



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE LA REACCION DE METILENPIRANOS
CON HIDROXILAMINA**

CARLOS ANTONIO RIUS ALONSO

MEXICO

1 9 7 1



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE LA REACCION DE METILBPIRANOS
CON HIDROXILAMINA**

CARLOS ANTONIO RIUS ALONSO

Q U I M I C O

- 1971 -

	PRESIDENTE	DR. JORGE CORREA P.
JURADO ASIGNADO	VOCAL	DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES
ORIGINALMENTE	SECRETARIO	DR. PIERRE CRABBE
SEGUN EL TEMA	1er.SUPLENTE	DR. GABRIEL GIADA P.
	2do.SUPLENTE	J. GUILLERMO JAMES M.

SITIO DONDE SE DEMARCO EL TEMA: DIVISION DE ESTUDIOS SU-
PERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA. U.N.A.M.

SUSTENTANTE : CARLOS ANTONIO RIOS ALONSO

ASESOR DEL TEMA : ~~DR. PIERRE CRABBE D.~~

SUPERVISOR TECNICO: DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES

A MIS PADRES:

Con profundo amor y
reconocimiento, por
la formación que -
han sabido darme.

A MIS HERMANOS

A TODAS LAS PERSONAS QUE COLA
BORARON EN EL DESARROLLO DE ESTA
TESIS, EN ESPECIAL A LA DRA. -
ELVIRA SANTOS DE FLORES POR SUS
VALIOSAS INDICACIONES.

ESTA TESIS SE DESARROLLO EN LA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIO-
RES DE LA FACULTAD DE QUIMICA
(U.N.A.M.) BAJO LA DIRECCION-
DEL DR. PIERRE GRASSE.

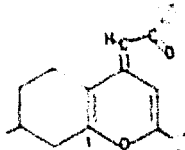
CONTENIDO

I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES	
A) OXAZEPINAS	2
a) 1,2-oxazepinas	3
b) 1,3-oxazepinas	4
c) 1,4-oxazepinas	5
d) Benz-2,3-oxazepinas	6
e) Benz-1,3-oxazepinas	
1) Benz f 1,3-oxazepinas	6
11) Benz d 1,3-oxazepinas	7
f) Benz-1,4-oxazepinas	9
g) Benz-4,1-oxazepinas	11
h) Benz-1,5-oxazepinas	13
i) Dibenzoxazepinas	15
B) N-OXIDOS	
OBTENCION	
a) Oxidación directa del nitrógeno	
1) Con ácidos peroxarboxílicos	16
11) Con peróxido de hidrógeno	17
b) Reacción de ciclización	
1) Con hidroxilamina	17
11) Reducción de grupos nitro	18
REACCIONES	18
III.- DISCUSION	21

IV.- CONCLUSIONES	62
V.- PARTE EXPERIMENTAL	63
VI.- BIBLIOGRAFIA	89

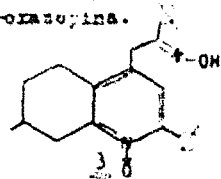
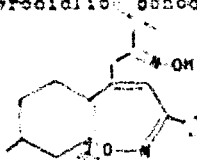
INTRODUCCION

En estudios anteriores realizados para la obtención de piranos ^{1,2} se trató de caracterizar el compuesto ¹ a través de su oxima.



Sin embargo, ni el análisis elemental, ni los datos espectroscópicos de I.R., RMN, y IR coincidían con lo esperado para la supuesta oxima. Un estudio posterior mas cuidadoso de estos datos, al igual que de la literatura existente al respecto, condujo a la alternativa entre dos estructuras (2 y 3).

La primera (2) puede provenir considerando un ataque nucleofílico del oxígeno de la oxima ³ formando un sistema heterocíclico conocido como 1,2-oxazupina.



La segunda (3) puede provenir del ataque nucleofílico del nitrógeno de la oxima (ver pag 26) para generar un N-óxido.

Debido a la imposibilidad de establecer inequívocamente una estructura sobre la otra, basándonos solo en métodos espectroscópicos y constantes físicas, se procedió al estudio detallado de la reacción de metileno-piranos con hidroxil-amina, variando diferentes condiciones tanto experimentales como estructurales.

ANTECEDENTES

A) OXAZEPINAS

Reciben el nombre de oxazepinas los compuestos heterocíclicos de 7 átomos, dos de los cuales son oxígeno y nitrógeno, dependiendo de la posición relativa de uno con respecto al otro dan lugar a la siguiente notación.



1,2-oxazepina



1,3-oxazepina

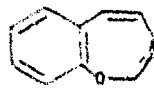


1,4-oxazepina

Cuando este sistema, está unido a un anillo aromático, reciben el nombre de benzoxazepinas;



benz-1,3-oxazepina



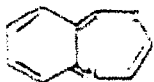
benz-[1,3]-oxazepina



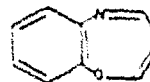
benz-[d,1,3]-oxazepina



benz-1,4-oxazepina



benz-4,1-oxazepina



benz-1,5-oxazepina

Las fórmulas anteriores se han representado con el máximo grado de insaturación, o sea un total de 3 dobles ligaduras, en un anillo de 7 átomos, si falta una doble ligadura, se les denomina dihidro-, si faltan dos, tetrahidro- y por último cuando están totalmente saturadas, hexahidro-.

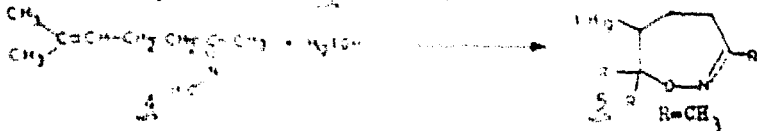
Cuando son dos los anillos benzénicos, reciben el nombre de dibenzoxazepinas



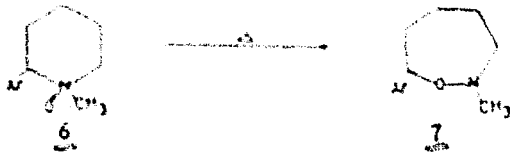
dibenzoxazepinas

a) 1,2-oxazepinas .

Este tipo de compuestos fue preparado por primera vez por J. Sand y F. Singer ⁵, mediante el tratamiento de la oxima de la 2 metil-2-hepten-6-ona (4) con H_2NCH_3

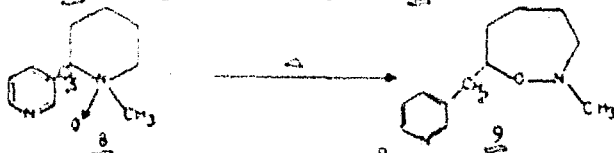


Posteriormente ⁶ mediante una expansión térmica del anillo de la 1-metil-4-piperidina N-óxido (6) se obtiene, la hexahidro 1,2-oxazepina en un 59% de rendimiento (7)

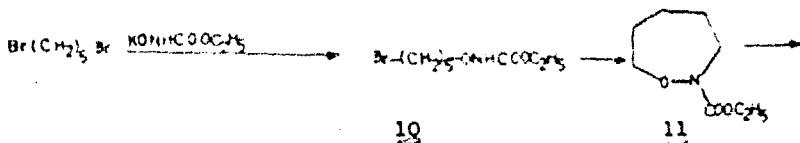


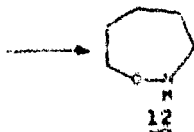
Cuando no está el sustituyente R en la posición indicada la expansión del anillo no se lleva a cabo dando en su lugar la apertura del mismo.

Por un tratamiento similar ⁷ del N-óxido de la N-etil a-nabasina (8) origina la oxazepina (9)



También se ha podido preparar ⁸ mediante la ciclización del etil(5-bromo pentiloxi)carbamato (10) a la hexahidro 2-carbetoxi-1,2-oxazepina (11) seguido de una hidrólisis ácida, y descarboxilación a (12)



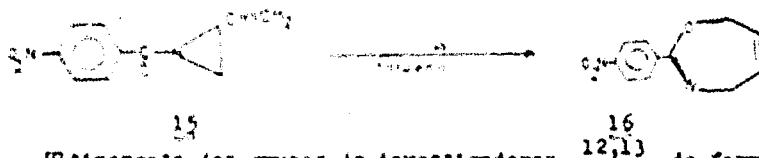


b) 1,3-oxazepinas.

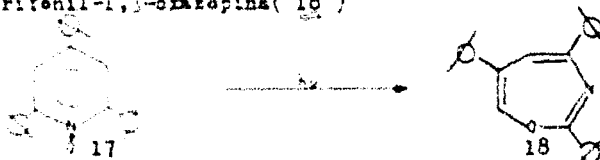
Si se trata ⁹ la 4-hidroxibutilamina (13) con paraformaldehído, se obtiene en un 51% de rendimiento, la hexahidro-1,3-oxazepina (14)



Otra forma de obtenerlas, es mediante el rearrreglo térmico de la 1-(*p*-nitrobenzoil)2-vinilacridina (15) para dar ¹¹ la dihidro-1,3-oxazepina (16)



Ultimamente dos grupos de investigadores ^{12,13} de forma independiente han desarrollado síntesis muy semejantes, a partir de N-óxidos. Si se trata el N-óxido de la 2,4,6-trifenil piridina (17) con radiación, en acetona o metanol, da lugar a una mezcla de tres compuestos entre los cuales está la 2,4,6-trifenil-1,3-oxazepina (18)



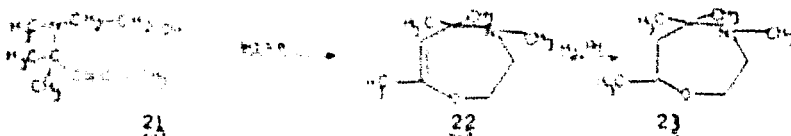
de igual forma al irradiar el N-óxido de la 2,6-dicianopiridina (19) se obtiene la 2,4-diciano-1,3-oxazepina (20) ¹³



De estas reacciones se puede ver que el grupo ciano tiene un efecto muy similar al fenilo, en cuanto a densidad electrónica, para favorecer esta reacción, ya que si se utilizan otros substituyentes diferentes no se producen las 1,3-oxasepinas.¹⁶

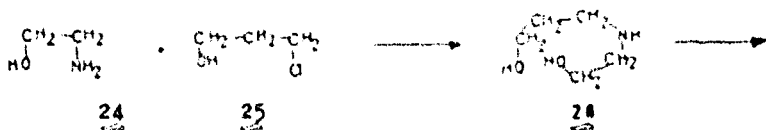
o) 1,4-oxasepinas.

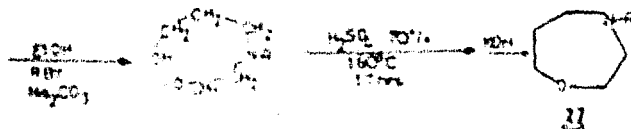
Debido a que las 1,4-diazepinas han mostrado tener actividad farmacológica, ha surgido mucho interés para preparar, las 1,4-oxasepinas y ver si aumenta o disminuye esta actividad. Si la N-(2-hidroxiethyl-N-(2-dimetil-3)-pentinil-2-amina (21), se trata con una base fuerte, se cataliza una ciclización para darnos la tetrahidro-1,4-oxasepina (22) la cual puede sufrir, fácilmente una hidrogenación catalítica para generar la hexahidro-1,4-oxasepina (23).¹⁴



Se han podido producir una gran variedad de derivados de estos compuestos¹⁵ cambiando diferentes substituyentes en el alquilo. Se ha visto que los clorhidratos de las hexahidro-1,4-oxasepinas, tienen una gran utilidad como solventes, para llevar a cabo reducciones con metales alcalinos. De igual forma se ha podido comprobar su actividad microbiana y antiandrogénica.¹⁶

Si se trata¹⁷ la etanol amina (24) con 3,cloro butanol (25) se produce el compuesto 26, el cual se puede alquilar, mediante un halogenuro de alquilo en medio básico, para finalmente ciclizarlo a la hexahidro-1,4-oxasepina (27) en medio fuertemente ácido.

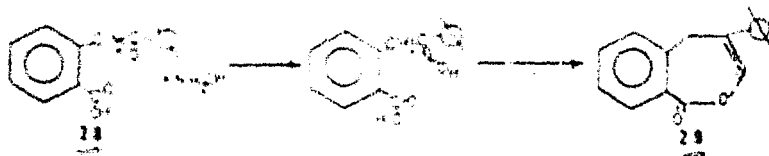




Para incrementar la actividad biológica de este tipo de -
compuestos se han hecho varios derivados encontrándose que -
sufre un gran incremento cuando se introduce un grupo éter o
éster en la cadena N-alquílica 18 .

d) Benz-2,3-oxazepina .

Solo han podido ser sintetizadas a partir de la oxima -
de la cetonal (19) 19 mediante una ciclización.

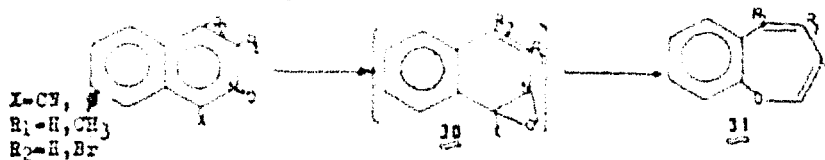


e) Benz-1,3-oxazepinas .

Como vimos anteriormente (pág. #2) existen 2 series, la -
1) y la 2) dependiendo de la posición relativa de los átomos
de nitrógeno y de oxígeno con respecto al anillo benzénico.
Generalmente este tipo de compuestos se producen mediante una
expansión del anillo de los N-óxidos mediante radiación.

1) Benz-1',3'-oxazepinas.

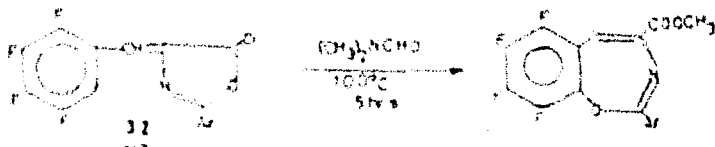
Se pueden obtener cuando se someten a radiación las 2-fe-
nil o las 2-ciano isoquinolinas.



Originalmente 20 había sido propuesto que la oxaziridina
(30) era el producto final , pero posteriormente realizando,
estudios espectroscópicos, químicos y de rayos X condujeron a

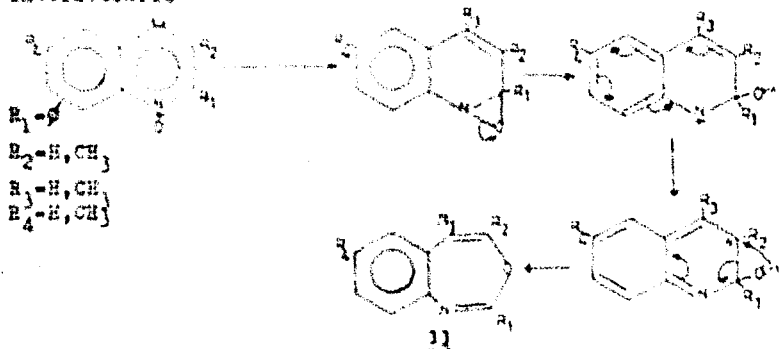
la estructura **31** como la definitiva **21,22**.

Otra síntesis es mediante el tratamiento de la oxazolona-**32** con *N,N*-dimetilformamida.²³



11) Benzodiazepinas.

De una forma similar que para la serie [6] se utiliza N-óxidos de quinolina en lugar de isoquinolina. Se ha propuesto, un mecanismo de reacción ²⁴ en el cual la oxaziridina es un intermediario



Es importante hacer notar que el solvente en estas fotólisis juega un papel muy importante, en etanol al 96% se obtiene un 61% de la oxazepina **33**, en cambio cuando se usa etanol al 50% o benceno no se pudo detectar el compuesto **33**.

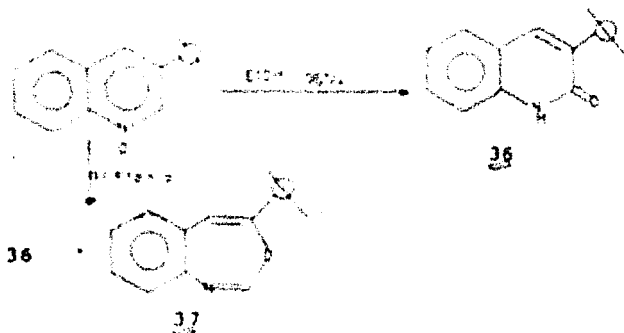
Mediante un estudio cristalográfico de rayos X ²⁵ se comprobó la estructura **33**, observándose que muestra una pequeña desviación de la planaridad y aparentemente la deslocalización de los electrones en el anillo de siete átomos es de la misma magnitud que el encontrado en otros sistemas de siete átomos con un número de electrones que no está de acuerdo con las reglas de Hückel de $(4n+2)$.

La posición absoluta de los heteroátomos se comprobó por solvolisis de la benzodiazepina, bajo condiciones muy suaves en etanol, produciendo el derivado del indol **35** o su tautómero **34**, suponiéndose que existe un equilibrio entre -

ambos en solución, siendo mas estable 34 si $R_2 = CH_3$ y 35 si $R_2 = H$.

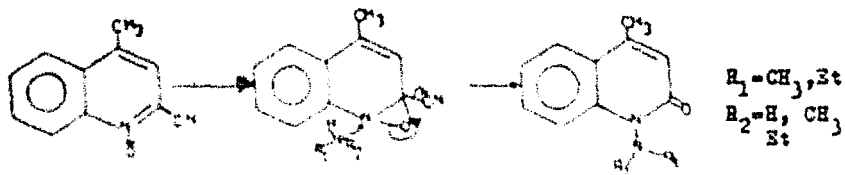


Al irradiar el N-óxido de la 3-fenilquinolina en etanol al 96% se obtiene cuantitativamente el 3-fenilcarbostiril 36. Si la irradiación se lleva a cabo en una solución de acetona, el producto principal es la 4-fenilbenz[1,1,3]oxazepina 37 y el 3-fenilcarbostiril solo se daña en muy pequeña proporción, lo que induce a pensar que un solvente aprótico polar favorece la obtención de oxazepinas por este método. ²⁶



En cambio el N-óxido de la 4-fenilquinolina, usando diferentes solventes como etanol al 96%, acetona, acetato de etilo y ciclohexano, solo produce la 4-fenilcarbostiril, o una mezcla de productos, pero ninguno se pudo identificar como la 3-fenilbenz[1,1,3]oxazepina.

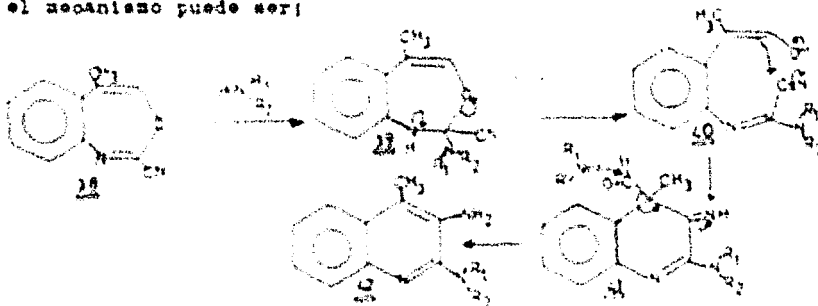
Las oxaziridinas intermedias, se pueden atrapar, en ciertos casos, durante la fotólisis de los N-óxidos, añadiendo al medio de reacción una amina, dando como producto, en lugar de la benz[1,1,3]oxazepina un N-amino carbostiril probablemente mediante el siguiente mecanismo ²⁷



De igual forma, si a una solución eterea de la benz(d1,3)-oxazepina²⁸ se le añade una solución acuosa de la amina, mediante cromatografía de gases se ve que la velocidad de reacción es dependiente del tipo de la amina usada, siendo el orden de reactividad

amina secundaria amina primaria amoniaco

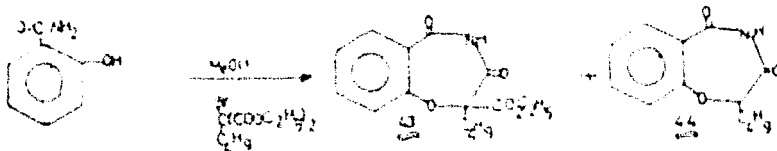
el mecanismo puede ser:



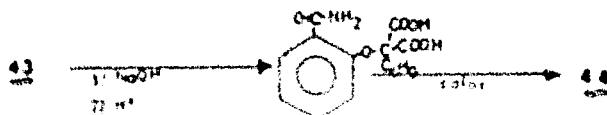
La adición de la amina a (28) produce (38) el cual sufre una apertura del anillo , para dar un anion(39), la reciclización de esta especie a (40), seguida de la pérdida de -CHO, como el caso bien conocido de remplante de , β dicetonas , forma el producto final (42).

f) Benz-1,4-oxazepinas.

