

Tesis de Posgrado

Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de hidratos de carbono vía cicloadiciones 1,3-dipolares

Fascio, Mirta Liliana

1998

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

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

Cita tipo APA:

Fascio, Mirta Liliana. (1998). Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de hidratos de carbono vía cicloadiciones 1,3-dipolares. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3070_Fascio.pdf

Cita tipo Chicago:

Fascio, Mirta Liliana. "Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de hidratos de carbono vía cicloadiciones 1,3-dipolares". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1998. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3070_Fascio.pdf



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias exactas y Naturales

*Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de hidratos
de carbono vía cicloadiciones 1,3-dipolares.*

Autor: Mirta Liliana Fascio

Director de Tesis: Dra. Norma Beatriz D'Accorso
Lugar de Trabajo: Departamento de Química Orgánica. Facultad de
Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Tesis presentada para optar al título de Doctora de la Universidad de Buenos Aires.

*A Mamá
y Jorge*

*Agradezco muy especialmente a la
Dra. Norma D'Accorso, por brindarme
su experiencia, sabiduría y sincera
amistad, pero fundamentalmente
por compartir este sueño.*

*Y es para tí,
para que recuerdes
que alguna vez en tu vida se cruzó una niña,
que te miraba con dulzura,
que recogía de tus labios
la risa y reía contigo,
que lloraba cuando estabas triste,
y que te llamaba en sus noches de inquietud
y frío, nombrándote...*

Papá

Agradecimientos

- A la Universidad de Buenos Aires por la Beca de Investigación para Estudiantes y al CONICET por las Becas de Iniciación y Perfeccionamiento que me fueron otorgadas para poder desarrollar el presente trabajo. Asimismo, agradezco a ambas instituciones por la financiación de este trabajo de investigación.
 - A la Dra Inge María Erica Thiel por haber confiado en mi y permitir mi ingreso en su equipo de investigación.
 - A Miriam Amelia Martins Alho con quien crecí y compartí los buenos y malos momentos tanto laborales como personales
 - A Verónica Julieta Montesano por su colaboración y amistad
 - A los “viejos” y “nuevos” compañeros de trabajo que hicieron más placentero el transcurso del tiempo: Liliana Otegui, Carina Cannizzaro, Mónica De Pinto, Eduardo Palmieri, María Fernanda Martínez Esperón, Graciela Depaola y Verónica Fernandez
 - A María Cristina Tettamanzi por su constante ayuda y disposición
 - A la Dra. Alicia Seldes por su interés y dedicación en el trabajo que realizamos sobre estudios de masa-masa
 - Al Dr. Oscar Varela por su buena disposición para la realización de algunos espectros de R.M.N.
 - A los integrantes del UMYMFOR: A Gustavo Arabehty por su paciencia y predisposición en el entrenamiento del manejo del equipo de R.M.N. y por la realización de algunos espectros; a Lic. Marta Marcote por la realización de los microanálisis; a Jorge Aznares por la realización de los espectros de masa
 - A los Dres. J. Galbis, de la Universidad de Sevilla, España, por los espectros de R.M.N. realizados a 500MHz, a T. Mitchell y W. Newmann, de la Universidad de Dortmund, Alemania, por los espectros realizados a 300MHz y a E. Manta y G. Seoane, de la Universidad de la República, Uruguay, por los espectros a 400MHz
 - A la Dra. María Font de la Universidad de Navarra, España, por las pruebas de actividad antivirales de algunos compuestos del Capítulo 3
 - A Marcelo Maraciotola por su compañerismo y ayuda en el manejo e interpretación en el área computacional
 - A los Profesores del Departamento de Química Orgánica, por su colaboración y aliento constante.
 - A los Compañeros de tareas diarias que me ayudaron con su estímulo y comprensión, especialmente a Rosalía Agusti por su amistad
 - A María Inés Camps por su inestimable ayuda en el armado y compaginación de la Tesis.
-

Indice

Resumen/Abstract

Capítulo 1 - Cicloadiciones 1,3-dipolares

Introducción	1
Definición y clasificación de los 1,3-dipolos	4
Naturaleza de los 1,3-dipolos	
a.- Polaridad y longitud de enlace	5
b.- Cálculos teóricos	7
c.- Ambivalencia	8
Consideraciones mecanísticas	
1.- Estudio del estado de transición en relación con el mecanismo de reacción	9
a.- Participación del orbital anión alílico	9
b.- ¿Concertada o no concertada?	11
c.- Cálculos teóricos del estado de transición	13
d.- Evidencia experimental de un estado de transición temprano	15
2.- Estereoespecificidad de las cicloadiciones 1,3-dipolares	17
a.- Retención de la configuración del dipolarófilo	19
b.- Retención de la configuración del 1,3-dipolo	20
3.- Regioselectividad	21
a.- Posibles modelos y sus inconsistencias	21
4.- Velocidad y polaridad del solvente	23
5.- Teoría de los Orbitales Moleculares Frontera aplicados a cicloadiciones 1,3-dipolares	
a.- Introducción	26
b.- Modelo de reactividad del POM y clasificación de 1,3-dipolos	28
Consideraciones Finales	29
Referencias	30

Capítulo 2 - Óxidos de Nitrilos

1.- Estructura electrónica y propiedades físicas	32
2.- Generación, dimerización y reordenamientos de los óxidos de nitrilos	
a.- Generación de óxidos de nitrilos	33
b.- Dimerización y polimerización	36
c.- Reordenamientos	37
3.- Posibilidades mecanísticas	37
a.- Reacciones secundarias	39
4.- Reacción con dobles y triples enlaces C-C	40
5.- Reactividad	
a.- Efectos electrónicos, estéricos y de deformación	41
b.- Efectos de tensión, aromaticidad, unión hidrógeno y cambios de solvente	43
c.- Regioselectividad	44
d.- Estereoselectividad	45
Consideraciones Finales	47
Referencias	47

Capítulo 3 - Cicloadiciones 1,3-dipolares a partir de azúcares libres

Síntesis de isoxazolininas 3,5-disustituídas	50
1.- Reactivos y condiciones de reacción	52
a.- Acción de la Cloramina-T	53
b.- Importancia en la elección del solvente. Reacciones competitivas.	55
c.- Reactividad de dipolarófilos	56
Resultados y discusión	
1.- Síntesis de isoxazolininas a partir de 2-desoxi-D-glucosa-oxima.	57
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 31-36	69
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 31-36.	71

2.- Síntesis de isoxazolinas a partir de 2-desoxi-D-ribosa-oxima.	75
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 37-40	80
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 37-40.	82
3.- Síntesis de isoxazoles de oximas de 2-desoxi-azúcares	83
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 41-44	90
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 41-44.	91
4.- Reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando 3-bromo-1-propino como dipolarófilo	92
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 45-48	97
5.- Estudio masa-masa de los 3-glicosil-isoxazolinas-5-sustituídas.	98
Conclusiones	102
Referencias	103

Capítulo 4 - Cicloadiciones 1,3-dipolares a partir de hidratos de carbono protegidos

I.- Cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando óxidos de nitrilos como dipolarófilos	105
Resultados y discusión	
1.-Síntesis de heterocíclis isoxazolinicos partiendo de 1,2-O-isopropilidén-α-D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima	107
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 53-57	119
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 53-57	121
2.-Síntesis de heterocíclis isoxazolicos partiendo de 1,2-O-isopropilidén-α-D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima	122
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 61-63	127
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 61-63	130
3.- Comparación espectroscópica de los derivados isoxazolinicos e isoxazolicos de la 1,2-O-isopropilidén-α-D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa	132

II.- Cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando azidas como Dipolarófilos	133
1.- Breve reseña sobre actividad biológica de anillos isoxazólicos	134
2.- Otros métodos de obtención de 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazoles	136
Resultados y discusión	
1.- Síntesis de oxadiazoles a partir de penta-O-benzóil-D-manono-nitrilo.	137
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 80-83	145
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 80-83	146
c.- Cálculos computacionales. Contribución rotamérica	148
Conclusiones	151
Referencias	152
Capítulo 5 - <u>Cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares</u>	
Estereocontrol de la reacción	155
Un estudio estereoquímico de la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular	159
Resultados y discusión	161
a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 106-109	170
b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 106-109.	
1.- rupturas con pérdida del grupo funcional	171
2.- ruptura del anillo furanósico	172
Conclusiones	174
Referencias	174
Capítulo 6 - <u>Isoxazolininas, ruta para moléculas naturales</u>	
a.- γ -amino alcoholes	176
b.- β -hidroxicetonas, cetonas α,β -insaturadas y 1,3-dienos	177
c.- β -hidroxi nitrilos, ácidos y ésteres	177
d.- α,β ó β,γ -enoximas	178
Isoxazolininas como intermediarios en síntesis de productos naturales	179

<i>Conversión de isoxazolinas en β-hidroxicetonas</i>	181
<i>Resultados y conclusiones</i>	184
<i>Referencias</i>	193
<i>Capítulo 7 - <u>Parte experimental</u></i>	
<i>Consideraciones generales</i>	195
<i>Referencias</i>	213
<i>Resumen</i>	214

Abreviaturas y acrónimos

Ac	acetilo
aq.	acuoso
Bn	bencilo
<i>i</i> -BuAl	hidruro de diisobutilaluminio
Bz	benzoilo
c	concentración
<i>c</i>	cuarteto
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
CI	configuration interaction
col.	colaboradores
comp.	compuesto
conf.	conformación
c.p.s.	ciclos por segundo
<i>d</i>	doblete
D	debye
2D	bidimensional
<i>dd</i>	doble doblete
EA	afinidad electrónica
EH	extended Hückel
EM	espectrometría de masa
Et	etilo
ET	estado de transición
E_T	parámetros de Dimroth-Reichardt
eV	electrón volt
Fig.	figura
g	gramo
h	hora
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	hertz
IR-FT	Infrarrojo con Transformada de Fourier
LAH	hidruro de litio y aluminio
Lit.	literatura
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<i>m</i>	multiplete

M	molar
mmol	milimol
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahertz
ml	mililitros
NBS	N-bromosuccinimida
OM	orbital molecular
OMF	orbitales moleculares frontera
OMs	orbitales moleculares
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
PI	potencial de ionización
POM	perturbación de orbitales moleculares
ppm	partes por millón
Py	piridina
RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
s	singulete
sa	singulete ancho
SCF	self-consistent-field
SN ₂	sustitución nucleofílica bimolecular
ss	solución saturada
sv	solvente
<i>t</i>	triplete
<i>t</i> -Bu	terbutilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano

Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de hidratos de carbono vía cicloadiciones 1,3-dipolares.

- ***Resumen***

En el presente trabajo se describe la síntesis de heterociclos nitrogenados-oxigenados de cinco miembros tales como isoxazolininas, isoxazoles y oxadiazoles derivados de hidratos de carbono. La mayoría de los compuestos se obtuvieron por cicloadiciones 1,3-dipolares entre un dipolarófilo, generalmente comercial y un 1,3-dipolo proveniente de un hidrato de carbono libre o debidamente protegido.

Se sintetizaron isoxazoles e isoxazolininas derivadas de 2-desoxiazúcares utilizando como dipolos las oximas de 2-desoxi-D-glucosa y 2-desoxi-D-ribosa, siendo los dipolarófilos alquinos y alquenos sustituidos con grupos atractores de electrones.

Por otra parte, se obtuvieron también los derivados isoxazolinínicos e isoxazólicos partiendo de la 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima como precursor del 1,3-dipolo, utilizando una gama más variada de dipolarófilos algunos de los cuales se sintetizaron especialmente para este trabajo. Además partiendo de un hidrato de carbono protegido, como el 2,3,4,5,6-penta-O-benzoíl-D-manonitrilo, pudieron sintetizarse los derivados 1,3,4- y 1,2,4-oxadiazólicos correspondientes.

Se realizó la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de la 1,2-O-isopropilidén-3-O-alil- α -D-xilopentadialdo-1,4-furanosa oxima que condujo a un producto tetracíclico enantioméricamente puro.

Finalmente se analizaron los resultados de la hidrogenación catalítica de algunos de los heterociclos isoxazolinínicos sintetizados anteriormente, como probables intermediarios sintéticos.

Todos los compuestos nuevos fueron caracterizados por sus constantes físicas y por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y masa.

Syntheses of nitrogenated heterocycles from carbohydrates derivatives by 1,3-dipolar cycloadditions.

- *Abstract*

In the present work, the syntheses of some nitrogenated-oxygenated five member heterocycles such as isoxazolines, isoxazoles and oxadiazoles are described. Most of the compounds were obtained by 1,3-dipolar cycloadditions between dipolarophiles, commercially available, and an 1,3-dipole from a free or protected carbohydrate derivatives.

We synthesised isoxazoles and isoxazolines rings from 2-deoxysugars using 2-deoxy-D-glucose oxime and 2-deoxy-D-ribose oxime as 1,3-dipole and alkynes and alkenes with electron-withdrawing substituents as dipolarophiles.

In other way, we also obtained the isoxazolinic and isoxazolic rings from 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylopentadialdo-1,4-furanose oxime as 1,3-dipole precursor, and a wide range of dipolarophiles, some of them was synthesised specially to this work. Beside this, from other protected sugar, such as 2,3,4,5,6-penta-O-benzoyl-D-mannonitrile, we could obtained the corresponding 1,3,4- and 1,2,4-oxadiazoles derivatives.

We realized the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition from 1,2-O-isopropylidene-3-O-allyl- α -D-xylopentadialdo-1,4-furanose oxime yielding an enantiomerically pure tetracyclic compound.

We also analyzed the catalytic hydrogenation results of some isoxazolinic derivatives to explore their possibilities as synthetic intermediates.

The new compounds were characterized physical and spectroscopically.

CAPÍTULO 1

Cicloadiciones 1,3-dipolares

• Introducción

El estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares, en forma sistemática, comienza luego de la II Guerra Mundial sobre todo con respecto al mecanismo de la reacción. Cuando la definición de 1,3-dipolos fue realizada en 1958, sólo habían sido descritas cicloadiciones con cinco diferentes dipolos.

Theodor Curtius en 1883 descubre el éster diazoacético¹. En 1888, Buchner, discípulo de Curtius, publicó el primer trabajo sobre cicloadiciones 1,3-dipolares² basado en el estudio de la reacción que ocurría entre el diazoacetato de etilo con ésteres carboxílicos insaturados. Posteriormente reconoció al producto formado a partir del diazoacetato de metilo (1) y acrilato de metilo como una 2-pirazolina (2).

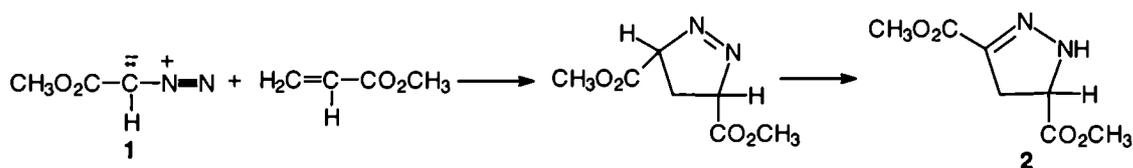


Figura 1

Si bien la fenilazida fue sintetizada por primera vez en 1863, pasaron 30 años hasta que se utilizara para reacciones de cicloadición. Arthur Michael³ publicó la reacción de dicho compuesto con acetilendicarboxilato de metilo y reconoció la analogía de dicha reacción con la publicada por Buchner.

Los óxidos de azometino o nitrones fueron descritos por primera vez por Ernst Beckmann en 1890⁴, cuando obtuvo un cicloadducto al hacer reaccionar N-óxido de N-bencilidén-bencilamina con fenilisocianato.

El óxido de benzonitrilo fue preparado por Werner y Buss en 1894⁵; y en 1907 Wiely⁶ lo obtiene en forma cristalina.

Finalmente, C. Harries⁷ publica un gran número de trabajos sobre la adición de ozono y el desarrollo de la ozonización como un método de rutina para el clivaje del doble enlace carbono-carbono.

En 1938, Lee Irvin Smith⁸ resumió la química de las 1,3-adiciones a sistemas que contenían nitrógeno "pentacovalente" en su átomo central, si bien no diferenció entre una adición para dar productos de cadena abierta y cicloadiciones.

Posteriormente, el crecimiento en el volumen de publicaciones sobre cicloadiciones mostró la necesidad de una definición clara y una clasificación de este tipo de reacciones.

Una cicloadición involucra el desplazamiento de un electrón cíclico; hay una reacción de formación de anillo en el cual el número de electrones σ se incrementa a expensas de electrones π . En la mayoría de las cicloadiciones se crean dos nuevos enlaces σ .

Huisgen⁹ definió, clasificó y caracterizó las reacciones de cicloadición para lo cual se basó en las seis siguientes reglas:

- Las cicloadiciones son cierres de ciclos en las cuales se incrementa el número de enlaces σ .
- Las cicloadiciones no están asociadas con la eliminación de pequeñas moléculas o iones. Los cicloaductos corresponden a la suma de los componentes.
- Las cicloadiciones no implican ruptura de enlaces σ .
- Las cicloadiciones pueden ser intramoleculares si una molécula contiene los grupos necesarios.
- Cuando más de dos componentes se combinan, sólo el paso de reacción que lleva a la formación del anillo es una cicloadición.
- Los productos de una cicloadición no necesitan ser estables o aislables pero debe formarse el cicloaducto al menos como intermediario.

Huisgen clasificó entonces las cicloadiciones en base al número de nuevos enlaces σ formados. Las clases resultantes, pueden ser divididas de acuerdo al tamaño del anillo y al número de miembros constituyentes del ciclo por cada componente. Por ejemplo: reacciones que forman dos nuevos enlaces σ (las cicloadiciones de mayor importancia preparativa se ubican en este grupo), quienes a su vez pueden agruparse como:

- a) reacciones que forman ciclos de 3 átomos [2+1]; ejemplo de las mismas son las adiciones de carbenos a *cis* y *trans* alquenos;
- b) reacciones que involucran formación de ciclos de cuatro miembros [2+2];
- c) reacciones que forman ciclos de cinco miembros [3+2] como las cicloadiciones 1,3-dipolares;
- d) formación de ciclos de seis miembros [4+2] como, por ejemplo, las reacciones de Diels Alder.

Por las reglas de Woodward y Hoffmann se puede definir, por medio de balance de electrones π y la estereoquímica, cuales de estas reacciones son térmica o fotoquímicamente permitidas.

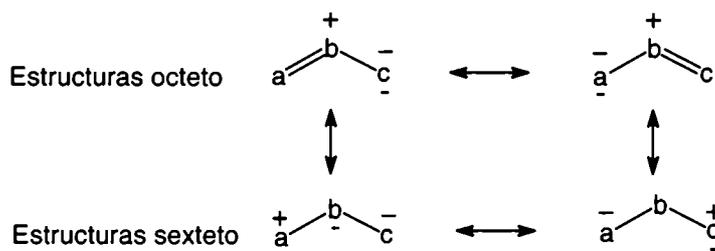
En general, se consideran las cicloadiciones como reacciones concertadas, aunque en algunos casos pueden transcurrir vía un intermediario, como ocurre con un sustancial número de cicloadiciones [2+2].

• Definición y clasificación del 1,3-dipolo

Las cicloadiciones 1,3-dipolares fueron introducidas, a principios de 1960, como procedimiento general para formación de anillos de cinco miembros.

Un “1,3-dipolo” se define como una especie que puede representarse en forma zwitteriónica de estructuras octeto y que puede cicloadicionarse a un sistema de múltiples enlaces llamado “dipolarófilo”.

La estructura del 1,3-dipolo es un sistema π (tipo anión alílico), o sea cuatro electrones en tres orbitales atómicos π paralelos. A diferencia del anión alílico donde el carbono central se encuentra libre de carga formal, el átomo central b de un 1,3-dipolo (ver *Esquema 1*) soporta una carga positiva que compensa la carga negativa distribuída, según las dos estructuras octeto posibles de plantear, sobre los átomos terminales a y c .



Esquema 1

Sin embargo, puede observarse una diferencia mayor entre ambos sistemas, cuando dos de los cuatro electrones del sistema π se localizan ahora sobre el átomo central b para cancelar su carga positiva. Dos nuevas estructuras tipo sexteto contribuyen ahora al 1,3-dipolo, marcando la ambivalencia de estos sistemas: no sólo pueden actuar como nucleófilos sino también como electrófilos (ver *Esquema 1*).

Este esquema resulta clave para entender la reactividad de estos sistemas. Los 1,3-dipolos pueden presentar o no un enlace π adicional en el plano perpendicular al orbital molecular del anión alilo, promoviendo los dipolos del tipo *propargil-alenilos*.

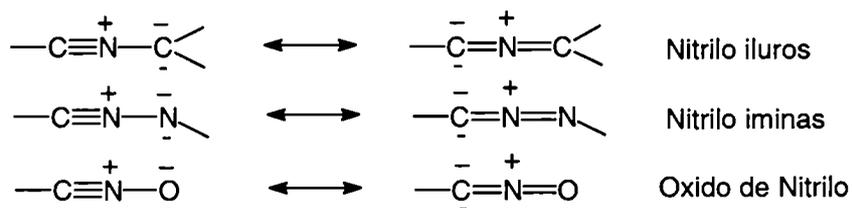
De acuerdo a las características que debería poseer el átomo central de estos 1,3-dipolos, b debería ser un elemento del grupo V de la tabla periódica o bien átomos del grupo VI. En el caso del tipo *propargil-alenilos*, b debe soportar una carga positiva en un estado tetravalente, por lo tanto sólo elementos del grupo V pueden desempeñar ahora esta función.

Para a y c los requerimientos son menores y, si sólo consideramos elementos del segundo período, se pueden formar seis dipolos del tipo *propargil-alenilos* y doce

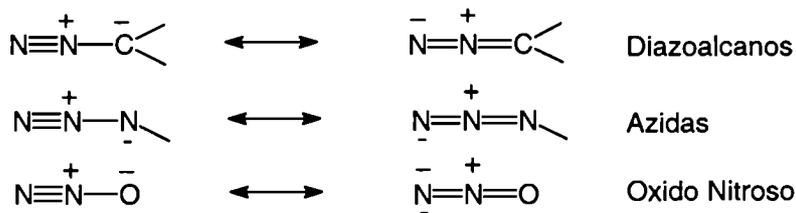
del tipo *alilo*, los que se presentan en la siguiente tabla en sus estructuras octeto y sexteto.

Tipo Propargil-alenilo

Nitrilo Betaínas

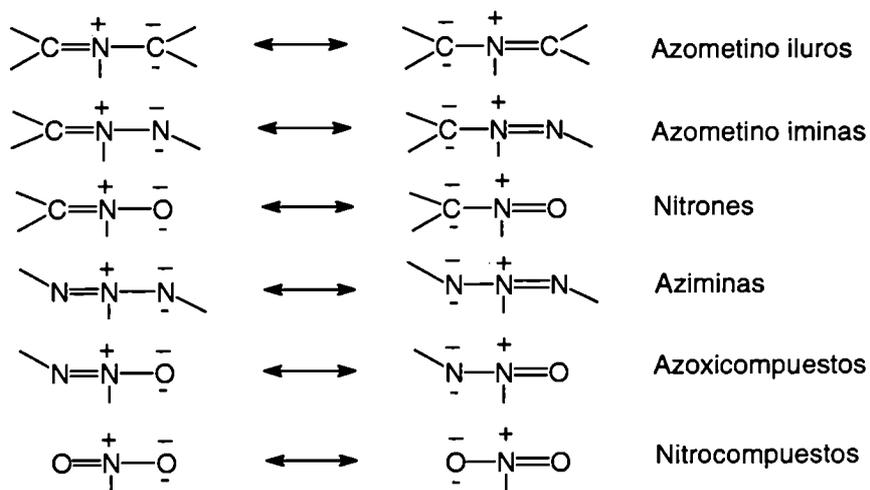


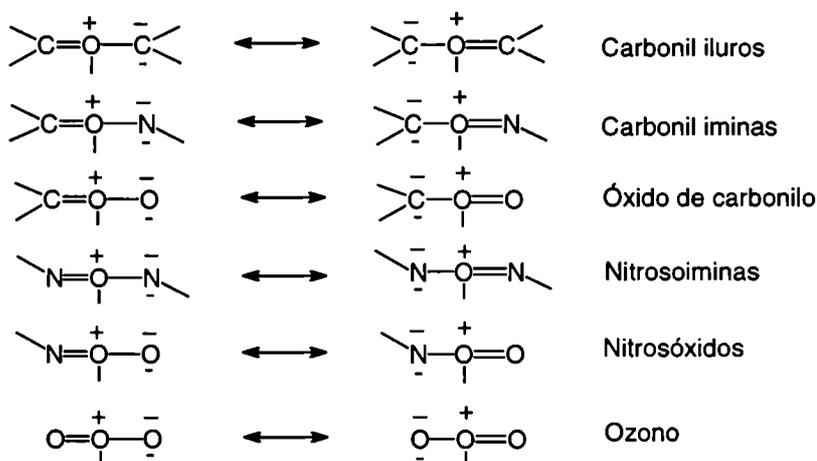
Diazonio Betaínas



Tipo Alilo

Nitrógeno como átomo central



Oxígeno como átomo centralTabla 1

Dentro de cada grupo existen dos clases:

- los del tipo *propargil-alenilos* dependiendo de que su átomo *a* sea nitrógeno (nitrilo betaínas) o carbono (diazonio betaínas),
- los del tipo *alilo* se agrupan dependiendo de que su átomo central sea nitrógeno u oxígeno.

Si se incorporan elementos de la segunda fila de la tabla periódica, se conocen dipolos con fósforo o azufre, el número de estos sistemas aumenta considerablemente.

Naturaleza de los 1,3-dipolos*a.- Polaridad y longitud de enlaces*

El término 1,3-dipolo sugiere que estos compuestos muestran una alta polaridad. Sin embargo, la distribución de la carga de un 1,3-dipolo cumple con la definición de un *cuadrupolo*, la carga positiva se localiza sobre el átomo central *b* mientras que la carga negativa se distribuye sobre los dos átomos terminales *a* y *c*. Si esta distribución de carga es equitativa para los átomos terminales, la estructura lineal de los dipolos del tipo *propargil-alenilos* mantiene un momento cuadrupolar mientras que el momento dipolar es nulo.

Los datos de microondas indican una estructura lineal para el diazometano. Si se evalúa su momento dipolar en su forma propargílica es de 6,2 debyes (D); en una aproximación similar, $\mu = 5,5D$ en dirección opuesta para la estructura alenílica. El bajo valor experimental observado, $\mu = 1,5D$ habla de una cancelación de la carga en el híbrido de resonancia.

Sin embargo este modelo es inadecuado en varios aspectos. Las cargas formales son símbolos ficticios convencionales basados en las reglas del octeto e igual distribución de los pares electrónicos de enlace, pero esta distribución no es igual para enlaces σ o π entre átomos de diferente electronegatividad. Tampoco tiene en cuenta momentos parciales que puedan crearse por los orbitales de los pares de electrones libres.

Así, el microondas sugiere una mezcla 30:70 de dos estructuras resonantes en el estado basal, con predominio de aquella que presenta al nitrógeno como el extremo negativo¹⁰.

Conclusiones similares se obtienen de las mediciones de longitudes de enlace. Si se calculan dichas longitudes para las fórmulas ficticias propargílicas y alénicas, se encuentra que el valor experimental para el diazometano es intermedio entre ambas:

	Valores calculados para las estructuras resonantes		Experimental
	propargílicas	alénicas	
<i>Diazometano</i>	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}_2$	$\overset{-}{\text{N}}=\overset{+}{\text{N}}=\text{CH}_2$	$\text{N}\equiv\text{N}\cdots\text{C}\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$
Longitud de enlace (Å)	1,10 1,47 6,2 (\rightarrow)	1,26 1,24 5,5 (\leftarrow)	1,14 1,30 1,5 (\leftarrow)
Momento dipolar (D)			
<i>Acido fulmínico (3)</i>	$\text{HC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}$	$\overset{-}{\text{C}}=\overset{+}{\text{N}}=\text{O}$	$\text{HC}\equiv\text{N}\cdots\text{O}$
Longitud de enlace (Å)	1,16 1,32 5,7 (\rightarrow)	1,25 1,15 5,6 (\leftarrow)	1,17 1,20 3,15 (\rightarrow)
Momento dipolar (D)			

Tabla 2

Es de notar que la distancia entre el carbono y el átomo de nitrógeno terminal en el diazometano, relativo al estimado para las fórmulas canónicas, denota una energía adicional en el híbrido de resonancia.

En el ácido fulmínico (**3**), la longitud de enlace es muy próxima a la estructura propargílica sugiriendo que el óxido de nitrilo es la estructura dominante. Esta preponderancia es la responsable del alto momento dipolar observado (3,15 D) (ver *Tabla 2*).

b.- Cálculos teóricos

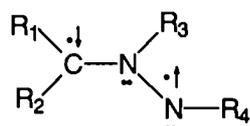
Los 1,3-dipolos han sido sometidos a una amplia variedad de cálculos de química cuántica, desde el simple método del Orbital Molecular de Hückel, hasta las sofisticadas técnicas *ab initio*. Estos cálculos reproducen con gran perfección los datos físicos (longitud y ángulos de enlace, momentos dipolares, calores de formación, etc.) también como la dinámica molecular de estados basales y excitados (frecuencias vibracionales, barreras rotacionales, potenciales de ionización, etc.).

Los 1,3-dipolos del tipo alilo pueden presentar una estructura angular o lineal, dependiendo de las energías correspondientes a las estructuras octetos de resonancia.

Caramella y Houk^{11a} optimizaron la geometría de los iluros de nitrilos por el método *ab initio* con las bases del STO-3G y demostraron la preponderancia de la estructura alenílica frente a la propargílica planar. El ángulo de 109° entre H-C-N indica la desviación existente de la hibridación *sp* del carbono.

El ácido fulmínico (**3**), emparentado con los óxidos de nitrilos, tiene una estructura lineal, según su espectro de microondas, salvo por el valor experimental algo más pequeño del enlace N-O (1,20 Å). Un ángulo de 120° para H-C-N es 10 ó 20 Kcal mayor que el valor calculado (STO-3G y 4-31G¹¹) para la estructura de geometría lineal. La introducción de sustituyentes, especialmente uno conjugado, puede modificar estos resultados, sobre todo en los casos de sistemas carbonados (N-C-C).

En el año 1963 se sumó a la discusión de estructuras resonantes una estructura birradical, utilizando las azometaniminas como ejemplo.



Sin embargo, la incorporación de estas estructuras singletes-birradicales sin cargas formales, no afecta la definición dada anteriormente para un 1,3-dipolo. Los teóricos enfatizan que una forma de estructura singlete-birradical para el 1,3-dipolo puede dar una cicloadición térmica concertada, la que está permitida por la simetría orbital¹². Goddard¹³ concluye su discusión entre estructuras zwitteriónicas versus birradicalarias diciendo que si bien la química de las dos especies es similar, la distinción puede ser importante para consideraciones mecanísticas.

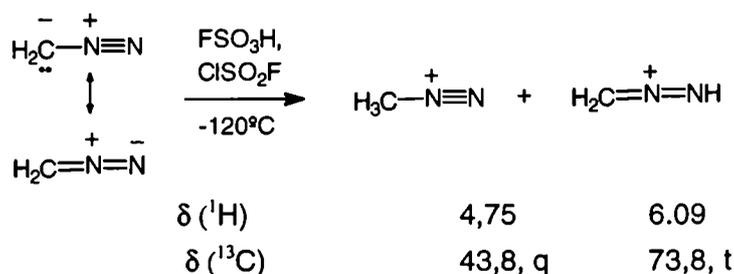
c.- Ambivalencia

Las dos estructuras octeto del 1,3-dipolo revelan un nucleófilo ambivalente (ambos átomos terminales del dipolo presentan carácter nucleofílico). Las estructuras sexteto del *Esquema 1* sugieren que ambos átomos terminales pueden también mostrar electrofilicidad. Estas fórmulas sexteto contribuyen poco al estado basal, aunque esto, no es argumento contra una descripción electrófila ambivalente para el 1,3-dipolo (la electrofilicidad es una propiedad dinámica que se evidencia al contactarse con un reactivo nucleofílico). Así, las estructuras sexteto tienen poca contribución al estado basal de los haluros de metilos o compuestos carbonílicos; sin embargo, ocurren sobre ellos reacciones S_N2 y adiciones carbonílicas.

Esta ambivalencia es fundamental para entender el mecanismo, la reactividad y la regioquímica de este tipo de cicloadiciones. El carácter nucleofílico de los 1,3-dipolos podría ser mayor que el electrofílico. Compuestos tales como nitrilo ilidos o diazometanos forman cicloaductos mucho más rápidamente con dipolarofilos deficiente en electrones que con múltiples enlaces ricos en electrones. Por otra parte, el ozono se combina preferentemente con dipolarófilos con sustituyentes dadores de electrones. Entre ambos, existen varios 1,3-dipolos donde el carácter nucleofílico o electrofílico se encuentra más o menos balanceado.

Cuando el 1,3-dipolo difiere en sus átomos terminales, éstos podrían definir su carácter electrofílico o nucleofílico. Lo mismo ocurre para muchos dipolarófilos, los cuales pueden tener extremos netamente nucleofílicos o electrofílicos. En etilenos con sustituyentes atractores o dadores de electrones, el carbono β es un centro de electrofilicidad o nucleoficidad respectivamente. De estos factores dependerá la regioselectividad observada en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

La ambivalencia de los 1,3-dipolos puede ser ilustrada con diferentes reacciones que no atañen a las cicloadiciones; los diazoalcanos pueden servir como ejemplo. Berner y McGarrity¹⁴ comprobaron que el diazometano tiene dos centros básicos: la protonación con ácido fluorosulfónico a -120°C bajo condiciones cinéticas origina los productos, que se indican en la *Figura 2*, detectables por RMN-¹H y -¹³C.

*Figura 2*

Sin embargo, la electrofilicidad del diazometano queda restringida sólo al átomo de nitrógeno terminal. Así, la N-etilidénmetilhidrazina (4) es el único producto de la reacción de diazometano con metil-litio¹⁵ (ver Figura 3).

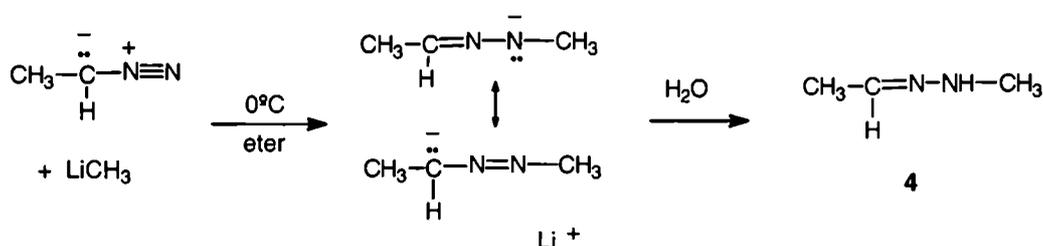


Figura 3

También han sido estudiadas sobre sustratos análogos, la reacción de Grignard, la adición de cianuro de potasio y la reacción del éster diazoacético con sulfito de potasio con resultados similares.

La dualidad en la reactividad de los diarildiazometanos puede también observarse cuando dichos compuestos son tratados con carbenos, donde pueden comportarse en forma tanto nucleofílica como electrofílica. Por ejemplo, el compuesto **5** (Figura 4) rinde un 50% de **6**, producto proveniente del ataque electrofílico sobre el átomo de carbono, además de **7** que proviene de la interacción del reactivo con el átomo de nitrógeno terminal.

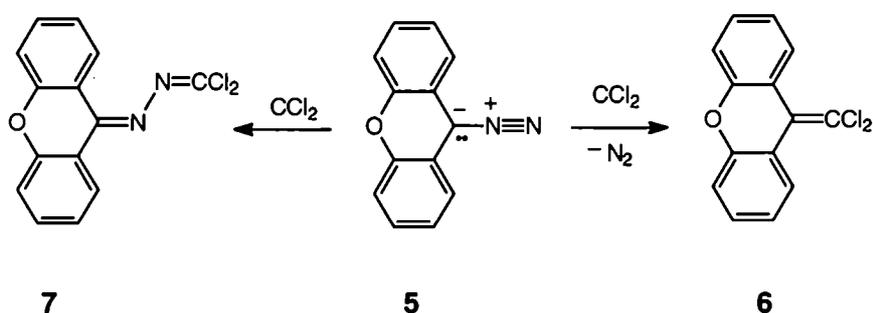


Figura 4

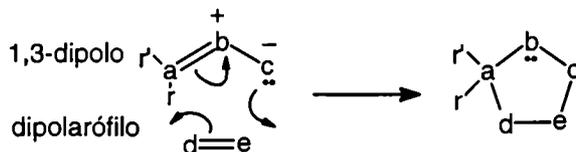
• Consideraciones mecánicas

1.- Estudio del estado de transición en relación con el mecanismo de reacción.

a -Participación del orbital anión alílico

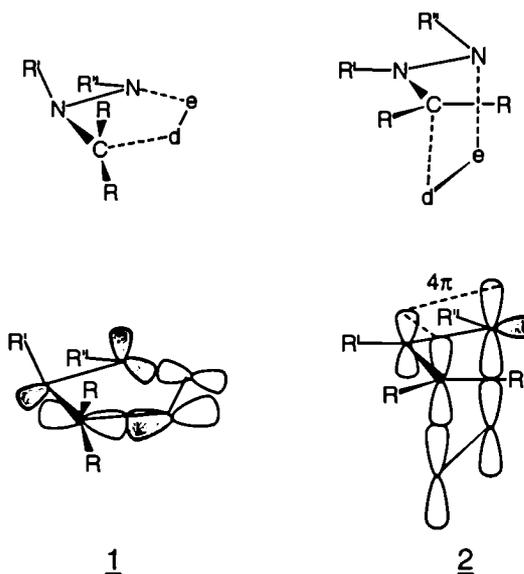
La cicloadición involucra la presencia del 1,3-dipolo y del dipolarófilo para generar ciclos de cinco miembros (Esquema 2). El esquema sugiere que el

acercamiento de ambos sucede en un arreglo planar de los cinco átomos involucrados.



Esquema 2

Si el mecanismo ocurriera de ésta forma, la aproximación de *d* hacia *a* estaría impedida por la presencia del grupo *r* y, para el caso de un dipolo como las azometinoiminas, ésto implicaría una rotación de 90° sobre el enlace carbono-nitrógeno (ver Esquema 3).



Esquema 3

Para alcanzar un intermediario con las características de 1 debe sacrificarse el enlace π carbono-nitrógeno y con él la resonancia alílica; ésto implicaría energías de activación mucho más elevadas a las habitualmente observadas. Una interacción del orbital molecular (OM) π del dipolarófilo con el OM del anión alilo del 1,3-dipolo evitaría estas desventajas.

Cuando el doble enlace $d=e$ es un dipolarófilo etilénico, los enlaces σ de los reactantes se encuentran en planos paralelos. El complejo 2 posee la resonancia del anión alilo del 1,3-dipolo intacta y precede a la formación de enlaces o rupturas de los mismos. En el proceso de rehibridización, los OMs del anión alilo y el OM π del dipolarófilo son convertidos en dos enlaces σ y un orbital *n*.

El término concertada no implica necesariamente que los dos nuevos enlaces σ se formen al mismo instante en el estado de transición. Este sincronismo puede

ocurrir en sistemas altamente simétricos, como por ejemplo la adición de ozono a etileno. Los 1,3-dipolos que presentan diferentes propiedades electrofílicas o nucleofílicas en sus extremos terminales, como también dipolarófilos polarizados debido a la presencia de determinados sustituyentes, pueden sufrir cicloadición en forma concertada pero no necesariamente sincronizada.

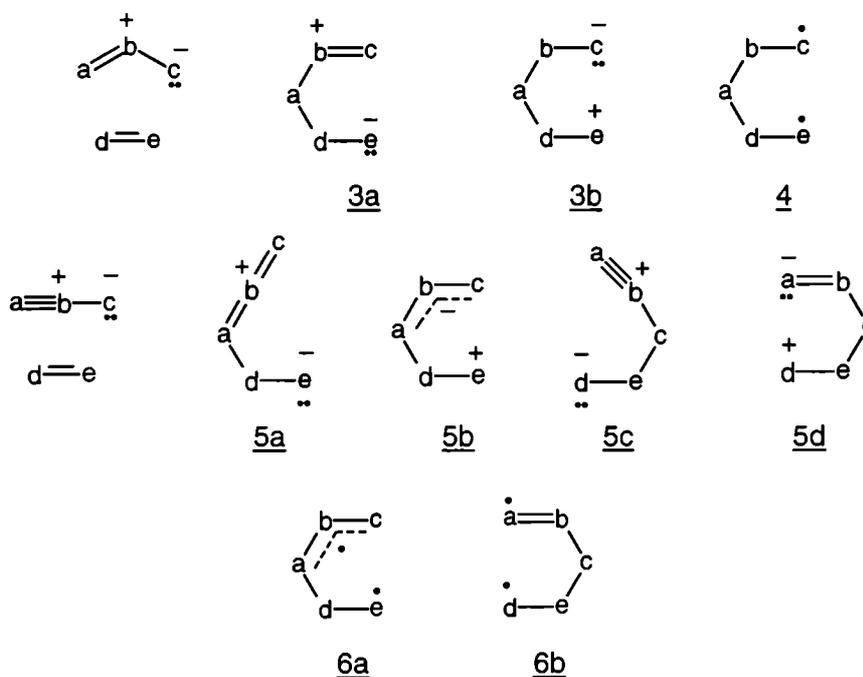
b.- ¿Concertada o no concertada?

Un proceso vía un intermediario de reacción con la formación de un único enlace, podría ser un mecanismo alternativo para la reacción de cicloadición.

Consideremos este caso:

- Los 1,3-dipolos del tipo alilo pueden formar los zwitteriones 3a y 3b (ver *Esquema 4*) por un primer ataque de uno de los extremos del dipolo (por ejemplo el átomo a); 4 constituye un intermediario del tipo birradical. Puede plantearse también una serie de intermediarios que provendrían de un ataque inicial del otro extremo del dipolo (el átomo c).

Para los 1,3-dipolos del tipo propargil alenilos ésto es diferente, pues en este caso los átomos a y c no pueden intercambiarse, y por lo tanto pueden plantearse las estructuras zwitteriónicas 5a, 5b, 5c y 5d y la radicalarias 6a y 6b.



Esquema 4

Las estructuras que se observan en el *Esquema 4* no son equivalentes. Así podría decirse que para los dipolos del tipo alilo, las estructuras zwitteriónicas son diferentes a las birradicalarias planteadas.

Sin embargo para los dipolos del tipo propargil alenilos no ocurre lo mismo; la preferencia entre una estructura del tipo 5 dependerá de la naturaleza del átomo *c* (CR₂, NR, O). No obstante, la estructura birradicalaria 6a debe ser especialmente considerada, puesto que es del tipo trimetileno con un centro alílico terminal estabilizado. Si lo analogamos a una estructura totalmente carbonada, correspondería al intermediario que se forma en el reordenamiento del vinilciclopropano → ciclopentano. Para el tipo trimetileno, considerando sus OMs, se puede afirmar que las formas birradicalarias y zwitteriónicas son indistinguibles¹⁶. Por otra parte, las estructuras 5c, 5d y 6b son probablemente menos importantes, sobre todo para los casos en que *c* es CR₂.

Mucha más atención requiere el poder distinguir entre un mecanismo concertado y un mecanismo que proceda vía intermediario zwitteriónico. Muchos criterios mecanísticos han sido aplicados y el balance final es favorable para una reacción concertada¹⁷.

Sin embargo, como se mencionó en la sección a), un mecanismo puede ser concertado pero no sincronizado, esto es una aproximación no simétrica del 1,3-dipolo al dipolarófilo. Esta desigual formación de ambos enlaces σ , ¿podría generar un intermediario zwitteriónico?

La formación de un zwitterión implica un intermediario altamente energético. De ser así, es de esperar que la velocidad de reacción se incremente con el incremento de la polaridad del solvente.

Houk y colaboradores¹⁸ estudiaron la velocidad de reacción del óxido de mesitonitrilo con tetracianoetileno; no se observó una dependencia de la velocidad de reacción con el aumento de la polaridad del solvente, más allá de los valores normales esperados.

En contraste con lo anteriormente dicho, el mecanismo birradical no ha encontrado adherentes desde 1968, cuando los argumentos de Ray Firestone¹⁹ para un mecanismo de este tipo fueron duramente criticados. Volveremos a mencionar las motivos para descartar dicho mecanismo cuando hablemos de estereoespecificidad, regioselectividad y escalas de reactividad.

Otra herramienta utilizada para discernir un mecanismo fueron los cálculos computacionales realizados sobre un posible estado de transición.

c.- Cálculos del estado de transición

Los 1,3-dipolos del tipo alilo deben, en el estado de transición, disminuir el ángulo *abc* para permitir un solapamiento efectivo de los orbitales π con el dipolarófilo. Más evidente es aún este efecto en los dipolos lineales del tipo propargil alenilos.

La síntesis de isoxazoles partiendo del ácido fulmínico (**3**) y acetileno (*Figura 5*), sirve como un modelo de reacción para los cálculos del estado de transición (ET). En 1975, Poppinger²⁰ aplica las técnicas *ab initio* (STO-3G) a dicha reacción, describiendo un estado de transición como un complejo que consiste en un 1,3-dipolo con una torsión *trans* y un dipolarófilo no distorsionado. El ángulo calculado para C-N-O es de 136° que concuerda con un mecanismo concertado.

En 1980 Schaefer²¹ reporta los resultados que se muestran en la *Figura 5*, utilizando dos diferentes base de datos: el 4-31G y el Huzinaga (9s5p/4s) doble- ξ (datos expuestos en la *Figura 5*). En ambas bases de datos los ángulos no difieren en más de 0,014 Å y las predicciones están de acuerdo con los datos experimentales.

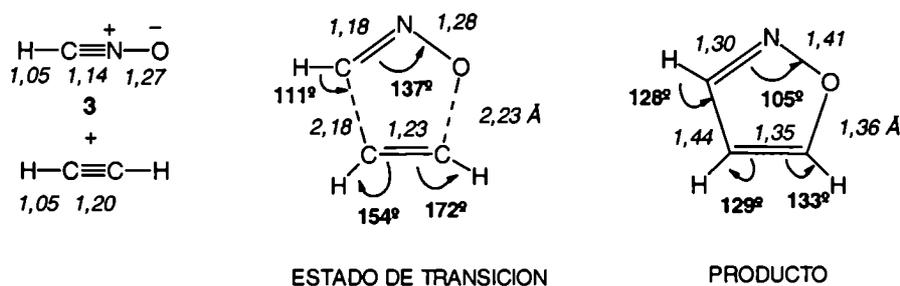


Figura 5

En la figura se puede observar la relativa simetría del estado de transición. La longitud del nuevo enlace σ C-C es de 2,18 Å mientras que es de 2,23 Å para el nuevo enlace C-O. Por otra parte, el cambio pequeño en las longitudes de enlaces de los reactantes permite predecir un estado de transición temprano. Si se calculan las constantes de fuerza se puede observar que el enlace C-C es 10 veces más fuerte que el enlace C-O.

Sin embargo, éstas no son las mismas conclusiones obtenidas por Dewar²² utilizando MNDDO/2, que favorecían un estado de transición totalmente asimétrico con una longitud del nuevo enlace C-C de 1,85 Å frente a una longitud de 3,71 Å para el nuevo enlace C-O.

Caramella, Houk y Domelsmith²³ calcularon, utilizando cinco métodos diferentes, este tipo de reacciones y concluyeron que los cálculos semiempíricos que niegan solapamientos inherentes, favorecen el mecanismo de formación de "un enlace" en el estado de transición mientras que los cálculos *ab initio* y aquellos semiempíricos que incluyen solapamientos favorecen un estado de transición sincronizado de "dos

enlaces". En la *Figura 6* se observa los resultados para la reacción entre ácido fulmínico y acetileno.

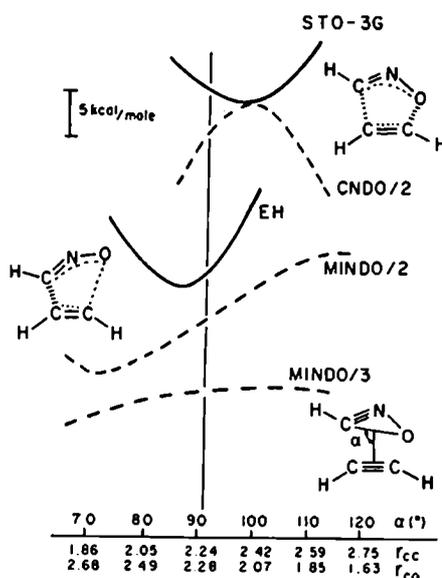


Figura 6

Un estado de transición como el obtenido por Poppinger²⁰ se tomó como el extremo del sincronismo. El ángulo α (ver la *Figura 6*) varía desde 60°, que corresponde a una estructura intermediaria con formación del enlace C-C, hasta 120° donde el enlace que se forma primero en una etapa intermediaria es el C-O. En la *Figura 6* se ven altos contrastes entre los perfiles obtenidos con STO-3G y el CNDO/2 las que son casi perfectas imágenes especulares. Para una energía mínima para un mecanismo sincronizado se obtiene un máximo energético para el cálculo con CNDO/2. Los métodos EH (Hückel extendido) el cual incluye solapamientos, muestra un perfil mimético a la curva del STO-3G. Tanto el MINDO/2 como el MINDO/3 favorecen levemente una primera formación de enlace C-C.

¿Cuál es el origen de estas diferencias? .La diferencia es tener en cuenta el solapamiento orbital en los cálculos. De esta forma se considera la interacción entre dos orbitales ocupados resultando una mayor estabilización de la combinación antienlazante respecto de la enlazante. Cuando el solapamiento diatómico es ignorado (CNDO/2, INDO, MINDO, MNDDO), esta repulsión es también ignorada.

Sin embargo, los cálculos realizados con MINDO/2 y MINDO/3 superan estos problemas debido a que las fuerzas repulsivas son incrementadas artificialmente por medio de términos llamados repulsiones electrón-electrón y nuclear-nuclear.

No sólo hay una restricción por repulsión debido a la simetría orbital, sino que hay una atracción que se alcanza por interacciones entre orbitales llenos y vacantes. Esto es, para una simetría-orbital-permitida en las cicloadiciones, el HOMO de las dos

moléculas será siempre de simetrías opuestas y por lo tanto no habrá solapamiento neto en un estado de transición simétrico y tampoco habrá repulsiones en interacciones HOMO-HOMO.

En ausencia de simetría, como en el caso de la reacción de ácido fulmínico-acetileno, el estado de transición presentará un muy pequeño solapamiento entre los HOMO de las dos moléculas. Por otra parte, si se plantea un estado de transición altamente asincrónico, todos los orbitales ocupados se mezclarán generando una mayor repulsión que en un estado de transición sincrónico. Así, este factor favorece estados de transición simétricos (o sincrónicos).

Aunque hay una sistemática discrepancia entre los cálculos con o sin solapamiento en el estado de transición, esta información lamentablemente no permite dar una respuesta definitiva sobre las verdaderas estructuras de dicho estado. Esto es, los cálculos *ab initio* no son empíricos, pero una gran parte de correlaciones energéticas están omitidas. Si estas omisiones favorecen o no un estado de transición de un-enlace o de dos-enlaces no han sido aún probadas. No obstante, el paralelismo observado entre los cálculos realizados con STO-3G y 4-31G + 3 x 3 CI sugieren que el actual estado de transición para una cicloadición permitida será sincrónico.

d.- Evidencia experimental para un estado de transición temprano

El estadio del estado de transición es también evidencia del mecanismo de reacción. Así un estado de transición temprano estará de acuerdo, según los postulados de Hammond, con la exotermicidad de la reacción. Por otra parte, un mecanismo en dos etapas debería tener un estado de transición tardío que estructuralmente está de acuerdo con una alta energía intermediaria.

El estado de transición tiene una vida media finita y por lo tanto toda evidencia para postular una estructura se basa directa o indirectamente en cálculos cinéticos.

Una primer evidencia se obtiene a partir de los cálculos de Poppinger²⁰, sobre la reacción de cicloadición de ácido fulmínico (**3**) a acetileno y a etileno para dar isoxazoles e isoxazolininas respectivamente (ver *Figura 7*).

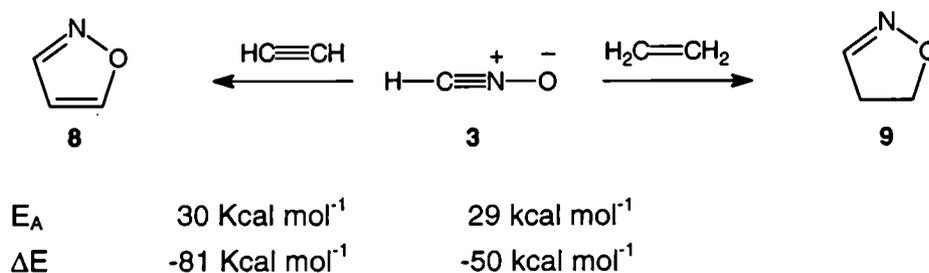
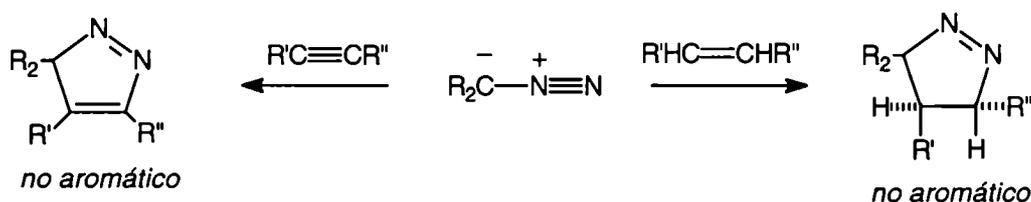


Figura 7

La gran diferencia observada en el calor de reacción (4-31G) refleja la resonancia aromática del isoxazol. No obstante, la similitud en el cálculo de la energía de activación del estado de transición no permitiría distinguir la formación de productos no aromáticos de aromáticos. El estado de transición debe ser tan temprano que el solapamiento π a través del largo enlace σ es muy pequeño (es sabido que el solapamiento π disminuye más rápidamente con el crecimiento de la distancia de enlace que el enlace σ).

Una segunda evidencia proviene de los datos cinéticos obtenidos en las reacciones de difenilnitrilimida²⁴ y óxido de benzonitrilo²⁵ con varios acetilenos y etilenos. Con el primer dipolo se obtienen pirazoles y pirazolinas mientras que, al igual que en el caso anterior, el óxido de benzonitrilo rinde isoxazoles e isoxazolinas respectivamente. En ambos casos, los valores de la constante de velocidad para la formación del ciclo aromático son algo menores que las constantes obtenidas para la formación de los correspondientes anillos no aromáticos.

Este razonamiento puede ser objetado diciendo que los etilenos son mejores dipolarófilos que los acetilenos y que el efecto de aromaticidad compensa esta diferencia. Sin embargo, los datos de constantes de velocidad de cicloadición del diazometano y difenildiazometano, donde ambos productos formados son no aromáticos, no muestran una diferencia sustancial entre dipolarófilos acetilénicos u olefínicos (ver *Esquema 5*).



Esquema 5

Como conclusión podemos decir: la velocidad de la cicloadición no se beneficia por la aromaticidad de los cicloaductos y en acuerdo con los métodos de cálculos *ab initio*, un estado de transición temprano provee una explicación satisfactoria a este hecho.

Una tercer evidencia es la ya mencionada influencia de la polaridad del solvente sobre la velocidad de reacción. Este efecto será positivo o negativo dependiendo de la diferencia de polaridad entre los reactantes y el cicloaducto. Un pequeño cambio con el solvente implica que la energía de solvatación del estado de transición y la de los reactantes no es muy diferente, otro argumento que apoya la teoría de un estado de transición temprano.

Por otra parte, entropías de activación altamente negativas estarían de acuerdo con la formación de un estado de transición altamente ordenado. En general se observa, que las entalpías de activación son moderadas o pequeñas sugiriendo que la ruptura de enlace o formación del mismo no ha progresado mucho en el estado de transición, evidencia adicional de un temprano estado.

2.-Esterespecificidad de las cicloadiciones 1,3-dipolares

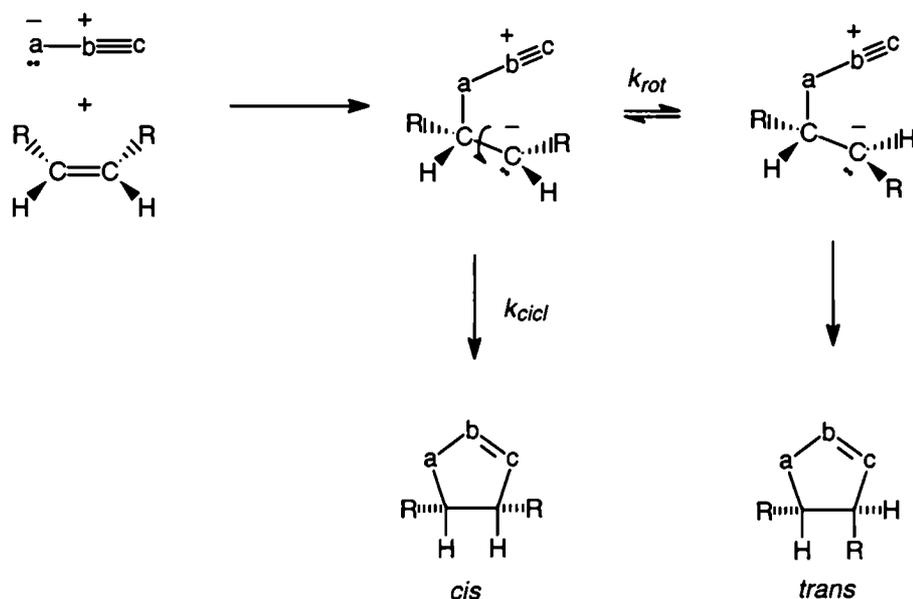
El término estereoespecificidad se refiere a la retención o inversión de la configuración con respecto a la estructura del reactante durante el curso de la reacción. En el caso de la cicloadición como ambos reactivos son conformacionalmente estables, la ausencia de rotación a lo largo del nuevo enlace σ formado es evidencia de un mecanismo concertado. La retención de configuración en el dipolarófilo y en el centro terminal del 1,3-dipolo es una consecuencia necesaria de dicho mecanismo. Ésto sólo puede ser observado cuando se utilizan olefinas isoméricas *cis* y *trans* o en el caso de utilizar como 1,3-dipolos azometino iluros o carbonil iluros (ver *Tabla 1*).

Una cicloadición concertada de un 1,3-dipolo a un 1,2-*cis* etileno disustituído debe producir un cicloadducto con sustituyentes localizados en posiciones *cis*; no debería ser así, para una reacción en dos etapas vía un zwitterión o birradical intermediario. En estos casos pueden ocurrir rotaciones a través del enlace formado antes de producirse el cierre de anillo. Así uno o la mezcla de ambos isómeros puede obtenerse a partir de un dipolarófilo dado, dependiendo de la velocidad de rotación comparada con la de ciclización (ver *Esquema 6*).

Si la velocidad de rotación es lenta comparada con la de ciclización, se puede despreciar la k_{rot} inversa, y entonces el producto final reflejará la relación de velocidades entre la ciclización y la rotación. Podemos deducir un $\Delta\Delta G^\ddagger$ (la diferencia entre la barrera rotacional y la energía libre de ciclización) como:

para $k_{rot} < k_{cicl}$

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln (k_{rot} / k_{cicl}) = -RT \ln (trans / cis)$$

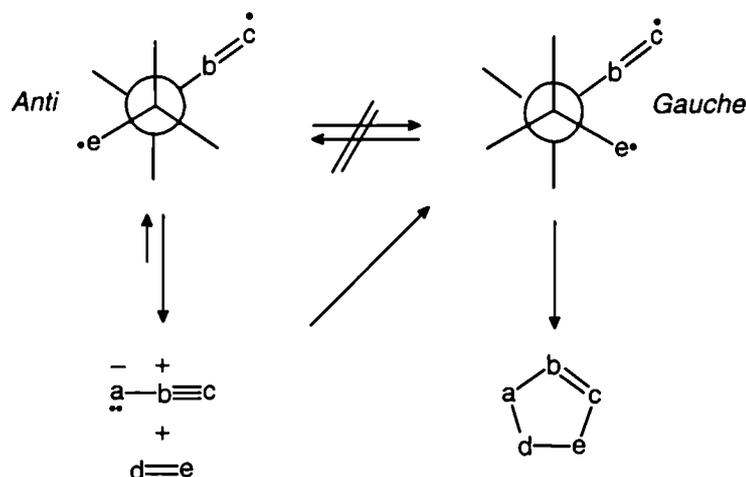


Esquema 6

Una violación a la estereoespecificidad implicaría un mecanismo de dos etapas, si uno puede asegurar que no existe ninguna isomerización *cis*, *trans* antes o después de la reacción de cicloadición.

Sin embargo la estereoespecificidad es una condición indispensable, pero no suficiente para asegurar un mecanismo concertado. En un mecanismo de dos etapas podría verse estereoespecificidad si la relación de velocidades de ciclización versus rotación es suficientemente grande. No obstante, muchas condiciones deben cumplirse para que esto ocurra en un mecanismo de dos etapas.

Pongamos por ejemplo un 1,3-dipolo del tipo propargil-alenilo donde *a* sea carbono y *d=e* sea una olefina capaz de presentar isomería *cis*, *trans*. Para un mecanismo en dos etapas se debe formar primero el enlace *a-d* pudiendo presentar una conformación *anti* o *gauche* en el birradical intermediario (ver Esquema 7). Sólo la conformación *gauche* es apropiada para el cierre del anillo; otra conformación implicaría una rotación a lo largo del enlace *a-d* precediendo al cierre del ciclo (el enlace *a-d* es el ilustrado en el Esquema 7 con las proyecciones de Newman).



Esquema 7

Por otra parte, la conformación *gauche*, la única posible para obtener productos, debe cerrarse formando el anillo tan rápido que no permita una rotación previa del enlace $e-d$. El cierre del ciclo no puede tener una energía de activación de cero pues sino sería indistinguible de una reacción en una única etapa (reacción concertada). La formación del intermediario genera fuerzas conformacionales para disminuir el ángulo diedro y reorganizaciones electrónicas y espaciales en los centros radicalarios e y c que no estarían de acuerdo con una variación energética nula.

a.- Retención de la configuración del dipolarófilo

Se han probado estereoquímicamente docenas de cicloadiciones 1,3-dipolares y todas han resultado ser estereoespecíficas sin excepción.

Muchos son los ejemplos, comenzando con Auwers y Cauer²⁶ que, ya en 1932, investigaron la adición de diazoalcanos a ésteres carboxílicos α,β -insaturados. La cicloadición del N-óxido de 3,4-dihidroisoquinolina a fumarato de dimetilo y maleato de dimetilo²⁷, la reacción de azometilimina también con fumarato de dimetilo y maleato de dimetilo²⁸, la reacción de 4-nitrofenilazida al *trans*- y *cis*-propenilpropileter²⁹ son algunos de los ejemplos estudiados y donde en todos los casos se observa estereoespecificidad sin excepción.

Un problema para la determinación de la estereoespecificidad fue la adición de óxido de benzonitrilo al fumarato y maleato de dimetilo. Para ambos casos se aislaban los compuestos **10** y **11**³⁰, respectivamente.

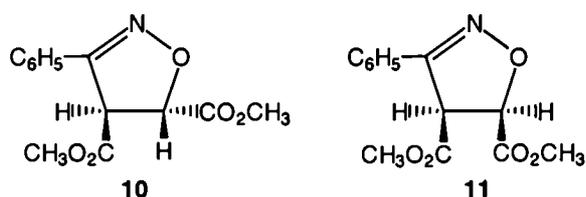


Figura 8

Posteriormente, y con los adelantos de RMN, Christi y col.³¹ confirmaron la estereoespecificidad al observar que se producía una posterior estereoisomerización, probablemente vía un enol, estableciéndose un equilibrio formado por un 91% de **10** y 9% de **11** en metanol o en cloroformo.

b.- Retención de la configuración del 1,3-dipolo

El átomo carbono terminal de los azometino iluros y de los carbonil iluros (ver *Tabla 1*) debidamente sustituidos dan también información sobre la estereoespecificidad.

Las aziridinas, que presentan el inconveniente del equilibrio térmico isomérico *cis-trans* vía apertura de cadena, fueron muy estudiadas. Un ejemplo interesante es la cicloadición de *cis* y *trans* 1,2,3-trifenilaziridinas **12** y **15** (*Figura 9*). El equilibrio *cis:trans* (74:26) se alcanza a los 160°C con $t_{1/2} = 7.5\text{h}$, mientras que la cicloadición ocurre a 100°C. La barrera rotacional entre las dos configuraciones del azometino iluro (22Kcal/mol para **13** → **14** y de 25Kcal/mol para **14** → **15**) es suficientemente alta para prevenir algún cambio estereoquímico durante la reacción. La reacción con etiléntetracarboxilato de trietilo da con buenos rendimientos los productos **16** y **17** sin mezcla en ningún caso (límite de detección analítico por RMN 2%).

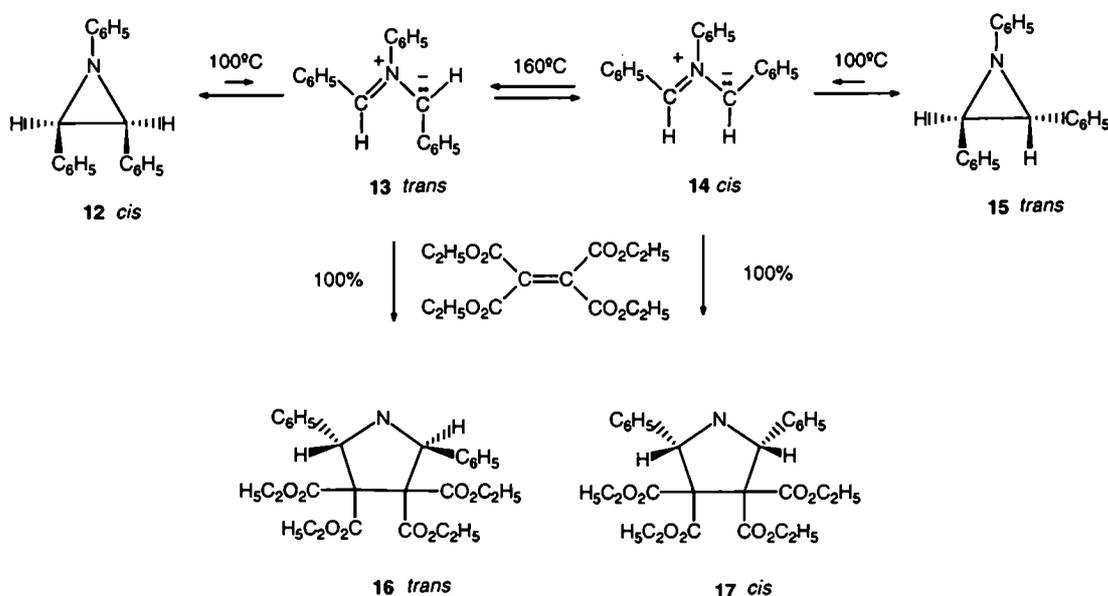


Figura 9

El resultado observado es inequívoco: tanto la apertura del anillo conrotatorio de **12** y **15** como la formación de las pirazolinas a partir de **13** y **14** proceden con estereoespecificidad $\geq 98\%$.

3.-Regioselectividad

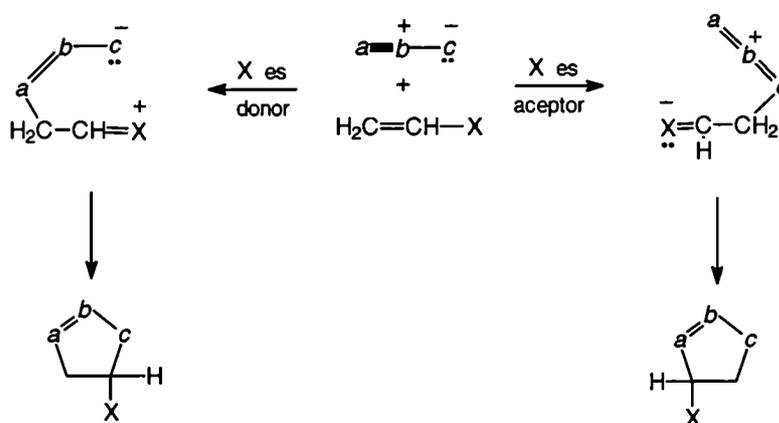
Tanto en el 1,3-dipolo como en el dipolarófilo pueden considerarse dos direcciones para la cicloadición, debido a que sus extremos terminales no son iguales. La relación entre los isómeros observados en este tipo de cicloadiciones depende de los respectivos valores de sus constantes de velocidad, por lo tanto la regioselectividad es un fenómeno de reactividad. La ecuación que conecta las constantes de velocidad de las dos direcciones probables de cicloadición (k_A y k_B) con la diferencia en la energía libre de activación ($\Delta\Delta G^\ddagger$), es la siguiente:

$$\Delta\Delta G^\ddagger_{A-B} = -RT \ln (k_A / k_B) = -RT \ln (\% \text{ aducto A} / \% \text{ aducto B})$$

Por ejemplo, reacciones que presentan relaciones isoméricas de 70:30, 90:10 y 98:2 corresponden a un $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 0,50, 1,30 y 2,30 kcal/mol respectivamente (a 25°C).

a.-Posibles modelos y sus inconsistencias

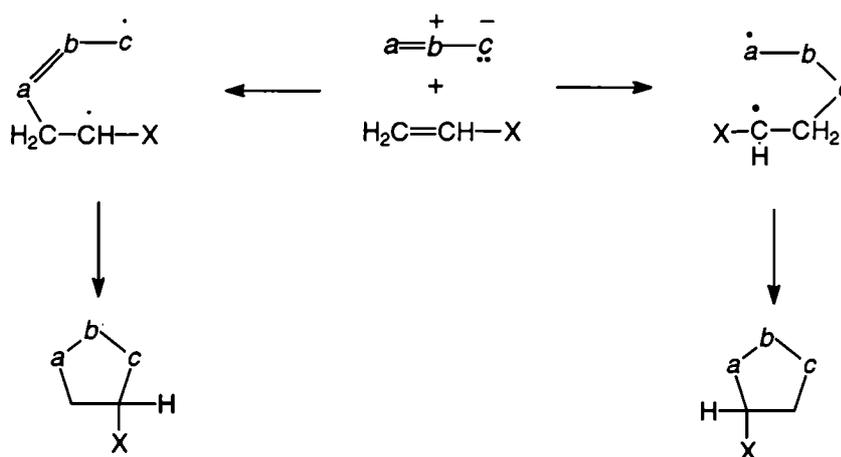
Supongamos una cicloadición en dos etapas vía un intermediario zwitteriónico (ver *Esquema 8*). La proporción de los cicloaductos posibles dependerá de la electrofilicidad y nucleofilicidad de los extremos *a* y *c* del 1,3-dipolo. La estabilización óptima de la carga en un hipotético intermediario zwitteriónico provoca diferentes direcciones en la adición, dependiendo que el etileno presente sustituyentes donores o aceptores de electrones. Si los valores de *a* y *c* llegan a ser comparables, el resultado de la reacción debería ser una mezcla de ambos isómeros.



Esquema 8

Por otra parte, la electrofilicidad de *a* no debería competir con la nucleofilicidad de *c*. Entonces, la velocidad de cicloadición con una olefina electrofílica debería ser sustancialmente más grande que con un derivado etilénico nucleofílico.

Una situación diferente debería observarse si se postula un intermediario birradicalario (*Esquema 9*). Cualquier sustituyente *X* estabiliza un radical carbono. La orientación estará dirigida por la capacidad de los centros *a* y *c* del 1,3-dipolo para acomodar mejor el electrón desapareado. Los dos intermediarios radicalarios deberían ser energéticamente diferentes, por lo tanto se esperaría una amplia preferencia de uno respecto del otro. Como conclusión, si la cicloadición fuera por un intermediario de este tipo, debería ser unidireccional siendo la orientación específica independiente del grupo *X* sustituyente del dipolarófilo.



Esquema 9

El gran número de datos experimentales permiten concluir que las cicloadiciones no pueden ser descritas correctamente por modelos tan simples como los mencionados anteriormente. Por ejemplo: cuando se analiza la cicloadición de diazoalcanos a cinamato de metilo el camino en dos etapas vía un intermediario birradicalario es inconsistente. El nitrógeno en **19** resultaría más estable que en **18** en 17kcal/mol³². La energía de estabilización del radical **19** es de 14kcal/mol, mientras que la de **20** es de 5kcal/mol³³. La formación de la pirazolina 4-sustituída no se observó experimentalmente aunque debería ser energéticamente más favorecida (-9kcal/mol).

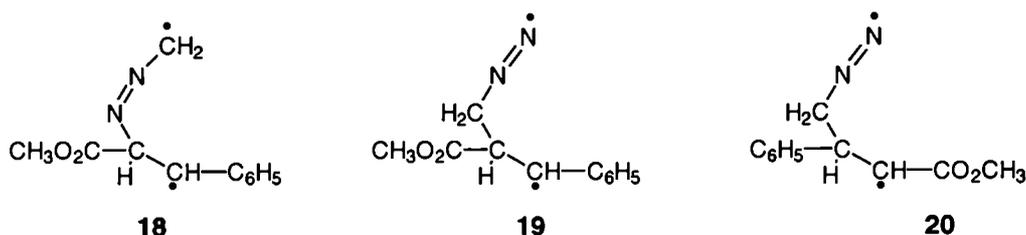


Figura 10

Recién en el año 1970 con el concepto de la teoría POM ofreció la posibilidad de comprender el fenómeno de la regioselectividad. La simple aproximación de OMF ofrece en muchos casos una respuesta cualitativa, aunque un estudio cuantitativo dependerá de la contribución de las fuerzas orientacionales al $\Delta\Delta G^\ddagger$.

De acuerdo a Fukui³⁴, las reacciones tienen lugar en la dirección de máximo solapamiento HOMO-LUMO. En general, los coeficientes de los orbitales atómicos de los extremos terminales de los 1,3-dipolos y dipolarófilos son diferentes. Según Fukui, la combinación de los átomos que presentan los dos coeficientes atómicos mayores y de aquellos que presentan coeficientes atómicos pequeños es más favorable que dos interacciones entre orbitales atómicos con coeficientes de diferente magnitud. Usualmente, la interacción que satisface la regla arriba descrita, es la que tiene un valor mayor de ΔE y por lo tanto dirige la orientación.

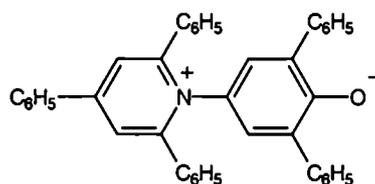
Datos experimentales que avalan esta teoría se presentarán en el Capítulo 2, cuando se discuta la regioselectividad de óxidos de nitrilos específicamente.

4.-Velocidad y polaridad del solvente

Las constantes de velocidad son determinadas por diferencias de energía libre entre reactantes y el estado de transición. Hughes e Ingold³⁵ crearon un conjunto de reglas accesibles. El incremento de cargas eléctricas durante la activación permite aumentar la solvatación, y viceversa. En suma, la densidad de carga es importante.

La solvatación permite dispersar las cargas eléctricas sobre una amplia área, bajando así la energía del sistema. La aptitud del solvente para interactuar con las cargas de iones o moléculas dipolares se denomina *polaridad del solvente*. Ninguna constante física puede tomarse como medida inequívoca de polaridad de solvente. Fuerzas Coulombicas, atracciones dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión, uniones hidrógeno, interacciones electrofílicas y nucleofílicas contribuyen a este complejo fenómeno.

La aparición de escalas de polaridad de solvente basadas en diferentes criterios³⁶ ha allanado el camino para su aplicación, como criterio mecanístico, de la dependencia de la velocidad con el cambio del solvente. La escala empírica utilizada en este caso son los parámetros de Dimroth-Reichardt³⁷, E_T . Este término está basado en el solvatomerismo negativo del fenóxido de piridinio **21**, y los valores de E_T se relacionan con la energía de excitación para la longitud de onda de máxima absorción.



21

Transferencias de cargas intramoleculares por fotoexcitación reduce la polaridad de **21**; esto es, la energía de excitación se incrementa con la polaridad del solvente. Los valores de E_T fueron tabulados para 151 solventes³⁸.

Las cicloadiciones 1,3-dipolares muestran un pequeñísimo efecto de la polaridad del solvente sobre la velocidad. A veces son tan pequeñas que no se observa correlación alguna con los valores de E_T . El cambio de solvente en este tipo de reacciones es debido generalmente a criterios diferentes, como ser, solubilidad de reactivos, inercia frente a la reacción, conveniencia por la aislación del producto o precio. Por ejemplo, la velocidad de cicloadición del fenildiazometano a acrilato de etilo y a norborneno fueron medidas en un amplio rango de polaridades de solventes (ver *Tabla 3*).

Las constantes para acrilato de etilo aumentan en un factor de 6 desde el tetracloruro de carbono hasta el butanol, mientras que los valores de k_2 para el norborneno sólo varía en un factor de 1,8.

Sovente	E_T (kcal mol ⁻¹)	Acrilato de etilo 10 ² k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	Norborneno 10 ⁵ k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)
Ciclohexano	31.2	4.14	9.52
Tetracloruro de carbono	32.5	3.80	7.11
Benceno	34.5	6.42	8.33
Dioxano	36.0	6.12	7.83
Acetato de etilo	38.1	5.00	6.47
Piridina	40.2	9.91	8.34
Benzonitrilo	42.0	10.90	10.10
Dimetilformamida	43.8	13.10	8.94
Acetonitrilo	46.0	10.00	8.38
Butanol	50.2	23.20	10.70
N-Metilformamida	54.1	20.50	11.80
Metanol	55.5	22.10	9.33

Tabla 3

Esta diferencia para el acrilato de etilo se adjudica a un pequeño incremento de la polaridad durante el proceso de activación y una de las razones es lo que ya se

mencionó anteriormente: un estado de transición temprano para la cicloadición concertada.

Otro ejemplo que muestra una leve dependencia pero esta vez negativa con respecto a la polaridad del solvente es la cicloadición de N-metil-C-fenilnitrona (**22**) a acrilato de etilo.

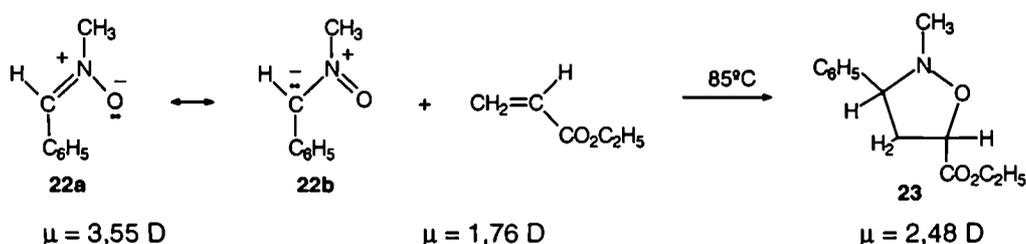


Figura 11

Debido a que en el equilibrio existe una alta proporción de la estructura **22a**, los nitrones poseen un momento dipolar mucho mayor que los diazoalcanos. Por lo tanto la formación de la isoxazolidina **23** hace que decrezca la polaridad del medio. Se observa es una influencia negativa de la polaridad del solvente ya que el valor de k_2 disminuye en un factor de 5,6 cuando se cambia un solvente poco polar como tolueno por un solvente muy polar como etanol.

