



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DEL PRODUCTO DE
OXIDACIÓN DE DIVERSAS
IMINAS**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O
P R E S E N T A:
ALEJANDRO ENRÍQUEZ CABRERA



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO
VOCAL: CONSUELO GARCÍA MANRIQUE
SECRETARIO: JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
1^{ER} SUPLENTE: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA
2° SUPLENTE: DANIEL MÉNDEZ ITURBIDE

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
Asesor

M. en C. MARGARITA ROMERO ÁVILA
Supervisor Técnico

ALEJANDRO ENRÍQUEZ CABRERA
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado gracias al apoyo de:

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

El Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica.

El Subprograma 127: Formación Básica en Investigación de la Facultad de Química, UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: porque sé que no juegas a los dados.

Para las personas creyentes, Dios está al principio. Para los científicos está el final de todas sus reflexiones.

A mis Padres: por su constante apoyo y esfuerzo, por esas canas verdes, porque a ellos les debo lo que soy y lo que seré, porque sin ellos no soy nada. El sueño del héroe, es ser grande en todas partes y pequeño al lado de su padre.

A mi abuelita Gloria: por el cariño que siempre me has dado, porque sin importarlo siempre me diste todo lo que quise y lo que no, porque siempre serás mi segunda madre.

A mi abuelito Carlos: por todo lo que me enseñaste y lo que sigo aprendiendo de ti, por ese ejemplo a seguir que siempre veré en ti, porque eres mi segundo padre y que donde sea que estés sé que sigues cuidando de nosotros.

A mis abuelos: Jorge y Olga, por el apoyo y cariño que siempre me han dado.

A Iza: por todo tu apoyo, porque conocerte fue lo más valioso de la Carrera. Que en un beso, sabrás todo lo que he callado.

Al Dr. Norberto, por las oportunidades y esfuerzo con que tanto me ha apoyado.

A Mago, por la paciencia y el esfuerzo que haces cada día.

A Gamacopias: por esos momentos de esparcimiento que tanto necesitaba, ya que más que un trabajo fue como una segunda casa.

A Lalo, Aaron, Aida y Lulú: que siempre están en las buenas y en las malas, porque su amistad vale mucho.

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
HIPÓTESIS	2

CAPÍTULO I OXAZIRIDINAS	3
I.1 GENERALIDADES	4
I.2 APLICACIONES	4
I.3 REACCIONES TÍPICAS	8
I.4 ISOMERIZACIÓN TÉRMICA Y FOTOQUÍMICA	11
I.5 SÍNTESIS	12

CAPÍTULO II NITRONAS	14
II.1 GENERALIDADES	15
II.2 PROPIEDADES	16
II.3. SÍNTESIS	17
II.4 REACCIONES TÍPICAS	19

CAPÍTULO III PARTE EXPERIMENTAL	21
--	----

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	25
--	----

CAPÍTULO V CONCLUSIONES	40
--------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA	42
---------------------	----

INTRODUCCIÓN

Desde principio del siglo XX se ha estudiado el producto de oxidación de las iminas, como resultado de lo anterior se sabe que el producto obtenido es la nitrona correspondiente.^{1,26} Análisis posteriores llevaron a la conclusión que como producto de la oxidación de iminas, también se obtenía un isómero constitucional de la nitrona cuyas propiedades químicas son muy diferentes a las nitronas descritas; que actualmente se conocen como oxaziridinas.

En publicaciones posteriores se estudió la posibilidad de que la nitrona fuese el intermediario de la oxidación entre las iminas y las oxaziridinas,² sin embargo, varios estudios teóricos han llegado a la conclusión de que la reacción principal es la formación de oxaziridinas, a partir de las cuales se pueden obtener las nitronas mediante un ligero calentamiento.³

Desde que Emmons, en 1957⁴, publicara su trabajo sobre oxaziridinas, se suscitó un interés general en este tipo de compuestos debido a su versatilidad para la transferencia de oxígeno y de nitrógeno, desde entonces y hasta la actualidad su uso como agentes de oxidación ha ido en aumento. Uno de los problemas con este tipo de compuestos es que comparados con otro tipo de agentes oxidantes, las oxaziridinas en la gran mayoría de los casos reacciona a una velocidad mucho menor a la deseada y con una baja selectividad.

Es por esto que se buscó la manera de lograr una alta selectividad y una velocidad de oxidación satisfactoria, este objetivo fue logrado por Davis en 1992⁸ con el uso de sulfoniloxaziridinas.

Con la síntesis de las sales de oxaziridinas por L. Bohé y X. Lusinchi¹¹ se logró la activación del anillo de la oxaziridina, incrementando su poder oxidante. Se ha logrado también la oxidación de grandes cantidades de sustrato mediante el uso de oxaziridinas en un ciclo catalítico de formación-oxidación-regeneración.

Por lo anterior y por su versatilidad como intermediario de un sinnúmero de compuestos, así como por la facilidad relativa de su síntesis, este grupo de compuestos es muy estudiado con vista a futuras aplicaciones.

OBJETIVOS

Obtener una serie de oxaziridinas y nitronas nuevas como producto de la oxidación de diversas iminas.

Analizar los factores determinantes que llevan a la obtención de cualquiera de estos dos productos.

Como resultado de lo anterior se caracterizaran los compuestos obtenidos en este estudio por métodos como resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectroscopia infrarroja (IR) y espectroscopia de masas (EM).

HIPÓTESIS

Las iminas, al oxidarse puede conducir a las oxaziridinas o nitronas que podrían usarse como agentes de transferencia de oxígeno.

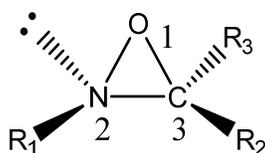
CAPÍTULO I

OXAZIRIDINAS

I.1 GENERALIDADES

Las oxaziridinas son compuestos heterocíclicos formados por carbono, nitrógeno y oxígeno en un anillo de tres miembros, la numeración en el anillo es como se muestra en el Esquema 1; descritos por primera vez en 1957 por Emmons⁴; este tipo de compuestos presenta una reactividad inusual debido a la tensión del anillo y a la relativa debilidad del enlace N-O, como consecuencia de esto, se puede explicar la baja basicidad del nitrógeno en comparación con las aminas.

Es en la década de los setentas, cuando se da un gran interés por este tipo de compuestos, debido a la barrera de inversión que presentan (25-32 Kcal/mol) las n-alkil oxaziridinas.⁵

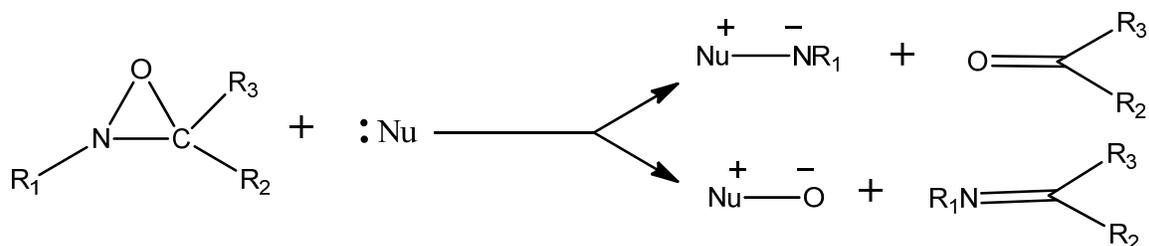


Esquema 1

Estos compuestos han tomado gran importancia debido a su uso como reactivos e intermediarios en la obtención de moléculas más complejas así como biológicamente activas.

I.2 APLICACIONES

La apertura del anillo de la oxaziridina es la clave para aquellas reacciones sintéticamente importantes, como se mencionó anteriormente una de las propiedades de las oxaziridinas es su habilidad para reaccionar, ya sea como agentes de aminación o de oxidación con una gran variedad de nucleófilos (Esquema 2).



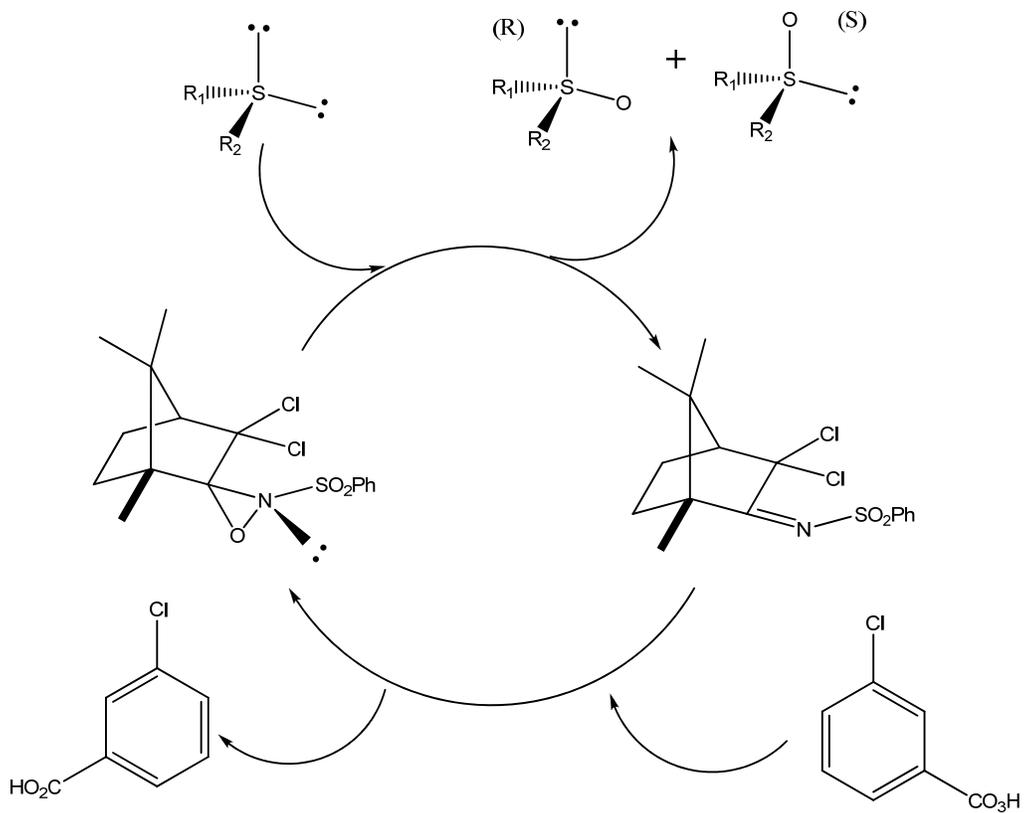
Esquema 2

En 1981 Hata y Watanabe⁶ realizaron un estudio sobre el efecto que tendrían los sustituyentes del anillo de la oxaziridina en la selectividad respecto al ataque nucleofílico hacia al anillo de la oxaziridina, encontrando que la reacción ocurre de manera preferente sobre el nitrógeno (lo cual indica que este sería el curso normal de la reacción), el ataque nucleofílico es orientado hacia el oxígeno al aumentar el tamaño de los sustituyentes sobre el anillo; también encontraron que el curso de la reacción avanza con mayor rapidez al utilizar el isómero *cis* en lugar del isómero *trans* de la oxaziridina.

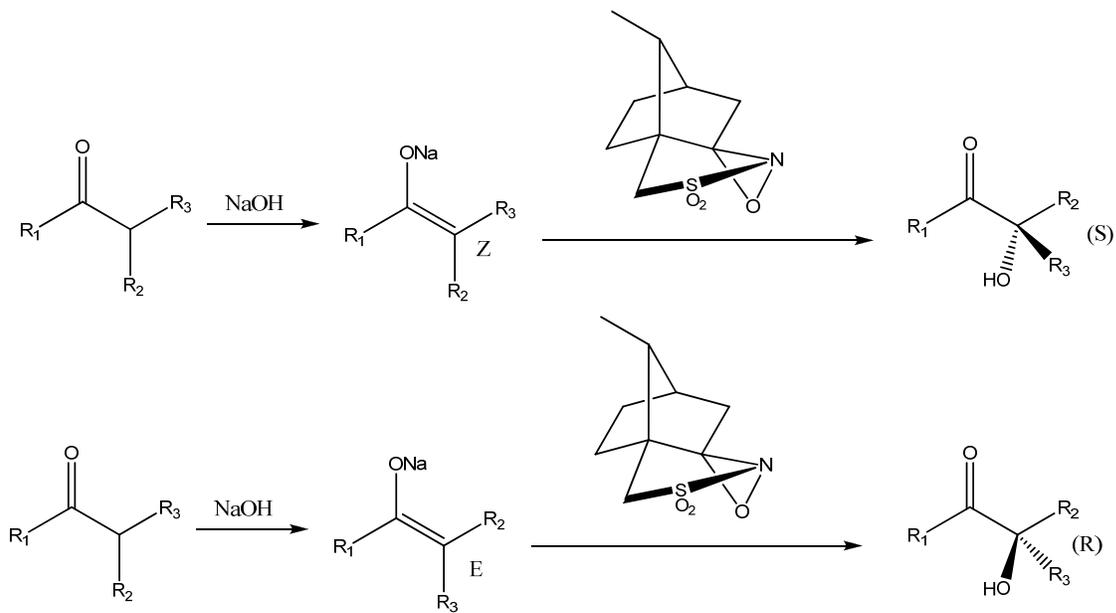
También se ha encontrado que un grupo electroattractor sobre el anillo de la oxaziridina favorece la oxidación electrofílica en lugar de la aminación correspondiente⁷, y de este modo se dice que la oxaziridina se ha activado; tal es el caso del trabajo de Davis con el uso de sulfoniloxaziridinas, logrando una enantioselectividad de 5 a 8 veces mayor que con el uso de perácidos quirales en la oxidación asimétrica de sulfuros a sulfóxidos⁸ (Esquema 3) y de enolatos quirales⁹ (Esquema 4).

