

46
27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA**

**ESTUDIO QUIMICO DEL DIANION DEL OXIDO DE
LA HIDROXIMETIL DIFENILFOSFINA: UN NUEVO
INDICADOR PARA LA VALORACION DE ALQUIL LITIOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
S I L V I A R U I Z C O R T E S

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



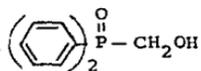
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

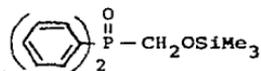
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

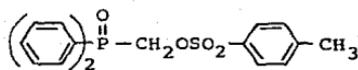
INDICE DE COMPUESTOS



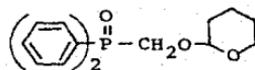
(8)



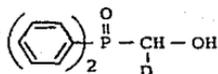
(10)



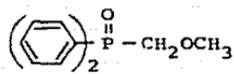
(11)



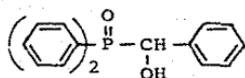
(13)



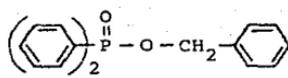
(16)



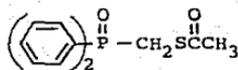
(18)



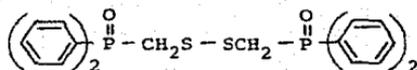
(19)



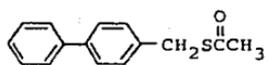
(20)



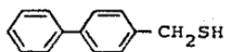
(21)



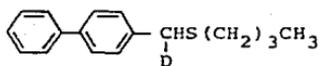
(23)



(26)



(27)



(28)

INDICE

I. INTRODUCCION.....	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	3
A. Alquil litios.....	3
B. Valoración de alquil litios.....	4
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
IV. OBJETIVOS.....	12
V. HIPOTESIS.....	13
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	14
A. Análisis de los productos.....	14
B. Preparación de material y disolventes.....	15
C. Métodos de síntesis.....	16
VII. RESULTADOS Y DISCUSION.....	26
A. Síntesis del óxido de la hidroximetil difenilfosfina y su evaluación como indicador.....	26
B. Estabilidad del dianión del óxido de la hidroximetil difenilfosfina y estudio del monoanión del derivado protegido.....	28
C. Evaluación de otros compuestos que puedan servir como posibles indicadores.....	40
VIII. CONCLUSIONES.....	48
IX. ANEXOS.....	50
X. BIBLIOGRAFIA.....	64

I. INTRODUCCION.

En síntesis orgánica los alquil litios son de gran importancia, ya que con ellos se realiza una gran variedad de reacciones, siendo la formación de carbaniones una de las más importantes. Pero debido a su reactividad estos compuestos se deterioran con el paso del tiempo a través de su reacción con la humedad y el oxígeno del medio ambiente formando hidróxidos y alcóxidos de litio, por lo que la solución contiene tanto base fuerte (alquil litio) como base débil (hidróxido y alcóxido de litio). Por lo tanto es conveniente conocer la concentración de la base fuerte antes de emplearla en reacciones químicas.

A la fecha se han desarrollado varios métodos analíticos, los cuales han sido de gran utilidad para la valoración de alquil litios; entre éstos se encuentran: el método de titulación ácido-base, doble titulación o titulación indirecta, el de yodación, el redox con pentóxido de vanadio y el de valoraciones en donde se utilizan compuestos que presentan propiedades de valorante y al mismo tiempo de indicador.

De los métodos antes mencionados se han encontrado una serie de desventajas a excepción del último, ya que con este se evita una doble titulación y el consumo excesivo de tiempo. Por lo tanto, el interés principal de este trabajo consiste en preparar compuestos que cumplan la función tanto de valorante como de indicador, evaluando principalmente al óxido de la hidroximetil difenilfosfina. Paralelamente se estudiará el dianión obtenido como un posible intermediario en la síntesis de otros compuestos.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

A. Alquil litios

Los alquil litios de fórmula general R-Li en donde R = alquilo o arilo. Estos compuestos poseen propiedades básicas (de acuerdo al concepto de Brönsted) y nucleofílicas (bases de Lewis). Además de poseer propiedades básicas, los alquil litios pueden actuar como donadores de un electrón, en estas reacciones generalmente existe evidencia de la formación de radicales libres.¹ Otras reacciones que se llevan a cabo con los alquil litios son:²

- a) Adición a enlaces múltiples C-C.
- b) Adición a enlaces múltiples C-N.
- c) Adición a enlaces múltiples C-O.
- d) Adición a enlaces múltiples C-S.
- e) Reacciones de alquilación.
- f) Protonación de compuestos organolitados.
- g) Precursores de intermediarios reactivos.

En esta última reacción uno de los intermediarios obtenidos son los carbaniones,³ sustancias cargadas negativamente y en las que la carga reside principalmente sobre un átomo de carbono, estos compuestos son intermediarios sintéticos muy reactivos por lo que una vez preparados deben ser tratados in situ con el sustrato, produciendo un nuevo enlace al carbono que poseía la carga negativa. Los carbaniones

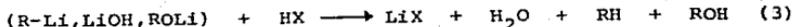
pueden generarse mediante una reacción ácido-base en donde una base sustrae un protón ácido de un carbono, dejando a éste con un par de electrones. Las bases de mayor utilidad son los alquil litios, pero éstas debido a su gran reactividad se deterioran por la acción del oxígeno y la humedad del medio ambiente, obteniéndose alcóxidos e hidróxidos de litio, tal como se muestra en las Ecuaciones 1 y 2:²



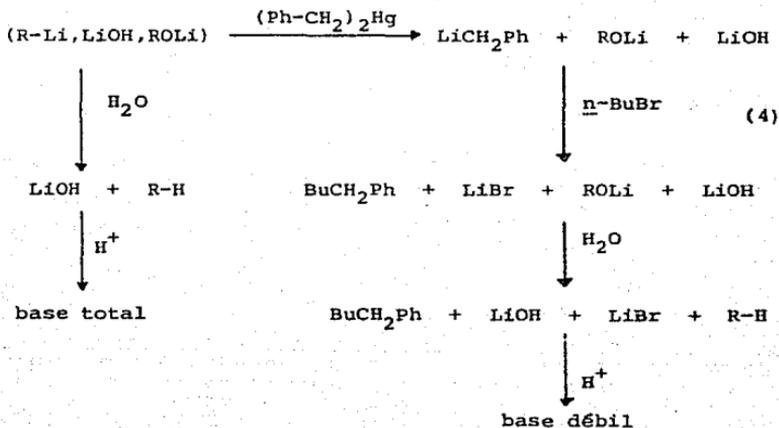
B. Valoración de alquil litios

En base a lo anterior es importante conocer la concentración exacta de estos compuestos antes de su uso. Para esto se han desarrollado varios métodos de valoración.

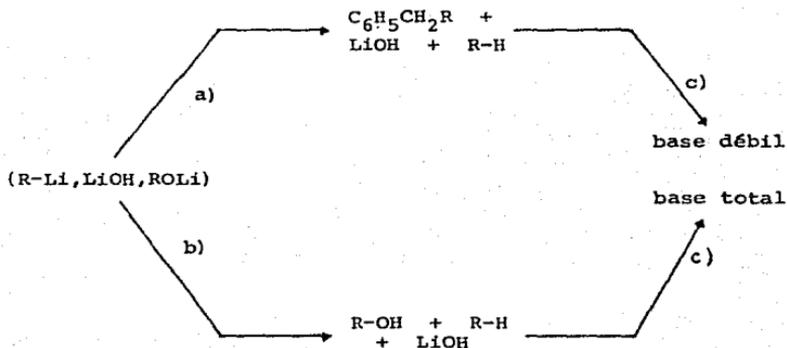
Uno de los primeros métodos utilizados fué el de titulación ácido-base,⁴ el cual resultó de poca aplicación debido a que involucra la cuantificación tanto de la base fuerte (alquil litio) como de la base débil (alcóxido e hidróxido de litio), por lo tanto los valores obtenidos no corresponden a la concentración exacta (Ecuación 3).



Ziegler y colaboradores⁵ corrigen este error realizando una doble titulación: una para titular la cantidad total de base, y otra para la cantidad de hidróxido y alcóxido de litio presentes. La destrucción del organolitio en la segunda titulación se realiza con una mezcla de bromuro de *n*-butilo y dibencilmercurio (Ecuación 4).



Gilman en un estudio posterior⁶ demostró que el cloruro de bencilo es un reactivo más conveniente que la mezcla antes mencionada para destruir el alquil litio. El fundamento del método se muestra en el Esquema 1.



- a) $C_6H_5CH_2Cl, H_2O$
- b) H_2O
- c) Valoración con ácido

$$BASE\ FUERTE = BASE\ TOTAL - BASE\ DEBIL$$

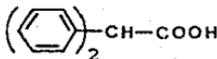
Esquema 1. Método de doble titulación para valoración de alquil litios.

Sin embargo, este método tiene desventajas como son:

- (1) El margen de error es apreciable debido a que la reacción es incompleta entre el alquil litio y el cloruro de bencilo c a que el alcóxido reacciona con este último,^{7,8}
- (2) Los resultados son reproducibles sólo si los reactivos son purificados rigurosamente y si las condiciones experimentales son controladas en extremo.⁸ Como consecuencia este método no es cuantitativo.

Se han desarrollado otros métodos⁹ que incluyen reacciones con yodo¹⁰ o pentóxido de vanadio,¹¹ en los cuales tampoco se ha logrado evitar la existencia de amplios márgenes de error.

Un nuevo método fué ideado por Kofron y Baclawski¹² quienes propusieron utilizar como valorante e indicador a la vez al ácido difenilacético(1).

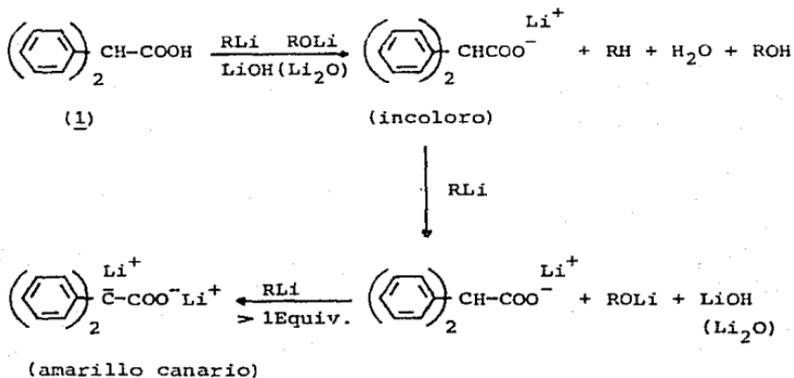


(1)

Este compuesto contiene dos protones ácidos de diferentes valores de pKa, lo que hace posible una compensación interna ya que el protón bencílico no puede ser abstraído

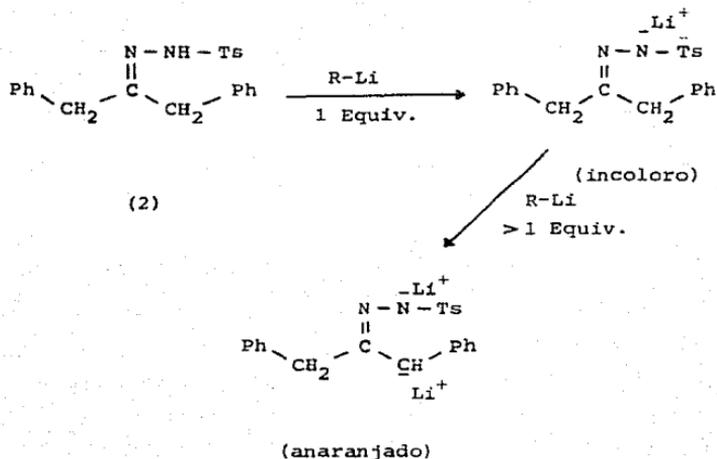
hasta que se regenera completamente la base débil; esto se muestra en el Esquema 2.

