



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Oxidación de Aldóximas Aromáticas
con Oxido de Plata (II)**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
ANTONIO MARTINEZ RICH A

M-42465

México, D. F.

1980



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 esta 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.

J U R A D O

Presidente Prof. Fernando Walls Armijo
Vocal Prof. Yolanda Caballero Arroyo
Secretario Prof. Benjamín Ortíz Mendoza
1er. Suplente Prof. Rubén T. Sánchez Obregón
2o. Suplente Prof. Eloísa Uriarte Navarro

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNAM

Sustentante:

Antonio Martínez Richa

Antonio Martínez Richa

Asesor:

M.en C. Benjamín Ortíz Mendoza

Benjamín Ortíz Mendoza

CONTENIDO

	Pág.
Introducción	1
Parte teórica	6
Parte experimental	32
Conclusiones	40
Bibliografía	42

Agradezco al M. en C. Benjamín Ortiz Mendoza y al Dr. Fernando Walls Armijo por su colaboración directa, y a aquellos que de alguna manera contribuyeron en la realización de este trabajo.

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN EL
INSTITUTO DE QUIMICA DE LA
UNAM BAJO LA DIRECCION DEL
M. en C. BENJAMIN ORTIZ MENDOZA

A mis padres, por su invaluable ayuda y apoyo constante.

A mis hermanos, familiares y amigos.

A quien corresponde.

" Cada vez que repetimos un verso de Dante o Shakespeare, somos, de algún modo, aquel instante en que Shakespeare o Dante crearon ese verso. En fin, la inmortalidad está en la memoria de los otros y en la obra que dejamos. ¿Qué puede importar que la obra sea olvidada?"

JORGE LUIS BORGES.

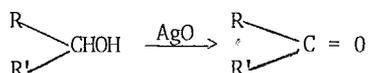
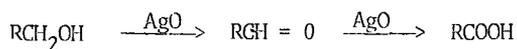
" Se le agrietó la boca, al tocar un bejuco, para decir algo que no dijo. Un pequeño grito. El bejuco se le iba de la punta de los dedos, aún cuando él subía y bajaba las manos por su mínima superficie circular. Y empleó el bejuco, realidad mágica, para expresar su soledad genésica, su angustia de sentirse poroso."

MIGUEL ANGEL ASTURIAS

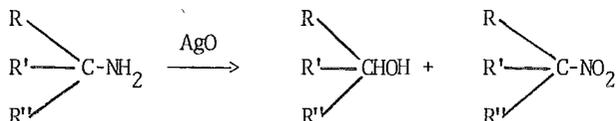
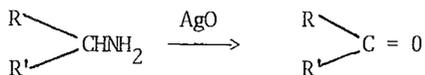
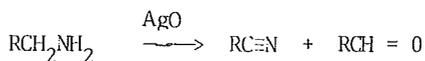
I) INTRODUCCION

El óxido de plata (II) es un buen agente oxidante en medios neutros y básicos. En medio ácido las oxidaciones se efectúan más difícilmente, ya que el óxido de plata (II) se descompone bajo estas condiciones, con la consecuente pérdida de su poder oxidante¹.

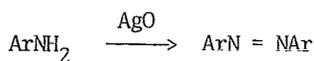
Los alcoholes primarios son oxidados hasta ácidos carboxílicos en medio neutro o ligeramente básico¹, pero en medio ácido la oxidación se detiene en el aldehído², el cual a su vez puede ser oxidado al correspondiente ácido por el óxido de plata (II) en medio alcalino³. Los alcoholes secundarios se oxidan en medio ácido, neutro y ligeramente alcalino a las correspondientes cetonas^{1,2}.



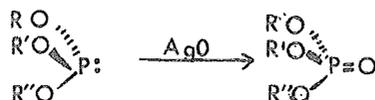
Las aminas primarias se oxidan al ser tratadas con óxido de plata (II) en condiciones neutras ligeramente básicas dependiendo de la característica del átomo de carbono al que está unido el grupo amino. Si el átomo de carbono es primario se obtendrá el nitrilo como producto principal, y algo del aldehído como producto secundario. La proporción depende del disolvente usado. Si el átomo de carbono es secundario se obtendrá una cetona y si es terciario se obtendrá un alcohol y un compuesto nitro¹.



Las aminas aromáticas, en condiciones suaves y en un disolvente inerte⁴ se dimerizan para dar lugar a compuestos azo.

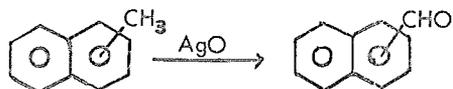


Las triaril y trialquil fosfinas se oxidan en condiciones suaves al óxido de fosfina correspondiente. Los trialquil y triarilfosfitos se oxidan a trialquil y triaril fosfatos⁵.

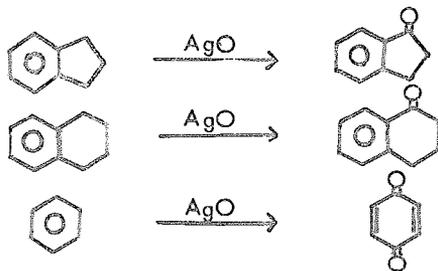


Un grupo metilo en un sistema aromático se oxida al aldehído correspondiente. La oxidación no se efectúa en caso de existir grupos de activantes ó impedimento estérico (como es el caso de grupos voluminosos en la posición orto al grupo metilo)².



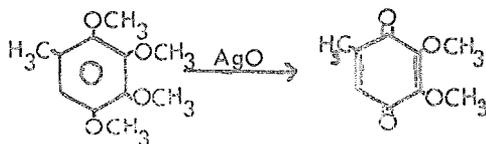


El indano se oxida a la 1-indanona y la tetralina a la 1-tetralona. El benceno es oxidado a la p-benzoquinona².



Las hidroquinonas se oxidan a las correspondientes quinonas. Los éteres de hidroquinona sufren ruptura oxidativa para dar también quinonas, y en forma paralela los dimetoxiderivados del benceno al oxidarse dan lugar a las benzoquinonas respectivas.

Un compuesto aromático polimetoxilado da lugar a mezclas de o- y p-benzoquinona. En algunos casos se puede favorecer la oxidación hacia la p-benzoquinona correspondiente, lo cual es importante para casos en que tengamos un arreglo 1,2,3,4-tetrametoxi, pues nos proporciona un buen método de obtención de ubiquinonas. Así por ejemplo, el 1-metil-2,3,4,5-tetrametoxibenceno da lugar a 2,3-dimetoxi-5-metil-1,4-benzoquinona (ubiquinona-0) en un 64%⁵.

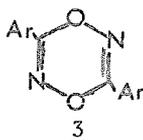
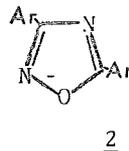
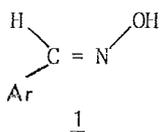


Lo anteriormente descrito es lo que hasta el momento se sabe sobre oxidaciones con óxido de plata (II). En el presente trabajo se da una descripción

sobre el comportamiento de las benzaldoximas aromáticas 1 en las condiciones oxidantes creadas por el óxido de plata (II), en un disolvente inerte.

Los resultados experimentales arrojan luz sobre el papel oxidante del óxido de plata (II), al mismo tiempo que continúa otros trabajos⁴ permite proponer nuevas perspectivas de síntesis de 1,2,4 oxadiazoles 2, simétricamente disustituidos en las posiciones 3 y 5, y de 1,4,2,5 dioxadiazinas 3, simétricamente disustituidas en las posiciones 3 y 6 (Esquema I).

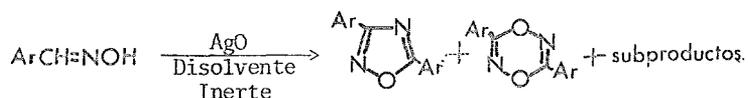
ESQUEMA I



- a) $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$
 b) $\text{Ar} = m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
 c) $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
 d) $\text{Ar} = o\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$
 e) $\text{Ar} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 f) $\text{Ar} = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$
 g) $\text{Ar} = 3,4\text{-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2\text{O})_2$

II PARTE TEORICA

Durante el desarrollo del presente trabajo se encontró que las benzaldoximas aromáticas 1, en presencia de óxido de plata (II), se dimeriza para dar principalmente 2 y 3:



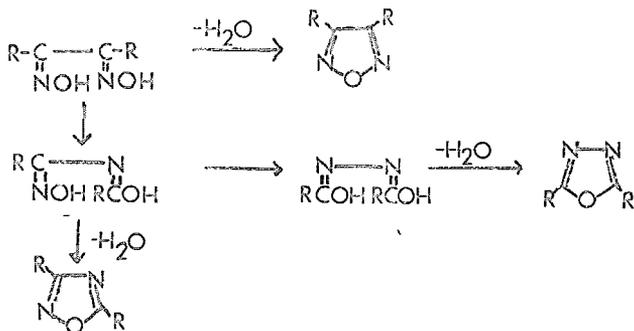
Los subproductos son diversos. Así, en el caso de 1a y 1c se formó como subproducto el nitrilo correspondiente. En el caso de 1e de 1f se forma el aldehído y en el caso de 1e se logró identificar el ácido p-clorobenzoico. En todos los casos se obtuvieron estos subproductos en menos del 5%, y se identificaron por comparación con muestras auténticas (Ver parte Experimental).

En casi todos los experimentos efectuados, el producto principal es 2 (excepción hecha de 1d, que dió principalmente 3d).

El hecho de que 1 se dimeriza a 2 ya era conocido. Así, 2 se ha obtenido a partir de 1 al tratar en las condiciones oxidantes dadas por el ácido monopersulfúrico⁶, ferricianuro alcalino⁷, hipoclorito alcalino⁸ y iodo en carbonato de sodio⁹. En todos los casos los rendimientos son bastantes bajos y se obtienen subproductos debido a reacciones parásitas. Sin embargo, recientemente, usando Ag_2CO_3 en celita, se han obtenido buenos rendimientos¹⁰.

