

20573

1
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



Análisis Conformacional del Grupo Difenilfosfinilo y
Difenilfosfinil-borano en Ciclohexano y 1,3-Ditiano.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE :

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(QUIMICA ORGANICA)

PRESENTA EL Q.F.B.

MIGUEL ANGEL AGUILAR DELGADILLO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

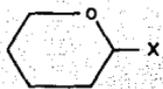
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

CONTENIDO

	Página
Indice de Compuestos.	i
I. Introducción.	1
I. 1 El efecto anomérico.	1
I. 2 El efecto anomérico generalizado.	5
I. 3 Efecto anomérico en compuestos heterocíclicos de azufre.	6
I. 4 Explicaciones tradicionales del efecto anomérico.	9
II. Antecedentes.	11
III. Objetivo.	18
IV. Resultados y Discusión.	19
IV. 1 Evaluación de $\Delta G^\circ(\text{PPh}_2\text{BH}_3)$, valor A del grupo difenilfosfina-borano en ciclohexano.	19
IV. 1.1 Preparación del compuesto de conformación móvil.	19
IV. 1.2 Síntesis de los modelos de conformación fija.	20
IV. 1.3 Preferencia conformacional (valor A) del grupo difenil- fosfina-borano en ciclohexano.	22
IV. 1.4 Cálculo de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de la cons- tante de acoplamiento (J) C(1)-P del compuesto <u>11</u> .	25
IV. 1.5 Determinación de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de RMN de ^{11}B .	25
IV. 1.6 Determinación de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de RMN de ^{31}P a baja temperatura (-102°C).	26
IV. 2 Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinil- borano en 1,3-ditiano.	28
IV. 2.1 Preparación del compuesto de conformación móvil en el sistema de 1,3-ditiano.	28
IV. 2.2 Preparación de los modelos de conformación fija <u>18</u> y <u>19</u> .	29

IV. 2.3	Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilborano en 1,3-ditiano.	31
IV. 3	Cálculo del efecto anomérico del grupo difenilfosfinilborano $[P(BH_3)Ph_2]$ en 1,3-ditiano.	34
IV. 4	Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilo $(P Ph_2)$ en ciclohexano.	35
IV. 5	Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilo $(P Ph_2)$ en 1,3-ditiano.	37
IV. 6	Magnitud del efecto anomérico del grupo difenilfosfinilborano en 1,3-ditiano.	38
IV. 7	Magnitudes relativas de las interacciones anoméricas S-C-P.	40
V.	Conclusiones.	43
	PARTE EXPERIMENTAL.	44
	REFERENCIAS.	54



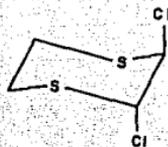
1



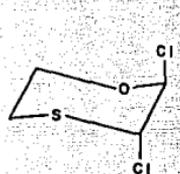
2



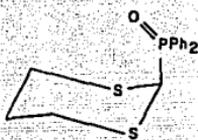
3



4



5



6



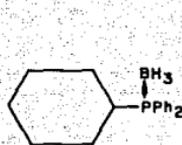
7



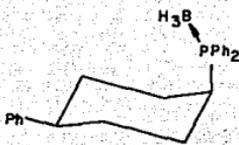
8



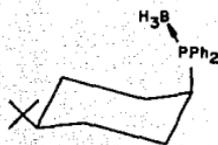
9



10



11



12



13



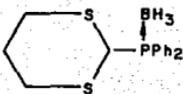
14



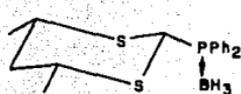
15



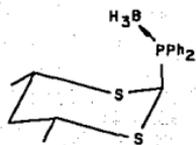
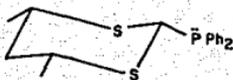
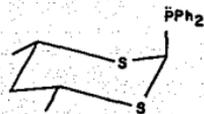
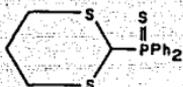
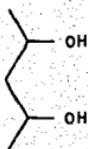
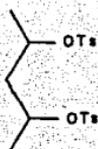
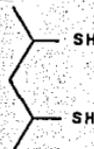
16



17



18

192021222324252627282930313233

I. Introducción.

El análisis conformacional es una herramienta fundamental de la química que se ha utilizado para tener un conocimiento adecuado acerca de la estructura y reactividad de compuestos orgánicos e inorgánicos. En el desarrollo histórico del análisis conformacional de compuestos heterocíclicos los trabajos pioneros fueron los descritos por Kohlrusch¹, Haworth² y Hassel,³ estudios que no alcanzaron un impacto considerable debido a que se suponía que estos sistemas tenían un comportamiento similar al del ciclohexano.

No fue sino hasta los años 50 cuando la conducta conformacional de ciertos compuestos carbocíclicos despertó el interés hacia otros compuestos, especialmente los sistemas heterocíclicos.

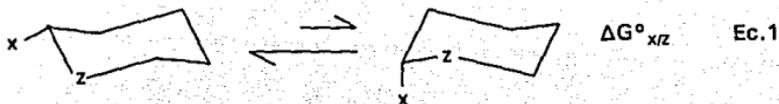
A partir de ese momento, la aplicación de una gran cantidad de métodos físicos y químicos han proporcionado en la mayoría de los casos una descripción satisfactoria del comportamiento conformacional de los compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros.

I. 1 El efecto anomérico.

El concepto de efecto anomérico fue introducido por Lemieux⁴ en 1958 como resultado de investigaciones realizadas en compuestos de pirano. En dichos estudios se demostró que algunos sustituyentes tales como alcoxi, aciloxi y halógenos, presentan, en el átomo anomérico C-1, la tendencia a orientarse en una posición axial en lugar de la ecuatorial, a pesar de que las interacciones estéricas resultan desfavorables. Una interpretación de este comportamiento conformacional propuso la presencia de una interacción no enlazante de origen electrostático.

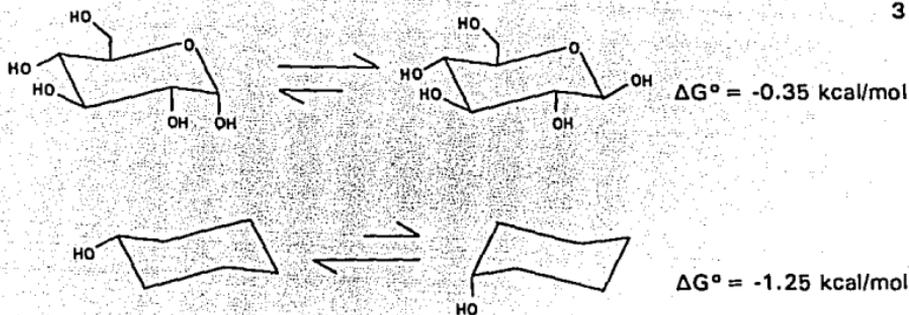
La magnitud del efecto anomérico⁵ se ha establecido como la diferencia algebraica entre la energía libre conformacional en el anillo en estudio $\Delta G^{\circ}_{x/z}$ (Ec. 1) y la diferencia de energía libre conformacional ΔG°_x para el mismo

sustituyente en ciclohexano, denominado "valor A" (Ec.2), despreciando las diferencias estructurales existentes entre los anillos carbocíclicos y heterocíclicos.



$$\text{Efecto anómérico} = \Delta G^{\circ}_{x/z} - \Delta G^{\circ}_x$$

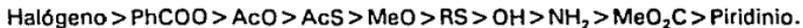
Por ejemplo, puede estimarse que la magnitud del efecto anómérico (e.a.) para la D-glucosa es de 0.9 kcal/mol (utilizando un valor A para el grupo OH de 1.25 kcal/mol).⁶



$$\text{e.a.} = -0.35 - (-1.25) = 0.90 \text{ kcal/mol}$$

Así, es posible predecir con razonable exactitud la magnitud del efecto anomérico en diversos derivados de piranosa. Sin embargo se ha observado que no es posible utilizar el mismo valor Δ para distintos compuestos heterocíclicos. Por otra parte se ha observado que sistemas más simples como el tetrahidropirano⁷ (1) con un sustituyente electronegativo en posición 2 presentan un efecto anomérico de magnitud comparable a la encontrada en azúcares, por lo que en investigaciones más recientes estos modelos (sin la complicación de tantos grupos hidroxilo) se han usado más para describir este efecto (Tabla 1).

A través de los diversos estudios realizados en derivados de tetrahidropirano, Stoddart⁸ logró establecer la magnitud relativa del efecto anomérico de diversos sustituyentes de la siguiente manera:



Estos datos cuantitativos fueron establecidos con una diferencia de \pm

0.2 kcal/mol bajo las condiciones experimentales asociadas con la estimación del valor A y efectos del medio. Los resultados permitieron establecer que las diferencias en el efecto anomérico dependen de los heteroátomos participantes, presentando valores mas altos aquellos sistemas que están sustituidos con halógenos (Tabla 2).

Tabla 1

Magnitud del efecto anomérico en algunos derivados de tetrahidropirano.

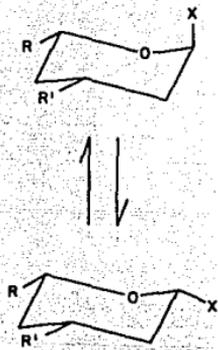
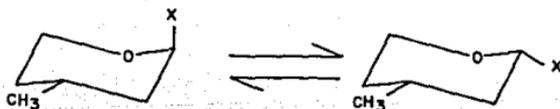
	$R = \text{CH}_3, R' = \text{H},$ $X = \text{OH}$	34% axial
	$R = \text{CH}_2\text{OH}, R' = \text{H},$ $X = \text{OH}$	34 % axial
	$R = \text{CH}_3, R' = \text{H},$ $X = \text{OMe}$	69 % axial
	$R = \text{H}, R' = \text{CH}_3,$ $X = \text{OMe}$	67 % axial
	$R = \text{H}, R' = \text{CH}_2\text{OH},$ $X = \text{OMe}$	70 % axial

Tabla 2

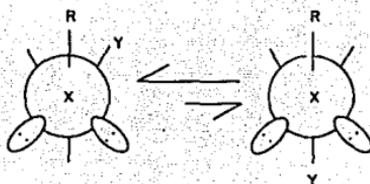
Magnitud del efecto anómérico (e.a.) en derivados de tetrahidropirano (THP).



X	Disolvente	e.a.(kcal/mol)
OH	CCl ₄	1.0
	D ₂ O	0.9
OMe	p-Dixano	1.3
	H ₂ O-MeOH (70:30)	0.9
SMe	---	2.65
Br	---	>3.2
I	---	>3.2

I. 2 El efecto anómérico generalizado.

A pesar de que por definición el efecto anómérico se aplica a los derivados de pirano, debe esperarse que factores similares operen en otros compuestos heterocíclicos o en compuestos acíclicos. A la preferencia por la conformación *gauche* alrededor del enlace carbono heteroátomo en segmentos R-X-C-Y (Esquema 1) se le ha denominado efecto anómérico generalizado.⁸

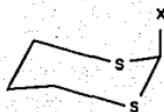


Esquema 1.

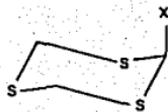
La definición original dada por Lemieux⁹ es la siguiente: " Fenómeno que presenta la misma especie de interacciones propuestas para explicar el efecto anomérico, pero que se manifiestan en estructuras diferentes a los carbohidratos". Esta definición es amplia y apropiada, puesto que los efectos relacionados al efecto anomérico, en el cual 2 átomos electronegativos interactúan a través de un carbono central u otro átomo, son de gran importancia en una amplia variedad de estructuras orgánicas.

I. 3 Efecto anomérico en compuestos heterocíclicos de azufre.

Las propiedades conformacionales en anillos de 6 miembros conteniendo azufre, han sido mucho menos estudiadas que en los sistemas de tetrahidropirano. Sin embargo, es claro que un efecto anomérico generalizado participa en aquellos derivados que poseen un sustituyente electronegativo en la posición 2. De hecho, la preferencia axial puede ser muy grande, pues las repulsiones 1,3-diaxiales son mucho más débiles, resultado de las longitudes de enlace C-S comparadas con las existentes en C-C de ciclohexano. Este factor es especialmente importante en 1,3-ditianos (2) y 1,3,5-tritianos(3).