En este método se valora la base fuerte sin que la base débil interfiera en la determinación. El dianión de (1) tiene color amarillo canario que es indicativo del punto de equivalencia. De esta manera es posible determinar directamente la concentración de la base fuerte.



Esquema 2. Método de Kofron y Baclawski para valoración de alquil litios.

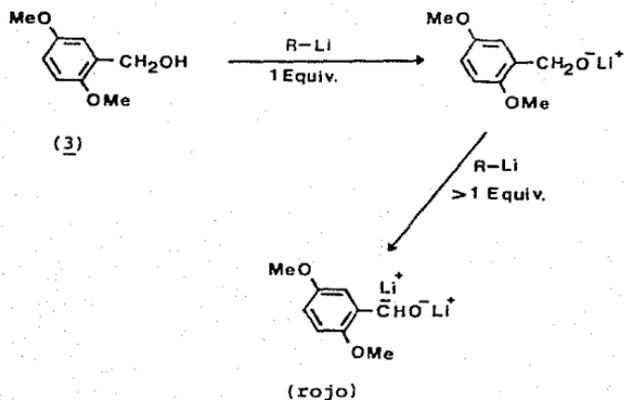
Tiempo después Lipton y Shapiro¹³ afirman que el dianión del compuesto antes mencionado no es suficientemente colorido por lo que ellos proponen a la p-tosilhidrazona de la 1,3-difenilacetona(2), la cual produce un dianión intensamente colorido. Esquema 3.



Esquema 3. Valoración de alquil litios con compuesto (2).

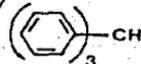
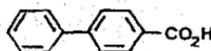
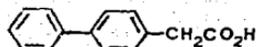
Otro compuesto que resultó de gran interés en la valoración de alquil litios es el alcohol 2,5-dimetoxibencílico (3),¹⁴ el cual es un líquido a temperatura ambiente, siendo limitada su utilidad como indicador. Esquema 4.

En estudios posteriores realizados por Juaristi y colaboradores¹⁵ encontraron que los compuestos: 4-bifenilmetanol (4), ácido 4-bifenilacético (5) y la mezcla 2:1 de ácido 4-bifenilcarboxílico(6) y Trifenilmetano(7) ofrecen una alternativa como indicadores en la valoración de alquil litios,



Esquema 4. Valoración de alquil litios con alcohol 2,5-dimetoxi bencílico.

ya que los dianiones formados presentan una coloración intensa debido a la deslocalización electrónica a través de la parte aromática.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En base a los antecedentes ya descritos, se ha decidido explorar dentro de la Química Orgánica compuestos que sean útiles y fáciles de obtener para emplearlos en la valoración de alquil litios, estudiando para este fin al óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8). Al mismo tiempo se investigarán derivados del compuesto (8) que puedan resultar de gran interés dentro de la investigación científica, utilizando como intermediario al dianión resultante de la hidroximetil difenilfosfina.

IV.OBJETIVOS.

1. Preparar el óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8).
2. Estudiar el comportamiento del óxido de la hidroximetil difenilfosfina como posible indicador en la valoración de alquil litios.
3. Estudiar la estabilidad del dianión del óxido de la hidroximetil difenilfosfina.
 - a) Tanto a temperatura ambiente como a -78°C .
 - b) Variando el tiempo de reacción.
 - c) Calculando el % de incorporación isotópica de deuterio.
4. En caso de que el dianión resulte inestable, se estudiará el monoanión obtenido del derivado protegido, introduciendo diferentes electrófilos al carbonión resultante.
5. Evaluar derivados del óxido de la hidroximetil difenilfosfina y del 4-Bifenilmetanol como posibles indicadores y valorantes.

IV.OBJETIVOS.

1. Preparar el óxido de la hidroximetil difenilfosfina (2).
2. Estudiar el comportamiento del óxido de la hidroximetil difenilfosfina como posible indicador en la valoración de alquil litios.
3. Estudiar la estabilidad del dianión del óxido de la hidroximetil difenilfosfina.
 - a) Tanto a temperatura ambiente como a -78°C .
 - b) Variando el tiempo de reacción.
 - c) Calculando el % de incorporación isotópica de deuterio.
4. En caso de que el dianión resulte inestable, se estudiará el monoanión obtenido del derivado protegido, introduciendo diferentes electrófilos al carbanión resultante.
5. Evaluar derivados del óxido de la hidroximetil difenilfosfina y del 4-Bifenilmetanol como posibles indicadores y valorantes.

V.HIPOTESIS.

Se podrá preparar el óxido de la hidroximetil difenilfosfina de una manera fácil y económica mediante el método de Marmor y Seyferth.¹⁶ Dicho compuesto podrá ser utilizado como indicador en la valoración de alquil litios, ya que presenta una estructura capaz de formar un dianión de coloración intensa por la deslocalización electrónica a través de la parte aromática. A la vez el dianión formado tendrá una estabilidad adecuada para ser utilizado como intermediario en la síntesis de otros compuestos ya que su estructura es similar a la de otros dianiones que sirven como indicadores.

VI. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de RMN de ^1H se determinaron en los espectrómetros Varian EM-360 (60 MHz) y EM-390 (90 MHz) con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl_3) o tetracloruro de carbono como disolventes. Para indicar la multiplicidad de las señales se usan los siguientes símbolos: s, para una señal simple; d, para una señal doble; t, para una señal triple y m, para una señal múltiple. Todos los desplazamientos químicos se reportan en la escala δ (ppm) a campos bajos con respecto al TMS.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Melt-Temp y no están corregidos.

Los espectros de masas se determinaron en el Instituto de Química de la UNAM, en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5985, mediante la introducción directa de la muestra a 70 eV.

Preparación de material y disolventes

El material de vidrio utilizado, así como las barras magnéticas, jeringas, cánulas, etc. fueron previamente lavados y secados en la estufa a 120°C durante aproximadamente 12 horas.

El tetrahidrofurano (THF) se secó con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) por espacio de 12 horas. Después se destiló y se trató con sodio y benzofenona²⁷ (cuando aparece el color azul característico del cetil correspondiente, entonces el THF se considera seco y libre de oxígeno) finalmente se destiló en atmósfera de nitrógeno.

La hexametilfosforamida (HMPA) fué secada con óxido de calcio, agitándose por 12 horas y después destilada a presión reducida, recibiendo sobre malla molecular (4-8 mallas) para evitar la humedad.

La acetona fué agitada por una hora con permanganato de potasio (KMnO_4) y después destilada sobre malla molecular para evitar la humedad.

Métodos de síntesis.

Obtención del óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8).

En un matraz redondo de tres bocas equipado con agitador magnético, refrigerante y embudo de adición, se colocaron 78 ml (0.96 mol) de formaldehído en solución acuosa al 37%, al cual se le añadieron lentamente 78 ml de ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente, y posteriormente se adicionaron 7.5 g (0.034 moles) de clorodifenilfosfina. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas y se concentró a presión reducida. El aceite obtenido se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró obteniéndose un sólido blanco que se recrystalizó de cloruro de metileno:hexano (1:1) dando lugar a 3.62 g (55%) de (8) en forma de cristales blancos con p.f. 135-137 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): δ 4.46 (s, 2H, CH_2), 6.00-6.48 (señal ancha, 1H, OH), 7.30-7.82 (m, 6H, $\text{H}_{m,p}$), 7.82-8.10 (m, 4H, H_o).

Valoración de alquil litios con el compuesto (8) y obtención de su dianión (9).

En un matraz redondo de 25 ml con salida lateral y provisto con agitador magnético, se colocaron 200 mg del compuesto (8) y 20 ml de THF anhidro bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Con una jeringa graduada se adicionó lentamente

la solución de alquil litio hasta la aparición de un color anaranjado. La cantidad consumida contiene un equivalente de alquil litio y al realizar los cálculos se obtuvo la concentración exacta. El dianión se formó cuando se agregó un segundo equivalente.

Fórmula para calcular la concentración del alquil litio.

$$m = \frac{(A)}{(B) (C)} \times 1000$$

M = Molaridad del alquil litio.
A = Peso del indicador.
B = Peso Molecular del indicador.
C = Volumen consumido del alquil litio.

Nota: cada determinación se realizó por triplicado.

Obtención del óxido de la trimetilsiloximetil difenilfos
fina (10).

En un matraz redondo de 25 ml se colocaron 0.3 g (0.006 moles) de sulfuro de litio en 7 ml de acetonitrilo recién destilado bajo atmósfera inerte de nitrógeno, 1.6 ml (0.0128 moles) de clorotrimetilsilano, y se agitó durante 20 minutos. A la mezcla resultante se le adicionó una solución de 1.2 g (0.005 moles) del compuesto (9) en 10 ml de acetonitrilo; la agitación se continuó hasta que la reacción fue completa (durante este tiempo el color de la solución cambió de incoloro a verde; el avance de la reacción se siguió por

cromatografía en capa fina a intervalos regulares de tiempo). La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de éter, se lavó con agua y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, obteniéndose una mezcla del producto esperado y de materia prima. La materia prima se eliminó por cristalización y finalmente se obtuvo 0.9 g (57%) de un líquido incoloro que se identificó mediante resonancia magnética nuclear de protones como el compuesto (10).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 90 MHz): δ -0.835 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.33 (d, $J=6.6$ Hz, CH_2), 7.39-7.67 (m, 6H, H_m - H_p), 7.70-7.93 (m, 4H, H_o).

Obtención del p-toluensulfonato del óxido de la metil-difenilfosfina (11).

En un matraz redondo de 250 ml equipado con agitador magnético y embudo de adición se colocaron 5 g (0.0125 moles) del compuesto (8), 4.93 g (0.0258 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 100 ml de acetona recién destilada. El matraz se sumergió en un baño de hielo y se adiciono 4.31 g (0.107 moles) de hidróxido de sodio disuelto en 22 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se retiró el baño y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La fase orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se juntaron las partes orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y

se concentró, obteniéndose un precipitado blanco el cual se recristalizó de hexano:acetato de etilo (1:1) dando lugar a 7.052 (85%) de cristales blancos con p.f. de 128-130°C el cual se identificó como el compuesto (11).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): δ 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.70 (d, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 7.25-8.15 (m, 14H, H_{arom}).

Obtención del óxido de la tetrahidropiranyl hidroximetil-difenilfosfina (13).

En un matraz redondo de 50 ml se colocaron 1 g (0.004 moles) del compuesto (8), 0.4325 ml (0.005 moles) de dihidropirano recién destilado y 20 ml de cloruro de metileno seco. El matraz se sumergió en un baño de hielo, se adicionó ácido p-toluensulfónico en cantidades catalíticas y se agitó durante 10 minutos. El baño se retiró y se siguió agitando a temperatura ambiente durante dos horas, posteriormente se calentó a reflujo por 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con éter de petróleo, los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, con solución de bicarbonato de sodio, con agua destilada y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente obteniéndose en forma cuantitativa un líquido aceitoso incoloro que se identificó como el compuesto (13).

RMN de ^1H (CCl_4 , 90 MHz): δ 1.68 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.55 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.27 (dd, $J_{\text{H/P}}=8.7$ Hz,

$J_{gem}=12.9$ Hz), 4.55 (dd, $J_{H/F}=8.7$ Hz, $J_{gem}=12.9$ Hz), 4.65 (s, 1H, O-CH-O), 7.35-7.67 (m, 6H, $H_{m,p}$), 7.75-8.09 (m, 4H, H_Q).

