacética.⁴ Por otra parte, estas reacciones son

relevantes en procesos biológicos que utilizan CO₂, y que implican equilibrios de carboxilación/descarboxilación a temperatura y pH fisiológicos.⁵

El trabajo de investigación descrito en este capítulo aborda la aplicación de las reacciones de carboxilación/descarboxilación de enolatos en síntesis orgánica. En los siguientes apartados se describen los antecedentes bibliográficos relevantes para el desarrollo de estas aplicaciones. Las reacciones de carboxilación/descarboxilación catalizadas por metales de transición no se consideran en este trabajo.

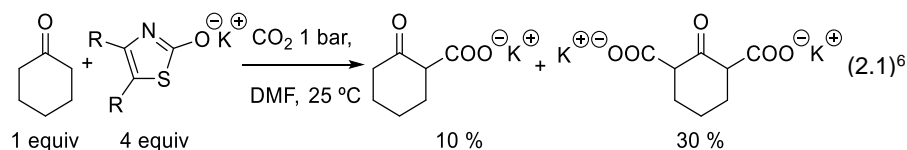
2.1.1 Síntesis de β-cetoácidos

La carboxilación directa de cetonas o, en general, de enlaces C-H activados por grupos atrayentes de electrones, generalmente supone la generación del correspondiente anión en medio básico en presencia de dióxido de carbono, seguida de tratamiento con ácido clorhídrico diluido y extracción del β-cetoácido en un disolvente orgánico. El método general se muestra en el Esquema 2.1 para el caso de una cetona. Cabe señalar que la viabilidad de este procedimiento implica una competencia entre la base y el enolato por el reactivo electrofílico, CO₂.

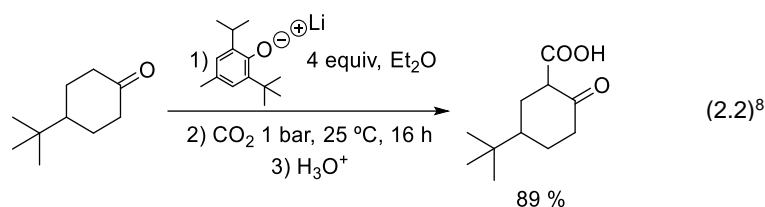


Esquema 2.1. Carboxilación directa de cetonas en medio básico en presencia de CO₂.

Así, por ejemplo, la reacción de cetonas con sales de sodio o potasio derivadas de 2-hidroxitiazoles sustituidos o fenol en presencia de una corriente de CO₂ da lugar a los correspondientes productos de C-carboxilación.⁶ La sustitución de las posiciones 4 y 5 del sistema de benzotiazol con grupos alquilo impide la carboxilación de tipo Kolbé-Schmidt⁷ del anillo heteroaromático. Las reacciones se llevaron a cabo en dimetilformamida como disolvente a temperatura ambiente, con rendimientos del orden del 50 % (Ecuación 2.1). Fenol o hidroxitazol se pueden reciclar por separación mediante técnicas convencionales.



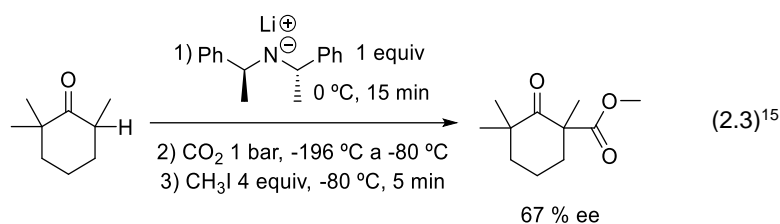
En un proceso similar, cetonas, alquinos terminales y sulfonas reaccionan con CO_2 (1 bar) en presencia de 4 equivalentes de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenolato de litio, en éter dietílico a temperatura ambiente durante 16-24 h, para dar los correspondientes productos de carboxilación con buenos rendimientos (Ecuación 2.2).⁸ La reacción no resultó eficaz para sustratos con valores de $\text{p}K_a$ más elevados, como acetato de isoamilo, amidas, o 1-nonino. Los rendimientos para fenilacetato de metilo, fenilacetona nitrilo o γ -butirolactona fueron del orden de 20-50 %. En este caso el patrón de sustitución del anión fenolato responde a la protección estérica del centro básico y de las posiciones *orto* frente a la carboxilación. Aun así, el tratamiento de una disolución del correspondiente fenolato de litio en éter dietílico bajo CO_2 (1 bar) a temperatura ambiente durante 12 h, seguido de adición de tetrafluoroborato de trietiloxonio, dio lugar a un 15 % del carbonato mixto de etilo y fenilo. El empleo de fenóxidos como bases en la carboxilación de compuestos con enlaces C-H activados ha sido estudiado con cierto detalle.⁹



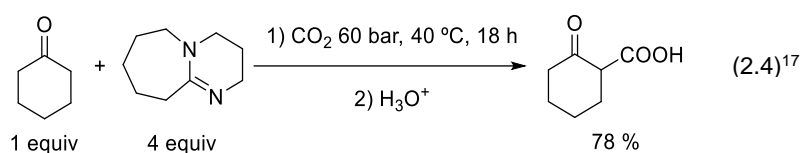
Este tipo de aproximación a la síntesis de ácidos β -cetocarboxílicos se ha descrito para una variedad de sales metálicas, como alcóxidos de hierro (III),¹⁰ porfirinas de aluminio,¹¹ enolatos generados por adición de dialquicupratos de litio a cetonas α,β -insaturadas,¹² o alcóxidos de zinc.¹³ También se han estudiado reacciones de carboxilación de compuestos orgánicos con enlaces C-H activados, como cetonas y fluoreno, con CO_2 y bases débiles, como acetato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido de tetraalquilamonio, o carbonato potásico, en presencia de difenilcarbodiimida, como modelos de la carboxilación promovida por biotina.¹⁴

También se puede mencionar dentro de este apartado la carboxilación de enolatos de litio derivados de 2,2,6-trimetilciclohexanona, generados por reacción con (*S,S*)- α,α' -dimetildibencilamida de litio (Ecuación 2.3), que se llevó a cabo bien burbujeando CO_2 (1 bar) a través de la disolución del enolato en tetrahidrofurano (THF) a $-80\text{ }^\circ\text{C}$, o bien condensando CO_2 sobre la disolución del enolato en THF enfriada a $-196\text{ }^\circ\text{C}$ y dejando calentar hasta $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Estas

condiciones respondían a los intentos de C-carboxilación enantioselectiva del enolato seguida de alquilación del carboxilato con yodometano, que permitieron obtener el correspondiente β-cetocarboxilato de metilo con un 67 % ee.¹⁵



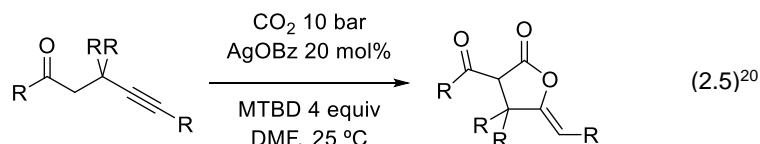
La reacción de CO₂ y compuestos con enlaces C-H activados en presencia de bases nitrogenadas, particularmente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),¹⁶ es uno de los métodos más utilizados en la síntesis de β-cetoácidos y derivados (Ecuación 2.4).¹⁷ En general, las condiciones de reacción han sido optimizadas para cada sustrato, variando el disolvente, la relación molar sustrato:DBU, el tiempo de reacción, la presión de CO₂ y la temperatura, y son el resultado de un compromiso entre factores con consecuencias opuestas sobre la eficacia de la reacción. Por ejemplo, el aumento de la temperatura favorece la formación del enolato, pero reduce la concentración de CO₂ en la mezcla de reacción, mientras que el aumento de la presión favorece la carboxilación del enolato, aunque reduce la basicidad de DBU por coordinación de CO₂ con el átomo de nitrógeno de la base.¹⁸ Además, se ha puesto de manifiesto que la carboxilación tiene lugar por interacción del enolato con CO₂ en disolución, mientras que CO₂ coordinado con DBU no es reactivo frente al enolato. La reacción requiere condiciones anhidras ya que CO₂ reacciona con bases nitrogenadas en presencia de agua para dar el correspondiente bicarbonato de amonio.^{18,19}



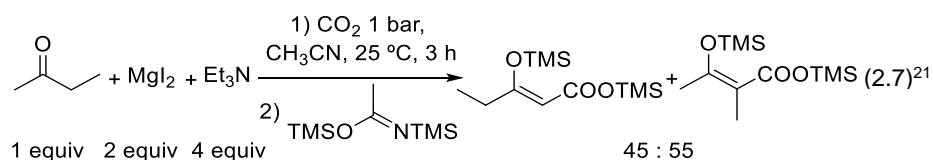
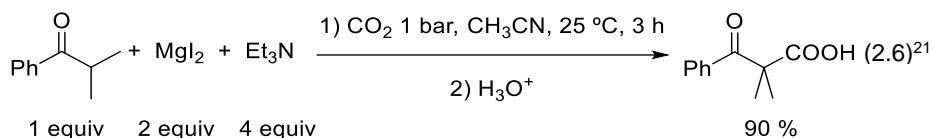
El método de carboxilación a partir de sustratos con enlaces C-H activados con DBU y CO₂ se mostró adecuado para cetonas como ciclohexanona, 1-indanona, o acetofenona, e incluso para indeno o fluoreno, con una relación inversa entre el rendimiento de la reacción y el pK_a del sustrato.¹⁶⁻¹⁷ Sin embargo, la reacción no

funciona bien para 1-fenil-1-propanona y isobutirofenona ($\text{PhCOCH}(\text{CH}_3)_2$), lo que se atribuyó al impedimento estérico ejercido por los sustituyente en el paso de carboxilación.¹⁷

La carboxilación de cetonas con 1,5,7-triaza-7-metilbicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD) en presencia de CO_2 acoplada con la adición del carboxilato a un triple enlace adyacente catalizada por sales de plata, es un ejemplo de aplicación de estas reacciones para dar derivados de β -cetoácidos complejos, con un doble enlace activado (Ecuación 2.5).²⁰



La carboxilación de cetonas con CO_2 mejora significativamente en presencia de sales de magnesio.²¹ Así, isobutirofenona reacciona con CO_2 (1 bar) en acetonitrilo en presencia de sales de magnesio y trietilamina en relación molar 1:2:4, a 25 °C durante 3 h, para dar el correspondiente ácido β -cetocarboxílico en un 90 % de rendimiento (Ecuación 2.6). La reacción es particularmente rápida en presencia de una mezcla de cloruro de magnesio y yoduro sódico en relación $\text{MgCl}_2:\text{NaI}$ 1:2. Las reacciones en dimetilformamida fueron notablemente más lentas.



La eficacia de la reacción con isobutirofenona permitió concluir que la reacción no implicaba la formación de un quelato de magnesio con el enolato del β -cetocarboxilato como especie dianiónica (Ecuación 2.6). La reacción con 2-butanona bajo estas condiciones seguida de sililación con *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida dio lugar a una mezcla aproximadamente 1:1 de

dos regioisómeros doblemente sililados (Ecuación 2.7). La síntesis de ácidos β-cetocarboxílicos se ha llevado a cabo también empleando reactivos que ejercen el papel dual de bases y transportadores de CO₂ para la introducción de una unidad C₁ electrofílica en cetonas y compuestos con enlace C-H activados. Estas reacciones pueden considerarse como transcarboxilaciones. La reacción de cetonas y nitroparafinas con carbonato de metilo y magnesio (CMM) como reactivo de transferencia del grupo carboxilo es el ejemplo más temprano de este tipo de aproximación a la síntesis de ácidos β-cetocarboxílicos.²² La reacción se lleva a cabo con un exceso de CMM (4-10 equiv) en dimetilformamida (DMF) a 120-130 °C durante 1-6 h, seguido de hidrólisis ácida y esterificación con diazometano (Figura 2.1). El reactivo CMM se genera *in situ* por tratamiento del alcóxido de magnesio con CO₂. El producto de la reacción de carboxilación sería el enolato derivado del β-cetocarboxilato que estaría estabilizado por quelación del catión magnesio. Aunque este procedimiento es aplicable a una variedad de sustratos, presenta como inconvenientes el empleo de un gran exceso de reactivo, elevadas temperaturas y un volumen elevado de DMF como disolvente.

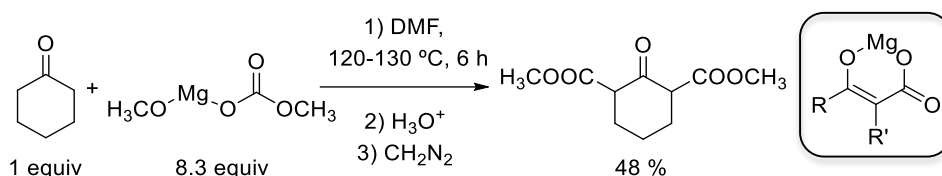
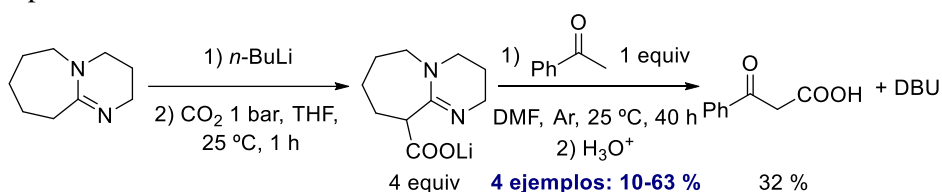


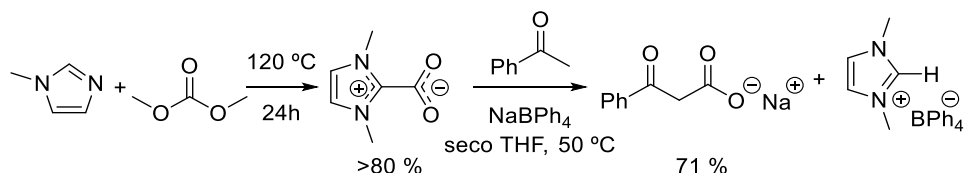
Figura 2.1. Carboxilación de ciclohexanona con carbonato de metilo y magnesio (CMM), seguido de hidrólisis ácida y esterificación con diazometano.²²

En un procedimiento relacionado, el producto de carboxilación del derivado litiado de DBU en posición 6 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en-6-illitio) reacciona con acetofenona y sus derivados sustituidos en el anillo aromático, en DMF a temperatura ambiente durante 40 h, para dar el correspondiente β-cetocarboxilato (Esquema 2.2).²³ La reacción implica un paso previo de descarboxilación que genera la base para la formación del enolato, y CO₂ para su captura.



Esquema 2.2. Carboxilación de acetofenona mediante pérdida de CO₂ del carboxilato de litio derivado de DBU en DMF.²³

Los 2-carboxilatos de 1,3-dialquilimidazolio, que se preparan con relativa facilidad bien por reacción de *N*-alquilimidazol y carbonato de dialquilo,²⁴ o bien por reacción de carbenos *N*-heterocíclicos con CO₂,²⁵ reaccionan con cetonas en presencia de tetrafenilborato sódico para dar los correspondientes β -cetocarboxilatos (Esquema 2.3).²⁶



Esquema 2.3. Síntesis de 2-carboxilato de 1,3-dimetilimidazolio y carboxilación de acetofenona por pérdida de CO₂ del carboxilato de imidazolideno en presencia de tetrafenilborato sódico.^{24,26}

Estas reacciones se inician con la descarboxilación reversible del carboxilato de imidazolideno, seguido de transferencia de protón reversible entre la cetona de partida y el carbeno intermedio, captura de CO₂ por el enolato, y un paso final irreversible de metátesis salina.²⁶ Las sales sódica o potásica utilizadas como aditivos facilitan la disolución de los reactivos y estabilizan el producto mediante formación de pares iónicos. La aplicación en síntesis de estas reacciones no se ha estudiado muy extensamente, aunque se ha descrito procesos eficaces para cetonas, alcoholes y nitrilos.²⁶

La síntesis de β -cetoácidos se puede realizar utilizando derivados de CO₂ como reactivos electrofílicos frente a enolatos. Así, el empleo de carbonatos de alquilo frente a enolatos permite obtener β -cetoésteres, cuya hidrólisis conduce a los correspondientes ácidos β -cetocarboxílicos. Estas reacciones no se revisan en este apartado dedicado a las reacciones de carboxilación con CO₂.

2.1.2 Descarboxilación de β -cetoácidos: mecanismo

La importancia de las reacciones de carboxilación/descarboxilación en los procesos de fijación de CO₂ en síntesis orgánica y en procesos biológicos ha propiciado la investigación de su mecanismo para una variedad de sustratos. Estos estudios han revelado que estas reacciones son sencillas sólo en apariencia ya que están sujetas a una variedad de factores, algunos de los cuales no son aún bien comprendidos.

Las reacciones de descarboxilación son termodinámicamente favorables pero presentan una barrera cinética significativa derivada de la distorsión geométrica asociada al cambio de hibridación del fragmento CO₂ desde *sp*² a *sp*, y a la formación de un anión sobre el sustrato. La estabilidad termodinámica del anión que se forma tras la pérdida de CO₂ es uno de los factores determinantes de la velocidad de descarboxilación. Así, los ejemplos más conocidos son los β-cetoácidos,²⁷ donde el grupo carbonilo en posición C₂ actúa como sumidero electrónico que facilita la pérdida de CO₂, aunque este comportamiento se encuentra en una variedad de derivados de ácidos carboxílicos que generalmente poseen sustituyentes atrayentes de electrones en su estructura, como ácido 2,4,6-trinitrobenzoico,²⁸ ácido nitroacético,²⁹ ácidos trihaloacéticos,³⁰ entre otros.

La relación entre velocidad de descarboxilación y basicidad de la especie aniónica resultante se puso de manifiesto³¹ en la correlación entre la velocidad de descarboxilación de monocarbonatos de alquilo en medio acuoso alcalino y el pK_a de los correspondientes alcoholes, que muestra una pendiente β = -1.1 (Figura 2.2). Esta reacción plantea la competencia entre H⁺ y CO₂ como electrófilos por los aniones alcóxido e hidróxido, y en esta competencia el grupo carboxilato exhibe un efecto atrayente de electrones más intenso que el hidrógeno.³¹

En general, todas las reacciones de descarboxilación de ácidos carboxílicos o carboxilatos que ocurren con relativa facilidad poseen estructuras capaces de estabilizar eficazmente la carga negativa que se forma mediante efectos inductivos o de resonancia. Los compuestos zwitteriónicos son particularmente efectivos en las reacciones de descarboxilación puesto que conducen a especies neutras tras la pérdida de CO₂. Este tipo de sistemas están implicados en la descarboxilación de β-cetoácidos catalizada por aminas primarias, y en la catálisis enzimática de la descarboxilación de intermediarios biológicos.

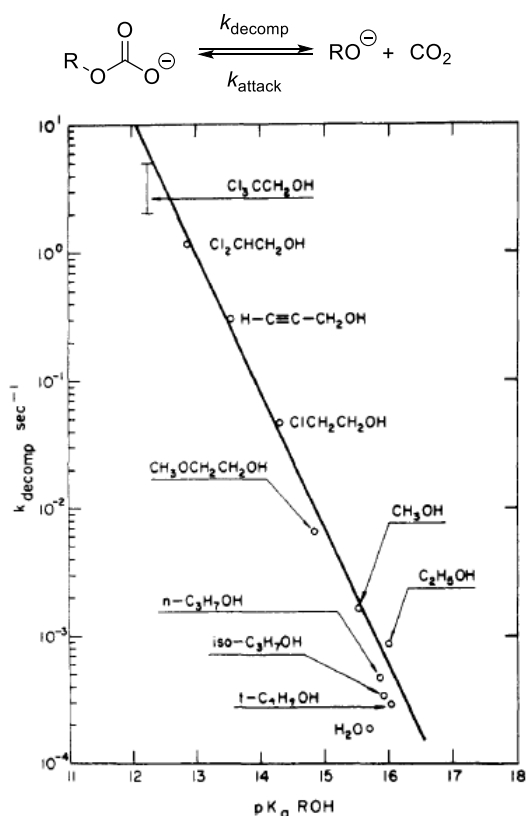


Figura 2.2. Gráfica de Brønsted para la velocidad de descarboxilación de monocarbonatos de alquilo en agua [fuerza iónica = 1.0 (KCl)] a 25 °C. El valor de la pendiente $\beta = 1.1 \pm 0.1$.³¹

La descarboxilación de β -cetoácidos ocurre generalmente a partir del anión carboxilato. Aunque inicialmente se propuso un equilibrio previo de protonación del átomo de oxígeno carbonílico por el grupo carboxílico, que facilitaría la pérdida de CO_2 al exaltar el efecto atrayente de electrones del sustituyente (Figura 2.3),³² la insensibilidad de la velocidad de descarboxilación de ácido 2,2-dimetilmalónico a la constante dieléctrica del disolvente condujo a la propuesta de un enlace de hidrógeno intramolecular en el estado de transición de la descarboxilación.³³ Esta propuesta ha sido ampliamente aceptada y está recogida en los libros de texto. En aquellos sistemas cuyas geometrías que impiden esta transferencia de protón intramolecular, o que presentan un grupo atrayente de electrones básico, como por ejemplo ácido 4-piridilacético, la descarboxilación generalmente procede a través de una especie zwitteriónica.

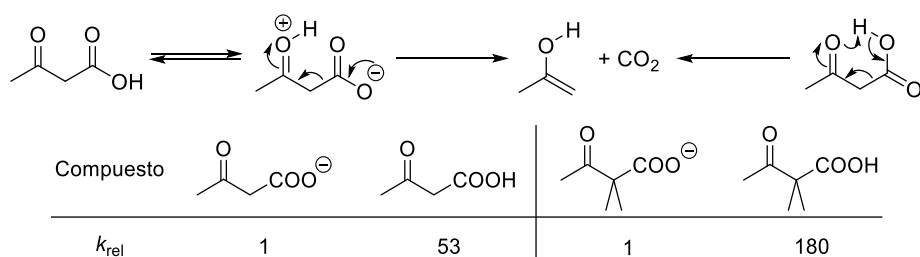


Figura 2.3. Velocidad de descarboxilación relativa de ácido acetoacético, ácido 2,2-dimetilacetoacético y sus correspondientes carboxilatos sódicos en agua.³²

Las velocidades de descarboxilación relativas observadas³² para los ácidos acetoacético y 2,2-dimetilacetoacético y de sus correspondientes carboxilatos (Figura 2.3) confirmaron que la reacción tiene lugar sobre la forma cetónica del sustrato, de acuerdo con el requerimiento de un sustituyente atrayente de electrones para deslocalizar la densidad electrónica generada por la pérdida de CO₂. Esta circunstancia exige un alineamiento específico de los enlaces implicados, en particular el enlace C-C que se rompe debe disponerse perpendicular al plano del grupo carbonilo ya que sólo esta conformación permite la deslocalización del anión incipiente sobre el orbital π^*_{CO} del grupo carbonilo.

Angulo Orbital (grado)	30	50	60	60	90
T descarboxilación (°C)	145	260	320	350	500

Figura 2.4. Correlación entre el ángulo, formado entre el orbital σ_{C-C} del enlace que se rompe y el orbital π^*_{CO} del grupo carboxílico, y la temperatura de descarboxilación.³⁵

El requerimiento estereoelectrónico de la descarboxilación de β -cetoácidos ha sido confirmado mediante cálculos teóricos³⁴ y, experimentalmente, con la medida de las temperaturas de descarboxilación de derivados sistemas bicíclicos con distintas geometrías.³⁵ Los resultados muestran que la velocidad de descarboxilación disminuye conforme el ángulo entre el orbital σ_{C-C} del enlace que se rompe y el orbital π^*_{CO} del grupo carbonilo se aproxima a 90° (Figura 2.4).

La existencia de una conformación reactiva en estas reacciones se puso de manifiesto con la determinación de las velocidades de descarboxilación de ácido

benzoilacético y su anión en presencia de ciclohexaamilosa y cicloheptaamilosa.³⁶ Las observaciones experimentales se atribuyeron a una catálisis conformacional derivada de la restricción de los grados de libertad conformacional de los sustratos en los complejos de inclusión. Los requerimientos estereoelectrónicos de las reacciones de descarboxilación de sistemas más complejos son análogos,³⁷ y particularmente significativos en los procesos con catálisis enzimática.

El estudio del efecto de los sustituyentes sobre las velocidades de descarboxilación de ácidos benzoilacéticos y sus correspondientes aniones distintamente sustituidos en medio acuoso a 50.3 °C,³⁶ mostró correlaciones de Hammett con pendiente significativamente mayor para la descarboxilación del anión ($\rho = +1.42$) que para el ácido ($\rho = +0.031$), que muestran un incremento de densidad electrónica sobre el sustrato en el estado de transición que es mayor para los aniones carboxilato.

Las reacciones de descarboxilación son más sensibles al disolvente para los β -cetocarboxilatos que para los ácidos β -cetocarboxílicos. Así por ejemplo, la descarboxilación de fenilmalonato sódico en mezclas agua-dioxano es más rápida al aumentar la proporción de dioxano en el medio de reacción.³⁸ Las reacciones de descarboxilación de ácido 4-piridilacético y mandeliltiamina también muestran un comportamiento análogo frente a los disolventes.^{34,39} La observación de reacciones más rápidas al disminuir la polaridad del disolvente y su capacidad como donador de enlace de hidrógeno refleja la importancia de la densidad de carga negativa localizada sobre el grupo carboxilato para la eliminación de CO₂ del sustrato.

El efecto del disolvente sobre estas reacciones puede deberse también a la interrupción de interacciones inter o intramoleculares que participan en la estabilización del anión carboxilato. Así, por ejemplo, la especie zwitteriónica (ácido 5-[1-[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]indol-3-il]-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[a,d]

ciclohepteno-5-carboxílico) es estable en estado sólido y en ácido acético.⁴⁰ El sólido descarboxila al calentarse a 200 °C durante 30 s. Sin embargo su vida media en dimetilsulfóxido es de 5 h bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Estas observaciones se atribuyeron⁴⁰ a su estructura dimérica mantenida por dos enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los iones carboxilato y amonio (Figura 2.5a), que estabiliza a los aniones carboxilato, y a su disgregación en dimetilsulfóxido. El carácter polar del disolvente rompe los enlaces de hidrógeno intermoleculares privando a los grupos carboxilato de la posibilidad de estabilizar su carga negativa y favoreciendo así su descarboxilación (Figura 2.5b).⁴⁰

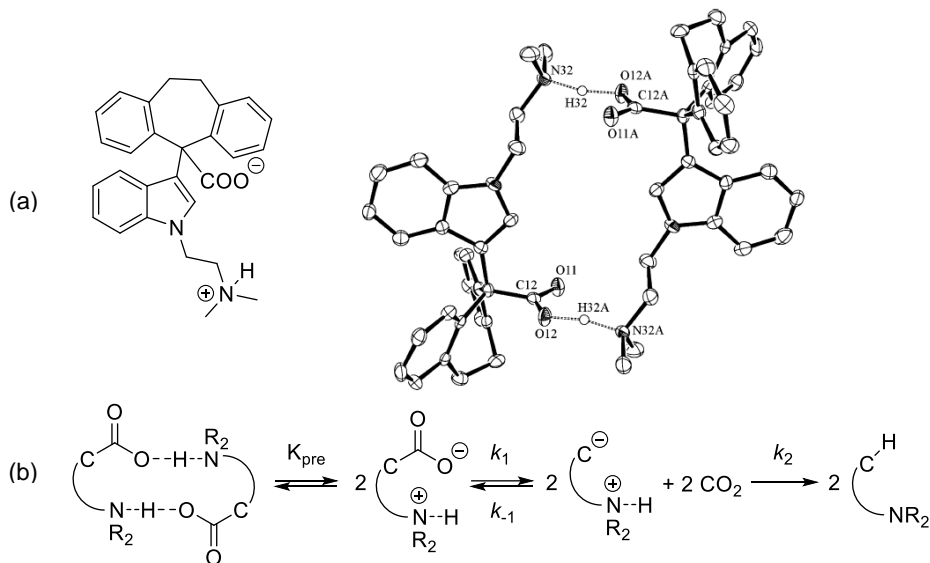
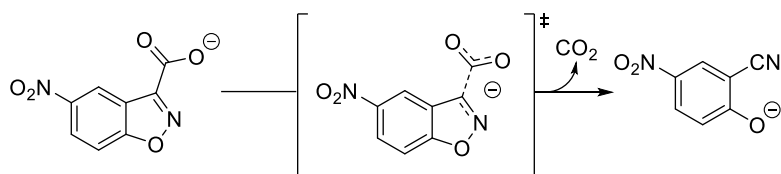


Figura 2.5. a) Estructura de la especie zwitteriónica, ácido 5-[1-[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]indol-3-il]-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-5-carboxílico, y representación ORTEP del dímero en estado sólido. b) Mecanismo de descarboxilación con equilibrio previo de disgregación.⁴⁰

El impacto del disolvente en estas reacciones se ha revelado particularmente intenso en la descarboxilación de ácidos benzoisoxazol-3-carboxílicos (Esquema 2.4). Este proceso es tan extraordinariamente sensible al disolvente⁴¹ que se ha utilizado para explorar la naturaleza microscópica de micelas, vesículas, polímeros sintéticos y anticuerpos.⁴² Así, el anión 5-nitrobenzoisoxazol-3-carboxilato en medio acuoso tiene una vida media de varias horas a temperatura ambiente ($k = 7.3 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$). Sin embargo, cuando el disolvente se cambia de agua a hexametilfosforamida (HMPA), la velocidad de descomposición se incrementa en un factor de 10^8 ($k = 700 \text{ s}^{-1}$).⁴¹



Esquema 2.4. Descarboxilación y fragmentación del anión 5-nitrobenzoxazol-3-carboxilato.⁴¹

Los enlaces implicados en la descarboxilación y la eliminación que provoca la fragmentación del heterociclo (Esquema 2.4) se encuentran en el sustrato en disposición *antiperiplanar*, de manera que la reacción es concertada. El dramático efecto del disolvente se ha atribuido al balance entre la estabilización del anión carboxilato frente a la del estado de transición, que implican interacciones por enlace de hidrógeno en el sustrato de partida, e interacciones de dispersión con la densidad de carga negativa deslocalizada sobre el sustrato en el estado de transición, respectivamente (Figura 2.6).^{41,43}

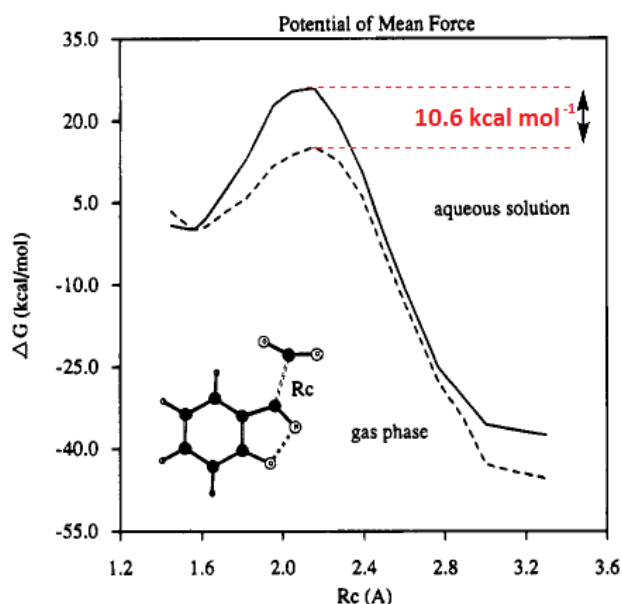
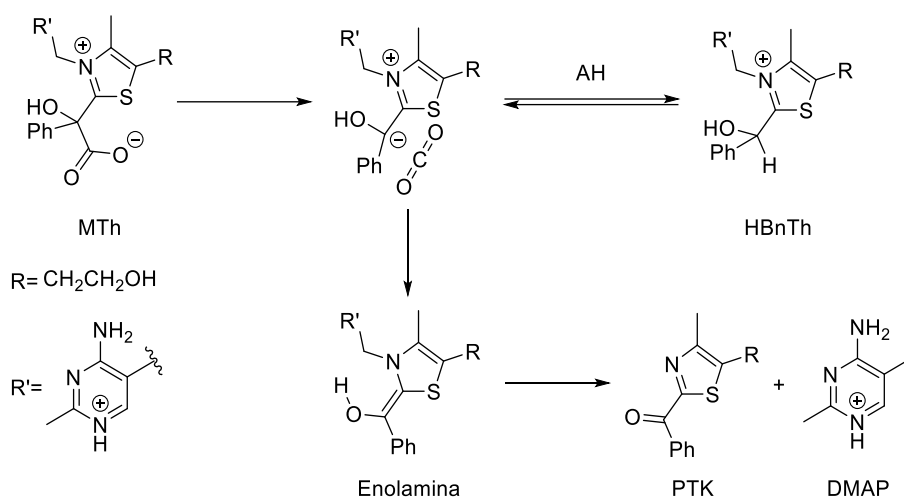


Figura 2.6. Perfil de energía libre calculado en fase gas (línea discontinua) y potencial de fuerza media en agua (línea continua) para la descarboxilación del anión benzoisoxazol-3-carboxilato. La coordenada de reacción está representada como la distancia C_3 - CO_2 .^{41,43}

Los detalles mecanísticos de las reacciones de descarboxilación se pusieron de manifiesto en los estudios de la catálisis enzimática con difosfato de tiamina como cofactor (Esquema 2.5).⁴⁴ La velocidad de descarboxilación no enzimática

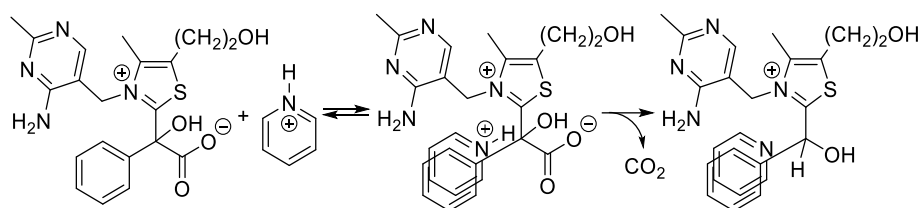
de mandeliltiamina (**MTh**), modelo del intermedio derivado de difosfato de tiamina y benzoilformato en *benzoilformato descarboxilasa*, es 10⁶ veces más lenta que la reacción enzimática. La reacción no enzimática conduce, además, a la fragmentación irreversible del sistema de tiamina para dar fenil tiazol cetona (**PTK**) y 4-amino-2,5-dimetilpirimidina (**DMAP**) con una velocidad 100 veces superior a la descarboxilación enzimática (Esquema 2.5).⁴⁵ Estos resultados establecen que la enzima no sólo cataliza la pérdida de CO₂ del sustrato, sino que impide la destrucción del cofactor. El estudio de la descarboxilación de mandeliltiamina en medio acuoso, y en particular de la catálisis por sales de piridinio, que transcurre sin destrucción del núcleo de tiamina, y de la catálisis general básica con disoluciones ácido acético/acetato, condujo a la propuesta de dos posibles mecanismos en función de las distintas condiciones de reacción.



Esquema 2.5. La descarboxilación no enzimática de mandeliltiamina (**MTh**) conduce a la fragmentación irreversible del sistema de tiamina para dar fenil tiazol cetona (**PTK**) y 4-amino-2,5-dimetilpirimidina (**DMAP**).⁴⁵

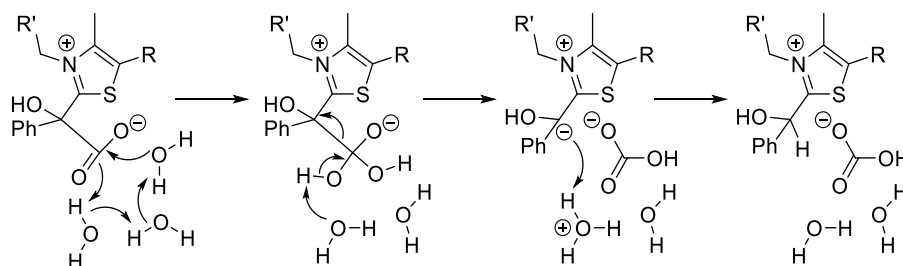
En el primero de ellos (Esquema 2.6), la sal de piridinio y mandeliltiamina se asocian a través de interacción de tipo apilamiento- π , y esta preasociación facilita la captura del producto de descarboxilación.⁴⁶ Este mecanismo de catálisis plantea una competencia entre recombinación de CO₂ y el nucleófilo neutro,⁴⁷ la difusión de CO₂ hacia el seno de la disolución,⁴⁸ y la captura del nucleófilo por la especie ácida, y propone que el origen de la catálisis es la aceleración de la etapa posterior al paso determinante de la velocidad de reacción como consecuencia de la preasociación de los reactivos.⁴⁹ Esta propuesta ha sido discutida en términos de las velocidades de recombinación y de separación de los

fragmentos por difusión,⁵⁰ y se ha sugerido que la sal de piridino realmente cataliza el paso de descarboxilación estabilizando el estado de transición del paso de descarboxilación mediante interacciones catión- π y enlace de hidrógeno.⁴⁰



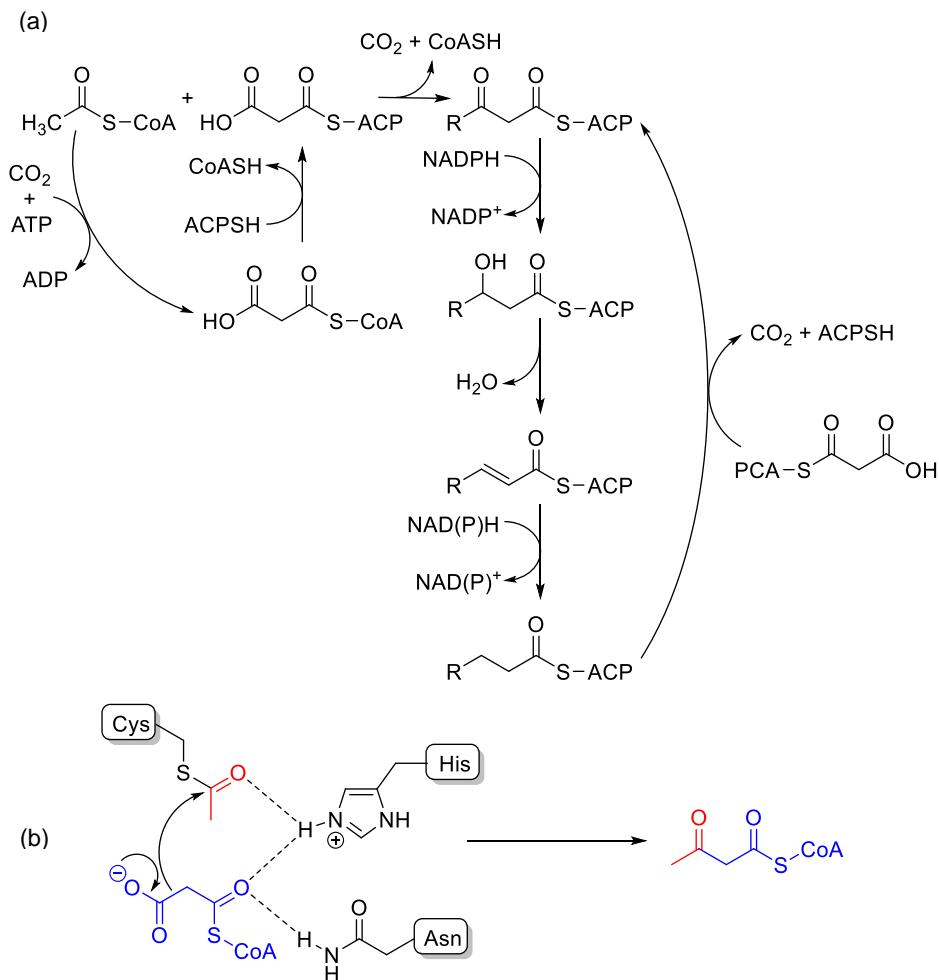
Esquema 2.6. Mecanismo de descarboxilación con equilibrio de preasociación de mandelilium catalizada por piridinio.⁴⁰

El mecanismo propuesto para la catálisis básica propone una hidratación inicial del grupo carboxilato seguido de eliminación de anión bicarbonato y transferencia de protón al grupo saliente (Esquema 2.7). Este mecanismo no implica un equilibrio descarboxilación/carboxilación ya que el grupo saliente no es CO_2 sino HOCO_2^- , un electrófilo sensiblemente peor que CO_2 , y por lo tanto no requiere inhibición de la recombinación para dar el material de partida, como en el caso anterior. En la reacción enzimática, un residuo de serina podría actuar como nucleófilo frente al grupo carboxilato, dando lugar a un carbonato intermedio que descarboxilaría posteriormente.^{44,51} Este tipo de mecanismo ha sido propuesto también para los ácidos trihaloacéticos.^{30,52}



Esquema 2.7. Modelo de descarboxilación por catálisis básica con formación de anión bicarbonato.^{52a}

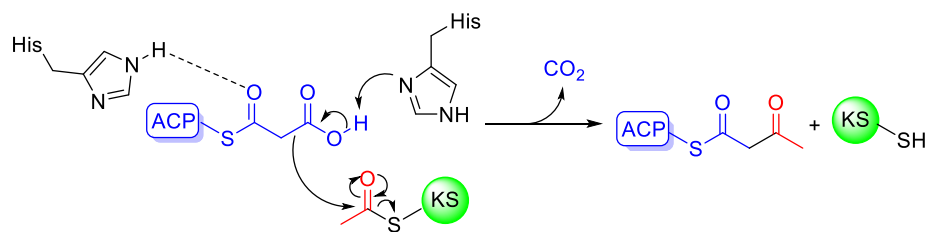
Los detalles mecanísticos de las reacciones de descarboxilación de derivados de ácido malónico asociadas a la captura del intermedio resultante por distintos electrófilos (ácidos, aldehídos o iminas, entre otros) han sido objeto de interés por su implicación en la biosíntesis de policétidos y ácidos grasos, donde la generación de especies nucleofílicas de tipo enolato tiene lugar en condiciones neutras (Esquema 2.8).⁵³



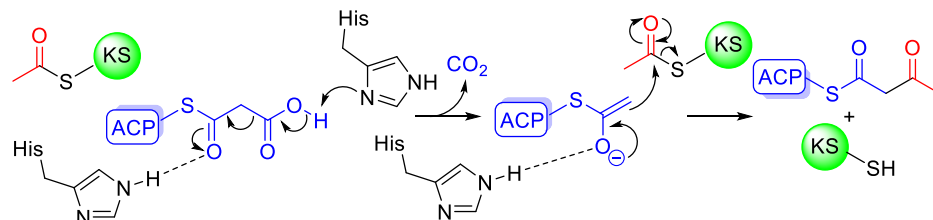
Esquema 2.8. a) Ruta biosintética de ácidos grasos en bacteria.⁵⁴ b) Mecanismo de reacción de la condensación de Claisen descarboxilativa enzimática promovida por policétido sintasa.^{64a}

Las reacciones de Claisen descarboxilativas enzimáticas se han justificado en términos de un proceso concertado, donde la descarboxilación y el ataque nucleofílico ocurren simultáneamente, un proceso por pasos con descarboxilación y posterior ataque del enolato intermedio sobre el electrófilo (descarboxilación-adición), y un proceso por pasos con enolización del sustrato seguida de ataque nucleofílico sobre el electrófilo y, finalmente, descarboxilación (adición-descarboxilación) (Esquema 2.9). El mecanismo de estas reacciones enzimáticas es actualmente objeto de discusión.

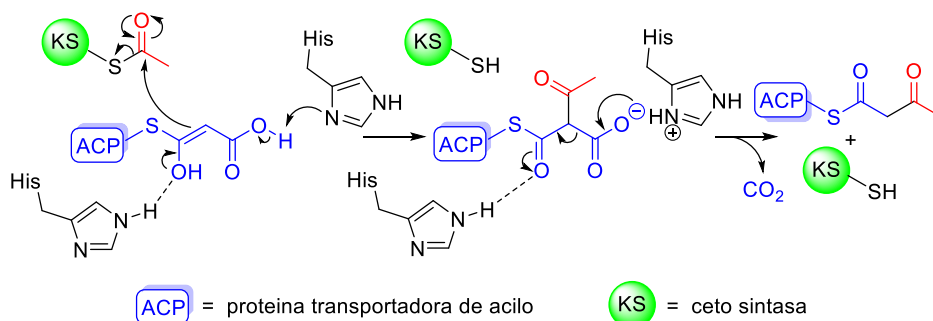
Mecanismo 1: Descarboxilación-adición concertado



Mecanismo 2: Descarboxilación-adición



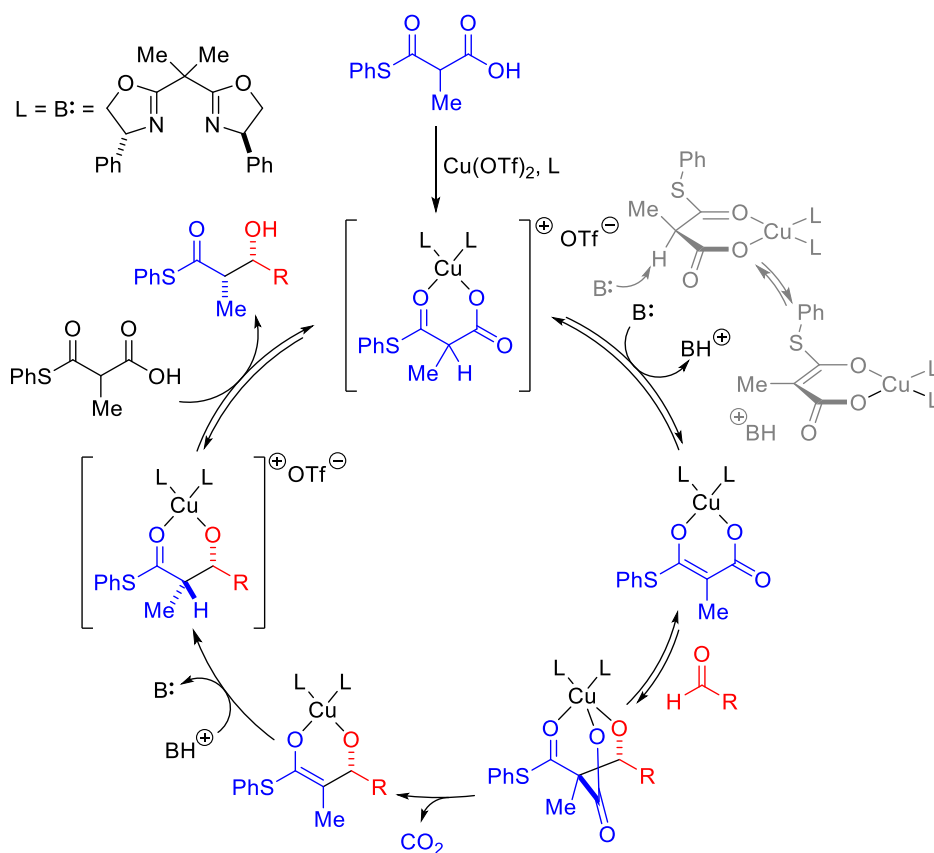
Mecanismo 3: Adición-descarboxilación



Esquema 2.9. Posibles mecanismos de condensación de Claisen descarboxilativas enzimáticas.^{54a}

Esta ambigüedad mecanística se extiende también a las reacciones descarboxilativas de derivados de ácido malónico y β -cetoácidos inspiradas en los procesos biosintéticos. El estudio cinético de la reacción aldólica descarboxilativa en presencia de triflato de cobre (II) y ligandos de tipo bisoxazolidina (Esquema 2.10), y las observaciones realizadas en experimentos con trazadores isotópicos, y la ausencia de reacción en el caso de hemitioéster derivado de ácido 2,2-dimetilmalónico,^{54b} indicaron un mecanismo por pasos, que implica desprotonación del sustrato, adición del enolato al aldehído, descarboxilación y protonación del β -hidroxienolato (Esquema 2.10). El papel del metal en este proceso sería la coordinación con los átomos de oxígeno del sustrato para forzar una estructura plana que facilitarían la enolización, y la orientación del sistema para dirigir la adición del enolato sobre una de las caras

enantiotópicas del aldehído. El paso posterior de descarboxilación seguido de protonación selectiva de una de las caras diastereotópicas del intermedio daría lugar al producto (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Mecanismo de reacción aldólica de hemitioéster derivado de ácido 2,2-dimetilmalónico en presencia de triflato de cobre (II) y ligandos de tipo bisoxazolidina.^{54b}

El estudio mecanístico de la adición descarboxilativa de hemitioésteres y hemiésteres derivados de ácido malónico con aldehídos catalizada por trietilamina⁵⁴ mediante análisis por RMN-¹H DOSY (diffusion-ordered spectroscopy) de la mezcla de reacción, estudios cinéticos y reacciones de competición, confirmaron un mecanismo con un paso reversible de adición que precede a la descarboxilación (Figura 2.7). El empleo de salicilaldehído en este proceso permitió modificar el curso mecanístico de esta reacción mediante captura intramolecular del intermedio de adición previo a la descarboxilación, y dirigir la reacción a la síntesis de cumarinas.

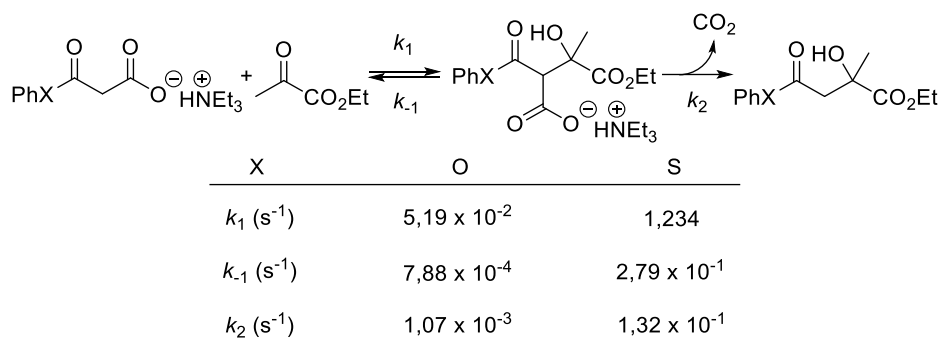


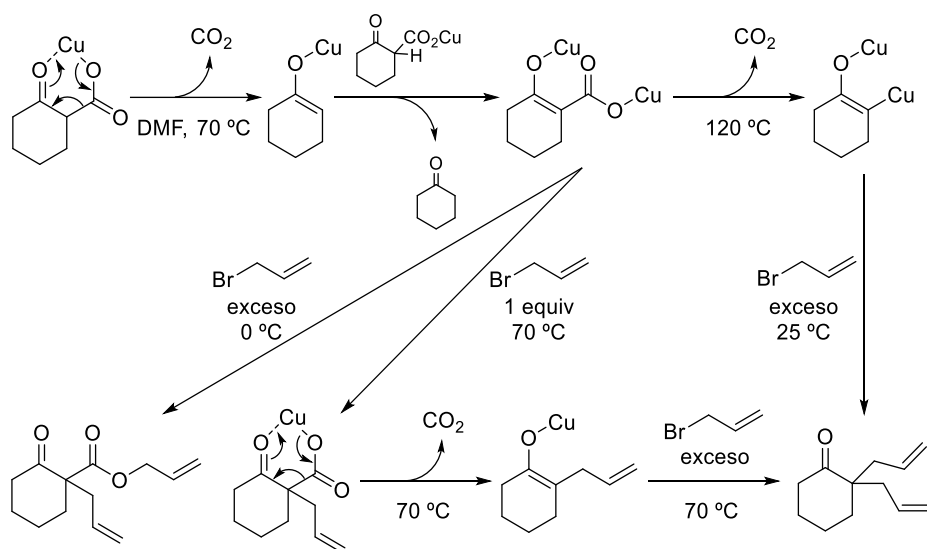
Figura 2.7. Velocidades de reacción aldólica descarboxilativa de hemitioésteres y hemiósteres derivados de ácido malónico con aldehídos catalizada por trietilamina.^{54a}

En esta propuesta no se menciona la enolización del sustrato previa al paso de adición sobre el grupo carbonilo, probablemente debido a la falta de evidencias espectroscópicas que indicaran la presencia de la forma enólica del sustrato en la mezcla de reacción. Sin embargo, el requerimiento de sustratos de tipo hemitioésteres o bien hemiósteres derivados de fenol, la falta de reactividad observada en el caso de hemiósteres de alquilo,⁵⁴ y de hemitioésteres de ácido *gem*-dimetilmalónico,^{54b} así como la mayor reactividad de hemitioésteres frente a hemiósteres de ácido malónico frente a intercambio isotópico en metanol- d_4 ,⁵⁵ parecen indicar que la forma enólica o el enolato del sustrato juegan un papel significativo en el curso de estas reacciones. Estos estudios establecen que la etapa de descarboxilación es posterior a la creación del enlace C-C, pero no examinan específicamente el paso de pérdida de CO_2 , ni tampoco la distinta velocidad de descarboxilación del material de partida y del aducto aldólico previo a la descarboxilación.

Las reacciones de protonación descarboxilativa enantioselectiva, sin embargo, se justifican generalmente mediante un paso inicial de descarboxilación seguido de protonación del intermedio.⁵⁶⁻⁵⁸ Esta propuesta se apoya en la obtención de mezclas de enantiómeros idénticas a partir de los dos enantiómeros del material de partida,⁵⁶⁻⁵⁸ así como el incremento en el exceso enantiomérico observado conforme la reacción avanza, que son incompatibles con un mecanismo concertado donde la transferencia de protón es simultánea a la pérdida de CO_2 .⁵⁹ La intervención de un enolato intermedio generado en la descarboxilación se ha visto apoyada por métodos computacionales DFT (density functional theory).⁶⁰ El papel de la base quirral en estas reacciones es el de catalizador bifuncional que actúa como plantilla, formando un complejo de inclusión con el sustrato facilitado

por interacciones por enlace de hidrógeno, y ejerce las funciones de base y ácido que promueven la descarboxilación inicial y la protonación del enolato intermedio.⁶⁰

Finalmente, el estudio de los intermedios implicados en la descomposición térmica de β-cetocarboxilatos de cobre (I, II) en DMF⁶¹, es relevante en este contexto, aunque no considera los mecanismos implicados en cada caso. El tratamiento de 2-oxociclohexanocarboxilato de cobre (I, II) a 70 °C da lugar a ciclohexanona y al enolato del β-cetocarboxilato de partida, que descarboxila posteriormente a 120 °C para dar una especie dianiónica derivada de ciclohexanona (Esquema 2.11). Los intermedios fueron identificados mediante captura con bromuro de alilo y, en algunos casos aislados y caracterizados. Estos resultados confirman, por una parte, que las sales de cobre (I, II) no catalizan la descarboxilación de ácidos β-cetocarboxílicos, y muestran además que la pérdida de CO₂ puede dar lugar a vías de reacción alternativas con aplicación en síntesis.



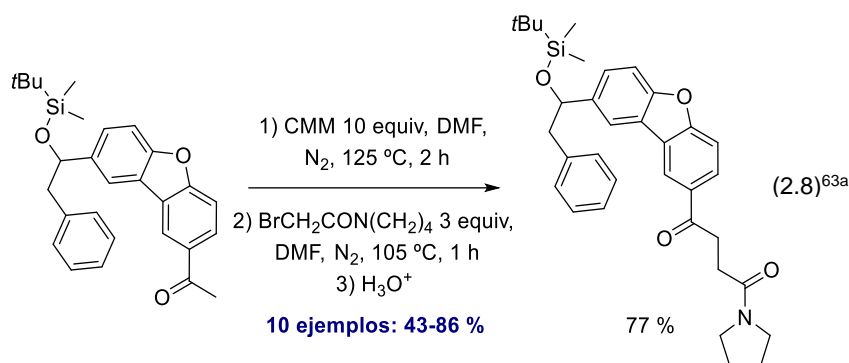
Esquema 2.11. Descarboxilación específica en dos pasos de β-cetocarboxilato de cobre (I, II).⁶¹

La revisión bibliográfica sobre las reacciones de descarboxilación de β-cetocarboxilatos y sistemas relacionados muestra que aun tratándose de una transformación aparentemente simple, puede presentar una cierta complejidad mecanística. La sensibilidad de esta reacción a los factores estéricos, electrónicos, conformacionales o geométricos, derivados tanto de la estructura del sustrato como del medio de reacción, impide la extensión directa de las observaciones y

conclusiones realizadas sobre un sistema, a otro. La importancia de los procesos descarboxilativos en los sistemas biológicos y en el desarrollo de aplicaciones sintéticas enantioselectivas, así como el interés actual en las reacciones de captura de CO_2 , pueden potenciar el estudio de los mecanismos implicados en estas reacciones y de los factores que las afectan.

2.1.3 Descarboxilación de β -cetoácidos: aplicaciones en síntesis

Los grupos funcionales ácido carboxílico y carbonilo en posiciones 1 y 3, característica de los β -cetoácidos, confieren a estos sistemas una reactividad singular que ha encontrado aplicación en síntesis. Los ejemplos más significativos son quizá las síntesis malónica y acetoacética que, si bien parten de los correspondientes ésteres, hacen uso de la acidez exaltada de los enlaces C-H en posición C_2 de las agrupaciones 1,3-dicarbonílicas, y de la facilidad de descarboxilación de los β -cetoácidos para obtener ácido acético y 2-propanona α -sustituídos, respectivamente, como productos característicos de estas secuencias sintéticas.⁶²



Las especies enolato de β -cetocarboxilatos o derivados análogos están implicadas en la monoalquilación de cetonas mediante carboxilación directa del sustrato por reacción con carbonato de metilo y magnesio seguida de tratamiento con un halogenuro de alquilo y posterior descarboxilación (reacción de Stiles).²² La aplicación en síntesis de esta metodología⁶³ se ve limitada, por las condiciones de reacción requeridas, con un gran exceso de carbonato de metilo y magnesio (4-10 equiv), DMF como disolvente y temperaturas a 100-140 °C (Ecuación 2.8). La reacción no es aplicable en el caso de metilcetonas.

La descarboxilación de β -cetoácidos y derivados análogos ha despertado interés a lo largo de las últimas décadas como procedimiento para la generación de un

átomo de carbono nucleofílico en posición α de un grupo carbonilo en condiciones suaves, en una aproximación relacionada con la biosíntesis de policétidos, donde la creación de enlaces C-C tiene lugar en condiciones neutras.⁵³ Los desarrollos más importantes en la aplicación en síntesis de β -cetoácidos o derivados corresponden a la captura enantioselectiva de especies nucleofílicas proquirales generadas en el paso de descarboxilación con electrófilos como ácidos, compuestos carbonílicos o iminas, entre otros.⁶⁴ En el presente apartado se introducirán solamente algunos ejemplos representativos de estas transformaciones, ya que han sido recogidas en detalle en revisiones bibliográficas recientes.⁶⁴

El primer ejemplo de protonación descarboxilativa enantioselectiva fue descrito en 1904 para la reacción de ácido α -etil- α -metilmalónico con brucina a 170 °C para dar ácido 2-metilbutanoico con 10 % de exceso enantiomérico.⁶⁵ Aunque intentos posteriores dieron resultados desiguales e insatisfactorios⁶⁶ estos trabajos establecieron el punto de partida para la aplicación de esta metodología en síntesis asimétrica. Los primeros ejemplos de protonación enantioselectiva descarboxilativa⁶⁷ se llevaron a cabo con catalizadores de cobre en presencia de ligandos quirales básicos, y alcanzaron 24-36 % ee. Posteriormente se comprobó que el metal no ejercía ningún efecto catalítico en estas reacciones, que en realidad estaban promovidas por las bases utilizadas como ligandos.⁶⁸

La primera reacción organocatalítica de protonación descarboxilativa enantioselectiva eficaz fue la síntesis de 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo con 72 % ee por reacción del correspondiente ácido 2-ciano-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico con alcaloides derivados de cinchona (Figura 2.8).⁵⁶

Esta metodología fue aplicada posteriormente a la síntesis de α -aminoácidos y pipercolatos, utilizando bases elaboradas a partir de la estructura de cinchonidina (Figura 2.9).⁵⁷ Los alcaloides derivados de quinidina que incorporaban semiestructuras de tipo urea se mostraron particularmente eficaces en la protonación descarboxilativa enantioselectiva de derivados cíclicos y acíclicos de hemiésteres malónicos para dar α -aminoácidos, alcanzando excesos enantioméricos de hasta el 93 % ee (Figura 2.9).⁵⁸

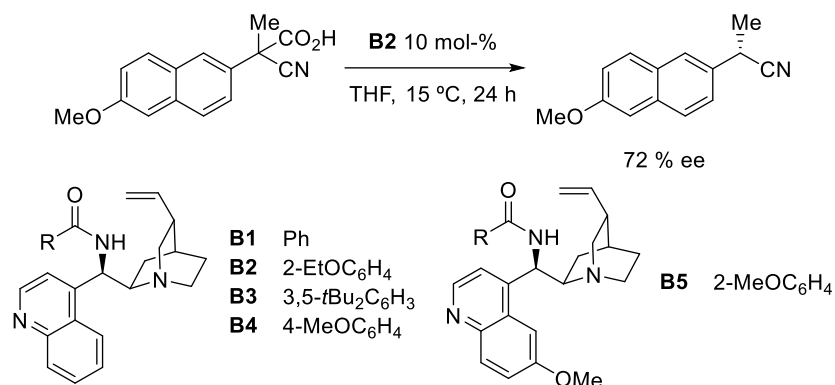


Figura 2.8. Reacción organocatalítica de protonación descarboxilativa enantioselectiva de 2-(6-metoxi-2-naftil)propionitrilo con alcaloides derivados de cinchona.⁵⁶

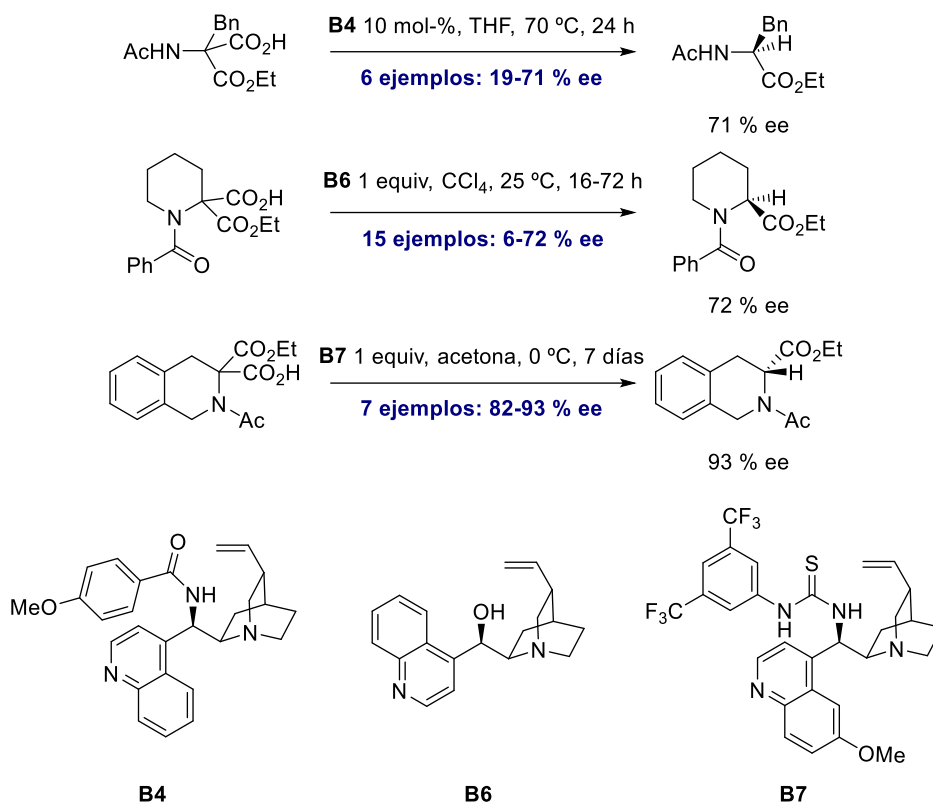
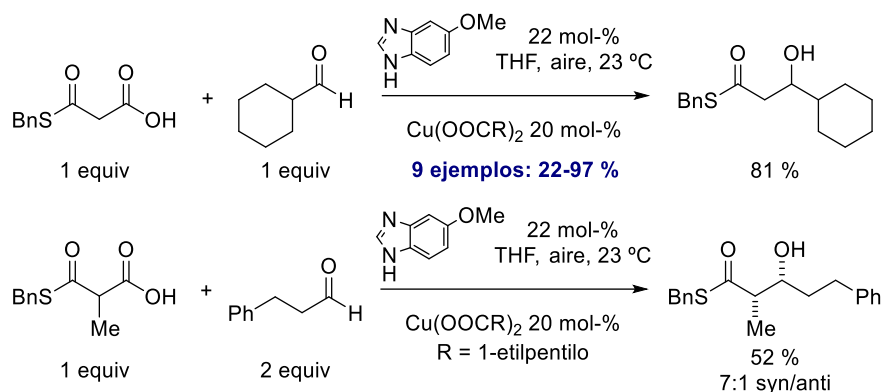


Figura 2.9. Ejemplos de protonación descarboxilativa enantioselectiva de derivados cíclicos y acíclicos de hemiésteres malónicos para dar α -aminoácidos.⁵⁸

El siguiente paso en la evolución de las metodologías descarboxilativas fue la formación enantioselectiva de enlaces C-C empleando distintos electrófilos de

carbono en la captura del intermedio generado en el paso de descarboxilación.⁶⁴ Las Figuras 2.10-2.12 muestran algunos ejemplos ilustrativos de estas transformaciones. La primera reacción aldólica descarboxilativa fue descrita en 2003 para hemitiomalonato de bencilo y aldehídos catalizada por sales de cobre (II) y 5-metoxi-1*H*-bencimidazol (Esquema 2.12). La reacción transcurre en condiciones muy suaves, en atmósfera de aire y en presencia de agua, con tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo como disolventes.⁶⁹ La reacción no es aplicable a hemioésteres del ácido malónico, ni a hemioésteres del ácido *gem*-dimetilmalónico.



Esquema 2.12. Primera reacción aldólica descarboxilativa descrita para hemitiomalonato de bencilo y aldehídos catalizada por sales de cobre (II) y 5-metoxi-1*H*-bencimidazol.⁶⁹

La reacción aldólica descarboxilativa asimétrica (Figura 2.10) fue inicialmente descrita con catalizadores de Cu(II) en presencia de bases orgánicas quirales,⁷⁰ aunque posteriormente se comprobó que las sales metálicas no eran necesarias para efectuar estas transformaciones.⁵⁴ Este tipo de reacciones se han descrito para aldehídos,^{70,71} y cetonas activadas, como piruvato de etilo,⁵⁴ isatinas,⁷² y trifluorometilcetonas,⁷³ utilizando hemioésteres derivados del ácido malónico y β-cetoácidos como fuente de carbono nucleofílico, bases orgánicas quirales con estructuras distintas, y en algunos casos sales metálicas.

La importancia sintética de derivados de β-aminoácidos como piezas de construcción quirales ha potenciado la aplicación de la reacción de Mannich descarboxilativa asimétrica (Figura 2.11). La reacción se ha aplicado a sulfonilimas derivadas de aldehídos⁷⁴ y cetonas,⁷⁵ y cetimas cíclicas,⁷⁶ con hemioésteres y hemioésteres derivados del ácido malónico y β-cetoácidos, con una variedad de bases orgánicas quirales.

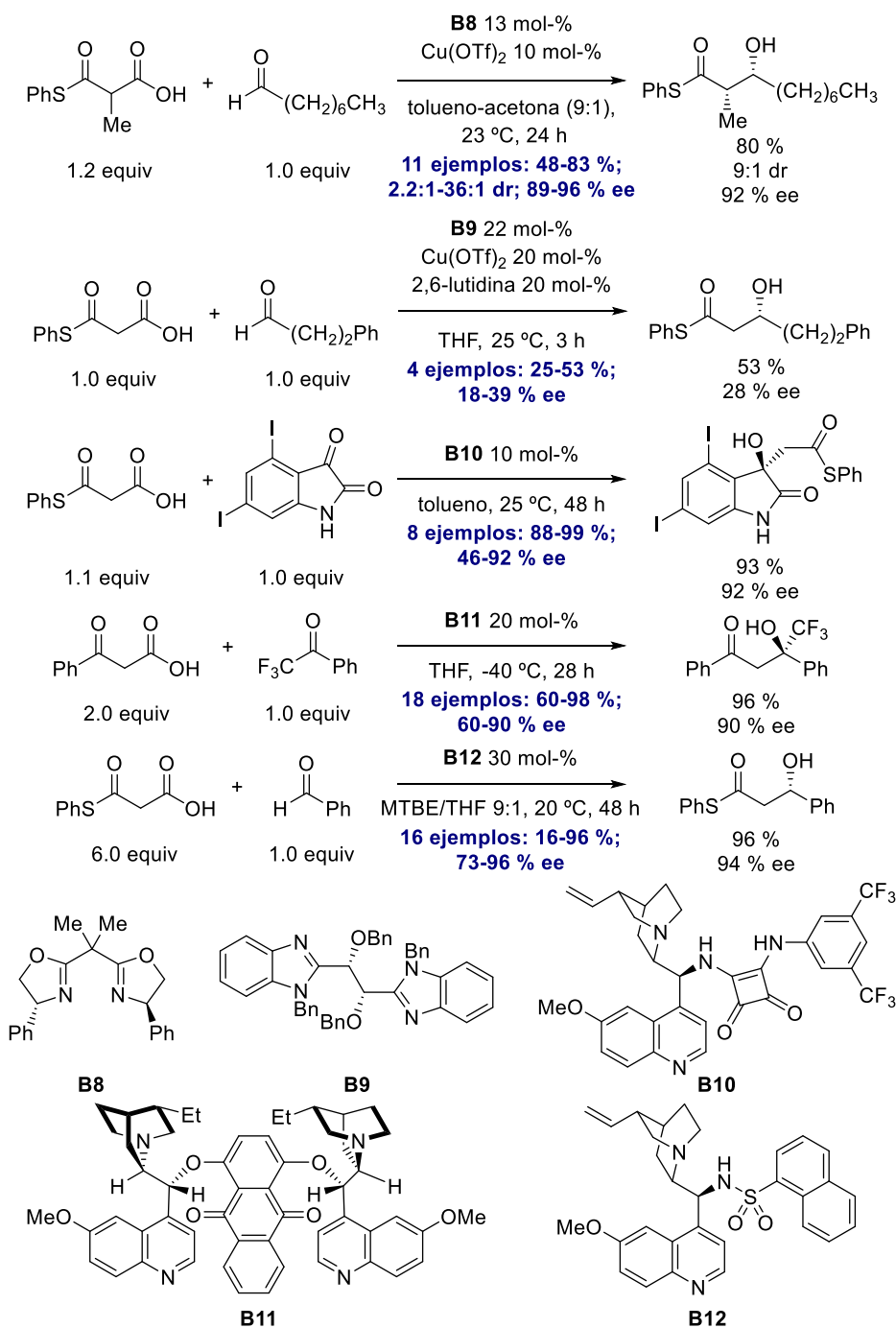


Figura 2.10. Ejemplos de reacciones aldólicas descarboxilativas enantioselectivas.

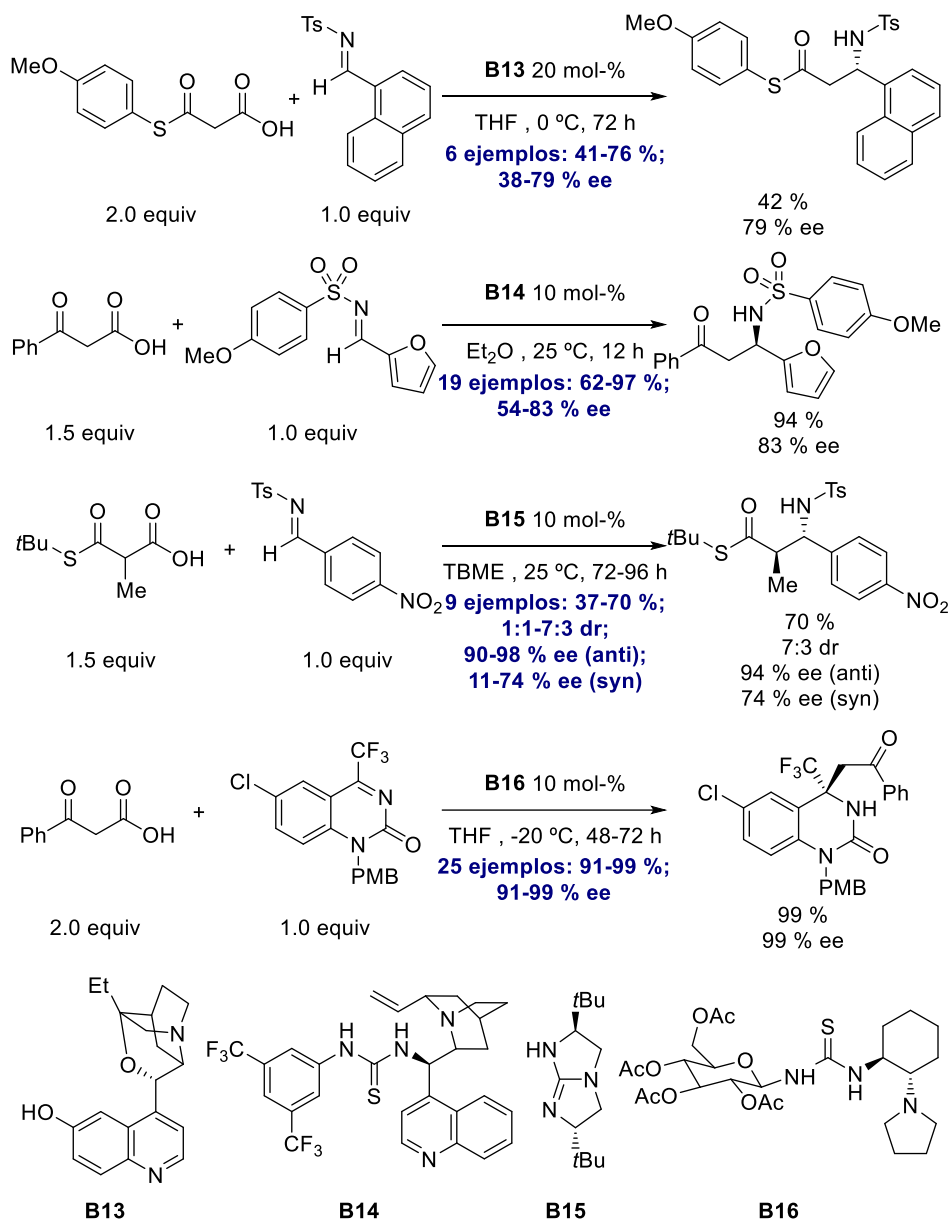


Figura 2.11. Ejemplos de reacciones de Mannich descarboxilativas enantioselectivas.

La captura de la especie nucleofílica generada en la descarboxilación catalizada por bases orgánicas se ha efectuado también con nitroolefinas,⁷⁷ cetonas α,β -insaturadas,⁷⁸ y derivados de tipo *orto*-azaxilileno generados *in situ* (Figura 2.12).⁷⁹

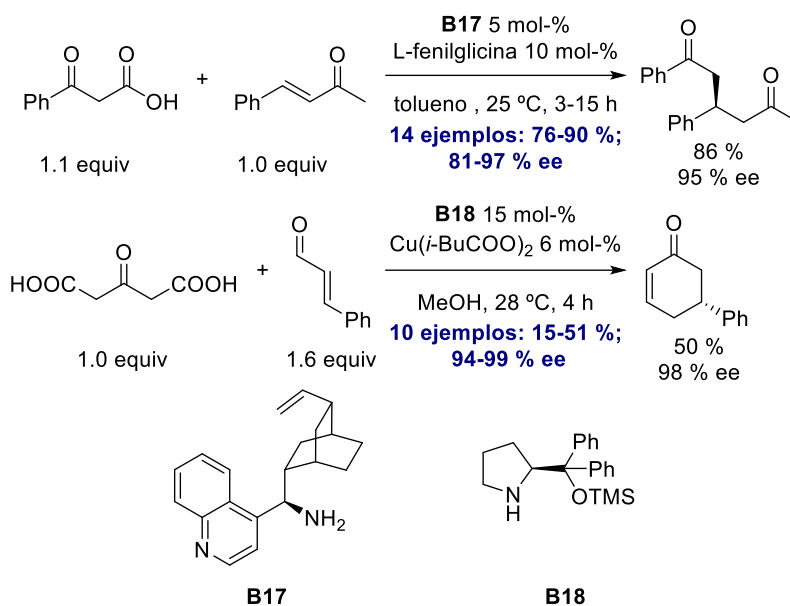
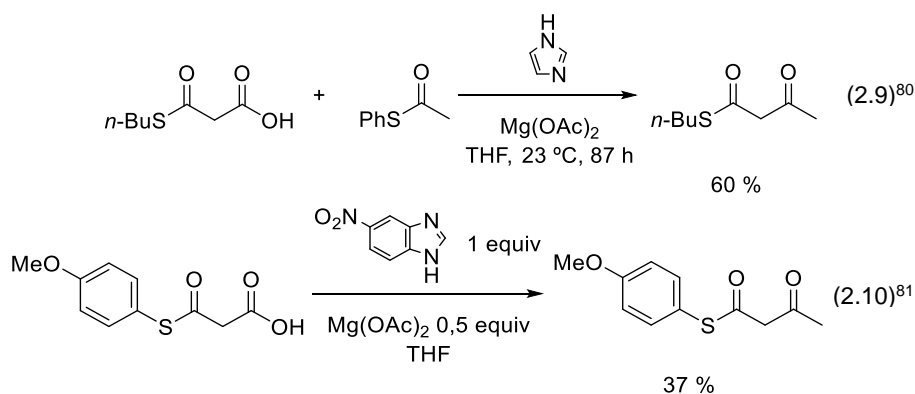


Figura 2.12. Ejemplos de reacciones de adición de Michael descarboxilativas enantioselectivas.

La primera reacción de Claisen descarboxilativa biomimética fue descrita en 1978,⁸⁰ y supuso la reacción de un hemitioéster del ácido malónico (ácido 3-(*n*-butiltio)-3-oxopropanoico) con tioacetato de fenilo en presencia de imidazol y acetato de magnesio (Ecuación 2.9). La modificación de la estructura del sustrato y de la base permitieron establecer la primera autocondensación de Claisen biomimética, si bien con rendimientos bajos (Ecuación 2.10).⁸¹ Aunque se han descrito reacciones descarboxilativas de Claisen⁸² y Knoevenagel-Doebner⁸³ aplicables en síntesis, su desarrollo no ha sido tan extenso como las reacciones anteriores debido probablemente a la ausencia de quiralidad en la agrupaciones que se obtienen en estas reacciones.



2.2 Objetivos

La alquilación de enolatos en disolventes etéreos es una reacción problemática que da lugar a productos de di- y polialquilación hasta en un 30 %.^{4,84} Este fenómeno se atribuye a la mayor reactividad del enolato sustituido, generado por reacción ácido-base del producto con enolato de partida no reaccionado, debido a su menor grado de agregación en el medio de reacción.^{85,86}

El objetivo del trabajo de investigación en este apartado fue la exploración de la reacción de alquilación descarboxilativa de β -cetocarboxilatos alcalinos como procedimiento para la generación controlada del correspondiente enolato alcalino y su captura con reactivos de alquilación. Así, la aplicación de CO₂ como grupo protector en estos procesos evitaría la presencia de intermedios fuertemente básicos en concentraciones elevadas permitiendo una monoalquilación selectiva del enolato intermedio.

La aplicación relativamente extensa de la descarboxilación de ácidos β -cetocarboxílicos promovida por aminas en síntesis orgánica,⁶⁴ y la conocida viabilidad de la descarboxilación de β -cetocarboxilatos alcalinos³⁶⁻⁵² contrasta con la escasa de aplicación de estos derivados en reacciones de alquilación de los enolatos intermedios generados tras la pérdida de CO₂ que se limita a la denominada reacción de Stiles (Figura 2.1 y Ecuación 2.8).²² La importancia de los ácidos β -cetocarboxílicos y sus derivados en síntesis orgánica, su implicación en procesos biosintéticos, y la relevancia de los procesos de carboxilación/descarboxilación en el contexto de la aplicación de CO₂ como materia prima renovable, avalan la relevancia del estudio propuesto. La información obtenida contribuirá, además, a la comprensión de la química de estos derivados, actualmente incompleta y dispersa.

2.3 Resultados y discusión

El sistema de numeración de productos e intermedios adoptado en los apartados siguientes designa las estructuras implicadas como derivados de cetonas (**1**), enolatos (**2**), trimetilsililoxietileno (**3**) o metoxietileno (**4**) con distintos sustituyentes **X** en posición α (Figura 2.13). Esta nomenclatura se ilustra en la Figura 2.13 para los derivados más representativos mencionados a lo largo del texto. La distinción entre las formas ceto y enol (**1C** y **1E**, respectivamente) se especificará solamente cuando la discusión lo requiera; en los demás casos, los

productos o intermedios se designan como **1**. Los derivados aniónicos llevan litio como contraión en todos los casos. Las estructuras de los diferentes compuestos se designan como derivados de ciclohexanona (**1a**), ciclopentanona (**1b**), acetofenona (**1c**), pinacolona (**1d**) y norbornanona (**1e**).

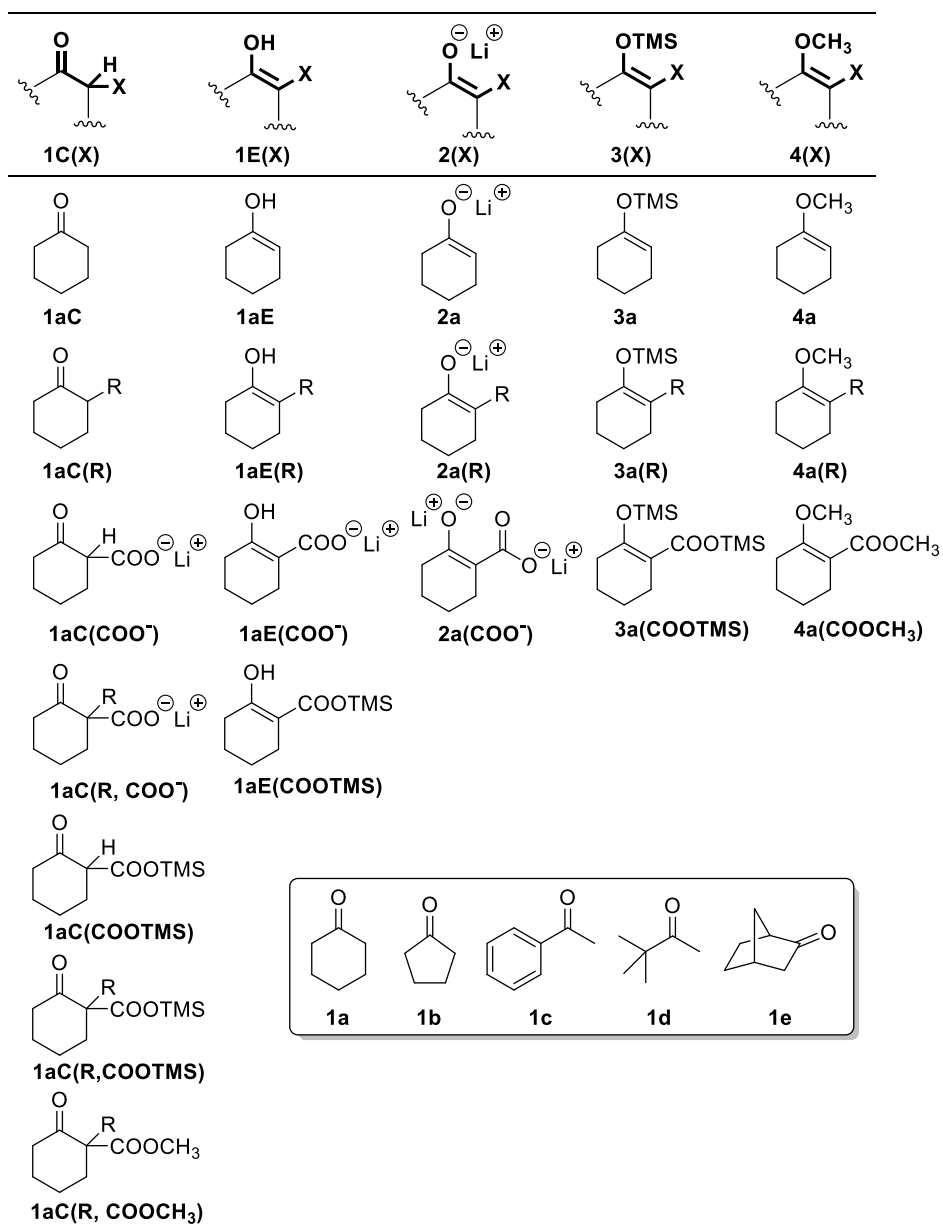
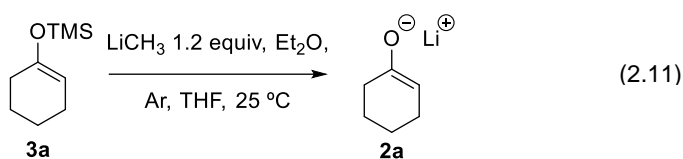


Figura 2.13. Sistema de numeración aplicado en el texto (TMS: trimetilsililo).

2.3.1 Procedimientos generales

El estudio de las reacciones de carboxilación/descarboxilación de enolatos de litio y de alquilación de los intermedios con halogenuros de alquilo, se llevó a cabo utilizando ciclohexanona (**1a**) como sustrato patrón. La generación de los enolatos de litio **2** se realizó por tratamiento del correspondiente trimetilsililenoéter **3** con metililitio en tetrahidrofurano (THF), en presencia de adamantano como patrón interno (Ecuación 2.11). La formación de enolatos de litio por reacción de la correspondiente cetona **1** con diisopropilamido de litio (LDA) se demostró inviable dado que este procedimiento libera diisopropilamina (DIPA) en el medio de reacción que interfiere en la posterior reacción de carboxilación del enolato **2**.

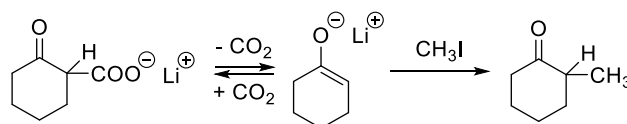


El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo mediante extracción de una alícuota (0.1 mL) de la mezcla de reacción seguida de tratamiento con 2 equivalentes de clorotrimetilsilano (TMSCl), dilución con éter dietílico, y análisis por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas. Alternativamente, la alícuota se trató con exceso (5-10 equiv) de HCl concentrado en éter, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se analizó por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas. En reacciones de carácter preparativo, la mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico acuoso (HCl acuoso 1 M hasta pH 1-2). Tras separación de las fases y extracción con éter dietílico, la disolución se analizó por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los balances de masa fueron superiores al 98% en todos los casos.

Las disoluciones saturadas de CO₂ en THF anhidro a -78 °C se prepararon condensando CO₂ (1 bar) sobre 30-40% del volumen total de THF anhidro enfriado a -78 °C, durante 30 min. Las reacciones en THF-*d*₈ se llevaron a cabo evaporando a vacío una alícuota de metililitio en éter dietílico, disolviendo el residuo en THF-*d*₈, y adicionando el sililenoéter sobre esta disolución resultante a 0 °C.

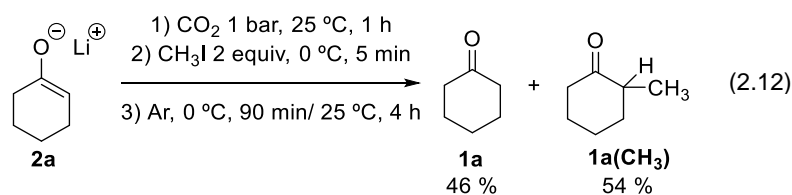
2.3.2 Carboxilación de enolatos de litio

El planteamiento inicial para la aplicación de CO_2 en un proceso de monoalquilación selectiva de la posición α de una cetona implicaba la reacción reversible del enolato de litio con CO_2 para dar el correspondiente β -cetocarboxilato de litio, cuya descarboxilación lenta en condiciones que faciliten la eliminación de CO_2 del medio de reacción y en presencia del reactivo de alquilación permitiría la captura del enolato intermedio para dar la correspondiente α -alquilcetona (Esquema 2.13).



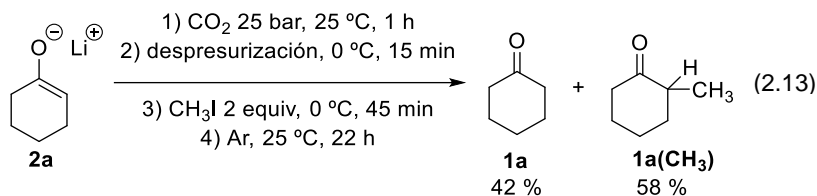
Esquema 2.13. Propuesta inicial para la reacción de alquilación descarboxilativa de β -cetocarboxilatos de litio $1(\text{COO}^-)$.

El primer experimento, dirigido a confirmar la validez de esta hipótesis se llevó a cabo burbujeando CO_2 (1 bar) a través de una disolución 0.4 M de enolato de ciclohexanona (**2a**) en THF, a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de adición de yodometano (2 equiv) a 0°C y posterior corriente de argón sobre la mezcla durante 90 min a 0°C , y durante 4 h a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas, tras tratamiento con TMSCl , siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, mostró 2-metilciclohexanona (**1a(CH₃)**) como único producto, con una conversión del sustrato de partida del 54 % (Ecuación 2.12). El tratamiento de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado seguido de dilución en éter dietílico, secado sobre sulfato magnésico anhidro, y análisis de la disolución resultante mostró los mismos resultados. La adición de ácido clorhídrico provocó la evolución de gas de la mezcla de reacción.



Para descartar que la baja conversión observada fuera consecuencia de la carboxilación incompleta del enolato de litio de ciclohexanona (**2a**), la reacción

se llevó a cabo tratando la disolución del enolato de ciclohexanona con CO₂ a 25 bar a temperatura ambiente durante 1 h. Tras despresurización y adición de yodometano (2 equiv) a 0 °C, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 45 min bajo atmósfera de argón, y posteriormente se dejó calentar a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción tras 10 h bajo corriente de argón, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, mostró de nuevo 2-metilciclohexanona (**1a**(CH₃)) como único producto, con un 58 % de conversión (Ecuación 2.13).



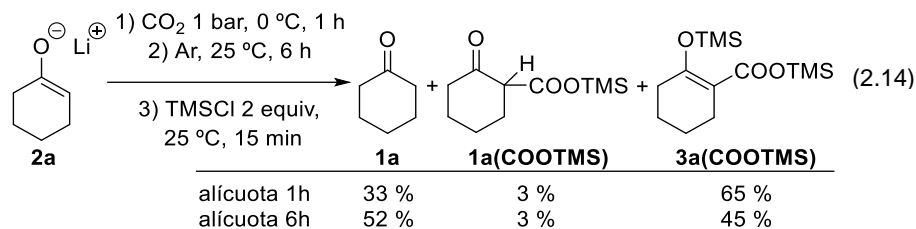
Estos resultados parecían sugerir, entonces, que la descarboxilación del β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) pudiera ser más lenta de lo esperado. Con objeto de examinar este proceso se llevaron a cabo reacciones de carboxilación/descarboxilación de enolatos de litio monitorizando las especies en disolución a distintos tiempos de reacción.

2.3.3 β-Cetocarboxilatos de litio: descarboxilación y alquilación

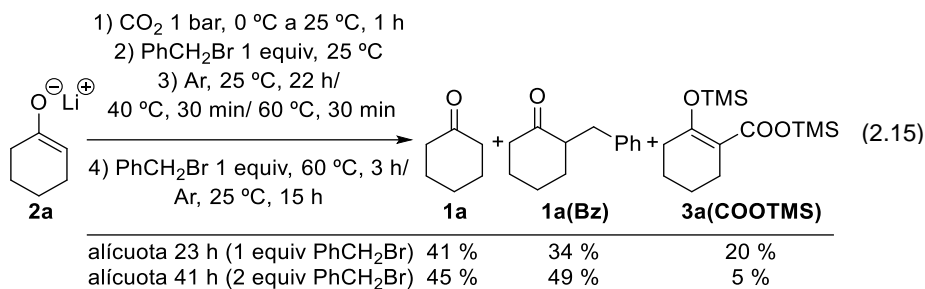
La reacción de carboxilación se llevó a cabo burbujeando CO₂ (1 bar) a través de una disolución 0.4 M del enolato de litio de ciclohexanona (**2a**) en THF, durante 70 min a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se mantuvo bajo corriente de argón durante 6 h. Los análisis por cromatografía de gases de alícuotas extraídas tras el tratamiento con CO₂ y tras 6 h bajo corriente de argón, tratadas con TMSCl, mostraron la presencia de ciclohexanona (**1a**), 2-oxociclohexanocarboxilato de trimetilsililo (**1a**(COOTMS)), y 2-trimetilsililoxiciclohexenocarboxilato de trimetilsililo (**3a**(COOTMS)), en proporciones 32:3:65 y 52:3:45, respectivamente (Ecuación 2.14). Estos porcentajes fueron obtenidos directamente de las áreas de los picos correspondientes en los cromatogramas de gases. En ningún caso se observó 1-trimetilsililoxiciclohexeno (**3a**) como producto, ni siquiera en cantidad de trazas.