Sin embargo la situación más frecuente es la que se presenta en la *Figura 12*: una variación del $\log k_2$ alrededor de un valor medio, pero sin mostrar una dependencia lineal con respecto a E_T . Sacando la desviación por solventes alcohólicos, el factor encontrado, para variados solventes, es de 1,3 para la cicloadición de difenildiazometano (40°C) (triángulos) con el 2,3-diazabicyclo[2.2.1]-hep-5-en-2,3-dicarboxilato de etilo y de 1,7 para la reacción análoga del diazoacetato de etilo (70°C) (cuadros) con el mismo reactivo³⁹.

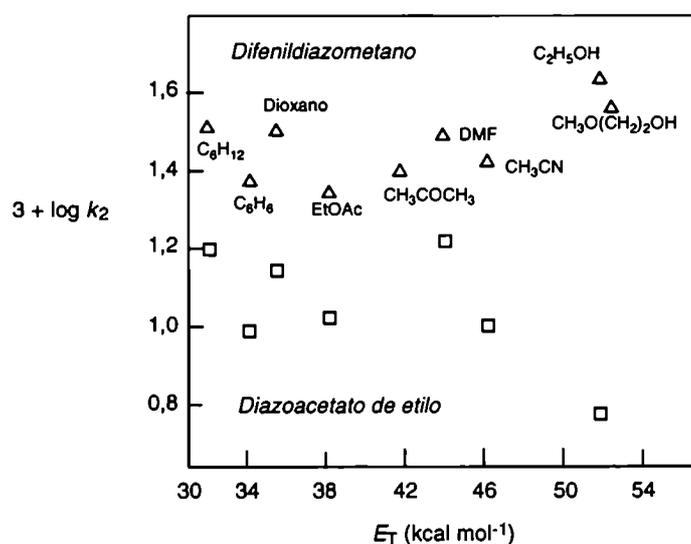


Figura 12

5.-Teoría de los Orbitales Moleculares Frontera (OMF) aplicada a cicloadiciones 1,3-dipolares

a.- Introducción

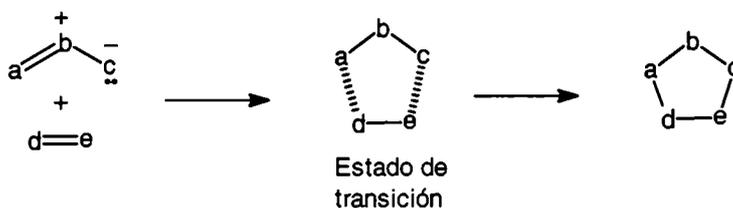
Cuando dos reactantes se aproximan uno a otro, la mutua perturbación entre ambos puede resumirse en tres términos:

1. Una repulsión producida por la interacción de los orbitales ocupados de los reactantes
2. Fuerzas Coulómbicas, que pueden ser atractivas o repulsivas dependiendo de la polaridades del par reactante
3. El "término de perturbación de segundo orden" que consiste en interacciones atractivas entre todos los OM ocupados y no ocupados de los reactantes tan grande como la simetría de sus orbitales lo permitan.

Las interacciones repulsivas exceden las atractivas generando las energías de activación. El éxito del método de perturbación de orbitales moleculares (POM) no se debe al cálculo de valores absolutos de las energías de los Estados de Transición (ET) sino en establecer una correcta secuencia de reactividad (por ejemplo, con la variación de los sustituyentes). Para una dada serie el término de perturbación de segundo orden es el responsable de la diferencia de reactividad.

La ganancia de energía, ΔE , es inversamente proporcional a la diferencia de energía de los OM, o sea, cuando el HOMO y el LUMO de los dos reactantes poseen una menor separación, ésto debería proveer una alta contribución energética.

Matemáticamente, la energía puede expresarse, debido a las restricciones impuestas por la teoría de los OMF, de la siguiente manera:



$$\Delta E = \frac{[c_a c' b \beta_{ad} + c_c c' e \beta_{ce}]^2}{E_1} + \frac{[c' a c b \beta_{ad} + c' c' e \beta_{ce}]^2}{E_2} = \Delta E_1 + \Delta E_2 \quad (1)$$

Donde:

$$E_1 = E_{\text{HO}} (1,3\text{-dipolo}) - E_{\text{LU}} (\text{dipolarófilo}) = -PI (1,3\text{-dipolo}) + EA (\text{dipolarófilo}) - Q$$

$$E_2 = E_{\text{HO}} (\text{dipolarófilo}) - E_{\text{LU}} (1,3\text{-dipolo}) = -PI (\text{dipolarófilo}) + EA (1,3\text{-dipolo}) - Q$$

PI = potencial de ionización

EA = afinidad electrónica

Q = corrección para la atracción coulombica

Coeficientes de los orbitales atómicos del: HO: c_a, c_d , etc.

LU: c'_a, c'_d , etc.

β_{ad} = integral de resonancia del nuevo enlace σ a-d.

Los términos E_1 y E_2 tienen en cuenta la interacción HO-LU.

Con la aceptación de la teoría Klopman⁴⁰ que relaciona las energías de los orbitales π del HO y del LU con los PI y EA más la atracción Coulombica entre cargas, los denominadores de la ecuación (1) indican ahora la cantidad de energía requerida para la transferencia de un electrón del HO al LU.

Los coeficientes de los orbitales atómicos del dipolo y del dipolarófilo varían con los sustituyentes. Para un dipolarófilo dado, sustituyentes donores de electrones elevan las energías del HO y del LU mientras que sustituyentes aceptores de electrones decrecen la energías de ambos. La conjugación con otros orbitales π aumentan el HOMO y bajan el LUMO, haciendo que la energía cambie entre ellos de 12eV para el etileno hasta 10eV en compuestos como el butadieno o el estireno. Estos efectos se manifiestan en términos de repulsión electrónica intraorbital, los que se incrementan por sustituyentes donores y disminuyen por sustituyentes aceptores, generando una desestabilización o estabilización respectivamente.

El cambio de un carbono por un heteroátomo más electronegativo baja la repulsión electrónica intraorbital y por lo tanto disminuye la energía del orbital. Esto se ve para las energías (eV) de los OM de algunos 1,3-dipolos (ver *Tabla 4*).

LU	+ 0,9	+ 0,1	- 0,5
	$\text{HC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{CH}_2}$	$\text{HC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{NH}}$	$\text{HC}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}$
HO	- 7,7	- 9,2	- 10,8
LU	+ 1,8	+ 0,1	- 1,1
	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{CH}_2}$	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{NH}}$	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\text{O}}$
HO	- 9,0	- 10,7	- 12,1

Tabla 4

Se observa que las energías del HOMO y LUMO decrecen a lo largo de una fila con el cambio de un carbono por un nitrógeno y luego por un oxígeno sucesivamente.

b.-Modelo de reactividad general POM y clasificación de los 1,3-dipolos

En la *Figura 13* se muestran las energías variables de los OM de los 1,3-dipolos, mientras que las del dipolarófilo (etileno) permanecen constantes.

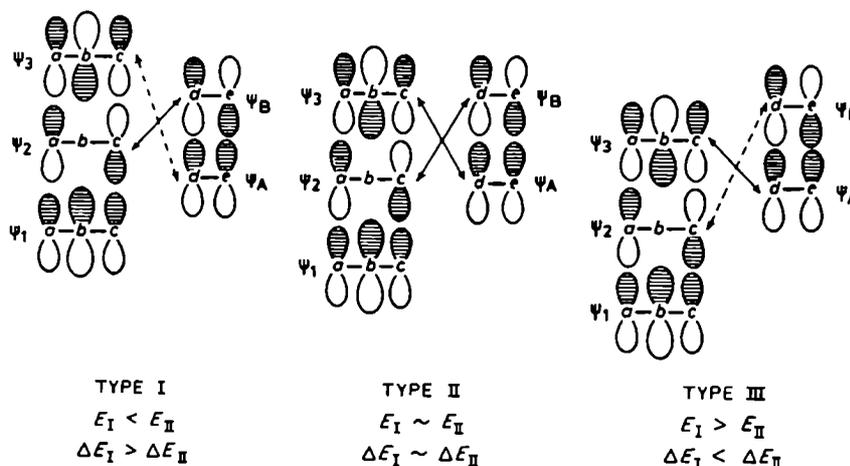


Figura 13

La interacción dominante de la clase del Tipo I de Sustmann⁴¹ es la del HOMO del 1,3-dipolo con el LUMO del dipolarófilo. El Tipo II presenta separaciones equivalentes HOMO-LUMO, mientras que el Tipo III representa una interacción del LUMO del 1,3-dipolo con el HOMO del dipolarófilo. Por ejemplo: la adición del diazometano al etileno es un ejemplo del Tipo I. El reemplazo del metileno del diazometano por un grupo alquilamino o un átomo de oxígeno provoca un sucesivo decrecimiento de las energías de los orbitales; así, las azidas orgánicas y los óxidos nitrosos son ejemplos de los Tipos II y III respectivamente. Análogamente, el intercambio de un átomo de carbono en los 1,3-dipolos del tipo alilo por un heteroátomo de mayor electronegatividad es seguido por una sucesiva estabilidad de los OM del tipo π .

De esta forma, el simple modelo POM conecta las escalas de reactividad de un 1,3-dipolo específico con la energía de separación entre sus OMF. Así, *cicloadiciones de 1,3-dipolos del Tipo I son aceleradas por sustituyente donores de electrones en el dipolo y por sustituyente atractores de electrones en el dipolarófilo.*

Para las reacciones del Tipo II, como $E_I = E_{II}$, la introducción de sustituyentes en uno de los reactantes cambia la energía del HOMO y del LUMO en una misma cantidad [x], que dependerá del tipo de sustituyente. Si se grafica ΔE versus x (ecuación (2)) se obtiene una parábola simétrica para el caso ideal de las reacciones del Tipo II. Por la ecuación (1) podemos decir que sustituyentes atractores de electrones sobre el etileno generan un x negativo, mientras que sustituyentes dadores de electrones dan un valor positivo a x. Ocurre lo inverso para 1,3-dipolos. Como conclusión, para los casos del Tipo II ($E_I = E_{II}$) podemos decir: la cicloadición de este

tipo es acelerado por agregado de sustituyentes con efecto inductivo positivo (donores de electrones) tanto en el 1,3-dipolo como en el dipolarófilo.

$$\Delta E = \Delta E_1 + \Delta E_2 = \text{Const} \left(\frac{1}{E_1 + x} + \frac{1}{E_2 - x} \right) \quad (2)$$

En el caso en que $E_1 \gg E_2$, ΔE_1 llega a ser despreciable y entonces nos encontramos con cicloadiciones del Tipo III. Para estos casos, *sustituyentes atractores de electrones en el 1,3-dipolo y donores de electrones en el dipolarófilo aceleran las cicloadiciones de este tipo.*

Si bien no se ha aplicado aún una correlación lineal entre el $\log k_2$ con las energías de los OM para 1,3-dipolos del Tipo II (de acuerdo a la ecuación (2)), los gráficos de $\log k_2$ versus el menor PI del dipolarófilo permiten una comparación cualitativa de los perfiles de reactividad (curvas en U) de un 1,3-dipolo específico. Sustmann y col.^{41b} aplicaron dicha ecuación al estudio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a la fenilazida (sistema correspondiente al Tipo II) resultando adecuado para aquellas olefinas con sustituyentes que no presenten impedimento estérico o electrostáticos.

• Consideraciones finales

- ✓ Las cicloadiciones 1,3-dipolares permiten la formación de anillos de cinco miembros por interacción de una especie llamada 1,3-dipolo y un dipolarófilo.
- ✓ El 1,3-dipolo es una especie zwitteriónica ambivalente que puede representarse en forma de estructuras octeto o sexteto. Es un sistema π , tipo anión alílico, que puede o no presentar un enlace adicional, dando origen a dieciocho especies diferentes sólo considerando nitrógeno u oxígeno como átomo central.
- ✓ Los estudios realizados sobre las cicloadiciones de un 1,3-dipolo a una especie insaturada (dipolarófilo) favorecen la hipótesis de un mecanismo concertado, aunque no sincronizado. La retención de la configuración tanto en el 1,3-dipolo como en el dipolarófilo avalan dicho mecanismo.
- ✓ Los cálculos teóricos realizados por teoría de orbitales moleculares frontera postulan un estado de transición temprano para las reacciones de cicloadición. El pequeño cambio de la velocidad de reacción con la polaridad del solvente apoya esta teoría.

- ✓ La reacción resulta ser altamente regioselectiva aunque los extremos terminales de ambos, dipolo y dipolarófilo, sean diferentes. La regioselectividad observada confirma las consideraciones mecanísticas.

• **Referencias:**

- 1.- Th. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **16**, 2230 (1883); **17**, 953 (1884)
- 2.- E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **21**, 2637 (1888); **23**, 701 (1890)
- 3.- A. Michael, *J. Prakt. Chem. [2]*, **48**, 94, (1893)
- 4.- E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **23**, 3331, (1890); **27**, 1957 (1894)
- 5.- A. Werner y H. Buss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 2193 (1894)
- 6.- H. Wiely, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **40**, 1667 (1907)
- 7.- C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.*, **343**, 311 (1905); **374**, 288 (1910); **390**, 236 (1912); **410**, 1 (1915).
- 8.- L. I. Smith, *Chem. Rev.*, **23**, 193 (1938).
- 9.- Huisgen, R., *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **7**, 321 (1968).
- 10.- C. B. Moore y G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.*, **40**, 1529 (1964)
- 11.- a) P. Caramella y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6397 (1976); b) P. Caramella, R. W. Gyour, J. A. Hall, C. G. Deville y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 385 (1977).
- 12.- R. D. Harcourt, *J. Mol. Struct.*, **12**, 315 (1972); *Tetrahedron*, **34**, 3125 (1978).
- 13.- W. R. Wadt y W. A. Goddard, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3004 (1975); L. B. Harding y W. A. Goddard, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7180 (1978).
- 14.- D. Berner y J. F. McGarrity, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3135 (1979).
- 15.- E. Müller y W. Rundel, *Chem. Ber.*, **89**, 1065 (1956); **90**, 1299 (1957).
- 16.- L. Salem y C. Rowly, *Angew. Chem., Int. De. Engl.*, **11**, 92 (1972).
- 17.- R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. De. Engl.*, **2**, 633 (1963).
- 18.- Y. M. Chang, J. Sims y K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, 4445 (1975).
- 19.- R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285 (1968); **37**, 2181 (1972) y posteriormente, *Tetrahedron*, **33**, 3009 (1977).
- 20.- D. Poppinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7486 (1975); *Aust. J. Chem.*, **29**, 465 (1976).
- 21.- A. Komornicki, J. D. Goddard y H. F. Schaefer, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1763 (1980).

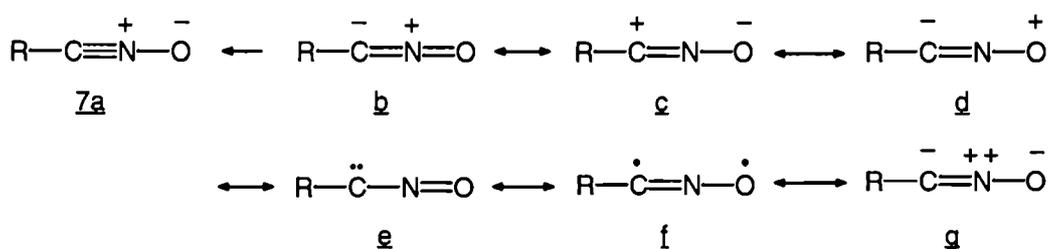
- 22.- M. J. S. Dewar, S. Olivella y H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5650 (1978).
- 23.- P. Caramella, K. N. Houk y L. N. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4511 (1977).
- 24.- A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey y E. Spindler, *Chem. Ber.*, **100**, 2192 (1967).
- 25.- K. Bast, M. Christl, R. Huisgen y W. Mack, *Chem. Ber.*, **106**, 3312 (1973).
- 26.- K. von Auwers y E. Cauer, *Liebigs Ann. Chem.*, **470**, 284 (1929); K. von Auwers y F. König, *Liebigs Ann. Chem.*, **496**, 27 (1932).
- 27.- R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey y H. Seidl, *Chem. Ber.*, **102**, 736 (1969).
- 28.- R. Huisgen y A. Eckell, *Chem. Ber.*, **110**, 540 (1977).
- 29.- R. Huisgen y G. Szeimies, *Chem. Ber.*, **98**, 1153 (1965).
- 30.- A. Quilico, G. Stagno d'Alcontres y P. Grünanger, *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 479 (1950); A. Quilico y P. Grünanger, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 1250 (1955).
- 31.- M. Christl, R. Huisgen y R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3275 (1973).
- 32.- R. A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285 (1968); **37**, 2181 (1972).
- 33.- R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **33**, 3009 (1977).
- 34.- K. Fukui, T. Yonezawa y H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **20**, 722 (1952); K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata y H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1433 (1954).
- 35.- E. D. Hughes y C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, **1935** 244; C. K. Ingold, *Structure y Mechanism in Organic Chemistry*, Bell, London 1953, p. 345.
- 36.- Review: C. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, 1979.
- 37.- K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann y F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **661**, 1 (1963).
- 38.- C. Reichardt, *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.*, **18**, 98 (1979).
- 39.- R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm y H. Wagenhofer, *Angew. Chem.*, **73**, 170 (1961).
- 40.- G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).
- 41.- a) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, 2717 (1971); b) R. Sustmann y H. Trill, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **11**, 838 (1972); c) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.*, **40**, 569 (1974).

CAPÍTULO 2

Oxidos de nitrilos.

1.-Estructuras electrónicas y propiedades físicas.

La representación para un 1,3-dipolo comúnmente utilizada es la estructura 7a (*Esquema 10*). Sin embargo, una descripción más adecuada requiere plantear las posibles estructuras mesoméricas más importantes que aportarán al híbrido de resonancia.



Esquema 10

Las estructuras a y b son las únicas estructuras octeto y por lo tanto deberían ser las que más aporten a la estructura electrónica del 1,3-dipolo. La estructura a es la que más contribuye al híbrido de resonancia. Sin embargo, la participación de b explica algunas propiedades físicas, tales como el moderado incremento del momento dipolar con cambios de sustituyentes, y los desplazamientos a campos altos que se observan en los espectros de RMN-¹³C y -¹⁵N relativos a los correspondientes nitrilos¹. Las longitudes de enlace son también afectadas. El aumento de la longitud del enlace C≡N y el inusualmente corto enlace C-O hablan de la participación de la estructura b al híbrido.

Las estructuras sexteto c y d expresan las diferentes posibilidades de actuar de estos 1,3-dipolos, mientras que la fórmula neutra e es responsable de las características de carbenos que se le adjudican a estos compuestos, y que se observan en algunas cicloadiciones intramoleculares e intermoleculares y en la dimerización de los mismos.

Las estructuras f y g también fueron consideradas para describir totalmente estos dipolos².

La estructura a presenta un arreglo lineal entre los átomos R-C-N-O, mientras que la estructura b presenta una hibridización *sp*² del carbono del dipolo. A medida que domine la estructura a, como en los óxidos de nitrilos, la geometría del estado basal permanece lineal, mientras que la tendencia a la torsión aumenta con el incremento de b en el híbrido de resonancia.

Una información más precisa sobre la estructura electrónica de los óxidos de nitrilos se obtiene por la descripción de sus Orbitales Moleculares (OM)³. La mezcla del orbital π del nitrilo y del orbital π^* del oxígeno produce tres orbitales alílicos. El LUMO (Ψ_3) puede ser claramente identificado con el orbital π^* del nitrilo, el que está levemente mezclado con el orbital n del oxígeno. En cambio el HOMO (Ψ_2) se asemeja al par libre del oxígeno y tiene un alto coeficiente sobre este heteroátomo.

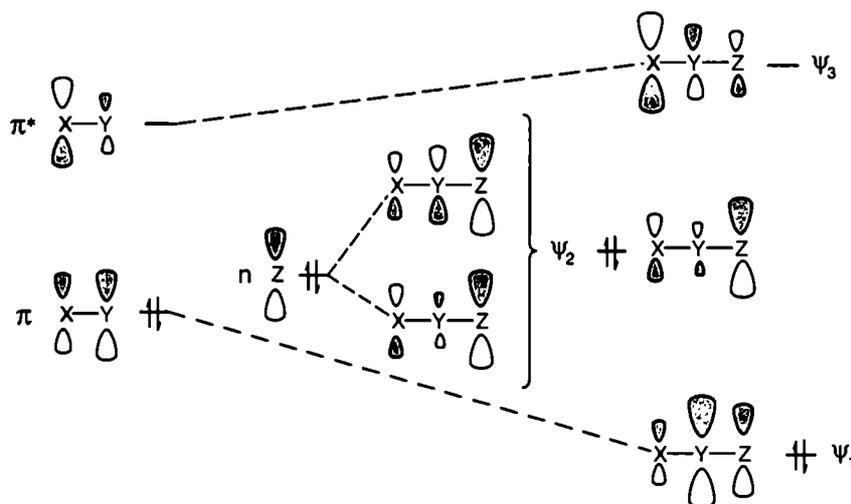


Figura 14

La geometría de los óxidos de nitrilos han sido optimizadas por técnicas semiempíricas y *ab initio*^{4,5}. Estos compuestos muestran una preferencia por un ordenamiento lineal de los cuatro átomos R-C-N-O.

2.- Generación, dimerización y reordenamientos de óxidos de nitrilos

a.- Generación de óxidos de nitrilos

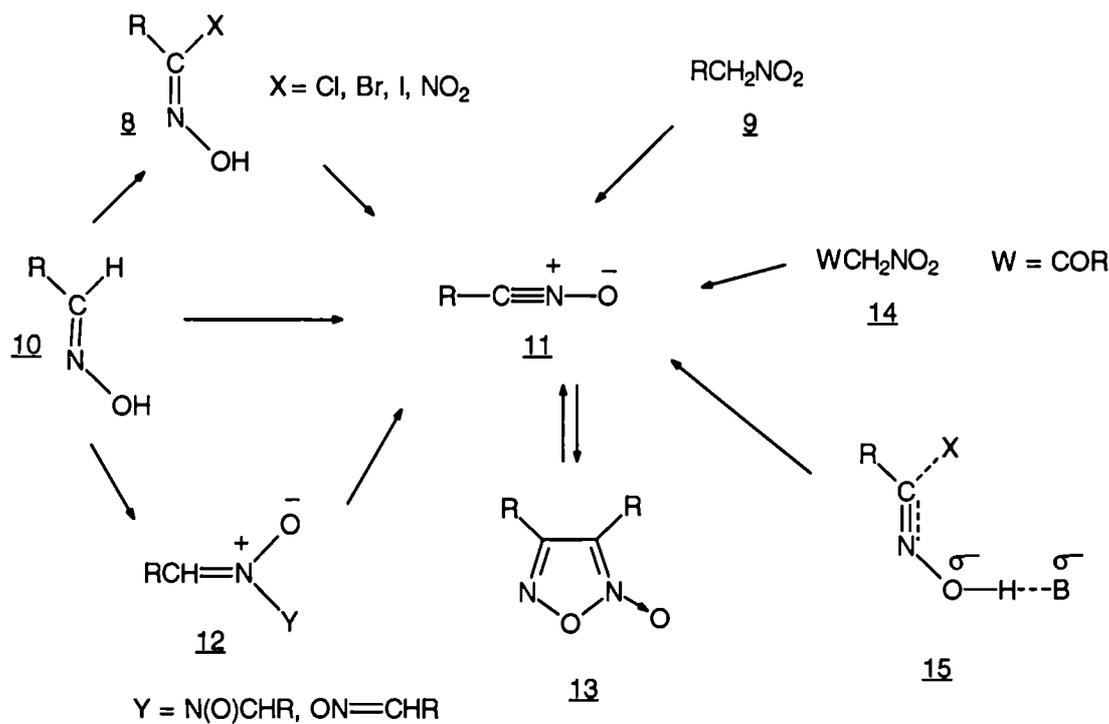
Las cicloadiciones 1,3-dipolares de óxidos de nitrilos se realizan comúnmente por generación *in situ* del dipolo a partir de haluros de hidroximoilos y trietilamina, en presencia de exceso del dipolarófilo.

Esta técnica fue concebida y aplicada en forma satisfactoria por Huisgen⁶ y evita la necesidad de aislar estos dipolos altamente inestables. Por lo general, la amina es agregada lentamente a una solución del haluro, a bajas temperaturas, y en exceso del dipolarófilo, para mantener una baja concentración del óxido de nitrilo y prevenir así su dimerización.

Varios óxidos de nitrilos aromáticos han sido aislados con el objetivo de realizar investigaciones cinéticas sobre cicloadiciones, pero sólo aquellos impedidos estéricamente son lo suficientemente no reactivos para evitar su dimerización. Por ejemplo, los óxidos de benzonitrilo *o,o*-disustituídos, tales como el óxido de 2,4,6-

trimetilbenzoniitrilo y el óxido de 3,5-dicloro-2,4,6-trimetilbenzoniitrilo, no dimerizan a furoxanos pero sí reaccionan con olefinas no impedidas estéricamente.

En el *Esquema 11* se muestran las rutas más comúnmente utilizadas para la preparación de óxidos de nitrilos.

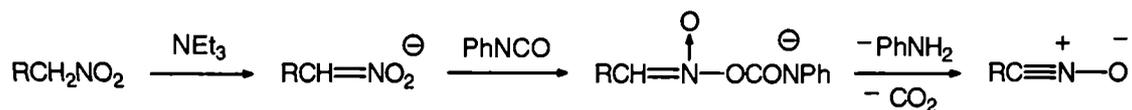


Esquema 11

Los cloruros y bromuros de ácidos hidroxámicos 8 son precursores estables y fácilmente accesibles a partir de las aldoximas correspondientes tratadas con halógenos⁶. Otra alternativa es hacer reaccionar las aldoximas con NaClO⁷, N-clorosuccinimida⁸ o N-bromosuccinimida⁹. La deshidrohalogenación de haluros puede ser realizada por medio de bases¹⁰, sales de plata¹¹ o la utilización de fluoruros de metales alcalinos debido a que el ion fluoruro actúa como base en medios no polares¹². De los métodos expuestos, el más usado es la deshidrohalogenación por agregado de un equivalente de base ternaria (generalmente trietilamina) a una solución o suspensión del haluro 8 en un solvente orgánico inerte. El equilibrio de disociación térmica de haluros 8 para dar el óxido de nitrilo y HCl ha sido adaptado en algunos casos, utilizando reflujo de tolueno y corriente de N₂ para desplazar el ácido clorhídrico formado¹³. La deshidrohalogenación inducida por base fue rigurosamente estudiada¹⁴, resultando ser un mecanismo concertado (estructura 15). Dicho mecanismo fue confirmado por mediciones cinéticas (segundo orden), efectos de grupos salientes, efectos cinéticos isotópicos ($k_{\text{H}} / k_{\text{D}} \cong 2$) y parámetros de activación.

La deshidratación de nitroalcanos primarios 9 es un método importante para obtener *in situ* óxidos de nitrilos alifáticos¹⁵ y ha resultado ser la técnica favorita para

aplicar cicloadiciones 1,3-dipolares a las síntesis totales de productos naturales. El agente deshidratante más usualmente usado es el fenilisocianato en presencia de cantidades catalíticas de trietilamina. Un mecanismo general propuesto para estas deshidrataciones se muestra en el *Esquema 12*.



Esquema 12

Otros deshidratantes, como el oxiclورو de fósforo, fueron utilizados debido a su fácil extracción en fase acuosa. Los óxidos de nitrilos están involucrados en las degradaciones ácidas de los nitrocompuestos¹⁶ y a veces han sido capturados como sus cicloadductos.

Un método menos usual es la deshidrogenación de *syn* aldoximas utilizando tetraacetato de plomo a -78°C ¹⁷, y por descomposición térmica de deshidrodímero de aldoximas¹⁸.

La termólisis de furoxanos 13 en presencia del dipolarófilo ha sido muchas veces utilizada¹⁹, mientras que la pirólisis al vacío de furoxanos permite el aislamiento de óxidos de nitrilos alifáticos puros altamente inestables²⁰. Finalmente, los óxidos de acilnitrilos, fueron generados *in situ* por nitrosación de α -diazocarbonilos en presencia de ácido perclórico²¹.

En los últimos años, se han informados nuevos métodos de oxidación partiendo generalmente de aldoximas.

Así fueron informadas la transformación de aldoximas a isoxazolininas e isoxazoles, en un sólo paso, utilizando como sistema oxidante la combinación de NaBrO_2 y una cantidad catalítica de cloruro de tri-*n*-butilestaño (Bu_3SnCl). Este sistema posee una alta selectividad para deshidrogenar preferencialmente aldoximas permitiendo la obtención de heterociclos vía cicloadiciones 1,3-dipolares con buenos rendimientos²².

Posteriormente, se reporta el uso de hidruro de tri-*n*-butilestaño e hipoclorito de *tert*-butilo (*t*-BuClO) para obtener isoxazoles e isoxazolininas, vía la formación de un derivado estannoso de la oxima ($\text{R-CH=N-OSn}(\text{t-Bu})_3$)²³.

Dos métodos simples y eficientes para la conversión directa de aldoximas en óxidos de nitrilos son los que utilizan *N*-clorobenzotriazol²⁴ o Cloramina-T²⁵ como oxidantes. También el acetato de mercurio fue informado últimamente como un reactivo eficiente para la obtención de óxidos de nitrilos²⁶. Todos estos últimos

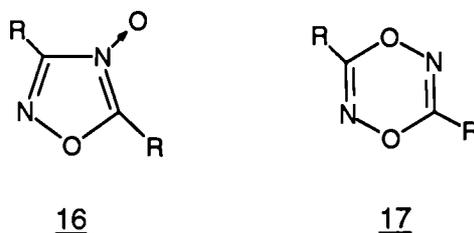
métodos tienen la particularidad de que el dipolo se genera *in situ* en presencia del dipolarófilo, siendo las reacciones rápidas y con rendimientos aceptables.

b.- Dimerización y polimerización.

La dimerización a furoxanos (1,2,5-oxadiazol-2-óxido) es la forma más estable de estos óxidos de nitrilos. Esta dimerización es rápida en los casos de óxidos de nitrilos alifáticos de bajo peso molecular y acilos, mientras que la vida media de la mayoría de los óxidos de nitrilos aromáticos es de varias horas. La resistencia a la dimerización se incrementa por sustituyentes dadores de electrones y por impedimento estérico (por ejemplo, compuestos aromáticos *o,o*-disustituídos).

La dimerización muestra las mismas características que otras reacciones de cicloadición, tales como entropías de activación altamente negativas y pequeña influencia del solvente sobre la velocidad de reacción²⁷.

Además de los furoxanos, que son sintetizados bajo las mismas condiciones de reacción que una cicloadición, pueden aislarse también dímeros isoméricos tales como 16 y 17 (*Esquema 13*).



Esquema 13

También se observaron la formación de polímeros insolubles y una serie de interesantes oligómeros tales como el producto **24**, en soluciones concentradas de óxidos de nitrilos alifáticos en etanol en presencia de trietilamina²⁸.

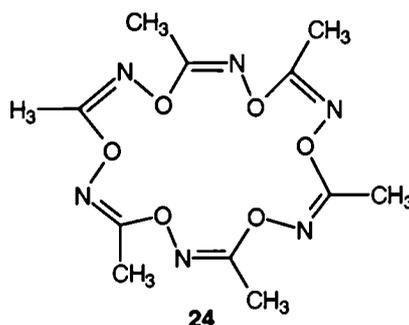


Figura 15

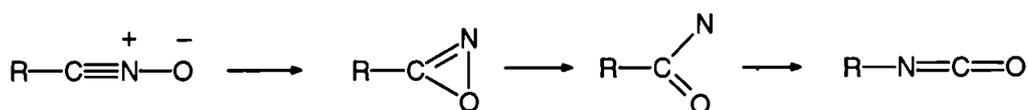
Además, han sido obtenidos algunos polímeros a partir de óxidos de nitrilos aromáticos y trietilamina en solventes altamente polares²⁸. La polimerización parece

ocurrir por especies aniónicas obtenidas por adición de base a óxidos de nitrilos, o por desprotonación del precursor. El ácido fulmínico (3), el precursor de la serie, dimeriza a hiroximinoacetoniitrilo por 1,3-adición, además de una serie de estructuras que han sido recientemente elucidadas²⁹.

c.- Reordenamientos.

Los óxidos de nitrilos, bajo condiciones térmicas o fotoquímicas, reordenan a isocianatos¹⁰. El reordenamiento térmico ocurre por calentamiento a 110-140°C y sólo puede ser observado en aquellos óxidos de nitrilos altamente impedidos, los que son estables frente a la dimerización.

El reordenamiento fue estudiado teóricamente⁴ y ocurre según el *Esquema 14*.

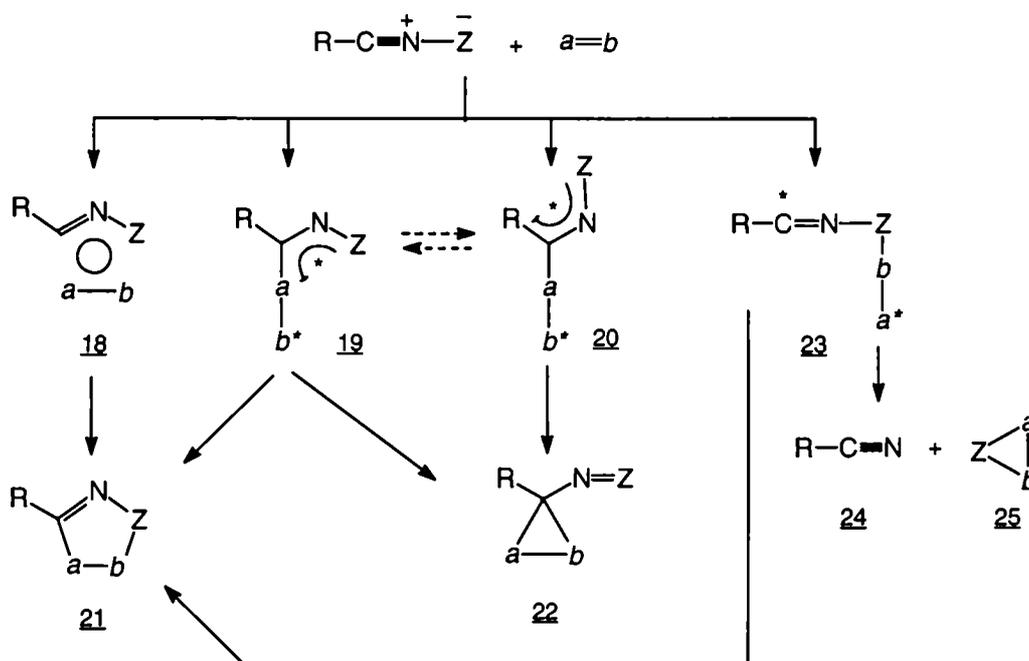


Esquema 14

3.-Posibilidades mecanísticas

Según las reglas de Woodward-Hoffmann un mecanismo en el cual se forma sólo una unión en la etapa determinante de la velocidad, no puede ser descartada a priori frente a un mecanismo concertado, el que se visualiza en el *Esquema 15* como el estado de transición 18.

La unión del carbono de una nitrilo betaína con el átomo terminal *a* de un dipolarófilo *a=b* podría generar dos especies 19 y 20, las cuales difieren en la orientación *cis* o *trans* del resto *a-b* con respecto al enlace C-N. La especie 19 puede conducir al cicloaducto 21 cuando *b* se une a Z o bien generar un anillo de tres miembros (22) si *b* se uniese al carbono central del dipolo. Sin embargo, la especie 20 sólo podría rendir como producto el compuesto 22.



Esquema 15

Por otra parte, la unión de extremo Z terminal con *b* generaría la especie 23 cuya geometría depende de la carga del átomo de carbono del dipolo. La unión de este intermediario con el átomo *a* generaría la estructura 21, mientras que si *a* se uniese al heteroátomo Z produciría la fragmentación dando origen al nitrilo 24 y a un anillo heterocíclico de tres miembros 25.

En el caso de los óxidos de nitrilos el producto de cicloadición (21) es el mayoritario. Especies como 22 no han podido ser observadas, si bien estructuras como 19 y 20 son responsables de los productos de adición 1,3-dipolar, reacción competitiva de la cicloadición como veremos a continuación. Productos laterales provenientes de la dimerización y descomposición del dipolo son los compuestos comunmente minoritarios.

De acuerdo a estas evidencias experimentales, se concluye que la cicloadición de los óxidos de nitrilos cumple con los tres criterios mecanísticos generales, descritos en el capítulo anterior, de una reacción concertada:

- *cis* estereoespecificidad
- pequeña o nula influencia del solvente
- bajas entalpías de activación con fuertes entropías negativas de activación.

a.- Reacciones secundarias.

Como dijimos anteriormente, la cicloadición intermolecular de óxidos de nitrilos parece estar de acuerdo con un mecanismo concertado. Sin embargo, en algunos casos, donde la actividad dipolarofílica decrece, un mecanismo alternativo permite acceder a productos de 1,3-adición y 1,1-cicloadición.

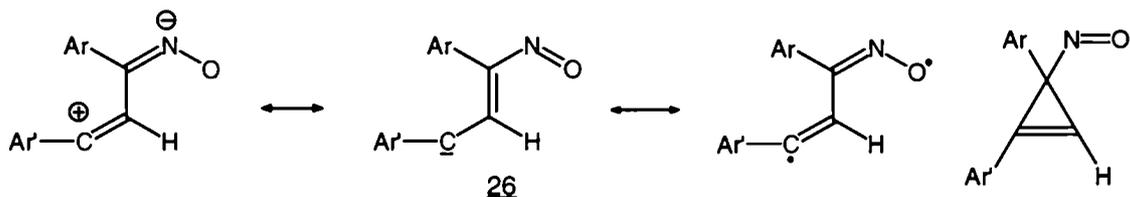
a) 1,3-adición

Los casos más notorios fueron aquellos en los que se emplearon arilacetilenos. Los acetilenos tienen una actividad dipolarofílica disminuída y reaccionan más lentamente que los alquenos. Muchos son los casos en que estos subproductos fueron observados³⁰. Sustituyentes dadores de electrones sobre el arilacetileno y grupos atractores de electrones sobre el óxido de nitrilo favorecen la formación de productos de 1,3-adición. En la *Tabla 5* se presentan los porcentajes de productos de 1,3-adición en la reacción de óxidos de nitrilos a arilacetilenos.

Dipolo	X (4-X —C ₆ H ₄ C≡CH)			
	Cl	H	OCH ₃	N(CH ₃) ₂
4-NO ₂ —C ₆ H ₄ CNO	11	18	34	74
4-Cl—C ₆ H ₄ CNO	9	15	32	65
C ₆ H ₅ CNO	7	12	28	53
4-CH ₃ O—C ₆ H ₄ CNO	7	10	24	52
2,4,6-(CH ₃) ₃ -3,5- Cl ₂ C ₆ H ₄ CNO	9	15	29	62

Tabla 5

La ausencia de efectos isotópicos³¹ y la dependencia de la velocidad sobre la concentración de base, sugieren que hay una transferencia del protón para formar el producto de 1,3-adición posterior al estado de transición, en un rápido proceso intramolecular. Las probables estructuras intermediarias se muestran a continuación:

*Esquema 16*

La formación de estos subproductos pueden adjudicarse a una serie de circunstancias favorables que están ausentes en las cicloadiciones a olefinas

comunes. Los alquinos tienen una pronunciada tendencia hacia una torsión *trans*, que se evidencia en la estereoespecificidad observada en reacciones nucleofílicas. La torsión *cis* requerida para las cicloadiciones concertadas a 1,3-dipolos, son energéticamente desfavorables. Por otra parte, la reducida transferencia de carga en la formación de un enlace se compensa aquí por la interacción entre el sistema π ortogonal. Por ejemplo, el intermediario 26 presenta una alta estabilización mesomérica. Interacciones orbitales secundarias reducen las repulsiones HOMO-HOMO, y aumentan la estabilización HOMO-LUMO³². De esta forma, no es necesario negar la teoría de una cicloadición concertada, sólo decir que algunos factores especiales median el balance entre los intermediarios.

La competencia entre la 1,3-adición y la cicloadición fue observada también en las reacciones de óxidos de nitrilos a furanos¹. Ciclos heteroaromáticos más nucleofílicos tales como imidazoles y benzoimidazoles usualmente sólo dan productos de 1,3-adición³³.

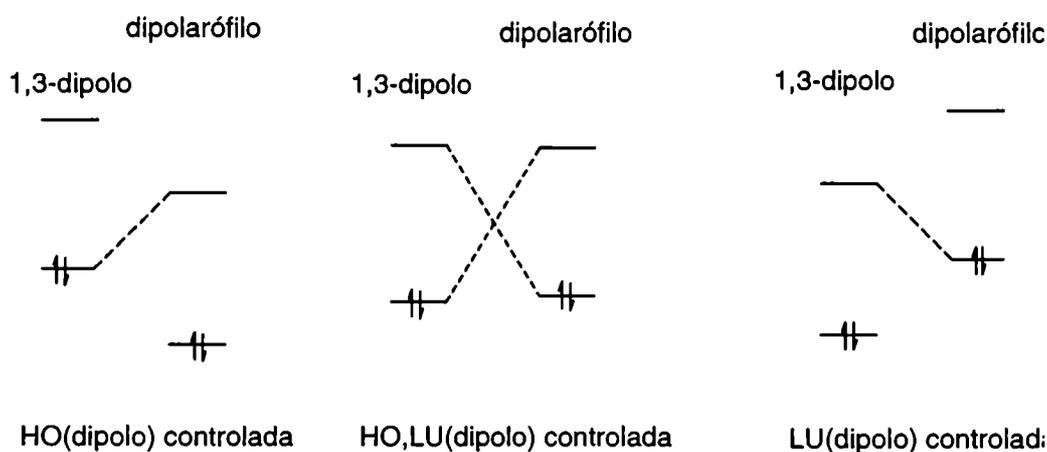
b) 1,1-Cicloadición

En algunas cicloadiciones intermoleculares de óxidos de nitrilos se han observado también la formación de ciclopropanos³⁴. Los ciclopropanos pueden derivar de intermediarios birradicales o zwitteriónicos, pero también de una 1,1-cicloadición concertada. Estos derivados ciclopropánicos se incrementan con el incremento de la temperatura y del impedimento estérico en la olefina.

4.- Reacción con dobles y triples enlaces Carbono-Carbono.

La cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilos a triples enlaces es el método más general de obtener isoxazoles. Las cicloadiciones a olefinas más reactivas y accesibles dan los 3,4-dihidro derivados. El potencial sintético de esta cicloadiciones se estudió con gran detalle, estando el interés focalizado ahora en los fenómenos de selectividad, cuyo pionero fue el grupo de Huisgen³⁵.

Para comprender la reactividad y selectividad de estas reacciones hubo que esperar hasta que la teoría de Orbitales Moleculares Frontera (OMF) ajustó los datos teóricos a las tendencias de selectividad observadas experimentalmente. El simple esquema propuesto por Sustmann³⁶ ofreció una interpretación satisfactoria de la actividad dipolarófila en base a las energías de los Orbitales Fronteras.



Esquema 17

Como se muestra en el *Esquema 17*, se pueden encontrar tres casos límites, dependiendo de la interacción dominante. Se puede predecir además el efecto de los sustituyentes sobre la reactividad pues la energía de estabilización asociada con la interacción HOMO - LUMO es inversamente proporcional a la diferencia de energía entre los orbitales interactuantes, y que un sustituyente donador (aceptor) aumenta (baja) las energías de OMF, mientras que sustituyentes conjugativos aumentan el HOMO y disminuyen el LUMO.

En el caso de los óxidos de nitrilos, los OMF de los dipolos están estabilizados a causa del efecto electronegativo del heteroátomo y por lo tanto la cicloadición tiende a ser HO-LU(dipolo) controlada.

El efecto de los sustituyentes puede así predecirse pues sustituyentes dadores (atractores) incrementan el control HO (LU), con relación al dipolo no sustituido. Este esquema es ampliamente aceptado debido a su simplicidad sobre todo teniendo en cuenta que los efectos de los sustituyentes sobre las energías de los OMF muchas veces pueden ser predicho sin necesidad de mediciones o cálculos.

5.- Reactividad

a.- Efectos electrónicos, estéricos y de deformación

El origen de los efectos electrónicos se cree que está ligado a la interacción de los OMF. En la *Figura 16* se muestra la tendencia principal observada en la reactividad y que se refleja en los cambios de las energías de los OMF.

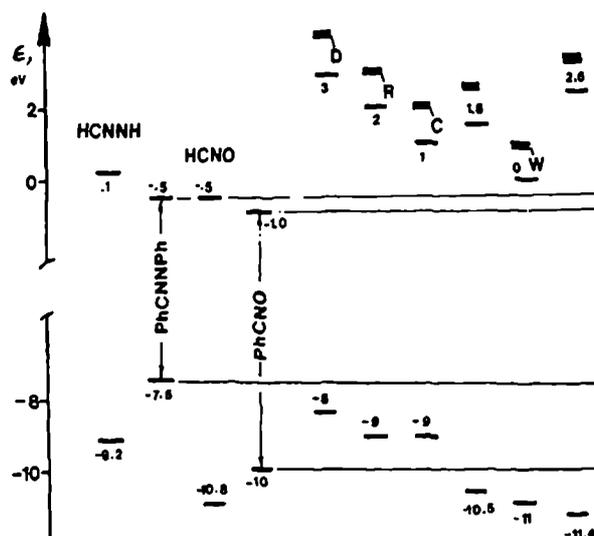


Figura 16

Así, los sustituyentes donores de electrones y atractores de electrones suben y bajan, respectivamente, las energías de los OMF. Por otra parte, la combinación de los dos tipos de sustituyentes resulta en una casi cancelación de los efectos en las energías de los OMF. La conjugación de dienos o estirenos sube el HOMO y baja el LUMO, mientras que en una triple unión causa un resultado opuesto. Una sustitución sobre el dipolo cambia también su reactividad en una forma predecible. Para un óxido de nitrilo, sustituyentes fuertemente atractores de electrones (un grupo carbonilo o un grupo éster, por ejemplo) bajan el LUMO, aumentando la electrofilicidad del dipolo. La alta electrofilicidad de los acil-óxidos de nitrilos cambian el tipo de control de la cicloadición a LUMO(dipolo) controlada.

Si se grafica el logaritmo de la velocidad relativa de cicloadición del óxido de benzonitrilo versus el potencial iónico del dipolarófilo, se obtiene una curva en forma de parábola esperable para una reacción HO-LU(dipolo) controlada. Desviaciones de esta curva indicarían la presencia de distintos factores que juegan sobre la cicloadición, más allá de la interacción de sus OMF.

Entre estos factores, el efecto estérico originado por el incremento en la repulsión o por interacción de orbitales secundarios, reducen el solapamiento entre los orbitales interactuantes.

Similarmente, cambios en la flexibilidad del dipolarófilo cambian las predicciones en la cinética de la reacción. Esta energía de deformación afecta la energía de activación, que se manifiesta en una reducción de la actividad dipolarófila.

Un caso interesante es el observado para dienófilos cíclicos. Si tomamos como ejemplo el norborneno, el ciclopenteno y el ciclohexeno, se observa que, a un similar

potencial de ionización, la velocidad de reacción del norborneno es mayor que la del ciclopenteno y ésta mucho mayor que la del ciclohexeno.

El enlace C-H olefínico en el norborneno, está inclinado en dirección *endo* alrededor de $3,4^\circ$ (ver *Figura 17*)³⁷. Sólo una pequeña cantidad de energía será necesaria para alcanzar la geometría del estado de transición (torsión 10° *cis*). Deformaciones similares se observan para ciclos tales como el ciclopenteno y norbornadieno entre otros. Por otro parte, el doble enlace C=C del ciclohexeno presenta una torsión similar pero con geometría *trans*. Ahora, para poder alcanzar la geometría óptima del estado de transición, se requiere un cambio conformacional en la molécula que implicaría una energía considerable. Así, factores tales como la facilidad de deformaciones de reactantes junto a la geometría *cis* requerida están de acuerdo con el orden de reactividad obtenido de los dipolarófilos cíclicos.

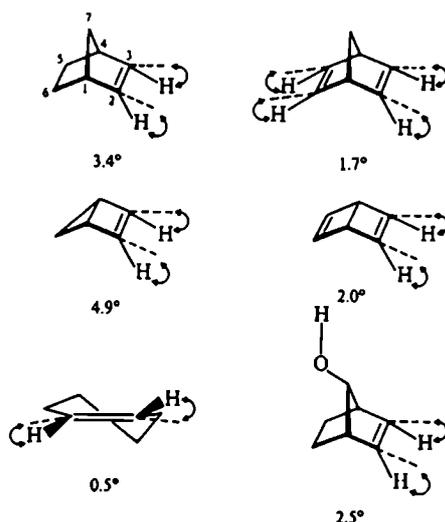


Figura 17

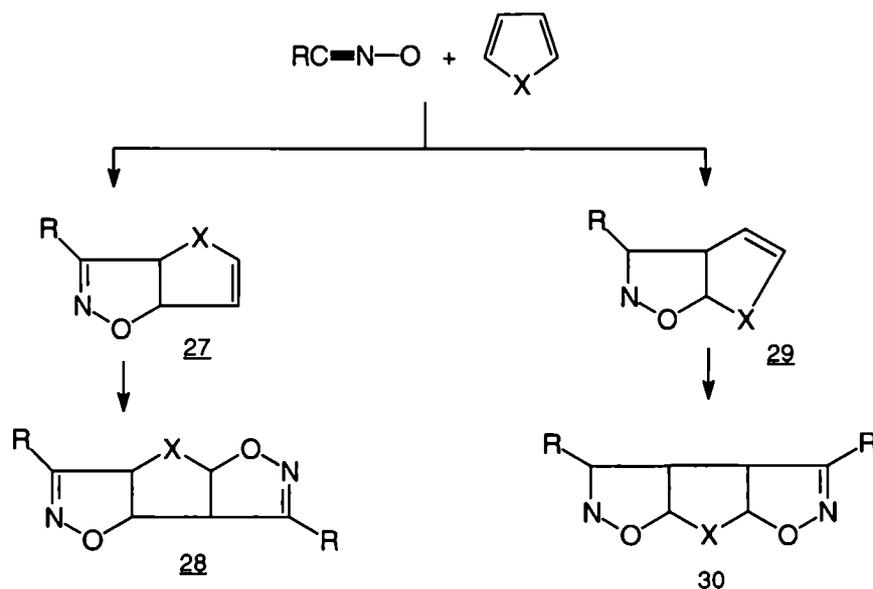
b.- Efectos de tensión, aromaticidad, unión hidrógeno y cambios de solvente.

Una serie de efectos adicionales a los vistos anteriormente influyen en la reactividad de los dipolarófilos.

La tensión, que desestabiliza a los dipolarófilos, incrementa la actividad de los mismos frente a la cicloadición. Una serie de olefinas tensionadas presentan una anormalmente alta reactividad frente a los óxidos de nitrilos: ciclopropenos³⁸, ciclobutenos³⁹, *trans*-ciclooctenos⁴⁰, norbornenos⁴¹ son algunos de los ejemplos encontrados. Esta alta reactividad puede ser explicada adecuadamente, sólo en parte, por reducción de estas tensiones causadas por la conversión de la olefina en su producto análogo saturado.

Por otra parte, compuestos aromáticos ven reducida sus reactividad frente a las cicloadiciones debido a la pérdida de energía de resonancia. Compuestos tales como benceno y naftaleno no reaccionan con 1,3-dipolos, mientras que el óxido de mesitonitrilo se cicloadiciona muy lentamente con doble enlace 9-10 del fenantreno⁴².

Se estudiaron más detenidamente las cicloadiciones a compuestos heteroaromáticos de cinco miembros. Furanos y tiofenos reaccionan con óxidos de nitrilos dando principalmente el mono- y el bis-cicloaducto (27 y 28 del *Esquema 18*, respectivamente) con alta regioselectividad. Los derivados de pirroles dan mezclas de reacción más complejas. Se han podido aislar los bis-adiuctos 28 y 30, como también productos de 1,3-adición.



Esquema 18

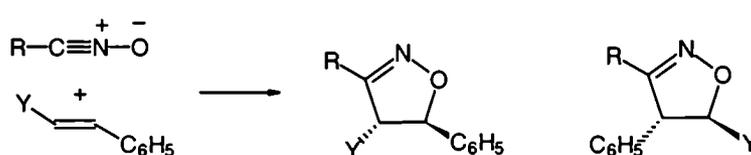
c.- Regioselectividad

Las cicloadiciones de óxidos de nitrilos a alquenos ocurren con casi completa regioespecificidad, obteniéndose isoxazolininas 5-sustituídas. Son muy escasos los casos en que pueden aislarse el regioisómero 4-sustituído como compuesto minoritario. La regioselectividad de la cicloadición de varios óxidos de nitrilos a acrilato de metilo fue rigurosamente estudiada⁴³. Por ejemplo, el óxido de benzonitrilo se cicloadiciona al acrilato de metilo para dar la isoxazolininas 5-sustituída y 4-sustituídas en una relación 96,4:3,6 respectivamente.

La cantidad del regioisómero 4-sustituído se incrementa cuando se tienen sustituyentes donores de electrones sobre el dipolo. Pequeñas cantidades de estos isómeros se aislaron sistemáticamente en reacciones de cicloadición de óxido de mesitonitrilo a olefinas deficiente de electrones, como por ejemplo, fenil vinil sulfona o trifluoropropeno.

Los alquinos dan, igualmente, los isoxazoles 5-sustituídos. Sin embargo, alquinos que presentan sustituyentes atractores de electrones, favorecen la obtención de los derivados 4-sustituídos. Por ejemplo, el óxido de benzonitrilo se adiciona al propargilato de metilo para dar mezclas de cicloaductos 5- y 4-sustituídos en relación 72:28⁴³. Esta relación se invierte en el caso en que se utiliza óxido de mesitonitrilo como 1,3-dipolo.

Por otra parte, una mezcla de regioisómeros son normalmente obtenidas cuando se utilizan alquenos o alquinos 1,2-disustituídos, notándose importantes cambios cuando se incrementa la capacidad donora de uno de los sustituyentes (ver *Tabla 6*).



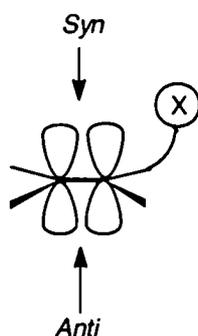
R	Y	
Ph	H	95,5:0,5
Ph	Br	75:25
Ph	CH ₃	66:34
Ph	OCH ₃	0:100
Ph	N(CH ₂) ₄	0:100
Ph	COOCH ₃	10:30

Tabla 6

La orientación con alquenos 1,1-disustituídos o trisustituídos es siempre la que genera el heterociclo que presenta en la posición 5 al carbono más sustituido.

d.- Estereoselectividad

Cuando las dos fases de un enlace π no son equivalentes, como en el ejemplo del Esquema 19, el ataque de un reactivo puede ocurrir por la cara perturbada por la presencia del sustituyente o por el lado contrario. Sólo se observó una selectividad facial en los casos de cicloadiciones de óxidos de nitrilos a variados sistemas heterocíclicos.



Esquema 19

Se pudieron observar altas selectividades en el caso de adiciones a sistemas bicíclicos, como por ejemplo, el norborneno (**25**). Este último reacciona con óxidos de nitrilos para dar exclusivamente el producto de cicloadición por la cara *exo*, al igual que en el caso del 7,7-dimetilnorborneno⁴¹ (**26**) (Figura 18).



Figura 18

Algunos dipolarófilos monocíclicos presentan sitios preferenciales de cicloadición. Por ejemplo, el *cis*-3,4-diclorociclobuteno reacciona con óxido de benzonitrilo para dar una mezcla casi igual del *syn* y *anti*-cicloadductos. Sin embargo, el único producto que se observa es el cicloadducto resultante del ataque *syn* cuando el óxido de benzonitrilo reacciona con el dihidroxiciclobuteno, atribuible a posibles enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilos y el óxido de nitrilo⁴⁴. Esta tendencia es exactamente opuesta cuando se utilizan ciclopentenos 3,5-disustituídos. En estos casos el producto mayoritario es el *anti* cicloadducto.

En conclusión, las estereoselectividades discutidas parecen ser una clara manifestación de la geometría del dipolarófilo. En general, deformaciones del doble enlace, indican la dirección preferencial de ataque. En ausencia de efectos estéricos, electrónicos o electrostáticos, las cicloadiciones de óxidos de nitrilos a estos sistemas insaturados sigue la dirección dictada por estas deformaciones.

- **Consideraciones finales**

- ✓ En todos los casos descritos el dipolo debe generarse *in situ* debido a que es una especie altamente reactiva siendo la dimerización una de las reacciones laterales más comunes. Los métodos más usuales para su obtención es partiendo de nitrocompuesto o de halo-oximas.
- ✓ Esta especie dipolar forma cicloaductos cuando se la hace reaccionar con compuestos insaturados. La cicloadición cumple con los criterios mecanísticos de una reacción concertada.
- ✓ Además del cicloaducto pueden obtenerse producto de 1,3-adición y 1,1-cicloadición dependiendo de la actividad dipolarófila del compuesto insaturado.
- ✓ La cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilos son, en la mayoría de los casos, regioselectivas, pero sólo en contados casos la reacción resulta ser estereoselectiva.

- **Referencias:**

- 1.- M. Christl, J. P. Warren, B. L. Hawkins and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4392 (1973).
- 2.- P. C. Hiberty and C. Leforestier, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2012 (1978).
- 3.- P. Caramella, R. W. Gandour, J. A. Hall, C. G. Deville and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 385 (1977).
- 4.- D. Poppinger and L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3674 (1978).
- 5.- D. Poppinger, L. Radom and J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7806 (1977).
- 6.- R. Huisgen, *Angew. Chem. Internat Ed.*, **2**, 565 (1963); R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. W. McFarland y G. Wallbillich, *J. Org. Chem.*, **24**, 892 (1959); R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich y H. Knufter, *Tetrahedron*, **17**, 3 (1962); R. Huisgen, W. Mack y E. Anneser, *Angew. Chem.*, **73**, 656 (1961); R. Huisgen y W. Mack, *Tetrahedron Lett.*, 583 (1961).
- 7.- H. Rheinboldt, M. Dewald, F. Jansen and O. Schmitz-Dumont, *Liebigs Ann. Chem.*, **451**, 161 (1927).
- 8.- K. C. Liu, B. R. Shelton and R. K. Howe, *J. Org. Chem.*, **45**, 3916 (1980)
- 9.- C. Grundmann and R. Richter, *J. Org. Chem.*, **33**, 476 (1968).
- 10.- C. Grundmann and P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer-Verlag, Berlin, 1971.
- 11.- P. Beltrame, C. Veglio and M. Simonetta, *J. Chem. Soc. (B)*, 867 (1967).
- 12.- J. N. Kim, K. H. Chung and E. K. Ryu, *Heterocycles*, **32**, 477 (1991); P. Pevarello, R. Amici, M. Colombo and M. Varasi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2151 (1993).

- 13.- F. Eloy and R. Lenaers, *Bull. Soc. Chim. Berg.*, **72**, 719 (1963).
- 14.- P. Beltrame, A. Dondoni, G. Barbaro, G. Gelli, A. Loi and S. Steffé, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 607 (1978); K. J. Dignam, A. F. Hegarty and P. L. Quain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1457 (1977); K. J. Dignam, A. F. Hegarty and P. L. Quain, *J. Org. Chem.*, **43**, 388 (1978).
- 15.- T. Mukaiyama and T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960).
- 16.- a) T. Simmons and K. L. Kreuz, *J. Org. Chem.*, **33**, 836 (1968); b) J. T. Edward and P. H. Tremaine, *Can. J. Chem.*, **49**, 3483, 3489, 3493 (1971); c) R. Kazlauskas and J. T. Pinhey, *Austr. J. Chem.*, **28**, 207 (1975); c) G. A. Olah, Y. D. Vankar and B. G. B. Gupta, *Synthesis.*, 36 (1979).
- 17.- G. Just and K. Dahl, *Tetrahedron*, **24**, 5251 (1968).
- 18.- C. Gundmann and G. F. Kite, *Synthesis*, 156 (1973).
- 19.- a) J. A. Chapman, J. Crosby, C. A. Cummings, A. C. Rennie and R. M. Paton, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 240 (1976); b) J. F. Barnes, M. J. Barrow, M. M. Harding, R. M. Paton, P. L. Ashcroft, J. Crosby and C. J. Joyce, *J. Chem. Res. (S)*, 314 (1979); *(M)* 3601.
- 20.- W. R. Mitchell and R. M. Paton, *Tetrahedron Lett.*, 2443 (1979).
- 21.- H. Dahn, B. Favre and J. P. Leresche, *Helv. Chim. Acta.*, 457 (1973).
- 22.- O. Moriya, H. Nakamura, T. Kageyama and Y. Urata, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3987 (1989).
- 23.- O. Moriya, H. Takenaka, Y. Urata and T. Endo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1671 (1991).
- 24.- J. N. Kim and E. K. Ryu, *Synth. Commun.*, **20**, 1373 (1990).
- 25.- A. Hassner and Y. M. Lokanatha Rai, *Synthesis*, 57 (1989).
- 26.- K. M. Lokanatha Rai, N. Linganna, A. Hassner and C. Anjanamuthy, *Organic Preparations and Procedures International*, **24**, 91 (1992).
- 27.- A. Dondoni, A. Mangini and S. Gheretti, *Tetrahedron Letts.*, 4789 (1966); G. Barbaro, A. Battaglia and A. Dondoni, *J. Chem. Soc. (B)*, 588 (1970).
- 28.- F. De Sarlo, A. Guarna, A. Brandi and P. Mascagni, *Gazz. Chim Ital.*, **110**, 341 (1980).
- 29.- a) C. Grundmann, R. K. Bansal and P. S. Osmanski, *Liebigs Ann. Chem.*, 898 (1973); b) C. Grundmann, G. W. Nickel and R. K. Bansal, *Liebigs Ann. Chem.*, 1029 (1975).
- 30.- a) S. Fischer and C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 502 (1980); b) B. F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, L. Thijs, G. E. Veenstra and B. Zwanenbug, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1468 (1977), c) S. Morrocchi, A. Ricca, A. Zanarotti, G. Bianchi, R. Gandolfi and P. Grünanger, *Tetrahedron Lett.*, 3329 (1969); d) S. Morrocchi, A. Ricca and A. Zanarotti, *Tetrahedron Lett.*, 3215 (1970).

- 31.- A. Battaglia, A. Dondoni and Mangini, *J. Chem. Soc. (B)*, 554 (1971), P. Beltrame, P. Sartirana and C. Vintani, *J. Chem. Soc. (B)*, 814 (1971).
- 32.- P. Caramella, G. Lellerino, A. Corsico Coda, A. Gamba Invernizzi, P. Grünanger, N. Houk and F. Marinone Albini, *J. Org. Chem.*, **41**, 3349 (1976).
- 33.- M. Ruccia, N. Vivona, G. Cusmano and M. L. Marino, *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 358 (1970); P. Dalla Croce, M. Ioannisci and E. Licandro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 330 (1979).
- 34.- G. Lo Vecchio, G. Grassi, F. Risitano and F. Foti, *Tetrahedron Lett.*, 3777 (1973).
- 35.- a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **2**, 565 (1963); b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **2**, 633 (1963).
- 36.- R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, 2717 (1971).
- 37.- N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2436 (1981).
- 38.- J. P. Visser y P. Smael, *Tetrahedron Lett.*, 1139 (1973); M. L. Deem, *Synthesis* 322 (1981).
- 39.- G. Bianchi, C. De Micheli, A. Gamba y R. Gandolfi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 137 (1974). C. De Micheli, A. Gamba, R. Gandolfi y L. Scevola, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 246 (1976).
- 40.- K. B. Becker and M. K. Hohermuth, *Helv. Chim. Acta.*, **62**, 2025 (1979).
- 41.- W. Fliege y R. Huisgen, *Liebigs Ann. Chem.*, 2038 (1973).
- 42.- P. Caramela y P. Grünanger, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. A. Padwa, vol. 1, cap. 3, 334 (1984).
- 43.- M. Christl y R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **106**, 3345 (1973).
- 44.- G. Bianchi, C. De Micheli, A. Gamba y R. Gandolfi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 137 (1974); C. De Micheli, A. Gamba, R. Gandolfi y L. Scevola, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 246 (1976).

CAPÍTULO 3

Cicloadiciones 1,3-dipolares a partir de azúcares libres

• Síntesis de isoxazolinas 3,5-disustituídas

La cicloadición 1,3-dipolar es uno de los métodos más importantes de obtención de anillos heterocíclicos de cinco miembros. Si bien la síntesis no requiere condiciones energéticas, no se encontraron ejemplos de aplicación de dicho mecanismo a la síntesis de derivados heterocíclicos de hidratos de carbono libres.

Para aplicar estas cicloadiciones a la obtención de sistemas heterocíclicos nitrogenados-oxigenados, es necesario realizar la síntesis del dipolo correspondiente, un óxido de nitrilo.

En literatura, la forma más general de acceder a estos dipolos es partiendo de la cloroxima tratada en medio básico y en presencia del dipolarófilo (ver Capítulo 2). Sin embargo, el tratamiento experimental para generar esta especie requiere no sólo una corriente controlada de cloro, sino temperaturas extremadamente bajas ($\approx -78^{\circ}\text{C}$), debido a la alta inestabilidad de la cloroxima formada.

Uno de los métodos alternativos, es generar el óxido de nitrilo "in situ" utilizando reactivos tales como N-bromosuccinimida (NBS), N-clorobenzotriazol o Cloramina-T.

El uso de N-Bromosuccinimida¹ en presencia de una base fue descrito como un método más eficiente que los hipohalogenuros para la conversión de aldoximas en óxidos de nitrilo; sin embargo, si la aldoxima contiene otros grupos sensibles al ataque de la NBS los productos resultantes podrían presentar bromaciones adicionales. Por ejemplo la 2,6-dimetoxi-1-naftaldoxima consume un mol de NBS para formar exclusivamente el 2,6-dimetoxi-5-bromo-1-naftaldoxima.

El tratamiento con N-clorobenzotriazol es un método simple y eficiente para conversión de aldoximas en óxidos de nitrilos². Por medio de una reacción equimolecular de ambos reactantes a temperatura ambiente en solventes apróticos y en presencia del dipolarófilo, en sólo pocos minutos se obtiene el cicloaducto buscado. Sin embargo, el 1-clorobenzotriazol se adiciona fácilmente a olefinas para dar 1- y 2-benzotriazolil-olefinas con buenos rendimientos en una adición del tipo Markovnikov³. Esta reacción requiere condiciones similares que las necesarias para la formación del sistema heterocíclico. Como las olefinas suelen ser los dipolarófilos más reactivos y usualmente utilizados en las cicloadiciones 1,3-dipolares para la obtención de isoxazolina, la reactividad del N-clorobenzotriazol con dichas olefinas, resulta ser una

reacción competitiva muy importante, dando lugar a la formación de heterociclos con bajos rendimientos.

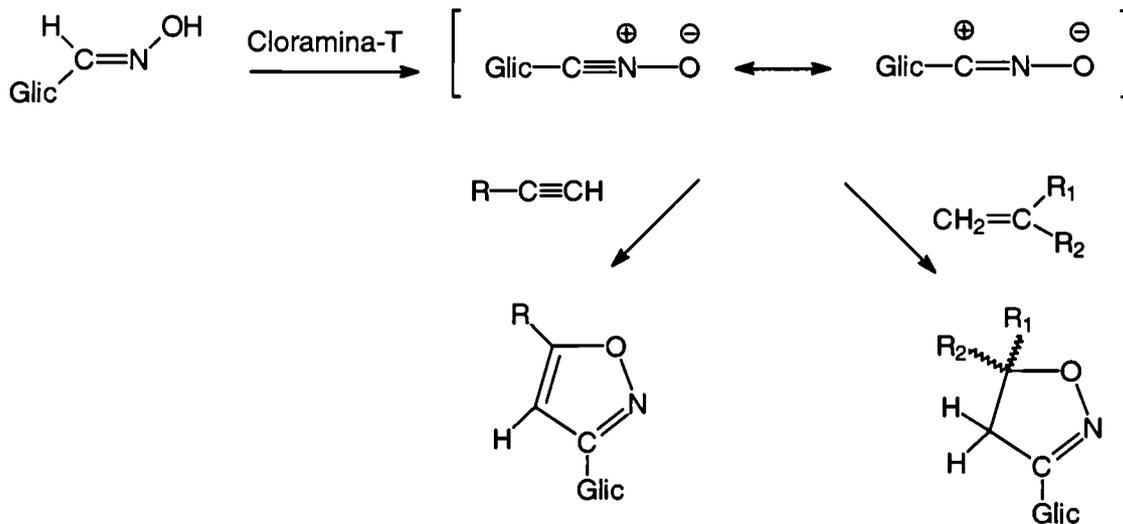
El uso de N-cloro-N-sodio-4-metil-bencensulfonamida (Cloramina-T) presenta las mismas ventajas que el N-clorobenzotriazol (medios neutros y temperaturas accesibles) sin los inconvenientes anteriormente mencionados. La reacción es usualmente llevada a cabo por calentamiento a reflujo de una mezcla equimolecular de la aldoxima y Cloramina-T en presencia del un alqueno en etanol por tres horas. El método da mejores rendimientos que los obtenidos con hipoclorito de sodio (generación de cloroximas) y puede utilizarse tanto para aldehídos aromáticos como para alifáticos.

En literatura se postula que el mecanismo de acción de la Cloramina-T involucraría una previa cloración de la aldoxima seguida por una eliminación del ácido clorhídrico para generar el óxido de nitrilo correspondiente. Este mecanismo se basa en la observación del color azul característico de las cloroximas que se manifiesta en algunos casos. Sin embargo, no se descarta que la Cloramina-T pueda actuar también como agente oxidante⁴.

La elección del dipolarófilo es otro punto a tener en cuenta para la factibilidad de las reacciones de cicloadición. Dentro de los probables sistemas insaturados a utilizar el orden de reactividad decrece de la siguiente manera: $C=S > C=N, C=C > C\equiv C > C=O$. Tanto los alquinos como alquenos disustituídos reaccionan más lentamente que los monosustituídos. Así, el etileno reacciona 2,5 veces más rápido con óxidos de nitrilos que el acetileno. Por otra parte, el enlace $C\equiv N$ es un dipolarófilo mucho más pobre que el enlace $C=C$. Así, los nitrilos alifáticos no reaccionan con óxidos de nitrilos salvo que se encuentren en un gran exceso o bien en presencia de un catalizador como el trifluoruro de boro.

Para abordar el estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares seleccionamos aquellos dipolarófilos con mayor reactividad y más fácilmente accesibles. Por lo tanto se eligieron olefinas terminales mono- y disustituídas tanto alifáticas como aromáticas y alquinos terminales, con el objeto de obtener derivados isoxazolinicos e isoxazólicos unido al hidrato de carbono. Estos sistemas heterocíclicos presentan, por otra parte, interés en áreas diversas tales como medicina, agricultura y en usos industriales⁵. Ambos se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales especialmente de origen marino⁶. Además resultan sistemas importantes como intermediarios en la síntesis de productos naturales (ver Capítulo 6).

En función de ambos, el 1,3-dipolo y los dipolarófilos elegidos, los sistemas heterocíclicos a los que podemos acceder son isoxazolinas e isoxazoles. En la *Esquema 20* se presenta el esquema sintético planteado.



Esquema 20

1.- Reactivos y condiciones de reacción.

- Elección del sistema polihidroxilado para la formación del 1,3-dipolo.** Para poder acceder a derivados con posible actividad biológica, se seleccionaron como hidratos de carbono de partida la 2-desoxi-D-ribosa y la 2-desoxi-D-glucosa, para obtener probables análogos de C-nucleósidos.
- Elección del dipolarófilo.** Para aumentar la eficiencia en la cicloadición se seleccionaron dipolarófilos que puedan presentar un cierto grado de polarización. Como era de esperarse para estos dipolarófilos, las cicloadiciones son del tipo LUMO (dipolo)-controladas. Grupos atractores de electrones incrementan la reactividad de los mismos causando un incremento en la interacción HOMO (dipolo) - LUMO (dipolarófilo) debido al aumento de su electrofilicidad. De esta forma se seleccionaron olefinas cuyos sustituyentes fuesen capaces de generar una densidad de carga positiva sobre el carbono adyacente.
- Elección del medio de reacción.** En un principio se usó la técnica descrita por Hassner⁷, quien utilizaba Cloramina-T en medio etanólico a reflujo durante tres horas. Sin embargo en nuestro caso, la oxima de partida era insoluble en dicho medio obligando a que la reacción se lleve a cabo en un sistema heterogéneo. Un medio acuoso no permitía la disolución del dipolarófilo, por lo tanto se decidió trabajar en un medio de etanol-agua o dioxano-agua.

d) *Elección de la temperatura de reacción.* Los reactivos fueron siempre agregados a una temperatura no superior a 0°C. En estas circunstancias, la reacción se dejaba llegar a temperatura ambiente. Se observó entonces que a unos pocos minutos del agregado del reactivo oxidante y sin calentar se formaban ya productos, a diferencia de lo informado por Hassner⁷. Cuando se realizó la reacción en las condiciones dadas por este autor, no se observó un cambio en el rendimiento de la misma, por lo que se decidió realizar dichas reacciones a temperatura ambiente.

Si bien es mucho lo informado en literatura sobre cicloadiciones 1,3-dipolares, no existía hasta el momento trabajos sobre cicloadiciones que involucraran como dipolos azúcares libres. La elección de los mismos trajo algunas dificultades que se discutirán a continuación.

a.- Acción de la Cloramina-T

Las oximas de azúcares son ampliamente conocidas desde hace muchos años. En general, la oxidación de oximas derivada de hidratos de carbono, debidamente protegida, da un nitrocompuestos en variadas condiciones de reacción.

Sin embargo, si la oxidación se lleva a cabo con periodato de sodio, en acetato de sodio a 50-60°C, con (*E* o *Z*)-tetra-O-benzoíl-D-glucosa oxima y con (*E* o *Z*)-tetra-O-benzoíl-D-manosa oxima da la hidroximolactona cristalina correspondiente⁸.

En contraste con la oxidación de la D-ribosa oxima protegida que rinde la hidroximolactona con altos rendimientos, la oxidación de la di-O-isopropilidén-D-manosa oxima (**27**) en ausencia de acetato de sodio da sólo un 11% de hidroximolactona (**28**) para dar un compuesto dimérico cristalino como producto principal (**29**).

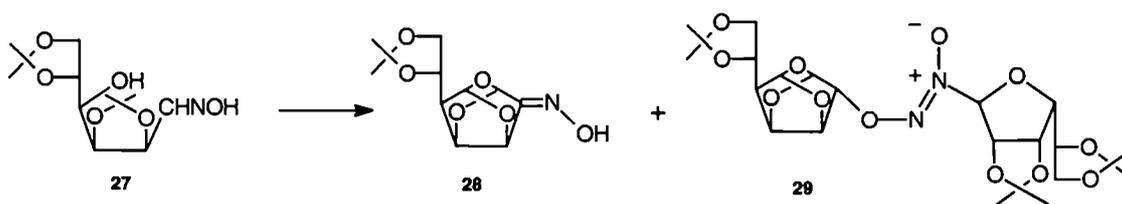


Figura 19

Posteriormente, Vasella y colaboradores⁹, sintetizaron una serie de hidroximolactonas oxidando las correspondientes oximas de una serie de azúcares libres con distintos reactivos: MnO₂, Hg(OAc)₂, en presencia de Na₂CO₃, y con O₂ en presencia de Cu₂Cl₂ y piridina obteniendo diferentes rendimientos y estructuras dependiendo del material de partida y del oxidante usado. Así, se sintetizó el derivado de glucosa con

buenos rendimientos utilizando MnO_2 y no tan buenos con $Hg(OAc)_2$. Sin embargo la oxima de D-manosa fue difícil de oxidar, ya que se descompone parcialmente bajo las mismas condiciones de reacción. Todas estas hidroximolactonas descomponen en presencia de soluciones ácidas acuosas.

Las aldohidroximolactonas no protegidas son análogos de aldonolactonas y podrían ser utilizadas como inhibidores competitivos de β -glicosidasa^{10,11}. A diferencia de las aldono-1,5-lactonas, se espera que las hidroximolactonas sean resistentes a la hidrólisis bajo condiciones fisiológicas.

Estos compuestos también han sido preparados como intermediarios para la síntesis de halonitroso y halonitro eteres⁸.

Más recientemente, en un intento de desarrollar la síntesis de nuevos tipos de nucleósidos, se estudiaron reacciones tanto de las oximas de azúcares como de las hidroximolactonas resultantes. En este caso, la hidroximolactona derivada del 2,3-O-isopropiliden-5-O-tritil-D-ribose oxima fue obtenida al agregar a dicha oxima, hipoclorito de sodio a 0°C y dejar evolucionar hasta temperatura ambiente¹². Estos compuestos cíclicos se hicieron reaccionar con tolueno a tubo cerrado con acrilatos, permitiendo la obtención de compuestos espiro vía cicloadiciones 1,3-dipolares¹³. Cicloadiciones similares partiendo de oximas derivadas de cetonas (aunque no cíclicas) fueron también estudiadas por Grigg y col.¹⁴ aunque en este caso se obtienen isoxazolidinas 3,3-disustituídas en lugar del compuesto espiro.

Aunque nuestro objetivo no era oxidar el grupo oxima del hidrato de carbono, los primeros resultados obtenidos utilizando Cloramina-T para la formación de la cloroxima intermediaria, no resultaron ser satisfactorios. Cuando la reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas en literatura, el único producto aislado fue la hidroximolactona **30** derivada de la 2-desoxi-D-glucosa oxima (*Figura 20*). En literatura se informa la obtención de dichos compuestos a partir de una oxima derivada de un hidrato de carbono, como una reacción de óxido-reducción, en todos los casos.

Si bien en un principio se propuso que la Cloramina-T actuara clorando el doble enlace C=N dando cloroximas, nunca fue necesario el agregado de una base para atrapar el ácido clorhídrico liberado, como en el caso de utilizar cloro gaseoso. No se observó en ningún caso, la formación de dicho ácido en el medio de reacción.

Sin embargo, cuando se utilizó el N-clorobenzotriazol, reactivo netamente clorante, con oximas de azúcares y alquenos terminales, el pH final de la mezcla de reacción es netamente ácido.

b.- Importancia en la elección del solvente. Reacciones competitivas.

Como hemos visto en el Capítulo 1, existen reacciones competitivas de las cicloadiciones 1,3-dipolares, entre las que se encuentran la 1,3-adición, la 1,1-adición y la formación de furoxanos. En nuestro caso, la reacción de 1,3-adición cobró suma importancia debido a que el nucleófilo atacante sobre el óxido de nitrilo formado pertenecía a la misma molécula, generando productos de ciclación intramolecular.

Tal es así, que cuando la reacción se llevaba a cabo en solventes orgánicos tanto apróticos como próticos, el producto mayoritario de la reacción resultaba ser, en el caso en que el dipolo utilizado fuese el derivado de la 2-desoxi-D-glucosa, la hidroximolactona (30) (ver Figura 20).

