

Nº 164
2.EJ.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ACIDOS
N-ALIL HIDROXAMICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

TERESA ALEJANDRA TREJO MARTIN

México, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | PAG. No. |
|--------------------------|----------|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| DISCUSION | 10 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 21 |
| CONCLUSIONES | 45 |
| BIBLIOGRAFIA | 47 |

INTRODUCCION

La amplia actividad biológica que presentan los ácidos hidroxámicos ha motivado el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que superen algunas de las limitaciones de los métodos actuales.

Basados en trabajos reportados en la literatura sobre la transposición de tricloroacetimidatos de alilo a aminas, el presente trabajo ilustra una síntesis de ácidos N-alil benzohidroxámicos a partir de benzimidatos de O-alil, utilizando como estrategia central la transposición de Claisen.

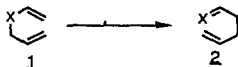
La transposición de Claisen permite obtener benzohidroxamatos de N-alil a partir de benzimidatos de O-alil, los cuales son preparados fácilmente por la sustitución nucleofílica de un alcohol alílico, sobre un cloro benzohidroxamato debidamente protegido en su grupo OH. Posteriormente la eliminación del grupo protector conduce a la obtención de los ácido N-alil benzohidroxámicos.

ANTECEDENTES

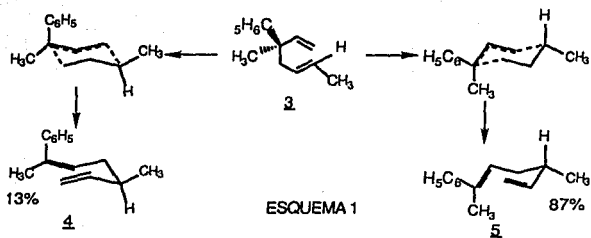
Una transposición sigmatrópica está definida¹ como la migración en un proceso intramolecular no catalizado, de un enlace σ , adyacente a uno o más sistemas π , a una nueva posición en una molécula, donde los sistemas π son reorganizados durante el proceso.

El orden de una transposición sigmatrópica está expresado por dos números entre corchetes [i, j]; siendo la reacción sigmatrópica [3, 3] la de mayor aplicación en síntesis orgánica.

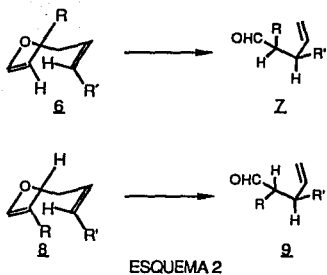
Tradicionalmente la transposición sigmatrópica [3,3]² involucra una reorganización térmica de **1** a **2** en la cual X puede ser un átomo de carbono (Transposición de Cope) o bien un heteroátomo como oxígeno, nitrógeno ó azufre (Transposición de Claisen).



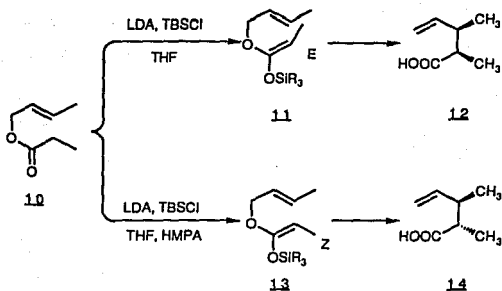
La transposición de Cope³ es tanto estereoespecífica como estereoselectiva, esto es, que cada posible isómero produce un solo y respectivo compuesto. Debido a la naturaleza concertada del mecanismo, la quiralidad en C-3 ó C-4 permite la formación enantiospecífica de un nuevo centro quiral en C-1 ó C-6; la estereoquímica del nuevo enlace es determinada por la competencia entre los estados de transición cíclicos con conformaciones de silla, siendo el más favorecido aquél en el que el sustituyente mas grande adopte la posición ecuatorial. (Esquema 1)



La transposición sigmatrópica de Claisen⁴ de alilvinil-éteres tiene un mecanismo análogo a la transposición de Cope y ha sido una excelente ruta para la obtención de compuestos de carbonilo γ, δ -insaturados (aldehídos, cetonas, ésteres y amidas) a partir de alcoholes alílicos. La reacción es estereoespecífica con respecto al doble enlace presente en el alcohol alílico inicial y puesto que la reacción procede suprafacialmente con respecto al alcohol alílico, la configuración en C-3 del producto es inducida a partir del compuesto inicial, por lo que se puede controlar la configuración de los centros quirales en el enlace simple formado por selección de la geometría adecuada de los dobles enlaces en el material de partida (Esquema 2)



Uno de los mayores métodos para controlar la geometría del doble enlace del éter de enol en la transposición de Claisen es a través de la variante de Ireland^{4,5}, en la cual el tratamiento del butenil propionato **10** con diisoprilamida de litio (LDA) en THF seguida por la protección con t-butildimetil-clorosilano proporciona el acetal del (E) O-sililceteno **11**. De la transposición de **11** se obtiene, después de la desprotección, una mezcla de los ácidos **12** y **14** en proporción 87:13⁴. Estos productos también pueden obtenerse usando hexametil fosforamida (HMPA) al 23% en THF generando el acetal del (Z) O-sililceteno **14** cuya transposición y desprotección proporciona una mezcla de **12** y **14** en 81 y 19 % respectivamente⁴, como se observa en el esquema 3.

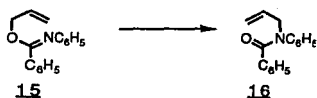


ESQUEMA 3

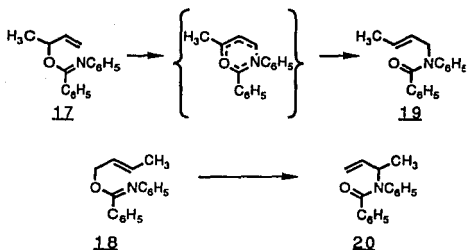
Como se mencionó anteriormente la transposición de Claisen ha sido una ruta para la obtención de compuestos de carbonilo γ,δ insaturados a partir de alcoholes alílicos, por ejemplo la preparación de amidas⁶.

Las transposiciones térmicas de un imidato a una amida, en las cuales un grupo arilo, alquilo (transposición de Chapman) ó alilo (transposición de Claisen) emigra del oxígeno del grupo imidato al nitrógeno han sido reportadas en la literatura desde principios de siglo.

La transposición de imidatos de alilo fue observada primero por Mümm y Müller^{6,7}, al convertir cuantitativamente el imidato de alilo 15 a la amida 16 por tratamiento de 15 a 210-215°C por espacio de 15 horas.