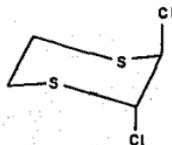
2



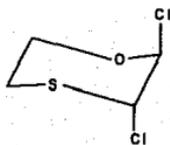
3

7

La primera evidencia del efecto anomérico en estos heterociclos fue la descrita por Romers y Altona¹⁰ en el *trans*-2,3-dicloro-1,4-ditiano (4) y 1,4-oxatiano (5), en los cuales se demostró la existencia preponderante de la conformación diaxial, tanto en estado cristalino como en solución.

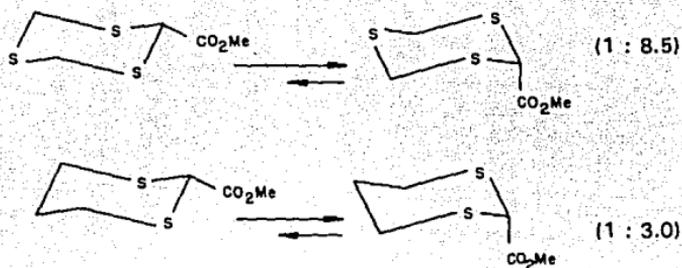


4



5

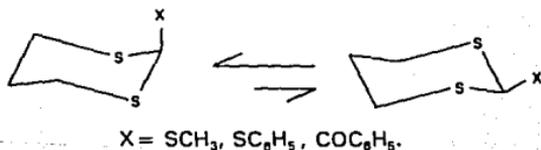
También se ha demostrado que en sistemas de 1,3-ditiano el grupo carboximetoxi¹¹ en la posición 2, muestra una clara preferencia axial. Además quedó establecido que en el sistema de 1,3-ditiano dicha preferencia conformacional es mucho mayor que en los análogos de 1,3,5-tritiano,¹² lo cual se ilustra en el siguiente esquema:



Esquema 2

Estas observaciones fueron obtenidas por determinación directa por RMN de ^1H a baja temperatura (-80°C), observándose que las magnitudes del efecto anomérico son mayores en disolventes menos polares como el CCl_4 .

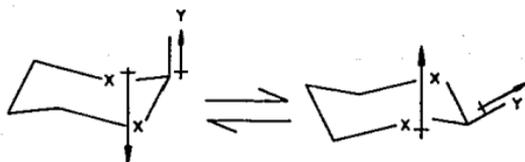
Otros estudios recientes en 1,3-ditianos 2-sustituídos¹¹ muestran una preferencia por la conformación axial del sustituyente (Esquema 3).



Esquema 3

I. 4 Explicaciones tradicionales del efecto anomérico.

Una de las explicaciones más aceptadas para describir el efecto anomérico es la que ha descrito Edward¹³, que propone que las fuerzas de repulsión electrostática entre los pares electrónicos no enlazantes de un heteroátomo X y el enlace C-Y deben desfavorecer el conformero ecuatorial, mientras que la atracción electrostática generada por el dipolo del par no enlazante de X y el enlace C-Y estabilizan el conformero axial (Ec 3).



Ec. 3

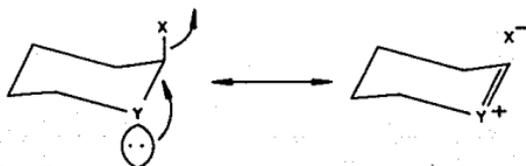
Si estas interacciones dipolo-dipolo fueran dominantes en un equilibrio conformacional, en sistemas tales como el 1,3-ditiano, la contribución de la forma ecuatorial debe aumentar al incrementarse la constante dieléctrica del medio.

Observaciones experimentales que están de acuerdo con el postulado de Edward han sido descritas por Anderson⁶ y Eliel¹⁴ en derivados de 2-metoxi-tetrahidropirano, Juaristi¹¹ en sistemas de 2-tiometil y 2-tiofenil-1,3-ditiano, y por Allinger⁵ en 2-halociclohexanonas.

Sin embargo, esta interpretación no puede explicar los cambios estructurales que generalmente acompañan al efecto anomérico; específicamente, se ha encontrado con frecuencia un alargamiento substancial en el enlace $C_{\text{anomérico}}-X_{\text{axial}}$ y un acortamiento significativo en el enlace carbono anomérico con el heteroátomo endocíclico.

En este sentido, Romers y colaboradores¹⁵, y Jeffrey y colaboradores¹⁶ han sugerido la existencia de interacciones entre los orbitales de pares

electrónicos no compartidos y orbitales antienlazantes antiperiplanares, (interacción del tipo $n \rightarrow \sigma^*$). En el Esquema 4 se aprecia que el par electrónico no compartido en el heteroátomo endocíclico es antiperiplanar al enlace C-X.



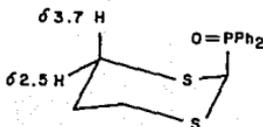
Esquema 4

Esta interpretación del efecto anomérico en términos estereoelectrónicos¹⁷ es consistente con una gran cantidad de datos estructurales y cinéticos.¹⁸

II. Antecedentes.

En la búsqueda de un nuevo precursor de cetenditiocetales se estudió el óxido de 2-[1,3]-ditianildifenilfosfina (6), como un posible reactivo Wittig-Horner/Corey-Seebach.¹⁹

La asignación espectroscópica²⁰ de 6 por RMN de ¹H indicó una gran diferencia en desplazamientos químicos ($\Delta\delta$ 1.2 ppm) entre los protones axiales y ecuatoriales H_{4,6} (por comparación con el 2-t-butil-1,3-ditiano²¹ donde es apenas de 0.09 ppm). Estas observaciones espectroscópicas son evidencia de una desprotección del grupo fosforilo, dispuesto en posición axial, sobre los protones 4,6-sin-diaxiales (Esquema 5).



6

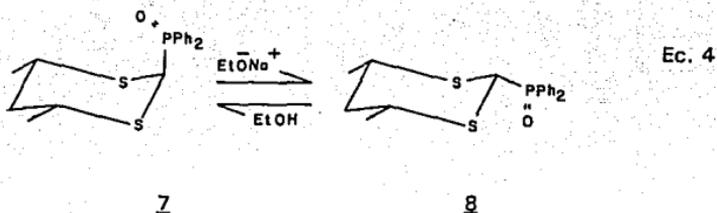
Esquema 5.

Una prueba adicional de que dicho sustituyente se encuentra en conformación axial, se obtuvo mediante cristalografía de rayos X.²⁰

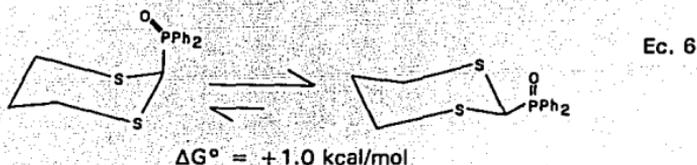
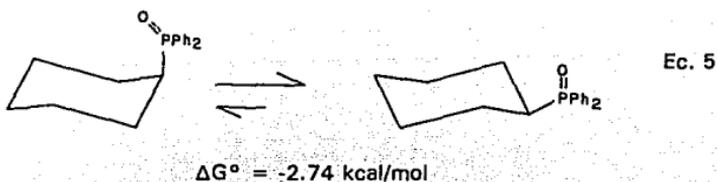
Con el objeto de establecer la magnitud del efecto anomérico existente en 6, se llevó a cabo la equilibración química de ditianos anacoméricos* (Ec. 4) por catálisis básica en etóxido de sodio etanólico, obteniéndose un valor de ΔG° de 1.0 kcal/mol en favor del isómero axial.

* El término anacomérico (del Griego = ἀναγκειν = ánaeklein = forzado por una fuerza natural), fue introducido por Antenius y colaboradores^a como una alternativa para describir "biased" (posición extrema en un equilibrio conformacional), también se sugiere el término "fixed" (fijo) para referirse a moléculas que son incapaces de sufrir inversión en el modelo de silla y "rigid" (rígido) se reserva para moléculas con pronunciadas restricciones rotacionales internas, como en las moléculas de adamantano.

a) Bull. Soc. Chim. Belges, 75, 396 (1966).



El efecto anomérico (e.a.) existente en 8 ha sido expresado como la diferencia de ΔG° s en ciclohexano (Ec. 5) con el del sistema en estudio; así se estableció su valor como 3.74 kcal/mol, que corresponde al valor mas grande reportado hasta ahora.



$$\Delta G^\circ = 1.0 - (-2.74 \text{ kcal/mol}) = 3.74 \text{ kcal/mol} \quad \text{Ec. 7}$$

Con el objeto de examinar las explicaciones del efecto anomérico descritas por Edward¹³ (interacción dipolo-dipolo) y por Romers, et al.¹⁵ (deslocalización del par electrónico del heteroátomo anular con el orbital de

antienlace axial), se realizaron los análisis pertinentes para cada postulado. Un análisis de la relación entre los conformeros axial y ecuatorial en función de la constante dieléctrica del disolvente (Tabla 3), reveló que la magnitud de la diferencia de desplazamientos químicos entre los protones axiales y ecuatoriales en los carbonos 4 y 6 no disminuye al incrementarse la polaridad del medio, según debería esperarse del postulado descrito por Edward.

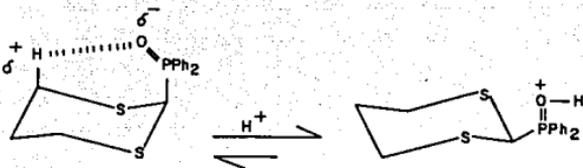
Tabla 3.

Efecto del disolvente sobre los desplazamientos químicos de los hidrógenos metilénicos de los carbonos 4 y 6 en 6.

Disolvente	ϵ^*	$\Delta\delta$ ppm
CDCl_3	4.7	1.19
$\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$	6.2	1.05
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$	8.2	0.15
CD_2Cl_2	8.9	1.13
CD_3COCD_3	20.7	1.36
CD_3OD	32.6	0.94
DMFA- d_7	36.7	1.22
CD_3CN	37.5	1.04

* Cte dieléctrica.

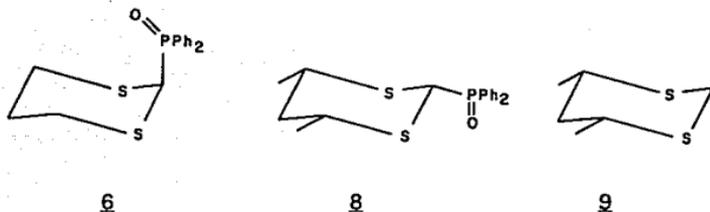
Se puede apreciar que no existe una tendencia definida del equilibrio conformacional en función del disolvente. Únicamente el disolvente deuterado CF_3COOD , logra reducir la diferencia de desplazamientos químicos (δ) de 1.2 ppm en CDCl_3 a 0.15 ppm. Se sugirió que posiblemente en estas condiciones el grupo fosforilo acepta un protón del medio (Ec. 8) lo que rompe la posible atracción electrostática entre los hidrógenos 4 y/o 6 axiales con el grupo fosforilo $\text{P}=\text{O}$.



Ec. 8

Por otra parte, considerando la interpretación descrita por Romers, Altona et al.,¹⁵ donde la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-P}$ debería manifestarse con un acortamiento en los enlaces S-C₂ (centro anomérico) y un alargamiento en el enlace C₂-P (Tabla 4). Sin embargo, la comparación de los datos estructurales de los compuestos 6, 8 y *cis*-4-6-dimetil-1,3-ditiano (9), mostró que no hay una variación, significativa que apoye dicho efecto estereoelectrónico $n \rightarrow \sigma^*$.