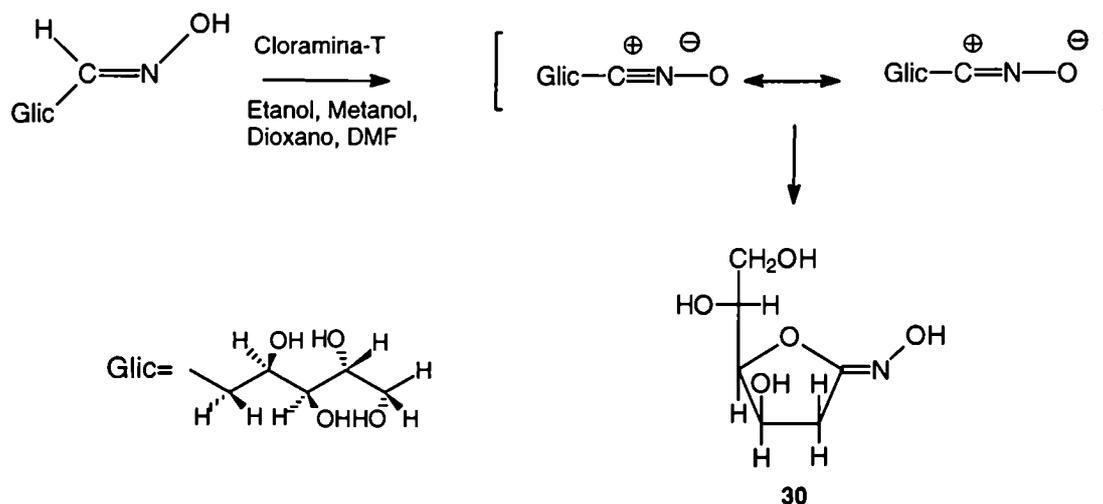


Figura 20

Si bien las cicloadiciones 1,3-dipolares no son influenciadas por cambios en la polaridad del solvente, en nuestro caso un cambio del solvente fue el único recurso para poder acceder a los cicloadductos buscados.

La solución fue utilizar un solvente capaz de solvatar en forma más eficaz al nucleófilo, en nuestro caso el grupo hidroxilo unido al C-5, para dificultar la aproximación del mismo al centro electrofílico, dando oportunidad al dipolarófilo, utilizado en exceso, de reaccionar con el 1,3-dipolo generando la cicloadición.

El agregado de agua a la reacción produjo resultados satisfactorios. Sin embargo, la gran mayoría de los dipolarófilos son insolubles en medios acuosos. De esta forma si bien la reacción competitiva se retardaba notoriamente, tanto así que era posible observarse un color verdoso-azulado que perduraba por varios minutos, similar al informado por otros autores como indicio de la presencia de cloroximas en el

medio de reacción, también se retardaba la aproximación del dipolarófilo por encontrarse en diferente fase.

La solución a estos problemas fue realizar la reacción en mezclas de solventes (orgánicos y agua), de tal forma que ambos reactivos se encontraran en una única fase antes del agregado del reactivo oxidante. Los mejores resultados se observaron cuando las mezclas de solventes fueron etanol/agua o dioxano/agua dependiendo de la mayor o menor polaridad del dipolarófilo.

Cuando el 1,3-dipolo utilizado era el derivado de la 2-desoxi-D-ribosa, la situación que se planteaba era diferente. La 2-desoxi-D-ribosa oxima es un jarabe y por lo tanto no presentaba los mismos inconvenientes de solubilidad que la 2-desoxi-D-glucosa oxima. Para este segundo dipolo, no pudo aislarse en ningún caso una hidroximolactona similar a la descrita anteriormente, aunque se pudieron observar en algunos espectros una impureza que podría adjudicarse a dicho compuesto. En este caso, la reacción competitiva preponderante pareciera ser la formación de furoxanos.

c.- Reactividad de dipolarófilos.

Los primeros ensayos fueron realizados con alquenos terminales con grupos atractores de electrones, tales como estireno, α -vinilnaftaleno, acrilato de etilo y 5-metil-4-viniltiazol. Todos ellos reaccionaron con ambos dipolos (2-desoxi-D-glucosa oxima y 2-desoxi-D-ribosa oxima) para dar cicloaductos. En el caso de las reacciones con 2-desoxi-D-glucosa oxima se obtuvo, en todos los casos, la hidroximolactona (**30**) como producto secundario.

Sin embargo, cuando se intentó obtener cicloaductos con alquenos también terminales pero con grupos dadores de electrones, como el acetato de vinilo y el butilvinileter, no se pudo aislar ningún producto de cicloadición. En ambos casos, la baja en la reactividad del dipolarófilo hacen que las reacciones secundarias se tornen más importantes.

Tampoco pudieron obtenerse cicloaductos con dipolarófilos que presentan mayor impedimento estérico, como es el caso del maleato de dimetilo.

Las reacciones con alquinos, como era de esperarse, presentaron más inconvenientes debido a la baja de reactividad del grupo funcional con respecto a los alquenos. Uno de los mayores problemas es mantener ambos reactivos en un mismo medio de reacción debido a que los alquinos son aún más insolubles en medios próticos. Sin embargo, aunque con menores rendimientos, se han logrado obtener los

cicloaductos aromáticos cuando los dipolos se los hizo reaccionar con dipolarófilos tales como fenilacetileno, 2-propin-1-ol y 3-bromo-propino.

- **Resultados y discusión**

1.- Síntesis de isoxazolinas a partir de 2-desoxi-D-glucosa oxima

Las primeras reacciones de cicloadiciones 1,3-dipolar se realizaron utilizando 2-desoxi-D-glucosa oxima y Cloramina-T (generadores del 1,3-dipolo), en un medio de etanol/agua a temperatura ambiente y con los dipolarófilos mencionados anteriormente. Se obtuvieron de esta forma los siguientes compuestos:

3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**), 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-caboxietil-2-isoxazolina (**32**), 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-(4-(5-metil-tiazolil))-2-isoxazolina (**33**), 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-naftil-2-isoxazolina (**34**) y además utilizando 2-desoxi-D-glucosa oxima pero en presencia de un diferente reactivo clorante (N-clorobenzotriazol) con α -metilstireno como dipolarófilo, se obtuvo la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-5-metil-2-isoxazolina (**35**), mientras que cuando se trataba la misma oxima utilizando el p-vinilanol como dipolarófilo se obtuvo la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-(p-metoxifenil)-2-isoxazolina (**36**).

La reacción con estireno condujo a la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**) con un 42% de rendimiento después de la purificación por cromatografía flash. El espectro de RMN-¹H de dicho compuesto, realizado en Py-d₅ a 500MHz, que se presenta en la *Figura 22*, muestra las señales correspondientes a los protones aromáticos entre 7,2 a 7,6ppm, mientras que en la zona alifática el número de señales resultó mayor a lo esperado. El análisis exhaustivo de dicha zona permitió confirmar la presencia del par de diasterómeros posibles, debido a la formación del nuevo centro quiral generado por la cicloadición (C-5).

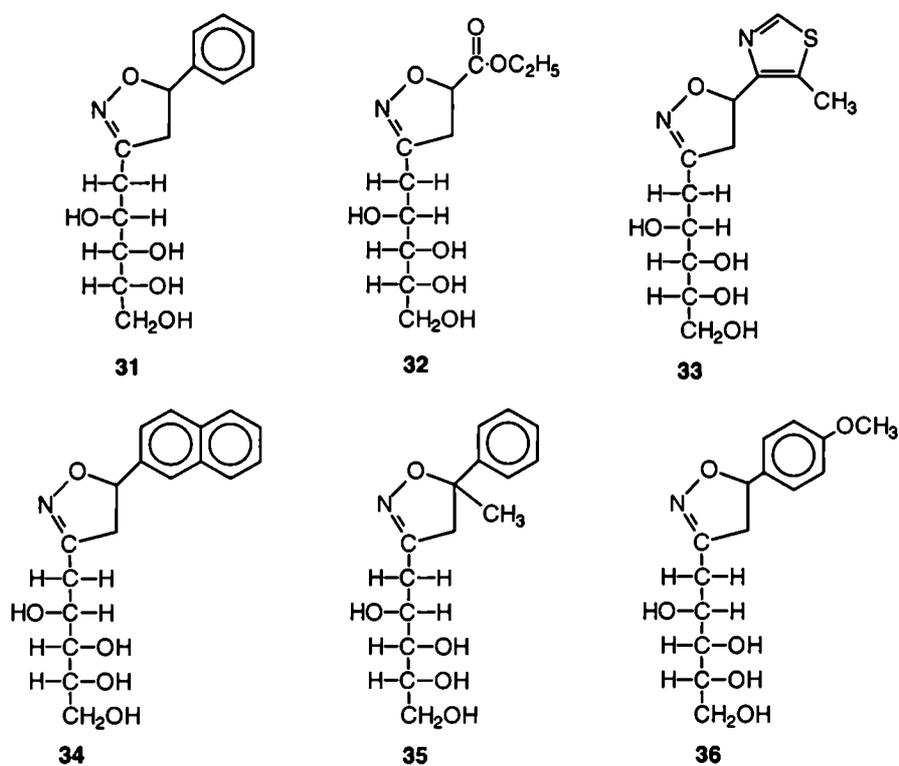


Figura 21

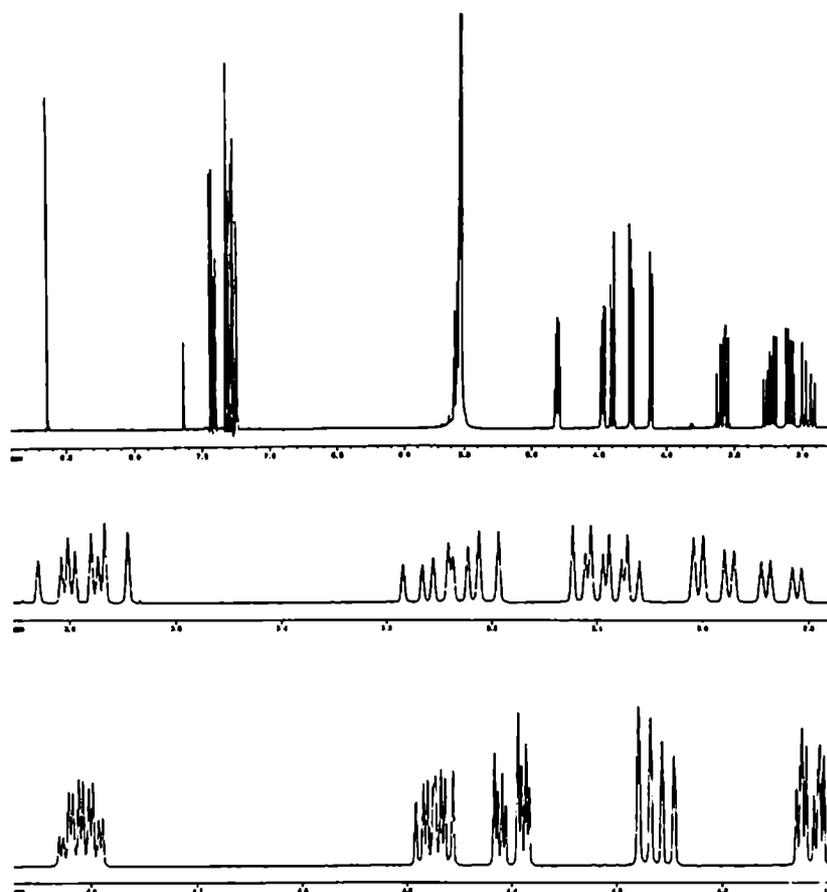


Figura 22. a) Espectro completo del compuesto 31; b) ampliación de la zona de 2,9 a 3,7ppm; c) ampliación de la zona de 4,1 a 4,9ppm.

De acuerdo con los resultados expuestos podemos afirmar que la reacción resultó ser regioselectiva pero no estereoselectiva. La duplicación se evidencia en todas las señales, excepto para los protones H-4' y H-5'a, más distantes del centro quiral recientemente formado. El espectro permitió un análisis de primer orden y en función de las constantes de acoplamiento así como de las intensidades de cada señal se arribó a la adjudicación de los desplazamientos químicos de los protones correspondientes a cada diastereómero. Para una confirmación de nuestra adjudicación se realizó el espectro 2D-homonuclear que se muestra en la *Figura 23*.

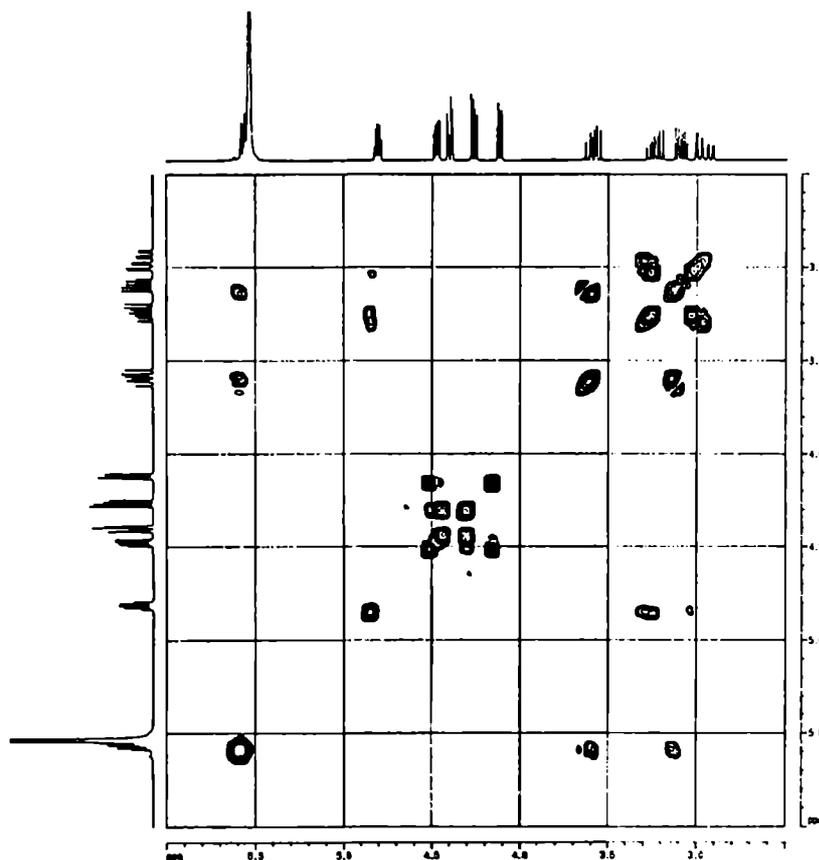


Figura 23

En la *Tabla 7* se presentarán los datos de desplazamientos químicos y multiplicidades de los compuestos **31-36** sintetizados, mientras en la *Tabla 8* se informarán constantes de acoplamiento de los mismos.

A partir de las constantes de acoplamiento pudo proponerse una conformación zig-zag planar y extendida en solución para la cadena hidrocarbonada.

El espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **31** (*Figura 24*) muestra las mismas características del espectro de RMN- ^1H , es decir una duplicación de las señales de los carbonos próximos al nuevo centro quiral.

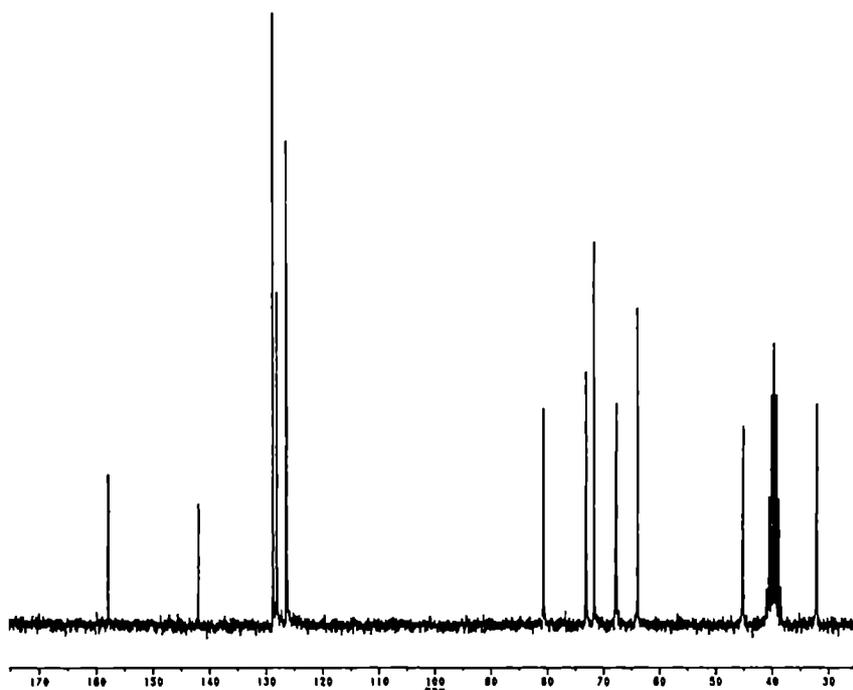


Figura 24

La adjudicación del espectro se realizó asignando la señal que aparece a campos más bajos (157,9ppm) al C-3 del anillo heterocíclico; las señales que resuenan entre 80,7-80,6ppm corresponden al C-5 del anillo heterocíclico (de acuerdo con la literatura¹⁶); los carbonos metilénicos C-1' y C-4 resuenan a 32,1-32,2ppm y 45,1-45,2ppm respectivamente. Las señales que aparecen aproximadamente a 67,7 y a 73,1ppm se encuentran duplicadas mientras que se observa una única señal para los carbonos que resuenan aproximadamente a 71,6 y 63,9ppm. En función de la proximidad al centro quiral y del entorno químico se adjudicó para el C-2' las señales que resuenan a 67,7-67,8ppm; al C-3' las señales a 73,12-73,07ppm; las restantes señales, más distantes del centro quiral, se adjudicaron al C-4' y al C-5' respectivamente. La asignación completa de los carbonos de los compuestos **31-36** se presentan en la *Tabla 9*.

La reacción con acrilato de etilo originó la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-caboxietil-2-isoxazolina (**32**), que resultó ser un único compuesto. Su espectro de RMN-¹H (*Figura 25*) mostraba una única señal para cada hidrógeno, resultando así más sencilla la asignación de los tres sistemas ABX que se presentan en esta serie de compuestos. El espectro realizado a 200MHz en agua deuterada, permitió una resolución de primer orden que nos condujo a una adjudicación total de las señales (ver *Tabla 7 y 8*). Además de dichas señales se observaron las correspondientes al grupo etilo a δ 1,23ppm, para el triplete del metilo, y a δ 4,20ppm para el cuarteto metilénico.

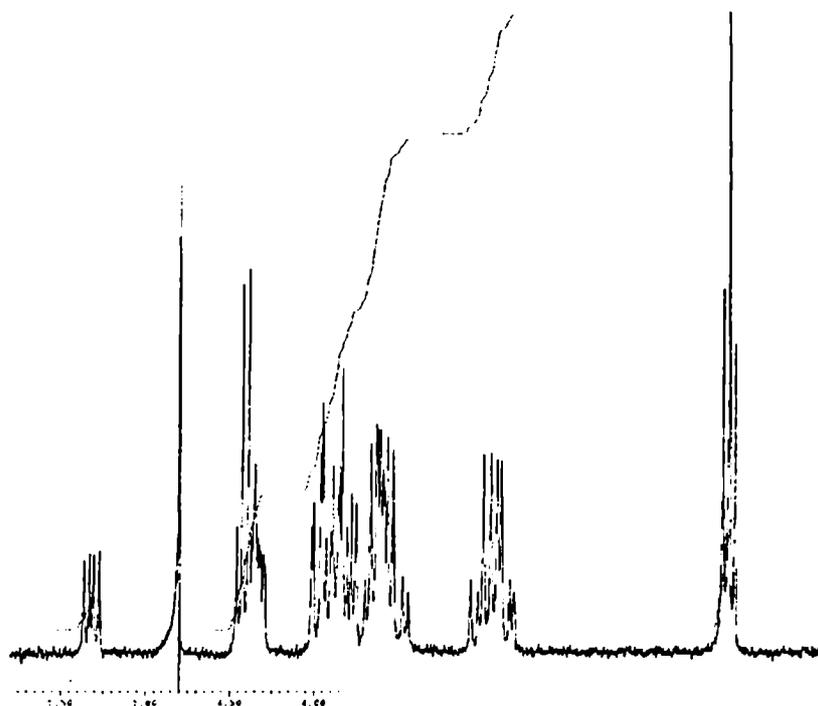


Figura 25

Se realizaron además, irradiaciones selectivas que confirmaron el análisis de primer orden. La conformación preferencial en solución de dicho compuesto resulta similar al del compuesto **32** (zig-zag planar y extendida) de acuerdo a las constantes de acoplamiento.

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 26) confirma la formación de un único compuesto, observándose sólo diez señales de las once esperadas.

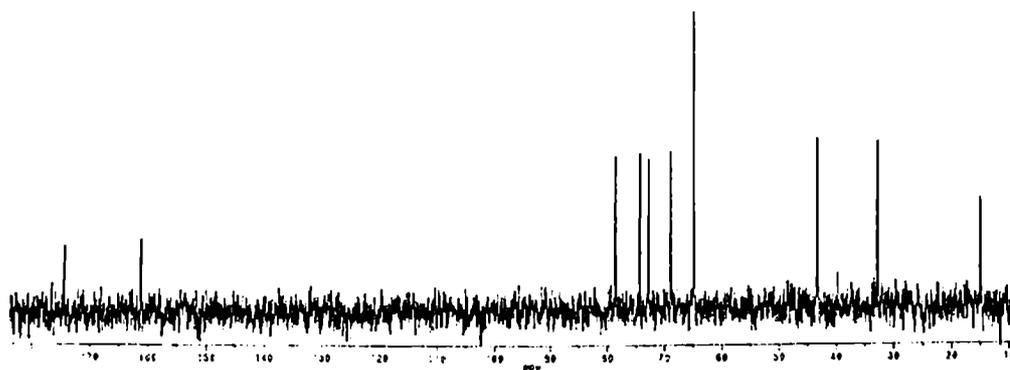


Figura 26

Para poder adjudicar sin ambigüedad el espectro de RMN- ^{13}C se realizó un experimento de correlación heteronuclear que se presenta en la Figura 27.

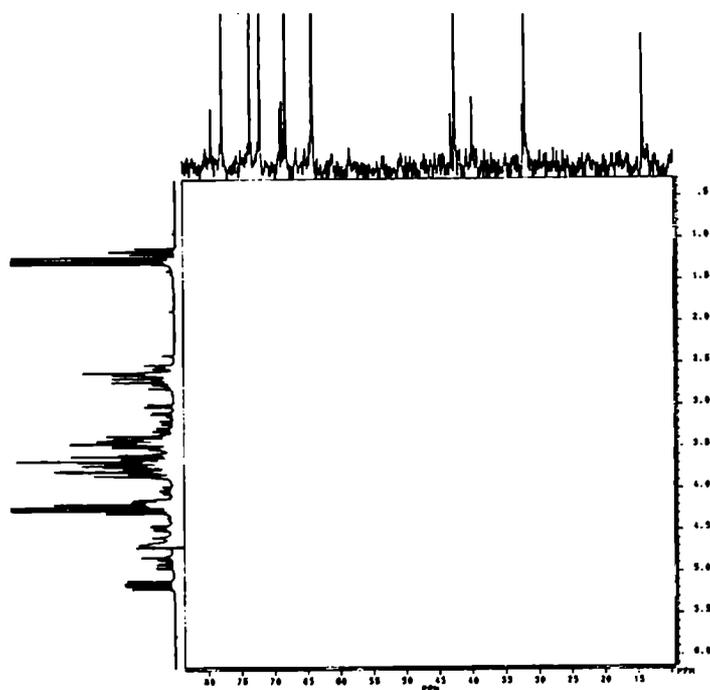


Figura 27

A partir de los datos obtenidos en el análisis de este espectro pudo adjudicarse sin ambigüedad las señales del espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **32**. Dicho experimento permitió evidenciar que bajo la señal que se encuentra a 63.9ppm, se localizaron los carbonos correspondientes al hidroximetilo terminal de la cadena hidrocarbonada y al metileno del grupo etilo. La asignación total de los carbonos se presentará en la *Tabla 9*.

Esta asignación es consistente con la ya discutida para el compuesto **31** y fue utilizada posteriormente como modelo para adjudicar las señales de los restantes derivados debido a que todos presentan una similar conformación preferencial en solución.

La reacción con el 5-metil-4-vinil-tiazol generó la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-(4-(5-metiltiazolil))-2-isoxazolina (**33**), como una mezcla diastereoisomérica. Tanto en el espectro de RMN- ^1H como en el de RMN- ^{13}C se evidencia la duplicación de las señales debida a la presencia de ambos diastereómeros. El espectro de RMN- ^1H (*Figura 28*) muestra, además de las señales de la cadena polihidroxilada (ver *Tabla 7*), un singulete a δ 2,42ppm correspondiente al grupo metilo del anillo tiazólico y una señal a campos bajos (δ 8,92-8,93ppm) correspondiente al protón aromático del mismo anillo.

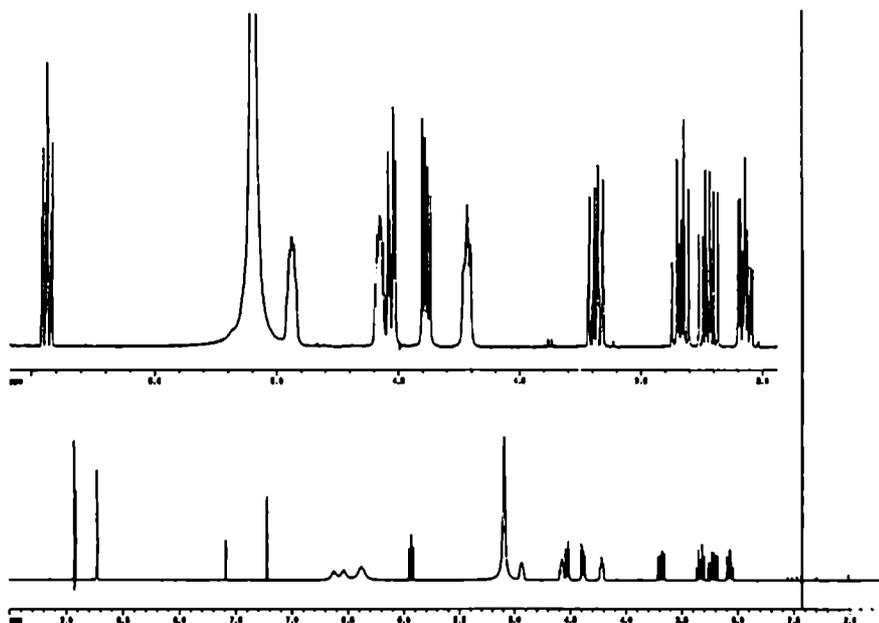


Figura 28

La adjudicación fue confirmada por experimentos de doble irradiación homonuclear (*Figura 29*). Las constantes de acoplamiento se presentarán en la *Tabla 8* y muestran una conformación preferencial en solución para el compuesto **33** similar a la observada para los compuestos anteriormente descritos.

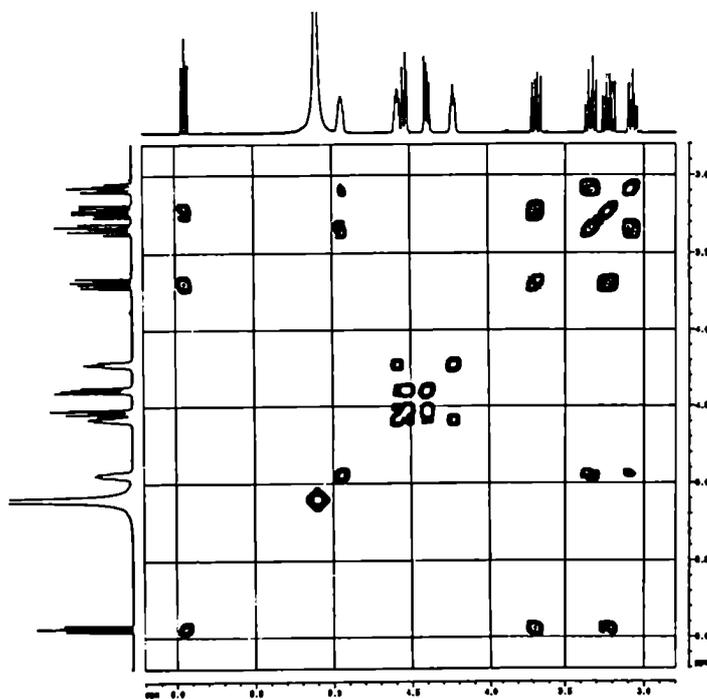


Figura 29

El espectro de RMN- ^{13}C (*Figura 30*) presenta en la zona de campos bajos cuatro señales, de las cuales tres pertenecen al anillo aromático y la restante al C=N del anillo isoxazolinico.

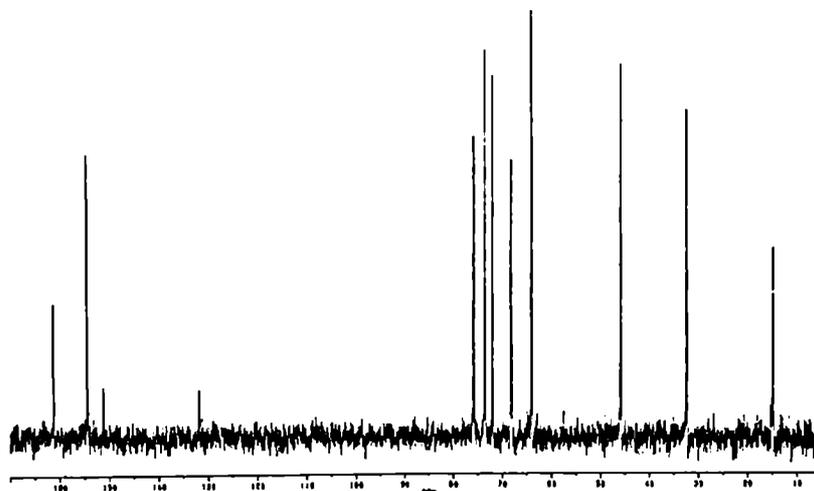


Figura 30

La adjudicación de dichas señales fue realizada en base a datos de bibliografía¹⁴ resultando que la señal a δ 161,3ppm corresponde al C=N, mientras que la que presenta una mayor relajación (δ 154,5ppm) corresponde al carbono metínico (C-2). Las señal a δ 151,3ppm la adjudicamos al C-4 mientras que la señal a δ 131,9ppm corresponde al C-5 vecino al átomo de azufre. A campos altos se observa una señal a δ 14,8ppm debida a la presencia del grupo metilo unido al tiazol. Los desplazamientos químicos de los restantes carbonos se mostrarán en la *Tabla 9*.

Cuando se utilizó α -vinilnaftaleno como dipolarófilo se obtuvo la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-naftil-2-isoxazolina (**34**). Igual que en casos anteriores se observó la presencia de los dos diastereoisómeros posibles. El espectro de RMN-¹H (*Figura 31*) muestra la presencia a campos bajos (entre 7,71 y 7,33ppm) de los siete protones aromáticos debido a la incorporación del grupo naftilo a la estructura hidrocarbonada.

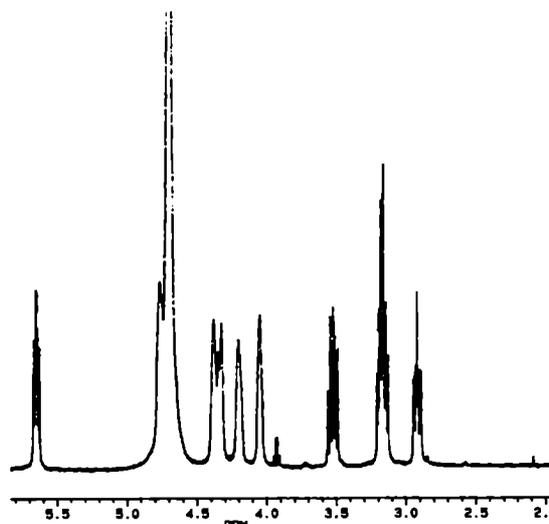


Figura 31

El desplazamiento químico de las señales correspondientes al resto del hidrato de carbono como al ciclo isoxazólico y sus constantes de acoplamiento se presentarán en las *Tablas 7 y 8* respectivamente.

El espectro de RMN-¹³C (*Figura 32*) muestra con claridad la presencia de los dos isómeros debido a que muchas de las señales se encuentran duplicadas, incluso cuatro de las correspondientes al anillo aromático. De la misma manera que en casos anteriores, los desplazamientos químicos de los carbonos se mostrarán en la *Tabla 9*.

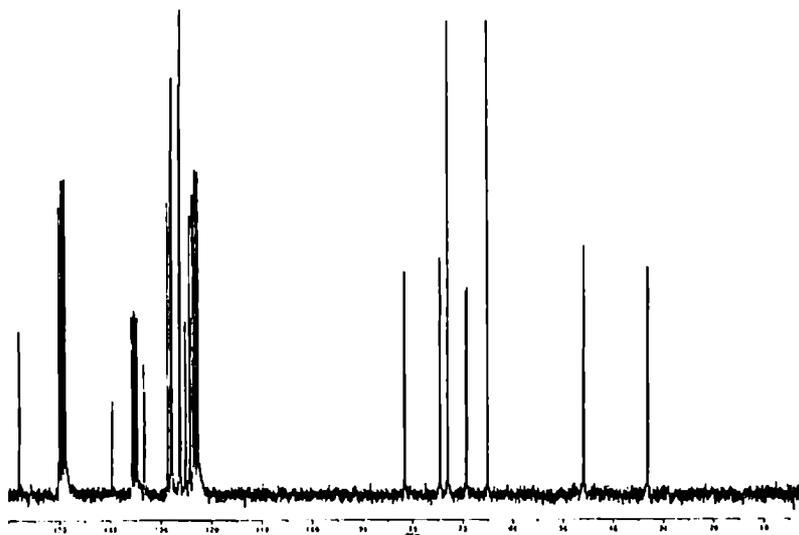


Figura 32.

La reacción de oximas de 2-desoxiazúcares con Cloramina-T permitía obtener isoxazolinas cuando el dipolarófilo utilizado se trataba de un alqueno terminal unido a un compuesto aromático o bien a grupos donores de electrones. Sin embargo, cuando se intentó cicloadicionar un dipolarófilo con grupos atractores de electrones (tales como acetato de vinilo, 1-vinilimidazol o bien vinilanol) nunca se pudo aislar su derivado isoxazolinico.

Se intentó entonces utilizar como generador de óxidos de nitrilos, N-clorobenzotriazol, reactivo que se obtenía fácilmente a partir de benzotriazol e hipoclorito de sodio.

El uso de dicho reactivo, como se mencionó anteriormente, no es aconsejable debido a que reacciona clorando el doble enlace con facilidad; sin embargo controlando las condiciones de reacción puede utilizarse como oxidante¹⁵ y por lo tanto como generador de dipolos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

En nuestro caso, fue posible obtener utilizando N-clorobenzotriazol como generador del dipolo y estireno como dipolarófilo, la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**) ya descrita anteriormente y, aunque con bajos rendimientos, la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-5-metil-2-isoxazolina (**35**) y la

3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-(*p*-etoxifenil)-2-isoxazolina (**36**) cuando se usó α -metilestireno y *p*-metoxiestireno respectivamente. Al igual que los derivados anteriores, los compuestos se caracterizaron espectroscópicamente.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **35** realizado en piridina-d₅ a 500MHz (*Figura 33*) muestra la presencia de los dos isómeros posibles pero, a diferencia de los casos anteriores, se observa una proporción mayoritaria de uno de ellos. A campos altos se puede visualizar dos señales diferentes para los metilos correspondientes a ambos diasterómeros. También se observan claramente diferenciados los hidrógenos metilénicos unidos al C-1' [δ (H-1'a e H-1'b) 3,02 y 3,20; 2,98 y 3,28 asignadas al isómero mayoritario y minoritario respectivamente]. Ambas señales presenta una distinta proporción entre ambos compuestos. A diferencia de las isoxazolinas descritas anteriormente, no se observa el sistema ABX correspondiente al heterociclo formado debido a la presencia del grupo metilo en la posición cinco, lo que facilita la resolución del mismo. Es de notar que en este caso el $J_{2,3'}$ no puede medirse, pues sólo se observa un doblete ancho para el H-3'.

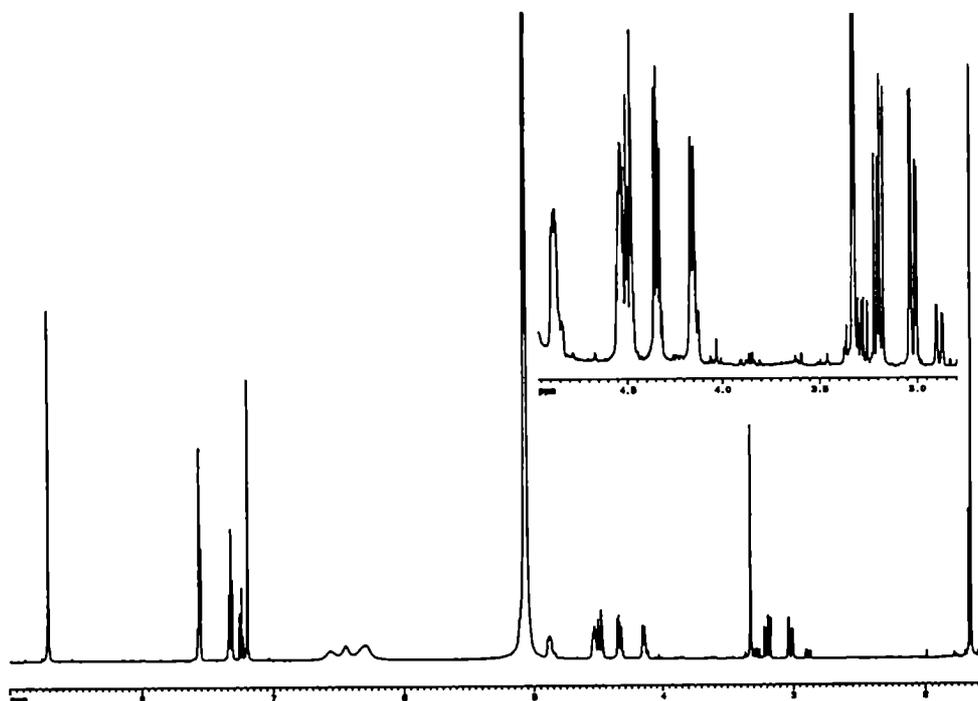


Figura 33

La asignación se verificó mediante la realización del espectro COSY 45, que se muestra en la *Figura 34*. La asignación de los hidrógenos así como las constantes de acoplamiento entre ellos se presentan en las *Tablas 7 y 8* respectivamente.

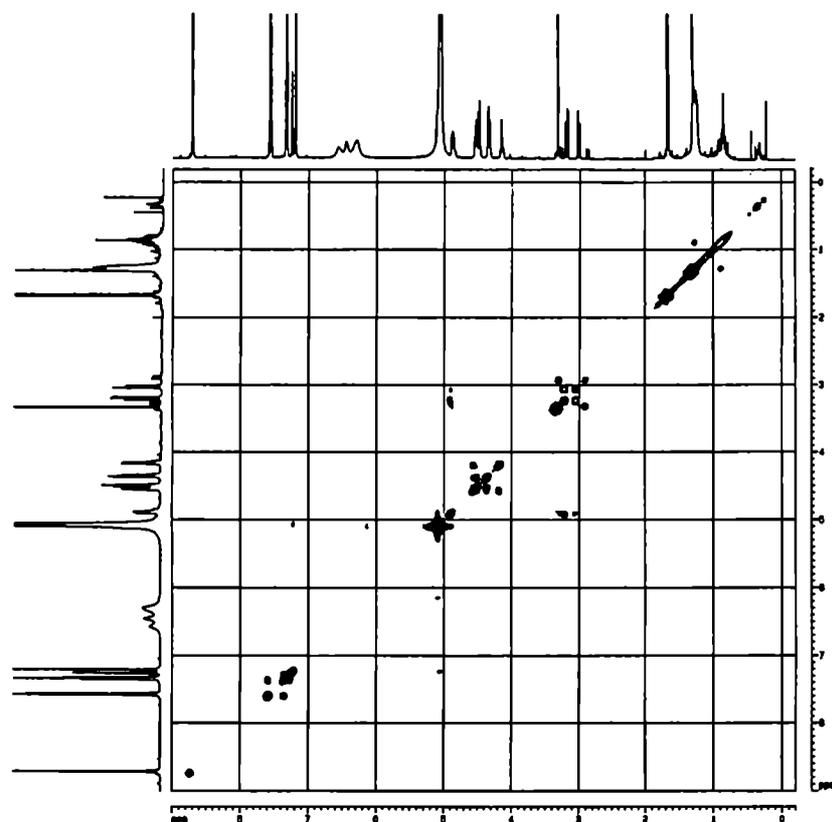


Figura 34

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 35) del compuesto **35** muestra varias de las señales duplicadas en una relación aproximada de 2:1 para los diferentes isómeros. Se observan los carbonos correspondientes al anillo aromático y el metilo proveniente del dipolarófilo. La adjudicación total de dicho espectro se presenta en la *Tabla 9*.

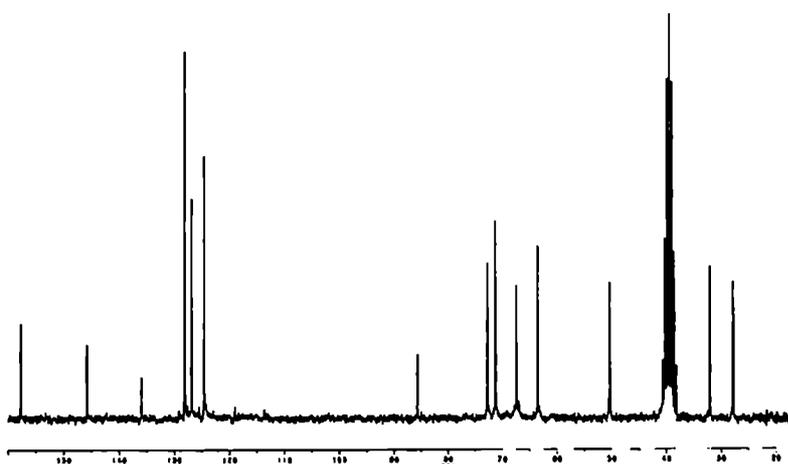


Figura 35

Igualmente se caracterizó el compuesto **36**: su espectro de RMN- ^1H no es tan claro como en el caso anterior debido a que sólo pudo realizarse a 200MHz en $\text{DMSO-}d_6$ (Figura 36). Sin embargo puede observarse la presencia del sistema aromático sustituido en posición *para* y la señal correspondiente a los hidrógenos del grupo

hidroximetilo a δ 3,74ppm. Se observan los dos hidrógenos AB del sistema ABX proveniente del 2-desoxiazúcar y los hidrógenos del sistema similar correspondiente al anillo isoxazólico sintetizado, de los cuales sólo uno de ellos se resuelve. La asignación de los hidrógenos así como las constantes de acoplamiento medibles se presentan en las *Tablas 7 y 8* respectivamente.

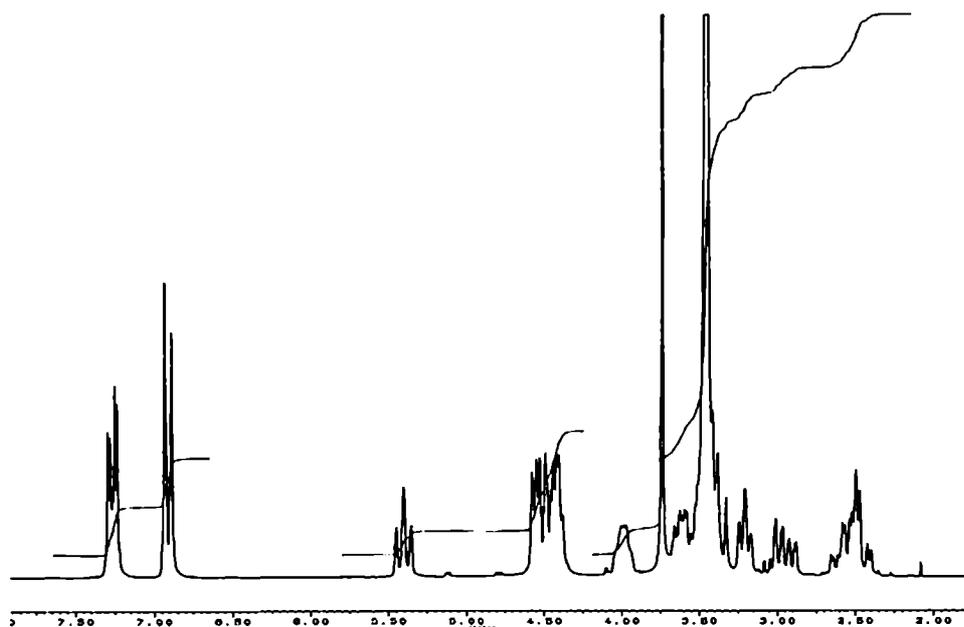


Figura 36

El espectro de RMN- ^{13}C (*Figura 37*) del compuesto **36** muestra algunas de las señales duplicadas. Se observan las nueve señales de la parte alifática de la molécula y los carbonos aromáticos a δ 114,1, 127,9 y 133,6ppm. Se puede visualizar la presencia del grupo metoxilo (δ 55,3ppm) y las señales características de los carbonos del anillo isoxazólico (δ 44, 80 y 158ppm aproximadamente). Los valores y adjudicaciones de todas las señales del espectro se presentan en la *Tabla 9*.

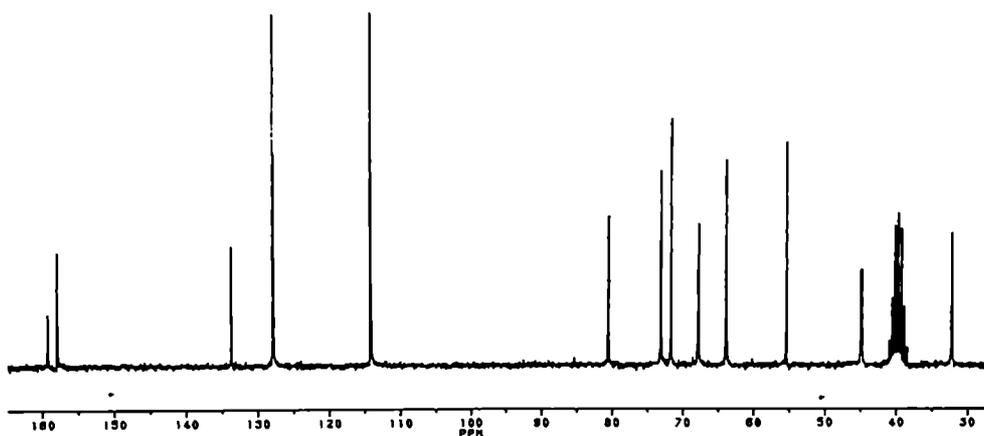


Figura 37

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 31-36

Compuesto	H-1'a	H-1'b	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	H-4a	H-4b	H-5	Solvente	MHz
31	2,93	3,22	4,80	4,11	4,47	4,26	4,40	3,10	3,57	5,56	Py-d ₅	500
31	2,99	3,26	4,81	4,12	4,47	4,26	4,40	3,09	3,60	5,56	Py-d ₅	500
31	2,50	2,66	4,08	3,32	3,60	3,50	3,69	3,05	3,44	5,51	D ₂ O	500
31	2,50	2,65	4,08	3,30	3,60	3,49	3,68	3,02	3,44	5,52	D ₂ O	500
32	2,55	2,70	4,10	3,40	3,69	3,59	3,79	3,30	3,48	5,12	D ₂ O	200
32	3,03	3,21	4,86	4,13	4,49	4,31	4,46	3,53	3,64	5,18	Py-d ₅	200
33	3,08	3,33	4,94	4,22	4,58	4,39	4,53	3,21	3,68	5,93	Py-d ₅	500
33	3,06	3,35	4,92	4,22	4,58	4,39	4,53	3,24	3,69	5,94	Py-d ₅	500
34	2,92	3,17	4,76	4,04	4,37	4,20	4,34	3,15	3,51	5,64	Py-d ₅	500
34	2,90	3,18	4,76	4,04	4,37	4,20	4,35	3,15	3,53	5,65	Py-d ₅	500
35	3,02	3,20	4,88	4,16	4,54	4,34	4,49		3,33		Py-d ₅	500
35	2,98	3,28	4,84	4,16	4,54	4,34	4,49		3,32		Py-d ₅	500
36	2,42	2,61	3,99	3,21	3,61	4,42	4,54	2,94	3,40	5,40	DMSO-d ₆	200
36	2,42	2,57	3,99	3,21	3,61	4,42	4,54	2,95	3,40	5,40	DMSO-d ₆	200

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ) de los protones de los compuestos 31-36.

Para el compuesto **31** el espectro se realizó tanto en D₂O como en Py-d₅; sólo en este último caso se pudo obtener una resolución de primer orden. Para el compuesto **32** la resolución del espectro sólo resultó de primer orden en el caso de utilizar D₂O como solvente. En la *Tabla 7* se informan los desplazamientos químicos de los protones en ambos solventes.

Compuesto	J _{1'a,2'}	J _{1'b,2'}	J _{1'a,1'b}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'a}	J _{4',5'b}	J _{5'a,5'b}	J _{4a,5}	J _{4b,5}	J _{4a,4b}
31 ^a	4,5	9,4	14,6	2,0	8,4	5,7	3,7	11,2	8,6	10,8	17,3
31 ^b	4,2	9,4	14,6	2,6	8,4	5,7	3,8	11,2	8,4	10,9	17,2
32 ^b	4,7	9,0	15,2	1,9	8,1	5,6	2,5	10,8	6,6	11,4	17,9
33 ^a	4,6	9,5	14,5			5,6	4,0	10,9	8,6	10,6	17,1
33 ^b	4,3	9,9	14,5			5,6	4,0	10,9	8,3	10,6	17,2
34 ^a	4,3	9,7	14,5			5,4	3,3	11,0	8,4	10,8	17,1
34 ^b	4,4	8,7	14,5			5,4	3,3	11,0	8,4	10,9	17,1
35 ^a	4,6	9,1	14,5	~0	8,1	5,7	4,0	10,9			
35 ^b	4,2	9,5	14,6	~0	8,1	5,7	4,0	10,9			
36	4,8		14,6		7,2	3,2		11,8	8,8	10,8	17,2

Tabla 8. Constantes de acoplamiento (Hz) de los protones de los compuestos 31-36; realizados en a) Py-d₅; b) realizado en D₂O.

En la *Tabla 8* sólo se presentan las constantes de acoplamiento de los espectros que permitieron una interpretación de primer orden. Para los compuestos **36** y **33** las constantes de acoplamiento $J_{2',3'}$ y $J_{3',4'}$ no fueron listadas debido a que los espectros no pudieron ser resueltos totalmente ni aún, en el último de los casos, a 500MHz. Tanto los H-2' como el H-3' y el H-4' se presentan como multipletes donde no pudo medirse una constante de acoplamiento correctamente. En todo los casos como dijimos anteriormente puede postularse una conformación zig-zag planar y extendida en solución como se muestra en la *Figura 38*.

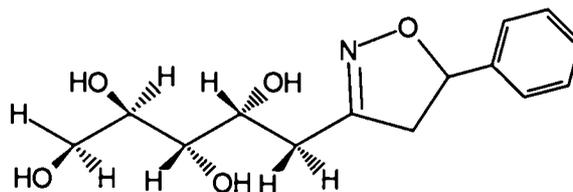


Figura 38

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-3	C-4	C-5	Solvente
31	32, 10	67, 68	73, 07	71, 64	63, 88	157, 89	45, 10	80, 69	DMSO - d ₆
31	32, 15	67, 82	73, 12	71, 64	63, 88	157, 89	45, 23	80, 61	DMSO - d ₆
32	31, 85	67, 99	73, 35	71, 84	63, 91	160, 41	42, 28	77, 61	D ₂ O
33	32, 34	68, 19	73, 50	71, 95	63, 97	161, 27	45, 79	75, 74	D ₂ O
33	32, 34	68, 04	73, 50	71, 95	63, 97	161, 27	45, 79	75, 74	D ₂ O
34	33, 07	69, 09	74, 48	72, 96	65, 01	157, 97	45, 74	81, 58	Py-d ₅
34	33, 00	69, 29	74, 48	72, 96	65, 01	158, 01	45, 89	81, 50	Py-d ₅
35	32,05	67,47	72,72	71,29	63,52	157,70	50,40	85,72	DMSO - d ₆
35	32,05	67,39	72,83	71,29	63,52	157,81	50,27	85,72	DMSO - d ₆
36	32,13	67,71	73,09	71,66	63,86	157,87	44,75	80,53	DMSO - d ₆
36	32,17	67,87	73,09	71,66	63,86	159,18	44,91	80,48	DMSO - d ₆

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ) de los carbonos de los compuestos **31-36**. **Compuesto 31:** carbonos aromáticos : 141,93 - 126,27; **compuesto 32:** grupo carbonilo: 173,51; grupo metileno: 63, 91; grupo metilo: 14,08; **compuesto 33:** carbonos tiazólicos: 154,37, 151,17, 131,81; grupo metilo: 14,79; **compuesto 34:** carbonos aromáticos: 139,70 - 124,25; **compuesto 35:** carbonos aromáticos: 135,98 - 124,63; grupo metilo: 27,84 y 27,77 para el isómero minoritario; **compuesto 36:** carbonos aromáticos: 133,63 - 114,07; grupo metilo: 55,33.

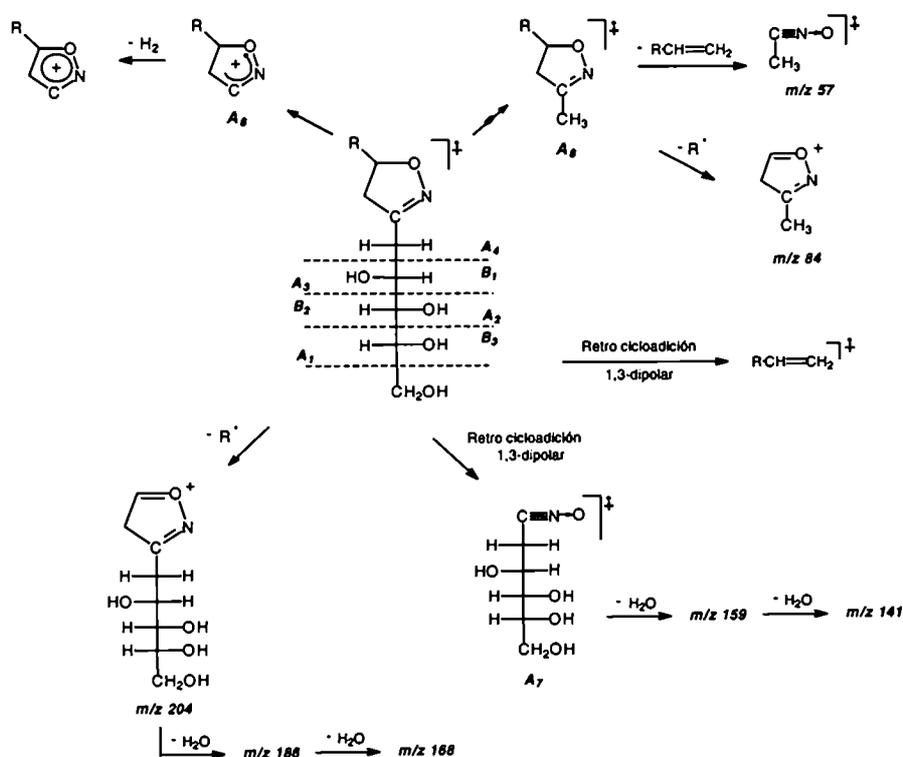
La variación en los solventes utilizados para la realización de cada espectro se debe a la diferencia de solubilidad existente entre los compuestos sintetizados que impidió la realización de los mismos en un mismo solvente.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 31-36

El análisis de los espectros de masa de los 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-(sustituídas)-2-isoxazolina (**31-36**) permite proponer un patrón de fragmentación independiente del sustituyente en la posición cinco del anillo heterocíclico; sin embargo en aquellos compuestos donde estos sustituyentes son restos aromáticos los fragmentos que contienen dicho grupo presentan mayor abundancia relativa. Es de destacar que si bien se trata de sistemas heterocíclicos unidos a hidratos de carbono libres en todos los casos se observa el ion molecular, cuya abundancia depende del sustituyente sobre C-5 del anillo heterocíclico. Las señales presentes en el espectros de masa pueden clasificarse en:

- fragmentos provenientes de los cortes de la cadena hidrocarbonada que contienen el anillo heterocíclico (A_1 - A_4) y aquellos que no lo contienen (m/z 31, 61, 91).
- fragmentos provenientes de la retro cicloadición 1,3-dipolar
- reordenamiento de hidrógeno que conduce al ion radical 3-metil-5-sustituída-2-isoxazolinas
- fragmentos provenientes de la pérdida del radical (R^\bullet) y la molécula neutra RH provenientes del dipolarófilo.
- fragmentos provenientes de pérdidas de moléculas neutras tales como metanol y/o agua o sucesivas pérdidas de la misma.

El probable esquema de fragmentación se presenta en la *Esquema 21*.



Esquema 21

Los fragmentos característicos para cada uno de los compuestos y sus abundancias relativas se presentan en la *Tabla 10*.

Asignación	31	32	33	34	35
	m/z (A.r. %)				
M ⁺	281 (22,9)	277 (1,3)	302 (3,1)	331 (2,1)	295 (21,6)
A ₁	250 (11,9)	246 (10,6)	271 (4,9)	300 (3,2)	264 (11,5)
A ₅ (M ⁺ - CH ₃ OH)	249 (14,4)		270 (13,6)	299 (5,5)	263 (10,4)
A ₂	220 (32,9)	216 (23,1)	241 (8,8)	270 (9,4)	234 (29,3)
A ₃	190 (86,8)	186 (34,3)	211 (17,4)	240 (12,6)	204 (85,7)
A ₄	160 (19,7)	156 (1,5)	181 (0,5)	210 (4,1)	174 (39,6)
B ₁	121 (1,9)	121 (0,7)	121 (0,6)	121 (0,4)	121 (13,0)
B ₂	91 (23,8)	91 (15,2)	91 (11,2)	91 (5,4)	91 (41,3)
B ₃	61 (35,3)	61 (85,7)	61 (100)	61 (31,5)	61 (24,6)
A ₆	161 (100)	157 (85,0)	182 (13,7)	211 (17,7)	175 (46,4)
A ₆ - RCH=CH ₂	57 (14,8)	57 (52,3)	57 (86,1)	57 (19,8)	57 (18,4)
A ₆ - R [•]	84 (8,7)	84 (100)	84 (40,8)	84 (3,3)	98 (10,7)
RCH=CH ₂ ⁺	104 (64,6)	100 (3,1)	125 (30,7)	154 (100)	118 (63,6)
A ₇	177 (3,4)	177 (0,7)	177 (24,8)	177 (4,8)	177 (5,9)
M ⁺ - R [•]	204 (4,1)	204 (19,8)	-	204 (1,1)	218 (6,7)
M ⁺ - R [•] - H ₂ O	186 (3,5)	186 (34,3)		-	200 (11,4)
A ₁ - H ₂ O	232 (3,2)	228 (1,9)	253 (1,0)	282 (4,3)	246 (3,5)
A ₅ - RCH=CH ₂	146 (3,6)	146 (0,4)	146 (14,2)	-	146 (4,2)
A ₆	146 (3,6)	142 (10,7)	167 (10,5)	196 (3,0)	160 (50,7)
A ₈ - H ₂	144 (65,2)	140 (2,5)	165 (10,8)	194 (44,1)	158 (52,1)
M ⁺ - C ₂ H ₄ O ₂ - H ₂ O	203 (10,5)	199 (8,2)	224 (1,7)	253 (6,2)	217 (15,5)
M ⁺ - C ₃ H ₆ O ₃ - HO [•]	174 (12,7)	170 (8,5)	195 (3,0)	224 (7,5)	188 (17,1)

Tabla 10. Relación masa/carga y abundancia relativa de los principales fragmentos obtenidos por impacto electrónico a 70eV

Como se discutió anteriormente, cuando la reacción se realizaba en solventes orgánicos, el compuesto mayoritario en presencia de cualquier dipolarófilo resultaba ser la hidroximolactona (**30**). El compuesto cristalino se obtenía luego de una extracción con solventes orgánicos (acetato de etilo o cloruro de metileno), evaporando la fase acuosa y recristalizado posteriormente con agua. El compuesto **30** presentaba un espectro de RMN-¹H (*Figura 39*) donde las señales no se desplazaban más allá de 4,8ppm, evidenciando la ausencia del protón anomérico. Sí se observaban, a campos altos, las señales metilénicas correspondientes al C-2, como un doblete y un doble doblete con δ 2,60 y 3,01ppm respectivamente. A campos algo más bajos, se observaban los doble dobletes también metilénicos del carbono terminal

a δ 3,73 y 3.88ppm. hidroximolactonas^b. La adjudicación de las restantes señales así como los valores de constantes de acoplamiento entre las mismas se presentan en la *Tabla 11*.

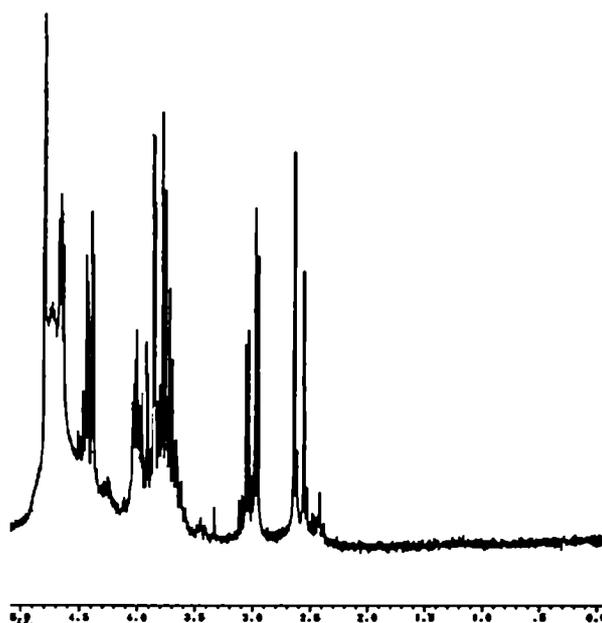


Figura 39

De los valores observados de las constantes de acoplamiento, se puede concluir que la hidroximolactona debe presentarse en una estructura furanósica, siendo el hidroxilo de C-4 el responsable del ataque nucleofílico concordantemente a lo observado en literatura para otras

	H-2a	H-2b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
δ (ppm)	2,60	3,01	4,65	4,41	4,00	3,73	3,88
m	d	dd	dd	dd	m	dd	dd
$J_{2a,3}$	$J_{2b,3}$	$J_{2a,2b}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6^a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
< 1	4,9	17,1	3,1	9,2	2,7	5,4	12,2

Tabla 11. Desplazamientos químicos, multiplicidad y constantes de acoplamientos obtenidas por RMN-¹H para el compuesto **30**.

El espectro de RMN-¹³C (*Figura 40*) del compuesto **30** mostraba seis señales las que se diferenciaban claramente de la oxima de partida. Se pueden observar: una señal a campos bajos (161,8ppm) atribuible al C=N de baja intensidad, la señal correspondiente al carbono metilénico a δ 36,8ppm, y cuatro señales más que fueron adjudicadas de la siguiente manera: C-3, C-5 a δ 69,3ppm, 69,2ppm; C-4 a δ 86,5ppm y C-6 a δ 64,8ppm.

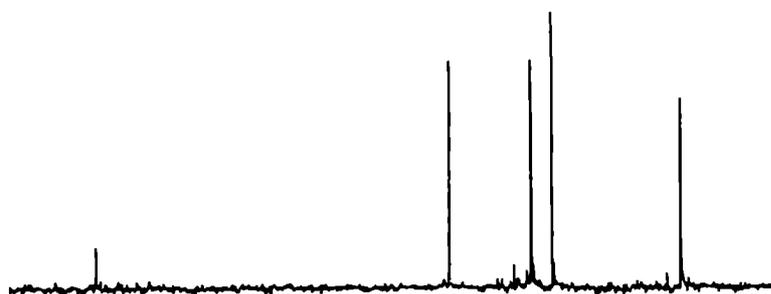


Figura 40

El análisis del espectro de masa del compuesto 40 mostraba un ion molecular de m/z 177 (dos unidades de masa menos que su precursor) y los fragmentos observados confirmaban la estructura furanósica anteriormente postulada (Figura 41).

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
40	9.2	36.7	100.0	75.0	75.0	53.9	10.3	7.0	-	.9
50	.4	1.3	4.5	7.7	26.6	33.2	54.7	62.4	10.2	57.0
60	32.3	85.2	6.1	.5	.2	.6	1.7	2.1	6.0	17.9
70	21.0	21.9	28.1	52.8	21.6	12.1	2.7	.3	.4	.4
80	1.9	4.4	13.6	14.4	13.0	17.5	6.4	2.8	61.5	4.0
90	.5	5.0	.3	-	.7	.8	1.7	3.9	2.6	30.0
100	22.0	8.7	2.8	16.3	2.1	.3	.3	-	-	.0
110	.3	1.7	6.6	2.3	1.4	1.4	2.2	7.7	10.5	1.1
120	.3	-	-	-	.4	.6	.5	2.1	1.0	1.0
130	2.1	.6	.5	-	-	-	-	-	-	-
140	-	.2	-	1.3	.3	.7	2.3	.7	2.0	-
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	.5
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	-	-	-	-	6.7	.5	-
SUM	52.0	97.3	95.4	100.0	83.0	71.0	48.6	56.1	61.0	60.1

Figura 41

El espectro de IR-FT muestra una banda perteneciente al estiramiento C=N alrededor de los 1700cm^{-1} algo más intensa y desplazada que la que presenta la oxima precursora (ver Figura 42).

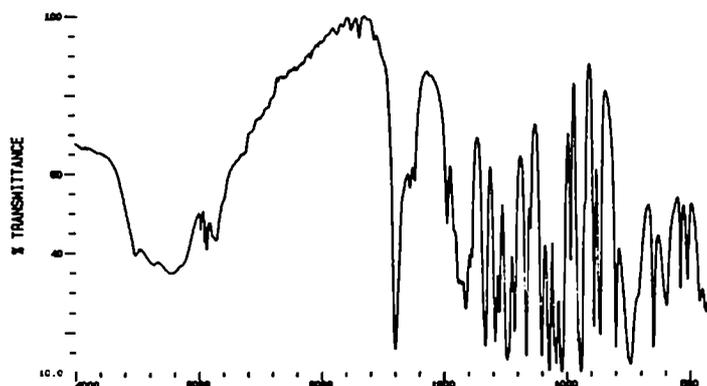


Figura 42

Para confirmar si la reacción con Cloramina-T podría utilizarse como método sintético de estas hidroximolactonas, se sintetizó la 2,3;5,6-di-O-isopropilidén-D-

manosa oxima (**27**). El compuesto (**27**) se lo hizo reaccionar a 0°C con Cloramina-T y se lo llevó a temperatura ambiente. Como resultado se obtuvo la 2,3;5,6-di-O-isopropilidén-D-mano-1,4-hidroxiolactona (**28**) correspondiente con buenos rendimientos (los datos espectroscópicos son consistentes con los de literatura⁹).

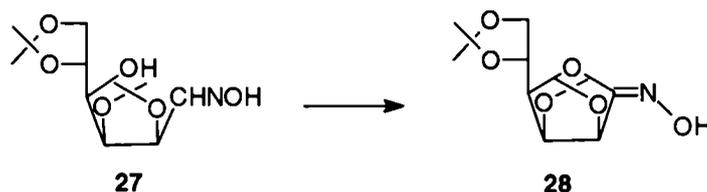


Figura 43

El espectro de IR-FT del compuesto **28** presenta una banda similar a 1700cm^{-1} aunque menos intensa que la observada para el compuesto **30** (ver Figura 44).

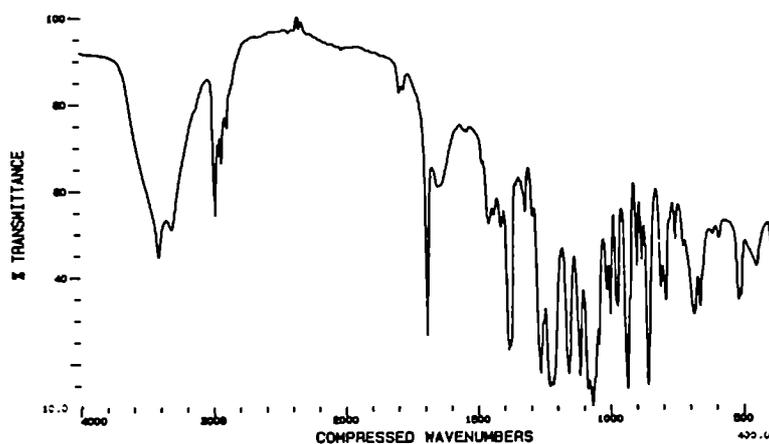


Figura 44

En la parte experimental se describe la síntesis del compuesto **28** así como su caracterización espectroscópica.

La experiencia realizada para la síntesis del compuesto **28** no sólo permitió verificar la obtención de hidroximolactonas a partir de oximas utilizando Cloramina-T sino que aporta pruebas adicionales del carácter oxidante de este reactivo.

2.- Síntesis de isoxazolinas a partir de 2-desoxi-D-ribosa oxima

El cambio del precursor 2-desoxi-D-glucosa oxima por 2-desoxi-D-ribosa oxima y aplicando las condiciones descriptas anteriormente, Cloramina-T en etanol/agua y temperatura ambiente en presencia de los mismos dipolarófilos, originó los siguientes compuestos:

3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**37**), 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-caboxietil-2-isoxazolina (**38**), 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-(4-(5-metil-tiazolil))-2-isoxazolina (**39**) y 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-naftil-2-isoxazolina (**40**).

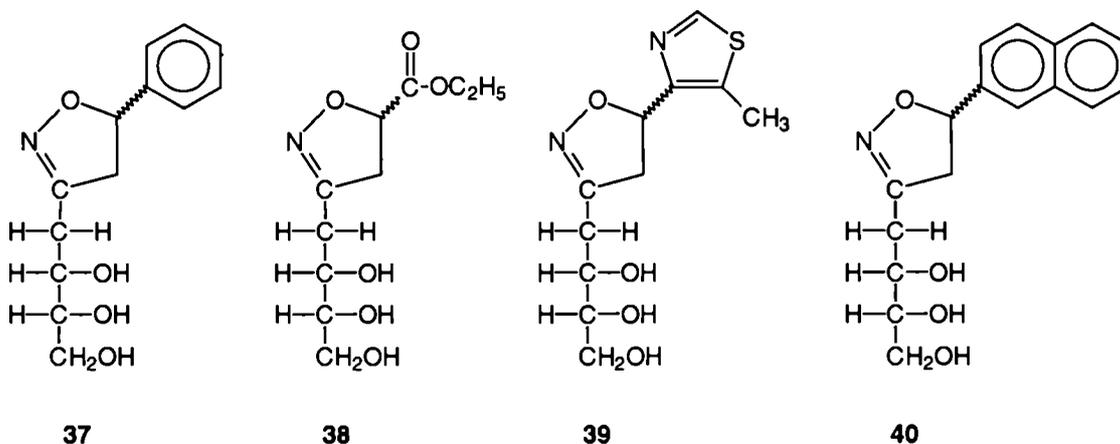


Figura 45

Al igual que el caso anterior, todos los compuestos fueron estudiados física y espectroscópicamente.

El compuesto **37**, que se obtuvo como un sólido blanco, mostraba en su espectro de RMN-¹H (Figura 46) señales coincidentes para ambos diasterómeros, que apenas se resuelve parcialmente en el espectro de RMN-¹³C (Figura 47) como veremos más adelante. En el espectro de RMN-¹H se observa la presencia de los protones aromáticos a campos bajos (δ 7,2-7,5ppm) y las señales correspondientes al nuevo sistema ABX (dos dobles dobletes que adjudicamos a los H-4a e H-4b a δ 3,24 y 3,57ppm respectivamente y un doble doblete a δ 5,64ppm que corresponde al H-5), datos que confirman la formación del sistema heterocíclico. Además se pueden identificar las señales correspondientes a los H-1'a e H-1'b, provenientes del 2-desoxiazúcar precursor, como dos dobles dobletes a δ 3,14 y 3,32ppm respectivamente. El H-2' acoplado con este sistema, aparece como un multiplete a δ 4,50ppm. La adjudicación total de las señales así como sus multiplicidades se presentarán en la Tabla 12, mientras que las constantes de acoplamiento se mostrarán en la Tabla 13.

A partir de los valores de las constantes de acoplamiento podemos proponer una conformación en solución zig-zag planar y extendida para el resto del hidrato de carbono.

El espectro de RMN-¹³C (Figura 47) muestra la señal correspondiente al C-3 a δ 158,2ppm como única para ambos diasterómeros. También a campos bajos se observan las señales aromáticas entre δ 126,3-142,5ppm. Las restantes señales del anillo isoxazolinico se encuentran a δ 46,1 y 81,5ppm correspondientes a los carbonos

metilénico y metínico respectivamente, mientras que las señales del resto glicosídico se presentan entre 32,6 y 64,7ppm (ver *Tabla 14*). Del total de las señales sólo se observa la duplicación del C-2' que aparecen a δ 71,1 y 70,9 para cada uno de los diasterómeros.

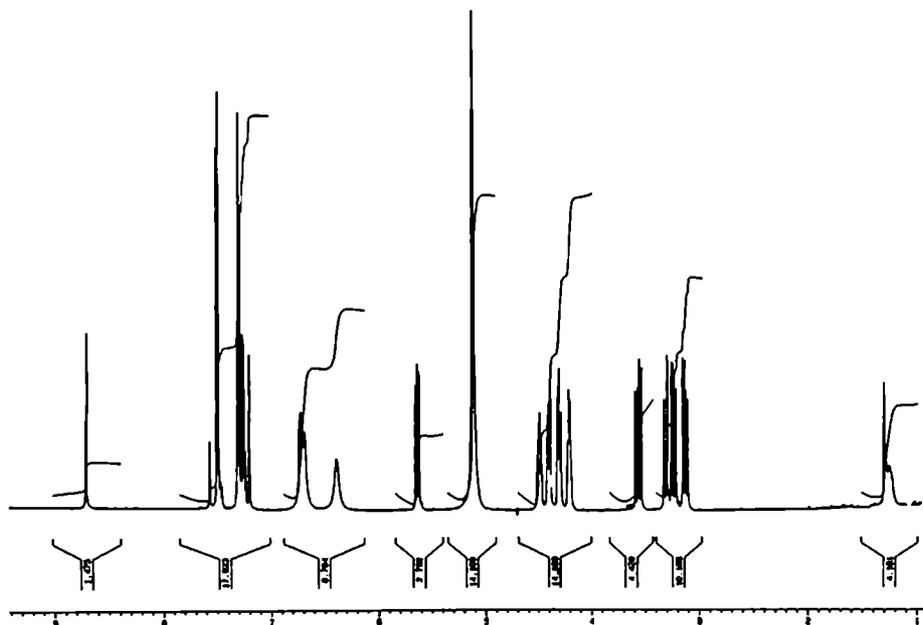


Figura 46

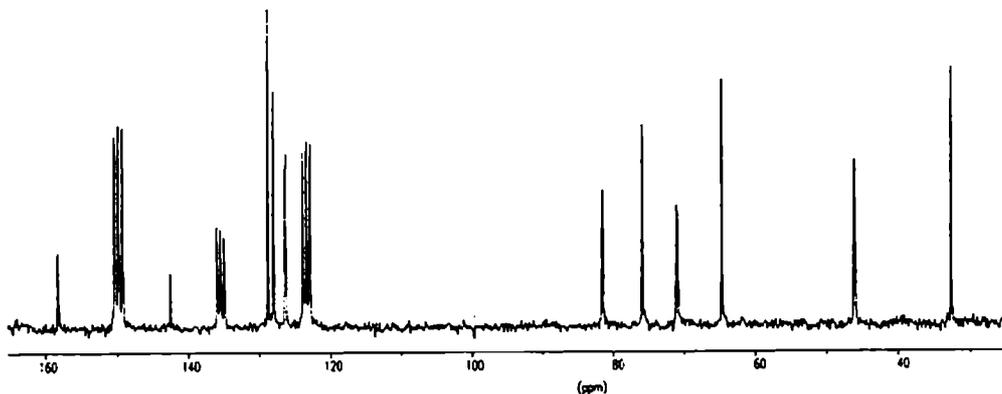


Figura 47

El compuesto **38** (la 3-(2'-desoxi-D-*ribo*-tetritol-1'-il)-5-caboxietil-2-isoxazolina) fue obtenido como un jarabe y tanto los espectros de RMN- ^1H (*Figura 48*) como RMN- ^{13}C (*Figura 49*) mostraban la presencia de ambos diasterómeros. En el espectro de RMN- ^1H se observan las siguientes señales que corresponden al anillo isoxazolinico formado: H-4a a δ 3,16ppm e H-4b a δ 3,44-3,55ppm mientras que el hidrógeno metínico aparece a δ 5,04-5,07ppm. La adjudicación de las señales restantes y sus constantes de acoplamiento se presentarán en las *Tablas 12 y 13* respectivamente.

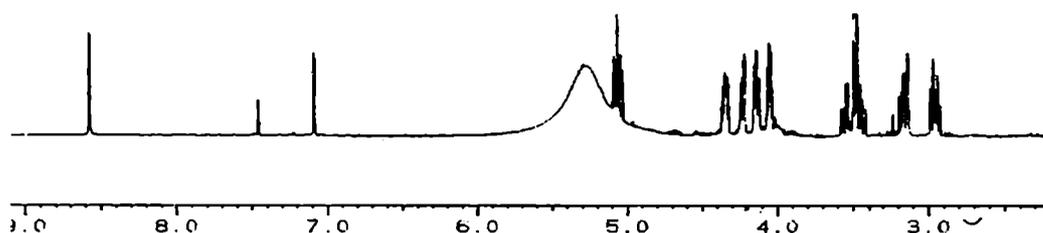


Figura 48

En la *Figura 49* se muestra el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **38** que presenta las señales correspondientes a los carbonos del anillo heterocíclico así como las debidas a la presencia del resto hidrocarbonado. La adjudicación de dichas señales, al igual que las de los otros derivados de 2-desoxiribosa oxima, se informarán en la *Tabla 14*.

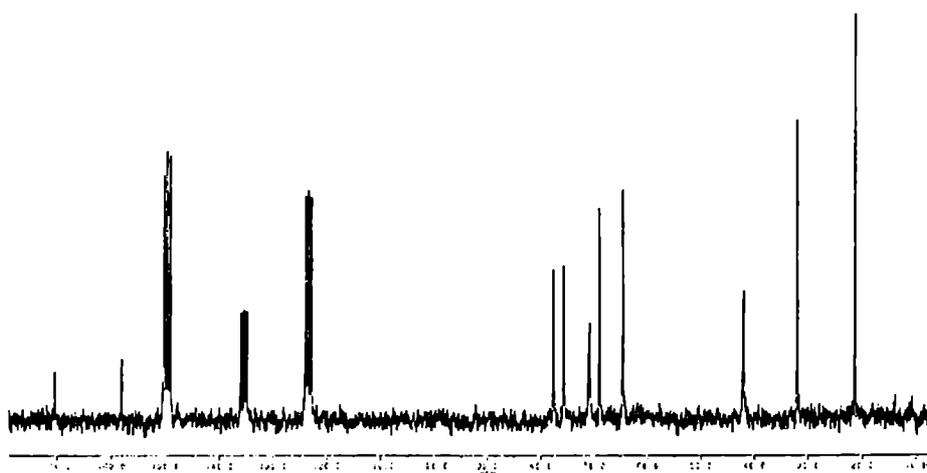


Figura 49

El compuesto **39** (3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-(4-(5-metil-tiazolil))-2-isoxazolina) también resultó ser un jarabe. El espectro de RMN- ^1H (*Figura 50*) realizado a 500MHz muestra claramente la presencia de ambos diasterómeros. A campos bajos se observan dos señales, debido a los dos singuletes aromáticos del núcleo tiazólico de cada isómero, a δ 8,92 y 8,91ppm. También se evidencian a, aproximadamente δ 2,4ppm, dos singuletes correspondientes al metilo sustituyente del mismo anillo heterocíclico. En la *Tabla 12* se presentarán la adjudicación total de las señales para cada uno de los diasterómeros. En la *Tabla 13* se informarán las constantes de acoplamiento que permiten proponer, al igual que los derivados anteriores, una conformación zig-zag planar y extendida en solución.