Un rearrreglo parcial de Beckmann de dioximas seguida de una deshidratación, puede dar lugar a la formación de 2. También se forman el 1,2,5 y el 1,3,4-oxadiazol, dependiendo de cuantas veces ocurra el rearrreglo de Beckmann antes de la

deshidratación¹¹:



Sin embargo, el hecho de que 1 se dimerizara para dar lugar a 3 era, hasta el momento, desconocido.

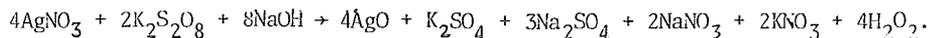
Otros heterociclos han sido formados a partir de oximas. Así, se han obtenido pirazoles N-óxidos al tratar 1,3 dioximas con cloruro de tionilo¹², tiazidiazoles N-óxidos a partir de 1,2-dioximas y dicloruro de azufre¹³, N-hidroxi-pirroles a partir de la condensación de bromuro de viniltrifenilfosfonio con α -cetoximas¹⁴, isoxazolidinas¹⁵ a partir de oximas y N-hidroxiimidazoles-N' óxidos a partir de la condensación de α -cetoximas con aldoximas¹⁶.

1) Óxido de plata (II)

El óxido de plata (II) se prepara oxidando el óxido de plata (I), Ag₂O, con peroxidisulfato de sodio o de potasio en medio básico a 90°C. Si la oxidación se efectúa en medio ácido (en ácido sulfúrico o en ácido nítrico), se forman sales de alto peso molecular, Ag₁₄O₁₅SO₄ ó Ag₇O₈NO₃ (oxisulfato u oxinitrato)

de plata, éste último también se obtiene de la oxidación electrolítica de nitrato de plata) los cuales, al ser calentados, dan lugar a óxido de plata (II).

En el laboratorio, el óxido de plata (II) fue obtenido a partir de nitrato de plata y peroxodisulfato de potasio en medio alcalino¹⁷.



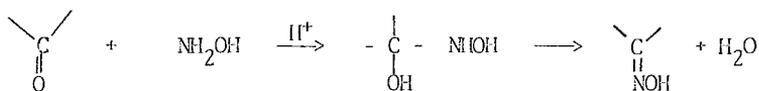
Propiedades.

El óxido de plata (II) es de color negro y tiene propiedades semiconductoras. Se descompone a temperaturas del orden de 100°C. Se disuelve en ácidos liberando oxígeno y dando lugar a la formación de Ag^{2+} en solución, el cual puede ser estabilizado por coordinación. En ácidos diluidos se desprende inmediatamente oxígeno, en ácidos concentrados se forman soluciones de color intenso (color café en ácido nítrico y verde oliva en ácido sulfúrico). Estas soluciones son relativamente estables y gradualmente se descomponen liberando oxígeno.

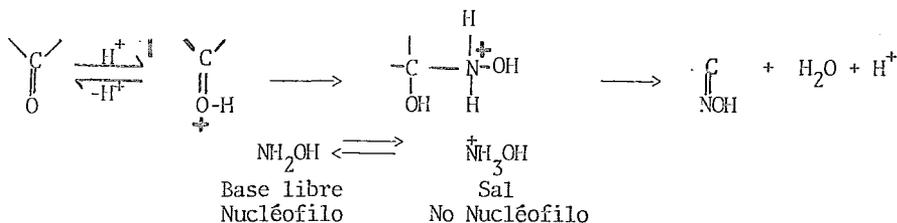
Como el óxido de plata (II) es diamagnético, se excluye la posibilidad de que el óxido sea exclusivamente de plata (II). Utilizando difracción de neutrones, Neiding y Kazarnovskii concluyeron que la plata es trivalente, y en su estructura cristalina existen enlaces O-Ag y Ag-Ag, y se tienen entonces Ag(I) y Ag(III) en la malla cristalina.

2) Oximas.

En general se preparan a partir de la reacción de un aldehído o cetona con la hidroxilamina:



La formación de la oxima implica un ataque nucleofílico del nitrógeno de la hidroxilamina sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo:



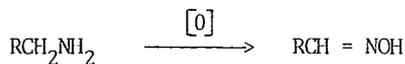
Lo anterior implica que la solución en la cual se efectue la reacción anterior debe ser lo suficientemente ácida para que una fracción apreciable de la sustancia que contiene al grupo carbonilo esté protonada, pero no tan ácida que la concentración de la sal impida la formación del nucleófilo o base libre. Jencks¹⁸ ha demostrado que la velocidad de formación de la oxima es máxima a pH=4.

Tomando en cuenta lo anterior, se prepararon en el laboratorio las siete benzaloximas que se usaron en la oxidación, y que se muestran en la Tabla I al final de la parte teórica.

Para preparar oximas se han usado derivados de la hidroxilamina, tales como $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$ (Acido hidroxilamina-O-Sulfónico) y $\text{HO}(\text{SO}_3\text{Na})_2$ (N-N disulfonato hidroxilamina).

Un factor muy importante para la formación de oximas es el impedimento estérico. Así, la hexametilacetona da lugar a la oxima a presiones del orden de 10,000 atm¹⁹.

Las oximas también pueden ser preparadas mediante la oxidación de aminas alifáticas primarias. Existen diferentes agentes oxidantes, siendo el más importante el ácido de Caro (H_2SO_5)²⁰.

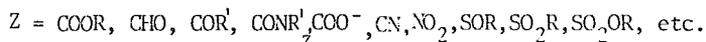
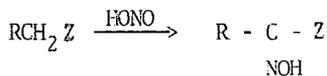


Las aminas primarias aromáticas al ser oxidadas dan lugar a un compuesto nitroso, que no se convierte a su forma tautomérica de oxima por no poseer hidrógeno en el átomo de carbono alfa al nitrógeno (ver discusión de este tautomerismo más adelante).

La reducción de compuestos nitro, que contengan un hidrógeno alfa, con cloruro estanoso, o con otros reductores como los complejos cuprosos del monóxido de carbono, polvo de zinc en ácido acético, CrCl_2 y NaNO_2 (éste último para el caso de reducción de α -nitrosulfonas), da lugar a las correspondientes oximas.

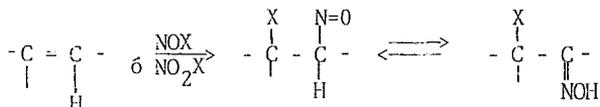


Los compuestos que contienen un hidrógeno activo pueden ser nitrosados usando ácido nitroso o nitritos de alquilo. El compuesto inicial es un compuesto nitroso, el cual se tautomeriza a la oxima correspondiente en caso de existir un hidrógeno tautomerizable.



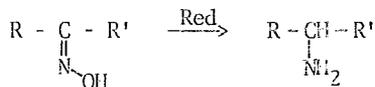
La nitrosación de algunas olefinas da lugar a la oxima. El producto inicial es siempre un compuesto β -halonitroso, que solo es estable si el átomo de carbono

que esta unido al nitrógeno no se encuentra unido a un hidrógeno, pues en caso contrario, el complejo nitroso se tautomeriza a la oxima. La regla de Markovnikov se sigue en esta reacción, y el grupo ^+NO se une al átomo de carbono que contenga más hidrógenos.

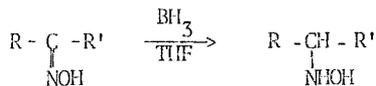


Algunas reacciones de las oximas.

Las oximas se pueden reducir a aminas primarias. Existen varios métodos de reducción de oximas, siendo los más usados la reducción catalítica usando hidrógeno y níquel Raney y la reducción química usando zinc y ácido acético o hidruro de litio y aluminio.



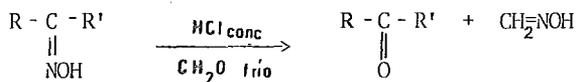
Si las condiciones reductoras son más suaves (como cuando se usa borano a 25°C ó cianoborhidruro de sodio) se obtiene una hidroxilamina,



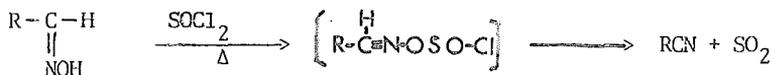
Las oximas del tipo $\text{ArCH}_2\text{CR} = \text{NOH}$, al ser tratadas con hidruro de litio y aluminio en THF dan lugar a aziridinas:



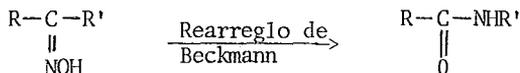
Las oximas se hidrolizan dando compuestos carbonílicos y sales de hidroxilamina si se calientan con ácidos minerales acuosos. La hidrólisis se dificulta debido a que la reacción es reversible, pero la adición de formaldehído desplaza la reacción en el sentido de la hidrólisis, debido a la formación de formamidoxima.



Las aldoximas (más no las cetoximas) se deshidratan para dar nitrilos. La anterior deshidratación se efectúa por una variedad de reactivos, siendo los más usados el anhídrido acético y el cloruro de tionilo.



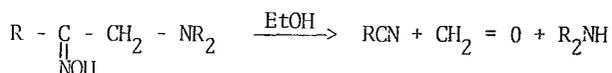
Las cetoximas se rearreglan a amidas cuando se calientan con ciertos reactivos inorgánicos y se tratan posteriormente con agua. Este es el llamado rearreglo de Beckmann. Los reactivos que se usan son el ácido sulfúrico, el ácido polifosforico, PCl_5 en éter, ácido fórmico, etc.



Existe una reacción adyacente llamada rearreglo de Beckmann colateral o de segundo orden, que da lugar a la formación de nitrilos:

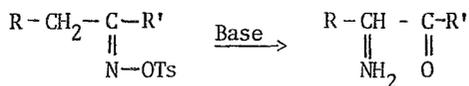


La reacción anterior es propia de oximas de α -dicetonas, α -ceto-ácidos, α -dialquilaminocetonas, α -hidroxicetonas y β -cetoesteres entre otros. Por ejemplo, las α -dialquilaminocetonas dan lugar al nitrilo, una amina y un aldehído o cetona.