Tabla 4
Comparación de distancias interatómicas (Å)



Enlace	6	8	9
S(1)-C(2)	1.809	1.809	1.792
S(1)-C(6)	1.810	1.827	1.823
C(2)-P	1.825	1.840	-----
C(5)-C(6)	1.517	1.513	1.518
P-O	1.486	1.481	----

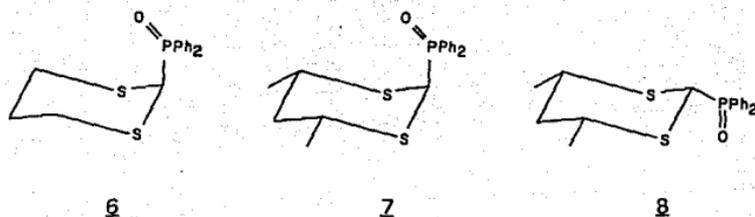
Como posibles alternativas que justificaran el efecto anomérico existente en 6, se probó la hipótesis de la atracción electrostática $H_{4,6} \text{ ax} / P=O$, utilizando como modelo de prueba el 2-difenilfosfino-1,3,5-tritiano (Ec. 9), en el cual se espera una mayor carga positiva en los hidrógenos de interés y por ende un mayor grado de atracción electrostática, por lo que el valor del efecto anomérico debería aumentar. Efectivamente, el valor de ΔG° conformacional en este sistema resultó ser mayor al existente en el sistema de 1,3-ditiano, (1.51 kcal/mol²²), por lo que es posible que éste sea uno de los factores que contribuya a la manifestación del efecto anomérico existente en 6.



Por otra parte, una hipótesis adicional que pudiera explicar el efecto estabilizante del confórmero axial del óxido del difenilfosfino-1,3-ditiano, provino de las observaciones espectroscópicas realizadas sobre los desplazamientos químicos de ¹³C de los anillos aromáticos en los carbono *orto* y *para* de los isómeros axiales 6 y 7 (Tabla 5). Estos datos sugieren que existe alguna forma de transferencia de densidad electrónica al grupo fosfino axial, ya que los desplazamientos químicos para los carbonos *orto* y *para* en 6 y 7 aparecen a campos mas altos que en el isómero ecuatorial 8.

Tabla 5

Datos de RMN de C-13 (carbonos aromáticos)

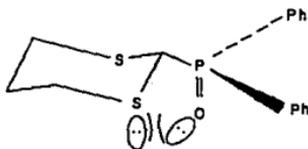


	6	7	8
C_o	131.07	130.94	131.83
C_m	128.30	128.28	128.16
C_p	131.69	131.49	132.25

Este resultado de desprotección de los carbonos *orto* y *para* puede explicarse en base a una interacción electrónica a través del espacio entre los orbitales 3 p del azufre y 3 d del fósforo, lo que efectivamente pudiera ser factible dado que de los datos estructurales de **6** axial se encontró que la distancia entre el azufre y fósforo es de 3 Å, distancia que resulta ser menor a la suma de los radios de Van der Waals (3.75 Å).

Por otra parte, recientemente Mikolajczyk²³ y colaboradores han propuesto que la predominancia del isómero axial no se debe a un efecto estabilizante, sino mas bien a una interacción desestabilizante en el isómero ecuatorial. Efectivamente, se ha propuesto una interacción repulsiva entre los pares electrónicos del átomo de azufre y el oxígeno del fosforilo en la conformación ecuatorial (Esquema 6).

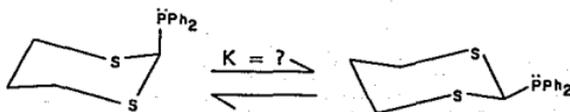
Sin embargo hasta el momento no se ha descrito algún dato experimental que justifique esta hipótesis.



Esquema 6

III. Objetivo.

Con el objeto de obtener información relevante para la interpretación del efecto anomérico presente en 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano, se decidió efectuar el análisis conformacional del difenilfosfinil-1,3-ditiano. El grupo fosforado en este compuesto posee un par de electrones no compartidos, en lugar del oxígeno que pudiera ser responsable del predominio axial en el ditiano 6.



Por otra parte, la preparación del 2-difenilfosfinil-1,3-ditiano requirió la formación inicial del 2-difenilfosfinilborano-1,3-ditiano. Se consideró de interés efectuar también el estudio conformacional de este compuesto, en el cual el átomo de fósforo posee una carga formal positiva.

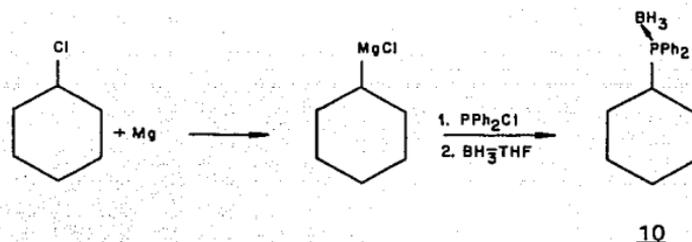


IV. Resultados y Discusión.

IV. 1 Evaluación de $\Delta G^\circ(\text{PPh}_2\text{BH}_3)$, valor A del grupo difenilfosfina-borano en ciclohexano.

IV. 1.1 Preparación de los compuestos de conformación móvil.

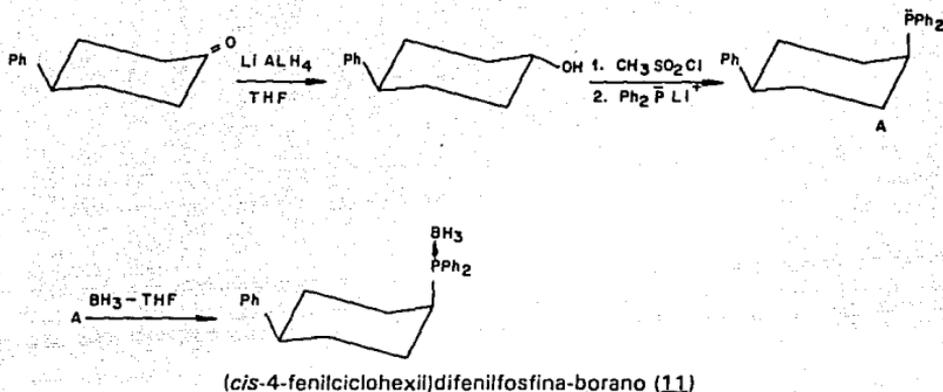
La preparación de compuestos de conformación móvil de los derivados de ciclohexano se realizó de acuerdo con las reacciones descritas en los esquemas 7 y 8.



Difenilciclohexilfosfinaborano (10)

Esquema 7

Como puede observarse en el esquema 7, la síntesis del compuesto 10 se logró mediante la formación del cloruro de ciclohexil magnesio, a partir de cloruro de ciclohexilo y magnesio en éter seco. El reactivo de Grignard obtenido se hizo reaccionar con clorodifenilfosfina y finalmente con una solución de borano en THF 1M. El producto (10) mostró una señal de RMN de ^{31}P a 21.38 ppm, así como una señal de RMN de ^{11}B a -41.52 ppm.



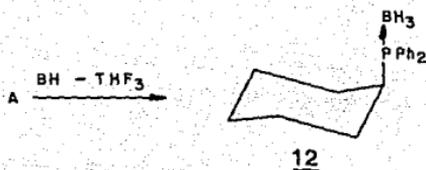
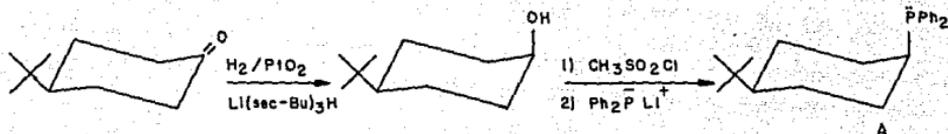
Esquema 8

El compuesto de conformación móvil (11) se obtuvo mediante la reducción de la 4-fenilciclohexanona con hidruro de litio y aluminio para dar preferentemente el alcohol *trans* en un 81 %. El *trans*-4-fenilciclohexanol se trató con cloruro de metanosulfonilo para dar el mesilato correspondiente, que se trató con difenilfosfuro de litio (formado de clorodifenilfosfina y litio en tetrahidrofurano) para dar la fosfina *cis*, que se expuso inmediatamente a una solución de borano en THF 1M, obteniéndose el producto esperado (11). El espectro de RMN de ^{31}P mostró una señal a 20.31 ppm, así mismo la presencia del grupo borano (BH_3) se puso de manifiesto mediante la señal correspondiente de RMN de ^{11}B a -39.53 ppm.

IV. 1.2 Síntesis de los modelos de conformación fija.

(*cis*-4-*tert*-Butilciclohexil)difenilfosfina-borano (12).

Se siguió una ruta de síntesis similar a la del compuesto 11, utilizando *trans*-4-*tert*-butilciclohexanol (Esquema 9). El compuesto 12 mostró una señal de RMN de ^{31}P a 20.31 ppm y una señal de RMN de ^{11}B a -39.53 ppm.



Esquema 9

(*trans*-4-*tert*-Butilciclohexil)difenilfosfina-borano (13).

La preparación de este compuesto se realizó mediante la siguiente ruta de síntesis que se muestra en el esquema 10. Se observa que la síntesis se inició a partir del *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol (obtenido de la separación de una mezcla comercial de *cis* y *trans* 4-*tert*-butilciclohexanol), el cual se trató con cloruro de *p*-toluensulfonylo o metanosulfonylo para dar el derivado correspondiente. Estos compuestos se hicieron reaccionar por separado con difenilfosfuro de litio. De acuerdo con los resultados experimentales observados, la reacción con el derivado de *p*-toluensulfonylo dió lugar al compuesto esperado *trans* (13). Este compuesto mostró una señal de RMN de ^{31}P a 21.11 ppm, así como una señal de RMN de ^{11}B a -41.72 ppm.



X = Ms o Ts

13

Esquema 10

IV. 1.3 Preferencia conformacional (valor A) del grupo difenilfosfina-borano en ciclohexano.

Una de las formas más utilizadas para evaluar constantes de equilibrio (K) es por medio de la ecuación de Elie²⁴ la cual puede ser expresada en función de los desplazamientos químicos (δ) ó la ecuación modificada mediante las constantes de acoplamiento (J).

$$K = \delta_a - \delta / \delta - \delta_e = J_a - J / J - J_e.$$

Donde:

δ_a = desplazamiento del modelo axial

δ_e = desplazamiento del modelo ecuatorial

δ = desplazamiento del sistema móvil.

Estos cálculos se realizaron aprovechando los diversos núcleos existentes de los compuestos de interés, que fueron: ¹³C, ³¹P y ¹¹B.

En la tabla 6 se describen los desplazamientos para los átomos de carbono de los compuestos sintetizados 10, 12 y 13 a 27°C en CDCl₃. La asignación se basó en la similitud de los desplazamientos anticipados debido a efectos inductivos y de campo del grupo fosfinoílo²⁵ en derivados tricoordinados y tetracoordinados de fósforo.²⁶ La comparación de los datos espectroscópicos de 10 con aquellos de los modelos anancoméricos 12 y 13, muestran que el equilibrio se encuentra muy desplazado hacia el conformero ecuatorial, por lo que los datos espectroscópicos no permiten un cálculo preciso de ΔG° .

Bajo tales circunstancias, un modelo de contrapeso que permitió determinar el valor de ΔG° fue el compuesto móvil (*cis*-4-fenilciclohexil)difenilfosfina-borano (11). En este caso la señal C(1) proporcionó la mayor diferencia en desplazamientos (axial vs ecuatorial) por lo que se usó este valor para determinar la constante de equilibrio. Para que este cálculo sea mas

preciso debe de utilizarse una ligera corrección debida a la incorporación del grupo fenilo que se empleó como contrapeso, el cual causa un desplazamiento de 0.3 ppm a campos más altos para el carbono de interés; el valor corregido antes de su uso en la ecuación de Eliel fue:

$$C(1); \delta = 31.70 + 0.3 = 32.0 \text{ ppm}$$

$$\text{dado que } \delta_a = 29.10 \text{ y } \delta_e = 33.61$$

$$K = (33.61 - 32.0) / (32.0 - 29.10) = 0.56$$

$$\text{Por lo tanto: } \Delta G^\circ = -RT \ln K = 1.987 (310) \ln 0.56 = -0.36 \text{ kcal/mol}$$

La energía libre conformacional para el grupo fenilo fue determinada recientemente por Eliel y Monaharan: $\Delta G^\circ = -2.87 \text{ kcal/mol}$.²⁸ Considerando este valor para el grupo de contrapeso se obtiene:

$$\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2] = \Delta G^\circ(\text{fenilo}) + \Delta G^\circ = -2.87 + (-0.36) = -3.23 \text{ kcal/mol.}$$

Valor que indica una fuerte preferencia por el conformero ecuatorial (Ec. 10).