A la fecha, las sulfoniloxaziridinas son las únicas oxaziridinas que actúan exclusivamente como agentes oxidantes, a velocidades comparables con los perácidos, así como agentes oxidantes altamente selectivos.

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

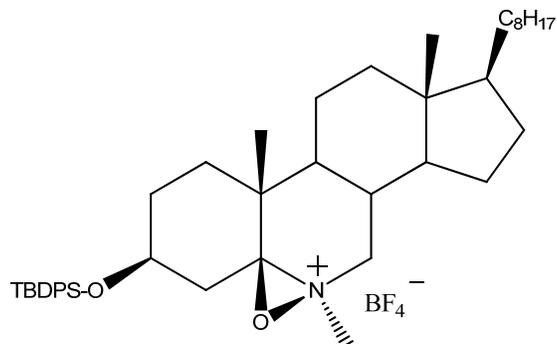


Esquema 3



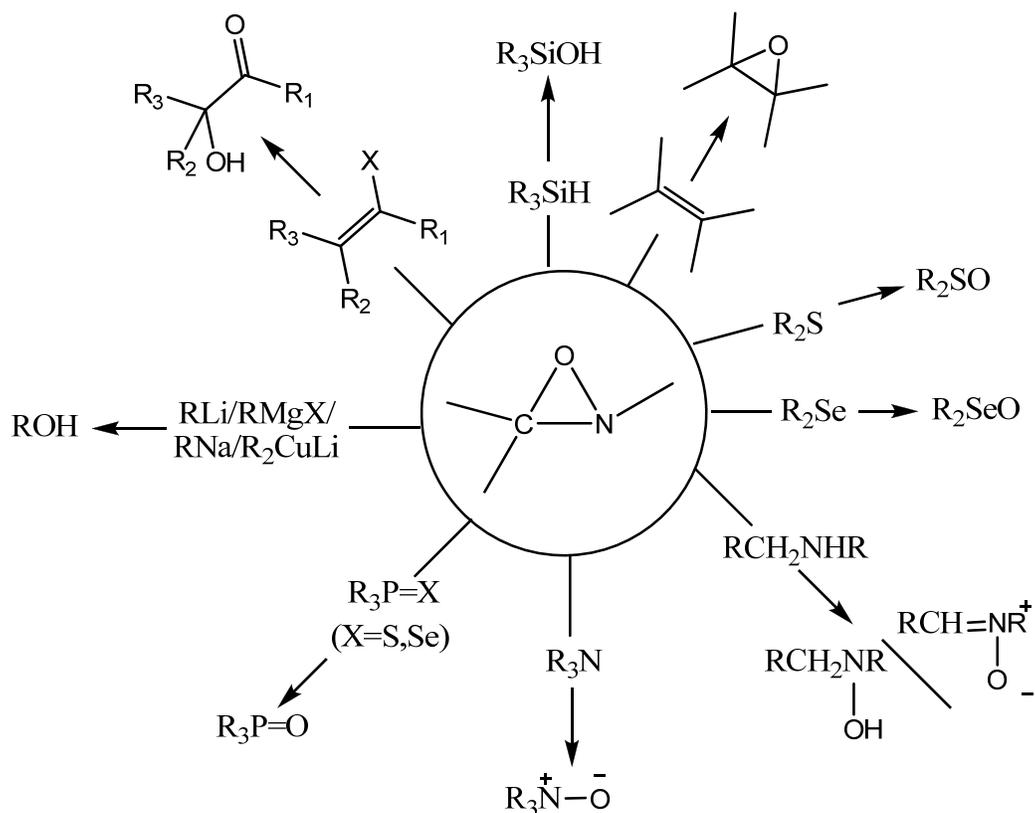
Esquema 4

Un método también eficaz para activar el anillo de la oxaziridina es mediante la obtención de las correspondientes sales de oxaziridinas como en el trabajo de L. Bohé¹⁰ (Esquema 5) y X. Lusinchi¹¹.



Esquema 5

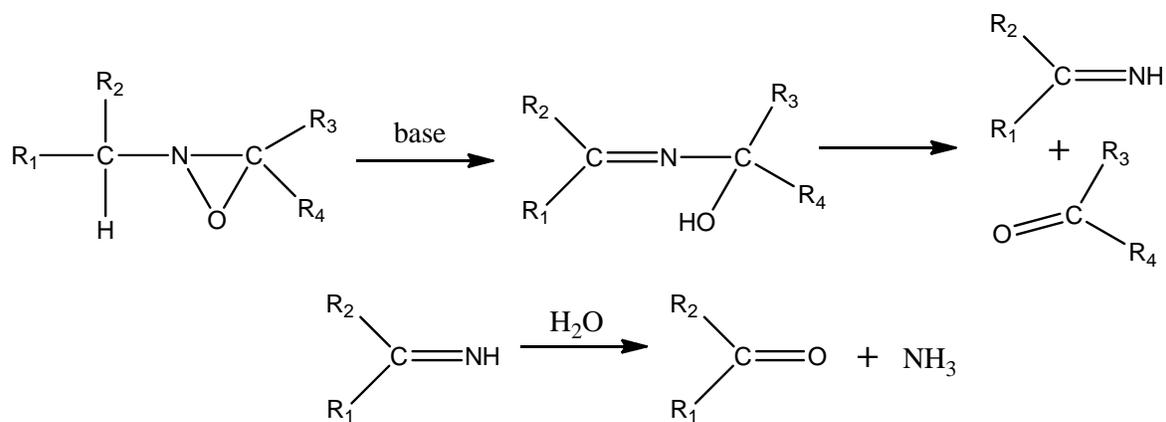
Como se puede observar en el Esquema 6 las oxaziridinas son capaces de oxidar una gran cantidad de sustratos.¹²



Esquema 6

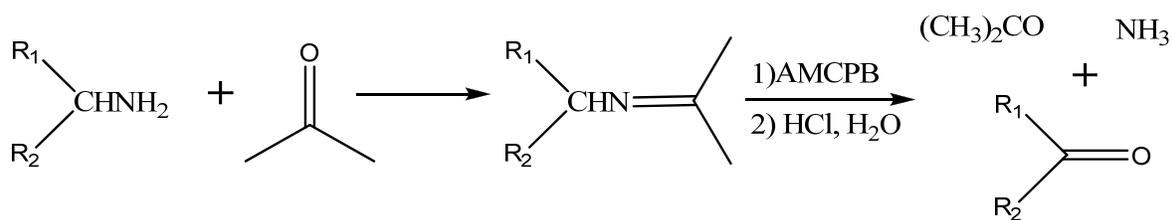
I.3 REACCIONES TÍPICAS

Las oxaziridinas son generalmente inertes ante la presencia de una base, sin embargo, aquellas que presentan un hidrógeno α al átomo de nitrógeno, isomerizan a carbinolimas (en presencia de una base) para formar cetonas o aldehídos así como amoníaco (Esquema 7).¹³



Esquema 7

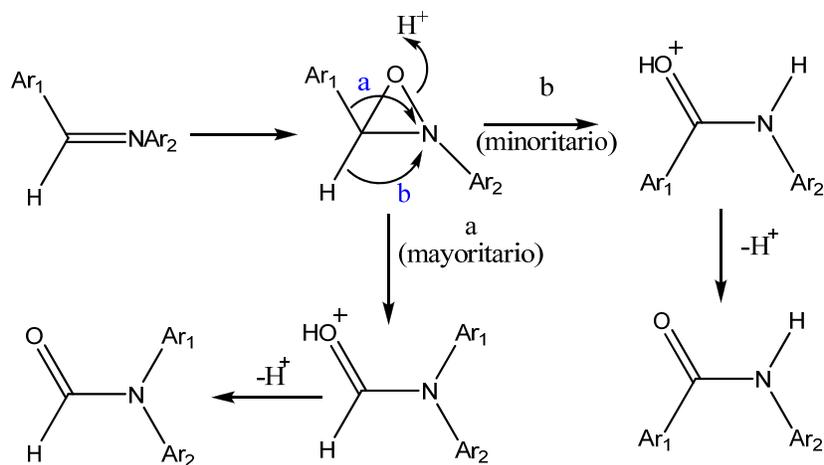
Como alternativa también se pueden obtener compuestos derivados de carbonilos, cuando se preparan oxaziridinas derivadas de la acetona; Black y Blackman¹⁴ utilizaron este método para convertir aminas primarias y secundarias en aldehídos y cetonas (Esquema 8)



Esquema 8

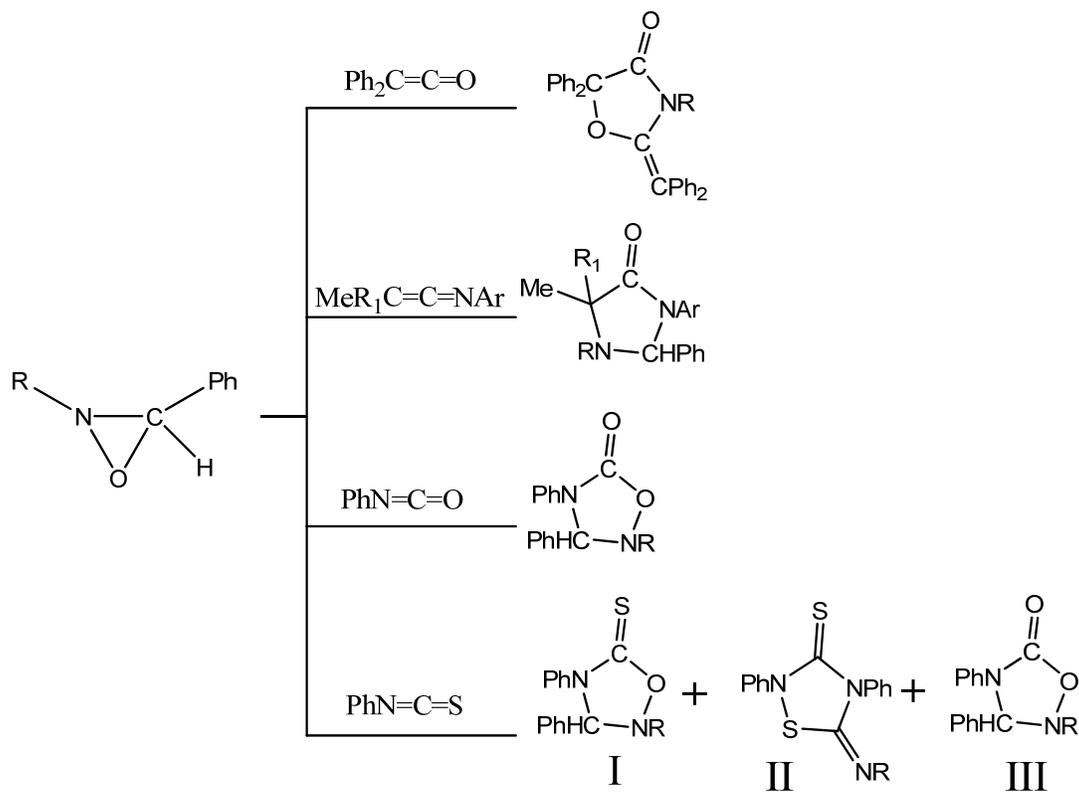
En algunos casos también se ha logrado obtener la amida correspondiente¹⁵, explicado por el rearreglo en el Esquema 9.