La ausencia de 1-trimetilsililoxiciclohexeno (**3a**) como producto era indicativo de la ausencia de enolato de litio **2a** en el medio de reacción. Sin embargo, la evolución de los productos principales de la reacción, **1a** y **3a**(COOTMS), a lo

largo del proceso de descarboxilación sugería un curso distinto del esperado. El producto de doble sililación **3a(COOTMS)** era indicativo de la presencia del enolato de 2-oxociclohexanocarboxilato de litio (**2a(COO⁻)**) en el medio de reacción, aunque también podría originarse en el proceso de sililación de la muestra. Para obtener información adicional sobre los procesos que tienen lugar en la reacción de descarboxilación, ésta se llevó a cabo en presencia del reactivo de alquilación.



La reacción del enolato de litio derivado de ciclohexanona (**2a**) con CO₂ (1 bar), seguida de tratamiento con 1 equivalente de bromuro de bencilo, bajo atmósfera de argón 23 h a temperaturas 25-60 °C (Ecuación 2.15), y adición de un segundo equivalente de bromuro de bencilo, manteniendo la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón a 60 °C durante 3 horas, fue significativa (Ecuación 2.15). El análisis de las alícuotas extraídas tras la adición de uno y dos equivalentes de bromuro de bencilo, mostraron una mezcla de ciclohexanona (**1a**), 2-bencilciclohexanona (**1a(Bz)**) y β -cetocarboxilato doblemente sililado **3a(COOTMS)** en proporciones **1a:1a(Bz):3a(COOTMS)** 41:34:20 y 45:49:5, respectivamente, junto con cantidades menores de β -cetocarboxilato sililado **1a(COOTMS)** (5 y 1 %, respectivamente) (Ecuación 2.15). También se apreciaron pequeñas cantidades de productos de polialquilación.

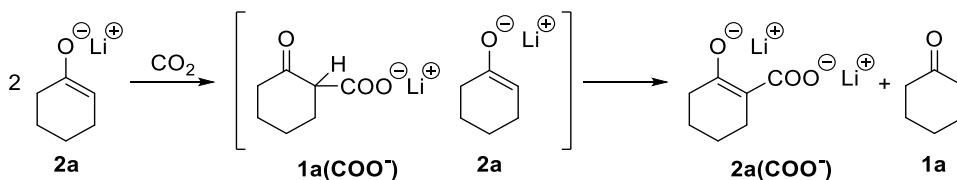


Estos resultados (Ecuación 2.15) mostraron que la adición de un segundo equivalente de bromuro de bencilo provocaba una disminución sustancial del

producto de doble sililación **3a(COOTMS)**, indicando la presencia en la mezcla de reacción de un intermedio que genera específicamente este producto por reacción con TMSCl, y que está relacionado con la formación de 2-bencilciclohexanona (**1a(Bz)**). Este intermedio sería el dianión **2a(COO⁻)**, y debe formarse durante la descarboxilación del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** puesto que se observa también en ausencia del reactivo de alquilación (Ecuación 2.14). Los resultados señalaban una relación entre este intermedio y la formación de ciclohexanona (**1a**), ya que tras tiempos de reacción extensos las relaciones producto de doble sililación y ciclohexanona, **3a(COOTMS):1a**, y 2-metilciclohexanona:ciclohexanona, **1a(CH₃):1a**, eran aproximadamente 1:1 (Ecuaciones 2.14 y 2.15). Los datos disponibles, sin embargo, no permitían establecer aún una relación clara entre ambos. En cualquier caso, estas observaciones eran incompatibles con las vías de reacción propuestas al comienzo de la investigación (Esquema 2.13).

2.3.4 Carboxilación de enolatos: adición inversa

Las observaciones descritas en el apartado anterior nos llevaron a cuestionar el procedimiento de carboxilación del enolato de litio **2a** mediante burbujeo de CO₂ (1 bar) a través de la disolución de **2a** en THF. La difusión del gas a través de la disolución podía ser lenta incluso bajo 25-50 bar, lo que generaría β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** en presencia de enolato de litio **2a** que, siendo una base fuerte, podría desprotonar al primero y formar el dianión **2a(COO⁻)** y ciclohexanona (**1a**) (Esquema 2.14). En consecuencia, el siguiente paso fue la modificación del procedimiento de carboxilación del enolato **2a**.



Esquema 2.14. Formación del dianión **2a(COO⁻)** por reacción ácido-base entre el β-cetocarboxilato **1a(COO⁻)** y el enolato **2a** durante la carboxilación.

La reacción de carboxilación se llevó a cabo adicionando la disolución de enolato de litio **2a** en THF sobre una disolución saturada de CO₂ en THF a -78 °C preparada condensando el gas sobre el disolvente enfriado durante 30 min. La mezcla de las dos disoluciones dio lugar a la formación de un sólido blanco que se disolvió cuando la temperatura alcanzó -20 °C. Posteriormente, se observó

de nuevo la formación de un sólido blanco que permaneció estable hasta temperatura ambiente. El análisis por cromatografía de gases de una alícuota extraída de la mezcla de reacción homogénea a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, tras el procedimiento de sililación habitual, mostró una señal principal al tiempo de retención de ciclohexanona (**1a**) y cantidades menores de los productos de sililación y doble sililación del β -cetocarboxilato de litio **1a(COOTMS)** y **3a(COOTMS)** respectivamente (Figura 2.14b). El análisis de una alícuota extraída a temperatura ambiente, sin embargo, mostró una señal al tiempo de retención de ciclohexanona (**1a**) y una señal correspondiente al producto de doble sililación **3a(COOTMS)** (Figura 2.14c).

Estos resultados mostraron, en primer lugar, que *el enolato de litio de ciclohexanona (1a) reaccionaba cuantitativamente con CO_2 a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF para formar exclusivamente 2-oxo-ciclohexanocarboxilato de litio (**1a(COO)**)*. La ausencia en el cromatograma de una señal significativa para el derivado sililado de este intermedio, **1a(COOTMS)**, *indicaba que éste descompone en el inyector del cromatógrafo de gases y aparece al mismo tiempo de retención que ciclohexanona (1a)*. Experimentos de control mostraron que la respuesta cromatográfica del derivado sililado **1a(COOTMS)** era inferior a la de ciclohexanona (**1a**). Efectivamente, los factores de respuesta respecto a adamantano fueron: $f(\mathbf{1a}/\text{Ad}) = 0.49$, $f(\mathbf{1a(COOTMS)}/\text{Ad}) = 0.30$, $f(\mathbf{3a(COOTMS)}/\text{Ad}) = 0.69$.

En segundo lugar, este experimento demostró que *la reacción de β -cetocarboxilato de litio **1a(COO)** con exceso de TMSCl no da lugar al producto de doble sililación **3a(COOTMS)***, y que, por lo tanto, la observación de éste por cromatografía de gases es indicativa de *la presencia de dianión **2a(COO)** en el medio de reacción*.

En tercer lugar, estos resultados establecieron que *2-oxo-ciclohexanocarboxilato de litio (**1a(COO)**) desproporciona a baja temperatura para dar ciclohexanona (**1a**) y el dianión **2a(COO)*** (Figura 2.14c). La extensión de esta desproporción no puede determinarse inequívocamente mediante cromatografía de gases debido a la coincidencia de las señales correspondientes a la cetona **1a** y el β -cetocarboxilato de trimetilsililo (**1a(COOTMS)**).

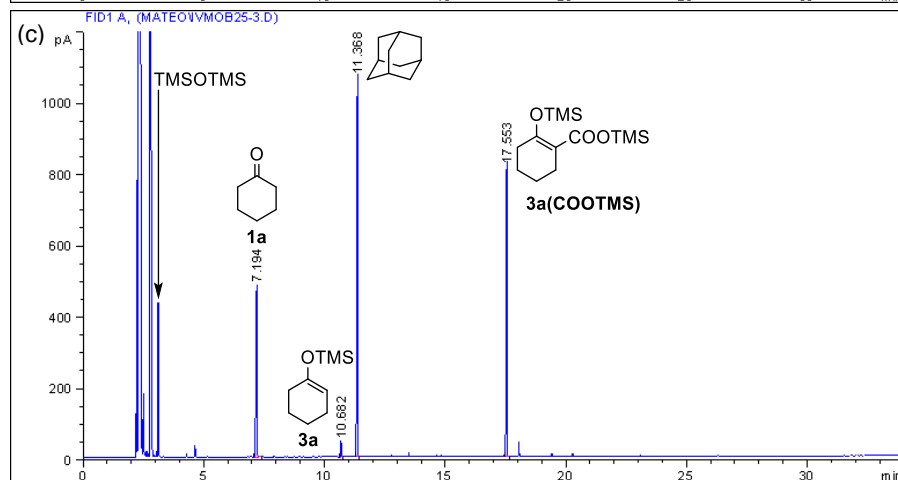
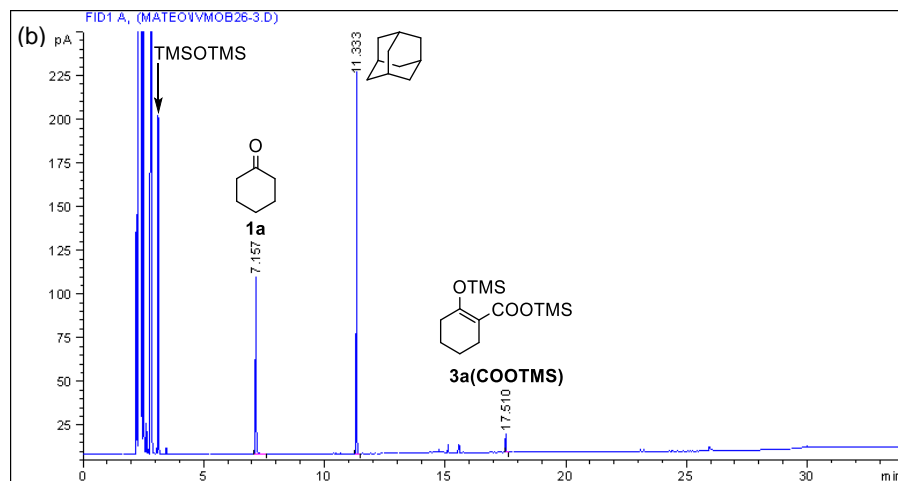
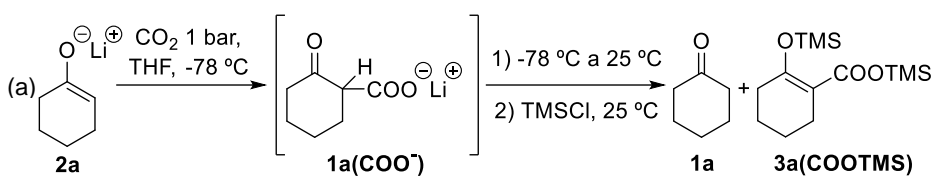
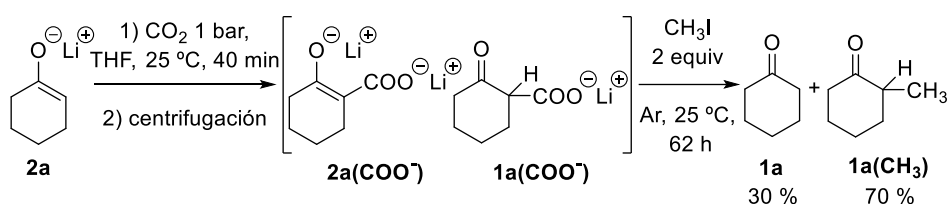


Figura 2.14. a) Reacción de formación del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** por adición del enolato de litio **2a** sobre THF saturado de CO₂ a -78 °C. b) Cromatograma de la alícuota extraída de la mezcla de reacción a -20 °C tras ser tratada con TMSCl. c) Cromatograma de la alícuota extraída de la mezcla de reacción a 25 °C tras ser tratada con TMSCl.

2.3.5 Carboxilación/des-carboxilación de enolatos: desproporción

En el primer experimento de esta serie la disolución del enolato de litio de ciclohexanona (**2a**) en THF se trató con CO_2 (1 bar) durante 40 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se centrifugó, y el sólido formado se trató tres veces con una disolución saturada de CO_2 en THF anhidro a temperatura ambiente seguido de centrifugación y eliminación del sobrenadante. El sólido resultante se suspendió en una disolución saturada de CO_2 en THF anhidro y se trató con dos equivalentes de yodometano a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón durante 62 h (Esquema 2.15). El análisis por cromatografía de gases de la mezcla de reacción tras tratamiento con clorotrimetilsilano mostró una mezcla de 2-metilciclohexanona (**1a(CH₃)**) y ciclohexanona (**1a**) en proporción 70:30, superior a la observada en las condiciones de reacción descritas anteriormente.



Esquema 2.15. Desproporción del β -cetocarboxilato litio y eliminación de la cetona formada antes del tratamiento con yodometano.

Este experimento, donde la cetona **1a** formada en la desproporción inicial del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, se elimina de la mezcla de reacción antes del tratamiento con el halogenuro de alquilo, indica que *el sólido formado en la reacción de carboxilación contiene dianión 2a(COO⁻) y β -cetocarboxilato de litio 1a(COO⁻)* ya que, si la desproporción fuera completa la relación ciclohexanona:2-metilciclohexanona (**1a**):(**1a(CH₃)**) sería 1:1. En segundo lugar, este resultado demuestra que *la desproporción de 1a(COO⁻) es más rápida que la alquilación del eventual enolato de litio 2a formado en la des-carboxilación*. Cabe señalar que en ningún caso se detectaron los productos de captura del enolato de litio **2a** intermedio con TMSCl, ni del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** con yodometano.

En un segundo experimento, el enolato de litio de ciclohexanona (**2a**) se hizo reaccionar con una disolución saturada de CO_2 en éter dietílico a -78°C durante 1 h. A continuación, se adicionaron 2 equivalentes de clorotrimetilsilano a

-78 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente bajo atmósfera de CO₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se centrifugó para eliminar las sales de litio insolubles, y la disolución resultante se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en deuteriocloroformo, previamente secado sobre sulfato magnésico anhidro y neutralizado con bicarbonato sódico, y la muestra se analizó mediante RMN-¹³C (Figura 2.15b).

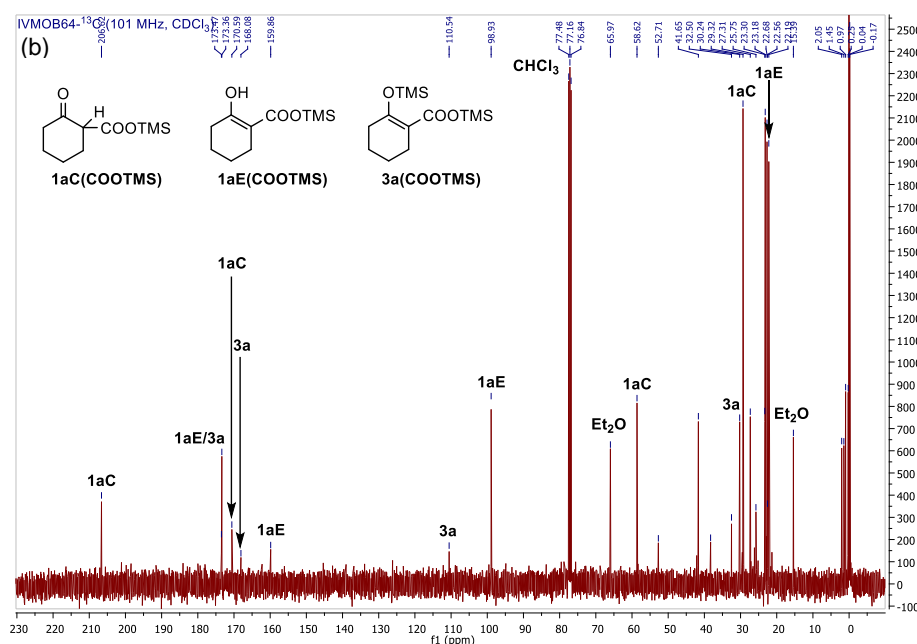
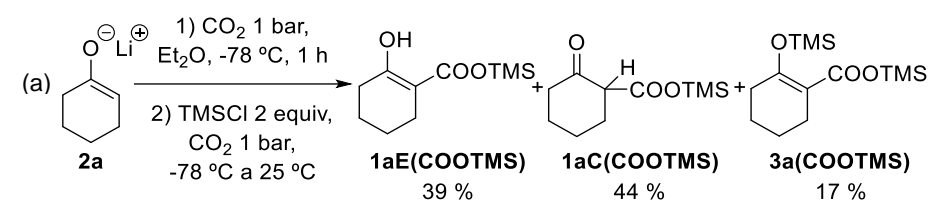


Figura 2.15. a) Síntesis de los derivados sililados del β-cetocarboxilato de litio **1a(COOTMS)** para su análisis por RMN. b) RMN-¹³C (101 MHz) del crudo de reacción en deuteriocloroformo.

El análisis por RMN mostró la presencia en disolución de los derivados sililados del β-cetocarboxilato de litio, en sus formas ceto y enol **1aC(COOTMS):1aE(COOTMS)** 53:47, y una pequeña cantidad del producto de doble sililación **3a(COOTMS)** del correspondiente dianión **2a(COO⁻)**, con relación **1a(COOTMS): 3a(COOTMS)** (monoanión:dianión) 83:17. La asignación de las señales de RMN-¹³C se realizó de acuerdo con los patrones de

señales correspondientes a 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo ($\mathbf{1a}(\text{COOCH}_3)$). Este resultado confirma que *la carboxilación del enolato de litio de ciclohexanona ($\mathbf{2a}$) bajo estas condiciones efectivamente produce el correspondientes β -cetocarboxilato de litio $\mathbf{1a}(\text{COO}^-)$ casi como único producto.* En este caso, el paso de evaporación a vacío en la preparación de la muestra elimina ciclohexanona ($\mathbf{1a}$) asociada al producto de desproporción $\mathbf{2a}(\text{COO}^-)$ de la muestra.

El tercer experimento consistió en el análisis por RMN del sólido formado en el tratamiento del enolato de litio de ciclohexanona ($\mathbf{2a}$) bajo CO_2 (1 bar) a temperatura ambiente. El sólido se aisló por centrifugación de la mezcla de reacción, se trató tres veces con una disolución saturada de CO_2 en THF anhidro a temperatura ambiente seguido de centrifugación, y se eliminó el sobrenadante. El sólido obtenido se trató con dos equivalentes de clorotrimetilsilano siguiendo el mismo procedimiento descrito para el experimento anterior (Figura 2.15a). El espectro de RMN- ^{13}C obtenido se muestra en la Figura 2.16.

El espectro de RMN confirma *la presencia de β -cetocarboxilato de litio $\mathbf{1a}(\text{COO}^-)$ y su correspondiente dianión $\mathbf{2a}(\text{COO}^-)$ como productos de la carboxilación del enolato de litio $\mathbf{2a}$ y de la desproporción parcial del β -cetocarboxilato de litio $\mathbf{1a}(\text{COO}^-)$ formado.* La relación $\mathbf{1a}(\text{COO}^-):\mathbf{2a}(\text{COO}^-)$ (monoanión:dianión) es de 53:47 y la relación entre las formas ceto y enol $\mathbf{1aC}(\text{COO}^-):\mathbf{1aE}(\text{COO}^-)$ es de 29:71, en este caso (Figura 2.16b). En este caso, ciclohexanona ($\mathbf{1a}$) asociada al producto de desproporción $\mathbf{2a}(\text{COO}^-)$ de la muestra se elimina en el paso de centrifugación. Cabe señalar que los espectros de RMN (Figuras 2.15 y 2.16) se realizaron sobre los derivados sililados $\mathbf{1aC}(\text{COOTMS})$ y $\mathbf{1aE}(\text{COOTMS})$, y no sobre las correspondientes especies aniónicas $\mathbf{1aC}(\text{COO}^-)$ y $\mathbf{1aE}(\text{COO}^-)$. La observación de poblaciones distintas para las formas ceto y enol en cada muestra, sugiere que los productos de la reacción con TMSCl reflejan el equilibrio ceto-enólico del β -cetocarboxilato de litio $\mathbf{1a}(\text{COO}^-)$, y que los datos espectroscópicos son indicativos de éste.

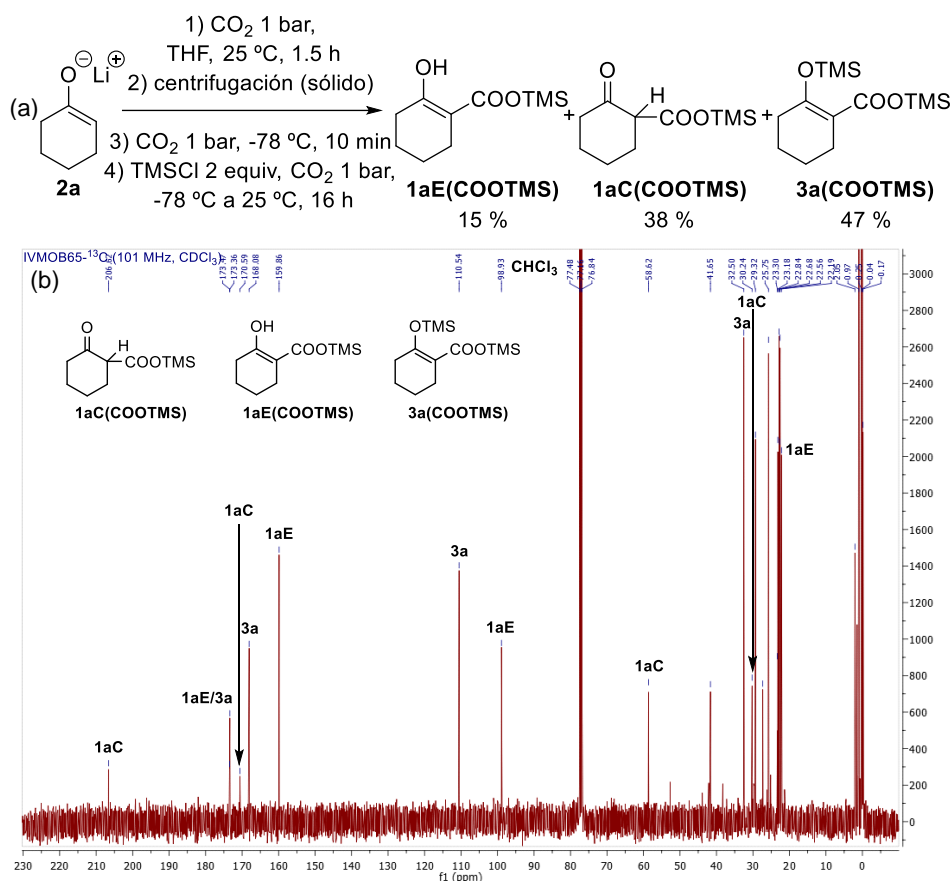
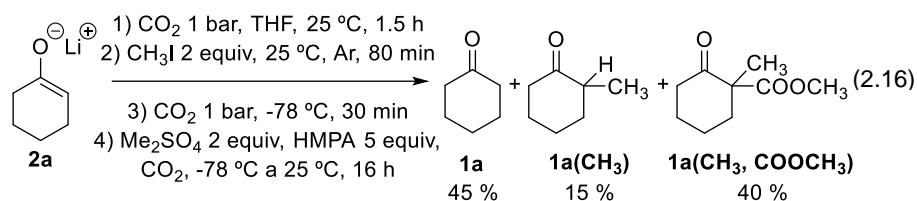


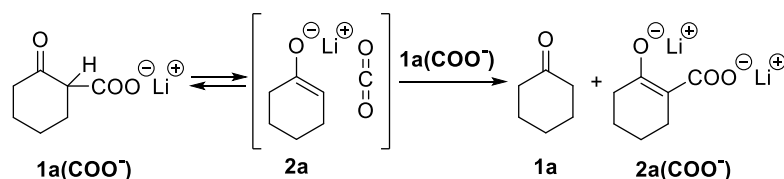
Figura 2.16. a) Síntesis del dianión sililado **3a(COOTMS)**. b) RMN-¹³C (101 MHz) del crudo de reacción en deuteriocloroformo.

El último experimento en esta serie consistió en la captura de los intermedios y productos implicados en la reacción de alquilación del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, generado por reacción del enolato de litio (**2a**) con CO₂ (1 bar) a temperatura ambiente durante 1.5 h. Tras adicionar 2 equivalentes de yodometano y mantener la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 80 min, se saturó la disolución con CO₂ (1 atm) a -78 °C durante 30 min, se adicionó una mezcla de 2 equivalentes de sulfato de dimetilo y 5 equivalentes de HMPA a la misma temperatura, y se dejó llegar suavemente a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis directo de la mezcla de reacción por cromatografía de gases y espectrometría de masas mostró la presencia de 1-metil-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (**1a(CH₃, COOCH₃)**) en un 40 %, junto

con ciclohexanona (**1a**) y 2-metilciclohexanona (**1a(CH₃)**) en 45 % y 15 %, respectivamente (Ecuación 2.16).



Estos resultados mostraron de nuevo que el β -cetocarboxilato de litio **2a(COO⁻)** en THF, desproporciona para dar ciclohexanona (**1a**) y el dianión **2a(COO⁻)**. Esta desproporción se interpretó en términos del equilibrio carboxilación/des-carboxilación del enolato **2a** y captura de éste por el β -cetocarboxilato **1a(COO⁻)** formado (Esquema 2.16). La formación de 2-oxo-1-metil-ciclohexanocarboxilato de metilo (**1a(CH₃, COOCH₃)**) indica que el dianión **2a(COO⁻)** reacciona con el halogenuro de alquilo y que el producto de reacción es el correspondiente β -cetocarboxilato **1a(R, COO⁻)**. El análisis de CG-SM del derivado silylado provoca su descomposición y la observación de la correspondiente cetona **1a(R)**.

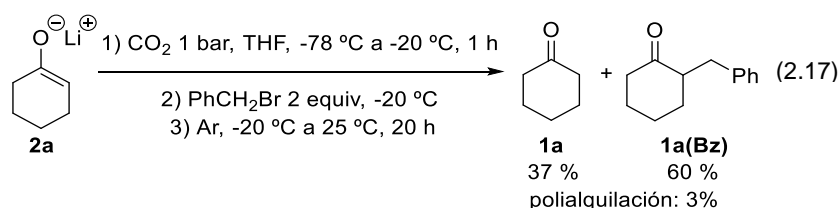


Esquema 2.16. Desproporción de β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** para dar ciclohexanona (**1a**) y dianión **2a(COO⁻)**.

El siguiente paso fue comprobar si la presencia de halogenuros de alquilo en exceso en el medio de reacción podría desviar el curso de este proceso capturando el eventual enolato de litio intermedio **2a**.

2.3.6 β -Cetocarboxilatos de litio: desproporción *versus* alquilación


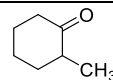

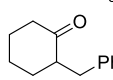

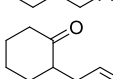

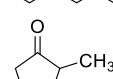

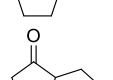

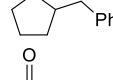

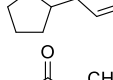

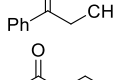

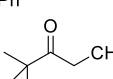

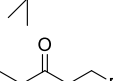

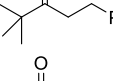
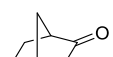
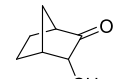
Los ensayos se llevaron a cabo en distintas condiciones, adicionando bromuro de bencilo sobre la disolución de β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, generado inequívocamente por tratamiento del enolato de litio **2a** con CO₂ en exceso condensado en el disolvente a -78 °C, y dejando calentar suavemente la disolución hasta temperatura ambiente bajo atmósfera de argón (Ecuación 2.17).



En todos los casos el único producto fue 2-bencilciclohexanona (**1a(Bz)**). Sin embargo, las reacciones requirieron dos equivalentes de halogenuro de alquilo para alcanzar conversiones en el orden del 50 %. El calentamiento de la mezcla de reacción a 60 °C en la fase de alquilación condujo a la formación de productos de polialquilación. En ningún caso se observó el éster bencílico derivado de la alquilación del β-cetocarboxilato de litio **1a(COOBz)** entre los productos de reacción. La reacción se extendió a otros sustratos para explorar la generalidad de estos procesos y extraer información sobre los intermedios implicados. Los resultados de aplicar las condiciones de reacción optimizadas a distintos silenoléteres **3** y reactivos de alquilación, se muestran en la Tabla 2.1.

Los resultados recogidos en la Tabla 2.1 muestran que *la reacción de monoalquilación de enolatos de litio 2 protegidos con CO₂ es general para una variedad de cetonas y reactivos de alquilación*, si bien la reacción requiere 2 equivalentes del reactivo de alquilación y no alcanza conversión cuantitativa en ningún caso. La reacción resulta particularmente efectiva para ciclohexanona (**1b**), aunque la formación de productos de polialquilación es más extensa en este caso. La reacción falla para norbornanona (**1e**), probablemente debido a la geometría bicíclica del sustrato, que dificulta la reacción S_N2 sobre el átomo de carbono C₂. Los productos de carboxilación de los enolatos de litio de las distintas cetonas son insolubles en THF a -78 °C y solubles a temperaturas alrededor de -20 °C, excepto en el caso de ciclohexanona (**1b**) donde el sólido formado inicialmente se mantiene insoluble hasta temperatura ambiente. La hidrólisis ácida de las mezclas de reacción dio lugar a desprendimiento de gas en todos los casos, de acuerdo con la formación del β-cetocarboxilato **1a(R, COO⁻)** como producto de la reacción. El análisis de la mezcla de reacción tras el tratamiento con ácido dio los mismos resultados que se muestran en la Tabla 2.1.


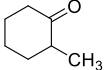

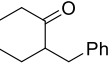

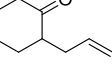

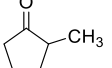

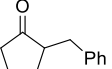

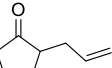

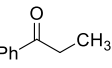

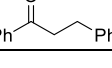
Tabla 2.1. Alquilación de enolatos **2** a través del intermedio de carboxilación.^a

Exp.	Cetona	R-Hal	Distribución de productos (%) ^b			
			1	Monoalquilación 1(R)	Polialquil.	
1		1a CH ₃ I	52		1a(CH₃) 48	0
2		1a PhCH ₂ Br	37		1a(Bz) 60	3
3		1a CH ₂ =CHBr	93		1a(C₃H₅) 7	0
4		1b CH ₃ I	33		1b(CH₃) 67	0
5		1b PhCH ₂ Br	28		1b(Bz) 70	2
6		1b CH ₂ =CHBr	34		1b(C₃H₅) 65	1
7		1c CH ₃ I	34		1c(CH₃) 64	2
8		1c CH ₂ =CHBr	66		1c(C₃H₅) 34	0
9		1d CH ₃ I	85		1d(CH₃) 15	0
10		1d PhCH ₂ Br	97		1d(Bz) 3	0
11		1d CH ₂ =CHBr	93		1d(C₃H₅) 7	0
12		1e CH ₃ I	100		1e(CH₃) 0	0

^a Condiciones de reacción: [2] = 0.4 M en THF, CO₂ (1 bar) a -78 °C durante 1 h y 2 equiv de halogenuro de alquilo durante 20 h a 25 °C bajo atmósfera de Ar. ^b Resultados obtenidos del análisis por CG de alícuotas tratadas con TMSCl; los valores no están corregidos para la respuesta de cada producto.

En la Tabla 2.2 se muestran los resultados de algunos experimentos de alquilación directa de los respectivos enolatos de litio. Se puede observar que todos dieron lugar a productos de polialquilación.

Tabla 2.2. Alquilación de enolatos **2**.^a

Exp.	Cetona	R-Hal	Distribución de productos (%) ^b			
			1	Monoalquilación 1(R)	Polialquil.	
1		1a CH ₃ I	4		1a(CH₃) 79	17
2		1a PhCH ₂ Br	7		1a(Bz) 73	20
3		1a CH ₂ =CHCH ₂ Br	21		1a(C₃H₅) 63	16
4		1b CH ₃ I	20		1b(CH₃) 38	37
5		1b PhCH ₂ Br	8		1b(Bz) 34	58
6		1b CH ₂ =CHCH ₂ Br	13		1b(C₃H₅) 36	51
7		1c CH ₃ I	19		1c(CH₃) 44	37
8		1c PhCH ₂ Br	27		1c(Bz) 21	51

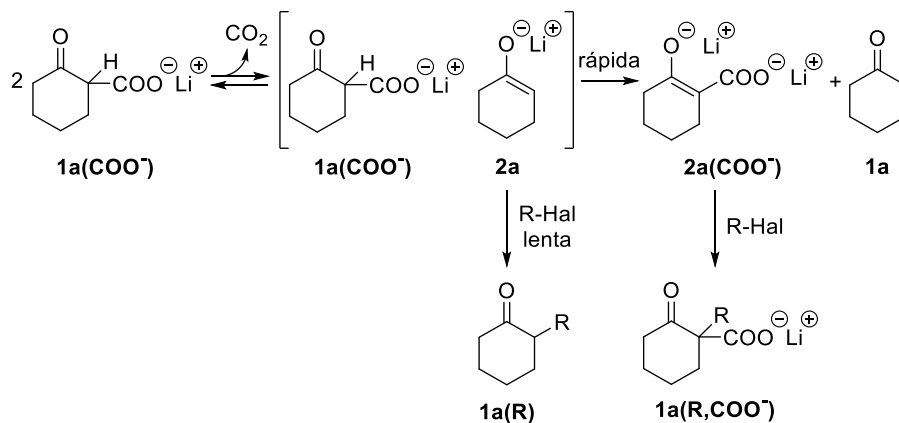
^a Condiciones de reacción: [2] = 0.4 M en THF y 2 equiv de halogenuro de alquilo. ^b Resultados del análisis por CG de alícuotas tratadas con TMSCl; los valores no están corregidos para la respuesta de cada producto.

2.3.7 Desproporción de β-cetocarboxilatos de litio: discusión y perspectivas

Los resultados experimentales descritos en los apartados anteriores demuestran que la reacción del enolato de litio con CO₂ en exceso (1 bar) a baja temperatura da lugar a la formación del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** como único producto, que desproporciona en disolución, incluso a baja temperatura y en presencia de CO₂, para dar ciclohexanona (**1a**) y dianión **2a(COO⁻)** (Esquema 2.17). La presencia de halogenuro de alquilo en exceso en el medio de reacción no permite la captura de un eventual enolato de litio intermedio **2a** generado en el paso de descarboxilación.

El producto de la reacción es el correspondiente 1-alquil-2-oxociclohexanocarboxilato de litio **1a(R, COO⁻)** que se forma por reacción del halogenuro de alquilo con el dianión **2a(COO⁻)** y que, al igual que en el caso del

β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** inicial, no se revela en el análisis de la mezcla de reacción por cromatografía de gases tras el tratamiento con TMSCl. En ningún caso se observaron productos de captura del eventual enolato de litio **2a**, formado por descarboxilación del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, por el halogenuro de alquilo (Esquema 2.17), de manera que esta vía es incapaz de competir con la reacción ácido-base que conduce a la desproporción.



Esquema 2.17. Desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** y alquilación del dianión **2a(COO⁻)** formado.

La desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** elimina del medio la mitad del reactivo inicial (Esquema 2.17), y esta circunstancia limita la aplicación de CO_2 como escudo para impedir la polialquilación de enolatos de litio **2** bajo estas condiciones. El empleo de una base adicional para desprotonar el β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** formado en la reacción de carboxilación es inviable en estas condiciones debido a la presencia de CO_2 en exceso en el medio de reacción, que competiría eficazmente con **1a(COO⁻)** por la base. La eliminación de CO_2 mediante, por ejemplo, saturación de la disolución con argón no es aplicable en este caso pues conduciría a la desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** incluso a baja temperatura.

Los resultados obtenidos en las reacciones de los β -cetocarboxilatos de litio **1b(COO⁻)** y **1c(COO⁻)**, derivados de ciclopentanona (**1b**) y acetofenona (**1c**), respectivamente, se desvían del patrón general observado para las demás cetonas. El comportamiento distinto observado en estos casos sugiere la intervención de factores asociados a la geometría de los sustratos, como por ejemplo el equilibrio cetoenólico o el equilibrio conformacional. En las siguientes etapas de la

investigación nos planteamos explorar los factores electrónicos y estéricos que determinan la velocidad de descarboxilación del β-cetocarboxilato de litio **1**(COO⁻), con objeto de establecer las condiciones para controlarla.

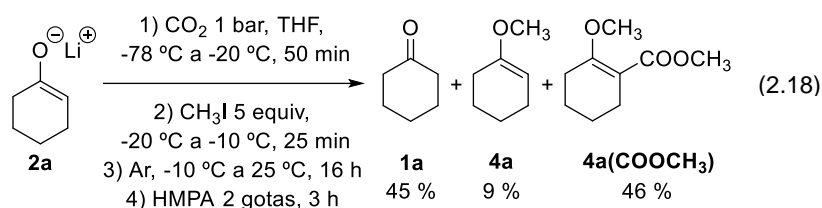
2.3.8 β-Cetocarboxilatos de litio: control de la desproporción

El estudio de los factores estereoelectrónicos asociados a las reacciones de descarboxilación y desproporción de β-cetocarboxilatos de litio **1**(COO⁻), y la determinación de la estructura de las especies implicadas, particularmente el dianión **2**(COO⁻), fueron los objetivos de la estancia de cuatro meses en la Brown University, Rhode Island, Providence, bajo la dirección del Prof. Paul G. Williard, experto en la aplicación de las técnicas RMN-DOSY y difracción de rayos X al estudio estructural de especies organolíticas.

Tras la puesta a punto de las condiciones para reproducir las reacciones descritas anteriormente (reactivos, línea de CO₂, línea de argón, disolventes anhidros, análisis por CG-SM), los primeros ensayos en la Brown University mostraron un comportamiento anómalo en relación con el descrito en apartados anteriores. Así, el tratamiento de una disolución del enolato de litio **2a** en THF con CO₂ a 1 bar durante 5 min a temperatura ambiente dio lugar a un precipitado blanco que se disolvió de nuevo tras 35 min bajo CO₂. Los análisis de alícuotas extraídas de la mezcla de reacción heterogénea tras 5 min de reacción, y de la mezcla homogénea tras 35 min bajo CO₂, tratadas con TMSCl, mostraron proporciones de cetona **1a** y dianión **3a**(COOTMS) 43:57 de *ca.* 1:1 en el primer caso, y 83:17 en el segundo. Es decir, bajo estas condiciones experimentales se producía una pérdida sustancial del dianión **2a**(COO⁻) asociada a un incremento en el área del pico correspondiente a la cetona **1a**. Además, la adición de yodometano (5 equiv) a la mezcla de reacción no dio lugar a la formación de la correspondiente 2-metilciclohexanona (**1a**(CH₃)) tras 17 h bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción tras la adición de dos gotas de HMPA mostró 46 % de 2-metoxiciclohexenocarboxilato de metilo (**4a**(COOCH₃)), 45 % de ciclohexanona (**1a**) y 9 % de 1-metoxiciclohexeno (**4a**) (Ecuación 2.18).

Estas observaciones mostraban que, *bajo las nuevas condiciones de reacción, i) la mezcla de ciclohexanona (1a) y dianión 2a(COO⁻) en presencia de CO₂ genera β-cetocarboxilato de litio 1a(COO⁻), ii) éste es indefinidamente estable incluso en presencia de yodometano bajo atmósfera de argón, y iii) la adición de*

HMPA desencadena la descarboxilación y desproporción que permite la captura de los intermedios con el agente de alquilación. En este caso se pudo observar por primera vez la captura del anión enolato **2a** formado en la descarboxilación del intermedio **1a(COO⁻)**, con yodometano.



El análisis por RMN de la disolución homogénea obtenida por tratamiento de una disolución de enolato de litio de ciclohexanona (**2a**) en THF- d_8 con CO₂ (1 bar) durante 1 h a temperatura ambiente, no permitió observar señales significativas, un fenómeno común en la aplicación de esta técnica a especies organolíticas que indica la existencia de equilibrios muy rápidos de intercambio en los agregados. La precipitación de los intermedios iónicos a temperaturas por debajo de 0 °C impidió su estudio por RMN a baja temperatura. Por otra parte, el efecto de la adición de HMPA sugiere que el comportamiento observado puede estar originado por los distintos grados de agregación de las especies aniónicas implicadas bajo las distintas condiciones ensayadas.

Las anomalías observadas en estos experimentos en relación con los resultados anteriores, exigieron un examen riguroso de todas las condiciones de trabajo, desde el grado de pureza de los gases utilizados (argón y CO₂), los disolventes anhidros, las conducciones de gases, y los reactivos. Finalmente, y una vez comprobado que las condiciones experimentales eran correctas, los resultados solamente podían atribuirse al reactivo organolítico comercial utilizado en la generación del enolato **2a** (Ecuación 2.11). Aunque las especificaciones del fabricante no señalaban diferencias significativas entre los productos comercializados en Europa y EEUU (la referencia era idéntica en ambos casos), los resultados podrían indicar distintas concentraciones de sales de litio en el reactivo en cada caso. Con objeto de explorar esta posibilidad, se ensayó la reacción descrita anteriormente en presencia de 2 equivalentes de yoduro de litio. La observación de los mismos resultados en estas condiciones no era significativa ya que el reactivo utilizado podría contener sales de litio en concentración más elevada que el reactivo Europeo.

Estas consideraciones propiciaron el ensayo de pinacolona (**1d**) como sustrato de partida, ya que el grupo del Prof. P. G. Williard había demostrado la posibilidad de preparar y cristalizar el correspondiente enolato de litio **2d** libre de otras sales.⁸⁷ La reacción de pinacolona (**1d**) con diisopropilamido de litio (LDA), y sucesiva cristalización a -50 °C de heptano/THF permitió obtener el enolato de litio de pinacolona (**2d**) en forma cristalina. Los cristales fueron lavados por triplicado con pentano anhidro a 0 °C bajo atmósfera de argón. El tratamiento de disoluciones del enolato de litio derivado de pinacolona (**2d**) en THF-*d*₈ con CO₂ a 1 bar, dio lugar a la formación de un sólido insoluble incluso a 80 °C. El análisis por RMN de la disolución sobrenadante mostró solamente la presencia de pinacolona (**1d**). Este resultado, aunque no era concluyente, parecía indicar que la ausencia de sales de litio en la disolución del enolato de litio **2d** propiciaba la reacción de desproporción. La insolubilidad de los carboxilatos de litio y potasio derivados de los correspondientes enolatos de ciclohexanona (**2a**), ciclopentanona (**2b**) y pinacolona (**2d**) impidieron su observación por RMN.

Los resultados obtenidos durante la estancia en Brown University, particularmente los indicios de que la presencia de sales de litio pudiera modificar el curso de las reacciones de carboxilación de enolatos, abrieron nuevas expectativas para el empleo de CO₂ como grupo protector en la monoalquilación de enolatos. Efectivamente, una vez de vuelta en Valencia y reproducidas de nuevo las reacciones descritas en los apartados anteriores, se llevaron a cabo experimentos en presencia de LiI que confirmaron los resultados obtenidos en Brown. Así, el análisis por cromatografía de gases de la mezcla de reacción generada por reacción de CO₂ (1 bar) sobre una disolución de enolato de litio de ciclohexanona (**2a**) en THF a temperatura ambiente en presencia de 2 equivalentes de LiI, mostró únicamente un pico al tiempo de retención de ciclohexanona (**1a**), y total ausencia del correspondiente producto de doble sililación del dianión **3a(COOTMS)** (Figura 2.17b). La mezcla de reacción se mostró estable durante horas a temperatura ambiente, y la adición de yodometano no dio lugar a productos de alquilación tras 48 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón.

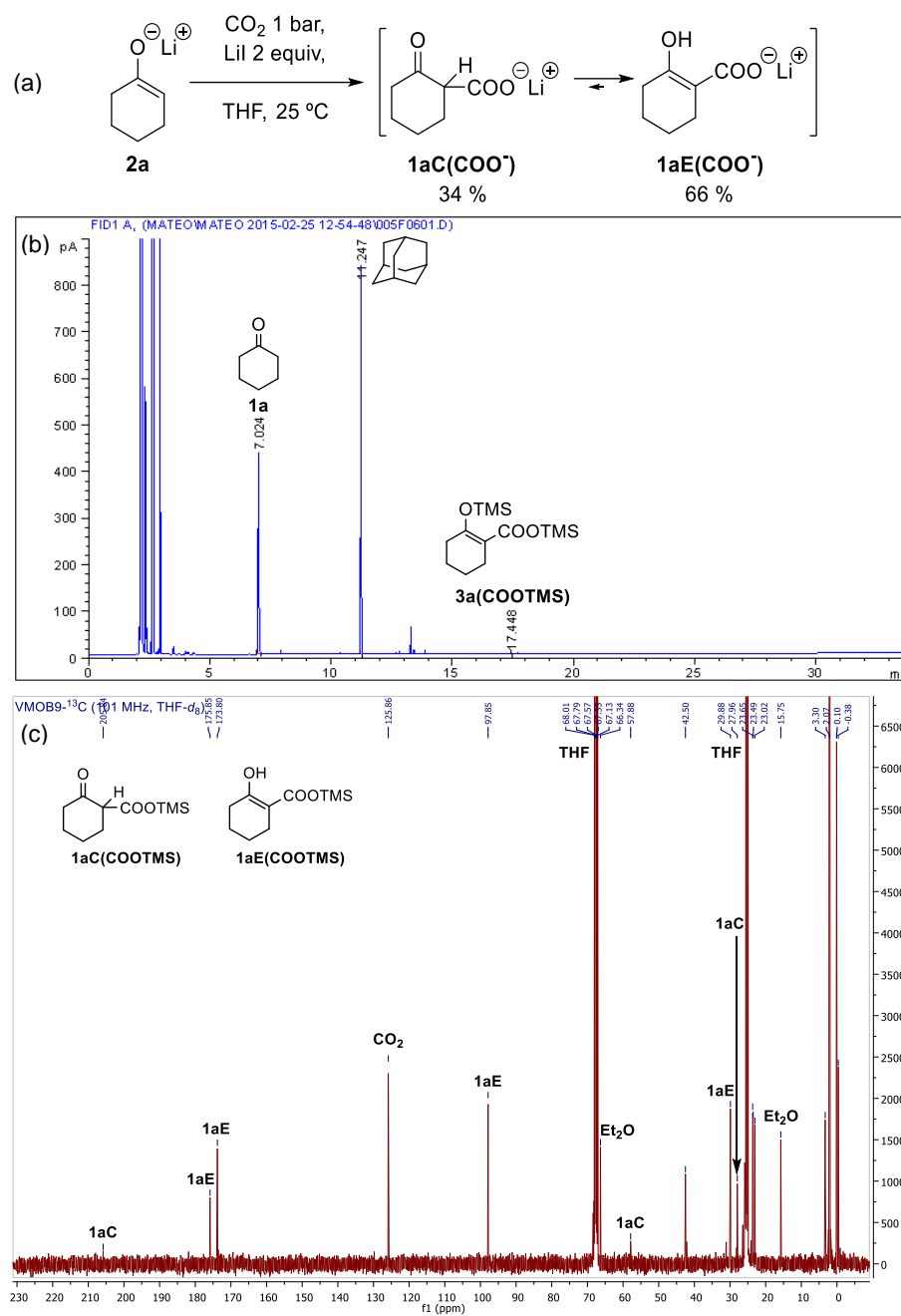


Figura 2.17. a) Síntesis del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** por condensación de 1 bar de CO₂ sobre enolato de litio **2a** a temperatura ambiente en presencia de 2 equiv de yoduro de litio. b) Cromatograma de la alícuota extraída 2.5 h tras presurizar con CO₂. c) RMN-¹³C (101 MHz) del

β -cetocarboxilato de trimetilsililo **1a(COOTMS)** en THF-*d*₈ en presencia de 2 equiv de yoduro de litio.

El análisis por RMN de la mezcla de reacción en THF-*d*₈ tratada con TMSCl, mostró la presencia en el medio de reacción del correspondiente β -cetocarboxilato de trimetilsililo **1a(COOTMS)** como único producto, con una distribución de formas ceto y enol **1aC(COOTMS): 1aE(COOTMS)** 34:66 (Figura 2.17c). Aunque el espectro de RMN corresponde al β -cetocarboxilato de trimetilsililo **1a(COOTMS)**, la observación de proporciones de formas ceto y enol distintas bajo condiciones diferentes (Figuras 2.15-2.17) señala que los productos de captura de las especies aniónicas con TMSCl reflejan las poblaciones de formas ceto y enol presentes en el β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** en las distintas condiciones. El análisis por cromatografía de gases de la muestra de RMN mostró la presencia de un único pico al tiempo de retención de ciclohexanona (**1a**), demostrando de nuevo que el producto sililado **1a(COOTMS)** se transforma en cetona bajo las condiciones de análisis por cromatografía de gases.

Estos resultados mostraron que la presencia de sales de litio es crítica para la estabilidad del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, al igual que para el curso de numerosas reacciones que implican compuestos organolíticos.⁸⁸ Además de la presencia de concentraciones variables de halogenuros de litio en las disoluciones de alquillitios comerciales debida al procedimiento de síntesis, estos compuestos descomponen en disolución y reaccionan con el disolvente, CO₂, oxígeno o humedad. Aunque estas reacciones son generalmente lentas, suponen un cambio constante en la concentración del reactivo alquillitio y de otras especies ajenas presentes en la disolución. Por lo tanto, las variaciones en los resultados observados a lo largo del presente estudio se pueden atribuir a la sensibilidad del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** frente a la concentración de sales de litio en disolución. Una vez comprendido el papel de cosolutos iónicos en estas reacciones, fue posible comprobar que las anomalías observadas en algunas reacciones se incrementaban conforme se alargaba la vida de la disolución de metililitio utilizada. Los experimentos iniciales donde la desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** era cuantitativa, se llevaron a cabo con disoluciones 1.6 M de metililitio en éter dietílico envasadas en recipientes de 25 mL. Los envases de 100 mL del mismo reactivo y con la misma referencia, condujeron a reacciones anómalas mucho antes de alcanzar la mitad del contenido. Dada la importancia de las sales de litio en estas reacciones, llevamos a cabo algunos ensayos para estimar la presencia de halogenuros de litio en las

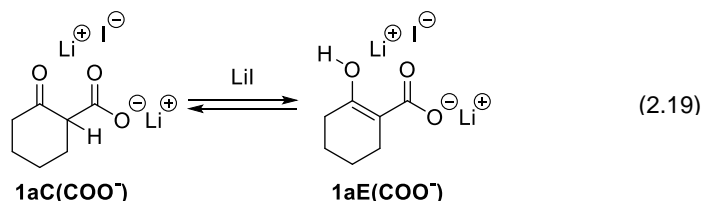
disoluciones comerciales disponibles. Cabe decir que estos experimentos no proporcionan información sobre las especies de tipo alcóxido y acetato de litio, originadas por reacción con el disolvente, o humedad, oxígeno y CO₂ adventicios, presentes en la disolución.

La disolución 1.6 M de metillitio en éter dietílico (Aldrich 1973343) en un envase de 100 mL recién abierto (0.3 mL) se hizo reaccionar con ácido metanosulfónico (1.1 equiv), y la disolución resultante se trató con bromuro de bencilo (0.22 equiv) en presencia de adamantano como patrón interno. El análisis por cromatografía de gases de la disolución resultante tras 45 min a temperatura ambiente mostró la formación de yoduro de bencilo con una conversión del 55 %, indicando una concentración 0.18 M de anión yoduro en la disolución de metillitio. El análisis tras 5 h a temperatura ambiente mostró la presencia de cloruro de bencilo y la disminución de yoduro de bencilo, indicando la presencia de éste en la disolución. En un experimento complementario se llevó a cabo la valoración gravimétrica de halógenos neutralizando 1 mL de la misma disolución con 3 mL de agua ultrapura y evaporando el disolvente (éter dietílico). El residuo se trató con 0.2 mL de una disolución acuosa de ácido nítrico 13 M y posteriormente con una disolución acuosa 0.01 M de nitrato de plata. Tras centrifugación de la mezcla de reacción, se obtuvieron 30-32 mg de un sólido blanco, lo que indicaría una concentración 0.21 M de ion cloruro o 0.13 M de anión yoduro. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Finalmente se llevaron a cabo una serie de ensayos para establecer la cantidad mínima de LiI requerida para obtener una disolución 0.2 M del β -cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) en THF estable a temperatura ambiente. Los experimentos se llevaron a cabo adicionando enolato de litio derivado de ciclohexanona (**2a**) sobre una disolución saturada de CO₂ en THF a -78 °C que contenía una cantidad determinada de LiI. Tras 5 min a -78 °C, la mezcla se calentó a 0 °C y se burbujeó argón suavemente a través de la disolución durante 40 min a esta temperatura. Las alícuotas extraídas de la disolución a distintos tiempos se trataron con TMSCl y se analizaron por cromatografía de gases para monitorizar la aparición del derivado doblemente sililado del dianión **3a**(COOTMS) producto de la desproporción. Los resultados permitieron establecer que la adición de 1 equivalente de LiI en relación al enolato de partida **2a** permitía estabilizar la disolución del β -cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) frente a su desproporción. La presencia de sales de litio adicionales en la disolución del organolítico contribuye a la estabilización.

2.3.9 El papel de las sales de litio en la descarboxilación de β-cetocarboxilatos de litio: discusión y perspectivas

El papel determinante de los halogenuros de alquilo en estos procesos puede atribuirse a un balance entre efectos opuestos derivados de factores distintos. En primer lugar, *las sales de litio pueden modificar el equilibrio ceto-enólico del β-cetocarboxilato de litio 1a(COO⁻) desplazándolo hacia la forma enólica 1aE(COO⁻)*, donde probablemente un catión litio se coordina con los átomos de oxígeno del grupo carboxilato y del hidroxilo (Ecuación 2.19). Este tipo de coordinación es similar a la que se da en el ácido salicílico.⁸⁹



La forma enólica **1aE(COO⁻)** previene la descarboxilación ya que no proporciona una deslocalización eficaz a la densidad electrónica que se genera sobre el átomo de carbono *sp*² del que parte la molécula de CO₂, ya que se encuentra en el mismo plano que los átomos de carbono C₁ y C₂ (Figura 2.18b). Sin embargo, la incidencia de este factor en la estabilidad del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** va a depender de la estructura del sustrato, que es determinante para la posición del equilibrio ceto-enólico.⁹⁰ Así, el estudio por RMN de disoluciones de 2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (**1a(COOCH₃)**) y 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) en THF-*d*₈ en ausencia y presencia de LiI (2 equiv) mostraron que el halogenuro de litio favorecía la forma enólica para el sistema cíclico de 6 eslabones **1aE(COOCH₃)**, pero la forma ceto para el sistema de 5 eslabones **1bC(COOEt)**.

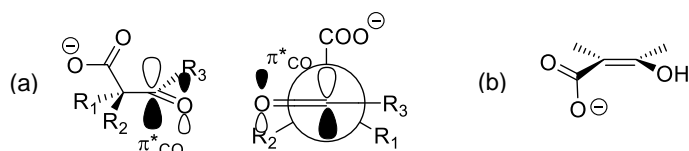
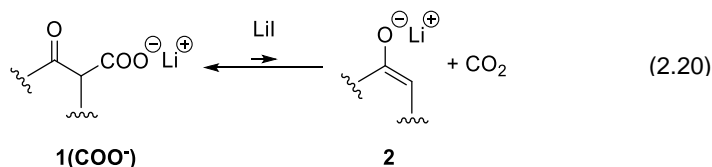


Figura 2.18. Conformación del β-cetocarboxilato en forma: a) Cetónica **1C(COO⁻)**. b) Enólica **1E(COO⁻)**.

Por otra parte, la coordinación del catión litio con los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo y carboxilato de la forma ceto del β -cetocarboxilato **1aC(COO⁻)** favorece la conformación que dispone los grupos carbonilo y carboxilato en el mismo plano. Esta conformación no es reactiva frente a la descarboxilación ya que ésta requiere una orientación perpendicular entre el enlace C-CO₂ y el grupo carbonilo para deslocalizar la carga negativa que se genera sobre el sustrato (Figura 2.18a). En el caso de que el sistema pueda adoptar esta conformación, la coordinación del catión litio con el grupo carbonilo facilitaría la descarboxilación ya que exalta el efecto electrón atractor del grupo carbonilo, en una organización similar a la propuesta para la descarboxilación de β -cetoácidos a través de un estado de transición cíclico.³³

En segundo lugar, las sales de litio probablemente disgregan las especies β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)**, minimizando las oportunidades de reacción ácido-base entre los aniones enolato **2** y β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** que conducen a la desproporción en el caso de que ocurra la descarboxilación. Es decir, los resultados parecen ajustarse a un equilibrio carboxilación/descarboxilación desplazado hacia el β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)**, donde la captura de CO₂ por el anión enolato **2** es mucho más rápida que la difusión de CO₂ desprendido al seno de la disolución (Ecuación 2.20). En estas condiciones, la desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** requiere un equilibrio de asociación intermolecular que disponga dos moléculas de sustrato en la esfera de coordinación del metal y permita que la transferencia de protón de una de ellas al enolato **2** generado en la descarboxilación de la otra supere la velocidad de recombinación del enolato **2** con CO₂.⁴⁶ Alternativamente, el proceso podría ser concertado, con transferencia de protón concomitante a la ruptura del enlace C-CO₂.⁵⁹

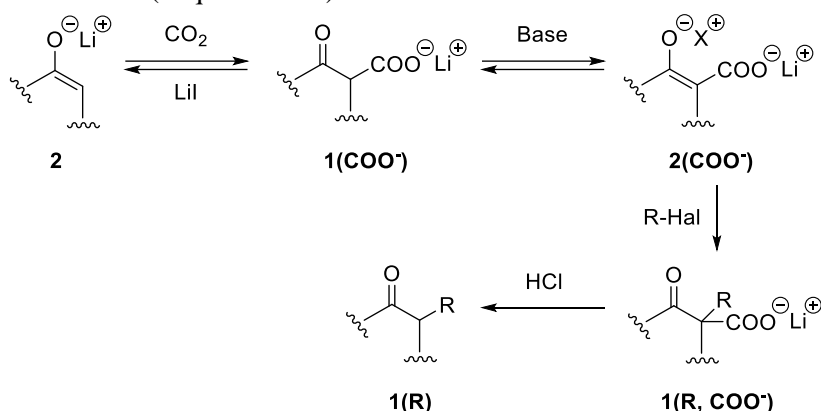


En tercer lugar, la introducción de sales de litio con aniones débilmente coordinantes en la disolución de β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** propicia la coordinación del grupo carboxilato con iones litios adicionales que estabilizan su carga negativa. El carácter oxofílico del catión litio y su pequeño tamaño

contribuye a deslocalizar la carga negativa del anión carboxilato y a incrementar la barrera de descarboxilación del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)**.

Finalmente, la mayor solubilidad del dianión **2(COO⁻)** en presencia de yoduro de litio podría favorecer la formación del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** por reacción de la cetona (**1**) y el dianión **2(COO⁻)** en presencia de CO₂. Este factor, sin embargo, no debe ser importante ya que el valor de pK_a del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** puede estimarse inferior al de la cetona (**1**), de manera que la desproporción está muy favorecida termodinámicamente. El origen de la estabilidad del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** en presencia de yoduro de litio parece de naturaleza cinética, probablemente asociado a un incremento en las barreras de activación de la transferencia de protón al enolato **2** generado en la descarboxilación y/o del paso de descarboxilación.

La estabilidad del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** en presencia de yoduro de litio y ausencia de CO₂ abre una nueva oportunidad para llevar a cabo la monoalquilación de enolatos **2** utilizando CO₂ como grupo protector ya que permite plantear la generación cuantitativa del dianión **2(COO⁻)** por adición de una base, y la reacción de éste con un halogenuro de alquilo seguida de descarboxilación (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Estrategia de formación del dianión por adición de base y posterior reacción con haluro de alquilo.

Este esquema no está exento de interrogantes que pueden comprometer su viabilidad. En primer lugar está la posición relativa del equilibrio ácido-base que genera el dianión **2(COO⁻)**, que dependerá de los valores de pK_a del β-cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** y del ácido conjugado de la base empleada en la desprotonación. En segundo lugar, la base presente en el medio de reacción

puede competir con el dianión $2(\text{COO}^-)$ en la reacción de alquilación. En tercer lugar, la estabilidad del β -cetocarboxilato de litio $1(\text{COO}^-)$ y del producto de la reacción $1(\text{R}, \text{COO}^-)$ puede verse comprometida en presencia de los nuevos componentes de la reacción. Finalmente, la solubilidad de las distintas especies intermedias puede interferir en los caminos de la reacción. En los siguientes apartados se describe la exploración de la viabilidad de estos procesos en la monoalquilación de enolatos utilizando CO_2 como grupo protector.

2.3.10 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases: diisopropilamiduro de litio (LDA)

El primer experimento de esta serie se llevó a cabo con diisopropilamiduro de litio (LDA) como base. El enolato de litio de ciclohexanona (2a) se trató durante 10 min con una disolución saturada de CO_2 en THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ que contenía 2 equivalentes de LiI. La suspensión se dejó calentar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo CO_2 , y entonces se burbujeó argón durante 40 min. La suspensión se enfrió de nuevo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y entonces se adicionó una disolución de LDA en THF (1 equiv) y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. El análisis por cromatografía de gases de una alícuota extraída 5 min después de la adición de LDA, tratada con TMSCl , mostró un pico al tiempo de retención de ciclohexanona (1a), que correspondería bien a la cetona 1a o al β -cetocarboxilato de litio $1\text{a}(\text{COO}^-)$, y un segundo pico correspondiente al dianión $3\text{a}(\text{COOTMS})$ sililado, en proporciones 12 % y 88 %, respectivamente (Figura 2.19b). Estos resultados señalaban una conversión prácticamente completa del β -cetocarboxilato de litio $1\text{a}(\text{COO}^-)$ en su correspondiente dianión $2\text{a}(\text{COO}^-)$. Sin embargo, tras 70 min el análisis mostró un retroceso en la conversión (66 %) y un pico menor correspondiente a diisopropilcarbamato de litio en cantidad de trazas (Figura 2.19c).

La mezcla de reacción se trató con bromuro de bencilo (1 equiv) y se mantuvo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2.5 h, a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2.5 h, y a temperatura ambiente durante 16 h. Los análisis por cromatografía de gases de alícuotas extraídas a las distintas temperaturas mostraron, como resultados significativos: *i) conversión completa de bromuro de bencilo en yoduro de bencilo, ii) reacción de alquilación muy lenta a bajas temperaturas, iii) progresivo incremento del pico correspondiente a ciclohexanona (1a) en el cromatograma de gases, iv) formación significativa de bencildiisopropilamina, y v) leve incidencia de polialquilación.* La mezcla de reacción se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, dando lugar a un incremento de bencildiisopropilamina y productos de polialquilación. La relación

ciclohexanona:2-bencilciclohexanona **1a:1a(Bz)** en la mezcla de reacción final fue de 21:73 (Ecuación 2.21). El cromatograma muestra la presencia del dianión **2a(COO⁻)** en la mezcla de reacción.

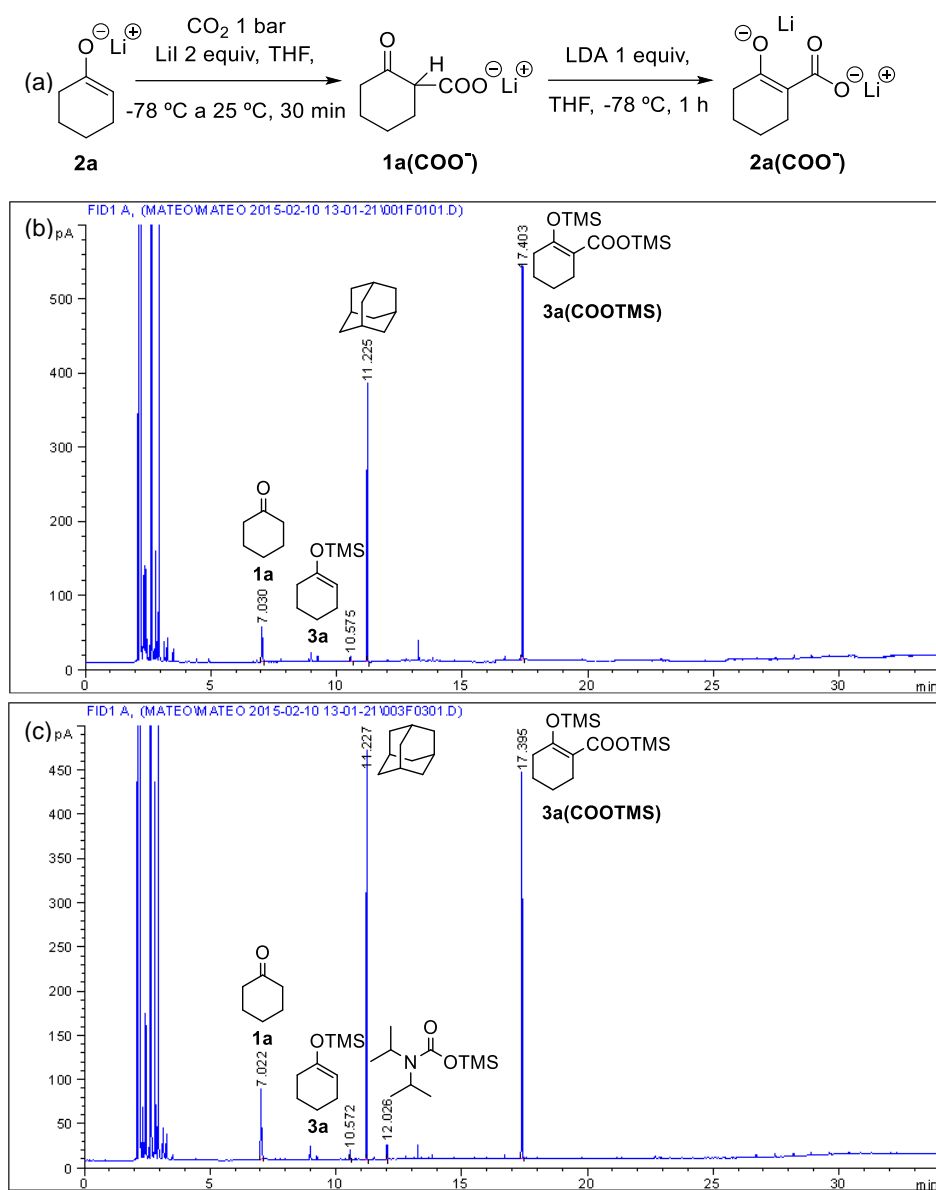
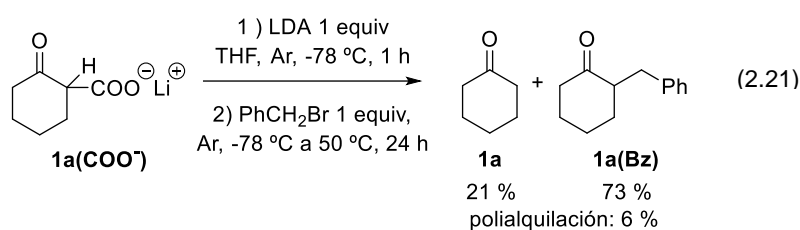


Figura 2.19. a) Síntesis del dianión **2a(COO⁻)** por adición de 1 equiv de LDA sobre el β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**. b) Cromatograma de la alícuota tratada con TMSCl extraída 5 min tras añadir LDA. c) Cromatograma de la alícuota tratada con TMSCl extraída 70 min tras añadir LDA.

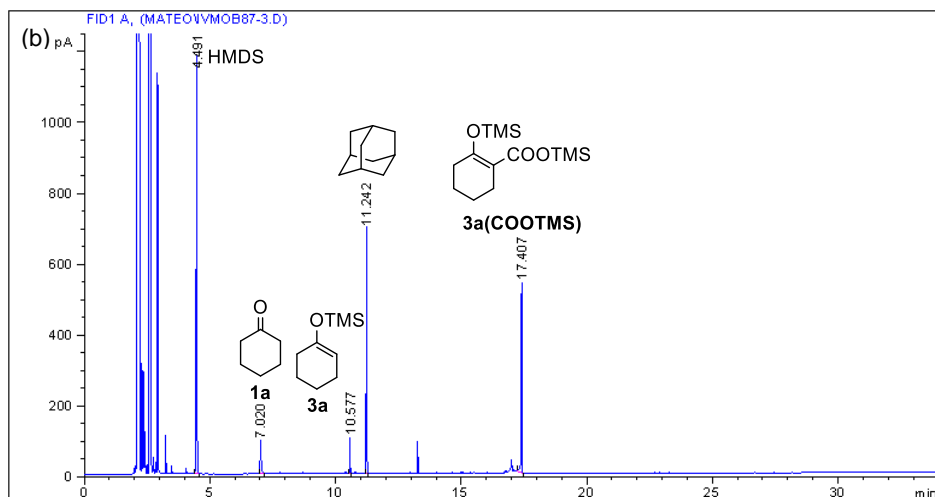
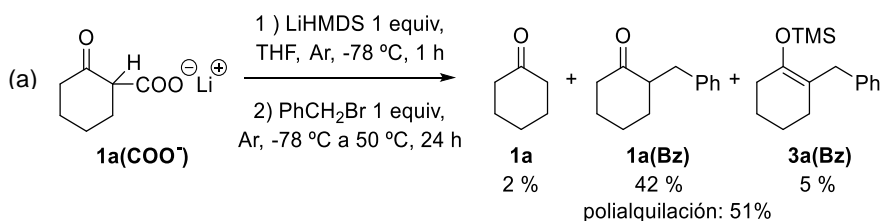
Estos resultados pusieron de manifiesto la interferencia de DIPA, formada en el paso de desprotonación del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** con LDA, en la reacción de alquilación del dianión **2a(COO⁻)**. La sal de amonio formada por alquilación de DIPA con yoduro de bencilo probablemente neutraliza el β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, reduciendo así la eficacia global de la reacción. La formación de productos de polialquilación sugiere, además, la incidencia de descarboxilación en estas reacciones, como confirma la observación de diisopropilcarbamato de litio como producto. Estas observaciones sugirieron el empleo de una base cuyo ácido conjugado muestre una nucleofilia más reducida que DIPA.



2.3.11 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases: bistrimetilsililamiduro de litio (LiHMDS)

La reacción de desprotonación del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** con la sal de litio de hexametildisilazano (LiHMDS) (1.2 equiv) se llevó a cabo en las mismas condiciones descritas para LDA, exceptuando la temperatura que, en este caso, fue de 0 °C. Al igual que en el caso anterior, la desprotonación del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** no fue cuantitativa (68 % a los 45 min) (Figura 2.20b), aun cuando se realizó con un ligero exceso de base. Tras adición de bromuro de bencilo (1 equiv) a -78 °C y 2 h de reacción a temperatura ambiente, el análisis de la mezcla mostró una conversión del 66 % para dar la correspondiente 2-bencilciclohexanona (**1a(Bz)**), con incidencia de productos de polialquilación. El aumento de la temperatura a 66 °C (temperatura de ebullición de THF) dio lugar a la formación de cantidades importantes de productos de polialquilación y, tras tratamiento con TMSCl, de 1-trimetilsililoxi-2-bencilciclohexeno (**3a(Bz)**) indicando la presencia de enolato litio **2a(Bz)** en la disolución (Figura 2.20c). En este caso no se observó competencia de la reacción de alquilación de hexametildisilazano (HMDS).

Estos resultados señalaron que LiHMDS no es una base adecuada para llevar a cabo la reacción proyectada, puesto que favorece la incidencia de productos de polialquilación. Esta observación sugiere que la presencia de HMDS facilita la descarboxilación de 1-bencil-2-oxociclohexanocarboxilato de litio (**1a(Bz, COO⁻)**) formado en la reacción de alquilación, como confirma la captura con TMSCl del enolato de litio de 2-bencilciclohexanona (**2a(Bz)**) intermedio, para dar 1-trimetilsililoxi-2-bencilciclohexeno (**3a(Bz)**). Estos procesos no son aún bien comprendidos e interfieren para desviar el curso previsto para la reacción. La reacción se ensayó también con hidruro de litio e hidruro de potasio, con objeto de evitar la presencia posterior del ácido conjugado de la base en el medio de reacción, sin embargo estos reactivos no fueron eficaces en la generación del dianión **2a(COO⁻)** probablemente por problemas de insolubilidad.



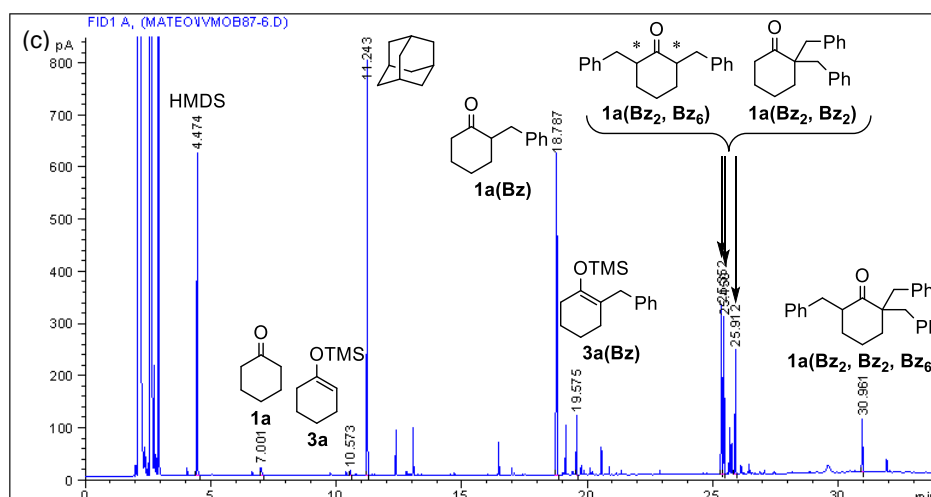


Figura 2.20. a) Síntesis del dianión $2a(\text{COO}^-)$ por adición de 1 equiv de LiHMDS sobre el β -cetocarboxilato de litio $1a(\text{COO}^-)$. b) Cromatograma de la alícuota tratada con TMSCl extraída a 0°C 45 min tras añadir LiHMDS. c) Cromatograma de la alícuota tratada con TMSCl extraída tras calentar a reflujo durante 15 h.

Estos resultados nos llevaron a ensayar bases neutras para la formación del dianión $2a(\text{COO}^-)$.

2.3.12 Reacción de β -cetocarboxilato de litio con bases neutras: diisopropilamina (DIPA), hexametildisilazano (HMDS) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU)

En una serie de experimentos iniciales, se examinó la reacción del β -cetocarboxilato de litio $1a(\text{COO}^-)$ con diisopropilamina (DIPA), hexametildisilazano (HMDS), etildiisopropilamina (DIPEA o base de Hünig), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (esponja de protones), y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), en presencia de LiI, y su evolución en ausencia de reactivos adicionales. La primera reacción de esta serie se llevó a cabo adicionando la base sobre una disolución de β -cetocarboxilato de litio $1a(\text{COO}^-)$ en THF bajo atmósfera de argón, preparada adicionando la disolución del enolato de litio $2a$ sobre una disolución saturada de CO_2 en THF a -78°C que contenía LiI (2 equiv), dejando calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, y eliminando CO_2 disuelto mediante corriente de argón. En todos los casos se observó la aparición de un sólido blanco. Los análisis por cromatografía de gases de alícuotas de la mezcla de reacción extraídas a distintos tiempos de reacción, y tratadas con TMSCl, mostraron la formación progresiva del correspondiente dianión

2a(COO⁻), observado como su correspondiente derivado doblemente sililado **3a(COOTMS)**, asociada a una disminución del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**. La concentración del dianión **2a(COO⁻)** aumentó hasta alcanzar un máximo para disminuir a continuación. En la Figura 2.21 se muestra la secuencia de cromatogramas obtenida para la reacción con HMDS. El comportamiento fue similar para DIPA, HMDS, DIPEA (base de Hünig), y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (esponja de protones), si bien HMDS no formó un precipitado, y la base de Hünig y la esponja de protones alcanzaron solamente un 31 y 63 % de dianión **2a(COO⁻)**, respectivamente. La reacción con 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) dio lugar a la formación del dianión en un 91 % tras 2.5 h, y su disminución fue notablemente más lenta que en los casos anteriores.

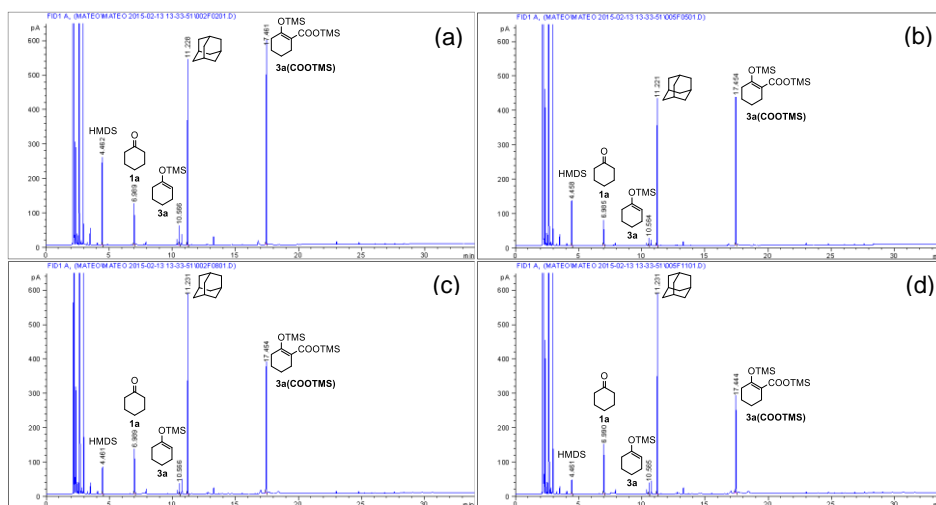


Figura 2.21. Reacción de **1a(COO⁻)** con HMDS a tiempos: a) 1 min. b) 40 min. c) 150 min. d) 280 min. Cromatogramas de alícuotas extraídas de la mezcla de reacción y tratadas con TMSCl.

Aunque el análisis por cromatografía de gases de las especies sililadas presentaba como inconveniente la imposibilidad de distinguir ciclohexanona (**1a**) del correspondiente β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, los resultados eran indicativos de la desproporción del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** que tiene lugar en presencia de LiI en este caso. Con objeto de verificar la incidencia de desproporción en estas condiciones la reacción del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** con HMDS se llevó a cabo en THF-*d*₈ en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se trató con TMSCl (1.5 equiv) tras 3.5 h a temperatura ambiente (Figura 2.22a), y se analizó por RMN (Figura 2.22b). Este experimento

se llevó a cabo con HMDS puesto que esta base no daba lugar a sólidos precipitados, ni interfería en el espectro RMN de especies derivadas de ciclohexanona (**1a**) presentes en el medio de reacción.

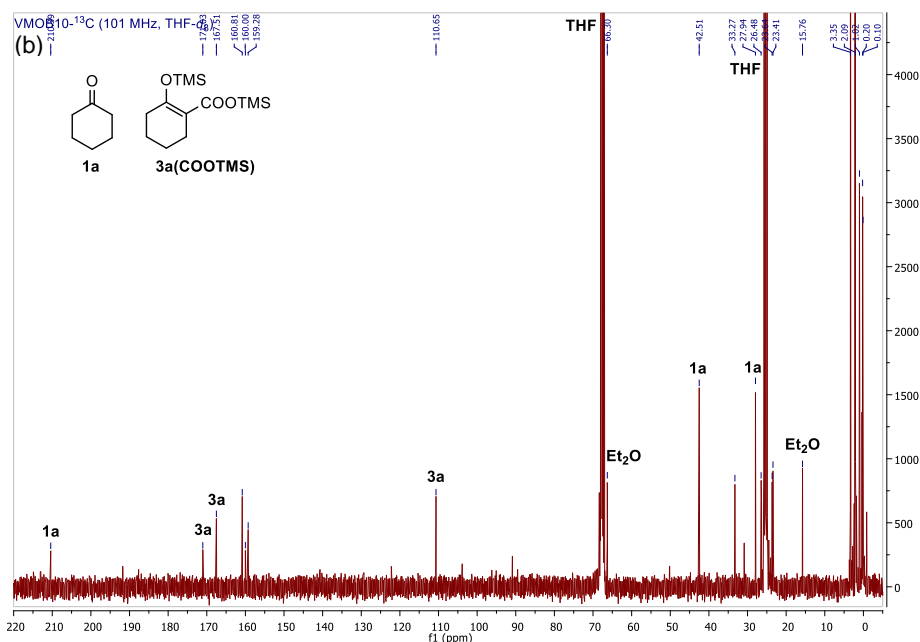
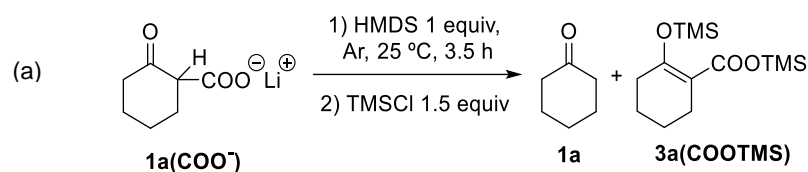
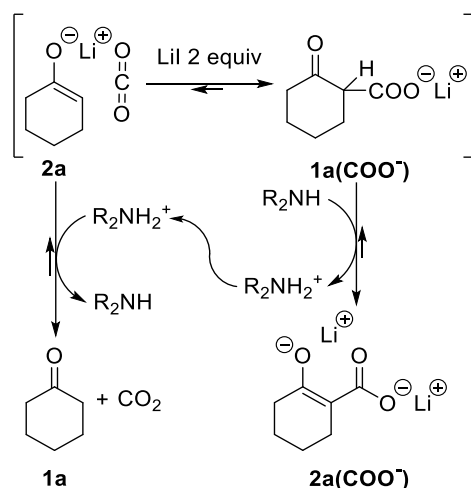


Figura 2.22. a) Captura con TMSCl de la especie generada en el equilibrio ácido-base entre HMDS y el β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**. b) RMN-¹³C (101 MHz) del crudo de reacción tratado con TMSCl 3.5 h tras añadir HMDS en THF-*d*₈.

El espectro de RMN de la mezcla de reacción (Figura 2.22) mostró la presencia en disolución de ciclohexanona (**1a**) y 2-trimetilsiloxiciclohexanocarboxilato de trimetilsililo (**3a(COOTMS)**), en relación 1:1 aproximadamente. Las señales alrededor de 160 ppm corresponden a productos de carboxilación lábiles derivados de HMDS, los cuales no se revelan en cromatografía de gases.

Estos resultados muestran que la reacción ácido-base entre la amina y el β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** para formar el correspondiente dianión **2a(COO⁻)**, provoca la desproporción del β -cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**

presente en la disolución, aun en presencia de LiI. Esta reacción indeseada se puede atribuir a la reacción de la sal de amonio formada en la desprotonación inicial con el β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) residual presente en el medio de reacción (Esquema 2.19). Es decir, la amina actúa transfiriendo el protón de una molécula a otra. Esta observación indica que la presencia de LiI no impide el equilibrio carboxilación/des-carboxilación del β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻). Alternativamente, si se considera que la descarboxilación de **1a**(COO⁻) es concertada con la transferencia de protón, los resultados pondrían en evidencia que la sal de amonio es un ácido más eficaz que el correspondiente β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻).



Esquema 2.19. Hipótesis de catálisis de desproporción de **1a**(COO⁻) por aminas.

Teniendo en cuenta estas observaciones, DBU parece ser una base adecuada para llevar a cabo la desprotonación del β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) ya que, como se ha mencionado anteriormente, el equilibrio de desprotonación de **1a**(COO⁻) está desplazado hacia el dianión **2a**(COO⁻), y éste permanece estable durante períodos más prolongados. La menor incidencia de la desproporción en estas condiciones, en relación con la reacción de DIPA y HMDS, probablemente se deba a la mayor basicidad de la amina y a la menor solubilidad de la sal de amonio, que inhiben la destrucción del β-cetocarboxilato de litio **1a**(COO⁻) en disolución (Esquema 2.19). Además, DBU es una base terciaria, que no reacciona con CO₂ para formar carbamatos que pudieran interferir en el curso de la reacción, y su reactividad frente a halogenuros de alquilo es reducida.

La información obtenida en estos experimentos permitió optimizar la reacción de monoalquilación de β -cetocarboxilatos de litio **1(COO⁻)**. Los resultados se describen en el siguiente apartado.

2.3.13 Monoalquilación de β -cetocarboxilatos de litio **1(COO⁻)**

Las reacciones de alquilación de β -cetocarboxilatos de litio **1(COO⁻)** derivados de ciclohexanona (**1a**), ciclopentanona (**1b**), acetofenona (**1c**) y pinacolona (**1d**), con yodometano, bromuro de bencilo y bromuro de alilo, se optimizaron variando la naturaleza de la base, la cantidad de LiI y la concentración. Las reacciones se llevaron a cabo adicionando la base sobre una disolución de β -cetocarboxilato de litio **1(COO⁻)** y LiI en THF, preparada como se ha descrito anteriormente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón (Ecuación 2.22). Tras adicionar el halogenuro de alquilo, se monitorizó el avance de la reacción analizando alícuotas extraídas a distintos tiempos. Una vez completada la reacción, la última alícuota se trató con ácido clorhídrico concentrado. Los resultados se muestran en la Tabla 2.3.

Los resultados recogidos en la Tabla 2.3 muestran la viabilidad de la reacción de monoalquilación de enolatos utilizando CO₂ como grupo protector y bases neutras en presencia de LiI. La reacción requiere una cantidad equimolar de reactivo de alquilación y es muy selectiva. Temperaturas de reacción inferiores a 0 °C ralentizaron notablemente la reacción de alquilación del dianión **2a(COO⁻)**. La incidencia de desproporción del β -cetocarboxilato intermedio **1a(COO⁻)** catalizada por la base impide la conversión cuantitativa del enolato de partida, dejando la cetona de partida como subproducto. Las condiciones de reacción en cada caso tienen su origen en la compleja reactividad de los β -cetocarboxilatos de litio **1a(COO⁻)** y su fuerte dependencia de la estructura del sustrato y de las condiciones de reacción. En los párrafos siguientes se discuten las condiciones de reacción para cada uno de los sustratos que se muestran en la Tabla 2.3 así como algunas observaciones adicionales realizadas durante el proceso de optimización de las reacciones.


Tabla 2.3. Monoalquilación β-cetocarboxilatos de litio **1(COO⁻)**.^a

Exp.	Cetona	LiI (eq.)	Base (eq.)	R-Hal	Distribución de productos (%) ^b				
					1	Monoalquilación 1(R)			
1		1a	2.0	DBU 1.2	CH ₃ I ^c	16		1a(CH₃)	84
2		1a	2.0	DBU 1.2	PhCH ₂ Br	20		1a(Bz)	80
3		1a	2.0	DBU 1.2	CH ₂ =CHBr	18		1a(C₃H₅)	82
4		1b	5.0 ^d	DIPA 1.2	CH ₃ I ^c	7		1b(CH₃)	93
5		1b	5.0 ^d	DIPA 1.2	PhCH ₂ Br	5		1b(Bz)	95
6		1b	5.0 ^d	DIPA 1.2	CH ₂ =CHBr	13		1b(C₃H₅)	87
7		1c	1.0	DIPA 1.2	CH ₃ I ^c	28		1c(CH₃)	72
8		1c	1.0	DIPA 1.2	PhCH ₂ Br	19		1c(Bz)	81
9		1c	1.0	DIPA 1.2	CH ₂ =CHBr	17		1c(C₃H₅)	83
10		1d	2.0	DBU 1.2	CH ₃ I ^c	15		1d(CH₃)	85
11		1d	2.0	DBU 1.2	PhCH ₂ Br	7		1d(Bz)	93
12		1d	2.0	DBU 1.2	CH ₂ =CHBr	7		1d(C₃H₅)	93

^a Reacciones llevadas a cabo con $[1(\text{COO}^-)] = 0.2 \text{ M}$ en THF y 1 equiv de halogenuro de alquilo durante 15 h bajo atmósfera de Ar. ^b Resultados obtenidos del análisis por CG de alícuotas tratadas con TMSCl; los valores no están corregidos para la respuesta de cada producto. ^c Dada la alta volatilidad de CH₃I se adicionaron 4 equiv. ^d Reacciones llevadas a cabo con $[1(\text{COO}^-)] = 0.16 \text{ M}$ en THF debido a la insolubilidad de LiI.

2.3.13.1 2-Oxociclohexano-1-carboxilato de litio ($1a(COO^-)$)

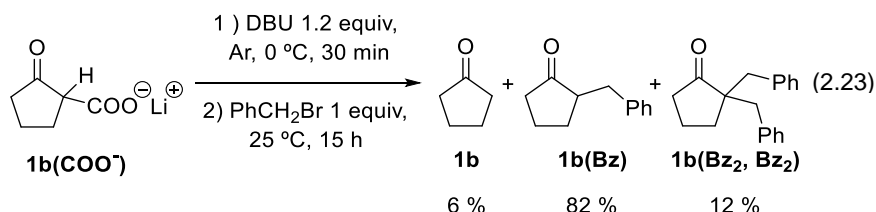
Puesto que ciclohexanona (**1a**) ha sido el sustrato modelo para el estudio realizado sobre estas reacciones, las condiciones de reacción se ajustan a los aspectos discutidos hasta el momento, excepto la cantidad de LiI utilizada (2 equiv). La selección de estas condiciones fue debida a dos factores principales. Los primeros experimentos con 1 equivalente de LiI con bromuro de bencilo como reactivo de alquilación, mostraron que la primera reacción que tenía lugar era la sustitución nucleofílica para dar yoduro de bencilo, que procedía cuantitativamente. Esta reacción, que favorece la reacción de alquilación al generar un halogenuro de alquilo más reactivo, intercambia LiI por LiBr en la disolución. La menor solubilidad de LiBr en THF podría provocar su precipitación y reducir la concentración de sales de litio en el medio de reacción, si bien la presencia de carboxilatos de litio en la disolución probablemente la impidan.

En segundo lugar, la desprotonación del β -cetocarboxilato de litio $1a(COO^-)$ con DBU provoca la precipitación de un sólido, cuyo análisis por RMN tras centrifugación de la mezcla de reacción mostró la presencia de DBU como único material orgánico. En consecuencia, la formación del dianión $2a(COO^-)$ con DBU para dar la sal de amonio como yoduro ($DBUH^+ I^-$) provoca un intercambio iónico que podría favorecer la desproporción de $1a(COO^-)$. La reacción de desprotonación se examinó en presencia de cantidades de LiI superiores a 1 equivalente con objeto de optimizar el eventual impacto de este intercambio iónico sobre la estabilidad del β -cetocarboxilato de litio $1a(COO^-)$. Las reacciones de desprotonación en presencia de 2 a 4 equivalentes de LiI se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, y se analizaron alícuotas extraídas a distintos tiempos de reacción. Los resultados mostraron que *LiI en exceso ralentiza la formación del dianión $2a(COO^-)$* , probablemente debido a la complejación de DBU con el ion metálico, que compite con la abstracción de protón del β -cetocarboxilato de litio $1a(COO^-)$. Experimentos de control mostraron que la adición de LiI (1 equiv) sobre una disolución 1.0 M de DBU en THF da lugar a un precipitado que se atribuyó al complejo de $[DBU \cdot Li]^+ I^-$. La adición de cantidades de LiI superiores a 2 equivalentes sobre esta suspensión provoca la progresiva solubilización de este complejo. La adición de yodometano (4 equiv) sobre estas disoluciones condujo, sin embargo, a la formación del producto de alquilación $1a(CH_3)$, si bien con rendimientos más bajos que en las condiciones optimizadas. Es decir, *la reacción ácido-base de*

Lewis entre DBU y el ion litio no impide la formación del dianión **2a(COO⁻)** ni su alquilación, aunque ralentiza ambas. No obstante, la solubilidad incrementada de la sal de amonio en estas condiciones facilita la desproporción del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)** presente en la disolución. Puesto que la presencia de LiI es un factor crítico para la estabilidad del β-cetocarboxilato de litio **1a(COO⁻)**, la reacción del enolato de litio derivado de ciclohexanona (**2a**) se llevó a cabo con 2 equivalentes de LiI.

2.3.13.2 2-Oxociclopentano-1-carboxilato de litio (**1b(COO⁻)**)

La reacción de 2-oxociclopentanocarboxilato de litio (**1b(COO⁻)**) con DBU como base y bromuro de bencilo como reactivo de alquilación bajo las condiciones de reacción establecidas para el derivado de ciclohexanona (**2a**) dio lugar a 2-bencilciclopentanona (**1b(Bz)**) (82 %) junto con 2,2-dibencilciclopentanona **1b(Bz₂, Bz₂)** (12 %) como único producto de polialquilación (Ecuación 2.23).



Estos resultados están relacionados con los observados en la reacción en ausencia de LiI (Entrada 5, Tabla 2.1) e ilustran la sensibilidad de estas reacciones a la estructura del sustrato. Efectivamente, en estas condiciones la conversión de **1b(COO⁻)** alcanzó un 70 %, dando un 2 % de productos de polialquilación, distribuidos en este caso como tres producto de m/z = 264 correspondiente a 2,2-dibencilciclopentanona (**1b(Bz₂, Bz₂)**) y los dos diastereómeros de 2,6-dibencilciclopentanona (**1b(Bz₂, Bz₆)**). Estas observaciones revelan que la velocidad de descarboxilación del producto de alquilación del β-cetocarboxilato de litio derivado de ciclohexanona **1b(R, COO⁻)** es mayor que la correspondiente del derivado de ciclohexanona (**1a(R, COO⁻)**). Esta diferencia puede atribuirse a la distinta geometría de estos sustratos, que determina los equilibrios conformacionales, ceto-enólico, su velocidad de interconversión, la orientación y el impacto estérico de los sustituyentes en cada una de ellas (Figura 2.23).