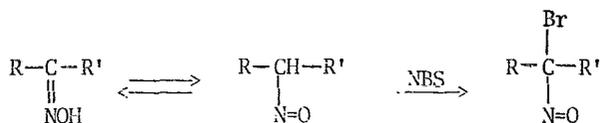


Mientras el ion carbonio formado sea más estable, más se favorece la formación de nitrilo.

Otro rearrreglo similar al de Beckmann es el que efectúan los tosilatos de ceto-oximas en presencia de una base para dar α -aminocetonas. Este rearrreglo se le conoce como rearrreglo de Neber.

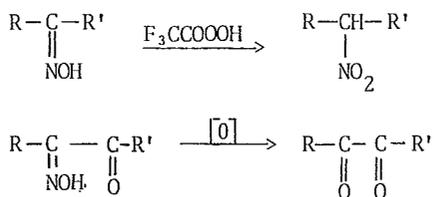


Las oximas pueden dar lugar a una bromación alílica:

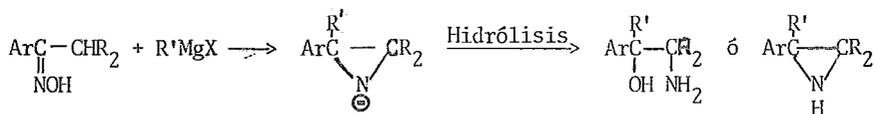


Las oximas pueden ser oxidadas a nitrocompuestos con oxidantes como el ácido perfluoroacético. La oxidación de α -oximinocetonas da lugar a α -dicetonas cuando

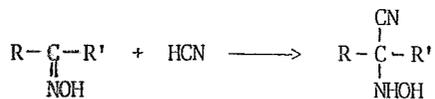
el oxidante es cualquiera de los siguientes: ácido nitroso, fluoruro de perclorilo, permanganato de potasio, etc.



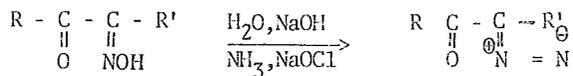
Las aril-alquil oximas que contienen un hidrógeno en el átomo de carbono α reaccionan con 2 moles del reactivo de Grignard para dar α aminoalcoholes o aziridinas, dependiendo del método de hidrólisis usado.



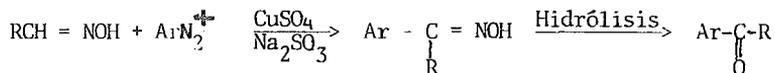
El ácido cianhídrico se adiciona nucleofílicamente a las oximas:



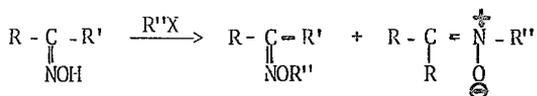
Anteriormente mencionamos que las α -oximino cetonas se oxidan a α -dicetonas. Asimismo, en condiciones alcalinas, las α -oximino cetonas reaccionan con cloramina para dar diazocetonas. Esta reacción se conoce como reacción de Forster.



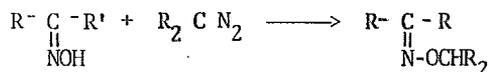
El grupo hidroxilo de las oximas pueden actuar como nucleófilo. Las oximas reaccionan con sales de diazonio para dar aril-oximas, las cuales se hidrolizan fácilmente a aldehidos o cetonas.



Las oximas dan lugar a éteres de oximas o alquil oximas si reaccionan con sulfatos o con haluros de alquilo. Los subproductos de esta reacción son las nitronas, que son el resultado de una N-alquilación. Las Anti benzaldoximas dan lugar a nitronas, mientras que los isómeros sin dan éteres de oximas³⁶.



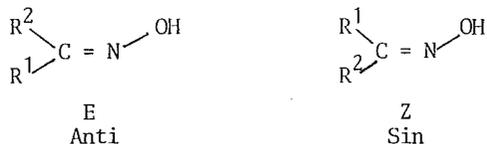
Los éteres de oxima se forman similarmente a partir de oximas y compuestos diazo:



Formas estereoisómeras.

Debido al doble enlace entre el carbono y el nitrógeno, se pueden observar dos isómeros de las oximas, ya que la doble ligadura es rígida y no es factible una rotación. A las formas isómeras se les denomina sin y anti. El isómero sin es aquel en el que el grupo más grande, según las reglas de Prelog, Ingold y Cram,

se encuentra en el mismo lado en el que se encuentra el grupo hidroxilo, y el isómero anti tiene el grupo más grande en el lado opuesto (o en la posición trans) al grupo hidroxilo. En la nomenclatura EZ, la forma sin corresponde al isómero Z y la forma anti al isómero E.



El grupo R_1 es mayor que el grupo R_2 .

En este trabajo solo se usaron, para la oxidación anti-benzaldoximas (ver Tabla I al final de la parte teórica).

Tautomerismo

Cuando una oxima se encuentra en solución, se establece el equilibrio tautomético nitroso oxima:



El equilibrio se encuentra desplazado hacia la derecha si existe un hidrógeno en el carbono alfa al nitrógeno.

3) 1,2,4-Oxadiazoles.

El 1,2,4-oxadiazol, que es el compuesto padre de la familia de los 1,2,4-oxadiazoles, se ha podido aislar, aunque es un compuesto inestable²². Por otro lado,

compuestos blancos

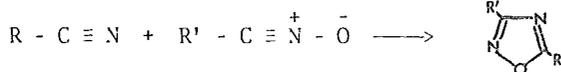
bajas temperaturas que lo que se esperaría al verlos. De ellos subliman a temperatura ambiente.

En anillo heterocíclico es resistente y es estable al calor y a los agentes químicos cuando está sustituido en las posiciones 3 y 5.

Por los datos de RMN, se deduce que el 1,2,4-oxadiazol tiene un carácter aromático. Existen 2 señales anchas en la región aromática, centradas en 9 y 9.53 ppm (δ). Como no existe acoplamiento entre estas dos líneas, se deduce que su carácter aromático es bajo.

Existen varios métodos de preparación de 1,2,4-oxadiazoles 3,5 disustituídos, y a continuación mencionaremos algunos de ellos.

La interacción 1,3 dipolar entre un óxido de nitrilo y un nitrilo dipolarófilo da lugar a 1,2,4-oxadiazoles. El rendimiento depende de la naturaleza del dipolarófilo, el ión dipolar y las condiciones de reacción. En general, los nitrilos aromáticos, heterocíclicos y alifáticos activados por un sustituyente atractor de electrones da lugar a una adición espontánea a los óxidos de nitrilo. Los nitrilos alifáticos no activados solo reaccionan en presencia de trifluoruro de boro²².



Un caso interesante de la anterior reacción es la adición dipolar del óxido de benzonitrilo a dipolarófilos esteroidales²³ y la formación de polímeros del tipo poli-(perfluoroeter) oxadiazol, los cuales se vulcanizan usando óxido de terfalonitrilo. Tanto en la formación del polímero, como en su curación, se efectúa una adición 1,3 dipolar de un óxido de nitrilo a un nitrilo dipolarófilo²⁴.

Las amidoximas y sus derivados (como las N-cloroiminas) dan lugar a 1,2,4-oxadiazoles al ser tratados con un ácido carboxílico o con un derivado de éstos:



En la anterior reacción, R' depende del ácido o derivado del ácido usado.

Algunos usos de los derivados del 1,2,4-oxadiazol

Los derivados 3,5 disustituídos del 1,2,4-oxadiazol tienen diversas aplicaciones. Al mismo tiempo, existen moléculas complejas que contienen núcleos del 1,2,4-oxadiazol como constituyentes.

Se han preparado una gran variedad de insecticidas, fungicidas, herbicidas, bactericidas y antimicrobianos. Existen antiinflamatorios, antiarrítmicos, antiespasmódicos, sedantes, antileucémicos, hipocolestánicos, dilatadores de las coronarias y muchos antibióticos de amplio espectro (como penicilinas), que contienen núcleos de 1,2,4-oxadiazoles en su estructura. También se han preparado compuestos con propiedades antihelmínticas en animales domésticos. Existen compuestos azo que contienen dentro de la complejidad de la molécula núcleos de 1,2,4-oxadiazoles, y que se usan en

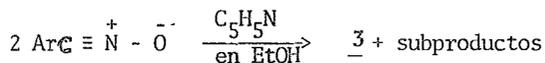
la industria de los colorantes para fabricar tintes. Las oxadiazolil-coumarinas se usan como blanqueadores de fibras poliéster.

4) 1,4,2,5-Dioxadiazinas

Acerca de estos compuestos existen escasas referencias. No se conoce el compuesto padre de esta familia, y hasta la fecha solo se han preparado 1,4,2,5-dioxadiazinas 3,6 simétricamente disustituidas con arilos.

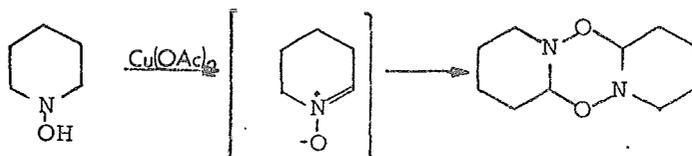
Por los datos de RMN se deduce que el heterociclo no es plano y, por lo tanto, no es aromático (ver más adelante esta discusión en la parte de espectroscopía).

Un método de síntesis de estos compuestos es a partir de la dimerización de óxidos de nitrilo de bajo impedimento estérico. Esta reacción fue primero notada para el óxido de benzonitrilo²⁵, y posteriormente esta dimerización se efectuó en medio ácido (en exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Recientemente, la dimerización fue efectuada en excelentes rendimientos usando piridina en etanol.

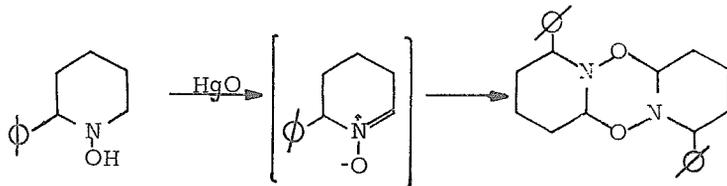


Como subproductos se forman el 3,5-diaril-1,2,4-oxadiazol y su correspondiente 4-óxido, y el 3,4-diaril-1,2,5-oxadiazol-5-óxido²⁷.