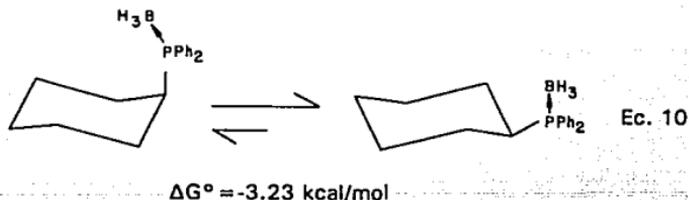


Tabla 6. Desplazamientos de RMN ^{13}C para los derivados de ciclohexano, compuestos 10-16 a 27° C (en ppm, a partir del TMS). Las constantes de acoplamiento ($J_{\text{C,P}}$) se dan entre paréntesis, en Hz.

Compuesto	C(1)	C(2,6)	C(3,5)	C(4)	C _{ipso}	C _{orto}	C _{meta}	C _{para}	Otros
10	33.90 (36)	26.64 (1)	26.77 (12)	25.86 (2)	128.67 (53)	132.69 (9)	128.67 (10)	130.97 (3)	---
11	31.70 (34)	23.84	30.14 (7)	39.57	129.98 (53)	132.60 (9)	128.72 (10)	131.02 (2)	a
12	29.10 (32)	25.68 (3)	23.12 (3)	46.20	129.85 (53)	132.55 (9)	128.63 (10)	130.86 (3)	b
13	33.61 (36)	26.96	27.54 (13)	47.28	128.61 (54)	132.62 (8)	128.65 (9)	130.95 (3)	c
14 ^d	32.0 (52)	25.1	25.5 (15)	25.1	----	----	----	----	e
15 ^d	32.1 (51)	25.8 (3)	26.5 (15)	47.2	----	----	----	----	f
16 ^d	29.2 (48)	24.2 (2)	23.8 (4)	45.6	----	----	----	----	g

^aFenilo en C(4): ipso, 145.49; orto, 127.38; meta, 128.33; para, 125.73. ^b(CH_3)₃C, 27.56; (CH_3)₂C, 32.72;

^c(CH_3)₃C, 27.39; (CH_3)₂C, 32.41. ^dTomados de la referencia 27. ^eP-CH₃, 7.5(52). ^fP-CH₃, 7.8 (55); (CH_3)₃C,

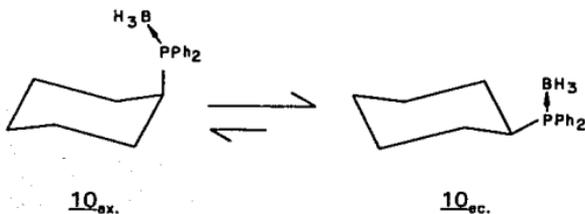
27.6, (CH_3)₂C, 32.6. ^gP-CH₃, 10.0(52), (CH_3)₃C, 27.4; (CH_3)₂C, 32.7.

IV. 1.4 Cálculo de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de la constante de acoplamiento (J) C(1)-P del compuesto 11.

El uso de la ecuación modificada de Eliel fue aplicada a los valores correspondientes de las constantes de acoplamiento de los compuestos 11, 12 y 13 que fueron: $J = 34$, $J_a = 32$ y $J_e = 36$ Hz, respectivamente, lo cual resulta en un valor de ΔG° para el grupo $[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ igual a -3.0 kcal/mol.

IV. 1.5 Determinación de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de RMN de ^{11}B .

El uso del núcleo de boro también fue utilizado, puesto que las señales correspondientes de los compuestos 11, 12 y 13 (-39.53 , -38.87 y -41.72 , respectivamente) también proporcionan una diferencia significativa para hacer uso de la ecuación de Eliel. Estos datos proporcionaron un valor de ΔG° para el equilibrio $10_{ax} \rightleftharpoons 10_{ec}$ igual a -0.74 kcal/mol, lo que resulta en un valor de ΔG° para el grupo $[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ igual a -3.61 kcal/mol; este valor es muy parecido al calculado por ^{13}C RMN con C(1).



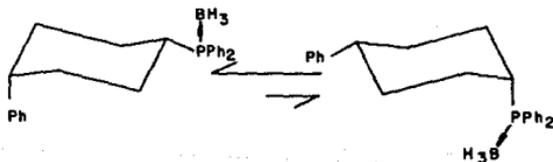
$$K = 41.72 - 39.53 / 39.53 - 38.87 = 3.32$$

$$\Delta G^\circ = 1.987 (310) \ln 3.32 = -0.74 \text{ kcal/mol.}$$

$$\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2] = \Delta G^\circ + \Delta G^\circ(\text{fenilo}) = -3.61 \text{ kcal/mol.}$$

VI. 1.6 Determinación de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2]$ por medio de RMN de ^{31}P a baja temperatura (-102°C).

Por medio de este método²⁹ generalmente se pueden observar los espectros individuales de los isómeros conformacionales y así la integración de δ_e (desplazamiento del cónfórmero ecuatorial) y δ_a (desplazamiento del cónfórmero axial) proporciona directamente la constante de equilibrio. Teóricamente este método es el más confiable dado que no usa los desplazamientos químicos de los modelos de conformación fija que en algunas ocasiones proporcionan información deformada para el cálculo de la constante de equilibrio. Sin embargo no a todos los compuestos es aplicable esta técnica dado que algunos compuestos pueden presentar una barrera de interconversión menor a 10 kcal/mol por lo que su uso está supeditado al límite de temperatura del instrumento de medición (-110°C). En esta evaluación se hizo uso la resonancia magnética nuclear de ^{31}P a -102°C en THF-d_6 , observándose dos señales a 17.96 y 14.12 ppm (Esquema 11), cuyas integraciones correspondieron a una proporción 39:61 de los isómeros conformacionales ecuatorial y axial respectivamente, proporcionando un ΔG° para el equilibrio conformacional $\underline{11}_{ax} \rightleftharpoons \underline{11}_{ec}$ de -0.15 kcal/mol.



$$\delta^{31}\text{P}(\underline{11}_{ec}) = 17.96 \text{ ppm.}$$

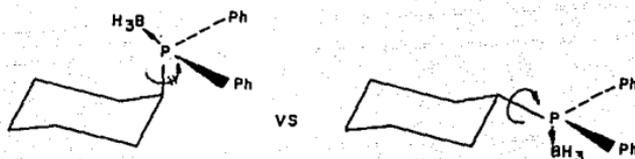
$$\delta^{31}\text{P}(\underline{11}_{ax}) = 14.12 \text{ ppm.}$$

$$K = 61/39 = 1.56 ; \Delta G^\circ = -0.15 \text{ kcal/mol}$$

Por lo tanto el valor de $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2] = -3.01$ kcal/mol.

Esquema 11

Con las diferencias en energía libre conformational (ΔG°) obtenidas a 310 y a 171 ° K se pudo determinar $\Delta S^\circ = + 1.51 \text{ cal/K}\cdot\text{mol}$ y $\Delta H = -2.8 \text{ kcal/mol}$. Así pues, el término entrópico sugiere que el grupo difenilfosfinilborano axial está limitado al rotámero con el enlace P-BH₃ situado arriba del anillo de ciclohexano, mientras que el mismo grupo ecuatorial sí puede girar libremente alrededor del enlace C(1)-P (Esquema 12). Esta conjetura se ve apoyada por el análisis de modelos moleculares.



Esquema 12

IV. 2 Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilborano en 1,3-ditiano.

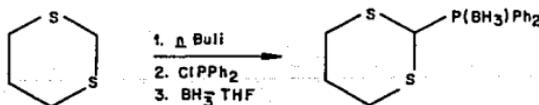
La magnitud del efecto anomérico se ha definido como la diferencia algebraica entre la diferencia de energía libre conformacional en el anillo en estudio y la diferencia de energía conformacional para el mismo sustituyente en ciclohexano (Ver antecedentes). La preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilborano en ciclohexano resultó tener un valor de $\Delta G^\circ = -3.28 \pm 0.30$ kcal/mol (Sección IV.1).

Con objeto de cuantificar el equilibrio conformacional de ese mismo grupo en 1,3-ditiano, y posteriormente evaluar la magnitud del efecto anomérico, se procedió a sintetizar los compuestos de conformación móvil y fija que permitan conocer dicho valor.

IV. 2.1 Preparación del compuesto conformación móvil en el sistema de 1,3-ditiano.

1,3-Ditiano-2-il-difenilfosfinilborano (17).

La preparación de este compuesto se realizó de acuerdo al esquema 13.



17

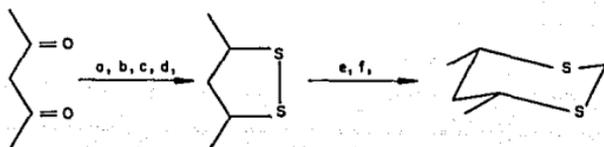
Esquema 13

Como puede observarse, la síntesis del compuesto 17 se realizó mediante la preparación del anión correspondiente del 1,3-ditiano con $n\text{-BuLi}$, el cual se hizo reaccionar con clorodifenilfosfina y posteriormente con una solución de borano en THF 1 M. El espectro de RMN de ^1H permite conocer el

desplazamiento químico (δ) del hidrógeno en C(2) a 4.73 ppm, como una señal doble por acoplamiento con el fósforo y una constante de acoplamiento de $^2J_{H-C-P} = 12$ Hz. Además las señales correspondientes de los espectros de RMN de ^{31}P a 28.19 ppm, así como una señal de RMN de ^{11}B a -38.31 ppm.

IV. 2.2 Preparación de los modelos de conformación fija 18 y 19.

Estos derivados se prepararon a partir del *cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano²¹ (9), el cual fue obtenido de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis:

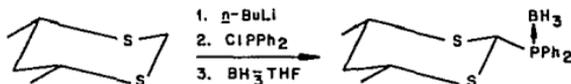


9

(a) $NaBH_4/ETOH$, (b) $p-TsCl/Py$ (2 equiv.)/ PI , (c) recristalización fraccionada, (d) $Na_2S \cdot 9H_2O / DMFA$, (e) $LiAlH_4$, f) $CH_2(OCH_3)_2, BF_3 \cdot Et_2O$.

Esquema 14

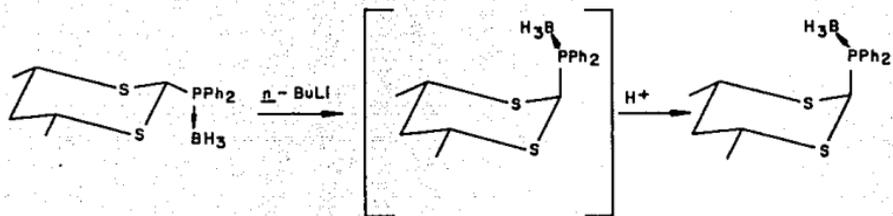
Posteriormente se hizo uso de la reacción altamente estereoselectiva del 2-litio-1,3-ditiano con electrófilos³⁰ (Ec.11).