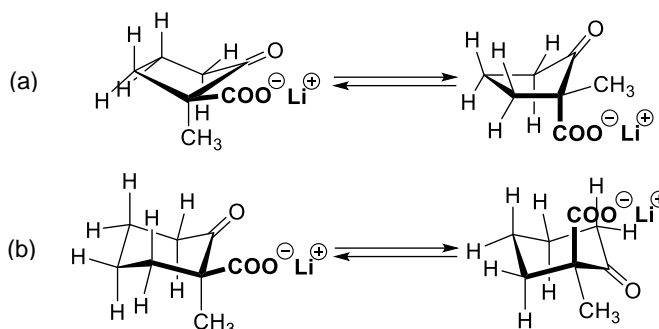


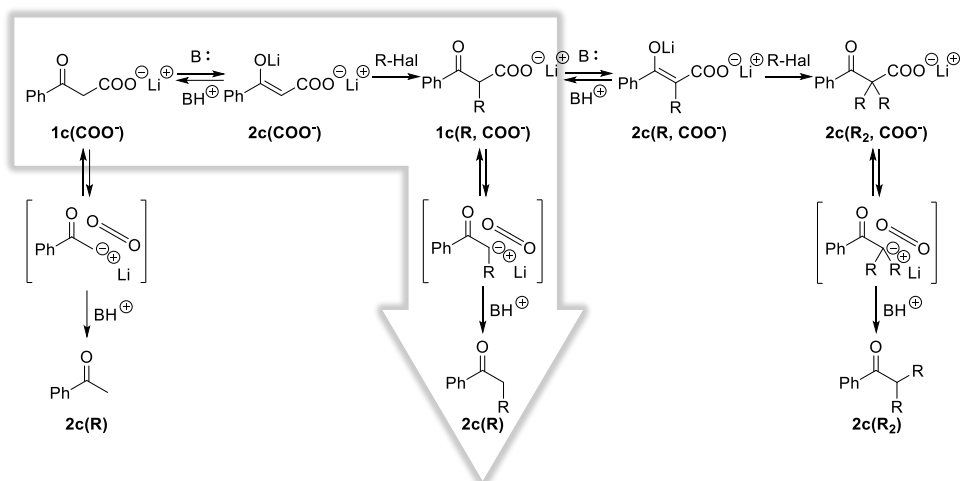
Figura 2.23. Equilibrios conformacionales: a) 1-Metil-2-oxociclopentanocarboxilato de litio (**1b**(CH₃, COO⁻)). b) 1-Metil-2-oxociclohexanocarboxilato de litio (**1a**(CH₃, COO⁻)).

La captura del enolato de litio derivado de 2-bencilciclopentanona (**2b**(Bz)) generado en la descarboxilación por la sal de amonio de DBU no es efectiva en estas condiciones que, de acuerdo con las observaciones descritas anteriormente, favorecen la precipitación de la sal de amonio y reducen su concentración en disolución. En estas circunstancias, y dado que no es posible controlar la descarboxilación del producto, la obtención selectiva del producto de monoalquilación del enolato de litio derivado de ciclopentanona (**2b**) requiere una captura eficaz del enolato derivado del producto de alquilación **2b**(R) con la sal de amonio. Anteriormente se ha mencionado que la presencia de un exceso de LiI solubiliza la sal de amonio en el medio de reacción, particularmente si se trata de DIPA, aunque estas condiciones ralentizan la reacción de transferencia de protón. Afortunadamente, la coordinación de la amina con LiI en exceso en el medio de reacción también inhibe la reacción de la amina con el reactivo de alquilación. Así, la monoalquilación selectiva del enolato de litio derivado de ciclopentanona (**2b**) pudo llevarse a cabo satisfactoriamente en presencia de 5 equivalentes de LiI empleando DIPA como base. La dilución fue consecuencia del empleo de un exceso de LiI en este caso.

2.3.13.3 3-Fenil-3-oxopropanoato de litio (**1c**(COO⁻))

Este sustrato proporciona como dificultad adicional la presencia de un enlace C-H en la posición C₂ del producto de alquilación **1c**(R, COO⁻) derivado del β -cetocarboxilato de litio **1c**(COO⁻). Por lo tanto, el producto es susceptible de desproporción y desprotonación en competencia con el β -cetocarboxilato de litio de partida **1c**(COO⁻), reacciones que reducen la selectividad de la transformación global.

La reacción de carboxilación del enolato de litio **2c** en ausencia de LiI (Tabla 2.1) dio lugar a una relación acetofenona:propiofenona (**1c**):(**1c**(CH₃)) 34:64 junto con un 2% del producto de polialquilación (Entrada 7, Tabla 2.1). Este resultado puede atribuirse a procesos de desproporción del primer producto de alquilación **1c**(CH₃, COO⁻), que genera el correspondiente dianión **2c**(CH₃, COO⁻), susceptible de alquilación. Alternativamente, la incidencia de polialquilación podría ser indicativa de la descarboxilación rápida del β-cetocarboxilato de litio **1c**(CH₃, COO⁻), aunque los factores geométricos y conformacionales no son en este caso tan claros como en el caso del derivado **1b**(CH₃, COO⁻). Los procesos implicados se muestran en el Esquema 2.20.



Esquema 2.20. Procesos implicados en la reacción de alquilación con 3-fenil-3-oxopropanoato de litio (**1c**(COO⁻)).

Los ensayos realizados para controlar el camino de reacción en este caso llevaron a ajustar las condiciones atendiendo a los siguientes aspectos. En primer lugar, la cantidad de LiI debe ser la justa para controlar la desproporción de **1c**(COO⁻) cuando se elimina CO₂ disuelto en el medio de reacción. Como se ha mencionado anteriormente, la reducción de la cantidad de LiI facilita la formación del dianión **2c**(COO⁻), la reacción de alquilación, y la precipitación de la sal de amonio, favoreciendo así la formación rápida del producto de alquilación primario **1c**(R, COO⁻) e inhibiendo la desproporción catalizada que genera base libre en el medio de reacción susceptible de desprotonar el producto **1c**(R, COO⁻). Por otra parte, el control de la eventual descarboxilación de los productos requiere el uso de DIPA como base. Estas condiciones permitieron

eliminar la incidencia de polialquilación y alcanzar rendimientos del 72-83 % del producto de monoalquilación **1c(R)** (Entradas 7-9, Tabla 2.3).

2.3.13.4 4,4-Dimetil-3-oxopentanoato de litio (**1d(COO⁻)**)

La reacción del enolato de litio derivado de pinacolona (**2d**) es otro ejemplo del impacto de la estructura del sustrato sobre el curso de estas reacciones. Efectivamente, aun cuando el producto de alquilación **1d(R, COO⁻)** en este caso dispone de un enlace C-H ionizable en posición C₂, al igual que en el caso anterior, la presencia del grupo *terc*-butilo dificulta reacciones posteriores del producto de monoalquilación **1d(R, COO⁻)** bien dificultando la aproximación de la base o bien forzando una conformación no reactiva, que desvía el enlace C-H del ángulo de 90° con el plano del carbonilo (Figura 2.24). Así, la reacción procede muy favorablemente en las condiciones establecidas para los derivados de ciclohexanona (**1a**).



Figura 2.24. Proyección de Newman: a) 3-Fenil-2-metil-3-oxopropanoato de litio (**1c(CH₃, COO⁻)**). b) 2,4,4-Trimetil-3-oxopentanoato de litio (**1d(CH₃, COO⁻)**).

2.4 Conclusiones y perspectivas

El estudio descrito en este capítulo planteaba inicialmente la exploración de la alquilación descarboxilativa como vía para llevar a cabo la monoalquilación selectiva de enolatos, utilizando CO₂ como máscara para controlar la reactividad del enolato. Este modelo de reactividad inspirada en los procesos biosintéticos de creación de enlaces C-C en la posición α de un grupo carbonilo, se ha aplicado extensamente en reacciones aldólicas y de protonación enantioselectiva, pero era desconocido para las reacciones de alquilación. El trabajo de investigación descrito en los apartados anteriores ha puesto de manifiesto la viabilidad de la propuesta y las vías de reacción implicadas, que no son las mismas que operan en las reacciones descarboxilativas. En los siguientes puntos se resumen los hallazgos más significativos del estudio recogido en esta memoria.

- 1) Los β -cetocarboxilatos de litio en THF desproporcionan rápidamente a baja temperatura para dar su enolato y cetona.

- 2) Los β-cetocarboxilatos de litio en THF son indefinidamente estables en presencia de sales de litio.
- 3) Las aminas terciarias catalizan la desproporción de los β-cetocarboxilatos de litio, incluso en presencia de sales de litio.
- 4) Los β-cetocarboxilatos de litio en THF y en presencia de sales de litio, reaccionan con aminas terciarias y reactivos de alquilación para dar selectivamente el producto de monoalquilación del enolato de partida tras tratamiento con ácido acuoso. La reacción exige el control de la desproporción de los β-cetocarboxilatos de litio de partida e intermedios y la descarboxilación del producto. El proceso global da lugar a la monoalquilación selectiva de enolatos de litio derivados de cetonas.

El estudio en su conjunto revela la singular reactividad de los β-cetocarboxilatos de litio en medio no acuoso, y aporta información relevante para la aplicación en síntesis de estos intermedios y la comprensión de las reacciones implicadas en procesos biosintéticos. El estudio deja abiertas algunas cuestiones de índole mecanística, como: i) la naturaleza concertada o por pasos de la protonación descarboxilativa de los β-cetocarboxilatos; ii) la tendencia a la descarboxilación de los β-cetocarboxilatos intermedios en función de su estructura, contraión, equilibrio ceto-enólico, o estado de agregación; y iii) el origen de las reacciones de polialquilación observadas en presencia de HMDS.

2.5 Bibliografía

1. a) Horizon 2020, European Commission. The EU Framework Programme for Research and Innovation. Disponible en <<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>> [09/08/2015]. b) Climate Action, Environment, Resource Efficiency and Raw Materials. Disponible en <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/climate-action-environment-resource-efficiency-and-raw-materials>> [09/08/2015]. c) Secure, Clean and Efficient Energy. Disponible en <<http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/secure-clean-and-efficient-energy>> [09/08/2015]. d) Research in Production. Disponible en <http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/production_en.html> [09/08/2015].
2. a) M. Mikkelsen, M. Jørgensen, F. C. Krebs, *Energy Environ. Sci.* **2010**, 3, 43. b) T. Sakakura, J. C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2365. c) A. Goepfert, M. Czaun, J. P. Jones, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 7995.
3. a) T. Kametani, S. Takano, S. Hibino, M. Takeshita, *Synthesis* **1972**, 475. b) E. M. Beccalli, F. Clerici, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11675. c) E. Nomura, A. Hosoda, H. Mori, H. Taniguchi, *Green Chem.* **2005**, 7, 863. d) V. Kumar, A. Sharma, A. Sharma, A. K. Sinha,

- Tetrahedron* **2007**, *63*, 7640. e) A. Sharma, R. Kumar, N. Sharma, V. Kumar, A. K. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2910. f) R. Bernini, E. Mincione, M. Barontini, G. Provenzano, L. Setti, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9663. g) G. B. Jones, B. J. Chapman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5558. h) D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939. i) K. Okada, K. Okubo, M. Oda, *J. Photochem. Photobiol. A* **1991**, *57*, 265. j) G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 237.
4. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, "Chapter 26: Alkylation of Enolates" en "Organic Chemistry", 1st Ed., Oxford University Press, Manchester (UK), 2000, p. 663-688.
 5. R. B. Silverman, "Chapter 7: Carboxylations" en "The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reactions" Academic Press, San Diego (California), 2000, p. 289.
 6. G. Bottaccio, G. P. Chiusoli, *Chem. Commun.* **1966**, 618.
 7. A. S. Lindsey, H. Jeskey, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 583.
 8. E. J. Corey, R. H. K. Chen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4086.
 9. a) H. Mori, H. Yamamoto, T. Kwan, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2440. b) H. Mori, K. Mineta, T. Kwan, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3002. c) H. Mori, M. Okubo, Y. Oke, N. Noguchi, M. Fukuda, M. Ishihara, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2200.
 10. T. Ito, Y. Takami, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1035.
 11. Y. Hirai, T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3062.
 12. K. K. Heng, R. A. J. Smith, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 425.
 13. M. Kunert, M. Bräuer, O. Klobes, H. Görls, E. Dinjus, E. Anders, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *8*, 1803.
 14. a) Y. Otsuji, M. Arakawa, N. Matsumura, E. Haruki, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1193. b) K. Chiba, H. Tagaya, M. Karasu, T. Ono, M. Kugiya, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 39. c) K. Chiba, H. Tagaya, M. Karasu, T. Ono, K. Hashimoto, Y. Moriwaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 966. d) K. Chiba, H. Tagaya, M. Karasu, T. Ono, M. Saito, A. Ashikagaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3738.
 15. H. Hogeveen, W. M. P. B. Menge, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2767.
 16. a) E. Haruki, M. Arakawa, N. Matsumura, Y. Otsuji, E. Imoto, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 427. b) H. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 435.
 17. a) B. J. Flowers, R. Gautreau-Service, P. G. Jessop, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2947. b) E. J. Beckmana, P. Munshi, *Green Chem.* **2011**, *13*, 376.
 18. E. R. Perez, R. H. A. Santos, M. T. P. Gambardella, L. G. M. de Macedo, U. P. Rodrigues-Filho, J. C. Launay, D. W. Franco, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8005.
 19. D. J. Heldebrant, P. G. Jessop, C. A. Thomas, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5335.
 20. S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989.
 21. R. E. Tirpak, R. S. Olsen, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4877.
 22. a) M. Stiles, H. L. Finkbeiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 505. b) M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2598.
 23. N. Matsumura, T. Ohba, S. Yoneda, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 317.
 24. J. D. Holbrey, W. M. Reichert, I. Tkatchenko, E. Bouajila, O. Walter, I. Tommasi, R. D. Rogers, *Chem. Commun.* **2003**, 28.
 25. H. A. Duong, T. N. Tekavec, A. M. Arif, J. Louie, *Chem. Commun.* **2004**, 112.
 26. a) I. Tommasi, F. Sorrentino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2141. b) I. Tommasi, F. Sorrentino, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6453. c) I. Tommasi, F. Sorrentino, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 104. d) B. R. Van Ausdall, N. F. Poth, V. A. Kincaid, A. M. Arif, J. Louie, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8413.
 27. L. Pollack, *Hofmeisters Beiträge* **1907**, *10*, 234.
 28. F. H. Verhoek, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 186.
 29. K. J. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **1947**, *1*, 437.
 30. E. T. Urbansky, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3233.
 31. C. K. Sauers, W. P. Jencks, S. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5546.

32. a) K. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 240. b) B. R. Brown, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1951**, *5*, 131.
33. a) F. H. Westheimer, W. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3283. b) R. G. Button, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 557.
34. C. L. Huang, C. C. Wu, M. H. Lien, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7867.
35. J. P. Ferris, N. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3522.
36. T. S. Straub, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8881.
37. a) M. H. O'Leary, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 450. b) D. Sicinska, P. Paneth, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 2708.
38. G. A. Hall Jr., E. S. Hanrahan, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 2402.
39. a) J. Crosby, R. Stone, G. E. Lienhard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2891. b) J. Crosby, G. E. Lienhard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5707.
40. A. Häußermann, F. Rominger, B. F. Straub, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14174.
41. a) D. S. Kemp, K. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2553. b) M. L. Casey, D. S. Kemp, K. G. Paul, D. D. Cox, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2294. c) D. S. Kemp, K. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7305. d) D. S. Kemp, D. D. Cox, K. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7312.
42. a) C. Lewis, T. Krämer, S. Robinson, D. Hilvert, *Science* **1991**, *253*, 1019. b) C. Lewis, P. Paneth, M. H. O'Leary, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1410.
43. J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8600.
44. a) R. Kluger, K. Tittmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1797. b) R. Kluger, S. O. C. Mundle, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2010**, *44*, 357. b) R. Kluger, G. W. Howe, S. O. C. Mundle, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2013**, *47*, 85.
45. Q. Hu, R. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14858.
46. a) Q. Hu, R. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12242. b) R. Kluger, G. Ikeda, Q. Hu, P. Cao, J. Drewry, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15856.
47. D. T. Major, J. Gao, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 949.
48. I. S. Longmuir, R. E. Forster, C. Y. Woo, *Nature* **1966**, *209*, 393.
49. a) M. M. Cox, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5956. b) M. M. Cox, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 572. c) A. Hopkins, N. Bourne, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3358.
50. M. Roca, J. L. Pascual-Ahuir, I. Tuñón *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10509.
51. a) S. Chakraborty, N. Nemeria, A. Yep, M. J. McLeish, G. L. Kenyon, F. Jordan, *Biochemistry* **2008**, *47*, 3800. b) S. Xu, W. Li, J. Zhu, R. Wang, Z. Li, G. Xu, J. Ding, *Cell Res.* **2013**, *23*, 1296.
52. a) G. W. Howe, M. Bielecki, R. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20621. b) G. W. Howe, R. Kluger, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10972.
53. R. J. Heath, C. O. Rock, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 581.
54. a) N. Blaquiere, D. G. Shore, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6190. b) K. C. Fortner, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032.
55. S. P. Bew, G. R. Stephenson, J. Rouden, L. A. Martínez-Lozano, J. Seylani, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3805.
56. H. Brunner, P. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2119.
57. a) H. Brunner, M. A. Baur, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2854. b) J. Martin, M. C. Lasne, J. C. Plaquevent, L. Duhamel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7181. c) L. M. A. Rogers, J. Rouden, L. Lecomte, M. C. Lasne, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3047. d) T. Seitz, J. Baudoux, H. Bekolo, D. Cahard, J. C. Plaquevent, M. C. Lasne, J. Rouden, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6155.
58. M. Amere, M. C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621.
59. M. Drees, L. Kleiber, M. Weimer, T. Strassner, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2405.
60. A. Sengupta, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10525.
61. T. Tsuda, Y. Chujo, S. Takahashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 498.
62. M. B. Smith, "10-67 Alkylation at a Carbon Bearing an Active Hydrogen" en "March's Advanced Organic Chemistry", 7th Ed., John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2013.

63. a) E. S. Hand, S. C. Johnson, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1348. b) H. Finkbeiner, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3414. c) H. L. Finkbeiner, M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 616.
64. a) S. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 394. b) Y. Pan, C. H. Tan, *Synthesis* **2011**, *13*, 2044. c) J. Blanchet, J. Baudoux, M. Amere, M. C. Lasne, J. Rouden, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5493. d) Z. L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2745.
65. a) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349. b) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368.
66. a) J. Kenyon, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3407. b) J. Kenyon, W. A. Ross, *J. Chem. Soc.* **1952**, 2307. c) L. Verbit, T. R. Halvert, R. B. Patterson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1649. d) C. Eskenazi, J. F. Nicoud, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 995.
67. a) O. Toussaint, P. Capdeville, M. Maumy, *Synthesis* **1986**, 1029. b) O. Toussaint, P. Capdeville, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539.
68. a) D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, B. Khandelwal, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 531. b) D. J. Darensbourg, M. W. Holtcamp, B. Khandelwal, K. K. Klausmeier, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2389. c) H. Brunner, J. Müller, J. Spitzer, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 845. d) F. Hènin, J. Muzart, M. Nedjima, H. Rau, *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 1181.
69. G. Lalic, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2852.
70. a) D. Magdziak, H. M. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284. b) S. Orlandi, M. Benaglia, F. Cozzi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1747.
71. a) K. Rohr, R. Mahrwald, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1878. b) H. Y. Bae, J. H. Sim, J. W. Lee, B. List, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12143.
72. a) N. Hara, S. Nakamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2976. b) F. Zhong, W. Yao, X. Dou, Y. Lu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4018. c) Z. Duan, J. Han, P. Qian, Z. Zhang, Y. Wang, Y. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6456.
73. a) Y. Zheng, H. Y. Xiong, J. Nie, M. Q. Hua, J. A. Ma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4308. b) X. J. Li, H. Y. Xiong, M. Q. Hua, J. Nie, Y. Zheng, J. A. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2117.
74. a) A. Ricci, D. Pettersen, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, R. P. Herrera, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1037. b) J. Banchet, P. Lefebvre, R. Legay, M. A. Lasne, J. Rouden, *Green. Chem.* **2010**, *12*, 252. c) Y. Pan, C. W. Kee, Z. Jiang, T. Ma, Y. Zhao, Y. Yang, H. Xue, C. H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8363. d) C. Jiang, F. Zhong, Y. Lu, Beilstein *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1279. e) C. F. Yang, C. Shen, J. Y. Wang, S. K. Tian, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3092.
75. N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276.
76. a) H. N. Yuan, S. Wang, J. Nie, W. Meng, Q. Yao, J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3869. b) H. X. Zhang, J. Nie, H. Cai, J. A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2542.
77. a) J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841. b) H. Y. Bae, S. Some, J. H. Lee, J. Y. Kim, M. J. Song, S. Lee, Y. J. Zhang, C. E. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3196. c) H. W. Moon, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6569.
78. a) A. Quintard, J. Rodríguez, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 9523. b) Y. K. Kang, H. J. Lee, H. W. Moon, D. Y. Kim, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1332.
79. J. Zuo, Y. H. Liao, X. M. Zhang, W. C. Yuan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11325.
80. Y. Kobuke, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 367.
81. M. Sakai, N. Sordè, S. Matile, *Molecules* **2001**, *6*, 845.
82. a) D. W. Brooks, L. D. L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 72. b) H. Chen, P. H. M. Harrison, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 601.
83. a) B. List, A. Doebling, M. T. Hechevarria-Fonseca, K. Wobster, H. VanThienen, R. Rios-Torres, P. Llamas-Galilea, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1558. b) F. Berruè, S. Antoniotti, O. P. Thomas, P. Amade, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1743.
84. H. O. House, "Chapter 9" en "Modern Synthetic Reactions", W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, California, 1972.
85. a) H. O. House, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2361. b) A. Streitwieser, Y. J. Kim, D. Z. R. Wang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2599.

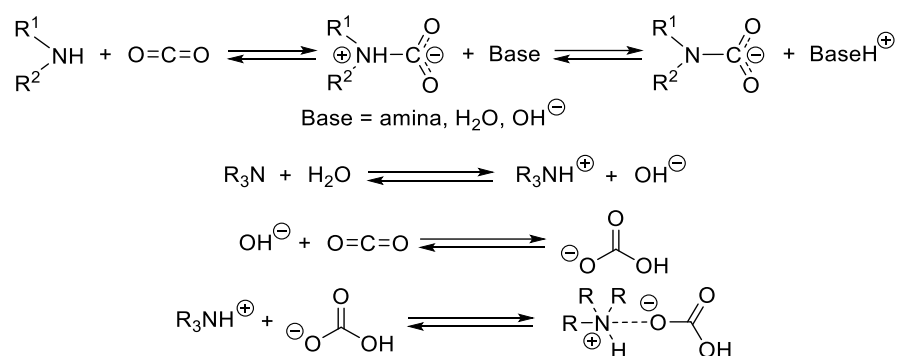
86. a) F. Abu-Hasanayn, M. Stratakis, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4688. b) A. Abbotto, S. S. W. Leung, A. Streitwieser, K. V. Kilway, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10807. c) A. Streitwieser, J. A. Krom, K. A. Kilway, A. Abbotto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10801. d) A. Streitwieser, D. Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6213. e) D. Z. R. Wang, A. Streitwieser, *Can. J. Chem.* **1999**, *77* 654. f) D. Z. R. Wang, Y. J. Kim, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10754.
87. P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 462.
88. a) H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5471. b) H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130.
89. D. D. Perrin, *Nature* **1958**, *182*, 741.
90. J. Eames, "Acid-base properties of enols and enolates", en "PATAI's Chemistry of Functional Groups, The Chemistry of Metal Enolates", J. Zabicky Ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2009.
91. Bordwell pKa Table (Acidity in DMSO) <<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>> [24/10/2015].

CAPÍTULO 3

Reactividad de carbamatos alcalinos

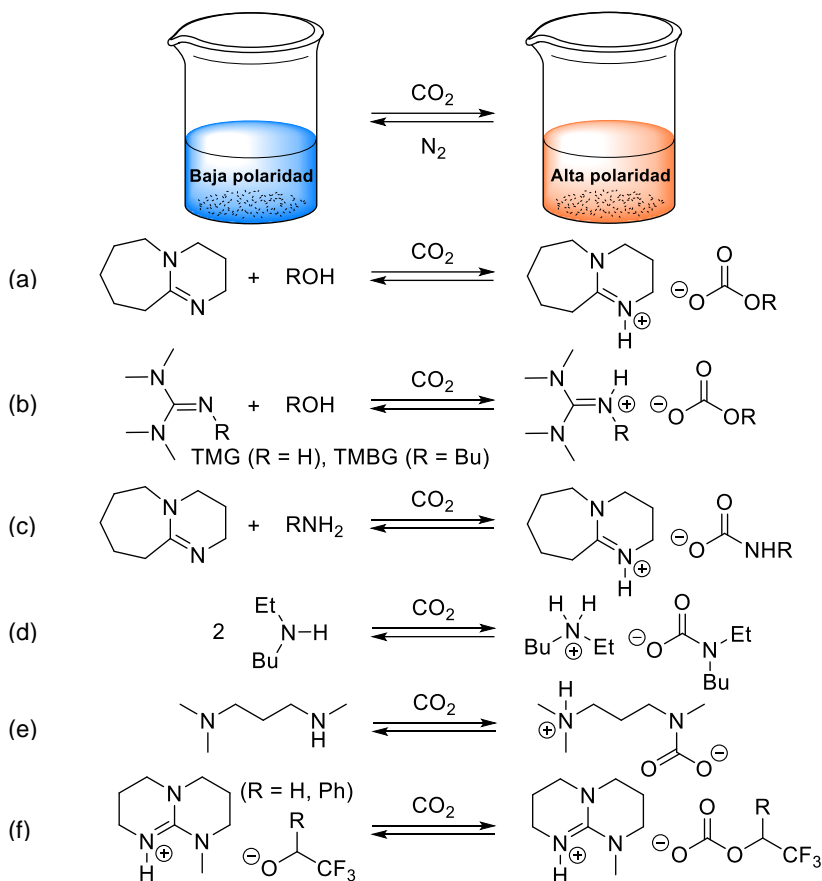
3.1 Introducción

La reacción de CO₂ con amoníaco y aminas es conocida desde hace mucho tiempo,¹ aunque ha recibido particular atención en las últimas décadas por su aplicación en la captura reversible de CO₂ formado en la combustión de carburantes fósiles y presente en el gas natural (Esquema 3.1).² La captura de CO₂ mediante la formación de enlaces C-N con absorbentes líquidos, como disoluciones acuosas de aminas, amoníaco o alcanolaminas, líquidos iónicos con funciones amina, o sólidos, como sílice, carbón, polímeros y resinas funcionalizados con grupos amino, plantean aún como inconvenientes baja eficiencia, lenta absorción, o elevado consumo energético en la etapa de desorción de CO₂.



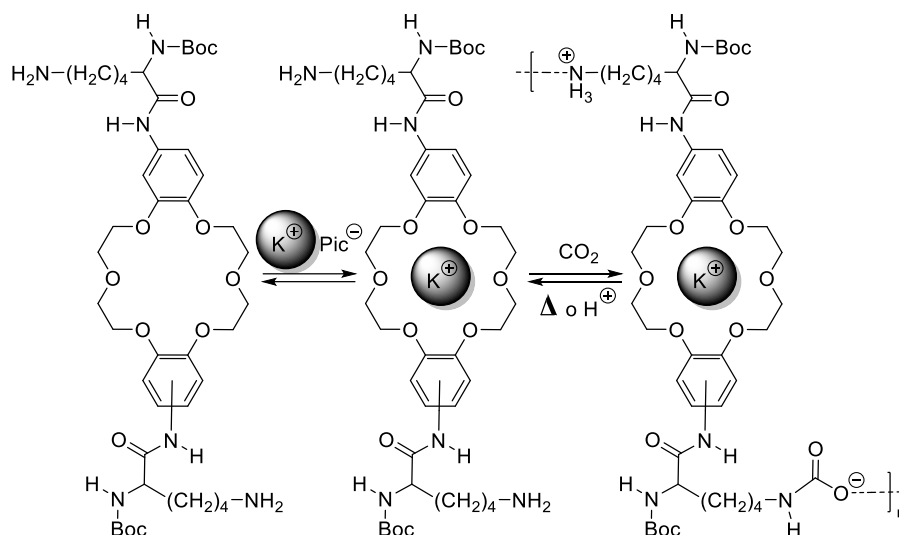
Esquema 3.1. Mecanismo de reacción de CO₂ con aminas terciarias.^{2b}

El carácter reversible de estas reacciones ha propiciado también su aplicación en el desarrollo disolventes modificables, que cambian su polaridad en función de la presencia o ausencia de CO₂ en el medio de reacción (switchable solvents).³ Este comportamiento se ha descrito para, por ejemplo, mezclas amidina/alcohol, guanidina/alcohol, amidina/amina, aminas secundarias o amina secundaria/amina terciaria (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Los disolventes de polaridad modificables presentan baja polaridad hasta que se exponen a una atmósfera de CO₂, en este momento se transforman en líquidos iónicos de alta polaridad. Ejemplos de disolventes modificables: a) Amidina/alcohol. b) Guanidina/alcohol. c) Amidina/amina. d) Aminas secundarias. e) Amina secundaria/amina terciaria. f) Guanidina/alcohol fluorado.^{3a}

Los disolventes modificables se han utilizado como medios de reacción y extracción.³ La aplicación de este principio se ha extendido también a tensioactivos, solutos y catalizadores, nanopartículas, polímeros y geles, donde la formación de carbamatos amónicos por reacción de sustituyentes amino con CO₂ provoca cambios drásticos en la solubilidad y viscosidad de los sustratos.³ Por ejemplo, éteres dibenzo-18-corona-6 poliméricos funcionalizados con grupos amino permiten extraer selectivamente iones K⁺ de disoluciones acuosas en cloroformo. La reacción posterior del complejo de inclusión con CO₂ en el medio orgánico provoca su precipitación y facilita su separación (Esquema 3.3).⁴



Esquema 3.3. Complejación del material supramolecular con picrato de potasio (K^+Pic^-) y polimerización reversible por reacción con CO_2 .^{4a}

Por otra parte, los derivados de las reacciones de aminas con CO_2 son objeto de interés para el uso de CO_2 como materia prima en la síntesis de carbamatos de alquilo y en reacciones que conducen a la incorporación de CO_2 en los productos.⁵ La importancia tecnológica de los carbamatos de alquilo deriva de su papel como materiales de partida en la preparación de polímeros, recubrimientos, adhesivos, plásticos y tejidos,⁶ y de la aplicación de algunos derivados como insecticidas, pesticidas, fungicidas y herbicidas (Figura 3.1).⁷ El amplio abanico de aplicaciones de los carbamatos de amonio ha propiciado la investigación de los mecanismos implicados en su formación y descomposición.

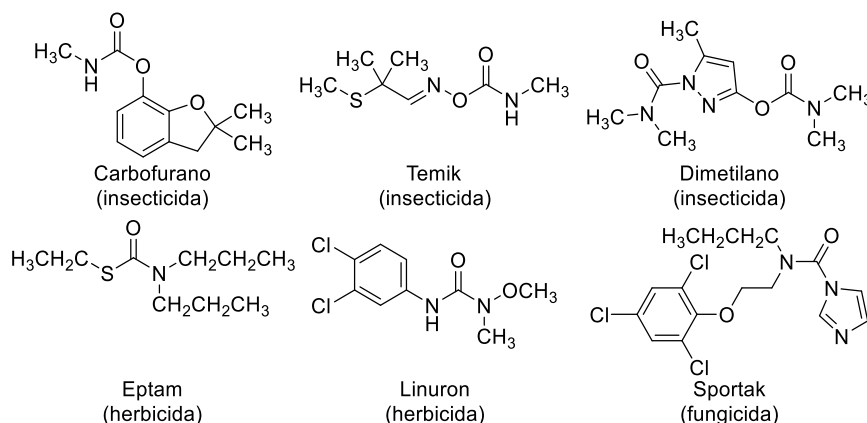
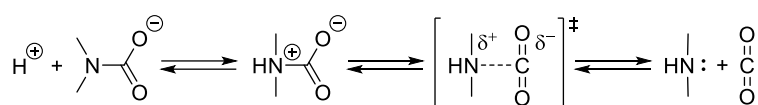


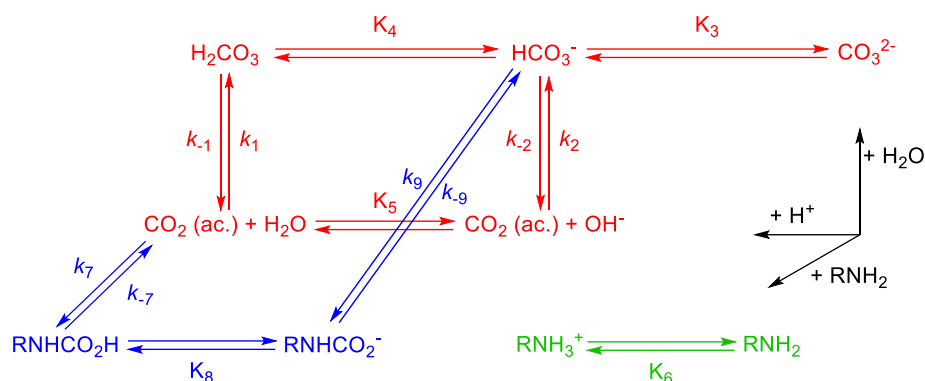
Figura 3.1. Ejemplos de carbamatos y derivados utilizados en la protección de cultivos.^{7a}

El estudio de referencia en este contexto es el realizado por Jencks y colaboradores⁸ en 1980 sobre la descomposición de aniones carbamato en medio acuoso a pH 7.4-11.8, que establece un mecanismo en dos pasos, con un equilibrio inicial de protonación del átomo de nitrógeno del carbamato seguido de la ruptura del enlace C-N (Esquema 3.4). En el caso de carbamatos derivados de *n*-butilamina y ciclohexilamina, el paso determinante de la velocidad de reacción es la pérdida de CO₂, de acuerdo con la observación de un efecto cinético isotópico $k_D/k_H = 3.6$ y una correlación de Brønsted con el p*K*_a del ácido α ~ 1, característicos de un pre-equilibrio de protonación rápido (catálisis ácida específica). Esta interpretación se apoya también en la observación de un intercambio rápido de protón ($k = 5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) sobre el átomo de nitrógeno del correspondiente *n*-butiltiocarbamato.⁸ El tiempo de vida del carbamato protonado fue estimado < 10⁻¹⁰ s, y su p*K*_a -2.7. En el caso de aminas poco básicas, particularmente anilina, los datos señalan un cambio en el mecanismo donde el paso de protonación es determinante de la velocidad de reacción.⁸



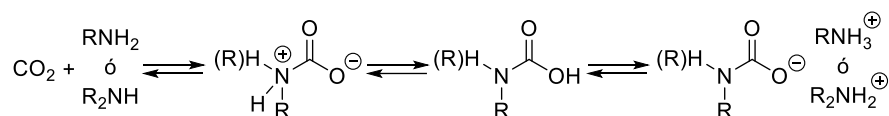
Esquema 3.4. Descarboxilación de carbamatos derivados de aminas alifáticas básicas mediante catálisis ácida. La velocidad de reacción está determinada por el paso de expulsión de la amina.⁸

La reacción de CO₂ con aminas en medio acuoso es un proceso complejo que incluye los equilibrios de protonación de la amina y de la reacción de CO₂ con anión hidróxido, con la intervención de una variedad de especies ácidas y básicas en el medio de reacción (Esquema 3.5).^{9,10} Así, un incremento en la basicidad de la amina favorece tanto la formación del carbamato como la formación competitiva de bicarbonato. En este contexto, la estructura química de la amina y el volumen estérico e hidrofobia de los sustituyentes, puede determinar diferencias en sus velocidades de reacción con CO₂ y ácido-base, derivadas de la solvatación en medio acuoso. Estos factores son importantes en el diseño de aminas que sean efectivas en la captura de CO₂ y permitan una descarboxilación con un coste energético moderado.¹⁰



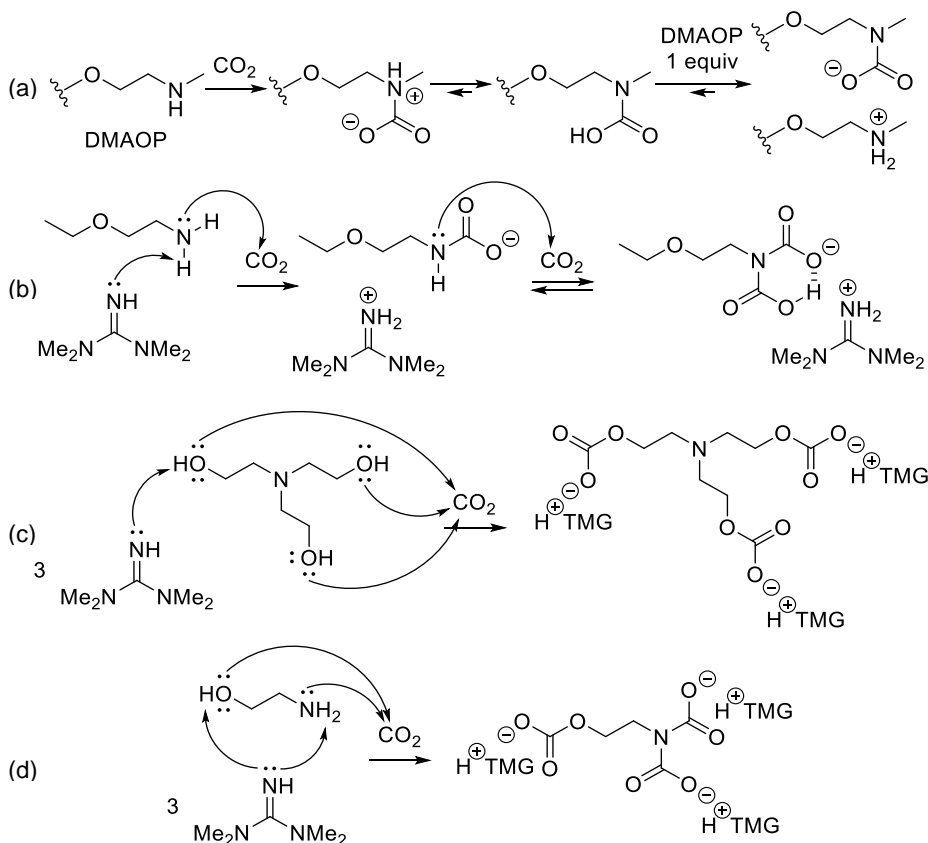
Esquema 3.5. Conjunto de reacciones entre aminas y CO₂ (acuoso) con la inclusión de reacciones paralelas de CO₂ con agua e hidróxido, así como los equilibrios ácido-base de las especies carbonatos, aminas y carbamatos.^{10d}

Las reacciones en medio no acuoso no han sido muy estudiadas, aunque su cinética es más sencilla debido a la ausencia de equilibrios de carbonatación adicionales. Así, estudios de RMN e IR demostraron^{11,12} que la reacción de CO₂ con aminas primarias en disolventes polares no próticos básicos (dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dioxano) da lugar a los correspondientes ácidos carbámicos, mientras que en disolventes no próticos y no básicos (cloroformo, benceno, acetonitrilo, tolueno) forma los correspondientes carbamatos de amonio (Esquema 3.6). Estos resultados pueden atribuirse a la insolubilidad de los carbamatos de amonio en el medio de reacción, ya que cambios en la estructura de las aminas de partida permitieron observar ácidos carbámicos en disolventes no próticos y no básicos.¹² En cualquier caso, es significativo que los correspondientes ácidos carbámicos se mostraron estables en disolución bajo atmósfera de CO₂ durante períodos de tiempo prolongados, en contraste con la inestabilidad generalmente atribuida a estos intermedios. De hecho, la primera determinación inequívoca de un ácido carbámico por difracción de rayos X se llevó a cabo en el año 2000 sobre el derivado de dibencilamina.¹³ Los ácidos carbámicos en disolución descomponen en ausencia de CO₂ para dar los correspondientes carbamatos de amonio, lo que justifica la dificultad en su aislamiento.



Esquema 3.6. Reacción de CO₂ con amina primaria o secundaria en disolvente no prótico. Equilibrios de formación del intermedio zwitteriónico, ácido carbámico y carbamato de amonio.¹⁴

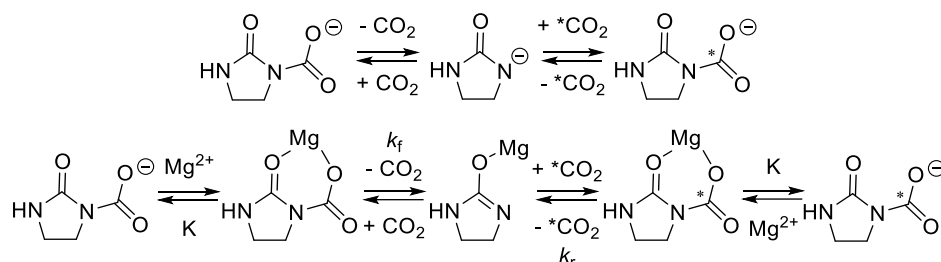
La captura de CO₂ por reacción con aminas primarias y alcoholes es muy efectiva en presencia de bases nitrogenadas terciarias (guanidina o amidina) en dimetilsulfóxido (DMSO),¹⁴ pues en estas condiciones se consigue tanto la carbonatación del grupo hidroxilo como la doble carbonatación del átomo de nitrógeno. En el Esquema 3.7 se muestran algunas de las reacciones descritas en estas condiciones.¹⁴ El estudio por RMN demostró la formación de los correspondientes ácidos carbámicos como especies transitorias que conducen a los correspondientes carbamatos de guanidinio o amidinio en las condiciones de reacción.



Esquema 3.7. Reacciones de CO₂ con: a) Diamina secundaria [1,5-bis(metilamino)-3-oxapentano (DMAOP)]. b) Amina primaria [2-etoxietilamina (EEA)] en presencia de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG). c) Aminoalcohol terciario [trietanolamina (TEA)] en presencia de TMG. d) Aminoalcohol primario [monoetanolamina (MEA)], en presencia de TMG.¹⁴

La descarboxilación de carbamatos alcalinos en medios no acuosos no ha sido estudiada con detalle hasta el momento. El estudio por RMN e IR de *N*-carboxi-

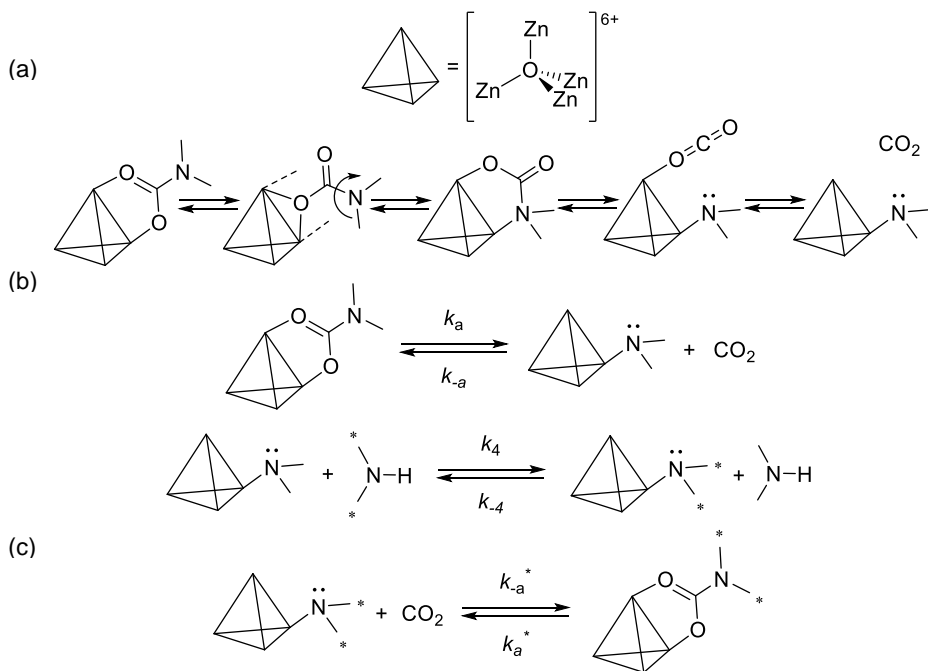
2-imidazolidona de litio, un derivado utilizado como modelo de carboxibiotina, en DMSO bajo atmósfera de $^{13}\text{CO}_2$ demostró la existencia de un equilibrio de carboxilación/descarboxilación que conduce al intercambio de CO_2 sobre el átomo de nitrógeno.¹⁵ La reacción sigue una cinética indicativa de disociación unimolecular como paso determinante de la velocidad de reacción. La observación de catálisis del intercambio de CO_2 por iones Mg^{2+} se atribuyó a la interacción ácido-base de Lewis con el átomo de oxígeno carbonílico (Esquema 3.8).



Esquema 3.8. Equilibrio de carboxilación /descarboxilación de *N*-carboxil-2-imidazolidona de litio en DMSO bajo atmósfera de $^{13}\text{CO}_2$ y catálisis del intercambio por iones Mg^{2+} .¹⁵

Por otra parte, es conocido que los complejos de carbamatos con metales de transición dan lugar a intercambio de CO_2 y de amina.¹⁶ En estos casos se han discutido mecanismos que implican como pasos determinantes de la velocidad de reacción bien la inserción directa de CO_2 en el enlace metal-nitrógeno, o bien el intercambio de ligandos carbamato sobre el metal propiciado por amina libre adventicia. Sin embargo, observaciones similares realizadas en el caso de complejos carbamato de zinc de la forma $\text{Zn}_4\text{O}(\text{O}_2\text{CNR}_2)_6$, con un núcleo tetraédrico común $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$, se atribuyeron a la eliminación unimolecular de CO_2 del carbamato como paso determinante de la velocidad de reacción (Esquema 3.9).¹⁷

Los datos sobre la formación y descomposición de carbamatos en medio no acuoso disponible en la bibliografía son muy escasas. La información disponible, sin embargo, señala que las vías de reacción de CO_2 con aminas en estas condiciones, aun siendo aparentemente más sencillas, tienen aspectos inesperados y no bien comprendidos. La observación de descarboxilación unimolecular en ciertas condiciones es particularmente interesante pues permite reacciones de intercambio en el carbamato. La importancia de la intermediación de carbamatos en procesos biológicos de transferencia y fijación de CO_2 confiere a estas especies un interés merecedor de una investigación detallada.



Esquema 3.9. a) Complejo de carbamato de zinc: Zn₄O(O₂CAm)₆. b) Mecanismo de eliminación unimolecular de CO₂. c) Equilibrios de transaminación de carbamato de zinc.¹⁷

3.2 Objetivos

El objetivo general de la Tesis doctoral en este apartado es la investigación de la reactividad de carbamatos alcalinos en medios no acuosos, con particular interés en los procesos de carboxilación y descarboxilación que puedan, eventualmente, generar especies fuertemente básicas susceptibles de promover ulteriores reacciones ácido-base.

3.3 Resultados y discusión

3.3.1 Procedimientos generales

En el presente capítulo diisopropilamina (DIPA) se numera como **5(H)**, y sus distintos derivados se indican sustituyendo el signo H por el átomo o la agrupación correspondiente (Figura 3.2).

N,N-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (**5(COOTMS)**) se preparó presurizando una disolución de DIPA en éter dietílico con CO₂ (20 bar) durante

15 h a 25 °C. A continuación, se introdujo TMSCl (1 equiv)¹⁸ bajo presión de CO₂ y se mantuvo la mezcla a 25 °C durante 1 h. El residuo obtenido tras filtrar cloruro de *N,N*-diisopropilamonio bajo Ar y evaporar el disolvente a sequedad, se destiló a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite incoloro, que se caracterizó por RMN, IR y CG-SM. El factor de respuesta del carbamato sililado **5(COOTMS)** por cromatografía de gases con detector FID se determinó frente a adamantano como patrón, obteniendo un valor de $f(5(\text{COOTMS})/\text{Ad}) = 0.75$. El carbamato sililado **5(COOTMS)** es muy sensible a la humedad y se almacenó bajo atmósfera de argón.

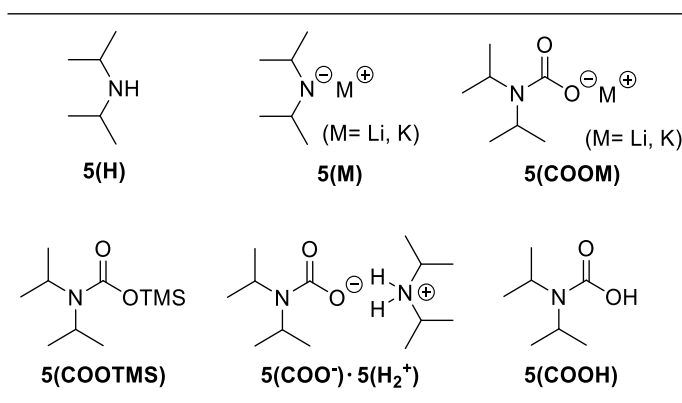


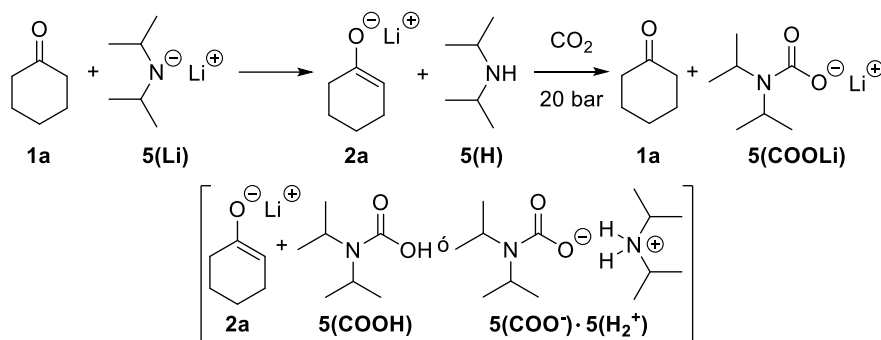
Figura 3.2. Sistema de numeración aplicado en el texto (TMS: trimetilsililo).

3.3.2 Carboxilación competitiva de bases iónicas y DIPA (**5(H)**)

El estudio de la reacción de carboxilación de enolatos descrito en el capítulo precedente implicó numerosos ensayos que no fueron recogidos allí por no ser directamente relevantes para el estudio que se describía. Por ejemplo, en el capítulo anterior se mencionó que la generación de enolatos por reacción de cetonas con LDA (**5(Li)**) fue descartada debido a las interferencias de DIPA (**5(H)**) con las reacciones de carboxilación y alquilación posteriores. En particular, la reacción del enolato de litio derivado de ciclohexanona (**2a**) con CO₂ (20 bar) en presencia de una cantidad equimolar de DIPA (**5(H)**), seguido de despresurización y posterior tratamiento con TMSCl, dio lugar en todos los casos a la formación de ciclohexanona (**1a**) y *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**) exclusivamente. Estos resultados se atribuyeron entonces a la reacción competitiva de DIPA (**5(H)**) con CO₂ para dar una especie ácida transitoria (el ácido carbámico **5(COOH)** o el carbamato de amonio **5(COO⁻)·5(H₂⁺)** que neutralizaba al anión enolato **2a** (Esquema 3.10). Este

proceso sería similar a la que se observa en las reacciones de alquilación de enolatos con halogenuros de alquilo,¹⁹ donde la alquilación competitiva de DIPA (**5(H)**) genera la correspondiente sal de amonio que neutraliza el enolato y reduce la eficacia de la reacción.

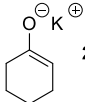
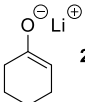
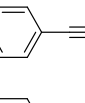
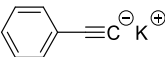
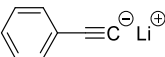

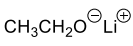
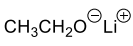
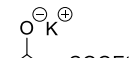
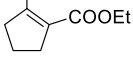
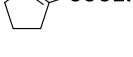
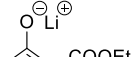
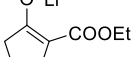
Esta interpretación sugeriría una preferencia de CO₂ por la base nitrogenada neutra frente a una especie básica aniónica, que podría atribuirse bien al carácter fuertemente agregado del enolato de litio o bien a una característica reactiva de la molécula de CO₂. Estas observaciones nos llevaron a explorar con más detalle las transformaciones que tenían lugar y el intervalo de aplicación de este tipo de reactividad.



Esquema 3.10. Propuesta inicial de neutralización de enolatos con DIPA bajo presión de CO₂ y posibles especies implicadas.

Los sustratos seleccionados para este estudio fueron fenilacetileno, ciclohexanona, 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo y etanol, que cubren un intervalo de pK_a 14.2-30.0.²⁰ Las bases conjugadas de estos sustratos se generaron por reacción directa con hidruro potásico o con LDA (**5(Li)**), en THF a 0 °C. Las reacciones de carboxilación competitiva se llevaron a cabo adicionando CO₂ a 20-160 bar o a presión atmosférica sobre una disolución de la sal potásica a la que se le había añadido anteriormente una cantidad estequiométrica de DIPA (**5(H)**), o bien directamente sobre la disolución originada en la desprotonación con LDA (**5(Li)**). La mezcla de reacción se trató con TMSCl (2 equiv) bajo presión de CO₂ y, tras despresurizar el sistema, se analizó por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas. Los resultados se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Reacción de bases aniónicas (A⁻) con DIPA y CO₂.^a

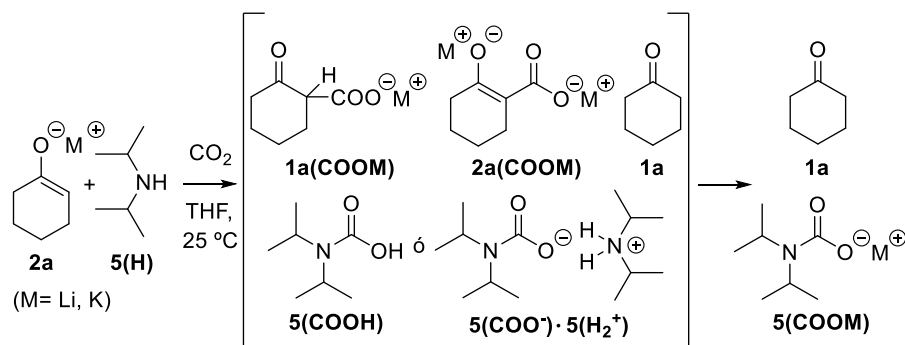
Exp.	Base (A ⁻ M ⁺)	P _{CO₂} (bar)	Rendimiento (%) ^b	Distribución de productos (%) ^c	
			Carbamato 5(COOM)	ACOO ⁻ M ⁺	AH
1	 2a(K)	21	64	33 ^d	67
2	 2a(Li)	26	96	0	> 99
3	 2a(Li)	1	72	5 ^d	95
4	 K ⁺	22	53	2 ^e	98
5	 Li ⁺	21	32	75 ^e	25
6	 Li ⁺	1	13	79 ^e	21
7	CH ₃ CH ₂ O ⁻ K ⁺	60	64	0	100
8	 Li ⁺	21	9	55 ^f	45
9	 Li ⁺	62	84	0	100
10	 K ⁺	20	40	90 ^g	10
11	 K ⁺	110	80	10 ^g	90
12	 K ⁺	160	89	6 ^g	94
13	 Li ⁺	23	57	57 ^g	43
14	 Li ⁺	155	92	2 ^g	98

^a Reacción a 25 °C, [A⁻M⁺] = 0.2 M con adamantano como patrón interno. ^b Rendimiento calculado a partir de la cantidad total de carbamato (generado tanto por reacción con el anión como por reacción directa con CO₂) con respecto a la cantidad inicial de DIPA. ^c Distribución de productos determinado por cromatografía de gases tras tratamiento de la mezcla con TMSCl bajo presión de CO₂. Formación de carbamato determinado por integración del pico correspondiente a *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo frente a adamantano. ^d 2-Oxociclohexanocarboxilato de trimetilsililo (**1a(COOTMS)**) y 2-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de trimetilsililo (**3a(COOTMS)**). ^e 3-Fenil-propionato de trimetilsililo. ^f Etilcarbonato de trimetilsililo. ^g 2-((trimetilsilil)oxi)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo (**3b(COOTMS)**); no se observó en ningún caso 2-oxociclopentano-1,1-dicarboxilato de etilo y trimetilsililo.

Los resultados obtenidos para la reacción competitiva del enolato de litio derivado de ciclohexanona **2a(Li)** y DIPA (**5(H)**) frente a CO₂ a 1 y 20 bar muestran una recuperación prácticamente cuantitativa de ciclohexanona, de

acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente (Entradas 2-3, Tabla 3.1). Sin embargo, en la reacción con CO₂ a 1 bar la mezcla de reacción muestra una pequeña cantidad del enolato derivado de 2-oxociclohexanocarboxilato de litio **2a(COOLi)**. No es posible descartar que la mezcla contenga una cierta cantidad de 2-oxociclohexanocarboxilato de litio (**1a(COOLi)**), que aparece al mismo tiempo de retención que ciclohexanona (**1a**). La competición del enolato de potasio derivado de ciclohexanona **2a(K)** y DIPA (**5(H)**) por CO₂ a 21 bar mostró una recuperación menor de ciclohexanona (**1a**) y la formación de una cantidad mayor de productos de carboxilación (Entrada 1, Tabla 3.1). La baja solubilidad de las sales potásicas en el medio de reacción probablemente interfiere en la reacción de carboxilación.

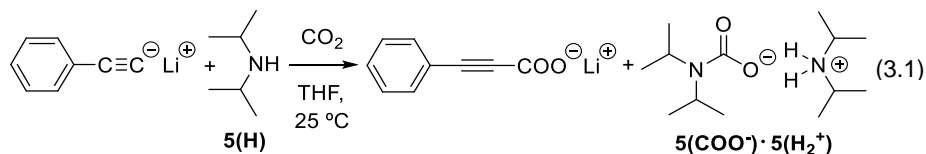
Estos resultados establecen, por lo tanto, que CO₂ reacciona preferentemente con el enolato de litio o potasio derivado de ciclohexanona frente a DIPA (**5(H)**). En las condiciones de reacción el β-cetocarboxilato formado desproporciona, tal como se ha mostrado en el capítulo anterior. Sin embargo, en presencia de un exceso de CO₂ el ácido carbámico **5(COOH)** o el carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)**^{11,12} neutraliza el producto de carboxilación dando el correspondiente carbamato alcalino (Esquema 3.11). La diferencia observada entre los enolatos de litio y potasio derivados de ciclohexanona puede atribuirse a la menor solubilidad de las sales potásicas en el medio de reacción en comparación con las correspondientes de litio.



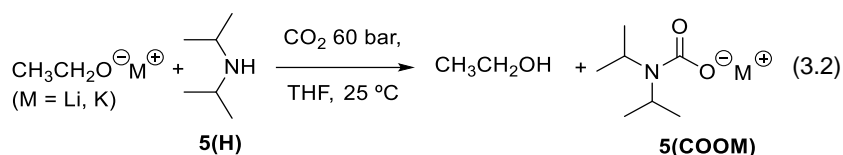
Esquema 3.11. Especies implicadas en la neutralización de enolatos con DIPA y CO₂.

Las reacciones con los acetiluros de litio y potasio siguen la pauta observada en el caso de los enolatos. Efectivamente, CO₂ reacciona preferentemente con fenilacetiluro de litio frente a DIPA (**5(H)**) (Ecuación 3.1), tanto a 20 bar como a presión atmosférica (Entradas 5-6, Tabla 3.1). En el caso de la competencia entre

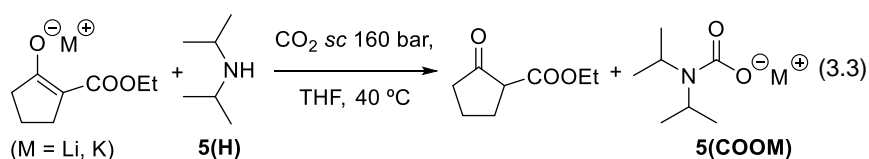
fenilacetiluro de potasio y DIPA (**5(H)**) frente a CO₂, la extrema insolubilidad del sustrato iónico desvía la reacción de CO₂ hacia el nucleófilo neutro presente en disolución. Esta reacción genera especies ácidas (ácido carbámico **5(COOH)**) o carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)** que posteriormente neutralizan al anión acetiluro.



El resultado obtenido para la competición de un alcóxido de litio y DIPA (**5(H)**) frente a CO₂ a 20 bar mostró la formación preferente del correspondiente carbonato (Entrada 8, Tabla 3.1). Sin embargo, cuando las reacciones de alcóxidos de litio y potasio se llevaron a cabo bajo 60 bar de CO₂ se obtuvieron los correspondientes *N,N*-diisopropilcarbamatos de litio y potasio (**5(COOLi)** y **5(COOK)**) con rendimientos prácticamente cuantitativos (Ecuación 3.2) (Entradas 7 y 9, Tabla 3.1).



Las reacciones de los enolatos de potasio y litio derivados de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo con CO₂ en presencia de DIPA (**5(H)**) (Entradas 10-14, Tabla 3.1) también mostraron una significativa dependencia de la presión. En estos casos, la neutralización del sustrato iónico y la formación del correspondiente *N,N*-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOM)**) llega a ser cuantitativa a 155-160 bar de CO₂ (Ecuación 3.3) (Entradas 12 y 14, Tabla 3.1).²¹



Estos resultados muestran que *la neutralización de sustratos iónicos básicos en presencia de DIPA (5(H)) por adición de CO₂ es factible siempre y cuando la*

reacción de carboxilación del sustrato sea reversible. Este es el caso de alcóxidos²² y enolatos de cetonas y β-cetoesteres,²³ pero no de aniones acetiluro. La neutralización es efectuada por especies ácidas derivadas de la reacción de CO₂ con DIPA, y pueden ser el ácido carbámico **5(COOH)** o el carbamato amónico **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)**.

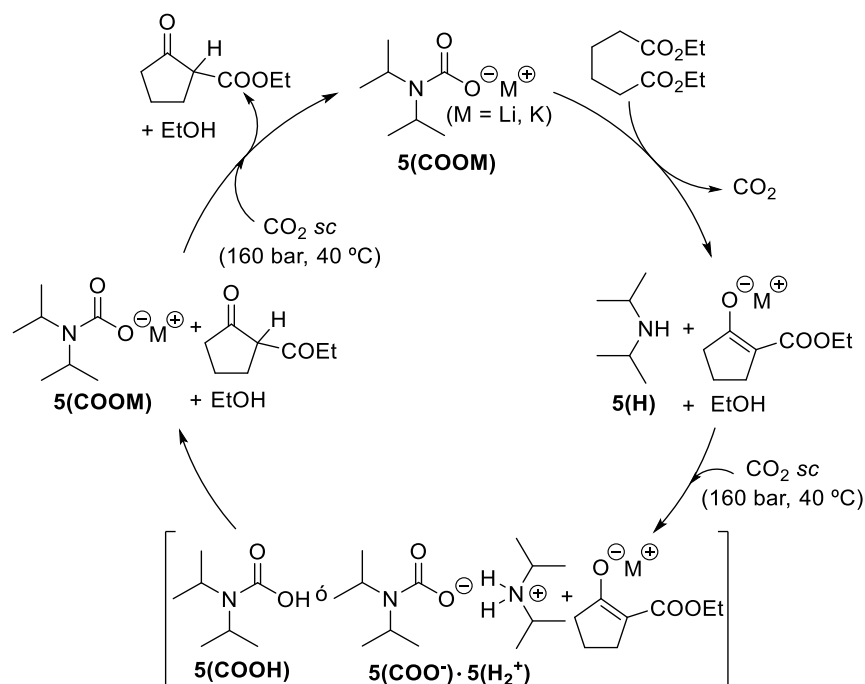
3.3.3 Carboxilación/descarboxilación de amiduros

Los resultados descritos en el apartado anterior muestran que CO₂ transforma DIPA (**5(H)**), en un compuesto ácido susceptible de neutralizar determinadas bases dando *N,N*-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOM)**) como producto, aunque requiere presiones de CO₂ relativamente elevadas. La viabilidad de este proceso permite plantear la separación del producto neutro mediante extracción de la disolución con CO₂ supercrítico, ya que siendo el *N,N*-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOLi)** o **5(COOK)**) un compuesto iónico, no debe presentar una solubilidad significativa en este medio.

En este punto nos preguntamos sobre las posibilidades de efectuar el proceso inverso, es decir, la generación de una base fuerte por descarboxilación del *N,N*-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOM)**). Los mecanismos de descarboxilación de ácidos carbámicos y carbamatos alcalinos en medios próticos descritos en la bibliografía^{8,9} requieren la activación del átomo de nitrógeno para promover la pérdida de CO₂. La química de los carbamatos alcalinos en medio no prótico no ha sido muy estudiada, pero se han descrito equilibrios carboxilación/descarboxilación para algunos carbamatos en estas condiciones.^{15,17} En el capítulo anterior se ha visto que la existencia del equilibrio carboxilación/descarboxilación de los β-cetocarboxilatos alcalinos o de amonio²³ ha permitido la captura del enolato intermedio con electrófilos o ácidos cuando las condiciones de reacción la favorecen frente a la captura de CO₂ por el anión.²⁴ En el caso de los carbamatos alcalinos cabe esperar un pre-equilibrio carboxilación/descarboxilación fuertemente desplazado hacia el correspondiente carbamato debido a la notable basicidad y nucleofilia de la especie amiduro generada en el paso de descarboxilación.

La viabilidad de la descarboxilación de **5(COOM)** permitiría acceder a un procedimiento para el reciclaje de LDA (**5(Li)**) o diisopropilamiduro de potasio (KDA) (**5(K)**), que se muestra en el Esquema 3.12 para la reacción de condensación de Dieckmann.²⁵ Efectivamente, la eventual descarboxilación del

N,N-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOM)**) en presencia de adipato de dietilo generaría un enolato que dispone de una vía de reacción intramolecular muy favorable para dar 2-oxociclopentanocarboxilato de potasio, cuya neutralización por DIPA (**5(H)**) en presencia de CO₂ es factible como hemos visto en el apartado anterior. Además, el producto es un enolato estabilizado por dos grupos carbonilo y no tiene tendencia a generar productos indeseados por reacción con especies electrofílicas presentes en el medio de reacción. El aislamiento del producto neutro en presencia del carbamato alcalino **5(COOM)** se llevaría a cabo por extracción con CO₂ supercrítico (Esquema 3.12).

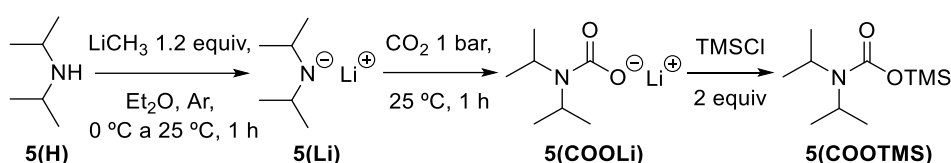


Esquema 3.12. Propuesta de reacción de Dieckmann de adipato de dietilo promovida por *N,N*-diisopropilcarbamato de alcalino (**5(COOM)**), con regeneración de la base por extracción con CO₂ sc.

La singularidad de esta transformación nos animó a explorar sus posibilidades de aplicación. En el siguiente apartado se describen experimentos dirigidos a comprobar la viabilidad de la generación de la base por descarboxilación de su carbamato alcalino y de la extracción con CO₂ supercrítico.

3.3.4 Carboxilación de diisopropilamiduros alcalinos 5(M)

Diisopropilamiduro de litio (LDA) (**5(Li)**) se preparó por reacción de metililitio con diisopropilamina (DIPA) (**5(H)**) en THF a 0 °C, bajo atmósfera inerte y 1 h a 25 °C. La carboxilación de LDA (**5(Li)**) se llevó a cabo presurizando la disolución con CO₂ (1 bar) a temperatura ambiente durante 1 h. Se observó la formación de un precipitado blanco. El análisis de una alícuota extraída de la mezcla de reacción y tratada con TMSCl (2 equiv) por cromatografía de gases mostró conversión completa de LDA en el correspondiente *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (**5(COOTMS)**) (Esquema 3.13). La conversión de DIPA (**5(H)**) en LDA (**5(Li)**) determinada por valoración con 2,2'-bipiridina como indicador²⁶ osciló entre 78-95 % en los diferentes experimentos.

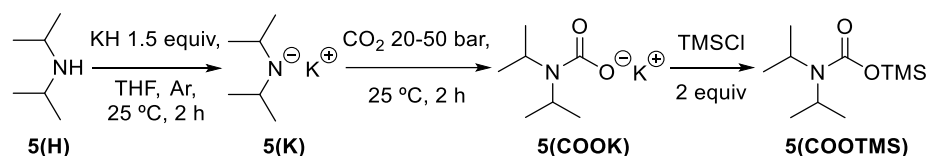


Esquema 3.13. Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**) y cuantificación por tratamiento con TMSCl.

Los ensayos de descarboxilación se llevaron a cabo preparando *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**) en THF, y dejando la disolución bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La evolución del carbamato de litio **5(COOLi)** se monitorizó extrayendo alícuotas a distintos tiempos de reacción, y analizándolas por cromatografía de gases tras el tratamiento con TMSCl. Los resultados mostraron que *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**) era indefinidamente estable en estas condiciones. Tampoco se apreciaron cambios significativos en la concentración del carbamato de litio **5(COOLi)** al calentar la disolución a 40 °C, reducir la presión a 250 mm Hg, o adicionar LiI (2 equiv). Estos resultados permitieron aislar y caracterizar *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**). La preparación se llevó a cabo en éter dietílico en este caso, y el disolvente se evaporó a vacío dejando un residuo sólido blanco, que se caracterizó por RMN e IR.¹⁸

Estas observaciones nos llevaron a explorar un cambio del contraíón como estrategia para facilitar la descarboxilación. La preparación de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) se llevó a cabo a partir de una

suspensión de KDA (**5(K)**), preparada por reacción de DIPA (**5(H)**) con hidruro potásico en THF a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de tratamiento con CO₂ a 20-50 bar durante 2 h. La mezcla dio lugar a un sólido blanco. La formación de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) se monitorizó por tratamiento de una alícuota de la suspensión con TMSCl y análisis por cromatografía de gases. Los resultados mostraron la formación de *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (**5(COOTMS)**) con un rendimiento de 60-70 %, indicando la generación del correspondiente carbamato de potasio **5(COOK)** bajo estas condiciones (Esquema 3.14). La falta de conversión cuantitativa se atribuyó a un cierto grado de pasivación del reactivo KH.



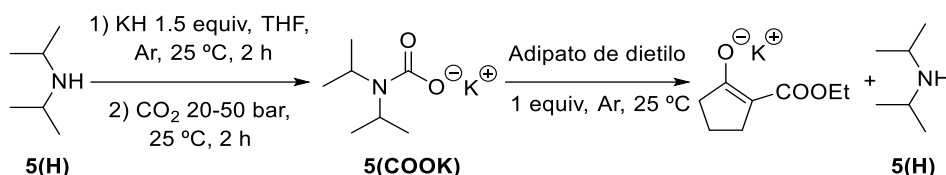
Esquema 3.14. Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y cuantificación por tratamiento con TMSCl.

Los ensayos de descarboxilación de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) se llevaron a cabo como se ha indicado para el derivado de litio. El carbamato de potasio **5(COOK)** se mostró indefinidamente estable a temperatura ambiente, pero no fue posible aislarlo debido a que su sensibilidad a la humedad era mucho más marcada que para el derivado de litio, de acuerdo con el débil carácter coordinante del ion potasio en comparación con el ion litio, que le impide estabilizar eficazmente la carga negativa sobre el anión carboxilato. Por esta razón, los siguientes experimentos se llevaron a cabo con el derivado de potasio **5(COOK)**.

3.3.5 Descarboxilación de carbamatos alcalinos en presencia de adipato de dietilo

La reacción se llevó a cabo adicionando adipato de dietilo (1 equiv) a una suspensión de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) en THF, preparada como se ha descrito anteriormente, y manteniendo la mezcla a temperatura ambiente, bajo agitación y atmósfera de argón. La reacción se monitorizó por extracción de alícuotas que se trataron con TMSCl y se analizaron por cromatografía de gases. Los resultados mostraron la formación progresiva del enolato de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, detectado como su correspondiente derivado sililado, asociada a la desaparición del carbamato de

potasio **5(COOK)** (Esquema 3.15). La reacción no fue cuantitativa, lo que se atribuyó a la formación de etanol en la reacción de Dieckmann, que consume un equivalente adicional de base, a la pasivación de KH y a la dificultad de la reacción de descarboxilación en los estadios finales de la reacción. El análisis de la mezcla de reacción mostró también cantidades menores de ciclopentanona (**1b**) y *N,N*-diisopropil-2-oxociclopentanocarboxamida.²¹ La reacción con *N,N*-diisopropilcarbamato de litio (**5(COOLi)**) no tuvo lugar, incluso calentando la mezcla a de 60 °C durante 15 h bajo atmósfera de argón.



Esquema 3.15. Propuesta de condensación de Dieckmann promovida por descarboxilación del carbamato **5(COOK)**.

Estos resultados se interpretaron en términos de un equilibrio entre *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y diisopropilamido de potasio (**5(K)**) y CO₂ en THF, que permitía la reacción ácido-base con adipato de dietilo y la formación del producto cíclico. El distinto comportamiento observado para los carbamatos de potasio y litio, **5(COOK)** y **5(COOLi)**, se atribuyó a la mejor estabilización del anión carboxilato por el catión litio, oxofílico y con elevada relación carga/radio, que supone una energía de activación mayor en el paso de descarboxilación.

Esta interpretación, sin embargo, se demostró errónea. Los experimentos de extracción con CO₂ supercrítico, que se describen a continuación, establecieron que la reacción de Dieckmann observada en estas condiciones estaba provocada por hidruro potásico no reaccionado presente en el medio de reacción. Los factores que impidieron observar que la generación del carbamato alcalino **5(COOK)** no era cuantitativa y que la mezcla contenía hidruro potásico no reaccionado fueron la baja solubilidad de todas las sales potásicas implicadas, la lenta reacción de hidruro potásico con los intermedios ácidos, la incertidumbre asociada al grado de pasivación del mismo, y la formación de carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)** por reacción de DIPA con CO₂.

3.3.6 Extracción con CO₂ supercrítico

La capacidad disolvente de CO₂ supercrítico, sus excelentes propiedades de transporte (elevada difusividad y baja viscosidad) y la posibilidad de controlar la solubilidad mediante cambios en la presión de trabajo, han permitido la aplicación de esta tecnología en la extracción de compuestos orgánicos de interés de las matrices, generalmente sólidas, que los contienen.²⁷ Los ejemplos de aplicación industrial de la extracción con CO₂ supercrítico son numerosos, desde la extracción de cafeína del café, grasas de alimentos procesados, o aceites esenciales y principios activos de origen vegetal.²⁷ En general estos procesos implican el flujo de CO₂ supercrítico en determinadas condiciones de presión, temperatura y, en ocasiones, cosolventes, a través de la matriz sólida seguido de una etapa de despresurización controlada donde se separan los extractos. La extracción requiere equipamiento específico para controlar las condiciones de presión y temperatura en las distintas etapas del proceso.

La extracción con CO₂ supercrítico que se plantea en el presente trabajo difiere de los procesos más habituales pues implica una suspensión de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) en una disolución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) en THF. La solubilidad del producto en el medio no es problemática pues se trata de un β-cetoéster de bajo peso molecular. El proceso extraerá simultáneamente el disolvente, THF, dejando el carbamato de potasio (**5(COOK)**) como residuo reciclable.

Los ensayos de extracción se llevaron a cabo sobre mezclas de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y adipato de dietilo preparadas como se ha descrito en el apartado anterior. Las reacciones se efectuaron inicialmente en un reactor de acero de 200 mL equipado con dos líneas de acero inoxidable de 1/16" para la entrada y salida de CO₂ supercrítico conectadas a la parte superior del reactor. La línea de entrada se extendió hacia el interior del reactor hasta unos 2 cm sobre la superficie de la mezcla mientras que la salida se mantuvo al nivel de la tapa del reactor (Figura 3.3a). Esta disposición estaba dirigida a evitar una zona estanca sobre la superficie de la mezcla forzando el flujo de CO₂ supercrítico en esta región. La válvula de alta presión en la salida del sistema de extracción se conectó, a través de un tubo de teflón de 1/8", a dos trampas consecutivas enfriadas con un baño a -78 °C. Las trampas se equilibraron con una corriente de argón.

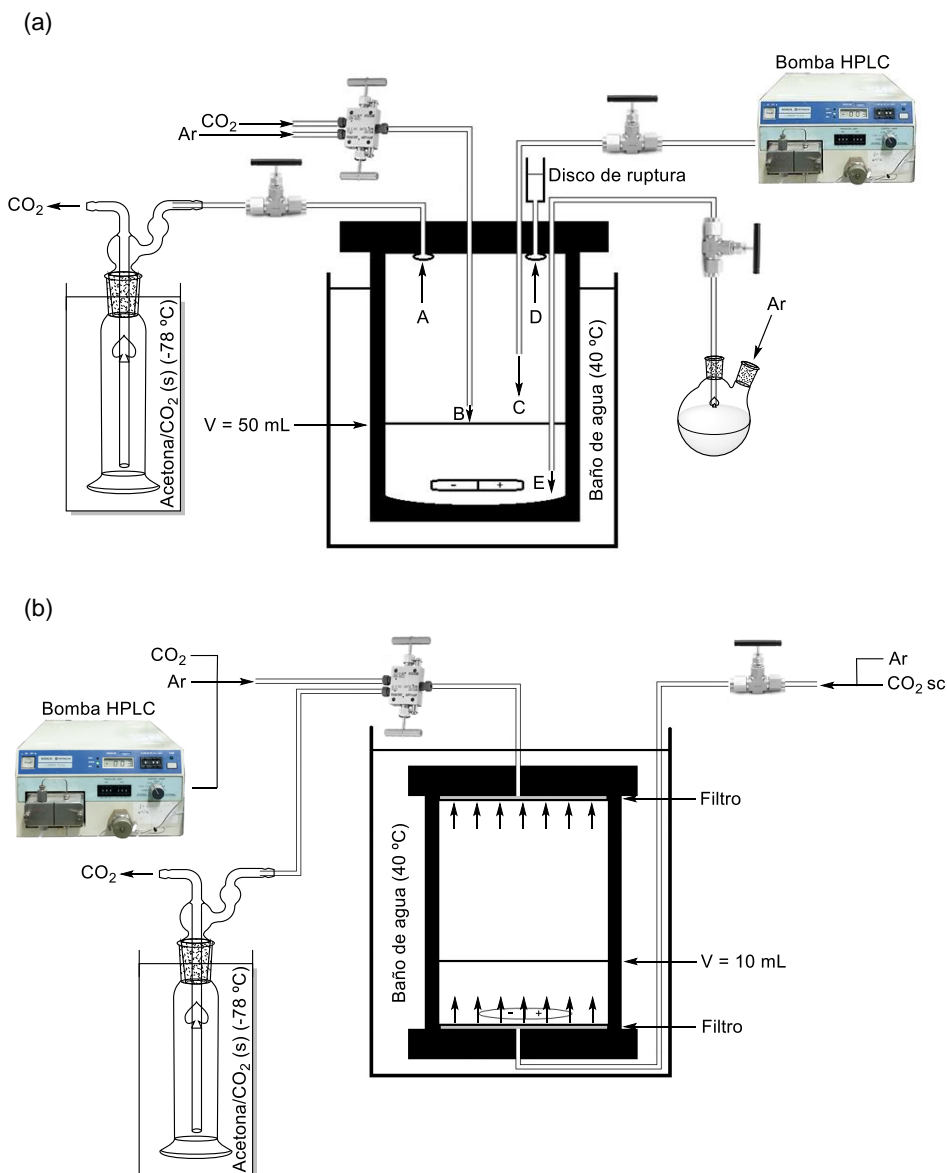


Figura 3.3. a) Reactor *Autoclave Engineers* de 200 mL rediseñado para extracción con CO₂ supercrítico. b) Diseño de extracción en reactor autoclave de 30 mL.

El reactor se sumergió en un baño de agua termostataado a 40 °C. La extracción se llevó a cabo conectando la entrada del reactor a un reservorio termostataado a 40 °C a través de una válvula de alta presión, presurizando el sistema a 58 bar, y bombeando a continuación CO₂ en el sistema hasta alcanzar 150-160 bar. Tras

alcanzar las condiciones de trabajo, se ajustaron la válvula de salida del reactor y el desplazamiento del compresor para mantener el régimen del sistema de extracción durante 6 h. Tras cerrar la válvula de entrada del reactor y detener el bombeo de CO₂ en el sistema, el reactor se dejó despresurizar a través de la válvula de salida.

Este equipamiento se mostró ineficaz debido al desajuste entre el volumen del reactor y la suspensión a extraer con el diámetro de la tubería y los conectores (1/16'), que no permitían el flujo eficiente de la masa CO_{2 sc} necesaria para la extracción. El equipamiento de extracción se sustituyó por un reactor de acero tubular de 30 mL, equipado con dos filtros de acero de 0.2 μm en los extremos. La entrada de CO₂ se conectó a la parte inferior y la salida a la parte superior, a través de tubo de 1/16' y válvulas de alta presión. De esta manera, el flujo de CO_{2 sc} pasaba a través del material a extraer (Figura 3.3b). La introducción de CO₂ y captura de productos se llevaron a cabo como se ha descrito en el párrafo anterior.

Los ensayos de extracción de la mezcla de reacción se llevaron a cabo en distintas condiciones (flujo de argón para propiciar la descarboxilación, flujo de CO₂ a 20-40 bar para eliminar parcialmente el disolvente, extracción con CO_{2 sc} a 150-200 bar). Los resultados mostraron la extracción parcial de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**1b(COOEt)**). Sin embargo, el material extraído contenía DIPA (**5(H)**), en forma de carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)**, y adipato de dietilo no reaccionado, en proporciones variables. El análisis del residuo sólido en el interior del reactor una vez completada la extracción, tras tratamiento con TMSCl bajo presión de CO₂, mostró la presencia del anión del producto y *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) en proporciones variables. El carácter errático de los resultados nos llevó a verificar de nuevo la reacción de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y adipato de dietilo. Los resultados se discuten en el siguiente apartado.

3.3.7 Descarboxilación de carbamatos alcalinos en presencia de ácidos

La síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) se llevó a cabo burbujeando CO₂ a 1 bar sobre una suspensión de DIPA (**5(H)**) (1 equiv), hidruro potásico (1 equiv) y adamantano como patrón interno, durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó a la mezcla adipato de dietilo y se

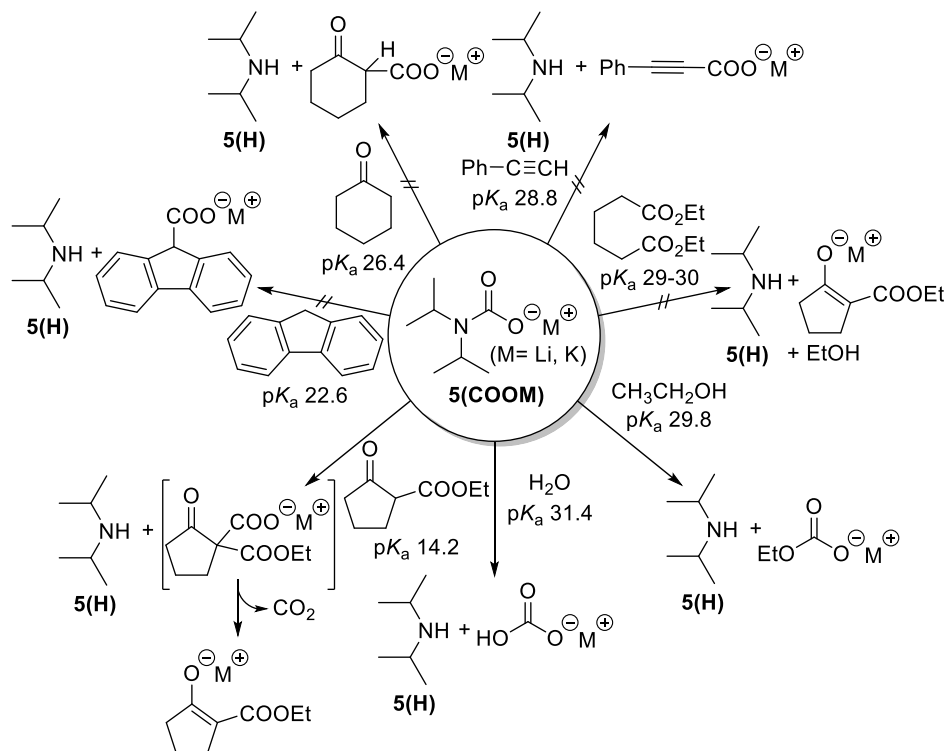
monitorizó la evolución de la mezcla a 25 °C mediante tratamiento de alícuotas con TMSCl y análisis por cromatografía de gases. Los resultados mostraron una disminución inicial de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) asociada a la formación de 2-oxociclopentanocarboxilato de dietilo (**1b(COOEt)**), hasta alcanzar valores entre 20-30 % al cabo de 2 h, para mantenerse posteriormente inalterada. Por otra parte se observó que la extensión del período de carboxilación de DIPA (**5(H)**) de 2 h a 5 h provocaba una disminución en la conversión de adipato de dietilo.

Estas observaciones establecieron que *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) no descarboxila en presencia de adipato de dietilo, como se había propuesto anteriormente. El error en la interpretación puede atribuirse a la etapa de conversión de DIPA (**5(H)**) en el correspondiente *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**). Esta reacción transcurre a través de la formación de ácido carbámico **5(COOH)** o carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)**, que reaccionan lentamente con hidruro potásico y con un tiempo de inducción variable. La cantidad de *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (**5(COOTMS)**) observada tras el tratamiento de las alícuotas con TMSCl se debía a los carbamatos de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)** y potasio **5(COOK)** presentes en el medio de reacción, que podía oscilar entre 50-100%, dependiendo del tiempo de reacción. Puesto que la formación del carbamato de amonio **5(COO⁻) · 5(H₂⁺)** es reversible, los análisis de la mezcla de reacción en la etapa de descarboxilación mostraban una desaparición de carbamato aparentemente asociada a la formación del producto.

Los intentos de forzar la descarboxilación de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y de litio (**5(COOLi)**) llevando a cabo la reacción con adipato de dietilo en THF en un reactor de acero a 150 °C fueron infructuosos. En todos los casos se recuperaron los materiales de partida no reaccionados. Las reacciones se ensayaron también con los etilcarbonatos de litio y potasio, ya que la reacción de Dieckmann tiene lugar con los correspondientes alcóxidos. En todos los casos se recuperaron los productos de partida inalterados, incluso a 150 °C. Estas observaciones invalidan la posibilidad de reciclar la base fuerte utilizada en la reacción de Dieckmann, tal y como se configuraba en el Esquema 3.12.

Los resultados señalaban entonces que adipato de dietilo (pK_a 29-30) no era un ácido suficientemente fuerte para provocar la descarboxilación de los carbamatos alcalinos **5(COOM)** derivados de DIPA (**5(H)**) (pK_a 36).²⁰ Sin embargo, es

conocido que los carbamatos alcalinos descarboxilan en medio acuoso a pH 8-11,⁸ y que alquilcarbonatos alcalinos intercambian CO₂ con agua a pH 11.²² Estas observaciones nos llevaron a ampliar el intervalo de pK_a de los ácidos orgánicos ensayados frente a *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y de litio (**5(COOLi)**), para incluir fenilacetileno (pK_a 28.8), ciclohexanona (**1a**) (pK_a 26.4), etanol (pK_a 29.8), fluoreno (pK_a 22.6), y 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) (pK_a 14.2).²⁰

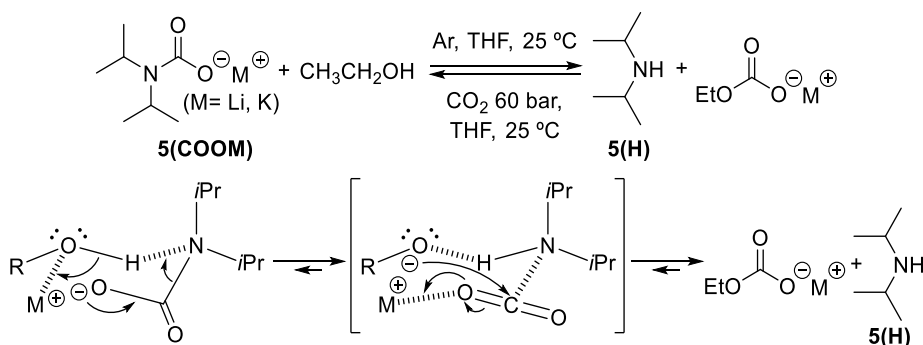


Esquema 3.16. Resumen de resultados obtenidos en reacciones con *N,N*-diisopropilcarbamatos alcalinos (**5(COOM)**).

Las reacciones de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) y de litio (**5(COOLi)**) con fenilacetileno (pK_a 28.8), fluoreno (pK_a 22.6), ciclohexanona (**1a**) (pK_a 26.4), y adipato de dietilo (pK_a 29-30) en THF a temperatura ambiente, dieron lugar a la recuperación íntegra de los reactivos de partida (Esquema 3.16). Sin embargo, los carbamatos alcalinos **5(COOM)** reaccionaron rápida y cuantitativamente con etanol (pK_a 29.8) y 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) (pK_a 14.2) en las mismas condiciones, para dar los correspondientes aniones etilcarbonato alcalino y enolato. La reacción con agua

(pK_a 31.4)²⁰ destruye completamente los carbamatos en estas condiciones, para dar DIPA (**5(H)**) y los correspondientes bicarbonatos alcalinos.

Estos resultados contrastan con los obtenidos en la reacción competitiva de DIPA (**5(H)**) con sustratos aniónicos frente a CO₂ descrita en un apartado anterior (Tabla 3.1). Efectivamente, la adición de CO₂ (50 bar) sobre una mezcla de DIPA (**5(H)**) y alcóxido de litio o potasio, y de CO₂ (150 bar) sobre una mezcla de DIPA (**5(H)**) y enolato de 2-oxociclopentanocarboxilato de litio o potasio, provoca la formación cuantitativa del carbamato alcalino **5(COOM)** y el producto neutro, alcohol o β-cetocarboxilato (Entradas 7, 9, 12 y 14, Tabla 3.1). Estos resultados señalan la existencia de un equilibrio cuya posición depende de la presión de CO₂ (Esquema 3.17). Por otra parte, las observaciones experimentales señalan que la reacción de los carbamatos alcalinos **5(COOM)** con ácidos orgánicos en medio no acuoso no está relacionada únicamente con los valores de pK_a de las especies implicadas. Los resultados muestran que la reacción procede cuando el ácido posee un hidrógeno ácido enlazado a un heteroátomo con pares de electrones no enlazantes, presente en alcoholes y enoles. Esta circunstancia sugiere un ordenamiento específico de los reactivos en el paso de descarboxilación donde la coordinación simultánea del catión metálico y el átomo de nitrógeno por el par de electrones no enlazante y el átomo de hidrógeno del heteroátomo, contribuyen a facilitar la pérdida de CO₂ (Esquema 3.17). Esta orientación es análoga a la requerida en la descarboxilación de ácido carbónico.¹⁸



Esquema 3.17. Equilibrio entre *N,N*-diisopropilcarbamato alcalino (**5(COOM)**) y etilcarbonato alcalino en función de la presión de CO₂, y propuesta de mecanismo concertado para la formación del carbonato.

3.4 Conclusiones y perspectivas

El proyecto de tesis doctoral en este apartado planteaba el examen de la reactividad de carbamatos alcalinos frente a distintos ácidos en medio no acuoso y bajo distintas condiciones con objeto de encontrar aplicación de estos intermedios en reacciones ácido-base de interés en síntesis. Las conclusiones más significativas se resumen en los siguientes puntos.

- 1) La reacción de DIPA con CO₂ en THF permite transferir un protón desde el átomo de nitrógeno a bases iónicas presentes en el medio de reacción siempre y cuando la reacción de carboxilación de la base sea reversible. Estas reacciones requieren presiones de CO₂ entre 20-150 bar.
- 2) *N,N*-Diisopropilcarbamato de litio o potasio en THF reacciona rápida y cuantitativamente con ácidos débiles que presenten la agrupación hidroxilo en su estructura pero no con ácidos de carbono. El requerimiento estructural de estas reacciones sugiere un proceso de transferencia de protón concertado impulsado por una reacción posterior de captura de CO₂.

Los resultados experimentales dejan abiertas algunas cuestiones de interés para la comprensión de la química de estas especies, como son: i) el mecanismo de descarboxilación de carbamatos alcalinos en estas condiciones; ii) los factores que determinan las posiciones relativas de los equilibrios de transferencia de protón y CO₂ y la posibilidad de establecer escalas de afinidad por CO₂ para distintos sustratos; iii) las condiciones experimentales que permiten controlar la posición de estos equilibrios. La investigación de estos aspectos es relevante para la comprensión de las reacciones de carboxilación y descarboxilación de sustratos interés en síntesis o implicados en procesos biosintéticos.