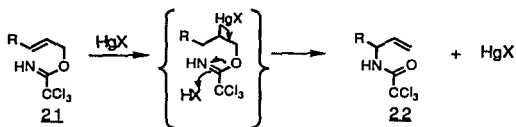


La transposición de los imidatos 17 y 18, para formar las amidas 19 y 20 respectivamente les sugirió un posible proceso cíclico concertado.



Posteriores trabajos realizados por Wheeler y colaboradores⁸ demostraron que la transposición de un imidato 15 a la amida 16 se llevaba a cabo por un proceso intramolecular de modo similar a la transposición de Claisen. Al utilizar el imidato 15 sustituido con tritio en la posición α de la cadena alílica y observar que la actividad óptica de un derivado del producto 16 se conservaba en 99.0 +1.5% respecto de la medida para 15,

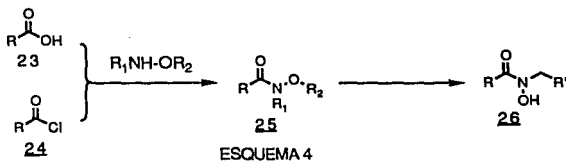
A pesar de los resultados antes mencionados existen pocos reportes de transposiciones de imidatos de alilo, debido probablemente a los rendimientos relativamente bajos en la preparación del correspondiente imidato y a las condiciones drásticas requeridas para la transposición, sin embargo, en 1974 Overman ^{9,10,11} reportó la transposición de tricloroacetimidatos de alilo **21** catalizada por sales de mercurio para obtener los correspondientes tricloro acetimidatos **22**, método que presenta varias ventajas, principalmente el alto rendimiento obtenido y la posibilidad de llevar a cabo dicha transposición a temperatura ambiente mediante el uso de un catalizador.



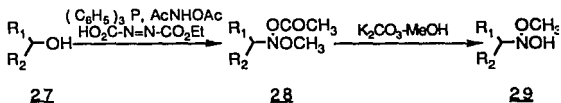
El éxito en la preparación de amidas por medio de la transposición de Claisen ha sugerido un método alternativo para la producción de ácidos hidroxámicos, los que en general se caracterizan por poseer una amplia actividad biológica¹², como agentes antibacterianos¹³, antifúngicos¹⁴, anticancerígenos¹⁵ e inhibidores específicos de enzimas¹⁶ (entre las cuales se incluye a la lipooxigenasa la cual promueve la formación de ciertos compuestos, mediadores del proceso de inflamación).

El método más utilizado para la preparación de ácidos hidroxámicos^{17,18} es la reacción del correspondiente ácido carboxílico **23** o bien del cloruro de ácido **24** con la hidroxilamina adecuada (Esquema 4), pero la obtención de la hidroxilamina N-

monosustituida no siempre es fácil lo que representa una limitante importante de éste método¹⁹.

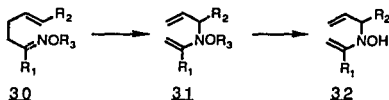


Otros métodos de síntesis de ácidos hidroxámicos se basan en la reacción de Mitsunobu^{19,20}; sin embargo los bajos rendimientos son una desventaja de éste método:



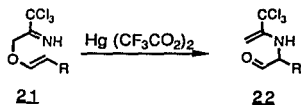
DISCUSSION

El objetivo de éste trabajo fué el desarrollo de una síntesis nueva y eficiente de ácidos N alilhidroxámicos **32**, utilizando como estrategia central la transposición de Claisen de imidatos de O-alil **30**. El proceso sigmatrópico [3,3] conduce a la formación de **31**, el cual, por eliminación del grupo protector genera los ácidos hidroxámicos **32**. (Esquema 5)



ESQUEMA 5

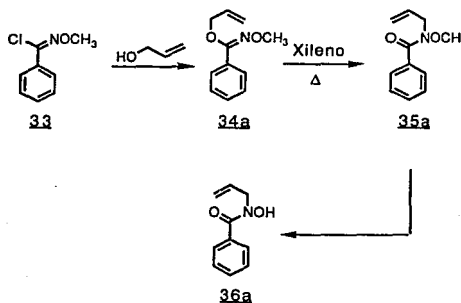
Dicho estudio está documentado en trabajos realizados por Overman y colaboradores¹⁰ sobre la transposición de tricloro acetimidatos de alilo a aminas (Esquema 6).



ESQUEMA 6

Con este objetivo se sintetizó el benzimidato de N-metoxi-O-alil **34a** a partir de metil cloro benzohidroxamato^{21,22} **33** con alcohol alílico, utilizando hidruro de sodio como base y DMF como disolvente. (Esquema 7). Dicho compuesto se obtuvo en 70% de rendimiento siendo su estructura corroborada con datos espectrales de RMN¹H, RMN¹³C, IR y espectro de masas, se observa en su espectro de IR una banda en 1611 cm⁻¹ que corresponde al doble enlace carbono nitrógeno, y su espectro de RMN¹³C muestra una señal en 154.7 ppm que corresponde al carbono del imidato. Posteriormente, se realizó la

transposición de Claisen, en xileno a reflujo formándose el compuesto **35a** en 90% de rendimiento. Una vez más sus datos espectroscópicos confirman la estructura, observándose en su espectro de IR la desaparición de la banda en 1611cm^{-1} que corresponde al imidato y la aparición en 1651cm^{-1} de una banda ancha que corresponde al carbonilo, de modo similar, el espectro de RMN^{13}C muestra la aparición en 170.2 ppm de una señal característica del grupo carbonilo en lugar de la señal en 154.7 ppm del carbono del imidato.

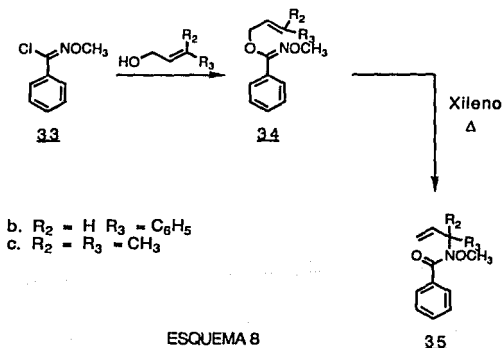


ESQUEMA 7

Se procedió enseguida a realizar la ruptura del grupo metoxilo, reaccionando el compuesto **35a** con tribromuro de boro de $0^\circ\text{-}25^\circ\text{C}$ en diclorometano, obteniéndose el compuesto **36a** en 26% de rendimiento, el cual muestra en su espectro de IR una banda ancha en 3279 cm^{-1} característica del grupo hidroxilo, y como se esperaba el espectro de RMN^1H muestra la desaparición del singulete correspondiente a los protones del grupo metoxilo y la aparición de una

banda ancha de 8.32 a 8.68 ppm que desaparece al agregar agua deuterada y corresponde al protón del hidroxilo.