Obtención del óxido de la metoximetil difenilfosfina (18).

En un matraz redondo de 50 ml con salida lateral, provisto con agitador magnético, se colocaron 0.5 g (0.0215 moles) del compuesto (8) en 50 ml de THF anhidro bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño a -70°C y se añadió gota a gota 1.1 equivalentes de $n\text{-BuLi}$; la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la solución resultante se le burbujó dióxido de carbono (CO_2) seco durante un minuto. Transcurrido este tiempo el baño se retiró y el burbujeo de CO_2 se continuó 15 minutos más a temperatura ambiente. Posteriormente el disolvente se eliminó bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto (14), que se disolvió en THF anhidro bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño a -70°C y se adicionó gota a gota 1.1 equivalentes de $t\text{-BuLi}$, la mezcla se agitó durante 30 minutos obteniéndose el dianión (15), que se trató con 1.1 equivalentes de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se neutralizó con una solución de ácido clorhídrico 2 N. Se extrajo con cloruro de metileno, los extractos se lavaron con agua, se secaron con

sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. El material resultante se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:metanol (95:5) obteniéndose 224 mg (42%) de un sólido blanco con p.f. de 98-100°C que se identificó como el compuesto (18).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.45 (s, 3H, CH_3), 4.22 (d, J=6 Hz, 2H, CH_2), 7.31-7.65 (m, 6H, $\text{H}_{\text{p,m}}$) 7.67-8.05 (m, 4H, H_{O}).

Obtención del óxido de la hidroxibencil difenilfosfina (19).

En un matraz redondo de 50 ml con salida lateral y agitador magnético se colocaron 0.4457 g (0.0038 moles) de benzaldehído y 15.3 ml de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla se agitó durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se añadieron 1.68 g (0.0158 moles) de clorodifenilfosfina, la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La solución resultante se vertió en 60 ml de agua fría, y los cristales formados se filtraron y recrystalizaron en metanol, obteniéndose 1.721 g (86%) de cristales blancos con p.f. 180-183°C, material que se identificó como el compuesto (19).

RMN de ^1H (CD_3OD , 90 MHz): δ 4.75 (s, 1H, $-\text{OH}$), 5.71(d, 1H, J=7.8 Hz, $-\text{CH}-$), 7.27 (s, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 7.40-7.69 (m, 6H, $2\text{H}_{\text{m,p}}$), 7.70-8.08 (m, 4H, H_{O}).

Obtención del bencil difenilfosfinato (20)

En un matraz redondo de 25 ml con salida lateral y provisto con agitador magnético, se colocaron 500 mg (0.0016 mol) del compuesto (19) y 30 ml de dimetilsulfóxido bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Con una jeringa graduada se adicionaron 2.2 equivalentes de n -BuLi, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadieron 1.1 equivalentes de óxido de deuterio, se agitó 30 minutos más. El dimetilsulfóxido se eliminó por medio de destilación, el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua destilada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, obteniéndose 50 mg (10%) de cristales blancos con p.f. de 75-77°C, los cuales se identificaron como el compuesto (20).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz): δ 5.13 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.43 (s, 5H, $-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.50-7.68 (m, 6H, $\text{H}_{\text{m,p}}$), 7.73-8.15 (m, 4H, H_o).

MASAS m/e: 308 (M^+), 202 (M^+-106).

Obtención del óxido del tioacetatometil difenilfosfina (21).

En un matraz redondo de 100 ml se colocaron 1.3 g (0.0114 moles) de tioacetato de potasio, 30 ml de HMPA y 3 g (0.0096 moles) del tosilato (11). La mezcla se calentó a reflujo durante 3.5 horas, se enfrió a 0°C, se vertió en 50 ml de agua destilada, y posteriormente se extrajo con

cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el material resultante se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:metanol (9:1), obteniéndose 1.598 g (50%) de un sólido ligeramente amarillo con p.f. de 100-101⁰C que se identificó como el compuesto (21).

RMN de ¹H (CDCl₃, 60 MHz): δ 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.80 (d, J=8.2 Hz, 2H, CH₂), 7.45-7.85 (m, 6H, H_{m,p}), 7.86-8.15 (m, 4H, H_o).

MASAS m/e: 290 (M⁺), 275 (M⁺-15), 247 (M⁺-43), 215 (M⁺-75), 201 (M⁺-89).

Obtención del disulfuro del óxido de la bis, metilendifenilfosfina (23)

En un matraz redondo de 25 ml se colocaron 0.656 g (0.0022 moles) del tioacetato (21) en 10 ml de metanol anhidro, la mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió gota a gota una solución de 0.148 g (0.0025 moles) de etilendiamina en 5 ml de metanol, terminada la adición se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. Se obtuvieron 0.21 g (18%) de cristales amarillos con p.f. 183-186⁰C, los cuales se identificaron como el compuesto (23).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.82 (d, $J=6.6$ Hz, 4H, $\text{H}_2\text{C}-\text{SS}-\text{CH}_2$), 7.40-7.67 (m, 12H, $\text{H}_{\text{m,p}}$), 7.70-8.02 (m, 8H, H_{O}).
MASAS m/e: 494 (M^+), 201 (M^+-293).

Obtención del tioacetato del 4-bifenilmetanol (26)

En un matraz de tres bocas equipado con agitador magnético y refrigerante se colocaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno 1 g (0.05 moles) de 4-bifenilmetanol y 0.144 g (0.006 moles) de hidruro de sodio en 20 ml de éter anhidro. La mezcla se calentó a reflujo por 12 horas, la suspensión formada se enfrió a -20°C y se le añadió una solución de 1.042 g (0.005 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 20 ml de éter. El matraz se sumergió en un baño a -10°C y se agitó durante 2 horas, se retiró el baño y se agitó nuevamente una hora a temperatura ambiente; transcurrido este tiempo se filtró bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El filtrado se colocó en un baño de hielo seco obteniéndose unos cristales blancos, el éter se eliminó en equipo de alto vacío. A estos cristales se les añadió una solución de 0.482 g (0.0042 mol) de tioacetato de potasio en 25 ml de etanol absoluto, la mezcla se calentó a reflujo durante 3.5 horas, se enfrió, se añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron, el material resultante se purificó por cromatografía en columna rápida utilizando como eluyente

acetato de etilo:hexano (1:1) obteniéndose 160 mg (12.21%) de un sólido amarillento con p.f. 70-72⁰C el cual se identificó como el compuesto (26).

RMN de ¹H (CCl₄, 60 MHz): δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.15 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.70 (m, 9H, H_{arom})

MASAS m/e: 242 (M⁺), 227 (M⁺-15), 199 (M⁺-43), 167 (M⁺-75), 153 (M⁺-89).

Obtención del 4-bifenilmetanotiol (27)

En un matraz redondo de 25 ml se colocaron 0.38 g (0.0016 moles) del compuesto (26) en 7 ml de metanol absoluto, la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió una solución de 0.1041 g (0.0017 moles) de etilendiamina en 3 ml de metanol. La mezcla se agitó durante 24 horas; posteriormente la solución resultante se vertió sobre 10 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó obteniéndose 231 mg (74%) de un sólido amarillo con p.f. 174-176⁰C que se identificó como el compuesto (27).

RMN de ¹H (CDCl₃, 90 MHz): δ 1.56 (s, 1H, SH), 3.69 (s, 2H, CH₂), 7.20-7.75 (m, 9H, H_{arom}).

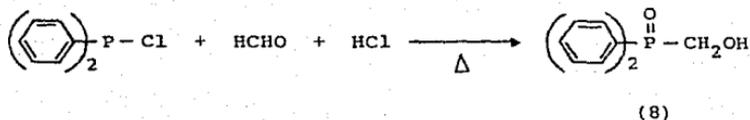
MASAS m/e: 199 (M⁺), 198 (M⁺-1), 166 (M⁺-33), 152 (M⁺-47).

VII. RESULTADOS Y DISCUSION.

A. Síntesis del óxido de la hidroximetil difenilfosfina y su evaluación como indicador

Como se mencionó anteriormente, nuestro interés radica en preparar y evaluar compuestos que puedan dar un punto de vire apreciable en la valoración de alquil litios; entre estos compuestos se escogieron aquellos que contienen fósforo, pues se pensó que la presencia de este átomo podría aumentar la intensidad del color del dianión formado durante la valoración.

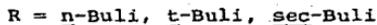
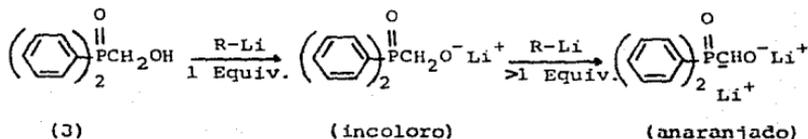
Así, el óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8) se preparó a partir de la clorodifenilfosfina, formaldehído en solución y ácido clorhídrico concentrado, según el método de Marmor y Seyferth.¹⁶ Esquema 5.



Esquema 5. Obtención del óxido de la hidroximetil difenilfosfina.

Existen otros métodos de preparación como son los de Trippett¹⁷ y Hellman,¹⁸ los cuales involucran reactivos más caros y condiciones más drásticas. Pero pretendiendo que la ruta de síntesis sea fácil y económica se optó por utilizar el método descrito por Marmor y Seyferth.¹⁶

Así, una vez obtenido y caracterizado el compuesto (g), se prosiguió a la evaluación como indicador en la valoración de alquil litios (Esquema 6), siguiendo los principios ya descritos para el empleo del ácido difenil acético (1).¹²



Esquema 6. Uso del compuesto (g) como indicador en la valoración de alquil litios.

Durante la valoración se observó que en el punto de equivalencia mostró un color anaranjado, siendo pequeño el margen de error encontrado en las diez determinaciones rea-

lizadas, las cuales se muestran en la Tabla 1. Cabe mencionar que se tomaron como referencia otros indicadores ya establecidos¹⁵ como el 4-bifenilmetanol y el ácido 4-bifenilacético.

Alquil litio	<u>n</u> -BuLi	<u>t</u> -BuLi	<u>sec</u> -BuLi
Molaridad	1.48 ± 0.05	1.08 ± 0.06	1.06 ± 0.01
* Referencia	1.46 ± 0.04	1.07 ± 0.02	1.07 ± 0.01
N	10	10	10

* 4-bifenilmetanol , N= Número de determinaciones.

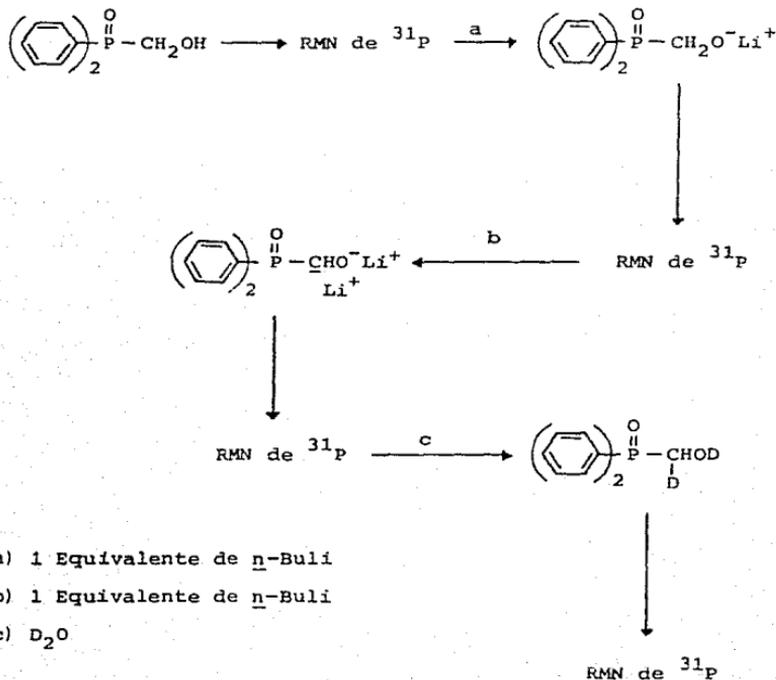
Tabla 1. Resultados de las determinaciones de concentración de alquil litios con el compuesto (8).