3.5 Bibliografía

1. a) F. Fichter, B. Becker, *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 3481. b) E. A. Werner, *J. Chem. Soc.* **1920**, *117*, 1046.
2. a) M. E. Boot-Handford, J. C. Abanades, E. J. Anthony, M. J. Blunt, S. Brandani, N. Mac Dowell, J. R. Fernández, M.-C. Ferrari, R. Gross, J. P. Hallett, R. S. Haszeldine, P. Heptonstall, A. Lyngfelt, Z. Makuch, E. Mangano, R. T. J. Porter, M. Pourkashanian, G. T. Rochelle, N. Shah, J. G. Yoo, P. S. Fennell, *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 130. b) Z. Z. Yang, L. N. He, J. Gao, A. H. Liu, B. Yu, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 6602. c) C. H. Yu, C. H. Huang, C. S. Tan, *Aerosol Air Qual. Res.* **2012**, *12*, 745.

3. a) P. G. Jessop, S. M. Mercer, D. J. Heldebrant, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 7240. b) P. Pollet, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 609.
4. a) V. Stastny, D. M. Rudkevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1018. b) H. Xu, D. M. Rudkevich, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3223.
5. a) E. Quaranta, M. Aresta "The Chemistry of N-CO₂ Bonds: Synthesis of Carbamic Acids and Their Derivatives, Isocyanates, and Ureas" en "Carbon Dioxide as Chemical Feedstock", Editor: M. Aresta, Wiley-VCH, Weinheim, 2010, Chapter 6. b) D. B. Dell'Amico, F. Calderazzo, L. Labella, F. Marchetti, G. Pampaloni, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3857.
6. a) G. Bellussi, M. Bohnet, J. Bus, K. Drauz, H. Greim, K. P. Jäckel, U. Karst, A. Kleemann, G. Kreysa, T. Laird, W. Meier, E. Ottow, M. Röper, J. Scholtz, K. Sundmacher, R. Ulber, U. Wietelmann, "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", 7th Ed., 2011. b) H. Ullrich, "Urethane Polymers" en "Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology", 4th Ed.; 1991; Vol. 24, p 341-356. c) H. F. Mark, "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", 3rd Ed., 2004.
7. a) P. Jäger, C. N. Rentzea, H. Kieczka, "Carbamates and Carbamoyl Chlorides" en "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", 7th Ed., 2011, p 3038. b) T. T. Wu, J. Huang, N. D. Arrington, G. M. Dill, *J. Agric. Food Chem.* **1987**, *35*, 817
8. S. P. Ewing, D. Lockshon, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3072.
9. M. Caplow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6795.
10. a) G. Putxy, R. Rowland, A. Allport, Q. Yang, M. Brown, R. Burns, M. Maeder, M. Attalla, *Environ. Sci. Technol.*, **2009**, *43*, 6427. b) N. McCann, D. Phan, X. Wang, W. Conway, R. Burns, M. Attalla, G. Puxty, M. Maeder, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5022 c) W. Conway, X. Wang, D. Fernandes, R. Burns, G. Lawrance, G. Puxty, M. Maeder, *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 7422. d) W. Conway, X. Wang, D. Fernandes, R. Burns, G. Lawrance, G. Puxty, M. Maeder, *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 1163.
11. a) E. M. Hampe, D. M. Rudkevich, *Chem. Commun.* **2002**, 1450. b) E. M. Hampe, D. M. Rudkevich, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9619.
12. a) K. Masuda, Y. Ito, M. Horiguchi, H. Fujita, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 213. b) Y. Ito, H. Ushitora, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 226. c) M. Horiguchi, Y. Ito, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12286. d) Y. Yamamoto, J. Hasegawa, Y. Ito, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 239.
13. M. Aresta, D. Balliver-Tkatchenko, D. B. Dell'Amico, M. C. Bonnet, D. Boschi, F. Calderazzo, R. Faure, L. Labella, F. Marchetti, *Chem. Commun.* **2000**, 1099.
14. P. V. Kortunov, L. S. Baugh, M. Siskin, D. C. Calabro, *Energy Fuels* **2015**, *29*, 5967.
15. F. J. Lihs, M. T. Caudle, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11334.
16. a) M. H. Chisholm, M. Extine, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 792. b) D. J. Darensbourg, A. Rokicki, *Organometallics* **1982**, *1*, 1685. c) D. J. Darensbourg, K. M. Sanchez, J. H. Reibenspies, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7094. d) D. J. Darensbourg, H. P. Wiegreffe, P. W. Wiegreffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9252. e) D. J. Darensbourg, P. W. Wiegreffe, C. G. Riordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5759. f) D. J. Darensbourg, M. L. M. Jones, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4406. g) C. S. McCowan, T. L. Groy, M. T. Caudle, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1120. h) D. J. Darensbourg, W.-Z. Lee, A. L. Phelps, E. Guidry, *Organometallics* **2003**, *22*, 5585.
17. C. S. McCowan, M. T. Caudle, *Dalton Trans.* **2005**, 238.
18. T. Loerting, C. Tautermann, R. T. Kroemer, I. Kohl, A. Hallbrucker, E. Mayer, K. R. Liedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 892.

CAPÍTULO 4

Reacciones fotosensibilizadas de CO₂ con aminas

4.1 Introducción

El uso de CO₂ como materia prima renovable¹ se ha convertido en un área de investigación importante en respuesta al reto de reducir las emisiones de CO₂ a la atmósfera. La investigación sobre este tema se ha desarrollado a lo largo de tres corrientes principales: i) síntesis de carbamatos y carbonatos mediante la reacción de CO₂ con aminas, alcoholes o epóxidos, y aplicación de los estos productos en la funcionalización de moléculas orgánicas; ii) reducción de CO₂ para dar productos sencillos, como CO, ácido fórmico y sus derivados, metanol o metano, aplicables como combustibles; y iii) fijación de CO₂ en moléculas orgánicas a través de la formación de un enlace σ_{C-C} cinética y termodinámicamente estable.^{1,2} Las dos últimas transformaciones implican la reducción del CO₂, y los procedimientos que se han aplicado para conseguir las usan catálisis con metales de transición, sistemas enzimáticos, y procesos fotocatalíticos, electroquímicos y fotoelectroquímicos. Los métodos de captura de CO₂ para dar derivados de ácido carbónico y la reducción de CO₂ para la obtención de combustibles alternativos son áreas de investigación muy desarrolladas, que han proporcionado procedimientos eficientes para el uso de CO₂ a nivel industrial y un conocimiento fundamental de la química del CO₂. La investigación dirigida a la captura de CO₂ mediante creación de enlaces C-C se ha desarrollado de forma continuada a lo largo de las últimas décadas,² ya que se trata de una transformación de gran relevancia para la síntesis orgánica a nivel de laboratorio e industrial, y el proceso sintético más importante y esencial para la vida. La experiencia adquirida en el estudio de la reactividad de CO₂ frente a especies nucleofílicas como enolatos y aminas, nos llevó a interesarnos por la reactividad de CO₂ en procesos de transferencia electrónica.

Los procesos fotosensibilizados para la reducción de CO₂ descritos en la bibliografía implican generalmente aminas terciarias como agentes reductores primarios, al igual que en la mayoría de procesos reductivos fotosensibilizados

aplicados a distintos compuestos orgánicos.³ Aunque los mecanismo de estas reacciones son complejos, implican especies amina radical catión [R₃N^{•+}] y CO₂ radical anión [CO₂^{•-}] como intermedios reactivos. La reactividad del par de iones radicales se ha estudiado a nivel teórico⁴ explorando las vías de reacción disponibles para este sistema, en particular, la transferencia de un átomo de hidrógeno desde la posición α al nitrógeno del radical catión de trietilamina [Et₃N^{•+}] al átomo de carbono del radical anión [CO₂^{•-}], la transferencia de un protón desde la posición α al nitrógeno del radical catión [Et₃N^{•+}] a los átomos de carbono y oxígeno del radical anión [CO₂^{•-}], y la doble transferencia de hidrógeno desde el radical catión [Et₃N^{•+}] al radical anión [CO₂^{•-}] (Figura 4.1).

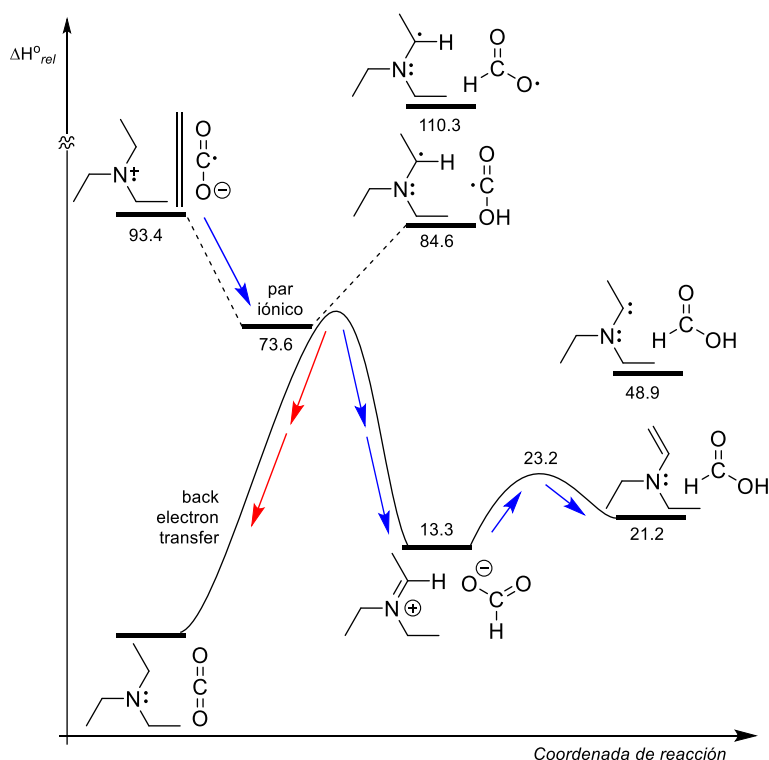
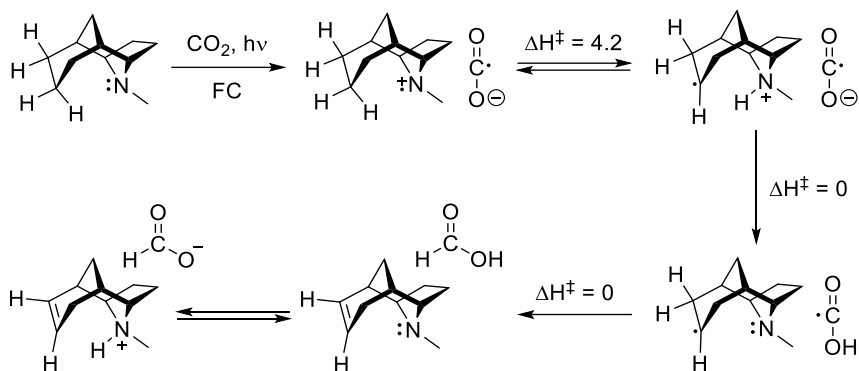


Figura 4.1. Perfiles de entalpía (kcal mol⁻¹) calculados para la reducción de CO₂ con trietilamina (**6a**) en acetonitrilo. Las flechas azules muestran el camino de reacción y las flechas rojas la retrotransferencia electrónica.⁴

Los cálculos teóricos mostraron que la vía de reacción preferente implicaba la asociación inicial del par de iones radicales {[Et₃N^{•+}] [CO₂^{•-}]} seguida de la transferencia de hidrógeno al radical anión para dar el par iónico formado por un ion iminio y anión formiato y, finalmente, una segunda transferencia de

hidrógeno para dar ácido fórmico y dietilvinilamina (Figura 4.1). El estudio teórico⁴ estableció que la transferencia de protón desde el radical catión [Et₃N^{•+}] al átomo de oxígeno del radical anión [CO₂^{•-}] conduce a un par de radicales que se encuentran 84.6 kcal mol⁻¹ por encima de los reactivos (Figura 4.1).

Estos resultados fueron el punto de partida para el diseño⁵ de una amina terciaria que pudiera actuar como transportador de hidrógeno reciclable para conectar la generación catalítica de hidrógeno a partir de agua con la reducción de CO₂ a ácido fórmico, dos procesos generalmente incompatibles, a través de la hidrogenación de un doble enlace (Esquema 4.1). La reducción de CO₂ a ácido fórmico se demostró viable utilizando oligo(*para*-fenilenos) como fotosensibilizadores para la generación del par de iones radicales, bajo irradiación a $\lambda > 200$ nm, en acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida,⁴⁻⁶ sin embargo el paso de hidrogenación de la correspondiente alquenilamina no resultó eficiente bajo condiciones de hidrogenación convencionales.



Esquema 4.1. Diseño de una amina renovable para la reducción fotoquímica de CO₂. Mecanismo de reacción y entalpías calculadas a 298 K en acetonitrilo. FC: fotocatalizador.⁵

4.2 Objetivos

Los estudios descritos en la bibliografía^{4,5} que establecen las vías de reacción que siguen a la transferencia electrónica fotocatalizada (Figura 4.1) no consideran la posibilidad de acoplamiento entre las especies intermedias α -aminoradical y el radical anión [CO₂^{•-}] presentes en el medio de reacción. Esta observación nos llevó a explorar la reducción fotocatalizada de CO₂ en presencia de aminas terciarias.

4.3 Resultados y discusión

4.3.1 Procedimientos generales

El sistema de numeración de productos adoptado en los apartados siguientes designa las aminas terciarias alifáticas como **6** y los α -aminoácidos como **7** y **7'** dependiendo de la posición α del grupo carboxílico (Figura 4.2).

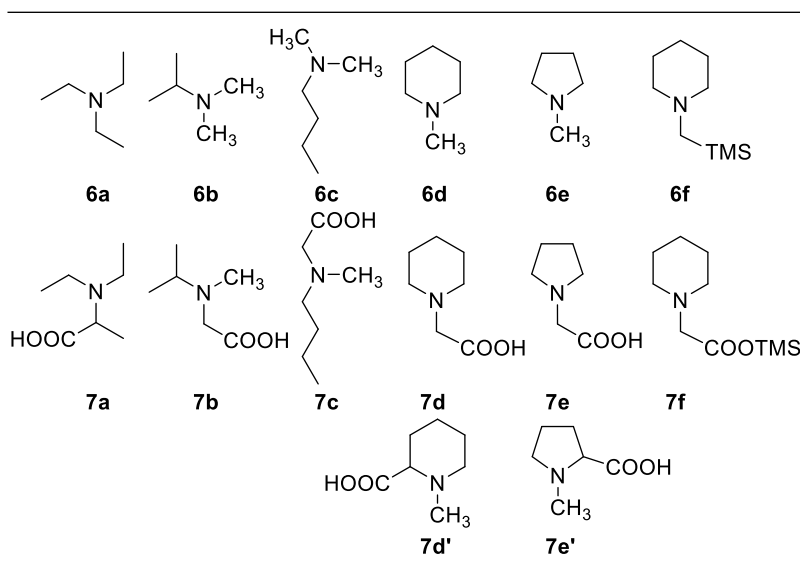


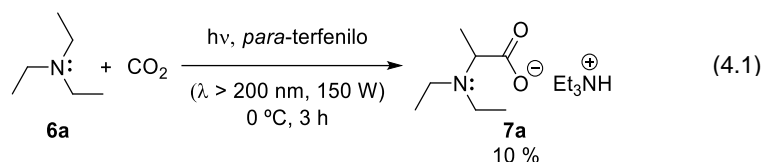
Figura 4.2. Sistema de numeración aplicado en el texto (TMS: trimetilsililo).

Los α -aminoácidos **7a-e** se prepararon por reacción del correspondiente α -bromoácido con un exceso de dietilamina, isopropilmetilamina, *n*-butilmetilamina, pirrolidina y piperidina, respectivamente, en éter dietílico a 0 °C.⁷ Los productos se trataron con una disolución acuosa concentrada de NaOH, y la disolución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en óxido de deuterio (D₂O) y se caracterizó por RMN. Los α -aminoácidos **7d'** y **7e'** se prepararon por reacción de prolina y ácido 2-piperidincarboxílico con formaldehído e hidrógeno (1 bar) en presencia de Pd/C 10% como catalizador.⁸ 1-((Trimetilsilil)methyl)piperidina (**6f**) se preparó por reacción de piperidina con clorometiltrimetilsilano a 60 °C durante 15 días.

4.3.2 Reducción fotocatalizada de CO₂ con aminas terciarias

Las condiciones de reacción se seleccionaron para favorecer la formación del radical α -aminilo intermedio por reacción ácido-base entre el catión radical [Et₃N⁺] y la amina, tomando como punto de partida los procedimientos descritos en la bibliografía,^{4,6} que utilizan *para*-terfenilo como fotosensibilizador, dimetilformamida o acetonitrilo como disolventes, e irradiación a $\lambda > 200$ nm con lámparas de mercurio de alta presión (500 W). Así, las reacciones se llevaron a cabo sobre 0.3 mL de una disolución 0.03 M de *para*-terfenilo en trietilamina (**6a**) saturada de CO₂ por tratamiento con CO₂ (1.5 bar) durante 20 min a -20 °C en un reactor tubular de cuarzo y con agitación magnética. El reactor se selló con un septum a -20 °C y se irradió con una lámpara de mercurio de alta presión (150 W) durante 3 h a 0 °C y con agitación magnética. Tras extraer una alícuota de la mezcla de reacción para su análisis por cromatografía de gases, y cromatografía de gases-espectrometría de masas, el contenido del reactor se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en una disolución 0.0756 M de fenol, como patrón externo, en D₂O, se filtró, y se analizó por RMN-¹H.

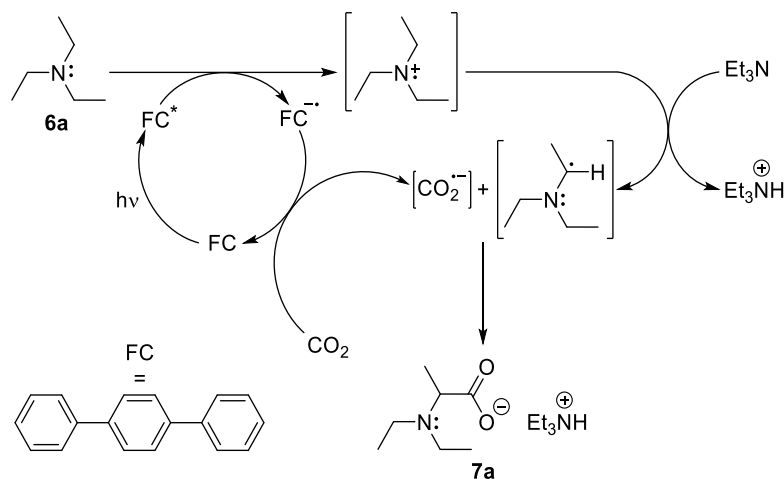
El análisis por cromatografía de gases, y cromatografía de gases-espectrometría de masas, mostró la formación de un producto con ion molecular [M⁺] = 145 y pico base 100, correspondiente a la pérdida de un fragmento de masa 45. Este producto se identificó como *N,N*-dietilalanina (**7a**) por comparación con una muestra auténtica preparada como se ha descrito anteriormente.⁷ El análisis mostró también la presencia de productos característicos⁹ de la fotólisis directa de trietilamina (**6a**), *N,N,N',N'*-tetraetilbutano-2,3-diamina (*meso* y racémico) y 1,3-dietil-2,4,5-trimetilimidazolidina, que se confirmaron irradiando una muestra de 1 mL de trietilamina (**6a**) bajo atmósfera de argón bajo las mismas condiciones, y analizando la disolución resultante por cromatografía de gases y cromatografía de gases-espectrometría de masas.



El análisis por RMN-¹H confirmó la presencia de *N,N*-dietilalanina (**7a**) en la mezcla de reacción, que se identificó por comparación con el producto de síntesis.⁷ El rendimiento de la reacción fotoquímica se cuantificó como 10 %

(promedio de tres experimentos independientes) respecto a la amina de partida, considerando que la formación del producto como carboxilato de amonio consume 2 equivalentes de amina. El espectro de RMN-¹H mostró también la presencia de ácido fórmico en la mezcla de reacción, con una relación aminoácido:ácido fórmico 3.6:1. La extensión del tiempo de reacción a 4 h no modificó sustancialmente estos resultados. El espectro de RMN-¹³C no mostró evidencias de derivados del ácido oxálico, de acuerdo con los resultados descritos en la bibliografía.⁶

La observación de *N,N*-dietilalanina (**7a**) como producto en estas reacciones confirma la viabilidad del acoplamiento del anión radical [CO₂^{•-}] con el α-aminoradical, que tiene lugar en una extensión significativa bajo las condiciones de reacción descritas. La formación del producto de carboxilación puede atribuirse a la reacción ácido-base entre el catión radical [Et₃N^{•+}] generado en la transferencia electrónica fotosensibilizada y amina libre en el medio de reacción (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Vías de reacción propuestas para la fotólisis sensibilizada de trietilamina (**6a**) en presencia de CO₂. FC: fotocatalizador (*para*-terfenilo).

La reacción de trietilamina (**6a**) como sustrato modelo se examinó bajo distintas condiciones de reacción, y los resultados se muestran en la Tabla 4.1. El análisis de la mezcla de reacción en estos casos consistió en la evaporación a vacío, tratamiento del residuo con una disolución 0.0589 M de fenol y 0.73 M de hidróxido sódico en D₂O, y extracción de la disolución con benceno para eliminar los compuestos básicos originados en la fotólisis directa del sustrato. Las

reacciones a 0 °C durante 16 h y a temperatura ambiente (Entradas 1 y 2, Tabla 4.1), dieron resultados inferiores a los anteriores (Ecuación 4.1). Los experimentos realizados bajo flujo constante de CO₂ (Entrada 3, Tabla 4.1), no mejoraron significativamente la producción de *N,N*-dietilalanina (**7a**). La reacción fotosensibilizada de trietilamina (**6a**) y CO₂ a presión atmosférica y a temperatura ambiente empleando una lámpara de mercurio de alta presión de 500 W dio lugar a un rendimiento de *N,N*-dietilalanina (**7a**) notablemente inferior (Entrada 4, Tabla 4.1). La reacción a temperatura ambiente sin agitación durante 3 h en un reactor *Thar* con ventanas de zafiro bajo 33 bar de presión de CO₂ (Entrada 5, Tabla 4.1), no mejoró los resultados. Experimentos de control realizados con reactores tubulares de vidrio borosilicatado *Pyrex*[®] ($\lambda > 300$ nm) bajo estas condiciones de reacción no dieron lugar a *N,N*-dietilalanina (**7a**) ni a los productos de fotólisis directa del sustrato de partida (Entrada 6, Tabla 4.1). En estas condiciones solo se obtuvo ácido fórmico, de acuerdo con los resultados descritos en la bibliografía.⁶

Tabla 4.1. Reacción fotosensibilizada de trietilamina (**6a**) en presencia de CO₂ bajo distintas condiciones.^a

Exp.	T (°C)	t (h)	λ (nm) / W	Otros	Rendimiento (%) ^b
1	0	16	>200 / 150	--	5
2	t.a.	3	>200 / 150	--	8
3	0	3	>200 / 150	Flujo CO ₂ 1 bar	5
4	25	3	>200 / 500	--	4
5	t.a.	3	>200 / 500	CO ₂ 33 bar	3
6	t.a.	3	>300 / 150	Vidrio <i>Pyrex</i> [®]	--

^a Reacciones de fotólisis llevadas a cabo con 0.3 mL de amina, *para*-terfenilo (1 mol-%) y CO₂ (1.5 bar). ^b Rendimiento determinado por RMN-¹H respecto a fenol como patrón interno.

El siguiente paso fue verificar el impacto de la estructura de la amina sobre esta vía de reacción. La reacción se ensayó con una serie de aminas terciarias bajo las mismas condiciones (Ecuación 4.1). La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en una disolución 0.0589 M de fenol y 0.73 M de hidróxido sódico en D₂O. La disolución se extrajo con benceno y se analizó por RMN-¹H. Los productos se identificaron por comparación con muestras auténticas,

preparadas siguiendo procedimientos descritos.⁷ Los resultados se muestran en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Reacciones fotoquímicas de distintas aminas.^a

Exp.	Amina	Rendimiento (%) ^b				AA ^c	
						HCOOH	
1			10	--			3.7
2			25	--			13.8
3			14	--			15.1
4			1.5		2.3		8.2
5			3		6		9.9
6			2	--			5.6

^a Reacciones de fotólisis llevadas a cabo con 0.1-0.5 mL de amina, *para*-terfenilo (1 mol-%) y CO₂ (1.5 bar) irradiadas, a $\lambda > 200$ nm (150 W), durante 3 h a 0 °C. ^b Rendimiento determinado por RMN-¹H respecto a fenol como patrón interno. ^c Relación molar determinada por RMN-¹H respecto a fenol como patrón interno.

Los resultados muestran que la formación de α -aminoácidos en la reacción fotosensibilizada de aminas terciarias en presencia de CO₂ tiene lugar para una variedad de aminas terciarias alifáticas. Los rendimientos fueron bajos pero significativos, con un máximo de 25 % en el caso de isopropildimetilamina (**6b**) (Entrada 2, Tabla 4.2). La eficacia de la reacción y su regioselectividad (Tabla 4.2) siguen las pautas descritas para la reducción fotocatalítica de estilbeno con

aminas terciarias,¹⁰ que se ha atribuido a la reactividad específica del radical catión [R₃N^{•+}] en cada caso. Efectivamente, la pérdida del protón en α al átomo de nitrógeno, para dar el correspondiente α-aminoradical se ha demostrado¹⁰ preferente sobre la pérdida de un átomo de hidrogeno para dar el correspondiente catión iminio, en estas reacciones. Los resultados descritos en la bibliografía¹⁰ muestran también que la ruptura del enlace C-H en α es más eficaz para los grupos alquilo con menor requerimiento estérico, siendo el grupo metilo el más reactivo en todos los casos excepto para *N*-metilpiperidina (**6d**) y *N*-metilpirrolidina (**6e**). Estos patrones de reactividad se han atribuido a los requerimientos estereoelectrónicos del proceso de activación del enlace C-H en posición α, con una orientación perpendicular al plano que contiene al átomo de nitrógeno (Figura 4.3). Asimismo, la reactividad mostrada por *N*-(trimetilsililmetil)piperidina (**6f**), con inserción de CO₂ en el enlace C-Si es característica¹¹ de las especies catión radical de aminas terciarias con grupos α-trimetilsililo en su estructura, en cuyo caso la transferencia del catión trimetilsililo es preferente sobre la transferencia de protón, un aspecto que se ha utilizado para la funcionalización selectiva de aminas terciarias.¹¹

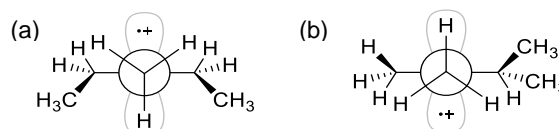


Figura 4.3. Requerimiento estereoelectrónico para la activación del átomo de hidrógeno α al nitrógeno en el radical catión: a) Trietilamina (**6a**). b) Isopropildimetilamina (**6b**).

Los resultados obtenidos en estas reacciones ponen en evidencia la formación de α-aminoácidos en las reacciones de transferencia electrónica fotosensibilizada de CO₂ con aminas terciarias, con rendimientos bajos pero significativos. Los datos sugieren la intervención de iones radicales amina [R₃N^{•+}] que originan α-aminoradicales intermedio susceptibles de acoplarse posteriormente con el radical anión [CO₂^{•-}] (Esquema 4.2). El estudio de carácter preliminar aquí descrito no permite elaborar más esta propuesta mecanística, y se limita a poner en evidencia la existencia de una vía de reacción que había sido ignorada en los estudios descritos en la bibliografía.

4.4 Conclusiones y perspectivas

El estudio de las reacciones de transferencia electrónica fotosensibilizada de aminas terciarias y CO₂ efectuadas siguiendo los procedimientos descritos en la

bibliografía, ha puesto de manifiesto la formación de aminoácidos en estas reacciones, con rendimientos bajos pero significativos. La vía de reacción que supone el acoplamiento de un radical α -aminilo con el anión radical de CO₂ no había sido considerada en los estudios descritos en la bibliografía. El estudio descrito es de carácter preliminar y deja abierta una línea de trabajo que está siendo continuada en el grupo de investigación.

4.5 Bibliografía

1. a) T. Sakakura, J. C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365. b) E. E. Benson, C. P. Kubiak, A. J. Sathrum, J. M. Smieja, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 89. c) D. M. D'Alessandro, B. Smit, J. R. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6058. d) M. Mikkelsen, M. Jorgensen, F. C. Krebs, *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3*, 43. e) M. Aresta, Ed. "Carbon Dioxide as Chemical Feedstock", Wiley-VCH, Weinheim, **2010**. f) S. M. Glueck, S. Gümüs, W. M. F. Fabian, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 313. g) A. M. Appel, J. E. Bercaw, A. B. Bocarsly, H. Dobbek, D. L. DuBois, M. Dupuis, J. G. Ferry, E. Fujita, R. Hille, P. J. A. Kenis, C. A. Kerfeld, R. H. Morris, C. H. F. Peden, A. R. Portis, S. W. Ragsdale, T. B. Rauchfuss, J. N. H. Reek, L. C. Seefeldt, R. K. Thauer, G. L. Waldrop, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6621. h) M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709. i) A. Goepfert, M. Czaun, J. J. Jones, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7995.
2. a) R. Liu, G. Yuan, C. L. Joe, T. E. Lightburn, K. L. Tan, D. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *51*, 6709. b) R. Liu, C. Stephani, J. J. Han, K. L. Tan, D. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4225.
3. a) U. C. Yoon, P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 233. b) N. Hoffmann, *Pure & Appl. Chem.* **2009**, *79*, 1949. c) J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977.
4. a) B. K. Carpenter, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3719. b) R. D. Richardson, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3169. c) B. K. Carpenter, I. Rose, *ARKIVOC* **2012**, *7*, 127.
5. R. D. Richardson, E. J. Holland, B. K. Carpenter, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 301.
6. S. Matsuoka, T. Kohzuki, C. Pac, A. Ishida, S. Takamuku, M. Kusaba, N. Nakashima, S. Yanagida, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 4437.
7. a) K. R. Brower, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1401. b) Z. Dega-Szafran, R. Przybylak, *J. Mol. Struct.* **1997**, *436-437*, 107. c) M. Y. H. Lai, M. A. Brimble, D. J. Callis, P. W. R. Harris, M. S. Levi, F. Sieg, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 533.
8. L. Aurelio, J. S. Box, R. T. C. Brownlee, A. B. Hughes, M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652.
9. L. T. Allan, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4822.
10. a) T. O. Ho, Y. L. Chow, "Photochemistry of amines and amino compounds" en *PATAI's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, 1996. b) F. D. Lewis, T. I. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7991. c) F. D. Lewis, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 152. d) F. D. Lewis, T. I. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1751. e) F. D. Lewis, T. I. Ho, J. T. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1924.
11. a) E. Hasegawa, W. Xu, P. S. Mariano, U. C. Yoon, J. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8099. b) T. C. Jeon, C. P. Lee, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8847. c) G. Pandey, M. Kapur, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3883. d) G. Pandey, D. Dey, S. R. Gadre, *Chimica* **2013**, *67*, 30.

CAPÍTULO 5

Parte experimental

5.1 Equipamiento

El equipo de alta presión empleado para presurizar CO₂ consta de un reactor encamisado de 250 mL de acero *AISI 316* relleno de alúmina como desecante, una válvula micrométrica colocada a la salida del reactor, una bomba de diafragma *Orlita MHS 30/8* con un flujo máximo teórico de 8.44 L h⁻¹ de CO₂ líquido y un conjunto de válvulas *HIP* de alta presión, controladores de presión y temperatura y discos de ruptura apropiadamente dispuestos para controlar el flujo de CO₂ a lo largo del sistema.

El reactor de acero *Autoclave Engineers* utilizado para llevar a cabo las reacciones en CO₂ y las extracciones con CO₂ supercrítico consta de un reactor de 200 mL equipado de un conjunto de válvulas de alta presión, manómetro y disco de ruptura. Las entradas y salida del sistema se rediseñaron (Figura 5.3) con tubos de acero de 1/16" (1.59 mm) para llevar a cabo las manipulaciones descritas. Los reactores autoclave de 30 mL constan de un tubo de acero de 25 mm de espesor, dos filtros con tamaño de poro de 0.2 μm y dos tapas roscadas conectadas mediante tubos de acero de 1/16" a válvulas de altas presión *Autoclave Engineers*. Los reactores se calentaron en baños de agua y la agitación se realizó mediante agitadores magnéticos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (¹H) y carbono (¹³C), realizados en la Universidad de Valencia, se obtuvieron en espectrómetros *Bruker DPX300, 400AV* ó *DRX500*. Los espectros de RMN realizados en Brown University se obtuvieron en un espectrómetro *Bruker AC-600*. Los espectros se registraron a 25 °C excepto en los casos donde se indique la temperatura.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se llevaron a cabo en cromatógrafos de gases *Agilent 6850A* y/o *Thermo Focus*, con detector FID a 280 °C, e inyector a 250 °C en modo *split* (1:40), equipados con una columna

capilar *Agilent HP-5* y *HP-5MS* respectivamente (longitud: 30 m; diámetro interno: 0.25 mm; espesor del film: 0.25 µm).

Los análisis por cromatografía de gases y espectrometría de masas (CG-SM) de impacto electrónico (EI⁺) a 70 eV se realizaron con un cromatógrafo de gases *Agilent 6890N* equipado con una columna capilar *Agilent HP-5MS* (longitud: 30 m; diámetro interno: 0.25 mm; espesor del film: 0.25 µm), acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolar *Agilent 5973N*. Las medidas de masas exactas sobre los iones cuasi-moleculares MH⁺ se realizaron con un espectrómetro de masas con analizador híbrido cuádrupolo-tiempo de vuelo *TRIPLETOF^T5600* (*ABSciex*) con fuente de ionización electrospray e introducción directa de muestra mediante bomba de jeringa.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro IR *Thermo-scientific Nicolet FT IR iS10* en modo ATR (Reflectancia Total Atenuada).

Las reacciones fotoquímicas se llevaron a cabo con lámparas de mercurio de alta presión *Hanovia TQ-150* (150 W) y *Newport 66901* (500 W). Las reacciones bajo presión se llevaron a cabo en un reactor *Thar* de 25 mL con ventanas de zafiro.

Otros equipos utilizados fueron una centrifuga *Orto Alresa* modelo *Unicen-20*, a 4000 rpm, un pH-metro *HACH IQ H160*, una bomba HPLC *Merck Hitachi L-6000A*, y una bomba de jeringa *Bioblock Scientific* modelo 88801.

El argón utilizado en las reacciones bajo atmósfera inerte se hizo pasar a través de un filtro de oxígeno *Chromatography Research Supplies* modelo *1000 Oxygen Trap* y una columna de *Drierita*[®]. Los matraces Schlenk utilizados se secaron a 120 °C, se flamearon a vacío (6 x 10⁻² mbar) y se enfriaron bajo atmósfera de argón. Las reacciones con CO₂ a presión atmosférica se llevaron a cabo con una bolsa de gas de 4.5 L, haciendo pasar el gas a través de una columna rellena de *Drierita*[®].

5.2 Disolventes

Los disolventes empleados se purificaron siguiendo procedimientos descritos.¹ Tetrahidrofurano (THF) y éter dietílico (Et₂O) se secaron a reflujo sobre sodio metal en atmósfera inerte con benzofenona como indicador, hexano y tolueno se

secaron a reflujo sobre hidruro cálcico (CaH_2), pentano y heptano se secaron sobre tamiz molecular 4A y etanol se secó a reflujo sobre magnesio.¹ Los disolventes anhidros utilizados se destilaron antes de cada experimento. Acetonitrilo (CH_3CN) se secó sobre CaH_2 , se desoxigenó y se almacenó bajo atmósfera inerte.

5.3 Reactivos

Ciclohexanona (**1a**), adipato de dietilo, etinilbenceno y 3-fenil-1-propanol se secaron por destilación a presión reducida sobre sulfato magnésico anhidro y se almacenaron con tamiz molecular 4A. 2-Oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b**(COOEt)) se destiló bajo Ar sobre tamiz molecular 4A.

Diisopropilamina (DIPA) (**5**) se destiló sobre hidruro cálcico antes de cada experimento. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etildiisopropilamina (DIPEA o base de Hünig) y *N,N,N',N'*-tetrametilnaphthaleno-1,8-diamina (esponja de protones) se purificaron por destilación a presión reducida sobre hidruro cálcico.

Dietilamina, isopropilmetilamina, piperidina, pirrolidina, butilmetilamina, trietilamina (**6a**), isopropildimetilamina (**6b**), butildimetilamina (**6c**), *N*-metilpiperidina (**6d**), *N*-metilpirrolidina (**6e**) y *N*-((trimetilsilil)metil)piperidina (**6f**) se purificaron por destilación en atmósfera inerte sobre CaH_2 o lentes de KOH.

Clorotrimetilsilano (TMSCl) se secó por destilación sobre CaH_2 bajo atmósfera de Ar. Yodometano (MeI), bromometilbenceno (BzBr), 3-bromopropeno ($\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$) y dimetil sulfato (Me_2SO_4) se secaron por destilación sobre sulfato magnésico anhidro, bajo atmósfera de Ar o a presión reducida, y se almacenaron protegidos de la luz. Yoduro de litio (LiI) se adquirió en forma de perlas, se secó a vacío a 60 °C durante 1 h y a 120 °C hasta peso constante. Hexametilfosforamida (HMPA) se destiló a presión reducida sobre hidruro cálcico, se almacenó sobre tamiz molecular 4A.

Todos los reactivos purificados se almacenaron en matraces Schlenk bajo atmósfera de argón en el interior de un desecador a 25 °C.

Las disoluciones de metil-litio 1.6 M en éter dietílico (Ref. 1973343) y de *n*-butil-litio 1.6 M en hexano (Ref. 186171) se adquirieron en envases de 25 mL y 100 mL respectivamente y se almacenaron en un desecador a 4 °C. La concentración de las disoluciones de organolíticos se determinó mediante valoración colorimétrica con una disolución de (4-bifenil)metanol^{2a} o de (2,5-dimetoxifenil)metanol^{2b} en THF de concentración conocida. Hidruro potásico en forma de dispersión al 30% p/p en aceite mineral se transfirió a un matraz Schlenk tarado y se lavó con varias porciones de 2 mL de pentano anhidro bajo atmósfera de argón, eliminando el sobrenadante. Tras el último lavado, el sólido se secó a vacío durante 5-10 min, y se pesó bajo atmósfera de argón. La escala de las reacciones se ajustó a la cantidad de KH en el matraz.

Los siguientes reactivos se utilizaron sin purificación previa, tras verificar su pureza mediante cromatografía de gases: adamantano, (ciclohex-1-en-1-ilo)trimetilsilano (**3a**), (ciclopent-1-en-1-ilo)trimetilsilano (**3b**), trimetil((1-fenilvinil)oxi)silano (**3c**), ((3,3-dimetilbut-1-en-2-il)oxi)trimetilsilano (**3d**), clorometiltrimetilsilano, ácido bromoacético, ácido 2-cloroacético, 2-norbornanona, 2-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo (**1a**(COOCH₃)), y *para*-terfenilo.

Bis(trimetilsilil)amina (HMDS) se almacenó sobre CaH₂ bajo atmósfera de Ar.

5.4 Procedimientos experimentales

5.4.1 General

1) Preparación de LDA (5Li). Sobre una disolución 0.2-1.0 M de DIPA (**5H**) (1.0 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota una disolución 1.6 M de metil-litio (MeLi) en éter dietílico (1.1 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se mantuvo bajo agitación durante 1 h.

2) Valoración de LDA (5Li).³ Sobre una disolución de 5.0 mg de 2,2'-bipiridina (0.032 mmol, 1.0 equiv) en 3.2 mL de éter dietílico anhidro se adicionó una disolución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano (4.0 equiv). La mezcla de color rojizo se neutralizó con una disolución 0.01 M de 3-fenilpropan-1-ol en tolueno hasta alcanzar un color amarillo. La disolución del indicador se mantiene estable durante varias horas bajo atmósfera de argón. Sobre 0.2 mL de la disolución

0.01M de 6-butil-1,2-dihidro-2,2'-bipiridina en éter dietílico, se adicionó la disolución de LDA gota a gota hasta obtener un color rojo para, a continuación, adicionar la disolución de 3-fenilpropan-1-ol en tolueno en la cantidad mínima necesaria para regenerar el color amarillo. Esta operación se realiza para eliminar la interferencia de trazas de humedad en las disoluciones. La valoración se llevó a cabo adicionando un volumen conocido de la disolución de LDA, y valorándolo por retroceso con la disolución de 3-fenilpropan-1-ol hasta desaparición del color rojizo. La valoración se repitió por triplicado con volúmenes variables de disolución de LDA.

3) Síntesis de enolatos de litio 2. Sobre una disolución 1.3 M de sililenoléter **3** (1.0 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adicionó gota a gota un disolución 1.6 M de MeLi en éter dietílico (1.2 equiv) bajo agitación magnética. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h.

4) Alquilación de enolatos de litio 2. Sobre una disolución 0.4 M de enolato de litio **2** (1.0 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C y con agitación magnética, se adicionó el reactivo de alquilación (2.0 equiv) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantuvo a 25 °C bajo agitación durante 1 h.

5) Seguimiento de las reacciones: tratamiento de alícuotas. Las reacciones se monitorizaron extrayendo alícuotas de 0.1 mL que se adicionaron directamente sobre un vial que contenía TMSCl (2.0 equiv) a temperatura ambiente. Las mezclas obtenidas se diluyeron con éter dietílico hasta alcanzar una concentración 0.02 M. Las sales insolubles se transfirieron a un segundo vial mediante una jeringa equipada con un filtro de *Teflón*[®] con tamaño de poro de 0.2 µm. Las disoluciones se analizaron mediante CG y/o CG-SM.

Los resultados obtenidos se contrastaron con alícuotas de 0.1 mL que se neutralizaron con un exceso (5.0-10.0 equiv) de ácido clorhídrico concentrado diluido en 1 mL de éter dietílico. Las disoluciones se transfirieron a un segundo vial con una jeringa equipada con un filtro de *Teflón*[®] con tamaño de poro de 0.2 µm. Las disoluciones se diluyeron con éter dietílico hasta alcanzar una concentración de 0.02 M, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se analizaron mediante CG y/o CG-SM.

6) Sililación de intermedios de carboxilación con TMSCl bajo presión de CO₂. Las especies presentes en reacciones de carboxilación bajo alta presión de CO₂ (20-150 bar) se determinaron por tratamiento del crudo de reacción con TMSCl (2.0 equiv) en estas condiciones. En estos casos, las reacciones se llevaron a cabo en autoclaves de acero inoxidable de 30 mL. La tapa y el filtro inferiores del reactor se sellaron con un tapón ciego (Figura 5.1a). El reactor de acero se secó a 120 °C y se purgó con argón o CO₂, según el caso. La boca del reactor se selló con una tapa y un filtro que habían sido perforados para introducir 3 cm de un tubo de acero 1/16" (1.59 mm) en el reactor. El tubo de acero se conectó a una válvula de alta presión (Figura 5.1b). La válvula se conectó al reservorio de CO₂ y se admitió CO₂ hasta alcanzar la presión de trabajo. La válvula se cerró y se desconectó del reservorio, y el reactor se dejó a la temperatura de trabajo durante el tiempo de reacción deseado.

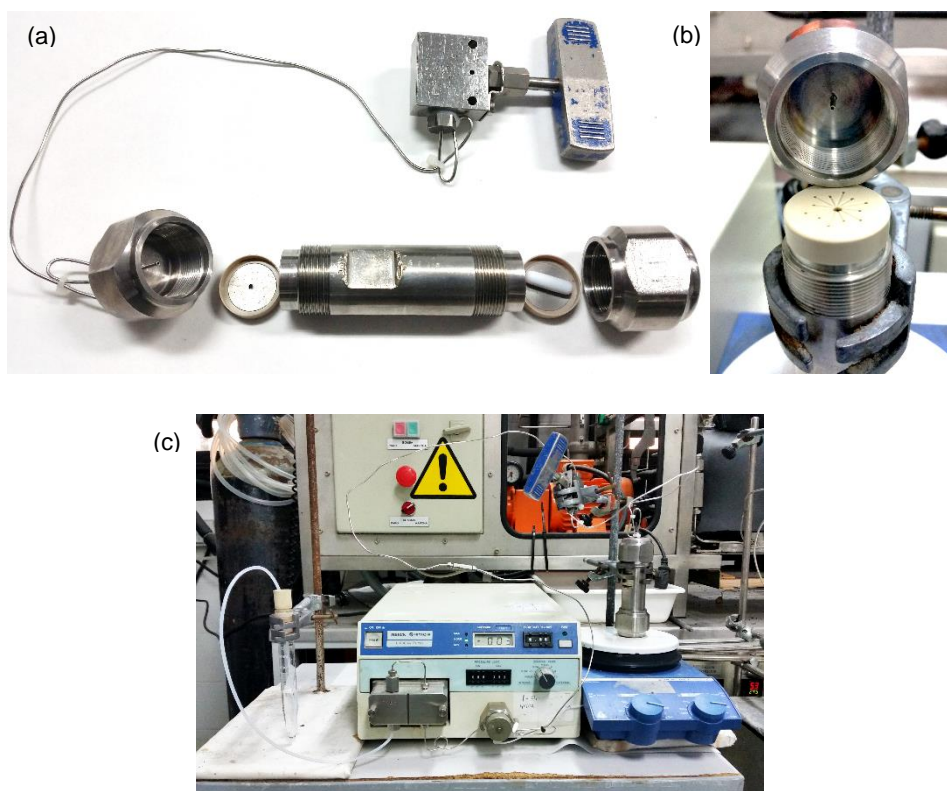


Figura 5.1. a) Reactor autoclave de 30 mL. b) Tapa y filtro superior perforados. c) Bomba de HPLC conectada al reactor autoclave.

La bomba de HPLC *Merck Hitachi L-6000A* (Figura 5.1c) se purgó con 10 mL de THF anhidro, descartando los primeros 6 mL y recirculando los 4 mL restantes (flujo = 2 mL min⁻¹) durante 15 min para eliminar el aire del sistema. Tras detener la operación de la bomba y conectar el tubo de salida a la válvula de entrada del reactor, el matraz con THF anhidro de la purga se sustituyó por otro con TMSCl (2.0 equiv) disuelto en 1 mL de THF anhidro. La bomba se puso de nuevo en funcionamiento para presurizar la disolución hasta una presión superior a la presión interna del reactor y se abrió la válvula de entrada. A continuación, se adicionaron 2.5 mL de THF anhidro para introducir en el reactor la disolución residual en el volumen muerto de la bomba. La válvula de entrada al reactor se cerró, se apagó la bomba, y la mezcla se mantuvo durante 1-2 h a 25 °C bajo agitación. El reactor se enfrió a 0 °C y se abrió la válvula para despresurizar suavemente. El crudo de reacción se analizó directamente mediante CG y/o CG-SM.

7) Determinación de las sales de litio en las disoluciones comerciales de metil litio. Método 1: intercambio de halógeno. Sobre 0.3 mL de una disolución etérea 1.6 M de MeLi (10.6 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) diluida en 0.7 mL de THF anhidro, enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adicionó ácido metanosulfónico (1.1 equiv). Sobre la suspensión resultante se añadió 1.0 mL de una disolución de 0.1 M de bromometilbenceno (0.21 equiv) en THF con adamantano como patrón interno. La mezcla se monitorizó a 1 h y 5 h extrayendo alícuotas y analizándolas por CG. La concentración de yoduros en la mezcla se determinó estableciendo la conversión de bromometilbenceno en el correspondiente (yodometil)benceno.

8) Determinación de las sales de litio en las disoluciones comerciales de metil litio. Método 2: gravimetría.⁴ En un tubo de vidrio tarado que contenía 3 mL de agua ultrapura, enfriado a 0 °C, se añadieron 1.0 mL de una disolución 1.6 M de MeLi (35.2 mg, 1.60 mmol) en éter dietílico. La mezcla se acidificó con 0.2 mL de ácido nítrico acuoso al 60 %. Sobre esta disolución a 0 °C se adicionó gota a gota una disolución 0.01 M de nitrato de plata (AgNO₃) en agua ultrapura hasta que no se observó precipitación ni enturbiamiento. La mezcla se calentó a 100 °C bajo agitación durante 5 min. La mezcla se dejó decantar, se añadieron unas gotas de la disolución de AgNO₃ para comprobar que no se formaba más precipitado, y se dejó reposar en la oscuridad durante 2 h. La suspensión se centrifugó y el sólido se lavó por duplicado con una disolución 0.01 M de ácido nítrico en agua ultrapura, centrifugando en cada etapa. La eliminación de AgNO₃

se comprobó adicionando ácido clorhídrico concentrado sobre la disolución de lavado retirada del centrifugado. El sólido se secó a vacío a 100-120 °C hasta peso contante.

9) Reacción de LDA con ácidos débiles. Procedimiento general. 2.5 mL de una disolución 1.5 M de ciclohexanona (**1a**) (1.0 equiv) en THF anhidro se transfirieron gota a gota mediante cánula sobre 6.0 mL de una disolución 0.7 M de LDA (1.1 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se mantuvo bajo agitación durante 1 h.

Se aplicó el mismo procedimiento para los siguientes sustratos: etinilbenceno, 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) y etanol.

10) Reacción de hidruro potásico con ácidos débiles (ciclohexanona (1a**), etinilbenceno, 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**), etanol).** 1.9 mL de una disolución 1.5 M de ciclohexanona (**1a**) (1.0 equiv) en THF anhidro se transfirieron gota a gota mediante cánula sobre 6.0 mL de una suspensión 0.7 M de KH (1.5 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se mantuvo bajo agitación durante 2-3 h.

Se aplicó el mismo procedimiento para los siguientes sustratos: etinilbenceno, 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) y etanol.

5.4.2 Reactividad de β-cetocarboxilatos alcalinos

11) Síntesis de ((biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)oxi)-trimetilsilano (3e**).** Una disolución de 1.00 g de 2-norbornanona (**1e**) (9.1 mmol, 1.0 equiv) en 45 mL de éter dietílico se transfirió gota a gota sobre una disolución 0.4 M de LDA (1.5 equiv) en éter dietílico, a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 1 h. El sistema se dejó llegar suavemente a 25 °C, se adicionó TMSCl (1.5 equiv), y se mantuvo a 25 °C durante 2 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo por triplicado con éter dietílico. La fase orgánica se trató con sulfato magnésico anhidro y se concentró en el rotavapor. El aceite resultante se destiló a presión reducida (85 °C, 30 mbar) y se recogió un aceite amarillo claro.

12) Carboxilación de enolatos de litio **2 y alquilación. Método 1.** 5 mL de una disolución 0.4 M del enolato de litio **2** (1.0 equiv) en THF anhidro preparada bajo

atmósfera de argón, se purgó con un flujo suave de CO₂ a presión atmosférica (bolsa de gas) a 25 °C. La disolución se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de CO₂ regulando el flujo durante el proceso monitorizado con un burbujeador. Tras 10 min bajo CO₂ se observó la formación de un precipitado blanco en la disolución. La salida al burbujeador se cerró y el sistema se mantuvo bajo CO₂ a 25 °C durante 1 h. A continuación, se adicionó el haluro de alquilo (2.0 equiv), se purgó el sistema con una corriente suave de argón durante 15 min, y se dejó reaccionar durante 20 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución 1.0 M de ácido clorhídrico hasta pH 1-2, observado evolución de gas. La mezcla se extrajo por triplicado con éter dietílico y la fase orgánica se trató sobre sulfato magnésico anhidro.

13) Carboxilación de enolatos de litio 2 y alquilación. Método 2. En un matraz Schlenk flameado y enfriado bajo presión atmosférica de CO₂, se cargó un 30-40 % del volumen total de THF anhidro requerido para alcanzar una concentración final 0.4 M de sustrato. El sistema se enfrió a -78 °C y se mantuvo durante 1 h bajo 1 bar de presión de CO₂. A continuación, se adicionó a -78 °C 3.5 mL de una disolución 0.6 M de enolato de litio **2** (1.0 equiv) en THF anhidro mediante una jeringa acoplada a una aguja de *Teflón*[®] ($\varnothing = 2$ mm), observando la formación instantánea de un precipitado blanco. Al cabo de 30 min a -78 °C, la mezcla se calentó a -20 °C observándose la disolución de las sales en la mayoría de los casos. Tras adicionar el haluro de alquilo (2.0 equiv), el sistema se purgó con una corriente de argón, y se dejó llegar suavemente hasta temperatura ambiente. Tras 20 h de reacción, la mezcla se acidificó con una disolución 1.0 M de ácido clorhídrico hasta pH 1-2, observándose la evolución de gas. La mezcla se extrajo por triplicado con éter dietílico y la fase orgánica se trató con sulfato magnésico anhidro.

14) Determinación de intermedios de reacción por RMN: 2-oxociclohexano-1-carboxilato de trimetilsililo (1a(COOTMS)). En un tubo de vidrio con tapón-septum (Figura 5.2) se preparó una disolución saturada de CO₂ en éter dietílico a -78 °C de manera análoga al procedimiento 13. Sobre esta disolución se adicionó lentamente (0.75 mL min⁻¹) 2.0 mL de una disolución 0.6 M de ciclohex-1-en-1-olato de litio (**2a**) (1.0 equiv) en éter dietílico, y se dejó reaccionar durante 1 h a -78 °C. Tras adicionar TMSCl (1.2 equiv) a -78 °C la mezcla se dejó calentar hasta 25 °C durante 16 h bajo atmósfera de CO₂ (1 bar). La suspensión resultante se centrifugó y la disolución sobrenadante se evaporó a vacío. El residuo se redisolvió en deuterocloroformo (CDCl₃), previamente secado sobre sulfato

magnésico anhidro y neutralizado con bicarbonato sódico. La muestra se analizó por RMN.



Figura 5.2. a) Ilustración del reactor utilizado en los procedimientos 14 y 15.

15) Determinación de intermedios de reacción por RMN. 2-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de trimetilsililo 3a(COOTMS). Un tubo de vidrio con tapón-septum que contenía 3.0 mL de una disolución 0.4 M de ciclohex-1-en-1-olato (**2a**) (1.0 equiv) en éter dietílico se conectó a una bolsa de CO₂ (4.5 L) a presión atmosférica. Al cabo de 15-20 min a 25 °C se observó la formación de un precipitado blanco. El sistema se dejó reaccionar a 25 °C durante 1 h, haciendo fluir previamente CO₂ durante 5-10 min para saturar el sistema. La suspensión resultante se centrifugó descartando el sobrenadante, y el sólido se lavó tres veces con una disolución saturada de CO₂ en éter dietílico a 0 °C. El sólido blanco obtenido se suspendió en una disolución saturada de CO₂ en éter dietílico a 0 °C (concentración aproximada 0.4 M), se enfrió a -78 °C bajo CO₂ a presión atmosférica y se adicionó TMSCl (2.0 equiv). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h y se centrifugó. La disolución sobrenadante se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en deuterocloroformo (CDCl₃), previamente secado sobre sulfato magnésico anhidro y neutralizado con bicarbonato sódico. La muestra se analizó por RMN.

16) Captura de intermedios de reacción con sulfato de dimetilo. 5.0 mL de una disolución 0.4 M de ciclohex-1-en-1-olato de litio (**2a**) (1.0 equiv) en THF anhidro se trataron con CO₂ a presión atmosférica a 25 °C. Al cabo de 15-20 min, se formó un precipitado blanco por toda la disolución. Tras hacer fluir CO₂ durante 5-10 min para saturar el sistema, la mezcla se dejó reaccionar durante 1 h. La suspensión se trató con yodometano (2.0 equiv), se purgó con argón y se

dejó reaccionar hasta alcanzar una conversión aproximada del 50 %, monitorizando la mezcla a intervalos de 30 min. El sistema se purgó con CO₂ a presión atmosférica y se enfrió a -78 °C bajo CO₂. La mezcla se trató con una disolución de sulfato de dimetilo (2.0 equiv) en HMPA (5.0 equiv) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 h bajo atmosfera de CO₂. El crudo de reacción se analizó directamente mediante CG y CG-SM.

17) Síntesis y cristalización de 3,3-dimetilbut-1-en-2-olato de litio (2d).⁵ Sobre una disolución de 2.81 mL de DIPA (**5(H)**) (2.02 g, 20.0 mmol, 1.7 equiv) en 7.0 mL de pentano enfriada a 0 °C se adicionó gota a gota 8.0 mL de una disolución 2.5 M de *n*-BuLi (1.7 equiv) en hexano (Ref. 230707) y se dejó reaccionar 1 h a 25 °C o hasta fin de liberación de butano. Sobre la mezcla resultante se adicionó lentamente (0.4 mL min⁻¹) a 0 °C una disolución 1.25 M de 3,3-dimetilbutan-2-ona (**1d**) (1.0 equiv) en heptano. La mezcla de reacción se almacenó a -20 °C bajo atmósfera de argón y sin agitación durante 16 h. La mezcla se centrifugó, el sobrenadante se diluyó con 1-2 mL de THF anhidro y se almacenó a -50 °C durante 16 h. Los cristales de 3,3-dimetilbut-1-en-2-olato de litio (**2d**) solvatados con THF se aislaron eliminando las aguas madres mediante succión con jeringa, y se lavaron tres veces con pentano a 0 °C. Los cristales se transvasaron a otro matraz, se secaron a vacío y se disolvieron en el disolvente adecuado para el experimento a realizar.

18) Determinación de intermedios de reacción por RMN: 2-oxociclohexano-1-carboxilato de trimetilsililo (1a(COOTMS)). 0.10 mL de una disolución 1.6 M de MeLi (1.2 equiv) en éter dietílico se trató a vacío durante 5 min a 25 °C y a continuación se adicionó THF-*d*₈ bajo atmósfera de argón hasta alcanzar una concentración de 0.5 M. Sobre esta disolución se adicionó 27 µL de (ciclohex-1-en-1-iloxi)trimetilsilano (**3a**) (23.8 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), a 25 °C y se dejó reaccionar durante 45 min. Esta disolución se adicionó sobre una disolución 0.8 M de LiI (2.0 equiv) en THF-*d*₈ saturada con CO₂ a -78 °C (Procedimiento 13). La disolución se mantuvo 15 min a -78 °C, y se dejó calentar suavemente (15 min) a 0 °C. La suspensión resultante se trató con TMSCl (1.2 equiv) lo que produjo la desaparición instantánea de las sales. La disolución se transfirió mediante cánula a un tubo de RMN, usando CO₂ para generar la sobrepresión, y se almacenó a 0 °C bajo CO₂ hasta su análisis por RMN.

19) Síntesis de β-cetocarboxilato de litio (1(COO⁻)) en presencia de LiI (1.0-5.0 equiv) y eliminación de CO₂ disuelto. Una disolución 0.3 M de enolato de

litio **2** (1.0 equiv) en THF anhidro se adicionó sobre yoduro de litio (1.0-5.0 equiv) disuelto en 30-40 % del volumen total de THF anhidro, requerido para alcanzar una concentración final 0.16 ó 0.2 M, saturada con CO₂ (1 bar) a -78 °C (Procedimiento 13). La mezcla se mantuvo 5 min a -78 °C y se dejó calentar hasta 0 °C (15 min) abriendo una salida a un burbujeador para liberar la sobrepresión, observando la disolución de las sales. Finalmente, se burbujó suavemente argón a través de la disolución durante 30 min a 0 °C. La disolución se dejó calentar a 25 °C bajo atmosfera de argón.

20) Reacción de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de litio ((1a(COO⁻))) con bases fuertes y reactivos de alquilación. Sobre 4.0 mL de una disolución 0.2 M de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de litio ((1a(COO⁻))) (1.0 equiv) en THF anhidro en presencia de LiI (2.0 equiv) enfriada a -78 °C bajo atmosfera de argón, se adicionó de una vez y mediante una cánula una disolución 0.2 M de LDA o LiHMDS (1.0 equiv) en THF. Al cabo de 1 h, se adicionó bromometilbenceno (1.0 equiv) y se mantuvo a -78 °C durante 2.5 h. Seguidamente, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2.5 h, a 25 °C durante 16 h y a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1-2, se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se secó a vacío.

21) Reacción de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de litio (1a(COO⁻)) con aminas. Sobre 5.0 mL de una disolución 0.16 ó 0.2 M de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de litio (1a(COO⁻)) (1.0 equiv) con LiI (1.0-5.0 equiv) en THF anhidro a 25 °C bajo atmósfera de argón, se adicionó la base neutra (DIPA, HMDS, DIPEA, esponja de protones o DBU) (1.0 equiv). En los casos de DIPA, esponja de protones o DBU, se observó la formación de un precipitado blanco. Las alícuotas extraídas a t = 1, 40, 150 y 240 min se trataron con TMSCl (Procedimiento 5) y se analizaron mediante CG y/o CG-SM.

22) Determinación de intermedios de reacción por RMN: desproporción de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de litio (1a(COO⁻)) con HMDS en presencia de yoduro de litio. Sobre 1.5 mL de una disolución 0.5 M de MeLi (1.5 equiv) en THF-*d*₈ preparada siguiendo el procedimiento 18, se adicionó 97 µL de (ciclohex-1-en-1-iloxi)trimetilsilano (**3a**) (85.2 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv), gota a gota a 25 °C y bajo atmósfera de argón, y se dejó reaccionar durante 45 min. La disolución resultante se adicionó sobre una disolución 0.8 M de LiI (2.0 equiv) en THF-*d*₈ (Procedimiento 13). La mezcla se dejó reaccionar durante 15 min a

-78 °C y se calentó lentamente (15 min) a 0 °C. Seguidamente, se burbujeó argón a través de la disolución durante 30 min a 0 °C y se adicionó HMDS. La mezcla se mantuvo 3.5 h a 25 °C, se neutralizó con TMSCl (1.5 equiv) a 0 °C, y se transfirió mediante cánula a un tubo de RMN, usando argón para generar la sobrepresión. La muestra se almacenó a 0 °C hasta su análisis por RMN.

23) Monoalquilación de β -cetocarboxilato de litio ($1(\text{COO}^-)$). Procedimiento general. Sobre 4.0-5.0 mL de una disolución 0.16 ó 0.2 M de β -cetocarboxilato de litio ($1(\text{COO}^-)$) (1.0 equiv) en THF en presencia de LiI (1.0-5.0 equiv) a 25 °C bajo atmósfera de argón, se adicionó DIPA o DBU gota a gota y se dejó reaccionar durante 30 min a 25 °C. La mezcla de reacción se trató con halogenuro de alquilo (R-Hal) y se dejó reaccionar durante 15 h. Tras comprobar la conversión completa del dianión $2a(\text{COO}^-)$ (Procedimiento 5), la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1.0 M hasta pH 1-2 observando la liberación de gas, y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. Las concentraciones y relaciones molares de reactivos en cada caso son las que se muestran en la Tabla 2.3 de la presente memoria. La relación molar $1(\text{COO}^-)$:R-Hal fue 1:1 en todos los casos excepto para yodometano que fue 1:4.

5.4.3 Reactividad de carbamatos alcalinos

24) Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de litio ($5(\text{COOLi})$). Una disolución 0.4 M de LDA (1.0 equiv) en THF anhidro enfriada a 0 °C se trató con CO_2 a presión atmosférica (bolsa de gas). Al cabo de 5 min se observó la formación de un sólido blanco. La reacción se mantuvo bajo CO_2 a 25 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en tolueno- d_8 . La muestra se analizó por RMN.

25) Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio ($5(\text{COOK})$). Sobre 8.0 mL de una suspensión de KH (1.5 equiv) en THF (0.4 M) se adicionó DIPA ($5(\text{H})$) (1.0 equiv) a 25 °C, bajo atmósfera de CO_2 y con agitación magnética. Al cabo de 10 min bajo flujo suave de CO_2 , se observó la liberación de gas (H_2). La reacción se monitorizó tomando alícuotas y tratándolas con TMSCl (Procedimiento 5). Tras 15 h se cuantificó un rendimiento del 75-90 % en la formación del carbamato $5(\text{COOK})$.

26) Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de amonio ($5(\text{COO}^-) \cdot 5(\text{H}_2^+)$). Una disolución de 0.703 mL DIPA ($5(\text{H})$) (506.0 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv) en 5.0 mL

de éter dietílico se trató con CO₂ a presión atmosférica (bolsa de gas) a 25 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó mediante corriente suave de CO₂ hasta obtener un sólido blanco, que se mantuvo estable bajo atmósfera de CO₂. El sólido se analizó por IR y RMN.

27) Síntesis de *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (5(COOTMS)**).**

Una disolución de 1.41 mL de DIPA (**5(H)**) (1.012 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv) en 25.0 mL de éter dietílico se presurizó con CO₂ (20 bar) y se mantuvo con agitación magnética durante 15 h a 25 °C. Sobre la mezcla se adicionó una disolución 2.0 M de TMSCl (1.0 equiv) en éter dietílico (Procedimiento 6) y se dejó reaccionar durante 1 h bajo agitación. El reactor se enfrió a 0 °C y se dejó despresurizar suavemente. La suspensión se filtró bajo argón, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se destiló a presión reducida para obtener *N,N*-diisopropilcarbamato de trimetilsililo (**5(COOTMS)**) como aceite incoloro, que se caracterizó por IR, CG-SM y RMN.

28) Reacción de CO₂ con sales de litio en presencia de DIPA (5(H)**).**

Procedimiento general. 10 mL de una disolución 0.2 M de enolato de litio derivado de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) (1.0 equiv) en THF anhidro preparada conforme al procedimiento 3, se transfirió mediante cánula a un reactor autoclave de 30 mL previamente secado a 120 °C y enfriado bajo atmósfera de argón. El reactor se calentó en un baño de agua a 40 °C, se presurizó con CO₂ a 155 bar y se dejó reaccionar durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con TMSCl (2.0 equiv) bajo presión (Procedimiento 6). El reactor se enfrió a 0 °C y se dejó despresurizar suavemente. El sobrenadante se analizó directamente por CG y/o CG-SM.

Este procedimiento fue aplicado para sales de litio derivadas de ciclohexanona (**1a**), etinilbenceno y etanol bajo distintas presiones de CO₂ (Tabla 3.1).

29) Reacción de CO₂ con sales de potasio en presencia de DIPA (5(H)**).**

Procedimiento general. Sobre 10.0 mL de una disolución 0.2 M de enolato de potasio derivado de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) (1.0 equiv) en THF anhidro preparada conforme el procedimiento 10 en un reactor autoclave de 30 mL previamente secado a 120 °C y enfriado bajo atmósfera de argón, se adicionó una cantidad estequiométrica de DIPA (**5(H)**) bajo atmósfera de argón. El reactor se cerró, se calentó en un baño de agua a 40 °C, se presurizó con CO₂ a 160 bar y se dejó reaccionar bajo agitación durante 15

h. La mezcla de reacción se trató con TMSCl (2.0 equiv) bajo presión (Procedimiento 6). El reactor se enfrió a 0 °C y se dejó despresurizar suavemente. El sobrenadante se analizó directamente por CG y/o CG-SM.

Este procedimiento fue aplicado para sales de potasio derivado de ciclohexanona (**1a**), etinilbenceno y etanol bajo presión variable de CO₂ (Tabla 3.1).

30) Reacción de *N,N*-diisopropilcarbamatos alcalinos (5(COOM)**) con ácidos débiles (ciclohexanona, adipato de dietilo, etinilbenceno, etanol, 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo y fluoreno). Procedimiento general.** Sobre 10.0 mL de una disolución 0.4 M de *N,N*-diisopropilcarbamato de litio o potasio (**5(COOM)**) (1.0 equiv) en THF anhidro a 25 °C bajo atmósfera de CO₂, se adicionó 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) o etanol (1.0 equiv). Se observó la disolución de las sales en ambos casos, y la liberación de CO₂ en el caso de 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**). El sistema se purgó con argón y se dejó reaccionar durante 1 h a 25 °C. La reacción se monitorizó extrayendo alícuotas que se trataron con TMSCl (Procedimiento 5) y se analizaron por CG y/o CG-SM.

31) Extracción con CO₂ supercrítico. Método 1. Sobre una suspensión de 876.0 mg KH (21.9 mmol, 1.6 equiv) en 30.0 mL de THF anhidro, se adicionó gota a gota 3.27 mL de DIPA (**5(H)**) (2.355 g, 23.27 mmol, 1.7 equiv), y se dejó reaccionar bajo atmósfera de argón durante 1 h a 25 °C bajo agitación. El reactor de acero *Autoclave Engineers* de 200 mL se purgó con argón (Figura 5.3) (entrada E a salida A) a temperatura ambiente durante 1 h, se cargó con la suspensión de KDA en THF anhidro mediante cánula por la entrada E, y se presurizó con CO₂ a 55-60 bar abriendo la válvula de entrada B. La mezcla se dejó reaccionar durante 1 h bajo agitación. A continuación, se introdujo 2.76 mL de adipato de dietilo (2.77 g, 13.69 mmol, 1.0 equiv) en 8.0 mL de THF anhidro a través de la entrada C del reactor mediante una bomba de HPLC (Procedimiento 6), y la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. La salida A del reactor se conectó mediante un tubo de *Teflón*[®] de 1/8" (3.18 mm) a dos trampas consecutivas que se enfriaron a -20 °C bajo corriente de argón. A continuación, el sistema se despresurizó suavemente a través de la salida A y, una vez a presión atmosférica, se reguló una corriente suave de argón (entrada B a salida A) que se dejó fluir durante 3-5 h. La pérdida de reactivos por arrastre de vapor se determinó por análisis del contenido de las trampas por CG y/o CG-SM.

La regeneración de *N,N*-diisopropilcarbamato de potasio (**5(COOK)**) se realizó presurizando el crudo de reacción con CO₂ supercrítico (160 bar y 40 °C), por medio del equipo de alta presión conectado a la válvula de entrada B. Cuando el manómetro del reactor llegó a 160 bar, se cerró la válvula de entrada de CO₂ y se apagó la bomba del sistema de alta presión. Se dejó reaccionar durante 15 h bajo estas condiciones.

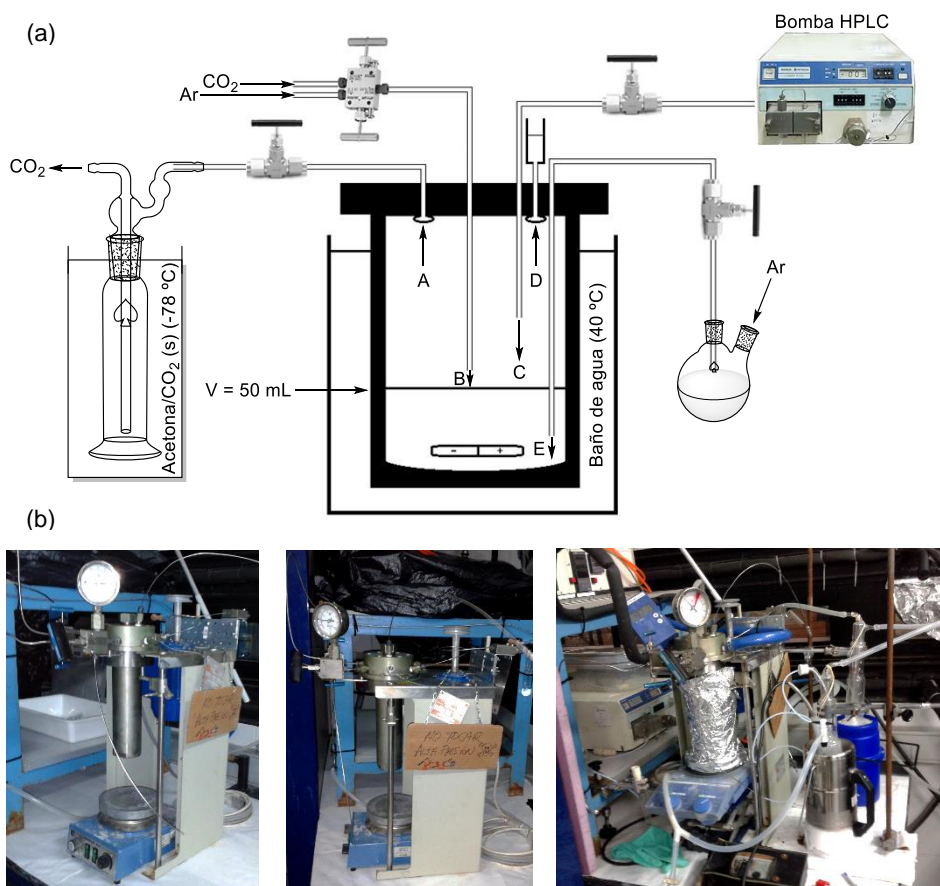


Figura 5.3. Reactor de acero *Autoclave Engineers* de 200 mL: a) Diseño. b) Fotografías.

La extracción se llevó a cabo recogiendo los productos en las dos trampas consecutivas a la salida A enfriadas a -78 °C bajo corriente de argón. El sistema se presurizó hasta una presión de trabajo de 160 bar, se abrió la válvula de entrada B, y se reguló el caudal de CO₂ supercrítico (30 mL min⁻¹) ajustando la apertura de la válvula de salida A y la velocidad de compresión de la bomba de diafragma. Una vez estabilizado el sistema, se operó en continuo durante 5-6 h. Tras cerrar

la válvula de entrada de CO₂, el sistema se dejó despresurizar suavemente hasta 60 bar. El contenido de las trampas se analizó por CG y/o CG-SM, y el rendimiento de la extracción se determinó mediante pesada de las trampas ($\approx 60\%$). Sobre el reactor a 60 bar se adicionaron 20 mL de THF anhidro y entonces una disolución 1.0 M de TMSCl (2.0 equiv) en THF anhidro mediante bomba de HPLC (Procedimiento 6). El sistema se dejó despresurizar y la disolución se analizó por CG y/o CG-SM.

32) Extracción con CO₂ supercrítico. Método 2. El crudo de reacción obtenido en la reacción de *N,N*-diisopropilcarbamato de litio o potasio (**5(COOM)**) con 2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**1b(COOEt)**) o etanol (Procedimiento 30) se transfirió mediante cánula a un reactor de acero de 30 mL previamente secado a 120 °C y enfriado bajo atmósfera de argón. El reactor se cerró y se calentó en un baño de agua a 40 °C. El reactor se conectó a dos trampas consecutivas enfriadas a -78 °C bajo corriente de argón (Figura 5.4).

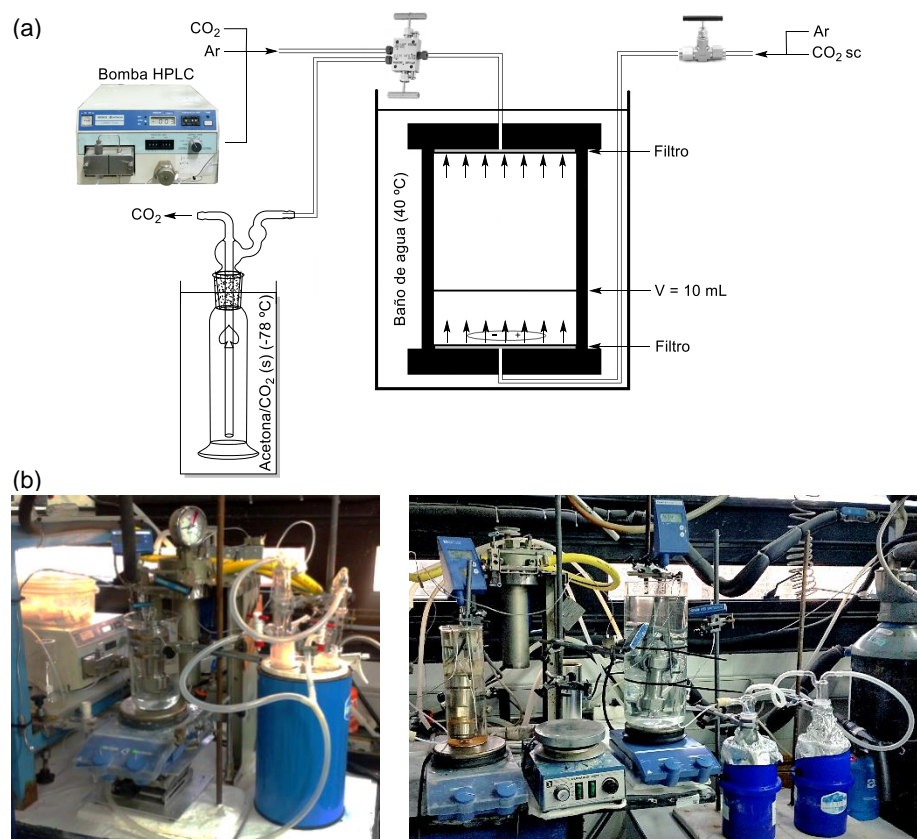


Figura 5.4. Reactor autoclave de 30 mL: a) Diseño. b) Fotografías.

A continuación, se abrió la válvula de entrada de CO₂, y se presurizó a 160 bar. El caudal de CO₂ supercrítico (5 mL min⁻¹) se reguló ajustando la apertura de salida y la velocidad de compresión de la bomba de diafragma. Una vez alcanzado el régimen de trabajo, se operó durante 5-6 h. Tras cerrar la válvula de entrada de CO₂, el sistema se dejó despresurizar suavemente hasta 60 bar. El contenido de las trampas se analizó por CG y/o CG-SM. El rendimiento de la extracción se determinó mediante pesada de las trampas (\approx 90 %). Sobre el reactor a 60 bar se adicionaron 5 mL de THF anhidro y entonces una disolución 1.0 M de TMSCl (2.0 equiv) en THF anhidro mediante una bomba de HPLC (Procedimiento 6). El sistema se dejó despresurizar y la disolución se analizó por CG y/o CG-SM.

5.4.4 Reacciones fotosensibilizadas de CO₂ con aminas

33) Síntesis de *N,N*-dialquil- α -aminoácidos (7a-g). Procedimiento general.

Una disolución 0.8 M de ácido α -bromoacético en éter dietílico anhidro se adicionó gota a gota sobre isopropildimetilamina (**6b**) (relación molar amina:bromoácido 5:1) enfriada a 0 °C. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo 10 h bajo agitación. Tras eliminar a vacío el disolvente y la amina no reaccionada, el residuo se disolvió en una disolución acuosa 2.0 M de NaOH y se mantuvo a vacío a 40 °C con agitación magnética hasta peso constante. El sólido se disolvió en D₂O y se analizó por RMN.

34) Síntesis de los ácidos *N*-metil-2-piperidincarboxílico (7d') y *N*-metil-2-pirrolidincarboxílico (7e'). Procedimiento general.

Sobre una disolución 0.7 M de prolina en metanol preparada en un reactor de acero de 25 mL se adicionó una disolución acuosa al 37% de formaldehído (1.6 equiv) y paladio sobre carbono al 10 % (0.03 equiv) bajo agitación magnética. El reactor se cubrió con un filtro de acero en su parte superior y una tapa conectada a una válvula de alta presión. El sistema se cargó con hidrógeno (10 bar) y se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz, lavando el reactor con metanol. El catalizador se filtró con un filtro de acetato de celulosa, lavando el sólido con metanol. La disolución filtrada se evaporó a vacío. El residuo sólido obtenido se secó a vacío a 50 °C durante 8 h, y el producto (0.5 g, rendimiento del 89 %) se almacenó en un desecador.

35) Síntesis de *N*-((trimetilsilil)metil)piperidina (**6f**). Un reactor tubular de acero que contenía una mezcla de piperidina y clorometiltrimetilsilano (relación molar amina:halogenuro de alquilo 2.2:1), equipado con una varilla magnética y

firmemente cerrado, se introdujo en un baño de arena y se calentó a 60 °C durante 15 días bajo agitación magnética. El reactor se abrió a temperatura ambiente y su contenido se transfirió a un embudo de decantación, lavando con pentano y agua destilada. La fase acuosa se lavó con pentano, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El análisis por CG del crudo de reacción mostró un 4.1 % de amina no reaccionada. La fase orgánica se concentró a vacío y el residuo se trató con cloruro de benzoílo (1.1 equiv en relación con la amina no reaccionada) a temperatura ambiente bajo agitación durante 10 min, y se trató con agua ultrapura (0.5 mL) y NaHCO₃ (0.2 g) a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por CG de la fase orgánica mostró la conversión completa de la amina no reaccionada en la correspondiente amida. Tras adicionar dos lentejas de NaOH, el residuo se destiló a vacío (30 °C a 10⁻² mbar) para dar un líquido incoloro (4.0 g, rendimiento del 82 %).

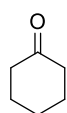
36) Fotólisis sensibilizada de aminas terciarias en presencia de CO₂ a presión atmosférica. En un tubo de cuarzo equipado con una varilla magnética y con tapón-septum, previamente purgado con CO₂, se introdujeron 0.1-0.5 mL de amina y *para*-terfenilo (1 mol-%). Se hizo fluir CO₂ a 1.5 bar, bajo agitación, a 0 °C durante 20 min.⁶ El tubo se selló asegurando el septum con una brida. Los experimentos de fotólisis se llevaron a cabo con una lámpara de mercurio a alta presión de 150 W dispuesta verticalmente en el interior de un recipiente tubular encamisado refrigerado con agua corriente y purgado continuamente con nitrógeno. Los tubos de cuarzo que contenían las mezclas de reacción se dispusieron alrededor de la lámpara sujetos al refrigerante mediante bridas. El sistema se sumergió en un vaso Dewar que contenía una mezcla agua-hielo. El sistema se dispuso sobre un agitador magnético para homogeneizar las mezclas de reacción. Las reacciones se mantuvieron 3 h bajo irradiación a 0 °C bajo agitación. Una alícuota (50 µL) del fotolizado se diluyó con acetonitrilo y se analizó por CG y/o CG-SM. El fotolizado se transfirió cuantitativamente a un matraz Schlenk lavando con acetonitrilo y agua. La disolución se evaporó a vacío a temperatura ambiente y bajo agitación magnética. El residuo se trató con un volumen conocido de una disolución 0.05-0.08 M de fenol y 0.7 M de NaOH en óxido de deuterio (D₂O), y se extrajo con 3 mL de benceno. La mezcla se agitó vigorosamente, se dejó reposar, y se separó la fase orgánica con una pipeta. La disolución acuosa se analizó por RMN, comparando las integrales de las señales correspondientes a los distintos productos y al patrón. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se analizó por CG y/o CG-SM.

37) Fotólisis sensibilizada de aminas terciarias en presencia de CO₂ a 33 bar.

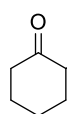
Un reactor *Thar* cilíndrico de acero de 25 mL de capacidad con ventanas de zafiro, se purgó con flujo de argón durante 1 hora y a continuación se introdujo trietilamina (**6a**) y *para*-terfenilo (1 mol-%). El reactor se cerró mediante un tubo de acero 1/8" (3.18 mm) conectado a una válvula de alta presión. El sistema se presurizó con CO₂ a 33 bar, se cerró la válvula de entrada, y se desconectó de la línea. El reactor se dispuso verticalmente a una distancia de 10 cm de la fuente de luz de una lámpara de mercurio de alta presión de 500 W, orientada verticalmente. El sistema se mantuvo durante 3 h a temperatura ambiente, refrigerado por un ventilador externo. El reactor se dejó despresurizar suavemente a temperatura ambiente. El fotolizado se transfirió cuantitativamente a un matraz Schlenk lavando con acetonitrilo y agua. La disolución se evaporó a vacío a temperatura ambiente y bajo agitación magnética. El residuo se trató con un volumen conocido de una disolución 0.05-0.08 M de fenol y 0.7 M de NaOH en D₂O, y se extrajo con 3 mL de benceno. La mezcla se agitó vigorosamente, se dejó reposar, y se separó la fase orgánica con una pipeta. La disolución acuosa se analizó por RMN, comparando las integrales de las señales correspondientes a los distintos productos y al patrón. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se analizó por CG y/o CG-SM.

Para-terfenilo se transfirió a las mezclas de reacción como alícuotas de una disolución en diclorometano de concentración conocida, seguido de evaporación a vacío o directamente por adición de una cantidad conocida del compuesto puro determinado por pesada, dependiendo de la escala de la reacción.

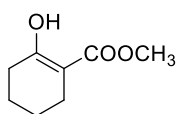
5.5 Caracterización espectroscópica de los productos



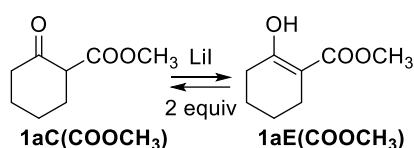
Ciclohexanona (1a). CAS: 108-94-1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.31 (t, J = 6.7 Hz, 4 H), 1.87-1.81 (m, 4 H), 1.73-1.67 (m, 2 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 212.2, 42.1, 27.1, 25.1. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 98 (54), 83 (12), 80 (7), 69 (36), 55 (100), 53 (7), 42 (79).



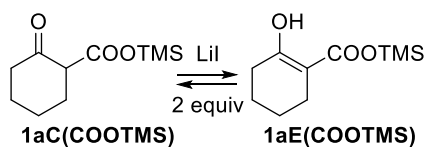
2-Oxociclohexano-1-carboxilato de metilo (1a(COOCH₃)). CAS: 41302-34-5. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) (ceto:enol = 1:3.4): δ (ppm) = 12.12 (s, 0.62 x 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.39-3.33 (m, 0.29 x 1 H), 2.23-2.18 (m, 4 H), 1.66-1.58 (m, 4 H);



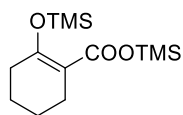
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): forma cetónica δ (ppm) = 206.2, 170.5, 57.2, 52.2, 41.6, 30.0, 27.2, 23.4; forma enólica δ (ppm) = 173.2, 172.2, 97.7, 51.4, 29.1, 22.5, 22.4, 22.0; RMN-¹H (300 MHz, THF-*d*₈) (ceto:enol = 1:3.1) δ (ppm) = 12.19 (s, 1.00 x 1 H), 3.70 (s, 3.28 x 3 H), 3.64 (s, 1.02 x 3 H), 3.41-3.36 (m, 0.35 x 1 H), 2.25-2.18 (m, 4 H), 1.67-1.60 (m, 4 H); RMN-¹³C (75 MHz, THF-*d*₈): forma cetónica δ (ppm) = 204.8, 170.8, 57.7, 51.8, 42.0, 30.9, 28.1, 24.3; forma enólica δ (ppm) = 173.8, 173.2, 98.0, 51.6, 29.8, 23.4, 23.3, 22.9. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 156 (49), 141 (3), 128 (20), 124 (100), 113 (6), 100 (20), 96 (23), 87 (16), 83 (10), 79 (7), 74 (8), 68 (80), 65 (4), 59 (7), 55 (47), 53 (11), 41 (24), 31 (4).



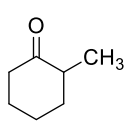
RMN-¹H (300 MHz, THF-*d*₈) (ceto:enol = 1:2.9) δ (ppm) = 12.17 (s, 1.00 x 1 H), 3.68 (s, 2.98 x 3 H), 3.63 (s, 1.17 x 3 H), 3.48-3.43 (m, 0.40 x 1 H), 2.22-2.16 (m, 4 H), 1.65-1.57 (m, 4 H); RMN-¹³C (75 MHz, THF-*d*₈): forma cetónica δ (ppm) = 205.3, 171.0, 57.8, 52.0, 42.2, 30.9, 28.1, 24.2; forma enólica δ (ppm) = 173.8, 173.5, 97.9, 51.7, 30.0, 23.4, 23.4, 23.0.



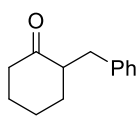
2-Oxociclohexano-1-carboxilato de trimetilsililo (1a(COOTMS)). RMN-¹H (400 MHz, THF-*d*₈) (ceto:enol = 1:2.5) δ (ppm) = 2.26 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1 H), 1.63 (m, 4 H), 1.57 (m, 4 H), 0.03 (s, 17.2 x 9 H), -0.03 (s, 7.0 x 9 H); RMN-¹³C (101 MHz, THF-*d*₈): forma cetónica δ (ppm) = 205.8, 173.5, 57.9, 42.5, 28.0, -0.38; forma enólica δ (ppm) = 175.9, 173.8, 97.9, 29.9, 23.7, 23.5, 23.0, 0.1. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 156 (49), 141 (3), 128 (20), 124 (100), 113 (6), 100 (20), 96 (23), 87 (16), 83 (10), 79 (7), 74 (8), 68 (80), 65 (4), 59 (7), 55 (47), 53 (11), 41 (24), 31 (4).



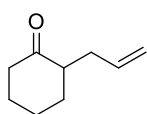
2-((Trimetilsilil)oxi)ciclohex-1-eno-1-carboxilato de trimetilsililo (3a(COOTMS)). CAS: 10416-74-7. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.29-2.25 (m, 4 H), 1.68-1.54 (m, 4 H), 0.28 (s, 9 H), 0.21 (s, 9 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 173.4, 168.1, 110.6, 32.5, 25.8, 22.8, 22.6. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 286 (1), 271 (100), 243 (2), 197 (9), 168 (7), 147 (47), 133 (6), 73 (25), 59 (2), 45 (6).



2-Metilciclohexan-1-ona (1a(CH₃)). CAS: 583-60-8. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.39-2.31 (m, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 1.86-1.64 (m, 3 H), 1.39 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 213.3, 45.4, 41.9, 36.3, 28.0, 25.3, 14.8. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 112 (80), 97 (13), 94 (4), 84 (39), 79 (5), 68 (100), 55 (78), 53 (12), 41 (83), 39 (54).



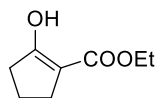
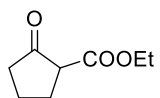
2-Bencilciclohexan-1-ona (1a(Bz)). CAS: 946-33-8. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.35-7.05 (m, 5 H), 3.19 (dd, J = 4.6, 13.6 Hz, 1 H), 2.60-1.10 (m, 10 H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 211.2, 139.8, 128.6, 127.7, 125.4, 51.7, 41.5, 35.0, 32.8, 27.5, 24.5. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 188 (88), 159 (22), 145 (12), 131 (22), 117 (36), 97 (39), 91 (100), 77 (12), 65 (17), 51 (9), 39 (13).



2-Alilciclohexan-1-ona (1a(C₃H₅)). CAS: 94-66-6. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.77 (m, 1 H), 5.02 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 2.58-2.25 (m, 4 H), 2.17-1.98 (m, 3 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.74-1.59 (m, 2 H), 1.43-1.31 (m, 1 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 212.6, 136.6, 116.3, 50.4, 42.1, 33.9, 33.5, 28.0, 25.0. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 138 (46), 123 (25), 109 (57), 97 (4), 94 (75), 91 (9), 81 (53), 79 (78), 67 (100), 65 (13), 54 (50), 51 (12), 41 (90), 39 (78).

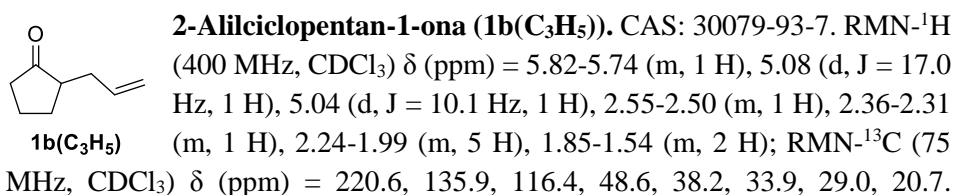
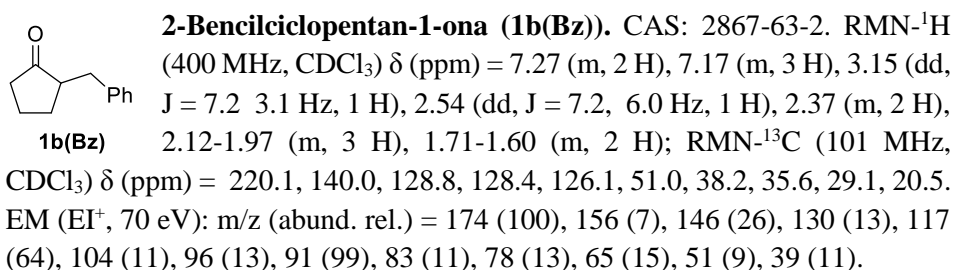
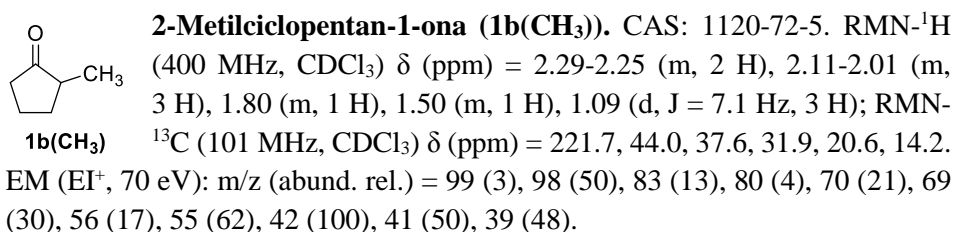
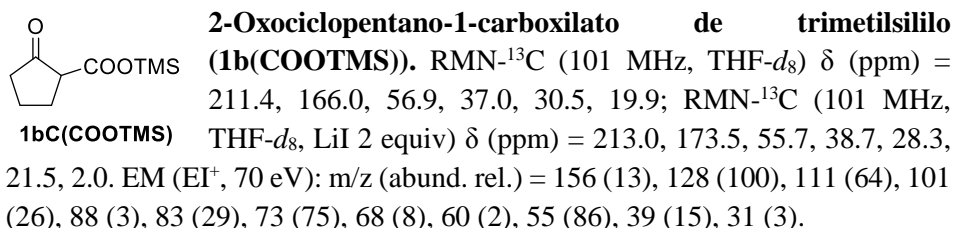
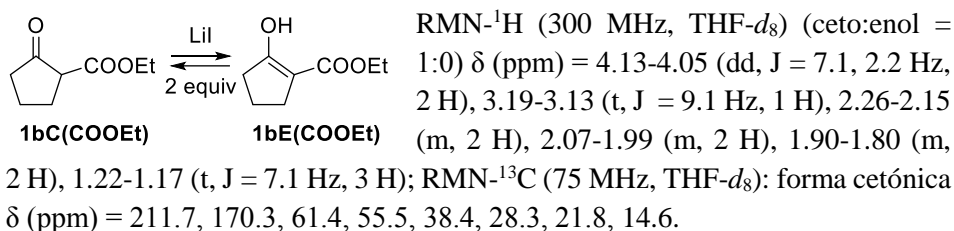


Ciclopentanona (1b). CAS: 120-92-3. RMN-¹H (600 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm) = 2.04-2.01 (m, 4 H), 1.91-1.89 (m, 4 H); RMN-¹³C (151 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm) = 217.7, 38.5, 24.2. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 84 (52), 55 (100), 50 (7), 41 (49).