Un derivado de la 1,4,2,5-dioxadiazina se obtiene al tratar la N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina con acetato de cobre (II):

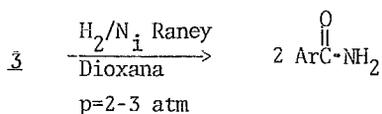


Usando óxido de mercurio, la N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidropiridina se dimeriza en forma similar. El grupo fenilo orienta la reacción ²³:

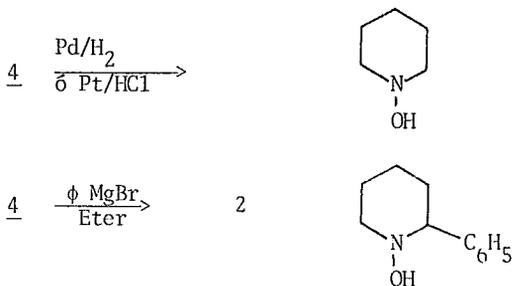


Algunas reacciones de la 1,4,2,5-dioxadiazinas

Las 3,6-diaril-1,4,2,5-dioxadiazinas, por hidrogenación catalítica, dan lugar a amidas aromáticas ^{26,27}:



El dimero 4 da lugar por hidrogenación a su monómero. 4 es atacado por nucleófilos, y con el reactivo de Grignard da lugar a piperidinas debido a la ruptura del enlace C-O ²⁸.



5) Espectroscopía de oximas, 1,2,4-oxadiazoles y 1,4,2,5-dioxadiazinas

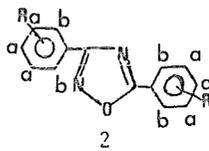
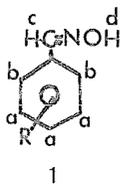
La espectroscopía en el IR de las oximas ha sido suficientemente estudiado.

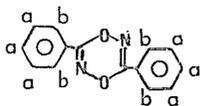
La asignación de las bandas características se presenta en el siguiente tabla:

Frecuencia	libre νOH	asociado νOH	νC=N	νN-O
cm ⁻¹	3500-3600	3130-3300	1650-1685 1618-1660	930-960

Los espectros en el IR de oxadiazoles y dioxadiazinas presentan la banda característica de la vibración correspondiente al grupo C=N en el rango 1500-1600 cm⁻¹. La asignación de otras bandas características no ha sido lo suficientemente aclarada. Para las oxazolidinas, E.D. Bergmann ha descubierto que existen 3 bandas características para el grupo O-C-N: una en 1080-1114 cm⁻¹, otra en 1116-1139 cm⁻¹ y otra en 1149-1185 cm⁻¹. Las bandas correspondientes al grupo O-C-O en dioxanos estan en los siguientes rangos: 1063-1097, 1124-1143 y 1158-1190²⁹. En el caso de 1,2,4-oxadiazoles y de 1,4,2,5-dioxadiazinas existen varias bandas en el rango de 1100-1200 cm⁻¹, y su asignación requiere de mayor estudio. Para oxadiazoles, la banda que aparece alrededor de 1030 cm⁻¹ se le asigna a la vibración C-O del heterociclo³⁰, y esta banda se preserva en el espectro de las 1,4,2,5-dioxadiazinas sin cambio de posición.

Con respecto a la espectroscopía de RMN, los protones de la serie de compuestos 1, 2 y 3 se pueden clasificar de acuerdo al siguiente esquema:



3

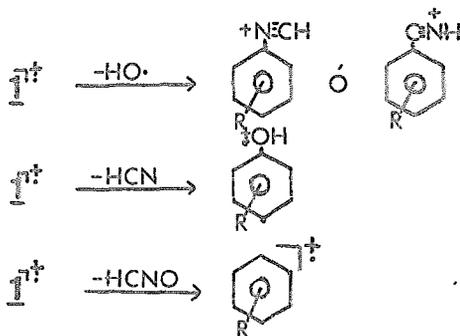
Los protones marcados con la letra a tienen un menor desplazamiento químico que los protones asignados con la letra b, los que a su vez aparecen con menor desplazamiento que los designados con las letras c y d. Así, para 1a y 2a existen las siguientes asignaciones³¹.

	<u>1a</u>	<u>2a</u>
a	7.28(<i>d'</i>)	7.3-7.6(<i>d'</i>)
b	7.52	8.18
c	8.21	
d	9.91	

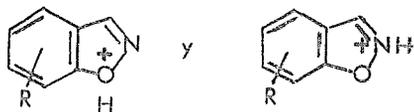
Aquí cabe hacer notar un hecho interesante con respecto a la sustitución en el grupo arilo, para el caso de la serie de compuestos 2 y 3. Se observa en los espectros que los protones de los grupos metoxilo (para 2d, 3d, 2f, 3f), y de los grupos metileno del metilen-dioxi (para 2g, 3g) no son equivalentes, lo que nos indica que el medio electrónico que rodea a estos protones no es el mismo. Para el caso de 2d, 2f y 2g (ver figuras 10,16,18) no existe un doblete bien definido para estos protones, y la separación es atribuible a la asimetría del heterociclo. Sin embargo, para los casos de 3d, 3f, 3g la separación en un doblete es bastante definida (ver figura 12), y el anterior desdoblamiento solo es atribuible a la no planaridad del heterociclo, ya que este es simétrico. Lo anterior

lleva a concluir que el anillo de 1,4,2,5-dioxadiazina no es aromático.

Por último, describiremos algunos aspectos interesantes de la espectrometría de masas de los compuestos con los que está relacionado este trabajo. El patrón de fragmentación de las benzaldoximas ha sido ampliamente estudiado e implica principalmente la pérdida de $H\cdot$, $HO\cdot$, HCN , CO y $HCNO$. Además existe la descomposición térmica que explica la pérdida de H_2O y O .³² El siguiente esquema nos muestra a que especies da lugar la pérdida de $HO\cdot$, HCN y $HCNO$:



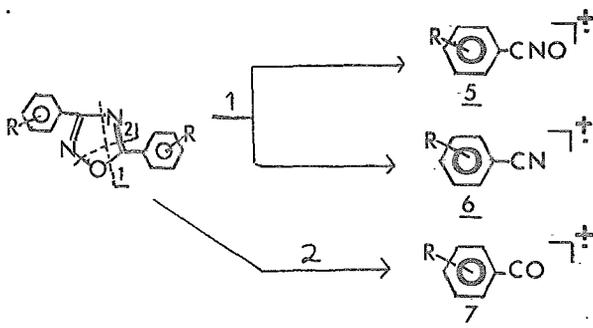
La pérdida de un $H\cdot$ aromático es el proceso más importante, y da lugar a un ión bastante estable, que difícilmente efectúa posteriores fragmentaciones y cuya estructura es aún incierta, pero que puede ser una mezcla de los 2 siguientes fragmentos:



La pérdida de HO· es compleja, y dependiendo del sustituyente y de su posición en el anillo se han propuesto diferentes mecanismos. La pérdida de HCN ocurre probablemente vía un mecanismo de 4 ó 5 centros, según sea el sustituyente. La pérdida de HCNO ocurre probablemente a través de un ion intermediario tipo ciclohexadieno, generado vía un anillo de 6 miembros. La pérdida de CO aún no ha sido estudiada.

La pérdida del sustituyente en el anillo aromático de las benzaldoximas pudo ser observado en algunos casos. Así, 1d y 1g pierden $\text{CH}_2=0$, 1e pierde $\text{Cl}\cdot$ y 1b y 1c pierden $\cdot\text{NO}_2$.

Al igual que en el caso de las benzaldoximas, los espectros de masas de 1,2,4-oxadiazoles han sido ampliamente estudiados³³. La principal fragmentación es una retrocicloadición 1,3 dipolar. Existe igualmente la formación de iones benzoilo 7 y nitrilo 6.

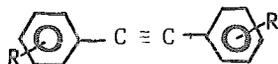


Otros picos que también se observan en los espectros de masas de estos compuestos son: el correspondiente al catión fenilo $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ y el correspondiente a $m/z = 91$, que corresponde al ion tropilium. Un estudio más amplio daría pauta a saber como se forma este ión.

El sustituyente R del arilo sólo se pierde después de la ruptura del heterociclo (es decir, después de haber sido formados los fragmentos 5, 6 y 7), y en esencia dan lugar a las mismas rupturas que en el caso de las benzaldoximas, a

saber, pérdida de $\text{CH}_2=0$ para 2d y 2g, pérdida de $\text{Cl}\cdot$ para 2e y NO_2 para 2b y 2c.

Por último, daremos los resultados obtenidos sobre el patrón de fragmentación de 3. Este patrón de fragmentación es hasta ahora desconocido, y lo que a continuación se discute es meramente conjetural y un campo abierto a un estudio completo. El pico principal parece corresponder a $\text{M}^+ - \text{N}_2\text{O}_2$ y la estructura de este fragmento probablemente sea la siguiente:



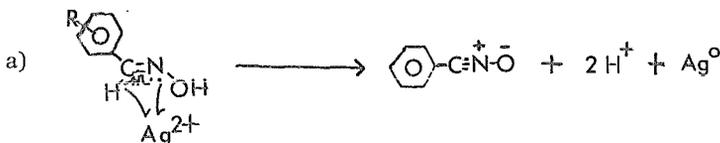
8

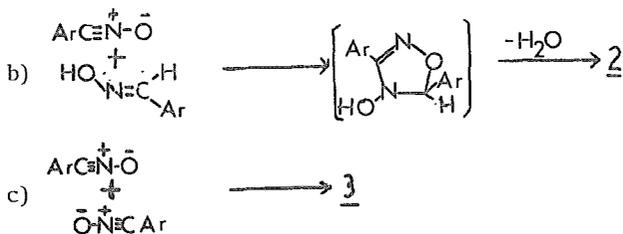
Este fragmento 8, puede seguir fragmentándose de la siguiente forma:



6) Mecanismo de la reacción

Los mecanismos que se proponen a continuación para la formación de los productos principales que se obtienen, corresponden a una adición dipolar. En el primer paso se forma el compuesto dipolar, que atacará a un dipolarófilo (que puede ser el mismo, lo que nos lleva a una dimerización) y dará lugar a los productos principales de la reacción:

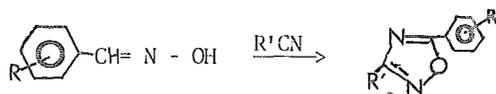




Hay que hacer notar que para la formación de 2, el dipolarófilo puede ser el nitrilo. Este último se logró detectar como subproducto, y proviene de una deshidratación de la oxima y susceptible de poder reaccionar con el óxido de nitrilo. Esta reacción ya fue mencionada en el punto 3.