Cuando se trata la salicilamida en medio básico , con el ester butilbromomalónico, se obtienen varios productos^{29,35} dos de los cuales, se pueden identificar como bens-1,4-oxazepinas.



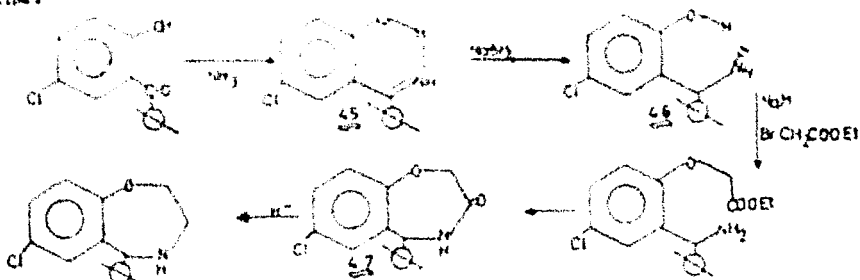
El compuesto (43) mediante una hidrólisis básica nos da el diácido , el cual mediante calor se recicliza a (44)



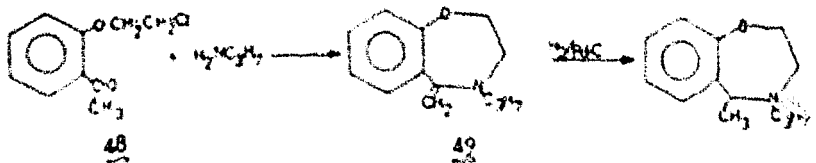
Se pueden obtener diferentes derivados, con solo cambiar el derivado halogenado usado³⁰. Los grupos carbonilo sufren una reducción cuando se tratan en tetrahidrofurano con LiAlH_4 ³⁸ permaneciendo intacto, el resto de la molécula.

Una síntesis semejante, utiliza^{31,32} 1-naftilcoil-2-arilazetilhidrazinas, las cuales se tratan con compuestos α, α dibromo carbonilos ($\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Br})-\text{CO}_2\text{R}$; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{NH}_2$), en presencia de base para condensarlos y ciclizarlos a las benz-1,4-oxazepinas.

Si la 2-clorocil-3-clorobenzofenona se trata³³ con amoniaco gaseoso, se obtiene la α -hidroxi-izina (45) la cual es estable, una reducción con NaBH_4 , conduce al amino fenol (46), haciendo una acilación, da una resaca aceitosa, que por calentamiento, da la lactona (47) en un 10% de rendimiento, la cual mediante una posterior reducción del carbonilo nos produce la benz-1,4-oxazepina.



La 2-(2'-clorocil)acetofenona (48) cuando se hace reaccionar con aminas alifáticas, no impedidas, como la propilamina, - conduce inmediatamente a las 5 metilen, benz-1,4-oxazepinas (49)



Quando se utilizan aminas , que producen impedimentos estéricos como ³⁴ la isopropilamina , la condensación y ciclización no se lleva en un paso , sino que es preciso hacer una reducción y despues un tratamiento térmico para lograrlo.



En la reacción clásica de Schmidt , al tratar una aril-alquil-oxetona con ácido hidrázico , para formar la amida, el grupo arilo, es el migrante. Contrariamente a esto , se ha visto³⁵ que en las 4-oxoaninas , la migración es en otro sentido, dando lugar a las benz-1,4-oxazepinas , y no a las esperasinas 1,5.

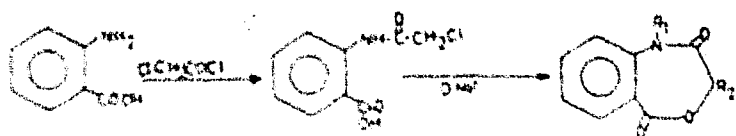


Se han podido preparar algunos esteroides con el anillo de la 1,4 oxazepina³⁷.

Ultimamente ha surgido interes en preparar este tipo de compues tos debido a que han mostrado tener actividad vaso dilatadora³⁹ y actuan sobre el sistema nervioso central⁴⁰.

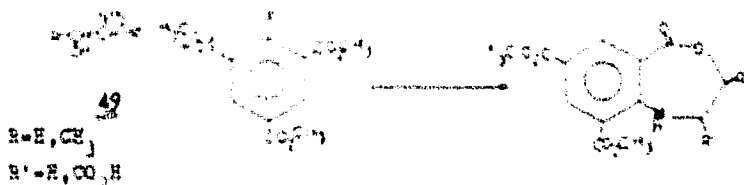
g) Benz-4,1-oxazepinas.

La acilación del ácido antranílico ^{41,42,43} con cloruro de cloro acetilo da el ácido N(cloroacetil)antranílico , el cual a reflujo en dimetilformamida , se cicliza para darnos la benz-4,1-oxazepina

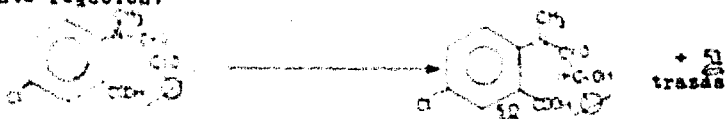


este último compuesto es un intermediario de gran utilidad para la síntesis de 2-(α -hidroxi alquil)4(3H)quinazolinonas, el cual es un importante elemento estructural en las moléculas de productos naturales.

Si el éster metílico del ácido 1-fluor-2,4,6-benzenetricarboxílico se trata con (49) se obtiene la benz-4,1-oxazepina⁴⁴



Un grupo canadiense⁴⁵ logro aislar como subproducto la 1-met-1)-fenil-7-clorobenz-4,1-oxazepina-2,5-diona (50) de la siguiente reacción:



el compuesto (50) calentado durante 12 Hr. a reflujo, en tolueno produjo (51) en un 33%.



En un estudio, de la velocidad de reacción, hacia la ciclización,⁴⁶ se pudo observar, que variando los substituyentes en el carbon - al nitrógeno, del ácido dinitro antraílico, se pudo observar, que cuando se cambia un H por CH₃, aumenta en 3.3 veces la velocidad de ciclización, si son dos los H substituidos la velocidad aumenta hasta 24 veces. Esto sucede porque los meti-

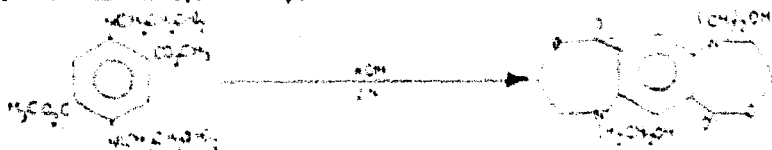
los "anclan" el movimiento de la cadena y aumenta la probabilidad de un encuentro, con la consiguiente ciclización.



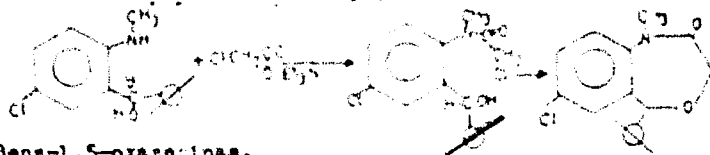
Si se restringe el movimiento del nitrógeno, haciéndolo parte de un anillo, la velocidad de ciclización, cuando los dos sustituyentes son metilos, aumenta en 73 000 veces.



Se ha logrado una doble ciclización en medio alcalino para dar una dibenz-1,1-oxazepina⁴⁷

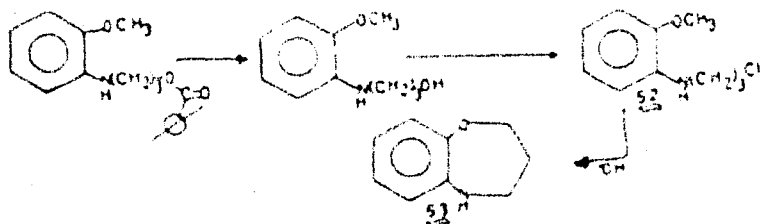


Debido a la gran importancia que tiene el diazepam como tranquilizante, se desarrolló un compuesto semejante en estructura, pero correspondiente a la serie de benz-1,1-oxazepinas. A partir⁴⁸ del 5-cloro-3-metilaminobenzal, el cual se N-acila con cloruro de cloroacetilo y posteriormente se cicla.



b) Benz-1,5-oxazepinas.

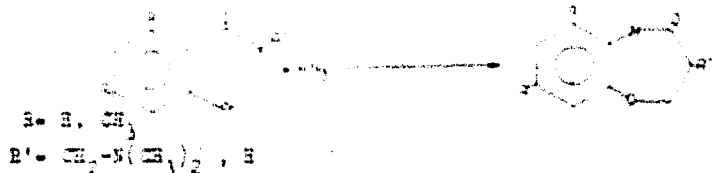
Fueron sintetizadas por primera vez por J.V. Braun y O. Braunadori⁴⁹, a través de la siguiente secuencia de reacciones:



Un método basado ⁵⁰ en la reacción anterior parte de la o-hidroxi anilina y el 1-bromo 3-bromo-propano, para darnos (52) el cual por un tratamiento posterior con base fuerte nos conduce a (53)



Quando las 3-crotononas son tratadas con ácido hidrazoico — producen benz-1,4-oxazepinas ⁵¹ un estudio más detallado de esta reacción ⁵² indica que esto no es general, y los sustituyentes — ejercen una gran influencia en el curso de la misma. Por ejemplo, cuando se trata la 3-dimetilaminocetil-5-crotonona con ácido hidrazoico da la benz-1,3-oxazepina, estos mismos resultados se obtienen, cuando la 3-dimetil-4-crotonona o la flavanona ⁵³ se someten a iguales condiciones de reacción.

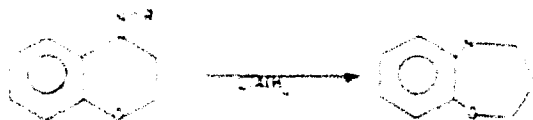


Al hacer la reducción de la oxiza de la flavanona con LiAlH₄ se encontró, aparte del producto esperado un 9% de 2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenz-1,3-oxazepina ⁵⁴.



Posteriormente ⁵⁵ se encontró que la oxiza de la isoflavanona daba la misma reacción.

Una reacción muy semejante se lleva a cabo con el eter metílico o bencilico de la oxiza de la crotonona ^{54,56}.

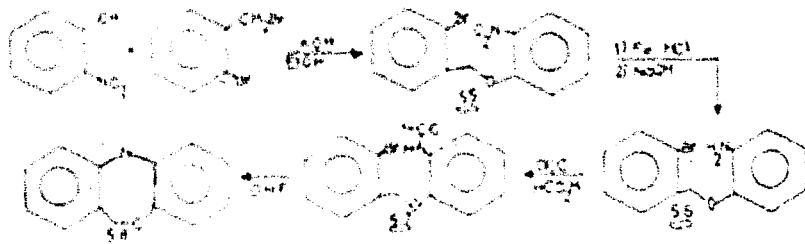


Quando el fenol (54) se trata con óxido de sodio , se obtiene su sal de sodio , y si esta en dicetilformamida , se hace reaccionar con epíclorhidrina , se obtiene el 3-hidroxi-5-metil-sulfonil-2,3,4,-tetrahidrobenzo-1,4-dioxepina (proponiéndose un epóxido intermolecario) , si se trata con Na se desulfona para darnos un 50% de la benz-1,5-dioxepina.



1'-divinilindoxepina.

Este tipo de compuestos muestra una alta actividad biológica y se han preparado una gran variedad de derivados mediante la siguiente ruta⁵⁵



La cual implica inicialmente la formación de un o-bromobenzil-o-nitrofenil ester (55) seguida por una reducción con Fe-HCl al o-(o-bromobenzil)anilina (56) y se cicla en HMF para darnos finalmente (58). La N-formilación es esencial para la estabilización, ya que se procedió con una gran variedad de derivados de la anilina y ningún otro tiende a ciclizarse. Otra variante con la que se han preparado este tipo de compuestos, es cambiando un anillo benzénico por uno piridínico.⁵⁹

B) N-ÓXIDOS

Los N-óxidos, son compuestos conocidos desde hace mucho tiempo pero solo habían sido estudiados esporádicamente hasta mediados de los años 40 , en que empezó un rápido desarrollo de su química

Independientemente, en el Japón y en el mundo occidental. A causa de la II Guerra Mundial, los conocimientos permanecieron aislados hasta aproximadamente el año de 1951, en que supuso un gran intercambio, con el consiguiente impulso a esta extensa rama de la química.

Otro factor que ha contribuido a su desarrollo, es el hecho de que muestra una gran reactividad química, hacia reacciones electrofílicas y nucleofílicas, en contraste con sus compuestos sin oxidar, los cuales escasean reactivos requieren condiciones drásticas para llevar a cabo reacciones electrofílicas o nucleofílicas. También se ha encontrado que tienen propiedades sedantiva, anti-hipertensiva y antibacteriana. ¿Supone esto que podría comprobar que poseen cierta actividad cancerígena?

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Principalmente existen dos métodos para su preparación:

}	a) Oxidación directa del nitrogéno	i) Con ácidos peroxiacéticos ii) Con peróxido de hidrógeno
	b) Reducción	i) Con hidrosulfuro ii) Reducción de grupos nitro

a) Oxidación directa.

1) Con ácidos peroxiacéticos.

En casi todo este tipo de reacciones, se añade una solución de la amina, a una solución del perácido previamente preparado y se deja a temperatura ambiente o con enfriamiento, hasta que la reacción concluya.

Los perácidos más usados son el peracético, el monoperoftálico y el monoperovalérico. Este tipo de oxidación se usa cuando se requieren condiciones suaves, debido a la presencia de otros

* Para una revisión completa ver referencias 60 a 64

grupos fácilmente oxidables

ii) Con Peróxido de Hidrógeno

Generalmente se usa peróxido de hidrógeno al 30% con ácido acético glacial y la amina disuelta en el mismo disolvente, este método tiene la ventaja de poder usar condiciones más drásticas, con solo aumentar la temperatura de reacción; cuando se requieren condiciones mucho más vigorosas, se utiliza el ácido tricloroacético.

Otra ventaja es la flexibilidad de este procedimiento, para tratar grandes cantidades de sustancias.

El inconveniente que tiene, este método, se deriva sus condiciones más drásticas de reacción, al producir reacciones laterales, si la molécula tiene otros grupos fácilmente oxidables.

El escoger el modo de N-oxidación adecuado, es de gran importancia, ya que pueden obtenerse muy diferentes resultados en cuanto a resistencia y productos usando un método u otro.

b) Reacciones de Ciclización.

1) Con nitroxilamina.

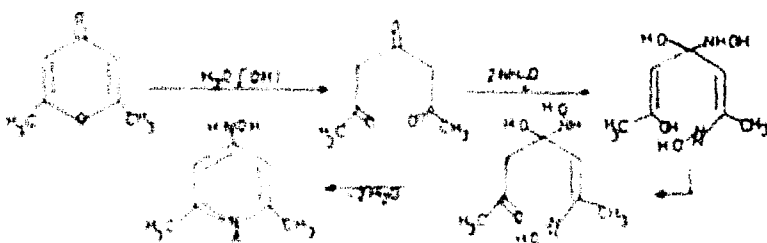
Cuando las 4-pironas, se tratan con hidroxilamina, usualmente no producen la oxima correspondiente, indicando que el grupo carbonilo no se comporta como tal, pudiéndose pensar en las siguientes estructuras resonantes



En medio básico el anillo de las 4-pironas es muy inestable — abriéndose fácilmente ⁶⁵.

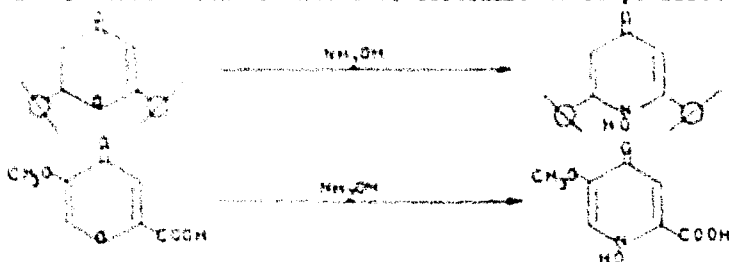
Las 4-pironas se pueden considerar, como el anhídrido diénolico de un compuesto 1,5-dicarbonílico, el cual en condiciones básicas, regenera el dicarbonilo. Bajo esta situación, es fácil pensar en el ataque de la hidroxilamina, la cual por posterior ciclización nos da el N-óxido.

Pudiéndose pensar en el mecanismo siguiente 4-a

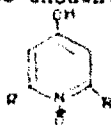


El cual ha sido comprobado parcialmente, al tratar la 2,6-dimetil-4-pirona y la sal de bario del diénol de la diacetilacetona, con hidroxilamina, para llegar al mismo producto. Los mismos resultados se obtienen cuando se trata la 4-pirona sin sustituyentes. 4-f

En el tratamiento de varias 4-pironas con hidroxilamina, se ha reportado 4-b, 66 solo la formación del N-óxido en el oxígeno del heteroátomo conservándose el carbonilo de la posición 4



las estructuras propuestas para estos compuestos, han dado lugar a varias discusiones, debido a que en la forma representada son poco estables, mediante el uso de RMN e IR 67, 68 se ha comprobado que la forma en que realmente se encuentran es:



debido a su mayor estabilidad.

En ciertas condiciones, se ha encontrado que algunas 4-pironas al reaccionar con hidroxilamina producen isoxasoles, como en el caso de la 2,6 difenil 4-pirona 4-b

el mismo comportamiento se ha encontrado con la 2,6-dimetil-3,5-dicarbo-il ester-4-pirona⁶⁴



En estas reacciones el oxígeno actúa como nucleófilo, siendo una adición 1,4 a una cetona α, β no saturada.

Aunque ya ha sido estudiada la formación de N-óxidos a partir de 4-pironas, no existe ningún trabajo, para la formación de estos a partir de metilen piranos.

En el caso de las Indolonas, no ha sido reportada la formación de N-óxidos, sino solo la formación de la oxima⁶⁹

ii) Reducción de grupos nitro.

Otro forma de obtener N-óxidos, es mediante la reducción de — grupos nitro aromáticos, con sustituyentes activos en la posición orto, condensándose el compuesto hidroxilamino formado como — intermediario con el grupo activo.⁷⁰



REACCIONES DE N-ÓXIDOS

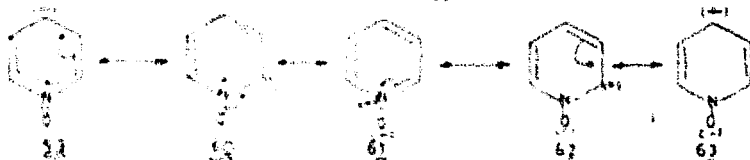
Una de las reacciones características de los N-óxidos es la reducción catalítica de este mediante Niquel-Kaney, o Paladio — sobre carbón.⁷¹

Para reducir los N-óxidos, también se han usado otros agentes como el tricloruro de fósforo⁷² y la trifenilfosfina⁷³.

La gran utilidad que han tenido los N-óxidos se deriva principalmente del aumento en la reactividad, hacia los ataques electrofílicos y nucleofílicos sobre el anillo, incrementándose casi vez mas su uso como intermediarios en síntesis de productos complejos.

Su reactividad y propiedades se pueden explicar tomando en consideración el par electrónico libre del átomo de oxígeno.

El cual está en íntima resonancia con el sexteto electrónico del anillo aromático, formando un sistema resonante entre los siguientes tipos de estructuras 58 a 63



Estos sistemas resonantes, traen varias consecuencias. Primero, estabiliza la estructura de los N-óxidos, haciéndolos resistentes a la reducción. Segundo, a causa de las contribuciones de las estructuras 59 y 60, la polaridad de los N-óxidos es menor que la esperada. Tercero, debido a la participación de las estructuras 61 y 62, fácilmente pueden sufrir ataques electrofílicos en las posiciones 2 y 4 del anillo. La predominancia en reactividad de la posición 4 con respecto a 2 es una consecuencia del fuerte efecto inductivo del grupo N-óxido. Finalmente, a causa de la participación de las estructuras 61 y 63 son susceptibles de sustituciones nucleofílicas en las posiciones 2 y 4. La paradoja de activación a ambas sustituciones, electrofílicas y nucleofílicas, en la misma estructura, se resuelve recordando, que no es solo la distribución electrónica en la molécula aislada la que determina el tipo de reacción de sustitución, sino que también interviene la magnitud con que la molécula se polariza por efecto de los reactivos.

DISCUSION

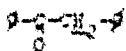
Debido al interes que presentaba esta reaccion y para tratar de generalizarla se empezó por repetir la reaccion del 1 con hidroxilamina, utilizando como disolvente etanol-piridina, obteniéndose en un 81% de rendimiento, un sólido blanco con p.f. 217°-218°C, idéntico al previamente reportado¹. Este compuesto analiza para $C_{24}H_{24}N_2O_2$; que esta de acuerdo con el FM de 372 obtenido por EI.