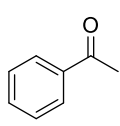


2-Oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (1b(COOEt)). CAS: 611-10-9. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) (ceto:enol = 1:0): δ (ppm) = 4.20-4.13 (c, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.15-3.09 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H), 2.13-2.09 (m, 2 H), 1.89-1.83 (m, 2 H), 1.28-1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): forma cetónica δ = 212.5, 169.5, 61.4, 54.9, 38.1, 27.5, 21.0, 14.2; RMN-¹H (300 MHz, THF-*d*₈) (ceto:enol = 11:1) δ (ppm) = 10.49 (s, 0.10 x 1 H), 4.12-4.09 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 2 H), 3.14-3.08 (t, J = 9.0 Hz, 0.92 x 1 H), 2.22-2.18 (m, 2 H), 2.11-1.99 (m, 2 H), 1.89-1.71 (m, 2 H), 1.24-1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); RMN-¹³C (75 MHz, THF-*d*₈): forma cetónica δ = 211.4, 170.2, 61.4, 55.4, 38.4, 28.4, 21.9, 14.7;

forma enólica $\delta = 100.8, 60.5, 33.3, 27.9, 20.1, 14.9$. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 156 (13), 128 (100), 111 (64), 101 (26), 88 (3), 83 (29), 73 (75), 68 (8), 60 (2), 55 (86), 39 (15), 31 (3).

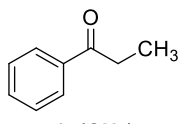


EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 124 (34), 109 (8), 96 (48), 91 (6), 83 (10), 81 (28), 77 (6), 67 (100), 65 (9), 55 (36), 51 (9), 41 (37), 39 (54).



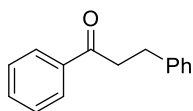
1c

Acetofenona (1c). CAS: 98-86-2. RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.56 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H); RMN-¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 198.1, 137.0, 133.0, 128.5, 128.2, 26.5. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 120 (34), 105 (100), 91 (2), 77 (71), 74 (5), 63 (2), 51 (21), 43 (7), 39 (3).



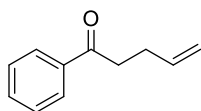
1c(CH₃)

Propiophenona (1c(CH₃)). CAS: 93-55-0. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.00 (c, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 200.3, 136.4, 132.4, 128.0, 127.4, 31.3, 7.7. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 134 (22), 115 (1), 105 (100), 91 (1), 77 (30), 74 (4), 63 (1), 55 (1), 51 (21), 39 (2).



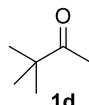
1c(Bz)

1,3-Difenilpropan-1-ona (1c(Bz)). CAS: 1083-30-3. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.32-7.25 (m, 4 H), 7.21 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.31 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 2 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 199.2, 141.3, 136.9, 133.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 126.1, 40.4, 30.1. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 210 (42), 192 (2), 181 (1), 165 (1), 131 (1), 105 (100), 91 (10), 77 (46), 65 (5), 51 (13), 39 (3).



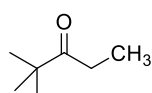
1c(C₃H₅)

1-Fenil-4-penten-1-ona (1c(C₃H₅)). CAS: 3240-29-7. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.96 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H), 5.05 (m, 2 H), 3.08 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.50 (m, 2 H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 199.8, 137.7, 137.3, 133.4, 129.0, 128.4, 115.7, 38.1, 28.5. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 160 (2), 105 (100), 91 (1), 77 (36), 51 (9), 39 (3).

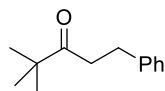


1d

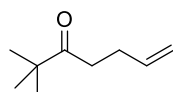
3,3-Dimetilbutan-2-ona (1d). CAS: 75-97-8. RMN-¹H (600 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm) = 2.10 (s, 3 H), 1.14 (s, 9 H); RMN-¹³C (151 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm) = 212.1, 44.8, 26.9, 24.6. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 100 (27), 57 (100), 43 (54), 41 (82), 39 (39).



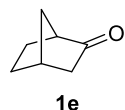
2,2-Dimetilpentan-3-ona (1d(CH₃)). CAS: 564-04-5. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.38 (c, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.00 (s, 9 H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 216.3, 43.9, 29.5, 26.4, 8.0. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 114 (14), 99 (1), 85 (6), 71 (5), 57 (100), 43(7), 41 (39), 39 (17).



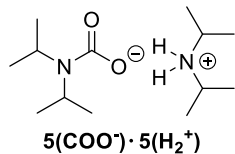
4,4-Dimetil-1-fenil-3-pentanona (1d(Bz)). CAS: 5195-24-4. RMN-¹H (600 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 7.13 (m, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 0.86 (s, 9 H); RMN-¹³C (151 MHz, C₆D₆) δ (ppm) = 212.6, 142.1, 126.2, 128.8, 128.6, 43.7, 38.5, 30.4, 26.2. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 190 (22), 133 (39), 105 (100), 91 (69), 77 (20), 65 (9), 57 (47), 51 (9), 41 (25).



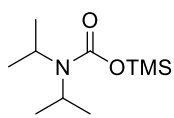
2,2-Dimetil-6-hepten-3-ona (1d(C₃H₅)). CAS: 52056-66-3. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.74 (m, 1 H), 4.93 (m, 2 H), 2.52 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 1.12 (s, 9 H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 215.0, 137.6, 115.0, 44.0, 36.7, 27.9, 26.4. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 140 (2), 85 (19), 83 (28), 71 (3), 57 (100), 55 (68), 53 (6), 41 (45), 39 (26).



Biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1e). CAS: 497-38-1. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 2.66 (m, 1 H), 2.59 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 2.09-2.02 (d, J = 17.8 Hz, 1 H), 1.86 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 1.83-1.77 (m, 2 H), 1.73 (dq, J = 3.6, 10.3 Hz, 1 H), 153-150 (m, 2 H), 1.46-1.40 (m, 1 H); RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 218.5, 50.2, 45.6, 37.8, 35.4, 27.5, 24.0. EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 110 (100), 95 (10), 92 (8), 82 (7), 81 (30), 79 (11), 77 (5).



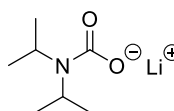
N,N-Diisopropilcarbamato de N-isopropilpropan-2-amonio (5(COO⁻) · 5(H₂⁺)). CAS: 118157-76-9. RMN-¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm) = 3.45 (spt, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 12 H); RMN-¹³C (75 MHz, D₂O) δ (ppm) = 164.8, 50.0, 21.2; IR (ATR) (cm⁻¹) = 2993, 2719, 2502, 1647, 1614, 1493, 1463, 1397, 1371, 1315, 1212, 1154, 1105, 1007, 987, 929, 832, 804, 692.



***N,N*-Diisopropilcarbamato de trimetilsililo (5(COOTMS)).**

CAS: 89029-15-2. RMN-¹H (300 MHz, diclorometano-*d*₂) δ (ppm) = 4.01 (ancho, 1 H), 3.63 (ancho, 1 H), 1.18 (ancho, 6 H), 1.17 (ancho, 6 H), 0.26 (s, 9 H); RMN-¹³C (75 MHz, diclorometano-*d*₂): δ (ppm) = 154.9, 46.9, 46.1, 22.1, 21.0, 0.5.

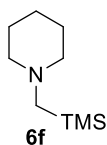
EM (EI⁺, 70 eV): m/z (abund. rel.) = 217 (13), 202 (100), 174 (4), 158 (57), 144 (1), 130 (6), 116 (10), 100 (6), 84 (7), 73 (50), 59 (5), 43 (6); IR (ATR) (cm⁻¹) = 2959, 2930, 2874, 1672, 1435, 1328, 1305, 1252, 1220, 1160, 1135, 1051, 1027, 900, 875, 847, 785, 741, 694.



***N,N*-Diisopropilcarbamato de litio (5(COOLi)).** RMN-¹H

(600 MHz, tolueno-*d*₈) (295K) δ (ppm) = 4.01 (spt ancho, 2 H), 1.32 (d ancho, 12 H); (233K) δ (ppm) = 4.90 (spt ancho, 1 H), 3.15 (spt ancho, 1 H), 1.52 (d ancho, 6 H), 1.19 (d ancho, 6 H);

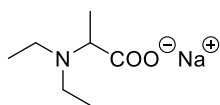
RMN-¹³C (151 MHz, tolueno-*d*₈) (295K) δ (ppm) = 45.9, 22.3; (223K) δ (ppm) = 164.9, 47.2, 44.0, 22.3, 22.2.



***N*-((Trimetilsilil)metil)piperidina (6f).** CAS: 17877-17-7. RMN-¹H

(300MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.37-2.25 (m, 4 H), 1.88 (s, 2 H), 1.55 (dt, J = 11.0, 5.6 Hz, 4 H), 1.36 (dt, J = 11.3, 5.8 Hz, 2 H), 0.05 (s, 9 H); RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 58.6, 51.9, 26.4, 24.0,

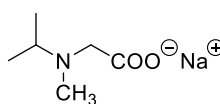
-0.90. EM (EI⁺, 70ev): m/z (abund. rel.) = 171 (8), 156 (10), 142 (2), 98 (100), 73 (7), 55 (4), 41 (5). Masa exacta calculada C₉H₂₂NSi (ESI, MH⁺): 172.1522. Encontrada: 172.1509.



Sal sódica de ácido 2-(dietilamino)propanoico. CAS (7a):

98204-12-7. RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.33 (c, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.76 (dc, J = 14.7, 7.3 Hz, 2 H), 2.52 (dc,

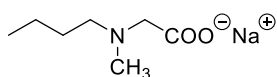
J = 14.3, 7.1 Hz, 2 H), 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 6 H); RMN-¹³C (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 182.1, 61.0, 43.5, 15.6, 11.4.



Sal sódica de ácido 2-isopropil(metilamino)acético . CAS

(7b): 108957-96-6. RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.08 (s, 2 H), 2.88 (spt, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.02

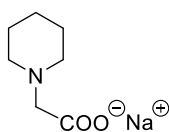
(d, J = 6.6 Hz, 6 H); RMN-¹³C (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 179.5, 57.2, 52.8, 37.4, 17.6.



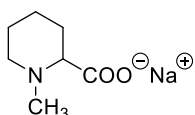
Sal sódica de ácido *N*-butil-*N*-metilacético. CAS

(7c): 23590-11-6. RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ (ppm)

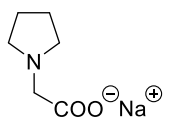
= 3.05 (s, 2 H), 2.47-2.44 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.46 (tt, J = 7.9, 6.4 Hz, 2 H), 1.33-1.26 (m, 2 H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); RMN-¹³C (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 178.8, 60.6, 56.2, 41.4, 28.4, 20.2, 13.3.



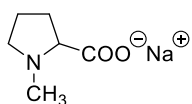
Sal sódica de ácido 2-(piperidín-1-il)acético. CAS (7d): 3235-67-4. RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 2.97 (s, 2 H), 2.55-2.39 (ancho, 4 H), 1.60-1.52 (m, 4 H), 1.48-1.38 (m, 2 H); RMN-¹³C (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 178.3, 62.6, 53.6, 24.9, 23.2.



Sal sódica de ácido N-metil-2-piperidincarboxílico. CAS (7d’): 7730-87-2. RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 2.82 (dt, J = 11.7, 3.3 Hz, 1 H), 2.49 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.03 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.82-1.66 (m, 2 H), 1.52 (ddd, J = 13.3, 12.3, 3.4 Hz, 3 H), 1.36-1.17 (m, 1 H); RMN-¹³C (75 MHz, D₂O): δ (ppm) = 182.2, 71.9, 55.1, 43.7, 30.0, 25.1, 23.3.



Sal sódica de ácido 2-(pirrolidín-1-il)acético. CAS (7e): 37386-15-5. RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.14 (s, 2 H), 2.61-2.58 (m, 4 H), 1.79-1.75 (m, 4 H); RMN-¹³C (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 178.7, 59.2, 53.2, 23.0.



Sal sódica de ácido N-metil-2-pirrolidincarboxílico. CAS (7e’): 68078-09-1. RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.00-2.91 (m, 1 H), 2.79 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.32-2.20 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.16-2.04 (m, 1 H), 1.81-1.72 (m, 3 H); RMN-¹³C (75 MHz, D₂O): δ (ppm) = 182.0, 70.8, 55.7, 40.1, 29.7, 22.

5.6 Bibliografía

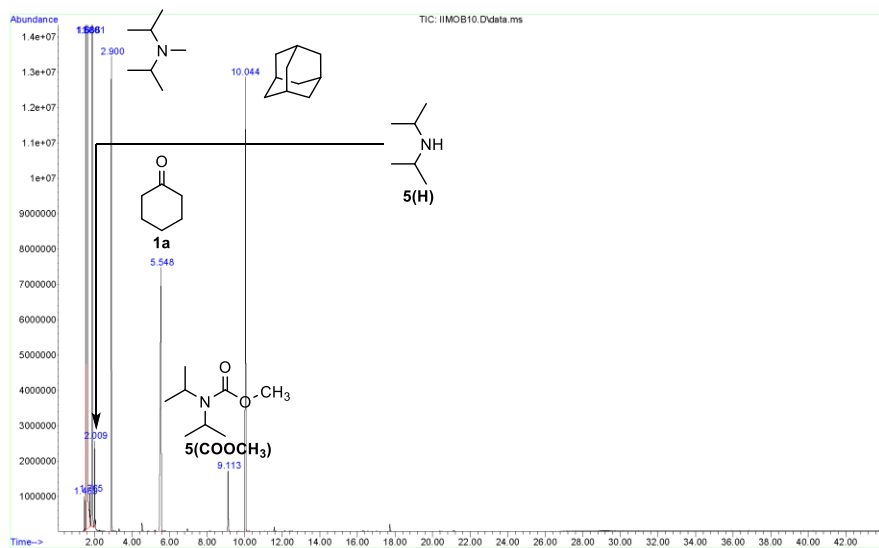
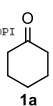
1. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, “Purification of Laboratory Chemicals”, 6th Ed., Elsevier, Oxford (UK), 2009.
2. a) B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, “Vogel’s”, 5th Ed., Longman Scientific & Technical, Harlow (UK), 1989. b) M. R. Winkle, J. M. Lansinger, R. C. Ronald, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1980**, 87.
3. R. E. Ireland, R. S. Meissner, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4566.
4. A. I. Vogel, “Química analítica cuantitativa, volumetría y gravimetría”, 552-555, 2.^a Ed., Kapelusz, Buenos Aires, 1969.
5. P. G. Williard, G. B. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 462.
6. a) R. D. Richardson, E. J. Holland, B. K. Carpenter, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 301. b) S. Matsuoka, T. Kohzuki, C. Pac, A. Ishida, S. Takamuku, M. Kusaba, N. Nakashima, S. Yanagida, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 4437.

ANEXO

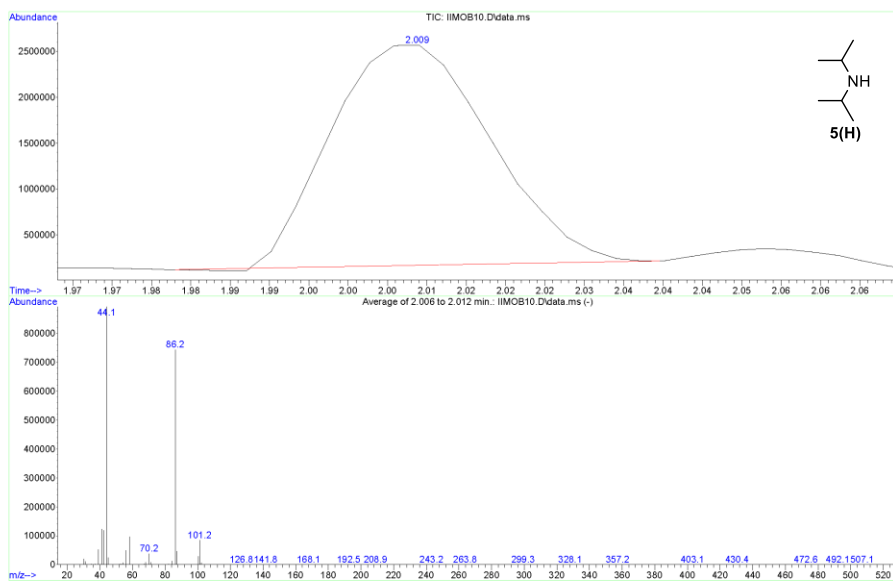
Cromatogramas y espectros

Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\IIMOB10.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: IIMOB10-2
 Misc Info :
 1) LDA 1.3 equiv, THF, Ar, 0 °C a 25 °C, 30 min
 2) CO₂ 58 bar, 25 °C, 15 h
 3) Despresurización
 4) Me₂SO₄ 2.1 equiv, Ar, 25 °C, 10 h



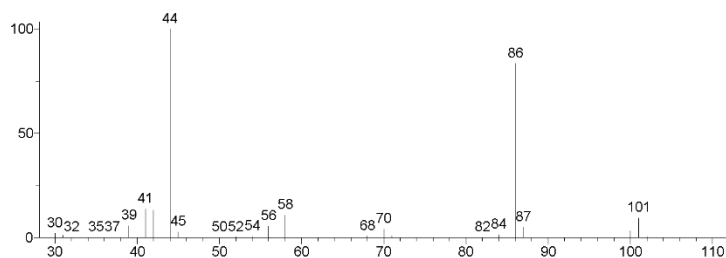
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\IIMOB10.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: IIMOB10-2
 Misc Info :



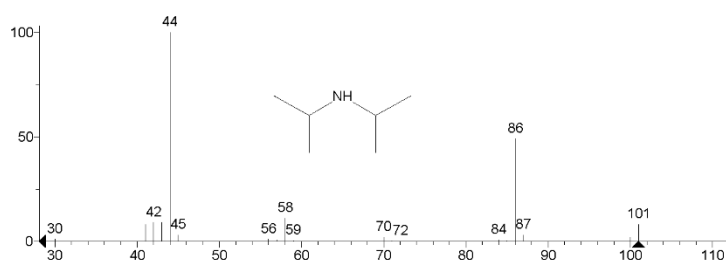
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

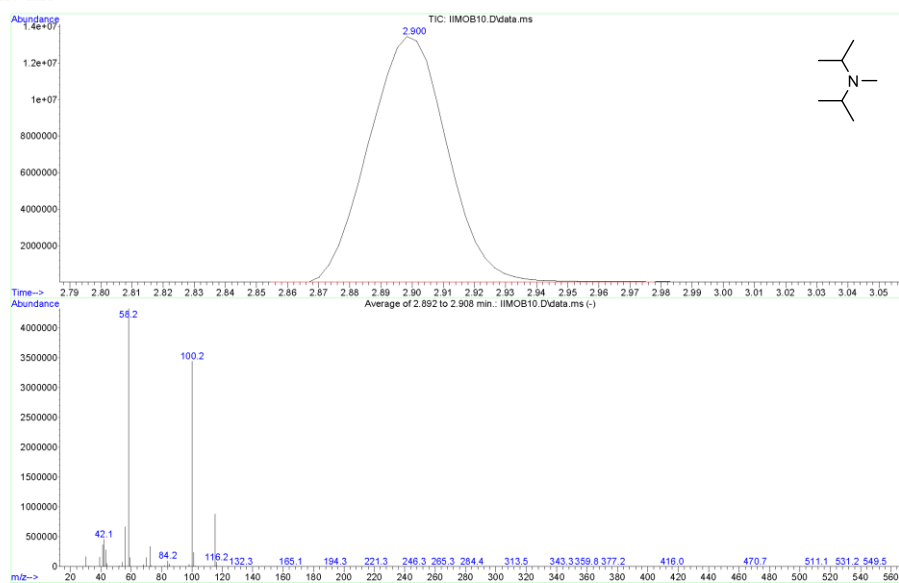
Unknown: Average of 2.006 to 2.012 min.: IIMOB10.D\data.ms
Compound in Library Factor = 438



Hit 1 : Diisopropylamine
C6H15N; MF: 923; RMF: 942; Prob 89.3%; CAS: 108-18-9; Lib: replib; ID: 3350.



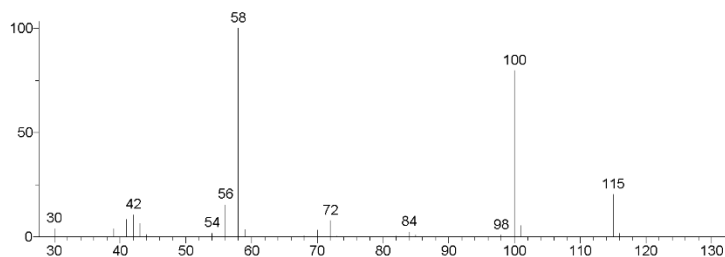
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP
... L\IIMOB10.D
Operator :
Instrument :
Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name : IIMOB10-2
Misc Info :



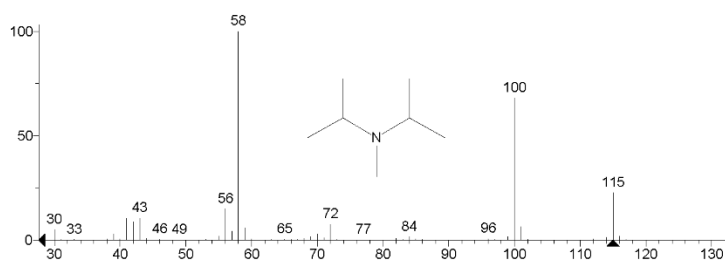
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

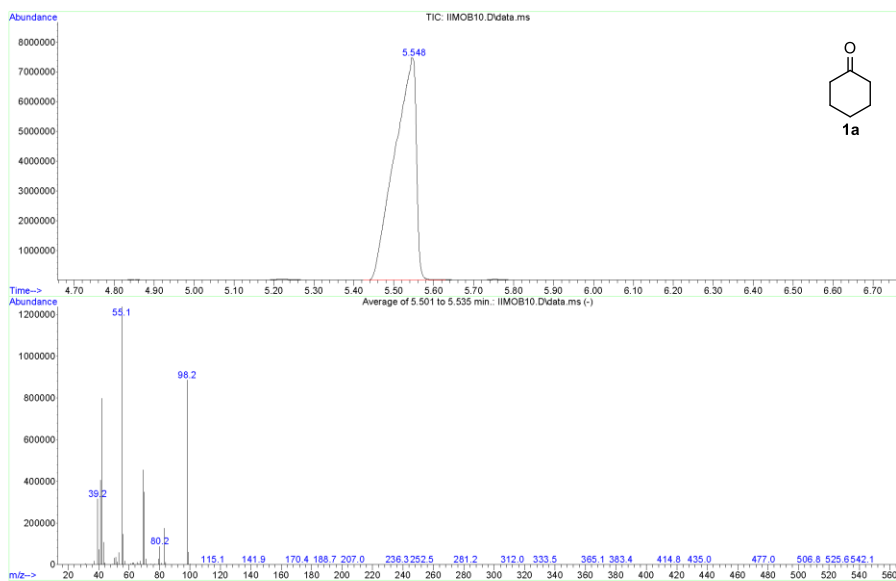
Unknown: Average of 2.892 to 2.908 min.: IIMOB10.D\data.ms
Compound in Library Factor = -138



Hit 1 : 2-Propanamine, N-methyl-N-(1-methylethyl)-
C7H17N; MF: 880; RMF: 886; Prob 73.0%; CAS: 10342-97-9; Lib: replib; ID: 6255.



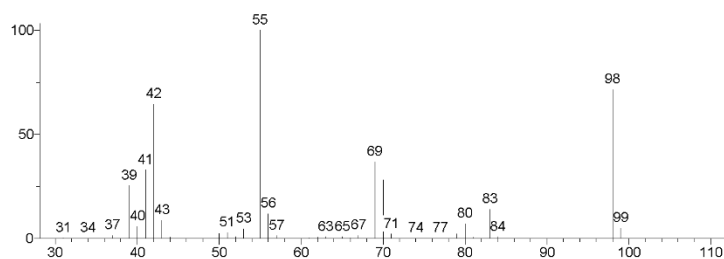
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L:\IIMOB10.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: IIMOB10-2
Misc Info :



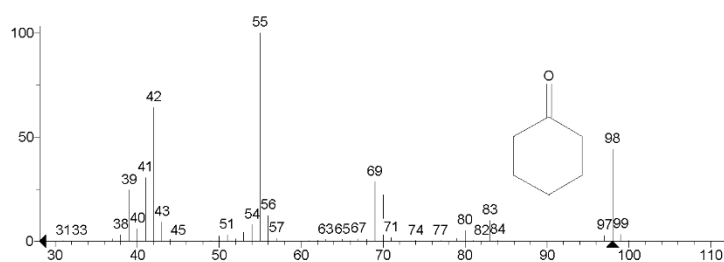
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

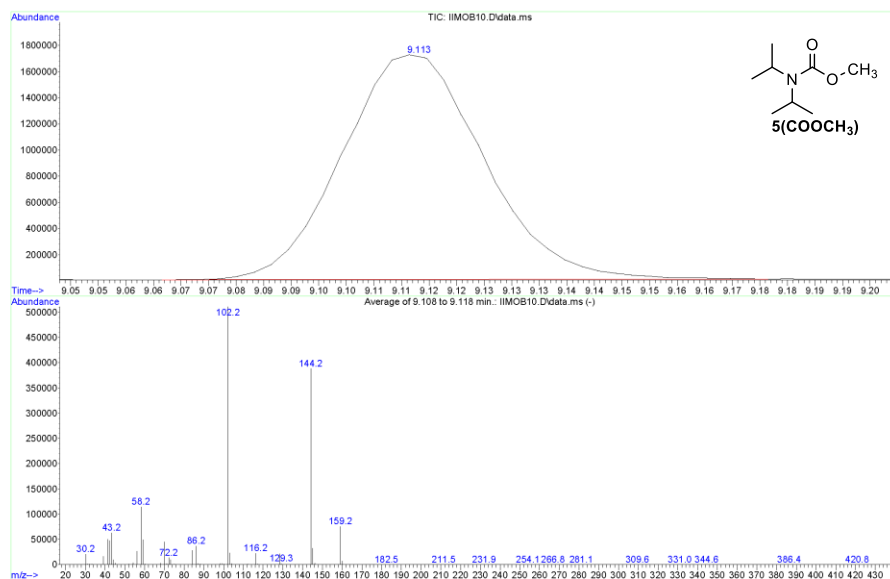
Unknown: Average of 5.501 to 5.535 min.: IIMOB10.D\data.ms
Compound in Library Factor = 201



Hit 1 : Cyclohexanone
C6H10O; MF: 942; RMF: 942; Prob 54.8%; CAS: 108-94-1; Lib: replib; ID: 4319.



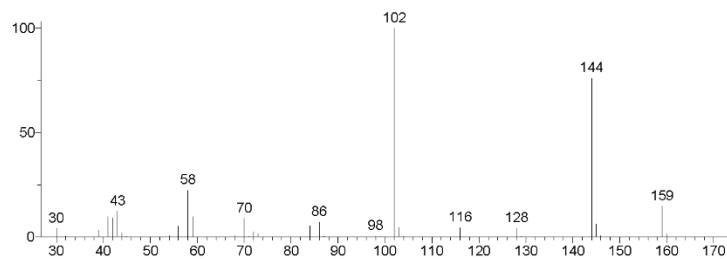
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L:\IIMOB10.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name: IIMOB10-2
Misc Info :



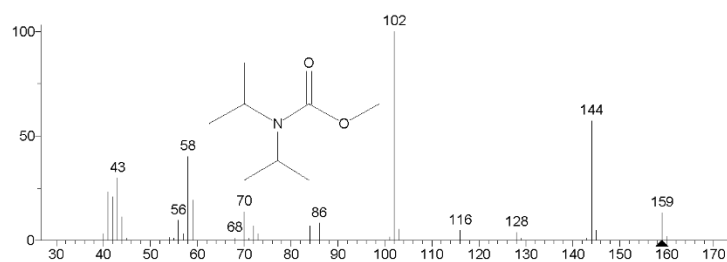
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

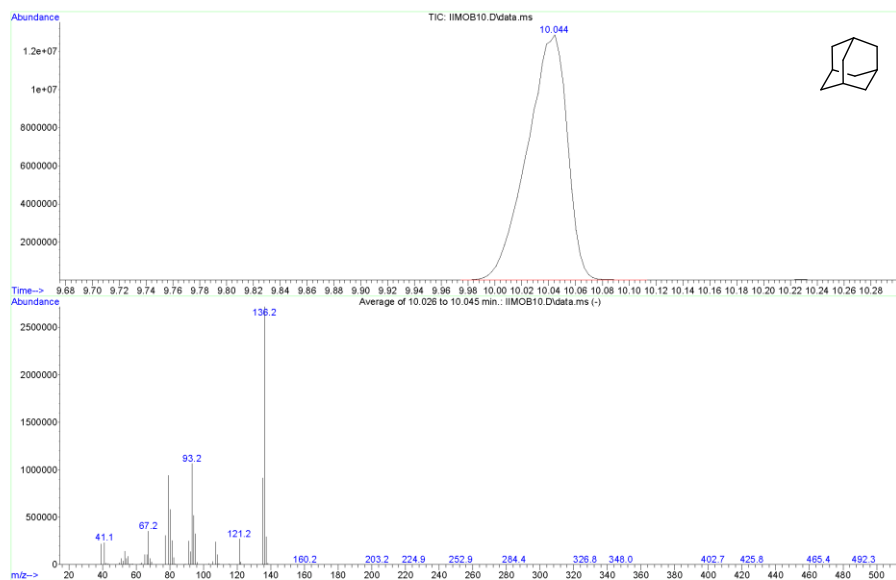
Unknown: Average of 9.108 to 9.118 min.: IIMOB10.D\data.ms
Compound in Library Factor = 749



Hit 1 : Carbamic acid, bis(1-methylethyl)-, methyl ester
C₈H₁₇NO₂; MF: 901; RMF: 907; Prob 95.3%; CAS: 31603-49-3; Lib: mainlib; ID: 57983.



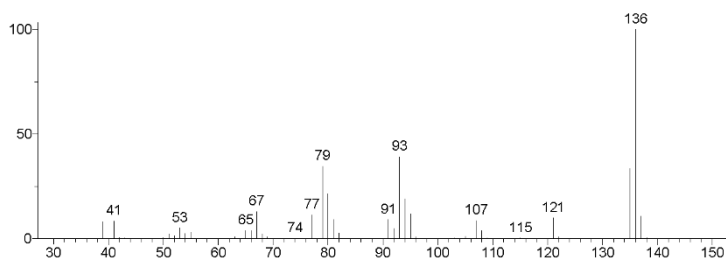
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L:\IIMOB10.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 5 Mar 2012 15:03 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name : IIMOB10-2
Misc Info :



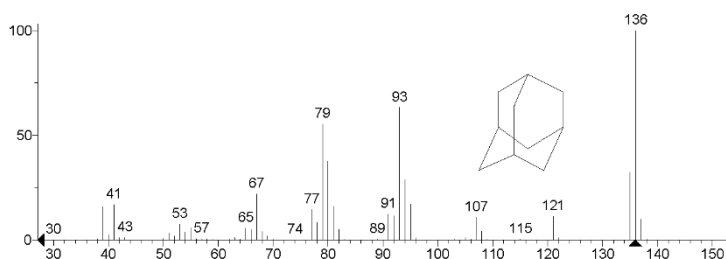
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

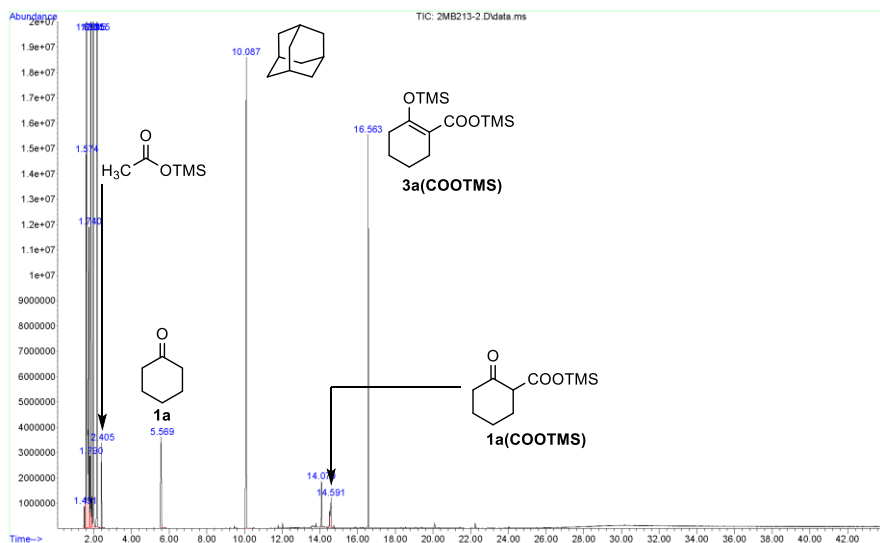
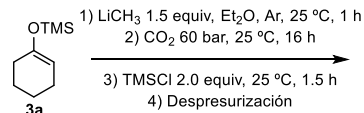
Unknown: Average of 10.026 to 10.045 min.: IIMOB10.D\data.ms
Compound in Library Factor = 244



Hit 1 : Adamantane
C10H16, MF: 942, RMF: 942; Prob 81.1%; CAS: 281-23-2; Lib: replib; ID: 18358.

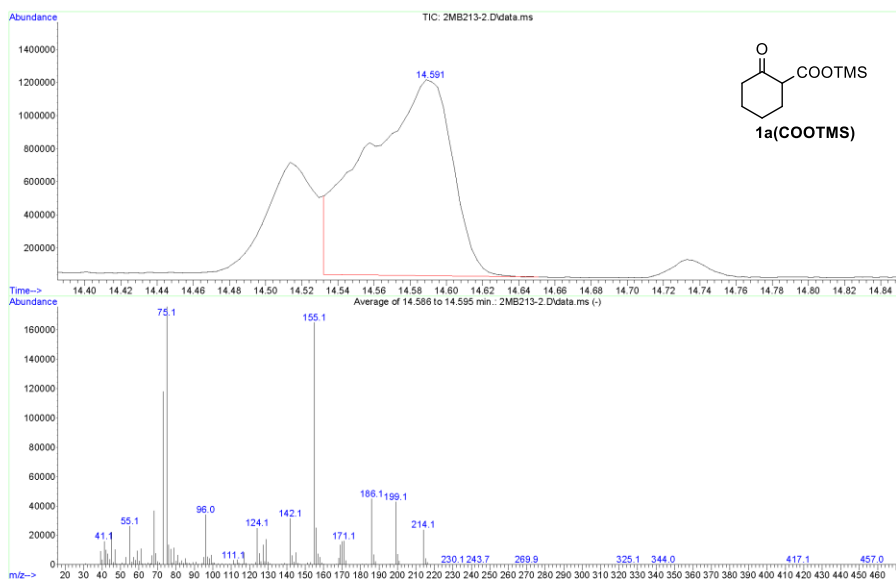


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
... L\2MB213-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 19 Feb 2013 5:41 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name : muestra IIMOB213-2
Misc Info :



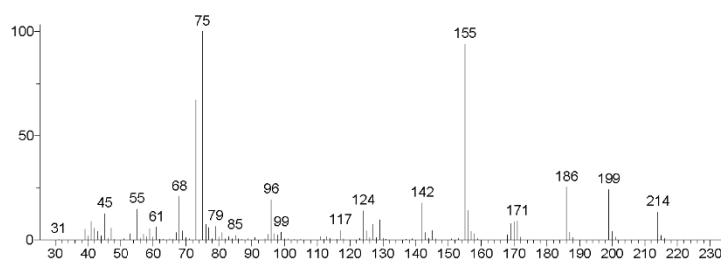
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB213-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 19 Feb 2013 5:41 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : muestra IIMCB213-2
 Misc Info :

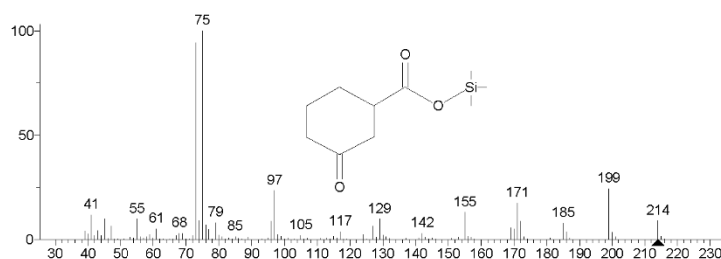


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 14.586 to 14.595 min.: 2MB213-2.D\data.ms
 Compound in Library Factor = -219

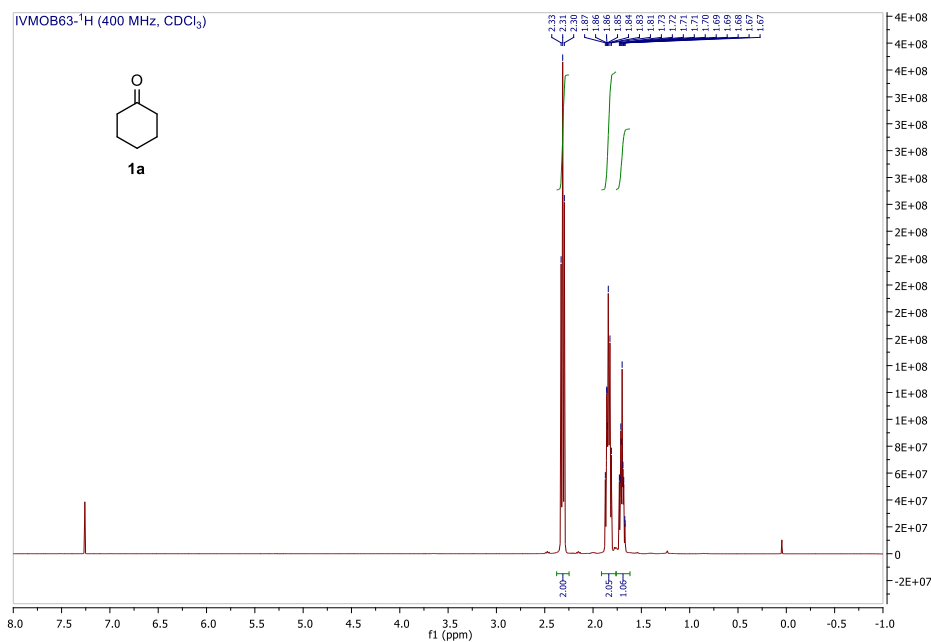
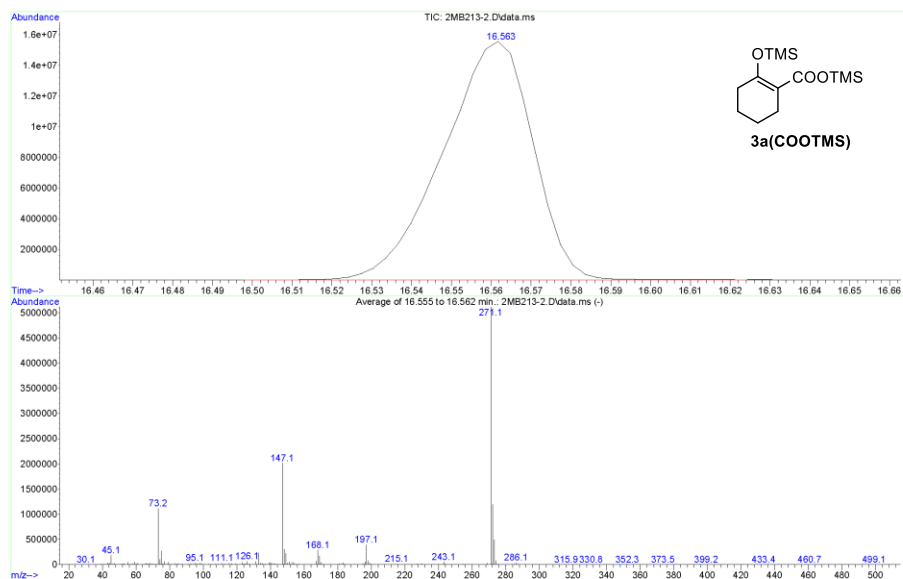


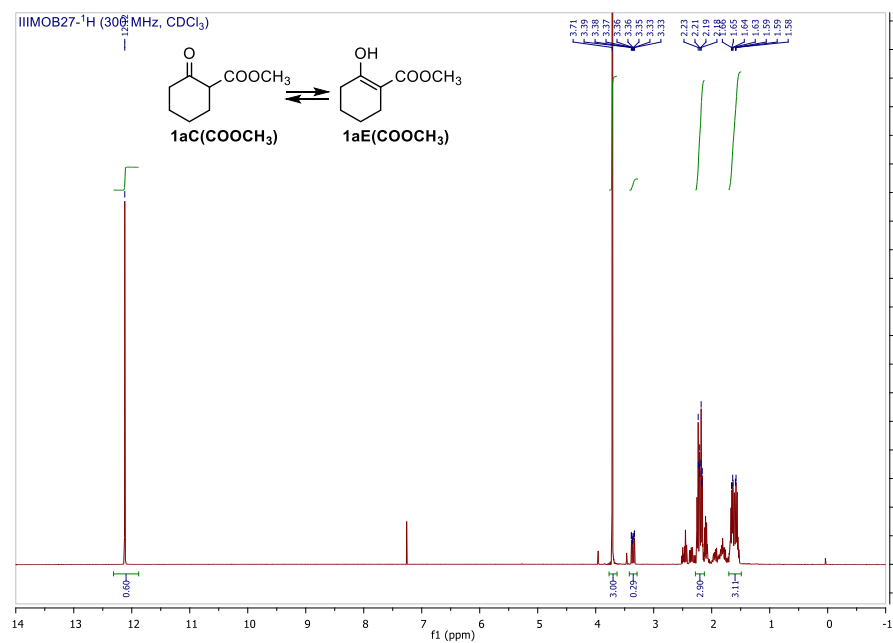
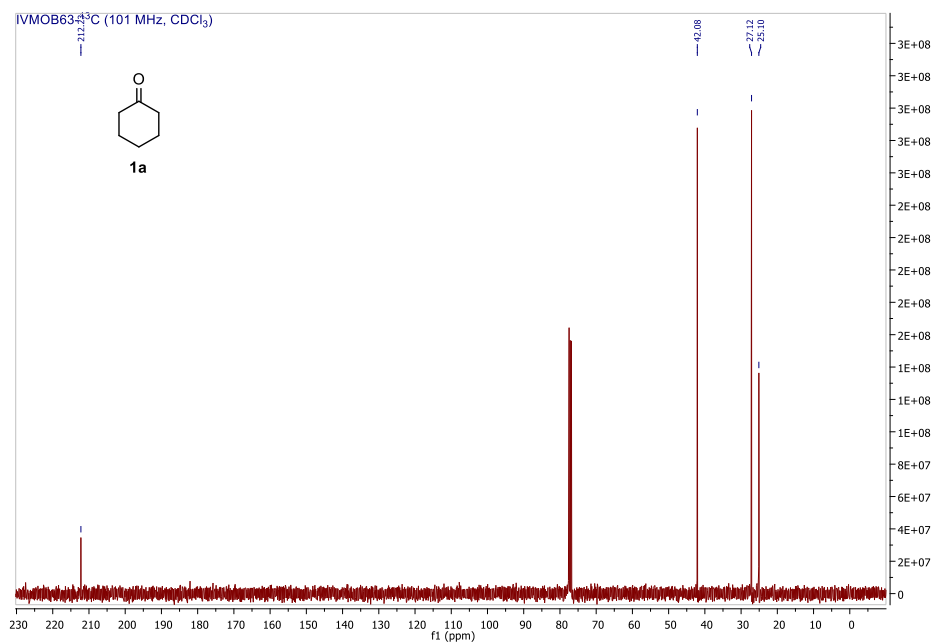
Hit 1 : Cyclohexanone-3-carboxylic acid, trimethylsilyl ester
 C₁₀H₁₈O₃Si; MF: 736; RMF: 740; Prob 80.3%; Lib: mainlib; ID: 35787.



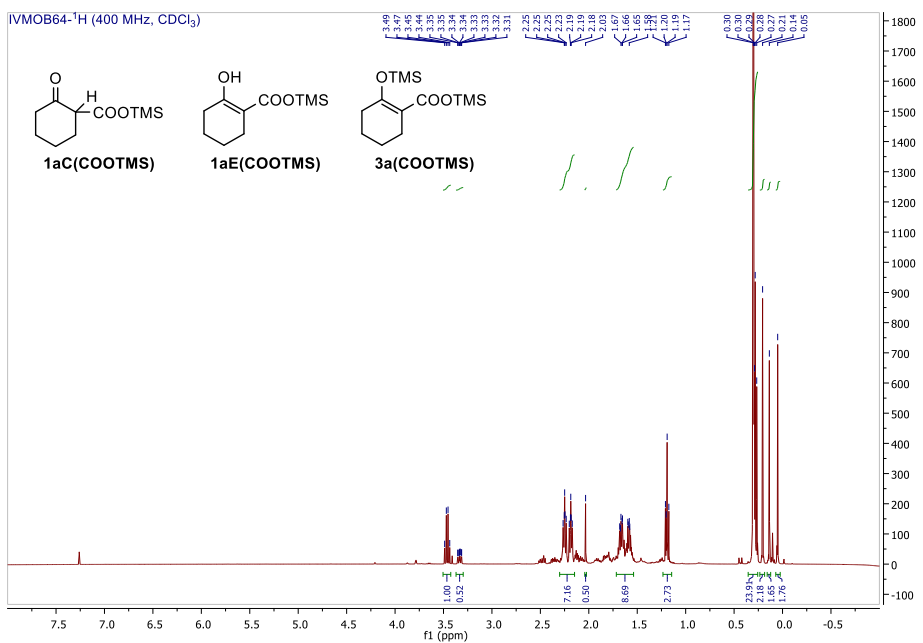
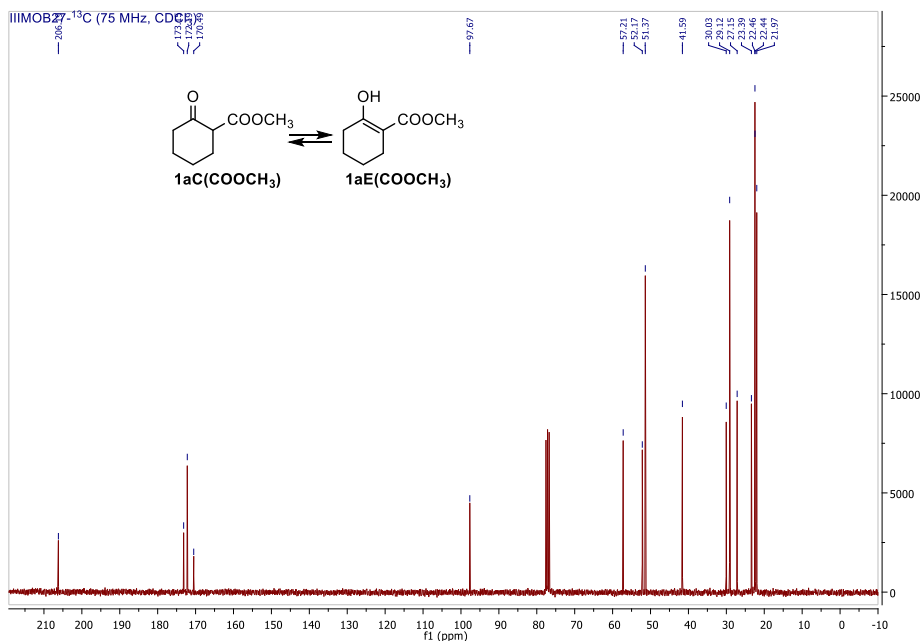
ANEXO. Cromatogramas y espectros

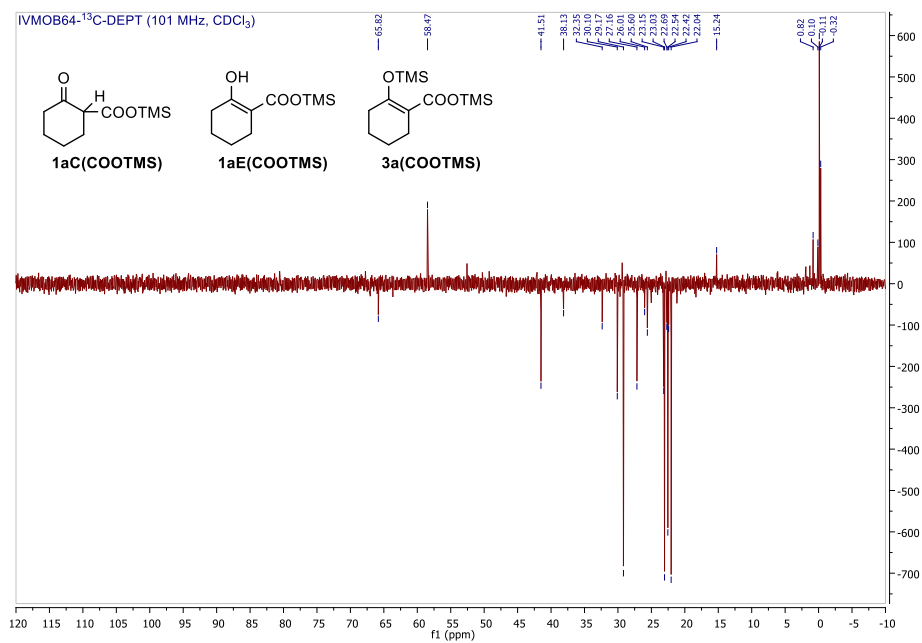
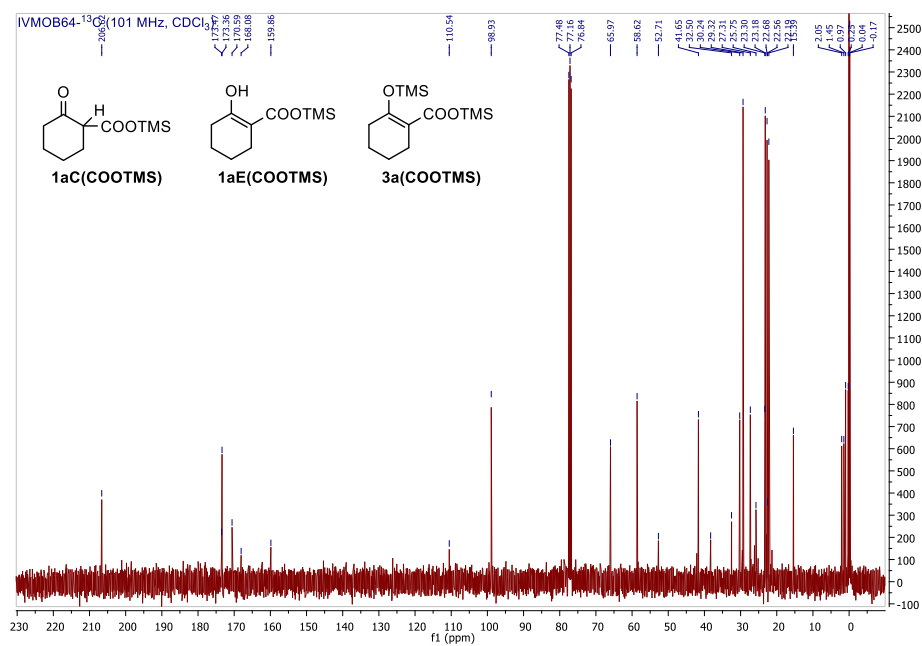
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB213-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 19 Feb 2013 5:41 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: muestra IIMOB213-2
 Misc Info :



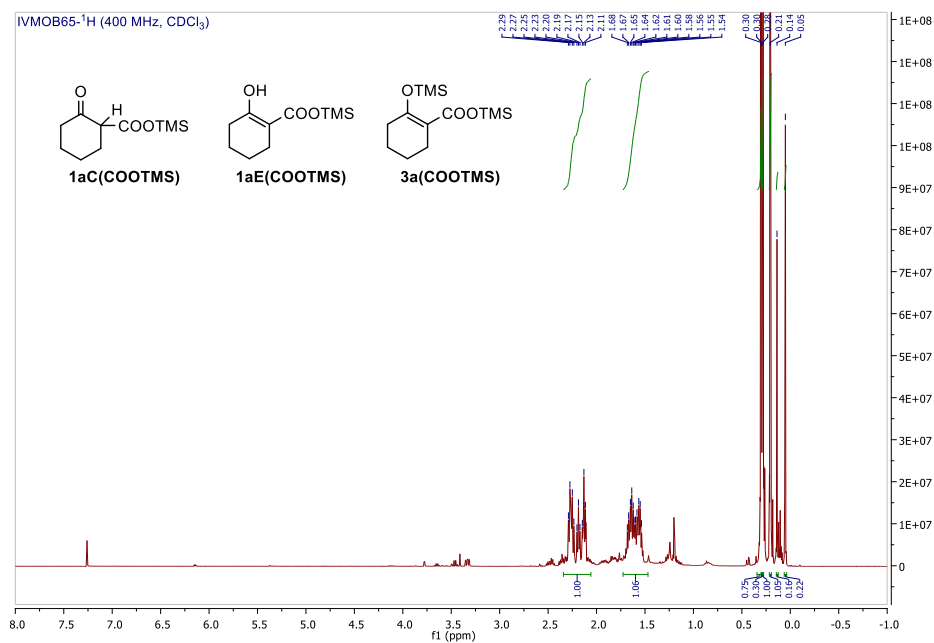
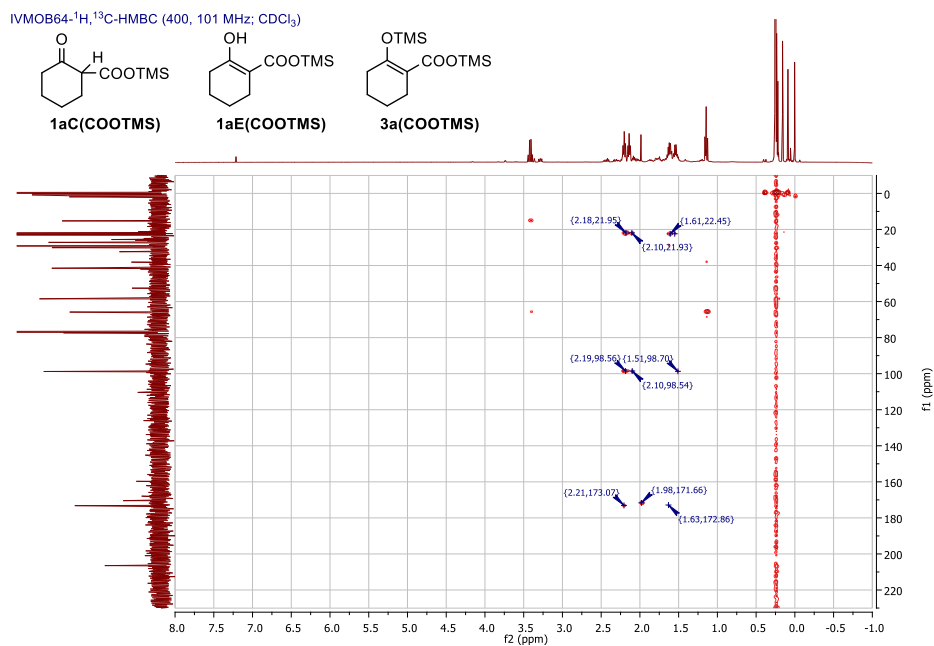


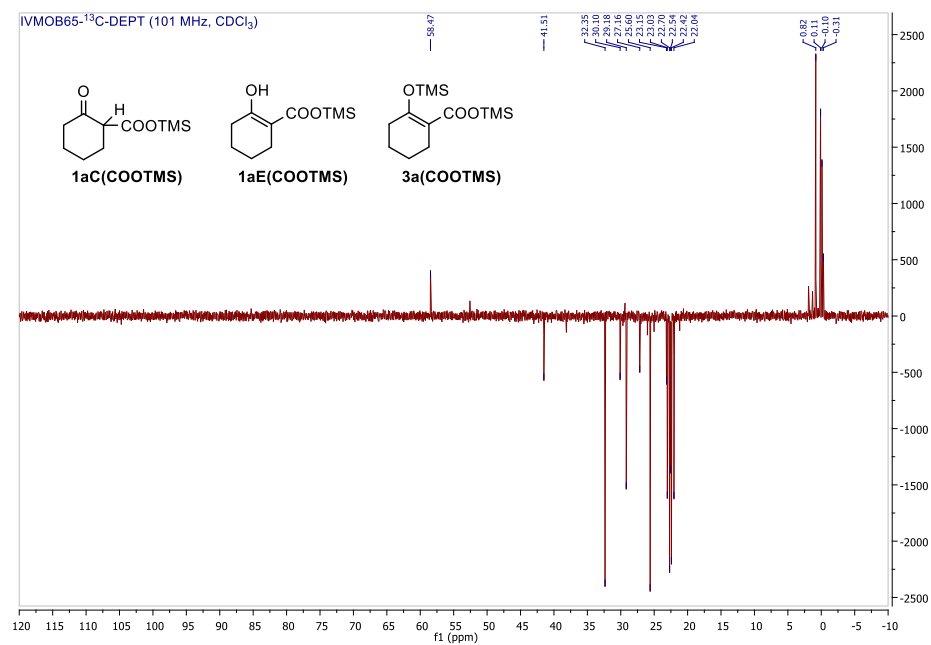
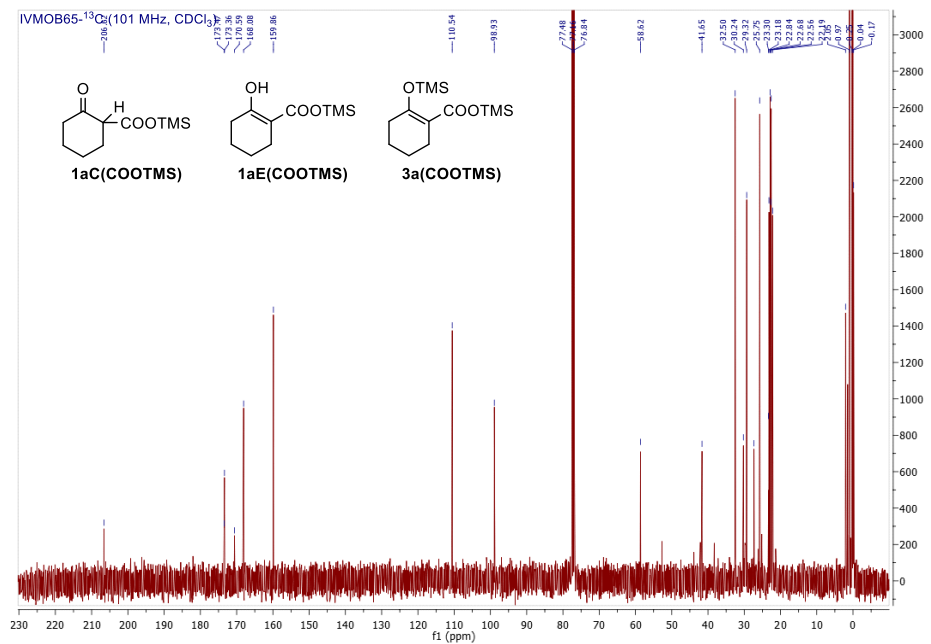
ANEXO. Cromatogramas y espectros





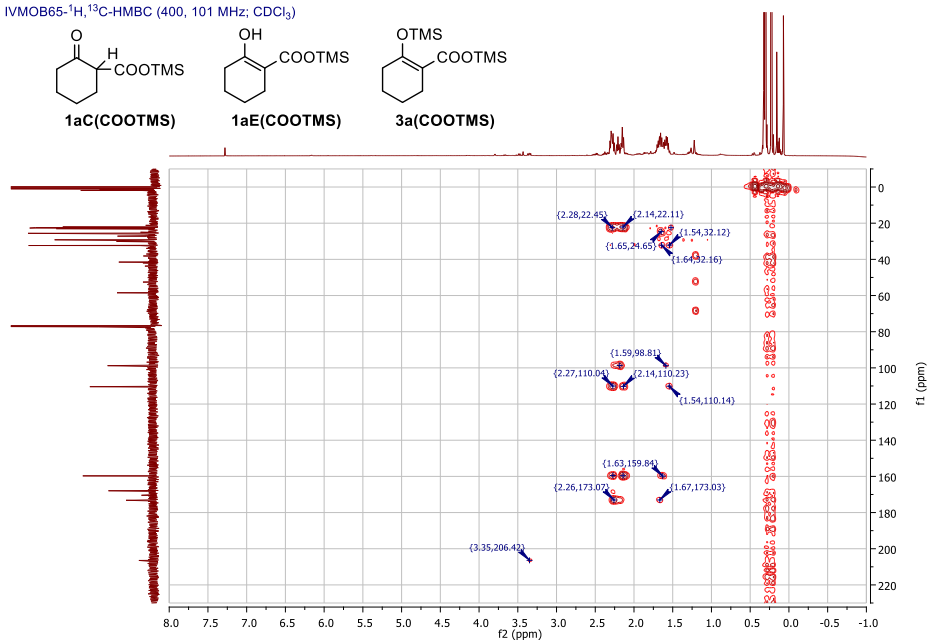
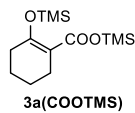
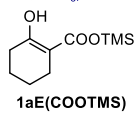
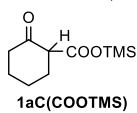
ANEXO. Cromatogramas y espectros



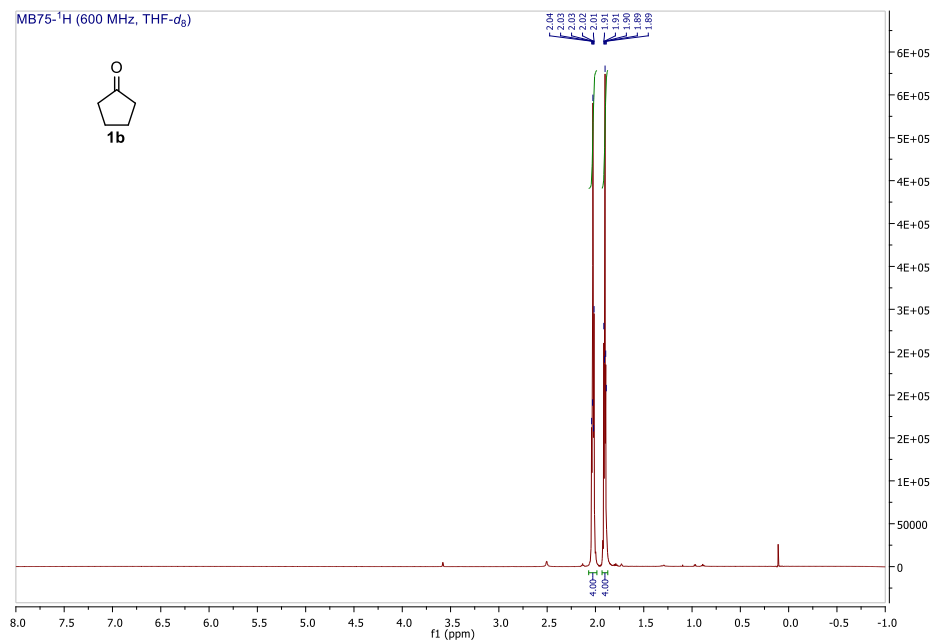


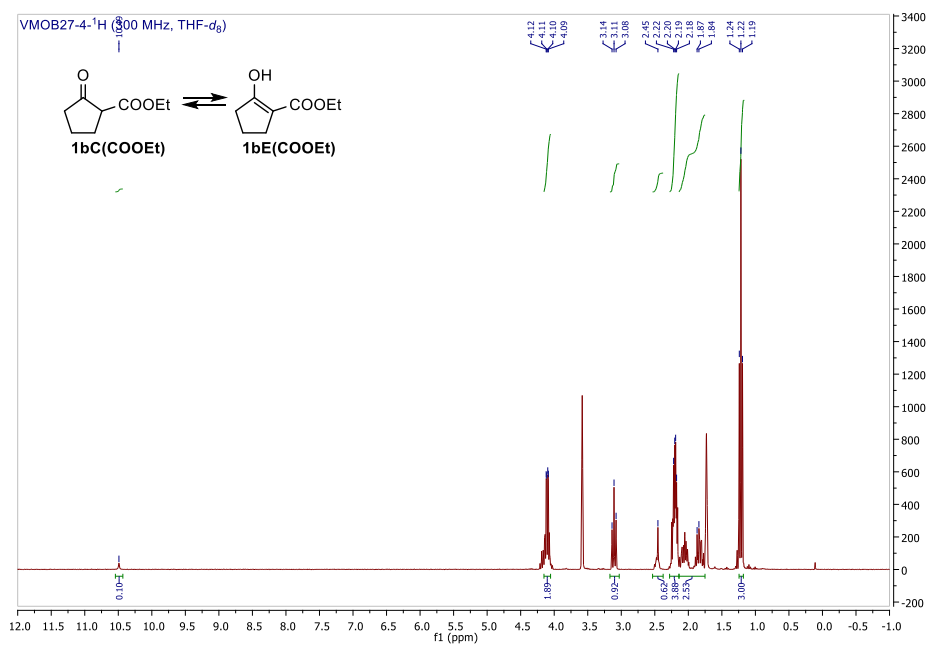
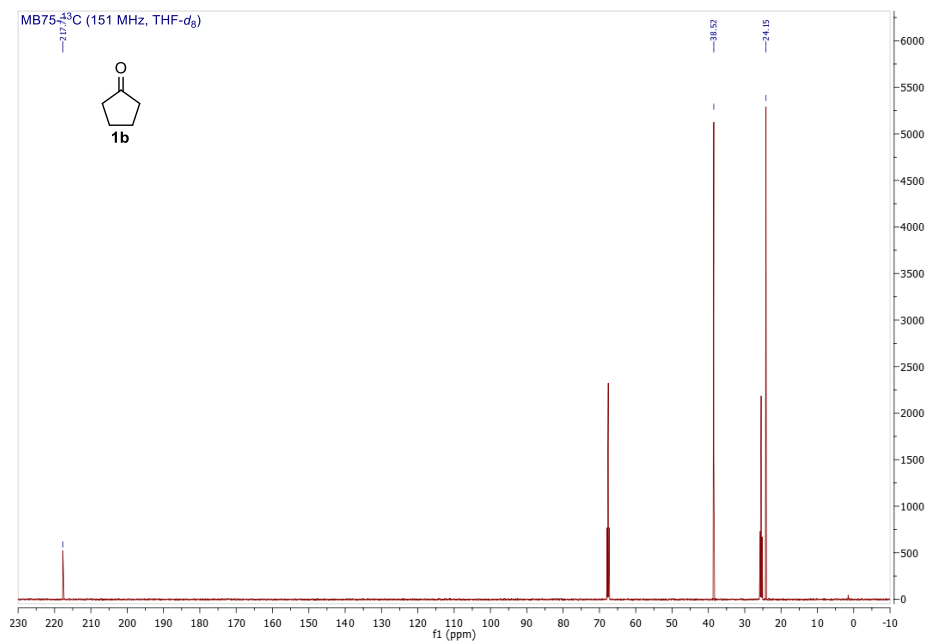
ANEXO. Cromatogramas y espectros

IVMOB65-¹H,¹³C-HMBC (400, 101 MHz; CDCl₃)

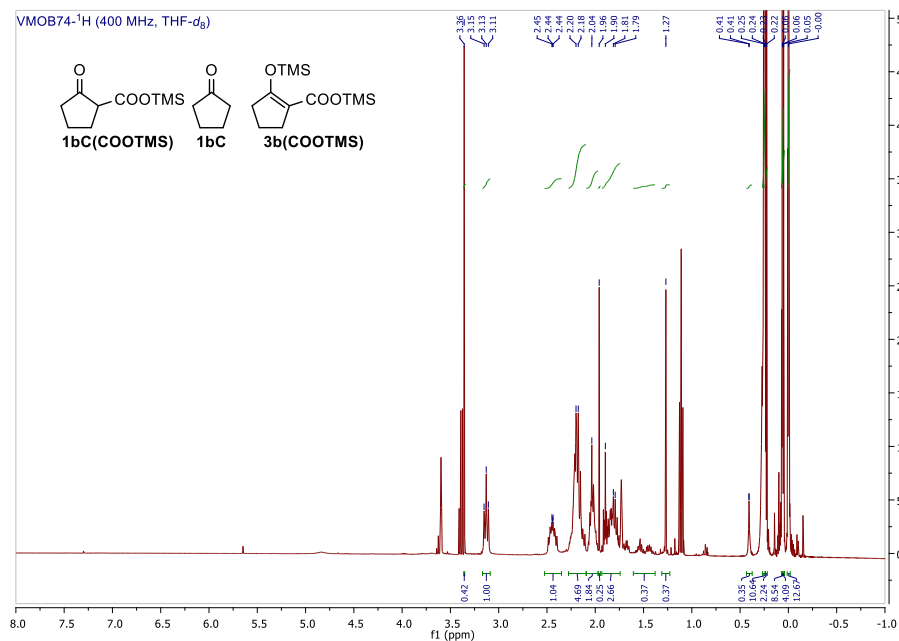
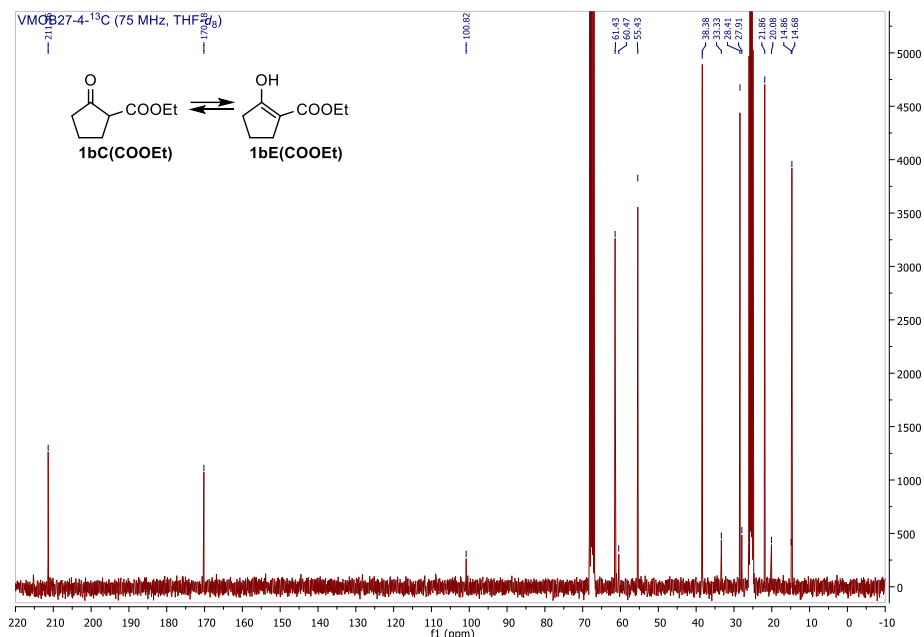


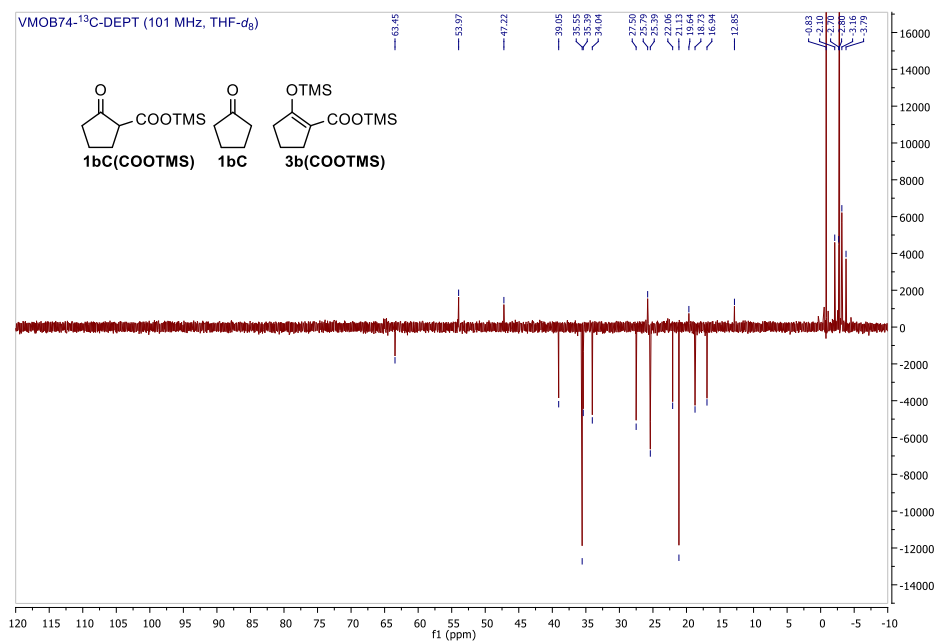
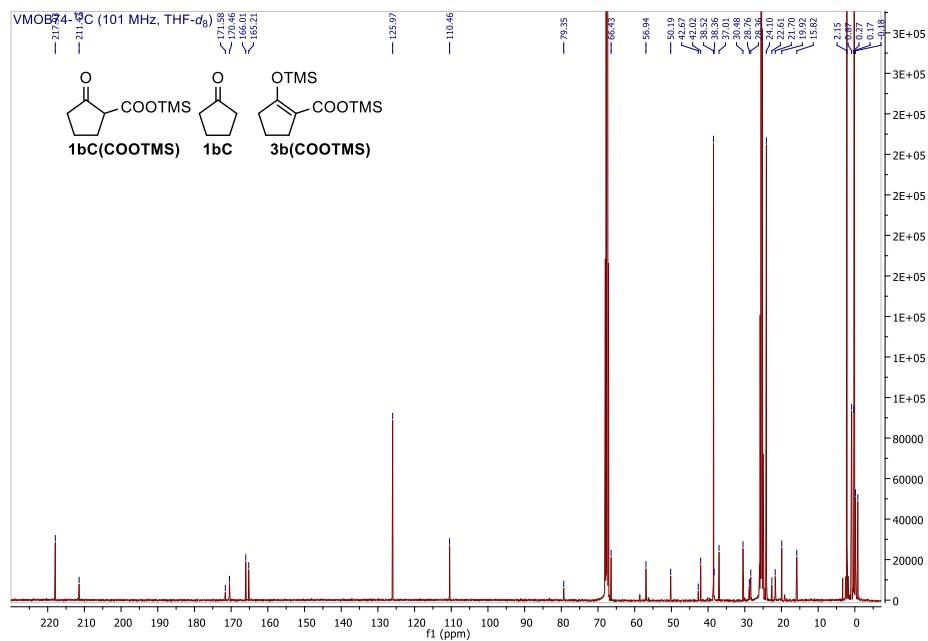
MB75-¹H (600 MHz, THF-d₆)





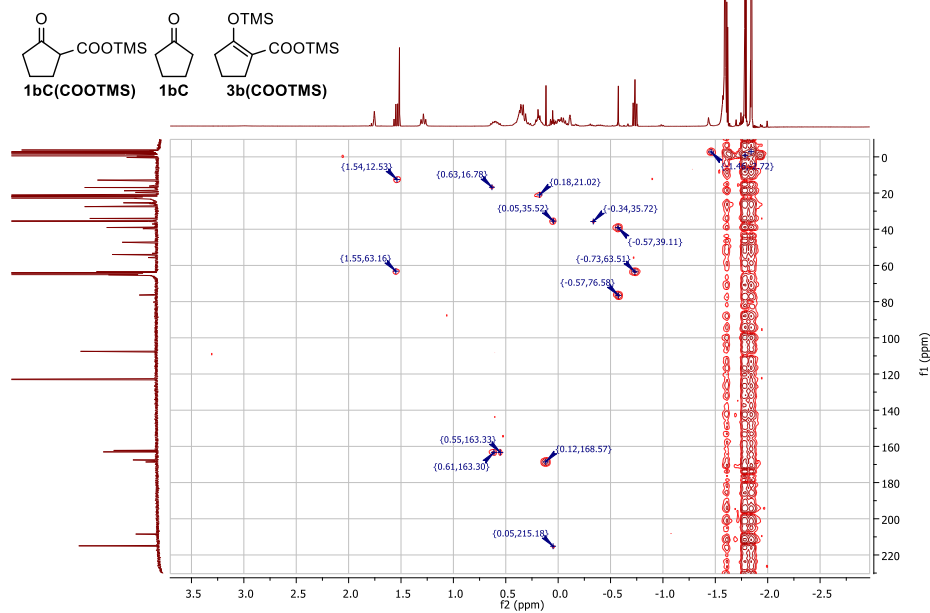
ANEXO. Cromatogramas y espectros



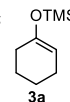


ANEXO. Cromatogramas y espectros

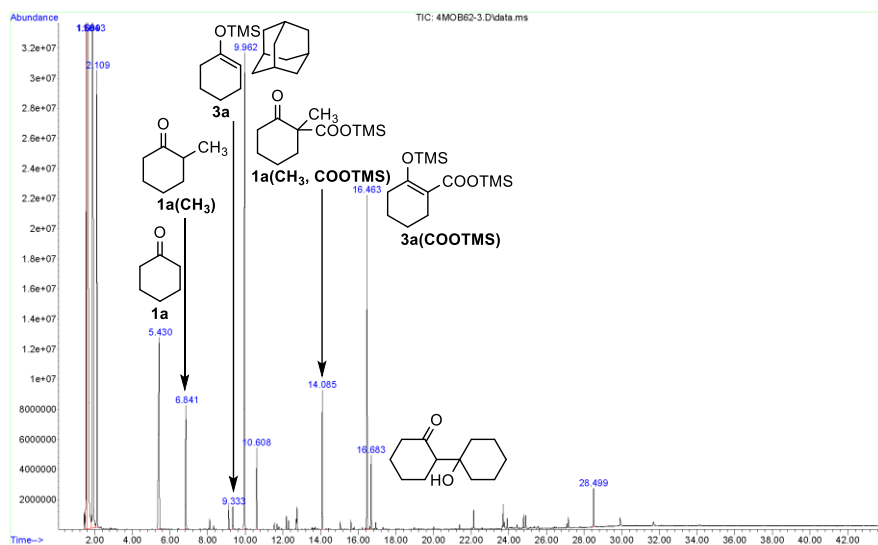
VMOB74-¹H,¹³C-HMBC (400, 101 MHz; THF-d₆)



File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\4MOB62-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Nov 2014 15:12 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 4MOB62-3
 Misc Info :

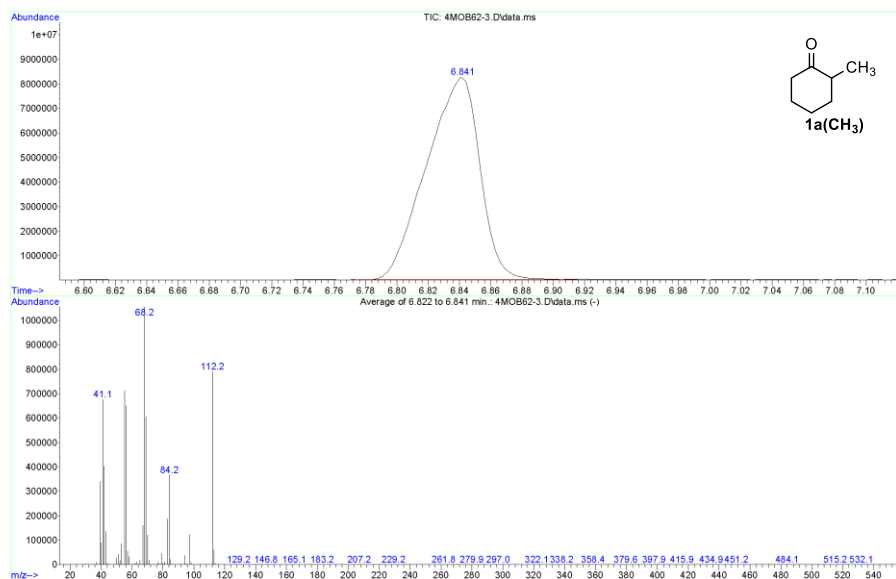


- 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
- 2) CO₂ 1 bar, 25 °C, 1.5 h
- 3) CH₃I 2.0 equiv, Ar, 25 °C, 1.5 h
- 4) TMSCI 2 equiv.



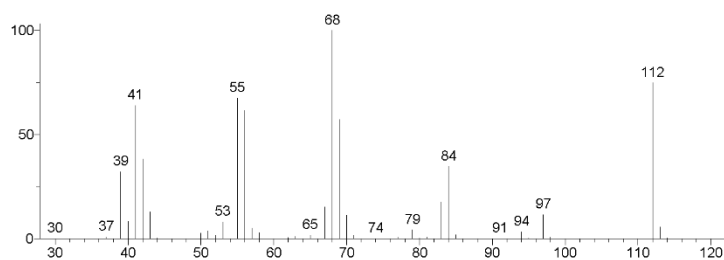
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L:\4MOB62-3.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 24 Nov 2014 15:12 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name: 4MOB62-3
Misc Info :

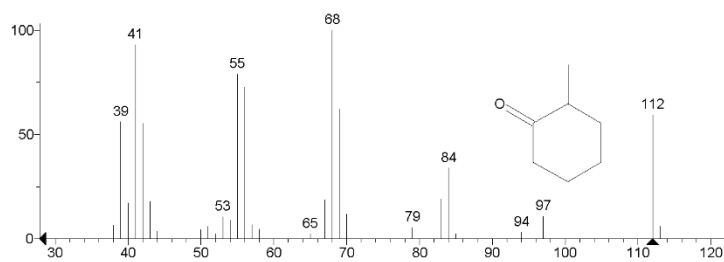


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 6.822 to 6.841 min.: 4MOB62-3.D\data.ms
Compound in Library Factor = 184

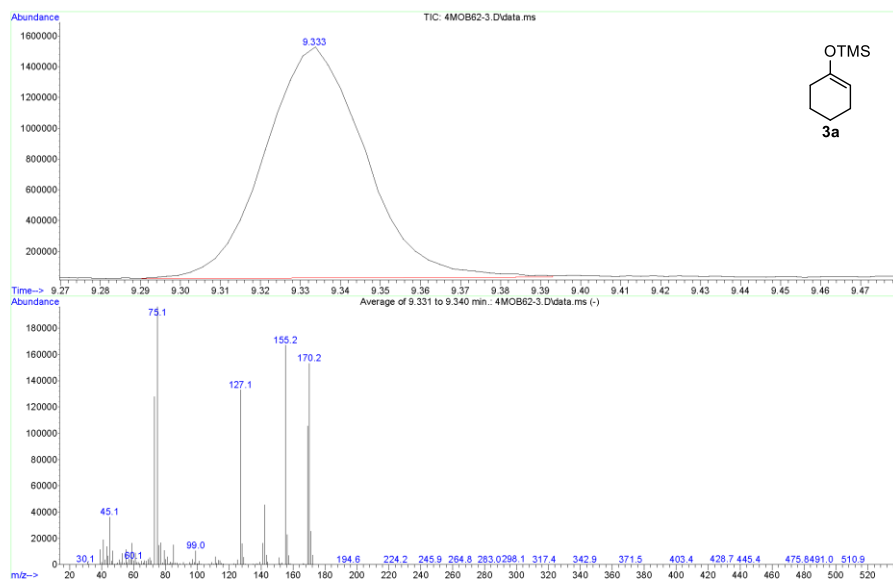


Hit 1 : Cyclohexanone, 2-methyl-
C7H12O; MF: 932; RMF: 940; Prob 47.9%; CAS: 583-60-8; Lib: mainlib; ID: 27474.



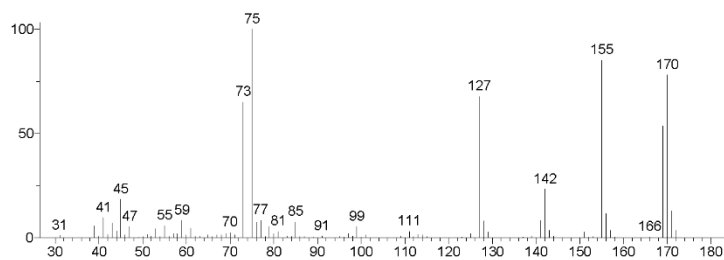
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATBO-REC001
 L:\4MOB62-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Nov 2014 15:12 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name: 4MOB62-3
 Misc Info :

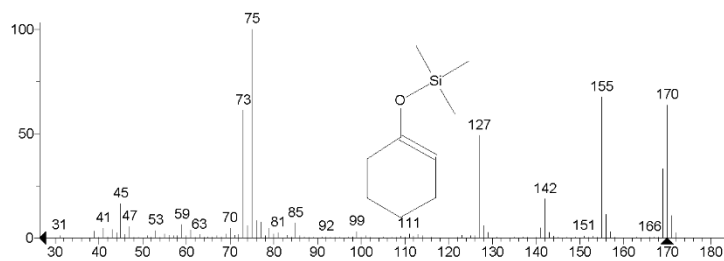


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 9.331 to 9.340 min.: 4MOB62-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 278

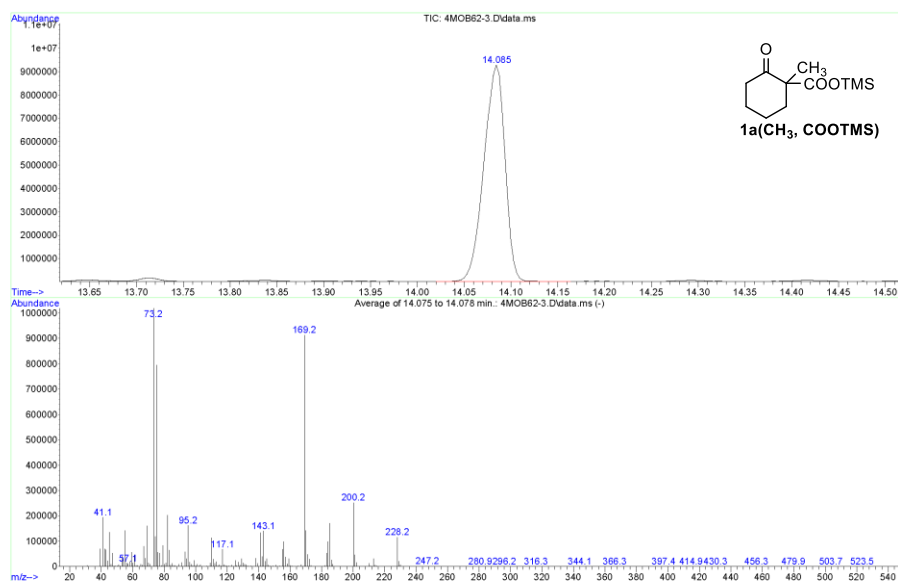


Hit 1 : Silane, (1-cyclohexen-1-yloxy)trimethyl-
 C₉H₁₈OS; MF: 882; RMF: 883; Prob 80.2%; CAS: 6651-36-1; Lib: replib; ID: 9239.

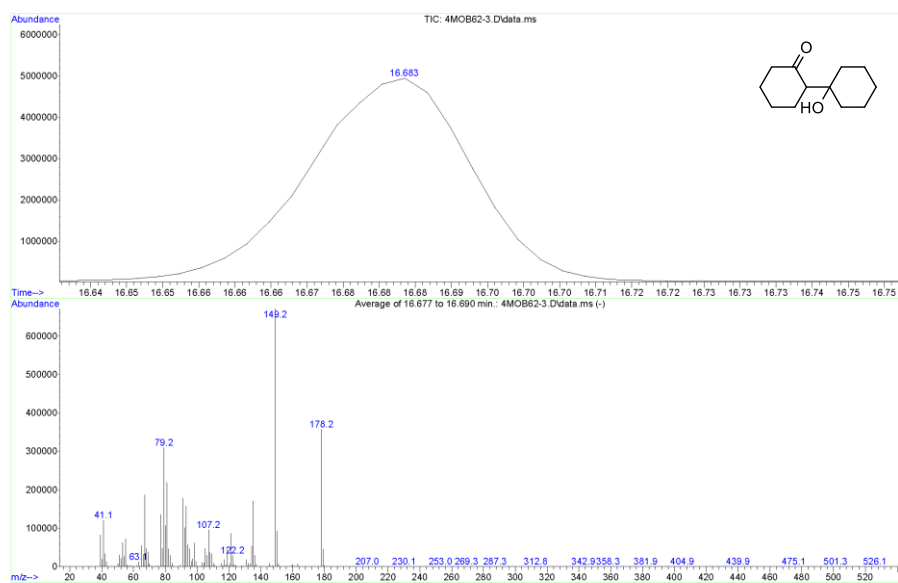


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\4MOB62-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Nov 2014 15:12 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-3
 Misc Info :



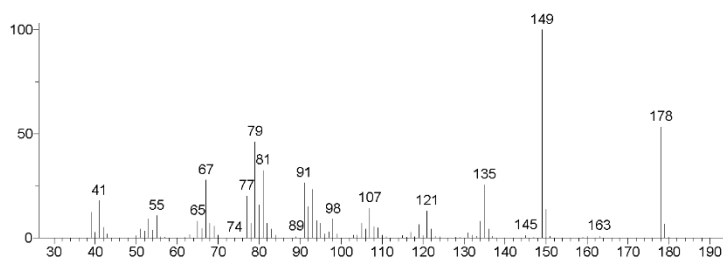
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\4MOB62-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Nov 2014 15:12 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-3
 Misc Info :



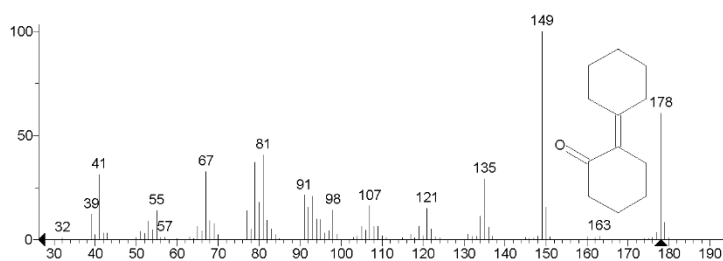
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 16.677 to 16.690 min.: 4MOB62-3.D\data.ms
Compound in Library Factor = 301



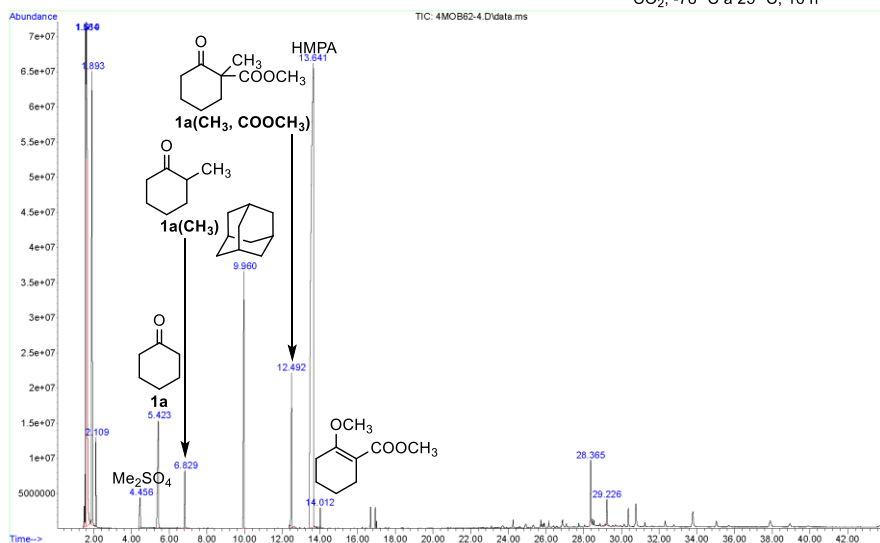
Hit 1 : Cyclohexanone, 2-cyclohexylidene-
C12H18O; MF: 926; RMF: 929; Prob 64.7%; CAS: 1011-12-7; Lib: replib; ID: 19816.