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS



Esquema 9

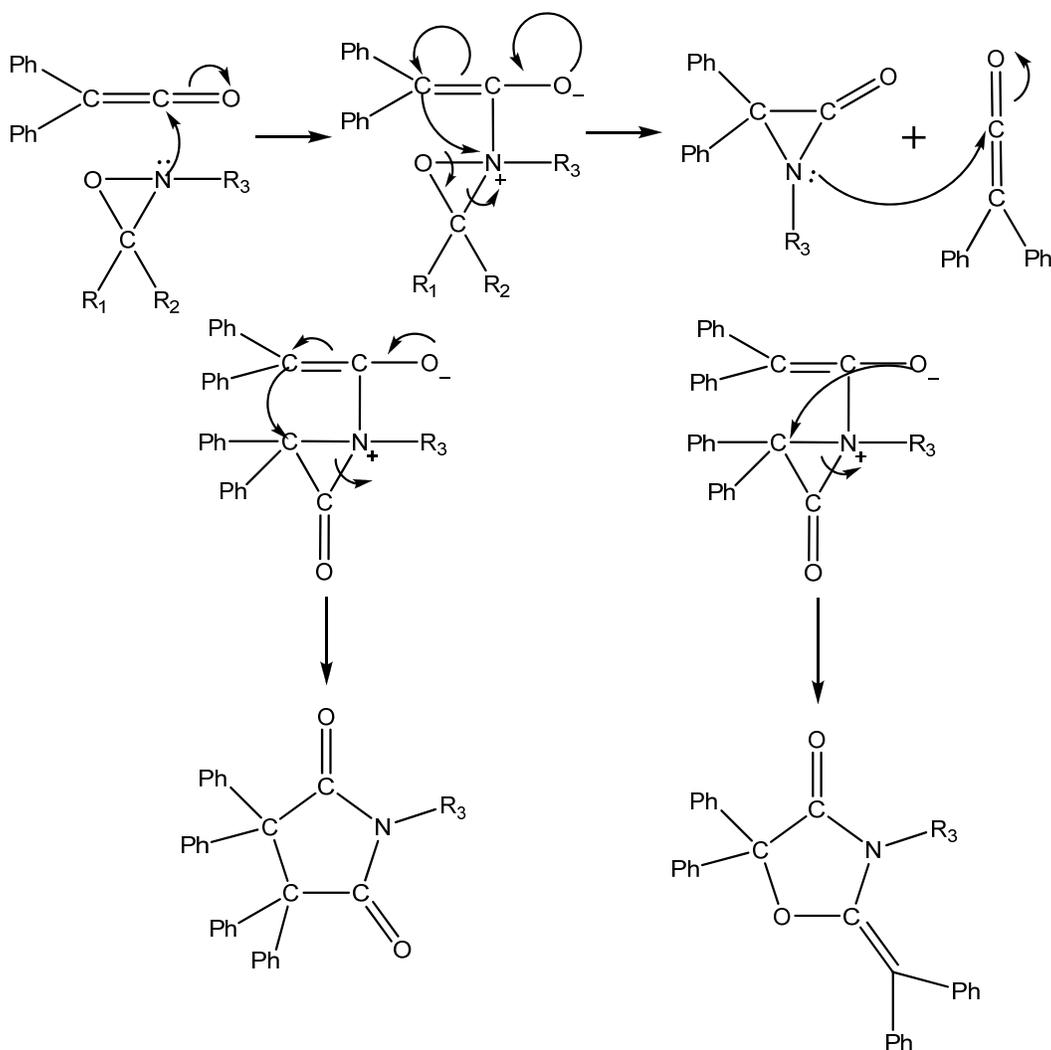
Las oxaziridinas también presentan reacciones de adición y cicloadición cuando se calientan en presencia de heterocumulenos, obteniéndose varios tipos de compuestos heterocíclicos (Esquema 10).^{16,17,18}



Esquema 10

Frente a dos moléculas de difenilcetena reacciona para formar oxazolidinonas, en el caso de los isocianatos éstos reaccionan uno a uno frente a la oxaziridina para formar oxadiazolidinonas, con fenilisotiocianato reacciona formando oxadiazolidintionas (I) como producto mayoritario sin embargo también se obtienen tiadiazolidintionas (II) así como oxadiazolidinonas (III).^{16,17,18}

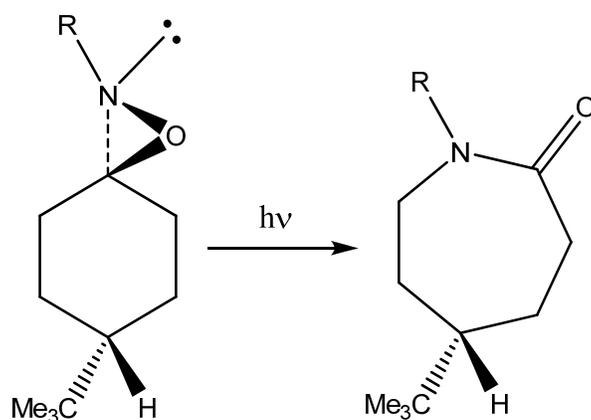
Uno de los mecanismos propuestos para este tipo de cicloadiciones se encuentra descrito en el Esquema 11



Esquema 11

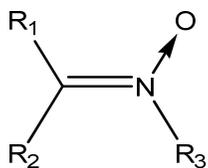
I.4 ISOMERIZACIÓN TÉRMICA Y FOTOQUÍMICA

El rearrreglo de oxaziridinas a las amidas correspondientes se puede obtener mediante reacciones fotoquímicas, en las cuales se lleva a cabo simultáneamente el rompimiento del enlace N-O y la migración de uno de los sustituyentes del átomo de carbono hacia el átomo de nitrógeno; siendo Oliveros¹⁹ quien demostró que el grupo que migra es aquel que se encuentra en posición anti al par de electrones libres del átomo de nitrógeno (Esquema 12)



Esquema 12

Una de las reacciones más importantes es la formación de nitronas (Esquema 13) mediante una isomerización térmica.



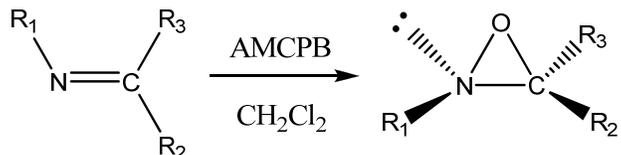
NITRONA

Esquema 13

I.5 SÍNTESIS

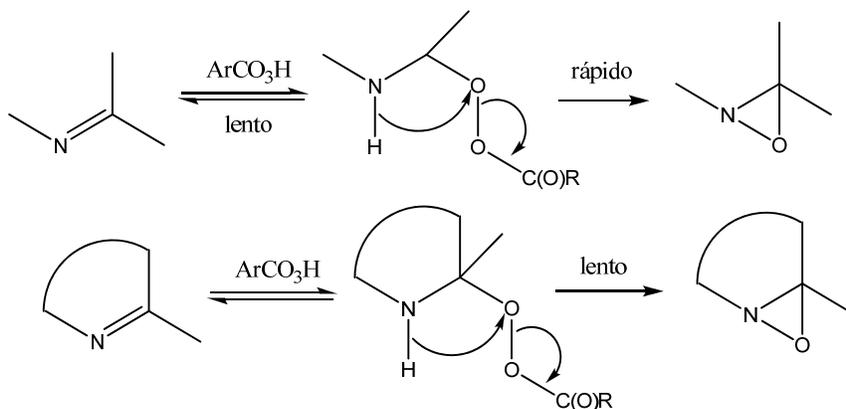
I.5.1 A partir de iminas

De manera general, la síntesis de oxaziridinas requiere de un agente oxidante (Esquema 14), algunos de ellos son el ácido metacloroperbenzoico,²⁰ oxone (Monopersulfato de sodio, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$),²¹ tetrabutil amonio oxone (TBAO, $[\text{N}(\text{Bu})_4^+]_5 \cdot 2\text{HSO}_5^- \cdot \text{HSO}_4^- \cdot \text{SO}_4^{2-}$)²² entre otros, el cual se hace reaccionar con la imina correspondiente y de este modo, se puede obtener la oxaziridina.



Esquema 14

Ogata y Sawaki^{23,24} publicaron que el mecanismo de oxidación de iminas con ácido perbenzoico es del tipo Baeyer-Villiger, en el cual el paso determinante, para iminas cíclicas es la ciclización intramolecular ($\text{S}_{\text{N}}\text{i}$), y para iminas acíclicas es la formación reversible del peréster (Esquema 15).

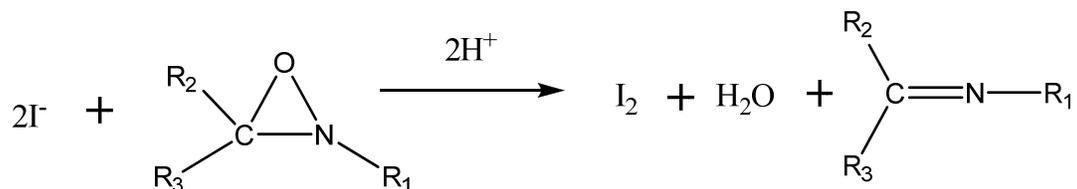


Esquema 15

1.5.2 A partir de nitronas

Por muchos años se sabía que las nitronas eran sensibles a la luz, dando lugar a varios compuestos de descomposición, sin embargo en muchos de los casos uno de los principales productos de esta reacción es la oxaziridina correspondiente.

Splitter y Calvin²⁵ desarrollaron un método (Esquema 16) para determinar la cantidad de oxaziridina presente al final de la irradiación y por lo tanto el grado de fotoisomerización. Dado que el átomo de oxígeno en las oxaziridinas es muy reactivo en medio ácido, el ion yoduro es oxidado a yodo, y este puede ser determinado por titulación.

**Esquema 16**

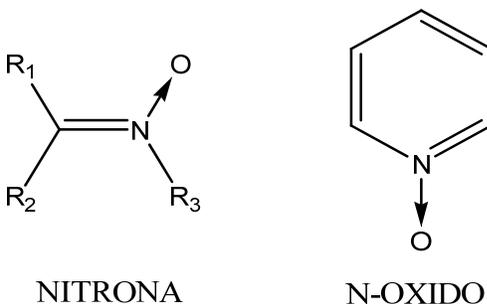
CAPÍTULO II NITRONAS

II.1 GENERALIDADES

El nombre de nitrona proviene de la contracción de “nitrógeno cetona”, ya que éstas se comportaban como cetonas en ciertos casos, acuñado por Pfeiffer en 1916. Cabe mencionar que para 1938 se pensaba que la estructura de la nitrona se podía escribir como un anillo de tres miembros,²⁶ sin embargo, estudios posteriores concluyeron la imposibilidad de un anillo de 3 miembros como probable estructura de la nitrona.

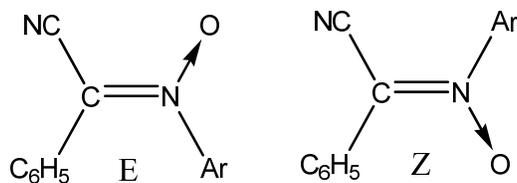
El término aldonitrona se ha utilizado para describir nitronas que contienen un protón en el carbón α mientras que en las cetonitronas el carbón está completamente sustituido.

El término N-óxido es también utilizado para referirse a las nitronas, siendo que éste es específico para cuando se encuentra dentro de un grupo aromático, por ejemplo la nitrona de una piridina. (Esquema 17)



Esquema 17

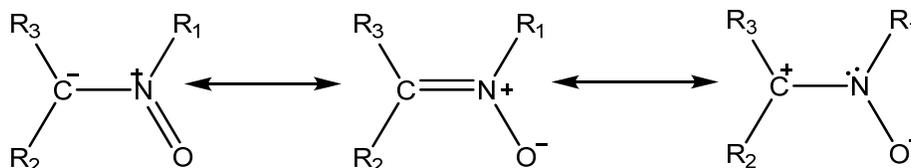
La nomenclatura recomendada por la IUPAC (Esquema 18) es N-(α -ciano- α -fenil)arilnitrona.



Esquema 18

Estudios en la región ultravioleta demuestran que las aldonitronas existen en su forma estable trans, lo que ha sido confirmado por estudios de resonancia magnética nuclear e infrarrojo.²⁷

Éstas pueden ser escritas como cualquiera de las tres estructuras resonantes mostradas en el Esquema 19, las cuales presentan un carácter dipolar por lo que las reacciones típicas dependerán de este carácter dipolar.



Esquema 19

La polarización de este grupo está regulado por el efecto inductivo o mesomérico de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 . Es por esto que sustituyentes electroattractores sobre el carbono α disminuyen la densidad electrónica sobre el átomo de carbono y sus propiedades electrofílicas se ven aumentadas.

II.2 PROPIEDADES

Las nitronas pueden ser líquidas o sólidas y debido a su carácter polar pueden ser algo solubles en agua.

Se han descrito una gran cantidad de nitronas caracterizadas mediante su espectro ultravioleta, en el cual presentan una fuerte absorción entre los 238 nm y los 251 nm.

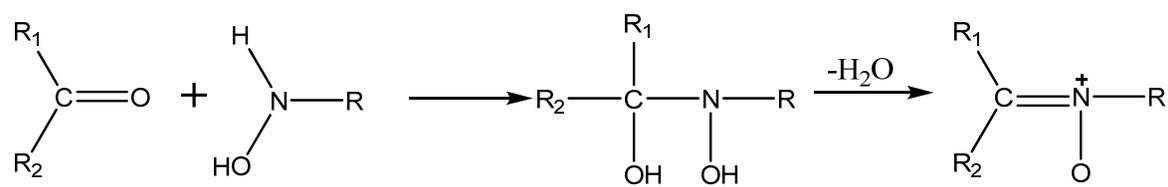
En el caso de α -N-difenilnitronas se encontraron distintas regiones de absorción alrededor de los 230 nm, éstas fueron asignadas a las transiciones electrónicas en el núcleo individual del benceno; cerca de los 280 nm a las transiciones electrónicas del grupo de la nitrona en conjugación con uno de los grupos fenilos y en 320 nm al sistema entero en conjugación con los dos grupos fenilos.²⁸⁻²⁹

En el espectro de infrarrojo se observa una banda intensa alrededor de 1600 cm^{-1} debido al estiramiento $\text{C}=\text{N}$ y también otra banda intensa alrededor de $1150\text{-}1270\text{ cm}^{-1}$ debido al estiramiento $\text{N}\rightarrow\text{O}$.

II.3. SÍNTESIS

II.3.1 A partir de hidroxilaminas monosustituidas.

El método más popular de síntesis es mediante la condensación de aldehídos o cetonas con hidroxilaminas monosustituidas (Esquema 20).

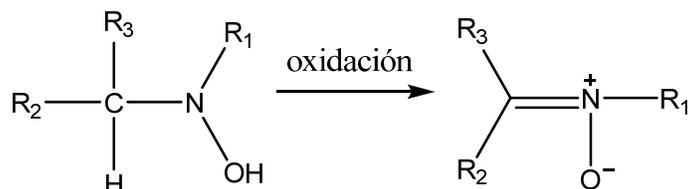


Esquema 20

Sin embargo, este método falla comúnmente cuando se usa en la preparación de nitronas cíclicas no conjugadas y cetonitronas que contienen grupos alquilo voluminosos.

II.3.2 Oxidación de aminas secundarias o hidroxilaminas disustituidas.