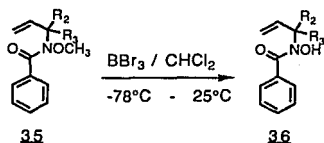
Con el objeto de estudiar el alcance sintético de éste método se prepararon los compuestos **34b** y **34c** para analizar el efecto de grupos sustituyentes en el doble enlace terminal. Estos compuestos también fueron preparados a partir del metil cloro benzohidroxamato **33** con el alcohol alílico correspondiente, utilizando hidruro de sodio como base y DMF como disolvente, obteniéndose **34b** y **34c** en rendimientos del 63% y 64% respectivamente. Los benzimidatos **34b** y **34c** presentan en su espectro de IR una banda en 1611 cm^{-1} característica del doble enlace carbono-nitrógeno y en su espectro de RMN¹³C una señal aproximadamente en 155.0 ppm correspondiente al carbono el imidato como se observó en el compuesto **34a**. (Esquema 8).



Al llevar a cabo la transposición de Claisen sobre éstos compuestos, en xileno a reflujo, se obtuvieron los productos 35b y 35c en 75% y 67% respectivamente, lo que demostró que la reacción tolera la presencia de sustituyentes en el doble enlace.

Los productos presentaron los datos espectroscópicos esperados; mostrando la señal del grupo carbonilo, tanto en su espectro de IR en 1648 cm^{-1} aproximadamente como en su espectro de RMN¹³C en 170.0 ppm, además su espectro de masas muestra el ión molecular esperado en cada caso.

Con la finalidad de obtener los ácidos N-aliil benzohidroxámicos correspondientes 36b y 36c se intentó la ruptura del grupo metoxilo de 35b y 35c con tribromuro de boro en diclorometano, sin embargo bajo éstas condiciones los compuestos 35b y 35c presentaron descomposición inclusive en el intervalo temperaturas de -78 a 0°C sin que se detectara la formación de producto alguno. (Esquema 9)



- b. $\text{R}_2 = \text{H}$ $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$
 c. $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$

ESQUEMA 9

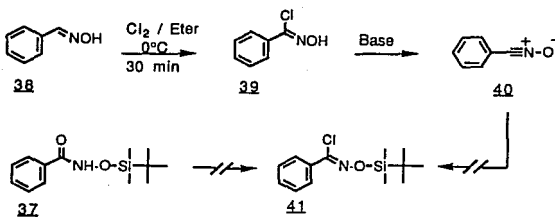
Se utilizaron otros métodos para la ruptura del grupo metoxilo como se indica en la tabla 1, no obstante ninguna de éstas variantes tuvo éxito, por ésta razón se decidió cambiar de grupo protector con la idea de utilizar otro más fácilmente eliminable, para generar los ácidos hidroxámicos deseados.

TABLA 1

| Reactivo | Condiciones | Resultado | Referencia |
|---|---|----------------|------------|
| $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl} / \text{NaI}$ | CH_3CN $25^\circ\text{C} - 74^\circ\text{C}$ | No reacciona | 24 |
| LiCl | $\text{DMF} / 144^\circ\text{C}$ | No reacciona | 25 |
| $n\text{PrSNa}$ | $\text{DMF} / 144^\circ\text{C}$ | descomposición | 26 |
| AlCl_3 | EtSH $0^\circ\text{C} - 25^\circ\text{C}$ | No reacciona | 27 |

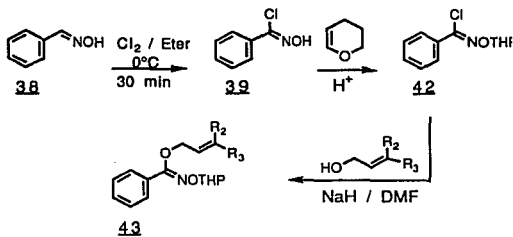
Inicialmente se pensó en el grupo t-butildimetilsilano, por lo que se intentó preparar el t-butildimetilsilil cloro benzohidroxamato 41 por dos rutas (Esquema 10), la primera por cloración del t-butildimetilsilil benzohidroxamato 37 y la segunda por cloración de la oxima 38²⁶ seguida por la introducción del grupo protector, sin embargo el cloruro del ácido benzohidroxámico 39²⁸ al ser tratado con cloruro de t-butildimetilsilano en condiciones básicas (trietilamina ó imidazol) presenta descomposición sin la formación del producto deseado, debido probablemente a la inestabilidad de los

óxidos de nitrilo; siendo éste el factor principal para seleccionar un grupo protector que sea introducido en condiciones ácidas.



ESQUEMA 10

El ejemplo más común de grupos protectores introducidos en medio ácido es el caso de los tetrahidropiránilos. Con tal objetivo se trató el compuesto **39** con dihidropirano, utilizando como catalizador ácido p-toluensulfónico en cloruro de metileno, condiciones que condujeron a la formación del O-tetrahidropiránil cloro benzohidroxamato **42** en 78% de rendimiento. Es importante señalar que se obtuvieron mejores rendimientos sin el aislamiento de los intermediarios **39** y **42**. (Esquema 11).



- a). $R_2 = R_3 = \text{H}$ 40 - 60 %
 b). $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$ 25 - 53 %
 c). $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ 30 - 45 %

ESQUEMA 11

Los compuestos 4.3a, 4.3b, y 4.3c obtenidos en los rendimientos indicados en el esquema 11 muestran en su espectro de IR una banda en 1611 cm^{-1} que corresponde al doble enlace carbononitrógeno, además su espectro de RMN ^{13}C muestra la señal en aproximadamente 155.7 ppm que corresponde al carbono del imidato.

Una vez obtenidos los compuestos anteriores (4.3a, 4.3b y 4.3c) ahora con el grupo protector tetrahidropiranyl se procedió a efectuar la transposición de Claisen por calentamiento a reflujo, en xileno. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

TABLA 2



| Compuesto | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Tiempo horas | Producto | % |
|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|--------------|------------|----|
| <u>34a</u> | CH ₃ | H | H | 18 | <u>35a</u> | 90 |
| <u>34b</u> | CH ₃ | H | C ₆ H ₅ | 24 | <u>35b</u> | 75 |
| <u>34c</u> | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 28 | <u>35c</u> | 67 |
| <u>43a</u> | THP | H | H | 26 | <u>44a</u> | 68 |
| <u>43b</u> | THP | H | C ₆ H ₅ | 24 | <u>44b</u> | 60 |
| <u>43c</u> | THP | CH ₃ | CH ₃ | 30 | <u>44c</u> | 70 |

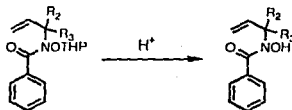
Los productos de transposición 44a, 44b y 44c fueron obtenidos en buenos rendimientos como se observa en la tabla 2, sus espectros de RMN¹H muestra los cambios esperados en comparación con el imidato correspondiente: se observan los desplazamientos de las señales de los hidrógenos del tetrahidropirano a campo bajo, la desaparición de la señal del grupo metileno del alilo (o su des-

plazamiento en el caso del compuesto **44a**) y la aparición de la señal de los hidrógenos gem vinílicos. Sus espectros de RMN¹³C muestran la señal del grupo carbonilo en 170-172 ppm.