File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI L\4MOB62-4.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 25 Nov 2014 11:07 using AcqMethod NATOMIN
Sample Name: 4MOB62-4
Misc Info :

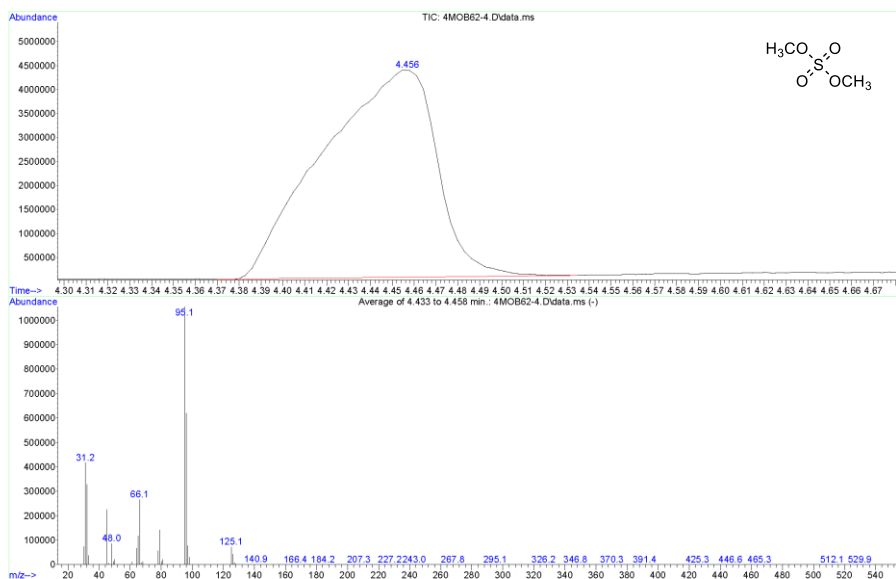


- 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
- 2) CO₂ 1 bar, 25 °C, 1.5 h
- 3) CH₃I 2.0 equiv, Ar, 25 °C, 1.5 h
- 4) CO₂ 1 bar, -78 °C, 30 min
- 5) Me₂SO₄ 2 equiv / HMPA 5 equiv, CO₂, -78 °C a 25 °C, 16 h



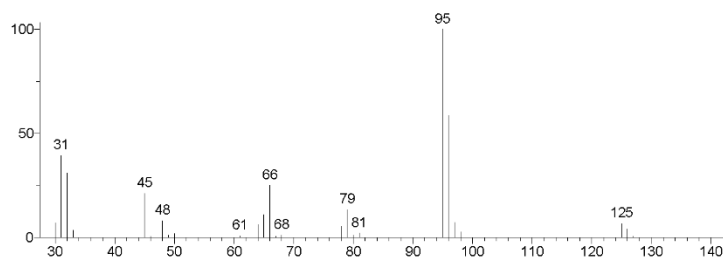
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\4MOB62-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 25 Nov 2014 11:07 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-4
 Misc Info :

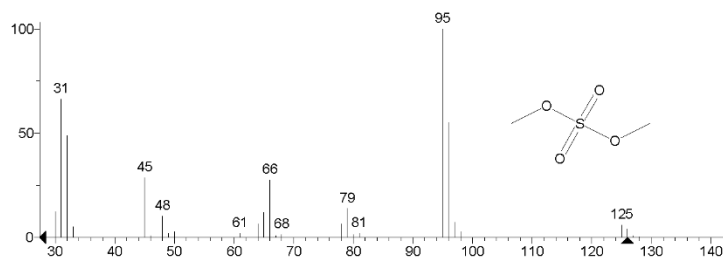


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 4.433 to 4.458 min.: 4MOB62-4.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 1433

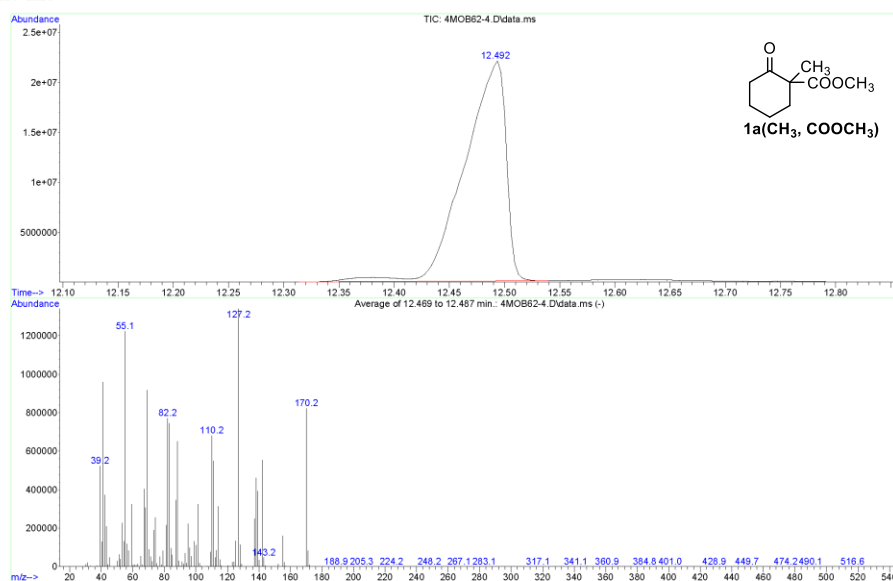


Hit 1 : Sulfuric acid, dimethyl ester
 C₂H₆O₄S; MF: 963; RMF: 963; Prob 91.8%; CAS: 77-78-1; Lib: mainlib; ID: 52660.



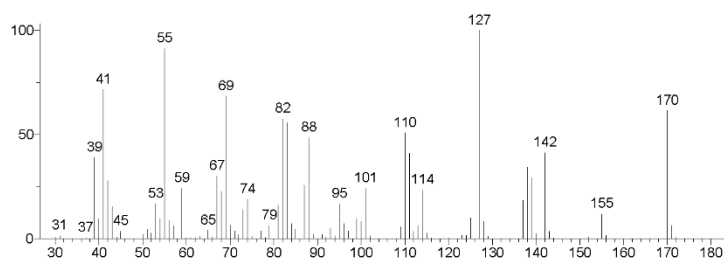
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\4MOB62-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrument
 Acquired : 25 Nov 2014 11:07 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-4
 Misc Info :

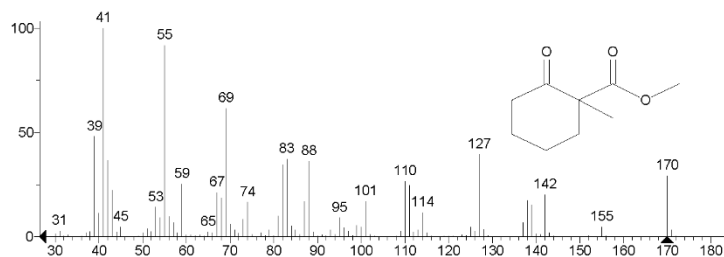


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 12.469 to 12.487 min.: 4MOB62-4.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 513

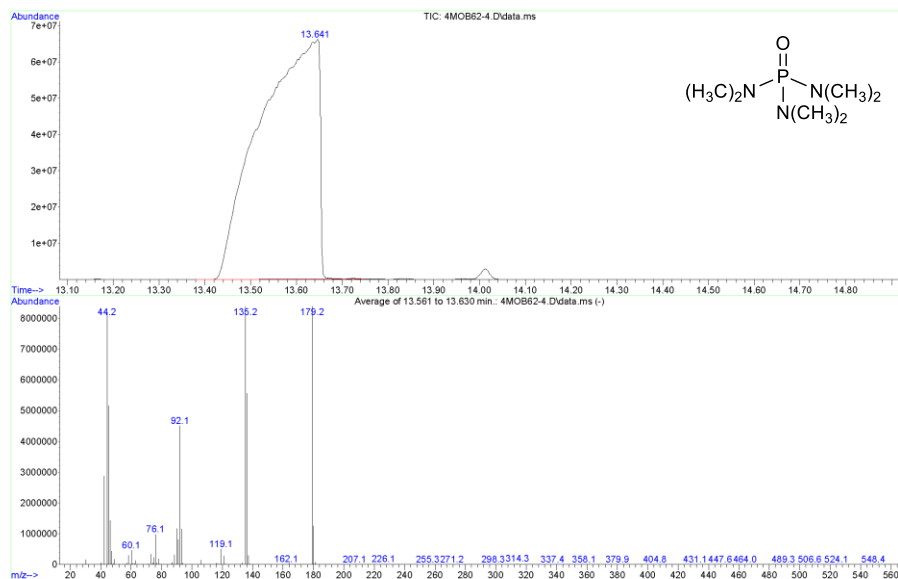


Hit 1 : 1-Methyl-2-oxocyclohexanecarboxylic acid, methyl ester
 C₉H₁₄O₃; MF: 908; RMF: 908; Prob 94.2%; CAS: 7500-91-6; Lib: mainlib; ID: 2526.



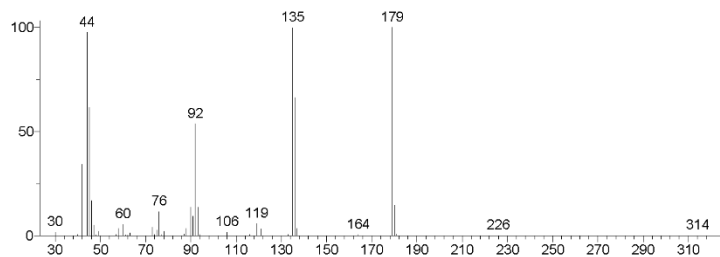
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\4MOB62-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 25 Nov 2014 11:07 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-4
 Misc Info :

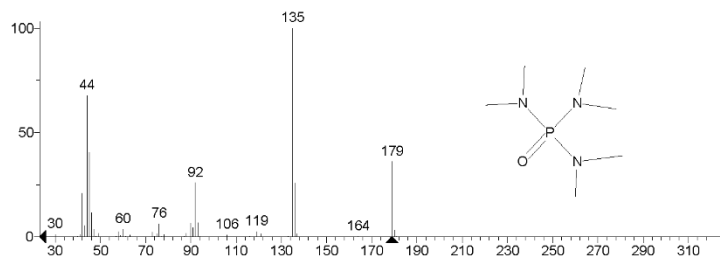


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 13.561 to 13.630 min.: 4MOB62-4.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 749

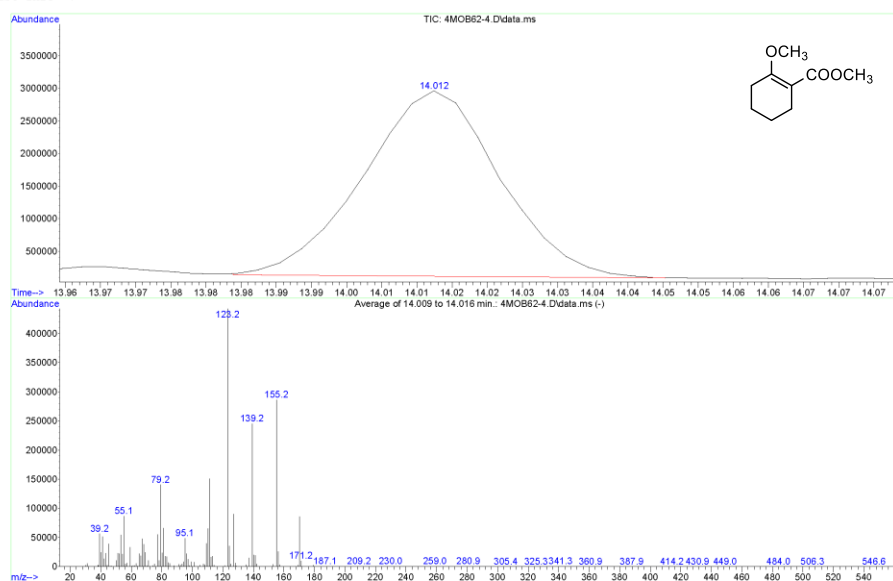


Hit 1 : Hexamethylphosphoramide
 C6H18N3OP; MF: 927; RMF: 928; Prob 91.6%; CAS: 680-31-9; Lib: replib; ID: 18062.

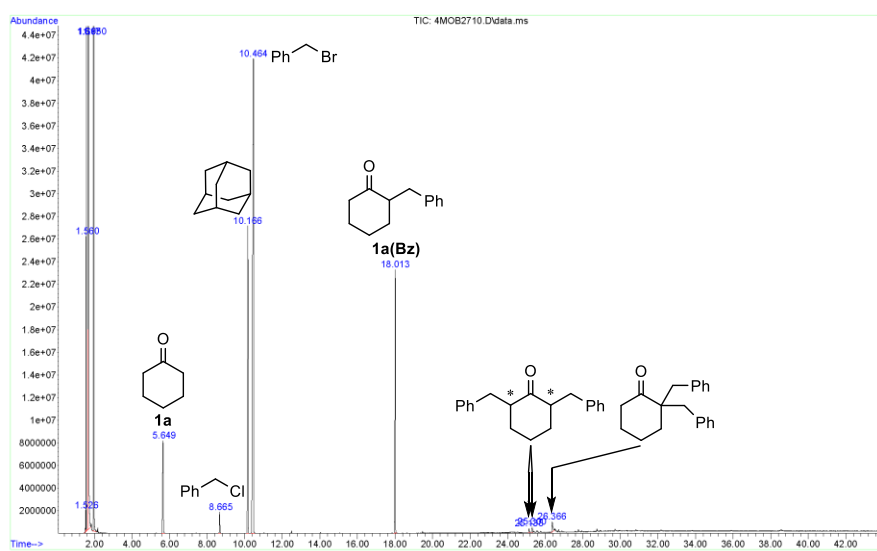
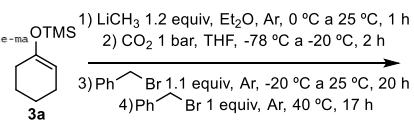


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 . . . L:\4MOB62-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 25 Nov 2014 11:07 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB62-4
 Misc Info :

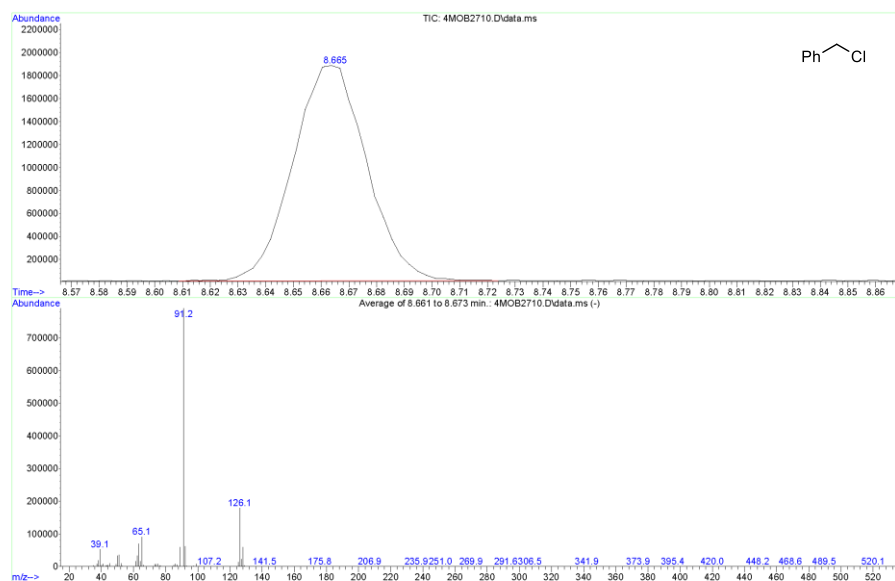


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 . . . y2014\4MOB2710.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 26 May 2014 8:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :



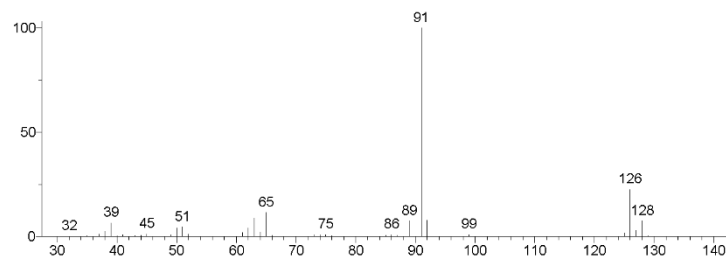
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATBO_ene-ma
y2014\4MOB2710.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 26 May 2014 8:13 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name:
Misc Info :

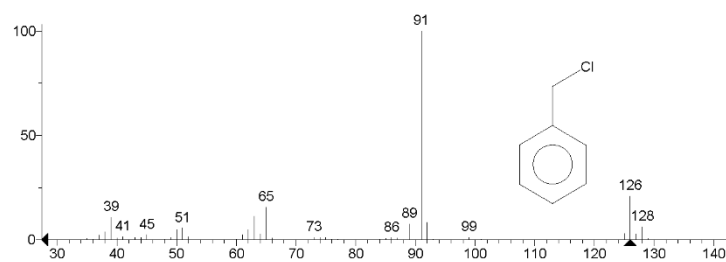


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 8.661 to 8.673 min.: 4MOB2710.D\data.ms
Compound in Library Factor = 155

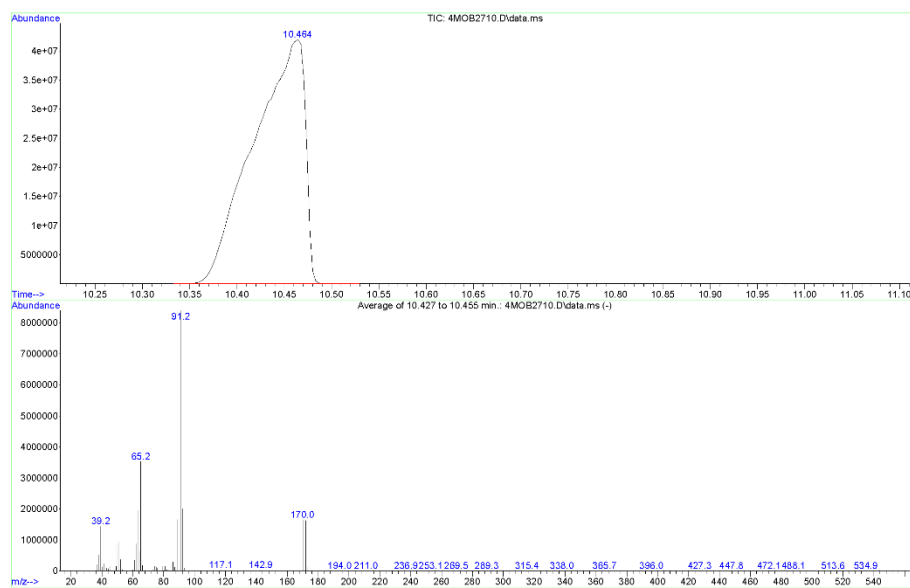


Hit 1 : Benzyl chloride
C₇H₇Cl, MF: 926, RMF: 926, Prob 86.6%, CAS: 100-44-7, Lib: replib, ID: 11541.



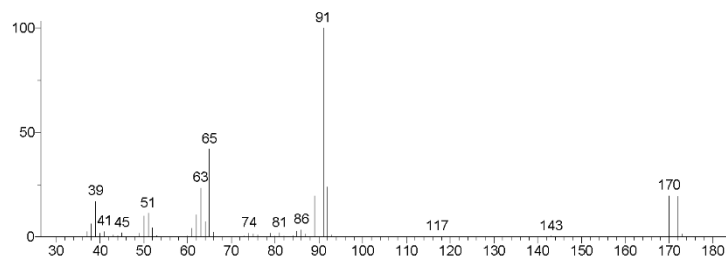
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 ... y2014\4MOB2710.D
 Operator :
 Instrument :
 Acquired : 26 May 2014 8:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

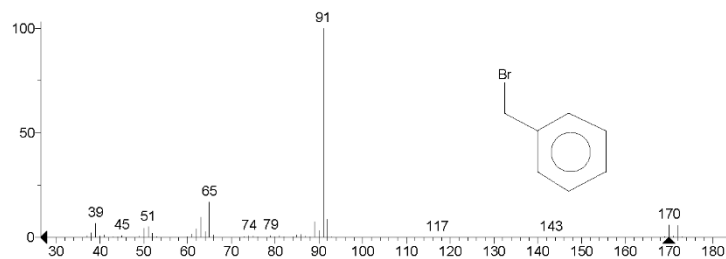


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 10.427 to 10.455 min.: 4MOB2710.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 216

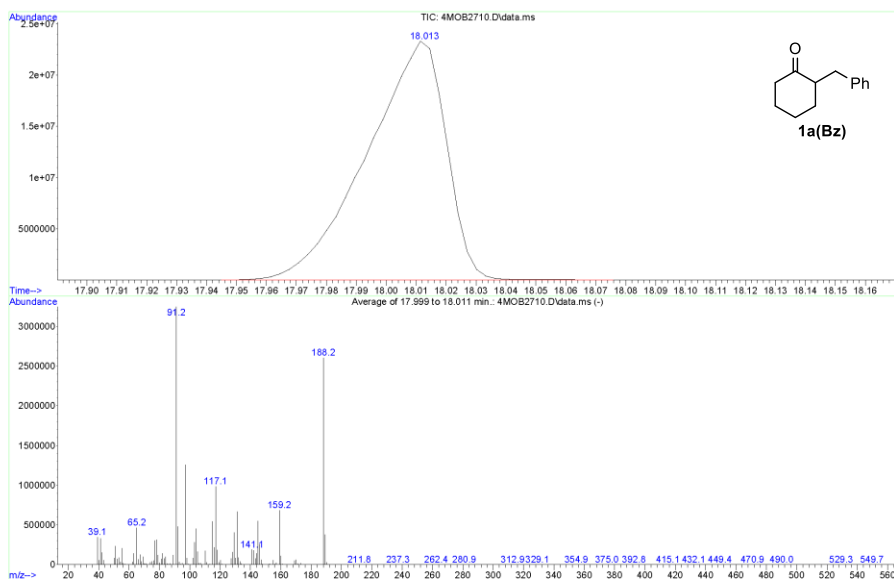


Hit 1 : Benzene, (bromomethyl)-
 C7H7Br; MF: 914; RMF: 914; Prob 65.1%; CAS: 100-39-0; Lib: replib; ID: 11206.



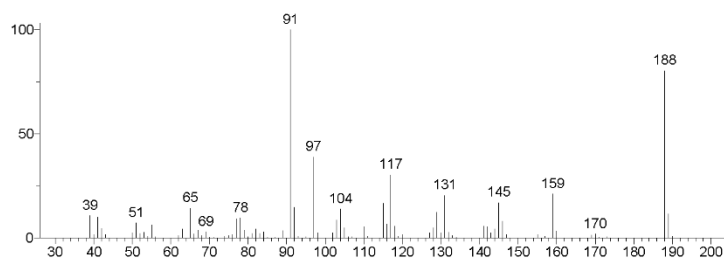
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\4MOB2710.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 26 May 2014 8:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :

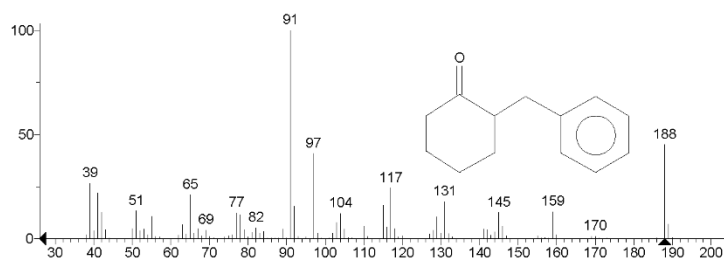


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 17.999 to 18.011 min.: 4MOB2710.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 273



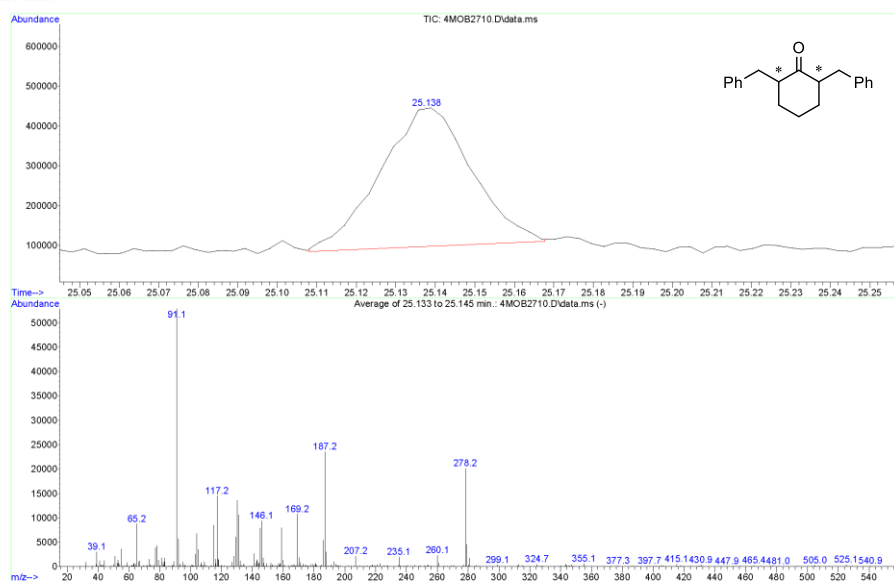
Hit 1 : 2-Benzylcyclohexanone
 C13H18O, MF: 943, RMF: 944, Prob 91.3%; CAS: 946-33-8; Lib: mainlib; ID: 49571.



ANEXO. Cromatogramas y espectros

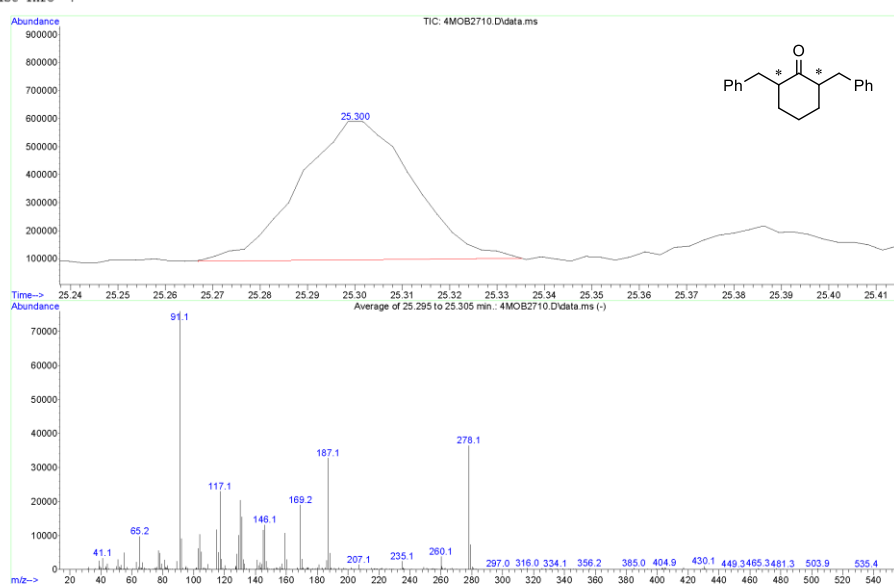
```

File       :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
...
y2014\4MOB2710.D
Operator   :
Instrument : Instrumen
Acquired   : 26 May 2014  8:13    using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name:
Misc Info  :
    
```



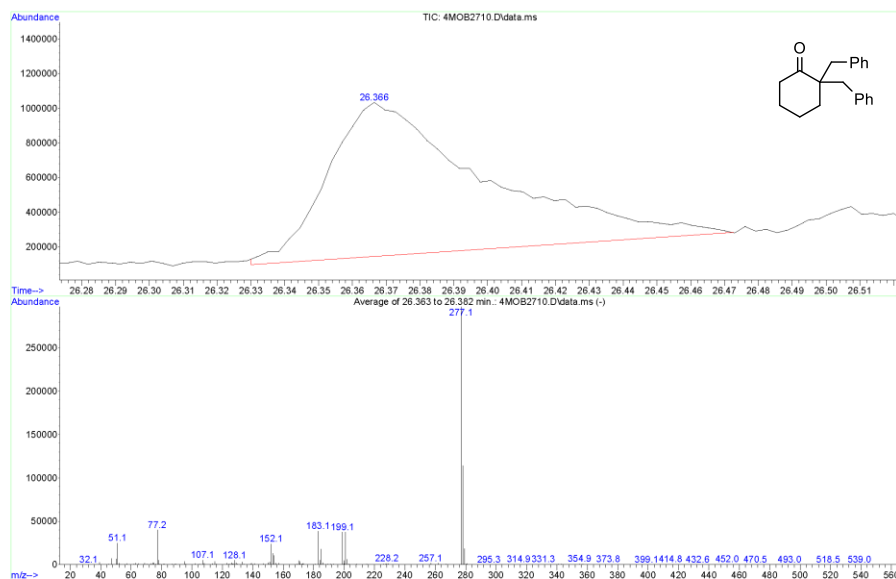
```

File       :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
...
y2014\4MOB2710.D
Operator   :
Instrument : Instrumen
Acquired   : 26 May 2014  8:13    using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name:
Misc Info  :
    
```

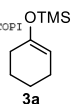


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

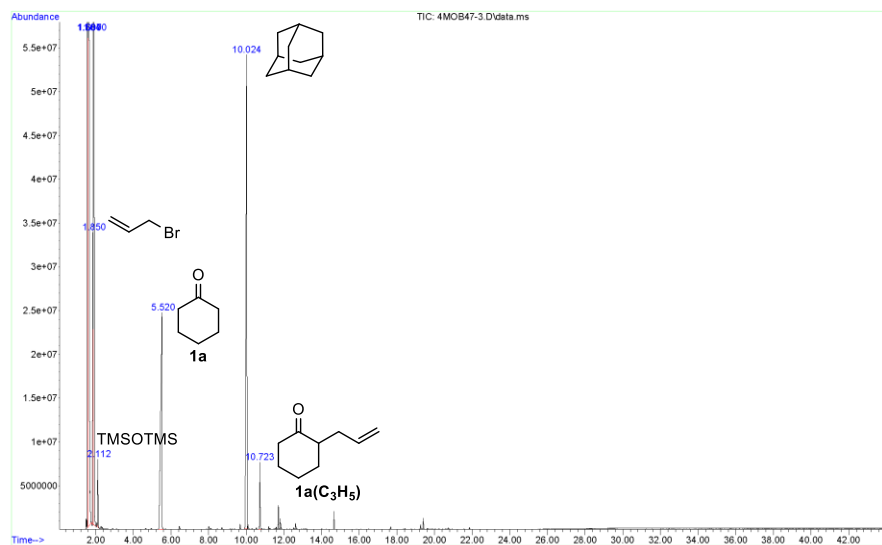
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\4MOB2710.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 26 May 2014 8:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :



File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RBCOP1
 Li4MOB47-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 31 Oct 2014 12:26 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

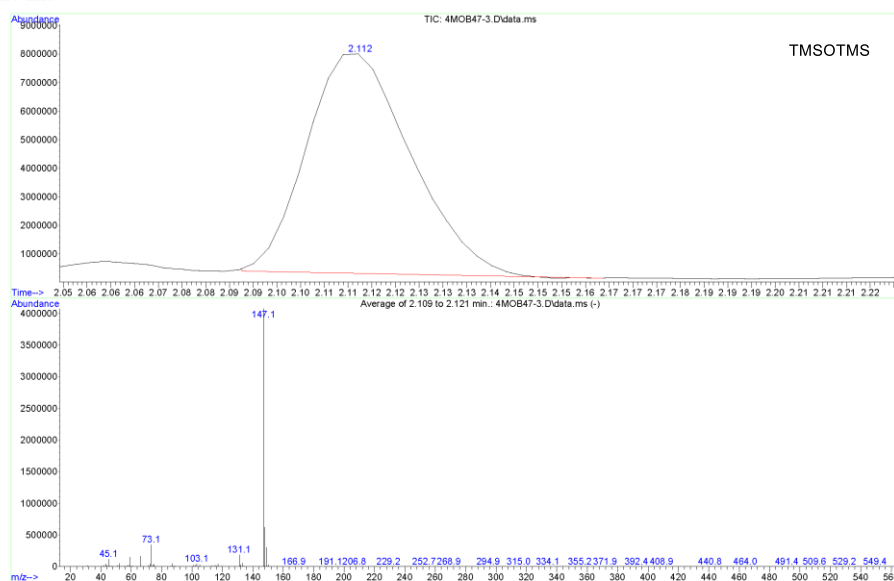


- 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
- 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
- 3) C₃H₅Br 2 equiv, -20 °C
- 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



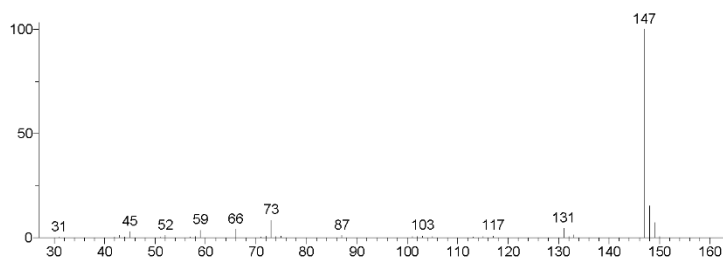
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\4MOB47-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 31 Oct 2014 12:26 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name :
 Misc Info :

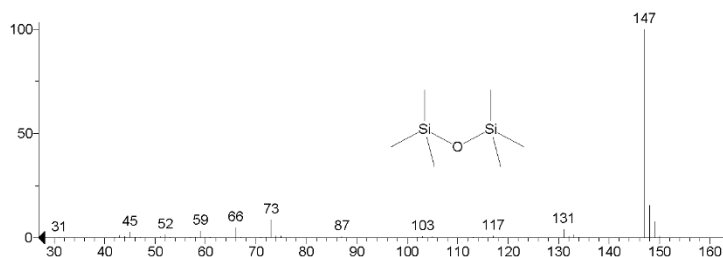


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.109 to 2.121 min.: 4MOB47-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 445

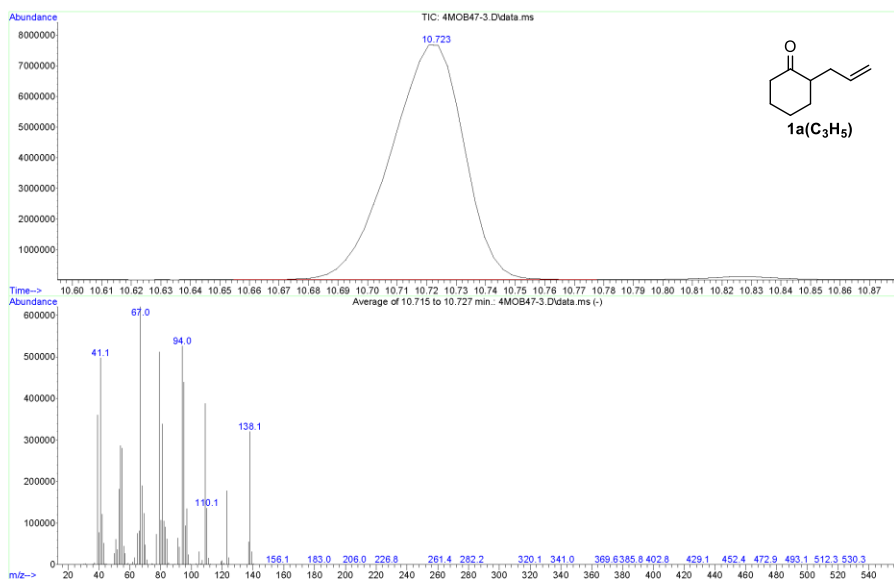


Hit 1 : Disiloxane, hexamethyl-
 C₆H₁₈OSi₂; MF: 940; RMF: 940; Prob 90.2%; CAS: 107-46-0; Lib: replib; ID: 19577.



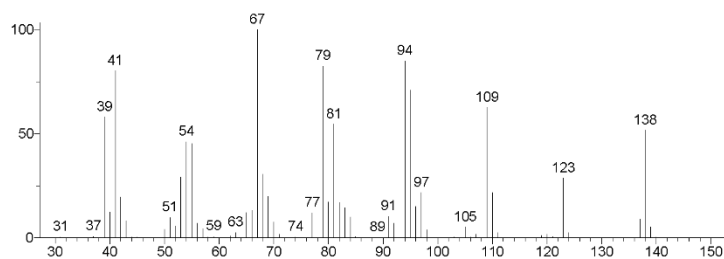
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\4MOB47-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 31 Oct 2014 12:26 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :

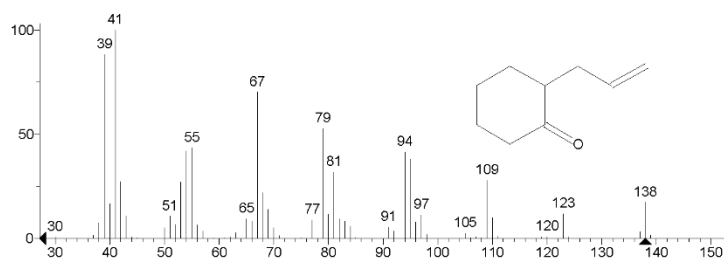


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 10.715 to 10.727 min.: 4MOB47-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 301



Hit 1 : Cyclohexanone, 2-(2-propenyl)-
 C₉H₁₄O, MF: 928, RMF: 929, Prob 65.5%; CAS: 94-86-6, Lib: mainlib, ID: 1923.

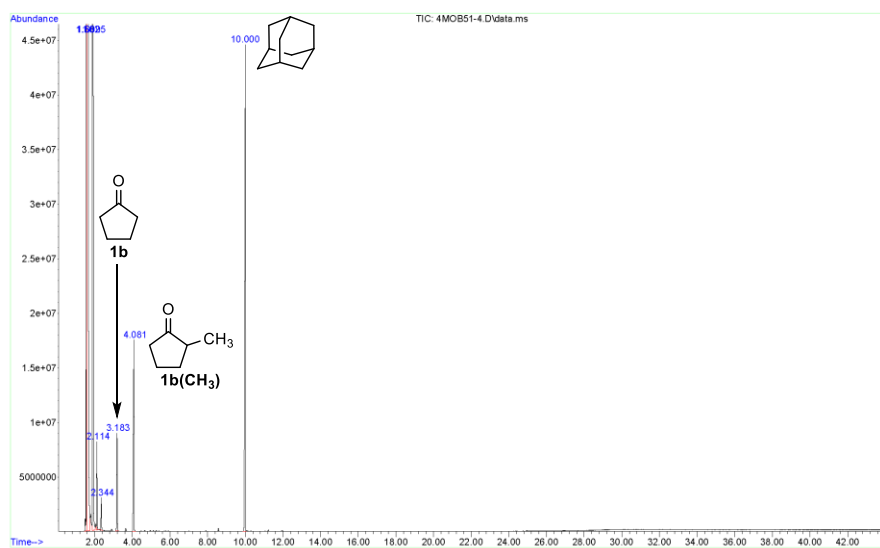


ANEXO. Cromatogramas y espectros

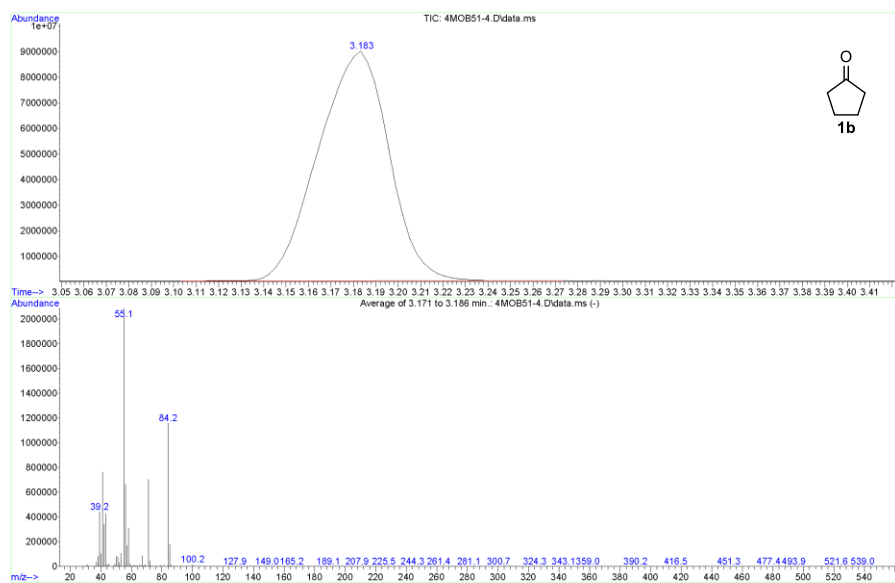
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP...
 ... L\4MOB51-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 4 Nov 2014 22:05 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :

C1CCC(=O)C1 **1b**
C1CCC(=O)C1C **1b(CH₃)**
C1CCC(=O)C1[Si](C)(C)C **3b**

1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
 3) CH₃I 2 equiv, -20 °C
 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



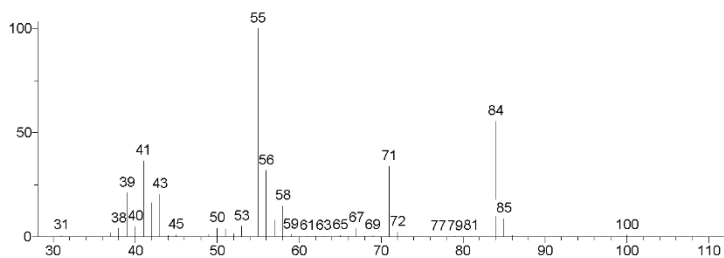
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP...
 ... L\4MOB51-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 4 Nov 2014 22:05 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :



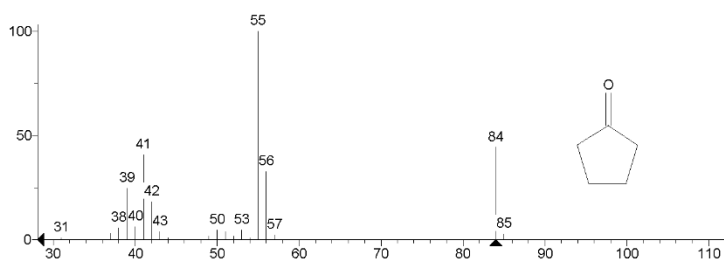
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

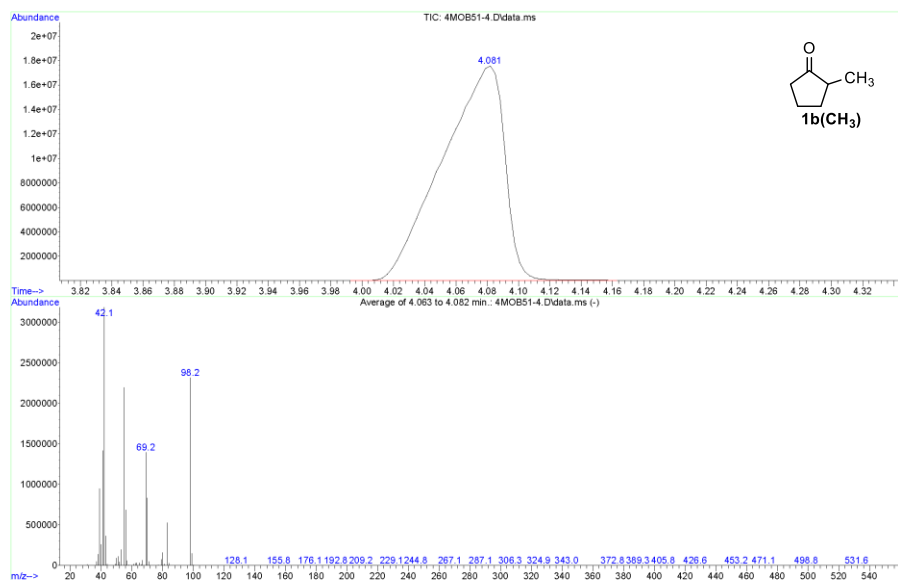
Unknown: Average of 3.171 to 3.186 min.: 4MOB51-4.D\data.ms
Compound in Library Factor = -324



Hit 1 : Cyclopentanone
C₅H₈O; MF: 792; RMF: 896; Prob 35.7%; CAS: 120-92-3; Lib: replib; ID: 4078.



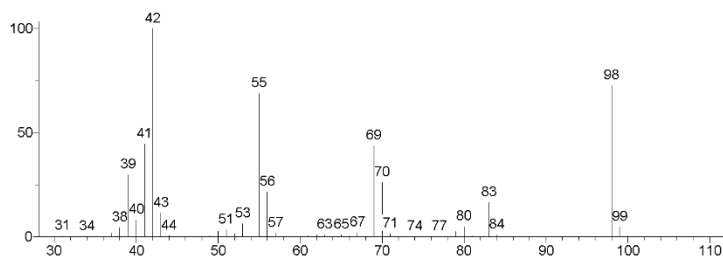
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
... L\4MOB51-4.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 4 Nov 2014 22:05 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name :
Misc Info :



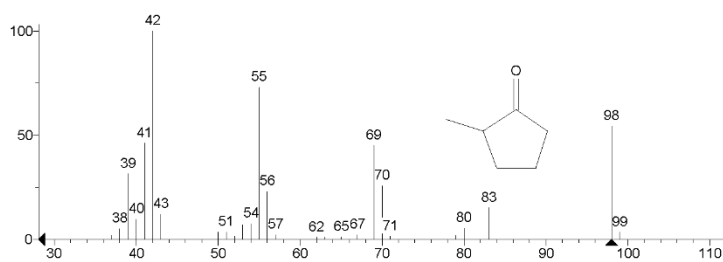
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

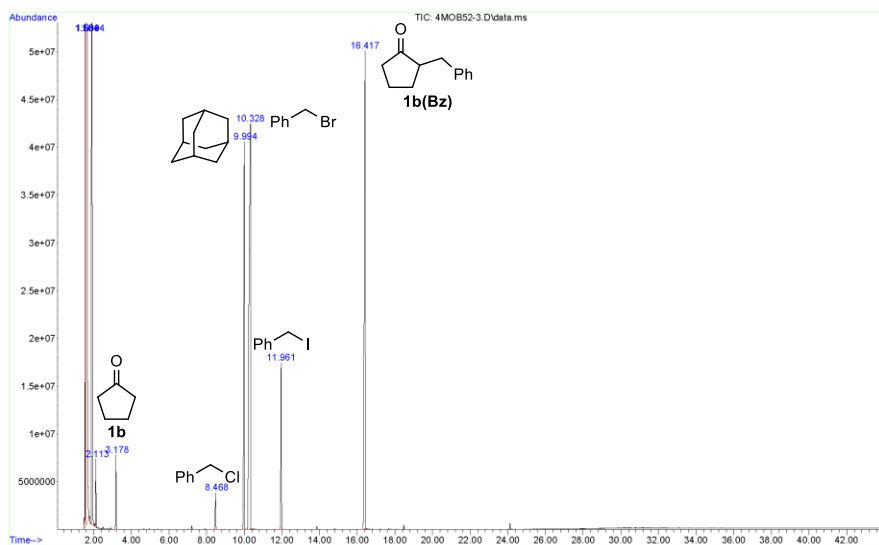
Unknown: Average of 4.063 to 4.082 min.: 4MOB51-4.D\data.ms
Compound in Library Factor = 195



Hit 1: Cyclopentanone, 2-methyl-
C6H10O; MF: 965; RMF: 971; Prob 72.9%; CAS: 1120-72-5; Lib: mainlib; ID: 4224.

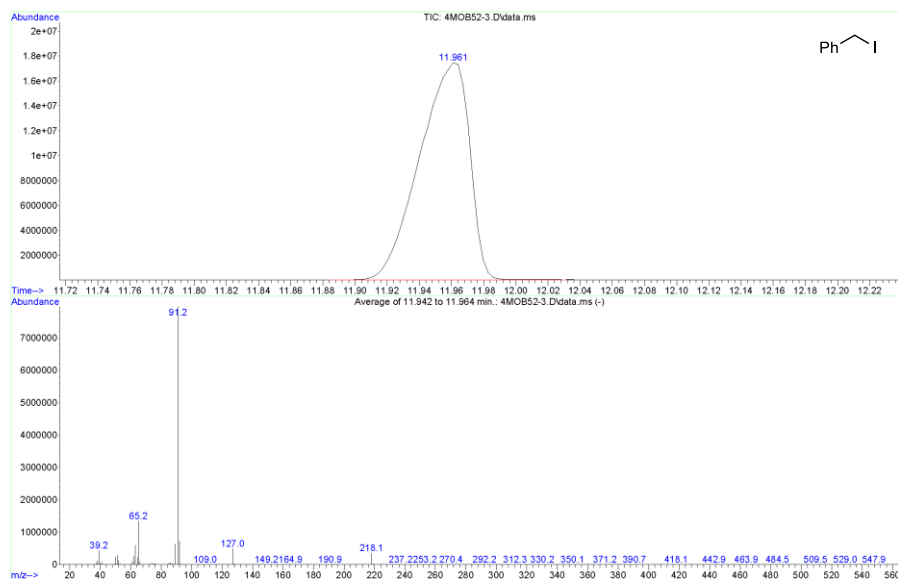


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 Operator : L\4MOB52-3.D
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 4 Nov 2014 22:55 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :
 OTMS
 3b
 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
 3) Ph-CH₂-Br 2 equiv, -20 °C
 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



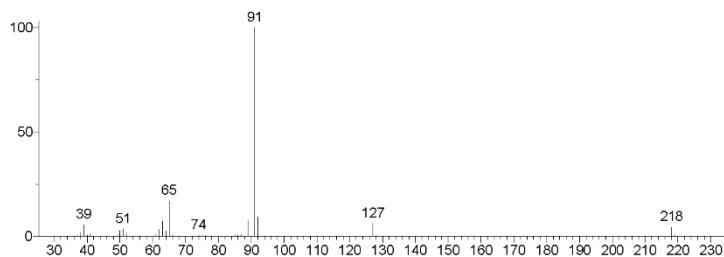
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\4MOB52-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 4 Nov 2014 22:55 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name:
 Misc Info :

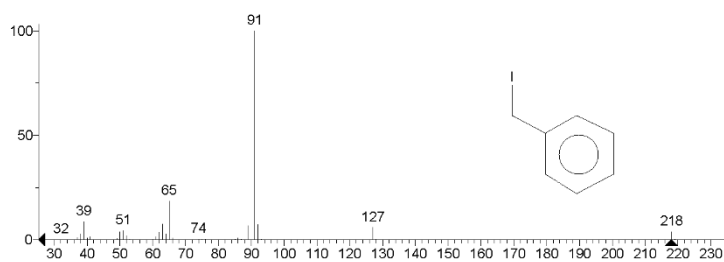


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 11.942 to 11.964 min.: 4MOB52-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 326



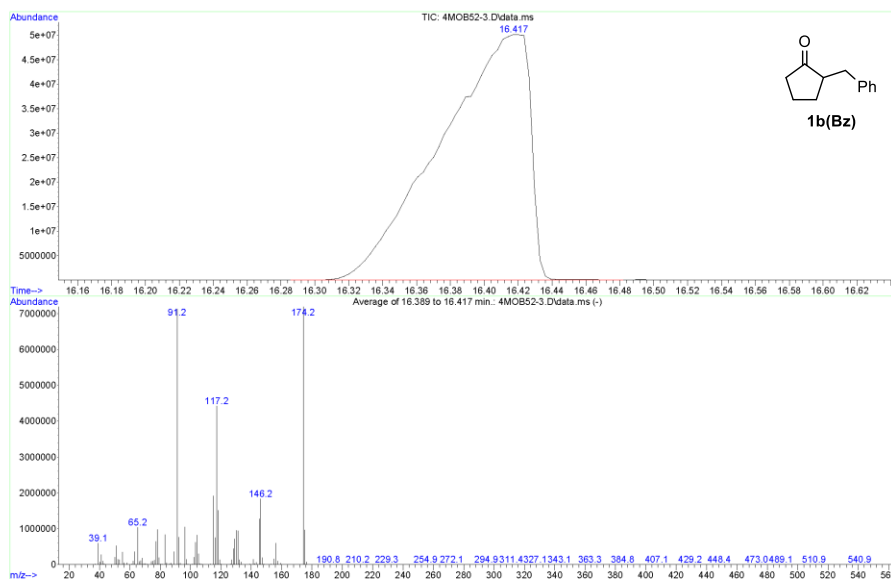
Hit 1 : Benzene, (iodomethyl)-
 C7H7I; MF: 960; RMF: 960; Prob 79.5%; CAS: 620-05-3; Lib: mainlib; ID: 46575.



ANEXO. Cromatogramas y espectros

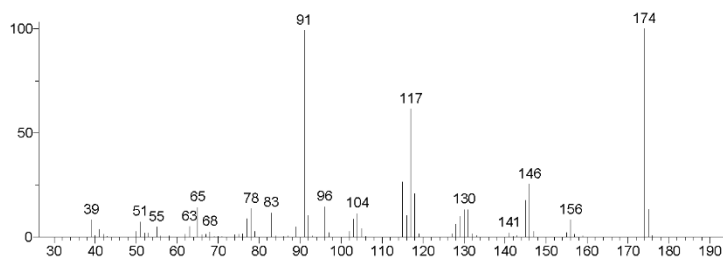
```

File       : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
           : L:\4MOB52-3.D
Operator   :
Instrument : Instrument
Acquired   : 4 Nov 2014 22:55 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name:
Misc Info :
    
```

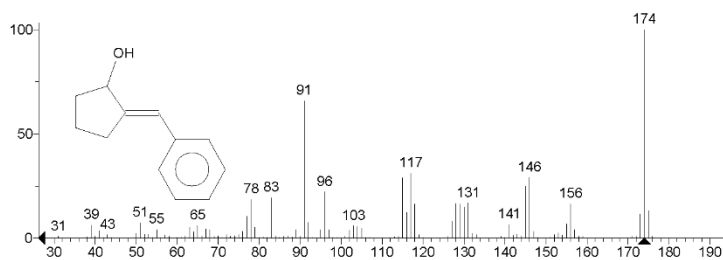


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 16.389 to 16.417 min.: 4MOB52-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = -105

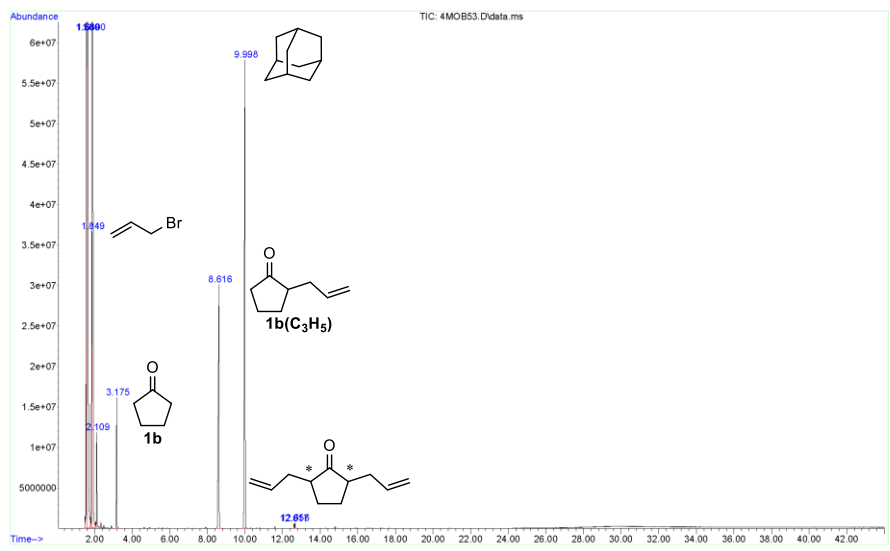


Hit 1 : 2-Benzylidenecyclopentanol, (E)-
 C₁₂H₁₄O, MF: 859, RMF: 859, Prob 68.4%, CAS: 58738-53-7, Lib: mainlib, ID: 111047.

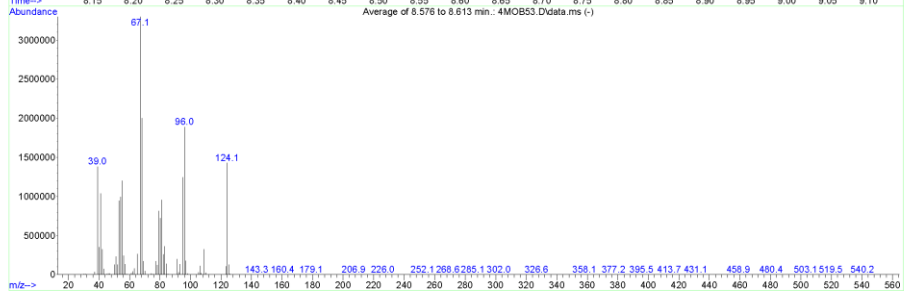
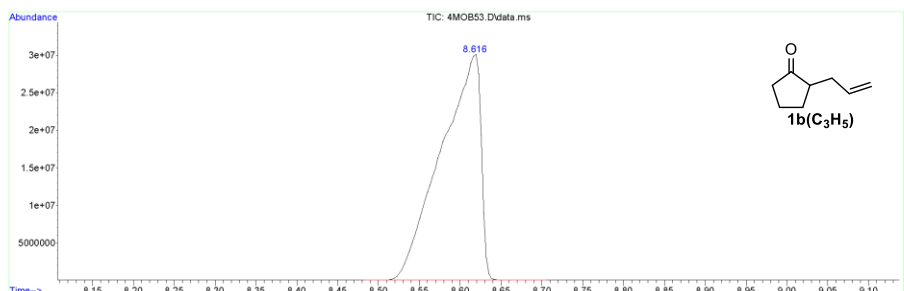


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI...
 L\4MOB53.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Nov 2014 8:27 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :
 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
 3) C₃H₅Br 2 equiv, -20 °C
 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



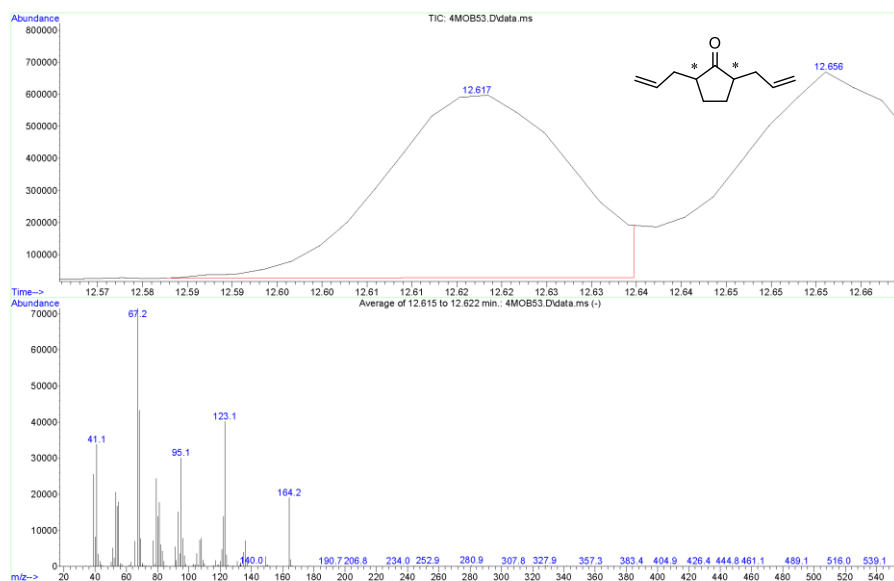
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI...
 L\4MOB53.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Nov 2014 8:27 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :



ANEXO. Cromatogramas y espectros

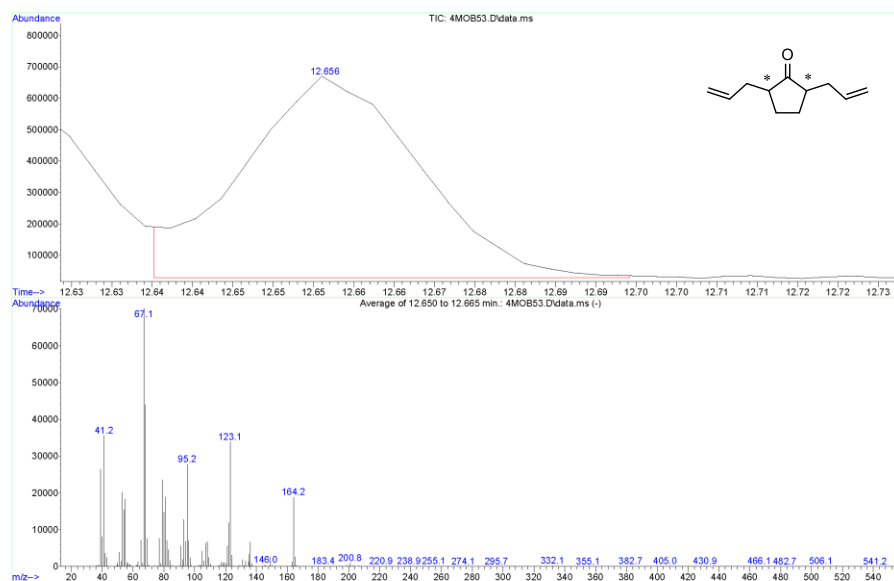
```

File       : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
...
L\4MOB53.D
Operator   :
Instrument : Instrumen
Acquired   : 5 Nov 2014  8:27   using AcqMethod MATOMIN
Sample Name:
Misc Info  :
    
```

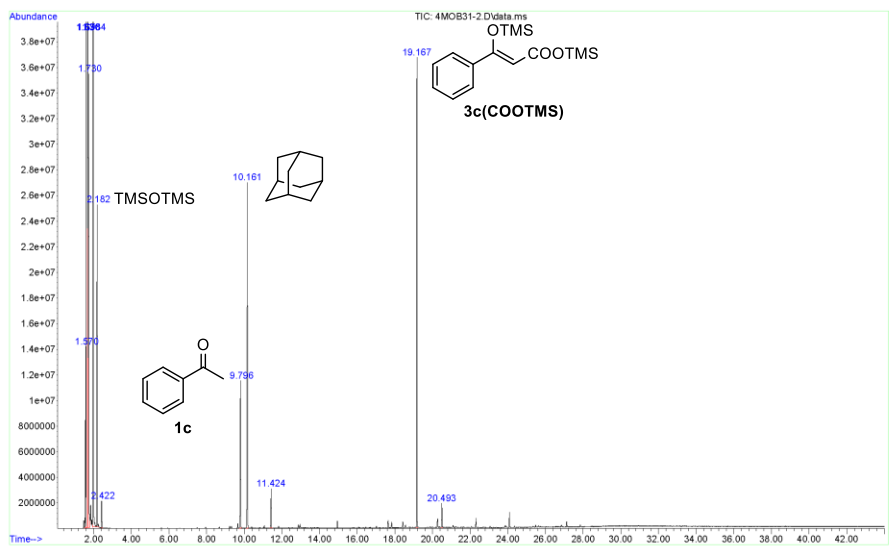
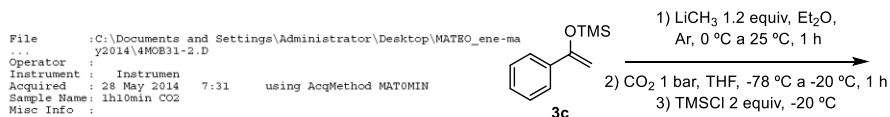


```

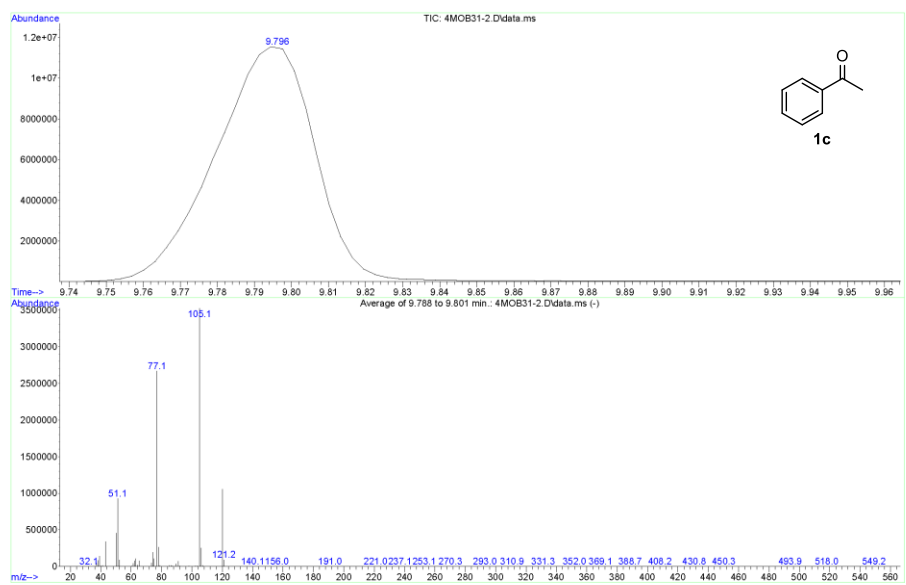
File       : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
...
L\4MOB53.D
Operator   :
Instrument : Instrumen
Acquired   : 5 Nov 2014  8:27   using AcqMethod MATOMIN
Sample Name:
Misc Info  :
    
```



Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis



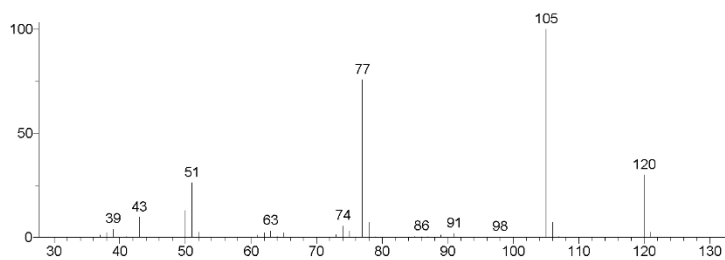
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 ...
 y2014\4MOB31-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 28 May 2014 7:31 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: lh10min CO2
 Misc Info :



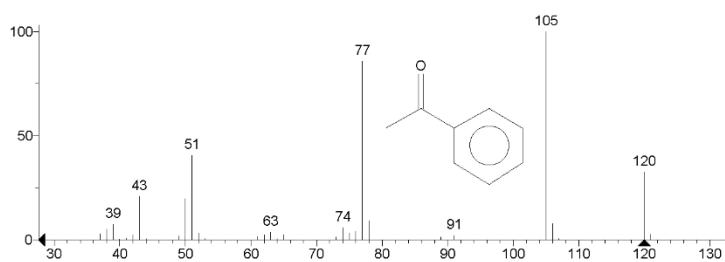
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

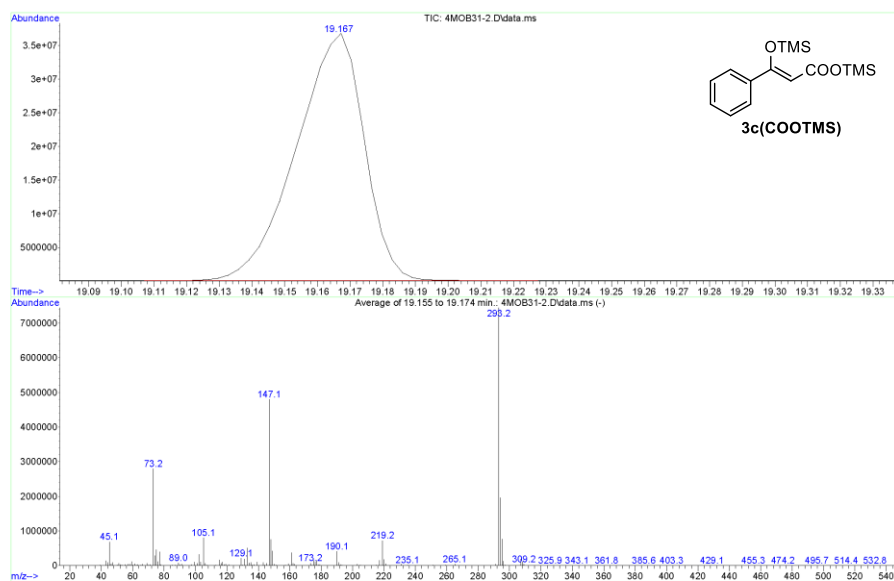
Unknown: Average of 9.788 to 9.801 min.: 4MOB31-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 326



Hit 1: Acetophenone
C₈H₈O, MF: 958; RMF: 961; Prob 68.0%; CAS: 98-86-2; Lib: replib; ID: 13587.



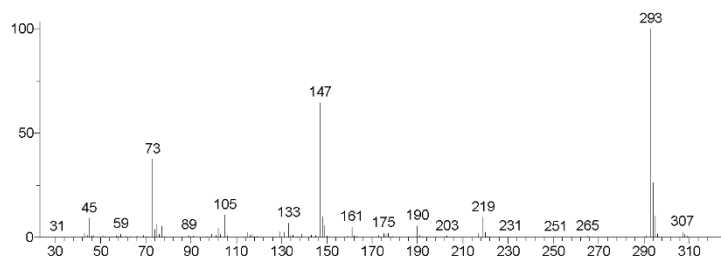
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATRO_ene-ma
y2014\4MOB31-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 28 May 2014 7:31 using AcqMethod MAT0MIN
Sample Name: lh10min C02
Misc Info :



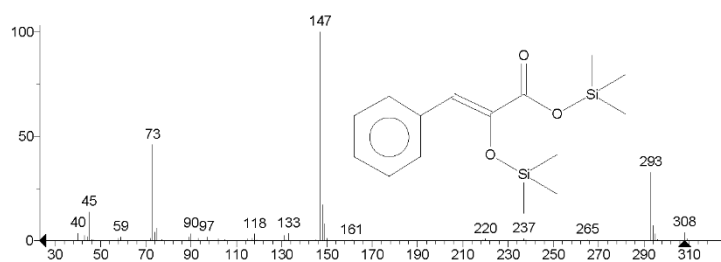
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

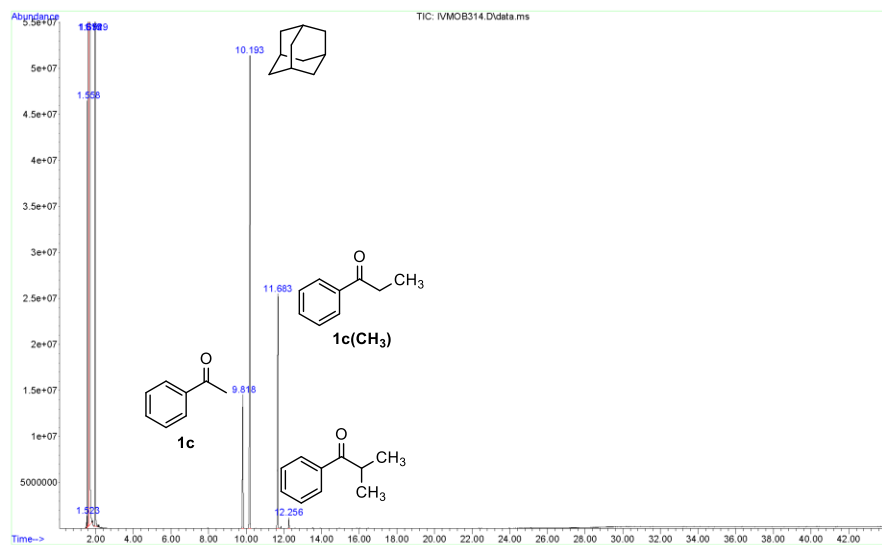
Unknown: Average of 19.155 to 19.174 min.: 4MOB31-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = -270



Hit 1 : Benzenepropanoic acid, alpha-oxo-beta-, beta-bis(trimethylsilyl)-
C15H24O3Si2; MF: 736; RMF: 788; Prob 51.8%; CAS: 69782-88-3; Lib: replib; ID: 19514.

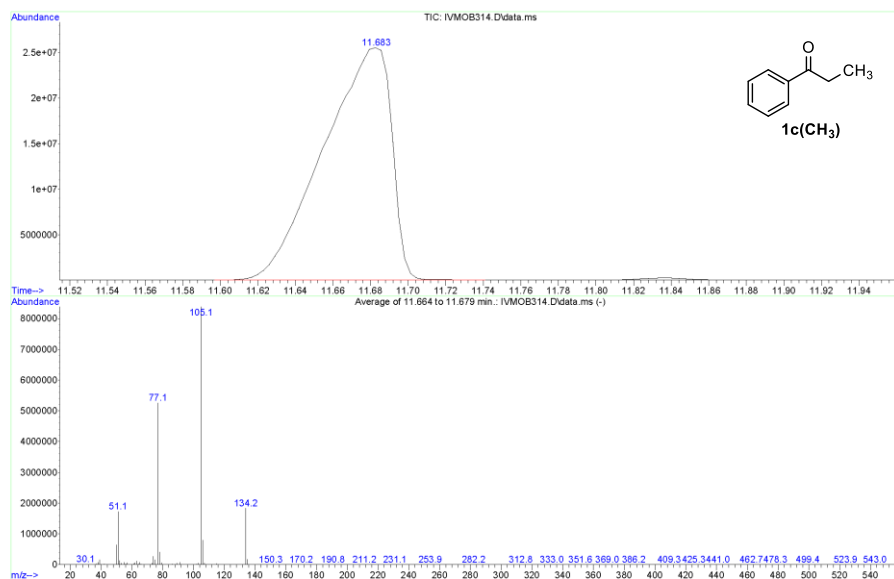


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
y2014\IVMOB314.D
Operator :
Instrument : Instrumen using AcqMethod MATOMIN
Acquired : 26 May 2014 11:27
Sample Name : CRUDO ZHISHMIN BAJO Ar
Misc Info :
OTMS
3c
1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
3) CH₃I 2 equiv, -20 °C
4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



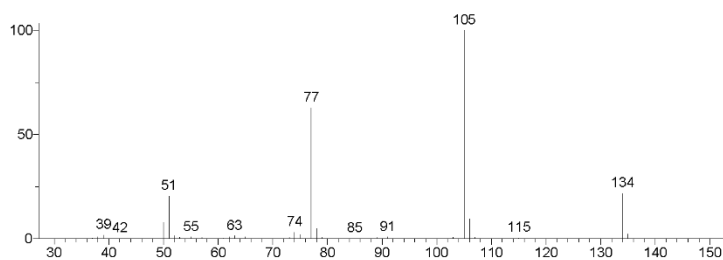
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 Y2014\IVMOB314.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 26 May 2014 11:27 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name: CRUDO ZHISWIN BAJO Ar
 Misc Info :

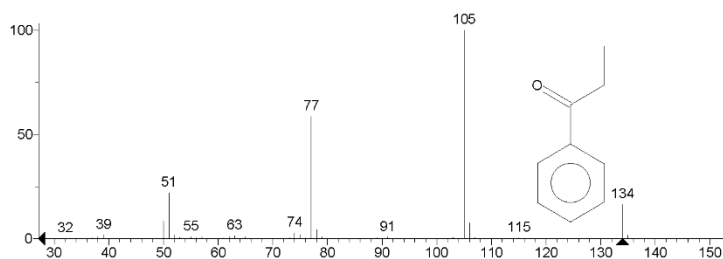


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 11.664 to 11.679 min.: IVMOB314.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 351

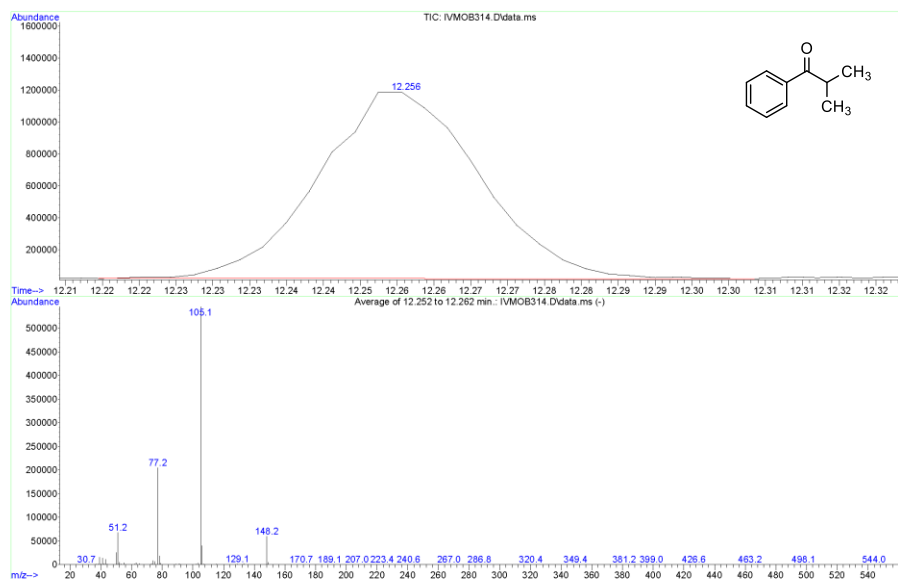


Hit 1 : 1-Propanone, 1-phenyl-
 C9H10O; MF: 978; RMF: 979; Prob 70.8%; CAS: 93-55-0; Lib: mainlib; ID: 59781.



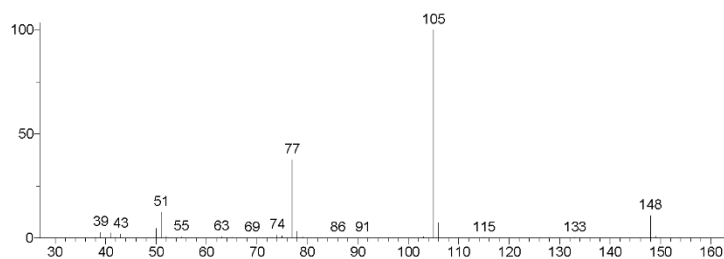
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
y2014\IVMOB314.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 26 May 2014 11:27 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: CRUDO 2H15MIN BAJO Ar
Misc Info :

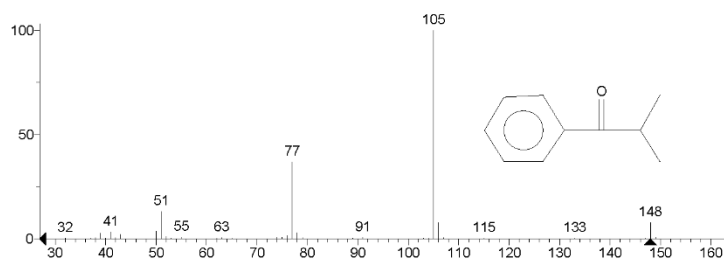


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 12.252 to 12.262 min.: IVMOB314.D\data.ms
Compound in Library Factor = -104

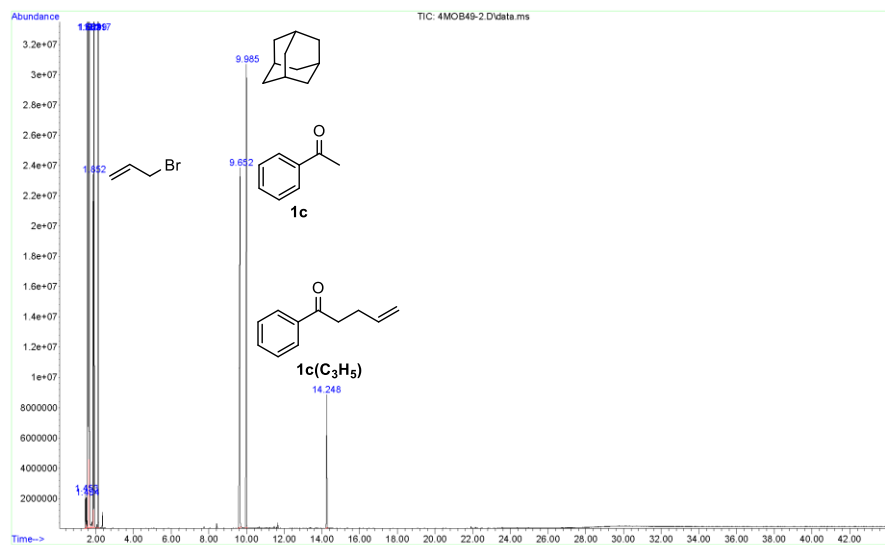
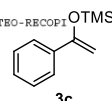


Hit 1 : Isopropyl phenyl ketone
C10H12O, MF: 901, RMF: 901, Prob 37.6%, CAS: 611-70-1; Lib: replib, ID: 13626.

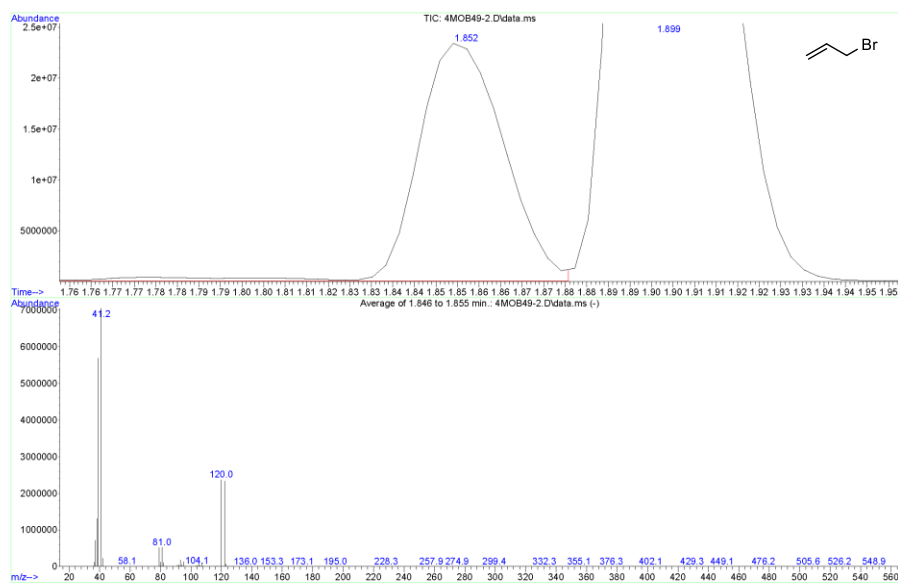


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\4MOB49-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 29 Oct 2014 17:22 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : XXI-REGRM-90E
 Misc Info :
 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
 3) C₃H₅Br 2 equiv, -20 °C
 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



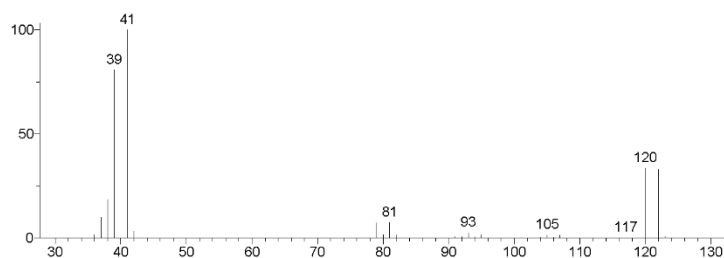
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\4MOB49-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 29 Oct 2014 17:22 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : XXI-REGRM-90E
 Misc Info :



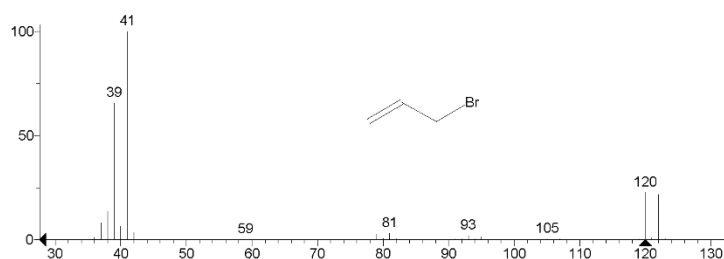
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

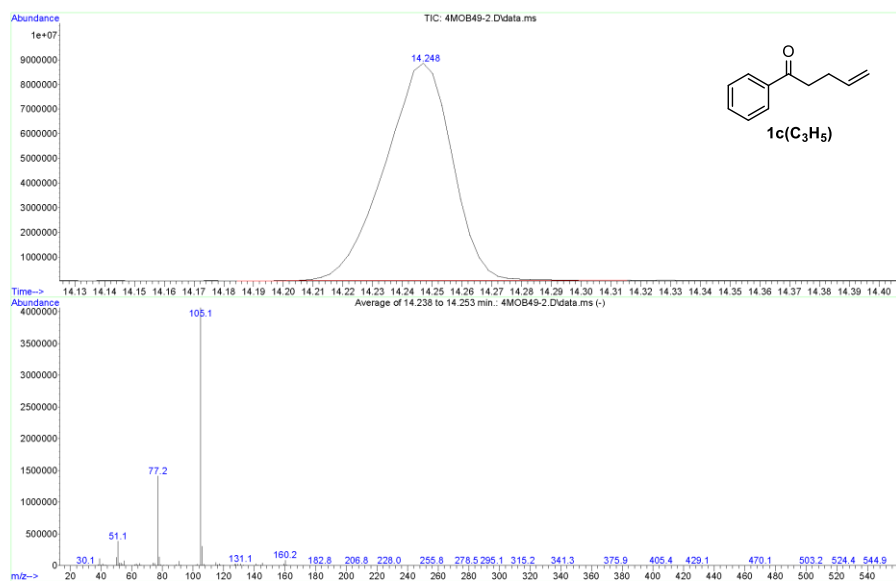
Unknown: Average of 1.846 to 1.855 min.: 4MOB49-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 741



Hit 1 : 1-Propene, 3-bromo-
C₃H₅Br, MF: 932; RMF: 933; Prob 53.6%; CAS: 106-95-6; Lib: replib; ID: 751.

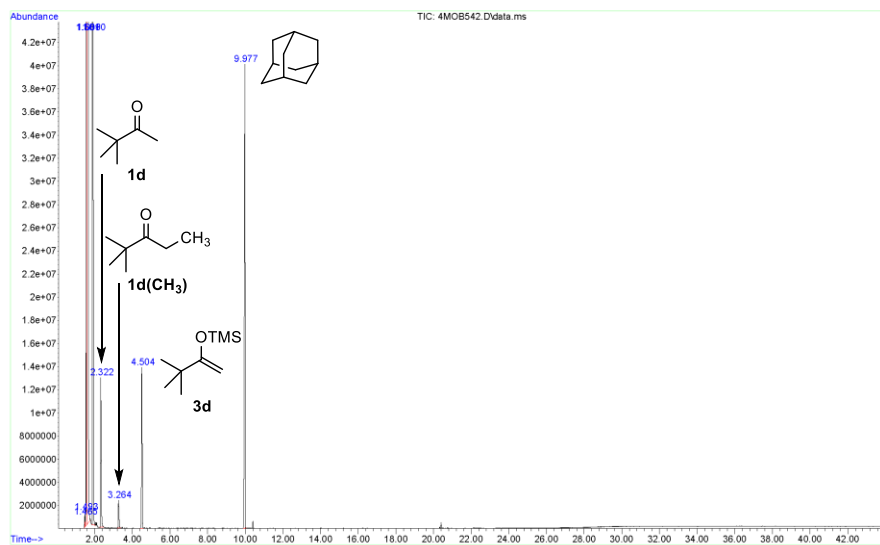
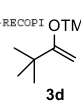


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L\4MOB49-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 29 Oct 2014 17:22 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name : XXI-REGRM-90E
Misc Info :

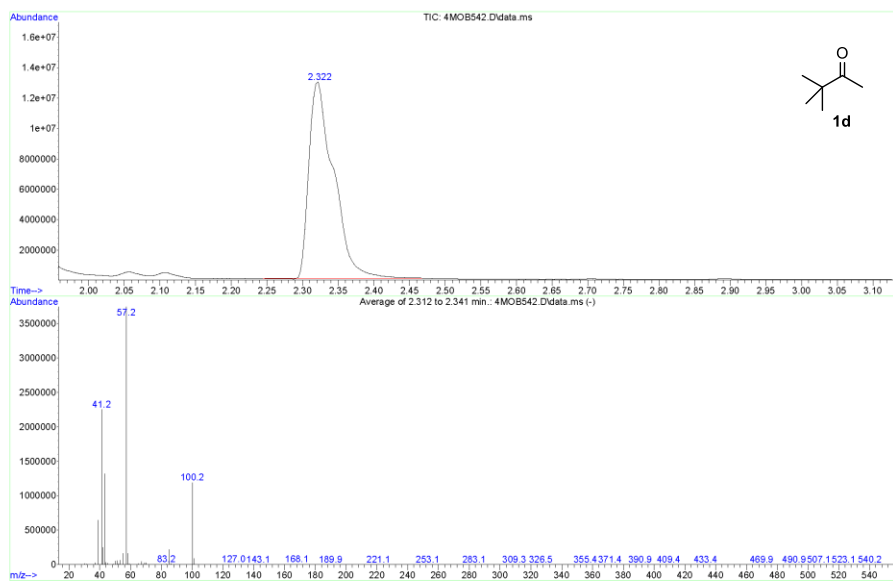


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP...
 ... L\4MOB542.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Nov 2014 15:18 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB54-2 TF SIN
 Misc Info :
 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
 3) CH₃I 2 equiv, -20 °C
 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



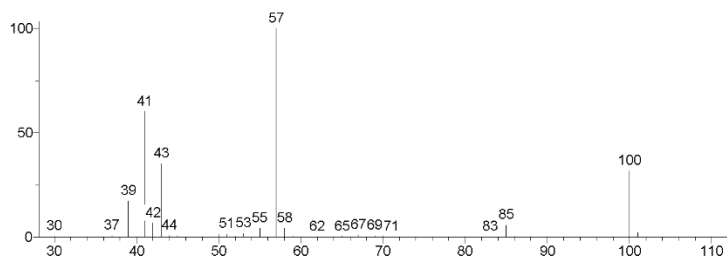
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP...
 ... L\4MOB542.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Nov 2014 15:18 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB54-2 TF SIN
 Misc Info :



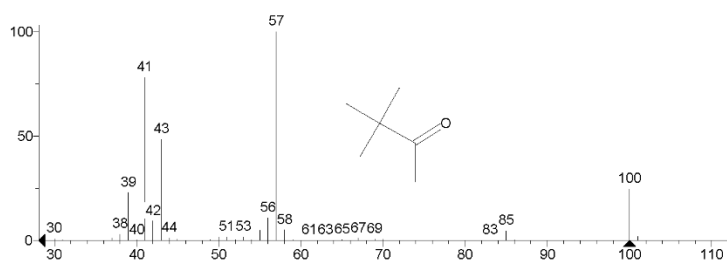
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

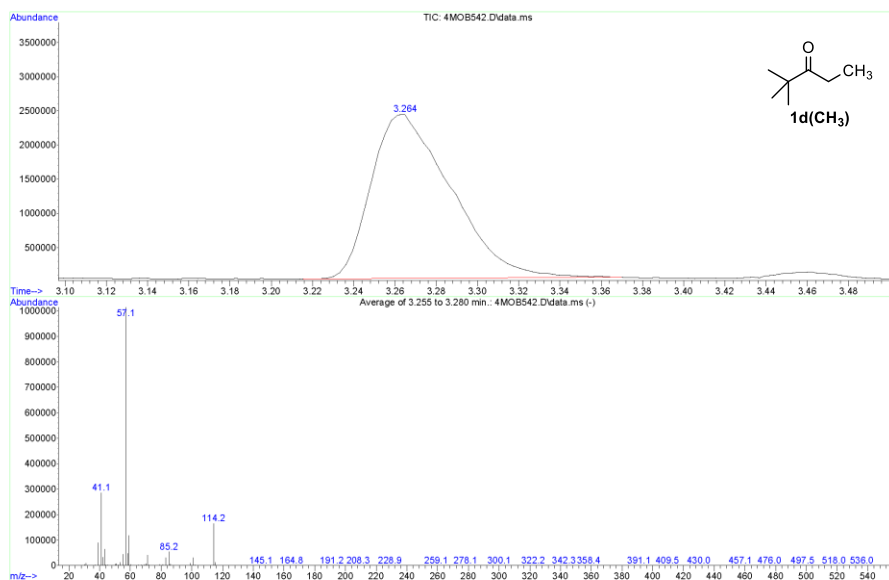
Unknown: Average of 2.312 to 2.341 min.: 4MOB542.D\data.ms
Compound in Library Factor = 429



Hit 1 : 2-Butanone, 3,3-dimethyl-
C₆H₁₂O; MF: 928; RMF: 928; Prob 87.0%; CAS: 75-97-8; Lib: replib; ID: 5217.