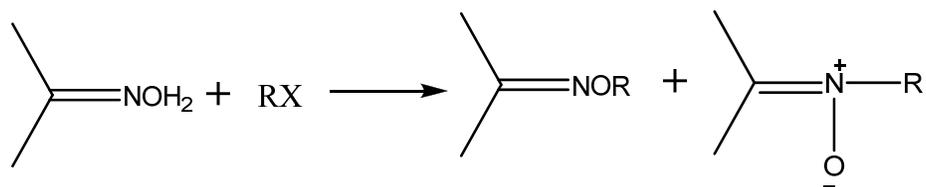
La oxidación de aminas secundarias a las correspondientes nitronas ha sido estudiada en los últimos años, siendo un método útil para la preparación de nitronas; también se pueden obtener las nitronas a partir de hidroxilaminas disustituidas (Esquema 21) donde al menos uno de los carbonos unidos al nitrógeno contiene un átomo de hidrógeno³⁰. El uso de metales³¹ y agentes oxidantes fueron también desarrollados.^{32,33,34}



Esquema 21

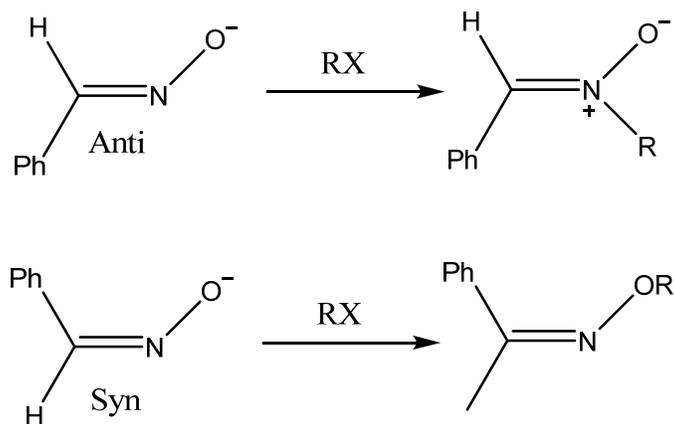
11.3.3 A partir de oximas

La alquilación de oximas ha sido descrita desde 1938.²⁶ Debido a que la alquilación puede ocurrir sobre el oxígeno o el nitrógeno, este método presenta una desventaja, ya que el producto de la reacción es una mezcla de éteres de oximas y nitronas (Esquema 22).



Esquema 22

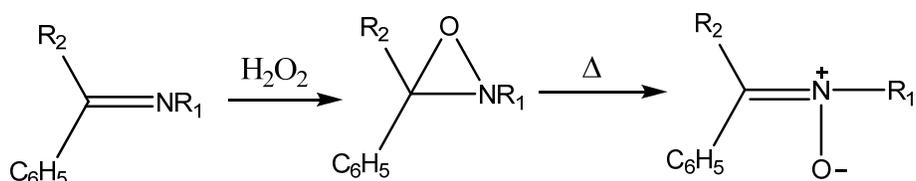
La geometría de la oxima afecta la selectividad durante la alquilación en la formación de la nitrona.³⁵ Los aniones de las anti-ariloximas producen nitronas, sin embargo las *syn*-ariloximas favorecen la formación de éteres de oximas (Esquema 23)



Esquema 23

11.3.4 A partir de oxaziridinas

De manera general la preparación de oxaziridinas está basada en la isomerización fotoquímica de nitronas o mediante la oxidación de iminas. Es a partir de la formación de oxaziridinas que mediante un calentamiento suave se rearreglan (Esquema 24) obteniendo las nitronas correspondientes.²⁵



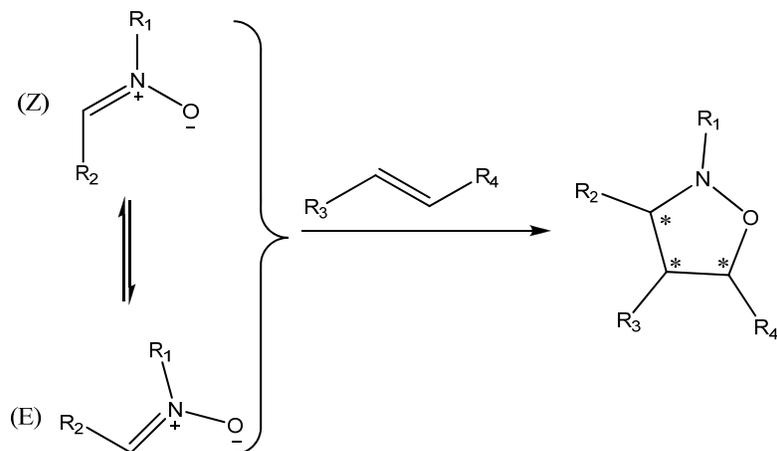
Esquema 24

11.4 REACCIONES TÍPICAS

11.4.1 Cicloadiciones 1,3-dipolar

Este tipo de reacciones ofrecen una ruta sintética muy versátil, para la obtención de anillos heterocíclicos de 5 miembros en química orgánica.³⁶ Las nitronas son bien conocidas por su comportamiento como 1,3-dipolos en cicloadiciones térmicas.³⁷

La reacción más común es la formación de isoxazolidinas usando alquenos, el cual contiene hasta 3 nuevos centros quirales; el estado de transición sumamente ordenado, permite predecir la selectividad regioquímica y estereoquímica (Esquema 25).

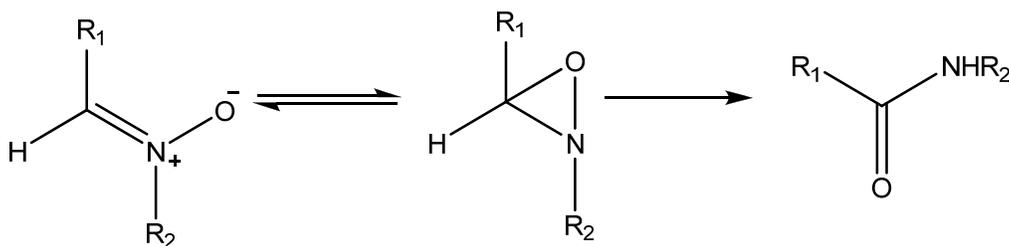


Esquema 25

El estado de transición de la cicloadición dipolar-1,3 concertada se encuentra controlada por los Orbitales Moleculares Frontera (FMO por sus siglas en inglés) de los sustratos.

II.4.2 Fotólisis

Se ha encontrado que al irradiar nitronas, éstas dan lugar a oxaziridinas isoméricas así como amidas. (Esquema 26)²⁵



Esquema 26

CAPÍTULO
III
PARTE
EXPERIMENTAL

III.1 SÍNTESIS DE N-(2-HIDROXIETIL)-SALICILIDENEIMINA (1)

Se adicionó 1.0 g de salicilaldehído a un matraz bola con 40 ml de metanol y 0.5 g de etanolamina. La mezcla de reacción se colocó a reflujo con una trampa Dean-Stark por aproximadamente 30 minutos, se evaporó a sequedad al vacío obteniéndose un aceite denso de color amarillo con un peso de 1.28 g (95%), los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descrito en a literatura³⁸

III.2 SÍNTESIS DE N-(3-HIDROXIPROPIL)-SALICILIDENEIMINA (2)

Se adicionó 1.0 g de salicilaldehído a un matraz bola con 40 ml de metanol y 0.6 g de propanolamina. La mezcla de reacción se colocó a reflujo con una trampa Dean-Stark por aproximadamente 30 minutos, se evaporó a sequedad al vacío obteniéndose un aceite amarillo con un peso de 1.30 g (88%). los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descrito, en a literatura³⁸

III.3 SÍNTESIS DE 2-(2-HIDROXIETIL)-3-(2-HIDROXIFENIL) OXAZIRIDINA (3)

En un matraz bola se disolvieron 100 mg de **1** en 30ml de metanol y se colocó en agitación, posteriormente se adicionaron 610 mg de bicarbonato de sodio y 80 mg de AMCPB (99.5%), se dejó en agitación por 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró al vacío.

III.4 SÍNTESIS DE 2-(3-HIDROXIPROPIL)-3-(2-HIDROXIFENIL) OXAZIRIDINA (4)

En un matraz bola se disolvieron 100 mg de **2** en 30 ml de metanol y se colocó en agitación, posteriormente se adicionaron 562 mg de bicarbonato de sodio y 80 mg de AMCPB (ácido metacloroperbenzoico) (99.5%), se dejó en agitación por 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró al vacío.

III.5 SÍNTESIS DE N-(α -2-HIDROXIFENIL) 2-HIDROXIETILNITRONA (5)

En un matraz bola se disolvieron 500 mg de **1** en 5.7 ml de cloruro de metileno y se colocó en agitación en baño de hielo, posteriormente se adicionó lentamente en un lapso de 10 minutos 1.1 g de AMCPB (77%) y se dejó en agitación por 40 minutos hasta la formación de un precipitado amarillo.

La mezcla de reacción se filtró al vacío y se lavó con cloruro de metileno frío, la fase orgánica se colectó y se adicionó 50 ml de disolvente en un matraz de separación para posteriormente lavar 3 veces con una solución acuosa al 30% de bicarbonato de sodio, volviendo a colectar la fase orgánica y evaporando a presión reducida.

Sólido cristalino color amarillo 0.319 g (58%). Se lograron obtener cristales adecuados para difracción de rayos X al utilizar el sistema hexano-cloruro de metileno.

IR (KBr) [cm^{-1}]: 3297 (OH), 3065 (C-H_{arom}), 2925, 2877 (C-H_{alif}), 1611, 1487 (C=C), 1586 (C=N), 1287 (N \rightarrow O). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) [δ (ppm)]: 4.06 (4H, s, NCH₂CH₂O), 6.84 (1H, ddd), 6.95 (1H, dd), 7.06(1H, dd), 7.39 (1H, ddd), 7.55 (1H, s). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) [δ (ppm)]: 59.39 (OCH₂), 66.43 (NCH₂), 116.45 (C-5), 119.33 (C-2), 120.21 (C-3), 132.56 (C-6), 134.49 (C-1), 142.76 (C-8), 159.56 (C-4). EM-IE (M⁺/z): 181; 164; 147; 132; 120; 107; 91; 77

III.6 SÍNTESIS DE N-(α -2-HIDROXIFENIL) 3-HIDROXIPROPILNITRONA (6)

En un matraz bola se adicionaron 500 mg de **2** y 5.5 ml de cloruro de metileno, se colocó en agitación y se dejó en baño de hielo, posteriormente se adicionó lentamente durante un lapso de 10 minutos 886 mg de AMCPB (77%) y se mantuvo en agitación por 45 minutos, a los 15 minutos de iniciada la reacción precipitó un sólido color amarillo.

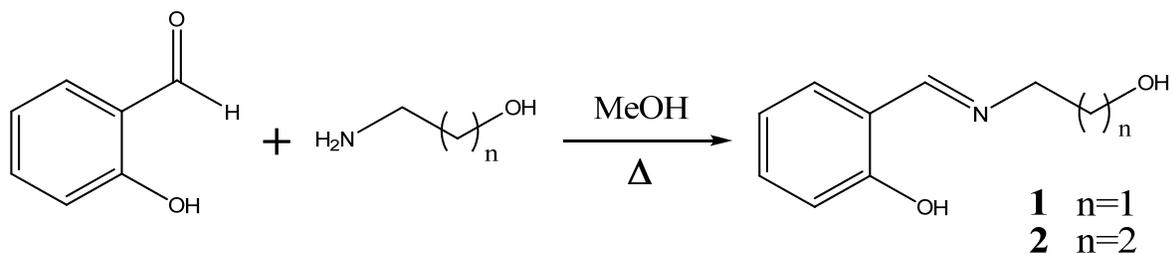
La mezcla de reacción se filtró al vacío y se lavó con cloruro de metileno frío, posteriormente el disolvente se colocó en un embudo de separación y se llevó hasta los 50 ml de disolvente para posteriormente lavar 3 veces con una solución acuosa al 30% de bicarbonato de sodio, se colectó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un aceite denso color ámbar (70%);

IR (KBr) [cm^{-1}]: 3379 (O-H), 3058 (C-H_{arom}), 2934, 2879 (C-H_{alif}), 1602 ($\text{C}=\text{C}$), 1579 ($\text{C}=\text{N}$), 1478 ($\text{C}=\text{C}$), 1278 ($\text{N}\rightarrow\text{O}$). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) [δ (ppm)]: 2.19 (2H, q), 3.79 (2H, t, OCH_2), 4.15 (2H, t, NCH_2), 6.85 (1H, ddd), 6.96 (1H, dd), 7.06 (1H, dd), 7.39 (1H, ddd), 7.61 (1H, s). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) [δ (ppm)]: 30.58, 59.33 (OCH_2), 62.25 (NCH_2), 116.60 (C-5), 119.22 (C-2), 120.27 (C-3), 132.37 (C-6), 134.36 (C-1), 142.17 (C-8), 159.75 (C-4). EM-IE (M^+/z): 195; 178; 160; 148; 134; 120; 107; 91; 77

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

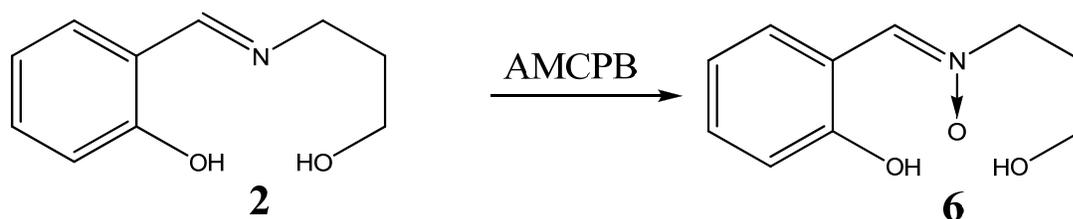
Las iminas **1** y **2** se prepararon por reacción del salicilaldehído y etanolamina o propanolamina en metanol a reflujo (Esquema 27).