Ec. 11

18

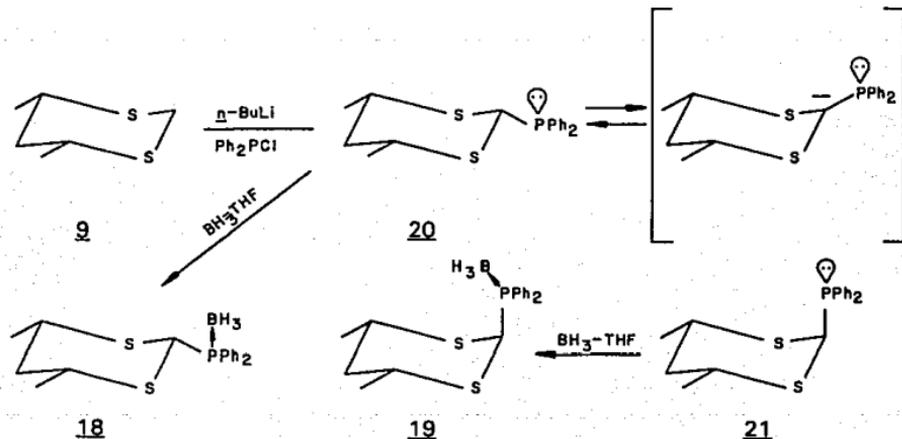
Inicialmente se intentó obtener el derivado anancomérico 19 a través de la epimerización de 18, aprovechando la gran preferencia del litio por la posición ecuatorial^{22,30} (Esquema 15).

18

Esquema 15.

Sin embargo en diversos intentos por establecer este equilibrio, no se obtuvieron los resultados deseados dado que se observaron otros productos pero no el derivado esperado.

La obtención del derivado anancomérico 19 se logró haciendo uso de la reacción descrita en el esquema 16, utilizando una cantidad deficiente de *n*-BuLi, que permite a la fosfina 20 establecer un equilibrio químico con 21, para finalmente reaccionar con una solución de borano en THF 1M y así obtenerse los derivados anancoméricos deseados 18 y 19 como una mezcla 24:76, respectivamente.



Esquema 16.

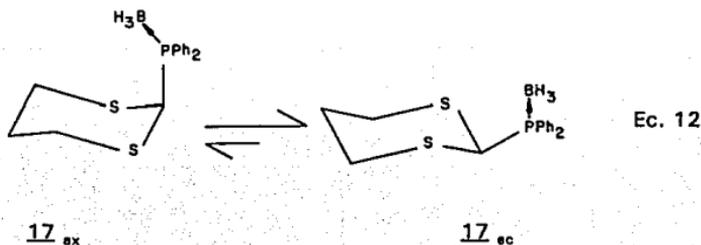
Los datos de interés del compuesto 18 fueron los siguientes: para H (2) una señal de RMN de ^1H , doble a 4.9 ppm, con una constante de acoplamiento $^2J_{\text{H-C-P}} = 12 \text{ Hz}$, así como las señales correspondientes de RMN de ^{31}P a 27.59 ppm y de RMN de ^{11}B a -38.46 ppm. Por otra parte las señales referidas al compuesto 19 fueron las siguientes, una señal doble a 4.56 ppm del protón en C(2) con una $^2J_{\text{H-C-P}} = 14.4 \text{ Hz}$, además de las señales correspondientes de RMN de ^{31}P a 27.79 ppm y de RMN de ^{11}B a -38.19 ppm.

IV. 2.3 Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinil-borano en 1,3-ditiano.

Estos cálculos se hicieron mediante RMN de ^{13}C y ^{31}P . En la tabla 7 se describen los desplazamientos químicos para los átomos de carbono a 27°C en CDCl_3 .

Cálculo por medio de C(2).

Como puede observarse de los datos de la tabla 7, el átomo de carbono que presenta la mayor diferencia en desplazamiento químicos es el C(2). No obstante, puesto que la introducción de los grupos metilo como contrapeso causa un desplazamiento de 1.39 ppm a campos más bajos para el carbono de interés, este valor fue corregido antes de su uso en la ecuación de Eliel.



$$C(2) : \delta = 38.88 + 1.39 = 40.27 \text{ ppm.}$$

$$\text{dado que } \delta_a = 37.42 \text{ y } \delta_e = 44.73$$

$$K = 1/[(44.73 - 40.27)/(40.27 - 37.42)] = 1/1.56$$

$$\text{Por lo tanto } \Delta G^\circ = 1.987 (310) \ln 0.64 = 0.273 \text{ kcal/mol.}$$

Calculo por medio de C(4,6).

Otra forma de hacer uso de los desplazamientos químicos de ^{13}C fue por medio los valores de los carbonos C(4,6), los cuales también muestran una diferencia significativa en desplazamientos químicos. En este caso la introducción de los metilos causan un desplazamiento de 9.35 ppm a campos mas bajos; los valores corregidos para el cálculo de la constante de equilibrio $^{17}_{ax} \rightleftharpoons ^{17}_{ec}$ fueron:

$$K = 1/[(41.74 - 38.67)/(-38.67 - 35.54)] = 1/0.98 = 1.02$$

$$\text{Por lo tanto un } \Delta G^\circ = 0.0 \text{ kcal/mol}$$

Cálculo mediante C(ipso).

Utiles también para la determinación de ΔG° en la ecuacion 12 son los desplazamientos químicos de los carbonos ipso : 126.27 y 129.78 ppm en los modelos ecuatorial 18 y axial 19, respectivamente. En cambio, δ C(ipso) = 127.94 ppm en el ditiano movió 17. Sustitución en la ecuacion de Elíel dió $K = 1/0.64 = 1.56$, y $\Delta G^\circ = -0.273 \text{ kcal/mol}$.

Por lo tanto, ΔG° promedio para el equilibrio $^{17}_{ax} \rightleftharpoons ^{17}_{ec}$ es $0.00 \pm 0.2 \text{ kcal/mol}$.

Tabla 7. Desplazamientos de RMN ^{13}C para derivados de 1,3-ditiano, compuestos 17-22. Las constantes de acoplamiento ($J_{\text{C,P}}$) se dan entre paréntesis, en Hz.

Compuesto	C(2)	C(4,6)	C(5)	C_{ipso}	C_{orto}	C_{meta}	C_{para}	Otros
17	38.88(27)	29.32(3)	24.70	127.64(53)	113.20(9)	128.59(10)	131.62(2)	---
18	44.73(27)	41.74(6)	43.25	126.27(56)	133.57(10)	128.52(11)	131.77(3)	a
19	37.42(26)	35.54	42.73	128.78(52)	132.71(8)	128.59(10)	131.28(2)	b
20	45.57(30)	41.26(8)	43.43	134.46(15)	133.90(21)	128.57(9)	128.03	c
21	42.06(36)	34.52(9)	44.03	137.93(15)	113.49(20)	128.48(6)	128.11	d
22	42.02(30)	29.36(9)	25.40	135.44(14)	133.77(21)	128.62(9)	128.11	---

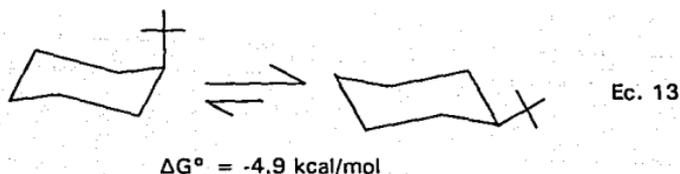
^aCH₃, 21.50. ^bCH₃, 21.50. ^cCH₃, 21.58. ^dCH₃, 21.58

IV. 3 Cálculo del efecto anomérico del grupo difenilfosfinil-borano

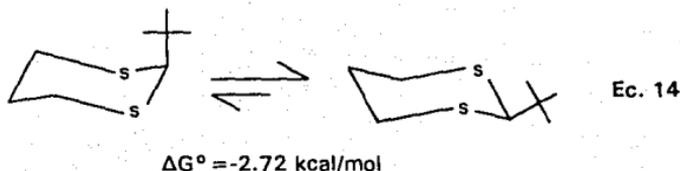
$[\text{P}(\text{BH}_2)\text{Ph}_2]$ en 1,3-ditiano.

Para determinar este valor, se estimó el ΔG° del grupo difenilfosfinilborano $[\text{P}(\text{BH}_2)\text{Ph}_2]$ en ausencia de efecto anomérico.

Esto se realizó tomando en consideración el grupo t-butilo de la siguiente manera: es conocido que la preferencia conformacional que tiene el sustituyente t-butilo en ciclohexano se refleja en un valor de $\Delta G^\circ = -4.9$ kcal/mol, energía que indica la preferencia conformacional por la disposición ecuatorial (Ec. 13).



En contraste, este sustituyente en la posición 2 del 1,3-ditiano presenta un valor de $\Delta G^\circ = -2.72$ kcal/mol (Ec. 14), esto sin existir un efecto anomérico debido a la ausencia de electronegatividad en el grupo terbutilo según la definición propuesta por Lemieux.



La diferencia observada en valores de ΔG° es el resultado de las dife-

rencias estructurales por la introducción de los átomos de azufre (cuya longitud mayor a la de los enlaces C-C minimizan la repulsión estérica 1,3-diaxial), lo que representa un valor de $-2.72 / -4.9 \times 100 = 56\%$ de la energía conformacional del grupo terbutilo. Este factor es utilizado para estimar la preferencia conformacional de un determinado grupo en ausencia del efecto anomérico.

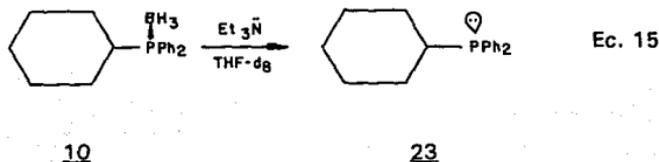
Bajo tales consideraciones el tamaño estérico esperado del sustituyente difenilfosfinil-borano $[P(BH_3)Ph_2]$ en 1,3-ditiano (17) debe presentar un valor teórico de preferencia conformacional igual a $-3.26 \times 0.56 = -1.83$ kcal/mol.

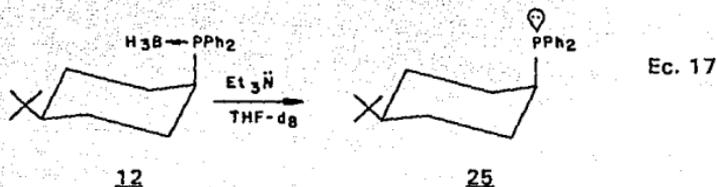
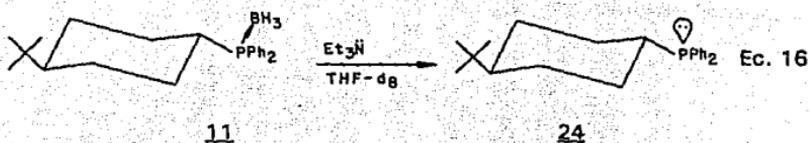
La diferencia entre este valor y el valor experimental proporcionan el valor del efecto anomérico.

$$\begin{aligned} \text{e.a.} &= \Delta G^\circ_{\text{experimental}} + \Delta G^\circ_{\text{estérico}} \\ &= 0.0 + 1.83 \\ &= 1.8 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

IV. 4 Preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilo (PPh_2) en ciclohexano.

Para el estudio correspondiente de la preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilo en ciclohexano (valor A), se hizo uso de los compuestos 10, 11 y 12, los cuales se sintetizaron con esa finalidad por ser precursores viables para obtener las fosfinas de interés. En efecto, las fosfinas-boranos fueron tratadas con un exceso de trietilamina³¹ para generar las fosfinas 23-25 como se muestra en las ecuaciones 15-17.