El espectro en el UV de dicho compuesto presenta dos máximos de absorción a 214.5m μ (log e=1.299) y 234m μ (log e= 4.53) lo cual nos indica la presencia de un sistema conjugado.

Su espectro en el IR muestra una banda de 3400 a 2500cm⁻¹ característica de -OH asociados y a 1610, 1575, 1545, 1500 cm⁻¹ bandas debidas a las vibraciones longitudinales de los anillos aromáticos y/o dobles ligaduras, los anillos aromáticos deben de ser mono sustituidos ya que aparecen las bandas correspondientes a 760 y 695cm⁻¹. Las bandas de absorción en 1460 y 1390cm⁻¹ se han asignado a la deformación asimétrica y simétrica del metilo, en 1470cm⁻¹ esta el tijereteo de los metileno, en 1225 y 1145cm⁻¹, aparecen bandas debidas a la vibración longitudinal de las ligaduras C-C-C, C-O-N, o bien la banda de 1225cm⁻¹ se puede asignar a las vibraciones de N=O

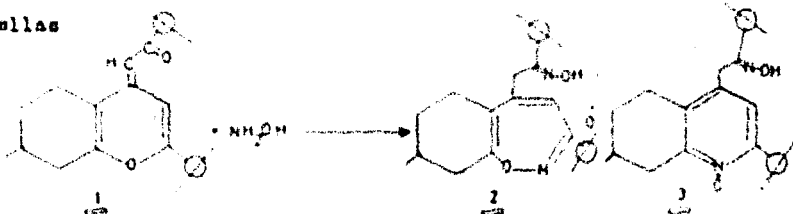
El espectro de RMN presenta las siguientes señales; en 1.08 ppm aparece un doblete (j=6cps) que integra para tres hidrógenos esta señal corresponde a un metilo unido a un carbono secundario. En 1.94 está centrada una señal compleja, la cual integra para

tres protones alifáticos, otra señal compleja aparece centrada en 3.0ppm e integra para 4 protones, los cuales se han asignado a hidrógenos alifáticos. En 4.06ppm aparece un singulete, que integra para dos protones, por su posición debe de ser, un metileno entre un carbonilo o éster con anillo aromático y por el otro lado un anillo aromático o sistema de dobles ligaduras conjugadas⁷⁴.



En 6.84ppm está un singulete que integra para un protón, debiendo ser de región donde aparecen los protones aromáticos y algunos vinílicos. En 7.5ppm está centrada una señal compleja, que integra para 10 protones aromáticos, pudiéndose ver las señales debidas a los protones orto y las que se deben a los meta y para, por lo que se trata de anillos aromáticos mono sustituidos con grupos atrayentes de electrones, y finalmente en 11.6ppm aparece un singulete que integra para un protón y es intercambiable con D_2O .

Proponemos en base a lo anterior las estructuras (2) y (3) las cuales se confirmaron además por su espectro de masas, sin embargo los datos no son suficientes para decidir entre alguna de ellas



En el EM el ion molecular está en $m/e=372$, el cual es además el pico base.

Uno de los picos característicos de los K-óxidos es el de $m/e=16$, debido a la eliminación del oxígeno⁷⁵. Sin embargo la pérdida de 16 unidades no puede explicarse en base a la estructura (2) mediante el mecanismo descrito en el diagrama # 1, en el cual se supone una tautomería de valencia⁷⁷ y se ha propuesto una transposición similar para las 1,3-dicetonas⁷⁶.

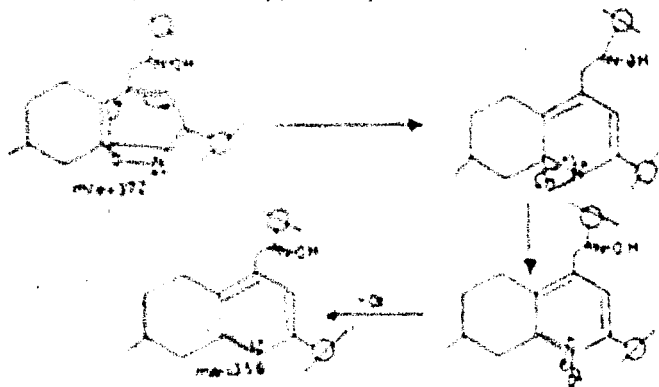


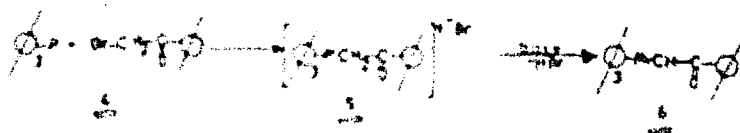
DIAGRAMA # 1

Como una evidencia adicional deseábamos obtener la confirmación de cual era la estructura real, mediante difracción de rayos X, pero esto no se pudo realizar debido al tipo de cristales obtenidos.

El siguiente paso fue el obtener los compuestos 9 y 10 mediante la siguiente secuencia de reacciones:

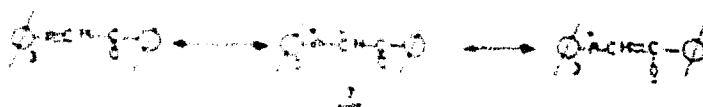
A partir de trifetilfosfina y bromuro de fenacilo se preparó⁷⁸ el bromuro de trifetilfosfinbenzoilmetileno (5), el cual

mediante un tratamiento posterior con un álcali suave, como el



carbonato de potasio, dio origen al ylide(6) .

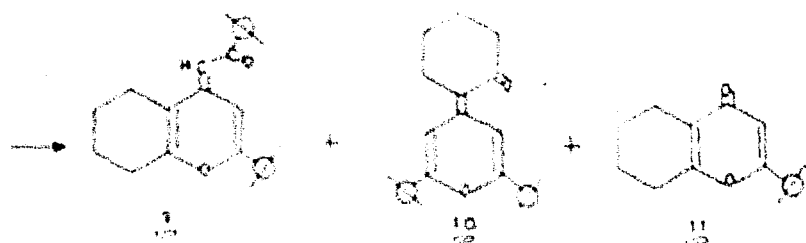
Este compuesto(6) es una entidad muy reactiva y puede representarse con las siguientes formas resonantes.



El carbonión(7) es un nucleófilo poderoso, el cual se adiciona con facilidad sobre cetenas generadas a partir de diazoacetenas⁷⁹, cloruros de ácido⁸⁰, y ceto ésteres⁸¹, y diésteres malgánicos⁸², para formar piranos a través de un mecanismo de reacción ya descrito⁸³.

Cuando el ylide(6) se trató con la cetena(8) (generada por la descomposición térmica de la 2-carbetoxiciclohexanona) se obtuvo una mezcla de los productos (9 , 10 y 11) . El mecanismo de formación de estos productos ya se ha descrito, y sus estructuras definitivamente establecidas, tanto del estudio de sus propiedades espectroscópicas, como mediante su síntesis^{2,83}





Para generalizar un poco la reacción de metilen piranos con hidroxilamina, se trató el compuesto 9, con hidroxilamina en etanol y piridina, obteniéndose un segundo compuesto blanco con p.f.=234-235°C y con un rendimiento de 54%.

Este compuesto analiza para $C_{13}H_{22}N_2O_2$ y está de acuerdo con el FM obtenido por EM de 358.

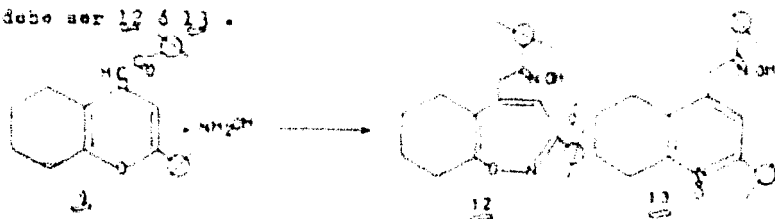
Su espectro en el ultravioleta, muestra de nuevo los máximos en 214.5 mμ (log ε = 4.29) y en 232m (log ε = 4.52).

Su espectro en el infra rojo, muestra una banda ancha entre 3400 a 2600 cm^{-1} debida a -OH asociado, en 3060 y 3035 cm^{-1} aparecen las vibraciones longitudinales de los protones aromáticos en 2933 y 2800 cm^{-1} aparecen las vibraciones longitudinales de los grupos metileno, en 1600, 1575, 1550 y 1500, vibraciones longitudinales debidas a las ligaduras C=C del anillo aromático y/u olefínicas, en 1470, 1445 cm^{-1} bandas debidas a la deformación de metileno, en 1240, 1206, debidas a las vibraciones longitudinales de C-O-C ó C-O-N, la de 1200 cm^{-1} se puede atribuir a la vibraciones de N-C, en 760 y 656 cm^{-1} debidas a la deformación fuera del plano de las ligaduras C-H del anillo aromático mono-substituido.

En el espectro de RMN (usando como disolvente DMSO) se observó una señal compleja a 1.75 ppm que integra para los 4 protones alifáticos. A 2.75 ppm aparece una señal compleja que integra para 4 protones alifáticos y que por su desplazamiento químico deben ser de tipo alílico. En 4.06 ppm está un singlete para los dos protones del grupo metileno, que se encuentran por un lado con una oxígeno y por el otro es alílico al sistema heterocíclico. En 6.92 ppm un singlete que integra para un protón vinílico cuyo desplazamiento es arcaico. En 7.5 ppm está centrada una señal compleja que integra para los 10 protones aromáticos de los 2 fenilos monosustituidos, y finalmente a 11.5 ppm una señal sencilla que integra para 1 protón y se intercambia con D_2O .

El espectro de masas da un ión molecular en $m/e = 358(96\%)$ - y nuevamente se observa pérdida de 16 unidades.

De todas las rutas anteriores se concluye que la estructura - para el compuesto obtenido en la reacción de 9 con hidroxilamina, debe ser 12 ó 13.



El mismo compuesto (12 ó 13) se pudo obtener al tratar 10

en idénticas condiciones ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{Py}\cdot\text{EtOH}$)

Para explicar la formación de 12 ó 13 a partir de 9 y 10 - proponemos el siguiente mecanismo, en el cual se forma un intermedio común a partir de ambos compuestos, cuando el oxígeno se comporta como un nucleófilo atacando al carbonilo, nos conduce a la estructura 12, en cambio si el nitrógeno es el que lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el carbonilo obtenemos el compuesto 13 (ver diagrama # 2).

En las reacciones anteriores podemos observar que los compuestos 1, 9 y 10 tienen las siguientes características en común:

- a) Un sistema heterocíclico con oxígeno.
- b) Un sistema de conjugación de dos dobles ligaduras con un grupo carbonilo.
- c) Substituyentes fenílicos unidos en las posiciones 2 ó 2 y 6 - del anillo de metilen pirano.
- d) Los tres compuestos (1, 9 y 10) dan origen a un intermedio que contiene una ciclohexanona susceptible de un ataque nucleofílico ya sea por el oxígeno o el nitrógeno de la oxima

Con objeto de establecer cuales son los factores que realmente intervienen en estas reacciones, se empezó por la preparación de un metilen pirano que careciera de alguno de ellos.

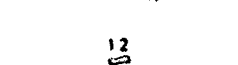
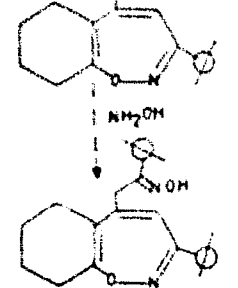
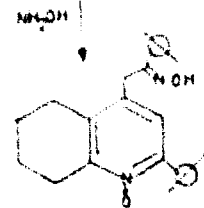
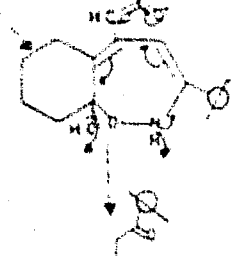
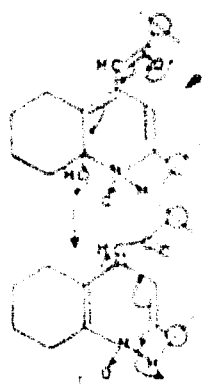
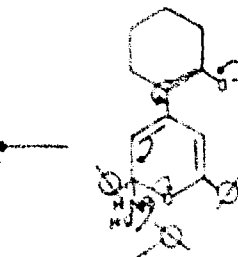
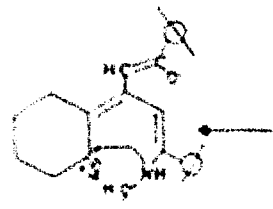
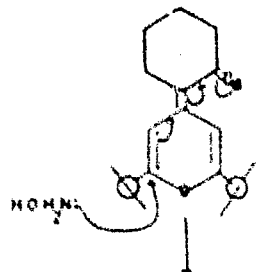
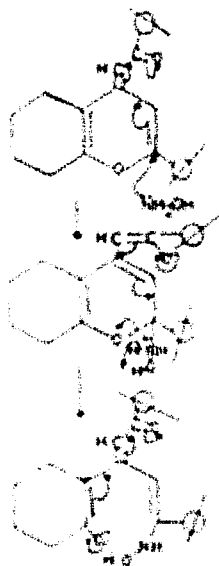
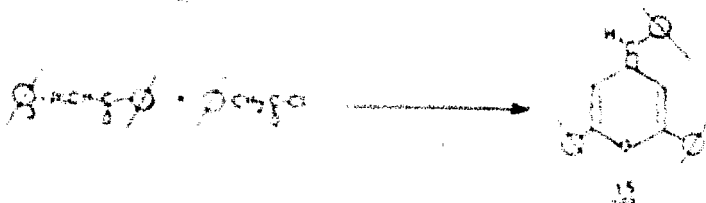


DIAGRAM # 2

Para tal efecto se vió , que los cloruros de ácido reaccio—
nan con el trifenilfosfinobencilmetileno para formar pirilen —
piranos⁸⁰ con fórmula general (14) .



La reacción del cloruro del ácido fenil acético con el —
reactivo de Wittig(6) dió la correspondiente 2,6 difenil 4ben
zolidina pirano(15)



La reacción del compuesto 15 con hidroxilamina se efectuó—
en l' condiciones ya descritas, obteniéndose un producto blanco
con p.f. = 159-161°C, que analiza para $C_{24}H_{22}N_2O_2$ y que correspon
de el peso molecular con el encontrado por EM de 370.

Su espectro en el ultravioleta, presenta un máximo a 258m—
(log e = 4.08)

Su espectro de absorción en el infra rojo , muestra las —
siguientes bandas, de 3500 a 3100 cm^{-1} banda ancha característica
de -OH asociado de una oxima; a 3030 cm^{-1} la banda de absorción,
C-H de vibración longitudinal debida a los protones vinílicos y
aromáticos ; en 2850 cm^{-1} aparecen las vibraciones longitudina—
les de los metileno, de 2000 a 1600 cm^{-1} aparecen varias bandas

indicando la monosustitución de un anillo aromático, en 1600cm^{-1} bandas debidas a las vibraciones longitudinales C-C ó C-N y en 755 y 690cm^{-1} las bandas típicas de monosustitución de anillos aromáticos (deformación fuera del plano de las ligaduras C-H).

Al analizar su espectro de RMN, se vió que no aparece ninguna señal de protones vinílicos, en cambio en la región de 2.9 a 3.6ppm aparece una serie de señales, que no se pueden explicar tomando en base las estructuras de las 1,2-cinnepinas o de los 3-óxidos.

Un estudio mas detallado y mediante la comparación de espectros corridos en un espectrómetro HA-60 y en uno HA-100, se vieron ciertas variaciones de la posición de algunas señales. Es bien sabido, que esto puede suceder cuando las señales se deben a diferentes protones no equivalentes, en cambio sus constantes de acoplamiento permanecen invariables, de esta forma se logró ver que hay dos sistemas AB y uno A_2 , cada uno de estos integrado para dos protones.

El primer sistema AB tiene una constante de acoplamiento de 13cps, habiendo sido calculado el desplazamiento químico para el protón A a 3.47ppm y para el protón B a 3.07ppm⁸⁴.

El segundo sistema AB tiene una constante de acoplamiento de 17cps siendo el desplazamiento químico calculado para el protón A de 3.42ppm y para el protón B 3.03 ppm.

La magnitud de las constantes de acoplamiento nos indican -
 el caso de hidrógenos geminales (no equivalentes) en un metile-
 no saturado unido a carbonos terciarios ⁸⁵



Por su desplazamiento químico, podemos suponer que se en-
 cuentran unidos a un grupo desprotector de electrones y que en
 este caso podría ser un grupo fenilo .

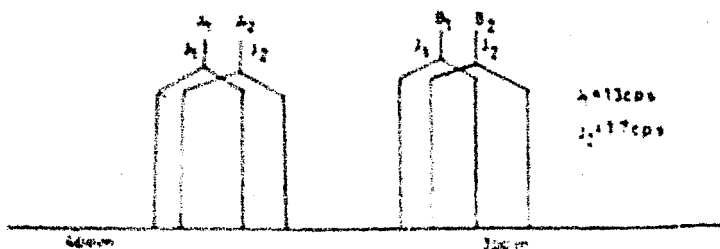
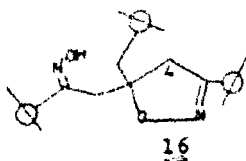


DIAGRAMA # 3

La señal debida al sistema A_2 aparece a 3.06ppm como un -
 singulete. En 7.4ppm aparece centrado un multiplete cuya area-
 corresponde a 15 protones aromáticos de bencenos monosubstitui-
 dos y finalmente en 8.4ppm aparece un singulete que integra para
 un protón y es intercambiable con agua deuterada, y se debe al
 -OH de la oxima, basándonos en estos datos pudimos postular la
 estructura (16)



16

donde los hidrógenos sobre el átomo de carbono-4 forman el sistema L_2 y los otros dos sistemas AB deben de pertenecer a los otros dos metileno, no pudiéndose asignar exactamente cual sistema pertenece a que metileno.

La formación del compuesto 16 a partir de 15 se puede explicar mediante el siguiente mecanismo (diagrama # 4)

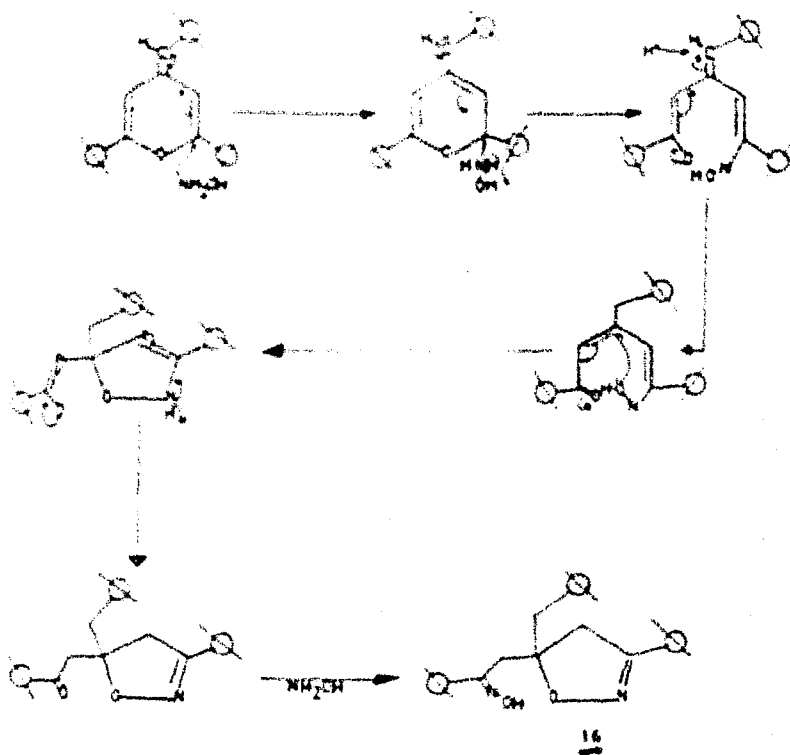
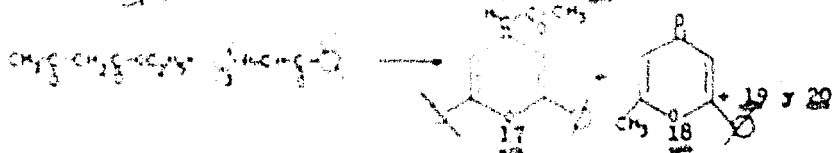


DIAGRAMA # 4

Una vez hecha esta reacción se vió que alguno de los factores estructurales excluidos de los metileno piranos 1,9 y 10, son los responsables para que la reacción siga por otra ruta.

Para tal efecto el siguiente paso, fue sintetizar un metileno pirano que tuviera el grupo carbonilo, pero no un anillo de ciclohexano.