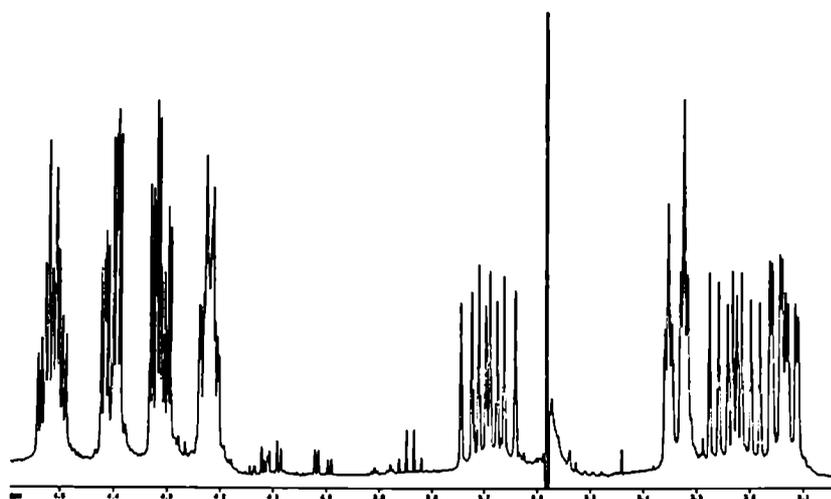


Figura 50

El espectro de RMN-¹³C (Figura 51) del compuesto **39** mostraba las señales sin duplicar, si bien el aspecto de la señales permitiría inferir que la resonancia de los carbonos equivalentes de cada diastéromero deberían ser muy próximas. La asignación de las señales de RMN-¹³C se presentan en la Tabla 14.

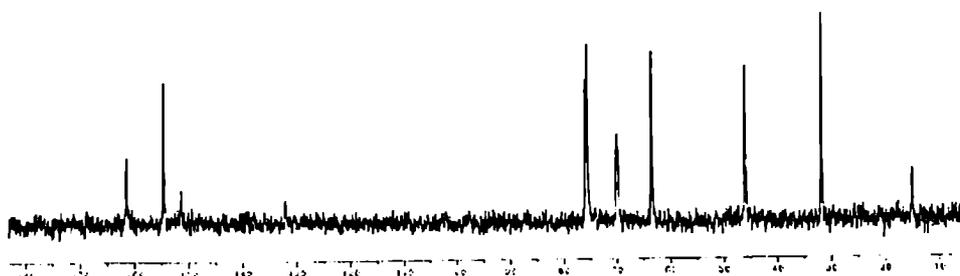


Figura 51

El compuesto **40** (la 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-naftil-2-isoxazolina) se obtuvo como un sólido blanco cristalino. El espectro de RMN-¹H realizado a 500MHz (Figura 52) indicaba la presencia de ambos diastéromeros. Se observan, además de las señales correspondientes a la cadena hidrocarbonada y el anillo isoxazolinico, las señales correspondientes al anillo naftílico (δ 7.32-7,84ppm). En las Tablas 12 y 13 se listan las señales correspondientes a los hidrógenos de la 3-glicosil-1,2-isoxazolina.

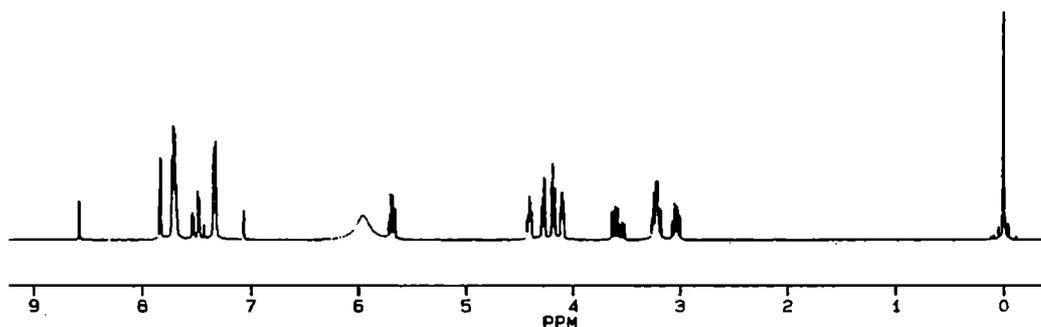


Figura 52

El espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **40** que se muestra en la *Figura 53*, sólo evidencia la presencia de ambos diastereómeros por la duplicación de la señal correspondiente al carbono metilénico del anillo isoxazolinico, vecino al nuevo centro quiral (ver *Tabla 14*).

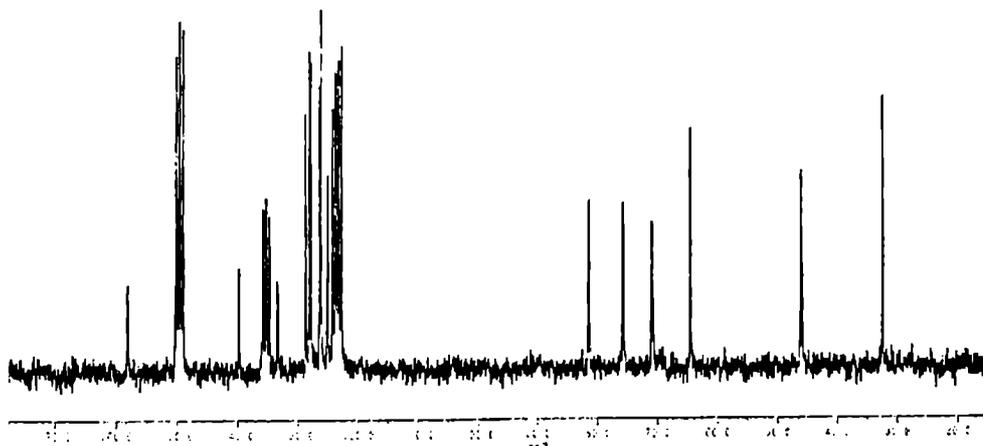


Figura 53

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 37-40

Compuesto	H-1'a	H-1'b	H-2'	H-3'	H-4'a	H-4'b	H-4a	H-4b	H-5	Solvente
37	3,14	3,32	4,50	4,21	4,31	4,41	3,24	3,57	5,64	Py-d ₅
38	2,96	3,14	4,34	4,05	4,14	4,23	3,16	3,44	5,07	Py-d ₅
38	2,94	3,14	4,34	4,05	4,13	4,22	3,16	3,44	5,04	Py-d ₅
39	3,13	3,33	4,51	4,23	4,32	4,41	3,21	3,72	5,91	Py-d ₅
39	3,15	3,34	4,52	4,21	4,31	4,40	3,25	3,67	5,94	Py-d ₅
40	3,02	3,19	4,39	4,10	4,18	4,27	3,24	3,60	5,68	Py-d ₅
40	3,04		4,41	4,09	4,18	4,27		3,54	5,69	Py-d ₅

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ) de los protones de los compuestos 37-40.

Para los derivados de 2-desoxi-D-ribosa oxima, todos los espectros de resonancia magnética protónica pudieron ser realizados en un mismo solvente, con el cuál se pudo obtener en todos los casos una resolución de primer orden. Salvo el compuesto **37** que no se pudo diferenciar las señales para ambos diastereómeros, los restantes compuestos presentaron espectros donde pudieron identificarse claramente las señales de cada isómero.

Compuesto	J _{1'a,1'b}	J _{1'a,2'}	J _{1'b,2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'a}	J _{3',4'b}	J _{4'a,4'b}	J _{4a,5}	J _{4b,5}	J _{4a,4b}	Solvente
37	14,6	9,5	2,8	5,7	5,8	3,9	10,9	8,3	10,9	17,1	Py-d ₅
38	14,7	8,7	3,1	10,5	6,0	4,2	10,9	6,9	11,6	17,4	Py-d ₅
38	14,7	8,5	3,1	10,5	5,8	4,1	11,0	6,9	11,6	17,4	Py-d ₅
39	14,7	9,4	3,2	6,0	5,9	4,3	11,0	8,4	10,5	17,2	Py-d ₅
39	14,7	9,3	3,3	6,0	5,8	4,2	11,0	8,5	10,5	17,1	Py-d ₅
40	14,5	9,4	3,2	6,3	5,9	4,2	10,9	8,1	10,8	17,2	Py-d ₅
40	14,5	9,5	3,2	6,3	5,9	4,2	10,9	8,4	10,8	17,2	Py-d ₅

Tabla 13. Constantes de acoplamiento (Hz) de los protones de los compuestos 37-40.

Si bien la conformación preferencial en solución de los compuestos 37-40 se puede postular como zig-zag planar y extendida (Figura 54), en el caso del compuesto 38 se evidencia la preponderancia de los rotámeros con conformación *antiperiplanar* entre los H-2' e H-3'.

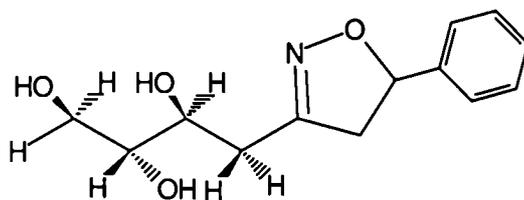


Figura 54

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-3	C-4	C-5	Solvente
37	32,63	71,09	75,91	64,70	158,16	46,10	81,52	Py-d ₅
	32,63	70,92	75,91	64,70	158,16	46,10	81,52	Py-d ₅
38	32,07	70,97	75,67	64,57	158,05	42,16	77,57	Py-d ₅
	32,07	70,81	75,67	64,57	158,05	41,93	77,57	Py-d ₅
39	31,58	69,78	75,33	63,30	161,25	45,78	75,67	D ₂ O
40	32,51	70,96	75,78	64,55	158,13	45,92	81,40	Py-d ₅
	32,51	70,96	75,78	64,55	158,13	46,07	81,40	Py-d ₅

Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ) de los carbonos de los compuestos 37-40.

Compuesto 37: carbonos aromáticos : 142,50 - 126,31; **compuesto 38:** grupo carbonilo: 170,37; grupo metileno: 68,96; grupo metilo: 21,34; **compuesto 39:** carbonos tiazólicos: 154,44 - 151,21 - 131,84; grupo metilo: 14,79; **compuesto 40:** carbonos aromáticos: 139,76 - 122,69.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 37-40

El análisis de los espectros de masa de los compuestos **37-40** muestra un patrón de fragmentación similar al observado para los compuestos **31-35**. Los sucesivos cortes de la cadena hidrocarbonada originan los fragmentos **A₁-A₄** y **B₁-B₂** (ver *Esquema 21*). Al igual que los derivados de 2-desoxi-D-glucosa oxima, el ion proveniente de la retrocicloación 1,3-dipolar correspondiente al dipolarófilo resulta ser muy abundante (en algunos casos pico base del espectro), mientras que el ion correspondiente al dipolo presenta bajas abundancias relativas. También son importantes los fragmentos provenientes de reordenamientos de hidrógeno (**A₅** y **A₆**) así como los originados por pérdidas de moléculas neutras (metanol, agua) partiendo del ion molecular o de los iones provenientes de cortes de cadena.

En la *Tabla 15* sólo se listan los principales fragmentos de los espectros de masa de los compuestos **37-40**, de acuerdo a la *Esquema 21*. Los fragmentos característicos del grupo sustituyente del C-5 del anillo heterocíclico, no se han tenido en cuenta.

Asignación	37	38	39	40
	m/z (A.r. %)	m/z (A.r. %)	m/z (A.r. %)	m/z (A.r. %)
M ⁺	251 (5,0)	247 (0,4)	272 (2,3)	301 (14,3)
A ₁	220 (8,7)	216 (0,2)	241 (4,2)	270 (7,4)
A ₅ (M ⁺ - CH ₃ OH)	219 (22,5)		240 (12,3)	269 (15,8)
A ₂	190 (41,7)	186 (0,9)	211 (18,9)	240 (24,2)
A ₃	160 (9,1)	156 (6,2)	181 (0,5)	210 (1,8)
B ₁	91 (25,6)	91 (1,4)	91 (31,0)	91 (2,7)
B ₂	61 (29,2)	61 (21,2)	61 (47,2)	61 (25,4)
A ₆	161 (16,4)	157 (2,1)	182 (5,1)	211 (8,2)
A ₆ - RCH=CH ₂	57 (75,3)	57 (26,8)	57 (63,1)	57 (47,3)
A ₆ - R [•]	84 (16,1)	84 (8,6)	84 (16,6)	84 (8,4)
RCH=CH ₂ ⁺	104 (54,9)	-	125 (64,5)	154 (100)
A ₇	147 (9,0)	147 (0,7)	147 (2,1)	147 (7,6)
M ⁺ - R [•]	174 (10,1)	174 (4,4)	174 (0,5)	174 (1,6)
M ⁺ - R [•] - H ₂ O	156 (4,4)	156 (6,2)		156 (37,7)
A ₁ - H ₂ O	202 (2,7)	198 (0,2)	223 (1,2)	252 (2,0)
A ₅ - RCH=CH ₂	116 (6,0)	116 (1,6)	116 (2,6)	116 (2,9)
A ₈	146 (4,1)	142 (2,3)	167 (10,4)	196 (4,7)
A ₈ - H ₂	144 (39,2)	140 (0,7)	165 (8,7)	194 (42,6)

Tabla 15. Relación masa/carga y abundancia relativa de los principales fragmentos obtenidos por impacto electrónico a 70eV

A diferencia de los derivados de 2-desoxi-D-glucosa oxima, los espectros de masa de los compuestos **37**, **38** y **39** muestran una mayor fragmentación, siendo en los tres casos mencionados el pico base el ion m/z 43, proveniente de la fragmentación de la cadena hidrocarbonada. En el caso particular del compuesto **38** es válido destacar la baja abundancia relativa en la mayoría de los fragmentos atribuible al carácter alifático del sustituyente sobre C-5.

3.- Síntesis de isoxazoles a partir de oximas de 2-desoxi-azúcares

Con el objeto de obtener sistemas heterocíclicos aromáticos derivados de hidratos de carbono, se utilizaron como dipolarófilos alquinos monosustituídos. La elección de este tipo de dipolarófilos insaturados se basó en la mayor reactividad que presentan frente a los homólogos disustituídos. Sin embargo, como se discutió en el Capítulo 1, estos dipolarófilos presentan una menor reactividad que la observada para los alquenos; además, la menor solubilidad de estos compuestos altamente insaturados en el medio de reacción elegido para la síntesis de isoxazolinas, nos obligó a utilizar diferentes condiciones de reacción en cada caso, debiendo sustituir el etanol por un solvente adecuado que, por otra parte, debía ser miscible con agua.

Los 1,3-dipolos anteriormente seleccionados (2-desoxi-D-glucosa oxima y 2-desoxi-D-ribosa oxima) se trataron con Cloramina-T y, en presencia de fenilacetileno, se obtuvieron los respectivos derivados isoxazólicos: el 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazol (**41**) y el 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazol (**42**), mientras que cuando el dipolarófilo utilizado fue el 2-propin-1-ol se pudieron aislar el 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-hidroximetil-2-isoxazol (**43**) y el 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-hidroximetil-2-isoxazol (**44**) (ver *Figura 55*).

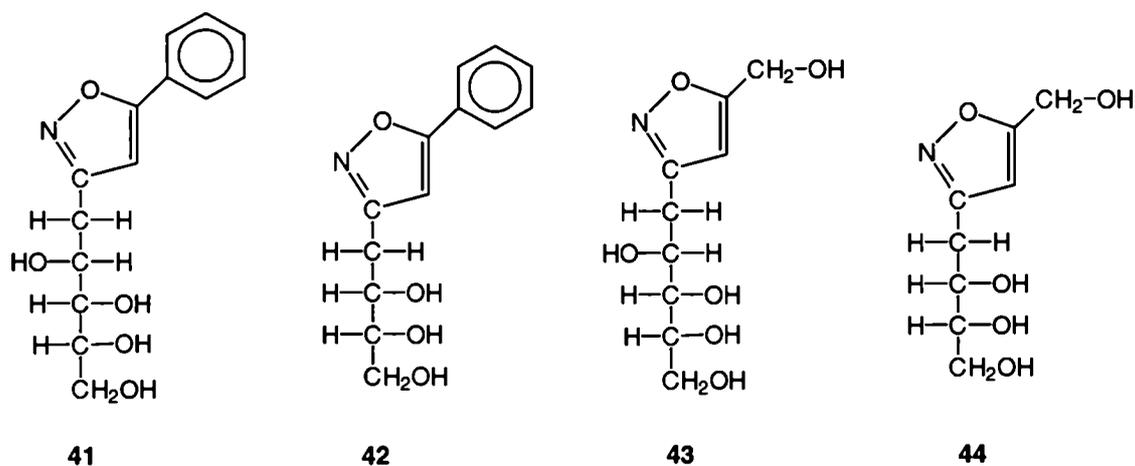


Figura 55

Sin embargo las condiciones de reacción para cada uno de ellos fueron distintas debido a la diferente solubilidad de los dipolarófilos en el medio de reacción.

La reacción de 2-desoxi-glucosa oxima con fenilacetileno (compuesto **41**) presentó grandes dificultades para la elección de un medio de reacción apropiado. Con etanol/agua nunca pudo accederse a un sistema homogéneo observándose sistemáticamente la formación de dos fases en todas las mezclas ensayadas, incluso tampoco se obtuvo resultados con el agregado de trifloruro de boro como catalizador. La solución sería emplear un solvente polar no prótico que solubilizara al dipolarófilo y presentara una alta miscibilidad con agua. Sin embargo el uso de dioxano, no condujo a una reacción eficiente. Se intentó también utilizar mezclas de ácido acético/agua y, aunque se logró aislar un compuesto de las características buscadas, éste se encontraba en mínima proporción.

La solución fue emplear una mezcla de etanol/etilénglicol/agua. Por un lado, se disolvió el dipolarófilo en una mezcla 1:1 etanol:etilénglicol. Por otra parte, la oxima se disolvió también en una mezcla 1:1 pero de agua/etilénglicol. Se observó que aún a 0° la solución permaneciera estable y se agregó Cloramina-T. La reacción fue seguida por c.c.d. hasta desaparición de la oxima de partida. El compuesto **41** purificado por cromatografía en sílica gel y posteriormente recristalizado, fue estudiado física y espectroscópicamente.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **41** (*Figura 56*) se simplifica notoriamente si se compara con el del compuesto **31** no aromático (3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina), estructuralmente relacionado. A campos bajos, además de las señales de los protones aromáticos (δ 7,82-7,21ppm) se puede visualizar claramente la señal correspondiente al protón del anillo isoxazólico como un singulete a δ 6,91ppm, a diferencia del compuesto **31** donde se observaban las señales de los tres protones que conformaban el sistema ABX del anillo isoxazolinico. A campos más altos (δ 5,1-3,4ppm) aparecían las señales correspondientes a la cadena hidrocarbonada. Los datos de los desplazamientos químicos de los protones del compuesto **41** se presentarán en la *Tabla 16*, en tanto que las constantes de acoplamiento se presentarán en la *Tabla 17*.

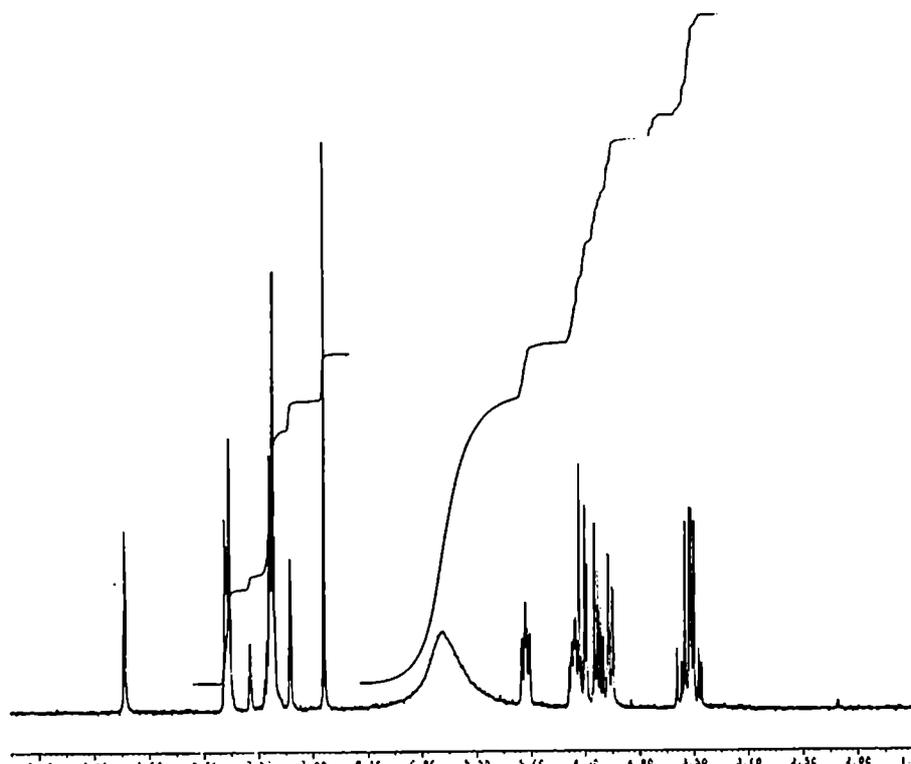


Figura 56

El espectro de RMN- ^{13}C de **41** (Figura 57) presenta las señales correspondientes a los carbonos aromáticos del resto fenilo entre δ 129,89-122,75ppm; las señales de los carbonos del resto hidrocarbonado aparecen a campos más altos (δ 74,25-65.04ppm). Los carbonos involucrados en el anillo heterocíclico aromático aparecen como tres singuletes a δ 169,10, 163,58 y 101,01ppm. Estos valores son consistentes con los datos informados en literatura por Buchan y Turner¹⁷ para el 3-fenil-5-metil-isoxazol (δ 169,6 (C-5), 160,3 (C-3) y 100,1ppm (C-4)) o con los informados por Yavari y col.¹⁸ para el 3,5-dimetil-isoxazol (δ 169,4 (C-5), 160,0 (C-3) y 102,7ppm (C-4)). La adjudicación total de las señales se presentará en la *Tabla 18*.

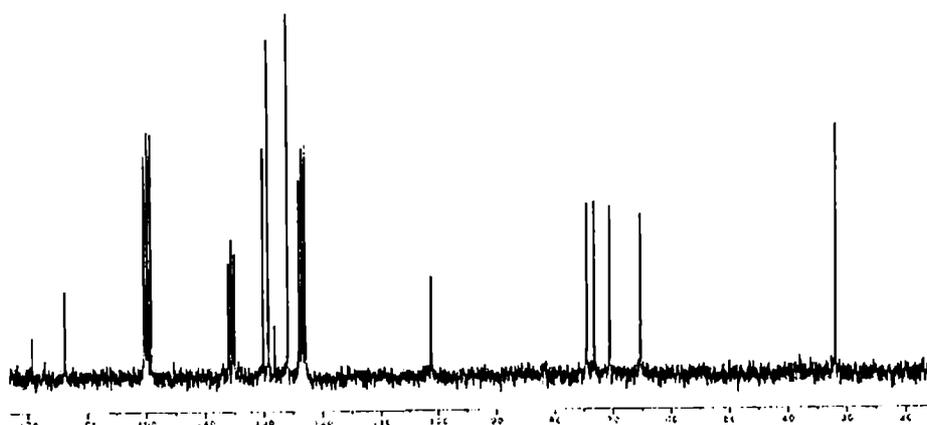


Figura 57

El producto de reacción de la 2-desoxi-D-ribose oxima con fenilacetileno (compuesto **42**) se obtuvo con menos inconvenientes debido a la mejor solubilidad del 1,3-dipolo de partida. En este caso la reacción pudo llevarse a cabo en medio etanólico acuoso sin inconvenientes. El compuesto **42** [3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazol] fue obtenido como un sólido blanco que, luego de ser recristalizado de agua, se caracterizó física (ver parte experimental) y espectroscópicamente.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **42** (*Figura 58*) realizado en piridina deuterada mostraba en la zona de campos bajos además de la señal correspondiente al protón isoxazólico (δ 6,97ppm) las señales de los protones aromáticos del fenilo (δ 7,83-7,37ppm); a campos algo más altos se observaban las señales del resto glicosídico a δ 4,65-3,44ppm. La adjudicación total de las señales se presentarán en la *Tabla 16*, mientras que las constantes de acoplamiento se reportan en la *Tabla 17*.

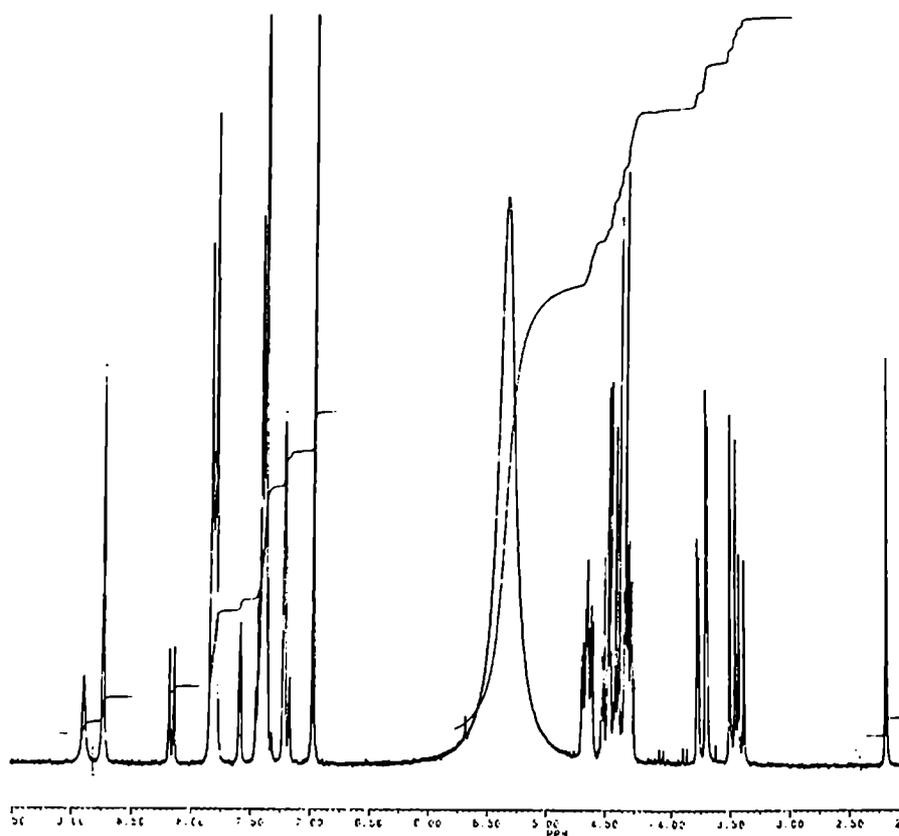


Figura 58

El espectro de RMN-¹³C del compuesto **42** (*Figura 59*) es básicamente similar al observado para el derivado análogo (compuesto **41**). Se observan las tres señales del anillo isoxazólico a δ 169,29, 163,96 y 101,54ppm además de las señales aromáticas características del fenilo, sustituyente en C-5, entre δ 130,14 -125,95ppm. Las señales de los carbonos de la cadena hidrocarbonada se observan a campos más altos

(δ 75,79 - 31,43ppm). La adjudicación total de las señales se presentará en la *Tabla 18*.

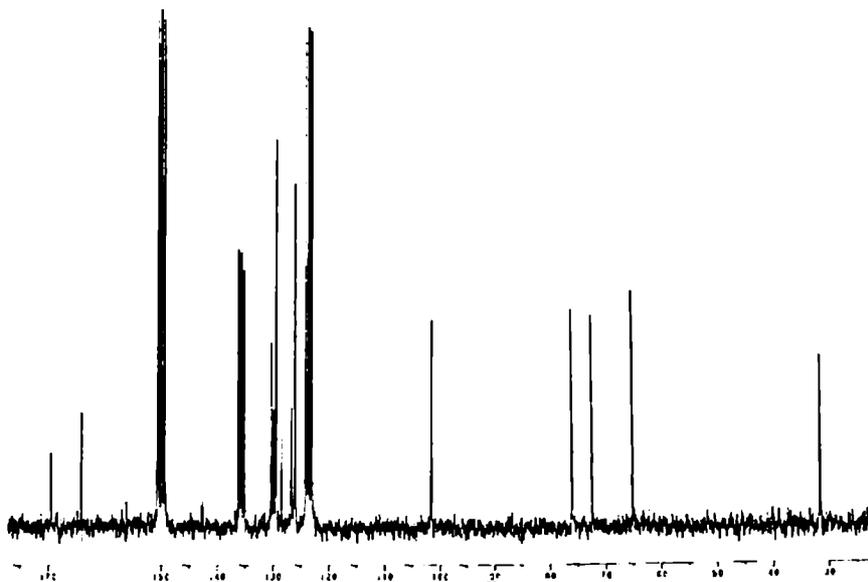


Figura 59

El tratamiento de la 2-desoxi-D-glucosa oxima con 2-propin-1-ol conduce a la formación de la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-hidroxi-metil-2-isoxazol (**43**), siendo el medio de reacción en este caso dimetilformamida:agua 1:1, dada la mejor solubilidad del dipolarófilo. Luego de la purificación por cromatografía flash utilizando sílica gel como adsorbente, el compuesto recristalizado se caracterizó espectroscópicamente.

Es espectro de RMN-¹H del compuesto **43** (*Figura 60*) se observa a campos bajos el singlete correspondiente a la señal del protón del nuevo ciclo isoxazólico (δ 6,41ppm) y un singlete atribuible a los protones metilénicos provenientes del dipolarófilo a δ 4,71ppm; el resto de los protones de la cadena hidrocarbonada y su adjudicación al igual que en el caso anterior se presentarán en la *Tablas 16 y 17*.

En el espectro de RMN-¹³C de la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-hidroxi-metil-2-isoxazol (**43**) (*Figura 61*) se observan las señales del anillo heterocíclico formado a δ 174,17, 165,10 y 105,46ppm y la señal del carbono metilénico resuena a δ 57,50ppm; las señales de los carbonos del resto glicosídico no presenta diferencias substanciales con el compuesto anterior y se encuentran entre δ 75,00 y 65,73ppm. Su adjudicación se presentará en la *Tabla 18*.

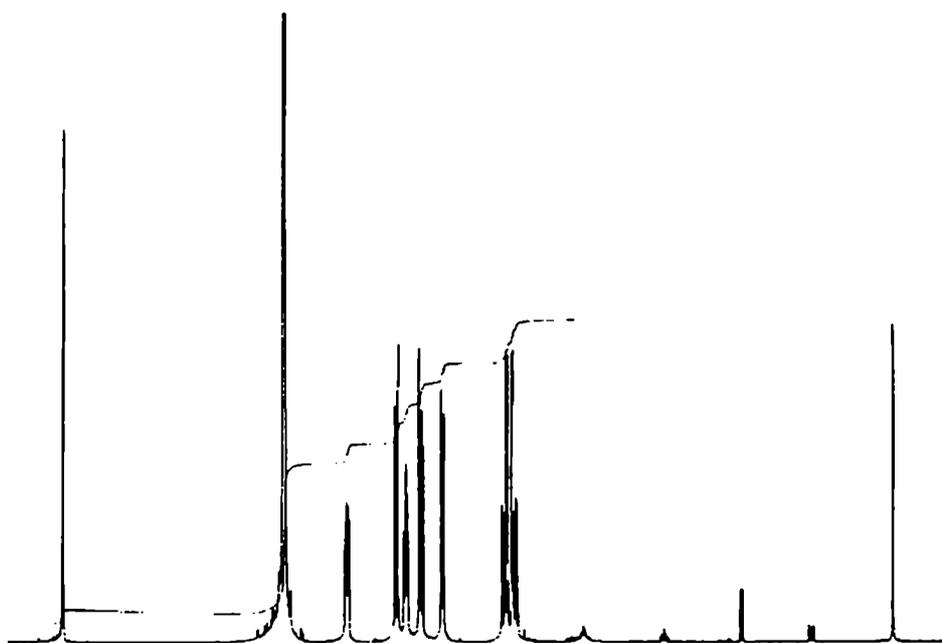


Figura 60

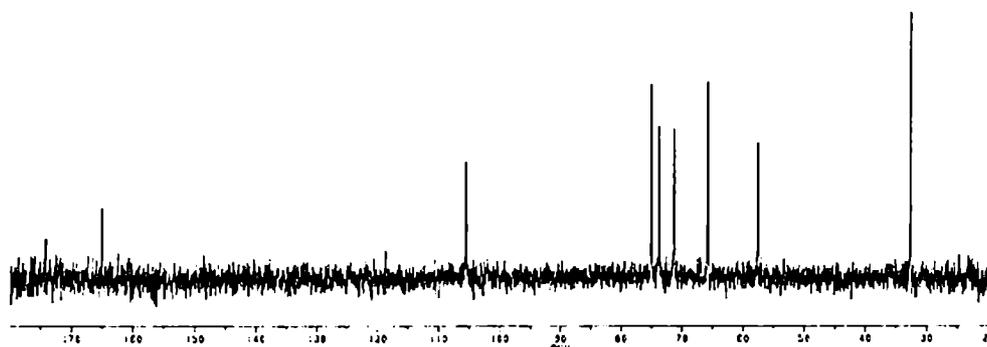


Figura 61

Cuando la reacción se llevó a cabo con la 2-desoxi-D-ribose oxima (el medio utilizado en este caso sí pudo ser etanol:agua en proporción 10:1) se obtuvo un jarabe que se purificó por columna cromatográfica de sílica gel. La 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-hidroximetil-2-isoxazol (compuesto **44**) fue estudiada espectroscópica y físicamente.

El espectro de RMN-¹H del compuesto **44** presentaba una resolución de primer orden cuando se realizaba en piridina deuterada, no así cuando se realizó dicho experimento en DMSO-d₆. En el primer caso, se observó claramente la señal correspondiente al protón del nuevo anillo aromático a δ 6,68ppm y el singulete del grupo hidroximetilo proveniente del dipolarófilo. Las señales de la cadena hidrocarbonada, que se visualizan a campos más altos, provienen de los dos sistemas ABX acoplados: el correspondiente a la interacción entre los H-1' y el H-2' y el similar observado para la interacción entre el H-3' y los H-4'. Dicho espectro se presenta en la

Figura 62, mientras que las asignaciones de las señales del mismo se encontrarán en las Tablas 16 y 17.

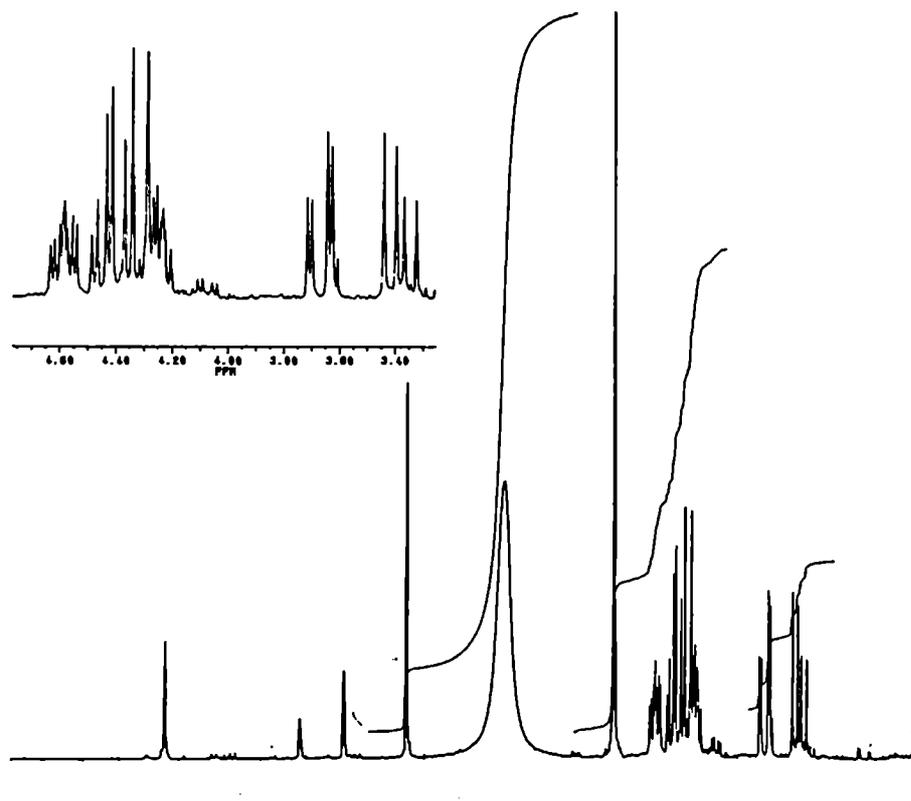


Figura 62

El espectro de RMN-¹³C del compuesto **44** (Figura 63), también realizado en piridina deuterada, muestra las tres señales del anillo isoxazólico (δ 172,99, 162,86 y 102,82ppm) mientras que el carbono del grupo hidroximetilo se encuentra a campos algo más altos que los correspondientes a la cadena hidrocarbonada (δ 55,87ppm). Las señales restantes y su adjudicación se encuentran en la Tabla 18.

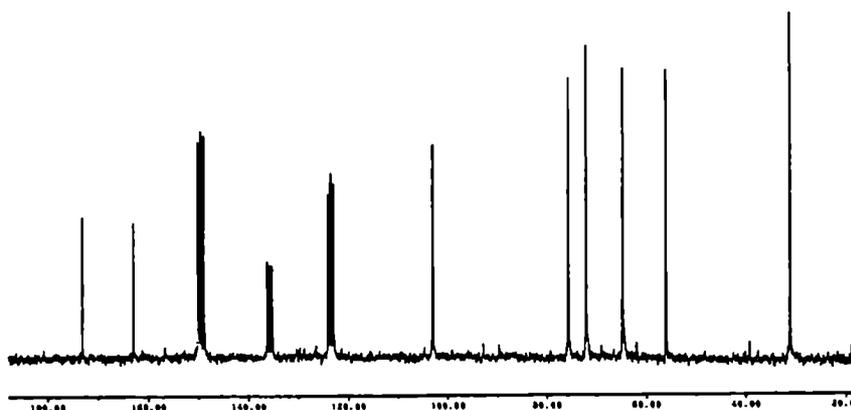


Figura 63

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 41-44.

Compuesto	H-1'a	H-1'b	H-2'	H-3'	H-4'a	H-4'b	H-5'a	H-5'b	H-4	Solvente
41^a	3,48	3,60	5,05	4,27	4,61		4,38	4,52	6,91	Py-d ₅
43^b	2,92	2,99	4,22	3,48	3,76		3,65	3,84	6,41	D ₂ O
42^a	3,44	3,73	4,65	4,30	4,37	4,49			6,97	Py-d ₅
44^a	3,38	3,67	4,59	4,24	4,33	4,45			6,69	Py-d ₅

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ) de los protones de los compuestos **41-44**. ^aRealizados a 200MHz; ^bRealizado a 500MHz.

La variedad en los solventes utilizados, en este caso, se realizó para lograr una mejor resolución del espectro, aunque comparativamente no permite sacar mayores conclusiones.

Compuesto	J _{1'a,1'b}	J _{1'a,2'}	J _{1'b,2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'a}	J _{3',4'b}	J _{4'a,4'b}	J _{4',5'a}	J _{4',5'b}	J _{5'a,5'b}
41	14,4	5,3	8,3	1,9		7,8		5,5	4,0	10,7
43	14,8	5,1	8,9	1,9		8,4		6,3	3,0	11,8
42	14,6	8,8	3,1	6,8	5,7	4,1	10,4			
44	14,6	8,8	3,1	6,7	5,7	4,0	10,6			

Tabla 17. Constantes de acoplamiento (Hz) de los protones de los compuestos **41-44**.

La conformación en solución de los compuesto isoxazólicos resultó ser en todos los casos zig-zag planar y extendida, similar a la observada en los derivados análogos no aromáticos (isoxazolininas), no notándose influencia alguna de los diferentes solventes sobre las mismas.

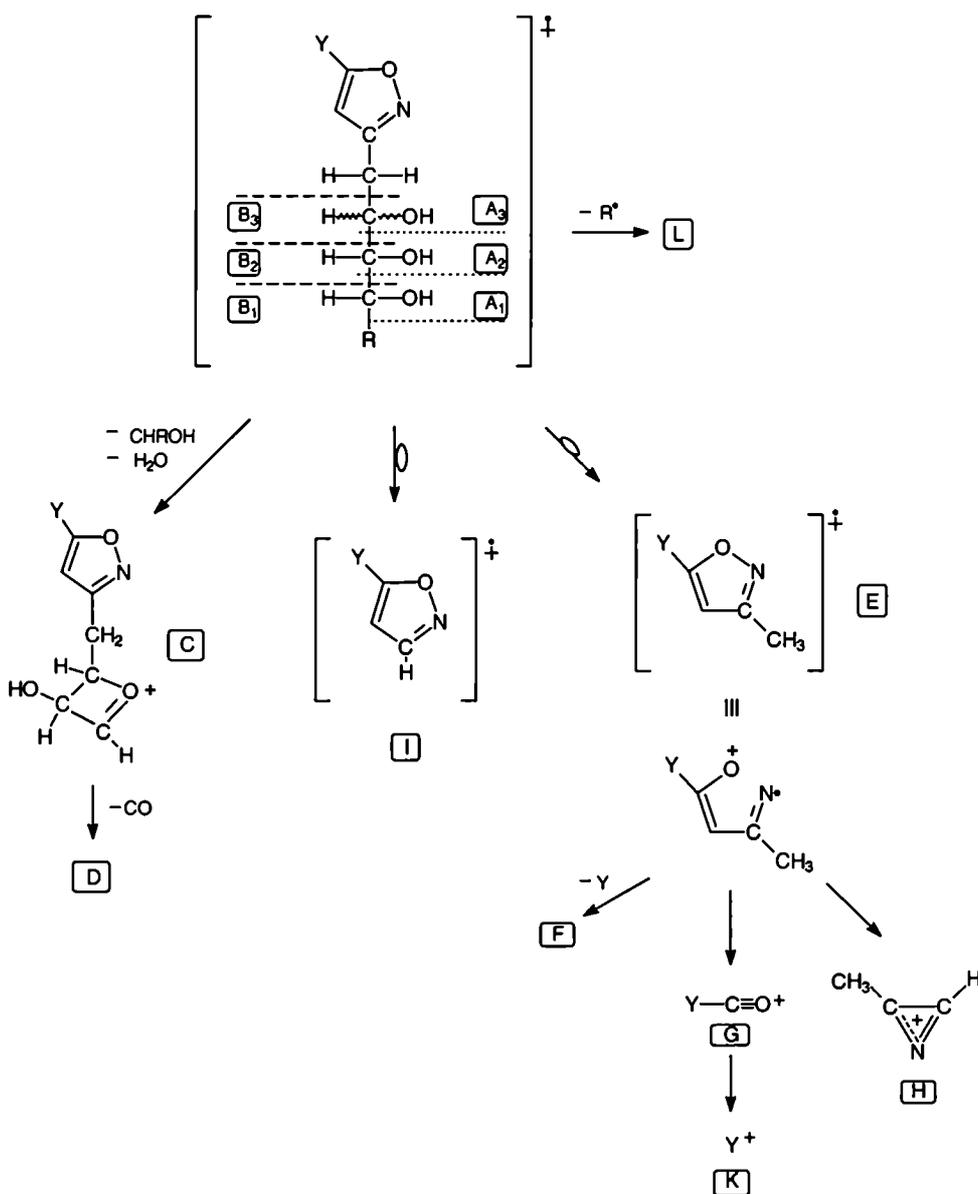
Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-3	C-4	C-5	Solvente
41	31,67	70,30	72,99	74,25	65,04	163,58	101,01	169,10	Py-d ₅
42	31,43	72,22	75,79	64,95		164,96	101,54	169,29	Py-d ₅
43	32,58	71,27	73,73	75,00	65,73	165,10	105,46	174,17	D ₂ O
44	31,02	71,92	75,51	64,56		162,86	102,82	172,99	Py-d ₅

Tabla 18. Desplazamientos químicos (δ) de los carbonos de los compuestos **41-44**. **Compuesto 41:** carbonos aromáticos : 129,89 - 125,69; **compuesto 42:** carbonos aromáticos: 130,14 - 126,55; **compuesto 43:** grupo metileno: 57,50; **compuesto 44:** grupo metileno: 55,87.

De acuerdo a los valores presentados en tablas podemos decir que la mayor diferencia en los desplazamientos químicos se encuentra en los C-4 y C-5 del anillo isoxazólico debido a la presencia de distintos sustituyentes sobre este último, no así en el C-3 que se haya más alejado del centro modificado.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 41-44

Los compuestos **41** a **44** fueron igualmente estudiados por espectrometría de masa. El esquema de fragmentación es similar al obtenido para los derivados isoxazolinicos. Sin embargo, es de notar que en el caso en que se forme un anillo aromático, las fragmentaciones que provienen de la retrocicloación 1,3-dipolar no fueron observadas. El fragmento E, que se origina por un corte de la cadena con reordenamiento de hidrógeno, resulta ser uno de los más importantes e identificativo para este tipo de compuestos. En el *Esquema 22* se presenta las fragmentaciones características de los derivados isoxazólicos, mientras que las masas y abundancias relativas de los principales iones se encuentran en la *Tabla 19*.



Esquema 23

Iones	Compuesto (abundancia relativa)			
	41 (%)	42 (%)	43 (%)	44 (%)
M ⁺	249 (26)	279 (6)	233 (0,7)	203 (0,8)
A ₁	—	248 (5)	202 (2)	202 ()
A ₂	218 (15)	218 (26)	172 (15)	172 (3)
A ₃	188 (94)	188 (69)	142 (35)	142 (25)
B ₁	—	61 (30)		—
B ₂	61 (13)	91 (22)		—
B ₃	91 (16)	—		91 (10)
C	200 (4)	200 (5)	154 (2)	154 (1)
D	172 (18)	172 (20)	126 (10)	126 ()
E	159 (85)	159 (53)	113 (32)	113 (14)
F	82 (8)	82 (8)	82 ()	82 ()
G	105 (100)	105 (100)	59 ()	59 (6)
H	55 (6)	55 (14)	55 ()	55 ()
I	145 (6)	145 (5)	99 ()	99 ()
K	77 (59)	77 (67)	—	—
L	172 (18)	202 (5)	203	173 ()

Tabla 19. El espectro de masa del compuesto 44 fue realizado por la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB) observándose el M⁺ + 1.

4.- Reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando 3-bromo-1-propino como dipolarófilo.

Cuando la 2-desoxi-D-glucosa oxima fue tratada con Cloramina-T en un medio etanol:agua, 2:1 a temperatura ambiente en presencia de 3-bromo-1-propino, se obtuvo un compuesto que podía extraerse del medio de reacción en fase acuosa. Al evaporar el solvente el sólido blanco remanente no pudo ser recristalizado de solventes orgánicos debido a que, con aquellos que presentaba inmiscibilidad a temperatura ambiente, formaba geles. El compuesto debió entonces purificarse por columna cromatográfica de sílica gel. El producto aislado, cromatográficamente puro y que presumíamos se trataba del 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-bromometil-2-isoxazol (45), fue caracterizado espectroscópicamente.

El espectro de RMN-¹H del producto de reacción realizado en piridina deuterada (Figura 64), presentaba la señal correspondiente al protón isoxazólico a δ 6,62ppm

mientras que los protones metilénicos provenientes del dipolarófilo resonaban a δ 4,81ppm. El resto de las señales de la cadena hidrocarbonada se adjudicaron en forma similar a los anteriormente informados y los datos se presentarán en la *Tabla 20* y *21*. Sin embargo, en la zona de campos bajos del espectro además de la señales del solvente, se observaban otras que no pudieron ser adjudicadas. Al cabo de una hora, la solución se oscurecía, indicando que existía una reacción entre el solvente (Py-d₅) y el producto de reacción. Por esta razón, se utilizó dimetilsulfóxido deuterado como solvente para realizar un nuevo experimento. Si bien la resolución de los protones del resto polihidroxilado no fue satisfactoria, se pudo observar, además de la señal a δ 6,50ppm (H-isoxazólico), dos singuletes a δ 4,91 y 4,79ppm, protones metilénicos unidos a halógeno, que en su totalidad integraban para dos protones.

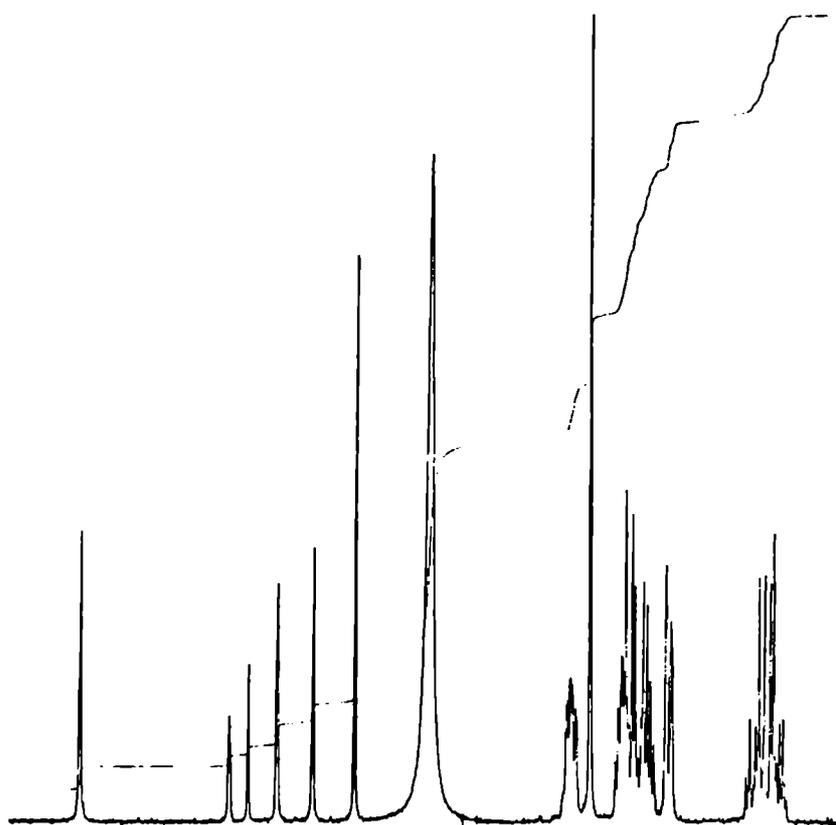


Figura 64

El espectro de RMN-¹³C del compuesto **45** (*Figura 65*), presentaba las señales características de los isoxazoles (δ 167,12 y 163,49ppm) identificadas en los espectros de los compuestos **41** - **44** y la señal correspondiente al carbono metínico del anillo isoxazólico que aparecía a δ 105,12ppm. Sin embargo, se observaba un desdoblamiento de la señal correspondiente al carbono metilénico proveniente del

dipolarófilo que mostraba dos señales a δ 34,98 y 39,98ppm. Las señales del hidrato de carbono también parecían desdoblarse indicando la presencia de dos compuestos muy similares estructuralmente, si bien en este caso no cabría la posibilidad de formación de diasterómeros. Los valores de las asignaciones realizadas se presentarán en la *Tabla 22*.

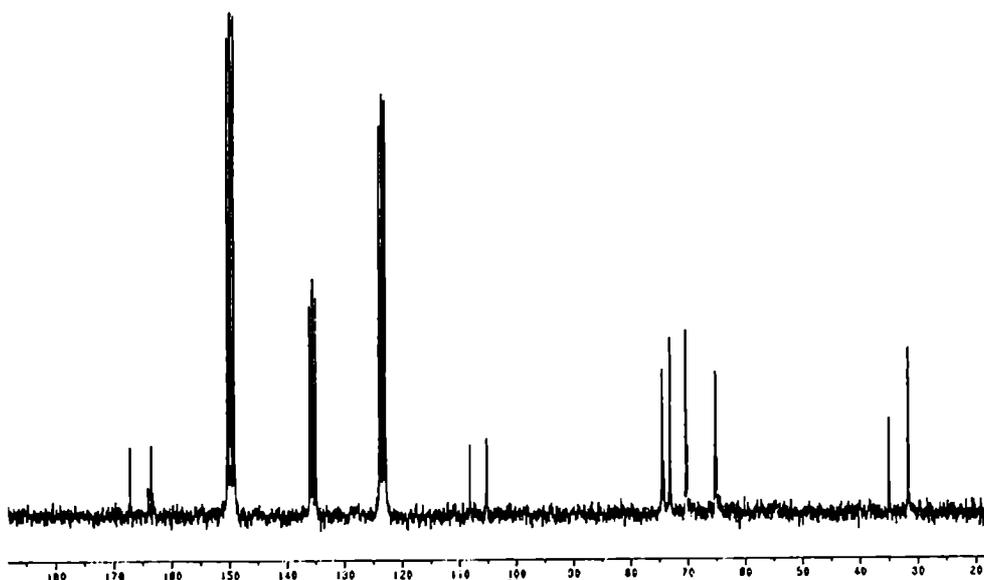


Figura 65

El espectro de masa del compuesto **45** fue claro al respecto (ver *Figura 66*). Se observaba la señal a m/z 295 (a.r. 6,9%) y su par debido a la presencia del isótopo pesado del bromo a m/z 297 (a.r. 7,8%) y también los fragmentos característicos de estos compuestos isoxazólicos concordantes con la fragmentación dada en el *Esquema 22*, con su par isotópico. Pero además, se observó un pico a m/z 251 (a.r. 17,8%) y una señal a m/z 253 (a.r. 6,2%) con una relación isotópica aproximada de 2,9:1. Su relación masa/carga estaba de acuerdo con el peso molecular que tendría un compuesto que resultara de tener cloro en la posición pseudobencílica. También se observaba fragmentaciones de este nuevo compuesto (el 3-(2'-desoxi-D-glucopentitol-1'-il)-5-clorometil-2-isoxazol (**46**) análogas a las del compuesto **45**. Los iones con sus abundancias relativas se presentarán en la *Tabla 23*.

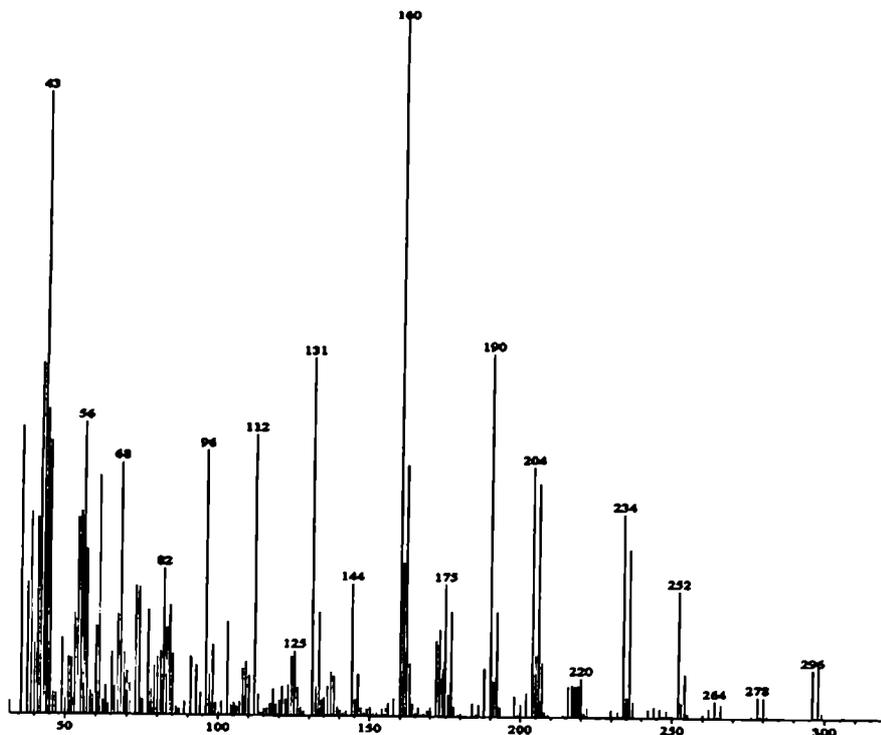


Figura 66

Los compuestos **45** y **46** se representan en la Figura 67.

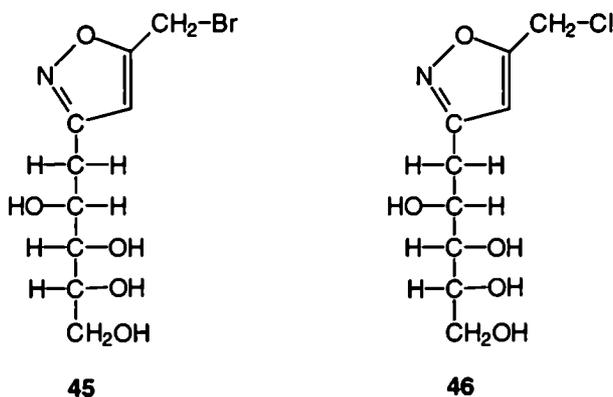


Figura 67

La formación del compuesto **46** en el mismo medio de reacción en que se genera el compuesto **45**, se debe fundamentalmente a que el halógeno, en este caso bromo, se encuentra en una posición pseudobencílica muy reactiva. La presencia de cloro, proveniente de la Cloramina-T, en el medio de reacción promueve una reacción de sustitución originando un equilibrio entre los dos compuestos halogenados (**45** y **46**).

De la misma manera, cuando se hizo reaccionar 2-desoxi-D-ribosa oxima y Cloramina-T en etanol/agua y en presencia de 3-bromo-1-propino se obtuvo una mezcla del 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-bromometil-2-isoxazol (**47**) y del 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-clorometil-2-isoxazol (**48**) (ver Figura 68).

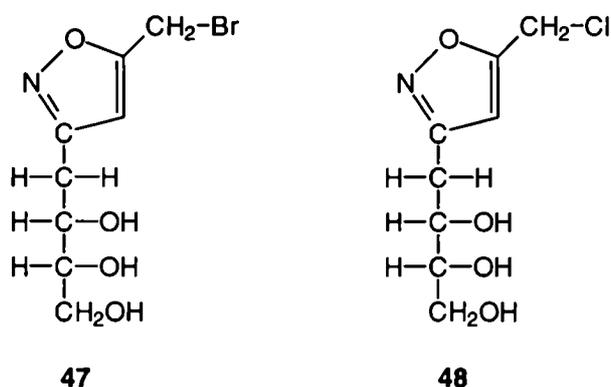


Figura 68

El espectro de RMN-¹H del de la reacción de D-ribosa oxima en presencia de Cloramina-T con 3-Bromo-1-propino muestra las mismas características que las del derivado de configuración *gluco*. Al igual que en el caso anterior, se observa sólo un singulete perteneciente al metileno halogenado en el caso que el espectro se realiza en piridina deuterada (Figura 69), mientras que, cuando el compuesto se disuelve en DMSO-d₆, la señal se presenta como dos singuletes en relación 1:2 (δ 4,79 y 4,91ppm respectivamente). En este último caso, pudo resolverse el espectro en su totalidad. La señal correspondiente al hidrógeno isoxazólico se observa como un único singulete a δ 6,50ppm. La asignación de las señales del hidrato de carbono del espectro realizado en dimetilsulfóxido deuterado se muestran en las Tablas 20 y 21.

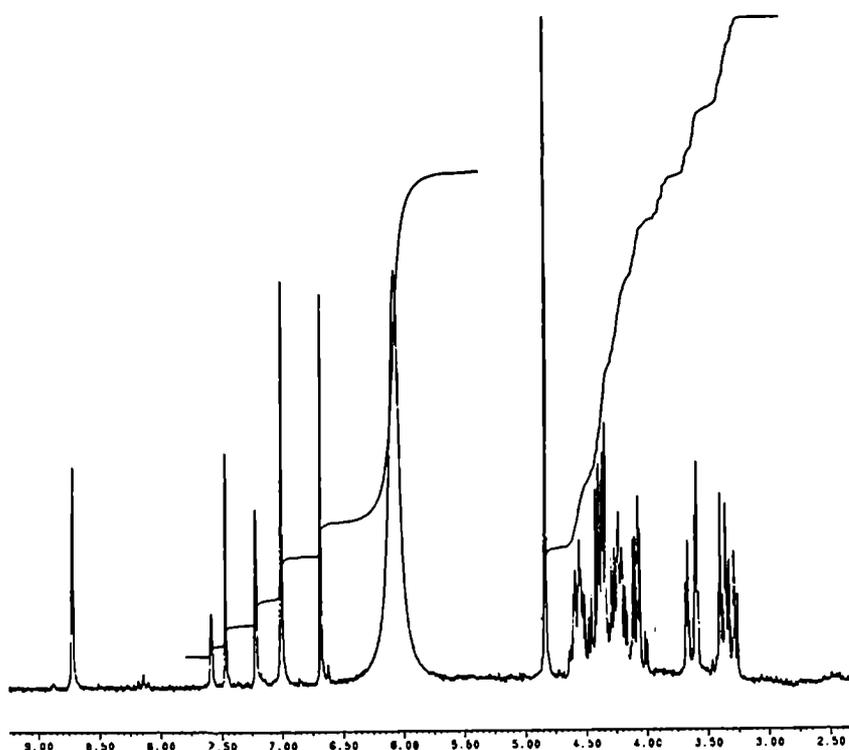


Figura 69

El espectro de RMN-¹³C de la mezcla de compuestos **47** y **48** (Figura 70) fue realizado en DMSO-d₆, debido a los problemas observados anteriormente con piridina deuterada, con el compuesto de cicloadición homólogo de configuración *D-gluco*. Al igual que para los compuestos **47** y **48** se observan dos señales para el carbono metilénico sustituido con el halógeno a δ 34,67 y 38,12ppm. El resto de las señales no difieren considerablemente de lo observado para otros compuestos obtenidos a partir de la 2-desoxi-D-ribosa oxima y su asignación se presenta en la *Tabla 22*.

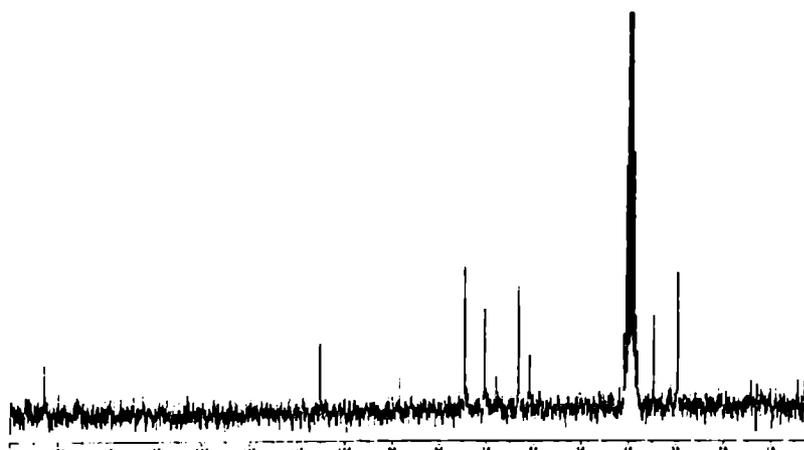


Figura 70

El espectro de masa muestra el ion molecular de ambos compuestos: m/z 265 y m/z 221 para el derivado bromado y clorado respectivamente, con sus abundancias isotópicas. Es de observar que, la abundancia relativa del ion m/z 221 (100%) se encuentra en una relación aproximada de 2:1 con respecto a la abundancia del ion m/z 265 (42,4%) que es la misma relación observada en el espectro de RMN-¹H tomando en cuenta la intensidad de los hidrógenos halometilénicos. A diferencia de los compuestos **45** y **46**, las fragmentaciones no son tan importantes, siendo altas las abundancia relativas de ambos iones moleculares. Los restantes fragmentos y su asignación se presentan en la *Tabla 23*.

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 45-48

Compuesto	H-1'a	H-1'b	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	H-4 ^a	Solvente	MHz
45 y 46	3,37	3,52	4,95	4,20	4,56	4,36	4,50	6,62	Py-d ₅	200
47	2,60	2,92	3,62	3,30	3,39	3,56		6,50	DMSO - d ₆	200
48	2,62	2,92	3,62	3,30	3,39	3,56		6,50	DMSO - d ₆	200

Tabla 20. Desplazamientos químicos (δ) de los protones de los compuestos 45-48.

Compuesto	J _{1'a,1'b}	J _{1'a,2'}	J _{1'b,2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}	J _{4',5'a}	J _{4',5'b}	J _{5'a,5'b}	Solvente
45 y 46	14,5	4,8	8,7	1,8	7,7	5,4	4,0	10,5	Py-d ₅
47 y 48	14,7	9,1	2,8		6,1	3,6	10,7		DMSO - d ₆

Tabla 21. Constantes de acoplamiento (Hz) de los protones de los compuestos **45-48**.

Compuesto	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-3	C-4	C-5	Solvente
45 y 46	31,64	70,26	73,08	74,43	65,13	163,49	105,12	167,12	Py-d ₅
47 y 48	29,63	70,42	74,64	63,29		162,79	105,12	172,81	DMSO-d ₆

Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ) de los carbonos de los compuestos **45-48**.
compuesto 45: grupo metileno: 34,98 ; **compuesto 46:** grupo metileno: 39,98;
compuesto 47: grupo metileno: 34,67 ; **compuesto 48:** grupo metileno: 38,12.

Iones	Compuesto (abundancia relativa)			
	45 (%)	46 (%)	47 (%)	48 (%)
M ⁺	295 / 297 (7 / 8)	251 / 253 (18 / 6)	265 / 267 (42 / 45)	221 / 223 (100 / 36)
A ₁	264 / 266 (2 / 2)	220 / 222 (6 / 2)	—	—
A ₂	234 / 236 (29 / 24)	190 / 192 (51 / 15)	234 / 236 (3 / 2)	190 / 192 (5 / 1)
A ₃	204 / 206 (35 / 33)	160 / 162 (100 / 35)	204 / 206 (27 / 14)	160 / 162 (37 / 13)
B ₁		61 (20)		—
B ₂		91 (8)		61 (20)
B ₃		121 (4)		91 (5)
C	216 / 218 (5 / 5)	172 / 174 (11 / 7)	216 / 218 (4 / 4)	172 / 174 (3 / 3)
D	188 / 190 (7 / 51)	144 / 146 (19 / 6)	188 / 190 (5 / 5)	144 / 146 (6 / 2)
E	175 / 177 (19 / 15)	131 / 133 (50 / 15)	175 / 177 (4 / 3)	131 / 133 (13 / 18)
F		82 (21)		82 (12)
G	121 / 123 (4 / 4)	77 / 79 (15 / 7)	121 / 123 (3 / 3)	77 / 79 (7 / 3)
H		55 (29)		55 (20)
I	161 / 163 (21 / 8)	117 / 119 (2 / 2)	161 / 163 (9 / 3)	117 / 119 (1 / 1)
K	—	49 / 51 (11 / 8)	—	49 / 51 (8 / 6)
L		202 (3)		172 (3)
E-X		96 (37)		96 (23)

Tabla 23. Relación masa/carga y abundancia relativa de los principales fragmentos obtenidos por impacto electrónico a 70eV de los compuestos **45 - 48**.

5.- Estudio de masa-masa de las 3-glicosil isoxazolinas 5-sustituídas

La gran cantidad de iones presentes en los espectros de masa por impacto electrónico de baja resolución de las isoxazolinas (**31 - 34** y **37 - 40**), nos condujo a realizar un estudio exhaustivo por espectrometría de masa que permitiera determinar la secuencia genética para las fragmentaciones de este tipo de compuestos.

Dado que los compuestos resultaron muy estables cuando fueron sometidos a estudios por bombardeo con átomos rápidos (FAB), observándose únicamente la presencia del pico cuasimolecular, debimos realizar un estudio por impacto electrónico. Además para determinar las masas exactas de los iones, se realizaron espectros de alta resolución (EMAR), así como espectros de disociación activada por colisión (CID) para determinar secuencias de iones padres (Q-parents) e iones hijos (Q-daughters)

Si bien en el análisis presentado anteriormente de los espectros de masa realizados a baja resolución pudimos apreciar:

- la presencia de los picos originados por la retro cicloadición 1,3-dipolar siendo en este tipo de fragmentación más abundantes los iones provenientes del dipolarófilo, en especial en aquellos casos donde el sustituyente corresponde a un resto aromático.
- degradación de la cadena de hidrato de carbono dando lugar a varios iones perfectamente identificados, presentes tanto en las isoxazolinas (**31 - 34** y **37 - 40**) como los correspondientes en los isoxazoles (**41** y **42**), como ya se indicó en los esquemas precedentes (*Esquema 21* y *Esquema 22*).

existían otros picos, donde nosotros presumíamos que el heterociclo dirigía la fragmentación, el estudio de esos iones nos conduciría a postular su formación, elucidar su estructura y proponer un camino de fragmentación para esta familia de compuestos.

Para ejemplificar se plantea el estudio sobre el compuesto **31**. Los iones que resultaban de alta abundancia y para los cuales no podíamos justificar su formación eran los siguientes:

- ion cuya relación m/z 144.
- ion cuya relación m/z 161, que nosotros postulábamos anteriormente a partir del ion molecular.
- ion cuya relación m/z 117.
- ion cuya relación m/z 91.

El estudio de los espectros de disociación activados por colisión permitieron saber que a partir del ion molecular (m/z 281) se generaba el ion de m/z 250 (A_1) por pérdida del radical $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$, por degradación de la cadena polihidroxilada, luego por pérdida de una molécula neutra de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ origina el ion de m/z 190 (A_3) que anteriormente lo postulábamos como proveniente del ion molecular por fragmentación de la cadena del hidrato de carbono.

Por otra parte sabíamos que la masa de A_3 , determinada por EMAR era de 190,0864 correspondiendo a una fórmula molecular de $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$. Su espectro de CID de iones hijos, indicaba que perdía 46 unidades de masa para generar el ion de m/z 144 (ion A_4) y pérdida de 29 unidades de masa para generar el ion de m/z 161 (A_6), hecho que fue confirmado por estudios genéticos de Q-parents de estos iones.

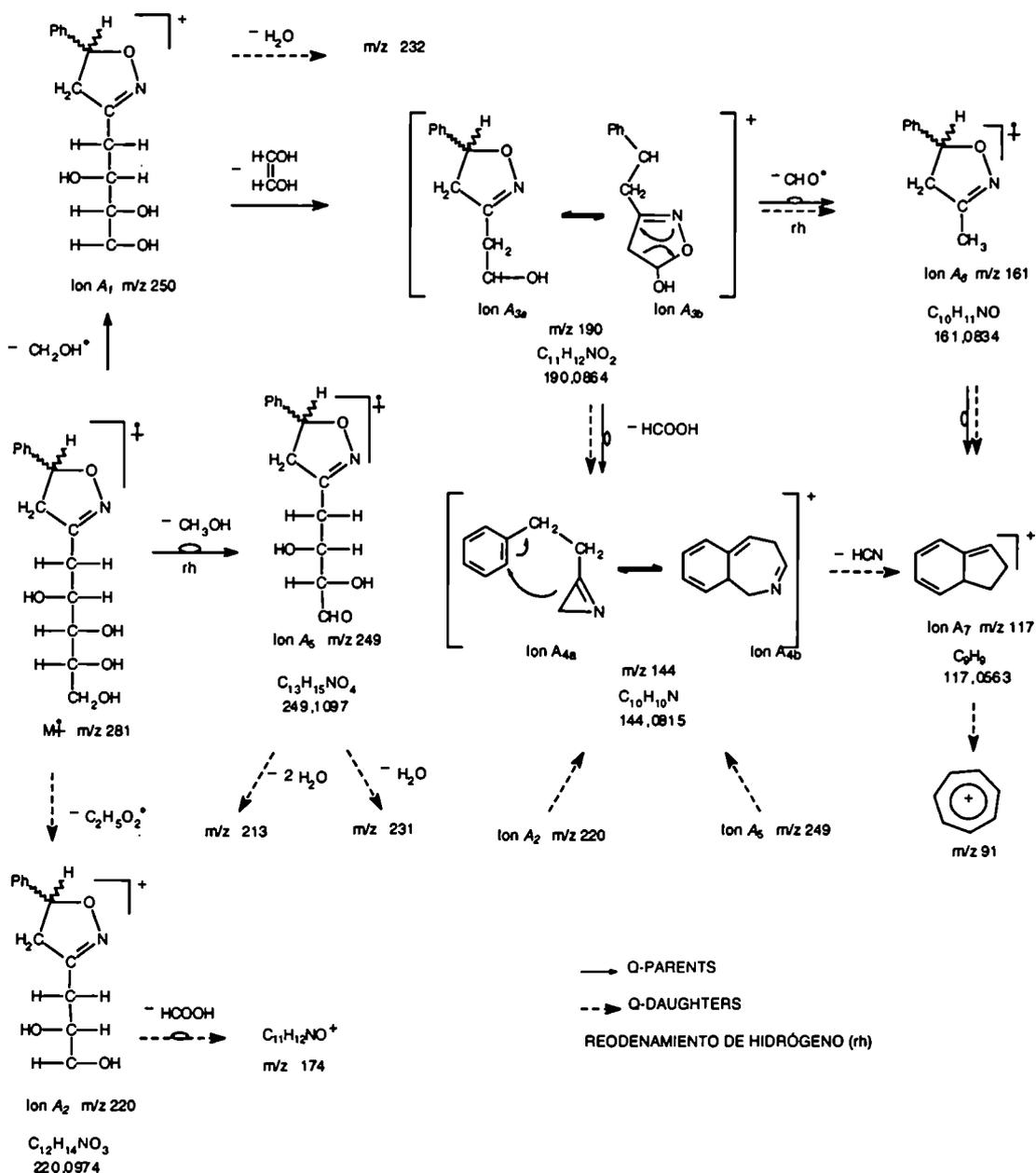
El espectro de alta resolución del ion A_4 indicaba una masa de m/z 144,0815 correspondiente a una fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}$. La conclusión resultante era que esas 46 unidades de masa correspondían a una pérdida de una molécula neutra cuya fórmula era $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$, para ser posible esta pérdida es necesario postular que el ion A_3 debe presentarse en un equilibrio tautomérico (A_{3a} , A_{3b}), cuya existencia puede ser justificada por la estabilización que presenta la formación del nuevo ion (posición bencílica) permitiendo deslocalizar la carga por la presencia del anillo aromático.

El espectro de alta resolución de A_6 mostraba una masa de 161,0834 que correspondía a una fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$, es decir una pérdida de un radical $\cdot\text{CHO}$ a partir de A_3 por un reordenamiento de cuatro centros.

Por lo tanto el equilibrio entre A_{3a} y A_{3b} es necesario para justificar la formación de los hijos, ion A_4 a partir de A_{3b} y del ion A_6 a partir de A_{3a} . En el *Esquema 23* se muestra dicha fragmentación.

El ion A_4 se presenta en un equilibrio ($A_{4a} \leftrightarrow A_{4b}$) donde A_{4a} proviene de la pérdida de ácido fórmico a partir de A_{3b} con formación de la aziridina resultante; en tanto que A_{4b} proviene de una interacción con el anillo aromático dando origen a dos ciclos fusionados.

Continuando con nuestro estudio genético pudimos comprobar que a partir del ion A_4 , se forma con pérdida de 27 unidades de masa el ion A_7 , cuya masa determinada por alta resolución es de 117,0704 que corresponde a una fórmula C_9H_9 , es decir una pérdida de una molécula neutra de ácido cianhídrico (HCN), generando un ion característico aromático. En este caso postulamos un reordenamiento que involucra el anillo aromático, equilibrio tautomérico, a partir del cual se pierde



Esquema 23

fácilmente la molécula HCN originando el ion A_7 , que a su vez por pérdida de 26 unidades de masa (C_2H_2) origina el ion tropilio (m/z 91); esta última pérdida fue verificada por Q-daughters (ver Esquema 23).

Además de poder justificar la estructura así como el planteo del mecanismo de formación de los iones mencionados anteriormente, se pudo justificar por Q-daughters la formación de los iones de m/z 220, 249 y 250 presentados en el Esquema 23, así como las pérdidas de agua a partir de ellos.

Si bien se ha ejemplificado para el compuesto 47, en todas las isoxazolinas estudiadas donde el sustituyente en la posición cinco es un resto aromático (fenilo,

1,3-tiazolilo y naftilo) independiente del largo de la cadena del hidrato de carbono cumplen con este tipo de fragmentación.

En la *Tabla 24* se presentan las abundancias de estos iones para cada una de los compuestos estudiados.

ion	M ⁺	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇
Compuesto	m/z (Int.%)							
31	281 (6)	250 (8)	220 (34)	190 (89)	144 (100)	249 (18)	161 (92)	117 (46)
32	277 (3)	246 (11)	216 (31)	186 (46)	140 (27)		157 (100)	113 (13)
33	302 (4)	271 (17)	241 (33)	211 (52)	165 (47)	270 (37)	182 (51)	138 (17)
34	331 (2)	300 (3)	270 (9)	240 (13)	194 (44)	299 (7)	211 (18)	167 (18)
37	251 (7)	250 (12)	220 (29)	190 (79)	144 (67)	219 (42)	161 (48)	117 (55)
38	247 (<1)	246(<1)	216 (<1)	186 (1)	140 (<1)		157 (2)	113 (2)
39	272 (4)	271 (2)	241 (21)	211 (49)	165 (29)	240 (31)	182 (23)	138 (15)
40	301 (12)	300 (5)	270 (12)	240 (31)	194 (42)	269 (17)	211 (22)	167 (15)
41	279 (6)	248 (5)	218 (26)	188 (69)	143 (2)		159 (53)	115 (5)
42	249 (25)	-	218 (15)	188 (94)	142 (<1)	-	159 (85)	115 (10)

Tabla 24: abundancias relativas observadas en los espectros de masa realizados por impacto electrónico de los iones correspondientes al Esquema 23.

Podemos destacar que para observar este tipo de reordenamientos en derivados isoxazolínicos el sustituyente en posición tres debe ser un resto aromático y el sustituyente en posición cinco debe tener una longitud adecuada para permitir dichos reordenamientos.

• Conclusion

Se lograron obtener los primeros derivados isoxazolínicos de hidratos de carbono libres sin pasos previos de protección y desprotección. En sólo dos etapas sintéticas se puede acceder a dichos compuestos con rendimientos moderados.

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar resultó ser, como en la mayoría de los casos informados, regioselectiva pero no estereoespecífica, aislando en cada caso la mezcla diateromérica.

En la mayoría de los casos se utilizó Cloramina-T como generador del dipolo y en medios acuosos. Sin embargo, la reacción sólo fue satisfactoria en los casos en

que el dipolarófilo es una olefina terminal sustituida con grupos atractores de electrones y no impedida estéricamente.

No se observó la formación de furoxanos como producto secundario. Sin embargo, se pudo aislar como subproducto en el caso de utilizar derivados de 2-desoxi-D-glucosa una hidroximolactona proveniente de una reacción de adición 1,3-dipolar. Se exploró entonces la posibilidad de utilizar Cloramina-T como reactivo para sintetizar este tipo de compuestos.

Finalmente se extendió el método para poder obtener los derivados aromáticos análogos. Se sintetizaron isoxazoles utilizando en este caso alquinos terminales como dipolarófilos.