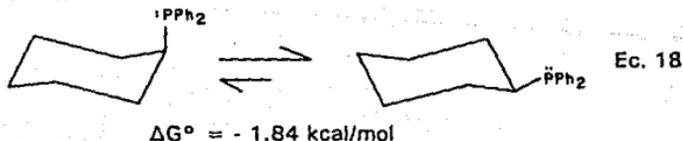




Los datos espectroscópicos de ^{31}P RMN fueron muy convenientes para determinar el valor A del grupo difenilfosfinilo, ya que las señales correspondientes al compuesto móvil (23), al modelo ecuatorial (24) y al modelo axial (25) aparecen en -3.89, -3.22 y -17.22 ppm, respectivamente. Así,

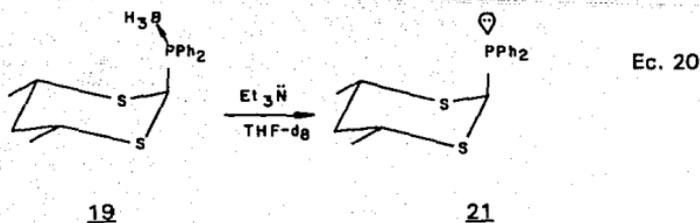
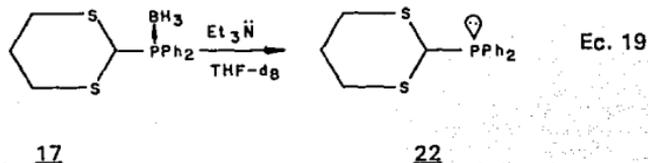
$$\begin{aligned}
 K &= [\delta(24) - \delta(23) / \delta(23) - \delta(25)] \\
 &= [-3.22 - (-3.89) / -3.89 - (-17.22)] \\
 &= 0.05
 \end{aligned}$$

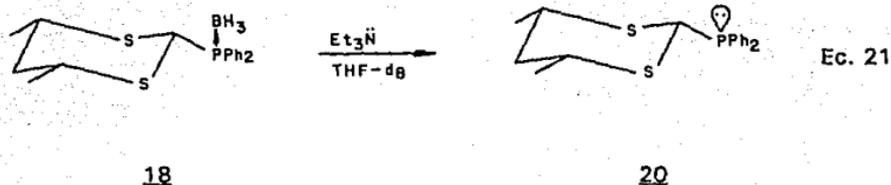
y $\Delta G^\circ_{310\text{K}} = -1.84$ kcal/mol; es decir, existe una fuerte preferencia del grupo difenilfosfinilo por la posición ecuatorial (Ec. 18).



Los compuestos de conformación móvil y fija en 1,3-ditiano se obtuvieron de una manera similar a la descrita para los compuestos de ciclohexano. En este caso la reacción de transferencia del grupo borano a la trietilamina a partir de los compuestos 17, 18 y 19 (Ecs. 19-21) utilizando como disolvente de reacción THF- d_8 a 45°C, se obtuvo después de aproximadamente 8 h. Los espectros obtenidos por RMN de ^{13}C y ^{31}P , indicaron que las fosfinas 20, 21 y 22 se obtuvieron con rendimientos cuantitativos, lo que permitió asignar los desplazamientos químicos de ^{13}C que se describen en la Tabla 7.

Así mismo los desplazamiento químicos de RMN de ^{31}P fueron -7.7, -15.15 y -0.81 respectivamente. Estos datos aplicados a la ecuación de Eiel proporcionan $K = 0.92$ y un $\Delta G^\circ_{310K} = -0.05$ kcal/mol





Determinación mediante el uso de C ipso.

Los valores de desplazamiento químico para los carbonos ipso en los compuestos 20-22 proporcionaron un valor de $K = 2.54$ y un $\Delta G^\circ = -0.57$ kcal/mol. Por lo tanto, el valor promedio de la preferencia conformacional del grupo difenilfosfinilo en el sistema de 1,3-ditiano es igual : -0.31 ± 0.26 kcal/mol.

IV. 6 Magnitud del efecto anomérico del grupo difenilfosfinil-borano en 1,3-ditiano.

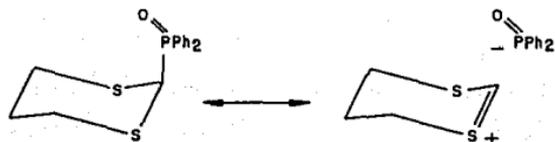
Tomando en consideración los mismos argumentos empleados para el cálculo del efecto anomérico existente en el grupo $(\text{PBH}_3\text{Ph}_2)$ descrito anteriormente (Sección IV. 3), el valor del efecto anomérico para el grupo (PPh_2) en el sistema de 1,3-ditiano corresponde a un valor de:

$$\begin{aligned}
 \text{e.a} &= \Delta G^\circ_{\text{experimental}} + \Delta G^\circ_{\text{estérico}} \\
 &= -0.31 \pm 0.26 + 0.56(1.84) \\
 &= 0.72 \pm 0.26 \text{ kcal/mol.}
 \end{aligned}$$

IV. 7 Magnitudes relativas de las interacciones anoméricas S-C-P.

Una tendencia general observada en heterociclos que dan lugar a interacciones anoméricas es que la contribución del isómero axial aumenta proporcionalmente con las propiedades electroatrayentes del sustituyente. Así mismo, las magnitudes relativas del efecto anomérico en los segmentos S-C-P de nuestros sistemas se incrementan en el mismo orden que las propiedades inductivas electroatrayentes de los grupos fosforados.

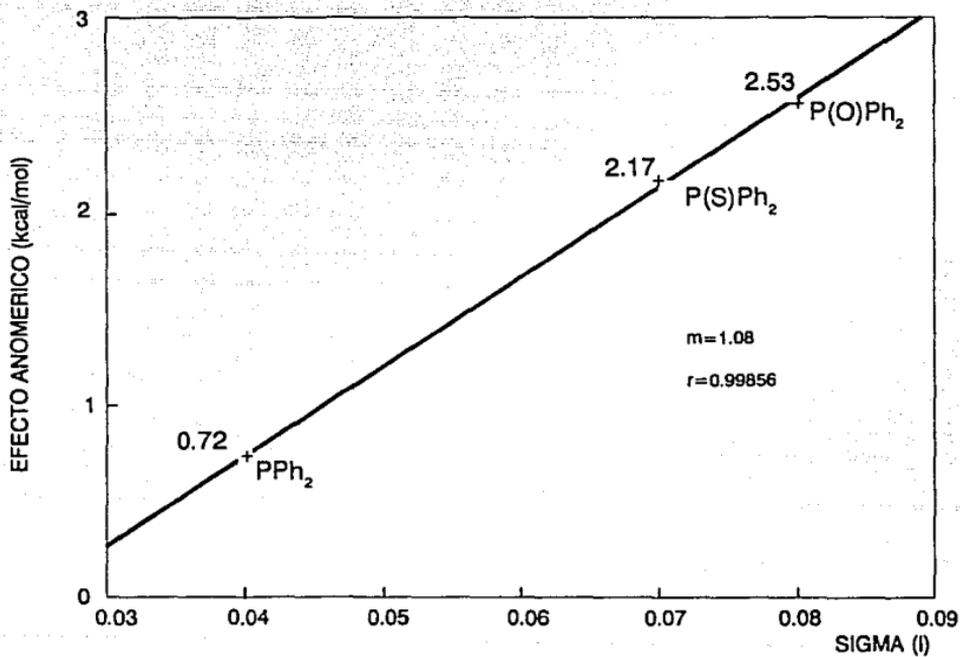
En la figura 1 se presenta un gráfica de los valores σ_I para los sustituyentes PPh_2 , $P(S)Ph_2$ y $P(O)Ph_2$ (0.04, 0.07 y 0.08) en función de los efectos anoméricos estimados, que son 0.72, 2.17 y 2.53 kcal/mol respectivamente. La excelente correlación está de acuerdo con la importancia de las interacciones de hiperconjugación *endo* y *exo*.³² Efectivamente, la orientación antiperiplanar de los orbitales de tipo *p* de los pares no compartidos en los azufres endocíclicos y el enlace C(2)-P axial (Ec. 22) da lugar a un efecto anomérico *endo*, que estabiliza dicha conformación axial en 6.



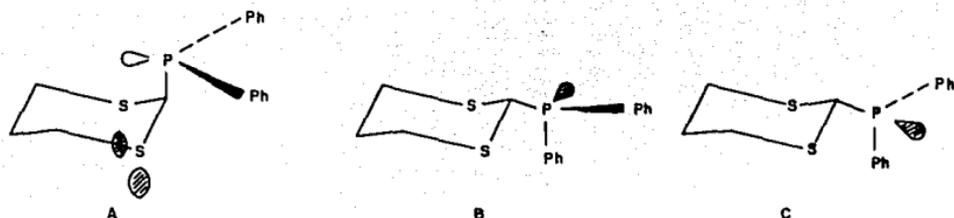
Ec. 22

El mismo tipo de efecto estereoelectrónico $n_S \rightarrow \sigma_{C-P}^*$ estabiliza 22_{ax} (A); sin embargo, 2 interacciones anoméricas *exo* también estabilizan a los conformeros ecuatoriales B y C (Esquema 17), y por lo tanto el efecto anomérico es relativamente débil.

Figura 1

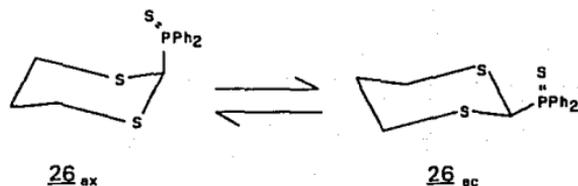


Gráfica de los efectos anómicos en 1,3-ditanos-2-P-substituidos vs valores σ (I) de los sustituyentes correspondientes.



Esquema 17

Adicionalmente puede observarse que la coordinación al átomo de oxígeno en (6) ($\text{PPh}_2 \rightarrow \text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$), a borano en $\text{PPh}_2 \rightarrow \text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$ y a azufre en 26 [$\text{PPh}_2 \rightarrow \text{P}(\text{S})\text{Ph}_2$] proporcionan un incremento en la preferencia axial del sustituyente, puesto que el efecto anomérico *endo* es más fuerte en 26 y 6 que en 17 (baja energía del orbital $\sigma^*_{\text{C-P}}$). Sin embargo, las interacciones *exo* anoméricas para 6 y 26 no están presentes, debido a la ausencia de un orbital antiperiplanar n_{P} .



Ec. 23

Por otra parte no se puede descartar la posibilidad de una donación electrónica $3\text{p} \rightarrow 3\text{d}$ a través del espacio entre los átomos endocíclicos del S y el sustituyente axial, observación que es apoyada por los desplazamientos químicos (^{13}C) a campo alto de los átomos *orto* y *para* en los sustituyentes axiales difenilfosfinilo y difenilfosfinilborano (Tablas 6 y 7), misma que también ha sido observada en los sustituyentes de fosfinilo y tiosfosfinilo.

V. Conclusiones.

1. El presente trabajo permitió determinar las preferencias conformacionales de los grupos difenilfosfinil-borano y difenilfosfinilo en ciclohexano (valores A): $\Delta G^\circ[\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2] = -3.3 \pm 0.3 \text{ kcal/mol}$, $\Delta G^\circ = -1.8 \text{ kcal/mol}$. El valor mas grande para los derivados tetracoordinados refleja los requerimientos estéricos del grupo BH_3 , que se orienta hacia adentro del anillo de ciclohexano.
2. Las preferencias conformacionales de estos grupos en el anillo de 1,3-ditiano tambien fueron determinadas: 0.0 y -0.3 kcal/mol, respectivamente. Estos valores reflejan la influencia de importantes interacciones anoméricas en los segmentos S-C-P(BH_3) y S-C-P:, con magnitudes de 1.8 y 0.72 kcal/mol, respectivamente.
3. El análisis de estos resultados, y su comparación con los ya descritos para los sistemas S-C-P(O) y S-C-P(S), apoyan la participación de interacciones hiperconjugativas *endo* y *exo*, aunque la participacion de un mecanismo de donación $3p \rightarrow 3d$ entre los átomos de azufre y fósforo también pudiera explicar los datos obtenidos.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de RMN-¹H se determinaron en los espectrómetros Varian EM-390 (90MHz) y EM-360 (60 MHz) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, a menos que otra cosa se especifique.

Para indicar la multiplicidad de las señales se usaron los siguientes símbolos : s, para señal simple; d, para señal doble; t, para señal triple; c, para una señal cuádruple y m, para una señal múltiple. Todos los desplazamientos químicos se reportan como δ en ppm a campo bajo respecto del TMS.