La reacción del trifenilfosfinitoacilmetileno con acetoacetato de etilo, dio lugar a una mezcla de productos, los cuales se separaron por una combinación de cromatografías en columna y en capa delgada, pudiéndose aislar además del compuesto 17 y de la 2-fenil-6-metileno-pirano 18, un compuesto



amarillo muy poco polar, el cual mediante un estudio de su espectro de RMN a 100Mc. y utilizando la técnica de doble y triple irradiación, se pudo ver que se trataba de una mezcla (1:1) de compuestos con estructuras isoméricas (19 y 20).

El espectro de RMN (ver fig # 1) presenta un doblete (3-4cps) a 2.27ppm que integra para 6 protones, debido a la presencia de dos grupos metilo sobre doble ligadura, y acoplado con un hidrógeno colocado a 4 uniones de distancia



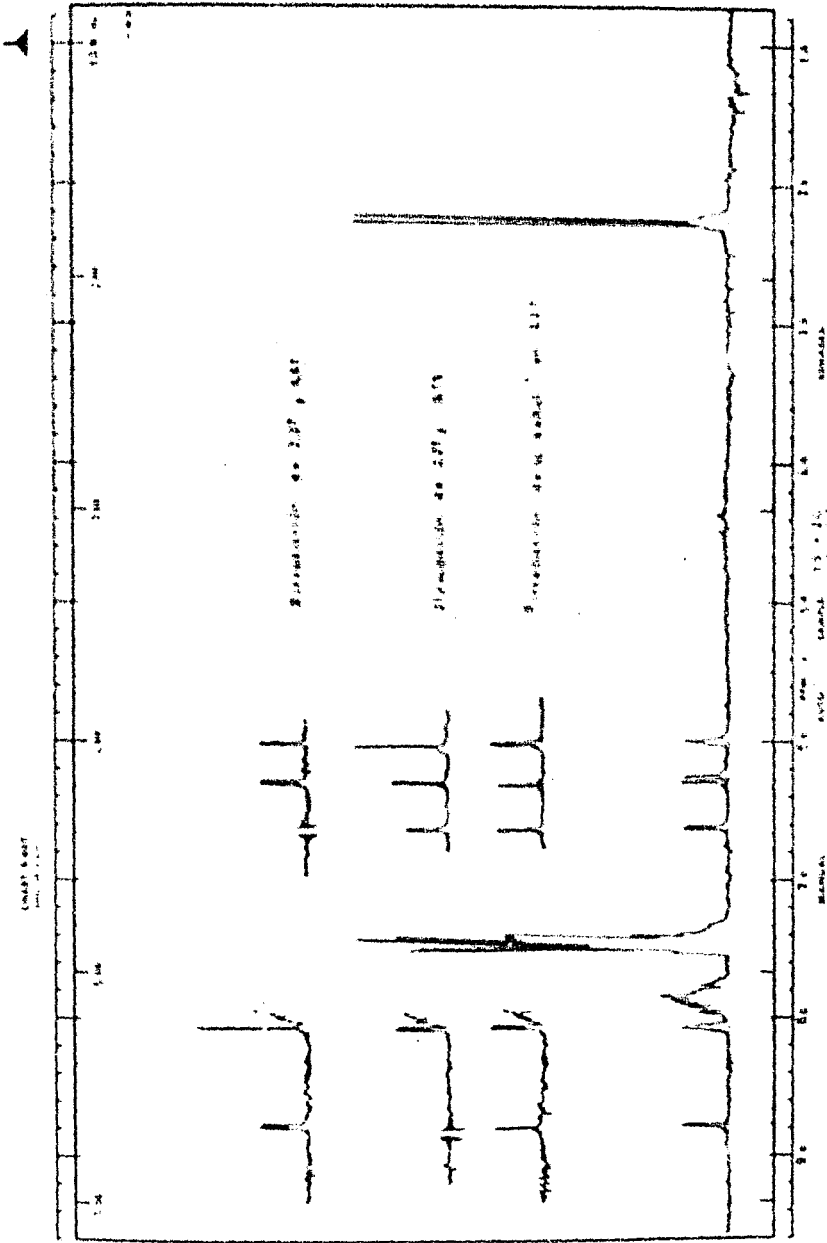
En 6ppm aparece una señal un poco ancha, para un protón; en 6.72 y 6.28ppm aparecen señales sencillas que integran para un hidrógeno cada una; en 6.61ppm aparece una señal doble ($J=2$ cps), correspondiente a un protón, estas señales se deben a protones vinílicos. En 7.5 ppm está centrada una señal múltiple que integra para 20 protones aromáticos de bencenos mono sustituidos; en 8.04ppm se encuentra una señal ancha, que integra para un protón, y a 8.75ppm un doblete ($J=2$ cps) que integra para 1 protón, estas señales se deben a protones vinílicos colocados bajo el cono de desprotección del oxígeno del carbono lo.

Irradiación de la señal en 2.27ppm hizo que los picos anchos que aparecían en 6 y 8.04 ppm se transformaran en dobletes ($J=2$ cps) permaneciendo todas las señales restantes sin variación. Al irradiar conjuntamente la señal en 2.27ppm y la que aparece en 8.75ppm el doblete de 6ppm se transforma en un singulete. De igual forma al se irradia las señales en 2.27 y 6.61ppm el doblete de 8.04ppm se convierte en un singulete.

De los resultados anteriores se deduce, que existe acoplamiento entre las señales que se indican a continuación

Tabla I

1 ^a	con	2 ^a	J
8.75ppm		6.00ppm	2cps
8.04ppm		6.61ppm	2cps
6.0y 6.61ppm		2.27ppm	4cps



35

SPECTRUM TYPE: 1H
 SPECTRUM AMPLITUDE: 200
 SPECTRUM WIDTH (PPM): 12.0
 PULSES: 1
 SPECTRUM DATE (PPM): 0.00
 SPECTRUM NAME: 0.00

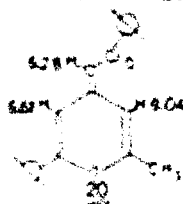
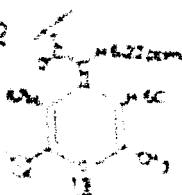


Varian
 Division of General Electric

SALES: 11/27/71 OPERATOR: FIGURA # 1

400 MHz NMR
 INSTRUMENT NO.

y por lo tanto los dos isómeros formados deben de tener las -
estructuras 19 y 20

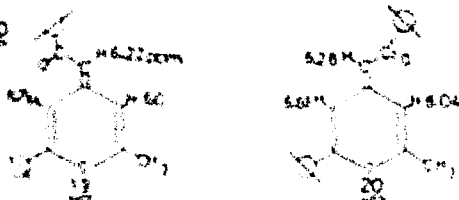


En el trabajo de Birkslecks y Simally⁸¹ se informa el aislamiento de los compuestos 17 y 18 únicamente, aunque después J. Eero² prevé en base a los datos obtenidos por una reacción de un aceto ester con el trifluorofenilbenzoindole la formación del compuesto aislado por nosotros, comprobándose de esta forma tal suposición.

El mecanismo de formación para los 4 compuestos, 17, 18, 19 y 20 se muestra en el diagrama # 5.

La reacción del 2,6-difenil-4-acetonilindanpirano, con hidroxilamina se hizo en las condiciones ya descritas, obteniéndose una mezcla de productos, los cuales no se pudieron purificar totalmente debido a tener una polaridad muy semejante, por lo que se obtuvo un espectro de RMN de la mezcla (ver fig 3), y basándonos en los datos obtenidos para otros compuestos semejantes, se concluyó que esta reacción conduce a 3 productos, 2 de ellas estructuras isoméricas de las 1,2 triazinas o de los 1,2,3-triazoles (21 y 22) y el tercero correspondiente a una isomero lineal (23) (ver figuras correspondientes a las estructuras para la asignación de las señales).

y por lo tanto los dos isómeros formados deben de tener las estructuras 19 y 20

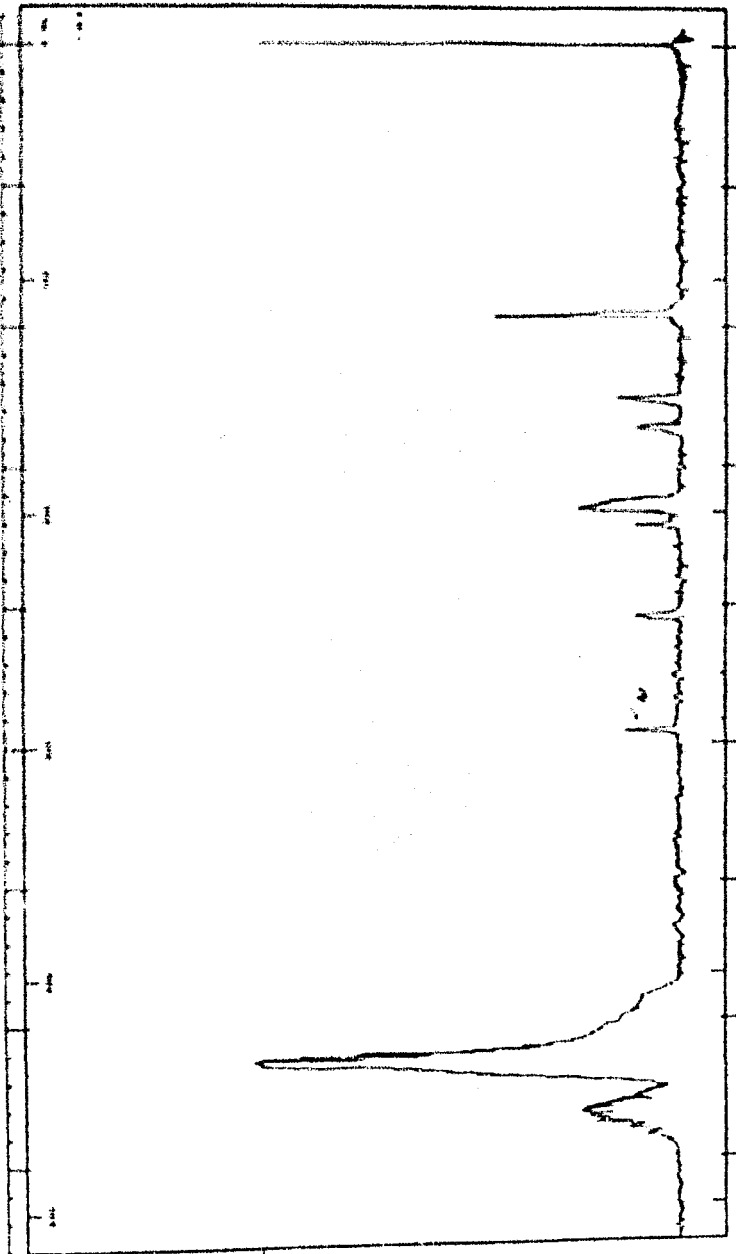


En el trabajo de Strzelecka y Simaly³¹ se informa el aislamiento de los compuestos 17 y 18 únicamente, aunque después J. Haro² prevé (en base a los datos obtenidos por una reacción de un ácido ester con el trifenilacetilbenzodioxoleno) la formación del compuesto aislado por nosotros, comprobándose de esta forma tal suposición.

El mecanismo de formación para los 4 compuestos 17, 18, 19 y 20 se muestra en el diagrama # 5.

La reacción del 2,6-difenil-4-acetonilidenspirano, con hidroxilamina se hizo en las condiciones ya descritas, obteniéndose una mezcla de productos, los cuales no se pudieron purificar, totalmente debido a tener una polaridad muy semejante, por lo que se obtuvo un espectro de RMN de la mezcla (ver fig 2), y basándonos en los datos obtenidos para otros compuestos semejantes, se concluye que esta reacción conduce a 3 productos, 2 de ellos estructuras isoméricas de las 1,2 oxazepinas o de los N-óxidos (21 y 22) y el tercero correspondiente a una isoxanzolina (23) (ver figuras correspondientes a las estructuras para la asignación de las señales)

CHAMP 3-80

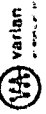


17

MINUTES

COUNTS

MODEL: CHAMP 3-80
 SERIAL: 1000000000
 DATE: 10/10/80
 TIME: 10:00
 OPERATOR: J. J. J.



DATE: 10/10/80
 TIME: 10:00
 OPERATOR: J. J. J.

MODEL: CHAMP 3-80
 SERIAL: 1000000000

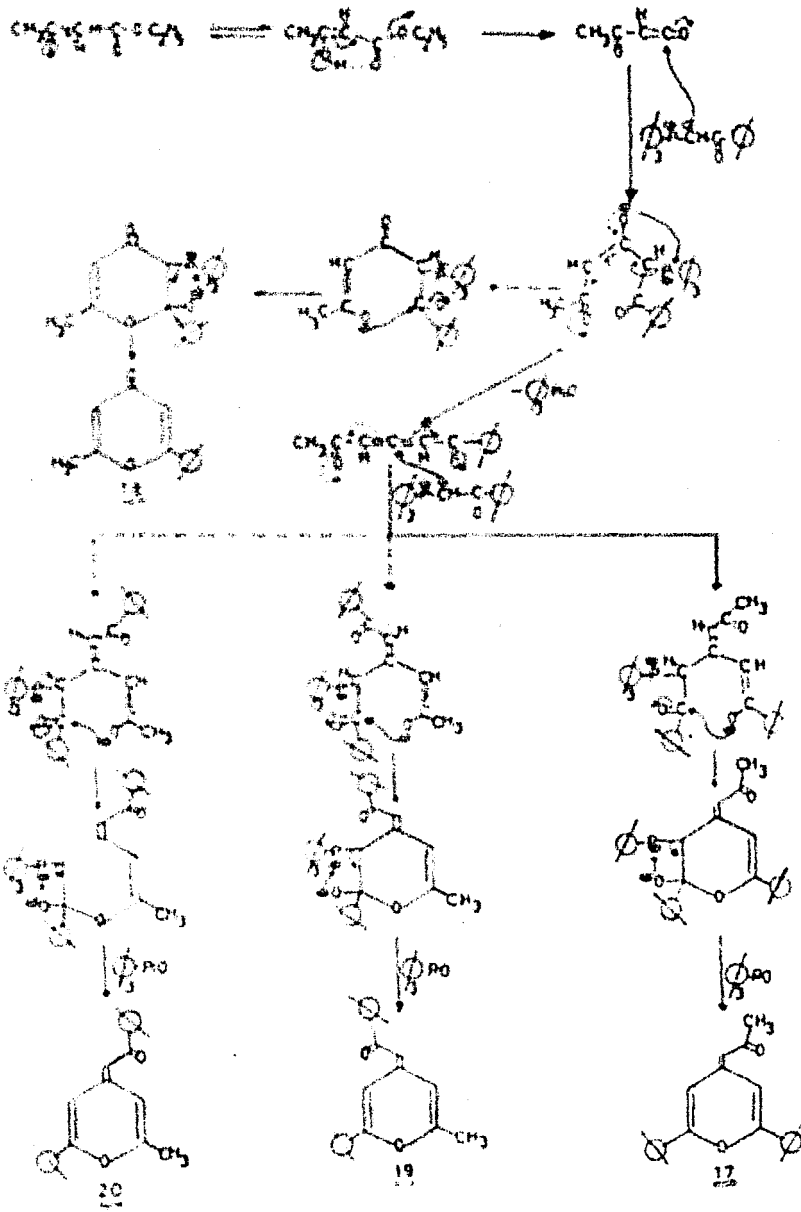
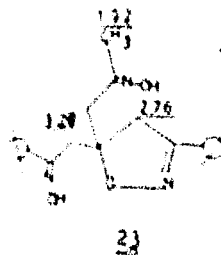
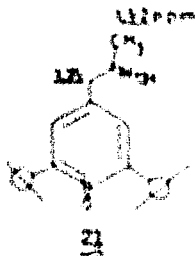


DIAGRAM # 5

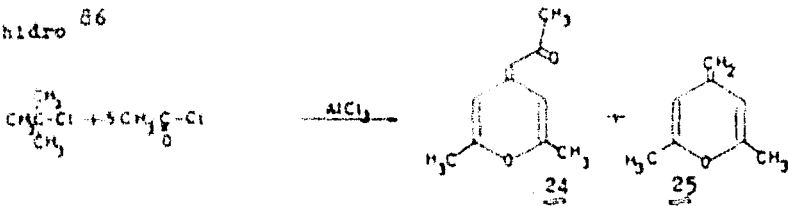


39

El mecanismo de formación de estos compuestos a partir de 17 se muestra en el diagrama # 6 .

Con esto se ve que no es esencial el anillo rígido para la formación de las oxaspirinas o N-óxidos . El ditimo factor - que nos falta estudiar , es ver si los fenilos tienen algún efecto decisivo en la reacción , para lo cual se investigó la forma de preparar un 2,6-dimetilpirano simétrico , para evitar nuevamente la formación de una mezcla de productos.

Una forma bastante sencilla de obtenerlo, debido a la facilidad con que se pueden obtener las materias primas , es la reacción de condensación de 3 moles, de cloruro de acetilo con cloruro de terbutilo en presencia de tricloruro de aluminio - anhídrido 86



De esta forma se obtiene una mezcla de 24 y 25 , los cuales se separaron por cristalización fraccionada de sus percloratos.

Al hacer reaccionar 24 con hidroxilamina se obtuvo una mezcla de dos sustancias , las cuales se separaron mediante cromatografía en capa delgada.

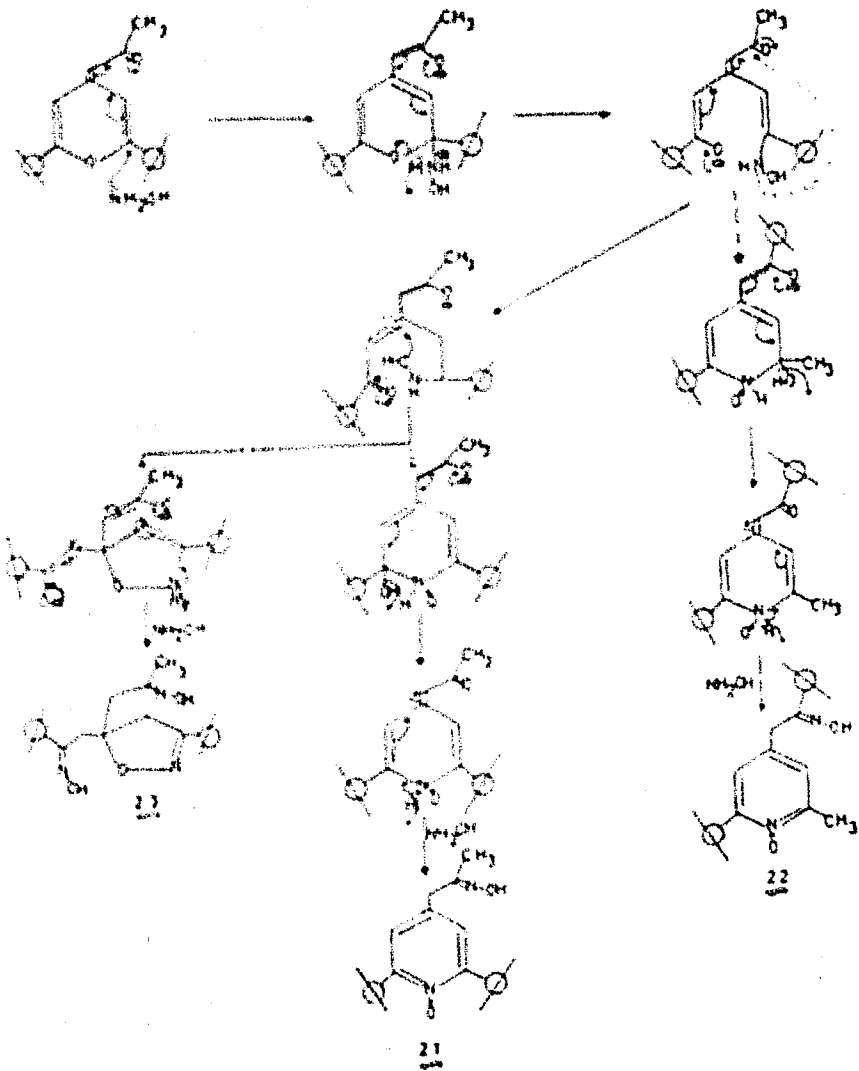


DIAGRAM # 6

La sustancia es poco polar, tiene un p.f. = 154-155°C y -
 analiza para $C_{12}H_{17}N_3O_3$, su espectro en el ultravioleta no pre-
 senta ninguna absorción, por lo que no debe de tener ninguna--
 conjugación ni grupos cromóforos.