Como se puede observar en los resultados, los valores de concentración tanto de la referencia como del compuesto en estudio son semejantes, dentro del margen de error, y por lo tanto el óxido de la hidroximetil difenilfosfina puede ser contemplado como un nuevo indicador en la valoración de alquil litios.

B. Estabilidad del dianión del óxido de la hidroximetil difenilfosfina

Confirmada la utilidad del compuesto(8) como indicador en la valoración de soluciones de alquil litio, se procedió a estudiar la estabilidad del dianión(9), formado durante la titulación.

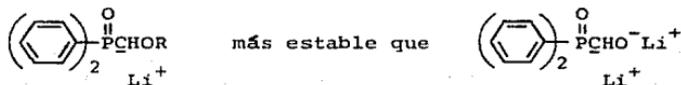
disminuida a esta temperatura. Para obtener información adicional se siguió el curso de la reacción a temperatura ambiente mediante espectros de RMN ^{31}P . Esquema 8.



Esquema 8. Obtención de espectros de RMN de ^{31}P durante la formación del dianión de (8).

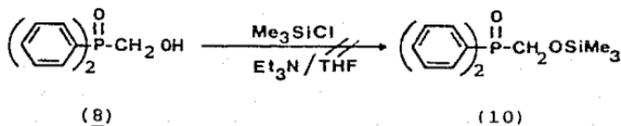
El espectro de ^{31}P del compuesto (8) muestra una sola señal a 25.97 ppm; al añadir un equivalente de $n\text{-BuLi}$ se observa el desplazamiento de la señal a 35.07 ppm; un segundo equivalente de $n\text{-BuLi}$ desplaza la señal a 53.36 ppm, la cual no corresponde al dianión, sino algún compuesto derivado de este que no se logró caracterizar. Finalmente, al añadir D_2O se observó una señal en RMN de ^{31}P en 39.62 ppm, pero en RMN de ^1H no se observaron ni compuesto deuterado ni materia prima (8), sino un compuesto diferente que tampoco se logró identificar.

En base a lo anterior se decidió proteger al grupo hidroxilo del compuesto (8) esperando incrementar la estabilidad y por lo tanto la incorporación de deuterio en el metileno adyacente al fosforilo.



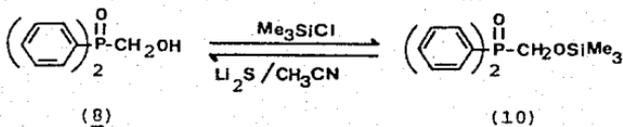
El primer método de protección que se intentó fue con el cloruro de trimetilsilano¹⁹ para obtener el óxido de la trimetilsiloximetil difenilfosfina(10). La preparación del compuesto(10) se intentó mediante la agitación a temperatura ambiente de (8), trietilamina y clorotrimetilsilano en THF anhidro Esquema 9.

En este primer intento no se tuvo éxito ya que la reacción no procedió, recuperándose la materia prima. Al observar esto se decidió introducir al grupo trimetilsilil siguiendo el procedimiento de Olah²⁰ que utiliza una base más fuerte.



Esquema 9. Protección de (8) con cloruro de trimetilsilano.

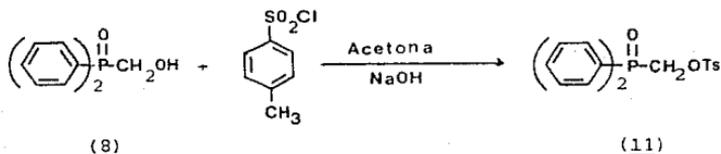
De esta manera se hizo reaccionar al compuesto (8), cloro-trimetilsilano, y sulfuro de litio en acetonitrilo anhidro. Esquema 10.



Esquema 10. Protección de (8) con cloruro de trimetilsilano.

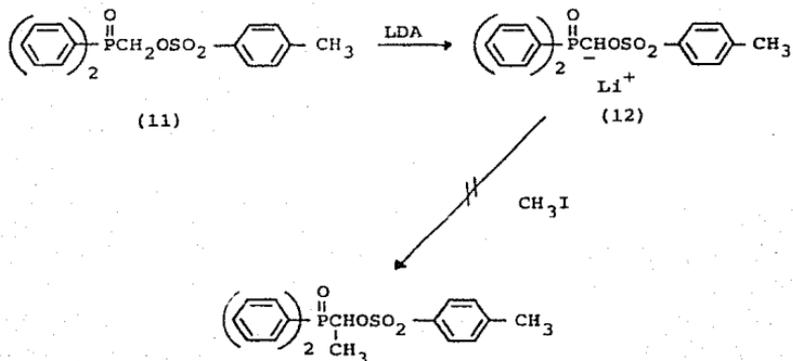
Nuevamente los resultados no fueron satisfactorios debido a que aunque por RMN ^1H se observó la formación del producto (10), éste resultó inestable ya que se convirtió en materia prima aún a baja temperatura; debido a esto se decidió utilizar otro grupo protector.

El grupo protector seleccionado fué el tosilo,²¹ para obtener el p-toluensulfonato del óxido de la metil difenilfosfina(11). Esta preparación consistió en la agitación del compuesto(8), cloruro de p-toluensulfonilo y una solución de hidróxido de sodio en acetona, obteniéndose un rendimiento del 85% de producto. Esquema 11.



Esquema 11. Obtención del compuesto (11).

Una vez obtenido el compuesto(11) se procedió a formar el anión del mismo de la manera siguiente: a una solución de diisopropilamido de litio se le añadió una solución del compuesto (11) en THF anhidro; una vez formado el anión se le adicionó yoduro de metilo. Esquema 12.

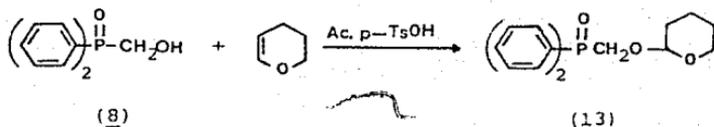


Esquema 12. Carbanión de (11) más yoduro de metilo como electrófilo.

Una prueba de la formación del anión fué la aparición de un color rojo-naranja; sin embargo, la metilación no se llevó a cabo, posiblemente debido al gran impedimento estérico que presenta el carbanión(12). Como el metilo es un grupo pequeño se descartó la posibilidad de utilizar otros electrófilos más voluminosos. La alternativa a seguir fué utilizar otro grupo protector.

El siguiente grupo protector con el que se trabajó fué el dihidropirano²² para intentar obtener el éter del óxido de la tetrahidropiranihidroximetil difenilfosfina(13);

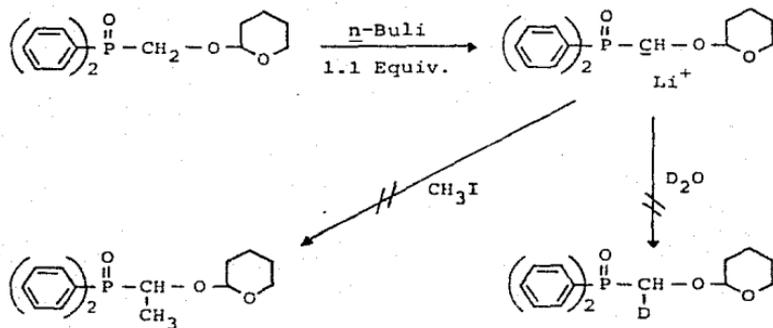
lo cual se logró al hacer reaccionar el compuesto(8) con dihidropirano y ácido p-toluensulfónico en cloruro de metileno anhidro, la reacción procedió en forma cuantitativa. Esquema 13.



Esquema 13. Protección de (8) con dihidropirano.

Posteriormente, a una solución del compuesto(13) en THF anhidro se le adicionó un equivalente de n-BuLi, obteniéndose el anión, que fué detectable debido al desarrollo de una coloración café-rojiza. A este anión se le adicionó yoduro de metilo y por RMN ^1H no se observó metilación, ni deuteración cuando en lugar del yoduro se trató con agua deuterada. En ambos casos se recuperó la materia prima, indicando que tampoco se llevó a cabo la reacción, lo cual se atribuye al impedimento estérico que presenta el carbanión. Esquema 14.

Por último se intentó proteger al hidroxilo con dióxido de carbono según el método de Katritzky²³ el cual consistió

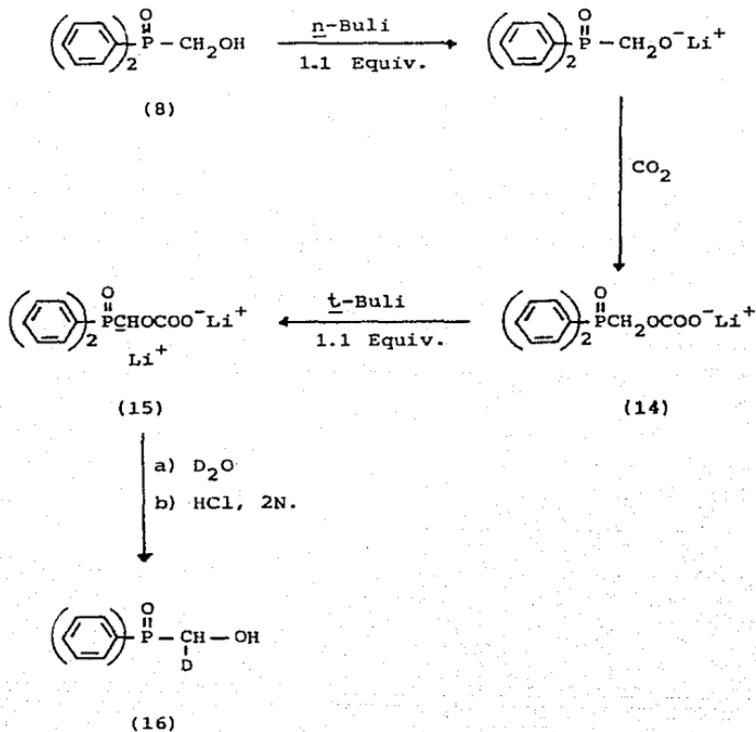


Esquema 14. Compuesto (13) más agua deuterada y yoduro de metilo como electrófilos.

en la formación del carbonato y posteriormente la formación del carbanión. Primeramente al compuesto (8) disuelto en THF y HMPA anhidros se le añadió un equivalente de *n*-BuLi para formar el anión al que se le burbujeó dióxido de carbono; una vez formado el carbonato (14) se le añadió un equivalente de *t*-BuLi obteniendo así el carbanión (15) al cual se le trató con agua deuterada y finalmente con ácido clorhídrico 2N para lograr la desprotección y obtener así el compuesto (16) Esquema 15.