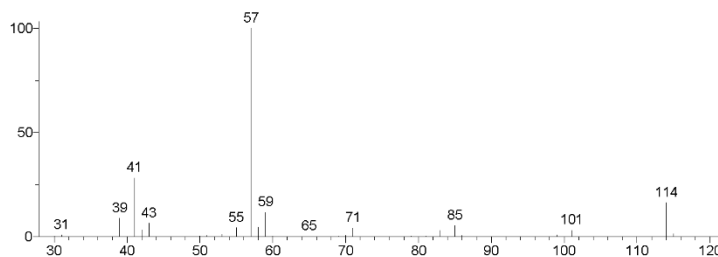
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L\4MOB542.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 13 Nov 2014 15:18 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: 4MOB54-2 TF SIN
Misc Info :



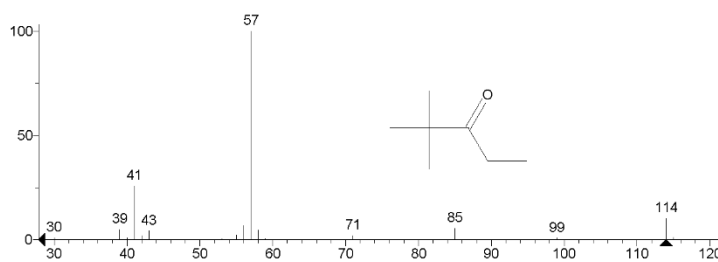
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

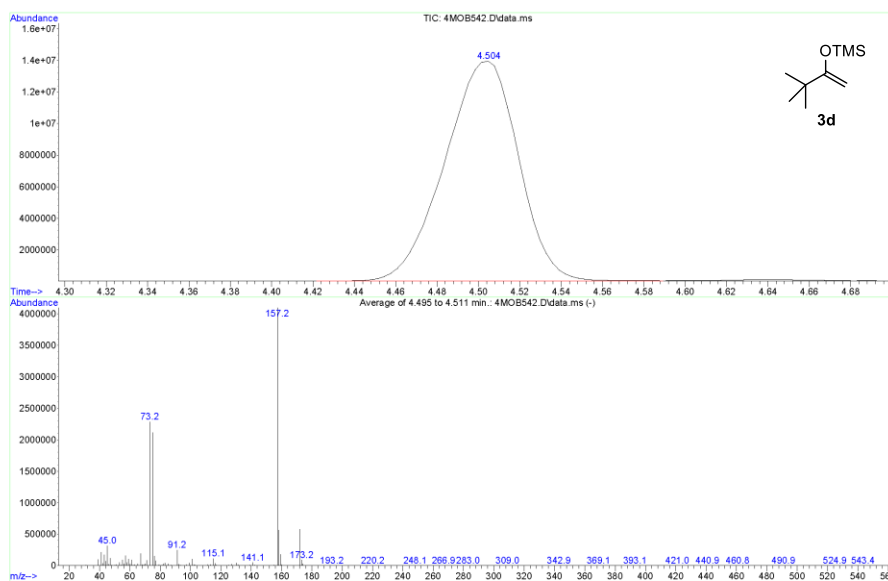
Unknown: Average of 3.255 to 3.280 min.: 4MOB542.D\data.ms
Compound in Library Factor = -172



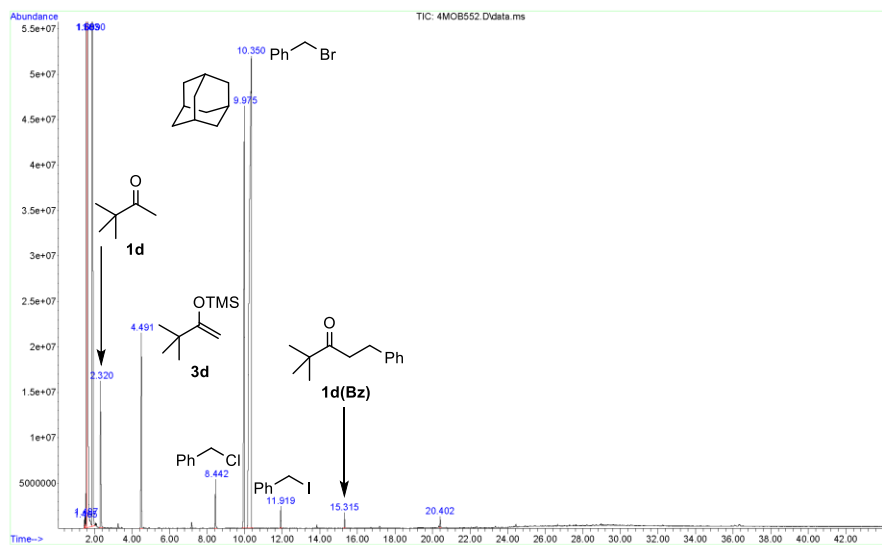
Hit 1 : 3-Pentanone, 2,2-dimethyl-
C7H14O; MF: 840; RMF: 886; Prob 72.8%; CAS: 564-04-5; Lib: mainlib; ID: 19810.



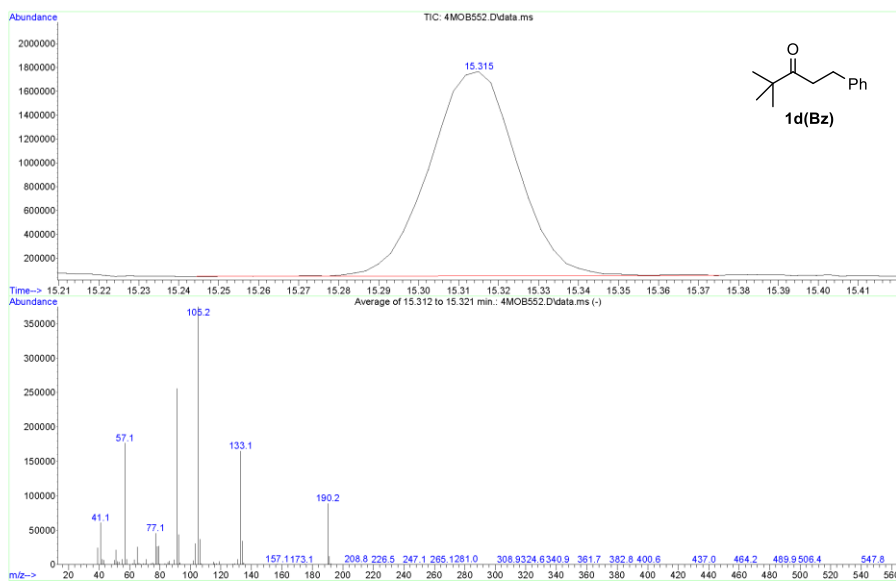
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
... L\4MOB542.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 13 Nov 2014 15:18 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: 4MOB54-2 TF SIN
Misc Info :



Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

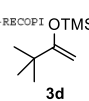


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI L\4MOB552.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen 13 Nov 2014 13:38 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: 4MOB55-2
 Misc Info :

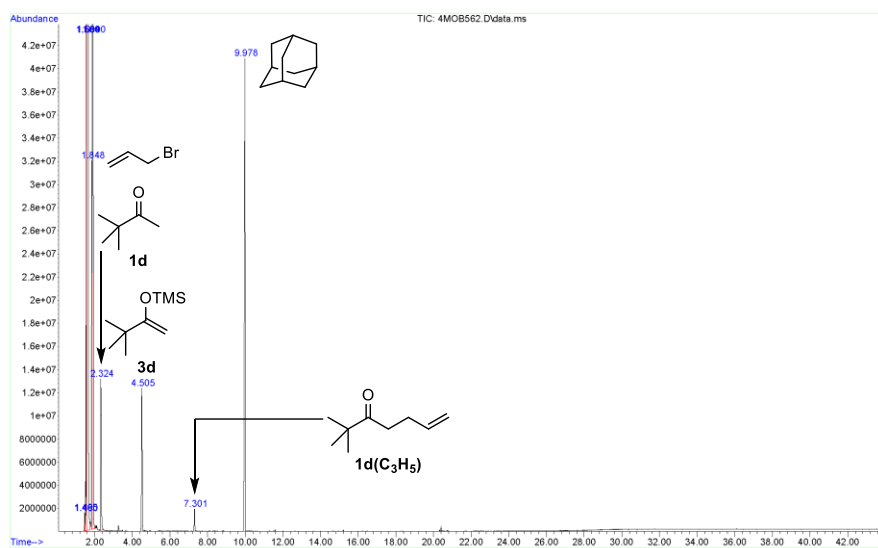


ANEXO. Cromatogramas y espectros

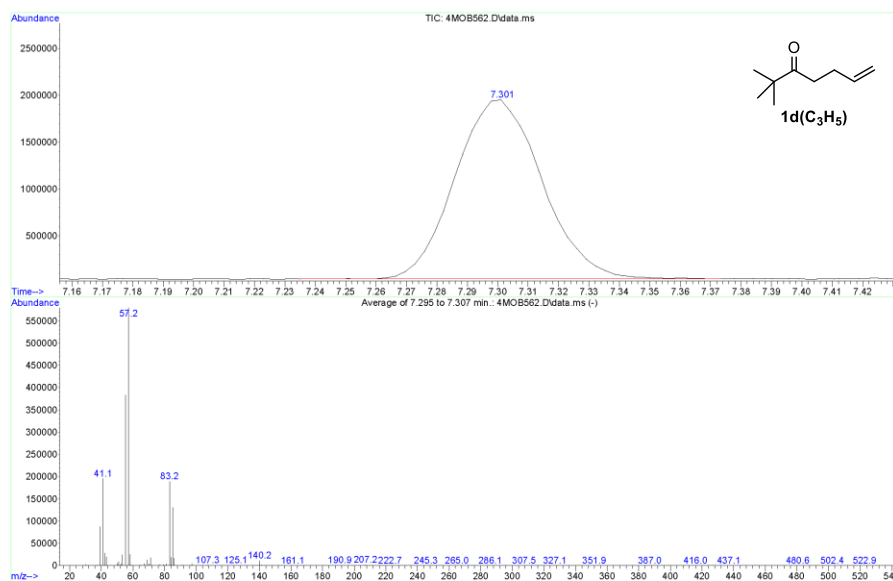
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\4MOB562.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Nov 2014 16:08 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 4MOB56-2 TF SIN
 Misc Info :



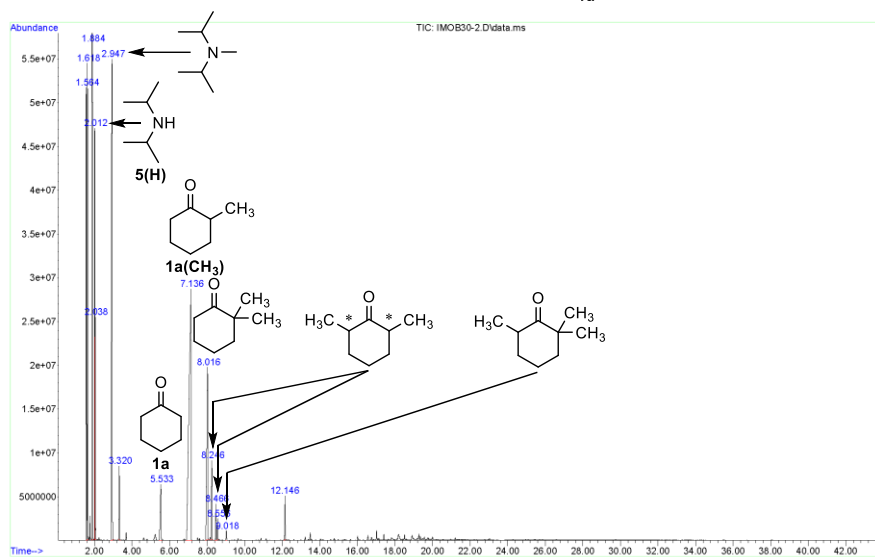
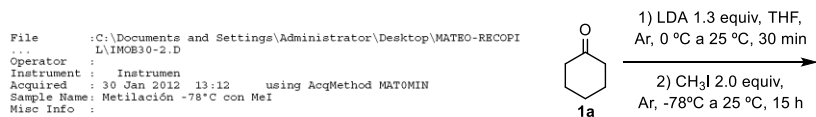
- 1) LiCH₃ 1.2 equiv, Et₂O, Ar, 0 °C a 25 °C, 1 h
- 2) CO₂ 1 bar, THF, -78 °C a -20 °C, 1 h
- 3) C₃H₅Br 2 equiv, -20 °C
- 4) Ar, -20 °C a 25 °C, 20 h



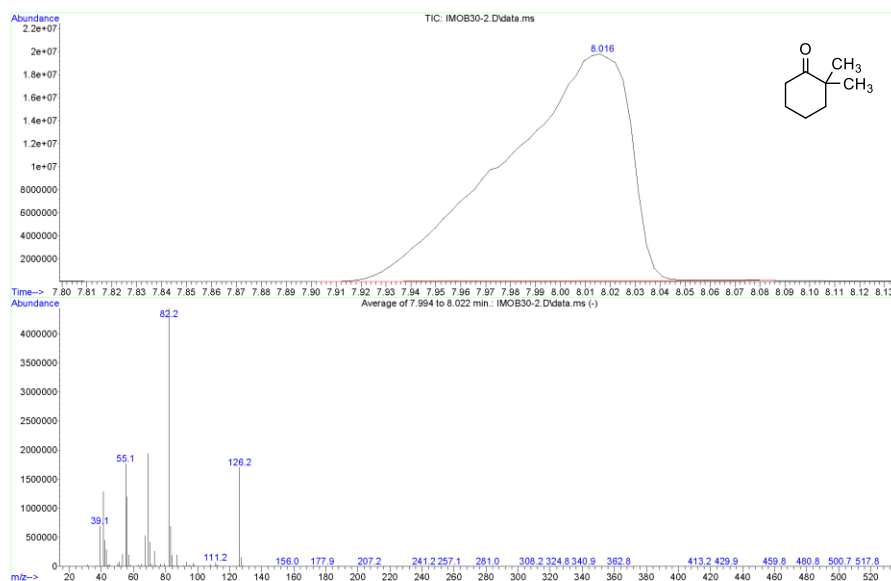
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\4MOB562.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Nov 2014 16:08 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 4MOB56-2 TF SIN
 Misc Info :



Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis



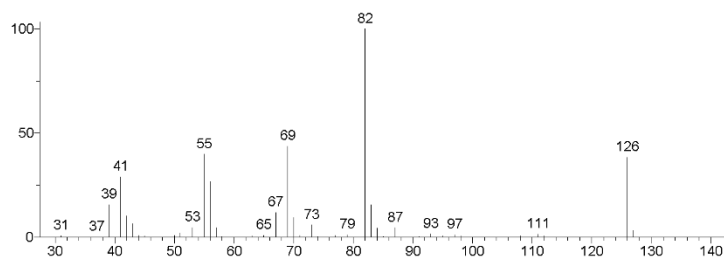
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L\IMOB30-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 30 Jan 2012 13:12 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name: Metilación -78°C con MeI
 Misc Info :



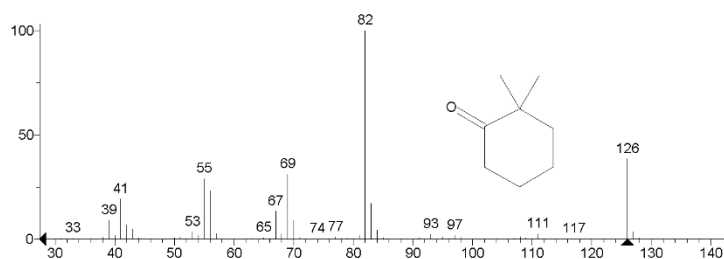
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

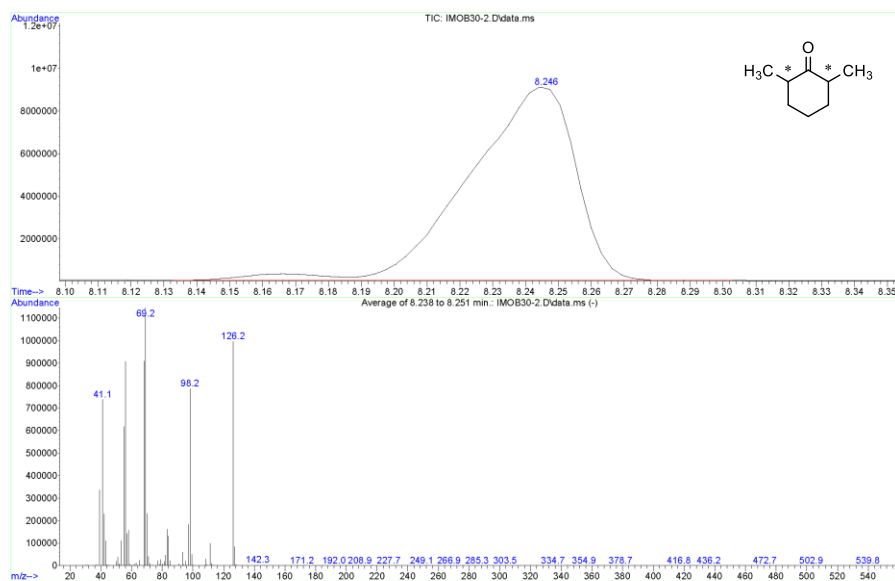
Unknown: Average of 7.994 to 8.022 min.: IMOB30-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = -105



Hit 1 : Cyclohexanone, 2,2-dimethyl-
C8H14O; MF: 853; RMF: 871; Prob 73.0%; CAS: 1193-47-1; Lib: mainlib; ID: 40785.



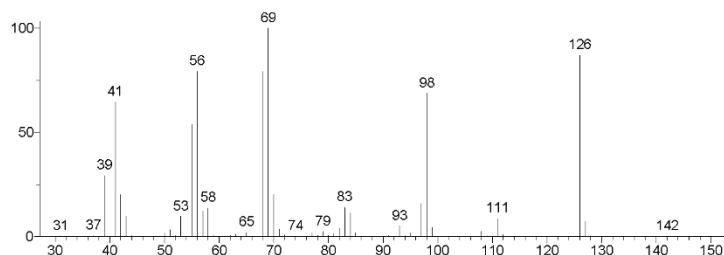
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATBO-RECOP1
L\IMOB30-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 30 Jan 2012 13:12 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: Metilación -78°C con MeI
Misc Info :



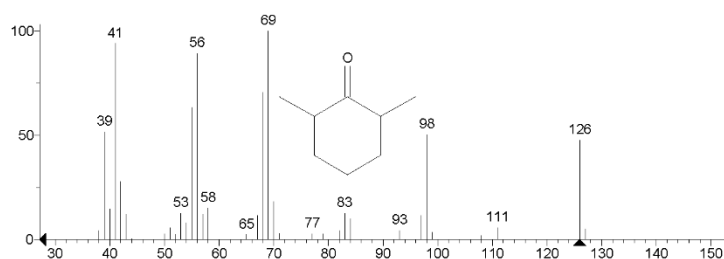
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

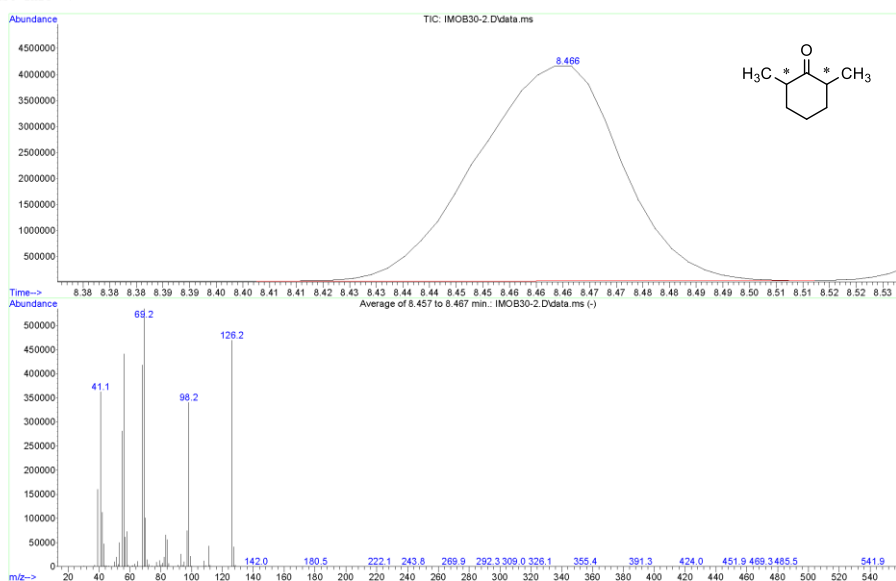
Unknown: Average of 8.238 to 8.251 min.: IMOB30-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 298



Hit 1 : Cyclohexanone, 2,6-dimethyl-
C₈H₁₄O, MF: 917; RMF: 929; Prob 83.0%; CAS: 2816-57-1; Lib: mainlib; ID: 28110.



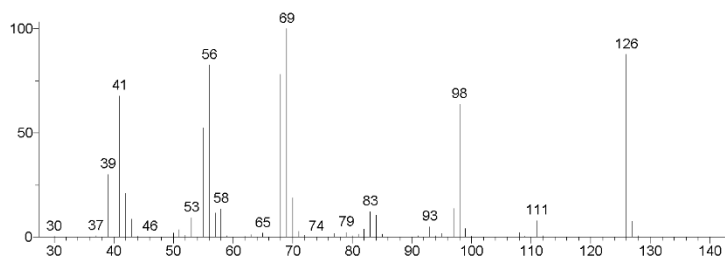
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATRO-RECOPI
L\IMOB30-2.D
Operator :
Instrument :
Acquired : 30 Jan 2012 13:12 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: Metilación -78°C con MeI
Misc Info :



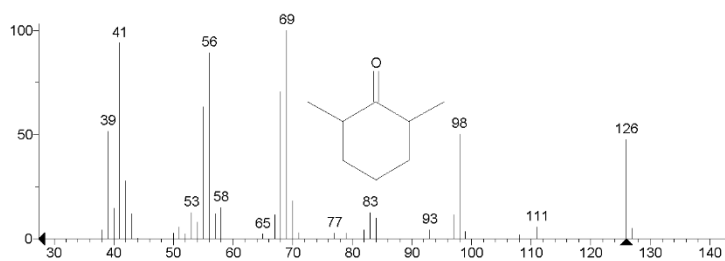
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

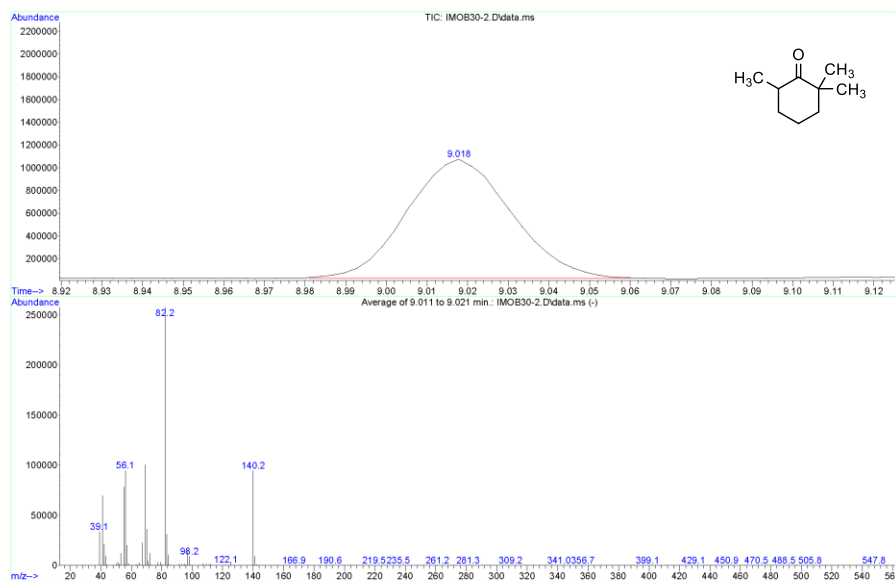
Unknown: Average of 8.457 to 8.467 min.: IMOB30-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 429



Hit 1 : Cyclohexanone, 2,6-dimethyl-
C8H14O; MF: 921; RMF: 932; Prob 82.2%; CAS: 2816-57-1; Lib: mainlib; ID: 28110.



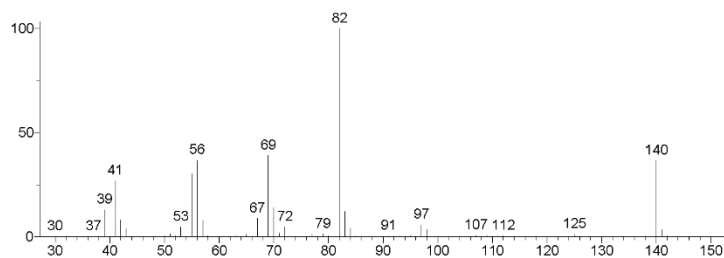
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
... L\IMOB30-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 30 Jan 2012 13:12 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: Metilación -78°C con MeI
Misc Info :



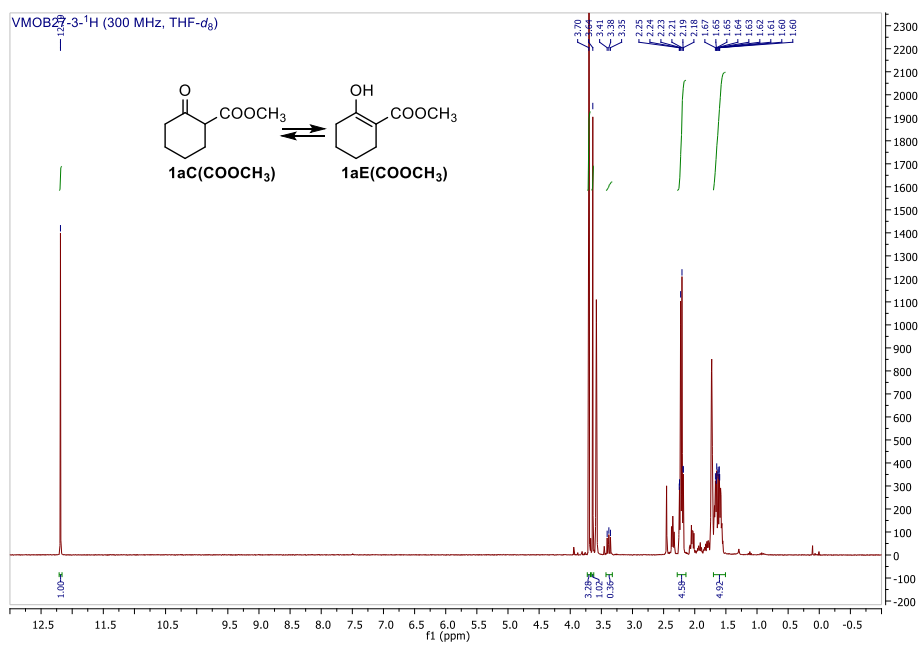
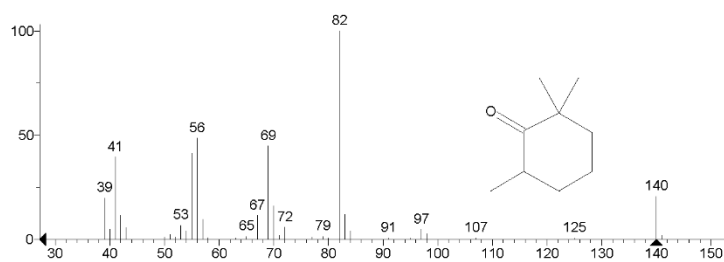
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

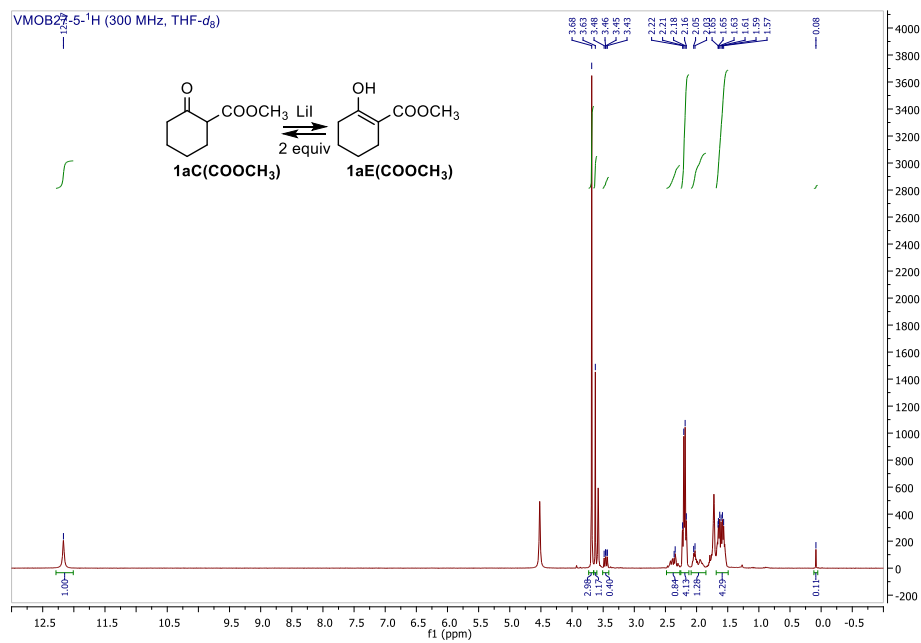
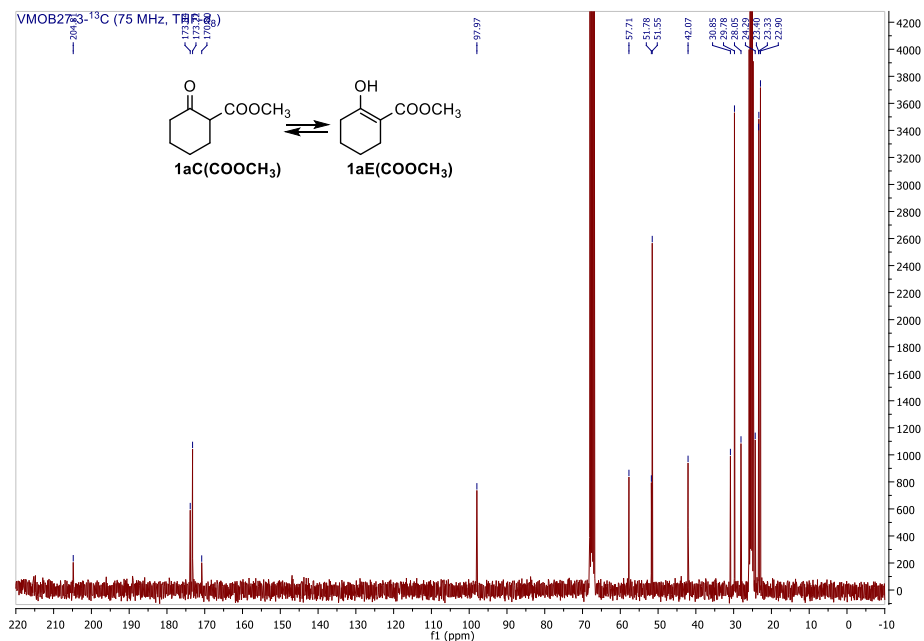
Unknown: Average of 9.011 to 9.021 min.: IMOB30-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 626

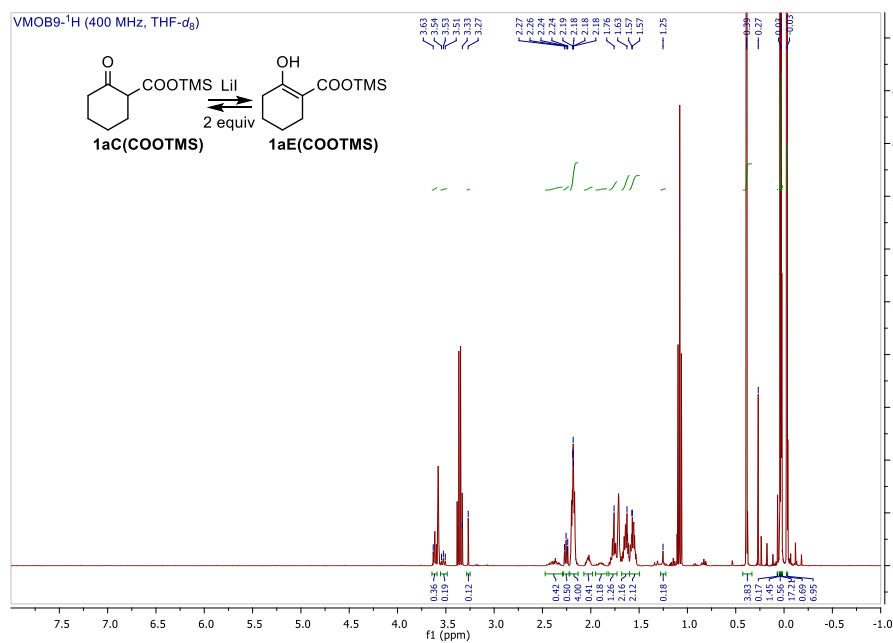
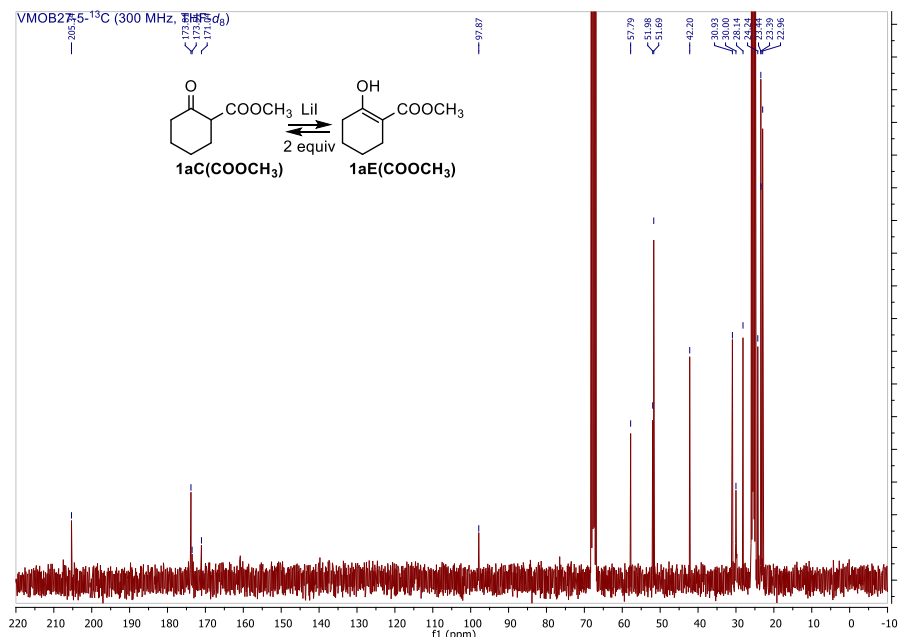


Hit 1 : Cyclohexanone, 2,2,6-trimethyl-
C9H16O, MF: 945, RMF: 952, Prob 95.6%; CAS: 2408-37-9, Lib: mainlib, ID: 40501.

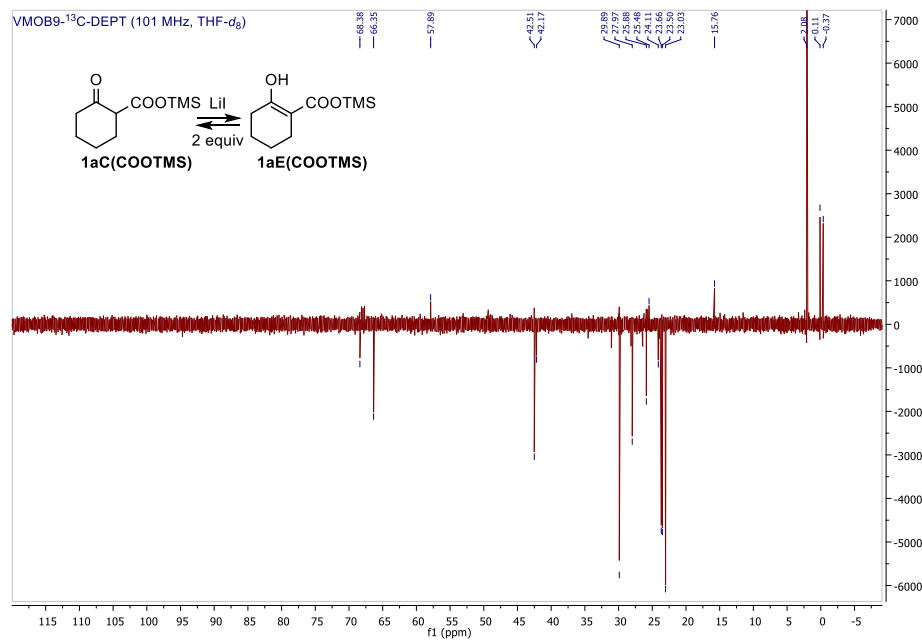
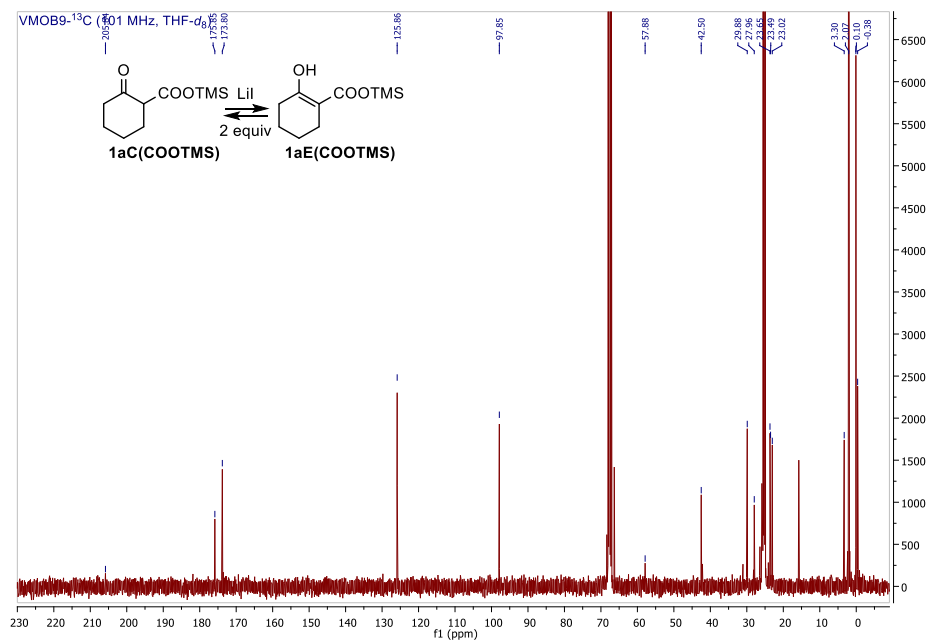


ANEXO. Cromatogramas y espectros

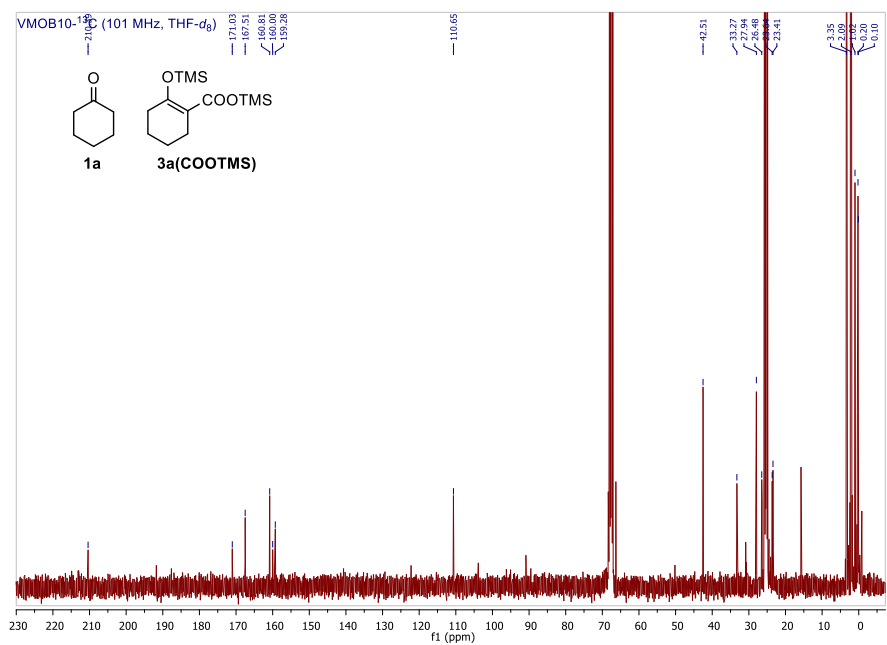
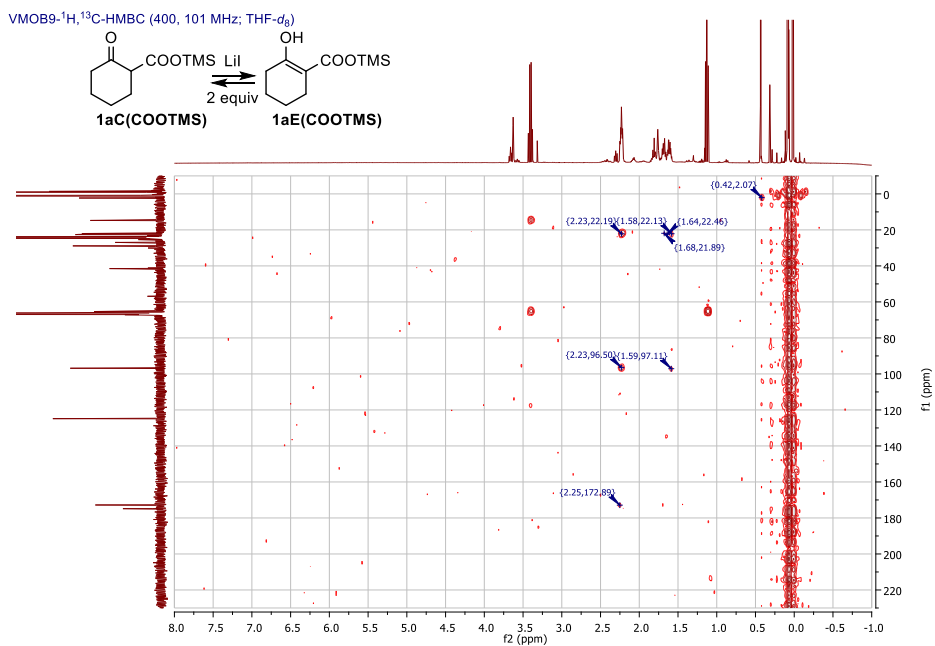




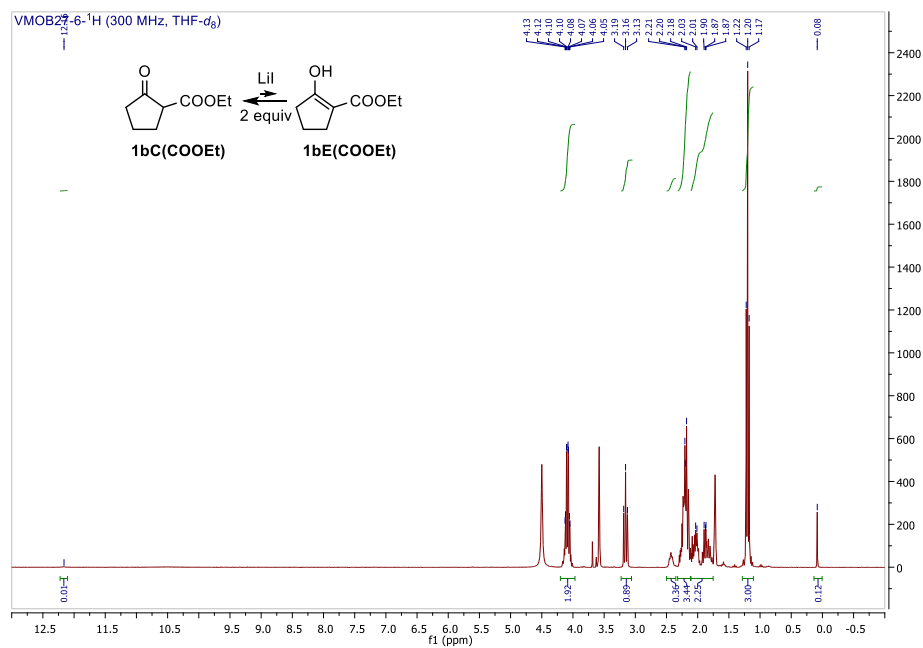
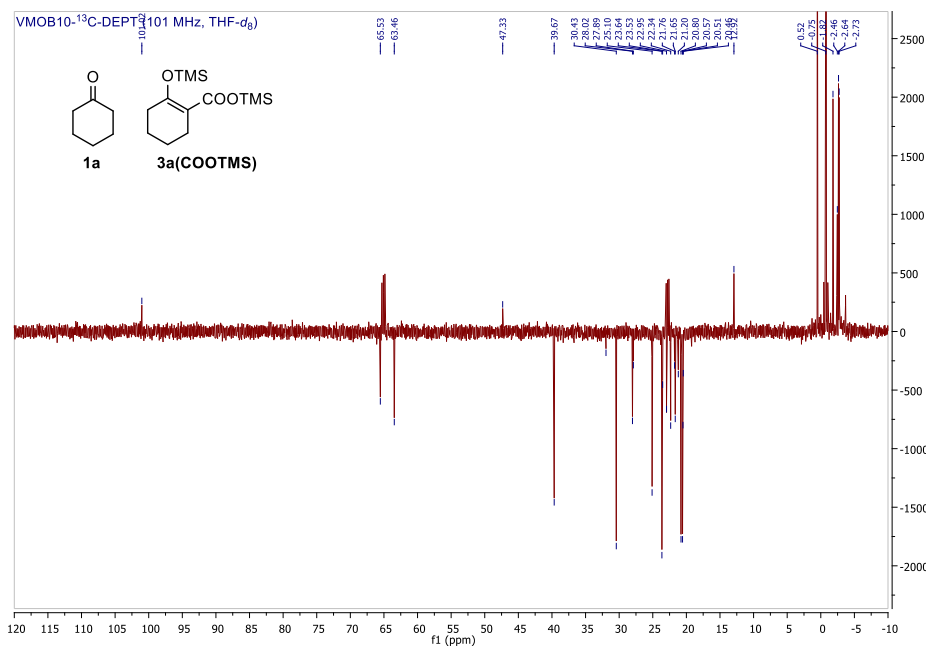
ANEXO. Cromatogramas y espectros

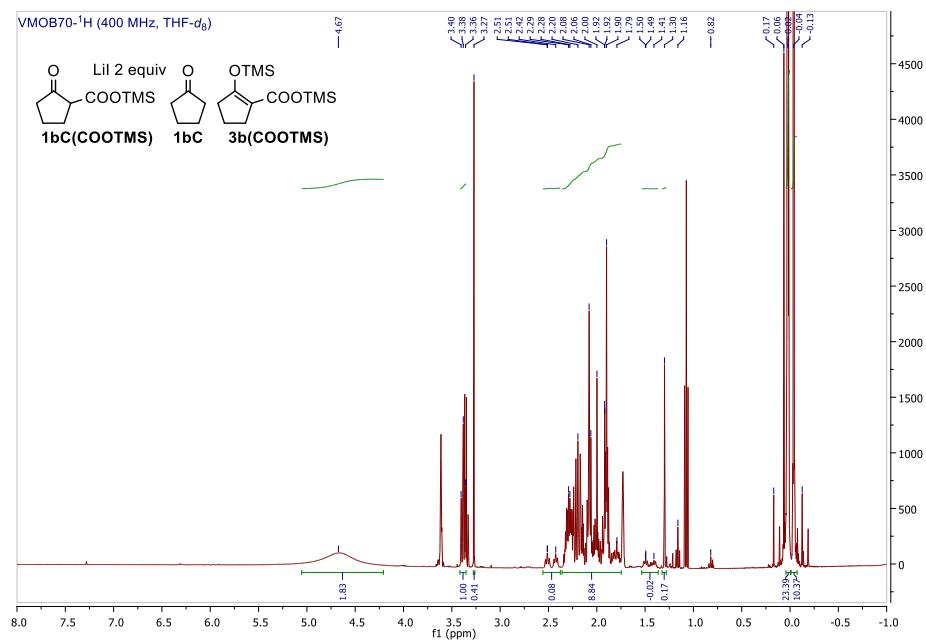
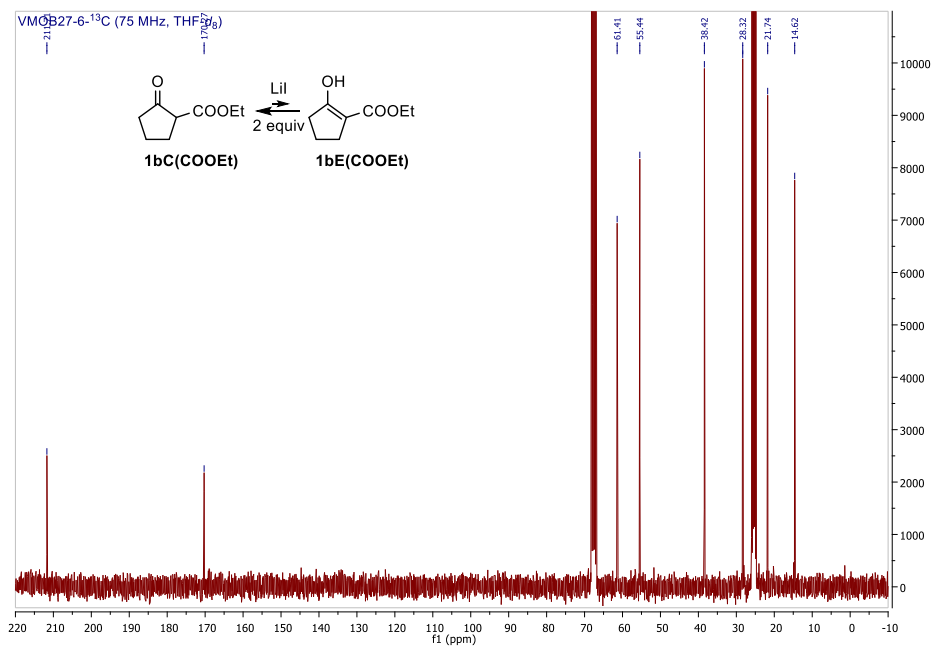


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

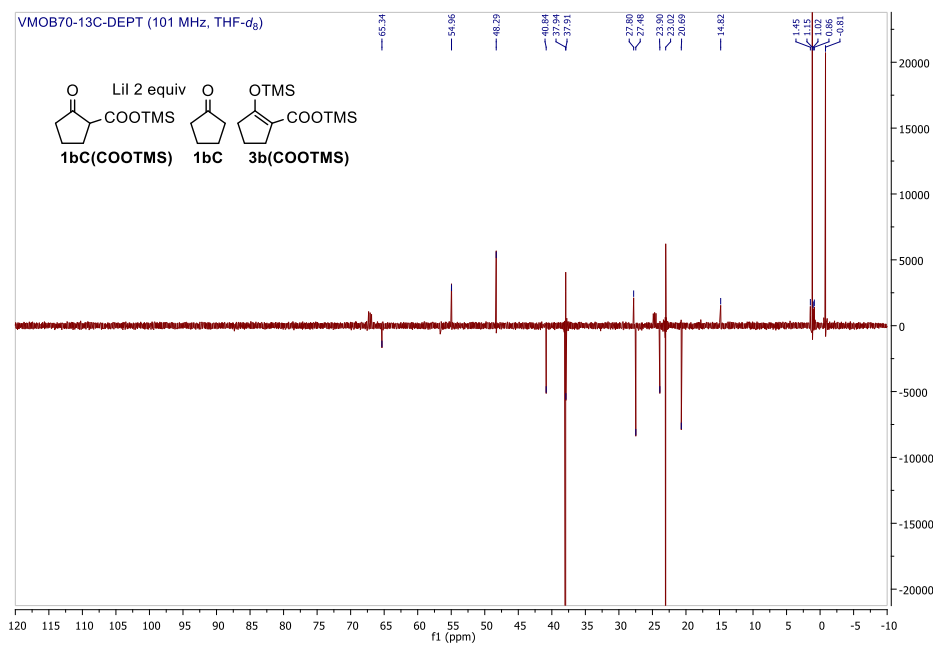
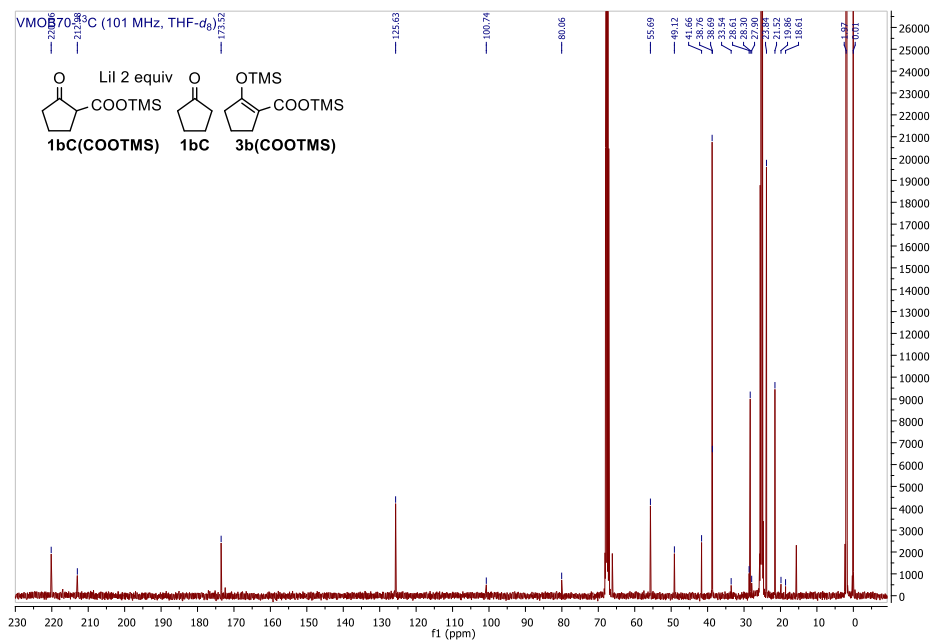


ANEXO. Cromatogramas y espectros



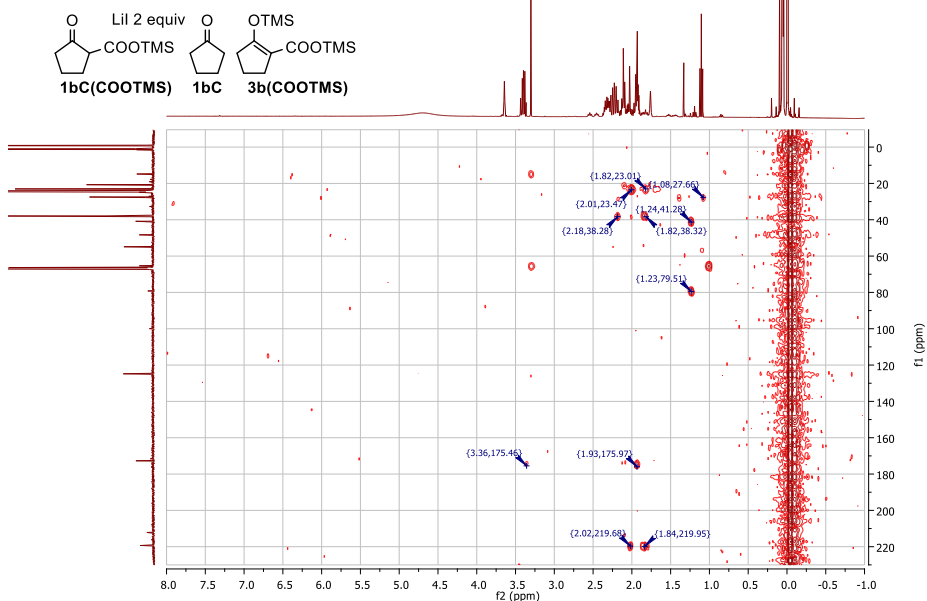


ANEXO. Cromatogramas y espectros

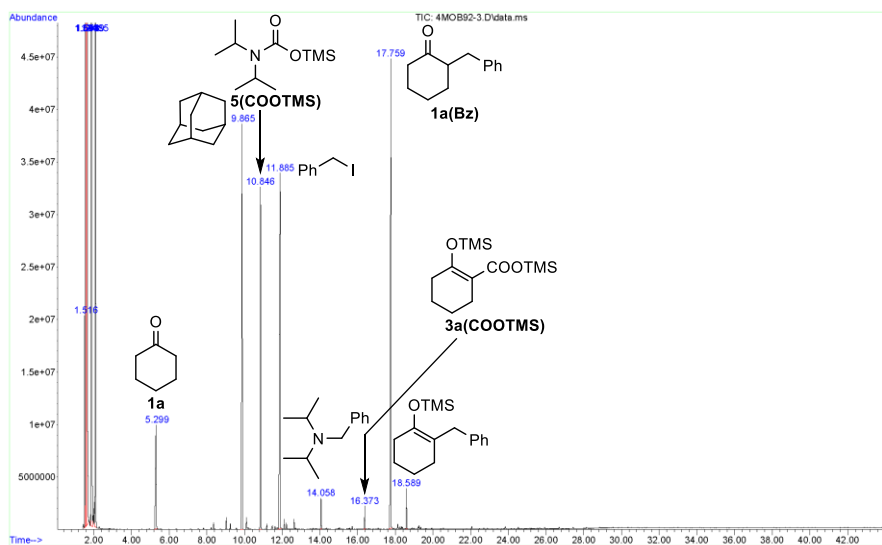
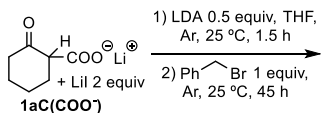


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

VMOB70-¹H,¹³C-HMBC (400, 101 MHz; THF-d₆)



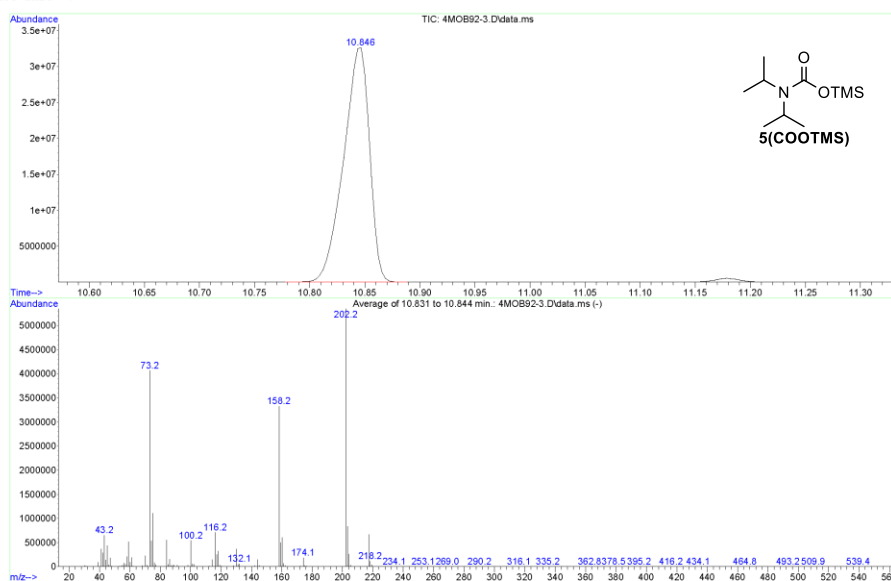
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\WATEO-RECOPI
 L\4MOB92-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Feb 2015 12:09 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 17H :40 PHCH2ER
 Misc Info :



ANEXO. Cromatogramas y espectros

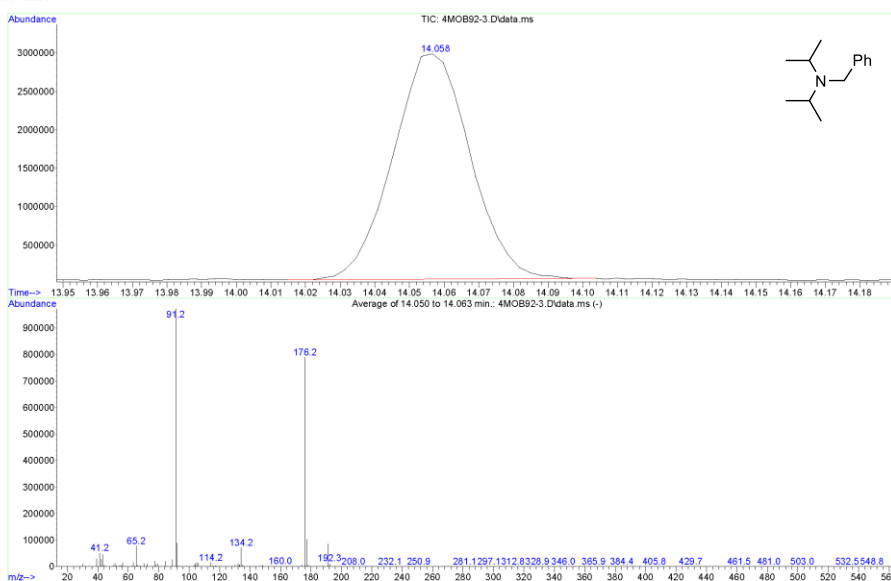
```

File       :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
...
L\4MOB92-3.D
Operator   :
Instrument  : Instrumen
Acquired   : 5 Feb 2015 12:09 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: 17H :40 PHCH2BR
Misc Info  :
    
```



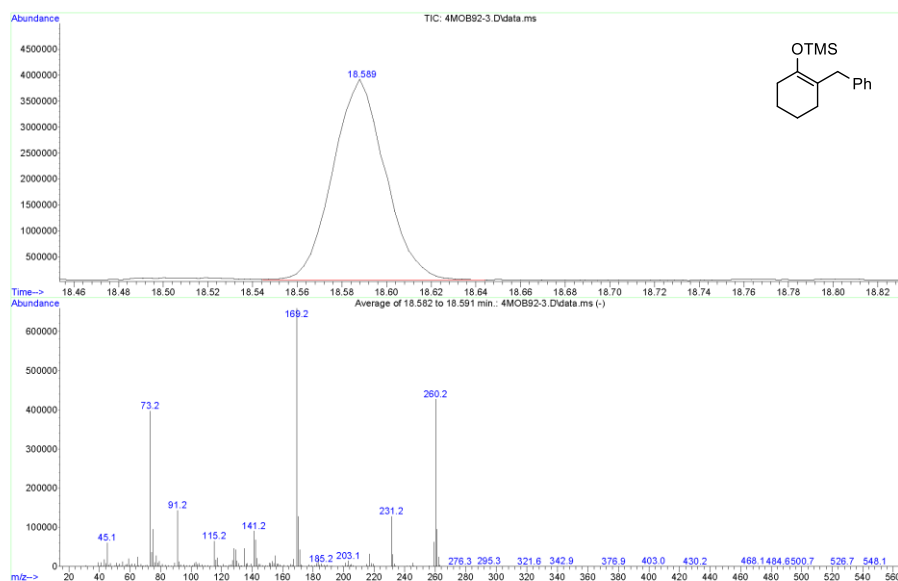
```

File       :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
...
L\4MOB92-3.D
Operator   :
Instrument  : Instrumen
Acquired   : 5 Feb 2015 12:09 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: 17H :40 PHCH2BR
Misc Info  :
    
```



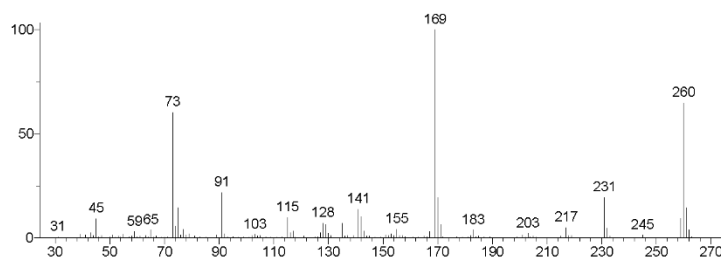
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\4MOB92-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Feb 2015 12:09 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name: 17H :40 PRCH2BR
 Misc Info :

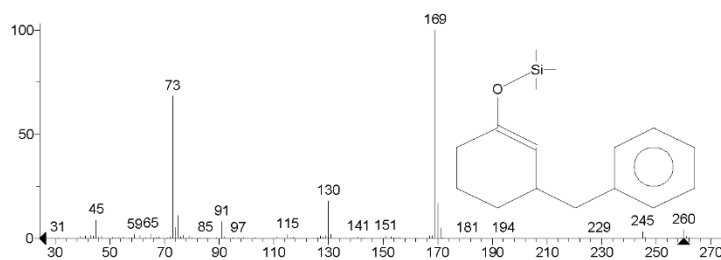


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 18.582 to 18.591 min.: 4MOB92-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = -948

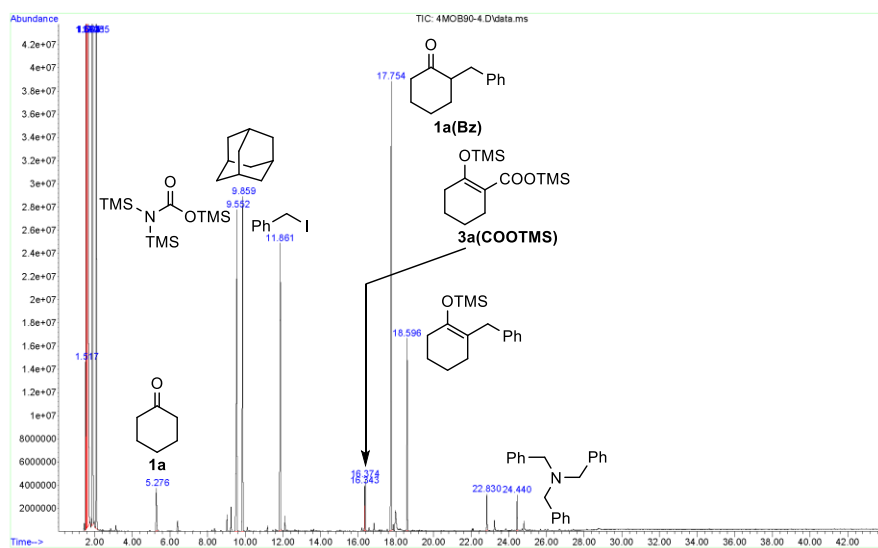
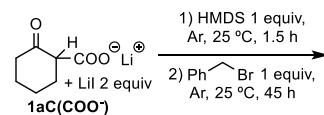


Hit 1 : Cyclohexene, 3-benzyl-1-(trimethylsilyloxy)-
 C16H24OSi; MF: 650; RMF: 709; Prob 36.3%; CAS: 172468-19-8; Lib: mainlib; ID: 107991.

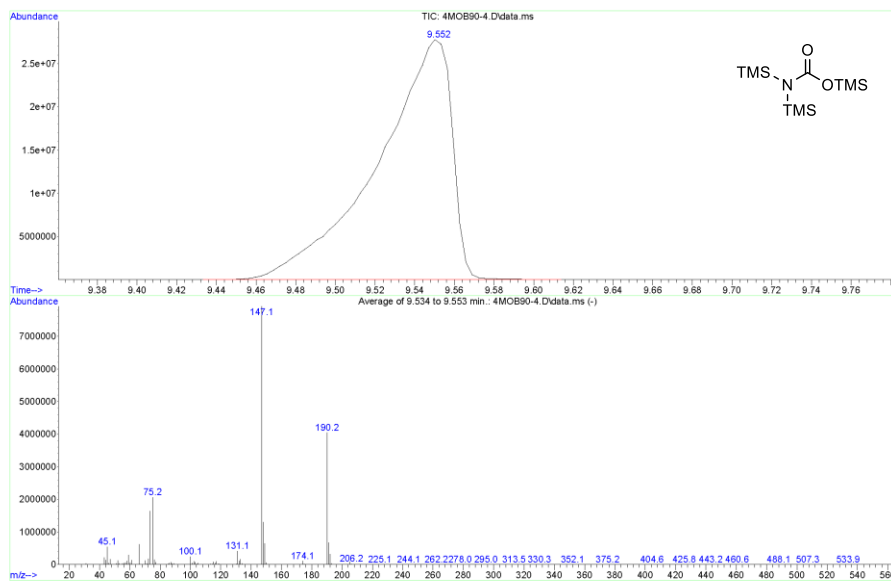


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ...
 L\4MOB90-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Feb 2015 12:59 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 20H :05PHCH2BR
 Misc Info :

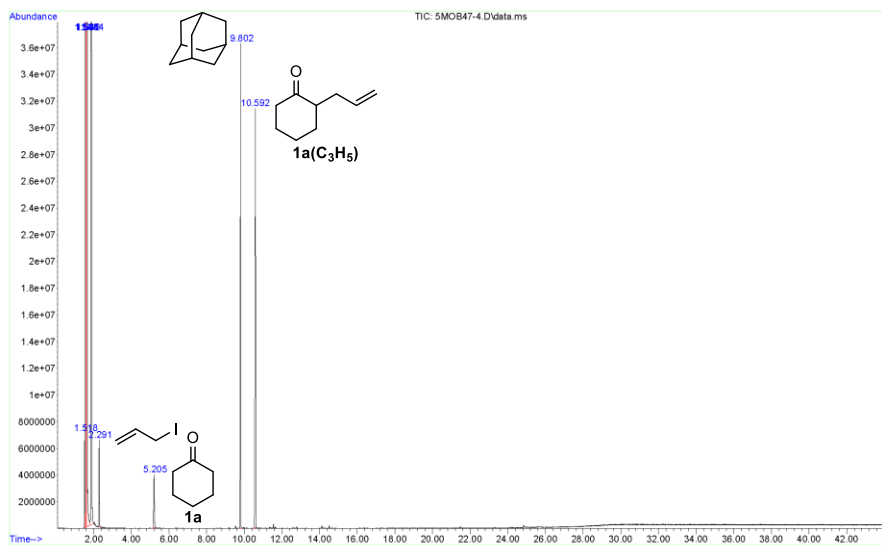


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ...
 L\4MOB90-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Feb 2015 12:59 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 20H :05PHCH2BR
 Misc Info :

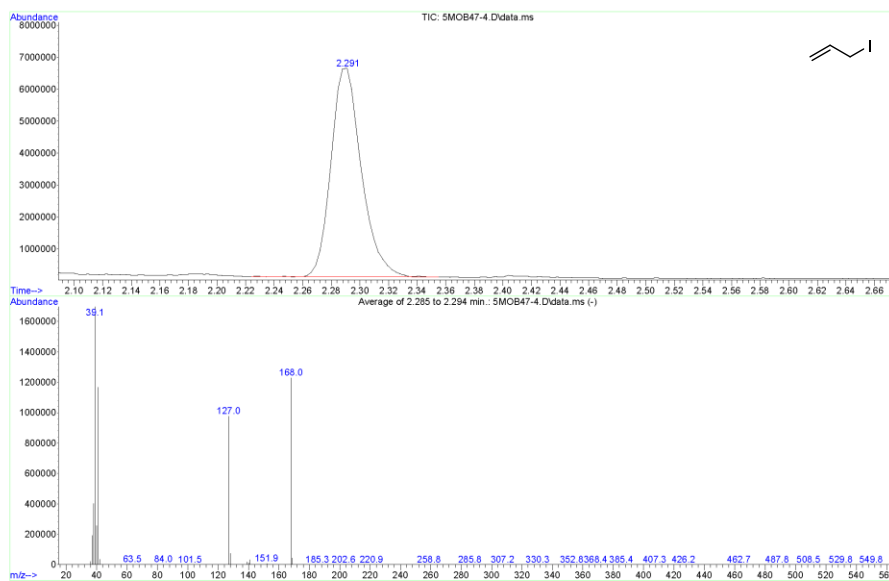


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\5MOB47-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrument
 Acquired : 19 May 2015 13:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :
C1=CC=CC=C1C(=O)O.[Li+].[O-]C1=CC=CC=C1 1) DBU 1.2 equiv, Ar, 25 °C, 30 min
C1=CC=CC=C1C(=O)O.[Li+].[O-]C1=CC=CC=C1 + LiI 2 equiv 2) C₃H₅Br 1 equiv, Ar, 25 °C, 15 h
1a(COO⁻)



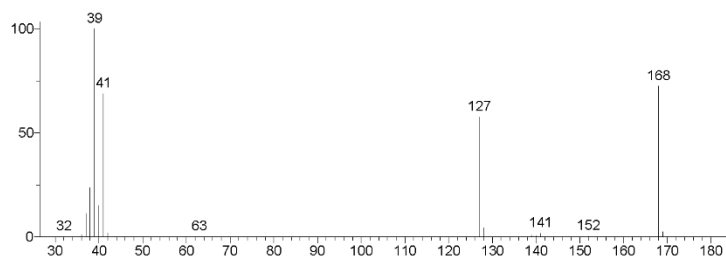
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\5MOB47-4.D
 Operator :
 Instrument : Instrument
 Acquired : 19 May 2015 13:13 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :



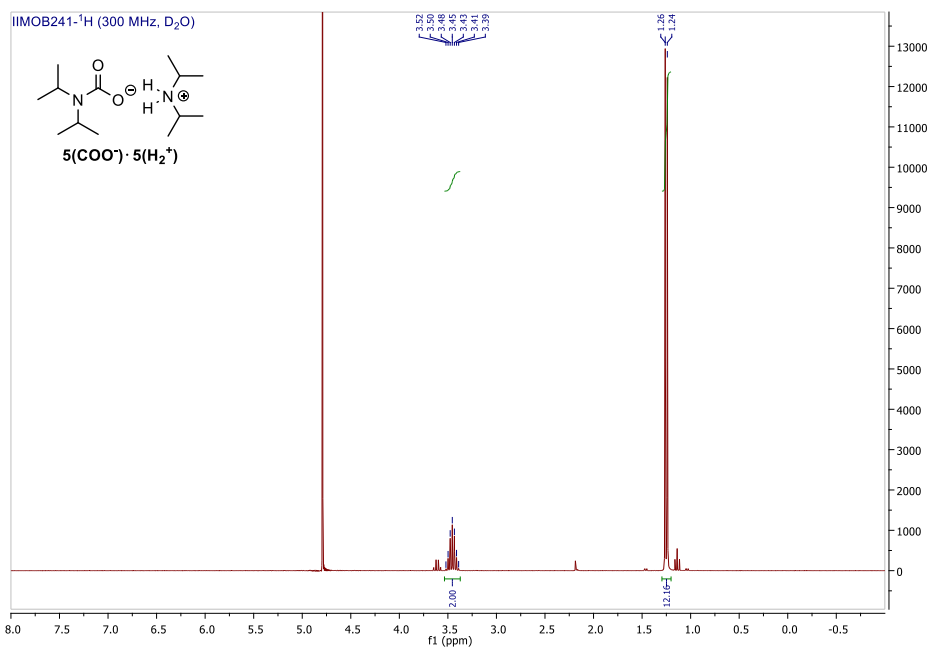
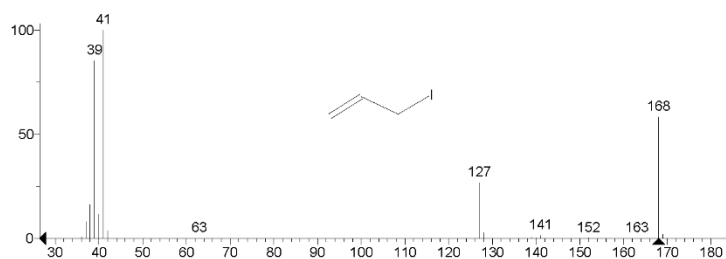
ANEXO. Cromatogramas y espectros

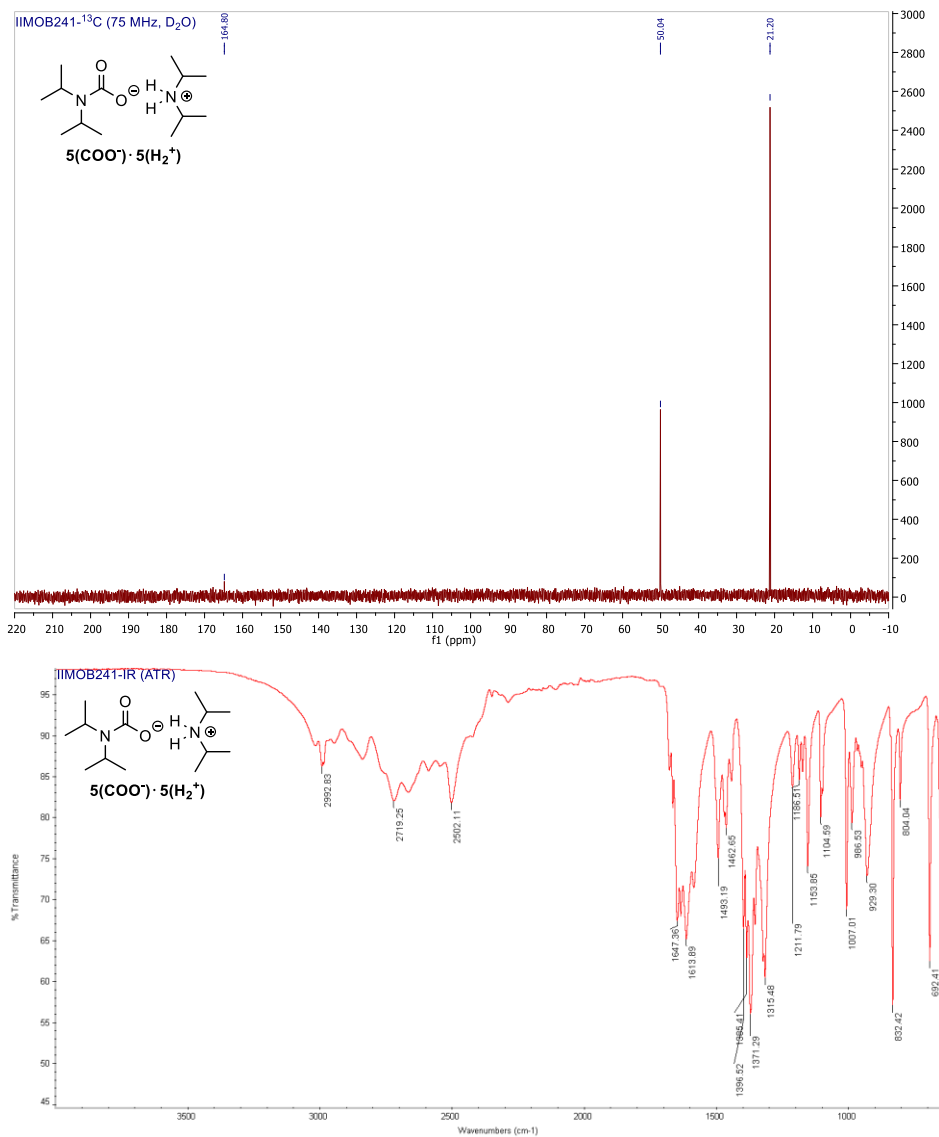
** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.285 to 2.294 min.: 5MOB47-4.D\data.ms
Compound in Library Factor = 631

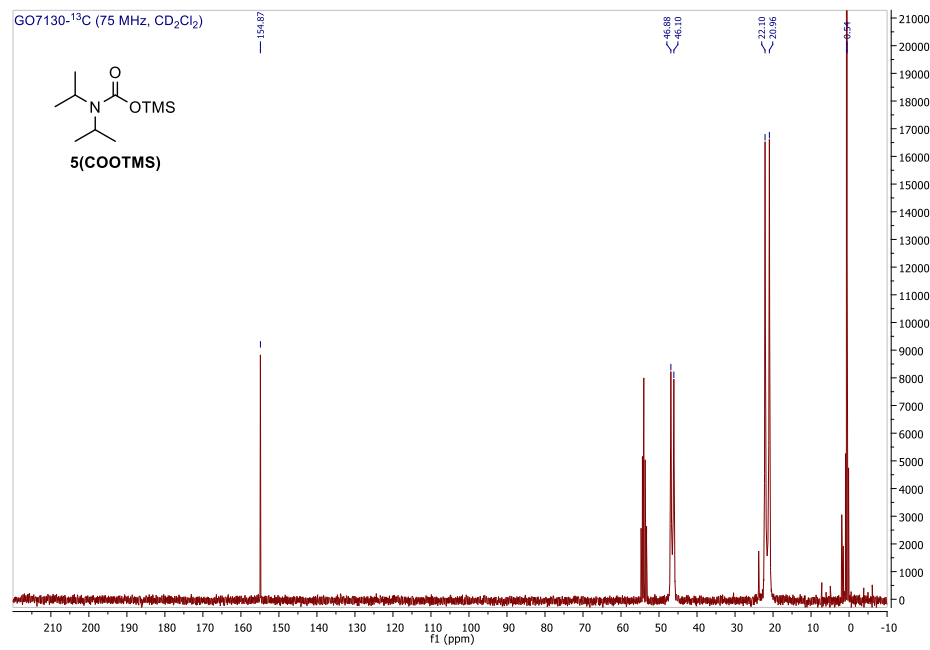
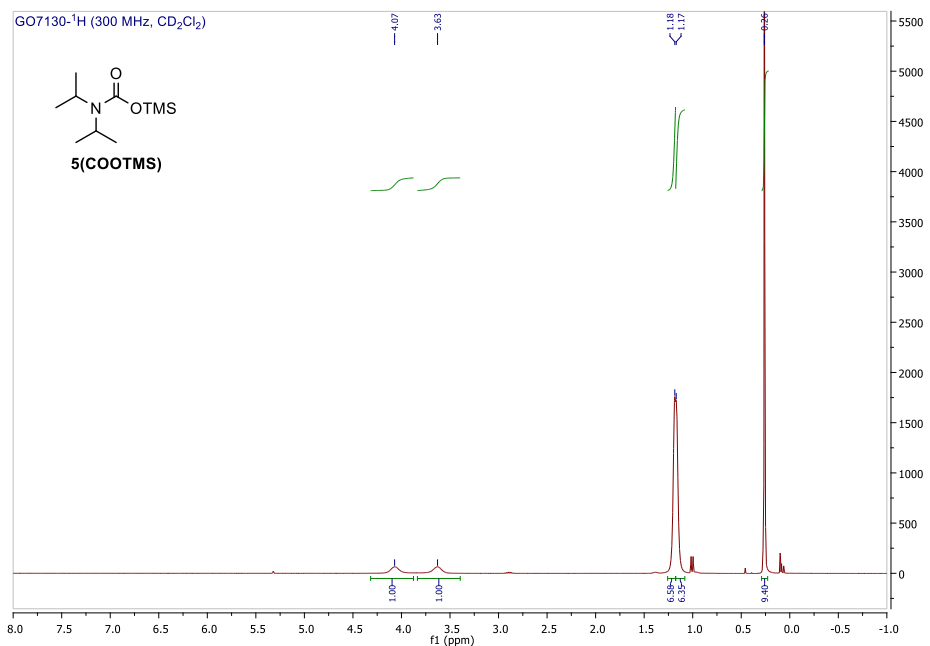


Hit 1 : 1-Propene, 3-iodo-
C3H5I; MF: 924; RMF: 924; Prob 98.9%; CAS: 556-56-9; Lib: replib; ID: 758.