En su espectro en el infra rojo muestra una banda ancha de-
 1500 a 3000 cm^{-1} debida al -OH asociado de la oxima, en 2940 --
 cm^{-1} esta la vibración longitudinal asimétrica de un grupo me-
 tilo, en 2900 y 2845 estas las vibraciones longitudinales asi-
 métricas y simétricas debidas a metileno; en 1460 cm^{-1} y en --
 1380 cm^{-1} las deformaciones asimétricas y simétricas del grupo-
 metilo; en 1430 cm^{-1} el alfilerato de metileno (desplazado a
 menor longitud de onda por un anillo de 5 átomos y una doble -
 ligadura cercana ⁸⁷. En 1164 y 1025 cm^{-1} aparecen las vibraciones
 longitudinales simétrica y asimétrica debidas a C-O-N.

El espectro de RMN (en piridina) muestra las siguientes --
 señales; en 1.75ppm un singulete que integra para 3 protones, -
 debidos a metilo unido a una doble ligadura ($CH_3-C=$); en 2.18ppm
 señal sencilla que integra para 6 protones debidos a dos grupos
 metilos equivalentes vecinos a una ligadura -C-N-OH; en 2.75 -
 ppm un singulete que integra para 4 protones debidos a 2 meti-
 lenos vecinos a una doble ligadura; a 3.1ppm un singulete que
 integra para dos protones, originado por un grupo metileno, ve-
 cino a una doble ligadura y en un anillo de 5 miembros (es una -
 posición muy semejante a la de la isoxazolina $\frac{1}{2}$) ; y en 12.4-
 ppm aparece un singulete que integra para dos protones y se

intercambia con D_2O debido a los $-OH$ de las oximas.

Por los datos anteriores se deduce que este compuesto debe de tener la estructura 26



El espectro de masa muestra su ión molecular en $m/e=227$

La sustancia mas polar analizada para $C_{10}H_{14}N_2O$, presenta sus máximos de absorción en su espectro de ultra violeta en 216nm ($\log \epsilon = 4.4688$) y en 260nm ($\log \epsilon = 4.173$), lo cual nos indica un sistema conjugado.

En su espectro en el infra rojo, muestra una señal ancha en la región de 3450 a 300 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal de la ligadura $-NH$ asociada de la oxima, en 3050 cm^{-1} muestra una señal originada por la vibración longitudinal $C-H$ de los protones vinílicos, en 2980 y 2872 cm^{-1} están las señales debidas a las vibraciones longitudinales de los metilos.

En 1225 cm^{-1} y en 1165 cm^{-1} aparecen las vibraciones longitudinales simétricas y asimétricas del $C-O-N$ ó la de 1225 puede deberse a la vibración $N=O$.

El espectro de RMN (en piridina), presenta un singulete en 1.9ppm que integra para 3 protones y debe de corresponder a un grupo metilo, unido a una doble ligadura ($CH_3-C=C$); en 2.46ppm aparece un singulete que integra para 6 protones, el desplazamiento químico corresponde a grupos metilos unidos a

un anillo aromático; en 1.5ppm aparece un singlete que inter-
gra para los protones y que se debe a un grupo metileno entre-
una doble ligadura y un anillo aromático; en 7ppm aparece un-
singlete para los protones aromáticos.

Debido a que la posición de los dos metilos que se en-
cuentran en el anillo aparecen en la misma región del espectro
parece mas probable la estructura del N-óxido, ya que es simé-
trica y ocasionaría metilos equivalentes, en cambio la estruc-
tura de la 1,2-diazotina [17] parece menos probable debido a
que cada metilo estaría unido a diferente medio electrónico, —
haciéndolos no equivalentes.

El espectro de masas da un ion molecular para $m/e = 194$ el
cual es también el pico base, en este caso se observa la pér-
dida de 17 unidades, las cuales podrían provenir ya sea de
la estructura [18] o de la [19].

La secuencia probable de la reacción se muestra en el Dia-
grama 7.

Debido a la imposibilidad de poder determinar la estructura
real de los compuestos solo por métodos espectroscópicos, se
planeo una síntesis por otro camino para llegar a una de las
posibles estructuras de los N-óxidos obtenidos. Tratando 24 -
con amoniaco concentrado a presión y a temperatura se substituye
el oxígeno

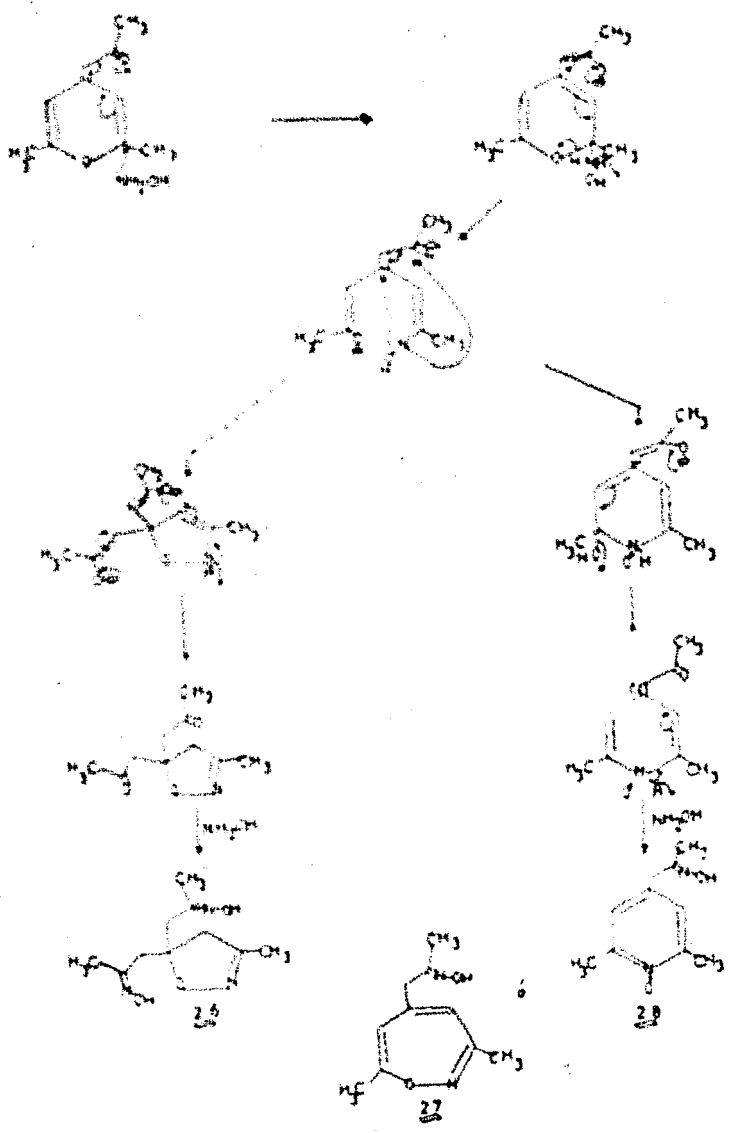
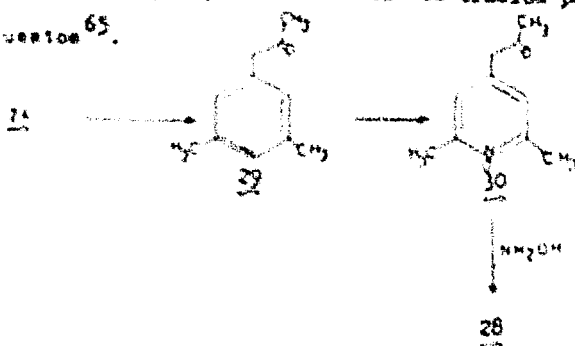
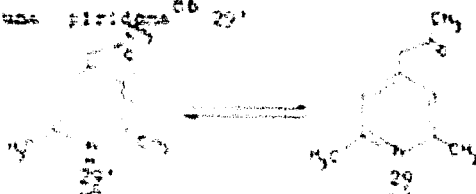


DIAGRAM 7

del pirano por un nitrógeno, esta reacción es clásica para este tipo de compuestos ⁶⁵.



Sin embargo la estructura de 29 había sido propuesta — como la de una piridina ⁶⁶ 29'.



aunque se podía suponer un equilibrio entre ambas estructuras — la RMN comprobó que solo se encuentra el compuesto en la forma 29, ya que aparece un singulete en 2.67ppm que integra para 3 protones, al cual le corresponde el metilo vecino a la cetona, ya que en el pirano 24 en esta posición aparecen los tres metilos; en 2.44ppm aparece un singulete que integra para 6 protones, correspondiendo a los metilos unidos al anillo de la piridina; en 1.7ppm está localizado un singulete — cuya integración es para dos hidrógenos, correspondientes al metileno que está entre la cetona y el anillo de piridina; en 6.7ppm aparece un singulete que integra para dos protones siendo estos los protones de la piridina.

Al efectuar la oxidación de 20 con ácido peracético para obtener el 21 se obtuvo una sustancia diferente a lo esperado, analizando sus datos espectroscópicos se vio que se había formado el 22 ácido del ácido 2,6-metil-4-carboxi-piridinao (22)



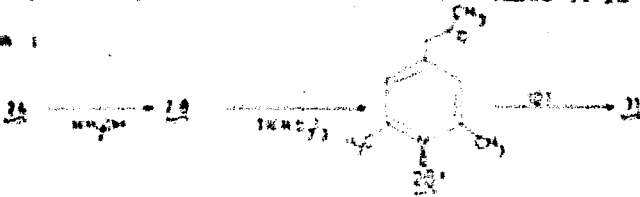
El espectro de ultra violeta muestra dos máximos uno en $214\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.679$) y el otro en $266\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.662$) este último es de gran utilidad ya que los ácidos 4-carboxipiridinicos aparecen en esta región 22 .

El espectro de RMN terminó de confirmar esta estructura; en 2.5ppm aparece un singlete que integra para 6 protones, correspondientes a los dos metilos del 22 , el corrimiento de la señal de 0.1ppm es el efecto conjugado del N -óxido y del ácido en posición 4. Igualmente los protones β sufren un desplazamiento hacia menor campo apareciendo en 7.5ppm . Finalmente en 11.4ppm aparece un singlete el cual se intercambia con D_2O y se debe al hidrógeno del ácido.

En el IR se ve la banda de 1710cm^{-1} del carbonilo del ácido y la de 1210cm^{-1} debida a las vibraciones del $\text{N}=\text{O}$, ambas muy intensas como corresponde a su asignación.

Teniendo a la mano este ácido se procedió a simplificar la

síntesis para comprobar la existencia del N-óxido de la siguiente forma:



Si el compuesto III obtenido de tratar I con hidroxilamina es el N-óxido, se puede llevar a cabo una decoloración para llegar al N-óxido con acetona IV , y después oxidar este en las mismas condiciones en que se oxida III a II .

Para llevar a cabo la decoloración, últimamente han aparecido varios métodos, entre los cuales merecen mencionarse tres, por ser los más variables:

- Formación del acetato de la oxima, y posterior reducción con acetato cromoico CrO_3 a la imina, la cual en el medio ácido de la reacción ($pH = 5$) se hidroliza rápidamente a la cetona.
- Reducción directamente de la oxima a la imina, mediante el uso de titanato tervalente $(TiCl_3)^{90}$ e hidrólisis en el medio ácido a la cetona, la ventaja que tiene este método sobre el anterior es debido a las condiciones tan suaves en que se lleva a cabo la reacción (temperatura ambiente y aprox. 1 hr).
- Sigue el mismo proceso que el anterior utilizando talio trivalente $(Ti(NO_3)_3)$, también se lleva a cabo a temperatura ambiente, y se completa en unos cuantos minutos.⁹¹

Se prefirió el tercer método debido a las ventajas que ofrecía sobre los otros, una vez obtenida la cetona se oxidó con ácido peracético, obteniéndose un compuesto con las

ciones características que el obtenido a partir de la piridina 26.

De esta forma se comprueba que el compuesto 28 es un N-óxido descorilánico de la estructura correspondiente a la oxazopina 37.

Aunque es un poco aventurado extrapolar estos resultados a todos los compuestos obtenidos en este trabajo, debido a que se necesitan más pruebas químicas para establecer su verdadera identidad, por la semejanza estructural e idénticas condiciones de reacción se puede decir que los compuestos generados de los metilampiranos con hidroxilamina son N-óxidos, otros datos que apoyan esta afirmación, son los resultados obtenidos con las 4-pironas.

Con el fin de ver si los substituyentes fenílicos o metílicos ayudan o retardan el ataque de la hidroxil-amina al metileno pirano, se puede seguir el curso de la reacción mediante espectroscopia en el ultra violeta, observando bandas características de los reactivos, y viendo su desaparición a través del tiempo.

El compuesto con fenílicos que se utilizó fue 17 el cual tiene un máximo en 392nm, para el caso de los metílicos se utilizó 24 con un máximo en el ultra violeta a 361 nm.

A un tiempo cero empezó simultáneamente la reacción de ambos compuestos con hidroxil amina, tomándose alícuotas

a intervalos regulares de tiempo, las cuales eran inmediatamente congeladas mediante aire líquido, para parar la reacción y poder tomar posteriormente la lectura de estas, la absorbancia de un compuesto es proporcional a la cantidad de sustancia presente, mediante una sencilla transformación se puede obtener el porcentaje de sustancia que no ha reaccionado, esto se encuentra tabulado en la tabla II, junto con los tiempos a los que se tomaron las alícuotas dadas en minutos.

TABLA II

Difenil metileno pirano		Dimetil metileno pirano	
Tiempo	%	Tiempo	%
0	100.0	0	100.00
3	75.0	3.5	80.0
6	45.2	6	75.0
10	15.34	8	57.5
16	2.25	13	14.0
25	0.245	15	0.75

Estos datos se encuentran graficados en la Fig. 3, se puede observar que en ambos casos la velocidad de desaparición — no considerando el 12.5% inicial y el final (región donde no se comporta linealmente la reacción) es igual, por lo que se puede concluir que el sustituyente no tiene influencia durante el ataque inicial de la hidroxilamina sobre el metileno pirano.

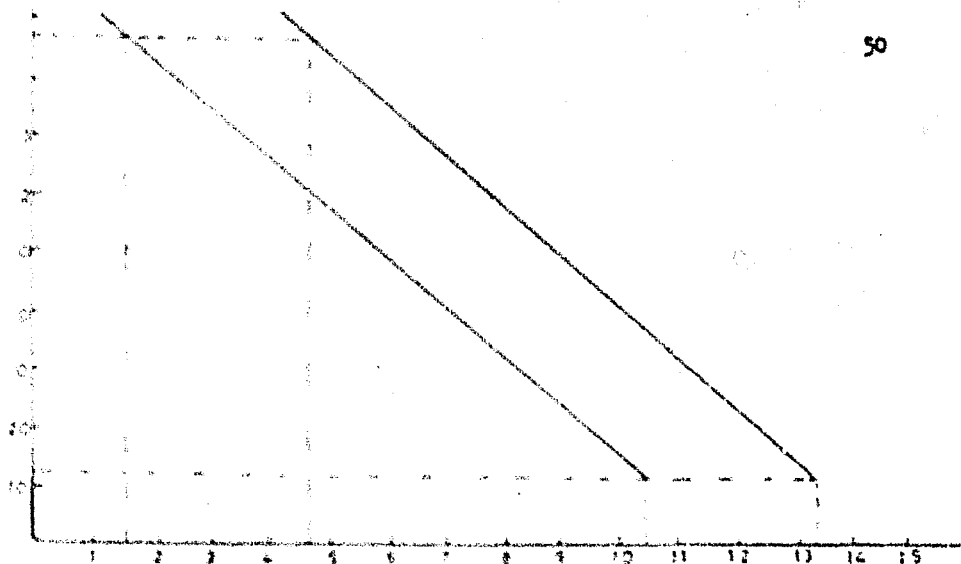


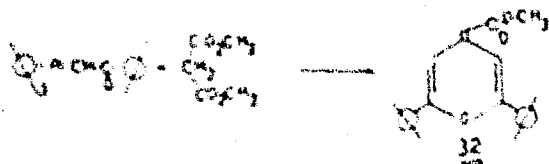
FIGURA # 3

Recientemente se reportó la formación de metilpiranos con una función ester en lugar de carbonilo, del tipo³²



Como dijimos anteriormente es muy importante la presencia de un grupo carbonilo o de un grupo fácilmente polarizable para la formación de los N-óxidos. Un grupo ester es mucho menos polarizable que un carbonilo, si lo hacemos reaccionar con hidroxilamina podremos observar que tanta polarizabilidad se necesita para la formación de los N-óxidos.

Para tal efecto se usó el ester dietil malónico, que con el trifenilfosfombenzotrimetileno dió el compuesto 32



El análisis elemental coincidió para un compuesto con fórmula $C_{10}H_{12}O_3$. El espectro de ultra violeta presenta cuatro máximos (ver parte experimental) lo cual concuerda con un compuesto de gran conjugación.

El espectro de IR muestra claramente las bandas debidas al éster conjugado (en 1622 cm^{-1} y 1150 cm^{-1}) y las bandas debidas al anillo de pirano en $1635, 1575, 1555\text{ cm}^{-1}$.

El espectro de RMN muestra un singulete en 3.71 y que integra para 3 protones, debido al metilo del éster; en 5.25ppm aparece un singulete, el cual se debe al hidrógeno vinílico que está vecino al carbonilo; en 6.45ppm está un doblete (J=20cps) debido al protón localizado en la posición 2-5, en 6.22 aparece otro doblete (J=20cps) debido al protón en C-3 y que está interaccionando con el protón en C-5, su desplazamiento a menor campo se debe a una corriente localizada bajo el cono de desprotección del carbonilo del éster. en 7.5 aparece centrado un multiplete que integra para los 10 protones aromáticos.

Al hacer reaccionar este compuesto (32) con hidroxilamina se obtiene un sólido cristalino blanco con p.f.=108-110°C.

El análisis elemental coincide para un compuesto con fórmula $C_{20}H_{20}O_4N_2$.

Su espectro en el ultravioleta presenta dos máximos característicos de las fenilisoaxazolininas (λ a 210m y 250 nm).

En la región del IR se puede ver la banda debida al -OH de la oxina y en $1745,1200 \text{ cm}^{-1}$ las bandas características de un éster, además presenta bandas en 1640 debidas a dobles ligaduras, y bandas de monosustitución del anillo aromático.

El espectro de RMN da en 2.66ppm un singulete que integra para dos protones (sobre el 3-3'), en 3.18 un singulete que integra para 4 protones debidos a los metileno vecinos a la oxina y al éster; en 3.62 un singulete que integra para 3 protones del metil éster y centrado en 7.9ppm un multiplete debido a los 10 protones aromáticos. En el espectro de masas da el ion molecular en $m/e = 352$ encontrándose el pico base en $m/e = 135$.

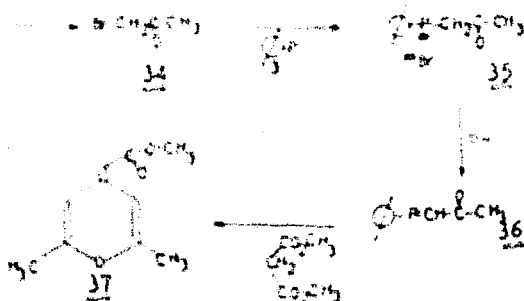


Teniendo tener este compuesto la estructura 33.

Debido a que en la reacción anterior no se obtuvo el N-óxido, se pensó en que variando las condiciones de reacción se lograría obtener este, aunque se utilizaron diferentes condiciones no se logró obtenerlo (ver parte experimental) resultando siempre, la isoaxazolinina en un gran rendimiento, esto nos induce a pensar que el factor por el cual no se obtiene el N-óxido es estructural, y no depende mucho del medio de reacción.

Si bien hemos visto que el metilo o fenilo, en la posición 2,6 de los metiloxipiranos, no tiene efecto en el momento del ataque por la hidroxilamina, por los datos obtenidos anteriormente, se puede observar que los metilos ayudan a la formación del N-óxido, y el fenilo tiende hacia la formación de la isocianolona. Preparando un ester metiloxipirano con metilos sería razonable pensar en obtener el N-óxido.

Para esto se siguió la siguiente secuencia de reacciones — (ver diagrama - 3). El primer paso es la bromación de la acetona para obtener la bromo acetona, así se hace reaccionar con la trifenilfosfina para dar como el bromuro de trifenilfosfinaacetileno (34), este mediante un tratamiento alcalino deja libre el ylide (35). Finalmente la condensación de 35 con malonato de dimetilo nos da el 2,6-dimetil-4-carbomoxipirano 37.



El análisis elemental del compuesto obtenido (37) coincide para un compuesto con fórmula $C_{10}H_{12}O_3$; su espectro de masas da un peso molecular de 180.

En su espectro en el ultra violeta muestra dos máximos en 246.5 m μ y en 362m μ lo cual indica una conjugación del pirano con el éster.

El espectro de IR de las bandas características de un éster conjugado en 1765 y 1756 cm^{-1} , en 1640 y 1560 cm^{-1} aparecen - las bandas debidas al anillo del pirano.