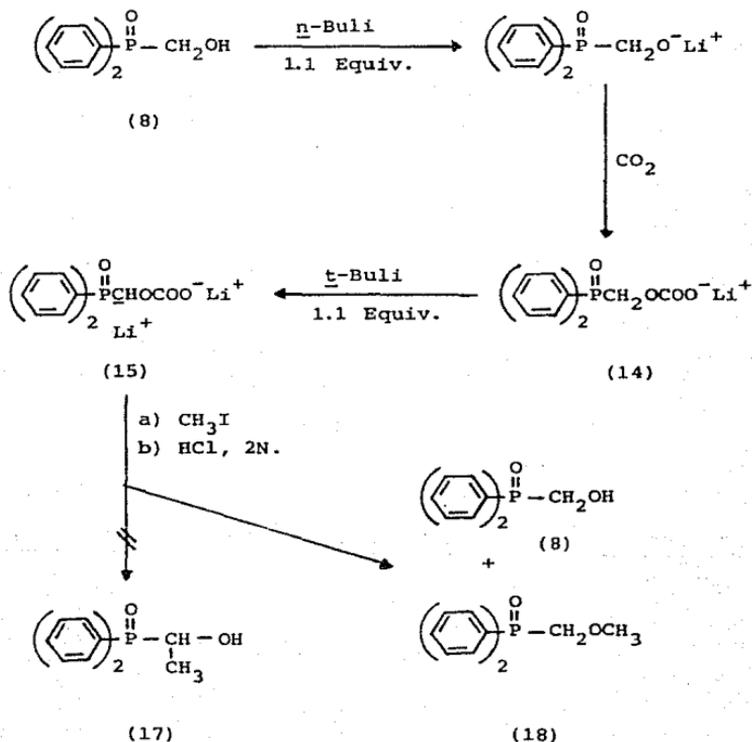
El resultado de la reacción fué satisfactorio ya que el espectro de RMN ¹H mostró un 55% de deuteración. Por otra

parte el mismo anión(15) se trató con yoduro de metilo para obtener el compuesto(17) pero en este caso no se logró una



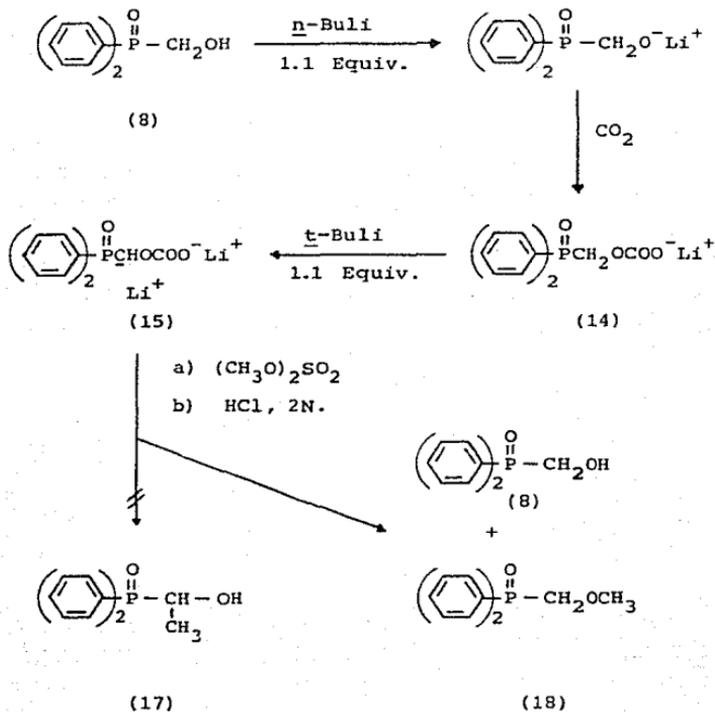
Esquema 15. Protección con CO₂ y uso de agua deuterada como electrófilo.

metilación satisfactoria recuperando casi en su totalidad el compuesto (8) y una mínima parte del éter del óxido de la hidroximetoxi difenilfosfina (18). Esquema 16.



Esquema 16. Protección con CO₂ y uso de yoduro de metilo como electrófilo.

En vista de los resultados anteriores se decidió utilizar un electrófilo más reactivo: el sulfato de dimetilo. En esta reacción se obtuvo como producto principal el compuesto (18) y una mínima cantidad del compuesto(8). Esquema 17.



Esquema 17. Protección con CO₂ y uso de sulfato de dimetilo como electrófilo.

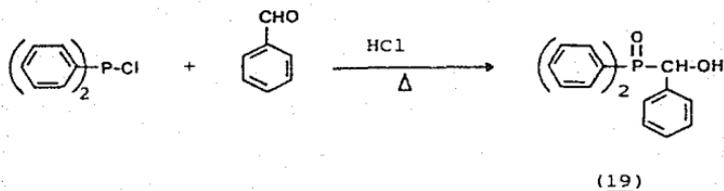
A lo largo de las reacciones que se llevaron a cabo se observó que el problema principal fué el impedimento estérico y es el mismo argumento que utilizamos para explicar porqué no se logró incorporar el metilo a la molécula(15). En el caso del deuterio siendo este de volumen pequeño se facilitó su incorporación, pero no con el metilo.

La formación del compuesto(18) probablemente se llevó a cabo al desproteger el grupo hidroxilo, que deja carga negativa en el oxígeno, y existiendo en el medio de reacción sulfato de dimetilo, este reacciona rápidamente para formar el éter.

C. Evaluación de otros compuestos como posibles indicadores.

Una vez estudiados tanto el anión como el dianión del compuesto (8), se procedió a evaluar otros derivados como posibles indicadores de vire más intenso. Así el primer derivado fué el óxido de la hidroxibencil difenilfosfina(19) el cual se preparó a partir de la clorodifenilfosfina, benzaldehído y ácido clorhídrico concentrado, según el método de Marmor y Seyferth.¹⁶ Esquema 18.

Se escogió el compuesto (19) ya que era de esperarse que la presencia del grupo fenilo alfa al anión provocaría una mayor deslocalización electrónica y por lo tanto una coloración más intensa en el punto de equivalencia de la titulación. Al evaluar este compuesto como indicador se

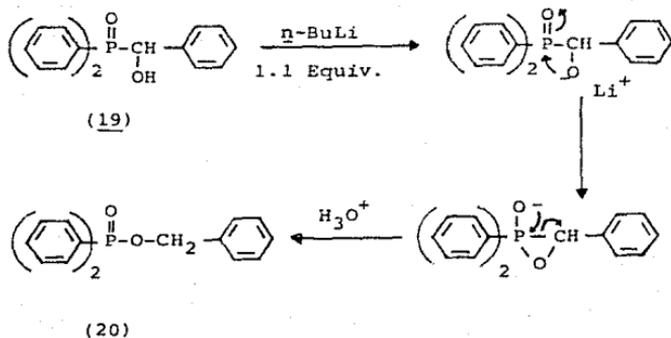


Esquema 18. Obtención del compuesto (19).

presentaron dos problemas: (a) el compuesto no fué soluble en THF, por lo que la prueba se realizó en dimetilsulfóxido, (b) el anión formado presenta poca estabilidad tanto a temperatura ambiente como a -20°C , y prueba de ello fué la obtención del compuesto bencildifenilfosfinato(20). Así, se concluye que el compuesto(19) no presentó propiedades como indicador.

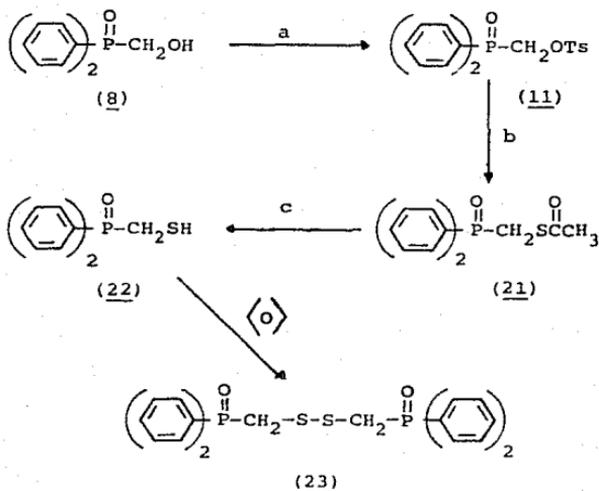
En base a estudios anteriormente realizados²⁴ se confirmó y explicó la formación de(20). Esquema 19.

El siguiente compuesto que se pensó podría dar un di-anión más estable y de color más intenso fué el óxido de la mercaptometil difenilfosfina(22). La ruta de síntesis²⁵ es la siguiente: el compuesto (8) se hizo reaccionar con cloruro de tosilo e hidróxido de sodio en acetona para obtener



Esquema 19. Mecanismo de formación del compuesto (20).

el *p*-toluensulfonato del óxido de la hidroximetil difenilfosfina (11). Este compuesto se calentó a reflujo con tioacetato de potasio en HMPA anhidra para lograr obtener el óxido del tioacetatometil difenilfosfina (21) con un rendimiento del 50%. El compuesto (21) se hidrolizó con etilendiamina en metanol para lograr obtener (22). Se tuvieron muchos problemas para lograr purificar el producto de esta reacción y cuando se logró, el rendimiento fué tan sólo del 1.5%; por lo tanto, se pensó que al oxidar el compuesto (22) el disulfuro resultante sería más fácil de aislar. Se realizó nuevamente la secuencia de reacciones y al crudo del compuesto (22) se le añadió yodo en éter etílico para llevar a cabo la oxidación y obtener así el compuesto (23). Esquema 20.

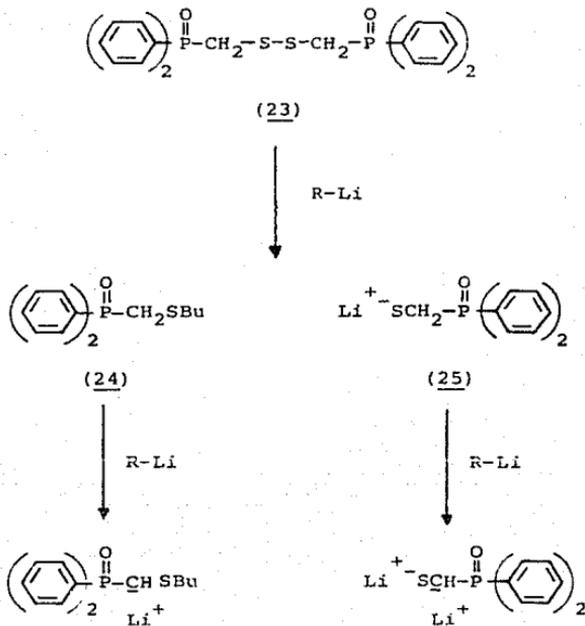


- a) TsCl, NaOH/CH₃COCH₃, b) CH₃COS⁻K⁺/HMPA,
 c) H₂NCH₂CH₂NH₂/CH₃OH, $\langle \text{O} \rangle$ = Aire.

Esquema 20. Obtención del compuesto (23).

Los datos espectroscópicos del compuesto (23) son iguales a los obtenidos con el compuesto (22), por lo tanto se llegó a la conclusión que lo que realmente se obtuvo al hidrolizar el compuesto (21) fué el disulfuro (23) y no el tiol (22).