Por último se llevó a cabo la eliminación del grupo protector (tetrahidropirano) por calentamiento a 55°C de los hidroxamatos **44a**, **44b** y **44c** con p-toluénsulfonato de piridinio en etanol, para obtener los ácidos N-alilbenzohidroxámicos **36a**, **36b** y **36c**.

La utilización del tetrahidropirano como grupo protector permitió la obtención de los compuestos **36a**, **36b** y **36c** en alto rendimiento a diferencia del grupo metoxilo como se observa en la tabla 3.

TABLA 3



| Compuesto | R ₂ | R ₃ | Tiempo horas | Producto | % |
|------------|-----------------|-------------------------------|--------------|------------|----|
| 44a | H | H | 15 | 36a | 75 |
| 44b | H | C ₆ H ₅ | 18 | 36b | 87 |
| 44c | CH ₃ | CH ₃ | 24 | 36c | 86 |

Dichos compuestos presentan en su espectro de IR la señal en $3220-3260\text{cm}^{-1}$ del grupo hidroxilo, y su espectro de RMN^1H muestra la desaparición de las señales de los hidrógenos del grupo protector y la aparición de una banda ancha que desaparece al agregar agua deuterada en aproximadamente 8.1 ppm y que corresponde al grupo hidroxilo.

De acuerdo a los resultados obtenidos, la transposición de los benzimidatos de N-tetrahidropirani-oxi-O-alil para producir los correspondientes tetrahidropirani-ol benzohidroxamatos de N-alil y la posterior eliminación del grupo tetrahidropirani-ol es un método sencillo y efectivo de síntesis de ácidos N-alilhidroxámicos.

PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES

Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Thomas Hoover, se reportan en grados centígrados y no están corregidos.

Los espectros de ultravioleta (UV), se determinaron en un espectrofotómetro Beckman DU-7, utilizando metanol como disolvente.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin Elmer 1720x en cloroformo, pastilla (KBr) o película usando poliestireno (1602 cm^{-1}) como referencia. Las absorciones están reportadas en cm^{-1} asignándose la intensidad de las bandas como sigue: d, débil, m, media e i, intensa.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN^1H) se determinaron en los espectrómetros Varian Gemini 200 (200 MHz) y Varian-EM 390 (90 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en ppm. La terminología usada es la siguiente: s, singulete, d, doblete, dd, doble doblete, m, multiplete.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (RMN^{13}C) fueron determinados en un espectrómetro Varian Gemini 200 en cloroformo deuterado, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en ppm.

Los espectros de masas (EM) de baja resolución fueron realizados en el departamento analítico de Syntex Research, Palo Alto California, E.U.A. en un espectrómetro Varian-MAT 311A de baja resolución. Se da el valor del ión molecular $\text{M}^+(\text{m/z})$ y su intensidad relativa.

Los análisis elementales fueron efectuados en Midwest-Microlab 7212 N Shadeland Ave. Indianápolis, In 46250, E.U.A.

El curso de la reacciones se siguió por cromatografía en capa fina de gel de sílice GF-254 tipo 60 de Merck, usando para revelar radiación ultravioleta y vapores de yodo.

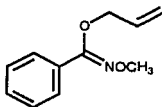
La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice de 230-400 mallas o de 70 a 230 mallas de Merck y por recristalización

PROCEDIMIENTO GENERAL
SINTESIS DE BENZIMIDATOS.DE N-METOXI-O-ALIL

Se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética 7.67 mmoles del alcohol alílico correspondiente en 10 ml de DMF anhidra, se agregaron 8.85 mmoles de hidruro de sodio y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se adicionaron 5.9 mmoles de metil cloro benzohidroxamato, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más.

La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de hexano : AcOEt (95:5) para dar los benzimidatos correspondientes en los rendimientos que se indican.

BENZIMIDATO DE
N-METOXI-O-ALIL



$C_{11}H_{13}NO_2$

P.M. 190.22 g / m

Rendimiento: 70%

Aceite amarillo

UV λ máx.

IR (CHCl₃) cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃) ppm

254 nm ϵ 10640

1611, m, (C=N)

3.92 (s, 3H, OCH₃)

4.71 (d, 2H, -OCH₂)

5.21 - 5.40 (m, 3H, =CH₂)

6.00 (m, 2H, -CH=)

7.34 - 7.41 (m, 3H, Arom)

7.65 - 7.70 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

62.9 (OCH₃); 72.8 (-OCH₂-);

118.9 (=CH₂); 127.7; 128.6;

130.5; 131.4; (Arom);

113.6 (-CH=); 154.7 (C=N)

191 (M⁺, 2)

EM m/z (%)

Análisis calculado

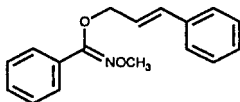
para C₁₁H₁₃NO₂

%C = 69.09 %H = 6.85 %N = 7.32

Experimental

%C = 69.09 %H = 6.79 %N = 7.24

BENZIMIDATO DE N-METOXI-O-CINNAMIL



C₁₇H₁₇NO₂

P.M. 267.32 g/mol

Rendimiento 63%

Aceite amarillo

UV λ max

215, 252, 280.5, 290.5 nm
 ϵ (16840, 9069, 4274, 1597)

IR (película) cm^{-1}

1611, m, (C=N)

RMN¹H (CDCl₃) ppm

3.96 (s, 3H, OCH₃)

4.88 (dd, 2H, J = 6.2 Hz , J = 1.2 Hz, - OCH₂ -)

6.37 (m, 1H, - CH =)

6.65 (d, 1H, J = 15.8 Hz, =CH-)

7.26 - 7.43 (M, 8H, Arom)

7.68 - 7.73 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

62.8 (OCH₃), 72.7 (OCH₂), 124.7

(-CH=), 127.2 1128.6, 128.9,

131.5, 134.484, 136.7 (Arom),

130.5 (-CH=), 154.818 (C=N)

267 (M+, 4)

EM m / z (%)

Análisis calculado

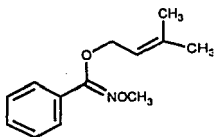
%C = 76.38 %H = 6.41 %N = 5.24

para C₁₇H₁₇NO₂

Experimental

%C = 76.31 %H = 6.41 %N = 5.30

BENZIMIDATO DE N-METOXI-O-(3'-METIL-2'-BUTEN-1'-IL)



C₁₃H₁₇NO₂

P.M. 219.282 g / mol.