En su espectro de RMN nos presenta las siguientes señales: en 7.0 δ ppm un doblete con J -acoplaje que integra para 3 protones debidos al metilo en 6, en 2.0 δ ppm doblete J -acoplaje cuya integración es para tres protones, debida al metilo en 7 , este metilo se encuentra a ligero campo menor por el efecto del éster, las constantes de acoplamiento sugieren una interacción através de cuatro ligaduras, siendo estas , del metilo en 3 con el hidrógeno en 4 y del metilo en 6 con el hidrógeno en 5. En 3.6 δ ppm aparece un singulete que integra para tres protones debidos al metilo del éster. En 4.9 δ ppm aparece un singulete que integra para un proton debido al hidrógeno vinílico vecino al éster . En 5.7 δ ppm está un multiplete que integra para un proton (H en C-5) el cual se forma debido a la interacción con el metilo en C-6 con J -acoplaje y con el proton en C-3 con J -acoplaje. en 7.3 δ ppm . -

El análisis elemental del compuesto obtenido (37) coincide para un compuesto con fórmula $C_{10}H_{12}O_3$; su espectro de masas da un peso molecular de 180.

En su espectro en el ultra violeta muestra dos máximos en 246.5 m μ y en 160m μ lo cual indica una conjugación del pirano con el éster.

El espectro de IR de las bandas características de un éster conjugado en 1735 y 1730 cm^{-1} , en 1640 y 1560 cm^{-1} aparecen - las bandas debidas al anillo del pirano.

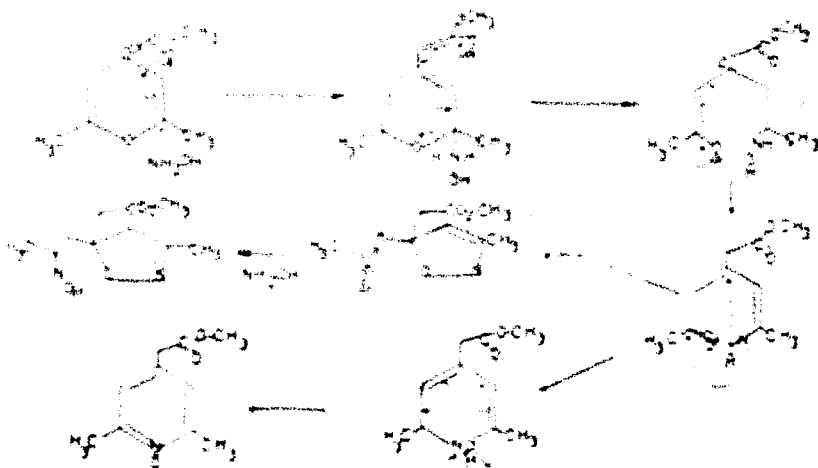
En su espectro de RMN que presenta las siguientes señales: en 7.03ppm un doblete con 3-ppm que integra para 3 protones debidos al anillo en 6, en 3.68ppm doblete 3-ppm cuya integración es para tres protones, debidos al metilo en 7, este metilo encuentra a ligero campo menor por el efecto del éster, las constantes de acoplamiento sugieren una interacción através de cuatro ligaduras, siendo estas, del metilo en 2 con el hidrógeno en 3 y del metilo en 6 con el hidrógeno en 5. En 3.61ppm aparece un singuleto que integra para tres protones debidos al metilo del éster. En 4.92ppm aparece un singuleto que integra para un protón debido al hidrógeno vecino al éster - En 6.72ppm está un multiplete que integra para un protón (H en C-5) el cual se forma debido a la interacción con el metilo en C-6 - con 3-ppm y con el protón en C-3 con 3-2ppm. en 7.35 ppm . "



El espectro de masas es característico de un N-óxido y de un éster.

La sustancia es muy polar, aunque no se pudo obtener la muestra analítica para el estudio espectroscópico, el espectro de infra rojo no presenta la banda característica de N-óxido — y en base a los datos obtenidos por resonancias semejantes proponemos la estructura 38 tentativamente.

El mecanismo para la obtención de 38 y 39 a partir de 37 se muestra en el diagrama 4.



ESPECTROS DE RMN DE NITRILE FINANCO



Compuesto	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆
1				9.0	6.2	—
2				9.0	6.18	—
10				8.9	—	6.7
17				8.55	5.68	6.45
20				8.04	6.28	6.23
16				8.75	6.25	6.00
15				6.52	5.8	6.25
24				7.72	5.38	5.75
12				8.22	5.25	6.45
17				7.38	4.92	5.72

Los valores estan dados en ppm.

Analizando los datos de la tabla III se pueden deducir las siguientes relaciones para calcular el desplazamiento de los protones H_1 , H_2 y H_3 en los metilos piranos:

DESMPLAZAMIENTO DE VALOR BASE = 1.22

Orbita H_1

Valor Base = 1.22ppm

Posición	Substituyente	σ_{H_1}
H_1	CH_3	0
	β	+0.775
H_2	β	0
	CH_3-O-C- O	+1.38
	CH_3-C- O	+1.71
	$\beta-C-$ O	+1.975
H_3	CH_3	0
	β	+0.065
H_2	Alquilo	+0.35
H_3	Alquilo	+0.25

Proton H_2

Valor Base = 1.92ppm

H_1	CH_3	0
	β	+0.1235
H_2	CH_3-O-C- O	0
	CH_3-C- O	+0.445

Position	Substituent	
R ₂	H	+0.56
	<chem>CC(=O)O</chem>	+1.1525
R ₃	H	0
	H	+0.1925

Position 1

Table base = 1.0000

R ₁	H	0
	H	+0.0525
R ₂	H	0
	<chem>CC(=O)O</chem>	+0.185
	<chem>CC(=O)O</chem>	+0.2
	<chem>CC(=O)O</chem>	+0.3975
R ₃	H	0
	H	+0.6625
R ₄	Allyl	+0.25

TABLA IV

EFECTOS DE π -GLIDOS

ULTRAVIOLETA.

Compuesto	Máximo
3	214.5m($\log \epsilon = 4.299$) 246 nm($\log \epsilon = 4.53$)
13	214.5m($\log \epsilon = 4.299$) 246 nm($\log \epsilon = 4.52$)
28	216 nm($\log \epsilon = 4.468$) 262 nm($\log \epsilon = 4.173$)
38	216 nm($\log \epsilon = 4.42$) 262 nm($\log \epsilon = 4.165$)

INFRARROJO.

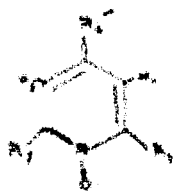
Compuesto	Bandas características en cm^{-1}
3	1475(s), 1328(s), 1148(m), 965(l)
13	1475(s), 1221(s), 1165(m), 955(m)
28	1475(s), 1325(s), 1165(m), 955(m)
38	1475(s), 1245(s), 1170(m), 958(m).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Compuesto	R_1	R_2	R_3	H_1	H_2
3	δ	$-\text{CH}_2-$ 4.08	$-\text{CH}_2-$	6.64	—
13	δ	$-\text{CH}_2-$ 4.06	$-\text{CH}_2-$	6.57	—

Q

28	CH ₃ (2.46)	-CH ₂ -(3.45)	CH ₃ (2.46)	7.0	7.0
38	CH ₃ (2.52)	-CH ₂ -(3.73)	CH ₃ (2.52)	7.13	7.13



CONCLUSIONES

1.- De generalidad la reacción para la obtención de N-óxidos — con Nitroxil Anilo, a partir de los 4-metileno piranos, estudiando se los factores que intervienen.

2.- En la reacción del aceto acetato de etilo con la trifenil — fosfin benzoil metileno, aparte de las sustancias ya reportadas¹⁰, se logró aislar con compuestos isoméricos 19 y 20.

3.- En base a las datos espectroscópicos, obtenidos asignamos la estructura 27 como la correcta, para el producto obtenido de la reacción de 24 con amoníaco⁶⁵.

4.- Se observaron y asignaron las estructuras a los compuestos 1, 11, 15, 19, 20, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 37 y 38, como definitivas, en base a sus propiedades espectroscópicas y comportamiento químico.

5.- Los factores, que intervienen para que el oxígeno se comporte como nucleófilo, para generar las isoxazolinas, o que el nitrógeno lo haga, para generar los N-óxidos, parecen ser de orden tanto conformacional como estructural.

6.- Se desarrollaron fórmulas empíricas para calcular el desplazamiento de los protones de metileno piranos en RMN.

PARTE EXPERIMENTAL

1.- OBTENCIÓN DEL TRIFENILFOSFONOBENCENOSILOLINO (6)

a.- A una solución de trifenil fosfina (24.5gr) en cloroformo (100ml) se le fue adicionando en porciones (4.75 gr de 2-bromo - acetato de sodio, durante un lapso de 70 min. y mediante agitación - continua, cuando para ello un agitador magnético, se agita 5 - min. mas y se filtra sobre 4.5lit. de eter anhidro, precipitando - 7.1 gr de bromuro de trifenilfosfobencenosiloleno, en el - filtrado quedan 6.1 gr, haciendo un total de 13.2gr (94.2% de ren - dimiento).

b.- EL TRIFENILFOSFONOBENCENOSILOLINO se purifico en 5 lit. de - una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% , manteniéndose la agita - ción durante 1 1/2 hr. la mezcla se filtró y el precipitado se - recristalizó de benceno-hexano , obteniéndose 90.7gr (74.2%) con - p.f. 180-182°C.

2.- OBTENCIÓN DE LA 2-CARBOETILFENILFOSFONOBENCENOSILOLINA CON TRIFENIL - FOSFONOBENCENOSILOLINO (Reactivo de Wittig) (9 y 10)

Se disolvieron 15.77 gr de reactivo de Wittig en 152 ml de - oxileno y se le adicionaron 3.53 gr de la 2-carboetilfeno - hexanona, la mezcla de reacción se colocó en un matraz de 250ml - y se puso un refrigerante en posición de reflujo con una trampa - de CaH_2 . Se calentó la mezcla a reflujo del disolvente, satu - rándose la atmósfera interior con nitrógeno y usando un agitador

magnético, en estas condiciones se mantuvo la reacción hasta —
desaparición total de la 2-partetona, la cual se controló se—
riante TSC, totalizando 192 hrs.

PREPARACION:

Mediante rotavapor se elimina todo el disolvente
de la muestra, una vez edita la muestra de reacción se disuelve en la afi—
nida cantidad de benceno (50 ml) y se le adiciona hexano has—
ta turbidez (5ml) , precipita algo del Wittig que no reaccionó—
(4.7gr) el resto se agrega a una columna cromatográfica pre—
parada con 100gr de Florisil y usando benceno-hexano como elu—
yente inicial (1:1).

Fracción 1; eluida con benceno 100 , dió un producto amaril—
lizo que pesó 200 mg, mediante cromatografía en placa fina se ve
que se trata de un compuesto (9) .

Fracción 2 ; eluida con benceno 90 cloroformo 10 , pesó 1050.5
mg, mediante la cromatografía en placa fina resultó ser la mezcla
de 2 compuestos amarillos, los cuales se separaron mediante 3 -
placas preparativas (5 x 100 cm) de Florisil 10_{100} , se utilizó —
como eluyente benceno 75-cloroformo 25 , se separó las fracciones
correspondientes a cada compuesto obteniéndose 182 mg de 9 y
619.5 mg de 10 . La cantidad total de 9 es de 43mg, lo que —
equivale a un rendimiento de 7.95% , se cristalizó de cloroformo
-hexano y luego se adiciona éter, para obtener la muestra ana—
lítica con p.f. = 131° - 131° C. El rendimiento de 10 es de 13.16 —
cristalizándolo de cloroformo-hexano y acetona-éter se obtiene—
la muestra analítica con p.f. = $174-175^{\circ}$ C.

Reacción de Suzuki con β -bromofenildiclorometano dio una mezcla de dos sustancias, las cuales se pudieron identificar como $6H_2$ de trifluorometano y como tetraclorometano, con p.f. respectivamente de $100-101^{\circ}C$ y $107-108^{\circ}C$.

Reacción de Suzuki con diclorometano, así una sustancia única se identificó como $6H_2$ recuperado, con p.f. $160-162^{\circ}C$

b) - Reacción de Suzuki con β -bromofenildiclorometano

En una serie de 10 ml se puso a reaccionar 7.5 ml de β -bromofenildiclorometano (10 ml de β -bromofenildiclorometano) con sales de aluminio en la forma de $AlCl_3$ y $AlBr_3$ de hidratación. Se colocó un refrigerante de agua helada y se calentó la mezcla, después de 1 hora, la reacción estaba completa y, desmenuzando el color amarillo de la sustancia orgánica, mediante filtrado se evaporó el disolvente, se le añadió agua acidulada con ácido acético, se precipitaron los materiales más pesados, se filtró y la mezcla se lavó con agua hasta neutralidad. Se reprecipitó la mezcla orgánica con éter, se evaporó la mezcla y se condensó la mezcla orgánica en el mismo recipiente al vacío y se lavó varias veces de cloroformo-benceno y de diclorometano-éter, dando 70 mg de $6H_2$ de $100-101^{\circ}C$ y 215 mg de $6H_2$ de $107-108^{\circ}C$, con un rendimiento de 24%. Los datos espectroscópicos de este $6H_2$ son: Infrarrojo de 1715 cm $^{-1}$ (C=O) y 1600 cm $^{-1}$ (C=C) en $CHCl_3$ en solución.

Espectro de IR : muestra las siguientes bandas , banda ad—
 ada en la región de 3000 a 2800 cm^{-1} , dentro de esta banda se —
 pueden diferenciar bandas en 3040 (a); 2935 (a); 2738 (a); 2860 (a);
 1600 (a); 1577 (a); 1500 (a); 1400 (a); 1370 (a); 1280 (a); 1145 (a); —
 1115 (a); 1000 (a); 970 (a); 877 (a); 820 (a); 817 (a); 756 (a); —
 710 (a); 698 (a); 660 (a); 600 (a); 545 (a); 515 (a) ; —
 495 (a); 460 (a) ; 370 (a); 360 (a); 345 (a); 304 (a) ; 311 (a); 515 (a)

En espectro de RMN en $CDCl_3$ se las siguientes señales;
 en 1.7 ppm una señal cuadrada que integra para 4 protones
 en 2.7 ppm señal cuadrada , integrando para 4 protones
 en 4.5 ppm señal sencilla la cual integra para 2 protones
 en 6.7 ppm singuleta que integra para 1 protón
 en 7.5 ppm señal cuadrada que integra para 10 protones
 en 11.5 ppm singuleta , integra para 1 protón y se intercambia —
 con D_2O .

El espectro de masa da un peso molecular de 358 (92%) y el —
 pico base en 77

Análisis calculado para $C_{20}H_{22}O_2$

C, 77.01; H, 6.19; O, 6.82

encontrado C, 77.26; H, 6.50; O, 7.74

4.- REACCION DE IO CON NITROGENO (1)

En una bola de 10 ml provista de un refrigerante para reflujo
 se colocan 64.5 mg de IO_2 (0.0001 moles) en 1 ml de CH_2Cl_2 y 0.5 ml de piridina
 (0.0001 moles) disueltos en 1 ml de etanol y 0.5 ml de piridina

(1) - banda debida a CH_2 ; (a) - banda mediana ; (b) - banda intensa

Espectro de IR : muestra las siguientes bandas , banda ancha en la región de 3400 a 2600 cm^{-1} , dentro de esta banda se pueden diferenciar bandas en 3040(m); 3035(m); 2938(m); 2860(m); 1600(d); 1575(d); 1550(d); 1500(d); 1470(m); 1460(m); 1445(m); - 1435(m); 1390(m); 1296(m); 1270(d); 1240(m); 1217(d); 1188(d); - 1150(d); 1066(d); 1054(d); 1038(d); 980(d); 926(d); 875(d); - 856(d); 828(d); 770(m); 760(m); 690(m); 642(m); 614(d); 515(d)

En espectro de RMN en DMSO da las siguientes señales:
 en 1.75ppm una señal compleja que integra para 4 protones
 en 2.75ppm señal compleja integrando para 4 protones
 en 4.06ppm señal sencilla la cual integra para 2 protones
 en 6.22ppm singuleto que integra para 1 protón
 en 7.5ppm señal compleja que integra para 10 protones
 en 11.5ppm singuleto , integra para 1 protón y se intercambia con D_2O .

El espectro de masas da un peso molecular de 358(92%) y el pico base en 720

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$

C, 77.07; H, 6.19; N, 7.82; O, 3.93

encontrado C, 77.26; H, 6.30; N, 7.74; O, —

4.- REACCION DE 10 CCN HIDROXILAMINA (1)

En una bola de 50 ml provista de un refrigerante para reflujo se colocan 64.5mg de 10 (0.00019 moles) con 150 mg de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{HCl}$ (0.0021 moles) disueltos en 1.8ml de etanol y 0.8ml de piridina

• (d) = banda debil ; (m) = banda mediana ; (i) = banda intensa

se pone a refluxo durante 2 hrs. al final de las cuales ha desaparecido el color amarillo de la sustancia original. Mediante rotavapor se evapora el disolvente, se le añade una acidula de H_2SO_4 acético, precipitando inmediatamente una sustancia blanca, se filtra y lava con varias porciones de agua hasta neutralidad, se reprecipita 2 veces de etanol-agua para eliminar toda la piridina, para obtener la muestra analítica se reprecipita varias veces de cloroformo-hexano y de cloroformo-eter. Se obtiene 58 mg de cristales blancos con p.f. = $231-234^{\circ}\text{C}$ (82% de rendimiento). La sustancia obtenida tiene exactamente los mismos datos espectroscópicos y constantes físicas que la anterior, siendo el mecanismo de reacción parece haber un intermediario común a las dos reacciones la cual conduce finalmente al mismo producto.

3.- REACCIÓN DE 1 CON DIMOXILAMINA(3)

Al repetir la reacción anterior se colocaron en el matraz de reacción 1/6mg de 1 (0.0007mols) con 562.5mg de clorhidrato de hidroxilamina (0.009mols) disueltas en 7 ml de etanol y 1.5ml de piridina, después de 30 min había reaccionado todo el compuesto 1, dando 221 mg de un sólido blanco (81%) el cual por reprecipitaciones de cloroformo-hexano y cloroformo-eter da cristales blancos con p.f. = $220-221.5^{\circ}\text{C}$.

El espectro de UV muestra los máximos, uno en $214.5(\log \epsilon = 4.299)$ y en $246\text{nm}(\log \epsilon = 4.53)$.

El espectro de IR muestra una banda ancha de 3400 a 2500 - además presenta bandas en : 1610(d); 1575(d); 1545(d); 1500(d); - 1470(m); 1430(m); 1390(m); 1340(d); 1270(m); 1225(m); 1145(m); - 1120(d); 1000(d); 965(m); 915(d); 835(d); 760(m); 695(m); 650(d) 615(d); 515(d); .

El espectro de RMN en DMF da las siguientes señales; en 1.08 un doblete con $J = 6$ cps , integrando para 3 protones, en la región de 1.7 a 3.6ppm señales complejas que integran para 7 protones, en 4.08ppm un singulete para 2 protones, en 5.84ppm singulete para un protón, en 7.5ppm señal compleja que integra para 10 protones, en 11.4ppm singulete integra para 1 protón e intercambiable con D_2O .

Su rotación óptica en dioxano es de $+51^\circ$

Análisis calculado para $C_{24}H_{24}O_2N_2$

C, 77.39; H, 6.50; N, 7.52; O, 8.59

Encontrado C, 77.2; H, 6.46; N, 7.59; O, 8.88

El espectro de masas muestra el ión molecular en $m/e = 372$ el cual es además el pico base.

6.- OBTENCION DE 2,6-DIFENIL-4-BENCILIDENPIRANO(15)

En un matraz de 3 bocas de 500 ml se le acondiciona un refrigerante en posición de reflujo, un embudo de adición y una conexión para nitrógeno, se disuelven 7.4gr de trifenilfosfin - benzilmetileno(0.0199moles) en 100 ml de benceno anhidro, calentando hasta disolución total , mediante el embudo de adi-

ción se va añadiendo poco a poco (10 min) 1 gr. de cloruro — de ferricloruro (0.00549 moles) disueltos en 20 ml de benceno, se agita la mezcla de reacción mediante un agitador magnético, se deja el reflujo durante 2 hrs. transcurridas las cuales se permite enfriar la mezcla 1,2 hr. , se filtra el cloruro de Wittig formado (2.16gr). A la solución clara se le añade un poco de HCl conc. (10 ml) precipitando el Wittig que no reaccionó en forma de su cloruro, se filtra (1.18gr) , se decanta la capa acuosa. La capa bencénica es tratada con 25 ml de ácido perclórico conc. con agitación continua durante 15 min, al cabo de los cuales ha terminado de precipitar un perclorato verde, se filtra sobre vidrio poroso y se trata con 100 ml de NH_4OH conc. agitándolo durante 15 min. el Ag se filtra tanto 1.82 gr (86%) del compuesto deseado , se recristaliza repetidamente de benceno-hexano dando un p.f. de 140-141°C.