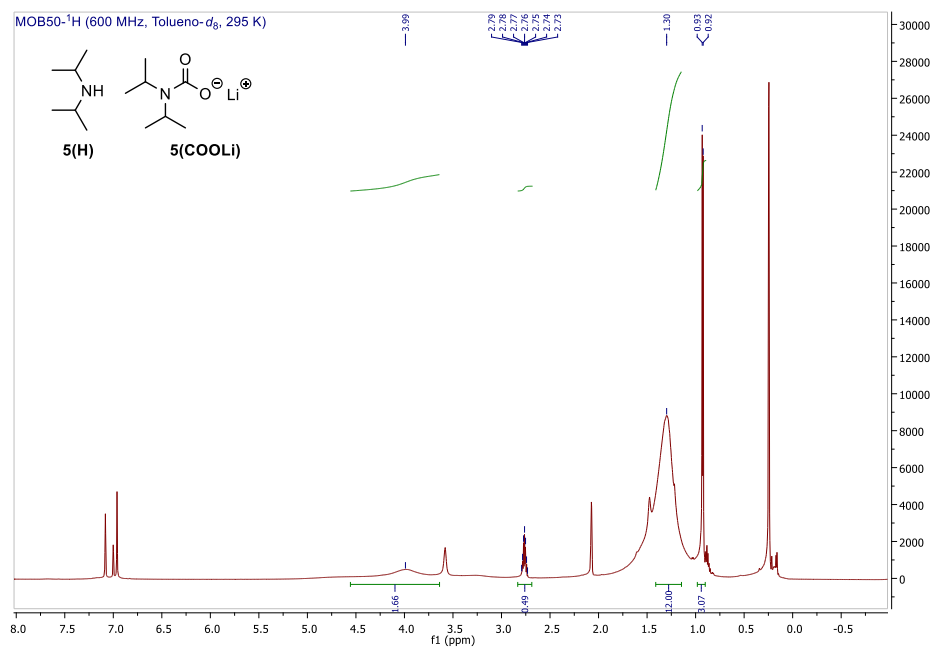
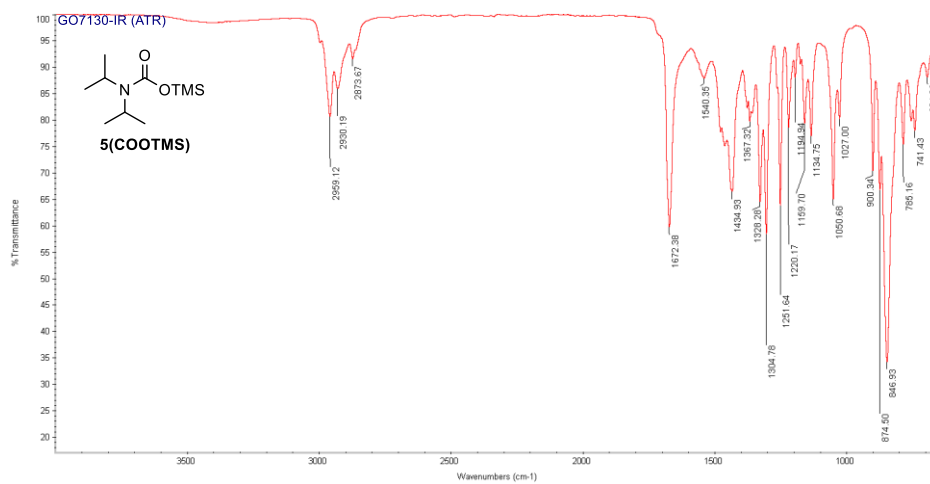




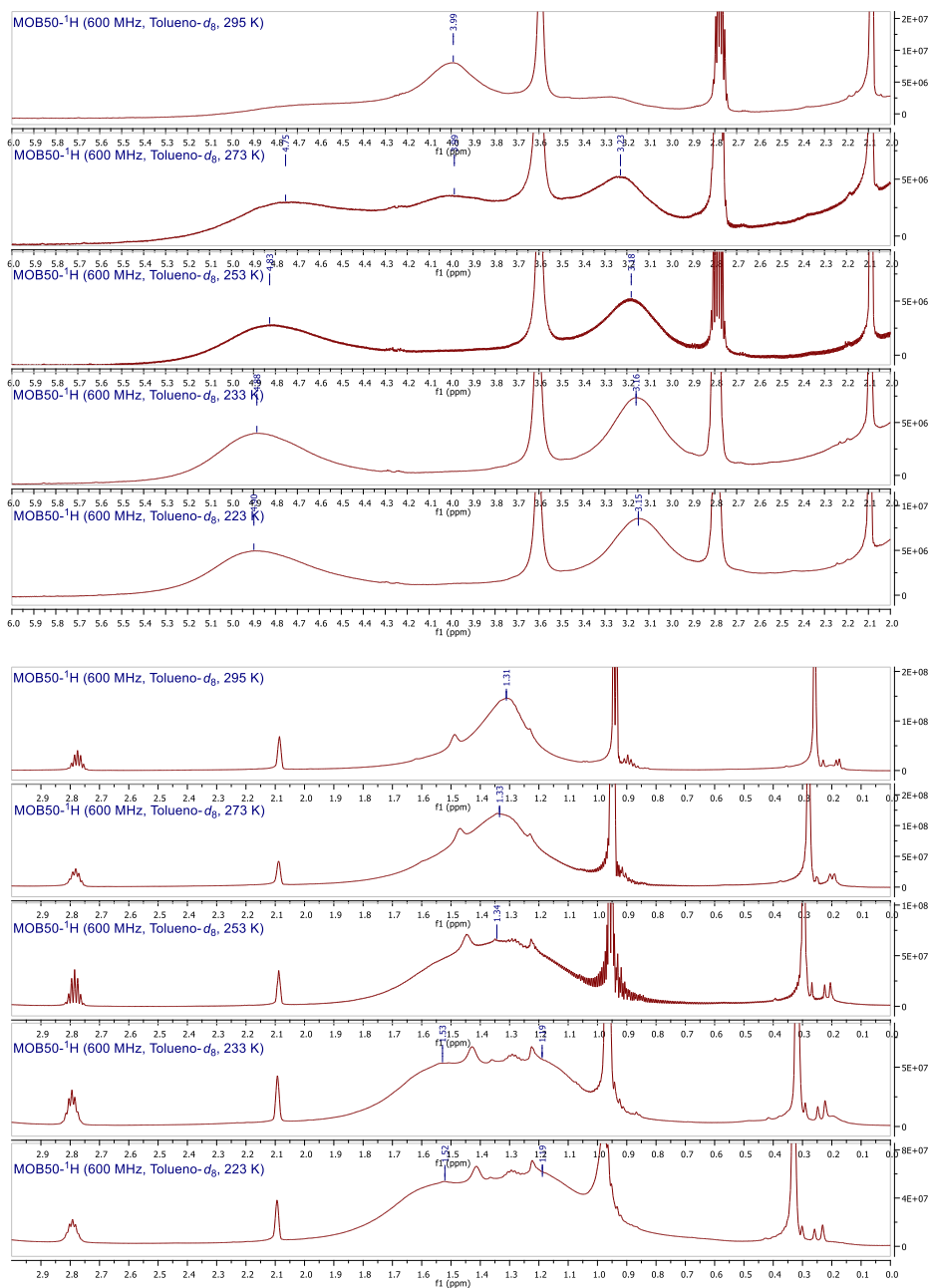
ANEXO. Cromatogramas y espectros



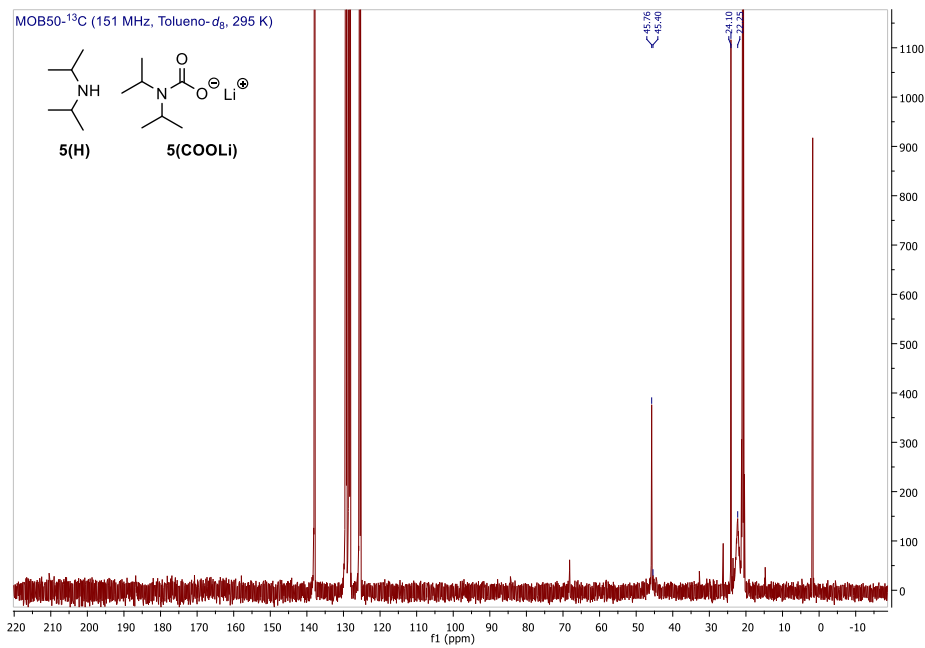
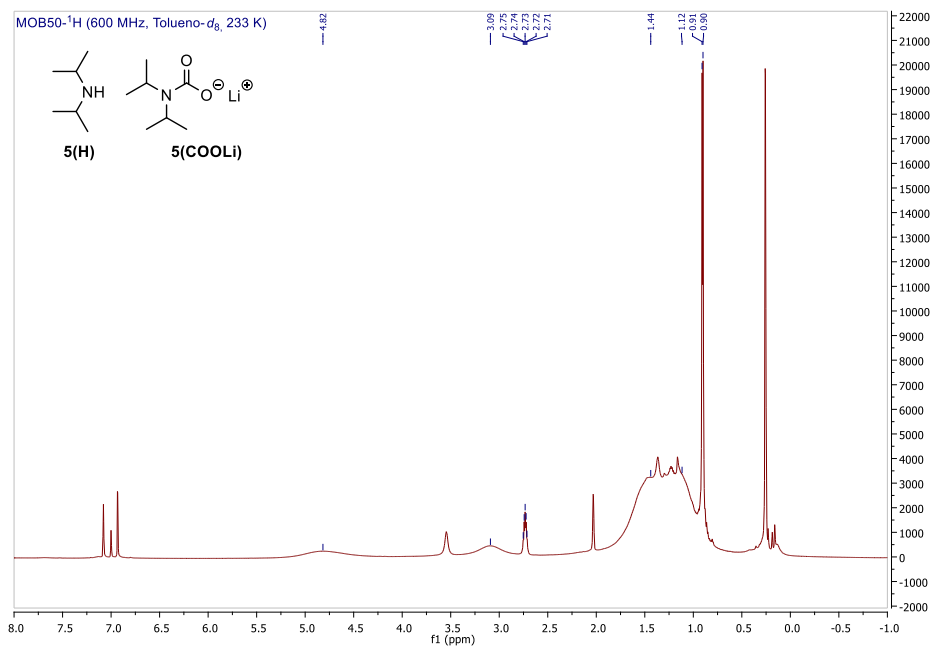
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis



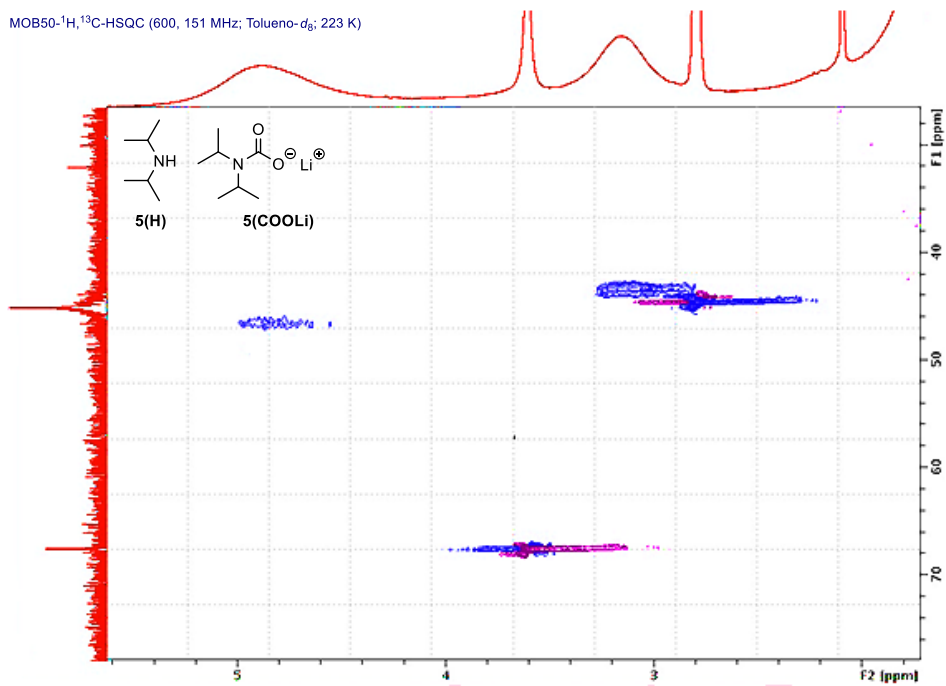
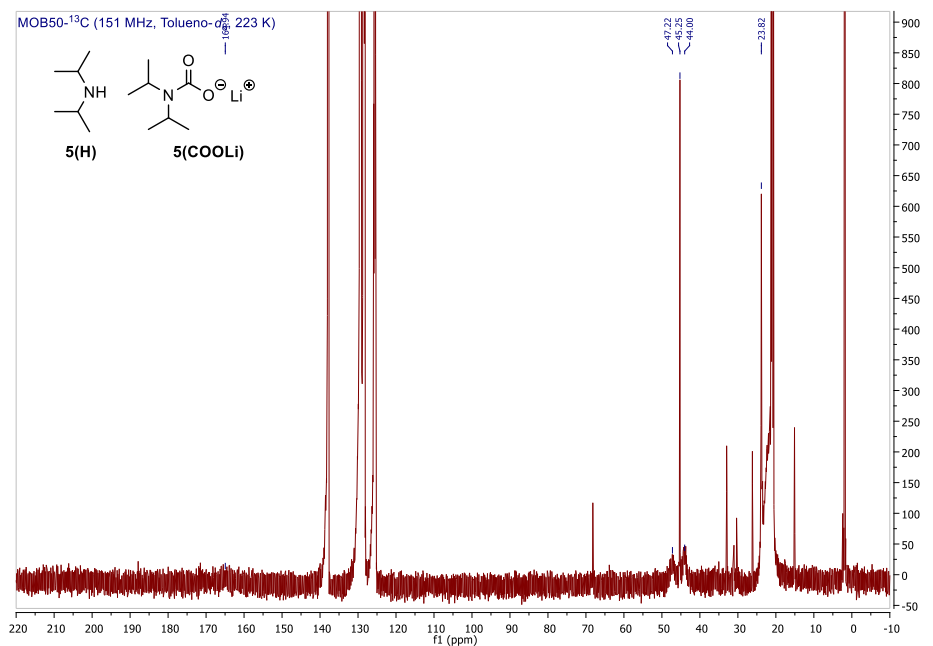
ANEXO. Cromatogramas y espectros



Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

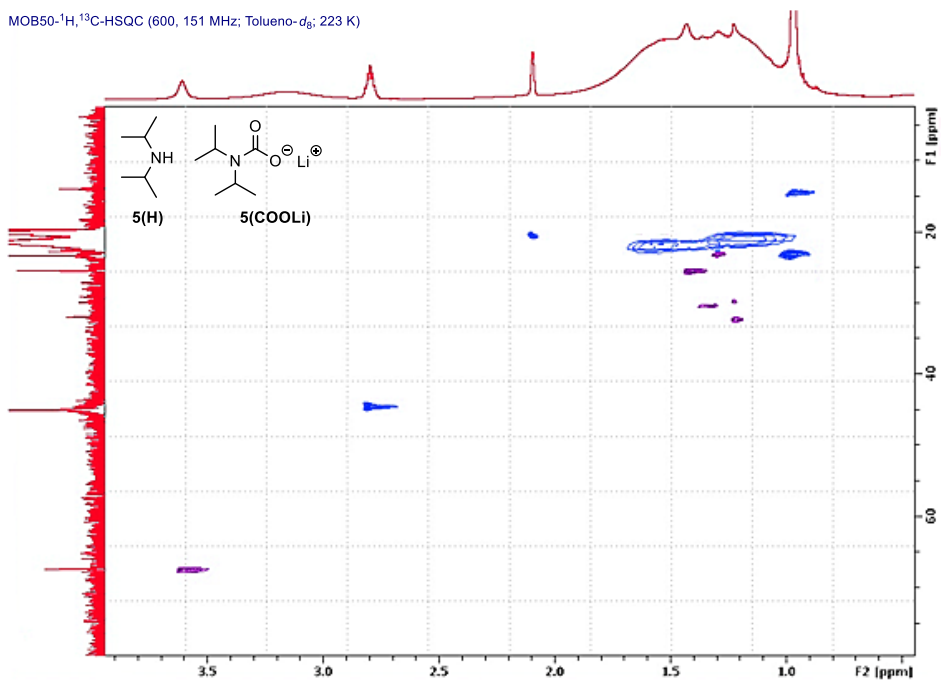


ANEXO. Cromatogramas y espectros

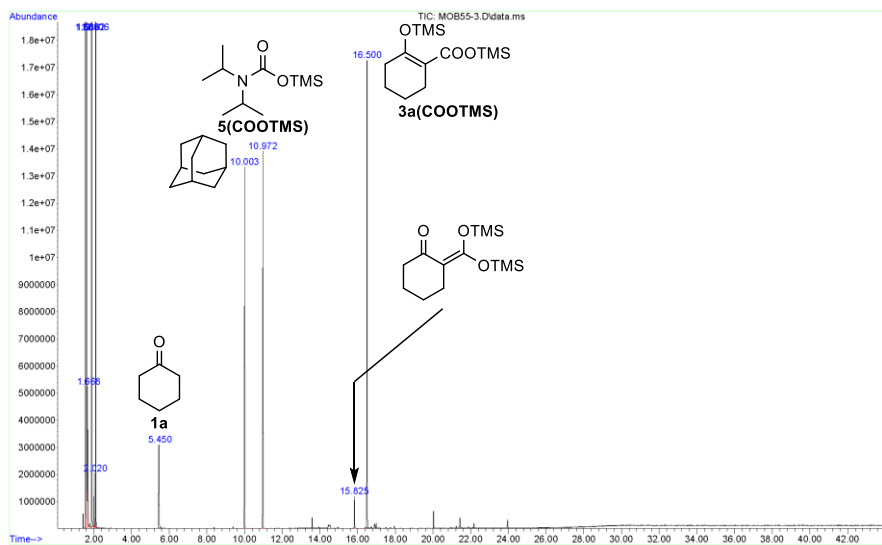
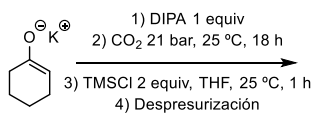


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

MOB50-¹H, ¹³C-HSQC (600, 151 MHz; Tolueno-*d*₆; 223 K)

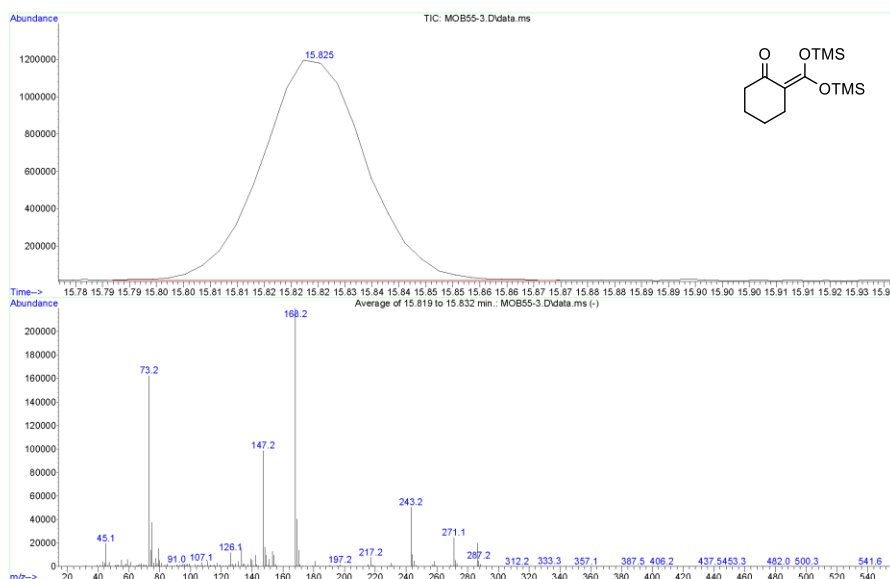


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\MOB55-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Jan 2014 13:06 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

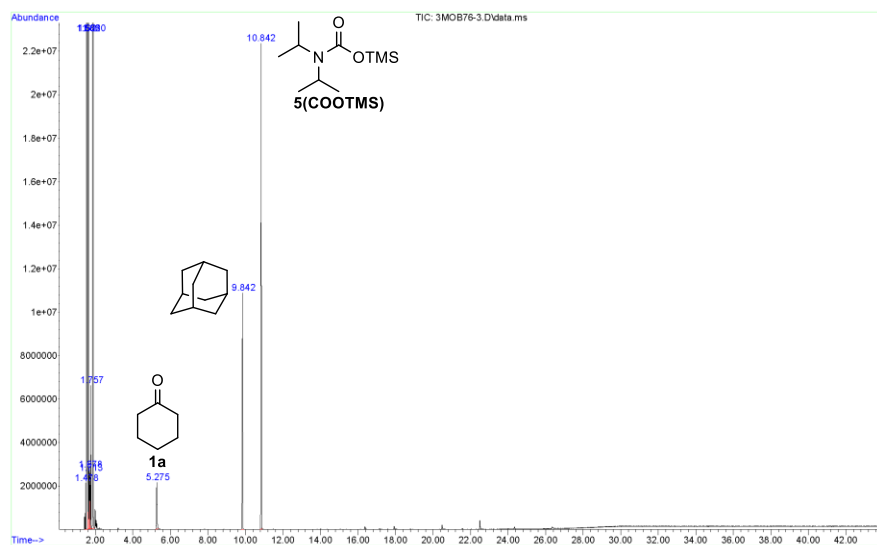
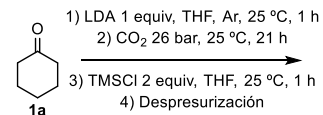


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\MOB55-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Jan 2014 13:06 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

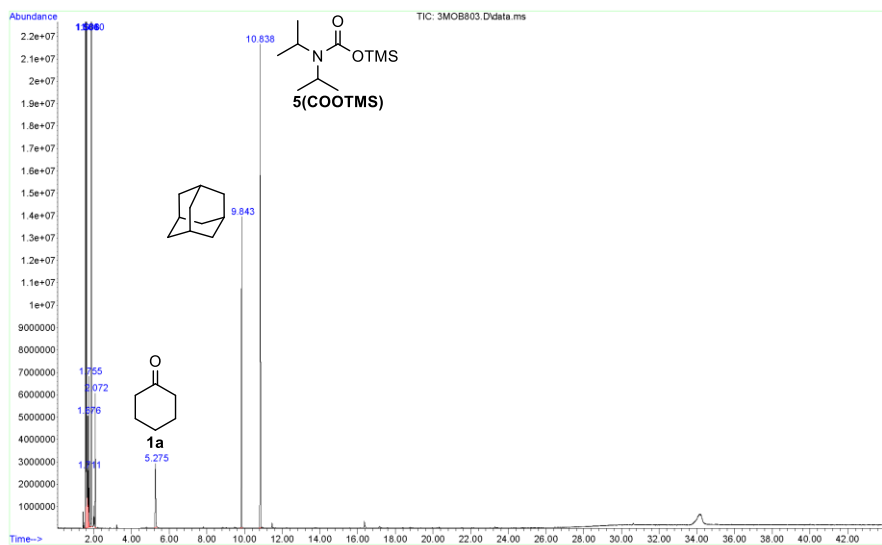
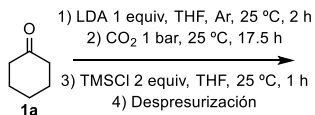


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\3MOB76-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 25 Feb 2014 19:08 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : 3MOB76-3
 Misc Info :

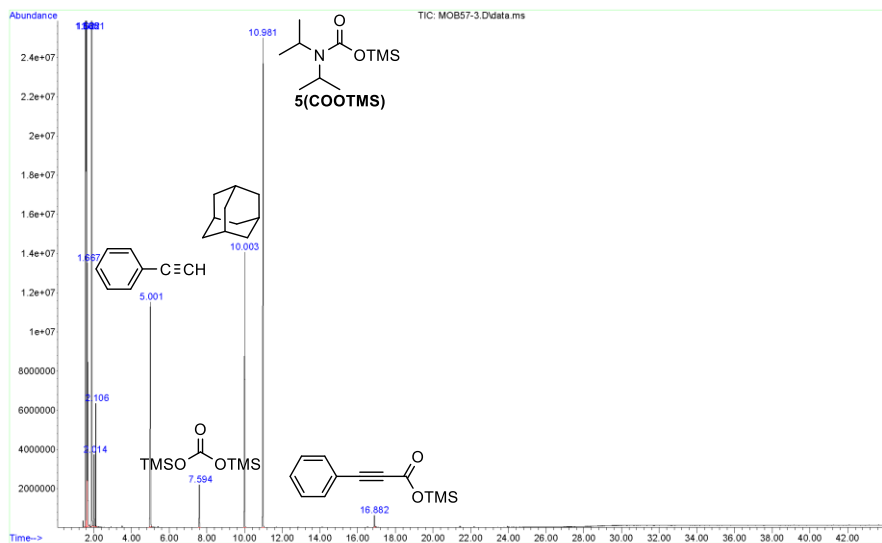
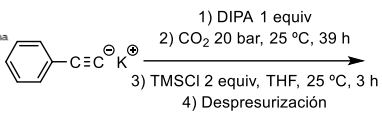


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATE0_ene-ma
 y2014\3MOB803.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2014 12:42 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

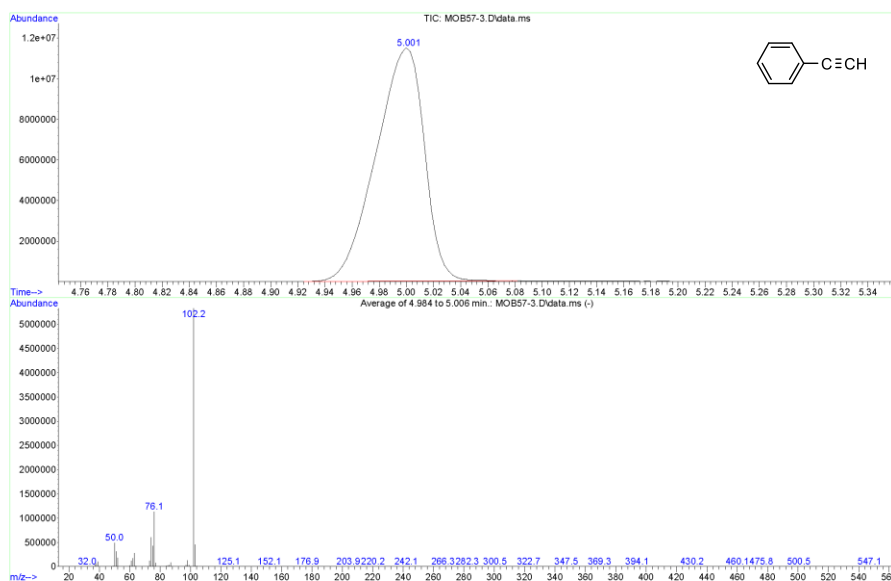


File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATE0_ene-ma
 y2014\MOB57-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Jan 2014 13:56 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :



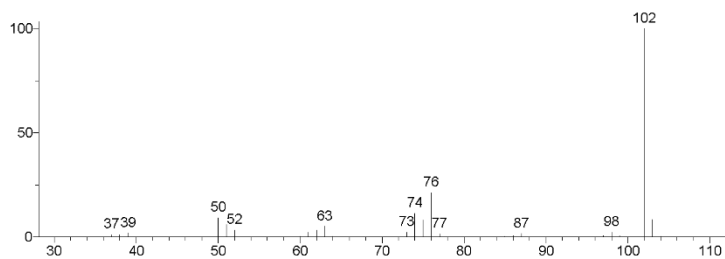
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\MOB57-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Jan 2014 13:56 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

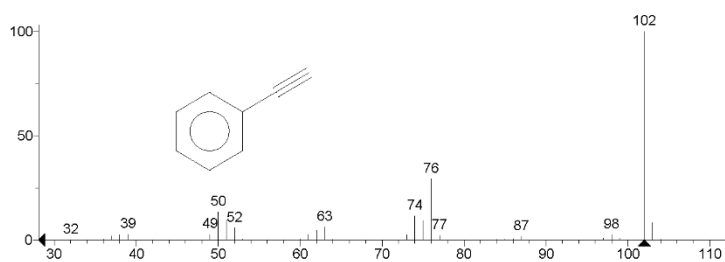


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 4.984 to 5.006 min.: MOB57-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 196

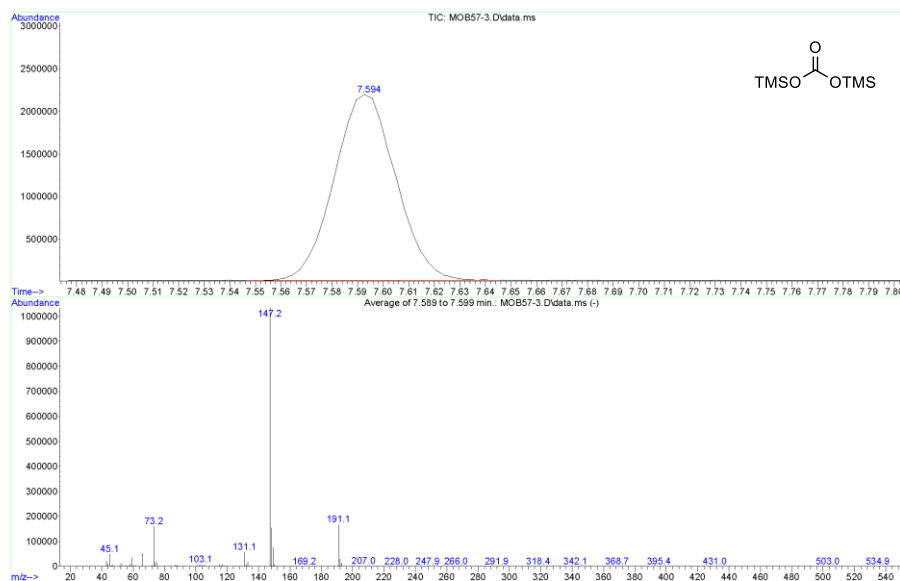


Hit 1: Phenylethyne
 C8H6, MF: 938, RMF: 938, Prob 83.0%, CAS: 536-74-3, Lib: replib, ID: 13233.

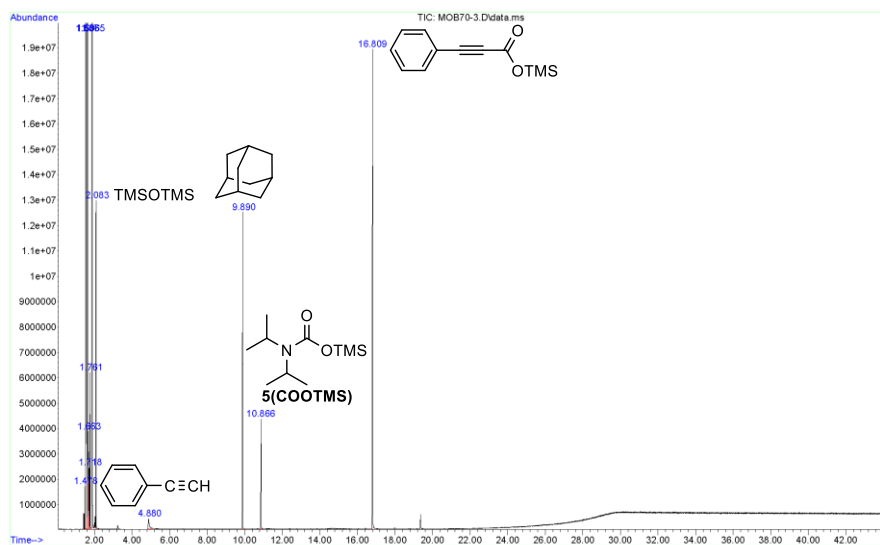
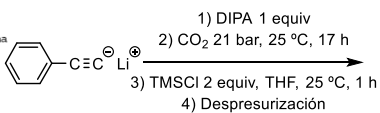


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 ...
 y2014\MOB57-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 24 Jan 2014 13:56 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

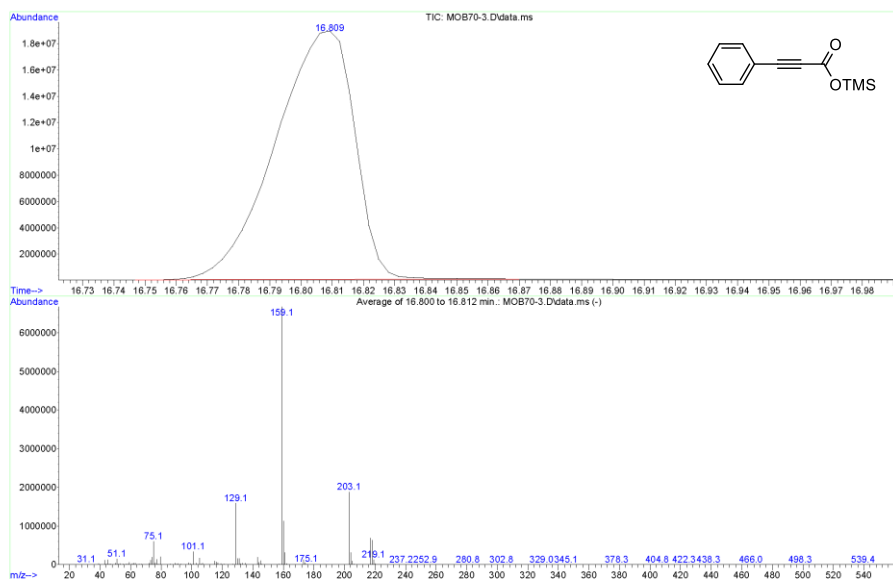


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 ...
 y2014\MOB70-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Feb 2014 10:49 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

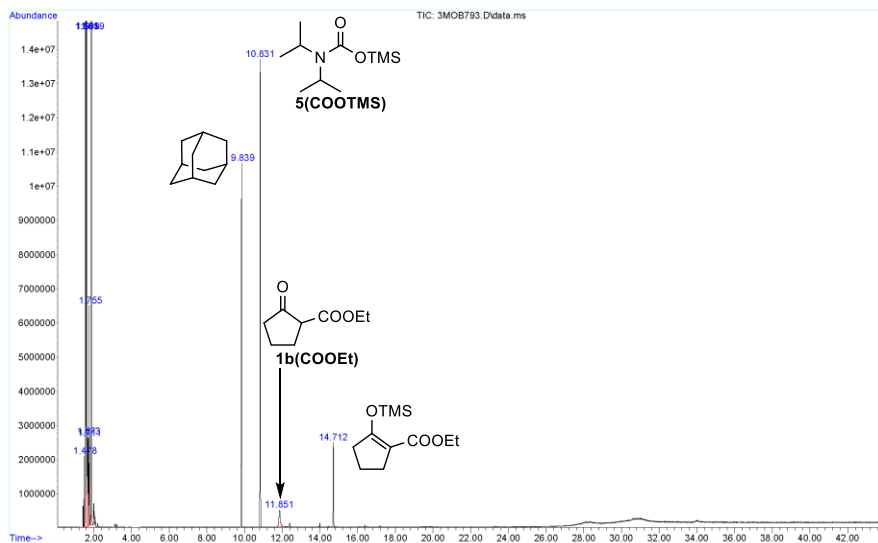
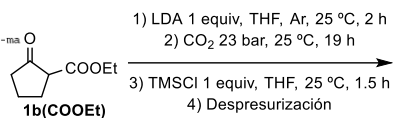


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\MOB70-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 13 Feb 2014 10:49 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name:
 Misc Info :

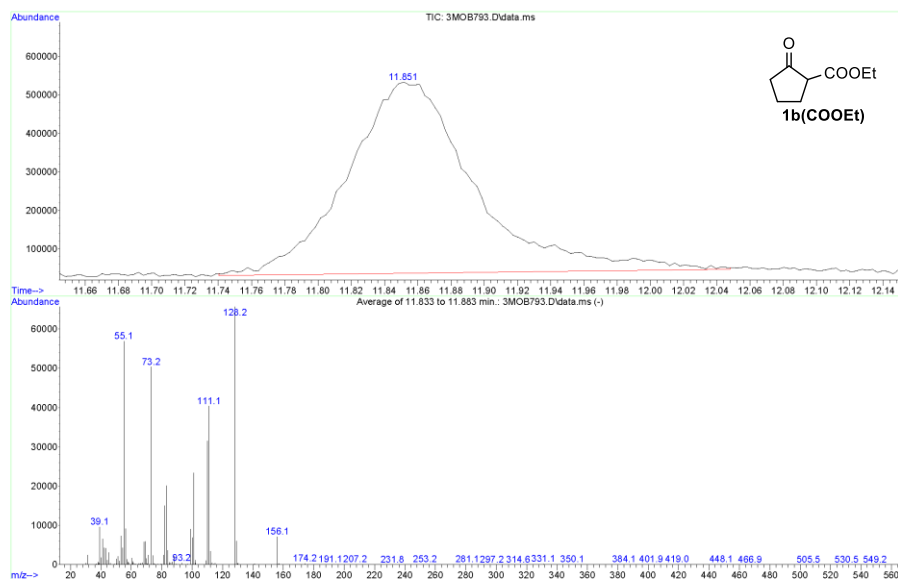


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\3MOB793.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2014 13:33 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name:
 Misc Info :



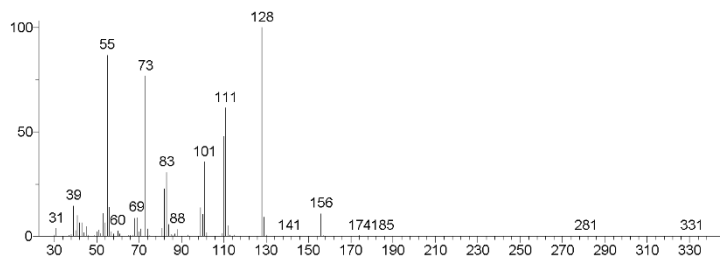
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 y2014\3MOB793.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2014 13:33 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

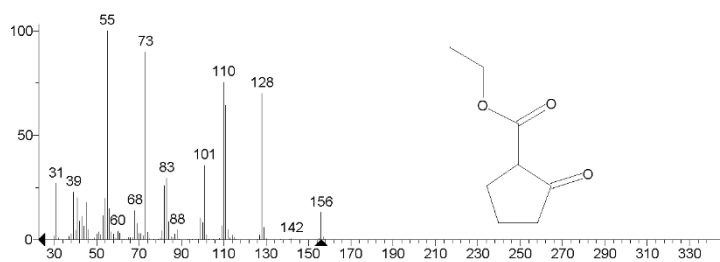


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 11.833 to 11.883 min.: 3MOB793.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 209

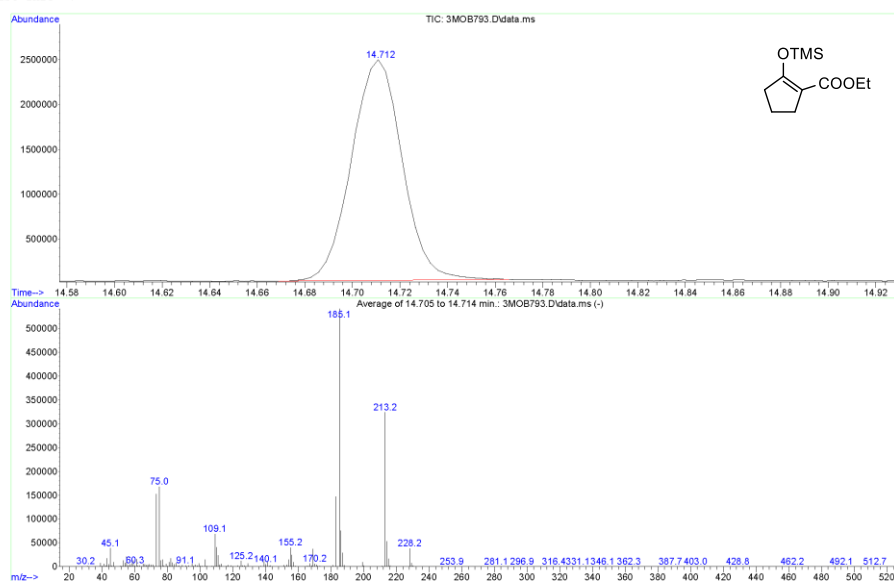


Hit 1 : Cyclopentanecarboxylic acid, 2-oxo-, ethyl ester
 C8H12O3; MF: 865; RMF: 866; Prob 94.4%; CAS: 611-10-9; Lib: mainlib; ID: 17664.

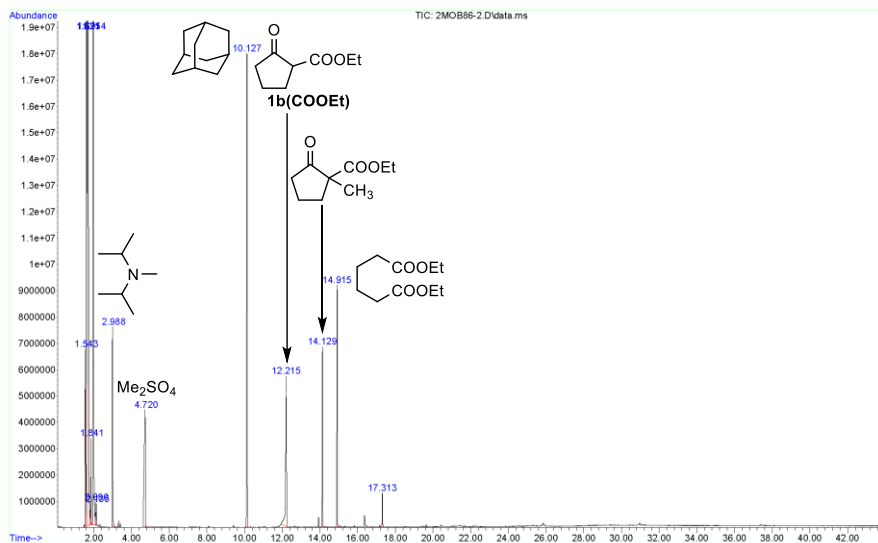
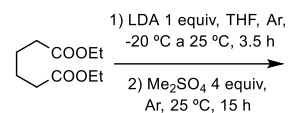


ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO_ene-ma
 ...
 y2014\3MOB793.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 5 Mar 2014 13:33 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name:
 Misc Info :

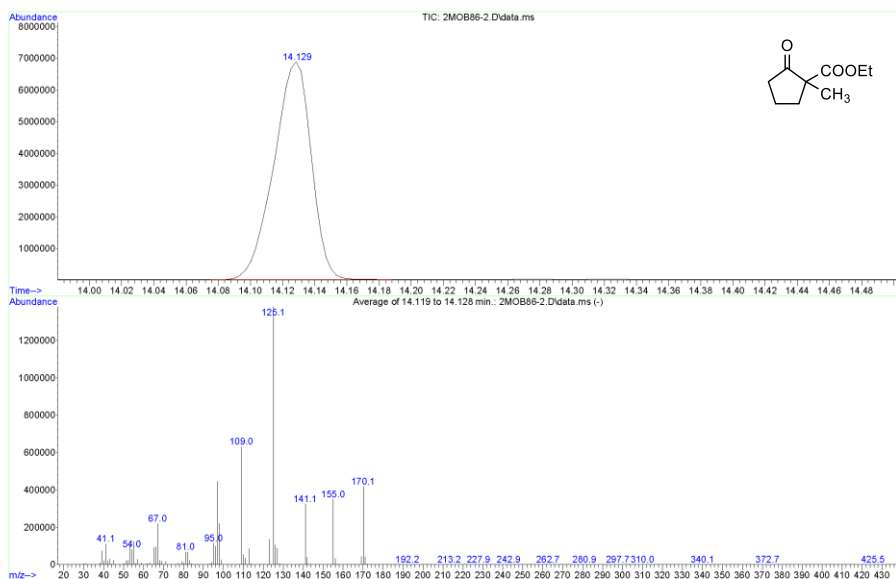


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ...
 I\2MOB86-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 2 Nov 2012 15:23 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name:
 Misc Info :

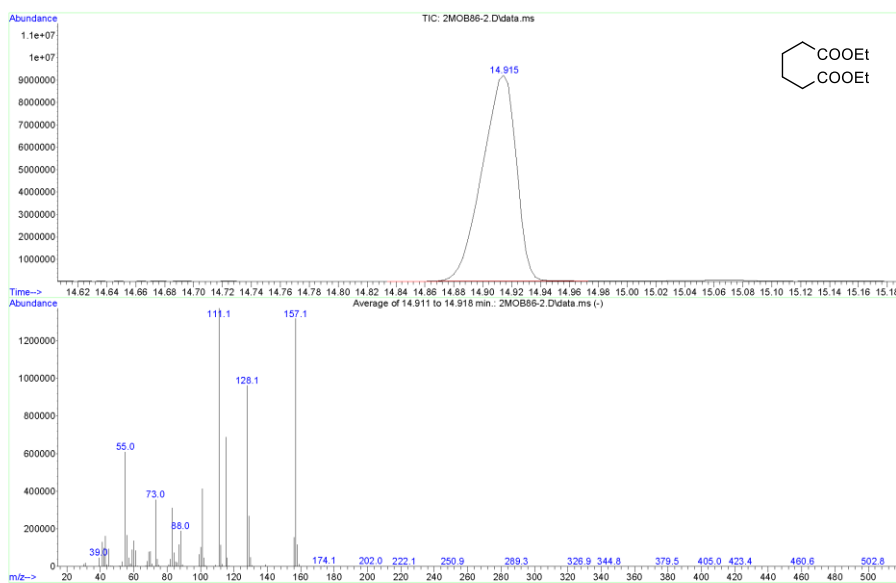


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ...
 L\2MOB86-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 2 Nov 2012 15:23 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :



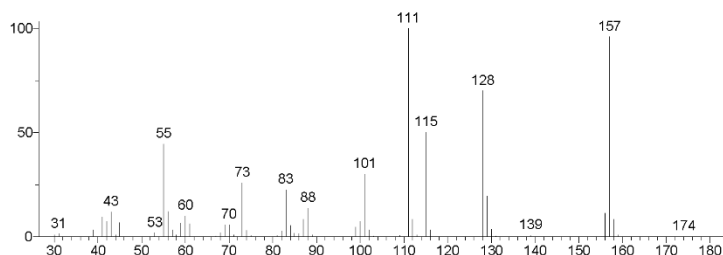
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ...
 L\2MOB86-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 2 Nov 2012 15:23 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name:
 Misc Info :



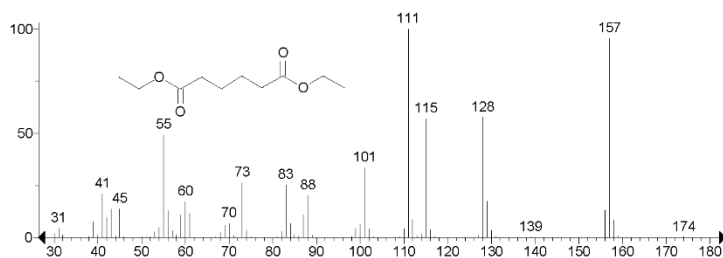
ANEXO. Cromatogramas y espectros

** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 14.911 to 14.918 min.: 2MOB86-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 388

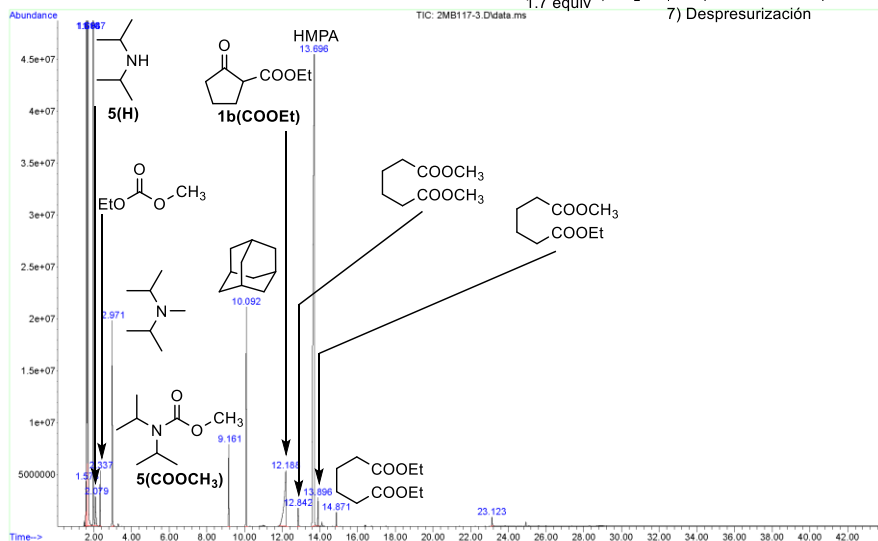


Hit 1 : Hexanedioic acid, diethyl ester
C10H18O4; MF: 937; RMF: 937; Prob 94.3%; CAS: 141-28-6; Lib: mainlib; ID: 67386.



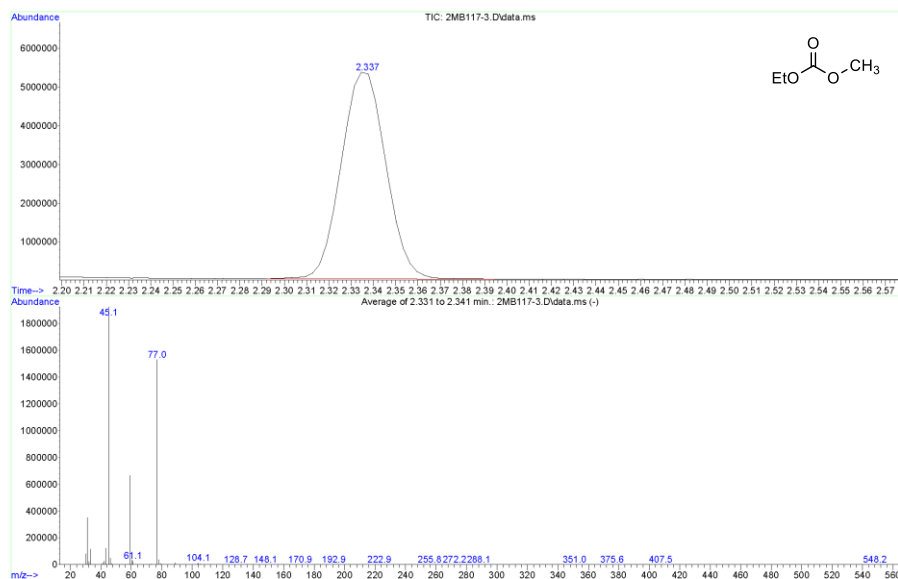
File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
... L\2MB117-3.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 23 Jan 2013 10:06 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name : muestra IIMOB117-3
Misc Info :

- 1) KH 1.6 equiv, THF, Ar, 0 °C a 25 °C, 30 min
- 2) CO₂ 58 bar, 25 °C, 1 h
- 3) Adipato de dietilo 1 equiv
- 4) Despresurización
- 5) CO₂ 62 bar, 25 °C, 2 h
- 6) Me₂SO₄ 4 equiv/HMPA 10 equiv, 20 h
- 7) Despresurización



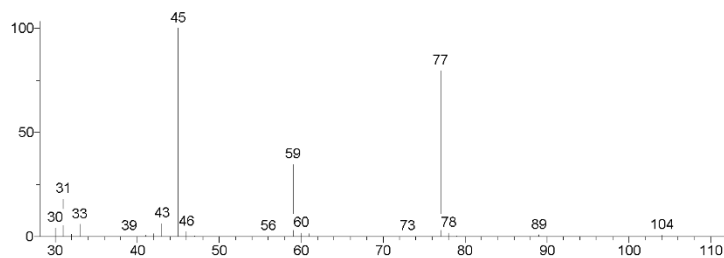
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB117-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 23 Jan 2013 10:06 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : muestra IIMOB117-3
 Misc Info :

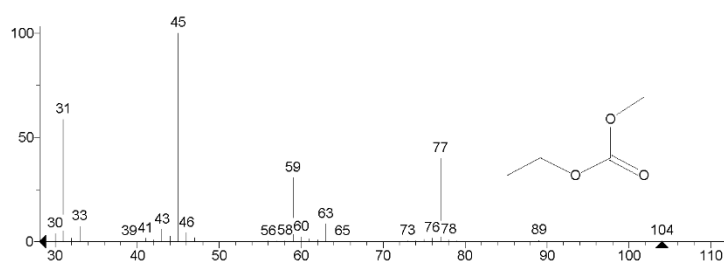


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 2.331 to 2.341 min.: 2MB117-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 255

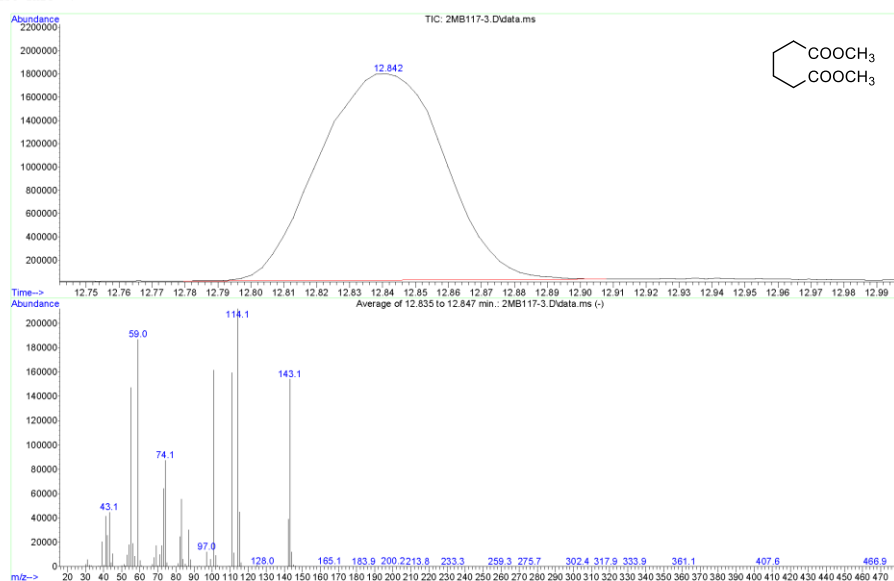


Hit 1 : Carbonic acid, ethyl-, methyl ester
 C₄H₈O₃; MF: 853; RMF: 853; Prob 97.8%; CAS: 623-53-0; Lib: mainlib; ID: 14567.



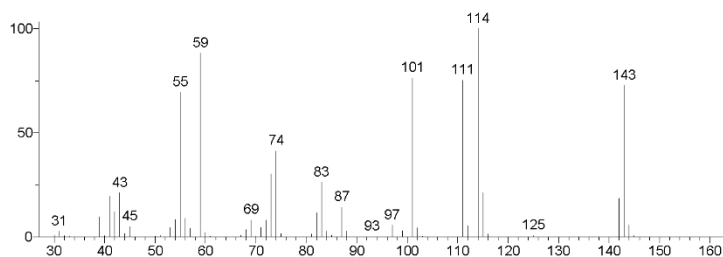
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB117-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 23 Jan 2013 10:06 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name: muestra IIMOB117-3
 Misc Info :

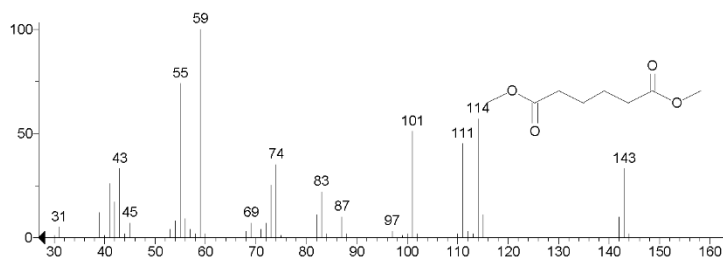


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 12.835 to 12.847 min.: 2MB117-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 572

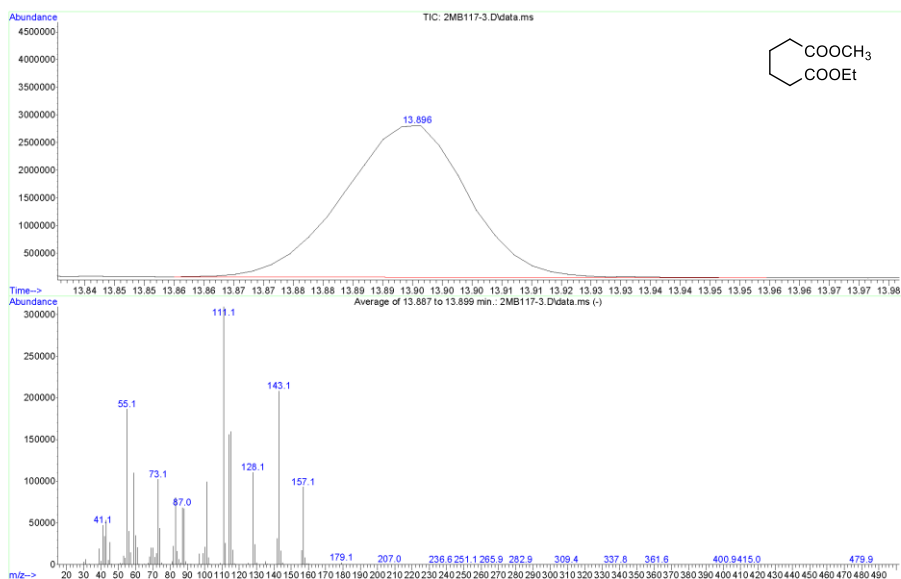


Hit 1 : Hexanedioic acid, dimethyl ester
 C₈H₁₄O₄; MF: 934; RMF: 940; Prob 96.8%; CAS: 627-93-0; Lib: replib; ID: 6511.



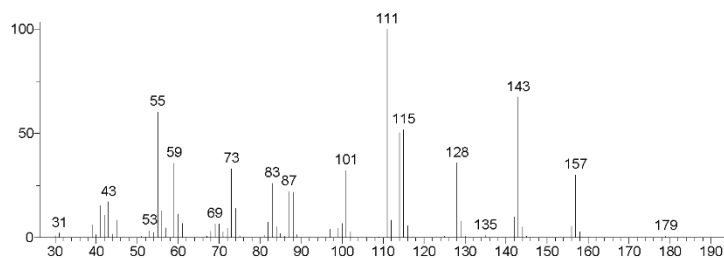
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB117-3.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 23 Jan 2013 10:06 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : muestra IIMOB117-3
 Misc Info :

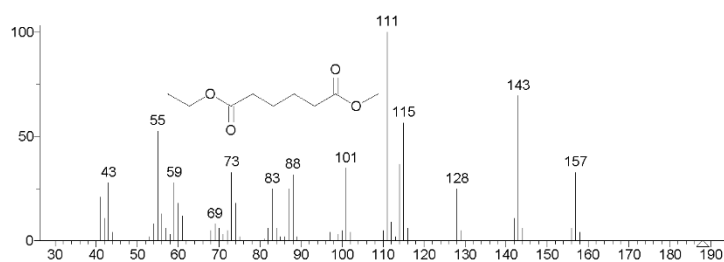


** Search Report Page 1 of 1 **

Unknown: Average of 13.887 to 13.899 min.: 2MB117-3.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 447



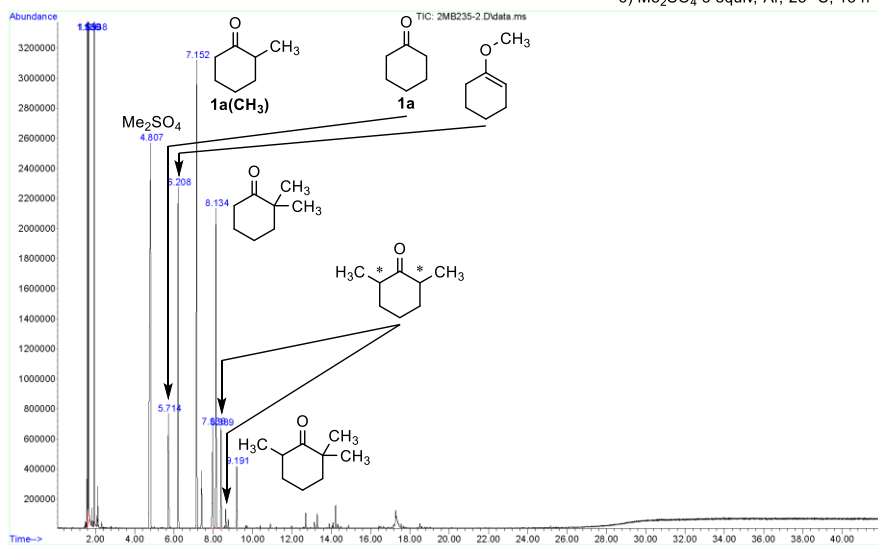
Hit 1 : Hexanedioic acid, ethyl methyl ester
 C₉H₁₆O₄, MF: 920, RMF: 930, Prob 94.5%; CAS: 18891-13-9; Lib: replib; ID: 15052.



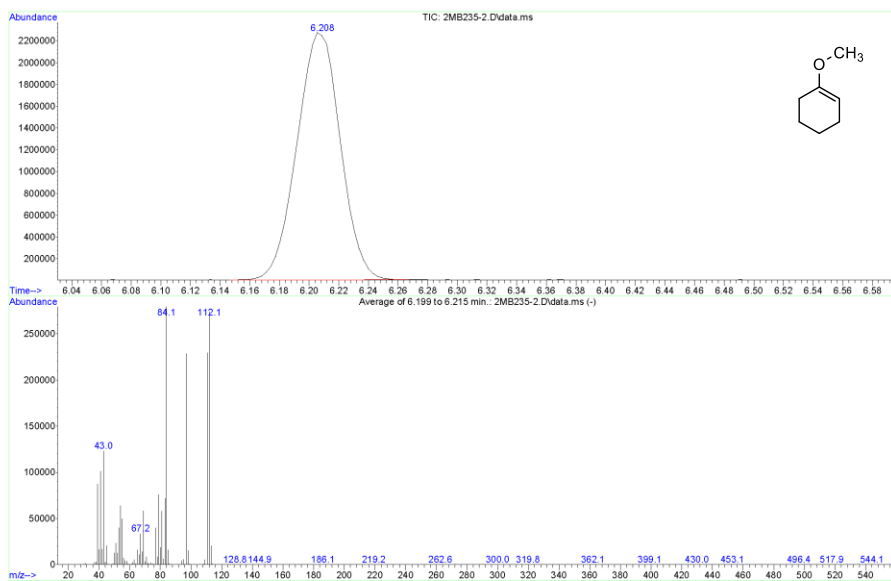
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\2MB235-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 28 Mar 2013 13:25 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :

CC(C)N
 $\xrightarrow[1.7 \text{ equiv}]{\begin{array}{l} 1) \text{ KH } 1.6 \text{ equiv, THF, Ar, } 0^\circ\text{C a } 25^\circ\text{C, } 1 \text{ h} \\ 2) \text{ CO}_2 \text{ 59 bar, } 25^\circ\text{C, } 2 \text{ h} \\ 3) \text{ Ciclohexanona } 1 \text{ equiv} \\ 4) \text{ Despresurización} \\ 5) \text{ Ar, } 25^\circ\text{C, } 3 \text{ h} \\ 6) \text{ Me}_2\text{SO}_4 \text{ 3 equiv, Ar, } 25^\circ\text{C, } 15 \text{ h} \end{array}}$



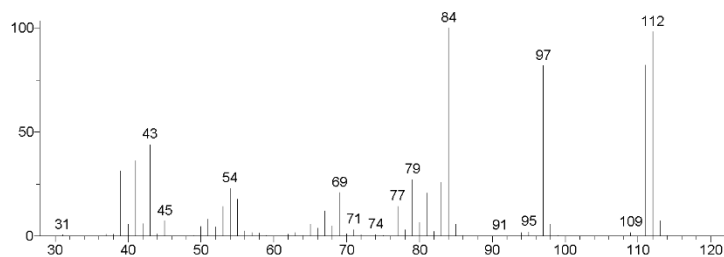
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 ... L\2MB235-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 28 Mar 2013 13:25 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name :
 Misc Info :



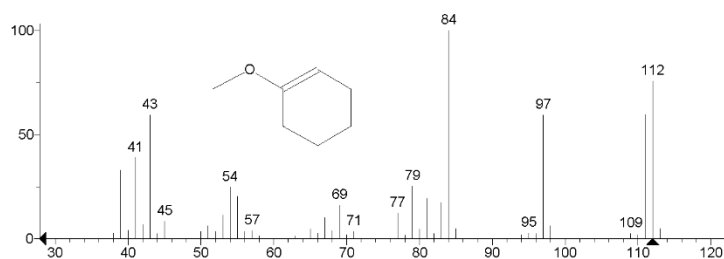
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

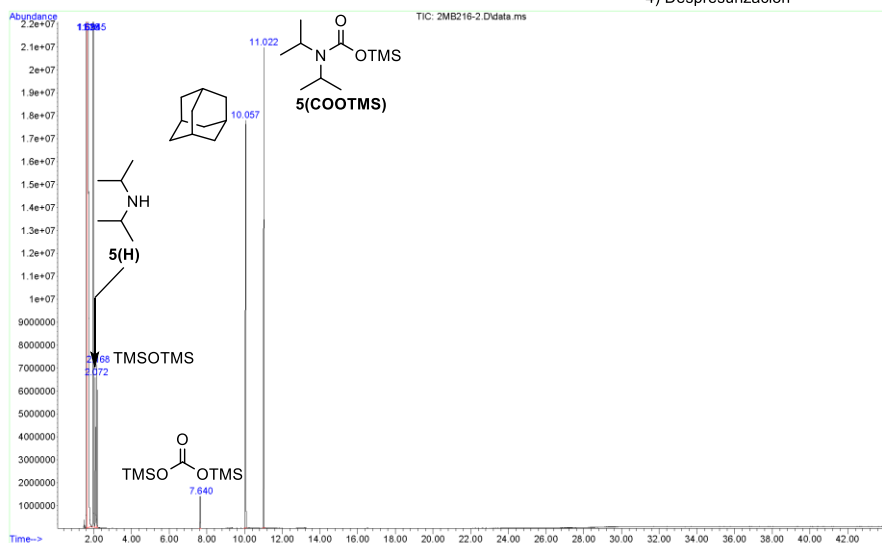
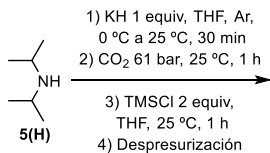
Unknown: Average of 6.199 to 6.215 min.: 2MB235-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 473



Hit 1 : Cyclohexene, 1-methoxy-
C7H12O; MF: 98; RMF: 934; Prob 91.9%; CAS: 931-57-7; Lib: replib; ID: 10498.



File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
L\2MB216-2.D
Operator :
Instrument : Instrumen
Acquired : 27 Feb 2013 15:09 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: muestra II MOB 216-2
Misc Info :

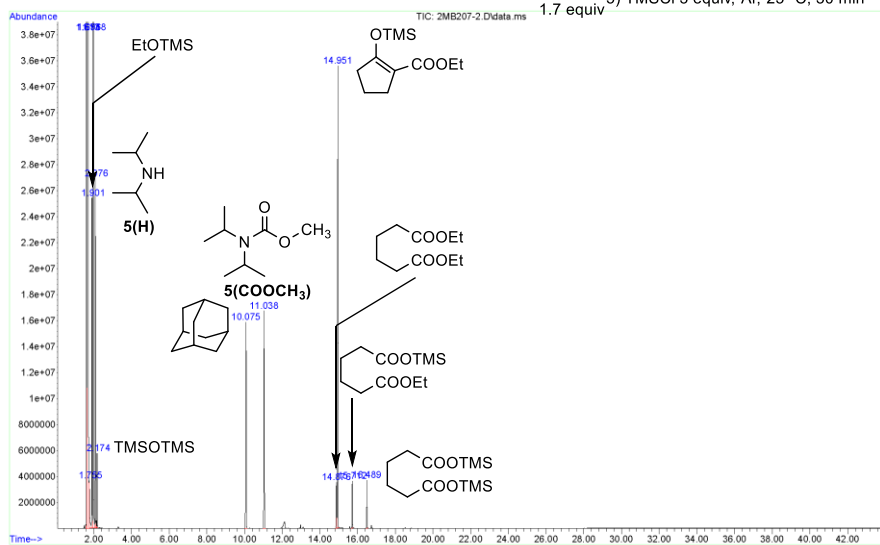


ANEXO. Cromatogramas y espectros

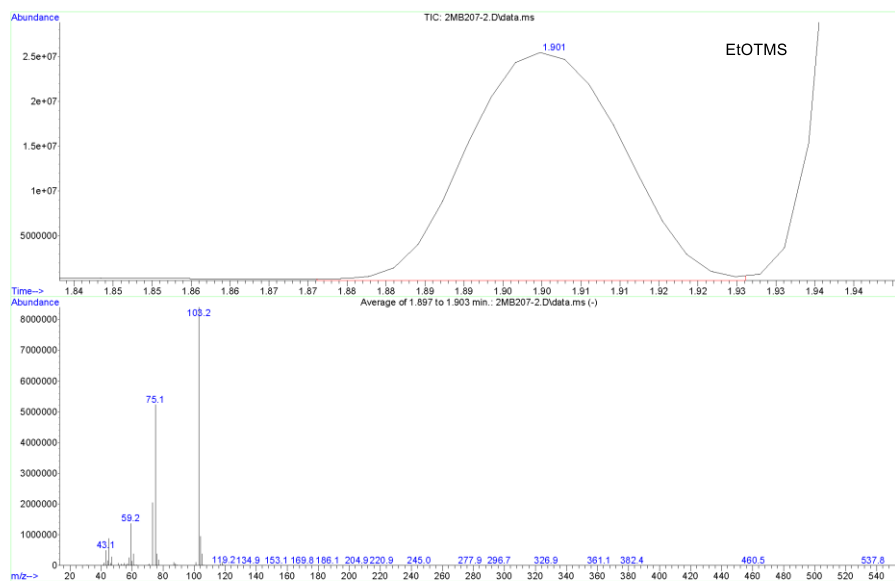
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\2MB207-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 6 Feb 2013 13:41 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : muestra II MOB 207-2
 Misc Info :

1) KH 1.6 equiv, THF, Ar, 0 °C a 25 °C, 30 min
 2) CO₂ 50 bar, 25 °C, 1 h
 3) Adipato de dietilo 1 equiv
 4) Despresurización
 5) TMSCI 3 equiv, Ar, 25 °C, 30 min

5(H)
 1.7 equiv



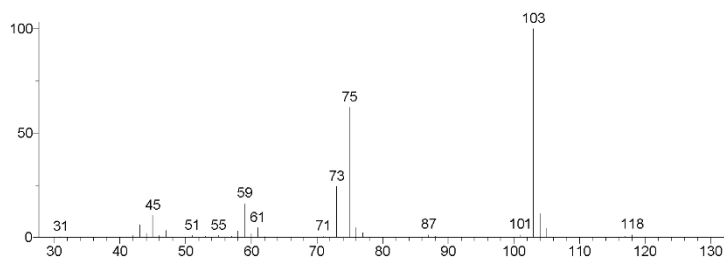
File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOP1
 ... L\2MB207-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 6 Feb 2013 13:41 using AcqMethod MATOMIN
 Sample Name : muestra II MOB 207-2
 Misc Info :



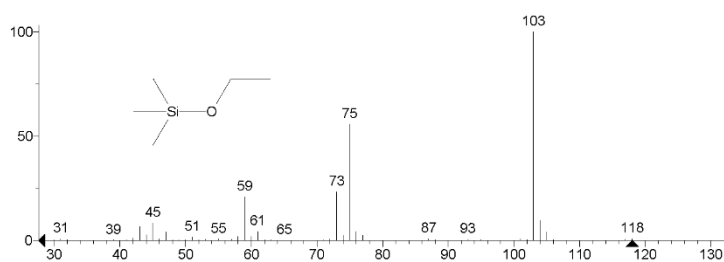
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

** Search Report Page 1 of 1 **

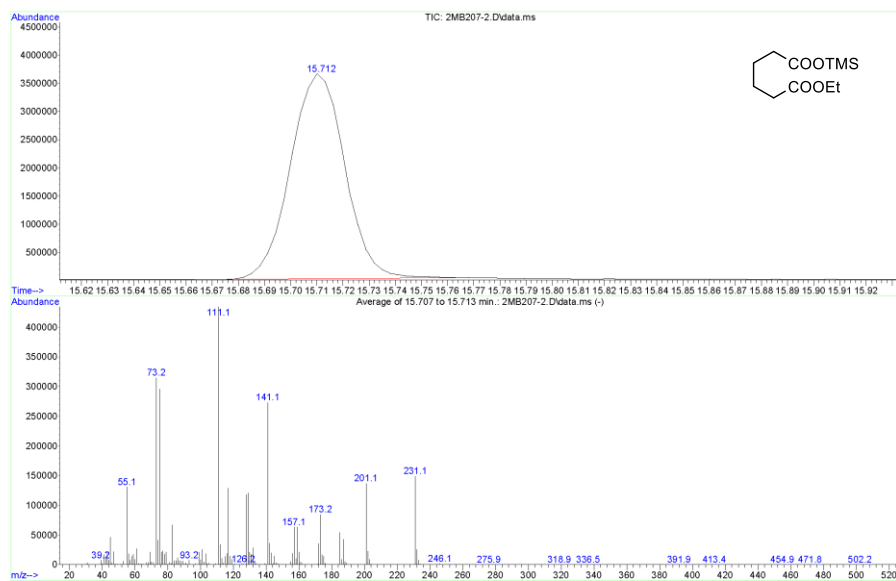
Unknown: Average of 1.897 to 1.903 min.: 2MB207-2.D\data.ms
Compound in Library Factor = 237



Hit 1 : Silane, ethoxytrimethyl-
C₅H₁₄O_{Si}; MF: 933; RMF: 933; Prob 80.6%; CAS: 1825-62-3; Lib: mainlib; ID: 58232.

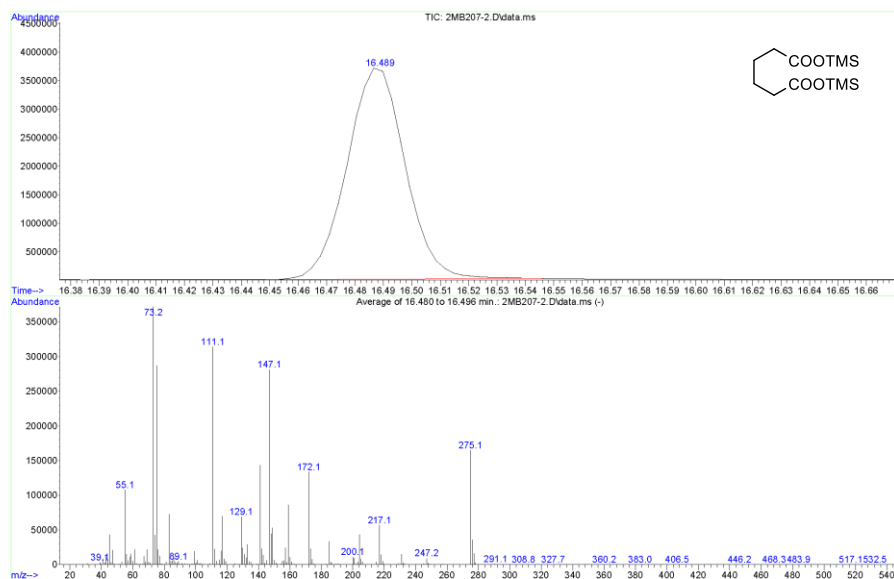


File :C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATRO-RECOPI
L\2MB207-2.D
Operator :
Instrument :
Acquired : 6 Feb 2013 13:41 using AcqMethod MATOMIN
Sample Name: muestra II MOB 207-2
Misc Info :



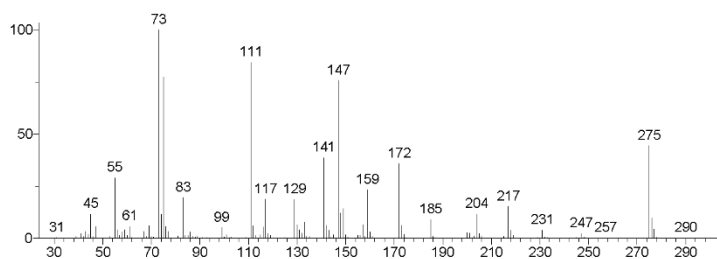
ANEXO. Cromatogramas y espectros

File : C:\Documents and Settings\Administrator\Desktop\MATEO-RECOPI
 L:\2MB207-2.D
 Operator :
 Instrument : Instrumen
 Acquired : 6 Feb 2013 13:41 using AcqMethod MAT0MIN
 Sample Name: muestra 11 MOB 207-2
 Misc Info :

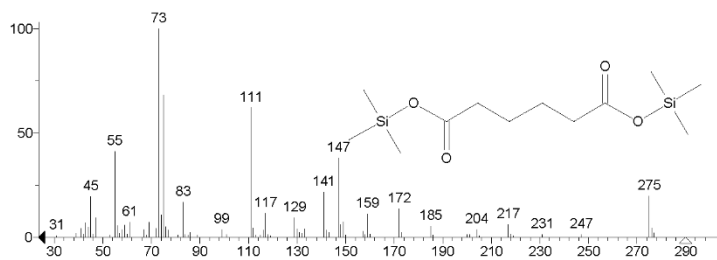


** Search Report Page 1 of 1 **

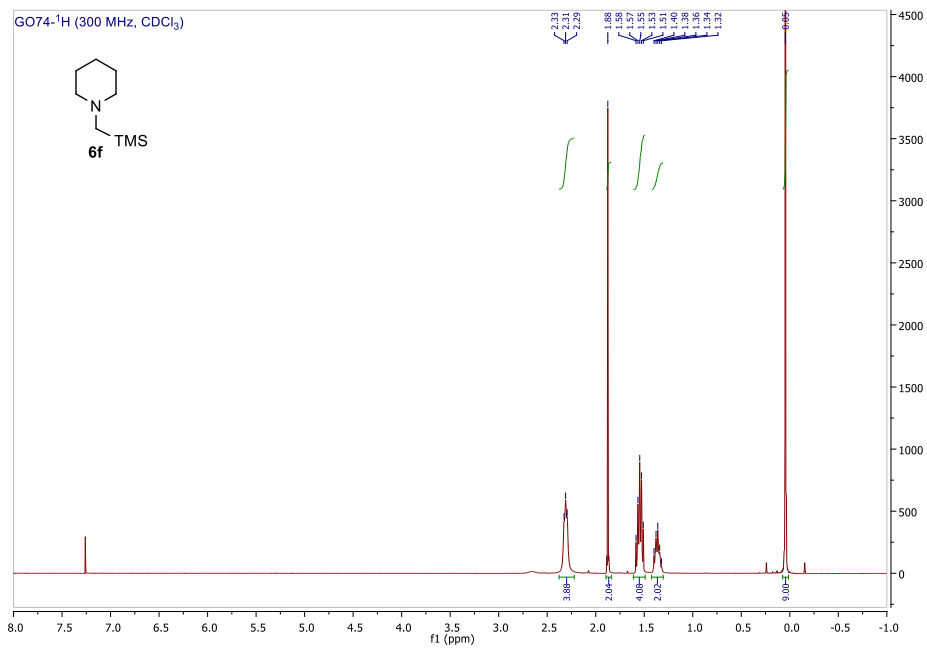
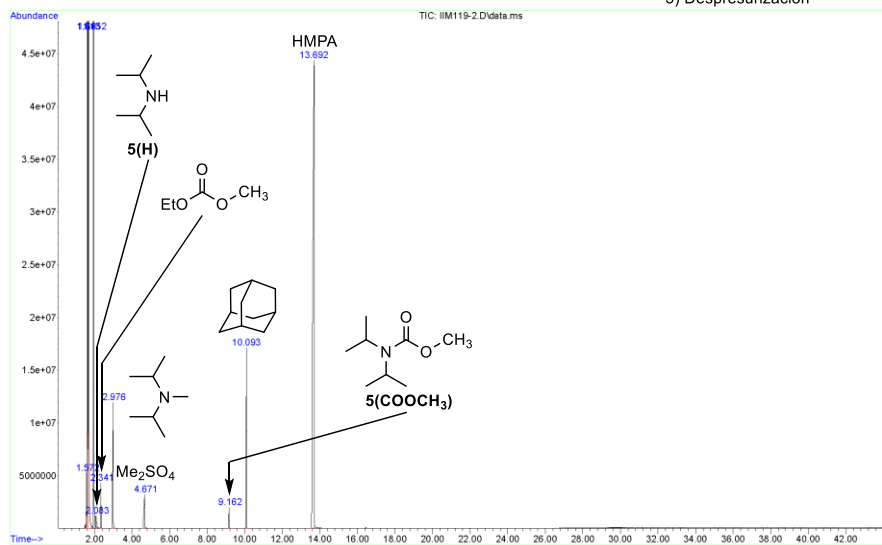
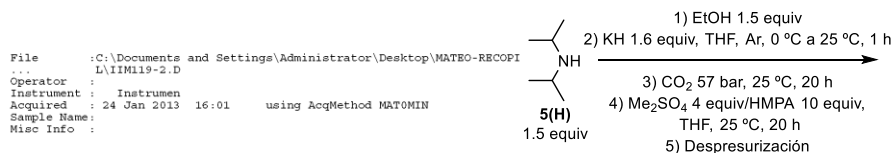
Unknown: Average of 16.480 to 16.496 min.: 2MB207-2.D\data.ms
 Compound in Library Factor = 414



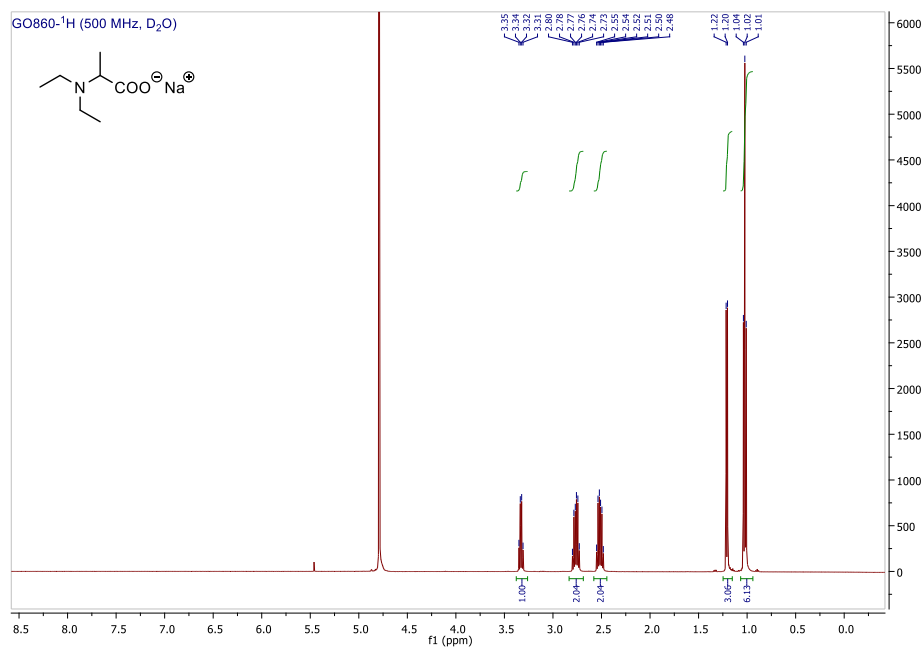
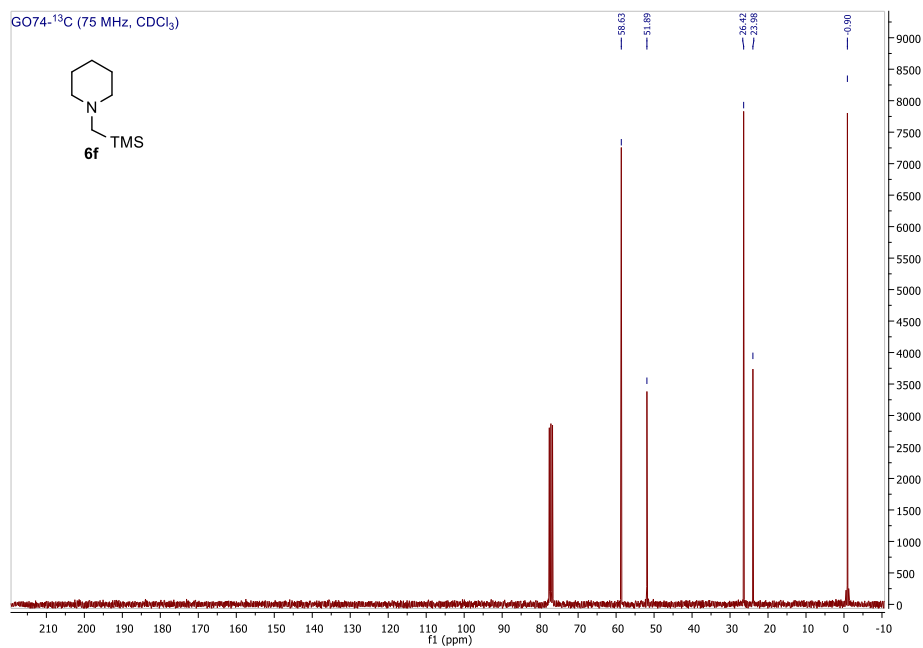
Hit 1 : Hexanedioic acid, bis(trimethylsilyl) ester
 C₁₂H₂₆O₄Si₂; MF: 919; RMF: 941; Prob 94.9%; CAS: 18105-31-2; Lib: mainlib; ID: 32857.



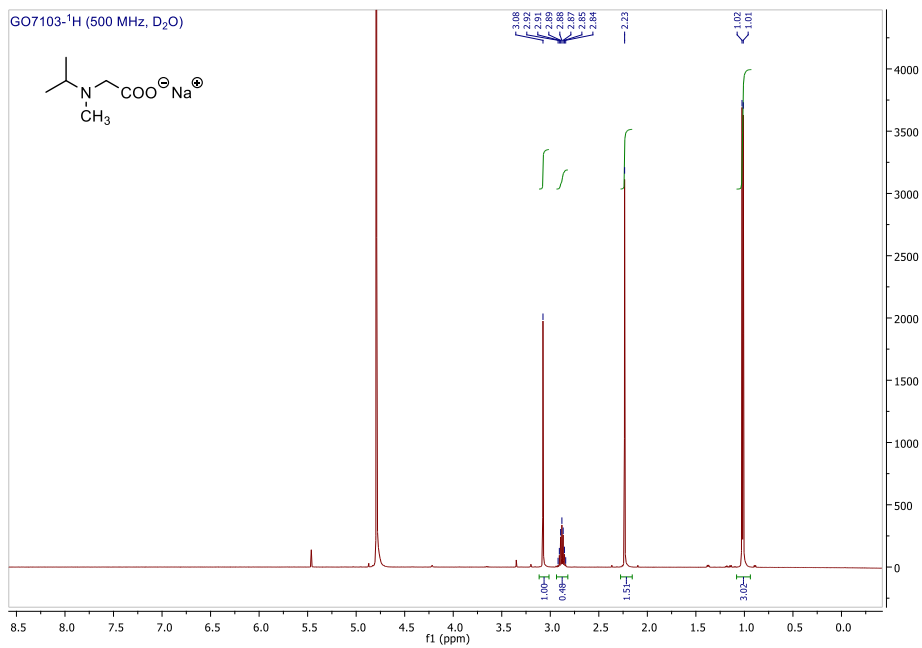
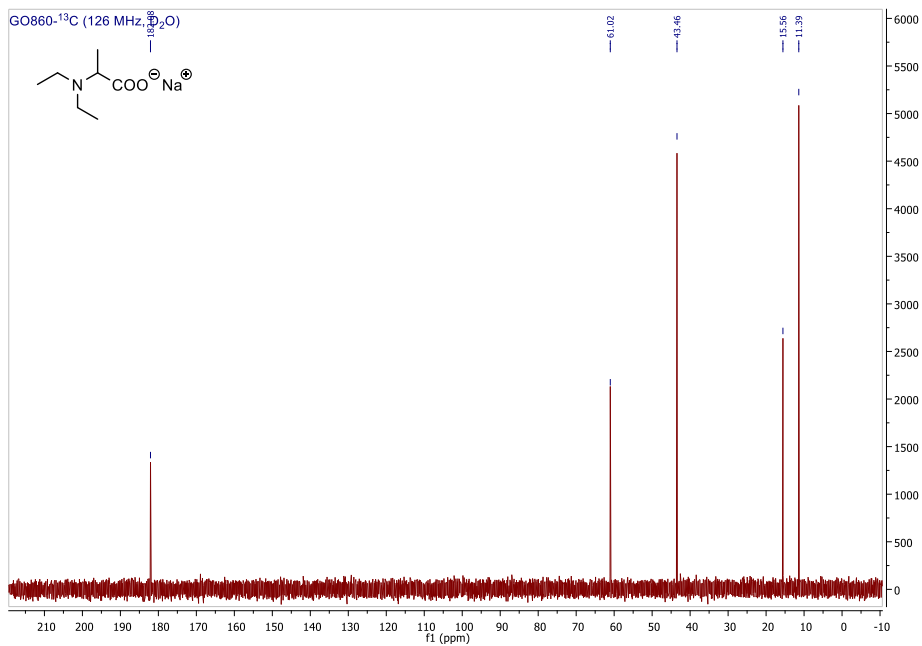
Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis



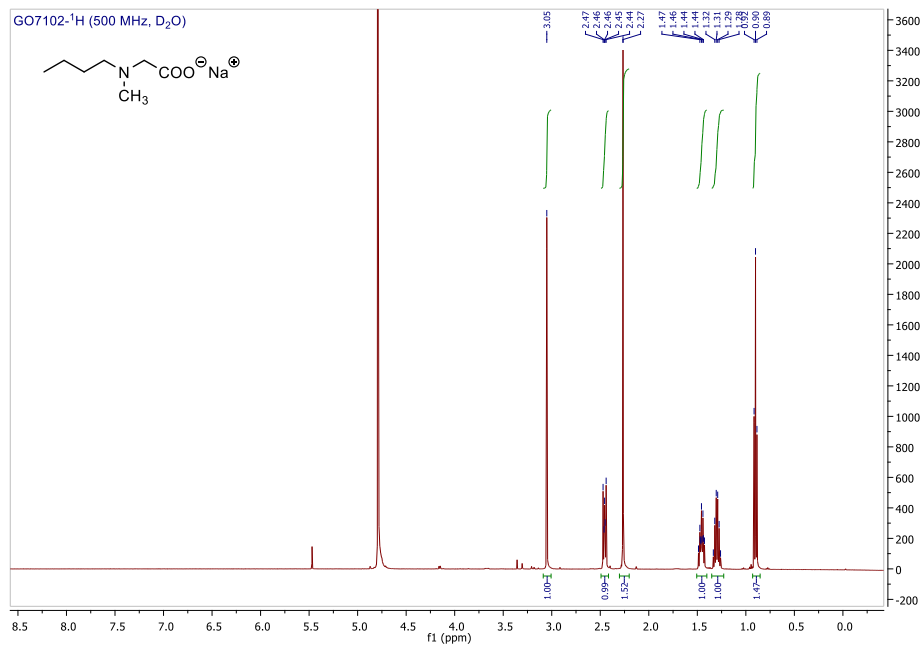
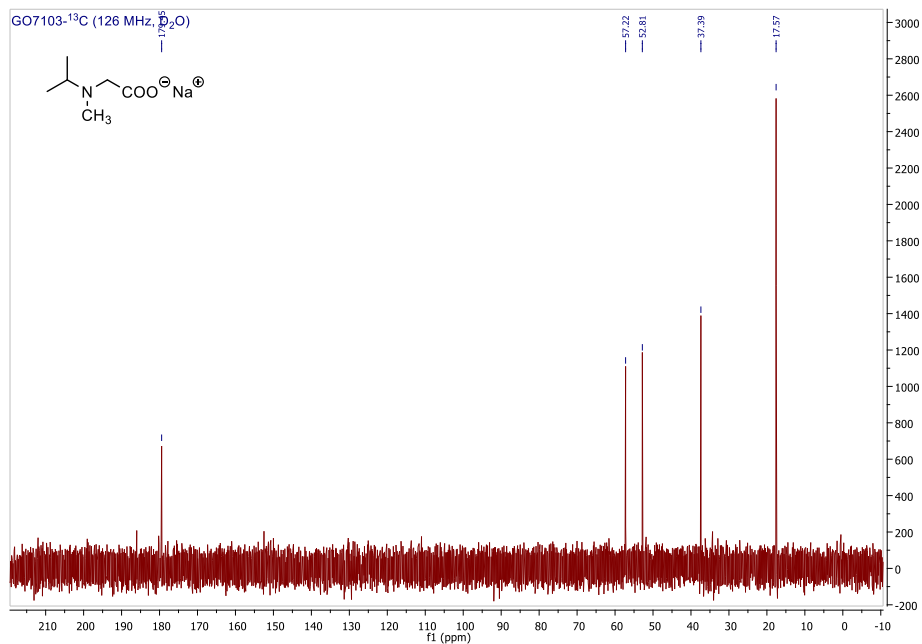
ANEXO. Cromatogramas y espectros

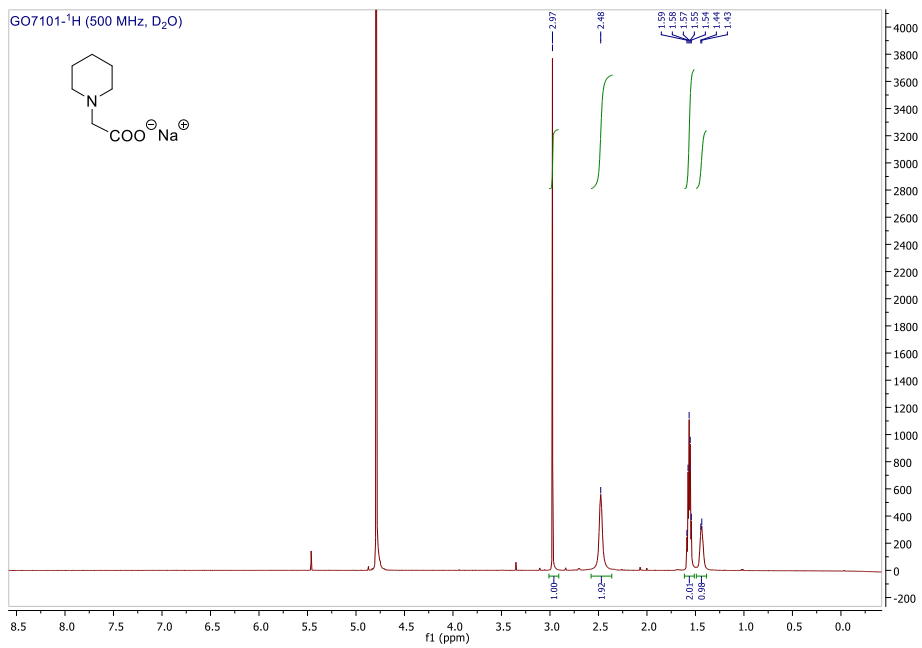
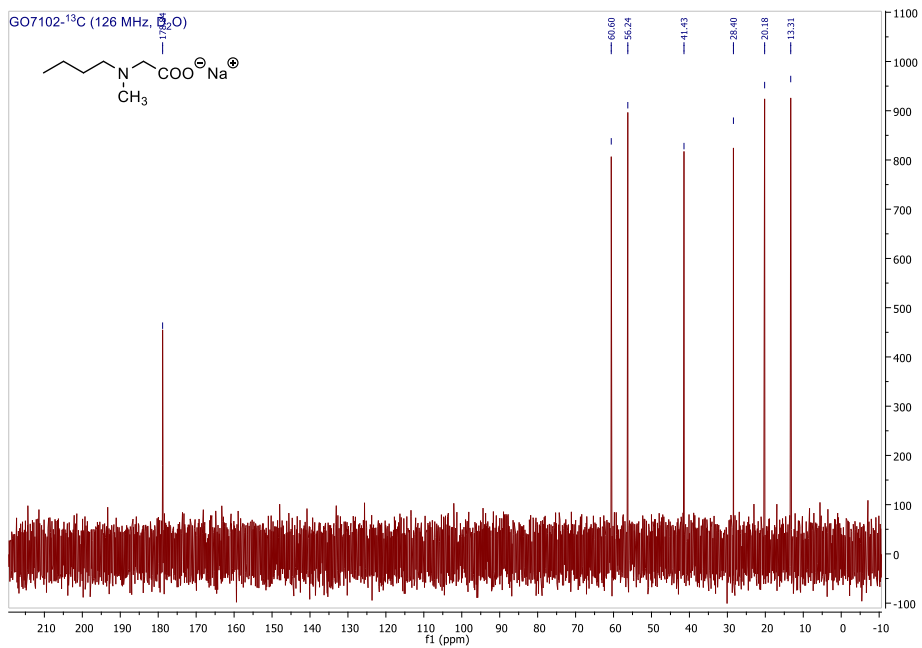


Reacciones de CO₂ con nucleófilos carbonados y nitrogenados: aplicaciones en síntesis

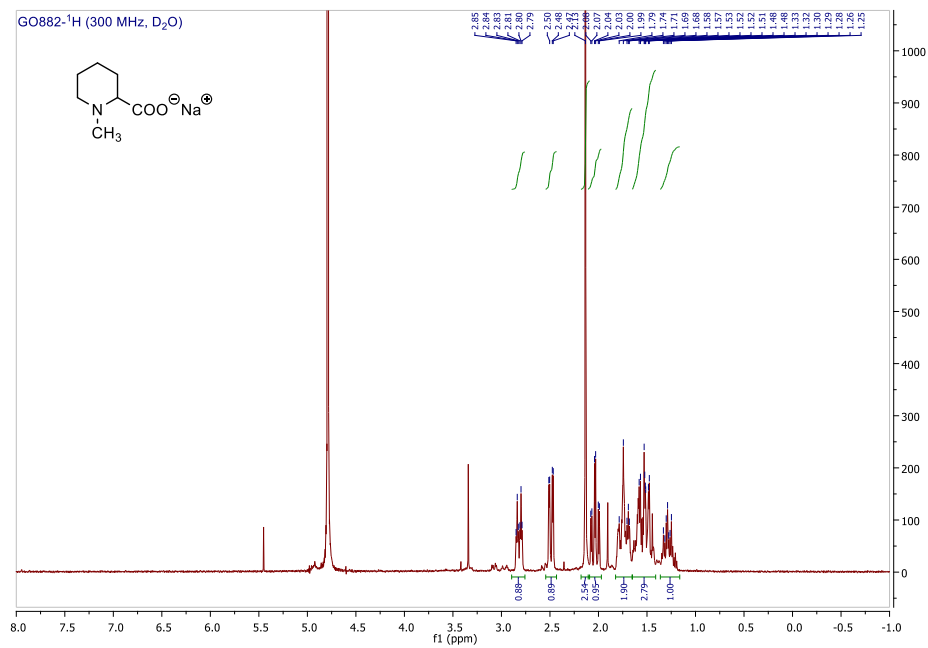
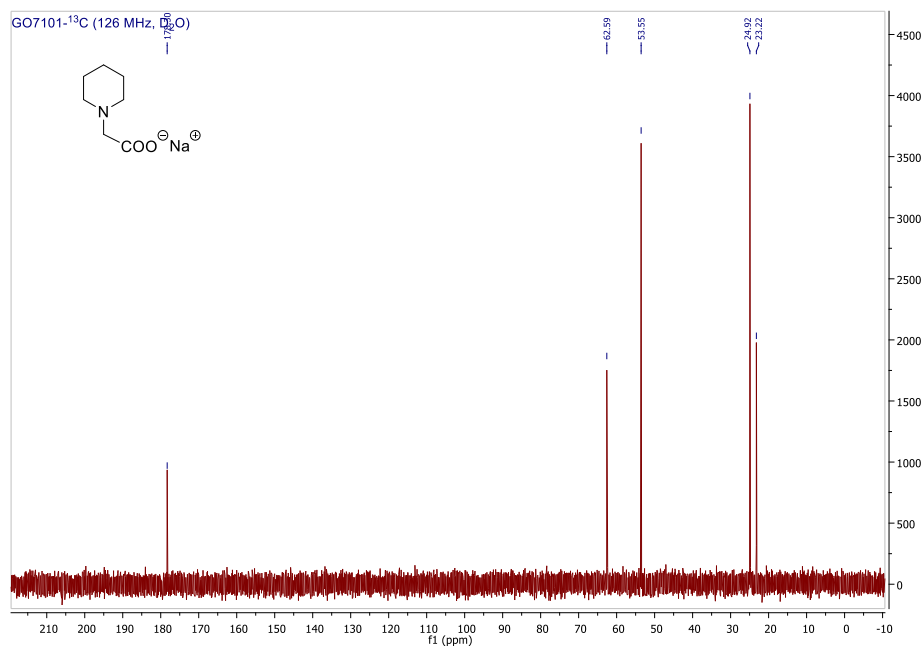


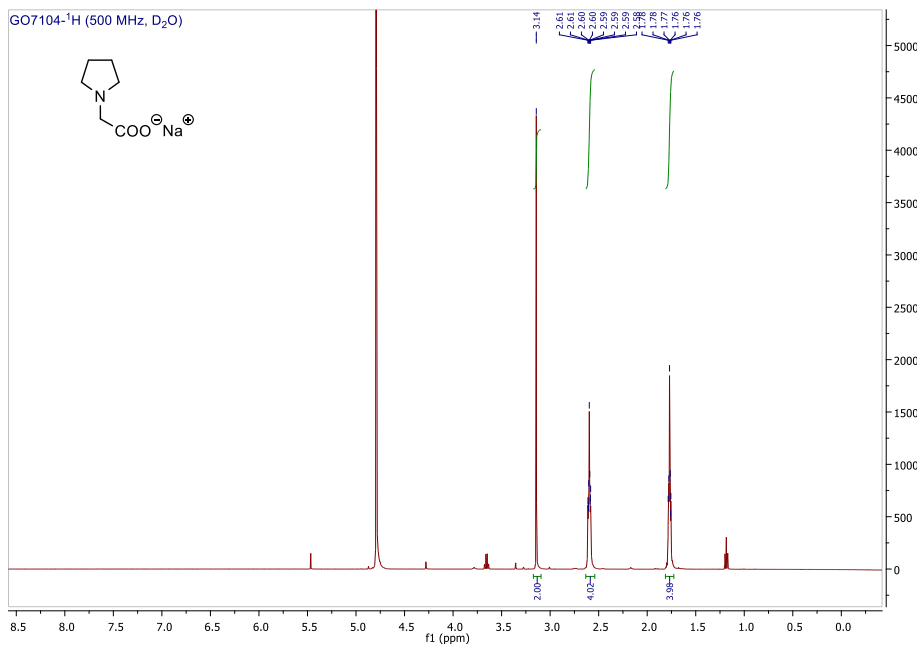
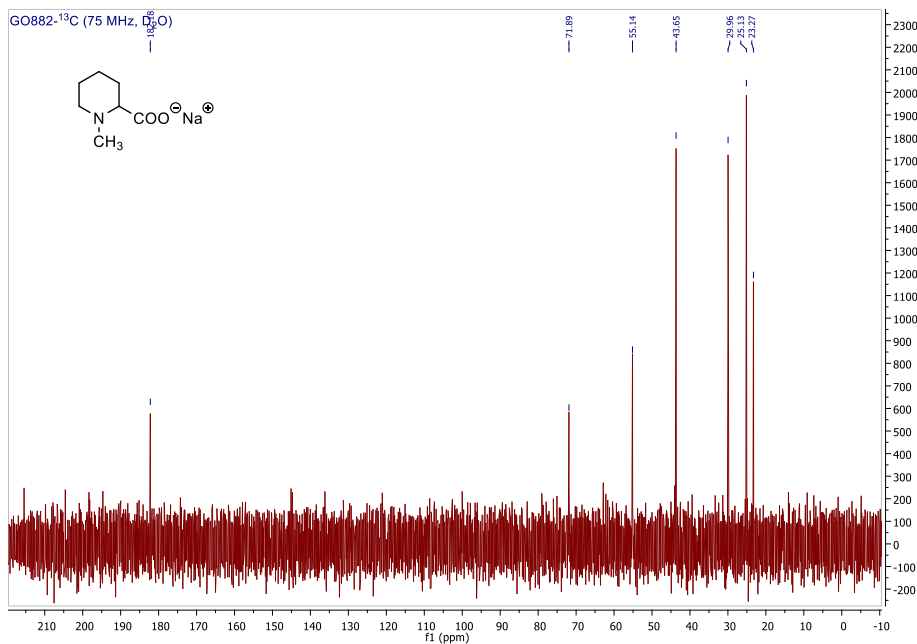
ANEXO. Cromatogramas y espectros





ANEXO. Cromatogramas y espectros





ANEXO. Cromatogramas y espectros