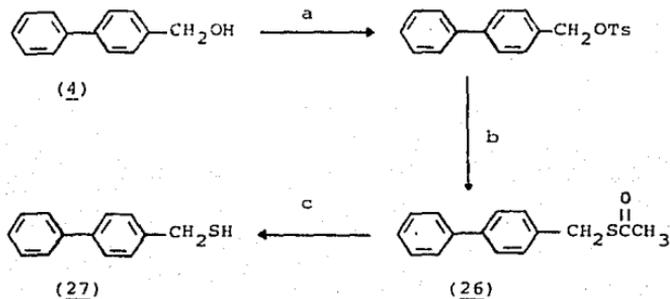
Ya identificado satisfactoriamente el compuesto(23) se estudió como posible indicador. A una solución formada de (23) y THF anhidro se le añadió un equivalente de *n*-BuLi esperando obtener un vire al romperse el enlace S-S del disulfuro y otro cuando se adicionara un segundo equivalente y reaccionara dando el carbanión de cualquiera de los dos productos resultantes de esa ruptura (24) ó (25). Esquema 21.



Esquema 21. Uso de (23) como posible indicador en la valoración de alquil litios.

Desafortunadamente el vire detectado con un equivalente fué bastante tenue, de incoloro a un amarillo paja y con más de un equivalente no hubo cambio alguno. Por lo tanto el compuesto (23) fué descartado como posible indicador.

Cuando se observó que los compuestos derivados de (8) no dieron resultados satisfactorios, se intentó trabajar con compuestos obtenidos del 4-bifenilmetanol (4). El único derivado con el que se trabajó fué con el 4-bifenilmetanotiol(27) el cual se pensó podría generar un dianión muy colorido debido a la presencia del grupo bifenilo y del átomo de azufre. La obtención del compuesto (27) se logró siguiendo la misma ruta de síntesis²⁵ que se muestra para la obtención de (22), con un rendimiento global del 74%. Esquema 22.



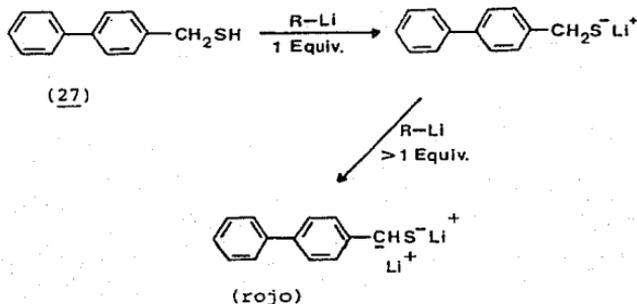
a) TsCl, NaH/éter, b) $\text{CH}_3\text{COS}^-\text{K}^+$ / HMPA

b) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ / CH_3OH .

Esquema 22. Obtención del compuesto (27).

Una vez caracterizado el compuesto(27) se evaluó como posible indicador de soluciones de alquil litio utilizando el mismo procedimiento descrito para (8). Durante la titulación se detectó el punto de equivalencia por el vire de amarillo tenue a rojo intenso. Cabe mencionar que estudios más profundos del compuesto(27) no se llevaron a cabo ya que el objetivo era comprobar si presentaba una coloración más intensa que el 4-bifenilmetanol(4). Esquema 23.

Una vez formado el dianión del compuesto (27) se le añadió óxido de deuterio para poder determinar mediante RMN ^1H la cantidad de deuterio intercambiado. Cuando se analizó

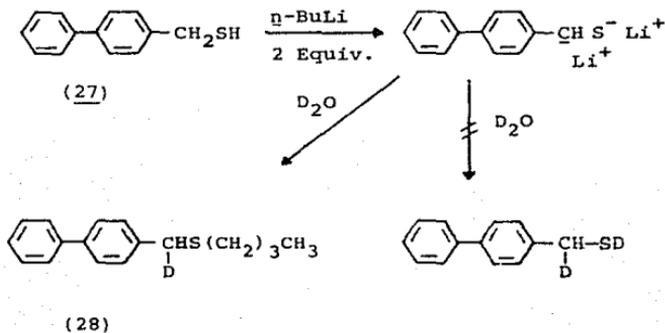


Alquil litio	$n\text{-BuLi}$	$t\text{-BuLi}$
Molaridad	2.09	1.62
*Referencia	2.11	1.65

*4-bifenilmetanol

Esquema 23. Uso de (23) como indicador en valoración de alquil litios.

el producto obtenido por espectrometría de masas y RMN ^1H se comprobó la obtención del compuesto (28), diferente al esperado. Esquema 24.



Esquema 24. Obtención del compuesto (28).

El compuesto resultante fué algo inesperado y a pesar de haber realizado una revisión exhaustiva de reacciones análogas de alquil litios² no se logró encontrar una explicación a la formación de (28).

VIII. CONCLUSIONES.

Se comprobó que el óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8) sirve como valorante e indicador en la titulación de soluciones de alquil litios, debido a que da lugar a un cambio apreciable de coloración que va de blanco a anaranjado en el punto de equivalencia, y a que los resultados obtenidos en las diez determinaciones son reproducibles entre ellos mismos y con los obtenidos al utilizar otros indicadores ya establecidos.¹⁵ Es importante mencionar que el óxido de la hidroximetil difenilfosfina es de fácil obtención y manejo.

El dianión (9) resultante en la titulación del compuesto (8) no resultó estable a temperatura ambiente ni a -78°C , descomponiéndose en otros productos los cuales se observaron por espectroscopia de RMN ^{31}P , aunque no fué posible su identificación estructural.

Al trabajar con los aniones de los compuestos (11) y (13) obtenidos de la protección del compuesto (8), no fué posible la introducción de diferentes electrófilos debido al impedimento estérico que presentaron dichos aniones.

Cuando se evaluó como indicador el óxido de la hidroxibencil difenilfosfina(19) no dió resultados satisfactorios obteniéndose un producto inesperado que resultó ser el bencil difenilfosfinato(20).

Al tratar de obtener el óxido de la mercaptometil difenilfosfina(22) lo que realmente se obtuvo fué el disulfuro del óxido de la bis-metilendifenilfosfina(23). Este compuesto también fué descartado como indicador ya que dió en el punto de equivalencia un color muy tenue.

Al evaluar el 4-bifenilmetanotiol(27) como indicador dió un vire más intenso que el 4-bifenilmetanol (4) en el punto de equivalencia. Por lo tanto (27) tiene la capacidad de funcionar como indicador en la valoración de alquil litios.

Finalmente podemos decir que la hipótesis de trabajo se aceptó parcialmente, ya que se confirmó la utilidad del compuesto(8) como indicador; pero se rechazó experimentalmente que el dianión sería estable.

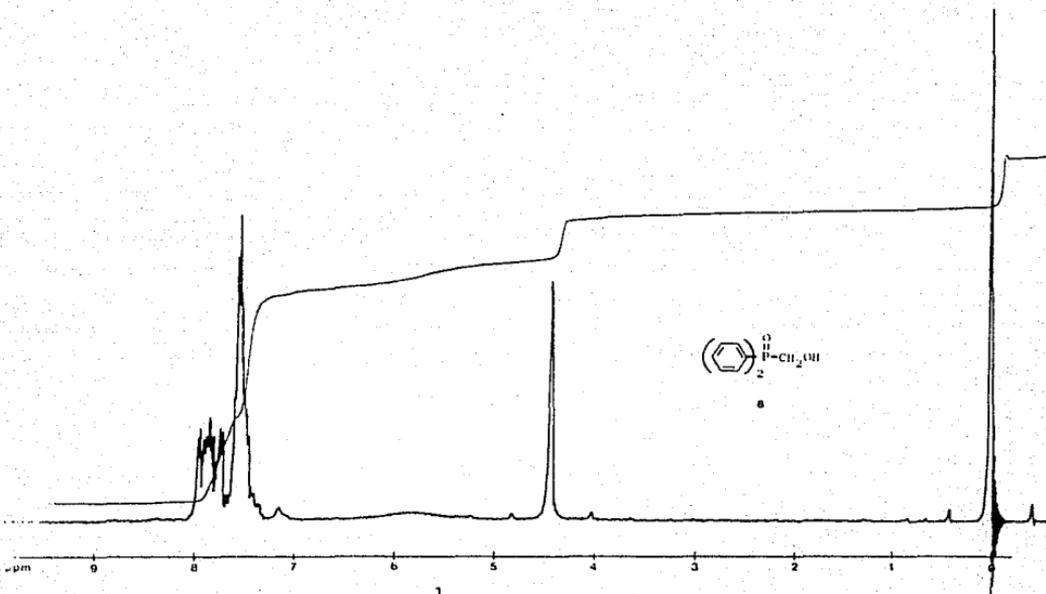


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz) del Óxido de la hidroximetil difenilfosfina (8).

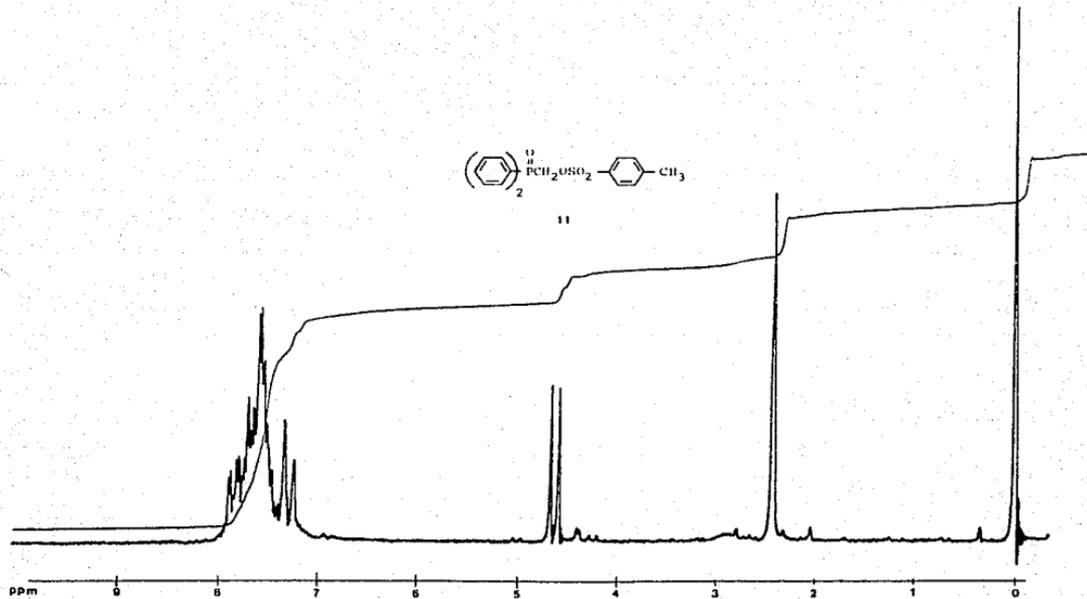


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz) del p-toluensulfonato del óxido de la metil difenilfosfina (11).

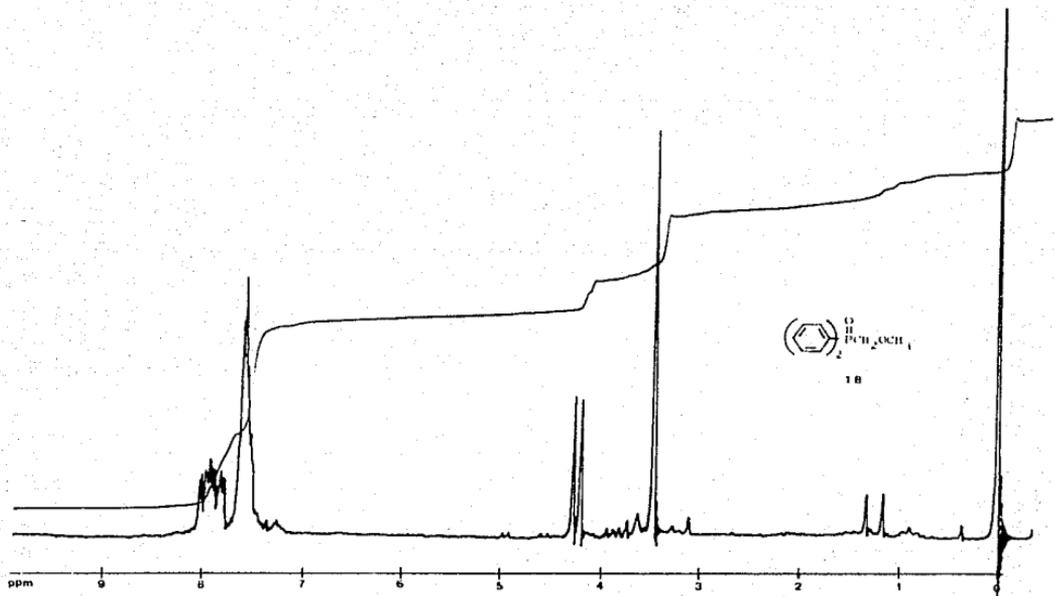


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (90 MHz) del óxido de la metoximetil difenilfosfina (18).