Rendimiento: 64%

Aceite amarillo

UV λ max

254nm ϵ 49774

IR (Película) cm^{-1}

1611, m, (C=N) cm^{-1}

RMN¹H (CDCl₃) ppm.

1.59 (s, 3H, -CH₃)
1.75 (s, 3H, -CH₃)
3.93 (s, 3H -OCH₃)
4.70 (d, 2H, J=7.3 Hz, OCH₂)
5.46 (m, 1H, -CH=)
7.33-7.39 (m, 3H, Arom)
7.63- 7.70 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm.

18.5 (CH₃), 26.3 (CH₃); 62.9
(OCH₃) 68.3 (-O-CH₂-); 120.1
(=C); 127.8 128.8, 130.3, 131.7,
(Arom) 139.6 (-CH=); 155.2 (C=N)
219 (M⁺, 8)

EM m / z (%)

Análisis calculado
para C₁₃H₁₇NO₂

%C= 71.21 %H= 7.81 %N=6.39

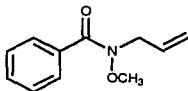
Experimental:

%C= 71.25 %H= 7.81 %N= 6.39

PROCEDIMIENTO GENERAL.
SINTESIS DE METIL BENZOHIROXAMATOS DE N-ALIL

Se disolvieron 500 mg de los correspondientes benzimidatos de N-metoxi-O-Alil en 25 ml de xileno. La mezcla se calentó a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso. El xileno se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla hexano-AcOEt (95:5) para dar los correspondientes hidroxamatos en los rendimientos que se indican.

METIL BENZOHIROXAMATO DE N-ALIL



$C_{13}H_{13}NO_2$

PM. 190.221 g / mol.

Tiempo de reacción: 18 h

Rendimiento: 90%

Aceite amarillo

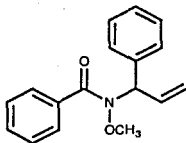
UV λ máx.

219.5, 232.5 nm
 ϵ (11224, 9180)
1637, i, (C=O)

IR. ($CHCl_3$) cm^{-1}

| | |
|---|--|
| RMN ¹ H (CDCl ₃) ppm | 3.79 (s, 3H, OCH ₃) 4,54 (m, 2H, NCH ₂ -) 6.18 (m, 1H, -CH=) 7.56 - 7.68 (m, 3H, Arom) 7.85 - 7.90 (m, 2H, Arom) |
| RMN ¹³ C (CDCl ₃) ppm. | 50.4 (NCH ₂); 62.5 (OCH ₃); 118.9 (NCH ₂); 128.6,131.1, 132.6, 134.7 (Arom); 170.3 (C=O). |
| EM m / z (%) | 191 (M+, 6) |
| Análisis calculado para C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ | %C = 69.09 %H = 6.85 %N = 7.32 |
| Experimental: | %C = 68.90 %H = 6.90 %N = 7.22 |

METIL BENZOHIPOXAMATO DE N-(1'-FENIL-2'-PROPEN-1'-IL)



C₁₇H₁₇NO₂

P.M. 267.32 g / mol

tiempo de reacción: 24 h

Rendimiento: 75%

Aceite amarillo

UV λ máx

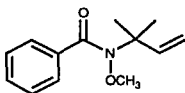
215.5, 243.5, 250.5, 263 nm
ε (15301, 5789, 4665, 2771)

IR (CHCl₃) cm⁻¹

1640, i, (C=O)

| | |
|---|--|
| RMN ¹ H (CDCl ₃) ppm | 3.33 (s, 1H, CH ₃) 5.37 - 5.43 (m, 2H, =CH ₂) 5.99 (d, 1H, J = 6.9 Hz, NCH) 6.29 (m, 1H, -CH=) 7.31 - 7.44 (m, 8H, Arom) |
| RMN ¹³ C (CDCl ₃) ppm | 7.69 - 7.74 (m, 2H, Arom) 64.7 (NCH); 65.0 (OCH ₃); 119.2 (=CH ₂); 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 131.1, 135.2, 138.5 (Arom); 134.7 (-CH=); 170.7 (C=O) |
| EM m/z (%) | 267 (M ⁺ , 9) |
| Análisis calculado para C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ | %C = 76.38 %H = 6.41 %N = 5.24 |
| Experimental: | %C = 76.39 %H = 6.40 %N = 5.31 |

METIL BENZOHIPOXAMATO DE N-(1,1'-DIMETIL-2'-PROPEN-1'-IL)



C₁₃H₁₇NO₂
PM. 219.282 g / mol.
Tiempo de reacción: 28 h
Rendimiento: 67 %

Aceite amarillo
UV λ máx 1218, 246 nm
ε (8168, 3961)
IR (CHCl₃) cm⁻¹ 1656, i, (C=O)

RMN¹H (CDCl₃) ppm.

1.63 (s, 6H, (CH₃)₂)
3.39 (s, 3H, OCH₃)
5.07 - 5.24 (dd, 2H, J = 17.3 Hz,
J = 10.5 Hz, =CH₂)
6.27 (dd, 1H, J = 10.6 Hz, -CH=)
7.33 - 7.39 (m, 3H, Arom)
7.61 - 7.67 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm.

26.3 (CH₃) 65.1; (C) 65.4
(OCH₃)
112.0 (=CH₂); 128.2, 128.4,
130.5, 136.8 (Arom); 1543.6
(-CH=); 171.4
(C=O)
219 (M+, 2)

EM m / z (%)
Análisis calculado
para C₁₃H₁₇NO₂
Experimental:

%C = 71.21 %H = 7.81 %N = 6.39
%C = 70.95 %H = 7.64 %N = 6.35

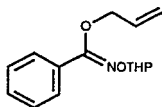
PROCEDIMIENTO GENERAL
SINTESIS DE BENZIMIDATOS DE N-TETRAHIDROPIRANILOXI-O-ALIL

Se disolvió 1.0 g (8.25 mmoles) de la oxima del benzaldehído en 50 ml de éter anhidro, la solución se enfrió en un baño de hielo-sal y se burbujó cloro hasta completar la reacción (la cual se siguió por cromatografía en capa fina). El éter se evaporó al vacío y el aceite residual se disolvió en 6 ml de cloruro de metileno, a la solución resultante se le adicionaron 1.8 ml (20.6 mmoles) de dihidropirano y 7.8 mg (0.04 mmoles) de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y otra de cloruro de sodio (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío dejando un residuo amarillo, el cual fué disuelto en 5 ml de DMF y agregado a una solución de 10.7 mmoles del alcohol alílico correspondiente y 12.3 mmoles de hidruro de sodio en 10 ml de DMF previamente agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos .

Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla hexano - AcOET (95:5) para dar los imidatos correspondientes en los rendimientos que se indican.

BENZIMIDATO DE N-TETRAHIDROPIRANILOXI-O-ALIL



$C_{15}H_{19}NO_3$

PM. 261.32 g / mol.

Rendimiento: 40 -60 %

Aceite amarillo

UV λ máx.

IR (Película) cm^{-1}

RMN¹H (CDCl₃) ppm

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

EM m / z (%)

Análisis elemental
calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$
Experimental.

216, 248.5 nm

ϵ (8453, 11851)

1615, i, (C=N)

1.58 - 1.89 (m, 6H, CH₂ b.c.d)

3.57 (m, 1H, CH₂^a)

3.67 (m, 1H, CH₂^a)

4.85 (m, 2H, OCH₂-)

5.24 - 5.31 (m, 2H, =CH₂-)

5.45 (s, 1H, CH^c)

6.07 (m, 1H, -CH=)

7.31 - 7.40 (m, 3H, Arom)

7.72 - 7.78 (m, 2H, Arom)

20.3, 25.7, 29.4, (THP) 63.4,

(THP) 73.3, (OCH₂) 101.6,

(OCHO) 118.6, (=CH₂) 127.8,

128.3, 128.7, 130.5, 131.6, 133.8,

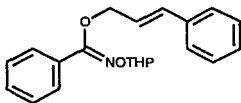
(Arom) 155.6 (C=N)

262 (M⁺+H⁺, 6)

%C = 68.94 %H = 7.33 %N = 5.36

%C = 69.00 %H = 7.31 %N = 5.34

BENZIMIDATO DE N-TETRAHIDROPIRANILOXI-O-CINAMIL



$C_{21}H_{23}NO_3$

PM. 337.417 g / mol

Rendimiento: 25 - 53 %

Aceite amarillo

UV λ máx.

215.5, 282.5 nm

ϵ (10622, 2826)

IR (película) cm^{-1}

1614, i, (C=N) cm^{-1}

RMN¹H (CDCl₃) ppm.

1.68 - 1.99 (m, 6H, CH₂^{b,c,d})

3.69 (m, 1H, CH₂^a)

4.01 (m, 1H, CH₂^a)

5.02 (m, 2H, OCH₂-)

5.30 (s, 1H, CH^o)

6.37 - 6.51 (m, 1H, =CH-)

6.73 (d, H, J=15.9 Hz, -CH=)

7.30 - 7.46 (m, 6H, Arom)

7.76 - 7.83 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm.

20.3, 25.7, 29.5, 63.4 (THP),

73.2, (OCH₂-), 101.7 (OCHO),

124.9, 127.1, 127.9, 128.5, 128.7,

129.1, 130.6, 131.6 (Arom),

134.2 (-CH=), 155.8 (C=N)

337 (M⁺, 3)

EM m/z (%)

Análisis calculado

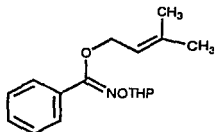
para $C_{21}H_{23}NO_3$

Experimental

%C = 74.75 %H = 6.87 % N = 4.15

%C = 74.55 %H = 7.00 % N = 4.10

BENZIMIDATO DE
N-TETRAHIDROPIRANILOXI-O-(3'-METIL-2'-BUTEN-1-IL)



C₁₇H₂₃NO₃

PM. 289.37 g / mol

Rendimiento: 30 - 45 %

Aceite amarillo

UV λ máx

IR (película) cm⁻¹

RMN¹H (CDCl₃) ppm

249 nm ε 7848

1614, i, (C=N)

1.62 - 1.87 (m, 12H, CH₂^{b,c,d} y (CH₃)₂)

3.68 (m, 1H, CH₂^a)

3.98 (m, 1H, CH₂^a)

4.73 - 4.91 (m, 2H, OCH₂-)

5.28 (s, 1H, CH^θ)

5.53 (m, 1H, -CH=)

7.34 - 7.39 (m, 3H, Arom)

7.73 - 7.78 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

18.6, 20.2, 29.4(THP), 25.8, 26.2 ((CH₃)₂), 101.5, (OCHO), 120.4, 127.8, 128.6, 128.8, 130.4, 131.9 (Arom), 139.5 (-CH=), 156.1 (C=N).

EM m / z (%)

289 (M+, 5)

Análisis elemental
calculado para C₁₇H₂₃NO₃
Experimental

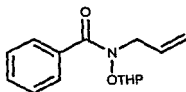
%C = 70.56 %H = 8.01 %N = 4.84
%C = 70.48 %H = 7.87 %N = 4.78

PROCEDIMIENTO GENERAL
SINTESIS DE TETRAHIDROPIRANIL BENZOHIROXAMATOS DE N-ALIL

Se disolvieron 500 mg de los correspondientes benzimidatos de N-tetrahidropirani-oxi-O-alil en 25 ml de xileno. La mezcla se calentó a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso.

El xileno se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla hexano-AcOEt (95:5) para dar los correspondientes hidroxamatos en los rendimientos que se indican.

TETRAHIDROPIRANIL BENZOHIROXAMATO DE N-ALIL



$C_{15}H_{19}NO_3$

PM. 261.32 g / mol

Tiempo de reacción : 26 h

Rendimiento: 68 %

Aceite amarillo

UV λ máx

217.5, 224.5, 234, 246 nm

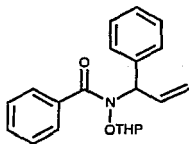
ϵ (8151, 7575, 6139, 4300

1651, i, (C=O)

IR (Película) cm^{-1}

| | |
|--|--|
| RMN ¹ H (CDCl ₃) ppm | 1.43 - 1.85 (m, 6H, CH ₂ ^{b,c,d}) 3.53 (m, 1H, CH ₂ ^a) 3.78 (m, 1H, CH ₂ ^a) 4.21 - 4.33 (m, 1H, N - CH ₂ ,) 4.56 - 4.67 (m, 1H, N - CH ₂ ,) 4.90 (s, 1H, CH ^o) 5.21 - 5.35 (m, 2H, - CH ₂) 5.99 (m, 1H, -CH=) |
| RMN ¹³ C (CDCl ₃) ppm | 7.38 - 7.44 (m, 3H, Arom) 7.59 - 7.64 (m, 2H, Arom) 19.1, 25.5, 28.9 (THP), 53.25 (NCH ₂) 63.1 (OCH ₂), 104.2 (OCHO) 118.3 (=CH ₂), 128.4, 128.5, 130.8, 135.2 (Arom), 133.0 (-CH=), 170.8 (C=O) |
| EM m / z (%) | 262 (M ⁺ +H ⁺ , 3) |
| Análisis calculado para C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ | %C = 68.94 %H = 7.33 %N = 5.36 |
| Experimental | %C = 68.83 %H = 7.58 %N = 5.10 |

TETRAHIDROPIRANIL BENZOHIPOXAMATO DE
N-(1'-FENIL-2'-PROPEN-1'-IL)



C₂₁H₂₃NO₃
PM. 337.417 g / mol

Tiempo de reacción: 24 h.