Los espectros de ¹³C, ³¹P y ¹¹B se determinaron en un espectrómetro JEOL FX-90Q, utilizando TMS como referencia interna, ácido fosfórico y trifluoruro de boro eterado como referencia externa, respectivamente.

Los espectros de masas se determinaron a 70 eV en un espectrofotómetro HEWLETT-PACKARD 5985-A.

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

Los análisis elementales fueron determinados por los Laboratorios Galbraith Inc., Knoxville TN.

Reactivos.

El cloruro de ciclohexilo fué purificado por destilación antes de su uso.

La 4-*tert*-butilciclohexanona se purificó por sublimación a 31°C/ 3 mm de Hg. El cloruro de p-toluensulfonilo comercial se disolvió en benceno, se lavó con hidróxido de sodio al 5% y después con agua hasta que la fase orgánica presentó un color blanco, se concentró y recristalizó agregando hexano; p.f. = 67-68°C (Lit.³³ p.f. = 65-68 °C).

El *cis* y *trans*-4-*tert*-butilciclohexanol se purificó de una muestra

comercial (Aldrich), utilizando gel de sílice F_{254} malla 230-400, eluyéndose con éter de petróleo para obtener 2.70 g de *cis*-4-*tert*-butilciclohexanol p.f. 76-77°C (Lit.³⁴ p.f. 80.5-81.5°C) y posteriormente con éter de petróleo-acetato de etilo (8:2) para obtener 6.20 g de *trans*-4-*tert*-butilciclohexanol p.f. 74-75°C (Lit.³⁵ p.f. 81-82°C) a partir de 10.0 g de una mezcla de diastereómeros.

El magnesio se secó en la estufa a 120°C durante aproximadamente 12 horas.

El litio y la clorodifenilfosfina se utilizaron sin purificación adicional. El complejo borano-tetrahidrofurano fue preparado de acuerdo con el método descrito en la literatura.³⁸

El material fué secado en la estufa (120°C) aproximadamente durante 12 h. Los disolventes anhidros se secaron de la siguiente forma: El tetrahidrofurano se agitó con hidruro de litio y aluminio por un espacio de 12 h y se destiló. Al THF destilado se le agregó sodio y benzofenona con agitación bajo atmósfera de nitrógeno y nuevamente se destiló antes de su uso. Para el éter etílico se siguió un procedimiento similar.

La piridina se agitó sobre óxido de bario por espacio de 12 h y se destiló a presión reducida.

Ciclohexildifenilfosfina-Borano (10)

En un matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de refrigerante, embudo de adición y agitador magnético, se colocaron 0.225 g (9.25 matm-g) de magnesio y un cristal de yodo como catalizador, en seguida se le agregaron 30 ml de éter seco y se aplicó un poco de calor para comenzar la formación del reactivo de Grignard, se agregó entonces gota a gota 1 ml (1 g, 8.45 mmol) de cloruro de ciclohexilo y se dejó reaccionar por espacio de 3.5 h, hasta que la mayoría del magnesio se disolvió. En seguida se colocaron en el embudo de adición 1.51 ml (1.86 g, 8.45 mmol) de clorodifenilfosfina disuelta en 10 ml de éter seco, y esta solución se adicionó gota a gota durante 20 minutos.

La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche y posteriormente se

adicionó 9 ml de complejo de borano en THF (1 M) y se agitó a temperatura ambiente por espacio de 6 h. A continuación se evaporó el disolvente con bomba de vacío a 5 mm Hg, el concentrado se redisolvió en 10 ml de acetona, se aplicó a una columna cromatográfica y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1). El sólido aislado se recrystalizó de cloroformo-hexano p.f. 95-96.5 °C; rendimiento 0.508 g (21.36%). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.95 (a, 10H), 2,35 (m, 1H), 7.6-8.0 (m, 10H); RMN-¹³C en la Tabla 6; RMN-³¹P (36.23Hz, CDCl₃) δ 21.38 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -41.52 ppm.

Análisis calculado para C₁₈H₂₄BP: C, 76.61; H, 8.57. Encontrado: C, 76.99; H, 8.65.

(cis-4-Fenilciclohexil)difenilfosfina-Borano (11).

Utilizando la técnica descrita para el compuesto 10, se empleó 0.32 g (4.5 atm-g) de litio; 1 g (0.81 ml, 4.5 mmol) de clorodifenilfosfina; 1 g (3.9 mmol) de *cis-4*-fenilciclohexil-metanosulfonato (28) y 4.5 ml de solución de borano en THF (1M). El producto se purificó por columna cromatográfica utilizando éter de petróleo-acetato de etilo (8:2). El producto recrystalizó de acetona-éter de petróleo; p.f. 158-9 °C; rendimiento 0.264 g (18.7%). RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ 1.2-3.0 (m, 10H), 7.3 (s, 5H), 7.5 (m, 6H), 7.8 (m, 4H); RMN-¹³C en la Tabla 6; RMN-³¹P (36.23Hz, CDCl₃) δ 20.31 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -39.53 ppm.

cis-4-tert-Butilciclohexildifenilfosfina-borano (12).

Se siguió la misma secuencia descrita para la preparación del compuesto 10 empleando: 0.87 g (0.121 atm-g) de litio; 1.037 g (0.5 ml, 5.0 mmol) de clorodifenilfosfina; 1 g (4.2 mmol) de *trans-4-tert*-butilciclohexilmetano-sulfonato (30) y 4.7 ml de borano en THF (1M). El producto se purificó por columna cromatográfica utilizando éter de petróleo (98:2), se recrystalizó de cloruro de metileno-hexano; p.f. 124-5 °C;

rendimiento 0.260 g (15.8%). RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (s, 9), 1.0-3.15 (m, 10H), 7.3-8.1 (m, 10H); RMN-¹³C en la Tabla 6; RMN-³¹P (36.23 MHz, CDCl₃) δ 20.06 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -38.87 ppm. Análisis calculado para C₂₂H₃₂BP: C, 78.11; H, 9.53. Encontrado: C, 77.78; H, 9.47.

***trans*-4-*tert*-Butilciclohexildifenilfosfina-borano (13).**

En un matraz de 3 bocas de 250 ml provisto de refrigerante, embudo de adición y agitador magnético, se hizo pasar corriente de nitrógeno antes de adicionar 10 ml de THF seco y 0.7 g (0.1 atm-g) de litio en trozos pequeños.

La solución se calentó a reflujo antes de adicionar gota a gota 1.21 g (0.6 ml, 5.0 mmol) de clorodifenilfosfina en 10 ml de THF seco. Después de un periodo de inducción de aproximadamente 20 minutos, la solución se tornó roja y el reflujo se continuó durante 3 h más, en seguida el matraz se enfrió en un baño de hielo-sal y la solución roja se transfirió con presión positiva de nitrógeno a otro matraz, también en un baño de hielo-sal, el cual contenía 0.65 g (2.7 mmol) de *cis*-4-*tert*-butilciclohexilmetano-sulfonato (29) disuelto en 10 ml de THF seco. La solución se agitó a esta temperatura por 15 minutos y posteriormente se retiró el baño y en seguida se calentó a reflujo durante 2.5 h. Finalmente la mezcla de esta reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó 3.0 ml de una solución de borano en THF (1M) y se dejó reaccionar a esa temperatura durante 24 h, el disolvente se eliminó con bomba de vacío, al concentrado se le adicionó 30 ml de agua y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, obteniéndose un semi-sólido, el cual se purificó en una columna cromatográfica utilizando como eluyente hexano. Recristalización de cloroformo-hexano dió el producto deseado, p.f. 143-144°C; rendimiento 17.5%

RMN-¹H (60 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (s, 9H), 0.9-3.0 (m, 10H), 7.5 (m, 6H); 7.8(m, 4H); RMN-¹³C en la Tabla 6; RMN-³¹P (36.23 Hz, CDCl₃) δ 21.11 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -41.72 ppm.

(1,3-Ditiano-2-Il)difenilfosfina-borano (17).

1,3-Ditiano (1.0 g, 8.3 mmol) recién sublimado fué colocado en un matraz de 50 ml provisto de tapón de goma y se circuló corriente de nitrógeno por unos minutos. Se agregaron 30 ml de THF vía canula y el matraz se sumergió en un baño de hielo seco- CCl_4 para adquirir una temperatura de -20°C . Bajo estas condiciones se adicionaron 3.78 ml de n -Buli (2.2 M) en hexano y la mezcla de reacción se agitó por espacio de 120 minutos con flujo de nitrógeno y cuidando que la temperatura se mantuviese a -20°C . Pasado este tiempo se vertió sobre otro matraz el cual contenía 1.5 ml (1.84 g., 8.3 mmol) de clorodifenilfosfina y se dejó reaccionar por 1 h más. A continuación se retiró el baño para que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y en seguida se añadieron 8.5 ml de solución complejo de borano en THF y se dejó reaccionar por 2 h más antes de eliminar el disolvente con bomba de vacío a 5 mm de Hg. Al concentrado de la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota 30 ml de agua y se extrajo con éter etílico tres veces; la fase orgánica se secó, filtró y concentró. El producto se aplicó a una columna cromatográfica y se eluyó con hexano-acetato de etilo (9:1) y se recristalizó de acetona-hexano; p.f. $146-7^\circ\text{C}$; rendimiento 1.17 g (44.40 %). RMN- ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (m, 2H), 2.5-3.53 (m, 4H), 4.70 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.6 (m, 6H), 7.95 (m, 4H); RMN- ^{13}C en la Tabla 7. RMN- ^{31}P (36.23 Hz, CDCl_3) δ 28.52 ppm; RMN- ^{11}B (28.69 MHz, CDCl_3) δ -39.53 ppm.

r-2-(Difenilfosfina-borano)-c-4-c-6-dimetil-1,3-ditiano (18) y

r-2-(Difenilfosfina-borano)-t-4-t-6-dimetil-1,3-ditiano (19).

Utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto 17, se utilizaron 0.800 g (5.4 mmol) de *cis*-4-6-dimetil-1,3-ditiano (9); 2.6 ml de n -Buli (2.3 M, 10% de exceso); 1.2 g (0.96 ml, 5.4 mmol) de clorodifenilfosfina y 8 ml de solución complejo de borano en THF (1M). Después de la adición de este último, la mezcla de reacción se dejó en el refrigerador durante 24 h.

El producto concentrado se aplicó a una columna cromatográfica y se eluyó inicialmente con hexano para obtenerse 0.161 g del compuesto (18), el producto se recrystalizó en cloruro de metileno-hexano; p.f. 167-169°C. Finalmente la columna se eluyó con hexano-acetato de etilo (8:2) obteniéndose 0.506 g del compuesto (19), el producto se recrystalizó en acetona-hexano; p.f. 193-5°C ; rendimiento de los productos 36%.

Compuesto 18 : RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ 2.6 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.35 (m, 1H), 4.9 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.5 (m, 6H), 7.95 (m, 4H); RMN-¹³C en la Tabla 7; RMN-³¹P (36.23 Hz, CDCl₃) δ 27.59 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -38.46 ppm.

Análisis calculado para C₁₈H₂₄BPS₂: C, 62.43; H, 6.98. Encontrado: C, 62.96; H, 7.02.

Compuesto 19 : RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, J = 6 Hz, 6H), 2.1 (d de m, J = 11 Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 6H), 7.9 (m, 6H); RMN-¹³C Ver Tabla 7; RMN-³¹P (36.23 Hz, CDCl₃) δ 27.9 ppm; RMN-¹¹B (28.69 MHz, CDCl₃) δ -38.34 ppm.

Análisis calculado para C₁₈H₂₄BPS₂: C, 62.43; H, 6.98. Encontrado: C, 62.03; H, 6.82.

Equilibración de los diastereómeros 18 y 19.