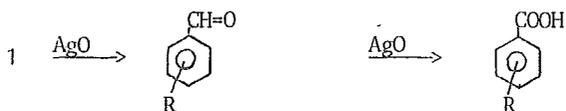
Este mecanismo se base en la referencia¹⁰ y toma en cuenta los siguientes puntos:

- a) El óxido de nitrilo en presencia de dipolarófilos no da lugar a furoxano. La formación de éste implica un ataque del oxígeno negativo al nitrógeno del dipolarófilo, situación que no se favorece. Así, no se forma el siguiente furoxano en estas condiciones:
- 
- b) La plata, en el estado de oxidación que se encuentra, puede complejarse con las ligaduras carbono nitrógeno (C=N y C≡N) que son ricas en electrones, lo que facilita las adiciones 1,3-dipolares, que son difíciles en ausencia de ácidos de Lewis como el BF₃²². El complejo acentúa el carácter electrofílico del carbono.
- c) La oxima, el nitrilo e incluso el mismo óxido de nitrilo formado "in situ", son buenos dipolarófilos en estas condiciones. El mejor dipolarófilo de los tres es el nitrilo, seguido de la oxima y luego del óxido de nitrilo. Lo anterior explica el porqué cuando se ponen en condiciones oxidantes una oxima y un nitrilo, se favorece una adición cruzada¹⁰:

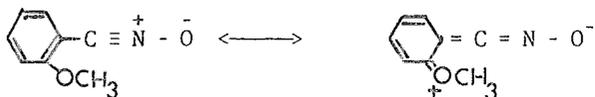


- d) La deshidratación de las oximas en condiciones oxidantes para dar nitrilos es bastante conocida³⁴. Así, parte del nitrilo formado mediante esta deshidratación será atacado por el óxido de nitrilo, permaneciendo otra fracción sin reaccionar.

Paralelamente, la hidrólisis de oximas bajo estas condiciones es también conocida³⁵, y daría pauta para la formación de aldehidos, como pudo ser detectado en algunas reacciones. En las condiciones oxidantes del óxido de plata (II) es factible también la formación del ácido.

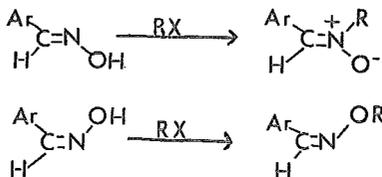


- e) Mientras mayor sea la estabilidad del óxido de nitrilo formado "in situ", se favorecerá la dimerización para dar 3. Se espera que sustituyentes con efecto mesomérico (O^- , COO^- , CR_3 , CHR_2 , CH_3 , etc.) favorezcan la dimerización. El hecho de que 1e, 1f y 1g no hayan orientado la reacción hacia la dimerización se debe a que su efecto mesomérico es pobre. Sin embargo, observamos el caso de 4a que si favorece la dimerización lo que probablemente se debe a que se establece el siguiente equilibrio resonante:



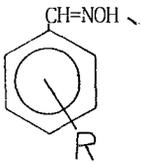
- f) Por último, hay que apuntar aquí algo que ya hemos comentado en el punto 2 y que es de importancia vital para futuros trabajos. Cuando comentábamos la

alquilación de oximas, dijimos que las antibenzaldoximas favorecían una N-alquilación, en cambio que las sinbenzaldoximas favorecen una O-alquilación³⁶:



Esto nos permite especular que posiblemente al tratar sinbenzaldoximas con óxido de plata (II), la dimerización para dar 3 se favorecerá, pues se acentuará más el ataque del oxígeno.

TABLA 1

Benzaldoxima 	Isómero	Propiedades físicas descritas	Productos Obtenidos	
			Isómero	Propiedades físicas
1a. R = H	anti sin	Pf = 35° Peb ₁₀ = 118-9° Peb ₁₄ = 123-4° d ₄ ²⁰ = 1.1111 n ₀ ²⁰ = 1.5908 Pf = 128-130°	anti	Líquido amarillento Peb _{0.5} = 70°
1b. R = mNO ₂ m-nitro	anti sin	Pf = 121-2° arriba de 85° se convierte en la forma anti	anti	Sólido blanco cristalino Pf = 120-2°
1c. R = pNO ₂ p-nitro	anti sin	Pf = 1285-9° Pf = 182-4° al fundir da la forma anti	anti	Sólido amarillento rojizo Pf = 128-30°
1d. R = o-OCH ₃ o-metoxi	anti sin	Pf = 92° (agujas) Pf = 145° (cristales)	anti	Pf = 90-92° (cristales blancos)

Continuación Tabla 1

1e. R = p-Cl p-cloro	anti sin	Pf = 106-7° Pf = 146°	anti	Pf = 106-7° (sólido blanco)
1f. R = 3,4 di-OCH ₃ 3,4 dimetoxi	anti	Pf = 94-5°	anti	Pf = 93-5° (sólido blanco)
1g. R = 3,4 metilendioxi (oxima del piperonal)	anti sin	Pf = 112° Pf = 146°	anti	Pf = 112° (sólido blanco)

TABLA 2

Ar	5,5 diaril-1,2,4-oxadiazol	
	Propiedades físicas descritas	Propiedades físicas obtenidas
2a. Fenilo	Pf = 108° Peb = 290°	Pf = 109-10°
2b. m-nitrofenil	Pf = 168°	Pf = 166-7°
2c. p-nitrofenil	-	Pf = 226-30°
2d. o-metoxifenil	-	Pf = 133-4°
2e. p-clorofenil	Pf = 180-1°	Pf = 183-4°
2f. 3,4-dimeto- xifenil	-	Pf = 176-8°
2g. 3,4-metilen- dioxifenil	Pf = 208°	Pf = 203-7°

III. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. Cuando se purificaron los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, debe entenderse Gel de Sílice 60 (30-70 mallas) Merck. Para cromatografía preparativa en capa fina, se utilizaron cromatoplasmas Merck, de Sílice 60 F254 (20x20 cm) de óxido de aluminio (Tipo T) F254. El curso de las reacciones se siguió por cromatoplasmas Merck, de Gel de Sílice F254 (cortadas en piezas de 2.5 x 2.5 cm.) Las manchas de las placas fueron localizadas con luz ultravioleta de onda corta, de una lámpara Mineralight R-51, 2537A ó revelándolas con $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ al 1% en H_2SO_4 2N. Para las cromatoplasmas preparativas, se reveló una franja en el centro de la placa. Las determinaciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron efectuadas en un aparato Varian A-60A, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los valores están dados en ppm (δ). Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un Hitachi Perkin-Elmer RMU-7H. Los espectros en el IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 521. Los microanálisis fueron efectuados por F. Pascher y H. Pascher en Bonn, Alemania.

Preparación de óxido de plata (II)

Se siguieron los lineamientos generales de la referencia 17.

En un matraz pera de tres bocas se colocó un litro de agua destilada. Usando una canasta de calentamiento, se eleva la temperatura hasta aproximadamente 85°C. Al mismo tiempo se agita usando un agitador mecánico. Se agregan cuidadosamente 72 gramos de hidróxido de sodio (1.8 moles), vigilando que la temperatura se mantenga constante. Terminada la adición, se agrega una suspensión que contiene 75 gramos de peroxidisulfato de potasio (0.28 moles) seguida de 51 gramos de nitrato de plata (0.30 moles) disueltos en la mínima cantidad de agua. Continuando la agitación por

15 minutos más y subiendo la temperatura a 90°C, se observa la progresiva aparición del precipitado negro de óxido de plata (II).

Se filtra usando un embudo Büchner, y el precipitado se lava con aproximadamente 50 ml. de agua ligeramente alcalinizada con hidróxido de sodio, con el fin de remover los iones sulfato.

El precipitado se seca al vacío por 6 horas.

Preparación de las benzaldoximas 1a. a 1g.

Se siguieron los lineamientos generales de la referencia 35. Se obtuvieron en todos los casos las formas anti (ver Tabla 1). En un matraz bola se coloca un equivalente del aldehído correspondiente y un poco más de un equivalente de clorhidrato de hidroxilamina. Se agrega una solución de NaOH al 10% (cerca de medio equivalente) y a continuación se agrega etanol hasta obtener una solución homogénea.

El matraz se coloca en una canasta de calentamiento, se coloca un agitador y un refrigerante en posición de reflujo. Se calienta a ebullición. El curso de la reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina.

Una vez finalizada la reacción, usando un rotavapor se evapora el etanol de la solución.

Las oximas 1d., 1e., 1f. y 1g. precipitan después de evaporar y enfriar. Para precipitar 1c. se agregó HCl concentrado, siguiendo una variante indicada en la referencia 36. En todos los casos anteriormente indicados se filtra usando un embudo Büchner y se recristaliza de metanol/H₂O.

En la reacción del benzaldehído se observan dos capas después de evaporar

el etanol en el rotavapor. Se coloca en un embudo de separación, y se separa 1a (la capa más densa) de la solución acuosa. Se destila a $P = 0.5 \text{ mmHg}$ y a $T = 70^\circ\text{C}$.