• Referencias:

- 1.- C. Grundmann y R. Richter, *J. Org. Chem.*, **33**, 476 (1968).
- 2.- J. N. Kim y E. K. Ryu, *Synth. Commun.*, **20**, 1373 (1990).
- 3.- C. W. Rees y R. C. Storr, *J. Chem. Soc. (C)*, 1478 (1969).
- 4.- Murthy, A. R. V. y Rao, B. S., *Proc. Indian Acad. Sci.*, **35A**, 69 (1952).
- 5.- S. A. Lang y Y-C. Lin, *Comp. Het. Chem. II*, 1st. edn. 1996, **3**, 260.
- 6.- a) M. C. Aversa, G. Cum, G. Stagna d'Alcontres, y N. Ucella, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 222 (1972); b) J. A. McMillan, I. C. Paul, Y. M. Goo, K. L. Rinehart Jr., W. C. Krueger, y I. M. Pschigoda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 39 (1981); c) M. Rotem, S. Carmely, Y. Kashman, y Y. Loya, *Tetrahedron*, **39**, 667 (1983); d) Y. Gopichand y F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.*, 3921 (1979); e) D. G. Martin, D. J. Duchamp, y C. G. Chidester, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2549 (1973); f) D. G. Martin, C. G. Chidester, S. A. Mizsak, D. J. Duchamp, L. Baczynski, W. C. Kruger, R. J. Wnuk, y P. A. Meulman, *J. Antibiot.*, **28**, 91 (1975).
- 7.- A. Hassner y Y. M. Lokanatha Rai, *Synthesis*, 57 (1989).
- 8.- B. M. Aebischer, H. W. Hanssen y A. T. Vasella, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2139 (1982)
- 9.- D. Beer y A. Vasella, *Hev. Chim. Acta*, **68**, 2254 (1985)
- 10.- G. A. Levvy, . M. Snaith, *adv. Enzymol Relat. Areas Mol. Biol.*, **36**, 151 (1972)
- 11.- E. E. Bruchmann, *Chemiker-Zig.*, **102**, 387 (1978)
- 12.- M. Yokoyama, K. Sujino, M. Irie, N. Yamazaki, T. Hiyama, N. Yamada y H. Togo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2801 (1991).
- 13.- M. Yokoyama, N. Yamada y H. Togo, *Chem. Lett.*, 753 (1990).
- 14.- R. Grigg, M. Jordan y A. Tangthongkum, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 47 (1984).

- 15.- C. W. Rees y R. C. Storr, *J. Chem. Soc. (C)*, 1474 (1969).
- 16.-“The chemistry of heterocyclic compounds”, “Isoxazoles”, parte 1, P. Grünanger, P. Vita-Finzi, E. C. Taylor (Ed.), J. Wiley & Sons, 437 (1991).
- 17.- G. M. Buchan y A. B. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 2115 (1975).
- 18.- I. Yavari, S. Esfandiari, A. J. Mostashari y P. W. W. Hunter, *J. Org. Chem.*, **40**, 2880 (1975).

CAPÍTULO 4

Cicloadiciones 1,3-dipolares a partir de hidratos de carbono protegidos

- I.- Cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando óxidos de nitrilos como dipolarófilos.**

En el capítulo anterior se presentó la síntesis de isoxazolininas a partir de oximas (vía óxidos de nitrilos) derivadas de hidratos de carbono no protegidos y, en la mayoría de los casos, se obtuvo una mezcla diastereoisomérica, sin observar preferencia alguna en la formación del nuevo centro quiral. Aunque el precursor del óxido de nitrilo es quiral en ningún caso actuó como inductor de quiralidad.

Para salvar dicha dificultad se diagramó en un esquema sintético diferente, apelando a grupos protectores, pero evitando igualmente una excesiva cantidad de pasos de síntesis.

En literatura había antecedentes de cicloadiciones sobre estructuras hidrocarbonadas cíclicas, aunque sólo un caso presentaba grupos hidroxilos libres, y en dicho caso, el azúcar actuaba como dipolarófilo.

Tronchet ha realizado un extenso número de trabajos sobre este tema; en ellos se presenta un exhaustivo estudio sobre oximas, metil-oximas y cloroximas de diferentes azúcares protegidos¹ divididos en cuatro series a saber:

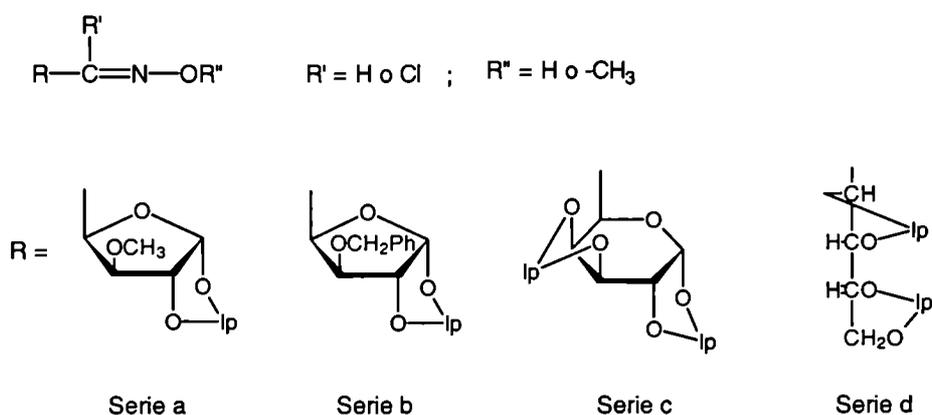


Figura 71

En todos los casos, Tronchet obtiene los óxidos de nitrilo derivados de los azúcares presentados en la *Figura 71*, a partir de las cloroximas correspondientes por tratamiento de las mismas, en exceso del dipolarófilo, con trietilamina. Los azúcares de las series a-d fueron sometidos a cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando fenilacetileno como dipolarófilo para obtener los correspondientes isoxazoles². La

cloroxima derivada de la serie b, se hizo reaccionar, además, con propionato de metilo para obtener el 5-carbometoxi-isoxazol; mientras que el tratamiento con estireno derivó en la obtención de las respectivas 5-fenil-isoxazolininas². Al igual que los resultados obtenidos por nosotros para las isoxazolininas derivadas de 2-desoxi-azúcares, Tronchet y col.¹ informan la presencia de ambos isómeros que pudieron ser separados por cristalización fraccionada.

Más antecedentes bibliográficos se encuentran cuando el hidrato de carbono es utilizado como dipolarófilo. El grupo de De Amici³ realizó un estudio sistemático de la relación isomérica existente con respecto al grupo protector utilizado sobre el hidroxilo de C-3 de la 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa, llegando a obtener una relación diastereoisomérica de 96:4 aproximadamente en los casos en que el grupo protector (x) (ver Figura 72) fuese -OCH₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-2,6-Cl₂-C₆H₃ o -OSO₂CH₃ y el dipolo óxido de mesitonitrilo. Otros grupos protectores utilizados fueron -OCOCH₃ y -OCONH₂, el grupo hidroxilo libre y el 3-desoxi. La relación diastereoisomérica obtenida fue comparada con la calculada teóricamente por medio de modelado molecular, proponiendo diferentes estados de transición, utilizando MM2. Los autores consideran de importancia los efectos estereoelectrónicos que no son tenidos en cuenta en los cálculos computacionales para justificar la diferencia observada entre la relación diastereoisomérica teórica y experimental encontradas.

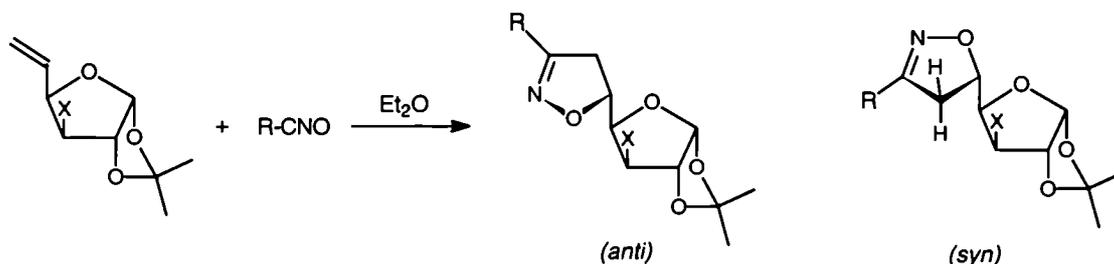


Figura 72

Por otra parte, más recientemente el grupo de Paton⁴ utiliza también azúcares protegidos como dipolarófilos y óxidos de benzonitrilo y etoxicarbonilformonitrilo como dienos. En el caso de utilizar el 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- α -D-ribo-hex-5-enofuranosa, la relación enantiomérica fue aproximadamente 1:1 mientras que en el caso de utilizar 3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa la relación enantiomérica mejora notablemente siendo ahora de aproximadamente 9:1.

Simultáneamente, Fišera⁵ describe la síntesis de isoxazolininas derivadas del 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-hex-5-enofuranosa. Si bien, en todos los casos el producto mayoritario resulta ser el *anti*-cicloadducto, siempre se obtenían pequeñas proporciones del *syn*-cicloadducto (ver Figura 72). No obstante la diastereoselectividad observada fue alta y virtualmente independiente de la naturaleza del óxido de nitrilo

usado. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Houk y colaboradores⁶, quien observó que la relación *anti* / *syn* en cicloadiciones de óxidos de nitrilos a alquenos que posean un centro quiral en posición alílica varía poco con cambios estéricos o electrónicos sobre el óxido de nitrilo empleado.

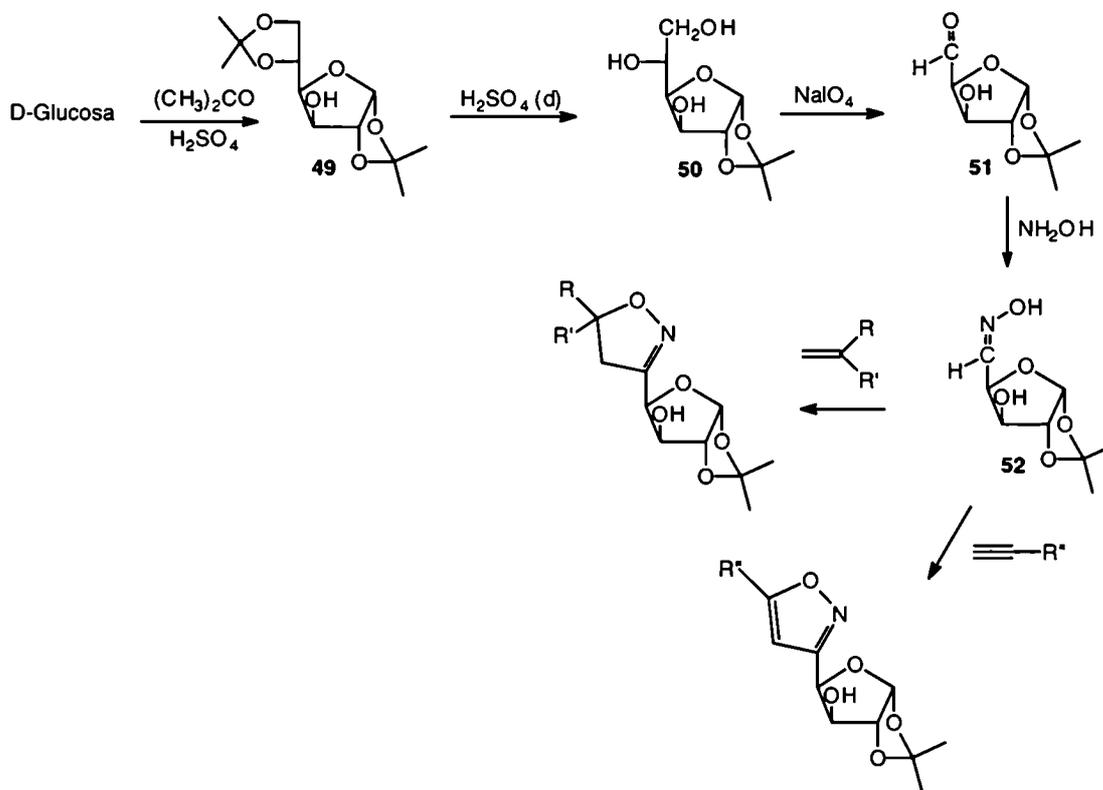
- **Resultados y discusión**

1.- Síntesis de heterocíclon isoxazolínico partiendo de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilopentadialdo-1,4-furanosa oxima.

En base a los datos bibliográficos reseñados, se propuso un esquema sintético donde el precursor era similar a los anteriormente mencionados, pero actuando, ahora, como dipolo. Este cambio nos permitiría no sólo una mayor facilidad de elección del grupo R en la posición 5 de la isoxazolina (ver *Esquema 20, Cap. 3*) sino también, partiendo de un mismo compuesto, poder acceder a la síntesis de heterocíclon aromáticos asociados a nuestro hidrato de carbono de partida. Las diferencias con las síntesis informadas hasta el momento son: a) la utilización de Cloramina-T como método de obtención de óxidos de nitrilos, no debiendo pasar por la síntesis previa de cloroximas y b) que la inducción quiral que se encontraría ahora en el dipolo en lugar del dipolarófilo. El esquema sintético diseñado se muestra en la *Esquema 24*.

El primer paso sintético es la obtención de la 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa^{7a} (49) y posterior desprotección para obtener la 1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa^{7b} (50). La oxidación de este último compuesto con periodato de sodio da el 1,2-O-isopropilidén- α -D-pentadialdo-1,4-xilofuranosa (51) que se obtiene como un dímero cíclico cristalino con una estructura de acetal-hemiacetal. El espectro de RMN-¹³C del compuesto dialdehídico sintetizado, confirma la formación del compuesto dimérico observándose diez diferentes carbonos pertenecientes al hidrato de carbono denotando las estructuras acetálicas y hemiacetálicas.

El posterior tratamiento del dialdo compuesto con hidroxilamina en medio etanólico da la oxima (52) como mezcla de los dos isómeros posibles: *syn* y *anti*. Si bien por cromatografía en capa delgada ambos presentan diferente relación de frentes, no fue posible obtener los isómeros puros. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C muestran claramente la presencia de ambos isómeros.



Esquema 24

Sin embargo, la oxima que serviría como compuesto de partida para nuestra síntesis presentaba dos inconvenientes: no era fácil obtenerla como sólido, pues requería varios lavados y evaporación del solvente a temperaturas levemente superiores a la ambiente y además, se descomponía rápidamente con el tiempo y la temperatura. Es por ello que en la mayoría de los casos se determinó que la reacción final se realizase sin previa purificación del compuesto que por otra parte se obtenía en forma casi cuantitativa a partir del dialdehído.

Por otro lado y, como ya se puntualizó en síntesis previas, es fundamental que la reacción se realice en fase homogénea para garantizar no sólo el éxito de la misma sino también un buen rendimiento. Si bien el dipolo de partida era el mismo en todos los casos los diporarófilos a probar eran de naturaleza diversa.

Esto significaba que era de suma importancia la elección del medio de reacción que en la mayoría de los casos resultó ser diferente. Por otro lado, y como ya se discutió en la introducción, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es independiente del solvente utilizado y por lo tanto no varía significativamente con la polaridad del mismo.

En todos los casos el agregado de reactivo se realizó a baja temperatura y se permitió que la reacción llegue a temperatura ambiente. Sólo en los casos en los cuales no se lograba la desaparición del reactivo en defecto, la reacción se calentó hasta 60°C.

Todos los compuestos obtenidos fueron purificados y aislados obteniéndose en todos los casos una mezcla casi equimolecular de isómeros, hecho que ratificaba que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar era regioselectiva pero no estereoselectiva. Dichos isómeros podían también ser observados por medio de c.c.d., sin embargo en ningún caso pudieron separarse por columna cromatográfica.

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados espectroscópicamente, y la caracterización física se detallan en la parte experimental. Discutamos ahora las características espectrales de los compuestos obtenidos.

En literatura se encontraba ya descrita la síntesis de los compuestos **49**, **50** y **51**; sin embargo, los datos espectroscópicos que se reportaban eran escasos y, en muchos casos, las señales no eran adjudicadas. Un estudio de rayos X⁸ informado recientemente para la 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa (**51**), confirma la estructura dimérica que presenta dicho compuesto (ver *Figura 73*). No obstante, no se hallaron datos de RMN-¹³C del mismo.

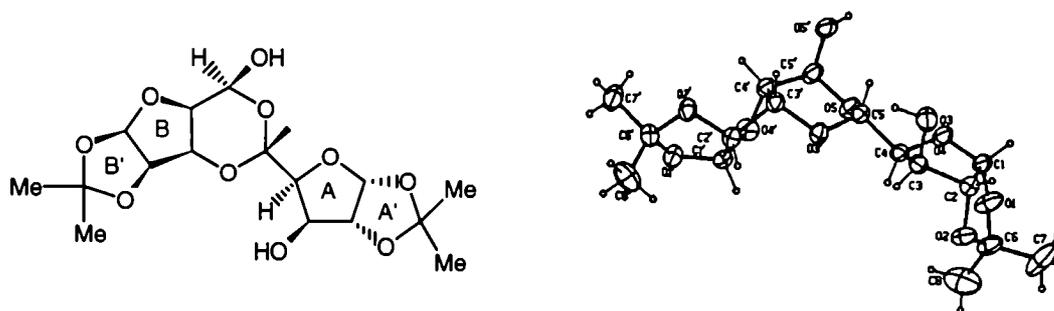


Figura 73

El compuesto **52**, no descrito en literatura, presentaba la complicación adicional de la isomería *syn* y *anti* del grupo funcional oxima, al igual que lo observado en el caso de los derivados no protegidos. Su espectro de RMN-¹H sólo pudo ser resuelto totalmente cuando se realizó a 500MHz (ver *Figura 74*). En este caso se observaban claramente y en forma individual las señales correspondientes a cada uno de los isómeros geométricos. Los datos y la asignación de los protones de ambas oximas se presentan en la *Tabla 25*. El espectro de RMN-¹³C (*Figura 75*) confirma lo visto para el espectro protónico de dicho compuesto, es decir, la presencia de la oxima *syn* y *anti*. Los datos y la asignación de los diferentes carbonos se muestran en la *Tabla 26*.

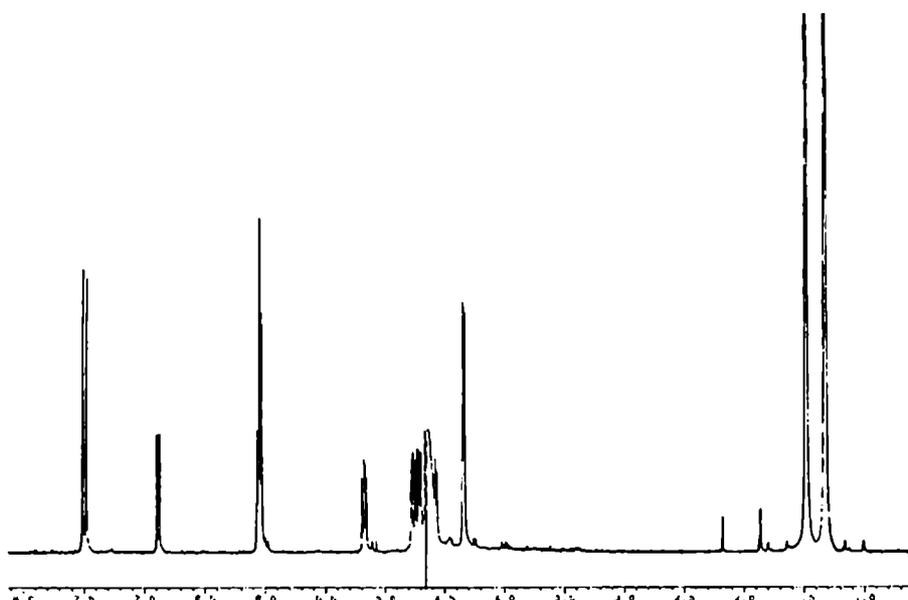


Figura 74

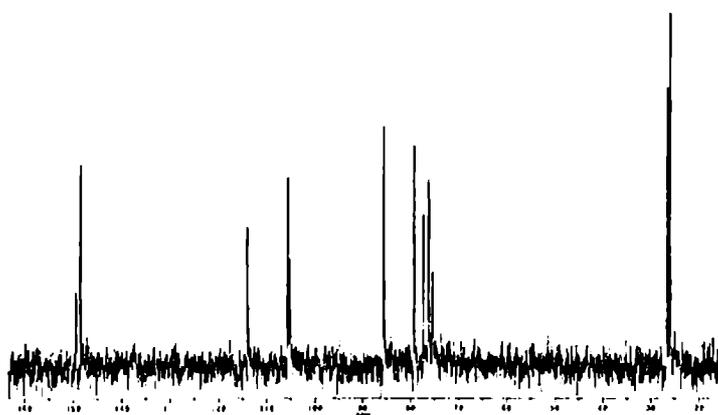


Figura 75

Oxima	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	CH ₃
Syn	6,03 d	4,70 d	4,57 d	4,75 dd	7,49 d	1,48 - 1,32 s
	<i>J</i> _{1,2} 3,5	<i>J</i> _{2,3} ~0	<i>J</i> _{3,4} 2,9	<i>J</i> _{4,5} 6,0		
Anti	6,05 d	4,72 d	4,33 d	5,17 dd	6,88 d	1,48 - 1,32 s
	<i>J</i> _{1,2} 3,4	<i>J</i> _{2,3} ~0	<i>J</i> _{3,4} 2,9	<i>J</i> _{4,5} 4,0		

Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ) de los protones del compuesto 52 (syn y anti). El espectro de RMN-¹H fue realizado a 500MHz en D₂O.

Oxima	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C(Me) ₂	CH ₃
Syn	105,5	85,4	76,1	79,1	148,4	113,8	26,5 -26,0
Anti	105,1	85,4	75,2	77,2	149,3	113,7	26,5 -26,0

Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ) de los carbonos del compuesto 52 (syn y anti). El espectro de RMN-¹³C fue realizado a 125MHz en D₂O.

El espectro de masa de la oxima **52** mostró el ion molecular a m/z 203 particularmente abundante para este tipo de estructuras (Ar%, 12,7) y una secuencia de fragmentación característica de isopropilidén derivados: pérdida del radical metilo (m/z 188; Ar%, 47,5) y posterior pérdida de moléculas neutras tales como: agua (m/z 170; Ar%, 5,2), acetona (m/z 146; Ar%, 15,6) ó ácido acético (m/z 128; Ar%, 26,0). Se observan además los siguientes iones: m/z 102 (Ar%, 3,3, $M^+ - C_5H_8O_2 - H$); m/z 100 (Ar%, 22,2, $C_5H_8O_2^+$); m/z 86 (Ar%, 25,5; $C_3H_4NO_2^+$) y m/z 70 (Ar%, 35,4, $C_2H_4NO^+$); siendo el pico base el ion m/z 59 ($M^+ - C_5H_8O_2 - CNOH - H$).

La reacción de la oxima recientemente descrita (**52**) con diferentes dipolarófilos a saber: estireno, 2-vinilnaftaleno, *n*-butilvinil eter, α -metilestireno y 4-metil-5-viniltiazol, dio origen a una serie de compuestos isoxazolínicos que se muestran en la *Figura 76*. Como dijimos anteriormente, todas las isoxazolininas se obtuvieron como una mezcla aproximadamente equimolecular de isómeros, por lo tanto, sus espectros muestran por lo general el doble de señales que las esperadas. Los compuestos sintetizados son los siguientes:

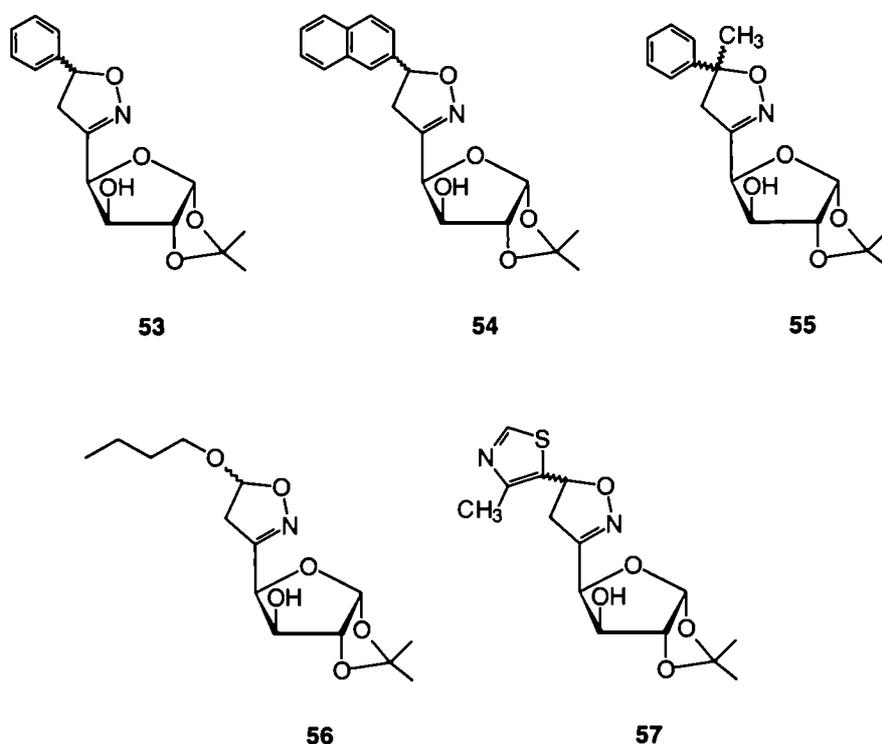


Figura 76

El primer compuesto analizado fue el derivado obtenido al hacer reaccionar la oxima **52** con estireno dando el compuesto **53** que, luego de ser purificado por columna cromatográfica, presentó el siguiente espectro de RMN- 1H (*Figura 77*):

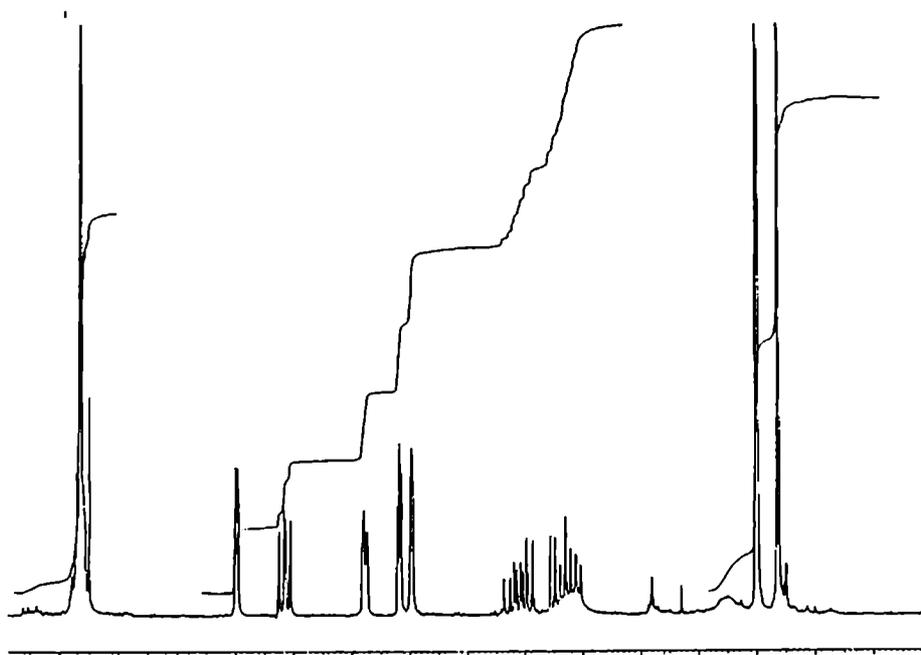
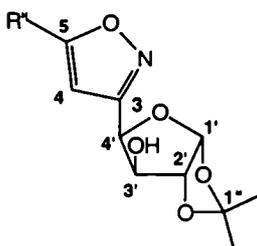


Figura 77

Como se puede observar todas las señales, salvo aquellas que no se resuelven como el caso de la señal a 4,5ppm, se encuentran duplicadas. Las señales correspondientes al nuevo heterociclo sintetizado no presentaban dificultad alguna; dos doble dobles a campos altos correspondían a los hidrógenos metilénicos del nuevo anillo, mientras que el hidrógeno metínico se observaba a campos más bajos (δ 5,59) como doble doblete también pero no duplicado. Si bien el espectro en general no era complejo, no fueron fácilmente medibles las constantes de acoplamiento (J) y teniendo en cuenta además que, dicha constante entre los H-2' y H-3' es de cero aproximadamente, se realizó un espectro 2D-homonuclear para adjudicar correctamente las señales del resto hidrocarbonado (ver Figura 78).



Se puede observar claramente las correlaciones de los hidrógenos vecinales, salvo la correspondiente a la del H-3' y la del H-2' por lo mencionado anteriormente para dichos hidrógenos. Los desplazamientos químicos así como las constantes de acoplamientos medidas para los protones del compuesto **53** se presentan en las Tablas 27 y 28, respectivamente.

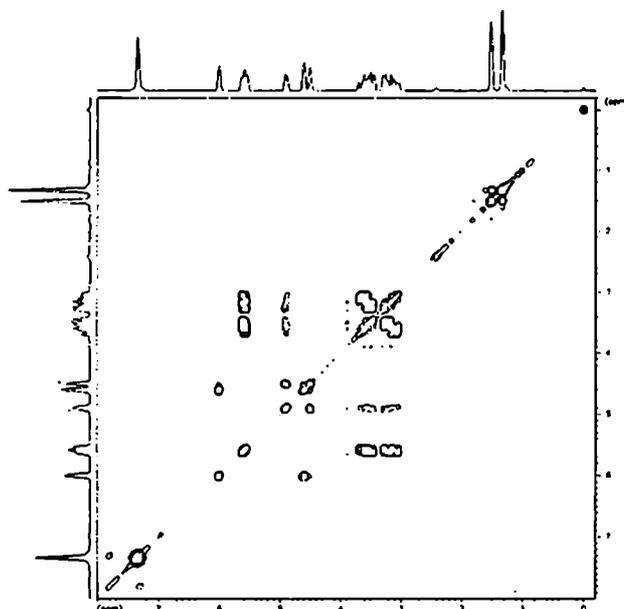


Figura 78

Al igual que en el espectro de RMN-¹H, el espectro de RMN-¹³C (Figura 79) presenta algunas señales duplicadas debido a la presencia de los dos diastereómeros, sobre todo aquellas más próximas al centro quiral generado en la cicloadición.

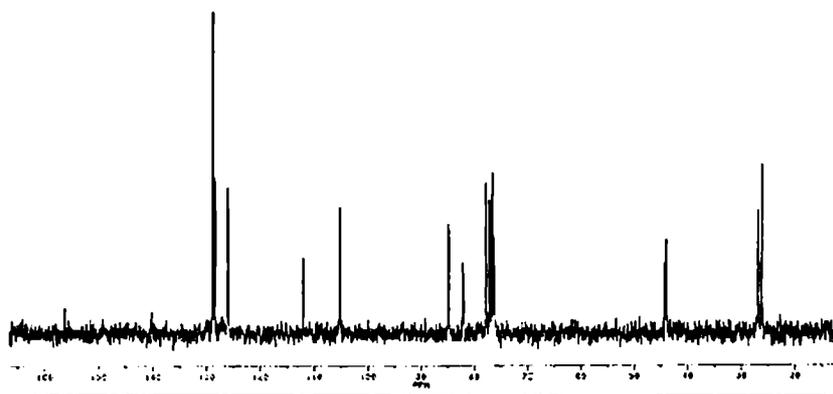


Figura 79

Para la asignación correcta de las señales se realizó un espectro 2D-heteronuclear (Figura 80), dado que ya había sido adjudicado con claridad el espectro de RMN-¹H. Los desplazamientos químicos de todos los carbonos y su adjudicación se detallan en la Tabla 29.

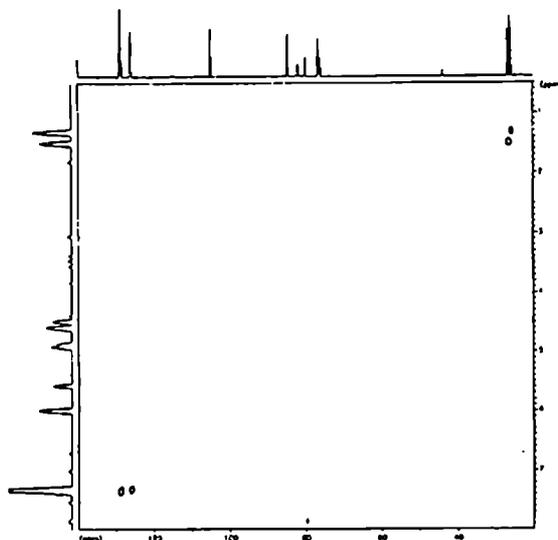


Figura 80

El tratamiento de la oxima **52** con 2-vinilnaftaleno da el compuesto **54** que, al igual que el compuesto **53**, presenta sus señales duplicadas. Sin embargo, aunque el espectro no difiere sustancialmente, el cambio de solvente debido a la insolubilidad en cloroformo deuterado (el espectro se realizó en DMSO- d_6) mostró una mejor resolución para aquellas señales más cercanas al centro quiral (ver *Figura 81*). Así, por ejemplo, se pudo observar claramente el doblete del H-5 de cada uno de los isómeros desplazado hacia campos algo más bajos comparado con el derivado del estireno. También mostraron una mejor resolución las señales correspondientes a los H-3' e H-2' no así el H-4' que aparecía como un único doblete para los dos isómeros. Tanto la adjudicación de cada protón como las constantes de acoplamiento de los hidrógenos del compuesto **54** se presentan en las *Tablas 27* y *28* respectivamente.

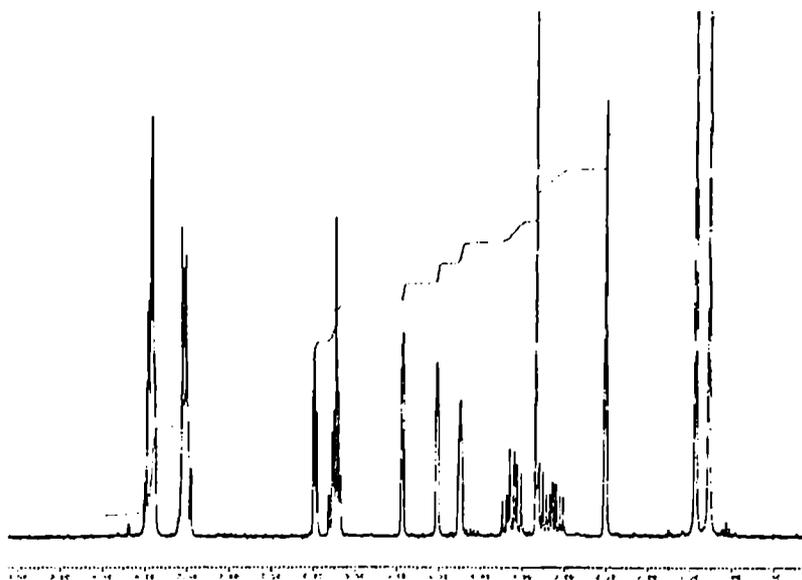
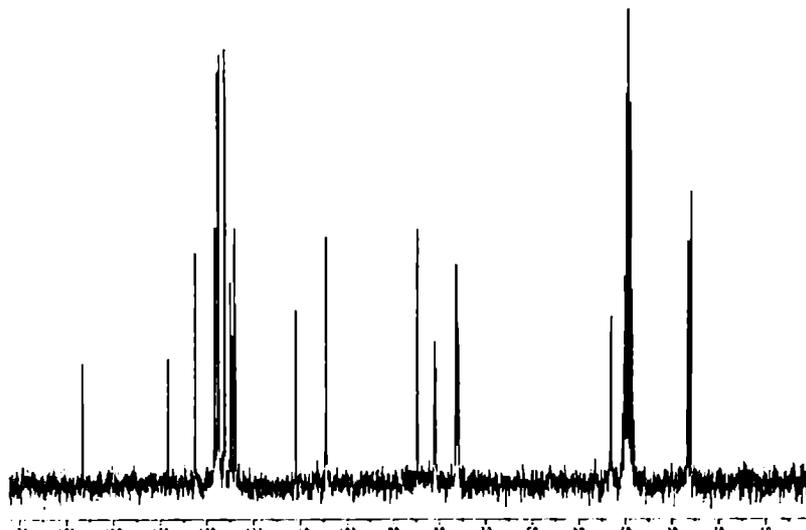
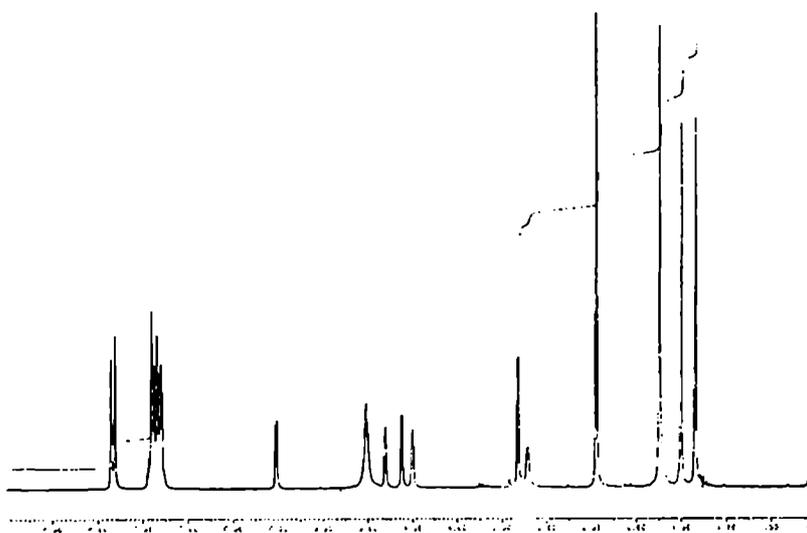


Figura 81

El espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **54** (*Figura 82*) denota también la presencia de ambos isómeros y fue adjudicado en base a lo observado para el compuesto **53**. Las señales duplicadas son aquellas próximas al centro quiral generado durante la cicloadición; así se observan dos señales para el C-5, C-4, C-3, C-4' y C-3'. Los desplazamientos químicos de todos los carbonos y su adjudicación se detallan en la *Tabla 29*.

*Figura 82*

El tratamiento de la 1,2-O-isopropilidén- α -D-pentodialdo-1,4-xilofuranosaoxima (**52**) con Cloramina-T en presencia de α -metilestireno rinde el compuesto **55**. En el espectro de RMN- ^1H (*Figura 83*) que resultó fácilmente adjudicable, se observa claramente la desaparición de la señal del H-5 que normalmente aparecía entre δ 5,5-5,8ppm en los restantes compuestos sintetizados.

*Figura 83*

El H-4 se observa ahora como una señal apenas partida (aunque no como un singulete), probablemente debido a acoplamiento a mayores enlaces. Ninguna de las señales se observan en este caso duplicadas aunque el centro quiral se genera igualmente en la molécula. La asignación de las señales así como sus constantes de acoplamiento se presentan en las *Tablas 27 y 28* respectivamente.

El espectro de RMN- ^{13}C de **55** (*Figura 84*) tampoco muestra señales duplicadas haciendo suponer que sólo se obtuvo uno de los dos isómeros posibles. A campos altos, se observa la señal correspondiente al metilo del α -metilestireno mientras que el resto de las señales concuerdan con las observadas para el derivado del estireno; sólo se desplazan hacia campos más bajos las señales correspondientes al C-4 y C-5. Los datos de RMN- ^{13}C se informan en la *Tabla 29*.

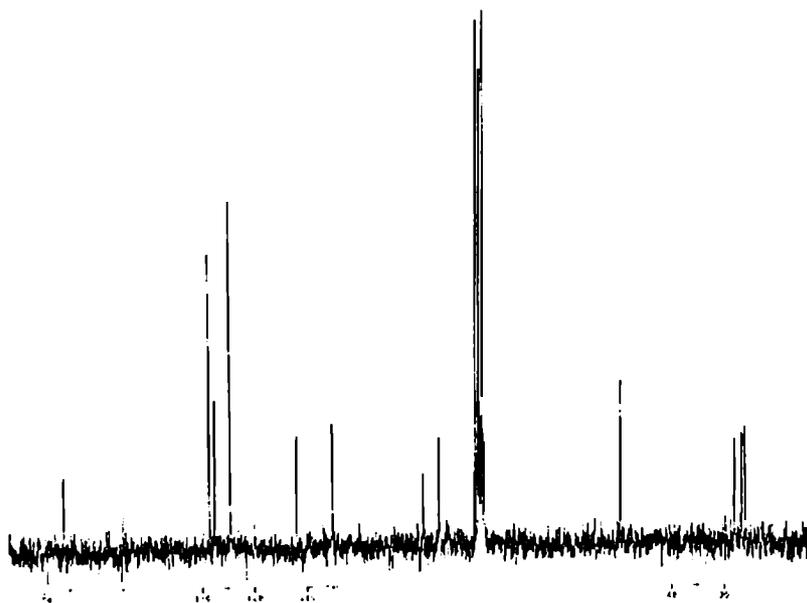


Figura 84

El compuesto **56** obtenido al hacer reaccionar la oxima derivada del hidrato de carbono protegido con *n*-butilviniléter muestra en su espectro de RMN- ^1H (*Figura 85*), como en la mayoría de los derivados anteriormente descritos, la duplicación de las señales. Además de los hidrógenos del hidrato de carbono se observa la señal correspondiente al metilo terminal de la cadena alquílica como un triplete a campos altos, mientras que a campos bajos (entre 3,4-3,9ppm) se observan dos señales, ambas dobles tripletes, correspondientes al metileno vecino al oxígeno en la cadena alquílica, que muestra su cercanía al centro quiral. El resto de los hidrógenos metilénicos junto con los metilos del grupo isopropilidén aparecen entre 1,25 y 1,75ppm. La asignación y las constantes de acoplamiento de cada uno de los hidrógenos se muestran en las *Tablas 27 y 28*.

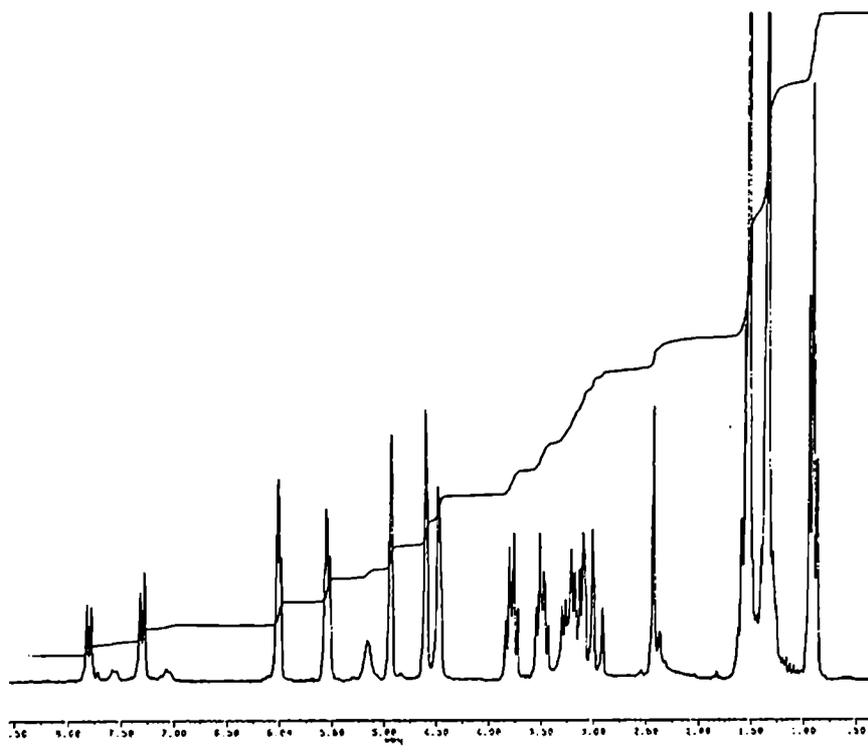


Figura 85

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 86) del compuesto **56** muestra tres nuevas señales a campos altos que difieren de lo observado para los derivados **53**, **54** y **55**; la señal a 14,1ppm que corresponde al metilo de la cadena alquílica y dos señales a 19,5 y 31,8ppm de los metilenos no unidos a heteroátomos de la cadena butílica. Así mismo se observa entre 68,5 y 68,6ppm las señales correspondientes al metileno restante de la misma cadena. Es de notar, un desplazamiento importante hacia campos más bajos (103,0-103,1ppm) del hidrógeno de C-5, debido a su vecindad en el presente compuesto con un heteroátomo (oxígeno). La asignación completa de los carbonos del compuesto **56** se presentan en la *Tabla 29*.

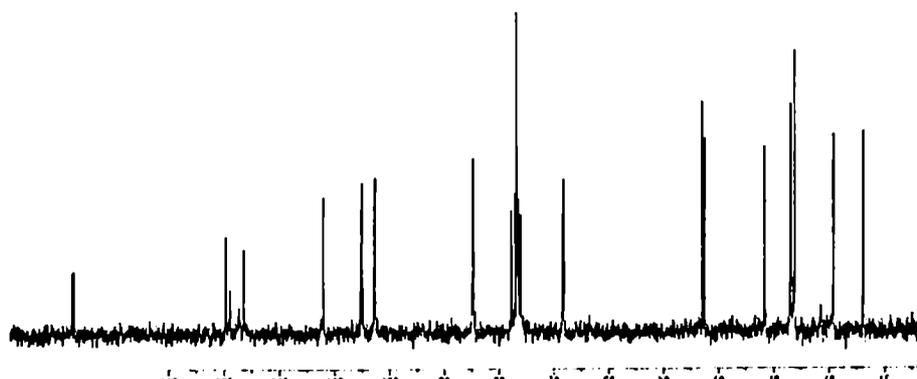
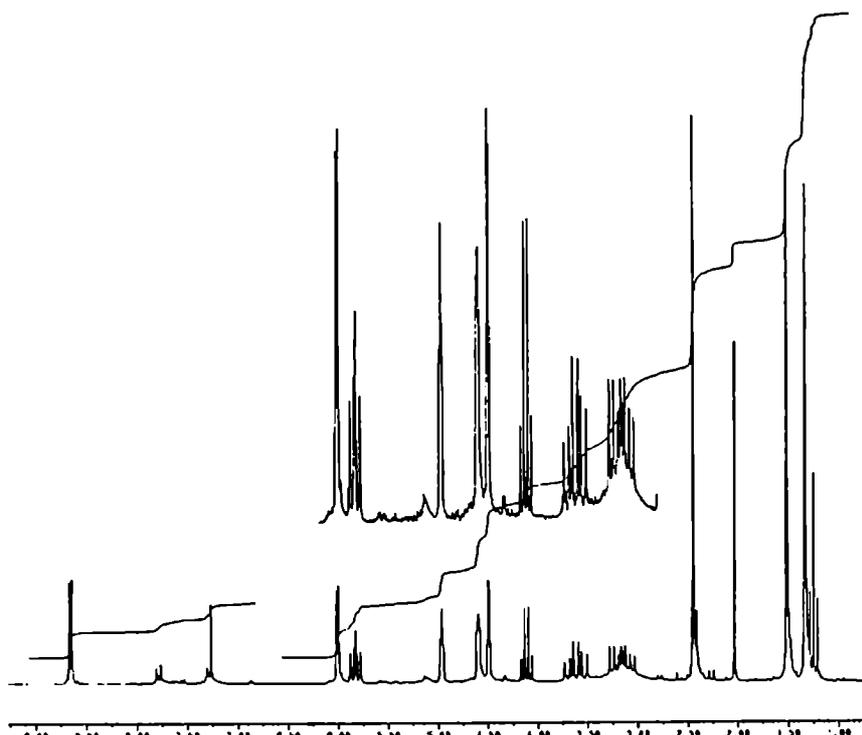


Figura 86

El compuesto **57**, que se obtuvo al hacer reaccionar la oxima derivada del hidrato de carbono con 5-metil-4-viniltiazol, presenta el espectro de RMN- ^1H que se

muestra en la *Figura 87*, donde las señales se encuentran duplicadas debido a la formación de los dos diastereómeros, como en la mayoría de los derivados anteriores. Los desplazamientos químicos de los hidrógenos del hidrato de carbono como los del ciclo isoxazólico formado no difieren en demasía de los derivados ya descritos y la adjudicación de los desplazamientos de los protones y los datos de constantes de acoplamiento se muestran en las *Tablas 27 y 28*. Además de las típicas señales de los heterociclos anteriormente mencionados, se observa la señal correspondiente al metilo a δ 2,45ppm y la señal correspondiente al anillo tilazólico a δ 8,68 y 8,65ppm.

*Figura 87*

Sin embargo el espectro de RMN- ^{13}C (*Figura 88*) muestra corrimientos bastante importantes con respecto a los observados para los derivados anteriores. Así, el C-5 se desplaza 5ppm a campos más altos debido a la proximidad del azufre ubicándose a la altura en que normalmente se encontraban los C-3' y C-4' de la cadena hidrocarbonada. De modo tal que para su asignación correcta debió realizarse un espectro 2D-heteronuclear (*Figura 89*). De esta forma se pudo adjudicar en forma completa las señales del espectro de RMN- ^{13}C , las que se muestran en la *Tabla 29*.

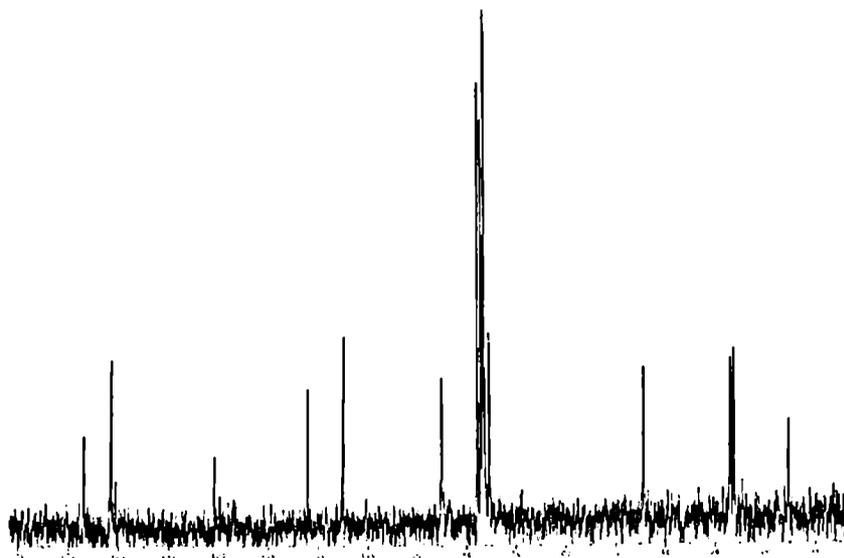


Figura 88

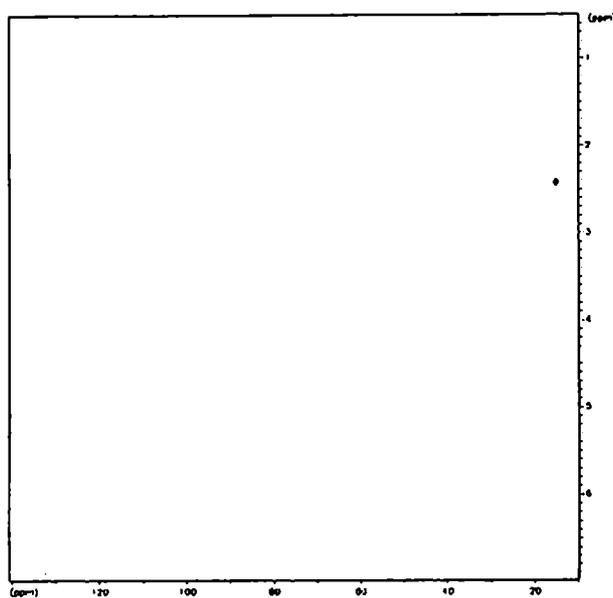
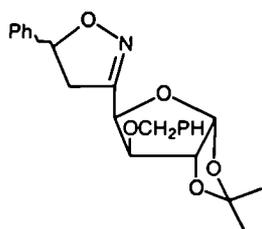


Figura 89

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 53-57

En literatura se pueden encontrar datos sobre la adjudicación de espectros de RMN-¹H de los compuestos relacionados sintetizados por De Amici³, Paton⁴, Fišera⁵ y en especial por Tronchet² aunque éste último sólo reporta un derivado. Los datos informados por Tronchet para el compuesto **58**, se muestran en las *Tablas 27 y 28*.



58

Los valores informados por Tronchet son muy similares a los observados para nuestros derivados y sólo difieren en los desplazamientos químicos del H-3' (donde se produce la perturbación) y en el H-4' vecino a la modificación entre ambos tipos de moléculas.

COMPUESTO								
(Solvente)	H - 5	H - 4a	H - 4b	H - 1'	H - 2'	H - 3'	H - 4'	H - Me
53 (Cl ₃ CD)	5,59	3,23	3,51	6,00	4,60	4,50	4,91	
		3,10	3,62	6,01			4,88	
54 (DMSO)	5,76	3,23	3,58	5,99	4,52	4,25	4,94	1,44 - 1,28
	5,71	3,07	3,67	5,97		4,24		
55 (Cl ₃ CD)		3,29		5,99	4,60	4,47	4,78	1,48 - 1,32
56 (Cl ₃ CD)	5,53	2,96	3,23	6,01	4,59	4,47	4,93	1,50 - 1,33
	5,54			5,99				
57 (Cl ₃ CD)	5,83	3,22	3,58	6,01	4,60	4,49	4,97	1,51 - 1,33
		3,10	3,66		4,59		4,96	
58	5,55	3,16	3,54	6,00	4,64	4,18	5,21	
	5,45	3,17	3,36	5,93	4,62	4,14	5,14	

Tabla 27. Desplazamientos químicos de los hidrógenos correspondientes a los compuestos **53** - **57**.

COMPUESTO						
(Solvente)	J _{5,4a}	J _{5,4b}	J _{4a,4b}	J _{1',2'}	J _{2',3'}	J _{3',4'}
53 (Cl ₃ CD)	8,6	10,9	17,7	3,6	2,4	2,6
54 (DMSO)	8,4	11,0	17,6	3,5	1,2	2,5
55 (Cl ₃ CD)				3,6	0	2,3
56 (Cl ₃ CD)	1,8	6,7	18,2	3,7	0	2,5
57 (Cl ₃ CD)	8,7	10,8	17,6	3,5	0	2,7
58	8,9	10,8	17,8	3,8		3,4
	8,5	10,3	17,2	3,7		3,6

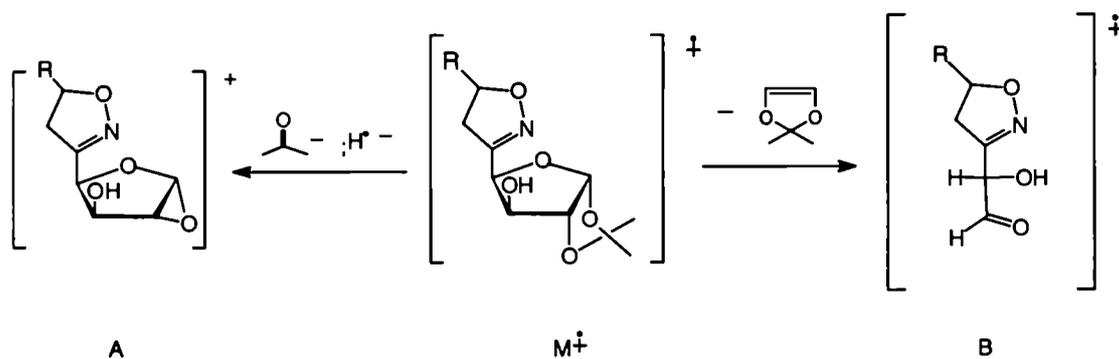
Tabla 28: Constantes de acoplamiento entre los hidrógenos de los compuestos **53** - **57**.

COMPUESTO									
(Solvente)	C - 3	C - 4	C - 5	C - 1'	C - 2'	C - 3'	C - 4'	C(Me) ₂	Me
53 (Cl ₃ CD)	156,4	44,0	82,1	105,1	84,8	76,3	76,7	112,1	26,8 - 26,2
		44,3	81,9						
54 (DMSO)	156,7	43,1	81,1	104,5	84,8	76,2	76,5	110,9	26,6 - 26,0
	156,5	43,2	80,9			76,0	76,4		
55 (Cl ₃ CD)	156,2	49,8	87,7	105,1	84,6	75,9	76,6	111,9	26,7 - 26,1
56 (Cl ₃ CD)	157,4	43,2	103,0	105,4	85,0	76,3	78,0	112,3	27,1 - 26,4
	157,7	42,8	103,1	105,5		76,8	77,0		
57 (Cl ₃ CD)	156,9	44,2	75,3	105,1	84,8	76,4	76,6	112,1	26,7 - 26,1

Tabla 29. Desplazamientos químicos de los carbonos de los compuestos **53** - **57**. Los restantes carbonos se informan a continuación: *Compuesto 53*: Carbonos aromáticos: δ 140,3 - 125,9ppm; *Compuesto 54*: Carbonos aromáticos: δ 138,6 - 123,8ppm; *Compuesto 55*: CH₃: δ 28,0ppm; carbonos aromáticos: δ 145,0 - 124,5ppm; *Compuesto 56*: CH₃: δ 14,5ppm; γ CH₂: δ 19,4ppm; β CH₂: δ 31,8ppm; α CH₂: δ 68,6 y 68,5ppm; *Compuesto 57*: CH₃: δ 14,5ppm; C-2'': δ 151,5ppm; C-5'': δ 130,8ppm.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 53-57

Los compuestos nuevos **53-57** fueron también analizados por espectrometría de masas. Se observa principalmente que, salvo la ruptura generada por la retrocicloadición 1,3-dipolar, los fragmentos más importantes provienen de pérdidas de radicales o moléculas neutras a partir del ion molecular. Un esquema reducido sirve para mostrar que las fragmentaciones son dirigidas por el ciclo isoxazolinico (ver *Esquema 25 y Tabla 30*)



Esquema 25

Asignación	<i>m/z</i> (AR%) 53	<i>m/z</i> (AR%) 54	<i>m/z</i> (AR%) 55	<i>m/z</i> (AR%) 56	<i>m/z</i> (AR%) 57
R; R'	Ph; H	Naph; H	Ph; CH ₃	n-butyloxy; H	4-metyl-tiazolyl; H
M ⁺	305 (10,3)	355 (38,7)	319 (21,3)	-	326 (6,7)
A	246 (26,5)	296 (6,8)	260 (37,2)	242 (1,9)	267 (8,8)
A - CO	218 (3,5)	268 (2,8)	232 (4,1)	-	239 (1,5)
A - CO - H ₂ O	200 (2,9)	250 (2,8)	214 (1,5)	-	221 (0,6)
A - CO ₂	202 (7,2)	252 (2,8)	216 (6,9)	198 (2,3)	223 (2,3)
A - CO ₂ - H ₂ O	184 (5,6)	234 (3,2)	198 (5,4)	-	205 (2,3)
B	205 (5,5)	255 (1,3)	219 (6,2)	201 (1,9)	226 (1,0)
B - CO	177 (74,6)	227 (44,3)	191 (100,0)	173 (39,5)	198 (53,5)
B - CO - H ⁺	176 (72,3)	226 (12,4)	190 (78,8)	172 (18,9)	197 (20,0)
B - CO - H ₂ O	159 (5,4)	209 (3,7)	-	155 (89,1)	180 (1,1)
B - CO - OH ⁺	160 (22,5)	210 (38,3)	174 (66,7)	156 (35,9)	181 (23,6)
B - CO - NO - OH ⁺	130 (17,2)	180 (15,0)	144 (29,5)	126 (3,1)	151 (9,6)
R, R'CH=CH ₂	104 (93,6)	154 (100,0)	118 (57,6)	100 (29,6)	125 (81,9)
R ⁺	77 (51,5)	127 (36,2)	77 (42,0)	73 (29,6)	98 (13,7)
M ⁺ - CH ₃ ⁺	290 (15,3)	340 (11,6)	304 (49,0)	286 (12,0)	311 (9,8)
M ⁺ - CH ₃ ⁺ - CH ₃ CO ₂ H	230 (8,6)	280 (5,7)	244 (12,3)	226 (5,0)	251 (5,2)
base peak	59	154	191	59	43

Tabla 30. Fragmentos Característicos obtenidos por ionización por impacto electrónico de los compuestos **53 - 57**.

Además de los fragmentos analizados en el breve esquema y los provenientes de ellos, se puede observar en todos los casos que la retrocicloación 1,3-dipolar es de gran importancia sobre todo cuando R es un anillo aromático (ver en la *Tabla 30*: R, R'CH=CH₂). A partir del ion molecular, que se detecta en los casos en que el sustituyente del heterociclo isoxazólico es aromático, pueden observarse pérdidas de un radical metilo y posterior pérdida de ácido acético como molécula neutra.

2.- Síntesis de heterocícllos isoxazólicos partiendo de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima.

Al igual que lo realizado para hidratos de carbono no protegidos, se sintetizaron derivados aromáticos partiendo del mismo precursor. Si bien en algunos casos se utilizaron derivados comerciales, otros dipolarófilos fueron sintetizados con el objetos de poder obtener un compuesto, probablemente, más activo biológicamente.

De los dipolarófilos comerciales, el fenilacetileno y el 2-propin-1-ol fueron los elegidos ya que se habían obtenido anteriormente sin problemas los derivados isoxazólicos utilizando como dipolos azúcares libres. Sin embargo, dado lo observado para el caso del 3-bromo-1-propino, se decidió no utilizarlo en este caso ya que igualmente se podría obtener una mezcla de derivados clorados y bromados difícil de separar.

Uno de los dipolarófilos sintetizados fue el compuesto **59**, obtenido a partir del cloruro del *p*-toluen sulfónilo y 2-propinamina.

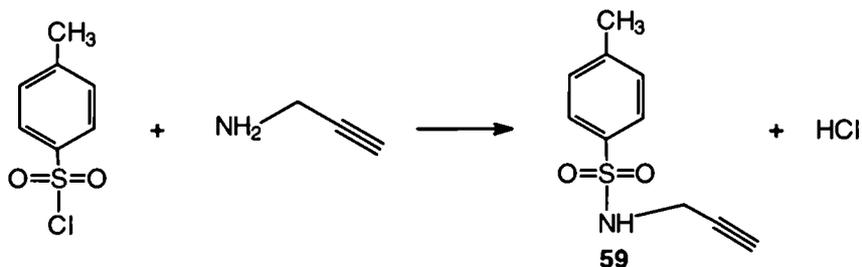
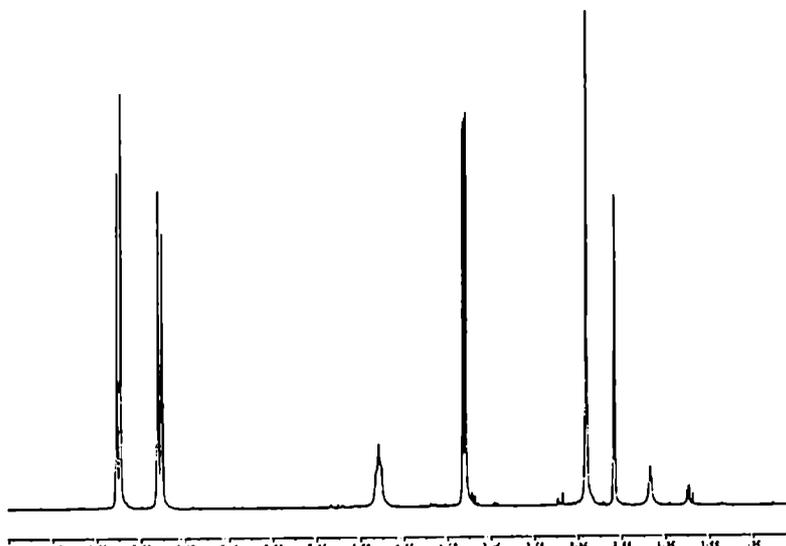


Figura 90

A una solución acuosa de la amina se agrega, en pequeñas porciones, cloruro de *p*-toluensulfonilo, manteniendo el medio de reacción neutro por agregado de solución de hidróxido de sodio. El producto aislado y recristalizado fue estudiado física y espectroscópicamente. En la *Figura 90* se presentan los espectros de RMN-¹H y -¹³C del N-(2-propinil)-*p*-toluensulfonamida (**59**).



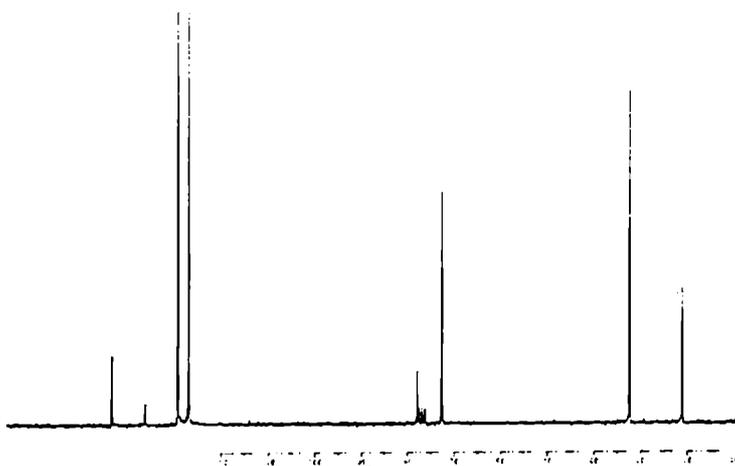


Figura 91

Un segundo dipolarófilo fue sintetizado partiendo del 1,2,4-triazol-3-tiol y haciendo reaccionar su sal de sodio con el 3-bromo-1-propino que no podía utilizarse como tal. El esquema sintético empleado se muestra en la *Figura 92*.

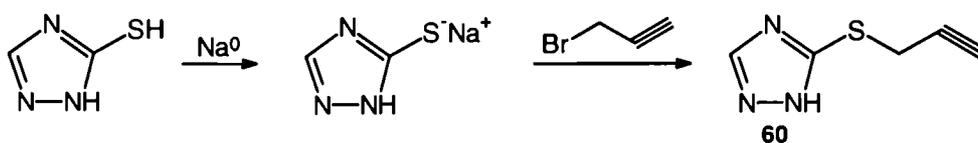
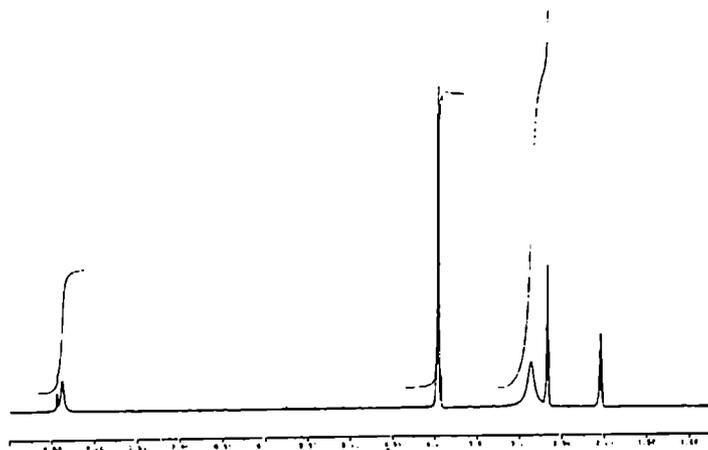


Figura 92

Igualmente que en el caso anterior el compuesto obtenido fue caracterizado física y espectroscópicamente. En la *Figura 93* se presentan los espectros de RMN- ^1H y - ^{13}C del 2-propiniltiazoliltioéter (**60**) aunque el compuesto se encontraba descrito en literatura.



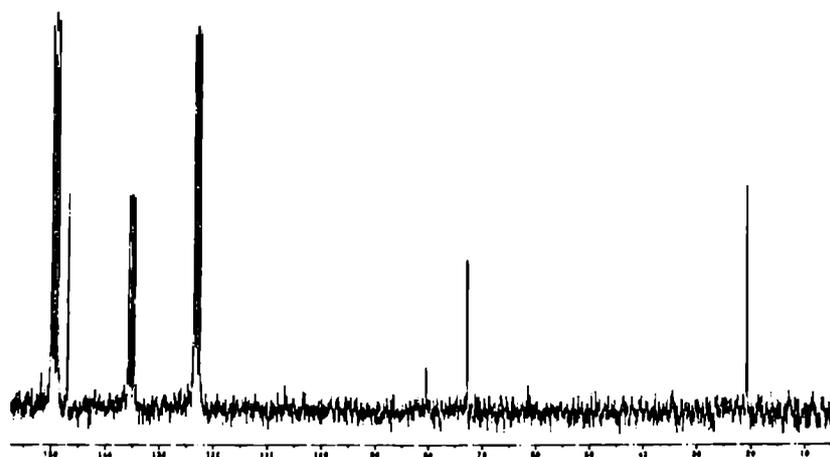


Figura 93

Utilizando los alquinos enumerados anteriormente como los dipolarófilos representados en el *Esquema 24*, pudieron obtenerse, vía cicloadición 1,3-dipolar y en forma regioselectiva, los tres derivados isoxazólicos que se muestran en la *Figura 94*.

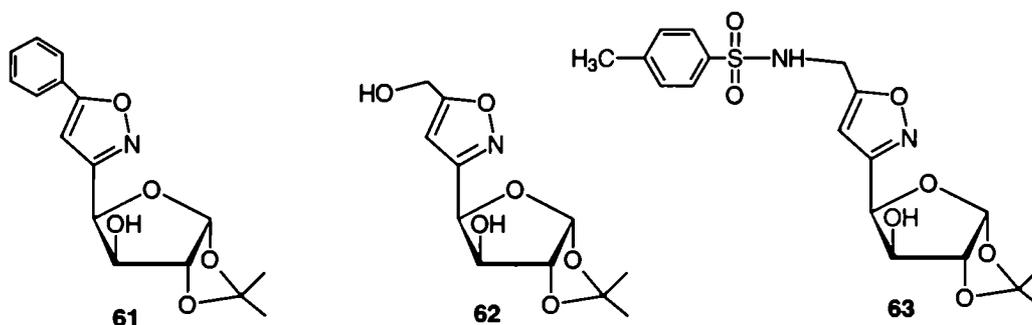
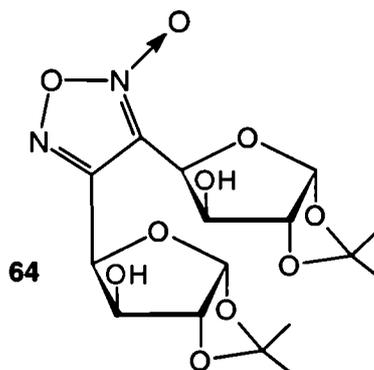


Figura 94

Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el 2-propiniltriazoliltioéter (**60**) como dipolarófilo, se obtuvo igualmente un producto principal en la reacción que no resultó ser el producto de cicloadición 1,3-dipolar. Del análisis espectroscópico y físico, se pudo concluir que se trataba del compuesto dimérico (**64**) del óxido de nitrilo:



Los compuestos obtenidos, de igual forma que los derivados isoxazolinicos, fueron purificados por columna cromatográfica. Las cuatro nuevas sustancias fueron analizadas física y espectroscópicamente.

Los espectros de RMN- ^1H resultan en todos los casos mucho más sencillos de resolver. El pequeño acoplamiento no apreciable entre los H-2' e H-3' (como vimos en los casos anteriores) junto a la ausencia del sistema ABX que se presentaba en el anillo isoxazolinico reducen notablemente la complejidad de los espectros, observándose, en estos casos, sólo dobletes con constantes de acoplamiento fácilmente medibles.

En las *Figuras 95-97* se presentan los espectros RMN- ^1H de los compuestos **61-63**; en la *Tabla 31* se presentan los desplazamientos químicos de los protones y en la *Tabla 32* se informan las constantes de acoplamiento entre los mismos.

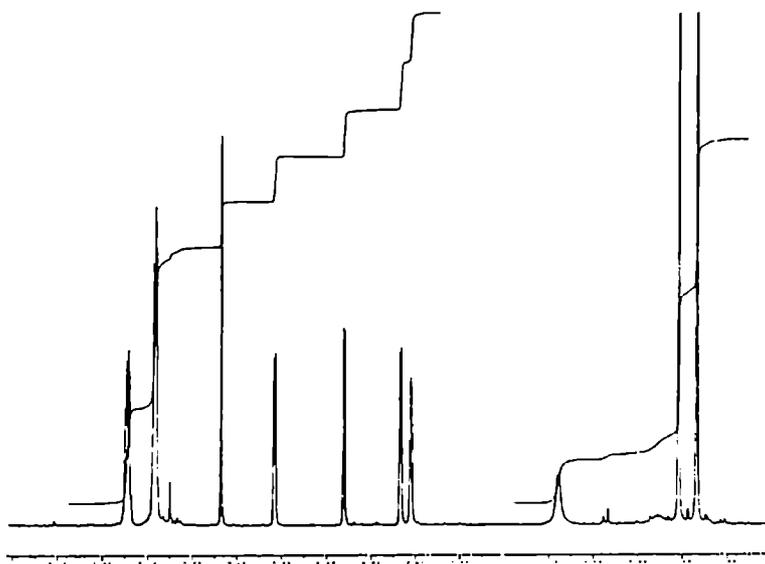


Figura 95. Espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto 61.

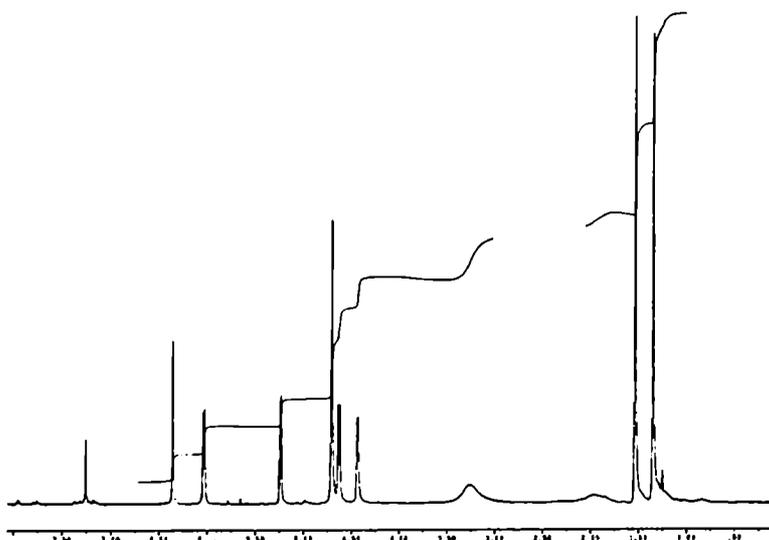


Figura 96. Espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto 62.

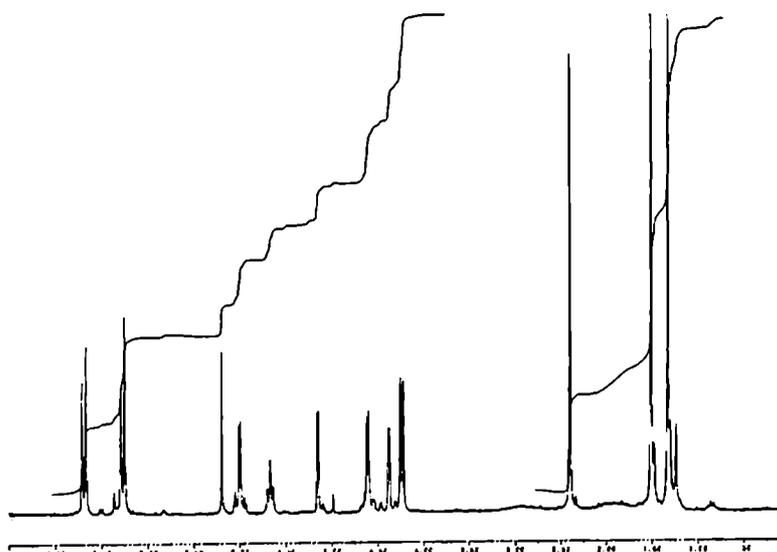


Figura 97. Espectro de resonancia magnética nuclear protónica del compuesto **63**.

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 61-63

Compuesto	H-4	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	Me	otros protones
61	6,69	6,09	4,68	4,56	5,31	1,36-1,56	Ph 7,76-7,41
62	6,37	6,05	4,65	4,45	5,25	1,36-1,54	CH ₂ 4,72 OH 3,25
63	6,21	6,01	4,62	4,39	5,17	1,35-1,53	Ph 7,72-7,26 NH 5,69 Ph-CH ₃ 2,42 CH ₂ 4,25

Tabla 31: Desplazamiento Químico (δ) de los protones correspondientes a los compuestos **61** - **63**. Todos los espectros fueron realizados en DCCl₃,

Compuesto	J _{1'-2'}	J _{2'-3'}	J _{3'-4'}	J _{NH-CH₂}
61	3,6	~ 0	2,3	-
62	3,6	~ 0	2,4	
63	3,6	~ 0	2,6	6,3

Tabla 32: Constantes de acoplamiento Vecinal Proton-Proton (Hz) de Compuestos **61** - **63**. Todos los espectros fueron realizados en DCCl₃,

En las Figuras 98-100 se presentan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos **61** - **63** mientras que en la Tabla 33 se muestra las adjudicaciones realizadas utilizando como compuesto modelo el 3,5-dimetil-isoxazol (**65**) descrito en literatura⁹.

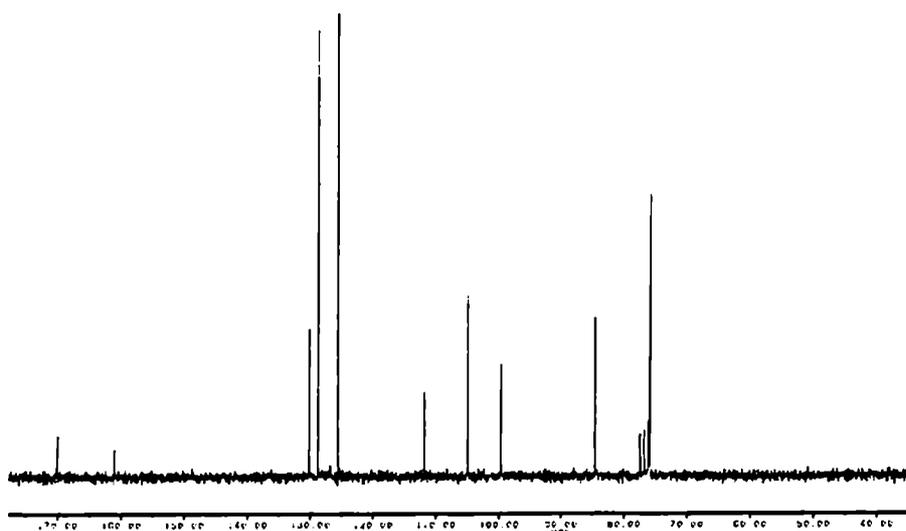


Figura 98 . Espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del compuesto 61.

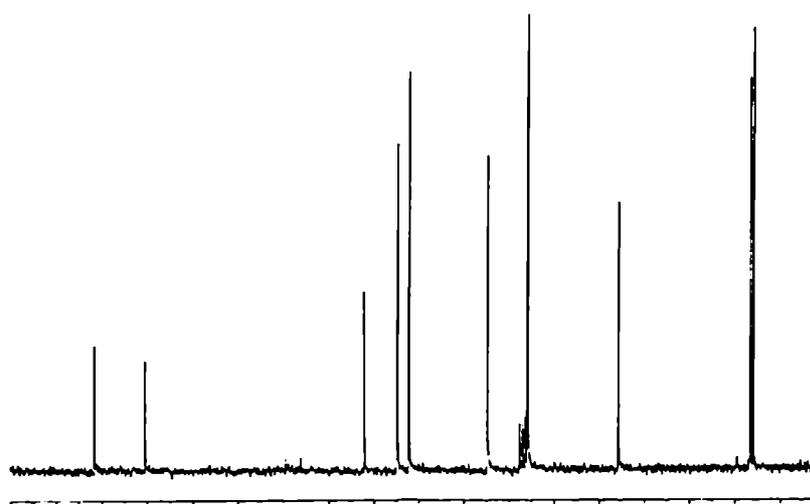


Figura 99 . Espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del compuesto 62.