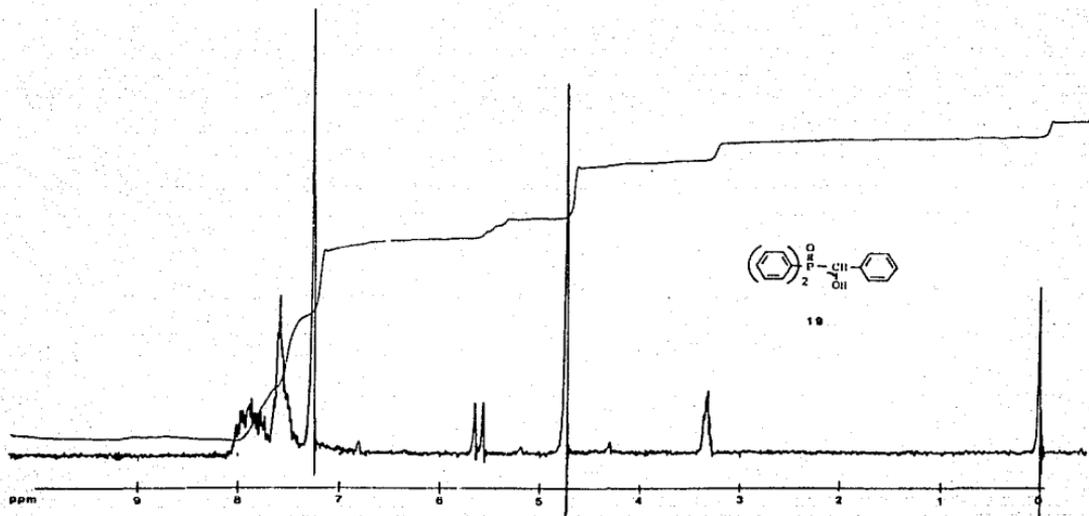


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (90 MHz) del óxido de la hidroxibencil difenilfosfina (19).

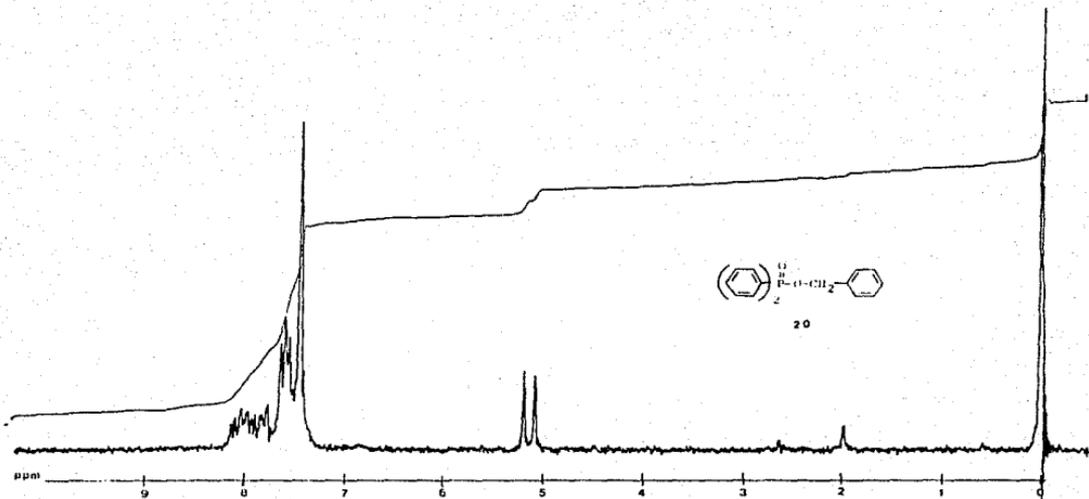


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz) del bencil difenilfosfinato (20).

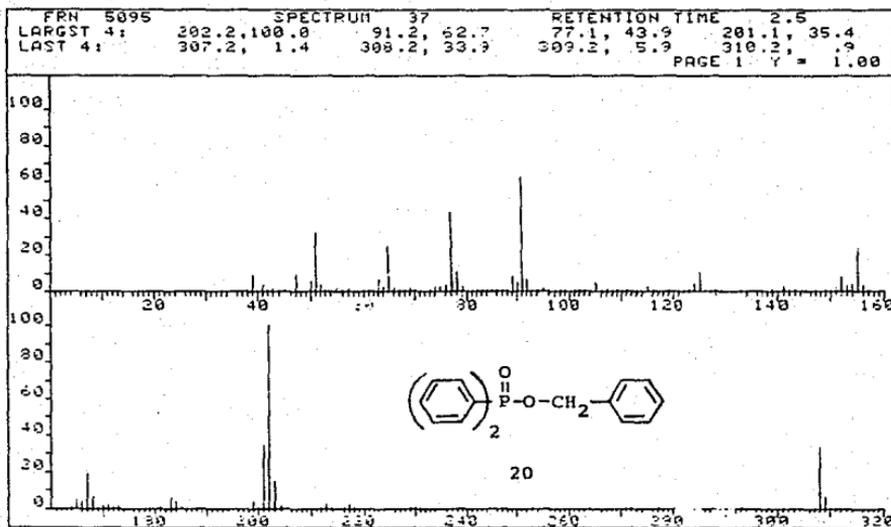


Figura 6. Espectro de Masas (70 eV) del bencil difenilfosfinato (20).

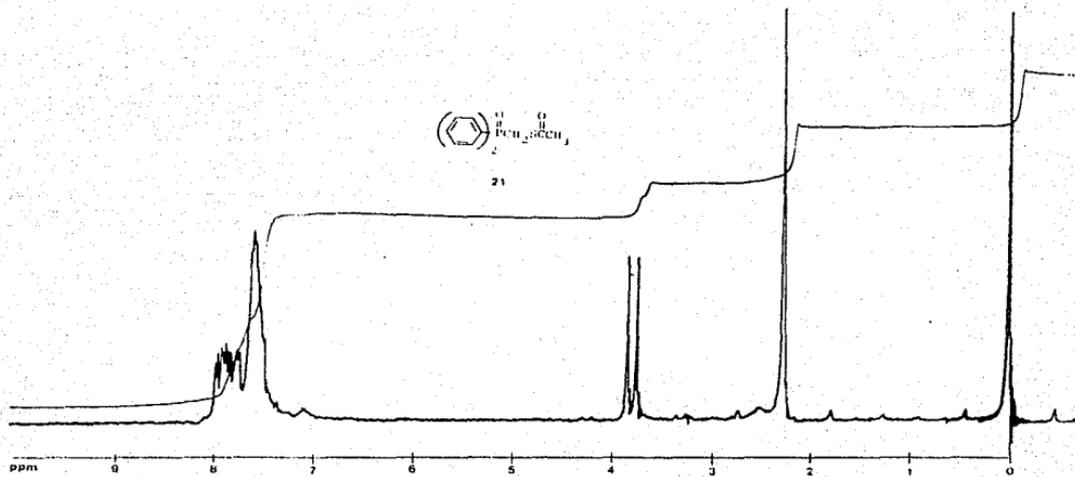


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz) del Óxido del tioacetatometil difenilfosfina (21).

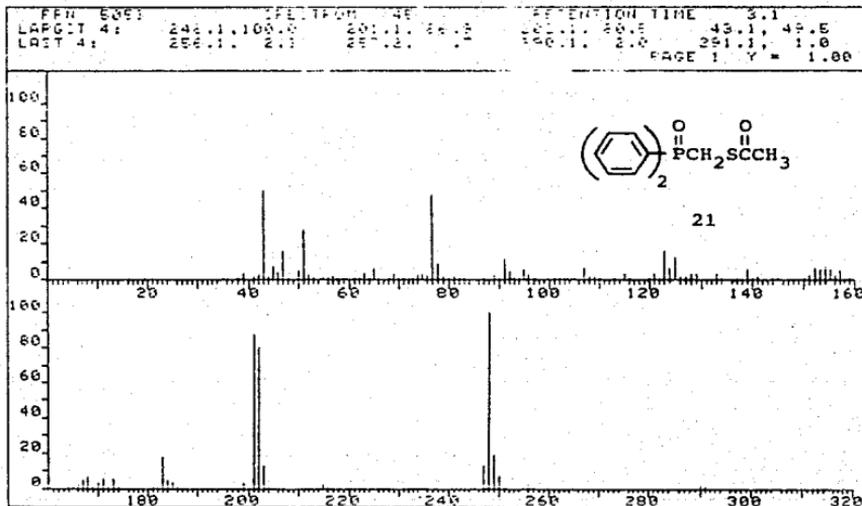


Figura 8. Espectro de Masas (70 eV) del óxido del tioacetato-metil difenilfosfina (21).

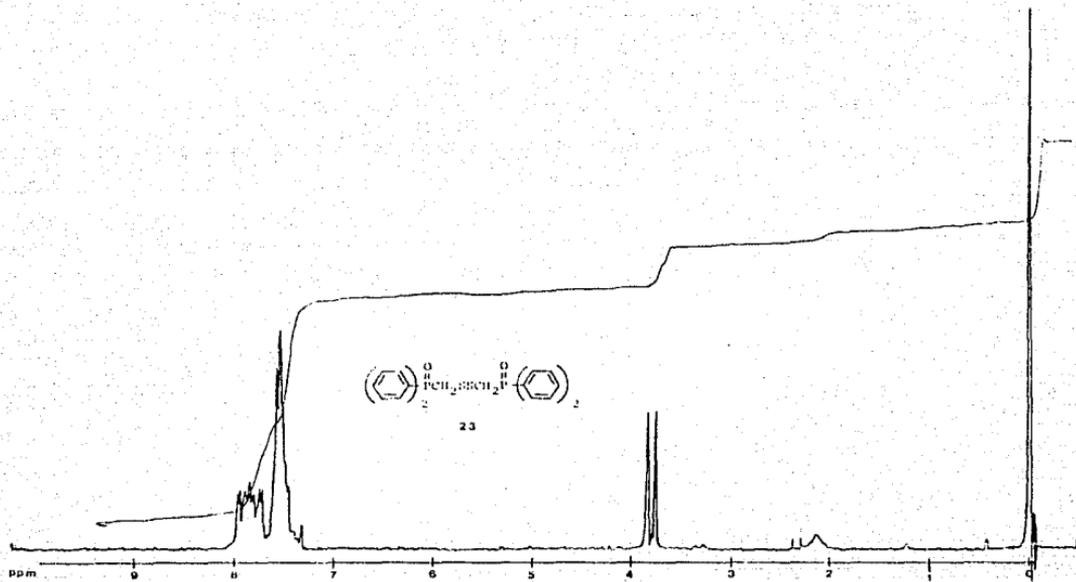
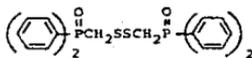
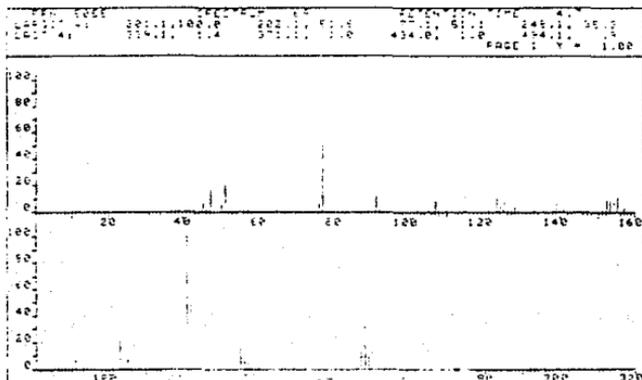