Rendimiento: 60 %

Aceite amarillo

UV λ máx

IR (Película) cm^{-1}

RMN¹H (CDCl₃) ppm.

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

EM m / z (%)

Análisis calculado

para C₂₁H₂₃NO₃

Experimental

217, 229.5 nm

ϵ (7077, 4639)

1625, i, (C=O) cm^{-1}

1.40 - 1.52 (m, 6H, CH₂^{b,c,d})

3.35 (m, 1H, CH₂a)

3.79 (m, 1H, CH₂a)

4.53 (s, 1H, CH^o)

5.20 - 5.46 (m, 2H, =CH₂)

5.81 (d, 1H, J = 7.1 Hz, NCH-)

7.65 (m, 1H, -CH=)

7.28 - 7.47 (m, 8H, Arom)

7.61 - 7.64 (m, 2H, Arom)

19.0, 25.4, 28.8 (THP), 62.8

(THP) 67.3 (NCH-), 103.9 (THP),

119.1 (= CH₂), 128.0, 128.5,

128.7, 128.8, 131.0, 138.5

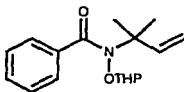
(Arom), 135.2 (-CH=), 173.1 (C=O

338 (M⁺+H⁺, 23)

%C = 74.75 %H = 6.85 %N = 4.15

%C = 74.53 %H = 6.79 %N = 4.15

TETRAHIDROPIRANIL BENZOHIPOXAMATO DE
N-(1'1'-DIMETIL-2'-PROPEN-1'-IL)



C₁₇H₂₃NO₃

PM. 289.37 g / mol

Tiempo de reacción: 30 h

Rendimiento: 70%

Aceite amarillo

UV λ máx

221.5, 223 nm

ϵ (8299, 6641)

IR (Película) cm⁻¹

1651, i, (C=O)

RMN¹H (CDCl₃) ppm

0.97 - 1.15 (m, 6H, CH₂^{b,c,d})

1.64 (d, 6H, J = 5.0 HZ, (CH₃))

3.28 (br, 1H, CH₂^a)

3.62 (m, 1H, CH₂^a)

4.63 (br, 1H, CH^e)

5.03 - 5.21 (dd, 2H, J = 17.5Hz y
J = 10.7Hz, =CH₂)

6.22 - 6.37 (dd, 1H, CH₂)

7.28 - 7.38 (m, 3H, Arom)

7.62 - 7.67 (m, 2H, Arom)

RMN¹³C (CDCl₃) ppm

15.7, 19.1, 26.4 (THP), 26.6

((CH₃)₂)

65.1 (OCH₂), 65.4 (NC), 106.4

(OCHO), 118.9 (=CH₂), 128.1,

129.0, 130.5, 137.3 (Arom),

144.1 (-CH=), 172.6 (C=O)

290 (M⁺ + H⁺, 100)

EM m / z (%)

Análisis calculado

para C₁₇H₂₃NO₃

Experimental

%C = 70.56 %H = 8.01 %N = 4.84

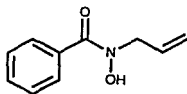
%C = 70.61 %H = 7.98 %N = 4.79

PROCEDIMIENTO GENERAL
SINTESIS DE ACIDOS - N - ALIL BENZOHIROXAMICOS

Se disolvieron 100 mg del correspondiente tetrahidropiraniil benzohidroxiato de N-alil en 4 ml de etanol, a la solución se adicionó un equivalente de p-toluénsulfonato de piridinio. La mezcla se agitó a 55°C en baño de aceite durante el tiempo indicado en cada caso.

El etanol se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla hexano-AcOEt (7:3) para dar los correspondientes ácidos hidroxiámicos.

ACIDO N-ALILBENZOHIROXAMICO



$C_{10}H_{11}NO_2$

PM. 177.202 g / mol

Tiempo de reacción: 15h

Rendimiento: 75%

Cristales blancos

pf. 59 - 60°C (CH_2Cl_2 - Hexano)

UV λ máx

218, 234.5, 258.5 nm

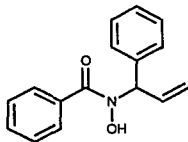
ϵ (5820, 4903, 2461)

IR ($CHCl_3$) cm^{-1}

3279 (OH), 1624, i, (C=O)

| | |
|---|---|
| RMN ¹ H (CDCl ₃) ppm | 4.27 (d, 2H, J = 5Hz, NCH ₂) 5.28 - 5.36 (m, 2H, =CH ₂) 5.91 (m, 1H, -CH=) 7.51 (m, 5H, Arom) 8.57 (banda ancha, desaparece con D ₂ O, OH) |
| RMN ¹³ C (CDCl ₃) ppm | 54.02 (NCH ₂), 118.86 (=CH ₂) 128.23, 129.03, 131.60, 132.68 (CH=), 168.06 (C=O) |
| EM m/z (%) | 177 (M+11) |
| Análisis calculado para C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ | %C = 67,68 %H = 6,25 %N = 7,90 |
| Experimental | %C = 67,80 %H = 6,26 %N = 8,01 |

ACIDO N-(1'-FENIL-2'-PROPEN-1'-IL) BENZOHIROXAMICO



C₁₆H₁₅NO₂

PM. 253.3 g / mol

Tiempo de reacción 18 h

Rendimiento: 87%

Cristales rosados

pf.107 - 108°C (CHCl₂ - Hexano)

UV λ máx.