Esquema 27

Los datos espectroscópicos para **1** y **2** están de acuerdo a los descritos en la literatura.³⁸

Posteriormente se hizo reaccionar el compuesto **2** con AMCPB a 0° C, en cloroformo, cloruro de metileno, hexano, y se encontró que en todos los casos que se obtiene la nitrona **6**, en la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción de la imina **2** con AMCPB, donde se puede ver que el mejor rendimiento fue cuando se uso cloroformo a 0°C durante 50 min.



Esquema 28

Tabla 1 Rendimiento de la nitrona 6 con diferentes disolventes a 0° C

DISOLVENTE	RENDIMIENTO	TIEMPO (min)
CH ₂ Cl ₂	48%	35
Cloroformo	84%	50
Hexano	35%	50

La evidencia de estructura de la nitrona **6**, se obtiene de los datos espectroscópicos; en RMN de ^1H donde, se observa que la señal del hidrógeno de la imina se desplaza a 7.61 ppm, la señal de los grupos metilenos aparece en 2.19, 3.79 y 4.15 ppm, además se observa el patrón correspondiente para el anillo aromático *orto* disustituido, en la Figura 1 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la nitrona **6**.

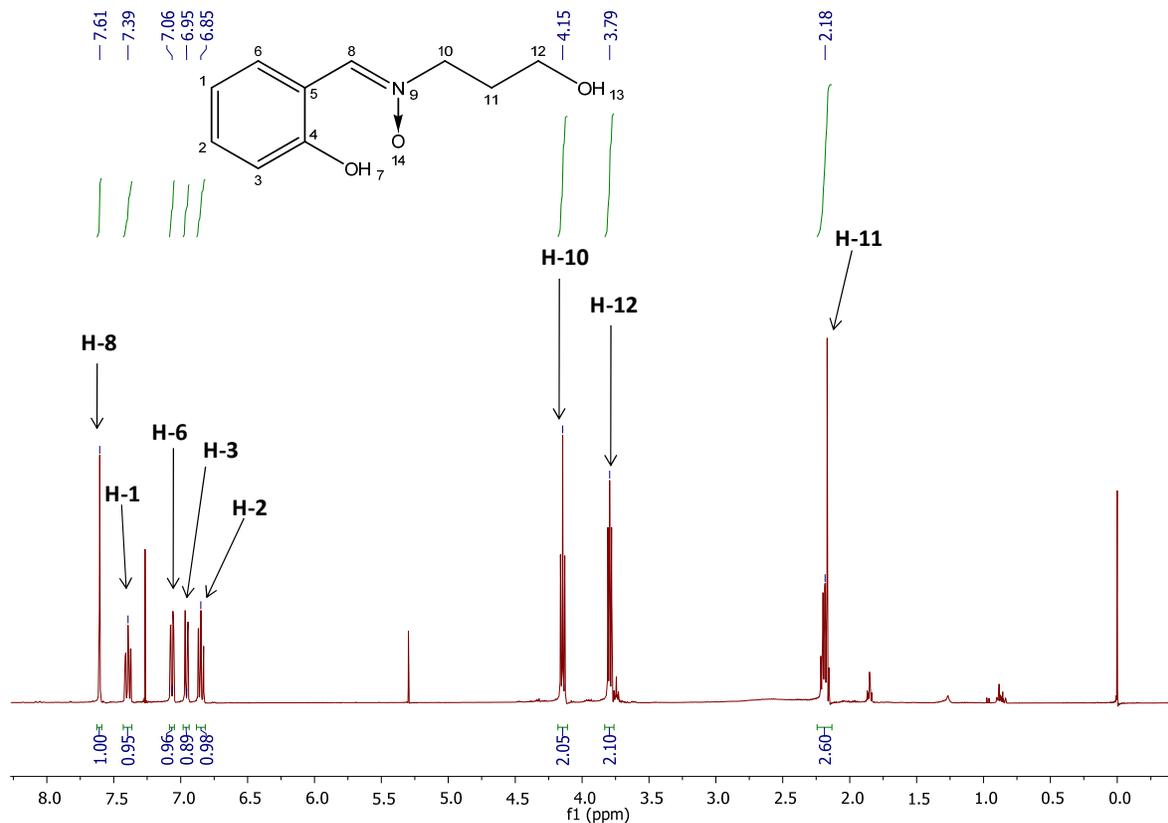


Figura 1

La RMN de ^{13}C muestra 3 señales para los grupos metilenos en 30.6, 59.3 y 62.3 ppm, 6 señales correspondientes al anillo aromático, el carbono del sistema de la nitrona se encuentra en 142.2, en la Figura 2 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de la nitrona **6**.

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

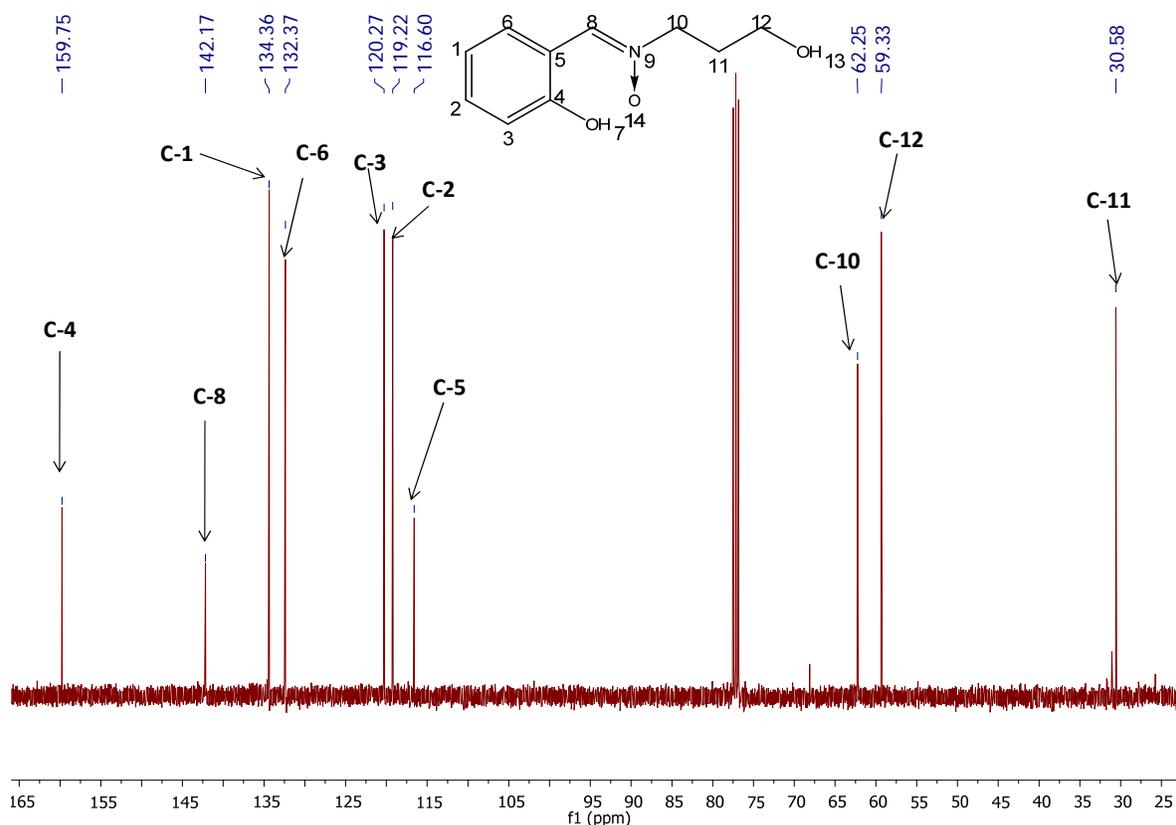
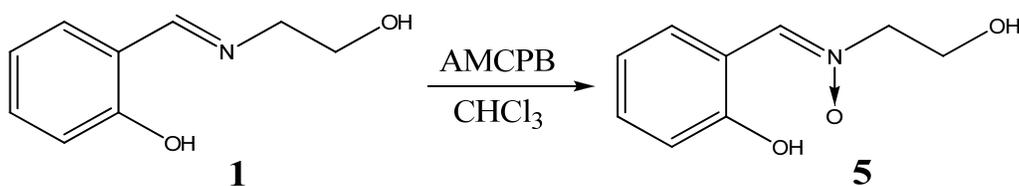


Figura 2

En IR se observa la señal C=N en 1579 cm^{-1} y N→O en 1278 cm^{-1} . El espectro de masas muestra el ión molecular en $m/z=195$, el pico base en $m/z=134$ que puede ser explicado por un rearrreglo tipo Mc Lafferty.

Con base en los resultados anteriores se realizó la síntesis de **5** por reacción de la imina **1** con AMCPB, en cloroformo donde se obtuvo la nitrona con un rendimiento del 90.%



Esquema 29

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

La nitrona **5** muestra en el espectro de RMN de ^1H una señal simple en 4.06 ppm que integra para 4 hidrógenos y corresponde a los dos metilenos que accidentalmente presentan el mismo desplazamiento, además se observan las señales del anillo aromático y la señal del protón del sistema de la nitrona está en 7.55 ppm, en la Figura 3 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la nitrona **5**.

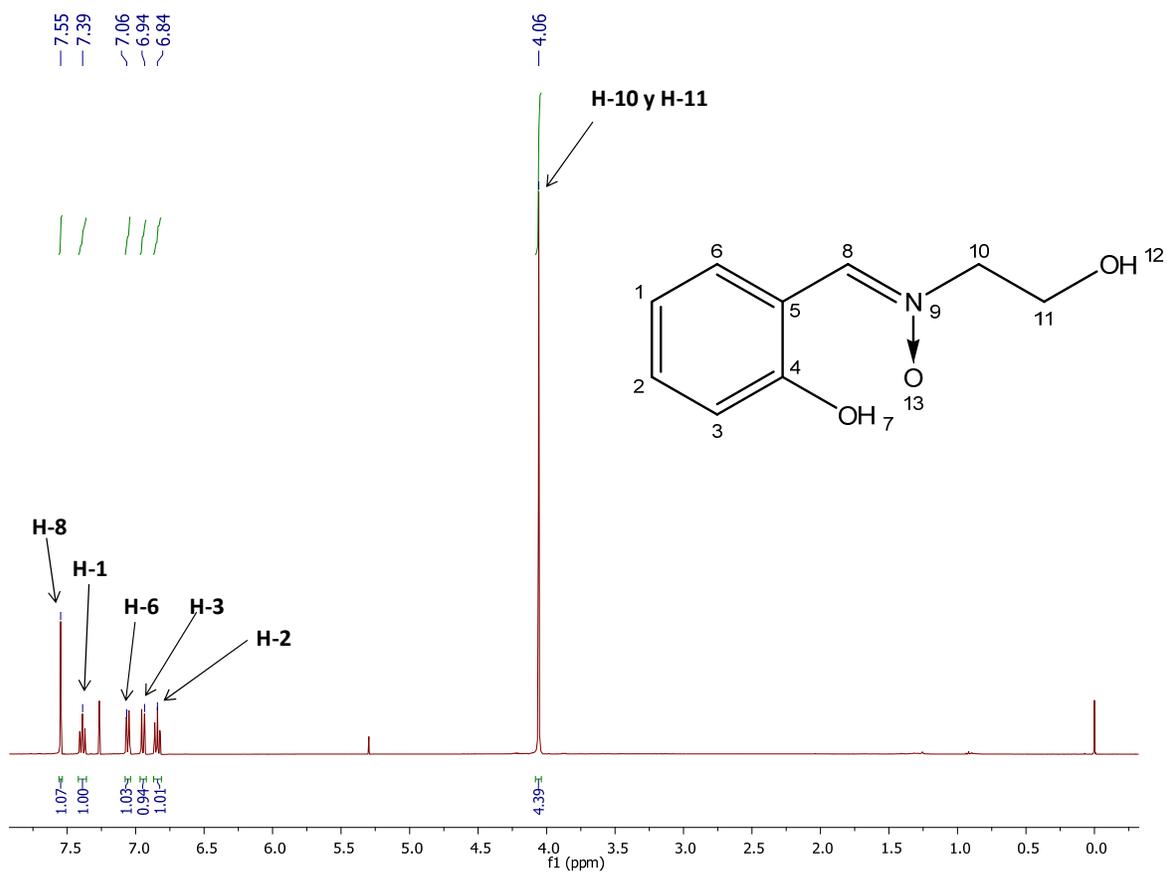


Figura 3

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

En RMN de ^{13}C se observan las dos señales de los grupos metilenos en 66.4 y 59.4 ppm, además se observan las 6 señales del anillo aromático, y la señal del carbono de la nitrona en 142.76 ppm, en la Figura 4 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C de la nitrona **5**.