Para obtener 1b se siguió otro método similar al anteriormente descrito³⁷. Se usó una solución etanólica como medio de reacción y se usó una solución de carbonato de sodio como base. Se agita la mezcla etanólica conteniendo el aldehído y la hidroxilamina sin calentamiento, y una vez terminada la reacción se evapora el etanol en un rotavapor y se induce la precipitación. Se filtra usando un embudo Büchner y se recristaliza de etanol/agua.

Oxidación de las benzaldoximas aromáticas.

En un matraz bola de 100 ml se coloca cierta cantidad de la benzaldoxima. Se agrega disolvente hasta obtener una solución homogénea. A continuación se agrega óxido de plata (II) hasta obtener una relación molar de aproximadamente 3.5:1 óxido de plata (II): oxima. Se agrega disolvente hasta la mitad de la capacidad del matraz aproximadamente, se coloca el refrigerante en posición de reflujo y se calienta a ebullición usando un baño de vapor. El curso de la reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina.

Cuando la reacción ha terminado se filtra mediante un embudo Büchner usando vacío (en el embudo se coloca una capa de celita de un espesor aproximado de 1.5 cm.), se lava el matraz y el embudo con disolvente. El filtrado así obtenido se coloca en un rotavapor y se evapora el disolvente a sequedad (ver nota 1).

Oxidación de la benzaldoxima (1a)

Se usaron 1.876 gramos de 1a. de $P_{0.5} = 70^\circ$, IR (figura 1), RMN (figura 2),

y 6.72 gramos de óxido de plata (II). El medio de reacción fue tetrahidrofurano.

Al residuo de color anaranjado que queda después de evaporar el disolvente se le efectúa un arrastre con vapor. El líquido acuoso arrastrado se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo. Después de evaporar el acetato de etilo queda un residuo, que es una mezcla de benzaldehído y benzonitrilo, que se identificó por espectroscopía (IR y RMN).

El líquido que queda en el matraz después de haber efectuado el arrastre con vapor contiene un precipitado. Se filtra. El precipitado se recrystaliza de etanol/agua. Se obtuvieron 545 mg. de 2a. de Pf = 109-110°, IR (figura 3), RMN (figura 4); en EM, M⁺, m/z 222. Análisis calculado para C₁₄H₁₀ON₂: C(75.65%); H(4.54%), O(7.20%); N(12.61%). Encontrado: C(75.57%); H(4.58%); O(7.58%); N(12.56%). Rendimiento = 31.6%.

Después de evaporar todo el disolvente a las aguas madres queda un residuo, al que se le efectúa cromatografía en capa fina. Se logra identificar cualitativamente, mediante espectroscopía, la presencia de 3a.

Oxidación de la m-nitrobenzaloxima (1b)

Esta oxidación se efectuó dos veces. En el primer caso se usó como disolvente benceno y en el segundo cloroformo, obteniéndose en ambos casos los mismos resultados. Se partió de 1.66 gramos de 1b, de Pf-120-2, y 3.716 gramos de óxido de plata (II).

Después de evaporar el disolvente en el rotavapor queda un residuo café, al cual se le disuelve en acetona y se le agregan unos cuantos mililitros de agua, induciendo la precipitación. De las aguas madres se obtiene más precipitado,

quedando otras aguas madres, de las cuales, a su vez, se obtiene otro precipitado. Los tres precipitados, de peso 450 mg., se aplican en cromatoplasmas preparativas de sílice y se desarrollan en cloroformo. Se obtiene 2b que se recristaliza de acetona-agua. Se obtienen 283 mg de 2b, que es un sólido cristalino blanco, de Pf = 166-7; IR; RMN; en EM, M⁺, m/z 312. Análisis calculado para C₁₄H₈N₄O₅: C(53.85%); H(2.58%); O(25.62%); N(17.95%). Encontrado: C(53.28%); H(2.68%); O(25.33%); N(17.55%). Rendimiento = 18.2%, y 30 mg de 3b impura.

Oxidación de la p-nitrobenzaldoxima (1c)

Se partió de 2 gramos de 1c, de Pf = 128-30°, y 5.22 gramos de óxido de plata (II). El medio de reacción fue tetrahidrofurano.

Al residuo de color rojizo se le efectúa un arrastre con vapor. Al líquido acuoso que se obtiene del arrastre con vapor se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo. Después de evaporar a sequedad el disolvente se logró identificar, en el residuo, al p-nitrobenzonitrilo.

El líquido que queda en el matraz después del arrastre con vapor contiene un precipitado. Se filtra. El precipitado se purifica mediante cromatografía en capa fina, obteniéndose 520 mg de 2c, que se recristaliza de THF/hexano. Pf = 227-30°, IR; RMN; en EM, M⁺, m/z 312.

Oxidación de la o-metoxibenzaldoxima (1d)

Se partió de 2 gramos de 1d, de Pf = 190-92°, y 5.754 gramos de óxido de plata (II). El medio de reacción fue tetrahidrofurano.

El residuo de color rojizo que queda después de evaporar el disolvente se le

efectúa un arrastre con vapor. Del líquido arrastrado, después de saturarlo con NaCl y de extraer con acetato de sodio, se obtuvo una pequeña cantidad de una mezcla compleja de productos que no fue posible separar.

El líquido que permanece en el matraz después de efectuado el arrastre con vapor contiene un precipitado. Se filtra. El precipitado es una mezcla de 2d y 3d. Mediante cromatografía en capa fina se logra una buena separación de la mezcla. Se usó como eluyente benceno. 2d se recrystaliza de etanol/agua, obteniéndose 360 mg. Pf = 153-4, IR (figura 5), RMN (figura 6 ; en EM, M^+ , m/z, 282. Análisis calculado para $C_{16}H_{14}O_3N_2$: C(68.07%); H(5%); O(17%); N(9.92%). Encontrado: C(68%), H(4.95%); O(16.92%); N(9.82%). Rendimiento = 19.2%. A 3d también se le recrystaliza de etanol/agua. Se obtienen 518 mg de 3d, de Pf = 133-5°, IR (figura 7), RMN (figura 8). En EM, M^+ , m/z 298 Análisis calculado para $C_{16}H_{14}O_4N_2$: C(64.62%); H(4.73%); O(21.46%); N(9.39%). Encontrado: C(64.58%), H(4.79%); O(21.34%); N(9.35%). Rendimiento = 26.24%.

Oxidación de la p-clorobenzaldoxima (1e)

Se partió de 2 gramos de 1e, de Pf = 106-7° y 6.1 gramos de óxido de plata (II). El medio de reacción fue tetrahydrofurano.

Al residuo de color amarillo que queda después de evaporar el disolvente se le efectúa un arrastre con vapor. En el líquido arrastrado, después de saturar con NaCl y de extraer con acetato de etilo, se logra identificar, mediante cromatografía en capa fina, la presencia de p-clorobenzaldehído.

El líquido que permanece en el matraz contiene un precipitado. Se filtra. El precipitado se recrystaliza 2 veces de acetona/agua. Se obtienen 311 mg de 2e, de Pf = 183-4, IR; RMN; en EM, M^+ , m/z 290. Rendimiento = 24.6%.

Las aguas madres son una mezcla que se separa parcialmente mediante cromatografía en capa fina, usando como eluyente cloroformo. Se obtiene 50 mg de una mezcla de p-clorobenzaldehído y ácido p-clorobenzoico, que se identificó mediante espectroscopía³⁸.

Oxidación de la 3,4-dimetoxibenzaldoxima (1f)

Se partió de 1 gramo de 1f, de Pf = 93-5, y 2.34 gramos de óxido de plata (II). El medio de reacción fue tetrahidrofurano.

Al residuo, de color amarillo, que queda después de haber evaporado el disolvente, se efectúa un arrastre con vapor. Del líquido arrastrado, después de haberlo saturado con NaCl y de extraer con acetato de etilo, no se pudo identificar ningún compuesto.

El líquido que permanece en el matraz después de efectuado el arrastre con vapor, contiene un precipitado. Se filtra. El precipitado se recristaliza de etanol, obteniéndose 158 gramos de 2f, de Pf = 176-8, IR (figura 9), RMN (figura 10); en EM, M⁺, m/z 342. Rendimiento = 16.26%.

Las aguas madres son una mezcla de compuestos. Por cromatografía en capa fina se detectó la presencia del 3,4-dimetoxibenzaldehído. Usando cromatografía en columna de sílice, usando como eluyente benceno, la mezcla se separa parcialmente. Se obtiene una fracción enriquecida con 3f, que se identificó mediante espectroscopía, pero que no se pudo obtener pura.

El filtrado (el líquido acuoso que contenía a 2f), se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo. El residuo es una mezcla que contiene principalmente a 3f, que se identificó mediante cromatografía en capa fina.

Oxidación de la piperonaloxima (1g)

Se partió de 7.57 gramos de 1g, de Pf = 112°C y 16.1 gramos de óxido de plata (II). El medio de la reacción fue benceno.

Al residuo de color amarillo-anaranjado que queda después de evaporar el disolvente en el rotavapor, se le separa parcialmente usando una columna de alumina (30-70 mallas, 300 g.). Se usó como eluyente cloroformo. Se obtienen 2 fracciones diferentes. De la fracción más polar (y que contiene principalmente a 2g) se obtiene, después de recrystalizar 3 veces de THF/hexano, 1.75 gramos de 2g, que es un sólido blanco, de Pf = 204-7°, IR; RMN; en EM, M⁺, m/z 310.

Análisis calculado para C₁₆H₁₀O₅N₂: C(61.94%); H(3.25%); O(25.78%); N(9.03%). Encontrado: C(61.68%); H(3.29%); O(26.01%); N(9.09%). Rendimiento = 24.6%.

Después de evaporar el disolvente de las aguas madres queda un líquido rojizo de alto punto de ebullición, y que es una mezcla de varios compuestos. Usando cromatografía en capa fina se detectó la presencia de piperonal.

A la segunda fracción (que es una mezcla), se le efectúa cromatografía en capa fina, logrando separar 100 mg. de 3g impura. 3g son agujas que subliman abajo de 92°C. Se intentó purificar a 3g por sublimación primero, y por cromatografía en capa fina después, pero no se pudo obtener una buena pureza.