216, 233,5 nm

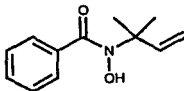
ε (12047, 7278)

IR (CHCl₃) cm⁻¹

3261 (OH), 1621, i, (C=O)

| | |
|--|--|
| RMN ¹ H (CDCl ₃) ppm | 5.21 - 5.44 (dd, 2H, J _{trans} = 17.2 J _{cis} = 9.2Hz, =CH ₂) 5.66 (d, 1H, J = 6.2Hz, NCH) 6.27 (m, 1H, CH) 7.34 - 7.57 (m, 10, Arom) 8.12 (banda ancha, desaparece con D ₂ O, OH) |
| RMN ¹³ C (CDCl ₃) ppm | 66.69 (NCH), 119.50 (=CH ₂), 128.16, 128.32, 128.60, 129.09, 129.19, 131.73, 137.57 (Arom) , 134.37 (-CH=), 168.74 (C=O) |
| EM m/z (%) | 253 (M ⁺ , 2) |
| Análisis calculado para C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ | %C = 75.87 %H = 5.97 %N = 5.53 |
| Experimental | %C = 75.61 %H = 5.90 %N = 5.48 |

ACIDO N- (1,1'-DIMETIL-2'-PROPEN-1'-IL) BENZOHIROXAMICO



C₁₂H₁₅NO₂

P.M. 205.31 g/ mol

tiempo de reacción 24 h

rendimiento 86%

Cristales blancos

p.f. 73-74°C (AcOET-Hexano)

UV λ máx

220, 227 nm

ε (8106, 7599)

IR (CHCl₃) cm⁻¹

3224 (OH) 1615, i, (C=O)

| | |
|--|--|
| RMN ^1H (CDCl_3) ppm | 1.45 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) 4.82 - 5.00 (dd, 2H, $J_{\text{trans}} = 17.3$ $J_{\text{cis}} = 10.7$ Hz , $=\text{CH}_2$) 5.82 - 5.97 (dd, 1H, 7.27 - 7.46 (m, 5H, Arom) 8.10 (s, 1H, desaparece con D_2O , OH) |
| RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm | 25.47 (CH_3), 64.87 (N-C), 112.41 ($=\text{CH}_2$), 128.32, 130.60, 136.17 (Arom), 142.6 ($=\text{CH}-$), 170.76 (C=O) 205 (M^+ , 5) |
| E.M. m/z (%) | |
| Análisis calculado - | %C = 70.22 %H = 7.37 %N = 6.82 |
| para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | |
| Experimental | %C = 70.15 %H = 7.30 %N = 6.75 |

CONCLUSIONES

La transposición de Claisen de benzimidatos de N-metoxi-O-alil 34 genera en buenos rendimientos los metil benzohidroxamatos de N-alil 35; sin embargo es difícil la ruptura del grupo metoxilo para generar los ácidos N-alilbenzohidroxámicos 36.

El cambio del grupo metoxilo al grupo tetrahidropiraniil como grupo protector presentó dos ventajas, el poder ser introducido en medio ácido (obteniéndose los benzimidatos de N-tetrahidropiraniiloxi-O-alil 42 directamente del benzaldehído-oxima 38) y el ser fácilmente eliminable.

La transposición de 43 proporcionó los tetrahidropiraniil benzohidroxamatos de N-alil 44 en altos rendimientos, la reacción además tolera la presencia de sustituyentes en el doble enlace.

La posterior eliminación del grupo tetrahidropiraniil demuestra que el método en conjunto es eficaz y sencillo para la obtención de ácidos N-alilbenzohidroxámicos.

BIBLIOGRAFIA

1. March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Wiley . New York 1985.
2. Lutz, R. P.; *Chem. Rev.* 1984, **84** (3), 205.
3. Carey, F.A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, 1990, Tomo B.
4. Carruthers, N. *Some Modern Methods in Organic Synthesis*, Cambridge University Press, 1978.
5. Ziegler, F. E. *Chem. Rev.*, 1988, **88** (8), 1423.
6. McCarty, C. G, Garner, L. A. *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Ed. Wiley, New York, 1975.
7. Mümm, D., Müller, F., *Chem. Ber*, 1937, **70**, 2214.
8. Wheeler, O. H., Roman, F., Rosado, O., *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 966.
9. Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* , 1974, **96**, 599
10. Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 2901.
11. Overman, L. E., *Acc. Chem. Res.* 1980, **13**, 218.
12. Ottenjeim, H. C., Herscheid, J. D. *Chem. Rev.*, 1986, **86**, 697.
13. Miller, M. J. *Acc. Chem. Rev.* 1986, **19**, 49.

14. Stearns, B. , Losee, K. A., Bernstein, J. *J. Med. Chem.*, 1963, **6**, 201.
15. Young C. W., Schachetman, C. S., Hodas, S., Bolis, M. C., *Cáncer Res.*, 1967, **27**, 535.
16. Huang, F., Shoupe, T. S. , Lin, C. J., Lee, T. D. Y. Chan, J. T., Schnapper, M., Suh, J. T. , Gordon, R. J., Sonnino, P. A., Sutherland, Ch. A., Van Inwegen, R. G., Coutts, S. M., *J. Med. Chem.* 1989, **32**, 1836.
17. Summers, J. B., Gunn, B. P., Mazdiyasni, H., Goetzø, A. M., Young, P., Bouska, J. B., Dyer, R. D., Brooks, D. W., Carter, G. W., *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 2121.
18. Summers, J. B., Mazdiyasni, H., Holms, J. H., Ratajczyk, J. D., Dyer, R. D., *J. Med. Chem.* 1987, **30**, 574.
19. Varasai, M., Walker, K. A. M., Maddox, M. L., *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 4235.
20. Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1981, 1.
21. Kawase, M., Kikagawa, T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 1979, 643.
22. Johnson, J. E., Ghafouripour, A., Haug, Y. K., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 993.
23. Johnson, J. E., Nalley, A. A., Kunz, Y. K., Springfield, J. R., *J. Org. Chem.*, 1976, **41** (2), 252.

24. Morita, T., Okamoto, Y., Sakurai, H., *J. C. S. Chem. Comm.*, 1978, 874.
25. Bernard, A. M., Ghiani, M. R., Piras, P. P., Rivoldini, A., *Synthesis*, 1989, 287.
26. Bartlett, P. A., Johnson, W. S., *Tetrahedron Letters*, 1970, 46, 4459.
27. Kawase, M., Kitamura, T., Shimada, M., Kikugawa, Y., *Synthetic Communications*, 1990, 20 (6), 887.
28. Benn, M. H., *Can. J. Chem.* 1967, 45, 1595.
29. Torsell, Kurt B. G., *Nitrile Oxides, Nitrones an Nitronates in Organic Synthesis; Novel Strategies in Synthesis (Organic Nitro Chemistry Series)* V. C. H., New York, 1987, Capítulo 2.