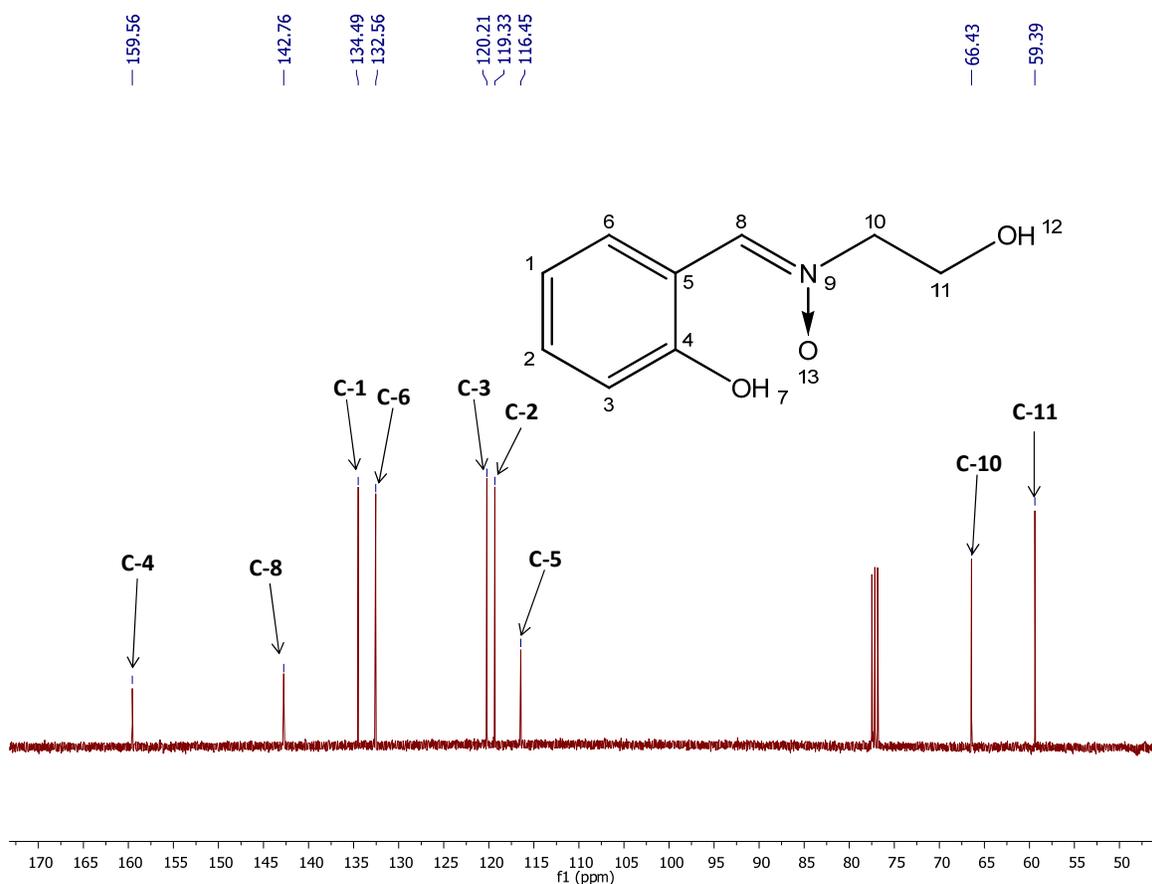


Figura 4

Debido a que la señal de los grupos metilenos en RMN de ^1H aparecen como una señal simple, se realizó el experimento de dos dimensiones HSQC para la nitrona **5**. (Figura 5)

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

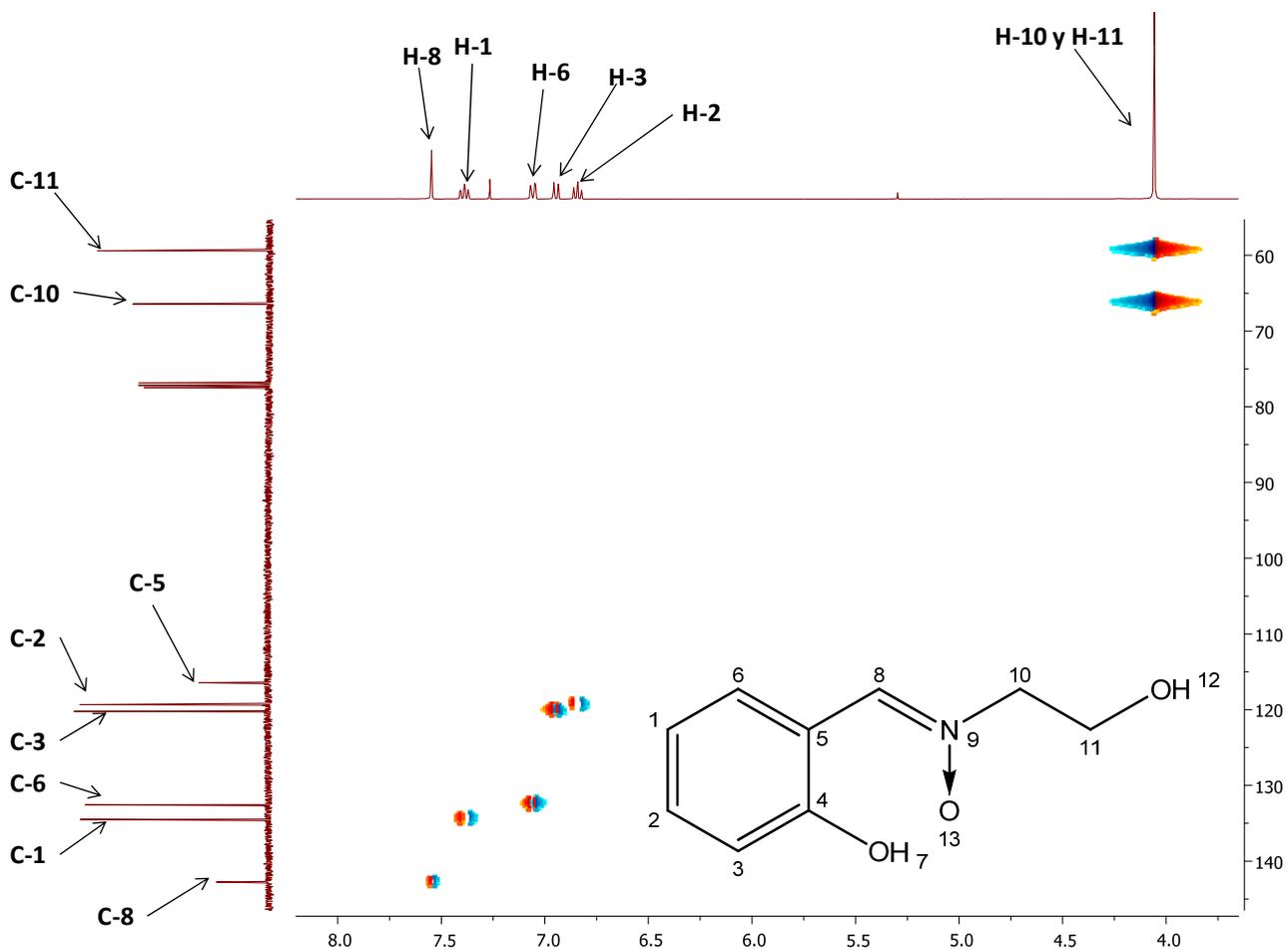


Figura 5

En el espectro se ve claramente la correlación de la señal simple de los metilenos en RMN de ^1H en 4.06 ppm con las dos señales en RMN de ^{13}C en 59.4 y 66.4 ppm, con lo cual se logró asignar los espectros de RMN de manera inequívoca.

La nitrona **5** cristalizó en hexano-cloruro de metileno y se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X, en la Figura 6 se muestra la perspectiva molecular del compuesto **5**, y en la Tabla 2 se muestran los datos del cristal y de colección.

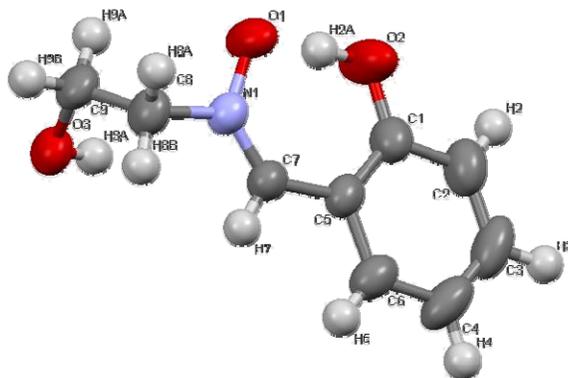


Figura 6

Tabla 2 Datos cristalográficos de N-(α -2-hidroxifenil) 2-hidroxietilnitrona (**5**)

DATOS DEL CRISTAL	
Fórmula	C ₉ H ₁₁ NO ₃
tamaño del cristal (mm)	0.35 X 0.23 X 0.13
PM	195.09
Grupo espacial	Monoclínica, P 2 ₁ /c
a (Å)	10.769(2)
b (Å)	11.917(2)
c (Å)	7.4614(15)
β (grad)	110.27(3)
V (Å ³)	898.3
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.10
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.340
OBTENCIÓN DE DATOS	
T _{min}	0.918
T _{max}	1.048
No. Reflexiones obtenidas	6903
No. Reflexiones independientes	1948
No. Reflexiones con I > 2 σ (I)	1328
R _{int}	0.056
REFINAMIENTO	
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0.059
wR(F ²)	0.154
S	1.06
No. Parámetros	162
$\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³)	0.19
$\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	-0.22

En la Tabla 3 se muestran las distancias y ángulos más importantes para la nitrona **5**, donde la distancia N→O es de 1.3303(2) Å siendo una de las distancias más largas reportadas para nitronas (Figura 7, N₃₉-O₃₉=N₄₂-O₄₂=1.35 Å)³⁹, comparable con la distancia promedio del enlace sencillo N-O de 1.36 Å, la distancia C=N de 1.2918(2) Å ligeramente menor que la reportada en la literatura (1.32 Å)⁴⁰ para el enlace C=N.

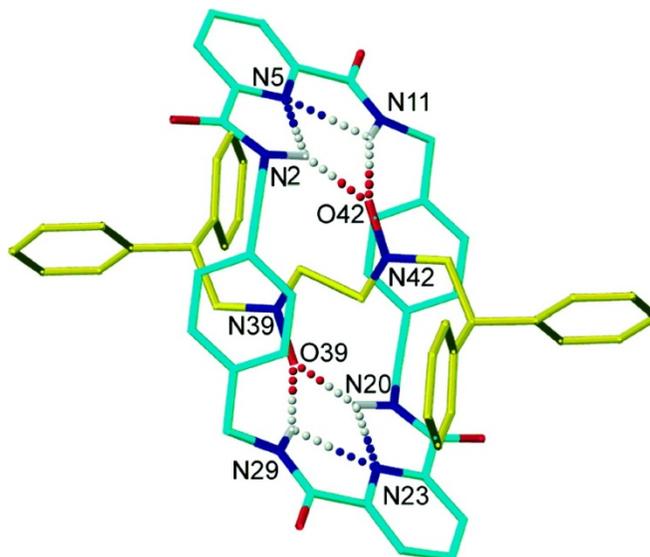


Figura 7

Tabla 3 Ángulos y distancias de enlace más relevantes para la N-(α -2-hidroxifenil) 2-hidroxi-etilnitrona (**5**)

	Ángulo (°)		Distancia (Å)
O1-N1-C7	124.35	N1-O1	1.3303(2)
O1-N1-C8	113.18	N1-C7	1.2918(2)
C7-N1-C8	122.46	N1-C8	1.4749(2)
C7-C5-C6	114.05	C5-C7	1.4529(2)
C7-C5-C1	128.28	C5-C6	1.4046(2)
C6-C5-C1	117.67	C5-C1	1.4071(2)
N1-C7-C5	131.33	O3-C9	1.4184(2)
C5-C6-C4	121.94	C6-C4	1.3799(2)
O3-C9-C8	113.07	O2-C1	1.3429(2)
C5-C1-O2	124.11	C9-C8	1.5040(6)
C5-C1-C2	119.12	C1-C2	1.3995(2)
O2-C1-C2	116.73	C2-C3	1.3717(2)
N1-C8-C9	111.52	C3-C4	1.3680(2)
C1-C2-C3	121.41	C3-C4	1.3680(2)
C2-C3-C4	120.20		
C6-C4-C3	119.64		

La distancia entre el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo y el de la nitrona es de 2.481 Å con un ángulo de 175° por lo que indica la presencia de puente de hidrógeno,⁴¹ como se muestra en la Figura 8.

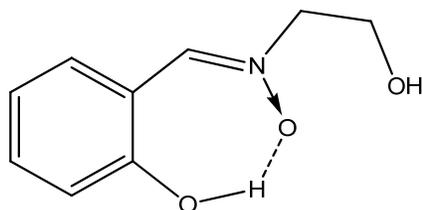
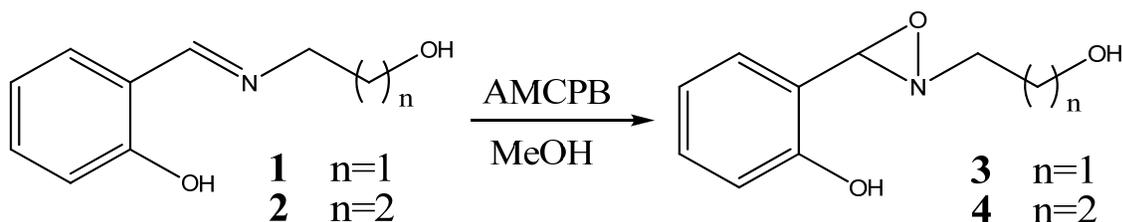


Figura 8

Como resultado del empaquetamiento en el cristal, existen interacciones del tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno de la nitrona y el oxígeno de la parte alifática de otra nitrona, con una distancia entre estos de 2.753 Å y un ángulo de 156°.