IV. CONCLUSIONES

Se ha estudiado la oxidación de las benzaldoximas aromáticas en condiciones no descritas hasta la fecha, y se estableció la identidad de los productos por medio de sus características espectroscópicas y físicas.

De ésta forma, se abren nuevas posibilidades de síntesis de 1,2,4-oxadiazoles-3,5 simétricamente disustituidos, con amplio espectro de utilización y susceptible a ser mejorado. Asimismo, permite la obtención de 1,4,2,5-dioxadiazinas-3,6 simétricamente disustituidas, que son sustancias hasta ahora poco estudiadas y que exigen una mejor comprensión.

NOTA 1: El disolvente ideal como medio de esta reacción es tetrahidrofurano. Esto se debe a que los productos de reacción de algunas de las benzaldoximas tratadas son poco solubles en otros disolventes. La oxidación de 1b y de 1g se llevan a cabo sin ninguna complicación, en otros disolventes. El problema se presentó al usar como medio de reacción benceno en la oxidación de 1c. Se obtuvieron productos de reacción poco solubles en los disolventes comunes, inclusive el benceno mismo. Al repetir la reacción en tetrahidrofurano se obtuvieron mejores resultados, gracias a la mayor solubilidad en este disolvente de los productos de la reacción.

Por otro lado, el agregar disolvente para obtener una solución homogénea antes de agregar el oxidante, es para evitar reacciones violentas. Al agregar a 1a el óxido de plata (II) hay una reacción violenta.

La relación molar señalada de oxima: óxido de plata (II) se estableció de lo observado en la oxidación de 1b. En un principio se puso una relación 1:1 y, después de cierto tiempo, se nota que la reacción no avanza. Así, al agregar otro equivalente, la reacción empieza a efectuarse, pero es lenta e incompleta. Agregando otro equivalente, la reacción es completa aunque lenta. Así, a partir de éste se usó en todos los casos una relación de 3.5 moles de oxidante por 1 mol de sustrato. Un estudio de la cinética de la reacción establecería cual sería la relación ideal para obtener los mejores resultados. Sin embargo, la relación variaría dependiendo del sustrato, ya que se tienen diferentes tiempos de reacción, y el efecto del sustituyente en el anillo aromático tendría que ser tomado en cuenta para fines cinéticos.

En algunos casos el producto de la reacción queda entrampado en el residuo de la reacción. Para un buen lavado del residuo en esos casos, es conveniente el uso de un tubo Soxhlet.

V. BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS

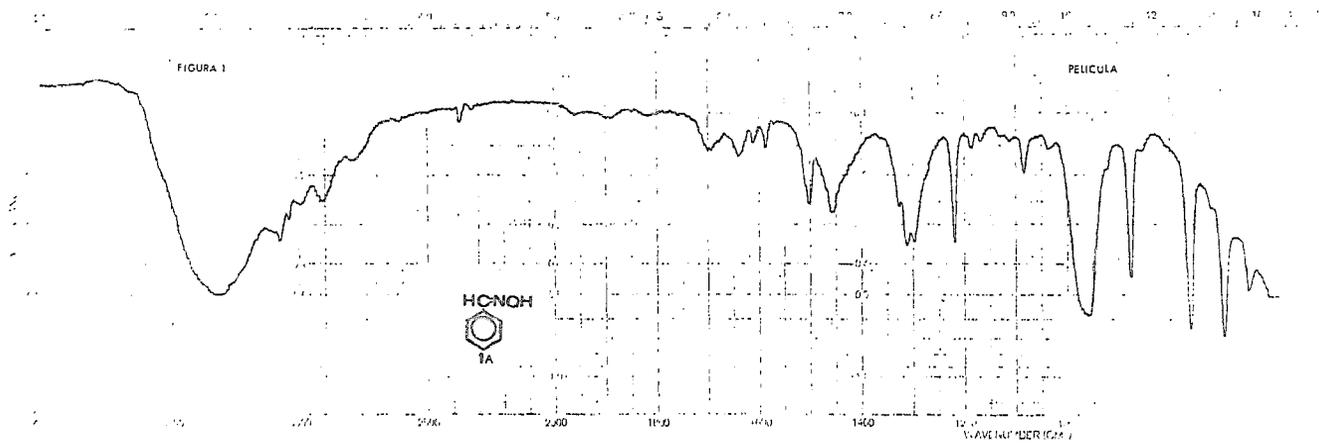
- 1.- T.G. Clarke *et al.*, Tetrahedron, 54, 5685 (1968).
- 2.- L. Syper, *Ibid.* 42, 4193 (1967).
- 3.- S.C. Thomason y D.G. Kubler, J. Chem. Ed., 456 (1968).
- 4.- B. Ortiz, P. Villanueva y F. Walls, J. Org. Chem., 37, 2748 (1972).
- 5.- C.D. Snyder y H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc., 94, 227 (1972).
- 6.- Bamberger y Scheutz, Chem. Ber., 34, 2023 (1901).
- 7.- Beckmann, Chem. Ber., 22, 1589 (1889).
- 8.- Ponzio, Gazz. Chim. Ital., 36, II, 339 (1906).
- 9.- Bougalt y Robin, Compt. Rend., 169, 341 (1917); Ciusa y Paris, Gazz. Chim. Ital. 53, 667 (1923).
- 10.- M. Fetizon *et al.*, Tetrahedron, 31, 165 (1975).
- 11.- Gunther, Ann., 252, 44 (1889); Dodge, Ann. 264, 178 (1891); Beckmann and Koster, Ann., 274, 1 (1893); Durio y Sburlati, Gazz. Chim. Ital., 62, 1035 (1932).
- 12.- H. Gnichtel, R. Walentowski y K.E. Schuster, Chem. Ber., 105, 1701 (1972).
- 13.- K. Pilgrim, J. Org. Chem., 35, 1165 (1970).
- 14.- E.E. Schweizer y C.M. Kopay, J. Org. Chem., 37, 1561 (1972).
- 15.- A. LaBlache-Combier y M.L. Villaume, Tetrahedron, 24, 6951 (1968); M. Ochial *et al.*, Tetrahedron, 23, 2641 (1967).
- 16.- J.B. Wright, J. Org. Chem., 29, 1620 (1964); F.J. Allan y G.G. Allan, Chem. Ind. (London), 1837 (1964).
- 17.- R.N. Hammer y J. Kleinberg, Inorg. Syn. 4, 12 (1955).
- 18.- Jencks, J. Am. Chem. Soc., 81, 475 (1959); Prog. Phys. Org. Chem., 2, 63-128 (1964).

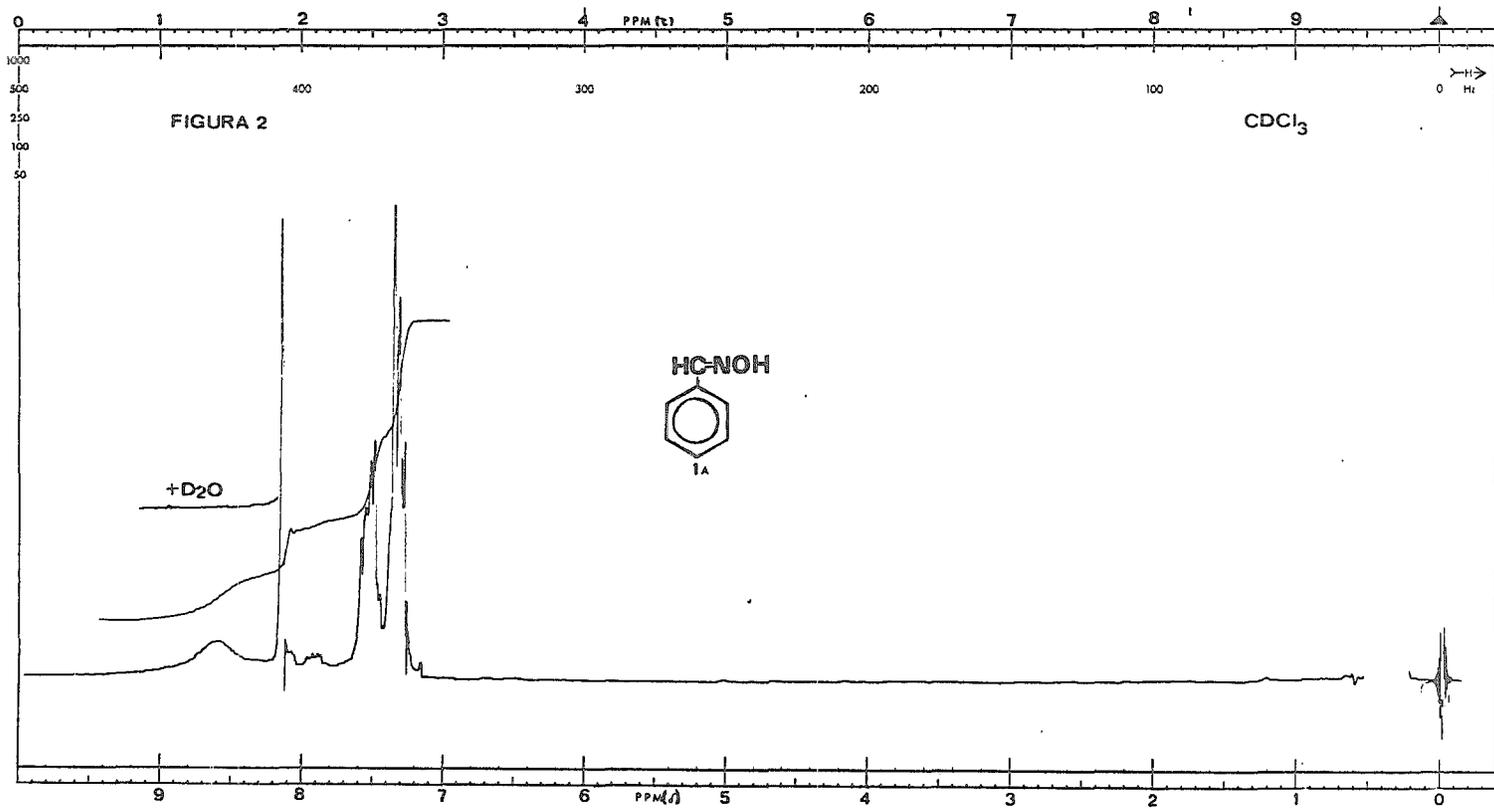
- 19.- W.H. Jones, F.W. Tristram y W.F. Benning, J. Amer. Chem. Soc., 81, 2151 (1959).
- 20.- K. Kahr y G.C. Berther, Chem. Ber. 93, 132 (1980).
- 21.- C. Moussebois, R. Lenaers, F. Eloy y J.F.M. Oth., Helv. Chim. Acta, 45, 446 (1964); *ibid*, 47, 839, 842 (1964).
- 22.- G. Satgno d'Alcontres, P. Grönlanger, Gazz. Chim. Ital., 80, 741 (1950); F. Eloy, Bull. Soc. Chim. Belges, 73, 973 (1964); M.S. Chang, J.U. Lowe Jr., J. Org. Chem., 32, 1577 (1967); S. Morrocchi, A. Ricca y L. Velo, Tetrahedron, 331 (1967).
- 23.- G. Ferrara *et al.*, Tetrahedron, 28, 2461 (1972).
- 24.- R.E. Cochoy, J. Appl. Polym. Sci., 20, 1035 (1976).
- 25.- G. Speroni y M. Bartoli, 'Sopra gli ossidi di benzonitrile', nota VIII, Stabilimento Tipográfico Marzocco, Firenze, 1952.
- 26.- S. Morrocchi, A. Ricca, A. Selva y A. Zanarotti, Gazz. Chim. Ital., 99, 165 (1969).
- 27.- F. De Sarlo, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 16, 1951 (1974).
- 28.- J. Thesing y H. Mayer, Chem. Ber., 89, 2159 (1956); 90, 46 (1957).
- 29.- E.D. Bergmann, Chem. Rev., 53, 326 (1953).
- 30.- L.J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecular, pp. 104, John Wiley & Sons, 1954.
- 31.- The Sadtler Standar Spectra: RMN 24233 y 14953.
- 32.- P.C. Vijfhuizen, W. Heerna y G. Dijkstra, Org. Mass. Spectrom., 10, 919 (1975); P.C. Vijfhuizen y G. Dijkstra, *ibid*, 12, 241 (1977); P.C. Vijfhuizen y J.K. Terlouw, *ibid*, 12, 245 (1977).
- 33.- L.F. Zerilli, B. Cavalleri y G.G. Gallo, Org. Mass. Spectrom., 9, 558 (1974).
- 34.- Z. Rappoport, "The Chemistry of the Cyano Group", pp. 92-6, Interscience Publishers, New York, 1970.
- 35.- J.P. Freeman, Chem. Rev., 73, 283 (1973).