La solución bencénica despues de haber separado el perclorato se evapora a sequedad y el sólido resultante se cristaliza de benceno-hexano dando 2.065gr de óxido de trifenilfosfina .

7.-REACCION DEL 2,6-DIFENIL-4-BENCILIDENPIRANO CON HIBOXILAMINA(16)

En un matraz redondo de 250 ml provisto de un refrigerante en posición de reflujo se coloca 1 gr. de 2,6-difenil-4-bencilideno-pirano, disueltos en 65 ml de etanol y 25 ml de piridina, se le añade 2.50 gr de clorhidrato de hidroxilamina , se pone a

reflujo durante 1 hr. mediante rotavapor se evapora el disolvente y se le añade agua acidulada con ac. acético, pp un sólido blanco, se filtra y cristaliza de benceno-hexano, también se puede recristalizar de metanol o etanol, dando 81mg de compuesto puro (7.44%). la muestra analítica tiene un p.f. = 159-161°C

El espectro de UV muestra máximos en Etanol ($\log \epsilon = 4.161$) y en 25%NaOH ($\log \epsilon = 4.1549$).

Su espectro de IR muestra las siguientes señales:

Banda ancha de 3500 a 3100; 3030(m); 2950(m); 1983(d); 1690(d); 1620(d); 1610(d); 1575(d); 1508(m); 1460(m); 1440(m); 1375(m); 1335(m); 1185(d); 1065(d); 1050(d); 1020(m); 980(m); 904(m); - 892(m); 800(d); 750(d); 630(d); 600(d); 516(d);

El espectro de RMN muestra las siguientes señales de 2.9 a 1.6ppm un multiplete que integra para 6 protones en 7.4ppm multiplete que integra para 15 protones 8.4ppm aparece un multiplete para 1 protón que se intercambia con D₂O.

Análisis elemental calculado para C₂₄H₂₂O₂N₂

C, 77.81; H, 5.99; O, 8.64; N, 7.56

Encontrado C, 77.70; H, 5.89; O, 8.66; N, 7.69

El espectro de masas da el ion molecular en m/e=370 y el pico base aparece en m/e=91

8.-OBTENCIÓN DEL 2,6-DIFENIL-4-ACETONILPINDIRINO(17)

En un matraz de bola de 500 ml con 3 bocas se colocan 3 gr de ácido acetato de etilo y 17 gr. de trifenilfosfinbenzoin- - estileno (relación molar 1:2) , disueltos en 100 ml de p-xileno. en la boca a) se coloca un termómetro, en la boca b) un refri- gerante para refugio y en la c) una entrada para atmósfera de -- nitrógeno , se cubre el equipo con papel aluminio para evitar la entrada de luz , se pone 2 hrs. a refugio (t= 132-134°C) , con atmósfera interior de nitrógeno, después de las cuales se deja enfriar, precipitando parte del reactivo de Wittig que no reac- ciona (5.81 gr) . la solución se concentra a presión reducida -- hasta sequedad, para su purificación se utiliza una columna de fluoridil de 2 1/2 cm ϕ x 35 cm de altura , en las fracciones eluidas con hexano 100 y posteriormente con benceno 100 se ob- tiene la muestra de 2 amarillos (se ve mediante TLC), pesando- 1.8470 gr (también tiene β_2 -O), los que se ponen a placas -- preparativas de sílice (20 x 100 cm) utilizando benceno 75- ac- etato de etilo 25 como eluyente . se separan 3 bandas.

a) la banda menos polar oculta en 1.005gr (26.6%) del -- compuesto amarillo 17 , por recristalización de benceno-hexano- se obtiene la muestra analítica con p.f.= 124-126°C.

El espectro de RMN muestra las siguientes señales,

2.19ppm singuleto que integra para 3 protones

5.68ppm singuleto que integra para 1 protón

6.45ppm dobleto (j=2cps) que integra para 1 protón

7.5ppm multiplete que integra para 10 protones

8.55ppm dobleto que integra para 1 protón (j=2cps)

- b) la segunda banda proporcionó 932.9 mg de cristales amarillos que se pueden cristalizar de benceno-hexano, pero no tienen un p.f. definido un análisis por RMN confirmó que se trataban de una mezcla 1:1 de los isómeros (19 y 20) habiéndose obtenido con un rendimiento total de 24.8 % (Ver fig 1)
- c) la sustancia no polar resultó ser éxido de trifenil fosfina dando 5.43 gr.

9.- REACCION DEL 2,6-DIFENIL-3-ACETONILAMINAMINO CON HIDROXILAMINA(21,22,23)

En un matras de bola de 25 ml con refrigerante en posición de reflujo se colocan 67.8 mg de 17 disueltos en 15 ml de etanol, se le añaden 60mg de clorhidrato de hidroxilamina (relación molar de 1:10) y 2 ml de piridina, se deja durante 1 h. el reflujo. Se concentra la mezcla de reacción en el rotavapor y se le añade agua saturada con acético, por el compuesto formado, se recristaliza de acetona-éter, dando un producto blanco que no tiene un p.f. definido, por RMN se ve que tienen polaridad muy semejante los compuestos de la mezcla, por lo que se obtuvo un espectro de RM de la muestra, la interpretación de las bandas que aparecían basándose en los datos de compuestos semejantes condujo a la estructura(21,22 y 23) ver fig 2. En su espectro de UV aparece una banda en 210nm y otra en 248nm

10.- OBTENCION DEL CLORURO DE TERBUTILO

En un embudo de separación, se colocan 100ml de alcohol —
terbutílico y se le añade 100 ml de HCl concentrado, se agita—
durante 15 min y se deja reposar 15 min, al cabo de los cuales —
se separa la capa superior de la orgánica, la segunda se seca con
sulfato de sodio anhidro, se filtra, dando un residuo —
cuantitativo del cloruro de terbutilo.

11.- OBTENCION DEL 2,6-DIACETIL-4-NITRO-3-TRICETILPIRANO(24)

Se ponen 50ml de cloruro de acetilo en una bola de 1/2 litro
con un refrigerante en posición de refluxo y una trampa para —
gases que contiene NaOH conc. se enfría mediante un baño de —
hielo y sal, agitando la mezcla de reacción mediante un mag—
neta, se le añade 10gr de cloruro de aluminio anhidro durante—
15 minutos, una vez que está totalmente disuelto, se contina—
a añadir poco a poco 2.5gr de cloruro de terbutilo, durante un
lapso de 1/2 hr. lentamente agitado ya que se desprende gran —
cantidad de HCl gaseoso, se quita el baño de hielo y se conti—
nua la agitación 2 hrs. mas, despues de las cuales se empieza a
alentar suavemente la mezcla de reacción hasta que no se pro—
duce más HCl, (2 hrs. mas) se vierte sobre 100gr de hielo acifu—
rado con 7 ml de HCl conc. se disuelve y añade 20ml de ácido —
perclórico conc., despues de 1, 2 hr. se filtra el perclorato —
de sodio, tanto 1.5gr (15%) del perclorato del 2,4,6-triacetil—
pirano. Las aguas de filtrado se dejan reposar y va cristalizando
poco a poco el perclorato del 2,6-diacetil 4-acetonilidion pirano

se enfría a 0°C durante 12 hrs., se filtra dando 12.1gr (37.9%)
 El perclorato se disuelve en HCl al 5% y se le añade hidróxido
 de amonio concentrado para liberar el compuesto, se reprecipita
 con acetato de amonio para eliminar todo el hidróxido de alu-
 minio y se reprecipita finalmente con metano. La muestra analítica
 obtenida tiene un p.f. $12-13^{\circ}\text{C}$, otra forma de purificarlo,
 es mediante sublimación al vacío.

12.-SINTESIS DEL 1,6-DIMETIL-4-ACETONILPIPERIDINO CON HIDROXIL- AMINA 136,23

1 gr. de 1,6-dimetil-4-acetonilpiperidino se disuelve en
 100ml de etanol y 20 ml de piridina, en un matraz de 250ml, -
 con refrigerante en posición de reflujo, se le añade 4.24gr de
 clorhidrato de hidroxilamina (relación molar de 1:10) se deja
 durante 3 hrs. a reflujo, mediante el rotavapor se evapora la
 mayor parte del disolvente, se le añade cloruro de metileno y--
 se lava varias veces el residuo, juntando las porciones orgáni-
 cas (200 ml de cloruro de metileno), quedando aún disueltos el
 exceso de clorhidrato de hidroxilamina, se le añade a la co-
 lucción orgánica 10 ml de ácido acético, para eliminar la piridina
 se agita 15 min. y se deja reposar 1/2 hr. se filtra y eva-
 pora a sequedad dando 1.176gr de un aceite, el cual se puri-
 fica (1.111gr) mediante 2 placas preparativas de sílice GF₂₅₄ -
 (20x100cm) utilizando acetato de etilo como eluyente, separán-
 dose 2 substancias, la menos polar de 143.2mg (13.2%) y la mas -
 polar 757.3 mg (78.3%).

La primer substancia se reprecipita de acetato de etilo,
 dando un p.f. $153.5-155^{\circ}\text{C}$, no presenta absorción en el UV.

El espectro de IR muestra las siguientes señales;

de 3000 a 3000 banda ancha; 2940(m); 2900(m); 2845(m); 1646(m);
1460(m); 1435(m); 1380(m); 1370(m); 1350(m); 1340(m); 1330(m) ;
1250(m); 1220(m); 1180(m); 1140(m); 1076(m); 1075(m); 980(m) ;
960(m); 910(m) ; 890(m); 870(m); 847(m); 818(m); 760(m); 705(m) ;
675(m); 60(m); 505(m) ;

El espectro de RMN en hidridina deuturada muestra las siguientes señales;

1.7ppm singulete , integra para 3 protones
2.15ppm singulete , integra para 6 protones
3.7ppm singulete, integra para 4 protones
4.1ppm singulete , integra para 2 protones
12.4ppm singulete, integra para 2 protones y se intercambia con D_2O .

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{27}NO_3$

C, 52.84; H, 7.94; O, 21.12; N, 18.49

Encontrado C, 52.79; H, 7.48; O, 21.12; N, 18.33

El espectro de masas da el ión molecular en $m/e=227$ y el pico base se encuentra en $m/e=82$.

Esta sustancia se identificó como la isoxazolina 26

La segunda sustancia se recristalizó de acetato de etilo y de acetona, no se logró obtener un punto de fusión definido, aun a pesar de repetidas recristalizaciones y una segunda purificación mediante cromatografía de placa usando acetato de etilo 55 metanol 45 como eluyente, el p.f. encontrado es de 156-160°C

El espectro de UV presenta sus máximas en 216nm ($\log \epsilon = 4.438$) y en 262nm ($\log \epsilon = 4.17$).

El espectro de IR muestra las siguientes bandas; de 3450-3000 banda ancha; 2950(m); 2920(m); 2870(m); 1675(d); 1625(d); 1555(d); 1440(m); 1428(m); 1380(m); 1370(m); 1333(d); 1305(d); 1258(d); 1220(d); 1145(m); 1040(m); 1025(m); 983(d); 970(d); 955(m); 900(m); 870(d); 800(m); 740(d); 670(m).

El espectro de RMN muestra las siguientes señales;

1.9ppm singulete que integra para 3 protones.

2.46ppm singulete , integra para 6 protones

3.45ppm singulete , integra para 2 protones

en 4.5 a 5.5 aparece una banda de H_2O dentro de la cual debe de estar la señal, se interacciona con D_2O

7.0 ppm singulete que integra para 2 protones.

No se logró obtener un análisis elemental adecuado para esta sustancia.

El espectro de masas da el ión molecular en $m/e = 154$ siendo este el pico base.

La estructura de esta sustancia se ha asignado como el 5-6-rido 28.

1).-REACCIONES DEL 2,6-DIMETIL-4-ACETONILINDENPILISO CON ANCLILICO (29).

En un tubo de vidrio pyrex de pared gruesa, se colocan 6 gr.

del pirado con 70 ml de amoniaco acuoso al 28%, y se pone en un bafio con agua hirviente, cerrando previamente el tubo, — despues de 8 hrs. la solución es transparente, con ligera coloración amarilla, se extrae la solución con cloruro de metileno- (3 porciones de 80ml cada una) se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra hasta un volumen de 10 ml, se purifica por — destilación al alto vacío recobrándose la fracción que destila entre 79-80°C a 0.1mmHg, dando 4.5gr de producto (75.6%), es — un líquido ligeramente amarillo que solidifica al ser enfriado — por abajo de 10°C.

El espectro en el ultra violeta, muestra varios máximos, — en 210nm (log e= 3.974) ; en 267.5 (log e= 3.616) ; en 382nm — (log e= 3.544) .

El espectro de IR da las siguientes bandas (film en KBr) — 3350 a 3300(d); 2980(s); 2930(m); 2900(m); 2845(d); 1720(l); — 1660(d); 1605(l); 1560(l); 1535(m); 1425(l); 1360(l); 1335(d); 1300(m); 1220(m); 1160(l); 1025(m); 994(d); 935(d); 865(m) ; 730(d); 680(l); 560(m); 500(l); 525(m).

El espectro de RMN corrido en tetracloruro de carbono — muestra las siguientes señales;

- 2.07ppm singuleto, integra para 3 protones
- 2.44ppm singuleto, integra para 6 protones
- 3.5ppm singuleto , integra para 2 protones
- 6.7ppm singuleto, integra para 2 protones.

14.- OBTENCIÓN DE LA 2,6-DIMETIL-4-ACETOXILABORANTILPÍRIDINA (II).

En un matras de bola de 20 ml se colocan 516mg de la —
 metil piridina con 2.5ml de ácido acético glacial y 1.25ml de —
 peróxido de hidrógeno al 30% , se instala un refrigerante para-
 reflexión, y se calienta mediante un baño de agua a 65°C , des-
 pués de 3 hrs. se le añade 1.25ml más de H₂O₂, dejándose 5hrs.—
 más, después de la cual se evapora a sequedad, se le añade 10
 ml de agua, se evapora en rotavapor. repitiendo este procedimi-
 ento 4 veces, para arrastrar todo el ácido acético. el residuo
 se recristaliza de metanol, dando 311.5mg de cristales blancos
 con punto de ebullición 190-192°C , (43.5% de rendimiento) .

Su espectro en el ultravioleta , presenta dos máximos , en
 216mμ (log ε = 1.677) y en 288mμ (log ε = 1.662) .

Su espectro en el IR presenta la banda de carbonilo de for-
 do en 1710cm⁻¹ y la de N—O en 1310 , ambas intensas.

Su espectro de RMN corrida en piridina deuterada presenta —
 las siguientes señales:

2.59ppm singulete que integra para 6 protones

7.83ppm singulete que integra para 2 protones

8.47ppm singulete que integra para 1 protón y es intercambia-
 ble con D₂O.

15.- REDUCCIÓN DEL COMPUESTO 28

En un matraz erlenmeyer de 25 ml, se colocan 150mg de la sustancia 28 con 100 mg de $\text{Ti}(\text{TC}_2)_2$, disueltos en metanol, se deja 1 hr. a temperatura ambiente por el $\text{Ti}(\text{I})$, se filtra y se agita el filtrado con ácido sulfúrico diluido, se extrae con varias porciones de acetato de etilo, su espectro en el ultra violeta no sufre variación, por lo que se conserva el líquido. El producto crudo de esta reacción se somete a la siguiente reacción de oxidación. (21 mg, 37% de rendimiento)

16.- OXIDACION DEL COMPUESTO 28 RESULTADO. (29)

El producto crudo de la reacción anterior se pone con 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 2 ml de ac. acético glaciar, en un matraz de 5 ml, y con refrigerante para reflujo, se calienta 80°C durante 3 hrs, se evapora a sequedad, se le añaden 5 ml de agua destilada, nuevamente se evapora en rotavapor, repitiéndose 4 veces este procedimiento, obteniéndose un producto, cuyo espectro en el ultra violeta tiene sus máximos en 216nm y 286nm, por lo que se trata del ácido 29.

17.- OBTENCION DEL 2,6-DIFENIL-4-CARBONITRILFENANO (32)

En un matraz de 100 ml se colocan 10.4 gr de trifenilfosfinbenceno, con 1.9 gr de malonato de dimetilo, disueltos en 170 ml de p-xileno, se acopla un refrigerante en posición de reflujo, y se aísla el equipo de reacción de la luz mediante papel aluminio. Se mantiene a reflujo del disolvente (135°C)



Durante 45 hrs. . Se enfría y pp el Wittig que no reacciona, se filtra, se le añade HCl conc. para terminar de eliminar todo el Wittig en forma de su cloruro (4gr), se decanta la solución orgánica, evaporándose a sequedad.

Purificación: Se hace pasar la substancia a través de una columna cromatográfica empacada con 100 gr. de Fluorasil, en las fracciones eluidas con benceno (3.7371 gr), aparece el metileno pirano, la purificación con éxito de trifenilfosfina, mediante una purificación posterior con placas preparativas(6 placas de 20 x 100 cm) y eluyente con benceno75-cloroformo25 se separan 2 bandas principales, la banda polar (1.1582gr) corresponde al metileno pirano (36.9% de rendimiento) y la no polar al éxito de trifenilfosfina .

La muestra analítica recristalizada de benceno, da cristales amarillos con p.f. 105-110°C.

Su espectro en el ultra violeta presenta las siguientes bandas de absorción. 215nm(hombro) (log e = 4.334) ; 254-265 nm (plato) (log e = 4.273) ; y máximos en 298nm (log e = 4.382) y a 362.5nm (log e = 4.521)

Su espectro en el IR muestra las siguientes bandas;

3070(d); 3040(d); 3000(d); 2980(d); 2940(d); 1682(1); 1635(1) ; 1585(4); 1575(1); 1555(1); 1486(d); 1444(m); 1430(m); 1408(4); 1346(m); 1325(m); 1275(m); 1245(d); 1225(m); 1185(d); 1150(muy 1) 1080(d); 1040(d); 945(d); 704(m)-693(m) ; 605(m).

En espectro de RMN presenta las siguientes señales;

- 1.71ppm singulete que integra para 3 protones.
- 3.25ppm singulete que integra para un protón
- 6.45ppm doblete (J=8cps) que integra para 1 protón
- 7.1ppm centrada en multiplete que integra para 10 protones.
- 8.77ppm triplete (J=8cps) que integra para 1 protón.

Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{16}O_3$
 C, 76.93; H, 5.30; O, 15.77
 Encontrado C, 75.71; H, 5.22; O, 15.92

18. SINTESIS DEL 2,6-DIMETIL-4-CARBAZOTRIFENILO DE OXO-HIDROXIL-AMINA(33)

En un matraz de bola de 25 ml, provisto de un refrigerante para reflujo se pusieron 153 mg del pirano(0.0001934) con 349 mg de clorhidrato de hidroxilamina(0.005moles), disueltos en 12 ml de etanol y 6 ml de piridina, se mantiene el reflujo durante 1 1/2 hrs. Se evapora todo el disolvente en el rotavapor y se le añade agua, se filtra, quedando un precipitado blanco, - 167 mg (65.7% de rendimiento). La muestra analítica se prepara recristalizando repetidas veces de benceno-hexano y de eter-hexano para dar cristales blancos con p.f = 108-110°C.

El espectro de ultra violeta muestra máximos en 211m μ (log e = 4.204) y en 250m μ (log e = 4.214).

En espectro de IR muestra las siguientes bandas;

de 2950 a 3100 banda ancha; 3050(d); 2950(d); 2940(d); 2900(d) ;

1745 (muy l.) ; 1640(m); 1580(m); 1475(f); 1440(m); 1380(d) ; -
 1350(m); 1300(l); 1205(muy l.); 1165(m); 1035(d); 995(m); —
 930(d)-910(d); 860(d); 802(m); 745(d); 640(d); 608(d); 565(d);
 525(d)- 515(d); 440(d).

El espectro de RMN muestra las siguientes señales:

2.86ppm singuleto que integra para 2 protones

3.48ppm singuleto que integra para 4 protones

1.62ppm singuleto que integra para 3 protones

7.4ppm multiplete que integra para 10 protones

(no se logró observar en el RMN la banda del H de la oxima aunque se corrigió el espectro 250cps fuera de campo.)

El análisis elemental calculado para un compuesto de fórmula



C, 68.17; H, 5.72; O, 18.16 N, 7.95

Encontrado C, 68.10; H, 5.81; — N, 7.82

El espectro de masas da el ión molecular en $m/e=325$ y el pico base en $m/e=135$.

B) En un matraz de reacción se colocan 50 mg del metilen pirano con 190 mg de clorhidrato de hidroxilamina , disueltos en 20 ml de dietil sulfóxido y 2 ml de piridina, se mantiene durante 3 hrs. a $114^{\circ}C$, - Se evapora a presión reducida el disolvente, el residuo se disuelve en agua y extrae con benceno, dando 53 — mg de isoxazolina (90% de rendimiento).