Como se mencionó en capítulos anteriores las oxaziridinas son isómeros de las nitronas, ambas se obtienen mediante la oxidación de iminas, sin embargo las oxaziridinas son consideradas intermediarios en la reacción de formación de nitronas.

Por lo que se realizaron experimentos usando las iminas **1** y **2** con AMCPB en condiciones más suaves y usando un disolvente prático como metanol, cabe mencionar que bajo estas condiciones se observó la presencia de la oxaziridina por medio de RMN de ¹H.



Esquema 30

Con el fin de obtener la oxaziridina, se siguió la reacción por RMN de ¹H en metanol deuterado, donde se observó la formación de la oxaziridina, completándose la reacción en 17 minutos para **3** y 14 minutos para **4**, sin embargo cuando se intentó aislar solo se obtuvo la nitrona correspondiente.

En la Figura 9 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción de la oxaziridina **3**, donde se observan dos señales simples en 5.03 y 5.50 ppm que pertenecen al protón de la oxaziridina en una proporción de 2 a 1, lo cual podría indicar la presencia de las oxaziridinas **3 cis** y **3 trans** (Figura 10).

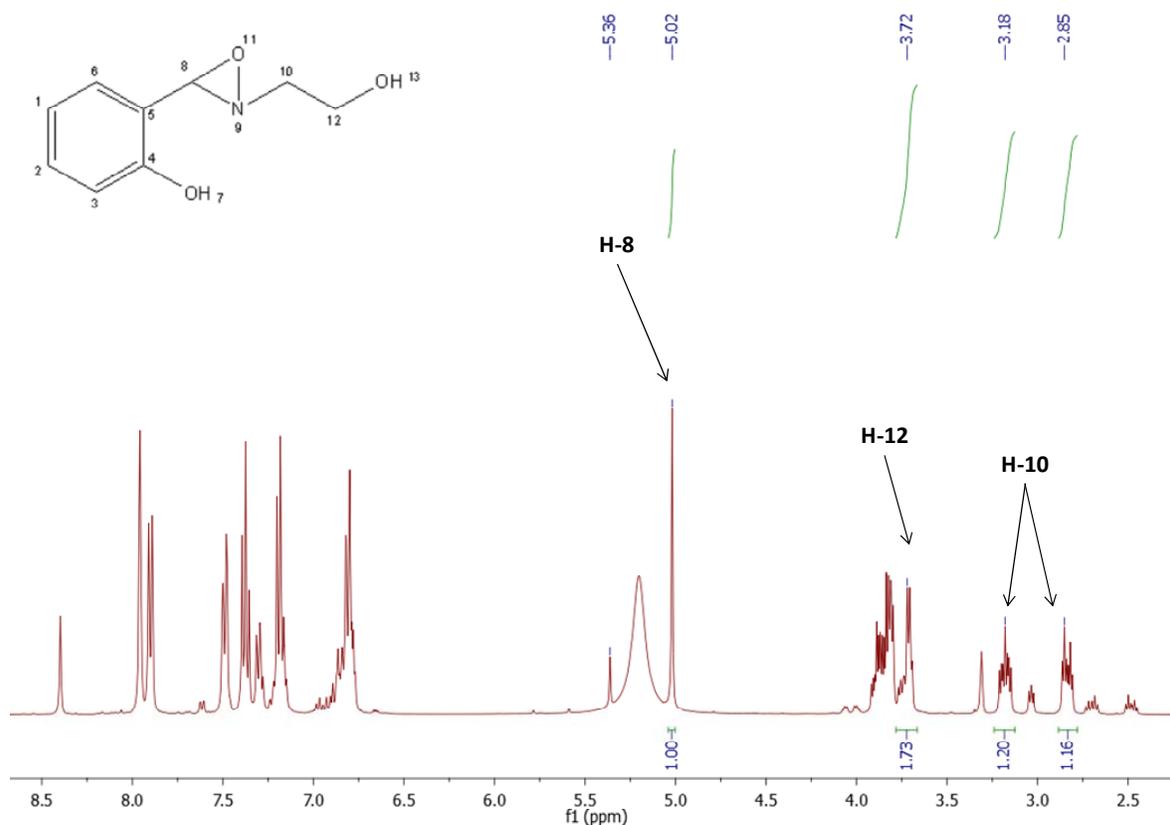


Figura 9

La presencia de la oxaziridina **3** se evidenció por medio del espectro de RMN de ^{13}C en la Figura 11 se muestra dicho espectro de la mezcla de reacción de la oxaziridina **3**, donde se observan 2 señales en 60.5 y 64.6 ppm correspondientes a los grupos metílenos, también se observa una señal en 78.8 ppm para el carbono de la oxaziridina.

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

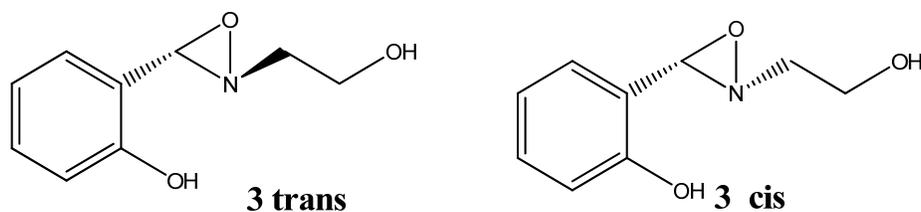


Figura 10

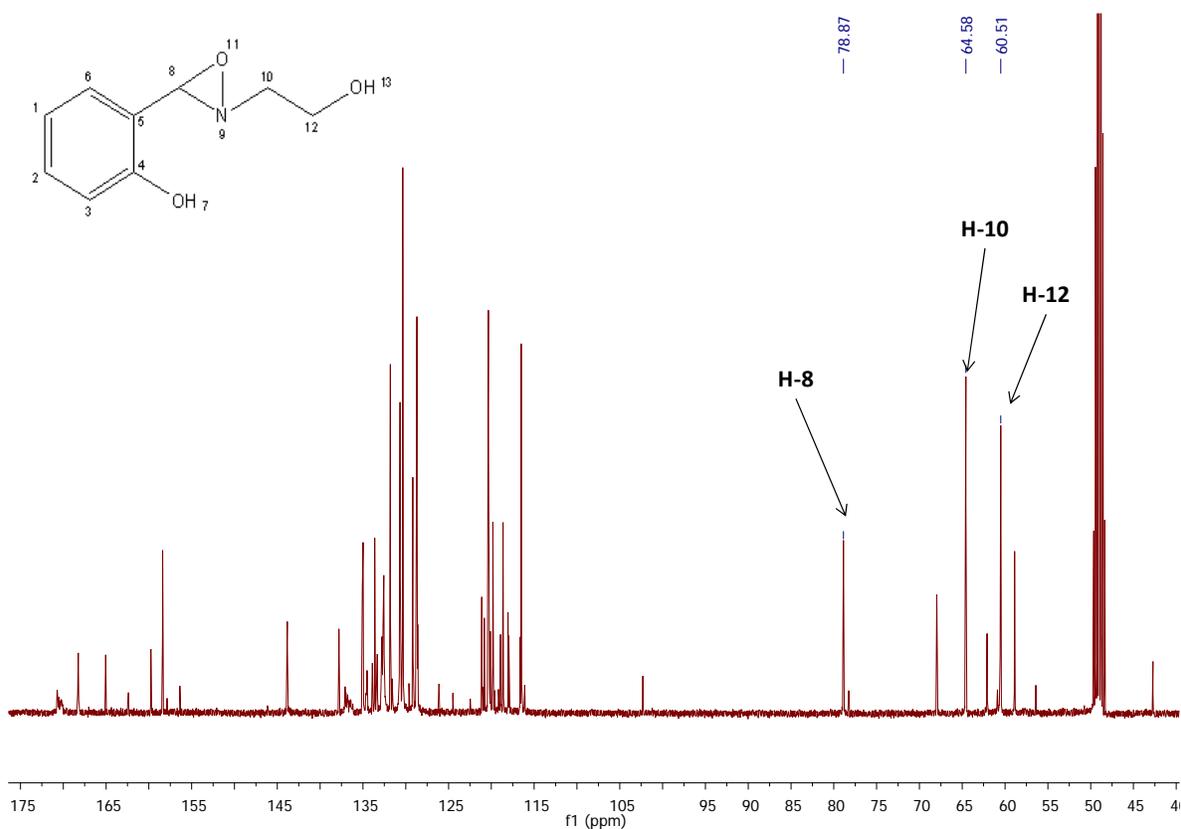


Figura 11

En la Figura 12 se muestra el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción de la oxaziridina **4**, donde se observan dos señales simples en 4.97 y 5.34 ppm que pertenecen al protón de la oxaziridina en una proporción 4 a 1, lo cual podría indicar la presencia de dos oxaziridinas (Figura 14).

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

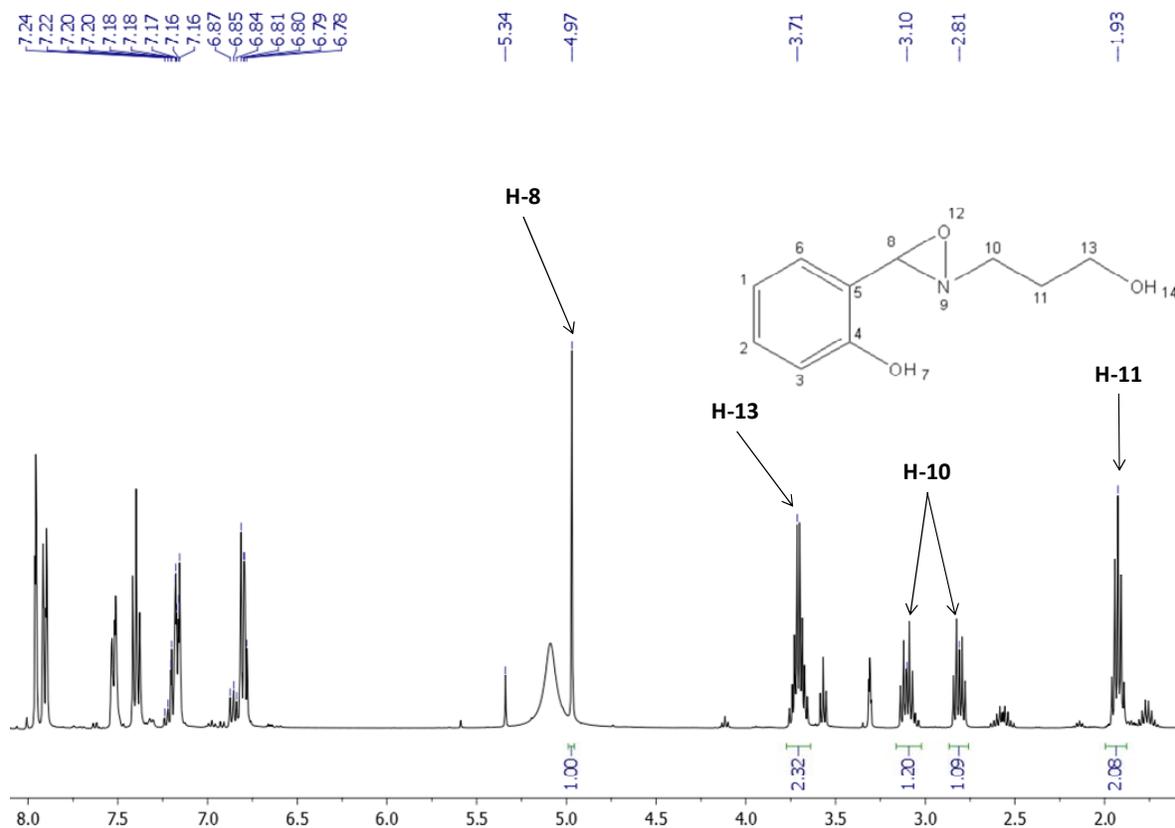


Figura 12

La presencia de la oxaziridina se evidenció por medio del espectro de RMN de ^{13}C en la Figura 13 se muestra la mezcla de reacción de dos oxaziridinas, donde se observan 3 señales en 31.7, 59.5 y 60.7 ppm y en una menor proporción las señales en 31.3, 59.3 y 60.6 ppm correspondientes a los grupos metilenos, también se observan 2 señales en 78.9 y 78.6 ppm para el carbono de la oxaziridina, lo cual pone en evidencia la presencia de estereoisómeros y que corresponden a las oxaziridinas **4 cis** y **4 tras** (Figura 14).