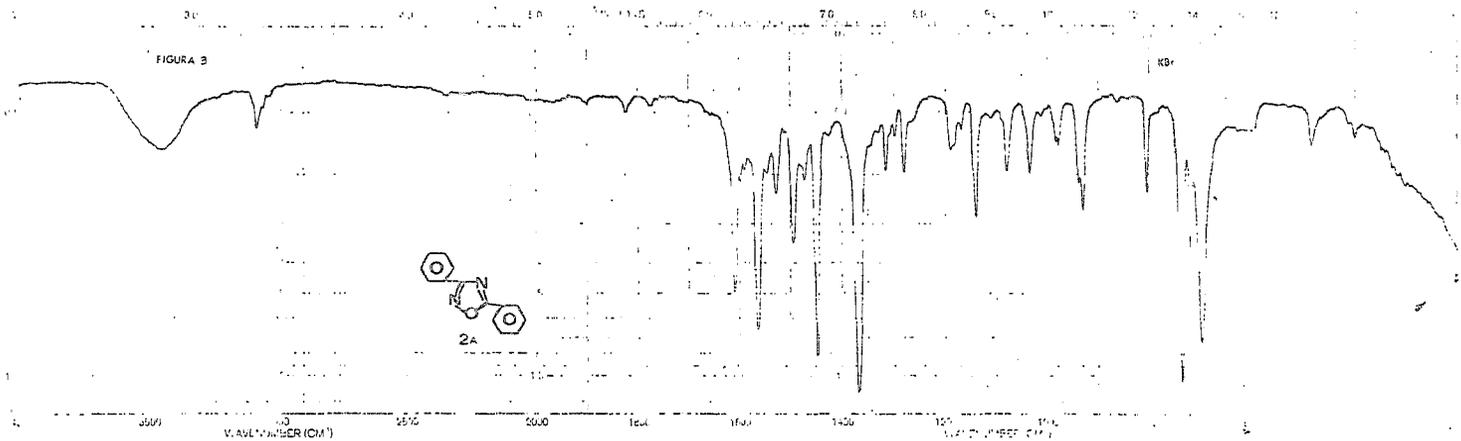
- 36.- E. Buehler, J. Org. Chem., 32, 261 (1967).
- 37.- R.L. Shriner, R.C. Fuson y D.Y. Curtin, Systematic Identification of Organic Compounds, pp. 289-90, 5th. edition, John Wiley & Sons, 1966.
- 38.- S. Gabriel, Berichte, 16, 2000 (1883).
- 39.- Idem, 15, 3057 (1882).
- 40.- The Sadtler Standar Spectra: IR, Grating 45 y 8075.

OBRAS DE CONSULTA

- N.L.Allinger et al, Organic Chemistry, 2nd. edición, Worth Publishers, 1976.
- F.A.Cotton y G.Wilkinson, Química Inorgánica Avanzada, John Wiley & Sons, 1969.
- J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd. edition, Mc. Graw Hill, 1977.
- R.T. Morrison and R.N. Boyd, Organic Chemistry, 3rd. edition, Allyn and Bacon, 1974.
- M.H. Palmer, The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds, Edward Arnold (Publishers), 1967.
- R.S. Elderfield, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons, 1961.







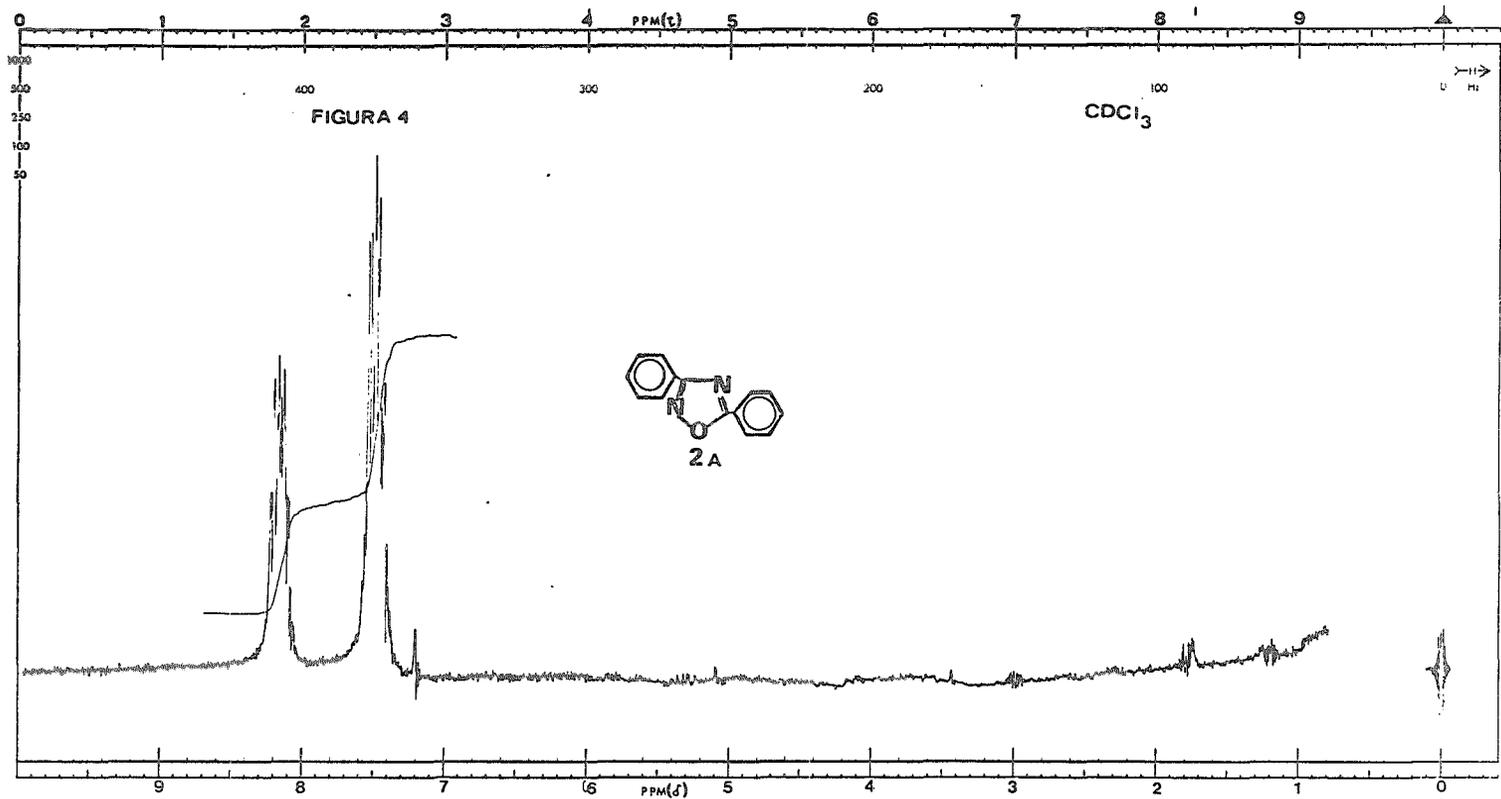


FIGURA 5

KBr