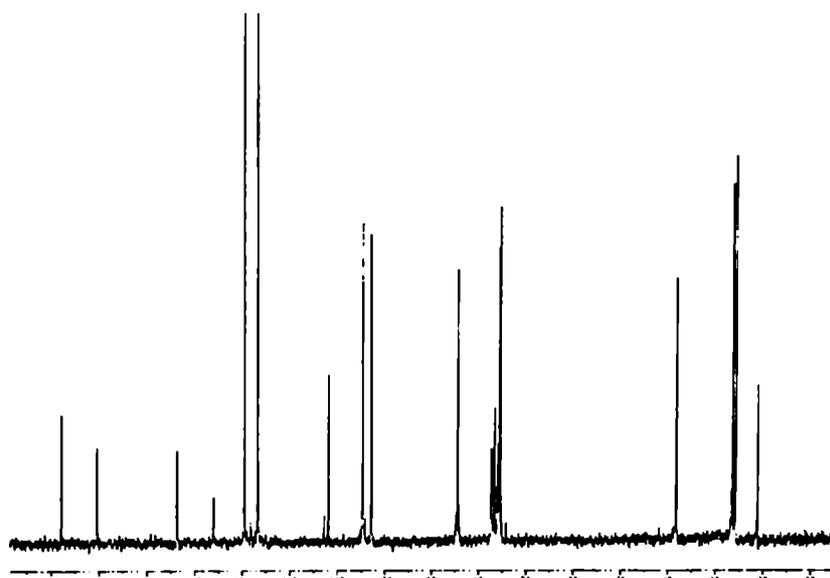


Figura 100 . Espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 del compuesto 63.

COMPUESTO (Solvente)	C - 3	C - 4	C - 5	C - 1'	C - 2'	C - 3'	C - 4'	C(Me) ₂	Me
61 (Cl ₃ CD)	161,3	99,9	170,3	105,1	84,8	76,1	76,1	112,1	26,8 - 26,1
62 (Cl ₃ CD)	160,6	102,2	171,7	104,9	84,8	75,9	76,0	112,2	26,6 - 26,0
63 (Cl ₃ CD)	160,7	103,1	168,2	104,9	84,8	75,8	76,0	112,1	26,7 - 26,1
65 (Cl ₃ CD)	159,9	102,3	169,4						

Tabla 33. Desplazamientos químicos de los carbonos correspondientes a los compuesto **61** - **63**.

Se puede observar de la adjudicación realizada que, si bien los valores de desplazamientos químicos del C-3 resultan muy similares al desplazamiento químico del carbono correspondiente en el compuesto modelo, los C-4 y C-5 denotan variaciones importantes atribuibles a la presencia de los diferentes sustituyentes.

El análisis espectroscópico del compuesto **64** mostraba el doble de señales que las esperadas para los protones correspondientes al hidrato de carbono, pero no se observaban protones que no pertenecieran al resto hidrocarbonado. Se podían ver dos señales para los hidrógenos H-1' y H-1'' (δ 6,05 y 6,06ppm) y dos para los H-2' y H-2'' (δ 4,63 y 4,65ppm). Mayores fueron las diferencias observadas entre los protones semejantes de ambos restos hidrocarbonados que se encuentran más próximos al furoxano. Para el H-3' y el H-3'' se observan dos señales a δ 4,47 y 4,59ppm y, para los H-4' y H-4'', más próximo al heterociclo formado, se presentan también dos señales a δ 5,30 y 5,53ppm aún más distanciadas entre sí. Los espectros correspondientes al compuesto **64** se presentan en la *Figura 101*.

El espectro de RMN-¹³C mostró igualmente la duplicación de las señales siendo éstas asignables al hidrato de carbono salvo las señales a 154,6 y 113,2ppm que pertenecen al anillo furoxánico (los datos se informan en la parte Experimental).

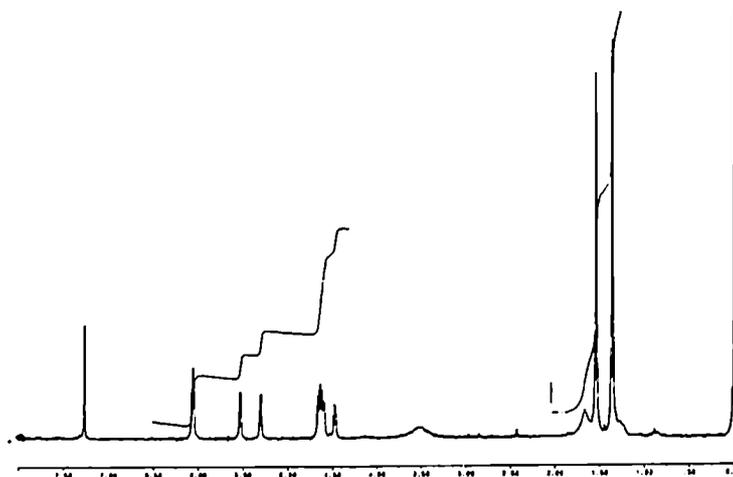
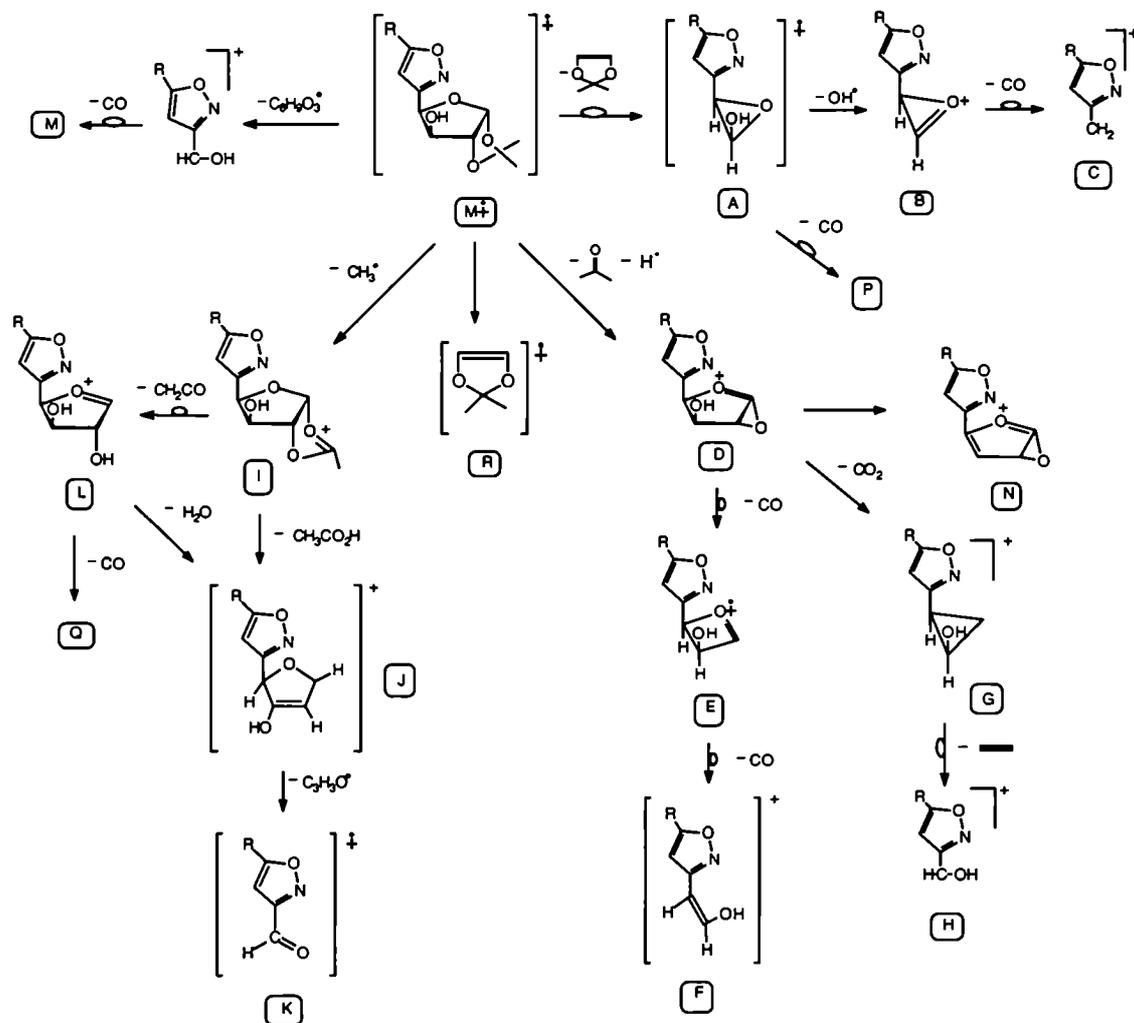


Figura 101

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 61 - 63.

El análisis de los espectros de masa realizados por ionización por impacto electrónico (70 eV) de los compuestos **61 - 63** muestran las siguientes características (ver *Esquema 26*) :

- Se observa el ion molecular aunque con escasa abundancia debido a la fragmentación del anillo hidrocarbonado.
- El anillo isoxazólico resulta altamente estable, no observándose una ruptura del mismo en aquellos iones de mayor masa molecular.
- Se observa el patrón característico de fragmentación de los isopropilidén derivados de hidratos de carbono¹⁰: una pérdida inicial de un radical (hidrógeno o metilo) seguido por pérdidas sucesivas de moléculas neutras (acetona, cetena, monóxido o dióxido de carbono).



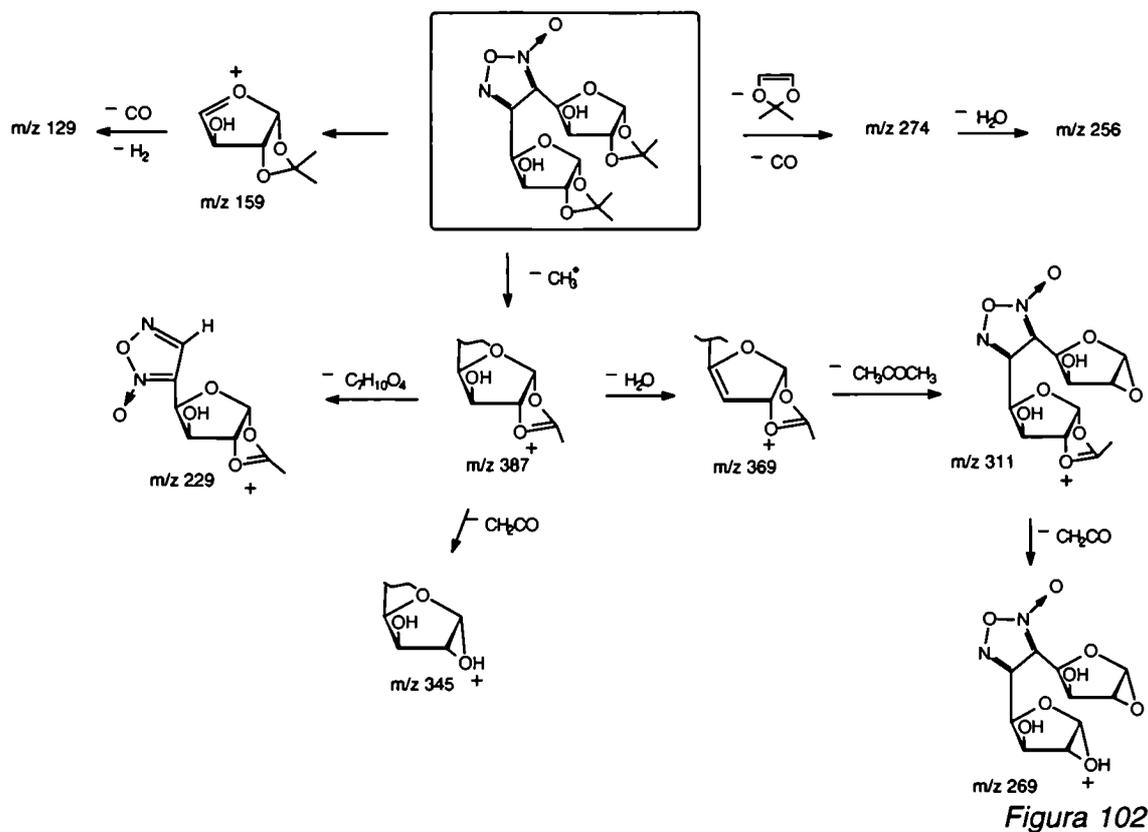
Esquema 26

En la *Tabla 34* se listan las masas de los iones características así como sus abundancias relativas.

Asignación	<i>m/z</i> (AR%)	<i>m/z</i> (AR%)	<i>m/z</i> (AR%)
	61	62	63
R ⁿ	-Ph	-CH ₂ OH	CH ₂ NHSO ₂ PhCH ₃
M ^{**}	303 (7,9)	257 (0,6)	410 (3,5)
A	203 (7,8)	157 (4,3)	310 (1,0)
A - OH [·] (B)	268 (2,8)	218 (3,5)	
A - OH [·] - CO (C)	158 (11,2)	112 (15,5)	
D	244 (6,0)	198 (3,8)	351 (1,9)
D - CO (E)	216 (1,3)	170 (2,0)	323 (0,9)
D - CO - CO (F)	188 (10,9)	142 (13,9)	295 (1,2)
D - CO ₂ (G)	200 (4,1)	154 (3,1)	
M ^{**} - C ₆ H ₉ O ₃ [·]	174 (100)	128 (100)	281 (19,9)
M ^{**} - CH ₃ [·] (I)	288 (11,4)	242 (26,5)	395 (6,6)
M ^{**} - CH ₃ [·] - CH ₃ CO ₂ H (J)	228 (27,2)	182 (54,0)	335 (8,6)
M ^{**} - CH ₃ [·] - CH ₃ CO ₂ H - C ₃ H ₃ O [·]	173 (3,4)	127 (0,5)	
M ^{**} - CH ₃ [·] - CH ₂ CO (L)	246 (5,2)	200 (6,5)	353 (1,2)
M ^{**} - C ₆ H ₉ O ₃ [·] - CO (M)	146 (5,9)	100 (30,6)	
D - H ₂ O (N)	232 (2,9)	186 (7,2)	333 (1,1)
A - CO (P)	175 (27,2)	129 (48,0)	282 (5,8)
M ^{**} - CH ₃ [·] - CH ₂ CO - CO (Q)	218 (1,3)	172 (3,1)	
C ₅ H ₈ O ₂ ^{**} (R)	100 (51,5)	100 (30,6)	100 (15,8)

Tabla 34. Fragmentos característicos resultantes de ionización por impacto electrónico de los compuestos **61** - **63**. El pico base del compuesto **63** resultó ser el *m/z* 43; se observa un ion importante a *m/z* 155 (AR 33%) correspondiente al fragmento CH₃PhSO₂⁺ proveniente del dipolarófilo.

El 3,4-di-(1',2'-O-isopropiliden-a-D-treofuranosil)-1,2,5-oxadiazol-2-óxido (**64**), muestra fragmentaciones similares a las observadas para los derivados isoxazolínicos. En la *Figura 102* se muestra un esquema de fragmentación probable de los iones más importantes observados en el espectro del compuesto dimérico.



3.- Comparación espectroscópica de los derivados isoxazolinicos e isoxazólicos de la 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa .

Del análisis de los espectros de RMN-¹H de los compuestos **53** (donde R= Ph y R'= H) y **61** (donde R= Ph) podemos concluir:

- las señales correspondientes a los protones del hidrato de carbono no se ven sustancialmente modificadas por la presencia de los diferentes sistemas heterocíclicos, salvo en el H-4', que muestra un desplazamiento a campos bajos de aproximadamente 0,4ppm en el caso del compuesto **61** (δ 5,31ppm) debido a la presencia del sistema aromático vecino. Valores de desplazamientos químicos similares para el H-4' se observaron para los compuestos **62** y **63**
- el compuesto **53** muestra claramente el sistema ABX correspondiente a los protones del anillo heterocíclico formado en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar; en el compuesto **61** se observa sólo una señal correspondiente al protón del anillo, ahora aromático, sintetizado mediante la misma reacción. En todos los casos, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar resultó ser regioselectiva; sin embargo, en los casos en que un nuevo centro quiral se generaba, no evidenció preferencias hacia alguno de los dos isómeros posibles.

De la comparación de las asignaciones de los espectros de RMN-¹³C de los compuestos **53** y **61** se puede puntualizar:

- las señales correspondientes al hidrato de carbono no se ven sustancialmente modificadas por la presencia de los diferentes sistemas heterocíclicos (isoxazoles e isoxazolininas)
- se observa el desplazamiento a campos bajos de los C-4 y C-5 correspondientes al compuesto **61** debido a que ellos se encuentran ahora en un sistema aromático
- al igual a lo observado en el espectro de RMN-¹H, la mayoría de las señales correspondientes a los carbonos del derivado isoxazolinico (**53**) se encuentran duplicadas debido a la formación del par diastereomérico generado por la presencia del nuevo centro quiral.

La espectrometría de masa mostró un patrón de fragmentación característico tanto para los derivados isoxazolinicos (*Esquema 25*) como para los isoxazoles sintetizados (*Esquema 26*). De la comparación entre ambos esquemas podemos concluir:

- si bien en ambos casos el nuevo heterociclo formado dirige la fragmentación, para las isoxazolininas se observa el fragmento proveniente de la retrocicloadición 1,3-dipolar como una ruptura característica. Dicho fragmento no se observa en el caso de los isoxazoles debido a la mayor estabilidad del anillo aromático
- en ambos casos los iones de mayor masa provenían de la fragmentación conocida del resto hidrocarbonado protegido con un grupo isopropilidén; sin embargo cuando la ionización se realizó por bombardeo con átomos rápidos (FAB) el pico base del espectro resultó ser el ion molecular con una unidad de masa adicional (MH⁺), presentando una escaso patrón de fragmentación.

II.- Cicloadiciones 1,3-dipolares utilizando azida como dipolarófilos.

Dentro de la amplia gama de sistemas heterocíclicos de cinco miembros nitrogenados-oxigenados es interesante poder obtener oxadiazoles. Estos sistemas son importantes principalmente por su actividad biológica. De los 200 artículos informados entre los años 1993/94 más de 60% son referidos a su actividad. Por otra parte, los 1,3,4-oxadiazoles exhiben variadas actividades desde bactericidas y fungicidas hasta antibióticos y antiinflamatorios. Algunos ejemplos se presentarán más adelante.

Ambos heterocícllos pueden obtenerse por cicloadiciones 1,3-dipolares. El primer sistema mencionado, puede sintetizarse utilizando óxidos de nitrilos como dipolos y nitrilos como dipolarófilos. Los 1,3,4-oxadiazoles se obtienen fácilmente a partir de anillos tetrazólicos por reacción de cloruros de ácidos o anhídridos. Los tetrazoles son sistemas accesibles via cicloadiciones 1,3-dipolares de azidas a nitrilos.

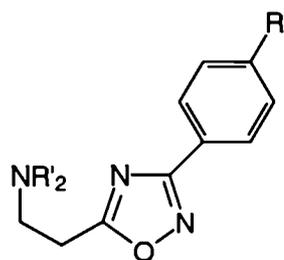
Sin embargo, el nitrilo es uno de los dipolarófilos menos reactivo que se conoce, por lo que es indispensable utilizar un 1,3-dipolo estable aún a altas temperaturas. Es así, como es posible obtener fácilmente tetrazoles, pero resulta más dificultosa la síntesis de anillos oxadiazólicos por medio de esta vía sintética. La dipolarofilicidad de nitrilos alifáticos frente a lo óxidos de nitrilos es extremadamente baja^{11b} y sólo son reactivos aquellos nitrilos con sustituyentes deficientes de electrones (como por ejemplo, benzoflcianamidas, cianoguanidinas) o aromáticos¹¹.

Sin embargo, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ o AlCl_3) algunos nitrilos alifáticos como el acetonitrilo, forman cicloaductos¹².

1.- Breve reseña sobre actividad biológica de anillos oxadiazólicos.

El gran auge que recibió en los últimos tiempos la síntesis de oxadiazoles se debe a la variada actividad biológica que se detectó en algunos derivados que contenían estos anillos heterocíclicos.

La idea básica es que el anillo 1,2,4-oxadiazol es un reemplazante bioisostérico de la función ester, pero resistente a la hidrólisis¹³. Compuestos tales como los derivados de 5-aminoalquil-1,2,4-oxadiazoles (*Figura 103*) muestran un amplio rango de acción biológica. Así, por ejemplo, el compuesto **66** muestra propiedades analgésicas y antiinflamatorias más potentes que la aspirina; el compuesto **67** es más activo que la codeína como antitusivo; el compuesto **68** (Butalamina) es un vaso dilatador coronario, analgésico y puede utilizarse como anestésico local.



66 R= OMe; R'= Et

67 R= H; R'= Et

68 R= H; R'= Bu

Figura 103

Más recientemente se ha descubierto que algunos 1,2,4-oxadiazoles muestran eficacia como agonistas para los receptores muscarínicos corticales¹⁴. Por su forma de actuar, estimulando en forma directa los receptores postsinápticos, son utilizados en tratamientos de memoria y desórdenes cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, al aumentar la lipofilicidad de los sustituyentes del anillo oxadiazólico, los derivados presentan un comportamiento esencialmente opuesto. Por ejemplo, mientras que el compuesto **69** (*Figura 104*) es un agonista más potente que la arecolina (que presenta un grupo carboxilato de metilo en lugar del ciclo metiloxadiazólico), el compuesto **70** (*Figura 104*) es uno de los más potentes antagonistas muscarínicos conocidos^{13a}.

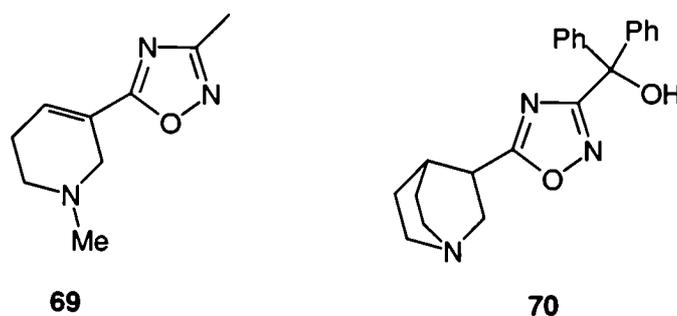


Figura 104

Entre los tantos ejemplos de diversas actividades de compuestos que conllevan dicho heterociclo, podemos mencionar el 5-glicociloxadiazol **71** (*Figura 105*) que es un inhibidor de la Leucemia L1210 y P388; además, este compuesto muestra actividad antiviral en la línea de los virus HSV-2 con muy pequeña toxicidad celular¹⁵.

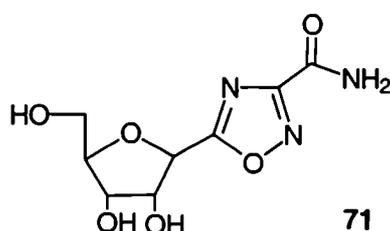
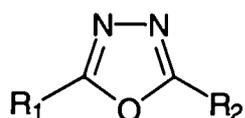


Figura 105

Los 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disustituídos al igual que los mencionados 1,2,4-oxadiazoles presentan también una variada actividad biológica. Por ejemplo, los compuestos **72** y **73** (*Figura 106*) presentan actividad bactericida y/o fungicida¹⁶, mientras que para el compuesto **74** se informan propiedades antiinflamatorias, sedativas y propiedades analgésicas¹⁷. Los amino oxadiazoles tales como **75** muestran actividad analgésica y el compuesto **76** muestra propiedades antiinflamatorias así como propiedades antiproteolíticas¹⁸.



72 R₁= Ar; R₂= CH₂CONHCONHR

73 R₁= ArOCH₂; R₂= NHCOR

74 R₁ y R₂ = trimetoxi o 3,4-metilendiolfenil

75 R₁= 2-piridil; R₂= NR₂. HCl

76 R₁= 4-difeniloximetil; R₂= NHA_r

Figura 106

2.- Otros métodos de obtención de 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazoles.

Desde el punto de vista sintético podemos mencionar diferentes formas de obtención para cada uno de los oxadiazoles anteriormente mencionados. En el caso de la síntesis de 1,2,4-oxadiazoles son cinco los métodos generales conocidos:

- a) a partir de amidoximas por reacción de las mismas con ácidos carboxílicos, cloruros de ácido, anhídridos o iminas¹⁹.
- b) a partir de N-aciliminoéteres por su reacción con hidroxilamina²⁰.
- c) a partir de óxidos de nitrilos y nitrilos ya mencionados.
- d) a partir de 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazoles por oxidación a los correspondientes 1,2,4-oxadiazoles²¹.
- e) por formación del enlace N-O por medio de un cierre de anillo electrocíclico de nitrenoides. Por ejemplo, calentamiento de acil isocianatos con trimetilsilil azida²².

Por otra parte, los 1,3,4-oxadiazoles pueden ser obtenidos por dos vías sintéticas principales:

- a) por ciclación de compuestos donde todos los átomos necesarios para el anillo estén presentes. Por ejemplo, a partir de acilhidracinas²³ y acilsemicarbazonas²⁴ o por reordenamientos de aciltetrazoles²⁵.
- b) por la adición de una unidad de carbono a una N-acilhidracinas o moléculas similares. Por ejemplo, a partir de N-acilhidracinas con ésteres ortofórmicos²⁶ o imido ésteres²⁷.

Resultados y discusión

1.- Síntesis de oxadiazoles a partir de penta-O-benzoil-D-manonitrilo.

El objetivo planteado era sintetizar ambos anillos oxadiazólicos unidos a una cadena hidrocarbonada. En nuestro laboratorio, existían antecedentes sobre la síntesis de 2-metil- ó 2-fenil-5-(per-O-acetil-D-glicosil)-1,3,4-oxadiazoles a partir de 5-(per-O-acetil-D-glicosil)-tetrazoles²⁸. Sanchez y col.²⁹ extendieron este camino y sintetizaron el 2-metil- y el 2-fenil-5-[penta-O-benzoil-D-galacto-pentitol-1-il]-1,3,4-oxadiazol a partir del correspondiente tetrazol benzoilado. Posteriormente este camino sintético se aplicó a derivados de disacáridos³⁰. Sin embargo, en nuestro laboratorio no había antecedentes sobre síntesis de anillos 1,2,4-oxadiazólicos, si bien en literatura pudieron encontrarse algunos ejemplos de azúcares protegidos unidos a dichos heterociclos³¹.

Un anillo tetrazólico puede sintetizarse por cicloadición de un dipolo del tipo propargil alenilo, como las azidas, a un dipolarófilo como el nitrilo³².

Los anillos 1,3,4-oxadiazólicos se obtienen a partir de tetrazoles por tratamiento de estos últimos con anhídridos o cloruros de ácidos. La reacción ocurre vía una previa acilación del núcleo tetrazólico y pérdida posterior de una molécula de nitrógeno generando el nuevo anillo heterocíclico²⁵.

Un anillo 1,2,4-oxadiazólico puede obtenerse también por cicloadición 1,3-dipolar, en este caso de un óxido de nitrilo (como dipolo) y un nitrilo como (dipolarófilo), como se mencionó anteriormente. Cuando se intentó utilizar los óxidos de nitrilos derivados de hidratos de carbono protegidos con grupos isopropilidén, en presencia de un nitrilo (benzonitrilo) no pudo obtenerse los cicloaductos correspondientes. La utilización de un ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) conducía a la hidrólisis del grupo protector, sin obtener en ningún caso el compuesto deseado.

Como resultaba interesante que a partir de un mismo precursor (un nitrilo en nuestro caso) fuese posible acceder a ambos heterociclos, 1,3,4- y 1,2,4-oxadiazoles, donde sólo cambia la disposición relativa de los heteroátomos, se optó entonces por partir de derivados perbenzoilados.

Sin embargo para acceder a los 1,2,4-oxadiazoles partiendo de un nitrilo, se utilizó una ruta sintética alternativa que involucra la acetilación y subsecuente ciclación de amidoximas. La vía más sencilla para obtener amidoximas resulta ser la condensación de nitrilos con hidroxilamina³².

La ubicación relativa de los heteroátomos en el anillo heterocíclico, comparando los 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazoles, modifican la reactividad de ambos compuestos. Las diferencias se observan cuando este tipo de estructuras se tratan con medio básico para producir la desprotección de los grupos hidroxilos. Mientras que el ciclo 1,3,4-oxadiazólico muestra un equilibrio entre su forma cíclica y abierta³³, el 1,2,4-oxadiazol se mantiene como tal en este medio de reacción. Ésto produce un cambio en su actividad biológica. Así, la actividad que presenta algunos oxadiazoles, es adjudicada precisamente al equilibrio del mismo que sería indispensable para actuar dentro del organismo³⁴.

El esquema sintético planteado se muestra a continuación (*Figura 107*)

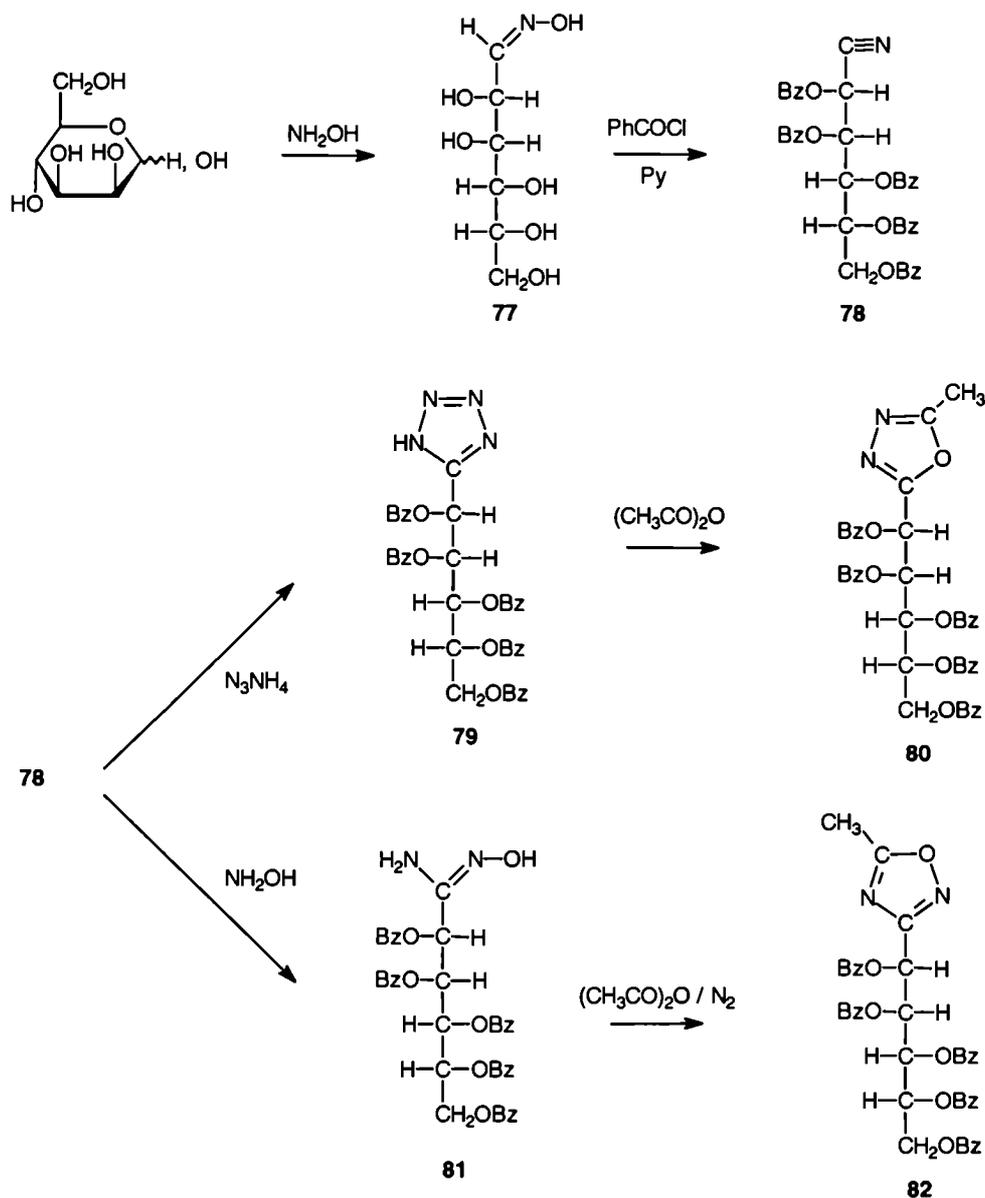


Figura 107

Como se muestra en el esquema, partiendo de la D-manosa, se obtuvo la D-manosa oxima (**77**)³⁵ por tratamiento con hidroxilamina (obtenida a partir de la reacción de clorhidrato de hidroxilamina con metóxido de sodio). La reacción de **77** con cloruro de benzoilo y piridina permitió obtener el 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonitrilo (**78**) consistentemente a lo ya informado³⁶. El compuesto **78** (precursor para la síntesis de los heterociclos buscados) se trató con azida de sodio y cloruro de amonio obteniéndose el 5-[1',2',3',4',5'-penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1'-il]tetrazol (**79**)³⁷.

El 2-metil-5-[1',2',3',4',5'-penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1'-il]-1,3,4-oxadiazol (**80**) se sintetizó calentando el compuesto precursor **79** con anhídrido acético. El espectro de RMN-¹H (*Figura 108*) muestra, como era de esperarse, la señal del hidrógeno H-1' a campos bajos como un doblete a δ 6,49ppm con una constante de acoplamiento $J_{1,2'}$ 7,2Hz, mostrando una relación antiperiplanar preponderante entre ambos hidrógenos (ver *Tabla 36*). Las señales de los H-5' se desplazan a campos mas altos, mientras que el H-4' se observa como un multiplete a δ 5,84ppm. Las señales correspondientes a los H-2' e H-3' no llegan a resolverse con un análisis de primer orden. Para adjudicar completamente el espectro se realizó una irradiación Los desplazamientos químicos se presentarán en la *Tabla 35*.

A partir de las constantes de acoplamiento medidas para los protones restantes de la cadena perbenzoilada se puede concluir que la conformación preferencial en solución para el compuesto **80** es la zig-zag planar y extendida.

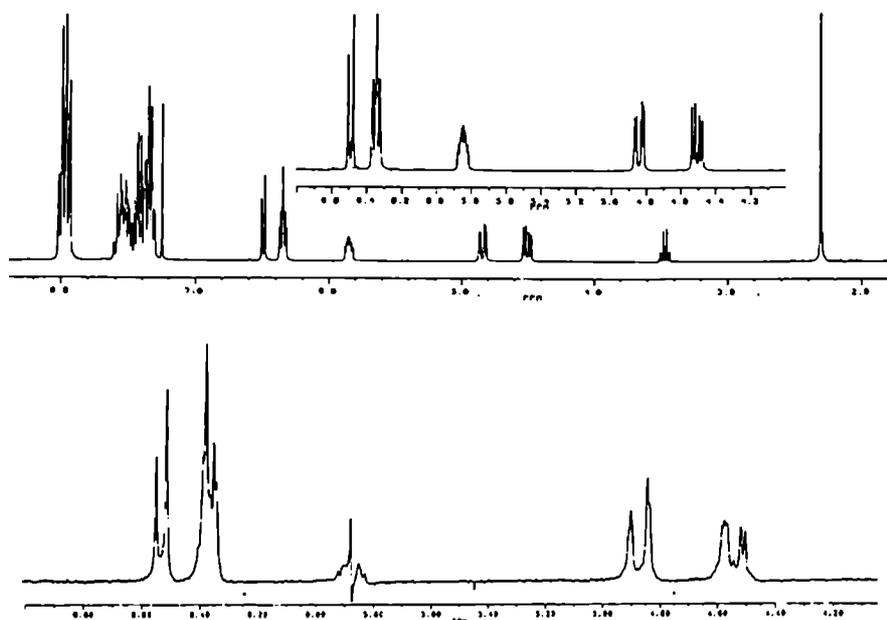


Figura 108

El espectro de RMN- ^{13}C (*Figura 109*) fue asignado por comparación con el espectro del compuesto precursor **79**³⁸, ya que el análisis de las constantes de acoplamiento del espectro de los compuestos **80** permitían inferir la misma conformación preferencial en solución que el tetrazol que le dio origen.

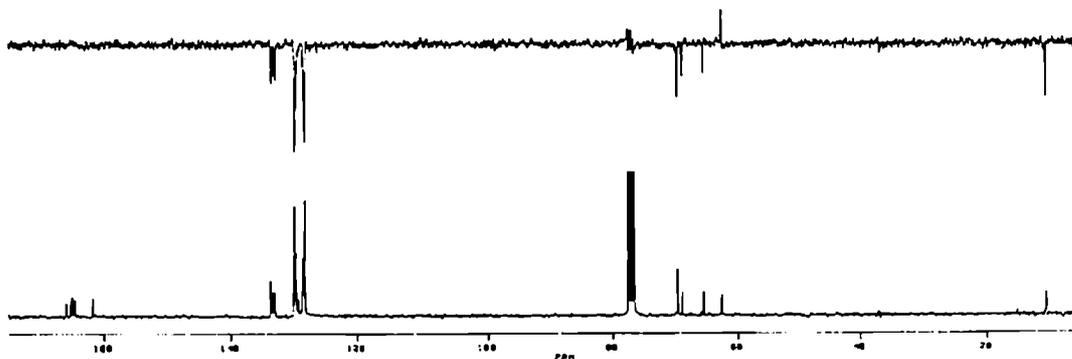
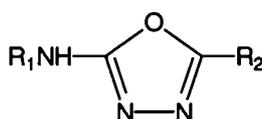


Figura 109

Dicho espectro muestra una señal a 161,7ppm adjudicada a uno de los carbonos del sistema heterocíclico; sólo uno de ellos puede ser asignado, mientras que el restante se desplaza a campos más altos confundiendo con las señales de los carbonos carbonílicos (ver *Tabla 37*). Dicha señal tampoco es observada por Farkas y col.³⁹ para el 2-metil-5-[2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1'- β -D-galactopiranosil]-1,3,4-oxadiazol, y sólo informan el valor del C-1' a δ 161,37ppm y los carbonilos correspondientes a los grupos acetatos a δ 170,03 - 169,06ppm. Más recientemente, Polanc y col.⁴⁰ informan valores de desplazamientos químicos de los carbonos heterocíclicos para varios 1,3,4-oxadiazoles del tipo del *Esquema 27*, entre δ 154,13 y 162,75ppm sin la asignación correspondiente.



Esquema 27

Tanto en el compuesto **80** como en el compuesto modelo, se observa nuevamente la similitud en los desplazamientos químicos de los C-2' y C-3' (69,6ppm) observándose una única señal para ambos carbonos. Si comparamos ambos espectros, los del compuesto **79** y **80**, se ve una importante diferencia en el desplazamiento químico del carbono heterocíclico, mientras que a lo largo de la cadena estas diferencias son cada vez menores.

Para la obtención del compuesto 5-metil-3-[1',2',3',4',5'-penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1'-il]-1,2,4-oxadiazol (**82**), se partió del mismo precursor **78** pero

tratándolo con hidroxilamina. Se obtuvo así la 2,3,4,5,6-penta-O-benzoíl-D-manonoamidoxima (**81**) en cuyo espectro de RMN- ^1H (Figura 110) pudo observarse las señales correspondientes a los seis protones del hidrato de carbono así como las señales de los protones de la amina y del grupo hidroxilo (ver Tabla 35). Es de notar que existe una importante diferencia entre el $J_{2,3}$ de este compuesto con los correspondientes $J_{1,2}$ de los compuestos cíclicos **80** y **82**, como se describirá más adelante. El valor de 4,6Hz observado para **81** (ver Tabla 36) predice una importante contribución de rotámeros con estructuras sesgadas con un valor energético similar a los confórmeros antiperiplanares. Si bien este compuesto no muestra interacciones 1,3 en una conformación zig-zag planar y extendida, el valor de la constante de acoplamiento permite postular una rotación de la unión C-2→C-3. Aceptando esta rotación, puede proponerse tanto un giro ${}_2G^-$ como un giro ${}_2G^+$ (según la notación de Angyal y col.⁴¹), pero ambos introducen interacciones 1,3. La primera entre un grupo benzoílo y un grupo amidoxima los cuales son electrónicamente diferentes, mientras que la segunda introduce interacciones entre dos grupos benzoílos. Nosotros suponemos que esta última es la situación más desfavorable y por lo tanto proponemos una rotación ${}_2G^-$. Una situación similar fue observada por Vazquez y col.⁴² para 2,3,4,5,6-penta-O-benzoíl-D-manononitrilo (**78**). Más adelante se presentarán los resultados de los cálculos realizados por modelado molecular sobre el compuesto **81** y una discusión acerca de los confórmeros energéticamente más favorecidos.

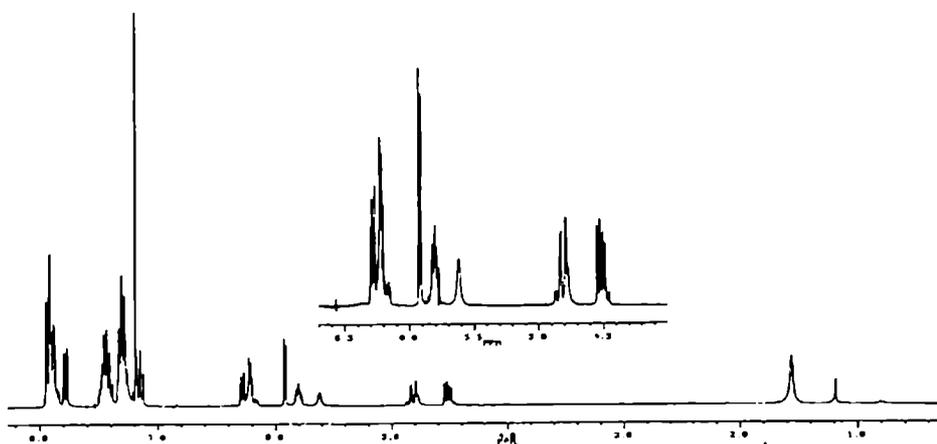


Figura 110

El espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **81** (Figura 111) fue adjudicado utilizando como modelo el compuesto **78**³⁸ debido a que ambos compuestos presentaban una misma conformación preferencial en solución. Dicho espectro muestra una señal a 168,6ppm correspondiente al carbono de la amidoxima; también se observa el desplazamiento a campos más bajos del C-2 el que aparece a 72,3ppm, a diferencia

del carbono correspondiente en los compuestos heterocíclicos (**80** y **82**) (ver *Tabla 37*).

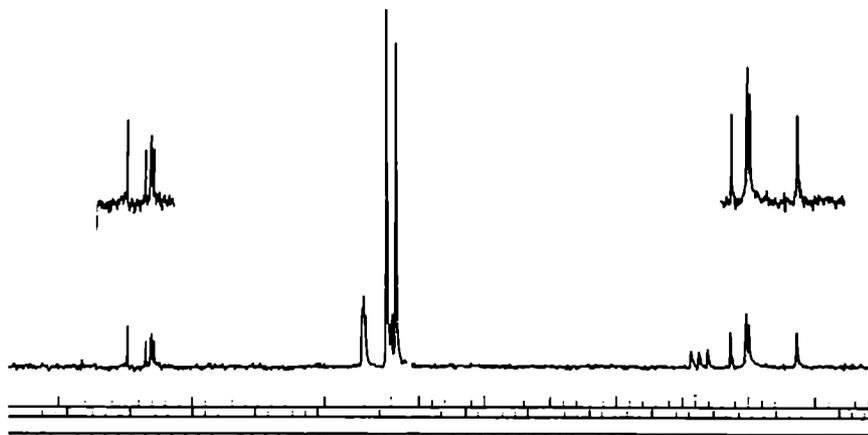


Figura 111

El tratamiento de **81** con anhídrido acético y calor durante 4h, bajo atmósfera de nitrógeno, permitió la obtención en primer instancia de un precursor que, por el análisis de sus espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C, nos permitió concluir que se trataba de la N-acetil-2,3,4,5,6-penta-benzoil-D-manonoamidoxima (**83**) (*Figura 112*). El calentamiento por un período más prolongado de tiempo (12h, en total), y en las mismas condiciones, condujo a la obtención del 5-metil-3-[1',2',3',4',5'-penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1'-il]1,2,4-oxadiazol (**82**).

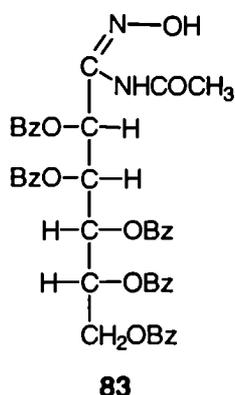
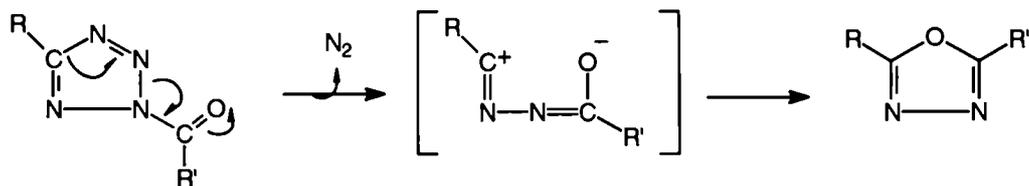


Figura 112

La posibilidad de aislar este tipo de intermediario, avala el mecanismo propuesto por Golfier y col.²⁵ para la formación de 1,3,4-oxadiazoles a partir de tetrazoles. El primer paso consiste en una acetilación del nitrógeno tetrazólico, con posterior pérdida de nitrógeno gaseoso y cierre del nuevo ciclo (ver *Esquema 28*)



Esquema 28

En el caso de la formación de 1,2,4-oxadiazoles coincidentemente podemos postular una acetilación previa del grupo amino y un posterior ataque del par electrónico del oxígeno para producir, previa pérdida de agua, el cierre del ciclo.

El compuesto **83** obtenido como un sólido amorfo presenta en su espectro de RMN-¹H (*Figura 113*) las señales características de los protones de la cadena del hidrato de carbono perbenzoilada donde los desplazamientos químicos resultan similares a los de su precursor (compuesto **81**). Se observa, además, una señal a δ 1,98ppm que fue asignada al grupo metilo del acetilo (ver *Tabla 35*). El análisis de las constantes de acoplamiento muestra un valor de $J_{2,3}$ 6,5Hz, es decir una relación antiperiplanar con ligeras contribuciones de los rotámeros periplanares (ver *Tabla 36*), mientras que el resto de la cadena presenta valores similares a los observados para el compuesto **80**. A partir de estos datos se puede postular una conformación preferencial en solución zig-zag planar y extendida.

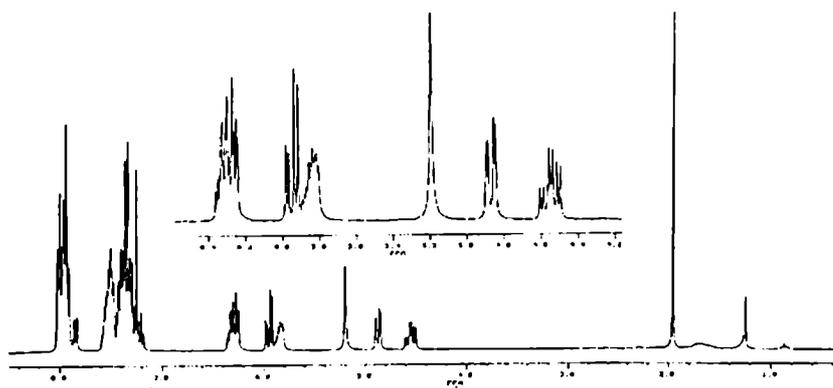


Figura 113

La adjudicación de las señales del espectro de RMN-¹³C (*Figura 114*) fue realizada utilizando el compuesto **79** como modelo, por presentar una similar conformación preferencial en solución. Las mayores diferencias se observan en el carbono unido a los nitrógenos y diferencias menores en el resto de los carbonos (ver *Tabla 37*).

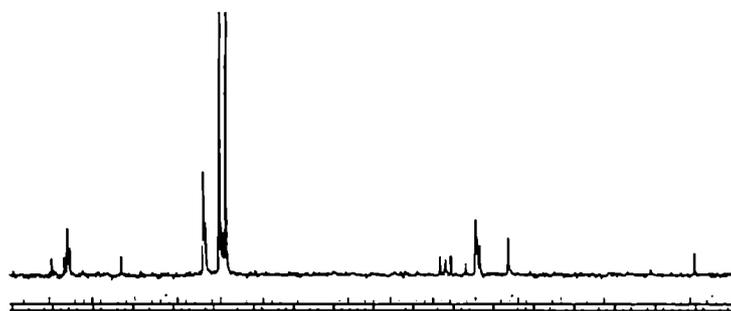


Figura 114

El compuesto **82** fue obtenido tanto a partir del compuesto **81** por tratamiento con anhídrido acético en benceno, en atmósfera de nitrógeno, por calentamiento durante 12h, así como a partir del compuesto **83** utilizando las mismas condiciones pero calentando sólo durante 4h. Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C (Figura 115 y 116, respectivamente) difieren poco de los presentados para su isómero estructural (**80**). Al igual que en este último compuesto, los H-2' e H-3' no pueden resolverse en un espectro de primer orden mientras que es posible adjudicar las restantes señales. El espectro se resolvió usando simulación computacional⁴³ (ver Tablas 35 y 36).

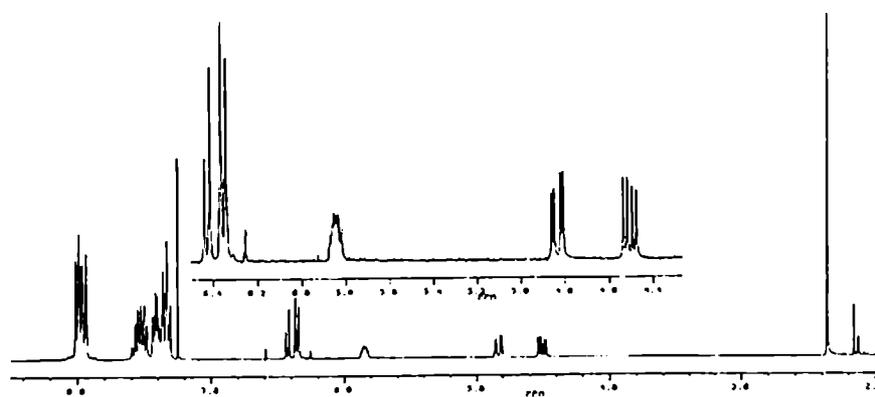
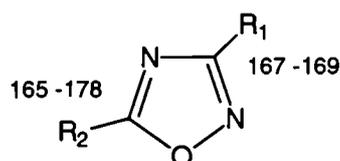


Figura 115

El análisis del espectro de RMN-¹³C del compuesto **82** (Tabla 37) muestra la diferencia en el desplazamiento químico del carbono heterocíclico que se corre hacia campos más bajos, y al igual que en su isómero estructural (**80**), no se puede adjudicar el carbono heterocíclico restante, el cual se confunde con las señales de los carbonos carbonílicos. Los rangos típicos dados en la literatura⁴⁴ para el desplazamiento químico de los carbonos heterocíclicos del anillo 1,2,4-oxadiazólico se representan en el Esquema 29.



Esquema 29

Continuando con el análisis del espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **82**, se observan las cinco señales correspondientes a los carbonos de la cadena perbenzoilada, los que fueron adjudicados utilizando como modelo el compuesto **79**.

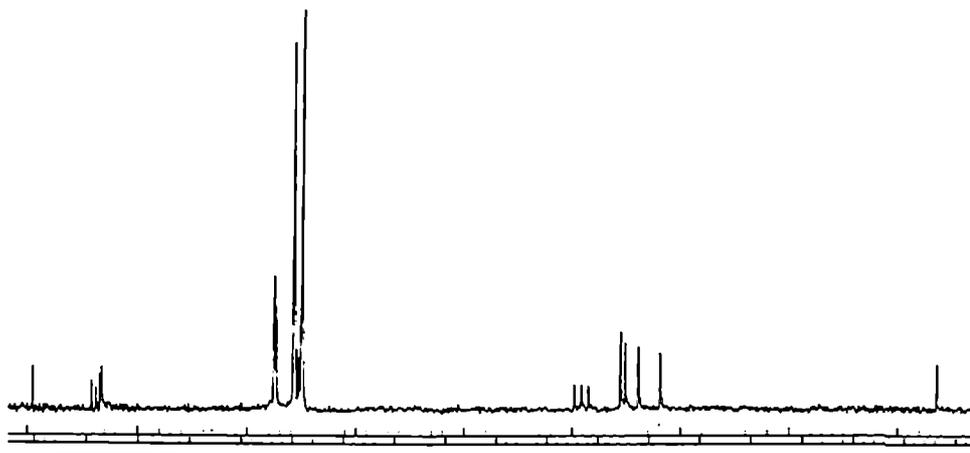


Figura 116

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 80 - 83.

Compuesto	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'b	CH ₃
80	6,49 d	6,33 dd	6,35 dd	5,84 ddd	4,85 dd	4,50 dd	2,30
82	6,43 d	6,36 dd	6,35 dd	5,84 ddd	4,83 dd	4,50 dd	2,35
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	CH ₃
81	5,92 d	6,21 dd	6,28 dd	5,79 ddd	4,81 dd	4,51 dd	
83	5,92 d	6,25 dd	6,31 dd	5,83 ddd	4,87 dd	4,52 dd	1,98

Tabla 35. Multiplicidades y desplazamientos químicos en RMN- ^1H de los compuestos obtenidos.

Compuesto	J _{1', 2'}	J _{2', 3'}	J _{3', 4'}	J _{4', 5'a}	J _{4', 5'b}	J _{5'a, 5'b}
80	7,2	2,1	6,9	5,3	3,3	12,4
82	6,9	2,0	7,2	5,4	3,5	12,3
	J _{2, 3}	J _{3, 4}	J _{4, 5}	J _{5, 6a}	J _{5, 6b}	J _{6a, 6b}
81	4,6	3,4	6,8	5,2	3,6	11,7
83	6,5	2,3	6,9	5,5	3,3	12,3

Tabla 36. Constantes de acoplamiento vecinales protón-protón de los compuestos obtenidos.

Compuesto	C-Het	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	CH ₃
79 ¹⁹	156,7	67,1	71,2	70,4	69,7	62,9	
80	161,7	65,5	69,6	69,6	68,8	62,5	10,7
82	177,0	66,4	69,7	69,6	68,8	64,2	12,0
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃
78 ¹⁹	114,1	62,0	69,0	69,1	69,3	62,3	
81	168,6	72,3	69,9	69,9	69,5	62,5	
83	168,6	69,0	69,0	70,0	69,9	62,5	19,5

Tabla 37. Desplazamientos químicos (δ) en RMN-¹³C de los compuestos obtenidos.

Del análisis de los datos de los espectros de RMN-¹H de los compuestos **80** y **82**, surge que los desplazamientos químicos de los protones de la cadena hidrocarbonada no se ven afectados mayormente por el cambio del heterociclo (1,3,4-oxadiazol frente al 1,2,4-oxadiazol). Respecto de las constantes de acoplamiento, si bien esencialmente presentan una conformación preferencial en solución, zig-zag planar y extendida en ambos casos, los valores de las constantes de acoplamiento permiten asegurar que tienen una contribución rotamérica diferente para cada uno de los compuestos; así por ejemplo, el $J_{1,2'}$ para el compuestos **80** es de 7,2Hz mientras que esa misma constante en el compuesto **82** es de 6,9Hz, indicando que en este último caso deberán contribuir mayoritariamente los rotámeros con relaciones sesgadas entre los H-1' y H-2'.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 80 - 83.

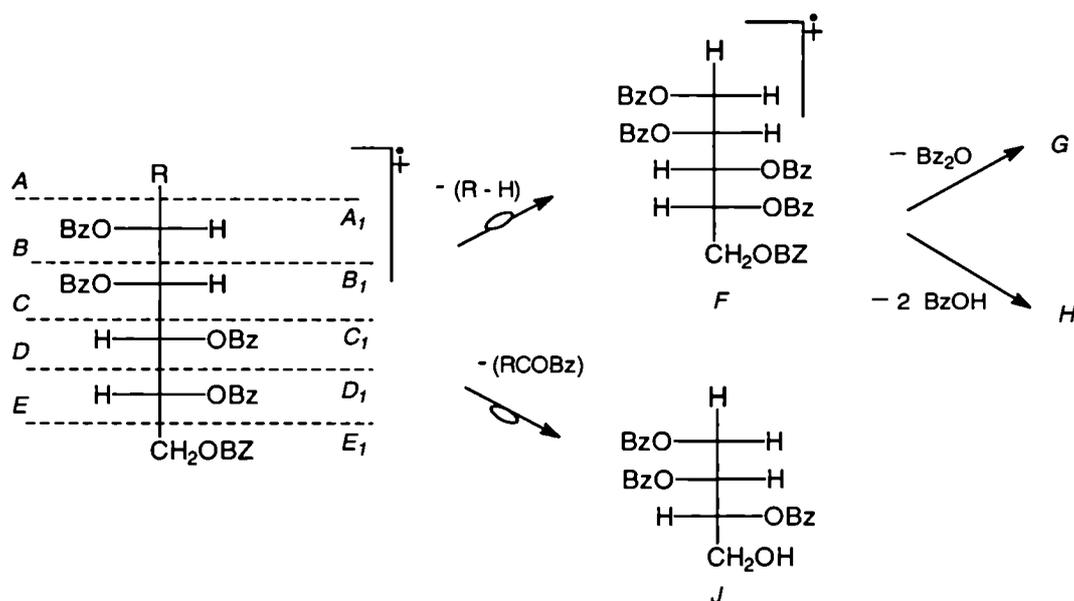
Se realizaron los espectros de masa por impacto electrónico de los compuesto **80**, **82**, **81** y **83** observándose fragmentos que provienen de la cadena perbenzoilada, presentes en todos los derivados (ver *Esquema 30*), y aquellos característicos para cada compuesto. En todos los casos el pico base proviene de fragmentos derivados de aromáticos (m/z 122 ó 105), observándose una abundancia relativa mínima para los iones de mayor masa.

Los espectros de masa los compuestos **81** y **83** mostraron una gran similitud. Esto sugiere que los iones característicos de cada compuesto son escasos. Mayoritariamente se observan los iones resultantes de la fragmentación de la cadena perbenzoilada (A_1 , B_1 , etc.) con bajas abundancias relativas (los iones listados en la *Tabla 38* resultan de ampliar veinte veces el espectro comparado con el pico base) y

pérdidas de ácido benzoico y anhídrido benzoico de dichas fragmentaciones. También se observan los iones m/z 672 y 538 que provienen de reordenamientos de hidrógenos y fragmentaciones a partir de ellos (ver *Esquema 30*).

IONES \ R			ASIGNACION
	81	83	
	A R %	A R %	
672	1	4	F
671	4	12	A ₁
538	10	28	J
537	24	75	B ₁
446	8	27	F - Bz ₂ O
428	8	28	F - 2 BzOH
403	6	16	C ₁
323	10	20	A ₁ - Bz ₂ O - 2 BzOH
311	12	42	B ₁ - Bz ₂ O
283	9	24	B ₁ - Bz ₂ O - CO
269	12	29	D ₁

Tabla 38. Iones observados en los espectro de masa realizados por impacto electrónico para los compuestos **81** y **83**.



Esquema 30

Debido a la excesiva fragmentación son pocos los iones característicos que puedan identificar a los compuestos sintetizados; sólo podemos mencionar:

- para la 2,3,4,5,6-penta-benzoil-D-manonoamidoxima su ion molecular m/z 730, m/z 593, m/z 470 (pérdida de dos moléculas de ácido benzoico y NH_2^\bullet del ion molecular) y m/z 348 (pérdida de tres moléculas de ácido benzoico y NH_2^\bullet del ion molecular).
- sin embargo, para la N-acetil-2,3,4,5,6-penta-benzoil-D-manonoamidoxima, no pudo observarse el ion molecular ni tampoco fragmentos que lo identifiquen específicamente, salvo el ion m/z 485 que podría provenir del fragmento *D* (m/z 503, ver *Esquema 30*) y una pérdida posterior de agua.

Los espectros de masa realizados por impacto electrónico (70eV) de los compuestos **80** y **82** no evidenciaron la presencia del ion molecular así como tampoco un patrón de fragmentación característico, mostrando, en ambos casos, al ion m/z 105 como pico base del espectro. Sólo se observan algunos iones provenientes de la cadena perbenzoilada como el m/z 537, m/z 311 (pérdida de anhídrido benzoico del anterior), m/z 322 (pérdida de anhídrido benzoico y ácido benzoico del m/z 672) y m/z 269. Sin embargo, para el caso del derivado 1,3,4-oxadiazólico pudo observarse el ion de m/z 632 resultante de una pérdida directa de ácido benzoico del ion molecular (m/z 754) y el ion m/z 375 que resulta de pérdidas sucesivas de dos moléculas de ácido benzoico y del fragmento terminal de la cadena ($\text{CH}_2\text{OBz}^\bullet$).

Cuando se realizaron los espectros por ionización química de ambos compuestos se observó el ion molecular más tres unidades de masa, así como también fragmentos que contenían 42 y 56 unidades más de masa, provenientes de la sustancia utilizada para el bombardeo químico (isobutano).

c.- Cálculos computacionales. Contribución rotamérica.

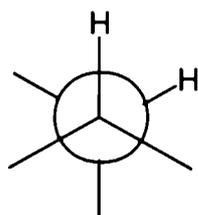
Dado el valor observado del $J_{2,3}$ en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **81**, indica que la cadena hidrocarbonada debería presentar un giro con respecto a la conformación zig-zag planar y extendida características para este tipo de compuestos.

Como dijimos anteriormente, este giro introduce interacciones 1,3 en la cadena que a priori aumentarían la energía del conformero al cual conllevan.

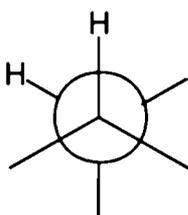
Para analizar los efectos energéticos de estos giros y cuál sería el más favorecido, se realizaron los cálculos computacionales utilizando cálculos de orbitales

moleculares (MM+) del programa HiperChem. Si bien el programa de cálculo no contempla

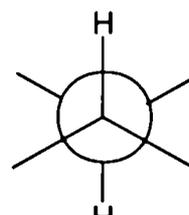
Teniendo en cuenta los ángulos diedros posibles entre protones vecinales y asumiendo que el carbono de menor numeración es el que se dibuja hacia adelante en las *proyecciones* de Newman, la nomenclatura utilizada es:



Sesgada con ángulo positivo
(sesg¹)



Sesgada con ángulo negativo
(sesg²)



Antiperiplanar
(anti)

Los resultados obtenidos se presentan en la *Tabla 39*.

CONFORMERO	ENERGÍA	\angle H ₂ -H ₃	\angle H ₃ -H ₄	\angle H ₄ -H ₅
<i>anti-sesg¹-sesg¹</i>	36,4114	172,758	35,388	56,594
<i>anti-sesg¹-sesg²</i>	30,5487	-173,624	69,448	-59,063
<i>anti-sesg¹-anti</i>	32,2485	-163,008	66,381	-179,121
<i>anti-sesg²-sesg¹</i>	30,8119	-178,564	-83,998	61,320
<i>anti-sesg²-sesg²</i>	27,5328	-177,165	-79,769	-76,583
<i>anti-sesg²-anti</i>	29,4810	-170,910	-52,158	-172,474
<i>anti-anti-sesg¹</i>	29,8489	174,248	-171,484	84,063
<i>anti-anti-sesg²</i>	32,9543	175,339	-176,868	-90,532
<i>anti-anti-anti</i>	29,1224	162,606	179,830	160,155
<i>sesg¹-sesg¹-sesg¹</i>	35,5570	78,813	52,468	105,776
<i>sesg¹-sesg¹-sesg²</i>	31,7818	79,016	57,978	-65,480
<i>sesg¹-sesg¹-anti</i>	33,5981	79,231	59,897	-179,660
<i>sesg¹-sesg²-sesg¹</i>	30,2398	63,338	-70,681	62,052
<i>sesg¹-sesg²-sesg²</i>	29,4129	63,259	-73,806	-74,195
<i>sesg¹-sesg²-anti</i>	28,4582	67,252	-59,549	-171,783
<i>sesg¹-anti-sesg¹</i>	28,2176	63,099	-174,454	59,380
<i>sesg¹-anti-sesg²</i>	31,1706	63,113	-139,920	-57,653
<i>sesg¹-anti-anti</i>	29,695	64,413	-171,836	-174,045
<i>sesg²-sesg¹-sesg¹</i>	32,3766	-51,778	59,891	90,079
<i>sesg²-sesg¹-sesg²</i>	31,9444	-49,401	62,520	-50,617
<i>sesg²-sesg¹-anti</i>	30,6088	-58,644	57,768	-178,467
<i>sesg²-sesg²-sesg¹</i>	32,0411	-56,442	-79,454	62,033
<i>sesg²-sesg²-sesg²</i>	28,9490	-61,895	-87,519	-80,655

$sesg^2$ - $sesg^2$ - <i>anti</i>	32,5827	-66,208	-63,589	-172,979
$sesg^2$ - <i>anti</i> - $sesg^1$	28,5257	-61,646	-153,903	67,545
$sesg^2$ - <i>anti</i> - $sesg^2$	28,5286	-58,207	-123,201	-61,543
$sesg^2$ - <i>anti</i> - <i>anti</i>	31,3977	-71,508	-163,920	172,983

Tabla 39. Energías calculadas para los diferentes conformeros de la penta-O-benzoil- α -D-manonoamidoxima. *anti*: relación antiperiplanar entre los protones correspondientes $sesg^1$: relación sesgada, con ángulo positivo, entre los protones correspondientes $sesg^2$: relación sesgada, con ángulo negativo, entre los protones correspondientes

Los cálculos computacionales realizados con MM+ para los posibles conformeros muestran muchas estructuras con energías comparables y que, por lo tanto, serían varios los conformeros que aportarían en el equilibrio en solución al valor de la constante de acoplamiento.

De los resultados obtenidos podemos puntualizar que:

- el rotámero de mínima energía (*anti*- $sesg^2$ - $sesg^2$) no coincide con los valores experimentales de los ángulos y además introduce interacciones 1,3 entre los grupos benzoiloxi de los C-3 y C-5.
- el rotámero *anti*- $sesg^2$ -*anti* que presenta una conformación zig-zag planar y extendida no resulta ser un rotámero de mínima energía y difiere en aproximadamente 2Kcal/mol del rotámero anteriormente mencionado.
- de los cuatro rotámeros cuyos valores de ángulos coinciden con los datos experimentales (*sesg*-*sesg*-*anti*) sólo dos de ellos tienen diferencias energéticas menores de 3kcal/mol con el rotámero de menor energía, y por lo tanto contribuirían al equilibrio rotamérico en solución.
- sin embargo, existen otros rotámeros de que apenas difieren en 1kcal/mol del menos energético que presentan una relación sesgada entre los H-2 y H-3 y que deberían contribuir en forma considerable al equilibrio rotamérico.

Finalmente podemos señalar que si bien, en el estudio conformacional realizado sobre aldononitrilos acetilados⁴⁵ con una amplia variedad de azúcares, los autores descartan las interacciones 1,3 O/ /O y C/ /C, sin considerar previamente los rotámeros que presentan una o más de dichas interacciones, en nuestro caso, los rotámeros que presentan interacciones 1,3 O/ /O muestran valores energéticos similares a los que presentan estas mismas interacciones entre O/ /C y C/ /C no pudiendo descartar a priori ninguno de ellos.

CONCLUSIÓN

Parte I.

A partir de un mismo precursor se pudieron obtener derivados isoxazolinico e isoxazólicos con rendimientos moderados en ambos casos (ver parte experimental). Los alquenos utilizados como dipolarófilos fueron básicamente los usados con los hidratos de carbono sin proteger; sin embargo, pudo obtenerse el derivado isoxazolinico tanto en el caso del α -metilestireno como en el del butilviniléter al mejorarse las condiciones de solubilidad. En el caso en que el dipolarófilo fuese un alquino, los rendimientos observados fueron menores. En algunos casos, como en el del compuesto **63**, además del isoxazol, se observó espectroscópicamente la presencia de un producto secundario que en el caso de la reacción utilizando el 2-propiniltiazoliltioéter como dipolarófilo, resultó ser el producto mayoritario caracterizándose como el dímero de óxido de nitrilo usado.

Al igual que en el capítulo anterior la presencia del hidrato de carbono no actuó como inductor de quiralidad, es decir que no existió un ataque preferencial por alguna de las caras del dipolarófilo, resultando entonces la mezcla de diasterómeros en el caso de las síntesis de isoxazolininas.

Parte II.

Se pudo obtener ambos derivados, 1,2,4- y 1,3,4-oxadiazol, partiendo de un mismo precursor (nitrilo). Por un lado, una adición de hidroxilamina sobre el nitrilo con posterior acilación y pérdida de agua permitió obtener el ciclo 1,2,4-oxadiazólico; por el otro, una cicloadición 1,3-dipolar de un poderoso dipolo, como la azida, a un débil dipolarófilo, como el nitrilo, nos permitió obtener el tetrazol intermediario que, con posterior acilación y pérdida de nitrógeno, genera el 1,3,4-oxadiazol derivado. Ambos compuestos mostraron tener comportamiento similar tanto espectroscópicamente como químicamente.

Sin embargo, es interesante remarcar las diferencias espectroscópicas observadas en los precursores acíclicos. Todos los derivados estudiados presentan un giro de la cadena perbenzoilada para producir interacciones 1,3 que los favorecen energéticamente. Esta observación no sólo se verifica por los datos espectroscópicos medidos (conformación en solución), sino también es avalada por los cálculos computacionales (calculados en el vacío).

• **Referencias:**

- 1.- J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey y N. Le-Hong, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2615 (1971); J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, N. Le-Hong y U. Burger, *Carbohydr. Res.*, **29**, 297 (1973).
- 2.- J. M. J. Tronchet y N. Le-Hong, *Carbohydr. Res.*, **29**, 311 (1973).
- 3.- M. De Amici, C. De Micheli, A. Ortisi, G. Gatti, R. Gandolfi y L. Toma, *J. Org. Chem.*, **54**, 793 (1989).
- 4.- A. J. Blake, R. O. Gould, K. E. McGhie, R. M. Paton, D. Reed, I. H. Sadler y A. A. Young, *Carbohydr. Res.*, **216**, 461 (1991).
- 5.- U. A. R. Al-Timari y L. Fišera, *Carbohydr. Res.*, **218**, 121 (1991).
- 6.- K. N. Houk, S. R. Moses, Y. -D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe y F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880 (1984); K. N. Houk, H. Y. Duh, Y. D. Wu y S. R. Moses, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2754 (1986).
- 7.- a) "Methods in Carbohydrate Chemistry", ed. R. L. Whistler y M. L. Wolfrom, II, Cap. 83, pp 320; b) idem, pp 322
- 8.- M. A. Shalaby, F. R. Fronczek y E. S. Younathan, *Carbohydr. Res.*, **261**, 203 (1994).
- 9.- G. M. Buchan y A. B. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 2115 (1975). Un resumen sobre datos de RMN-¹³C informados en literatura se encuentran en "The chemistry of heterocyclic compounds", "Isoxazoles", P. Grünanger, p. Vita-Finzi, E. C. Taylor (Ed.), J. Wiley & Sons, vol. **49**, part 1, 437 (1991).
- 10.- D. C. De Jongh y K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 67 (1964).
- 11.- a) G. D'Alò, L. Invernizzi y Grünanger, *Boll. Chim. Farm.*, **108**, 792, (1969); b) K. Bast, M. Christl, R. Huisgen y W. Mack, *Chem. Ber.*, **105**, 2825 (1972); c) J. F. Barnes, M. L. Barrow, M. M. Harding, R. M. Paton, P. L. Ashcroft, J. Crosby y C. J. Joyce, *J. Chem. Res. (S)*, **314** (M), 3601 (1979).
- 12.- S. Morrocchi, A. Ricca y L. Velo, *Tetrahedron Lett.*, 331 (1967); S. Conde, C. Corral y R. Madronero, *Synthesis*, 28 (1974); A. K. M. M. Hoque, W. L. Lee, H. J. Shine y D. C. Zhao, **56**, 1332 (1991).
- 13.- a) J. Saunders, M. Cassidy, S. B. Freedman, E. A. Harley, L. L. Iversen, C. Kneen, A. M. MacLeod, K. J. Merchant, R. J. Snow y R. Baker, *J. Med. Chem.*, **33**, 1128 (1990); b) C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, E. M. Seguard, G. Stevenson, M. Beer, J. Stanton y K. Watling, *J. Med. Chem.*, **34**, 140 (1991).
- 14.- S. B. Freedman, E. A. Harley, R. S. Marwood y S. Patel, *Eur. J. Pharmacol.*, **187**, 193 (1990); G. A. Showell, T. L. Gibbons, C. Kneen, A. M. MacLeod, K. J.

- Merchant, J. Saunders, S. B. Freedman, S. Patel y R. Baker, *J. Med. Chem.*, **34**, 1086 (1991).
- 15.- W. J. Hennen y R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1747 (1985).
- 16.- K. P. Roda, R. N. Vansdadia y H. Parekh, *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 807 (1988).
- 17.- G. Mazzone, F. Bonina, G. Puglisi, A. M. Panico y R. R. Arrigo, *Farmaco Ed. Sci.*, **39**, 404 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 16831.
- 18.- K. Raman, S. S. Parmar y S. K. Salzman, *J. Pharm. Sci.*, **78**, 999 (1989).
- 19.- F. Tiemann y P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **17**, 1685 (1884); L. B. Clapp, *Adv. heterocyclic Chem.*, **20**, 67 (1976).
- 20.- F. Eloy, R. Lenaers y R. Buyle, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **73**, 518 (1964).
- 21.- F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **22**, 2412 (1889).
- 22.- J. J. Barr y R. C. Storr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 185 (1979); O. Tsuge, S. Urano y K. Oe, *J. Org. Chem.*, **45**, 5130 (1980).
- 23.- R. Stollé, *Ber.*, **69**, 506 (1904), y las referencias allí citadas.
- 24.- H. Gehlen y K. Möckel, *Ann.*, **685**, 176 (1965), y referencias allí citadas.
- 25.- M. Golfier y M. G. Guillerez, *Tetrahedron Lett.*, 267 (1976).
- 26.- C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1148 (1955).
- 27.- H. Weidinger y J. Kranz, *Ber.*, **96**, 1049 (1963).
- 28.- A. M. Seldes, E. G. Gros, I. M. E. Thiel y J. O. Deferrari, *Carbohydr. Res.*, **49**, 49 (1976).
- 29.- A. M. C. Sanchez, N. B. D'Accorso e I. M. E. Thiel, *An. Asoc. Quím. Argent.*, **77**, 133 (1989).
- 30.- M. A. Martins Alho, M. L. Fascio, N. B. D'Accorso e I. M. E. Thiel, *Carbohydr. Res.*, **218**, 223 (1991); M. A. Martins Alho, M. L. Fascio, N. B. D'Accorso e I. M. E. Thiel., *An. Quím.*, **90**, 130 (1994).
- 31.- D. B. Reple, H. P. Albrecht y J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **40**, 2481 (1975).
- 32.- R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm y J. H. Markgraf, *Chem. Ber.*, **93**, 2106 (1960).
- 33.- C. E. Cannizzaro, I. E. M. Thiel y N. B. D'Accorso, *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 481 (1998); H. El Khadem, M. Shaban, y M. Nassr; *Carbohydr. Res.*, **23**, 103 (1972).
- 34.- W. Smith, *Science*, **119**, 514 (1954).
- 35.- E. Fischer y J. Hirschberger, *Ber.*, **22**, 1155 (1889).
- 36.- E. Ratelli de Labriola y V. Deulofeu, *J. Org. Chem.*, **12**, 726 (1947).
- 37.- O. G. Marzoa, J. O. Deferrari y I. M. E. Thiel, *Carbohydr. Res.*, **73**, 323 (1979).
- 38.- N. B. D'Accorso y I. M. E. Thiel, *Carbohydr. Res.*, **167**, 19 (1987).
- 39.- L. Somsák, G. Batta y I. Farkas, *Carbohydr. Res.*, **124**, 43 (1983).
- 40.- J. Košmrlj, M. Koxevar y S. Polanc, *Synlett*, 632 (1996).
- 41.- S. J. Angyal y R. Le Fur, *Carbohydr. Res.*, **126**, 15 (1984).

- 42.- I. M. Vazquez, N. B. D'Accorso, I. M. E. Thiel y A. M. Schüller, *An. Asoc. Quím. Argent.*, **72**, 583 (1984).
- 43.- Raccoon (Really Awesome Computer Calculation of Observed Nmr Spectra), P. F. Schatz, Universidad de Winsconsin-Madison.
- 44.- A. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", Vol. 4, 182, Elsevier Science Ltd. (1996).
- 45.- F. Lopez-Calahorra, D. Velazco, J. Castells y C. Jaime, *J. Org. Chem.*, **55**, 3530 (1990).

CAPÍTULO 5

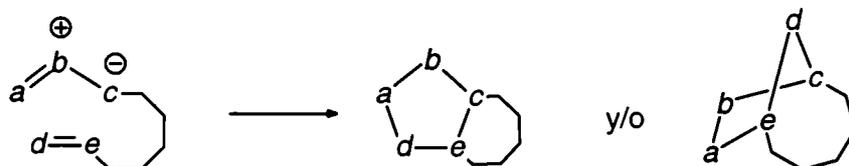
Cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares.

• Estereocontrol de la reacción

Las adiciones térmicamente inducidas de 1,3-dienos y de 1,3-dipolos a múltiples enlaces genera anillos de seis y cinco miembros respectivamente, con formación simultánea de dos enlaces σ vía un estado de transición altamente ordenado. Tanto las reacciones de Diels-Alder como las cicloadiciones 1,3-dipolares intermoleculares, han sido de gran importancia para la síntesis de moléculas complejas. Sin embargo, las investigaciones se han incrementado en estos últimos años debido al potencial sintético que implica el principio de la intramolecularidad aplicado a dichas reacciones.

Wolfgang Oppolzer¹ comparó las cicloadiciones intramoleculares de 1,3-dienos con las de nitrones y azometino iminas (ambos 1,3-dipolos) mostrando que presentan varias características en común. Ambos tipos de reacciones permitían sintetizar en un paso moléculas policíclicas complejas en forma regio- y estereoselectiva.

Un 1,3-dipolo apropiadamente funcionalizado permite obtener novedosos anillos heterocíclicos fusionados^{1,2} (*Esquema 31*).



Esquema 31

Probablemente lo más atractivo de estas cicloadiciones intramoleculares es la posibilidad de poder controlar la estereoquímica de varios centros quirales en el producto final. En sistemas donde el dipolo y el dipolarófilo se encuentran unidos por varios átomos, el estado de transición altamente ordenado induce un eficiente control regioquímico³.

Albert Padwa⁴ resumió los pocos trabajos publicados sobre cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares realizados hasta mediados de los años setenta. El primer ejemplo fue informado por LeBel and Whang en 1959³ quien utilizó moléculas donde un nitrón se encontraba separado del alqueno por una cadena propilénica o butilénica. LeBel notó que cuando la cicloadición se llevaba a cabo con el (E)-5-heptanal (**84**) obtenía un producto diferente que cuando utilizaba (Z)-5-heptanal (**85**) (*Figura 117*). A partir de estos resultados se concluyó que no sólo la reacción podía ser controlada

cinéticamente sino que también la configuración de la olefina se retenía en el producto final.