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

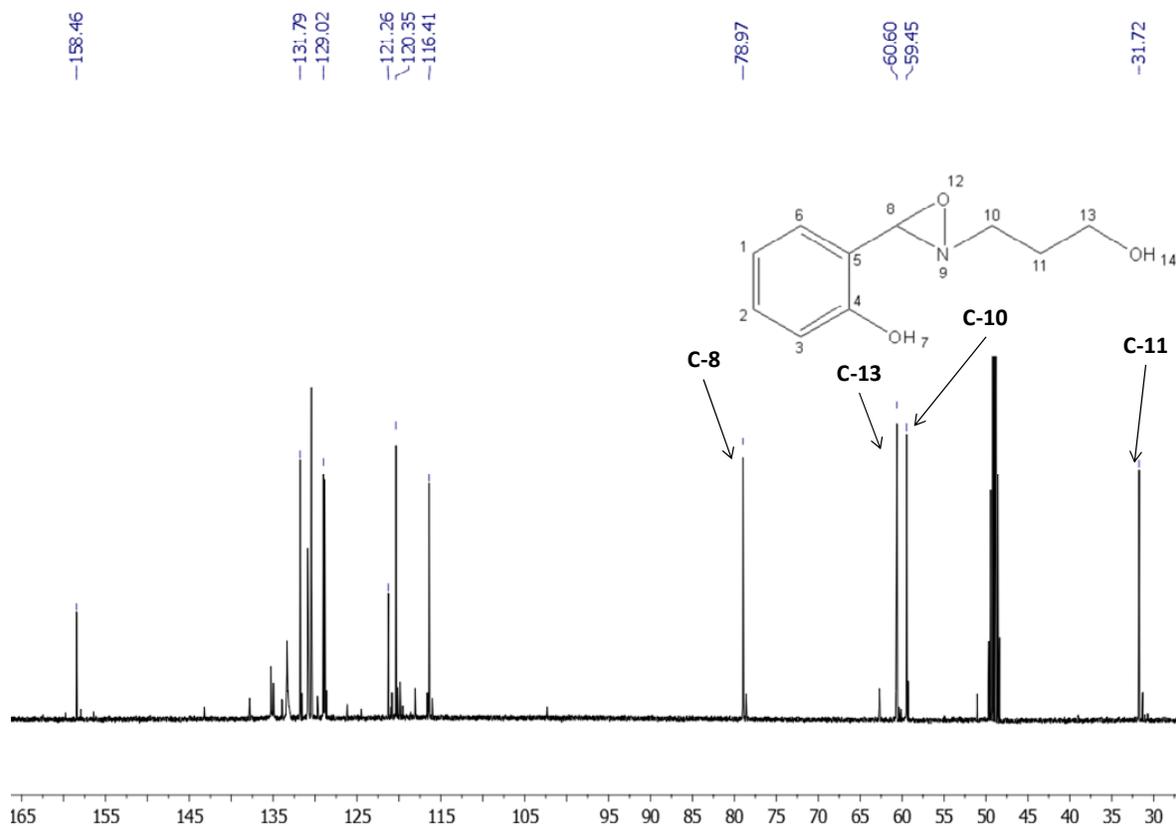


Figura 13

En la Figura 15 se observa el experimento de dos dimensiones HSQC, en el cual se observa claramente la correlación de las señales simples en RMN de ^1H del protón de la oxaziridina en 4.97 y 5.34 ppm con la señal en RMN de ^{13}C en 78.9 y 78.6 ppm respectivamente, así como la correlación de dos señales múltiples en RMN de ^1H en 1.93 y 3.70 ppm con las señales en RMN de ^{13}C en 31.7 y 60.7 ppm respectivamente y la correlación con las dos señales de los dos hidrógenos diastereotópicos en 2.81 y 3.11 ppm con la señal en RMN de ^{13}C en 59.5 ppm.

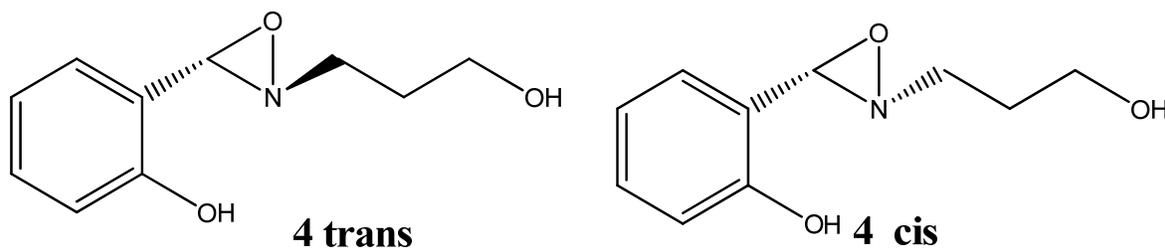


Figura 14

ESTUDIO DEL PRODUCTO DE OXIDACIÓN DE DIVERSAS IMINAS

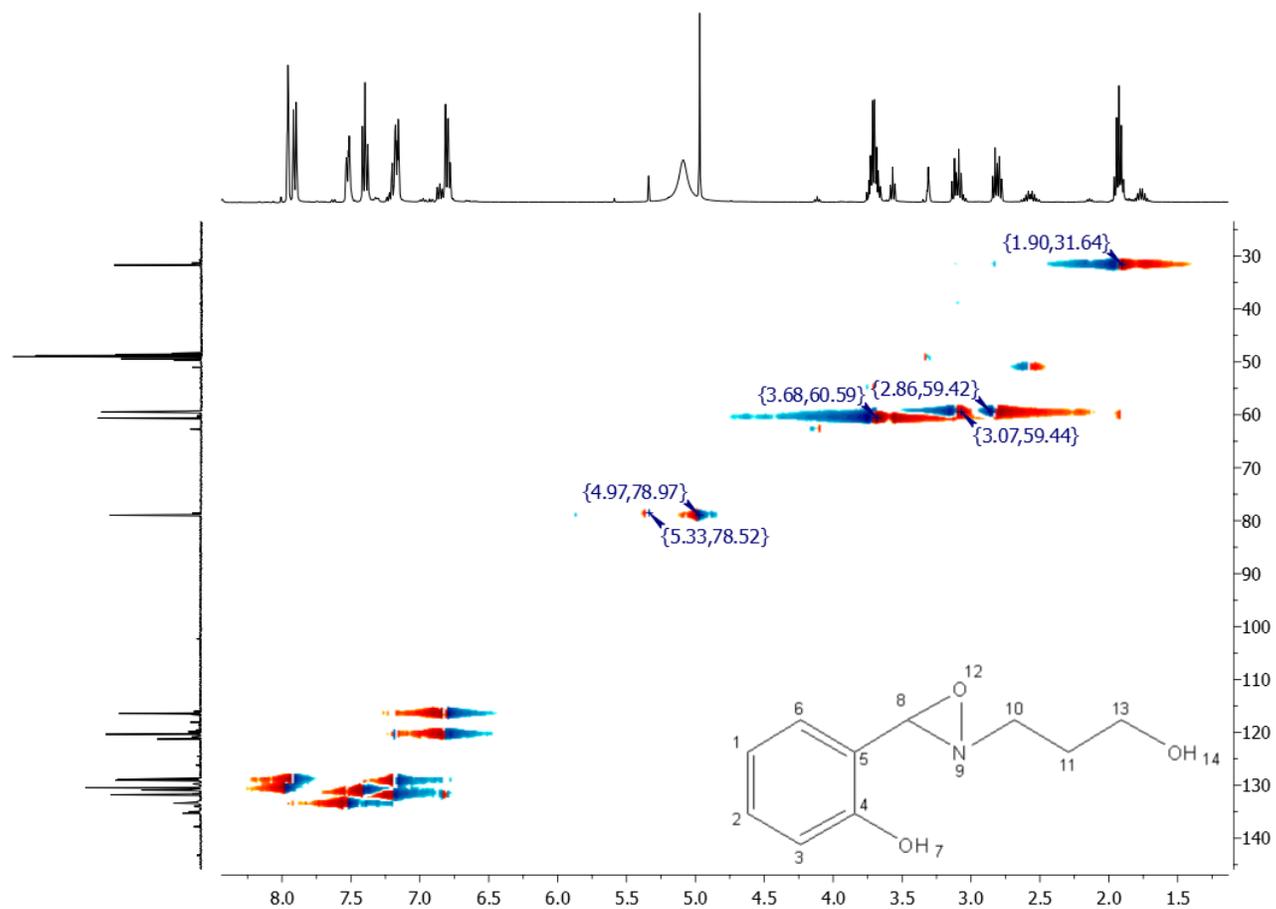


Figura 15

CAPITULO V

CONCLUSIONES

El producto de la oxidación de las iminas **1** y **2** depende del disolvente, así como del tiempo de reacción, cuando se utilizan disolventes apolares y ácidos como el cloruro de metileno se favorece la formación de la nitrona, mientras que cuando se utilizan disolventes polares y próticos se favorece la formación de la oxaziridina; también se encontró que las oxaziridinas son intermediarios en la formación de la nitrona, por lo mismo éstas se pueden detectar en los primeros minutos de la reacción, y conforme el tiempo de reacción aumenta, las oxaziridinas se rearreglan para formar la nitrona.

La formación de las oxaziridinas conduce a los siguientes estereoisómeros: cis 2-(2-etanol)-3-(2-hidroxifenil) oxaziridina (**3-cis**) y trans 2-(2-etanol)-3-(2-hidroxifenil) oxaziridina (**3-trans**), así como el cis 2-(3-propanol)-3-(2-hidroxifenil) oxaziridina (**4-cis**) y trans 2-(3-propanol)-3-(2-hidroxifenil) oxaziridina (**4-trans**), como perspectivas de este trabajo es tratar de aislar las oxaziridinas para estudiar su efecto como agentes de transferencia de oxígeno.

BIBLIOGRAFIA

-
- 1 Pfeiffer: Ann. **1916**, 411, 72
 - 2 Boyd, R. D., Coulter, P. B. and Sharma, N. D.; Tetrahedron Lett., **1985**, 26, 1673
 - 3 Hawthorne, M. and Strahm, R.; J. Org. Chem.; **1957**, 22, 1263
 - 4 Emmons, D. W. ; J. Am. Chem. Soc.; **1957**, 79, 5739
 - 5 Biorgo, J and Boyd.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2; **1973**, 1575
 - 6 Hata, Y. and Watanabe, M.; J. Org. Chem.; **1981**, 46, 610
 - 7 Adam, W; Saha-Möller, C. R. and Ganeshpure, P. A.; Chem. Rev.; **2001**, 101, 3499
 - 8 Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J.; J. Am. Chem. Soc.; **1992**, 114, 1428
 - 9 Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B.; Haque, M. S.; J. Am. Chem. Soc.; **1990**, 112, 6679
 - 10 Del Río, R. E.; Wang, B.; Achab, S.; Bohé L.; Org. Lett.; **2007**, 9, 2265
 - 11 Bohé, L.; Lusinchi, M.; Lusinchi, X.; Tetrahedron; **1999**, 55, 141
 - 12 Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A.; Chem. Rev.; **2001**, 101, 3499
 - 13 Boyd, D. R., McCombe, K. M. and Sharma, N. D.; Tetrahedron Lett., **1982**, 23, 2907
 - 14 Black, D.; Blackman, N.; Aust. J. Chem.; **1975**, 28, 2547
 - 15 Nongkunsarn, P.; Ramsden, C. A.; Tetrahedron, **1997**, 53, 3805
 - 16 Murai, N.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Agawa, T.; J. Org. Chem.; **1977**, 42, 448
 - 17 Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Hotta, H.; Sato, M.; Agawa, T.; J. Org. Chem.; **1974**, 39, 948
 - 18 Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; Yasuda, K.; Ichijima, S.; Agawa, T.; J. Org. Chem.; **1974**, 39, 957
 - 19 Lattes, A.; Oliveros, E.; Rivière, M.; Belzecki, C.; Mostowicz, D.; Abramskj, W.; Piccini-Leopardi, C.; Germain, G.; Van Meerssche, M.; J. Am. Chem. Soc., **1982**, 104, 3929
 - 20 Hanquet, G.; Lusinchi, X.; Milliet, P.; Tetrahedron, **1993**, 49, 423

-
- 21 Davis, F. A.; Chattopadhyay, S.; Towson, J. C.; Lal, S.; Reddy, T.; J. Org. Chem.; **1988**, 53, 2087
- 22 Mohajer, D.; Iranpoor, N.; Rezaeifard, A.; Tetrahedron Lett.; **2004**, 45, 631
- 23 Ogata, Y.; Sawaki, Y.; J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 4687
- 24 Ogata, Y.; Sawaki, Y.; J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 4692
- 25 Splitter, J.S. and Calvin, M.; J. Org. Chem., **1965**, 30, 3427
- 26 Smith, L. I.; Chem. Rev.; **1938**, 23, 193
- 27 Hamer, J. and Macaluso, A.; Tetrahedron Lett.; **1963**, 6, 381
- 28 Gore, P. H. and Wheeler, O. H.; J. Am. Chem. Soc., **1956**, 78, 2160
- 29 Gore, P. H. and Wheeler, O. H.; J. Am. Chem. Soc., **1956**, 78, 3363
- 30 Smith, P.A.S.; Gloyer, S. E.; J. Org. Chem.; **1975**, 40, 2508
- 31 Murahashi, S. I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S.; J. Org. Chem., **1990**, 55, 1736
- 32 Zajac, Jr. W. W.; Walters, T. R.; Darcy, M. G.; J. Org. Chem., **1988**, 53, 5856
- 33 Murray, R. W.; Singh, M.; J. Org. Chem., **1990**, 55, 2954
- 34 Cicchi, S.; Corsi, M.; J. Org. Chem., **1999**, 64, 7243
- 35 Buehler, E.; J. Org. Chem.; **1967**, 32, 261
- 36 Kobayashi, S and Jorgensen, K.A.; Cycloaddition reactions in organic synthesis; Wiley, New York, 2001, pp.211 (Capitulo 6)
- 37 Jones, R.C.F. and Martin, J.N.; Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products, Wiley, New York, 2002, pp. 2-5
- 38 Elmer, C.A. and Abdul, M.; Can. J. Chem.; **1975**; 53, 939
- 39 D'Souza, D. M.; Leigh, D. A.; Mottier, L.; Mullen, K. M.; Paolucci, F.; Teat, S. J.; Zhang, S.; J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 9465
- 40 CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed.; CRC Press: Boca Raton, Fl., 2003
- 41 Pure. Appl. Chem., Vol. 83, No. 8, pp. 1637-1641, 2011