El equilibrio se intentó a partir de ambos isómeros. Para este propósito 30 mg del compuesto (18) y 35 mg del compuesto (19) fueron colocados por separado en ampollitas de vidrio de 20 ml y disueltos en 3 ml de etóxido de sodio 0.1 M recién preparado. Las ampollitas fueron selladas y sumergidas en baño de temperatura constante (25°C ± 0.1), y ambas fueron abiertas cumplidas 24 h de equilibración. La cromatografía en capa fina mostró diversos productos incluyendo el compuesto inicial en ambos casos, algunas señales coinciden con el supuesto producto de equilibración, sin embargo un cambio en la polaridad del eluyente demostró la existencia de más productos, la determinación por RMN-¹H no fué posible debido a la gran

cantidad de señales en las zonas de interés.

r-2-Difenilfosfinil-c-4-c-6-dimetil-1,3-ditiano (20).

r-2-Difenilfosfina-borano-c-4-c-6-dimetil-1,3-ditiano(50mg, 1.14mmol), se disolvió en 0.3 ml de cloroformo deuterado y se colocó en un tubo de resonancia de 5 mm de diámetro. En seguida se agregaron 0.1 ml (5 mmol) de trietilamina y el tubo se calentó por espacio de 8 h a una temperatura de 45° C, antes de registrar el espectro de resonancia magnética de ¹³C. De acuerdo a las señales observadas en RMN de ¹³C la transformación procedió con rendimiento cuantitativo. RMN-¹³C en la Tabla 7; RMN ³¹P (36.23 MHz CDCl₃) δ -0.81 ppm.

r-2-Difenilfosfinil-t-4-t-6-dimetil-1,3-ditiano (21).

Utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20, se utilizaron 60 mg (1.73 mmol) de r-2-difenilfosfina-borano-1,3-ditiano, 0.3 ml de cloroformo deuterado y 0.1 ml (5 mmol) de trietilamina, el producto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo. RMN-¹³C en la Tabla 7; RMN ³¹P (36.23 MHz CDCl₃) δ -15.15 ppm.

(1,3-Ditian-2-il)difenilfosfina (22).

Siguiendo el procedimiento descrito para 20, se utilizaron 0.95 g (2.8 mmol) de (1,3-ditian-2-il)difenilfosfina-borano se disolvieron en 0.3 ml de cloroformo deuterado y 0.1 ml (5 mmol) de trietilamina, el producto se obtuvo con rendimiento cuantitativo. RMN-¹³C en Tabla 7; RMN ³¹P (36.27 MHz ,CDCl₃) δ -7.77 ppm.

trans-4-Fenilciclohexanol (27)

En un matraz seco de tres bocas de 250 ml, provisto de un embudo de adición y un agitador magnético se agregaron bajo corriente de nitrógeno 1.58 g (41.5 mmoles) de hidruro de litio y aluminio y 100 ml de THF. A través del embudo de adición se agregó gota a gota 5.02 g (28.5 mmol) de 4-fenilciclo-

hexanona disuelta en 20 ml de THF y se calentó la mezcla de reacción durante 6.5 h en un baño de agua. Después de transcurrido este tiempo la solución se clarificó cuidadosamente con 20 ml de H₂SO₄ al 10%, y se procedió a extraer con tres porciones de 30 ml de éter etílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El sólido ligeramente amarillento obtenido se purificó en una columna cromatográfica, en un sistema hexano-acetato de etilo (70:30), y se recristalizó de cloruro de metileno-hexano; p.f. 116-117°C (Lit.³⁷ p.f. 122-123°C), rendimiento 4.04 g (80.5 %).

***trans*-4-Fenilciclohexil-metanosulfonato (28)**

Utilizando el procedimiento general de Angyal y Nicholls³⁸ para la preparación de derivados de metanosulfonato, 6.20 g (35.2 mmol) de *cis*-4-fenilciclohexanol se disolvieron en 60 ml de piridina seca. La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo-sal y 6.5 g (4.4 ml, 57 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se adicionaron lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 3 h y después su contenido se vertió en una mezcla de hielo-agua (100 ml) y se dejó reposar por 1 h. El producto precipitado se colectó por filtración, se disolvió en 50 ml de éter y se lavó con ácido sulfúrico diluido frío, y después con solución saturada de bicarbonato de potasio al 5 %. La fase orgánica se lavó nuevamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El producto cristalizó de etanol-agua, p.f. 70-71°C; rendimiento 7.78 g (84%).

***cis*-4-*tert*-Butilciclohexil-metanosulfonato (29)**

Utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **28**, con 1.95 g (12.5 mmol) de *cis*-4-*t*-butilciclohexanol, 20 ml de piridina seca, y 1.57 g (1.1 ml, 13.6 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. El producto cristalizó de etanol-agua; p.f. 76-77.5 °C; rendimiento 2.71 g (93%).

***trans*-4-*tert*-Butilciclohexil-metanosulfonato (30)**

Utilizando el procedimiento descrito para el compuesto **28**, con 1.95 g (12.5 mmol) de *trans*-4-*t*-butilciclohexanol, 20 ml de piridina seca, y 1.57 g

(1.1 ml, 13.6 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. El producto cristalizó de etanol-agua; p.f. 76-77.5 °C; rendimiento 2.871 g (95%).

2,4-Pentanodiol (isómeros *meso* y *dl*) (31).

Utilizando el método de Pritchard y Vollmer:³⁹ 2,4-pentanodiona fue reducida con borohidruro de sodio a una mezcla de *meso* y *dl* 2,4-pentanodiol. Rendimiento ca. 88% .

Ditosilato del *meso* 2,4-pentanodiol (32).

El procedimiento antes descrito fue modificado de la siguiente manera: La mezcla de *meso* y *dl* dioles obtenida en la reducción de 2,4-pentanodiona fué convertida al ditosilato usando cloruro de p-toluensulfonilo y piridina. El producto crudo (*meso* y *dl*) fue recrystalizado de EtOH-CHCl₃ (2:1) hasta que el punto de fusión se mantuvo constante a 136° (8 recrystalizaciones). De 23.1 g de mezcla de dioles, se obtuvo 46.0 g del *meso*-ditosilato puro (76% de rendimiento basado en el contenido de *meso*-diol ca. 66% en la mezcla original).

meso-2,4-Pentanodiol (33)

meso-Ditosilato del 2,4-pentanodiol (21.1 g, 0.051 mol) se adicionó a una mezcla de 12.28 g (0.051 mol) de Na₂S·9H₂O y 1.65 g (0.051 mol) de azufre en 140 ml de DMF seca. La solución se hizo reaccionar a 80-85°C por 67 h obteniéndose un líquido acuoso y amarillento el cual se añadió gota a gota con agitación a una mezcla de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter anhidro, a tal velocidad que se obtuviera un reflujo lento (ca. 30 minutos).

La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 h y luego se calentó a reflujo por 30 minutos, se clarificó cuidadosamente con H₂SO₄ al 10% y se extrajo con tres porciones de 30 ml de éter. El producto se secó y concentró, destilándose a 12 mm de Hg (p.eb. 74-75°C), para obtener un líquido incoloro (3.72 g, 54% de rendimiento).

cis-4,6-Dimetil-1,3-ditiano (9)

El procedimiento de Seebach⁴⁰ fue modificado de la siguiente manera: una solución de 3.72 g (0.027 moles) de *meso* 2,4-pentanoditio (33) y 3.74 g (0.05 mol) de dimetoximetano en 15 ml de cloroformo, fué añadido gota a gota a una solución en ebullición de 2.24 g (0.026 moles) de trifluoruro de boro eterado en 40 ml de cloroformo, en el transcurso de 30 minutos. La solución se mantuvo a reflujo (usando condensador con hielo seco-acetona) durante 2 h, se lavó con una cantidad similar de agua, con una solución acuosa de carbonato de potasio al 20% y con agua nuevamente. A continuación se trató con sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar 3.24 g (80 %) del producto desado, que después de cristalización en metanol mostró un p.f. de 81-82.5°C (Lit.⁴⁰ p.f.81-83°C).

REFERENCIAS.

1. K.W.F. Kohlrausch, *Ramanspektren.*, Akademische Verlagsgesellschaft., Leipzig, 1942.
2. W.N. Haworth, *The Constitution of Sugars*, Arnold: London, 1929.
3. O. Hassel, *Quart. Rev.*, 7, 221 (1953).
4. R.U. Lemieux, *Molecular Rearrangements*, Vol. 2, P. de Mayo., Ed., Interscience: New York, 1964, p. 709; R.U. Lemieux y J. Hayami, *Can. J. Chem.*, 43, 2162 (1965).
5. E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal y G.A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience Publisher: New York, 1965, p 460.
6. C.B. Andersen y D.T. Sepp, *Tetrahedron*, 24, 1707 (1968).
7. D.T. Sepp y C.B. Andersen, *Tetrahedron*, 24, 6873 (1968).
8. J.F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley Interscience: New York, 1971.
9. R.U. Lemieux, *Pure Appl. Chem*, 25, 527 (1971).
10. C. Altona, C. Romers y E. Havinga, *Tetrahedron Letters*, 10, 16 (1959).
11. E. Juaristi, J. Tapia y R. Méndez, *Tetrahedron*, 42, 1253 (1986).
12. K. Arai, H. Iwamura y M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 48, 3319 (1975).
13. J.T. Edward, *Chem. Ind.*, 1102 (1955).
14. E.L. Eliel y C.A. Giza, *J. Org. Chem.*, 33, 3754 (1968).
15. C. Romers, C. Altona, H.R. Buys y E. Havinga, *Topics Stereochem.*, 4, 39 (1969)
16. G.A. Jeffrey, J.A. Pople y L. Radom, *Carbohydr. Res.*, 25, 117 (1972).
17. P. Deslogchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon: New York, 1983.
18. A.J. Kirby., *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Sprig-Verlag: Berlin, 1983.
19. E. Juaristi, B. Gordillo y L. Valle, *Tetrahedron*, 42, 1963 (1986).
20. E. Juaristi, L. Valle, C. Mora-Uzeta, B.A. Valenzuela, P. Joseph-Nathan y M.F. Fredrich, *J. Org. Chem.*, 47, 5038 (1982).
21. E.L. Eliel y R.O. Hutchins., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 2703 (1969).

22. E. Juaristi, L. Valle, B.A. Valenzuela y M.A. Aguilar *J. Am. Chem. Soc.* 108, 2000 (1986).
23. M. Mikolajczyk, P. Graczyk, M.I. Kabachnik y A.P. Baranov, *J. Org. Chem.*, 54, 2859 (1989).
24. E.L. Eliel, *Chem. Ind.*, 568 (1959).
25. G.W. Buchanan y J.H. Bowen, *Can. J. Chem.*, 55, 604 (1977).
26. T.A. Modro, *Can. J. Chem.*, 55, 3681 (1977).
27. M.D. Gorgon y L.D. Quin, *J. Org. Chem.*, 41, 1690 (1976).
28. E.L. Eliel y M. Manoharan, *J. Org. Chem.*, 46, 1959 (1981).
29. A.J. Berlin y F.R. Jensen., *Chem. Ind.*, 998 (1969).
30. E.L. Eliel, A.A. Hartman y A.G. Abatjoglou., *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1807 (1974).
31. T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onosawa, T. Kusumoto y K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5244 (1990).
32. J.P. Praly y R.U. Lemieux, *Can. J. Chem.*, 65, 212 (1987).
33. S. Hopland y R. Epsztein, *Synthesis*, 706 (1977).
34. J.W. Hoffman y J.T. Charles. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 6486, 1968.
35. Y.M. Kobayashi, J. Lambrecht, C. Jochims y U. Burkert, *Chem. Ber.*, 111, 3442 (1978).
36. H.C. Brown., *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley; New York 1975 ; p 116.
37. E.L. Eliel y S. Ro. *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5992, 1957.
38. S. Angyal y P. Nicholls, *Aust. J. Chem.*, 32, 2433 (1979).
39. J.G. Pritchard y R.L. Vollmer, *J. Org. Chem.*, 28, 1545 (1963).
40. D. Seebach., *Synthesis*, 1, 17 (1969).