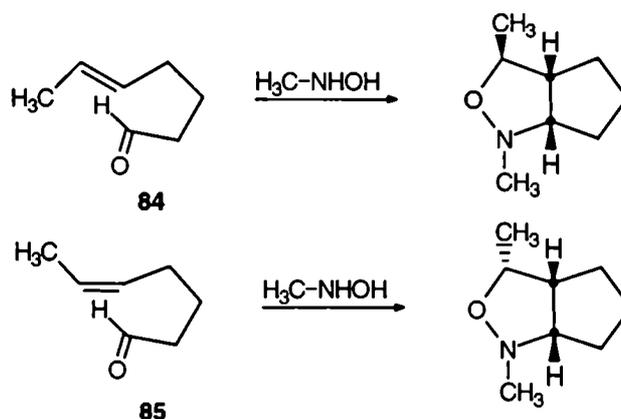
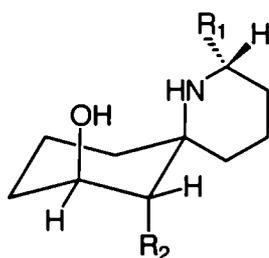


Figura 117

Los trabajos posteriores realizados por LeBel y Oppolzer sobre reacciones intramoleculares de nitrones fueron el punto de partida para la utilización de este método sintético en la obtención de productos naturales. Así, dos grupos diferentes de trabajo^{6,7}, realizaron una aproximación al esqueleto de la histrionicotoxina **86** (Figura 118), un agente anticolinérgico, aplicando cicloadiciones intermoleculares.



Histrionicotoxina (**86**)



Dihidrohistrionicotoxina



Figura 118

Estos alcaloides son estructuralmente interesantes debido a que poseen una estructura espiro y son los primeros ejemplos donde restos acetilénicos u olefínicos aparecen en productos naturales derivados del reino animal. Como se probó que su actividad biológica no estaba íntimamente relacionada con las insaturaciones de sus cadenas laterales, los esfuerzos fueron orientados a la síntesis del esqueleto espirano como intermediario clave de estas toxinas naturales. Una elegante síntesis (Figura 119) del esqueleto anteriormente mencionado involucra como paso clave una reacción intramolecular de un nitrón a una olefina activada.

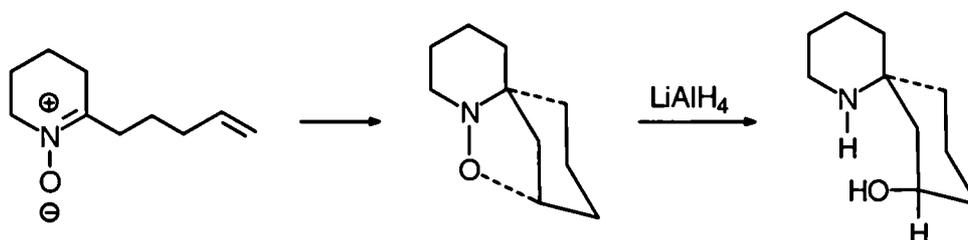


Figura 119

Ejemplos más recientes sobre cicloadiciones intramoleculares ya en el campo de hidratos de carbono, utiliza la ya conocida reactividad de las azidas como 1,3-dipolos en reacciones de ciclaciones térmicas. Dichos compuestos rinden heterociclos altamente nitrogenados. Buchanan y col.⁸ describen la síntesis quiral de hidroxipirrolidinas basados en una cicloadición dipolar intramolecular de una azida (**87**) a un azúcar insaturado (Figura 120).

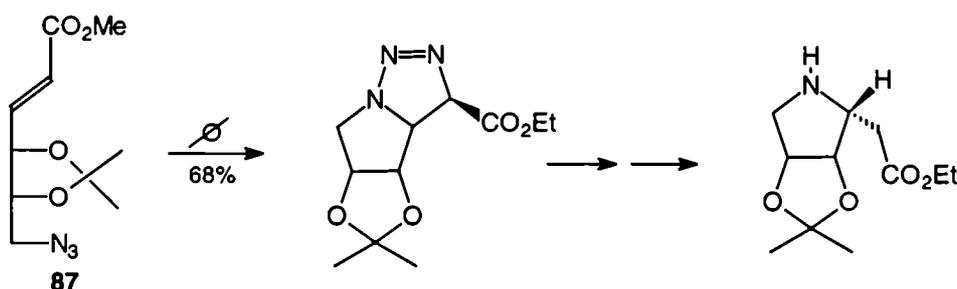


Figura 120

Ermert y Vasella⁹ en 1991, informan la síntesis de tetrazoles derivados de hidratos de carbono vía una cicloadición 1,3-dipolar de una azida a un nitrilo (dipolarófilo escasamente reactivo). Posteriormente se publicaron una serie de síntesis basadas en esquemas sintéticos similares a este último aplicados a diferentes azúcares o bien utilizando distintos grupos protectores¹⁰.

Ejemplos sobre cicloadiciones intramoleculares de óxidos de nitrilos son aún menos frecuentes en literatura. Como ya hemos visto, los óxidos de nitrilos reaccionan con dobles enlaces terminales para dar 2-isoxazolin-5-sustituídas cuando la reacción es bimolecular. Sin embargo, cuando la 2-aliloxibenzaldoxima (**88**) se oxida con dióxido de nitrógeno da el heterociclo fusionado (**89**), producto de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular.

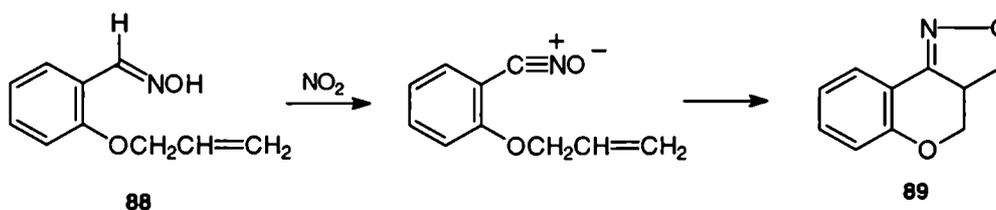


Figura 121

En este caso se obtiene la 2-isoxazolina-4-sustituída indicando que los factores de geometría pueden forzar a que la reacción ocurra en forma opuesta a la que normalmente ocurre. Esta observación le permitió a Garanti y col.¹¹ examinar la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular como función de la longitud de cadena existente entre el dipolo y el dipolarófilo. Por ejemplo, el compuesto **89** se obtuvo a partir de **88** con un 42% de rendimiento, mientras que el compuesto **91** sólo pudo ser aislado con un 17% de rendimiento a partir de la oxima correspondiente (**90**).

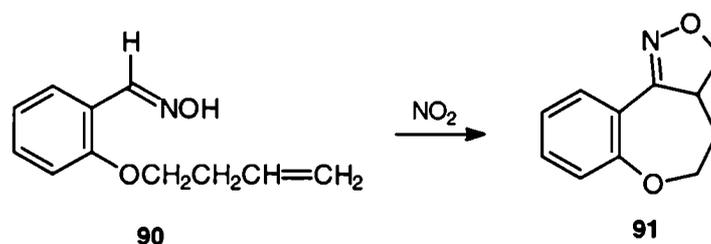


Figura 122

La formación de anillos de mayor número de átomos como los compuestos **92a**, **92b** y **92c**, involucra una primera cicloadición intermolecular para dar intermediarios de cadenas largas capaces de sufrir un posterior cierre de anillo intramolecular originando el producto final.

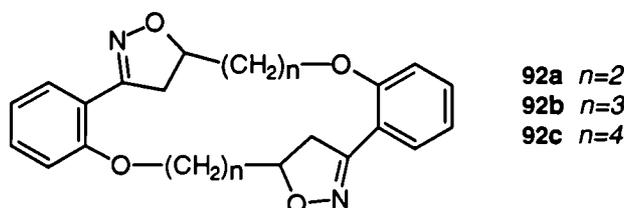


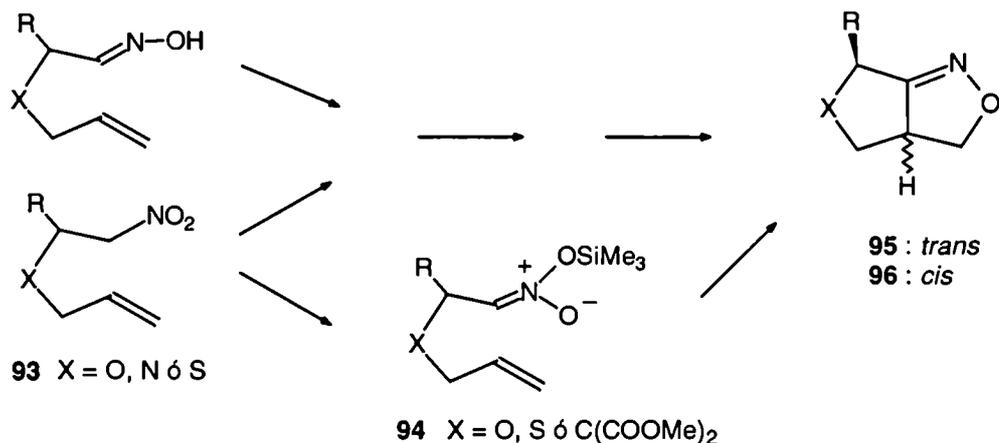
Figura 123

Las cicloadiciones intramoleculares de óxidos de nitrilos pueden extenderse también a dipolarófilos etilénicos con altos rendimientos. Como dijimos anteriormente, la orientación habitual de estas cicloadiciones están restringidas por factores de geometría. Por lo tanto la facilidad de la cicloadición intramolecular con estos sistemas dependerá de la habilidad del dipolarófilo a reaccionar con una orientación “reversa”. Este efecto es mayor para el caso de dipolarófilos acetilénicos que para etilénicos, y puede ser justificada en forma teórica¹²⁻¹⁴.

La aplicación de la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de óxido de nitrilos para la síntesis de productos naturales ha sido de gran importancia. Confalone y col. han utilizado dicho mecanismo para la síntesis estereoespecífica de la biotina¹⁵. Otro ejemplo es la síntesis total de la Chanoclavina I donde el paso clave en la síntesis involucra la conversión del grupo nitro del indol en el correspondiente óxido de nitrilo usando fenilisocianato¹⁶.

- **Un estudio estereoquímico de la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular.**

Entre 1987 y 1991 Alfred Hassner y col. publican seis artículos sobre cicloadiciones intramoleculares de óxidos de nitrilos en sustratos muy diferentes¹⁷. Hassner estudió la formación de tetrahidrofuranos, pirrolidinas y tetrahidrotiofenos funcionalizados partiendo de α -aliloxi-, α -alilaminas y α -alilitiooximas sustituidas respectivamente. Un esquema general de las síntesis informadas es el siguiente:



Esquema 32

En el caso en que X sea azufre, sólo puede realizarse la cicloadición partiendo del nitro compuesto debido a que el tioderivado es sensible tanto al hipoclorito de sodio como a la Cloramina-T, reactivos utilizados para formar el 1,3-dipolo.

Los nitro compuestos insaturados, luego de reaccionar con fenilisocianato y trietilamina, dan una mezcla de isoxazolinas *trans:cis* (**95:96**) en una relación diastereoisomérica variable que depende de la naturaleza del grupo R sustituyente de la cadena.

Alil éteres (X=O) dan una mezcla de isómeros **95:96** en relación 2,5:1 cuando R es metilo o etilo. Sin embargo, estos sistemas son muy sensibles a la longitud de la cadena del sustituyente. La relación diastereoisomérica cambia a 6:1 para cuando R es un grupo isopropilo. En el caso en que R sea un aromático la relación de *trans:cis* es de 4:1. No se observaron mejores resultados, estereoquímicamente hablando, cuando se adicionó un sustituyente sobre el grupo olefínico de la molécula.

En el caso de tioéteres derivados (X = S) no se observó preferencia hacia alguno de los dos diastereoisómeros cuando el sustituyente R es pequeño (metilo, etilo, isopropilo) debido probablemente a que la mayor longitud de enlace entre C-S frente al C-O permite una mayor flexibilidad de la molécula en el estado de transición. Pero al igual que en el caso anterior, la selectividad aumenta con el volumen del grupo

sustituente. Se observa entonces un predominio del isómero *trans* en una relación 2:1 frente al *cis* derivado para el caso en que R es *t*-butilo ó de 3:2 cuando R es aromático.

Cuando estos mismos nitro compuestos insaturados se los trata previamente con $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$ para obtener los silil nitronatos derivados (**94**), se obtiene fácilmente las N-trimetilsililoxi isoxazolininas. Estas últimas *sólo dan las isoxazolininas trans* (**95**) cuando se las trata con HCl diluido ó $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$. La reacción fue seguida por ^1H -RMN y la estereoquímica de la cicloadición fue determinada por experimentos de NOE.

Cuando la longitud de la cadena alquílica es tal que la cicloadición puede formar un ciclo de seis miembros, la estereoquímica es diferente. Tanto para $\text{X} = \text{O}$ ó S , el isómero mayoritario es el *cis*; así si $\text{X} = \text{O}$ y R es isopropilo, la relación es 6:1 en favor del isómero mencionado; si $\text{X} = \text{S}$, la relación diastereoisomérica es 7:2 para cuando R es isopropilo y de 3:2 para cuando R es aromático. A diferencia de lo mencionado anteriormente, la cicloadición de silil nitronatos para formar ciclos condensados, resulta ser mucho más lenta y menos estereoselectiva. Mientras que la cicloadición intramolecular de un nitro compuesto da una relación diastereoisomérica *cis:trans* 5:1, la relación para el silil nitronato es 5:3.

Finalmente Hassner estudió aquellos sistemas donde la olefina ya es parte de un anillo heterocíclico. Sistemas tales como furanos y tiofenos convenientemente sustituidos también pueden ser usados como sustratos para las cicloadiciones intramoleculares de óxidos de nitrilos. Compuestos derivados del furilo tales como **97**, preparados vía adición de Michael del furfural alcohol a derivados del β -nitroestireno dan la isoxazolina triheterocíclica **98** como una mezcla diastereomérica de 5:1 (la estereoquímica no fue determinada) con buenos rendimientos.

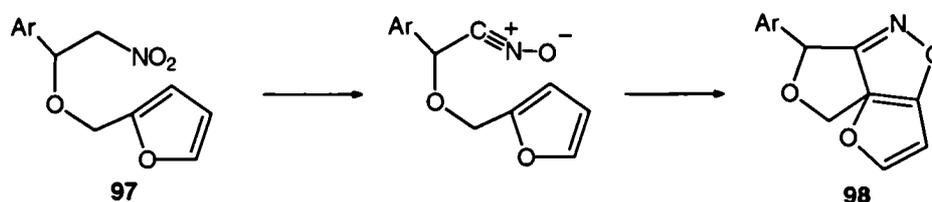


Figura 124

Compuestos similares pudieron obtenerse cuando se partía de tiofenos¹⁸.

Sin embargo, los intentos fallaron cuando se intentó partir de indoles o pirroles igualmente sustituidos. Sólo se obtuvo en algunos casos la cicloadición que generaba ciclos de seis miembros.

• Resultados y discusión

Para lograr la estereoselectividad buscada en derivados de hidratos de carbono se propuso un esquema sintético donde la reacción de cicloadición 1,3-dipolar fuese intramolecular, de tal forma que la geometría de la molécula permitiese la obtención de un sólo estereoisómero. En el capítulo anterior se describieron las cicloadiciones de dipolos de azúcares protegidos utilizando como dipolarófilos alquenos y alquinos. Una variante apropiada sobre dicha síntesis nos permitió acceder a una serie de anillos fusionados con una estereoquímica preferencial (ver *Figura 125*). Dado que el número de átomos es el apropiado para la obtención de ciclos energéticamente favorecidos, se propuso derivatizar el hidroxilo libre con el dipolarófilo adecuado.

La D-glucosa sería un precursor apropiado no sólo por ser fácilmente accesible y de bajo costo sino porque además utilizando grupos protectores comunes y en escasas etapas sintéticas se alcanza un compuesto bifuncionalizado con la estereoquímica deseada.

La reacción de D-glucosa con acetona en medio ácido da un ciclo furanósico parcialmente protegido. La sustitución del hidrógeno del grupo hidroxilo libre por un grupo alilo, permite la introducción de la parte dipolarofílica dentro de la molécula target. El esquema sintético es el siguiente:

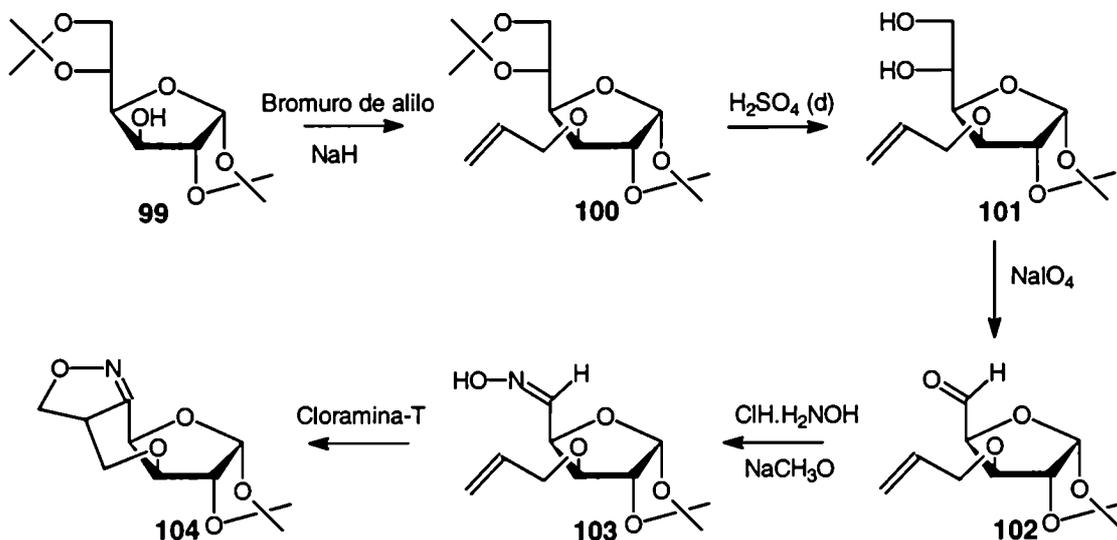


Figura 125

De esta forma, se generarían dos nuevos ciclos fusionados de 5 y 6 miembros y sólo quedarían como pasos innovadores de la síntesis utilizada en el capítulo anterior, la incorporación del grupo insaturado y el paso final de la ciclación intramolecular.

Un esquema similar fue propuesto por A. Bhattacharjya²³ y col. para obtener el compuesto **107** partiendo del mismo precursor propuesto por nosotros vía una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitrones.

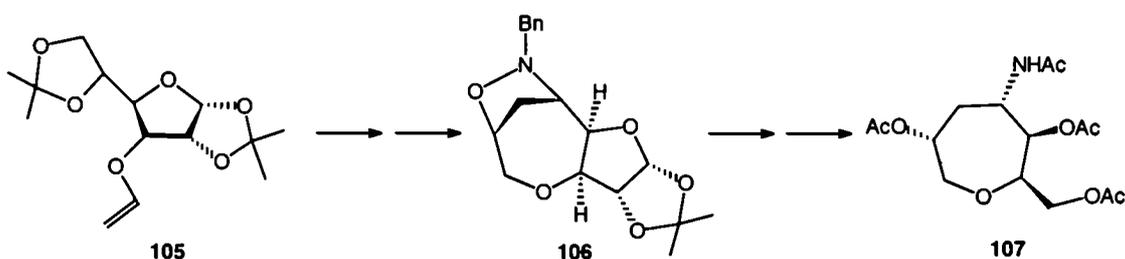


Figura 126

Los autores reportan la obtención de un compuesto heterociclo de siete miembros. Sin embargo, en literatura, no se describe la formación de ciclos de siete miembros cuando el 1,3-dipolo es un óxido de nitrilo, obteniéndose en este último caso, ciclos de seis miembros preferencialmente.

El esquema planteado se realizó en una primer etapa siguiendo la reacción por c.c.d. y por RMN-¹H. Se partió del azúcar libre que se protegió adecuadamente para obtener **99** como se vió en el capítulo anterior y luego al compuesto disuelto en DMF(anhídrico) se agregó el hidruro de sodio en cantidades equimoleculares. Formado el anión se adicionó el bromuro de alilo para dar el compuesto **100**. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el jarabe se lo trató con ácido sulfúrico diluido, tratamiento que sólo requirió una hora y media para acceder al compuesto **101**. Se neutralizó con bicarbonato de sodio, se filtró, se evaporó y al nuevo jarabe disuelto ahora en medio acuoso se le agregó periodato de sodio. Se precipitaron las sales por agregado de etanol, y luego de filtrar, el compuesto **102** se lo trató con hidroxilamina recientemente sintetizada obteniéndose el compuesto **103**. En el mismo medio de reacción, se agregó Cloramina-T y el resultado en este caso fue la obtención de un único producto cristalino que se purificó por columna cromatográfica y se identificó por RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masa como el compuesto **104**, que resultó ser estereoquímicamente puro. El rendimiento global luego de todos los pasos sintéticos resultó ser de un 32%.

La síntesis se repitió en su totalidad aislando y purificando cada una de los intermediarios para lograr su identificación completa tanto física como espectroscópicamente.

El compuesto **100**, purificado utilizando una columna cromatográfica, mostró un espectro RMN-¹H difícil de resolver. Sin embargo, tanto en Cl₃CD como en DMSO-d₆ se evidenció claramente la presencia del sistema alílico incorporado al di-O-isopropilidén derivado. Así, se pudieron observar las señales correspondientes a los

hidrógenos alílicos unidos al carbono terminal como doble doble dobles con δ 5,24 y 5,13ppm y, respectivamente, δ 5,28 y 5,17ppm para ambos solventes. La señal del hidrógeno alílico restante se observa como un multiplete, desplazado a campos más bajos, a δ 5,83ppm para Cl_3CD y, respectivamente, δ 5,88 para DMSO-d_6 . Se observan claramente las señales de los H-1 e H-2 pero las restantes no pueden ser resueltas en los espectros realizados a 200MHz. Los desplazamientos químicos de los hidrógenos y sus constantes de acoplamiento se presentan, agrupados junto con los restantes compuestos del mismo esquema sintético, en las *Tablas 40 y 41*. Smith y col.²⁴ sintetizaron dicho compuesto partiendo de la D-glucosa protegida y utilizando KH en THF bajo atmósfera de argón. Los datos espectroscópicos informados por dichos autores para la descripción del compuesto son: el IR y datos parciales del espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ realizado a 250MHz (CDCl_3).

El espectro $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ que realizamos tanto en Cl_3CD como en DMSO-d_6 , evidenció claramente el resultado de la reacción. Se observaron entre δ 100 y 140ppm las señales vinílicas junto con las correspondientes a los carbonos cuaternarios de ambos grupos isopropilidenos. Entre δ 65 y 85ppm, se observan las cinco señales correspondientes a los carbonos del resto polihidroxilado junto con el carbono metilénico del grupo alilo. A campos más altos se observan las señales de los carbonos metilénicos también de los grupos isopropilidenos. Los desplazamientos químicos y la adjudicación realizada se muestran, junto con los restantes compuestos (101 - 103), en la *Tabla 42*, mientras que en la *Figura 127* se presenta el espectro $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ del 3-O-alil-1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (100).

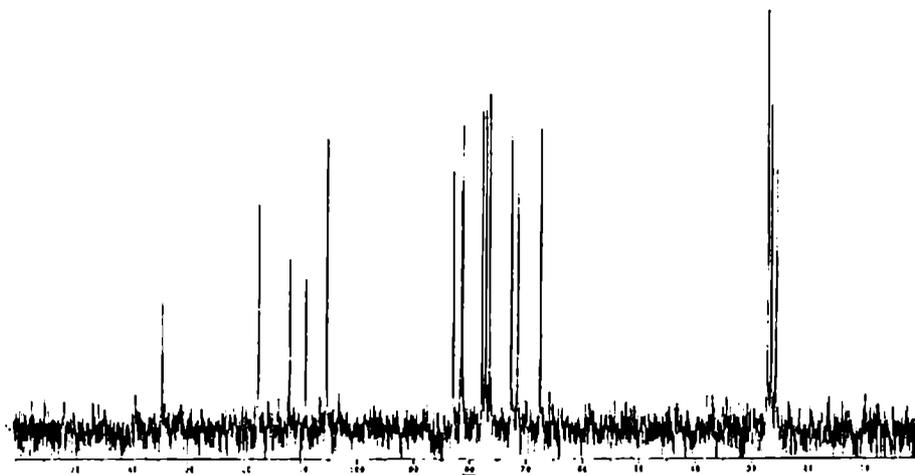


Figura 127

Para obtener el compuesto 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (101), se trató al compuesto 100 con ácido sulfúrico diluido, notándose una gran diferencia, en las condiciones de la reacción, si se compara la reactividad de dicho compuesto con la observada anteriormente para el compuesto 49 que presentaba el hidroxilo de

C-3 libre. Así el compuesto **49** necesitó 8hs de reacción a temperatura ambiente para obtener el compuesto parcialmente desprotegido (**50**). En el último caso sólo bastaron 1½ h para obtener el compuesto **101**. Cuando la reacción se dejó más tiempo, se obtuvo como compuesto mayoritario la 3-O-alil- α -D-glucosa (**108**) que fue caracterizado por medio de sus espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C .

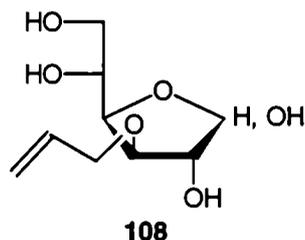


Figura 128

El compuesto **101** presenta un espectro de RMN- ^1H con mejor resolución que el di-O-isopropilidén derivado, aunque aún no pudo ser totalmente adjudicado. Sin embargo, se observan claramente, al igual que en el caso del compuesto **100**, los hidrógenos alílicos terminales a δ 5,32 y 5,23ppm, mientras que el hidrógeno alílico unido al C-3 del grupo alilo, se desplaza a campos más bajos (δ 5,91ppm). Puede resolverse en este caso, uno de los hidrógenos metilénicos del grupo alilo adicionado, que se presenta como un doble doble triplete con un δ 4,19ppm. Para este compuesto pudieron ser adjudicadas las señales correspondientes a los H-1, H-2, H-3, H-4, H-6a e H-6b, que se presentan en la *Tabla 40*, mientras que las constantes de acoplamiento medidas se muestran en la *Tabla 41*. Smith y col.²⁴ describen la síntesis del compuesto e informan sólo, parcialmente y sin asignación, el espectro de RMN- ^1H (250MHz, CDCl_3).

El espectro de RMN- ^{13}C presenta las mismas características que el compuesto **100**, salvo que son cuatro las señales observadas ahora a campos bajos y sólo dos los carbonos a campos altos correspondientes a metilos. La adjudicación de todas las señales se presenta en la *Tabla 42*. En la *Figura 129* se muestra el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **101**.

Como dijimos anteriormente, al dejar reaccionar por más tiempo se pudo obtener el compuesto **108** que mostró un espectro de RMN- ^{13}C (realizado en este caso en piridina- d_5 debido a la insolubilidad del mismo, *Figura 130*) con sólo nueve señales, no observándose ningún carbono proveniente de grupos isopropilidén.

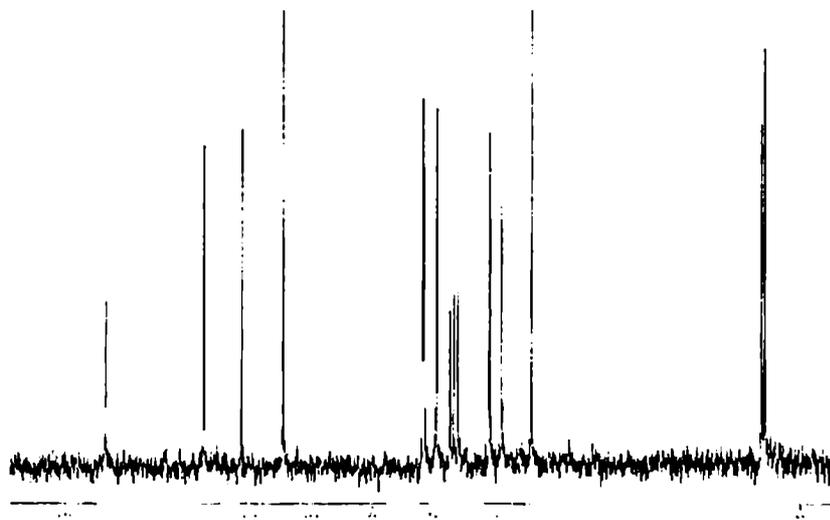


Figura 129

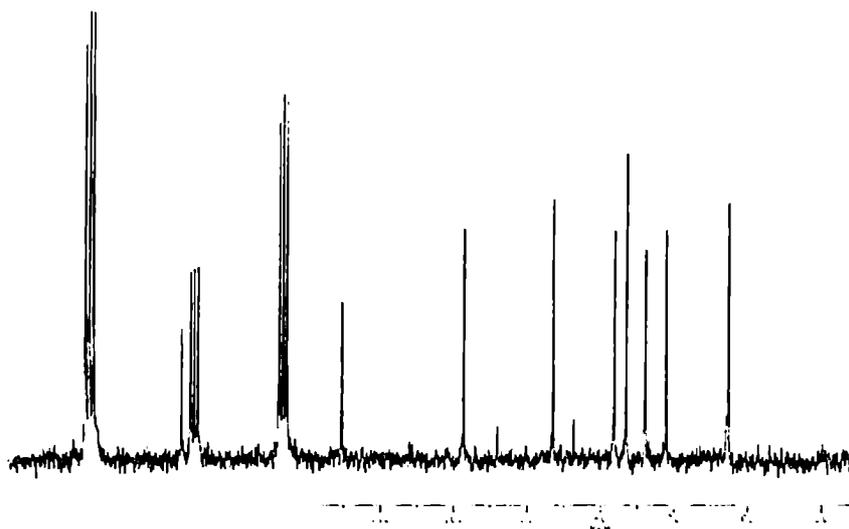


Figura 130

El compuesto **102** se obtuvo a partir de **101** por tratamiento con periodato de sodio en medio acuoso. Este compuesto derivatizado en C-3 muestra una sustancial diferencia con el 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa (**51**). Para el caso del 1,2-O-isopropilidén-3-O-alil- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa (**102**) no se encuentra formando un dímero como se observaba para el compuesto **51**. Si bien la síntesis de **102** se encuentra ya descrita en literatura, los datos espectroscópicos, recientemente informados por Zhong y Shing²⁵ de RMN-¹H no habían sido resuelto en su totalidad y del espectro de RMN-¹³C sólo se reportaban los datos sin su adjudicación. El espectro de RMN-¹H es algo complejo a 200MHz. Sin embargo, dicho espectro pudo resolverse en su totalidad cuando se lo realizó a 400MHz (ver *Figura 131, Tablas 40 y 41*). Se observaron claramente las dos señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos alílicos, a campos altos, como doble doble triplete. El hidrógeno vinílico no terminal, se desplaza a campos bajos observándose un grupo de

doce picos correspondientes al mismo, mientras que los terminales se visualizan como dobles cuartetos desplazadas a campos algo más altos. Las señales de los hidrógenos del hidrato de carbono no presentan modificaciones significativas, salvo aquella correspondiente al grupo aldehídico formado en la última modificación química realizada, que se desplaza ahora a 9,67ppm.

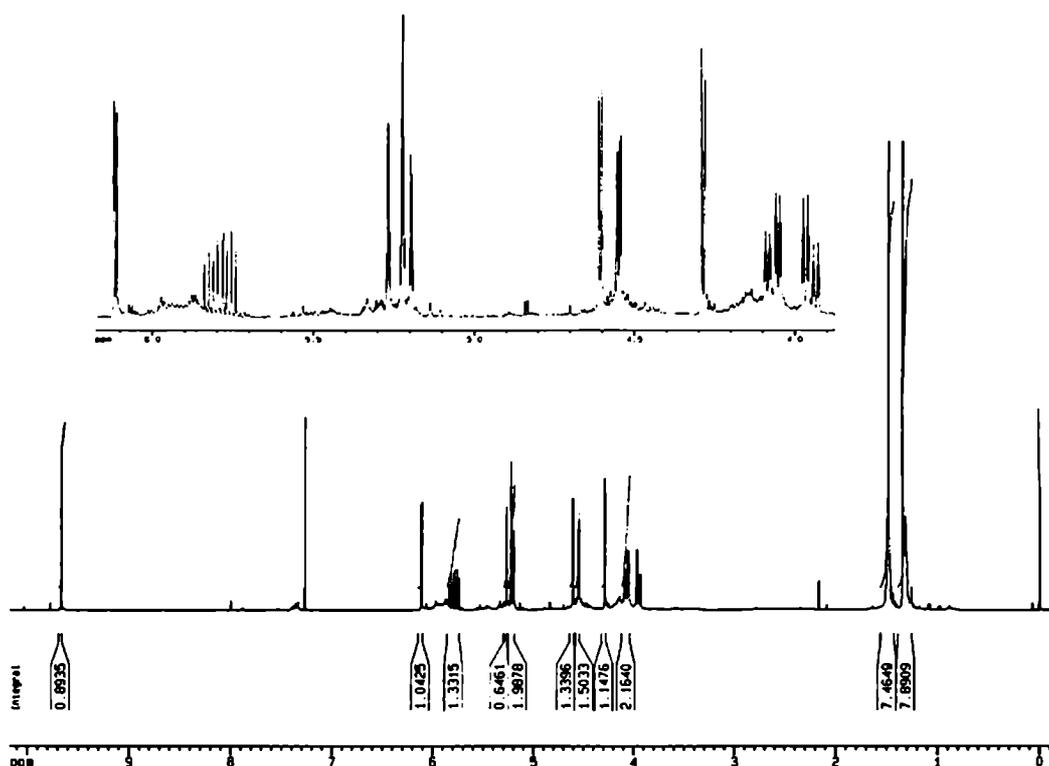


Figura 131

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 132) muestra las once señales de los diferentes carbonos del compuesto **102**. Se observan los carbonos vinílicos a δ 133,7 y 118,6ppm y el metilénico a δ 71,8ppm, mientras que el carbono correspondiente a grupo aldehído se desplaza a δ 200,5ppm. Sin embargo no eran unívocamente adjudicables las tres señales que aparecían entre δ 82-85ppm, pertenecientes al hidrato de carbono y que no se correspondían a los valores observados en los compuestos anteriores. Sin embargo, teniendo en cuenta que el espectro de RMN- ^1H pudo ser resuelto en su totalidad, se realizó un espectro 2D-heteronuclear (HMQC, ver Figura 133). De esta forma se pudo adjudicar claramente el espectro indicándose los resultados obtenidos en la Tabla 42.

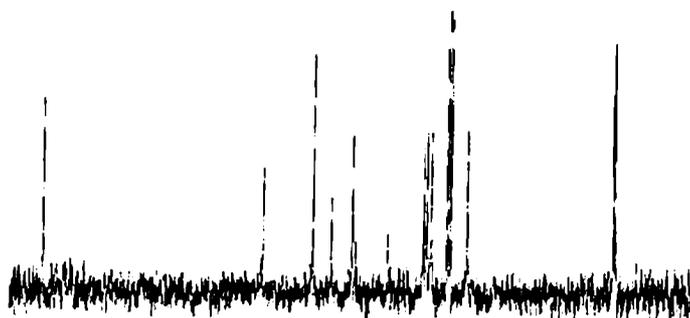


Figura 132

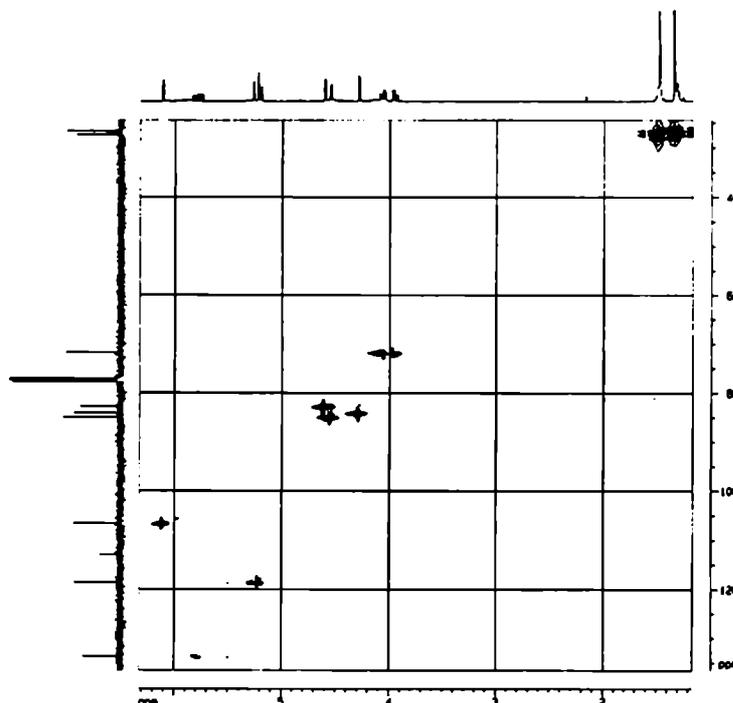


Figura 133

El dialdoderivado **102** se trató con hidroxilamina sintetizada a partir de clorohidrato de hidroxilamina y metóxido de sodio. Se obtuvo de esta forma el compuesto **103** como un gel, que fue purificado por columna cromatográfica de sílica gel G (solvente tolueno:acetato de etilo en proporciones crecientes de este último).

Es espectro de RMN- ^1H (Figura 134) es aún más complejo que los anteriores debido a la presencia de las oximas *syn* y *anti*. Se observa bien diferenciados para ambos compuestos el hidrógeno unido al C-5, y como en el análogo del esquema sintético del capítulo anterior, el valor de la constante de acoplamiento es muy diferente. El espectro fue realizado, en este caso, a 200MHz y las señales que pudieron ser adjudicadas se vuelcan en las Tablas 40 y 41.

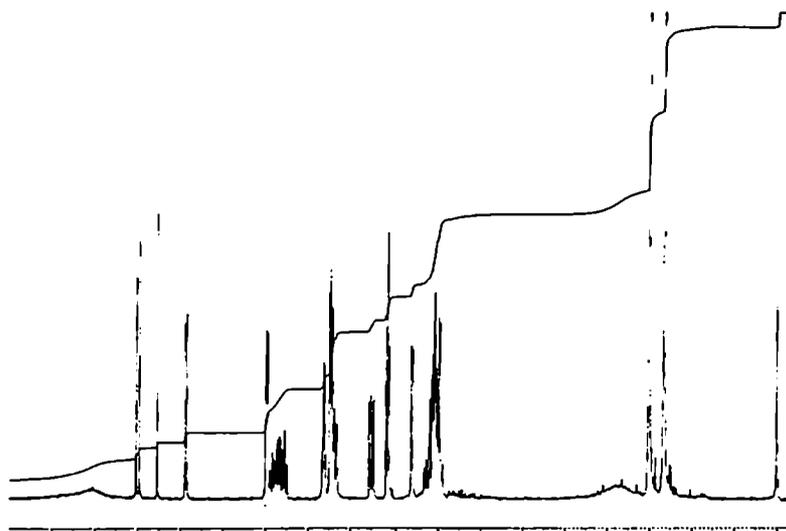


Figura 134

El espectro de RMN- ^{13}C (Figura 135) evidencia claramente la presencia de los dos isómeros y cada señal se encuentra sistemáticamente duplicada. La diferencia más significativa son los desplazamientos químicos del carbono de la oxima y el carbono vecino cuya diferencia en los desplazamientos químicos en ppm es aún mayor. Esta variación sobre el carbono terminal, repercute aún significativamente sobre el carbono anomérico, siendo muy poco apreciables sobre los carbonos del grupo alílico o del isopropilidén.

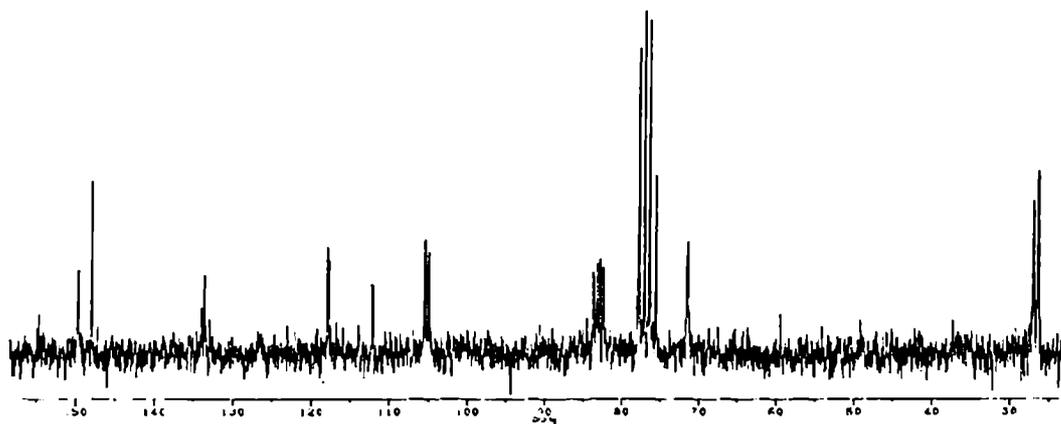


Figura 135

La oxima **103** se disolvió en etanol, y se agregó al medio de reacción exceso de Cloramina-T. El compuesto resultante de la reacción se lo purificó por columna cromatográfica y se recrystalizó de etanol:agua precipitando en forma de agujas blancas.

Del estudio espectroscópico se pudo evidenciar que la sustancia era un único compuesto que presentaba en su espectro de resonancia magnética nuclear protónica (Figura 136) sólo nueve señales además de los hidrógenos correspondientes a los metilos del grupo isopropilidén. Además de los dobletes de los hidrógenos del resto

furanósico, se observan cuatro doble dobles de constantes de acoplamiento cercanas a los 10 Hz correspondientes a los cuatro hidrógenos metilénicos que se encuentran en los dos nuevos ciclos formados. El hidrógeno metínico unido al carbono proveniente del grupo vinilo, presenta un multiplete donde se distinguen diez señales, algunas de ellas superpuestas. Ninguna de las señales se presenta duplicada, y por lo tanto, se consideró como una evidencia de la obtención de un único compuesto. Además, a diferencia de los datos por A. Bhattacharjya²³, los nuevos ciclos formados deben ser de 5 y 6 miembros pues sino no se corresponderían con la multiplicidad de las señales vistas en el espectro de RMN-¹H.

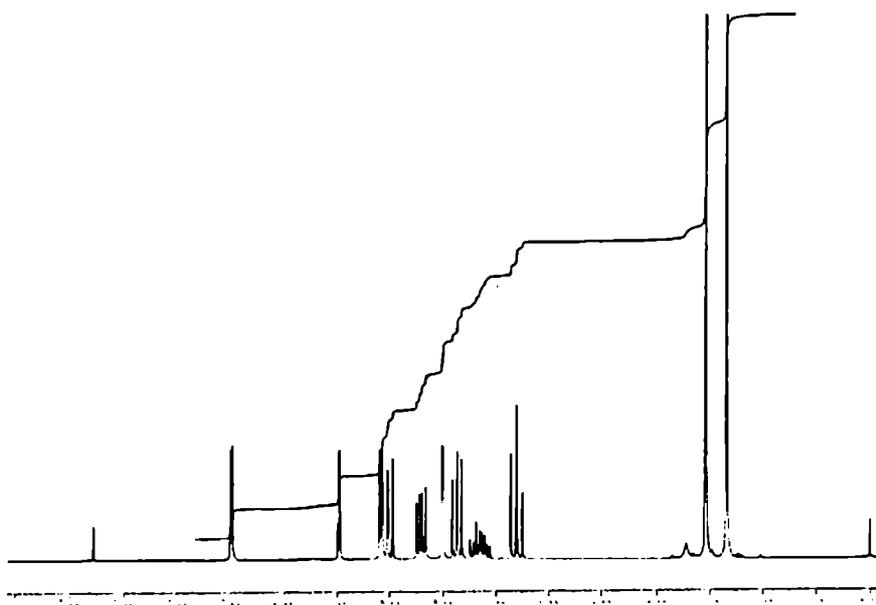


Figura 136

De la misma forma, el espectro de RMN-¹³C (Figura 137) sólo muestra una señal para cada uno de los carbonos del compuesto final evidenciando la presencia de un único enantiómero.

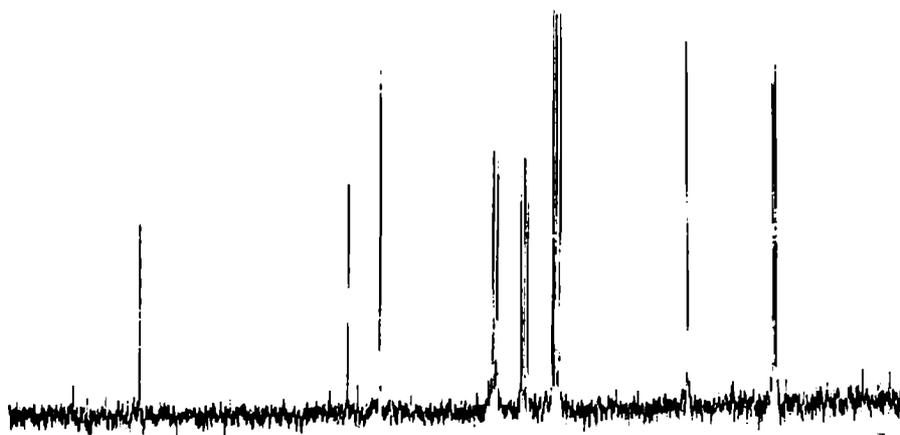


Figura 137

a.- Datos espectroscópicos de los compuestos 100-103

Compuesto	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H _{6a}	H _{6b}	H _{7a}	H _{7b}	H ₈	H ₉	H ₁₀	-CH ₃
100^a	5,86	4,63	3,86	4,04	4,25	3,81	3,98		4,12	5,88	5,17	5,28	1,26; 1,28; 1,34; 1,40
101^b	5,91	4,57	4,04	4,14	4,01	3,72	3,84	4,06	4,19	5,91	5,23	5,32	1,32; 1,49
102^b	6,11	4,61	4,29	4,55	9,65			3,95	4,08	5,79	5,21	5,24	1,34; 1,48
103^b (syn y anti)*	5,98 5,99	4,59 4,61	4,31 3,98	4,75 5,23	7,49 6,93			3,99 4,00	4,11 4,10	5,84 5,85	5,21 5,18	5,26 5,28	1,33; 1,55

Tabla 40. Desplazamientos químicos de los protones de los compuestos **100-103**.

^a (DMSO-*d*₆); ^b (CDCl₃). * Las asignaciones realizadas para la oxima *syn* y *anti* pueden ser intercambiables salvo para los H₁, H₃, H₄ y H₅ los que pudieron asignarse correctamente.

Compuesto	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}	J _{7a,7b}	J _{7a,8}	J _{7b,8}	J _{8,9}	J _{8,10}	J _{9,10}
100^a	3,7	~0	3,1	6,7	6,3	6,2	8,3	13,0			10,4	17,2	
101^b	3,8	~0	3,1	7,9	5,3	3,4	11,5	12,8	5,8	5,4	10,4	17,2	2,9
102^b	3,5	~0	3,7	1,6				12,9	5,7	5,4	10,3	17,3	2,9
103^b syn y anti	3,7 3,7	~0 ~0	3,3 3,2	7,4 4,1				13,0	5,6	5,3	10,3	17,3	3,0

Tabla 41. Constantes de acoplamiento (Hz) de los protones de los compuestos **100-103**.

^a (DMSO-*d*₆); ^b (CDCl₃)

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
99²⁶	105,4	85,2	75,0	81,3	73,3	67,7				
109²⁶	105,3	82,6	81,7	81,4	72,5	67,4				
100	105,2	82,8	81,4	81,2	72,5	67,3	71,3	134,2	117,2	111,7; 108,9
101	105,1	82,2	82,0	79,9	69,2	64,4	71,2	133,9	118,0	111,8
102	106,6	82,8	84,1	85,0	200,5		71,8	133,7	118,9	112,9
103 syn y anti	104,8 105,3	82,2 82,7	83,1 83,6	77,9 75,5	147,9 149,5		71,5 71,3	133,9 133,6	117,7 117,8	112,0 112,1

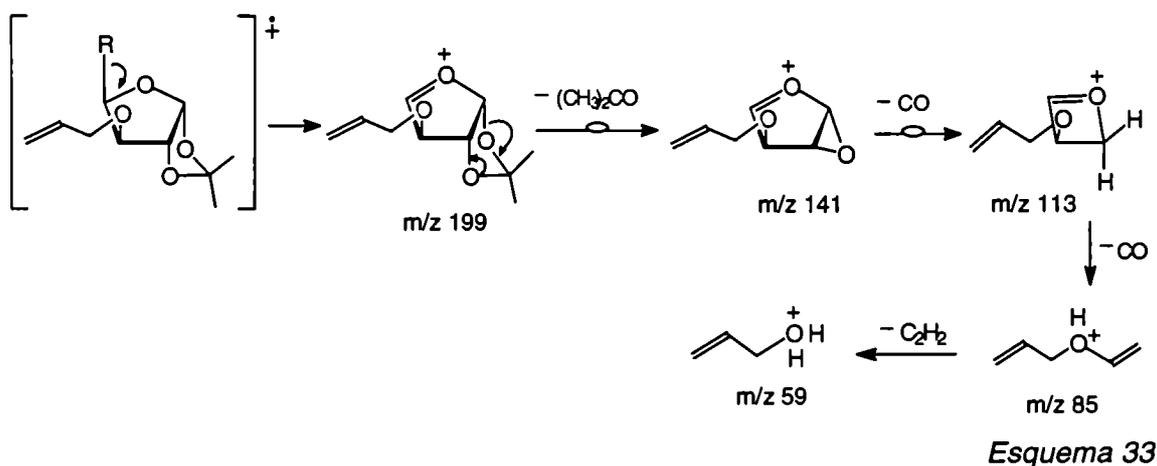
Tabla 42: desplazamientos químicos (δ) de los carbonos de los compuestos **100 - 103** realizados en Cl₃CD. Los desplazamientos químicos de los compuestos **109** (1,2;5,6-diisopropilidén-3-O-bencil- α -D-glucofuranosa) realizado en Py-*d*₅ fue utilizado para asignar correctamente el compuesto **100**.

Los compuestos sintetizados también fueron estudiados por espectrometría de masas. Si bien los compuestos difieren estructuralmente, la fragmentación está dirigida para la mayoría de los compuestos por el anillo furanósico. Presentan pérdidas de fragmentos característicos que generan, en el caso en que se produzca la ruptura α al anillo del hidrato de carbono, iones de igual masa, mientras que si se producen rupturas en el anillo hidrocarbonado, se observan una serie de pérdidas de igual masa generando ahora iones estructuralmente relacionados pero de diferente relación masa/carga.

b.- Análisis por espectrometría de masa de los compuestos 100-103

➤ 1.- Ruptura con pérdida del grupo funcional.

En el caso de los compuestos **100** al **103** se observa una secuencia de fragmentación que comienza con la pérdida de la cadena exocíclica y ruptura posterior del ciclo, proponiéndose el siguiente esquema:



A una primer pérdida de la cadena lateral como radical, le suceden pérdidas de moléculas neutras consecutivas de acetona, dos moléculas de monóxido de carbono y una última pérdida de acetileno. También se observa en todos los casos un fragmento aún menor proveniente de la pérdida de agua del ión m/z 59 para dar el ión m/z 41.

Los iones de la secuencia propuesta en el *Esquema 33* y sus abundancias relativas para cada compuesto se muestran en la *Tabla 43*:

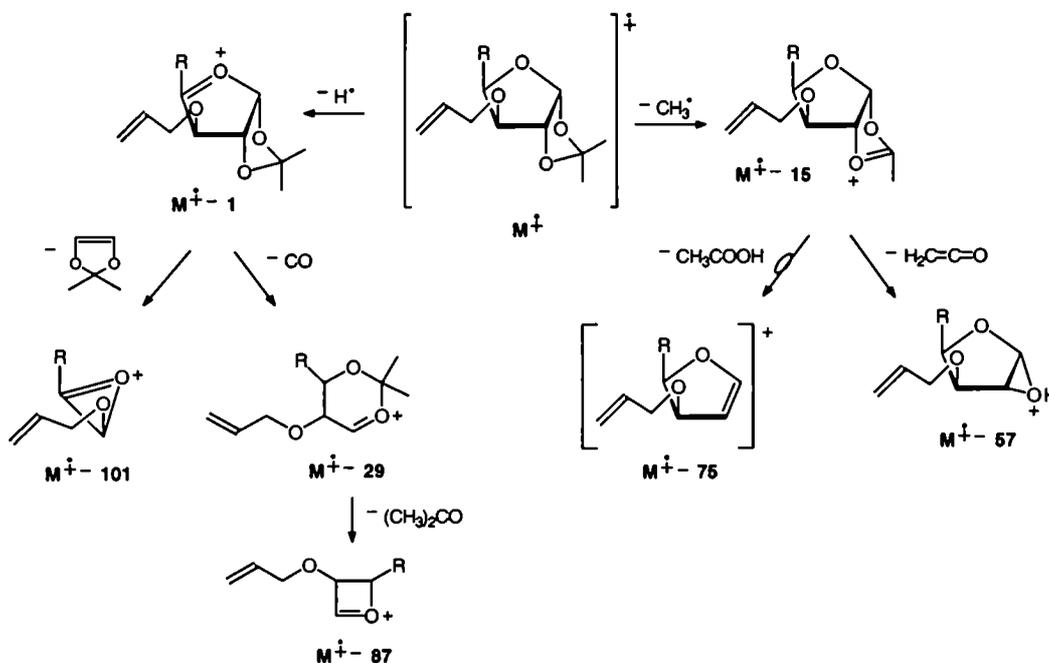
Compuesto	Abundancia relativa (%)			
	100	101	102	103
M ⁺	1,18	0,20	0,54	0,41
m/z 199	10,70	2,47	1,29	0,31
m/z 141	13,89	3,44	7,52	3,96
m/z 113	33,61	25,01	14,83	3,91
m/z 85	42,46	27,88	16,35	16,05
m/z 59	56,71	53,10	32,28	41,23

Tabla 43: abundancias relativas de los iones procedentes de la ruptura del anillo furanósico de los compuestos 100 - 103.

➤ *2-Rupturas del anillo furanósico.*

De la misma manera se pueden observar pérdidas de igual masa en todos los compuestos anteriormente mencionados. Las rupturas más favorables conducen a pérdidas de: radical hidrógeno generando el M⁺ - 1 y a partir de él, pérdidas de monóxido de carbono (M⁺ - 29) y de 100 (M⁺ - 101); del radical metilo (M⁺ - 15) y a partir de este último pérdidas de cetena (M⁺ - 57) o de acético (M⁺ - 75).

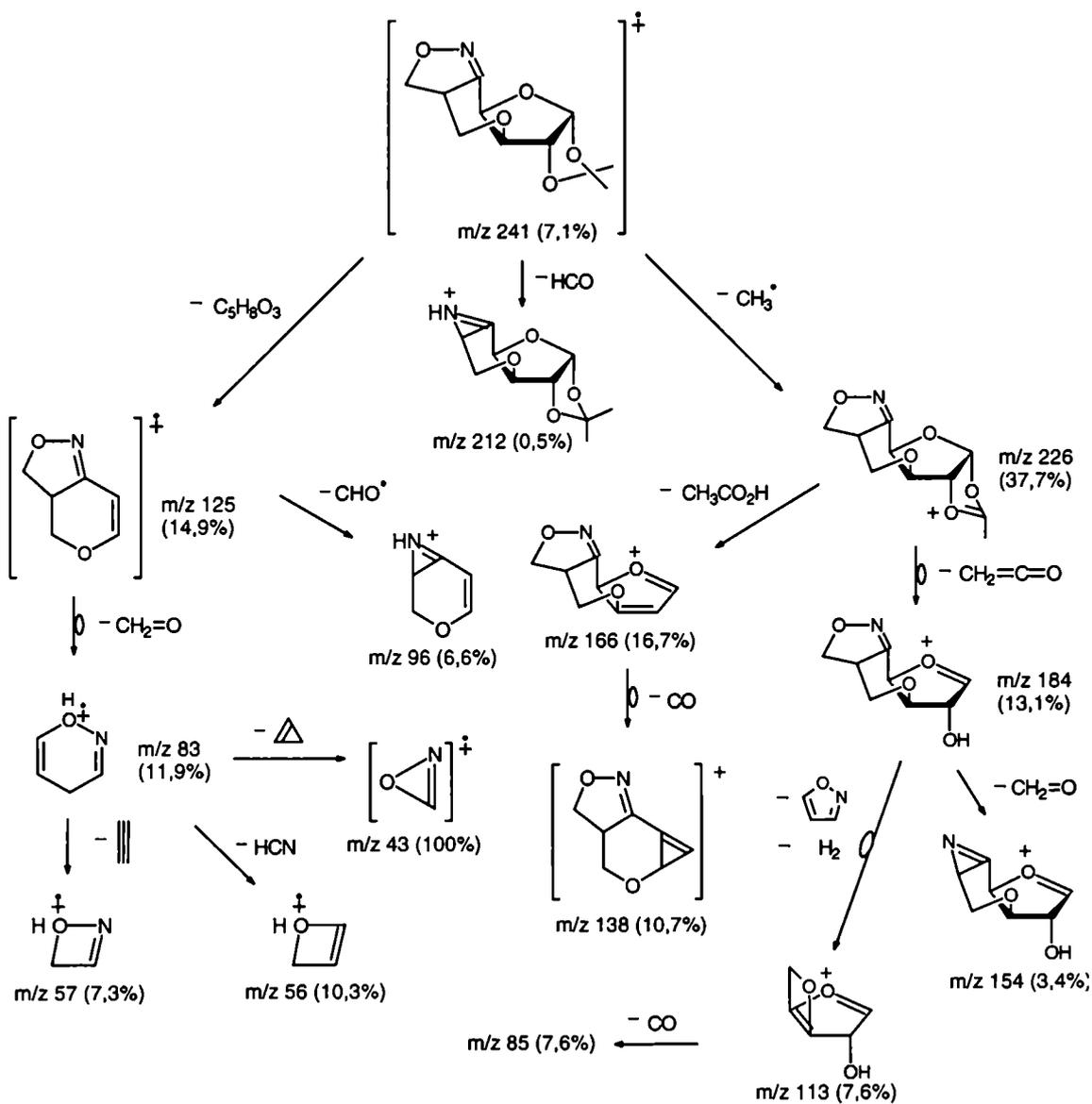
A partir del M⁺ -29 se observa una pérdida de acetona dando el M⁺ - 87. Las fragmentaciones descritas se resumen en el *Esquema 34*.



Esquema 34

Además de las rupturas en común, se observan pérdidas características para cada compuesto.

Si bien algunas rupturas son similares, el compuesto **104** muestra pérdidas de masas diferentes a las observadas para el resto de la serie. Debido a su estructura tetracíclica el compuesto es más estable que los antes mencionados. Un probable esquema de fragmentación se muestra en la *Esquema 35* donde se indican las abundancias relativas para cada uno de los iones.



Esquema 35

- **Conclusiones**

- ✓ Por medio de reacciones de cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares se pudo obtener un compuesto tetracíclico enantioméricamente puro. La estereoquímica del centro quiral que se genera por la formación del anillo isoxazolinico se encuentra gobernada por la geometría del estado de transición.
- ✓ Se obtiene, además del anillo isoxazolinico, un ciclo de seis miembros a diferencia de lo reportado para cicloadiciones con nitrones como 1,3-dipolos. Este hecho implica, sin embargo, obtener la isoxazolina 4-sustituída en lugar del 5-sustituída que suele ser la usualmente obtenida.

- **Referencias:**

- 1.- W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 10 (1977).
- 2.- A. Padwa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 123 (1976).
- 3.- G. Brieger and J. N. Bennett, *Chem. Rev.*, **80**, 63 (1980).
- 4.- A. Padwa, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 123 (1976).
- 5.- N. A. Le Bel y J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6334 (1959).
- 6.- J. J. Tufariello y E. J. Trybulski, *J. Org. Chem.*, **39**, 3378 (1974).
- 7.- E. Gössinger, R. Imhof y H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 96 (1975).
- 8.- J. G. Buchanan, A. R. Edgar y B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2371 (1987).
- 9.- P. Ermert y A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 2043 (1991).
- 10.- T. D. Heightman, P. Ermert, A. Vasella y D. Klein, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 514 (1995); B. Davis, T. W. Brandstetter, C. Smith, L. Hackett, B. G. Winchester y G. W. J. Fleet, *Tetrahedrom Lett.*, **36**, 7507 (1995); T. W. Brandstetter, B. Davis, C. Smith, L. Hackett, B. G. Winchester, G. W. J. Fleet y D. Hyett, *Tetrahedrom Lett.*, **36**, 7511 (1995); J. Boivin, S. Husinec y S. Z. Zard, *Tetrahedrom*, **51**, 11737 (1995).
- 11.- L. Garanti, A. Sala y G. Zecchi, *J. Org. Chem.*, **40**, 2403 (1975).
- 12.- M. Christl y R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **106**, 3345 (1973).
- 13.- M. Christl, R. Huisgen y R. Sustmann, *Chem. Ber.*, **106**, 3275 (1973).
- 14.- K. N. Houk, Y. M. Chang, R. W. Strozier y P. Caramella, *Heterocycles*, **7**, 793 (1977).
- 15.- P. N. Confalone, E. D. Lollar, G. Pizzolato y M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6291 (1978).
- 16.- T. Mukaiyama y T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960).

- 17.- A. Hassner y K. S. Keshava Murthy, *Tetrahedrom Lett.*, **28**, 4097 (1987); K. M. Lokanatha Rai y A. Hassner, *Heterocycles*, **30**, 817 (1990); A. Hassner y W. Dehaen, *J. Org. Chem.*, **55**, 5505 (1990); W. Dehaen y A. Hassner, *Tetrahedrom Lett.*, **31**, 743 (1990); A. Hassner y W. Dehaen, *Chem. Ber.*, **124**, 1181 (1991); W. Dehaen y A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **56**, 896 (1991).
- 18.- A. Hassner, K. S. K. Murthy, A. Padwa, W. H. Bullock, *J. Org. Chem.*, **54**, 5277 (1989).
- 19.- S. Morrocchi, A. Ricca y L. Velo, *Tetrahedrom Lett.*, 331 (1967).
- 20.- I. S. Levina, E. I. Mortikova y A. V. Kamernitzky, *Synthesis*, 562 (1974).
- 21.- M. P. Doyle, M. Oppenhuizen, R. C. Elliott y M. r. Boelkins, *Tetrahedrom Lett.*, 2247 (1978).
- 22.- S. Kanemasa, S. Kobayashi, M. Nishiuchi, H. Yamamoto y E. Wada,
- 23.- S. Datta, P. Chattopadhyay, R. Mukhopadhyay y A. Bhattacharjya, *Tetrahedrom Lett.*, **34**, 3585 (1993).
- 24.- A. B. Smith, III, R. A. Ribero, K. J. Hale y H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
- 25.- Y. Zhong y T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.*, **62**, 2622 (1997).
- 26.- K. Bock y C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41**, 53, (1983).

CAPÍTULO 6

Isoxazolinas, ruta para moléculas naturales.

Los últimos veinte años coincidieron con el desarrollo de la química de cicloadiciones 1,3-dipolares, especialmente de óxidos de nitrilos, aplicada a la síntesis total de productos naturales¹. Estos compuestos reaccionan eficazmente con olefinas para dar, como hemos visto, anillos isoxazolínicos, un heterocíclico que, haciéndolo reaccionar con un reactivo apropiado, puede generar sistemas altamente funcionalizados tales como: a) γ -amino alcoholes; b) β -hidroxicetonas (y sus cetonas α,β -insaturadas, alcoholes alílicos, 1,3-dioles y 1,3 dienos); c) β -hidroxi nitrilos, ácidos y ésteres; d) α,β - ó β,γ -enoximas . La importancia no sólo radica en obtener estos sistemas bifuncionales mencionados como tal, sino que también acceder a ellos, nos permiten realizar modificaciones generando nuevos heterociclos más activos o bien, por modificación de los grupos funcionales obtenidos por reducción del anillo isoxazolínic, utilizarlos como verdaderos intermediarios sintéticos.

Una hidrogenólisis sobre un anillo isoxazolínic reduce el enlace N-O, aunque algunas veces puede romperse el enlace O-C. Sin embargo, esta última ruptura sólo puede llevarse a cabo cuando se emplean medio ácido o básico fuertes. Los métodos informados en literatura para acceder a estos sistemas bifuncionalizados se pueden reseñar de la siguiente manera:

a) γ -Amino alcoholes

La obtención de γ -amino alcoholes requiere que ambos enlaces de las isoxazolinas, C=N y N-O, sean reducidos. Esta conversión puede ser realizada partiendo directamente de una isoxazolina (utilizando LAH o *i*-Bu₂AlH) o partiendo de la β -hidroxiimina intermediaria (usando Na/alcohol). Cuando es necesario obtener un amino alcohol N-sustituído, se realiza la cuaternización del nitrógeno de la isoxazolina (generalmente utilizando MeI) seguida de un proceso reductivo con borohidruro de sodio. Una hidrogenólisis posterior genera el producto deseado. Sin embargo, en todos los casos estudiados, los hidruros de aluminio resultaron ser los agentes más selectivos, privilegiando siempre la formación de un único diasteroisómero (*Figura 138*).

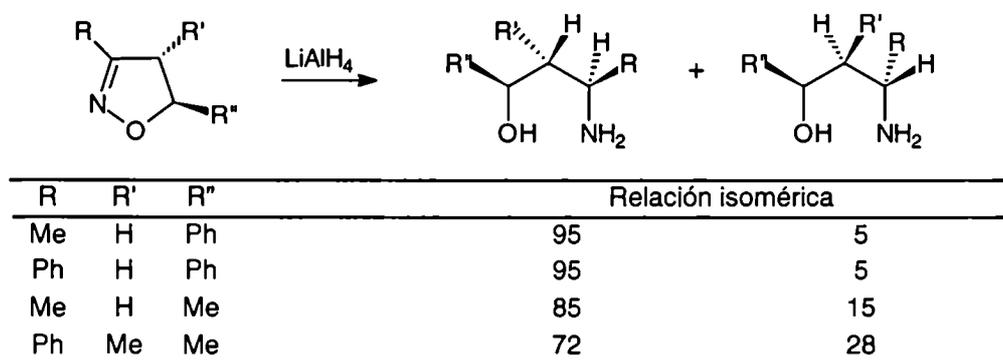


Figura 138

b) β -hidroxicetonas, cetonas α,β -insaturadas, y 1,3 dienos.

La obtención de β -hidroxicetonas requiere sólo del clivaje del enlace N-O. En este tipo de procesos, las isoxazolinas son transformadas inicialmente en β -hidroxi-iminas las que luego se hidrolizan a β -hidroxicetonas. La elección de las condiciones de reacción depende del tipo de funcionalidad presente en el sustrato y sobre todo de la necesidad de preservar la asimetría en C-4 (Nickel Raney/ácido acético, W-2 Niquel Raney y 4 equivalentes de HCl © en etanol).

El paladio sobre carbón ha sido utilizado para preparar amino alcoholes. Sin embargo, si la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de ácido acético, la hidrogenación se detiene luego de la absorción del primer equivalente para dar la β -hidroxicetona. Cuando en la posición cinco de la isoxazolina hay un grupo fenilo es posible acceder a cetonas α,β -insaturadas. En algunos casos, se ha utilizado como sistema catalítico Nickel Raney y Cl_3Al en MeOH y H_2O .

En general, la conversión de isoxazolinas a β -hidroxicetonas ocurre límpidamente y con completa estereoespecificidad (Figura 139).

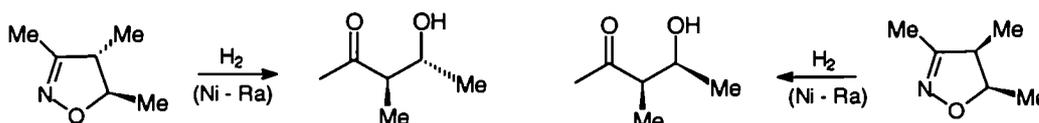


Figura 139

c) β -hidroxi nitrilos, ácidos y ésteres

Los β -hidroxinitrilos son accesibles a partir de 3-carboxietil-2-isoxazolinas por simple saponificación dando los ácidos libres, los que por descarboxilación térmica, produce la apertura del anillo (Figura 140). De la misma manera, la apertura térmica de las 3-trimetilsilil-2-isoxazolinas reordenan a los trimetilsilil ésteres de los correspondientes β -hidroxinitrilos.

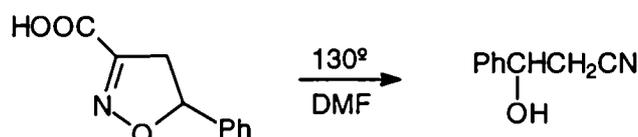


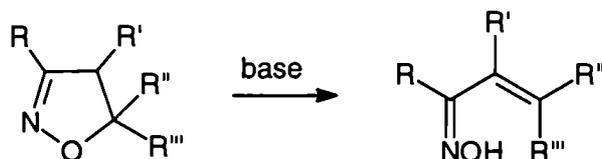
Figura 140

d) α,β - ó β,γ -enoximas

El enlace C-O de las 2-isoxazolininas puede romperse usualmente en medios fuertemente ácidos o básicos. Se han descrito aperturas de este tipo utilizando metóxido de sodio² o ácido sulfúrico concentrado para 2-isoxazolininas sustituidas en posición tres con un grupo carboxílico³.

Las β,γ -enoximas se obtienen con excelentes rendimientos y sin isomerización perceptible cuando se parte de 5-bromo(iodo)-metil-2-isoxazolininas por deshalogenación reductiva con cinc o amalgama de cinc-cobre.

Por otra parte, las α,β -enoximas pueden obtenerse por tratamiento 2-isoxazolininas con bases fuertes tales como n-butillitio, fenillitio, terbutóxido de potasio o bromuro de etil magnesio (*Esquema 36*).



Esquema 36

Las α,β - o β,γ -enoximas pueden además ser transformadas por métodos rutinarios en α,β - o β,γ -enonas (con TiCl_3) o en amina insaturadas por reducción con amalgama de mercurio y aluminio.

En suma, la química de cicloadiciones de óxidos de nitrilos nos permite no sólo construir una variedad de sistemas de anillos heterocíclicos, sino que uno puede acceder a intermediarios de gran potencial sintético. Por lo tanto, los óxidos de nitrilos sirven como buenos reactivos para formación de nuevos enlaces C-C con la incorporación simultánea de funcionalización heretoatómica bien manipulable.

Por este motivo las 2-isoxazolininas han sido ampliamente utilizadas como una poderosa herramienta para acceder a diversas moléculas naturales.

- **Isoxazolinas como intermediarios en síntesis de productos naturales.**

La estrategia del uso de 2-isoxazolininas como intermediarios sintéticos ha tomado auge durante los últimos años, y es debido a que no sólo la obtención del ciclo isoxazolinínico se lleva a cabo en condiciones suaves sino que dicho heterociclo es remarcablemente estable bajo variadas condiciones de reacción. Esto permite funcionalizar las cadenas laterales previamente a la apertura del anillo.

Por otra parte, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar es altamente regioselectiva. Desafortunadamente, el mecanismo de cicloadición no permite la estereoespecificidad de la reacción aunque los trabajos realizados durante los últimos años han sido fructíferos en la disminución de este inconveniente. Un ejemplo en que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede proveer una marcada estereoselección, es la síntesis de la (+)-biotina (**110**)⁴, donde los tres centros quirales se construyen en la formación del anillo isoxazolinínico sumado a una alta estereoselectividad en la hidrogenólisis (*Figura 141*).

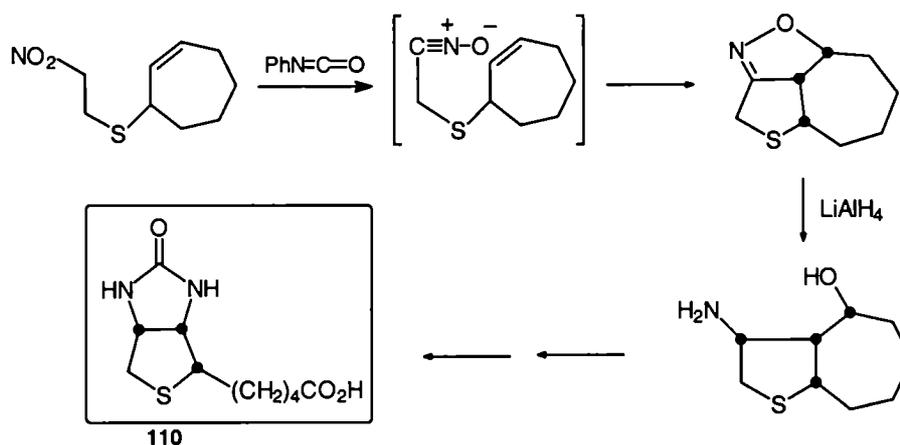


Figura 141

Entre la gran variedad de síntesis totales de alcaloides dadas en literatura, podemos mencionar la obtención de la (+)-Paliclavina⁵, donde el paso clave de la síntesis involucra la cicloadición intramolecular de un óxido de nitrilo proveniente de un grupo nitro de un indol 3,4-disustituído con un apéndice insaturado en C-4.

La síntesis total del antibiótico (-)-vernículina (**112**)⁶ se realiza a partir del ditiano (**111**) siendo necesarios dieciséis pasos sintéticos. Sin embargo, la estereoquímica del centro quiral del antibiótico final proviene de una apertura selectiva de una 2-isoxazolinina utilizando en este caso hidruro de diisobutilaluminio (*Figura 142*).

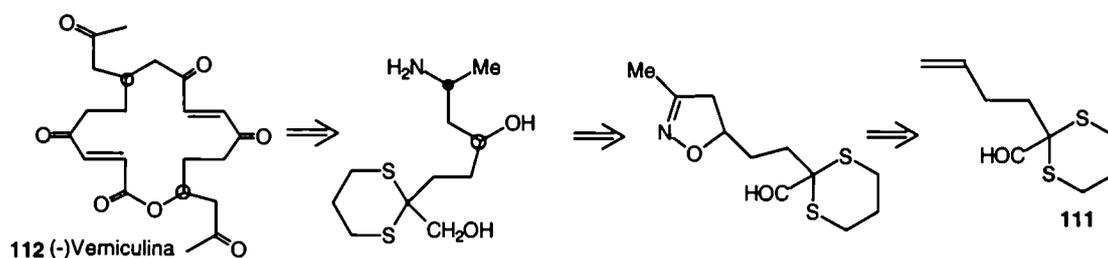


Figura 142

Un ejemplo de la ruptura de un anillo isoxazolinico para dar β -hidroxicetonas es la síntesis de Sarcomicina (**113**)⁷, que representa el prototipo de una prostaglandina (Figura 143). En este caso sólo se obtiene una de las dos isoxazolinas posibles; la estereoquímica de esta reacción es probable consecuencia del estado de transición.

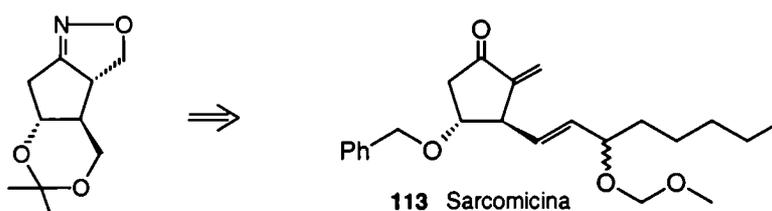


Figura 143

Más recientemente, Miller y Ray⁸ utilizaron esta metodología para preparar análogos del ácido 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofólico, el cual presenta una excelente actividad contra una amplia variedad de tumores. Con el fin de obtener una mayor selectividad tumoral, se sintetizaron análogos de dicho ácido tales como la novedosa pirimidoazepina (**114**) (Figura 144), la que puede obtenerse a partir de una pirimidoazepina β -hidroxicetona (**115**). El sistema β -hidroxicetónico proviene del ruptura del enlace N-O de la isoxazolina proveniente de una cicloadición 1,3-dipolar entre un óxido de nitrilo y un alqueno apropiado.

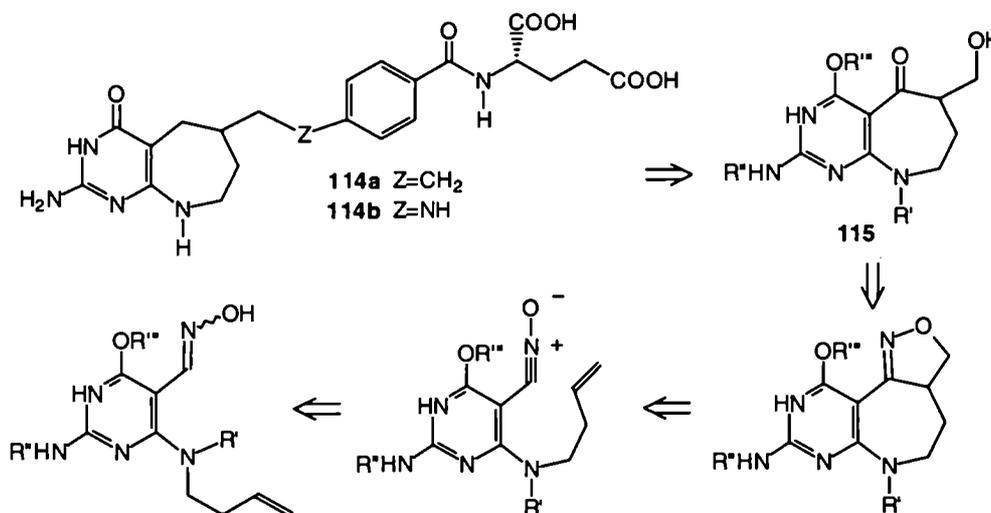


Figura 144

- **Conversión de isoxazolinas en β -hidroxicetonas.**

La forma de obtener β -hidroxicetonas a partir de isoxazolinas es, como mencionamos anteriormente, por hidrogenación catalítica, variando el catalizador utilizado y en reactivo acidulante. En todos los casos descritos el solvente empleado es una mezcla de metanol/agua.

Desde el punto de vista del catalizador empleado podemos observar que, casi exclusivamente, la reducción se lleva a cabo utilizando W-2 Nickey-Raney ó Pd/C 10%.

Con ambos catalizadores, la hidrogenación genera una imina que debe hidrolizarse en el medio de reacción. Para acelerar la formación de la cetona, se acidifica el medio empleando ácido acético o ácido bórico aún con sustratos muy diferentes.

Dennis Curran publicó una serie de artículos sobre la reducción de las Δ^2 -isoxazolinas. Los 1,3-amino alcoholes se obtenían fácilmente por las condiciones reductivas usuales⁹; sin embargo cuando se utilizaba hidrógeno en presencia de Niquel-Raney como agente reductor, y partiendo de sustratos variados, sólo se obtenían derivados β -hidroxicetónicos¹⁰. La reacción se lleva a cabo en metanol acuoso y en presencia de buffer acetato. También son efectivos el uso de buffers fosfato, ácido bórico y borato de trimetilo.

Aunque en general se obtienen mezclas diastereoisoméricas cuando se realiza la cicloadición, era necesario encontrar condiciones que no alterasen una estereoquímica preferencial en el caso de poder obtenerla. Cuando se llevó a cabo la reducción del aducto obtenido a partir del *trans*-2-buteno y el óxido de acetonitrilo con buffer acetato, condujo a una mezcla epimérica de isómeros *treo:eritro* (Figura 145) en relación 91:9.

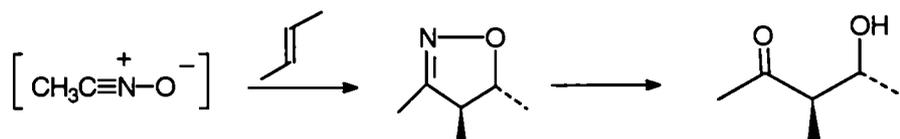


Figura 145

La relación mejora a 94:6 cuando se utiliza buffer fosfato, pero una ausencia total de epimerización se observó cuando la reacción se realizó en hidrógeno (1atm), MeOH/H₂O 5/1 y 2-5 equivalentes de B(OH)₃ con una pequeña cantidad de Niquel-Raney.