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (90 MHz) del disulfuro de la bis, metilen difenilfosfina (23).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



23

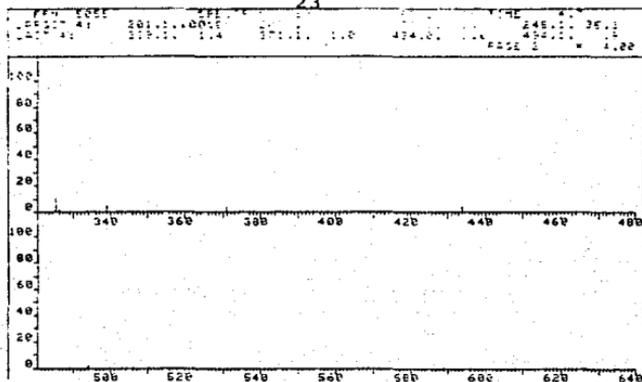


Figura 10. Espectro de Masas (70 eV) del disulfuro del óxido de la bis, metileno difenilfosfina (23).

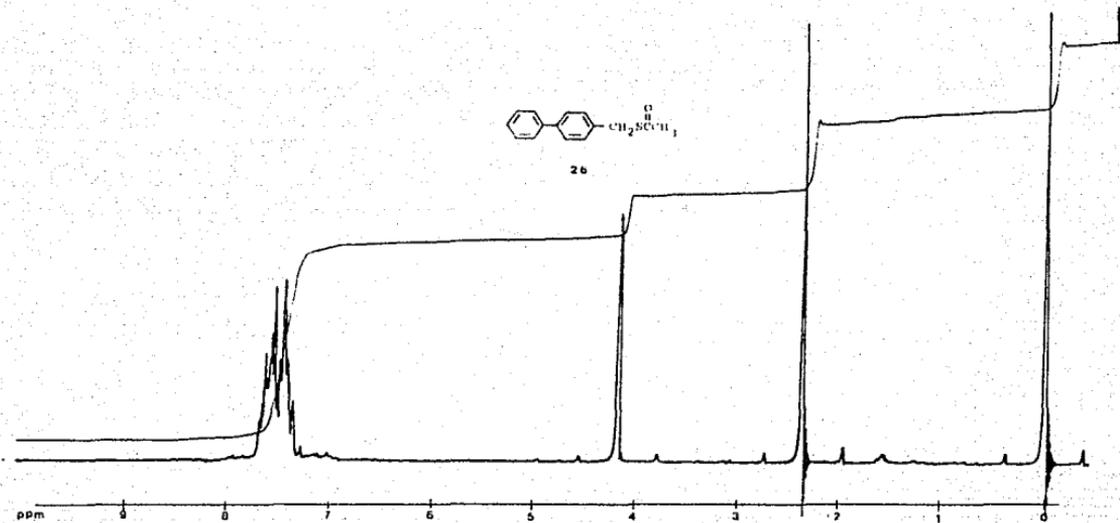


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (60 MHz) del tioacetato del 4-bifenilmetanol (26).

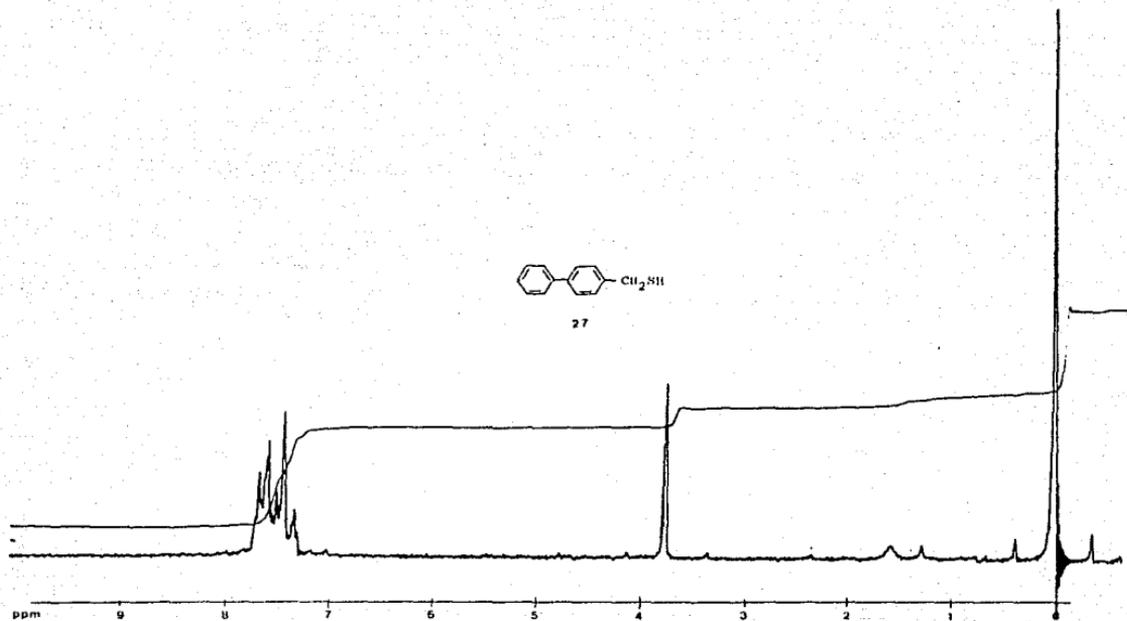


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (90 MHz) del 4-bifenilmetanotiol (27).

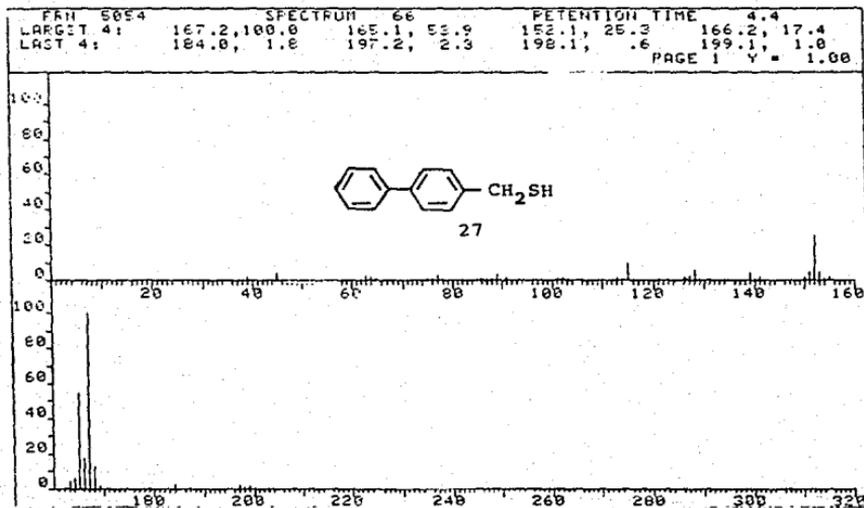


Figura 14. Espectro de Masas (70 eV) del 4-bifenilmetanotiol (27).

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Brown, T.L., Pure Appl. Chem., 23, 458 (1970).
2. Wakefield, B.J., "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon:Oxford, 1979.
3. Stowell, J.C., "Carbanions in Organic Synthesis", John Wiley y Sons: New York, 1979.
4. Gilman, H., Wilkinson, P.D., Fishel W.P. y Meyer, C.H., J. Am. Chem. Soc., 45, 150 (1923).
5. Ziegler, K., Crössman, F., Kleiner H., y Schäfer, O., Ann, 31, 473 (1929).
6. Gilman, H. y Haubein, A.H., J. Am. Chem. Soc., 66, 1515 (1944).
7. Gilman, H. y Cartledge, F.K., J. Organomet. Chem., 2, 447 (1964).
8. Kamienski, C.W. y Esmay, D.L., J. Org. Chem., 25, 115, (1960).
9. Everson, W.L., Anal. Chem., 36, 854 (1969); Uraneck, C.A., Burleigh, J.E. y Cleary, J.W., Anal. Chem., 40, 327 (1968); Watson, S.C. y Eastham, J.F., Analyt. Chem., 39, 171 (1967).
10. Clifford, A.F. y Olsen, R.R., Analyt. Chem., 32, 544 (1960).

11. Collins, P.F., Kamienski, C.W., Esmay, D.L. y Ellestad, R.B., Analyt. Chem., 33, 468 (1961).
12. Kofron, W.G. y Baclawski, K.M., J.Org.Chem., 41, 1879 (1976).
13. Lipton, H.F., Sorensen, C.M., Sadler, A.C. y Shapiro, R.H., J.Organomet.Chem., 186, 155 (1980).
14. Winkle, M.R., Lasinger, J.M. y Ronald, R.C., J.Chem.Soc., Chem.Commun., 87 (1980).
15. Juaristi, E., Martínez-Richa, A., García-Rivera, A. y Cruz-Sánchez, J.S., J.Org.Chem., 48, 2603 (1983).
16. Marmor, R.S. y Seyferth, D., J.Org.Chem., 34, 784 (1969).
17. Trippett, S., J.Chem.Soc., 2813 (1961).
18. Hellman, H. y Bader, J., Tetrahedron Lett., 724 (1961).
19. Corey, E.J. y Snider, B.B., J.Am.Chem.Soc., 94, 2549 (1972).
20. Olah, G.A., Balaram Gupta, B.G., Narang, S.C. y Malhotra, R., J.Org.Chem., 44, 4274 (1979).
21. Fieser, L. y Fieser, M., "Reagents for Organic Synthesis", III, 292, Wiley-Interscience, New York, 1969.
22. Bernady, K.F. y Floyd, M.B., J.Org.Chem., 44, 1438 (1979).
23. Katritzky, A.R., Fan, W-Q., Koziol, A.E. y Palenik,

- G.S., Tetrahedron, 43, 2343 (1987); Katritzky, A.R. y Sengupta, S., Tetrahedron lett., 28, 1847 (1987).
24. Heymes, A. y Checkroun, I., Phosphorus y Sulfur, 31, 47 (1987); Haake, P.F. y Diebert, C.E., J.Org.Chem., 34, 788 (1969); Davidson, R.S., Trippett, S., J.Chem.Soc., C. Org., 7, 722 (1966); Barthel, W.F., Alexander, B.H., Giang, P.A., Hall, S.A., J.Am.Chem.Soc., 77, 2425 (1955).
25. Juaristi, E. y Cruz-Sánchez, J.S., J.Org.Chem., 53, 3334 (1988).
26. Greene, T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York, 1981.
27. Brown, H.C., "Organic Synthesis via boranes", John Wiley y Sons, (USA) 1975.
28. Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. y Perrin, D.R., "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press (Londres), 1966.