19.- OBTENCIÓN DE LA HECROACTONA

En un matraz de bola de 3 bocas y 3 litros, se coloca un —

agitador mecánico, un condensador de reflujo y un embudo de adición de 100ml. Se adicionan al matras 800ml de agua, 250ml de acetona y 184 ml de ácido acético glaciar, el agitador se apaga, y se calienta en un baño de agua el matras de reacción, hasta que la mezcla este a 65°C , entonces poco a poco y con agitación (durante 2 hrs.) se adicionan 175 ml de bromo, se deja agitando la reacción 1,2 hr hasta decoloración total de la solución, se le añade 400 ml de agua fría para alcanzar una temperatura de 10°C , se neutraliza la solución con carbonato de sodio anhidro (aprox. 500 gr), el aceite que se separa se colecta en un embudo de separación y se seca con cloruro de calcio anhidro. Se destila al vacío a 25°C (0.4mmHg) obteniéndose 192gr. de bromoacetona (40%).

20.-OBTENCIÓN DEL TRIFENILFOAFINAACETILACETILACETONA

a) En un matras de bola de 500ml se ponen 45 gr de bromo acetona y 100 gr de trifenilfoafina disueltos en 300 ml de cloroformo, se refluja la mezcla de reacción 45 min. y se filtra sobre 3 litros de éter anhidro, precipitando 90 gr del bromuro de Wittig(84.7% a partir de la bromo acetona)

b) En un matras erlenmeyer se colocan 90 gr del bromuro de Wittig, en una solución al 10% de carbonato de sodio, se deja agitando 12hrs., se filtra la solución y se seca el sólido resultante dando 84.5 gr (90% de rendimiento) de trifenilfoafina-

acetilacetileno , se recristaliza de metanol-agua dando p.f. 198
200°C

21.- OBTENCION DEL 2,6-DIETIL-4-METILPIRINO NO (37)

En un matraz de 200ml con refrigerante para reflujos y cubierto con papel aluminio al abrigo de la luz , se ponen 2 gr. de salicilato de dietilo y se le agregan 10 gr de trifenilfosfinacetilacetileno , disueltas en 150 ml de pentano. Se mantiene el reflujos durante 15 hrs. , se deja enfriar y se filtra el Wittig que no reaccionó, la solución orgánica se evapora en rotatoria a sequedad, se le agregan 4 porciones de hexano de 50 ml cada una, para separar el metilpirino formado del Wittig se evaporan estas fracciones dando 7.0930gr los cuales se purifican mediante 2 placas preparativas de sílice, usando como eluyente benceno 75-cloroformo 25.

La banda que corresponde al metilpirino corre hacia la mitad de la placa , dando 861.50g de compuesto (13.72% de rendimiento) la muestra analítica se recristaliza de hexano y pentano , dando cristales blancos ligeramente coloridos de rosa con p.f= 92-93°C .

El espectro de ultra violeta muestra máximos en 246.5nm (log e= 3.86) y en 162nm (log e= 4.42)

El espectro de IR presenta las siguientes señales;
3070(d); 3050(d); 3005(d); 2965(d); 2930(d); 2905(d); 1685(1);

1410(s); 1360(m); 1350(l); 1430(m); 1410(m); 1385(d); 1370(d) ;
 1340(m); 1300(m); 1258(l); 1190(m); 1170(l)-1150(l); 1095(d) ;
 1035(m); 1020(d); 1020(m); 960(l); 945(m); 915(d); 895(m); 875 -
 (m); 855(m); 735(d); 705(d); 670(d); 380(d).

El espectro de RMN presenta las siguientes señales:

7.0ppm doblete (j=6cps) , integra para 3 protones
 6.0ppm doblete (j=6cps) , integra para 3 protones
 3.64ppm singulete , integra para 3 protones
 4.92ppm singulete , integra para 1 protón
 5.73ppm multiplete (j₁=6cps , j₂=3cps) integra para 1 protón
 7.38ppm multiplete (j₁=6cps , j₂=3cps) integra para 1 protón.

El análisis elemental calculado para $C_{10}H_{12}O_3$ es

C, 66.65; H, 6.71; O, 26.64

Contrado C, 61.51; H, 6.75; O, 26.73

El espectro de masas da el ión molecular en m/e= 180 con el pico base en m/e= 149

22.-REACCION DEL 2,6-DIMETIL-4-CARBONOXIPIRANO CON HIDROXILAMINA(35,39).

En un matraz de 100 ml con refrigerante para reflujo , se colocan 394mg de 2,6-dimetil-4-carbonoxipirano , con 1.97mg de clorhidrato de hidroxilamina (relación molar 1:10) disueltos en 25 ml de etanol y 20 ml de piridina, se mantiene el reflujo durante 1 hora. , se evapora a sequedad, el disolvente mediante rotación, se lava varias veces el sólido con cloroformo . 4 por

ciones de 50 ml cada una, se juntan estas porciones, y se le añade bicarbonato de potasio (10 gr), se agita durante 15 min. y se deja reposar 15 min. más para eliminar la piridina, se filtra y evapora, el sólido resultante se purifica mediante una placa preparativa de 20 x 100 cm usando como eluyente acetato de etilo 35-metilanol 5 separándose 2 bandas con R.F. muy parecido.

Al la zona polar de 186.4 mg de un sólido blanco, el cual por recristalización de hexano se obtiene la muestra analítica con un p.f. 106-108°C. (44% de rendimiento).

El espectro en el ultra violeta presenta máximos en 216mμ (log ε = 4.42) y en 260mμ (log ε = 4.165)

El espectro de IR presenta las siguientes bandas:

3000(s); 2940(s); 2900(s); 1745(s); 1605(d); 1475(m); 1440(m); 1420(s); 1300(m); 1150(s); 1110(m); 1245(s); 1195(s); 1170(m); 1150(m); 1035(s); 1020(d); 990(m); 960(m); 865(d); 805(m); 735(m); 705(s); 615(s); 505(s); 510(s).

El espectro de RMN corrido en deutero cloroformo presenta las siguientes señales

2.5δppm un singuleto que integra para 6 protones
 3.5δppm, singuleto, integra para 2 protones
 3.7δppm singuleto, integra para 3 protones
 7.1δppm singuleto integra para 2 protones.

El espectro de masas presenta el ión molecular en $m/e=195$ al cual se adena el picot base.

Todos estos datos coinciden para la estructura esperada — para el N-óxido. (39).

El la sustancia mas polar da 148.4 mg de un sólido blanco que se puede recristalizar de acetona-benceno, para dar un — producto con p.f. $150-160^{\circ}\text{C}$. todos los intentos para obtener la muestra analítica fueron infructuosos (cristalización fraccionada, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina). — quedando siempre consistente un alga de N-óxido. El espectro de ultra violeta presenta las mismas absorvancias que el N-óxido — pero de mucha menor intensidad.

El espectro de IR da los siguientes datos:

1500-1000 banda ancha(m); 2980(4); 2935(m); 1730(1); 1435(m); 1410(4); 1360(m); 1270(4); 1205(m); 1160(m); 1015 (m); 950(m) 925(m); 855(4); 800(4); 775(m); 745(4); 700(m).

En el espectro del IR se aparecen la banda difusa de N-óxido, y el IR muestra una ancha banda de $\text{C}\ddot{\text{H}}$ por lo que la — estructura debe de corresponder a la isoxazolina 39, aunque no se cuentan con pruebas concluyentes para asignarla inequívocamente.

Los puntos de fusión fueron tomados en un aparato Kofler y están sin corregir. Los espectros de U.V. se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman-Quinn modelo 202, y los de I.R. en un espectrofotómetro Beckman-Quinn (de doble haz) modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron determinados en un espectrómetro analítico Varian A-60, empleando CCl_4 como disolvente y T.M.S. como referencia interna (a menos que se indiquen otras condiciones).

Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Alfred — Bernardi de Múnich (Alemania).

En la cromatografía en placa delgada para verificar la pureza de las sustancias, y en placas preparativas, se empleó sílice W_204 de Merck, usando como revelador luz ultravioleta o vapores de yodo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- D. Salgado Bernal, Síntesis y Estructura de Esteres de Enol de la D-Puloseona . Tesis
Facultad de Químico UNAM , (1969)
- 2.- Jorge Caro J. , Síntesis de 2(2,6-difenil 1,4 piraniliden) 5-metilciclohexanona. Tesis
Facultad de Químico UNAM (1970)
- 3.-H.J. McConnell y F.L. Scott, J. Chem. Soc(C), 584 ,(1971)
y G.J. Cattanach y H.C. Nees , J. Chem. Soc(C), 53,(1971)
- 4.- a) K. Pluroth , Chem. Ber. , 10(10),331,(1960)
b) G. Schlimm y M. El-Dayed El-Moholy , J. Chem. Soc., 1755(1954)
c)S.K. Sedekar, R.H. Kausal, S.M. Deshpande, J. Ind. Chem.
222,12, 469 (1955)
d) P. Yates , M.S. Jorgenson, y S.K. Roy, Can. J. Chem., 40 ,
3145 (1962)
e) P. Parisi, F. Bovina y A. Quilico , Gas. Chim. Ital., 92,
1138(1962)
f) P. Parisi, F. Bovina, y A. Quilico , Gas. Chim. Ital., 90 ,
903 (1960)
g) P. Baumgarten, E. Merländer y J. Olshausen , Ber., 66 ,
1802 (1933)
- 5.- J. Sand y W. Singer , Ann., 129 , 166 (1903)
- 6.- L.D. Quin, y F.A. Shelburne , J. Org. Chem., 30, 3135 (1965)

- 7.- W. Carruthers y R.A. W. Johnstone , J. Chem. Soc., 1653(1965)
- 8.- G. Piffert y F. Consonni , J. Stereocyclic Chem., 6(1), 111 , (1969)
- 9.- K. Clewitt y G. Benckhoff, Zeits. Naturforsch. 17a(9) , 648, (1968) cfr. CA; 71:10427c
- 10.- E.D. Bergmann y B. Lalusnyer, Rec. Trav. Chim., 78 , 331 (1959).
- 11.- P.S. Wentz, H.L. Reine y G.R. Scharoubin, J. Org. Chem., 33 4547 (1968)
- 12.- P.L. Hunter y G. Buchardt , Chem. Commun., 1321(1968)
- 13.- M. Ishikawa et al. , Tetrahedron, 25 , 295 (1969)
- 14.- W.R. Easton y R. D. Dillard, Tetrahedron Letters , 1807 (1961)
- 15.- R.D. Dillard y W.R. Easton , J. Org. Chem., 31(11), 122 , (1966)
- 16.- W.R. Easton, y R.D. Dillard , U.S. 3,392,149 , Cfr. CA; 65:52191g
- 17.- B. Kotolko , Acta Pol. Pharm., 24(3) , 475 (1967)
Cfr. CA; 69:2043L
- 18.- a) B. Kotolko , Acta Pol. Pharm., 25(2), 111 (1968)
Cfr. CA; 69: 57394m
b) B. Kotolko , Acta Pol. Pharm., 26(2), 129 (1969) Cfr. CA; 71:38930g
- 19.- S. Gabriel , Ann. 18 , 2449 (1885)
- 20.- C. Kaneko y S. Yamada , Chem. Pharm. Bull(Tokyo), 14, 555 (1966)
- 21.- O. Buchardt, C. Lohse, A.M. Duffield y C. Djerassi
Tetrahedron Letters , 2741 (1967)

- 22.- O. Simonsen , C. Lohse y O. Buchardt, Acta Chem. Scand., 24
(1), 268 (1970)
- 23.- T.D. Petrova, V.P. Kanaev , G. Yakobson y N.N. Voroshtov,
Kim. Teoreticheski Teodin., (5) , 771 (1968) . Cfr. CA; 71:131040
- 24.- O. Buchardt, Tetrahedron Letters , 6221(1966)
- 25.- O. Buchardt , E. Jensen y I.E. Larsen , Acta Chem. Scand.,
21, 1841 (1967)
- 26.- O. Buchardt , P.L. Kunley y C. Lohse , Acta Chem. Scand.,
21, 2149 (1967)
- 27.- O. Kaneko, I. Yokoe y M. Ishikawa , Tetrahedron Letters
5237 (1967)
- 28.- O. Kaneko o I. Yokoe , Tetrahedron Letters , 5355(1967)
- 29.- J. Gilbert y E. Janit , Canad. Jent., 25, 884 (1962)
- 30.- A. Cattaneo , F. Dallaberti y M. Melandri , Bull. Chim.
Pura., 102(8), 541 (1965) , Cfr. CA; 61:13311h.
- 31.- L. Dall'asta , A. Pedrazzoli y A. Perotti , Bull. Soc. Chim.
It., 401 (1968)
- 32.- C.D. Lumsford, V.J. Weistead y G.C. Henley , S. African ,
6,795,136 Cfr. CA; 70:P68126w
- 33.- G.N. Walker y R.T. Smith , J. Org. Chem., 16(2), 305(1971)
- 34.- K. Schenker y J. Druey , Helv. Chim. Acta, 46 , 1696 (1963)
- 35.- K. Schenker , Helv. Chim. Acta, 51(3) , 413 (1968)
- 36.- J. Burkhardt y K. Hamann , Chem. Ber., 100(8), 2569 (1967)
- 37.- H. Wehrli , Chimia, 21(11), 403 (1969) . Cfr. CA; 72:439770

- 38.- CIBA , Fr. 1,463, 402 . Cfr. CA; 68:49670a
- 39.- T. Kanetani , O. Kasumi , Y. Seichi , Yakugaku Zasshi 89(8) 1648 (1969) . Cfr. CA; 72: 1472c
- 40.- T. Hirohashi et al., Ger. Offen., 2,014,223 . Cfr. CA; 73:120697h
- 41.- M. Makokovic, J. Jacobelli , M. Toome y W. Kemner , Chem. Abstr. 22(3), 567 (1964)
- 42.- J. Jacobelli, M. Makokovic y W. Kemner , J. Heterocyclic Chem., 2(10), 323 (1965) , . Cfr. CA;63:1646g
- 43.- F. Hoffmann La Roche and Co. Fr. 1,395,918 , Cfr. CA; 63:1281d.
- 44.- F. Michael y V. Darrert , Chem. Ber., 100(7) , 2410 (1967)
- 45.- G. Podestra, G. Solomon y K. Tagi , Can. J. Chem., 46(3), 415(1968)
- 46.- J. Turk, V.M. Haney , G. Reid , R.E. Barlow y L.B. Clapp, J. Heterocyclic Chem., 5(2), 149 (1971)
- 47.- H. Wittig y D. Walther , Chem. Ber., 99(12), 3910 (1966)
- 48.- Lepetit S.p.A , Fr. 1,493, 271 . Cfr. CA; 63:113298a
- 49.- J.W. Braun y G. Braundsdorf , Ber., 54B , 685,(1921)
- 50.- G.S. Sidhu, J. Thyagarajan y U.T. Bhaleman, Indian J. Chem., 2(5), 211 (1964) .
- 51.- G. Lucile, I.M. Lockhart , M. Wright., J. Chem. Soc., 1137 (1965)
- 52.- D. Evans y L.M. Lockhart , J. Chem. Soc., 4806 (1965)
- 53.- J. Krapcho y C.F. Turk, U.S. 3,309,361, Cfr. CA; 68:12930f
- 54.- N.V. Dudykina , V.A. Zagorevskii, Sintez prirod. Soedin., 1kh Analogov i Fragmentov, Akad. Nauk SSSR, otd obshch i tekhn. Khim , (1965) , 134 , Cfr. CA; 65:6881d

- 55.- K. Inoue, S. Yamaguchi, S. Ito y I. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Jap., 41(9), 2078 (1968)
- 56.- V.A. Lagerevskii, Zh. Org. Khim., 5(9), 1709 (1969),
Cfr. C.I. 72:33160
- 57.- G.J.oulson, K.R. E. Goodridge, J. Komol y B.J. Millard
J. Chem. Soc. C, 1164 (1971)
- 58.- H.L. Yale, R. Beer, J. Fluocco, S.H. Spitzmiller, J. Med. Chem., 13(4), 713 (1970).
- 59.- H.L. Yale y J. Fluocco, J. Org. Chem., 35(12), 4254 (1970)
- 60.- A.R. Katritzky, Chem. Revs., 10, 195 (1958)
- 61.- D.V. Jeffrey y L.S. Efros, Russian Chem. Revs., 30, 569(1961)
(en inglés)
- 62.- B.H. Castle, Topics in Heterocyclic Chemistry
Wiley-Interscience, N.Y. (1969)
- 63.- S. Ochiai, Aromatic Amine Oxides
Elsevier, Amsterdam (1967)
- 64.- A.R. Katritzky y J. M. Lagowski, Chemistry of the Hetero-
cyclic N-oxides,
Academic Press, London (1971)
- 65.- L.N. Cavallieri, Chimica Moderna, 41, 525 (1947)
- 66.- A. Peratoner y A. Tamburello, Gazz. Chim. Ital., 41, 666(1911)
- 67.- A.R. Katritzky, Chemistry and Industry, 331 (1965)
- 68.- K. Dinroth, Angew. Chem., 72(10), 331 (1960)
- 69.- N. Campbell, S.R. McCallum y D.J. McKenzie, J. Chem. Soc.,
1922 (1957).

- 70.- J. Weisenheimer y E. Stots, Ann., 58 , 2334 (1925)
- 71.- a) E. Hayashi, H. Yamataka y K. Shimizu, Chem. Pharm. Bull., I(2), 142 (1959)
- b) idem., 146 (1959)
- c) E. Hayashi, H. Yamataka y T. Higashino, idem , 149(1959)
- d) H. Yamataka, idem., 153 (1959)
- e) H. Yamataka , idem., I(4), 505 (1959)
- 72.- H. Yamataka , idem., I(2) , 152 (1959)
- 73.- E. Howard , y W. J. Orzowski , J. Am. Chem Soc., 81 , 1483(1959)
- 74.- Journal MS Spectra 1970, 1105, 1107, 5503, 5814, 7957.
- 75.- A.M. Porter y J. Balduan , Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, pag 164 , Wiley-Interscience , USA(1971).
- 76.- a) O. Buchardt , A.F. Luffield y G. Speroni, Acta Chem. Scand., 21 , 126 (1969)
- b) A. Kube et al. , Ann Pharm Bull., 16(8), 1333(1968)
- c) H.A.G. Johnstone , B. J. Millard y H.J. Wise, J. Chem. Soc(B), 307 (1967)
- 77.- L.A. Faquette, Angew.Chem. Internat. Edit., 10(1), 11 (1971)
- 78.- F. Ramirez y J. Teranovitz, J. Exp. Chem., 22 , 41 (1957)
- 79.- H. Strzelecka, M. Simaly y C.H. Prevost, Compt. Rendus, 254, 696 (1962)
- 80.- H. Strzelecka, M. Simaly y C. Prevost, Compt. Rendus, 257 , 926 (1963)
- 81.- H. Strzelecka, y M. Simaly, Compt. Rendus, 260, 3989 (1965).

- 82.- H. Strzelecka, M. Dupré y M. Simally , Tetrahedron Letters, 617 (1971)
- 83.- F. Crabbé H. Diaz, J. Haro , G. Pérez, D. Salgado y E. Santos Tetrahedron Letters, 5069(1970).
- 84.- J. Nathan y E. Diaz, Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear, pag 83, ed. Limusailey, México (1970)
- 85.- L.F. Fieser y G.F. Johnson , Organic Structure Determination, pag 183, Prentice-Hall inc, USA,(1965)
- 86.- A.T. Balaban, P.F. Francopol, A.R. Katritzky y G.D. Nemi-tescu , J. Chem Soc., 3669 (1968).
- 87.- Naoki Sakasahi, Infrared Absorption Spectroscopy, pag 20 Collier-Clay inc. , San Francisco , USA (1966)
- 88.- H.R. Jaffe , J. Am. Chem Soc., 77 , 4451(1955)
- 89.- R.F. Corey y J. M. Beaman , J. Amer. Chem. Soc., 92, 5276 (1970)
- 90.- G. Lima y R. Wildsmith, Tetrahedron Letters , 195(1971)
- 91.- R. McKillop , J. D. Hunt , R. D. Taylor y M.S. Taylor J. Amer. Chem. Soc., 93 , 4918 (1971).

ESTA TESIS SE IMPRIMIO EN NOVIEMBRE DE 1971
EMPLEANDO EL SISTEMA DE REPRODUCCION
XEROX - OFFSET EN LOS TALLERES DE
IMPRESOS OFISALTO S. A. AV. COLONIA
DEL VALLE NO. 531 SECC. ADOLFO PRIETO
TEL. 5-23-21-08 OFICINAS NIER Y PEGADO
NO. 349-A TEL. 5-23-03-32 MEXICO 12. D. F.