Finalmente, utilizando las condiciones mencionadas en el párrafo anterior, se probaron diferentes catalizadores. El Pd/C 10% resultó ser altamente efectivo (ver *Tabla 44*), aunque en presencia de acético se pudieron observar pequeñas cantidades de 1,3-amino alcohol.

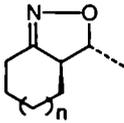
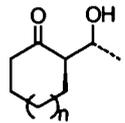
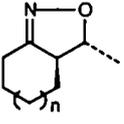
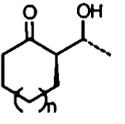
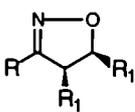
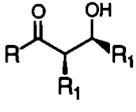
		% Rendimiento		
		Isoxazolina	con Niquel-Raney	con Pd/C 10%
				
116: R = CH ₃ , n = 1				
117: R = Ph, n = 1		116	85	98
		117	73	66
118: R = CH ₃ , n = 1		118	90	88
119: R = Ph, n = 1		119	74	57
		120	87	94
				
120: R = CH ₃ , R ₁ = (CH ₂) ₄				

Tabla 44: rendimientos obtenidos en la reducción de las isoxazolinas **116** - **120** con níquel-Raney y con Pd/C 10%

En la búsqueda de una total estereoespecificidad para el proceso de obtención de sistemas β -hidroxicetónicos partiendo de isoxazolinas, Alan Kozilowski¹¹ estudió la forma de realizar dicha reacción evitando la epimerización de centro α -asimétrico. La mayoría de los trabajos realizados sobre la reducción del anillo heterocíclico utilizaban W-2 Nickel-Raney ó Pd/C 10% en presencia de cantidades considerables de ácido acético, los autores observaron que la utilización de estos sistemas de reducción generaban ambos isómeros: *cis* y *trans*. Aunque un isómero puro no era capaz de epimerizarse en presencia de ácido acético, la epimerización debería ocurrir en el estado de β -hidroxi imina vía una enamina tautomérica.

Sin embargo, el empleo de un ácido mineral fuerte permitiría una rápida protonación de la imina con posterior adición de agua para dar una carbonilamina que formaría una β -hidroxicetona sin epimerización (la isoxazolina debería ser primero hidratado para luego producirse la ruptura de la unión N-O). La reacción realizada bajo dichas condiciones resultó ser altamente estereoespecífica (el isómero *trans* no pudo detectarse) y con rendimientos cercanos a los cuantitativos.

No obstante, el empleo de cloruro de aluminio (Al (III)) es un catalizador en la hidrólisis de iminas) en lugar de HCl, mostró ser aún más eficaz. La reacción resultó muy limpia y los rendimientos obtenidos fueron muy altos en todos los casos utilizados (95-98%).

Cuando se utilizaron óxidos de nitrilos α,β -insaturados en la síntesis de compuestos tales como la Tagetonas¹², el paso sintético que correspondía a la apertura del ciclo isoxazolinico no pudo realizarse en forma sencilla debido a que la hidrogenación catalítica reducía también el enlace olefínico cuando se utilizaba como catalizador W-2 Nickel-Raney ó Pd/C 10%. Aunque el Ti^{3+} reduce selectivamente el enlace N-O en presencia de un doble enlace aislado, sí lo hacía cuando dicha insaturación se conjugaba con un grupo carbonilo. Sólo partiendo de la sal de isoxazolinio y bajo condiciones controladas de potencial (0.2-0.25V) pudo reducirse selectivamente el enlace ambos heteroátomos (*Figura 146*).

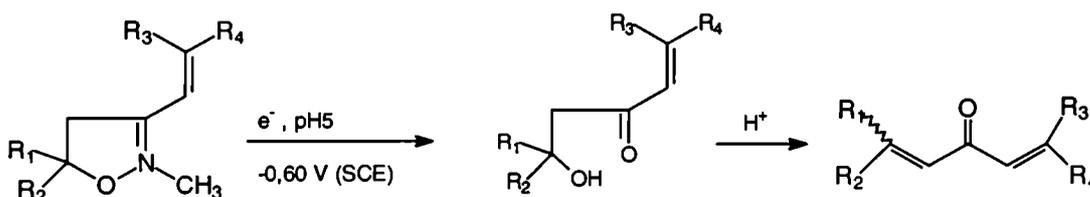


Figura 146

La apertura de ciclos isoxazolinicos fue también utilizada como herramienta para la obtención de 2,4-pentadienonas¹³, por posterior oxidación de sistemas β -hidroxicetónicos. La obtención de la β -hidroxicetona a partir de la isoxazolina, se realizó por reducción catalítica con Nickel-Raney bajo atmósfera de hidrógeno y en metanol/ácido acético/agua como solvente. Sin embargo, en los casos en que los compuestos de partida presentaban problemas de solubilidad en metanol (como, por ejemplo, el caso de la 3,5-bis-(1-naftilmetil)-2-isoxazolina) dicho solvente fue reemplazado exitosamente por tetrahidrofurano en el cual las isoxazolininas se disuelven fácilmente y además también es miscible con el agua necesaria para la hidrólisis de la hidroximina intermediaria resultante del clivaje de la unión N-O.

Finalmente, sistemas similares a los obtenidos por nosotros, fueron hidrogenados con buenos rendimientos utilizando Pd/C como catalizador y ácido bórico/agua/metanol como solvente (ver *Figura 147*).

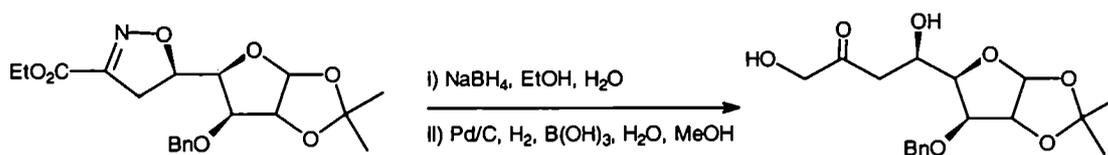


Figura 147

En suma y para redondear el tema, podemos decir que adiciones de óxido de nitrilo en particular o de 1,3-dipolos en general, no sólo es un buen método para la obtención de variados heterociclos de 5 miembros, sino también una buena herramienta para imitar la astucia de algunas moléculas naturales.

Así también son buenos y eficaces reactivos para la formación de enlaces carbono-carbono introduciendo simultáneamente funcionalización heteroatómica que ventajosamente manipuladas servirán para arribar a la estructura final deseada.

- **Resultados y conclusiones.**

Por los antecedentes descritos en literatura, se decidió realizar los primeros ensayos de técnicas de aperturas de anillos isoxazólicos utilizando como agente reductor hidrógeno en presencia de diferentes catalizadores: W-2 Nickel Raney, sintetizado según el procedimientos descrito por Mozingo¹⁵, en presencia de ácido bórico (*método 1*) y Pd/C en presencia de ácido bórico (*método 2*) o en acético (*método 3*). Tanto el reductor como los medios de reacción empleados no implicaban problemas adicionales de reactividad hacia otros centros de nuestras moléculas sintetizadas en los capítulos 4, 5 ó 6.

Los ensayos previos se realizaron a partir de la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**). Es de esperar que este tipo de compuestos no generen sólo un par diastereomérico cuando se forme el sistema β -hidroxicetónico, ya que el grupo carbonilo permitiría la formación de sistemas furanósicos y/o piranósicos, en sus formas anoméricas α o β , con la cadena polihidroxilada proveniente del hidrato de carbono, dependiendo de la estabilidad de los mismos.

Cuando se analizaron los resultados del tratamiento por hidrogenación catalítica (*método 1*) del compuesto (**31**) se observó cromatográficamente la formación de cuatro compuestos (*Figura 148*). Los intentos realizados para separar dicha mezcla (en forma cromatográfica) no fueron satisfactorios y por lo tanto se encaró un estudio espectroscópico de la mezcla de reacción.



Figura 148. Placa de la columna realizada para el producto de hidrogenación de la 3-(2'-desoxi D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**).

Con la mezcla de reacción se realizó el espectro de RMN- ^{13}C , que indicó la formación de por lo menos dos productos mayoritarios diferentes, observándose dieciséis señales correspondientes a los carbonos alifáticos.

Como era de esperarse, no se detecta la señal a δ 157,9ppm ni las señales a δ 80,6ppm aproximadamente que presentaba el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **31** y que se asignaban al C-3 y C-5 del anillo isoxazolinico, respectivamente.

Por otra parte, aparecen dos señales a δ 98,9 y 98,6ppm atribuibles al carbono anomérico de un anillo β -piranósico, que debería originarse a partir de la formación de un hemiacetal entre el carbonilo del sistema β -hidroxicetónico, resultante de la hidrogenación catalítica del compuesto **31**, y un grupo hidroxilo de la cadena hidrocarbonada. La presencia de dos compuestos β -piranósicos se debe a la existencia de los dos diasterómeros formados en la etapa de cicloadición. No se observan señales que permitiesen inferir la formación de sistemas furanósicos. En la *Figura 149* se muestra el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla resultante de la hidrogenación catalítica.

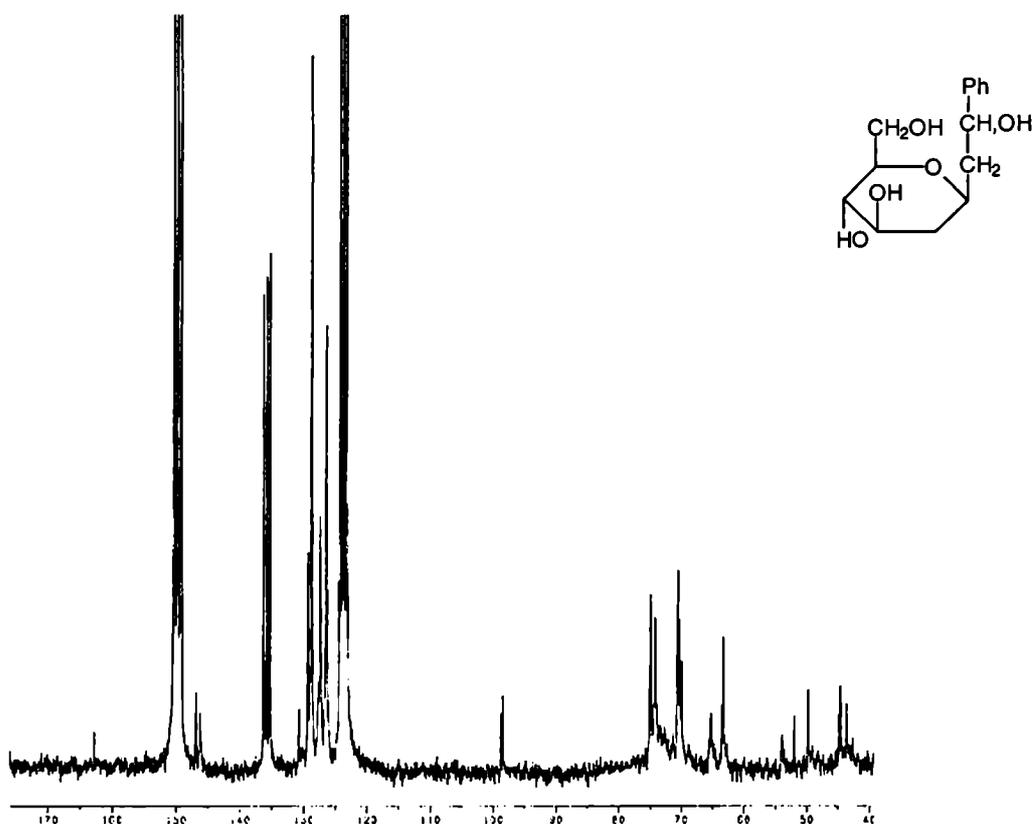


Figura 149. Asignación parcial de las señales correspondientes a los carbonos del producto de hidrogenación con respecto a la 2-desoxi- β -D-glucopiranososa.

Para salvar la dificultad que origina la formación de estructuras hemiacetálicas en equilibrio, se decidió acetilar previamente el compuesto **31**. De esta forma se obtuvo el 3-(tetra-O-acetil-2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**121**), cuyos espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se muestran en la *Figura 150*. La asignación de ambos espectros se presenta en la parte experimental.

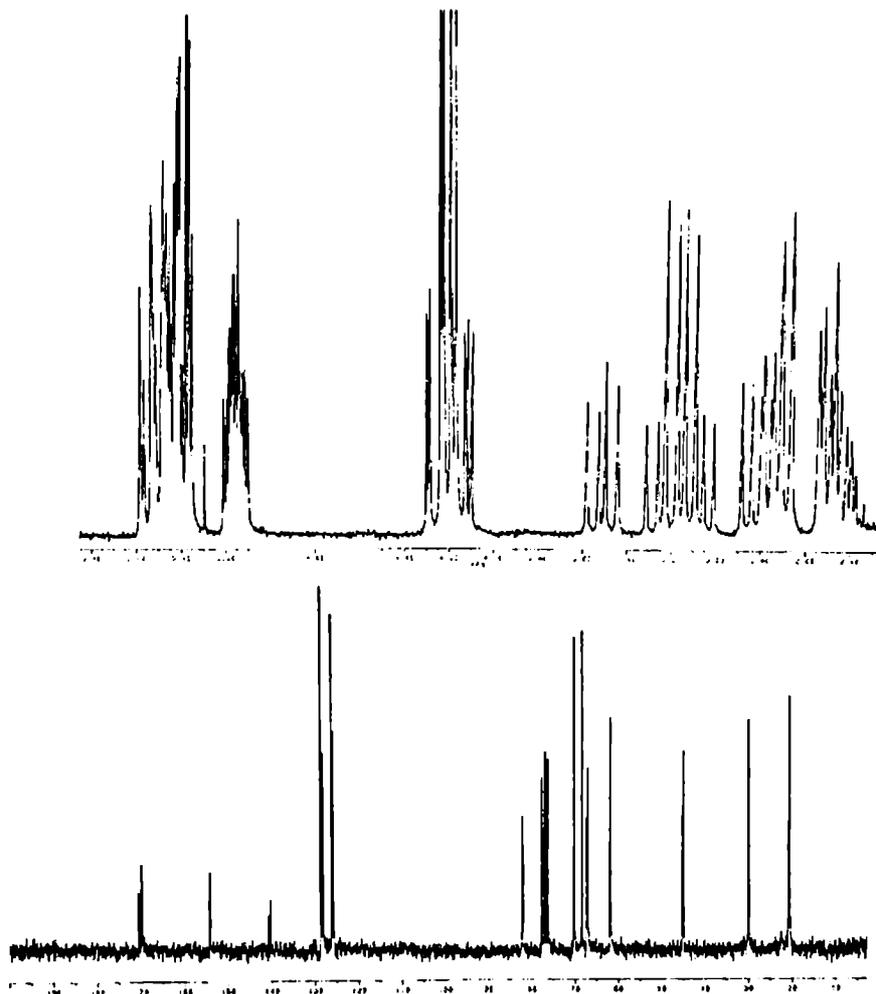


Figura 150

La hidrogenación catalítica del compuesto **121** por el *método 1* condujo a una mezcla compleja que no era lo por nosotros esperado. Del análisis del espectro de RMN-¹³C (*Figura 151*) de mezcla resultante podemos concluir:

- se produce la apertura del anillo isoxazolinico debido a que no se observan señales a δ ~82 y 154ppm correspondientes a los C-5 y C-3 respectivamente del anillo heterocíclico
- no aparecen señales en la zona anomérica del espectro (δ 90-110ppm)
- la complejidad observada en el espectro no sólo es debida a la presencia de los diasterómeros sino también a productos provenientes de posibles desacetilaciones parciales del producto de partida.

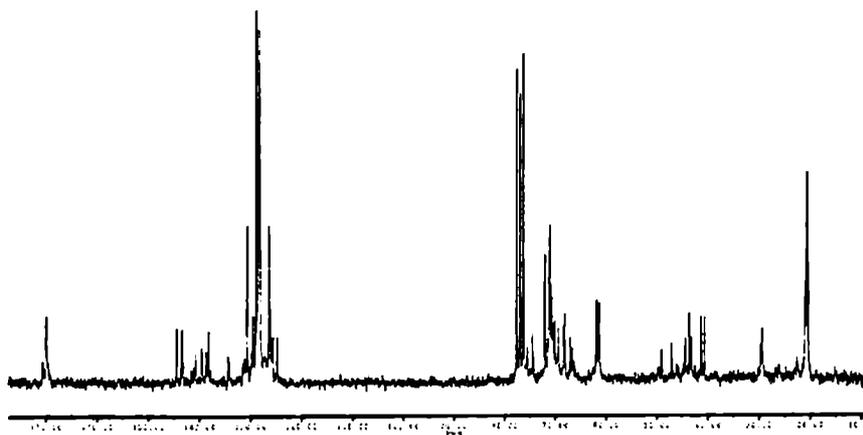


Figura 151

En función de los resultados observados para los compuestos hidrogenados obtenidos utilizando la 3-(2'-desoxi-D-*gluco*-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (**31**) como precursor, se decidió buscar condiciones de reacción para las isoxazolinas sintetizadas partiendo de 1,2-isopropilidén derivados de hidratos de carbono. De la variedad de compuestos sintetizados se decidió probar con el derivado del 2-vinilnaftaleno (**54**) dado que era el único compuesto que podía obtenerse fácilmente por precipitación del medio de reacción sin una etapa exhaustiva de purificación.

La reducción del compuesto se ensayó por los tres métodos mencionados anteriormente. En todos los casos se obtuvo un producto mayoritario de igual valor de R_f en placa de sílica gel G distinto al producto de partida. Sin embargo por el *método 1*, además del compuesto mayoritario se observó la presencia de otros subproductos formados. La reducción del compuesto (**54**) por los *métodos 2 y 3* daba exclusivamente un único compuesto (**122**), idéntico espectroscópicamente, dando mejores rendimientos cuando se utilizaba ácido acético.

El espectro de RMN-¹H (*Figura 152*) del compuesto (**122**) presentaba las señales características tanto del anillo furanósico como las correspondientes a los protones del resto aromático. Además, se observaban un grupo de señales a campos altos (~2,5-3,3ppm) que integraban para los protones proveniente de la apertura del anillo isoxazolinico, y que no admitían una resolución de primer orden. Estos valores de desplazamientos químicos no eran los esperados para un sistema ABX asociado a una β-hidroxiketona. No obstante, podría pensarse que una interacción del tipo puente hidrógeno entre ambas funciones y la presencia cercana de un anillo aromático podrían ser responsables de una protección adicional sobre estos protones. Sin embargo, cuando el espectro se realizó en metanol-d₄ no se observó modificación alguna.

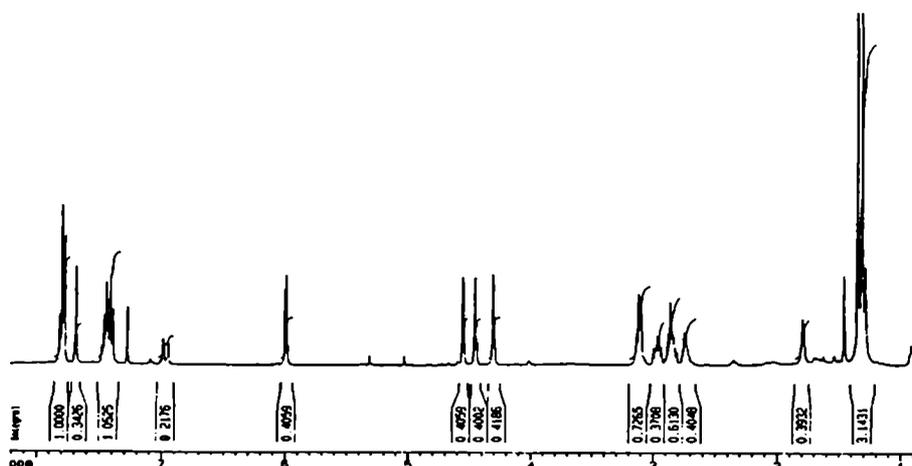


Figura 152

El espectro de RMN- ^{13}C de **122** (Figura 153) presentaba las señales del anillo furanósico con desplazamientos similares a las del compuesto de partida (**54**) y las correspondientes al anillo aromático. Sin embargo, el resto de las señales no concordaban con la hipótesis del sistema β -hidroxicetónico postulado para este tipo de aperturas. Las señales que debían adjudicarse tanto al carbono carbonílico como al carbono hidroximetínico aparecían desplazadas a campos anormalmente altos.

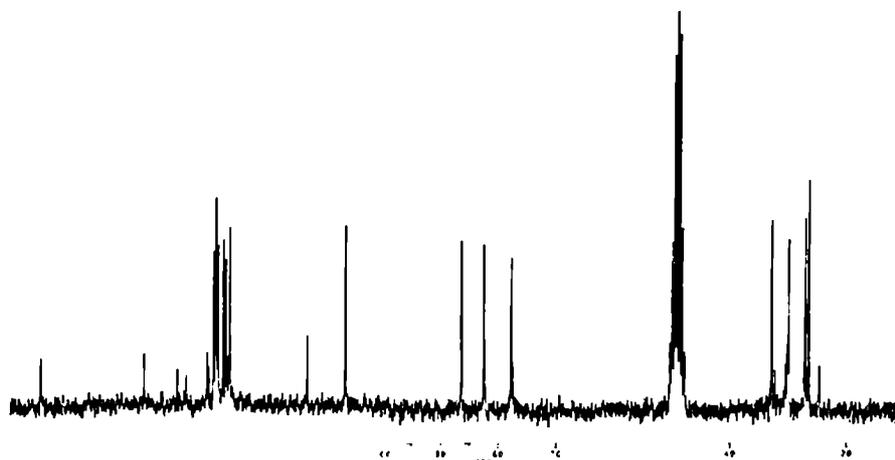


Figura 153

El espectro de IR-FT del compuesto **122** no presentaba señal alguna en la zona correspondiente al estiramiento $\text{C}=\text{O}$, pero mostraba una banda ancha por encima de los 3200cm^{-1} y una señal menos intensa entre 1500 y 1600cm^{-1} (Figura 154).

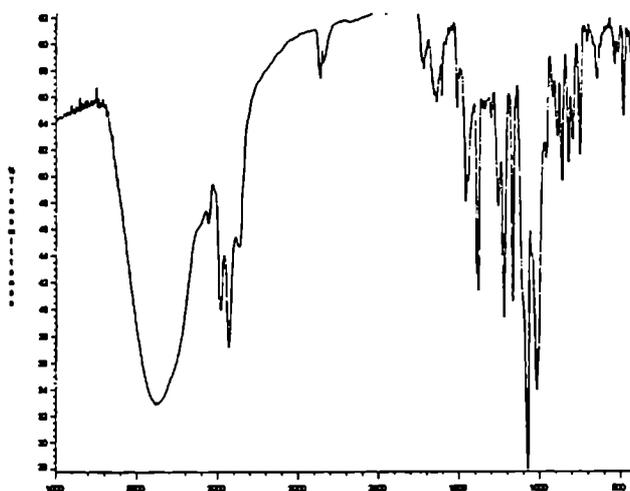


Figura 154

El espectro de masa de **122** presentaba el ion molecular con una relación masa/carga 357, ion de masa impar, que indicaba la presencia de nitrógeno en la molécula. Este hecho justificaba la señal que aparecía en los espectros de RMN- ^{13}C a δ 158,4ppm, y la presencia de la señal, en el espectro de IR-FT, entre 1500 y 1600 cm^{-1} .

¹. Un estudio detallado de los fragmentos principales de dicho espectro, indicaban:

- la presencia de un metileno vecino al anillo aromático ya que se observa un ion importante a m/z 141; también el ion m/z 154 implicaba la posibilidad de obtener vinilnaftaleno como fragmento cargado. No se observaba un ion a m/z 171 proveniente de una ruptura α a un posible carbonilo y posterior pérdida de CO (estructura β -hidroxicetónica)
- el ion a m/z 325, pérdida de 32 unidades de masa, que no se observaba habitualmente en los derivados isoxazolinicos, debería provenir de una ruptura que no involucrara al resto azucarado
- los iones 202 y 198, de abundancias similares, fueron determinantes para la elucidación estructural. Estos iones que podrían provenir de una ruptura α al doble enlace, deberían conservar el nitrógeno. Una probable estructura (Figura 155) donde ambos fragmentos se originen a partir de una ruptura directa conservando el nitrógeno dentro de ambos iones podría ser la siguiente:

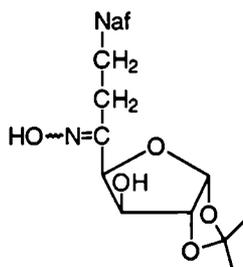


Figura 155

Una estructura como la postulada en la *Figura 155* justifica los iones más abundantes observados en el espectro de masa (*Figura 156*). En la *Tabla 45*, se presentan los iones con sus abundancias relativas y su adjudicación.

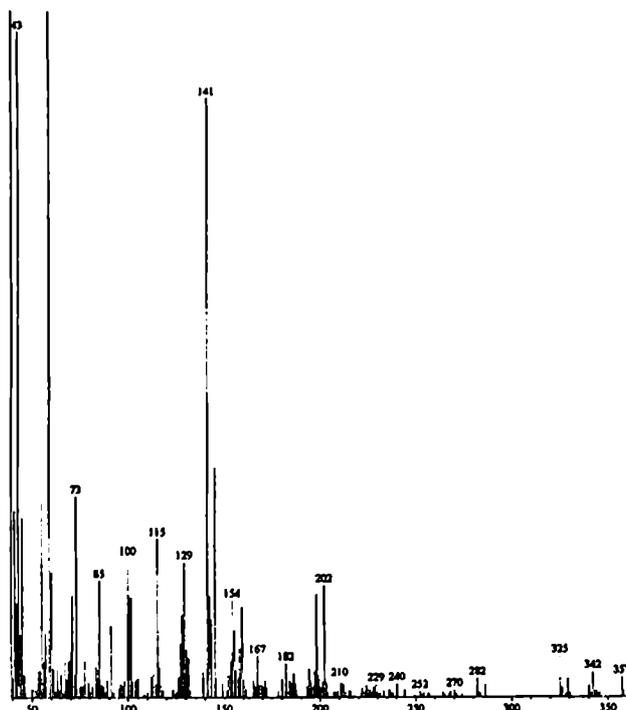
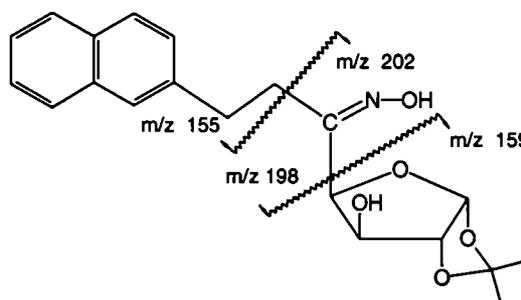


Figura 156

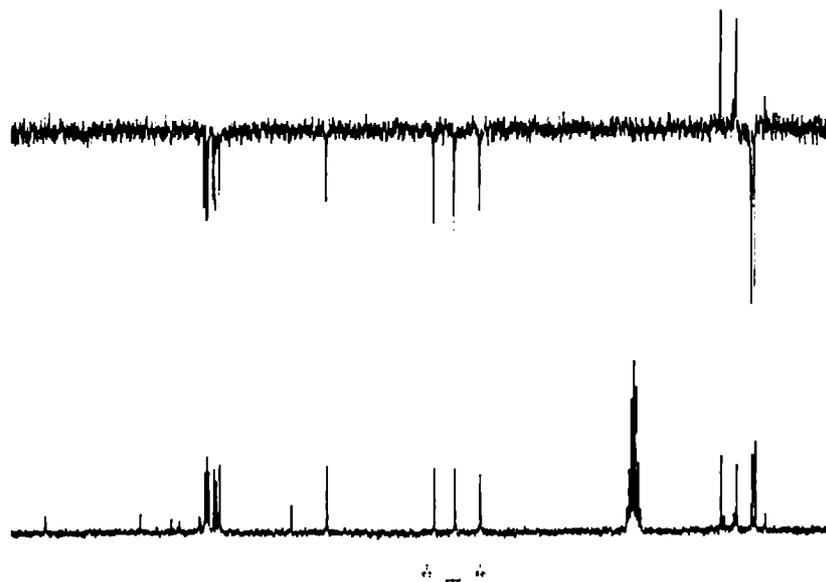


m/z	A. R. %	Asignación
357	2,8	M ⁺
342	3,5	M ⁺ - CH ₃
325	5,7	M ⁺ - NHOH
282	2,7	M ⁺ - CH ₃ - CH ₃ COOH
270	1,0	M ⁺ - (CH ₃) ₂ CO - CO - H
252	0,9	M ⁺ - (CH ₃) ₂ CO - CO - H - H ₂ O
240	1,9	M ⁺ - C ₅ H ₈ O ₂ - OH
202	15,3	M ⁺ - NafCH ₂ CH ₂ ⁺
198	14,1	NafCH ₂ CH ₂ CNOH ⁺

m/z	A. R. %	Asignación
182	4,7	M ⁺ - C ₇ H ₁₀ O ₄ - OH
167	5,7	M ⁺ - C ₇ H ₁₀ O ₄ - NHOH
159	12,5	C ₇ H ₁₀ O ₄ ⁺
154	13,3	NafCH=CH ₂
145	31,2	C ₈ H ₁₃ NO ₅ - C ₃ H ₆ O
141	81,5	NafCH ₂ ⁺

Tabla 45

La estructura postulada para el compuesto **122** es coherente con lo observado en el espectro de RMN-¹³C. Se explicaría claramente el desplazamiento químico del carbono insaturado a 158,4ppm, así como el desplazamiento a campos altos de los carbonos provenientes del anillo isoxazólico (δ 29,8 y 32,7 ppm). Para confirmar la presencia de ambos grupos metilenos, se realizó el espectro DEPT que se muestra en la *Figura 157*. Dicho espectro mostraba claramente que ambas señales correspondían a carbonos metilénicos descartando definitivamente la existencia de un grupo hidroximetino.

*Figura 157*

Dicha estructura, sin embargo, no justificaría la complejidad observada en el espectro de RMN-¹H. Pero, si se tiene en cuenta que el grupo oxima puede presentarse en sus dos formas posibles (*syn* y *anti*) las señales del espectro se duplicarían por la presencia de ambos isómeros.

Finalmente podemos decir que la estructura postulada concuerda también con la señal observada alrededor de 1500cm^{-1} en el espectro de IR-FT, que correspondería en el presente caso al estiramiento C=N.

Para confirmar la estructura del compuesto reducido, se procedió a una acetilación a temperatura ambiente. El producto proveniente de esta última reacción (**123**) se analizó por espectroscopía de resonancia magnética protónica (*Figura 158*), observándose un único singulete, que sólo integraba para tres hidrógenos, correspondiente a un grupo acetilo. El resto del espectro no se modificaba substancialmente respecto del compuesto **122** excepto la señal adjudicada al H-3 del anillo furanósico.

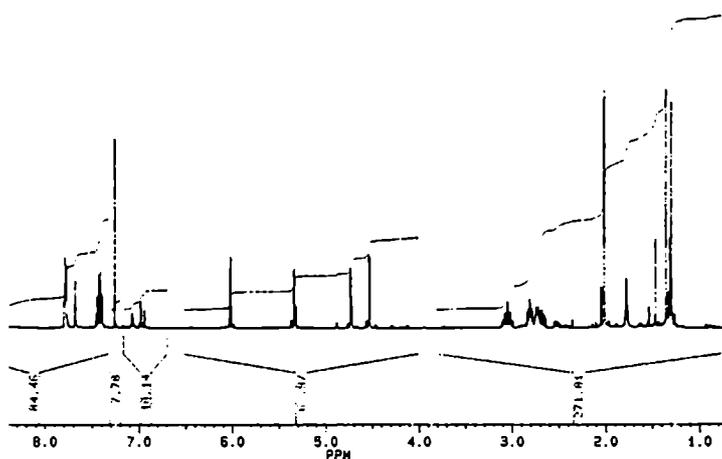


Figura 158

El espectro de RMN- ^{13}C (*Figura 159*) del derivado **123** confirmaba la monoacetilación observada en su espectro protónico.

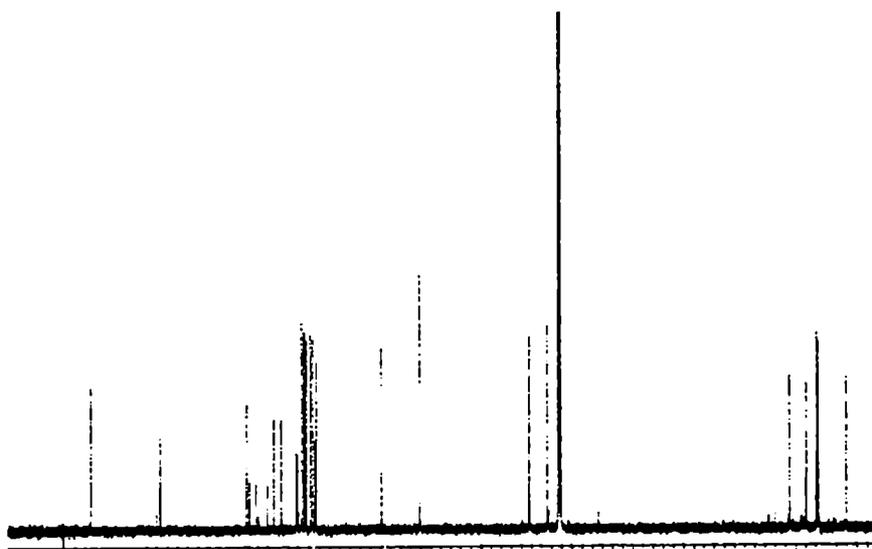


Figura 159

El espectro de IR-FT del compuesto **123**, presentaba la señal en la zona de 1700cm^{-1} consecuencia de la acetilación, pero también mostraba una banda ancha por encima de los 3000cm^{-1} .

Contrariamente a lo esperado, el compuesto acetilado resultó poco estable y por lo tanto el espectro de masa del compuesto **123** mostraba un ion molecular a m/z 399, igualmente impar, pero el patrón de fragmentación no aportaba mayores datos a los obtenidos para el compuesto sin acetilar.

Podemos concluir entonces que sólo se derivatizó el hidroxilo libre perteneciente al anillo furanósico. Este hecho demuestra que estamos en presencia de dos hidroxilos diferentes (C-OH vs N-OH) y por lo tanto muestran distinta reactividad frente a las condiciones suaves de acetilación.

La reducción de isoxazolinas con formación de oximas fueron descritas, como se mencionó anteriormente, por tratamiento del sistema heterocíclico con ácidos o bases fuertes o bien utilizando cinc o cinc/cobre como agente reductor¹⁶. La obtención de este tipo de compuestos implica la ruptura de un enlace C-O menos lábil que la unión N-O. Sin embargo, la formación de este compuesto es consistente con lo observado en el estudio de espectrometría de masa (Q-parents, Q-douglters y alta resolución) realizado para los compuestos derivados de 2-desoxiazúcares donde se fragmenta preferentemente el enlace C-O frente al N-O.

El comportamiento anormal del compuesto **54** frente a la hidrogenación catalítica, requiere un estudio más exhaustivo sobre los métodos de reducción de éstos sistemas isoxazólicos. En principio podemos afirmar que los métodos informados en literatura para obtener sistemas β -hidroxicetónicos no resultaron efectivos para este tipo de compuestos.

• Referencias:

- 1.- A. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984).
- 2.- G. Stagno d'Alcontres, M. Gattuso, G. Lo Vecchio, M. Crisafulli y M. C. Aversa, *Gazz. Chim. Ital.*, **98**, 203 (1968).
- 3.- W. R. Vaughan y J. L. Spencer, *J. Org. Chem.*, **25**, 1160 (1960).
- 4.- P. N. Confalone, G. Pizzolato, D. L. Confalone y M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1954 (1980).
- 5.- A. Kozikowski y Y. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 5248 (1981).
- 6.- K. Burri, R. A. Cardone, W. Y. Chen y P. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7069 (1978).

- 7.- A. Kozikowski y P. D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
- 8.- M. L. Miller y P. S. Ray, *Tetrahedron*, **52**, 5739 (1996).
- 9.- V. Jäger, W. Schawab y V. Buss, *Angew. Chem. Ind. Ed. Engl.*, **20**, 601 (1981); I. Müller y V. Jäger, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4777 (1982); W. A. Kuning, W. Hass, *Liebigs Ann. Chem.*, 1615 (1982).
- 10.- D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5826 (1983).
- 11.- A. P. Kozikowski y M. Adamczyk, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982).
- 12.-P. Isager, I. Thomsen y K. B. G. Torssell, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 806 (1990).
- 13.- J. T. Pulkkinen y J. J. Vepsäläinen, *J. Org. Chem.*, **61**, 8604 (1996).
- 14.- K. Shishido, T. Takata, K. Umimoto y M. Shibuya, *Heterocycles*, **33**, 73 (1992).
- 15.- Mozingo R., "Organic Synthesis", Willey; New York, Collect. Voll III, 181 (1955).
- 16.- V. Jäger, H. Grund y W. Schawab, *Angew. Chem. Ind. Ed. Engl.*, **18**, 78 (1979).

CAPÍTULO 7

Parte Experimental

• Consideraciones generales

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Thomas Hoover y no fueron corregidos.

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141 y en polarímetro Perkin-Elmer, modelo 343, en microceldas de 1 dm de longitud a temperatura ambiente, utilizando el solvente y la concentración que se indican en cada caso.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN- ^1H) se realizaron en un equipo Bruker BZH 200/52 a 200 MHz; los realizados a 300 MHz, 400 MHz, 500 MHz fueron hechos en el exterior. Las constantes de acoplamiento aparentes (expresadas en Hz) se midieron en forma directa de la separación de las líneas en el espectro de RMN- ^1H , en algunos casos para una adjudicación total se realizaron experimentos de desacople selectivo y experimentos 2D homonuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear de Carbono-13 (RMN- ^{13}C) se realizaron a 50 MHz en un Bruker BZH 200/52 y adquirieron empleando desacoples de banda ancha $^{13}\text{C}(^1\text{H})$. En algunos casos, para asignar las señales del espectro de R.M.N.- ^{13}C se realizaron experimentos 2D heteronuclear y DEPT. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS). Los espectros se realizaron en los solventes que se indican en cada caso.

Los espectros de masa (EM) se realizaron por impacto electrónico a 70 eV ó por ionización química en un espectrómetro de masa Varian Mat CH7 A o un Simadzu QP-5000; también se realizaron en algunos casos bombardeo con átomos rápidos (FAB), y se efectuaron espectros de masa de alta resolución para determinar la composición centesimal en algunos casos individuales indicados. Tanto estos últimos como los experimentos de Q-parents o Q-daughter se realizaron en un ZAB-SEQ4F.

Los solventes fueron purificados por destilación.

Para las cromatografías en capa delgada (c.c.d.) se utilizó la técnica ascendente, en placas de aluminio (Merck) cubiertas con silicagel 60 F₂₅₄; 0.2 mm de espesor y 5 cm de longitud. Las manchas se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta de 254 nm y luego por inmersión en una solución de H₂SO₄ 5% (v/v) en etanol y calentamiento a 140°C. Se utilizó también una mezcla de una parte de KMnO₄ 1% en NaHCO₃ 2% con 4 partes de solución de KIO₄ 1% para revelar azúcares libres.

Para las cromatografía en columna se utilizó como relleno silicagel 60, malla 230-400 (Merck). Los solventes de elución se indican en cada caso.

Los cálculos de mecánica moleculares se llevaron a cabo utilizando el programa PCMODEL 5.1 para Windows y el Hyper-Chem 3 para Windows que utiliza el campo de MM+.

2,3:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-manonohidroximo-1,4-lactona (28).

A una solución de 2,3:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-manono oxima (1,00g; 3,64mmoles) en etanol, se le agrega lentamente una solución de 2,0 g (7,1mmoles) de Cloramina-T. Se deja llegar a temperatura ambiente y se calienta a aproximadamente 50°C. La reacción se monitorea por cromatografía en capa delgada usando como eluyente tolueno:acetato de etilo (9:1). Cuando todo el reactivo de partida se consume, la mezcla de reacción se evapora. El sólido se purifica por columna cromatográfica de sílica gel G dando 0,54g del compuesto **28** (54%); p.f. 174-175°C; Lit¹: p.f. 176°C.

2-desoxi-D-gluconohidroximo-1,4-lactona (30).

A una solución de 2-desoxi-D-glucosa oxima (1,00g; 5,58mmoles) en etanol, se le agrega lentamente una solución de 2,00g (7,1mmoles) de Cloramina-T. La reacción se monitorea por cromatografía en capa delgada usando como eluyente tolueno:etanol (1:1). Cuando todo el reactivo de partida se consume, la mezcla de reacción se evapora y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa se evapora y el sólido obtenido se recrystaliza de agua para dar 0,62g del compuesto **30** (67%); p.f. 180-181°C; $[\alpha]_D +19,8$ (c 1, metanol).

Análisis: para C ₆ H ₁₁ NO ₅	Calculado:	%C, 40,68	%H, 6,21	%N, 7,91
	Encontrado:	%C, 40,88	%H, 5,99	%N, 8,23

Procedimiento general I

Síntesis de 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-2-isoxazolin-5-sustituídas.

A una solución de 2-desoxi-D-glucosa oxima (1,00g; 5,58mmoles) en agua a 0°C, se agrega una solución del dipolarófilo (en exceso) en etanol. Es muy importante en este punto que se observe sólo una fase como medio de reacción. Finalmente, se agregan lentamente 2,00g (7,1mmoles) de Cloramina-T. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa delgada usando como eluyente tolueno:etanol (1:1). Cuando todo el reactivo de partida fue consumido, la mezcla de reacción se evapora, se extrae con cloruro de metileno y la fase acuosa se purifica por cromatografía.

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (31).

Se aplica el **procedimiento general I** utilizando estireno (1ml; 8.75mmol) como dipolarófilo. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía flash utilizando tolueno:etanol 8:2 como eluyente y recristalizada de etanol/agua. Se obtuvo así el compuesto **31** (0,65g, 42%); p.f. 154-156°C; $[\alpha]_D -29,8$ (c 1, metanol/agua 4:1).

Análisis: para C ₁₄ H ₁₉ NO ₅	Calculado:	%C, 59,79	%H, 6,76	%N, 4,98
	Encontrado:	%C, 60,08	%H, 7,05	%N, 4,78

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-carboxietil-2-isoxazolina (32).

Se aplica el **procedimiento general I** utilizando acrilato de etilo (1ml; 9,18mmol) como dipolarófilo. La mezcla de reacción fue recristalizada de etanol/agua. Se obtuvo de esta forma el compuesto **32** (0,43g, 28%); p.f. 160-161°C; $[\alpha]_D -86,0$ (c 1, agua).

Análisis: para C ₁₁ H ₁₉ NO ₇	Calculado:	%C, 47,65	%H, 6,86	%N, 5,06
	Encontrado:	%C, 47,96	%H, 6,80	%N, 5,30

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-(5-(4-metiltiazol))-2-isoxazolina (33).

Se aplica el **procedimiento general I** utilizando 4-metil-5-viniltiazol (1ml; 8,73mmol) como dipolarófilo. La mezcla de reacción fue purificada por cromatografía flash usando fase reversa (RP-18) como adsorbente eluyendo con una mezcla de metanol:agua 1:1 y recristalizada de dioxano/agua. Se obtuvo el compuesto **33** (0,67g, 40%); p.f. 160-163°C; $[\alpha]_D +63,1$ (c 1, metanol).

Análisis: para C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Calculado:	%C, 47,68	%H, 5,96	%N, 9,27	%S, 10,60
	Encontrado:	%C, 47,94	%H, 6,25	%N, 8,99	%S, 10,47

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina (34).

A una solución de 2-desoxi-D-glucosa oxima (1,00g, 5,58mmoles) en agua a 0°C, se agrega una solución de 2-vinilnaftaleno (1,40mg; 9,19mmol) en etanol. Es muy importante en este punto que se observe sólo una fase como medio de reacción. Finalmente, se agregan lentamente 2,00g (7,1mmoles) de Cloramina-T. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa delgada usando como eluyente tolueno:etanol 1:1. Luego de consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se evapora, se extrae con acetato de etilo y la solución se mantiene a 0°C de donde precipita el compuesto **34**.

El compuesto **34** fue recristalizado de agua para obtener 0,55g (30%) de un sólido blanco de p.f. 181-183°C; $[\alpha]_D +9,8$ (c 1, piridina).

tanto el sólido fue caracterizado como mezcla de los dos compuestos y los datos espectroscópicos se presentan en el Capítulo 3.

3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-bromo-2-isoxazol (47) y 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-cloro-2-isoxazol (48).

Se aplica el **procedimiento general III** utilizando 3-bromo-1-propino como dipolarófilo. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa delgada usando como eluyente tolueno:etanol (1:1). Luego de la extracción, el producto final se purificó por cromatografía flash eluyendo con una mezcla de tolueno:etanol 85:15. El compuesto **47/48** (0,56g, 30,1%) resultó ser un jarabe. No se consiguió las condiciones cromatográficas para separar ambos compuestos por lo tanto fue caracterizado el jarabe como mezcla de los dos compuestos y los datos espectroscópicos se presentan en el Capítulo 3.

Síntesis de 1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (49)

Se colocan en un balón 10g de D-glucosa (anhidra) y 200ml de acetona anhidra y se enfrían en un baño de hielo/agua. Se agregan lentamente 8ml de ácido sulfúrico (96-97%). La solución es vigorosamente agitada durante 5 horas, dejando que la reacción alcance gradualmente temperatura ambiente. La solución se enfría nuevamente en un baño de hielo y se agrega una solución de hidróxido de sodio (12g disueltos en 15ml de agua). Se adiciona una pequeña cantidad de bicarbonato de sodio hasta neutralidad. Luego de dejar reposar durante una noche, se filtran las sales y la solución se evapora a presión reducida. El extracto se toma con HCCl_3 y se extrae con agua. La mezcla de soluciones acuosas se extrae nuevamente con HCCl_3 . La fase orgánica contiene el di-O-isopropilidén derivado mientras que la fase acuosa el mono-O-isopropilidén derivado. Ambas soluciones, orgánicas y acuosas, se concentran bajo presión reducida. El mono-O-isopropilidén derivado se recrystaliza de acetato de etilo dando 1,8g; p.f. 156-157°C, Lit³ 160°C. El di-O-isopropilidén derivado se recrystaliza de ciclohexano dando 5,8g; p.f. 108-109°C, Lit³ 110°C.

Síntesis de 1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (50).

Se disuelven 4,5g de 1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa en 23,4ml de metanol y se agrega 23,4ml de una solución de ácido sulfúrico 0,8%. Se deja reaccionar durante 22 horas. La reacción fue seguida por c.c.d. de sílica gel G, utilizando tolueno:acetato de etilo (1:1) y acetato de etilo como solventes. La solución se neutraliza con carbonato de bario, se calienta a ebullición y posteriormente se filtra. El filtrado se evapora bajo presión reducida. El sólido obtenido se recrystaliza de acetato de etilo dando 3,4g; p.f. 156-157°C, Lit⁴ 160-161°C.

Síntesis de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (51).

A una solución de 2,00g (9,1mmoles) de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa en etanol en un baño de hielo a 0°C, se adicionan lentamente 12ml de una solución acuosa de periodato de potasio (2,01g; 9,40mmol) y se lo deja agitando durante 1½ hora. Una vez finalizada la reacción se agrega etanol hasta que precipiten todas las sales. La solución se filtra, se evapora y se vuelve a tomar varias veces con etanol hasta que no se observe más precipitado. La solución etanólica se evapora y el jarabe se purifica por columna cromatográfica utilizando Sílica Gel G como adsorbente, y tolueno y mezclas de tolueno:acetato de etilo (9:1) como eluyentes. Se obtiene así un jarabe transparente (1,5g, 88,3%); $[\alpha]_D$ -25,0 (c 1, metanol). Lit⁵: $[\alpha]_D$ -25,9 (agua).

Síntesis de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa oxima (52).

A una solución de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (0,23g, 1,22mmoles) en etanol, se agrega una solución de hidroxilamina (esta solución fue preparada por agregado de 0,12 g (1,72mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en agua (2ml) a una solución de 0,035 g (1,54mmol) de sodio en etanol (10ml)). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1hora. Se evapora, se toma con metanol y se filtra.

El compuesto se obtiene como un jarabe (0,18g, 73,7%) que solidifica al enfriar; p.f. 133-134°C; $[\alpha]_D$ -83,93 (c 1, metanol).

Análisis: para C ₈ H ₁₃ NO ₅	Calculado:	%C, 47,29	%H, 6,40
	Encontrado:	%C, 47,68	%H, 6,37

Síntesis de la 3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-fenil-2-isoxazolina (53).

En un balón se disuelven 0,20g (0,98mmoles) de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa oxima en 5ml de etanol y se coloca en un baño de hielo/agua. Se agregan 0,2ml (1,75mmoles) de estireno y, luego de agitar para homogeneizar el medio, se adicionan lentamente 0,4g de Cloramina-T. Se deja llegar la reacción a temperatura ambiente y luego se calienta a 60°C durante 3horas hasta desaparición del reactivo. La reacción fue monitoreada por c.c.d. utilizando como solvente tolueno: acetato de etilo (1:1).

El producto obtenido se purificó por columna cromatográfica de sílica Gel G, usando tolueno y mezclas de polaridad creciente de tolueno-acetato de etilo como eluyente. Se obtiene así un sólido cristalino el cual se recrystalizó de una mezcla de etanol - agua (0.17 g, 57.1%); p.f. 131-133°C; $[\alpha]_D$ -58,6 (c1, metanol).

Análisis: para C ₁₆ H ₁₉ NO ₅	Calculado	%C, 62,95	%H, 6,23
	Encontrado	%C, 62,72	%H, 6,47

Procedimiento general IV

Síntesis de otras 3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-2-isoxazolinas 5-sustituídas.

A una solución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3,1mmoles) disuelta en un mínimo volumen de agua, se le agrega metóxido de sodio (2,6mmoles en 8ml de metanol) y la mezcla se filtra por gravedad sobre un erlenmeyer conteniendo una solución de 1,13mmoles de 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa (**51**) en 2ml de metanol. Esta nueva mezcla se deja con agitación a temperatura ambiente hasta observar la desaparición del material de partida por c.c.d. (solvente de elución: acetato de etilo). La solución es entonces evaporada a sequedad (sólido **2**)

Síntesis de 3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina (54).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 4,38mmoles del compuesto **51**) se disolvió en dioxano y se enfrió el balón a 0°C. Se agregó entonces con agitación un exceso de 2-vinilnaftaleno (1,34g; 9,46mmoles) y se adiciona más solvente hasta lograr la disolución del segundo reactivo.

Se agregan lentamente 1,34g Cloramina-T y se permite que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta desaparición del sólido **2** (la reacción fue seguida por c.c.d. utilizando tolueno:acetato de etilo (1:1) como eluyente). Luego de un tiempo el producto precipita del medio de reacción, se filtra y se recristaliza de etanol-agua, obteniéndose 0,81g un sólido cristalino (53%); p.f. 174-176°C, $[\alpha]_D -52,9$ (c1, metanol).

Análisis: para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	Calculado	%C, 67,61	%H, 5,92	%N, 3,94
	Encontrado	%C, 67,29	%H, 6,26	%N, 3,84

Síntesis de 3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-fenil-5-metil-2-isoxazolina (55).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 1,13mmoles del compuesto **51**) se disuelve en dioxano:agua (10:3) y se enfría el balón a 0°C. Se agregan con agitación 1ml de α -metilestireno (7,7mmoles) y lentamente, 0,48g de Cloramina-T. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del reactivo (sólido **2**) monitoreada por c.c.d. utilizando como solvente tolueno:acetato de etilo (1:1). Se evapora el solvente y el jarabe residual se purifica por columna cromatográfica de sílica gel G usando tolueno y mezcla de tolueno:acetato de etilo 95:5 como solventes. Las fracciones que contienen el producto fueron recromatografiadas utilizando ahora RP-18 como fase fija y mezcla de metanol:agua (1:1) como solvente. Se obtiene así un sólido que fue recristalizado de

una mezcla de etanol:agua dando 0,14g (38,9%) de un producto cristalino, p.f. 165-167°C; $[\alpha]_D -44,6$ (c1, metanol).

Espectrometría de masa-alta resolución (impacto electrónico) for $C_{17}H_{21}NO_5$: Masa Calculada 319.141973; masa encontrada 319.141593 (0.1 mDa)

Síntesis de 3-(1,2-O-isopropilidén-a-D-xilofuranosil)-5-butiloxi-2-isoxazolina (56).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 2,56mmoles del compuesto **51**) se disuelve en una mezcla de etanol:agua (10:3) y el balón se enfría a 0°C. Se agrega 1ml de n-butilviniléter (7.7mmoles) y luego, lentamente, 1,30g de Cloramina-T. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente hasta que se observa la desaparición del sólido **2** por c.c.d. (utilizando tolueno: acetato de etilo (1:1) como eluyente). Se evapora el solvente y el jarabe residual se purifica por columna cromatográfica de sílica gel G usando tolueno y mezcla de tolueno:acetato de etilo 9:1 como solventes. Las fracciones que contenían el producto fueron recromatografiadas utilizando ahora RP-18 como fase fija y mezcla de metanol:agua (1:1) como solvente. Se obtiene así 0,40g de un jarabe (52%); $[\alpha]_D -20,3$ (c1, metanol).

Análisis: para $C_{14}H_{23}NO_6$	Calculado	%C, 55,81	%H, 7,64
	Encontrado	%C, 56,17	%H, 7,33

Síntesis de 3-(1,2-O-isopropilidén-a-D-xilofuranosil-5-(4-metiltiazolil)-2-isoxazolina (57).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 4,38mmoles del compuesto **51**) se disuelve en dioxano y se enfría el balón a 0°C. Se agregan entonces 0,1ml de 4-metil-5-viniltiazol (8,7mmoles) y, lentamente, 1,43g de Cloramina-T. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y luego se calienta a 60°C durante 6 horas hasta desaparición del reactivo (sólido **2**) seguido por c.c.d. y utilizando como solvente de elución tolueno:acetato de etilo (1:1). Se evapora a sequedad y el residuo se purifica por columna cromatográfica de sílica gel G utilizando como solventes tolueno y mezclas de tolueno:acetato de etilo.

Se obtuvo un sólido que fue recristalizado de isopropanol:agua dando 0,68 g (48%) de un producto cristalino, p.f. 177-178°C; $[\alpha]_D -224,1$ (c1, metanol).

Análisis: para $C_{14}H_{18}N_2O_5S$	Calculado	%C, 51,53	%H, 5,52	%N, 8,59
	Encontrado	%C, 51,93	%H, 5,92	%N, 8,30

Síntesis de N-(2-propinil)-p-toluensulfonamida (59).

A una solución de 1,5ml (23mmol) de 2-propinamina en 8ml de una solución de dimetilformamida en agua (15%), se agrega en forma equimolar cloruro de p-toluénsulfonilo en pequeñas porciones neutralizando con hidróxido de sodio (20%) luego de cada agregado. Finalizado los agregados se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 30min. Se enfría la solución en baño de hielo y se acidifica con HCl (c). Se filtra, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y se evapora a sequedad. El producto se purifica por una columna cromatográfica utilizando mezclas de tolueno/acetato de etilo como solvente. Se obtienen 0,34g un sólido amarillo (67%); p.f. 63-64°C.

Análisis: para C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ S.¼H ₂ O	Calculado	%C, 56,21	%H, 5,39
	Encontrado	%C, 55,92	%H, 5,28

El compuesto resulta ser higroscópico variando su peso durante la pesada, por lo tanto, se calculó con el agregado de agua.

Síntesis de 3-(1,2-O-Isopropilidén-a-D-xilofuranosil)-5-fenil-2-isoxazol (61).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 5,25mmoles del compuesto **51**) se disuelve en etanol y se enfría el balón a 0°C. Se agrega entonces con agitación un exceso de fenilacetileno (1,2ml; 10,9mmoles) y se adiciona más solvente hasta lograr la disolución del segundo reactivo. Finalmente se adicionan gradualmente 2,32 g de Cloramina-T. Se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y posteriormente se calienta durante aproximadamente 5h a 60°C. La reacción se sigue por c.c.d. (tolueno: acetato de etilo (1:1)).

La mezcla obtenida se separa por columna cromatográfica, usando como eluyente tolueno y tolueno:acetato de etilo (95:5), obteniéndose el producto deseado.

El compuesto **61** (0.72g;2,36mmoles; 45%) se obtiene como un sólido cristalino; p.f. 159-160°C; [α]_D -47,4 (c1, cloroformo).

Análisis: para C ₁₆ H ₁₇ NO ₅	Calculado	%C, 63,37	%H, 5,61
	Encontrado	%C, 63,03	%H, 5,72

Síntesis de 3-(1,2-O-Isopropilidén-a-D-xilofuranosil)-5-hidroximetil-2-isoxazol (62).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 2,26mmoles del compuesto **51**) se disuelve en 5ml de isopropanol y se calienta la mezcla de reacción hasta disolución. Se agrega entonces con agitación un exceso de 2-propin-1-ol (0,5ml; 8,4mmoles) y se adiciona, aún en caliente, 0,87 g de Cloramina-T. Se calienta durante 2h aproximadamente a 80°C. La reacción se sigue por c.c.d. (tolueno: acetato de etilo (1:1)). Se filtraron las sales, se evapora el solvente y el jarabe obtenido se purifica por columna cromatográfica, usando como eluyentes una mezcla

de tolueno:acetato de etilo (9:1). Se obtiene finalmente el compuesto **62** (0,76g; 2,95mmoles; 55,4%) como un jarabe; $[\alpha]_D -49,8$ (c1, cloroformo).

Análisis: para $C_{11}H_{15}NO_6$	Calculado	%C, 51,36	%H, 5,84
	Encontrado	%C, 51,27	%H, 5,85

Síntesis de 3-(1,2-O-Isopropilidén-a-D-xilofuranosil)-5-[(N-p-toluen-sulfonilamida)-metil]-2-isoxazol (63).

El sólido **2** (obtenido por el **procedimiento general IV** a partir de 0,6mmoles del compuesto **51**) se disuelve en 1,5ml de etanol y se enfría el balón a 0°C. Se agrega entonces con agitación un exceso de N-(2-propinil)-p-toluensulfonamida (0,26g; 1,24mmoles) y se adiciona más solvente hasta lograr la disolución del segundo reactivo. Finalmente se adicionan gradualmente 0,18g de Cloramina-T. Se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y posteriormente se calienta durante aproximadamente 2h a 65°C. La reacción se sigue por c.c.d. (tolueno: acetato de etilo (1:1)). La mezcla obtenida se separa por columna cromatográfica, usando como eluyentes tolueno y tolueno:acetato de etilo (95:5), obteniéndose el producto deseado. Compuesto **63** se obtiene en primera instancia como un gel. Finalmente el compuesto cristaliza de una mezcla de etanol:agua (81.2 mg ; 0,2mmoles ; 33%); p.f. 156-157°C; $[\alpha]_D -29,0$ (c1, cloroformo).

Análisis: para $C_{18}H_{22}N_2O_7S$	Calculado	%C, 52,68	%H, 5,37
	Encontrado	%C, 52,94	%H, 5,47

Síntesis del 3,4-di-(1',2'-O-isopropiliden-a-D-treofuranosil)-1,2,5-oxadiazol-2-óxido (64).

Se disuelven 0,31g del sólido **2** obtenido según el **procedimiento general IV** en etanol, se agrega un exceso del 2-propiniltriazoliltioéter (0,21g) y se lleva la mezcla de reacción a 0°C. Se agregan entonces 0,58g de Cloramina-T y se calienta durante 2horas hasta que no se observe la oxima de partida por c.c.d. usando como eluyente tolueno:acetato de etilo 1:1. Se evapora el solvente y la mezcla de reacción se purifica por columna cromatográfica de sílica gel G utilizando mezcla de tolueno:acetato de etilo como eluyentes. Se obtiene así un producto que se recristaliza de etanol/agua dando 0,13g (41%) de un sólido blanco de p.f. 180-182°C.

RMN- ^{13}C ($DCCl_3$; 200MHz): δ : 154,6ppm (C-3); 113,2ppm (C-4); 113,2, 112,7 ($>C(CH_3)_2$); 105,1, 105,0 (C-1'); 84,8, 84,6 (C-4'); 27,0, 26,9, 26,3, 26,2 ($>C(CH_3)_2$); 74,78, 76,03, 76,56, 77,01 (C-2'y C-3').

Análisis: para $C_{16}H_{22}N_2O_{10}$	Calculado	%C, 47,76	%H, 5,47
	Encontrado	%C, 47,96	%H, 5,48

Síntesis de D-manosa oxima (77).

Una solución de 5,6g (0,082moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3ml de agua, se agrega lentamente y con agitación a una solución de 1,64g (0,07moles) de sodio metálico en 40ml de metanol, previamente enfriado a 5°C, hasta obtener un pH neutro. La mezcla de la reacción se deja 10 minutos a 5°C, agitando ocasionalmente. El cloruro de sodio formado se filtra, se lava con metanol frío y se adiciona a una solución de 10g (0,054moles) de D-manosa en 5ml de agua; se agita vigorosamente durante unos minutos y se enfría en baño de hielo. Después de 2h la D-manosa oxima precipita del medio de reacción. El producto se recristaliza de metanol dando 10,4g; p.f. 179-180°C, Lit⁶ 176-180°C.

Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonitrilo (78)

Se suspenden 10g (0,059moles) de D-manosa oxima en 60ml de piridina anhidra y se agregan lentamente 60ml de cloruro de benzoilo. La temperatura de la solución aumenta con el agregado de reactivo manteniéndose entre 80-90°C luego de alcanzar dicha temperatura. La mezcla de reacción se enfría y se vuelca sobre agua y hielo. El nitrilo se separa en forma de un jarabe coloreado que se macera con agua hasta obtener un polvo blanco amorfo, que se recristaliza de etanol dando 19g; p.f. 130-131°C, Lit⁷ 130°C.

Síntesis de 5-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)tetrazol (79).

Se disolvieron 5g (0,007moles) de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonitrilo y 0,6g (0,01moles) de azida de amonio en 25ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente y se monitorea por c.c.d. (ciclohexano:isopropanol 7:3) hasta total desaparición del nitrilo de partida. Al cabo de una semana la mezcla se concentra, el jarabe obtenido se disuelve en etanol caliente y los cristales obtenidos se recristalizan de etanol dando 4,8g; p.f. 171-172°C, Lit⁸ 172-173°C.

Síntesis de 2-metil-5-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)-1,3,4-oxadiazol (80).

Se disuelven 1,38g (1,86mmoles) de 5-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)tetrazol en 4ml de anhídrido acético y se mantiene la mezcla de reacción a 110°C hasta desaparición del reactivo de partida (aproximadamente 4h), monitoreada por cromatografía en capa delgada usando como eluyente benceno:acetato de etilo 95:5. La mezcla se vuelca dentro de un vaso de precipitados conteniendo hielo y agua dando un sólido amorfo que se filtra y se recristaliza de etanol.

Se obtienen 0,77g (55%) del compuesto **80**, p.f. 180-181°C; $[\alpha]_D +42,9$ (c 1, cloruro de metileno).

Análisis: para $C_{43}H_{34}N_2O_{11}$	Calculado:	%C, 68,43	%H, 4,51	%N, 3,71
	Encontrado:	%C, 68,32	%H, 4,62	%N, 3,52

Síntesis de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima (81).

Una solución metanólica (30ml) de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manononitrilo (3g; 4,3mmoles) e hidroxilamina (preparada a partir de 0,4g de clorhidrato de hidroxilamina y metóxido de sodio) se calienta a 65°C hasta desaparición del reactivo de partida (verificado por c.c.d. usando benceno:acetato de etilo 9:1). Se evapora el solvente y la mezcla de reacción se separa por cromatografía flash sobre Sílica Gel G, usando primero benceno y luego benceno:acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtiene el compuesto **81** como un sólido amorfo (1.95g, 62%), p.f. 98-100; $[\alpha]_D +87,4$ (c 1, cloruro de metileno).

Análisis: para $C_{41}H_{34}N_2O_{11}$	Calculado:	%C, 67,40	%H, 4,66	%N, 3,84
	Encontrado:	%C, 68,00	%H, 4,82	%N, 4,04

Síntesis de 5-metil-3-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)-1,2,4-oxadiazol (82).

Una solución de 70ml de anhídrido acético y 3g (4,2mmoles) de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima se refluja en ausencia de luz y bajo atmósfera de nitrógeno durante 12horas. Se vuelca la solución sobre agua/hielo y el sólido blanco se purifica por cromatografía flash por Sílica Gel G, usando benceno y benceno:acetato de etilo (95:5) como eluyente.

El compuesto **82** (1,33g, 42%) fue obtenido como agujas de p.f. 153-155°C; $[\alpha]_D +50,2$ (c 1, cloruro de metileno).

El mismo compuesto se obtuvo al calentar la N-acetil-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima en atmósfera de nitrógeno durante 4h.

Análisis: para $C_{43}H_{34}N_2O_{11}$	Calculado:	%C, 68,43	%H, 4,51	%N, 3,71
	Encontrado:	%C, 68,72	%H, 4,72	%N, 3,60

Síntesis de N-acetil-2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima (83).

Una solución de 70ml de anhídrido acético y 0,85g (1,16mmoles) de 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima se refluja en ausencia de luz y bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 horas. Se evapora el solvente y el residuo aceitoso se coevapora varias veces con cloruro de metileno y finalmente se purifica por cromatografía flash por Sílica Gel G, usando benceno y benceno:acetato de etilo (95:5) como eluyente.

El compuesto **83** (1,33g, 86%) fue obtenido como un sólido amorfo de p.f. 100-102°C; $[\alpha]_D +86,1$ (c 1, cloruro de metileno).

Análisis: para $C_{43}H_{36}N_2O_{12}$	Calculado:	%C, 66,84	%H, 4,66	%N, 3,63
	Encontrado:	%C, 66,92	%H, 5,02	%N, 3,94

Síntesis de 3-O-alil-1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (100).

A una solución de 2,78g de 1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa en 10ml de N,N-dimetilformamida anhidra, enfriada a 0°C, se agregan 2ml de bromuro de alilo y 0,5g de hidruro de sodio. La reacción se deja llegar a temperatura ambiente, y se agita durante media hora siguiendo la reacción por c.c.d.. Se agrega entonces metanol para eliminar el exceso de hidruro de sodio. Finalmente la mezcla de reacción se toma con cloruro de metileno y se lava con agua hasta neutralidad de los líquidos de lavado. Se evapora la fase orgánica y el jarabe se purifica por columna cromatográfica de sílica gel eluyendo con tolueno. Se obtiene el compuesto **100** como un jarabe (2,84g, 88,7%); $[\alpha]_D -27,0$ (c1,5, cloroformo). Los datos espectroscópicos del compuesto (ver Capítulo 6) se compararon con los descriptos por Smith y col.⁹ debido a que no se reportan constantes físicas de dicho compuesto en literatura.

Síntesis de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa (101).

Se disuelven 2,00g del 3-O-alil-1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa en 14ml de metanol y se agregan 0,05ml de ácido sulfúrico en 12ml de agua. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4horas. Luego de dicho lapso no se observa por c.c.d. reactivo de partida. El medio de reacción se neutraliza con carbonato de bario, se filtra y se evapora a presión reducida. El jarabe resultante de la evaporación del solvente, se purifica por columna cromatográfica de sílica gel eluyendo con mezclas de tolueno:acetato de etilo. Se obtiene 1,54g (89%) del compuesto **101**; $[\alpha]_D -37,2$ (c1, cloroformo). Los datos espectroscópicos del compuesto (ver Capítulo 6) se compararon con los descriptos por Smith y col.⁹ debido a que no se reportan constantes físicas de dicho compuesto.

Si en las mismas condiciones de reacción la 3-O-alil-1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 22h, se obtiene la **3-O-alil- α -D-glucofuranosa (108)** cuyos datos espectroscópicos se presentaron en el Capítulo 5.

Síntesis de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa (102).

En un balón se disuelven 0,65g de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa en una mezcla de 3ml de agua y 7ml de metanol. Se coloca la mezcla en un baño de hielo/agua y se agrega, en pequeñas porciones, 0,56g de periodato de potasio disueltos en 4ml de agua. Se deja reaccionar durante una hora y media. La solución se evapora, se toma con etanol y se filtran las sales. Finalmente el jarabe resultante de la eliminación del solvente se purifica por columna cromatográfica de sílica gel utilizando mezclas de tolueno:acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtiene el compuesto **102** (0,45g; 80%) como un jarabe; $[\alpha]_D$ -39,2 (c1, cloroformo).

Síntesis de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima (103).

En un balón se disuelven 0,22g de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa en 3ml de metanol. Se adiciona lentamente la solución resultante de agregar de metóxido de sodio en metanol (0,02g de sodio en 15ml de metanol) a 0,13g de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 2ml de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que no se observa reactivo de partida por c.c.d.. Se evapora el solvente y el jarabe finalmente se purifica por columna cromatográfica eluyendo con mezclas de tolueno:acetato de etilo de polaridad creciente. Se obtienen 0,16g (68%) del compuesto **103** como un jarabe que cristaliza luego de varios días en heladera; $[\alpha]_D$ -169,0 (c1, cloroformo).

Análisis: para $C_{11}H_{17}NO_5$	Calculado	%C, 54,32	%H, 6,70
	Encontrado	%C, 54,32	%H, 6,93

Cicloaddición intramolecular de la 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima (104).

Se disuelven 0,87g (3,6mmol) de 3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima en 5ml de etanol a temperatura ambiente y se agregan 1,05g de Cloramina-T. La reacción se sigue por c.c.d. hasta desaparición del reactivo de partida. Se filtran las sales y se evapora el solvente a presión reducida. Finalmente el residuo se purifica por columna cromatográfica de sílica gel utilizando mezcla de tolueno:acetato de etilo como solvente de elución. El sólido obtenido se recrystaliza de etanol:agua (también puede recrystalizarse de ciclohexano si algo de p-toluensulfonamida impurifica el producto final). Se obtiene 0,41g (47,5%) de un sólido blanco; p.f. 123-125°C; $[\alpha]_D$ 174,0 (c 1, cloroformo).

Análisis: para $C_{11}H_{12}NO_5$	Calculado:	%C, 55,41	%H, 5,04
	Encontrado:	%C, 55,35	%H, 5,26

Síntesis del 3-(tetra-O-acetil-2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina (121).

A una solución de 0,27g de 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina en 0,65ml de piridina se agregan 0,8ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se deja agitando durante 12h a temperatura ambiente y se vuelca sobre un baño de hielo/agua. El sólido obtenido se filtra, se lava varias veces con agua. Finalmente se recristaliza de una mezcla de etanol/agua. Se obtiene así el compuesto **121** (0,37g, 86,8%).

RMN-¹H (para ambos isómeros): δ 2,45 (dd, H-1'a, $J_{1'a,1'b} = 15,1$) y 2,50 (dd, H-1'a, $J_{1'a,1'b} = 14,9$); 2,72 (dd, H-1'b, $J_{1'b,2'} = 9,3$) y 2,72 (dd, H-1'b, $J_{1'b,2'} = 9,1$); 5,45 (ddd, H-2', $J_{1'a,2'} = 4,5$) y 5,45 (ddd, H-2', $J_{1'a,2'} = 4,1$); 5,37 (dd, H-3', $J_{2',3'} = 2,4$) y 5,39 (dd, H-3', $J_{2',3'} = 2,4$); 5,14 (ddd, H-4', $J_{3',4'} = 8,3$) y 5,17 (ddd, H-4', $J_{3',4'} = 8,6$); 4,15 (dd, H-5'a, $J_{4',5'a} = 4,8$; $J_{5'a,5'b} = 12,5$) y 4,15 (dd, H-5'a, $J_{4',5'a} = 4,7$; $J_{5'a,5'b} = 12,5$); 2,82 (dd, H-4a, $J_{4a,5} = 8,9$; $J_{4a,4b} = 16,8$) y 3,08 (dd, H-4a, $J_{4a,5} = 9,3$; $J_{4a,4b} = 16,9$); 3,23 (dd, H-4b, $J_{4b,5} = 10,8$) y 3,51 (dd, H-4b, $J_{4b,5} = 10,8$); 5,51 (dd, H-5) y 5,53 (dd, H-5).

RMN-¹³C (para ambos isómeros): δ 20,6 (-CH₃); 29,9 (C-1'); 44,9 y 45,2 (C-4); 61,9 (C-5'); 67,1 y 67,3 (C-2'); 68,4 (C-4'); 70,3 (C-3'); 82,1 y 82,3 (C-5); 125,8-140,7 (C-aromáticos); 154,2 (C-3); 169,8-170,5 (C=O).

EM: 389 (M⁺ - CH₃COOH); 330 (M⁺ - CH₃COOH - CH₃COO⁺); 270 (M⁺ - CH₃COOH - CH₂CO - CH₂OCOCH₃⁺); 256 (M⁺ - 2 CH₃COOH - CH₂OCOCH₃⁺); 214 (M⁺ - 2 CH₃COOH - CH₂OCOCH₃⁺ - CH₂CO); 203 (M⁺ - (CH₃CO)₂O - (CH₂OCOCH₃)₂); 161 (Ph-C₃H₃NO-CH₃⁺); 104 (Ph-CH=CH₂⁺)

Hidrogenación catalítica. Método I.

A una solución de 0,5mmoles de sustancia a hidrogenar en 10ml de una mezcla metanol:agua 5:1, se agrega 1mmol de ácido bórico. Se adiciona una punta de espátula de W-2 Nickel-Raney y se hidrogena durante 2,5horas o hasta no observar consumo de hidrógeno.

Hidrogenación catalítica. Método II.

A una solución de 5mmoles de sustancia a hidrogenar en 10ml de una mezcla etanol:agua 5:1, se agrega 0,06g de ácido bórico y 0,1g de Pd/C 10%. Se hidrogena durante 4horas o hasta no observar consumo de hidrógeno.

Hidrogenación catalítica. Método III.

A una solución de 5mmoles de sustancia a hidrogenar en 10ml de una mezcla etanol:ácido acético:agua 5:2:1 se agrega 0,1g de Pd/C 10%. Se hidrogena durante 4horas o hasta no observar consumo de hidrógeno.

Resumen

El objetivo del presente Trabajo de Tesis fue la obtención de heterociclos nitrogenados-oxigenados derivados de hidratos de carbono por medio de cicloadiciones 1,3-dipolares y consta de siete Capítulos: un Capítulo introductorio a la descripción de las reacciones de cicloadiciones 1,3-dipolares, un segundo Capítulo teórico de cicloadiciones utilizando óxidos de nitrilos como 1,3-dipolo, cuatro Capítulos con la información detallada de los resultados obtenidos y un último Capítulo que describe la parte experimental.

Durante el primer Capítulo se detallan las generalidades de la reacción de cicloadición 1,3-dipolares describiéndose los tipos y naturaleza de dipolos conocidos y su forma de reaccionar frente a un dipolarófilo. Dentro de las consideraciones mecanísticas se discutieron los probables estados de transición y las evidencias que avalan una reacción concertada: estereoespecificidad, regioselectividad e influencia de la polaridad del solvente sobre la reacción.

En el Capítulo 2 se presentan los antecedentes bibliográficos sobre la utilización de óxidos de nitrilos en la síntesis de derivados isoxazolínicos e isoxazólicos así como su síntesis, posibles reacciones laterales observadas, dimerización y reordenamientos.

En el tercer Capítulo se presenta el uso de la metodología anteriormente mencionada para obtener compuestos heterocíclicos derivados de 2-desoxiazúcares. Se describen en él la síntesis de las siguientes isoxazolinas:

- 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-carboxietil-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5(5-(4-metiltiazol))-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-glucoo-pentitol-1'-il)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-(p-metoxifenil)-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-5-metil-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-carboxietil-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5(5-(4-metiltiazol))-2-isoxazolina.*
- 3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina.*

Se caracterizó el producto lateral obtenido, proveniente de una 1,3-adición, como la *2-desoxi-D-gluconohidroximo-1,4-lactona*.

Utilizando alquinos como dipolarófilos se pudo obtener los siguientes derivados aromáticos:

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazol

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-hidroximetil-2-isoxazol

3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-fenil-2-isoxazol

3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-hidroximetil-2-isoxazol

y las evidencias espectroscópicas de los compuestos resultantes de la cicloadición 1,3-dipolar con 3-bromo-1-propino a saber:

3-(2'-desoxi-D-gluco-pentitol-1'-il)-5-bromo(o cloro)metil-2-isoxazol

3-(2'-desoxi-D-ribo-tetritol-1'-il)-5-bromo(o cloro)metil-2-isoxazol

Finalmente se realizó un estudio detallado de masa para los derivados isoxazolínicos determinándose un patrón de fragmentación característico para este tipo de compuestos.

El Capítulo 4 se subdivide en dos partes utilizado ahora como precursor sintético un hidrato de carbono protegido. En una primer parte se describe la síntesis de compuestos tanto isoxazolínicos como isoxazólicos partiendo de *la 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima*, compuesto no descrito en literatura, como precursor del 1,3-dipolo. En este caso se utilizaron dipolarófilos más variados e incluso, en el caso de los derivados isoxazólicos, se sintetizaron algunos alquinos a saber: *la N-(2-propinil)-p-toluensulfonamida* y el 2-propiniltriazoliltioéter. Se caracterizaron así los siguientes compuestos:

3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-fenil-2-isoxazolina.

3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina

3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-butiloxi-2-isoxazolina

3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-fenil-5-metil-2-isoxazolina

3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-(4-metiltiazolil)-2-isoxazolina

3-(1,2-O-Isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-fenil-2-isoxazol

3-(1,2-O-Isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-hidroximetil-2-isoxazol

3-(1,2-O-Isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-[(N-p-toluen-sulfonilamida)metil]-2-isoxazol

Como resultado de la cicloadición 1,3-dipolar con el 2-propiniltriazoliltioéter se pudo obtener, en lugar del producto esperado, el furoxano, el *3,4-di-(1',2'-O-isopropiliden- α -D-treofuranosil)-1,2,5-oxadiazol-2-óxido*, que se caracterizó física y espectroscópicamente.

En la segunda parte se describen la síntesis de oxadiazoles derivados del 2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonitrilo. En primera instancia, se obtuvo el *2-metil-5-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)-1,3,4-oxadiazol* a partir del nitrilo anteriormente mencionado por una cicloadición 1,3-dipolar con azida de sodio y posterior tratamiento con anhídrido acético. Finalmente se pudo sintetizar el *5-metil-3-(1', 2', 3', 4', 5'-penta-O-benzoil-mano-pentitol-1'-il)-1,2,4-oxadiazol* partiendo del mismo precursor vía la *2,3,4,5,6-penta-O-benzoil-D-manonoamidoxima* intermediaria.

Con el objeto de obtener un derivado isoxazolinico enantioméricamente puro, en el Capítulo 5, se desarrolló un camino sintético donde el centro quiral se generase vía una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular debiendo sintetizar, para este fin, los siguientes compuestos:

3-O-alil-1,2;5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa

3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa

3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa.

3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima.

y el producto tetracíclico resultante de la cicloadición intramolecular del *3-O-alil-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilo-pentadialdo-1,4-furanosa oxima*. Los tres primeros compuestos si bien se encontraban descritos en literatura, se realizó la caracterización espectroscópica de los mismos, mientras que la oxima y su producto de cicloadición son compuestos nuevos, no descritos en literatura.

En el Capítulo 6 se discute los resultados obtenidos por hidrogenación catalítica de algunos de los derivados sintetizados en el Capítulo 3 y 4. Se caracterizó la *oxima de la 2-naftiletil-(1,2-O-isopropilidén- α -D-treofuranosil)-cetona* como compuesto proveniente de la apertura de la *3-(1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosil)-5-(2-naftil)-2-isoxazolina*.

En el Capítulo 7 se resumen los procedimientos empleados para sintetizar, aislar y purificar tanto los productos nuevos como los precursores sintetizados en cada caso.

Las referencias bibliográficas se encuentran al final de cada Capítulo.

