



**UNIVERSIDAD MICHOCANA
DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**



**“SÍNTESIS DE FURAZANOS A PARTIR DE
CETONAS α,β -INSATURADAS”.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

P R E S E N T A

Alberto Vega Peñaloza

DIRECTOR DE TESIS

D.C. Esther García Garibay.

DICIEMBRE 2006

ÍNDICE.

I INTRODUCCIÓN.....	4
II ANTECEDENTES.....	10
III OBJETIVOS.....	34
IV PARTE EXPERIMENTAL.....	35
V RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
VI CONCLUSIONES.....	58
VII BIBLIOGRAFÍA.....	59
VIII APENDICE. Colección de espectros.....	62

ABREVIATURAS.

NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina,
BFZ	Benzofurazanos
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
DMAD	Ácido dimetil acetilén dicarboxilo
S_NAr	Sustitución nucleofílica aromática.
AEa	Adición-eliminación.
Nbf-Cl	4-cloro-7-nitrobenzofurazano
nm	nanómetros.
Sbf-Cl	amino-4-cloro-7-sulfobenzofurazano.

I INTRODUCCIÓN

Se calcula que el 65 % de las investigaciones en química orgánica incluyen compuestos heterocíclicos¹, este dato nos demuestra la importancia que tienen estos compuestos para el hombre, hemos aprendido a usarlos para mejorar nuestra calidad de vida y explorar los secretos de la naturaleza. Sin embargo lo antes mencionado no nos muestra la belleza e importancia de los procesos donde intervienen los heterociclos, procesos que pueden ser fundamentales para la vida, como lo es la transmisión de la información genética, la actividad enzimática, la acción de fármacos o también la ayuda en tareas más cotidianas y probablemente de una importancia relativamente menor, pero que no nos podríamos imaginar la vida sin ellas, como la acción de detergentes, abrillantadores y colorantes.

En la mañana del 28 de septiembre de 1969 un enorme meteorito cayó en la tierra, cerca de la población australiana de Merchison. Este meteoro era del tipo de condrita carbonacea (meteoros que contienen una mayor cantidad de partículas a base de carbono que otro tipo de meteoritos) y se descubrió que su materia prima extraíble contenía una variedad de sustancias orgánicas, entre ellas compuestos heterocíclicos; se trataba de bases pirimidínicas², las cuales aunque eran diferentes tenían estructuras familiares con las pirimidinas que conocemos. Después se logró extraer adenina y guanina de otro meteorito: “el Orguey”

Lo anterior, es una clara evidencia de que los heterociclos han existido desde hace mucho tiempo, en los principios del universo y antes que las primeras formas de vida. Se han propuesto varias reacciones de tipo abiótico para la síntesis de distintos heterociclos, a partir de las sustancias que se piensa se encontraban en la atmósfera primitiva y reducida de la tierra como lo eran el metano, amoníaco, agua e hidrógeno. En 1950 Miller demostró, en un bello y creativo experimento donde simulaba las condiciones de la tierra primitiva, que mediante descargas eléctricas (fuente energética) estos gases podían convertirse en una variedad de compuestos orgánicos, como lo son el formaldehído, el acetaldehído, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido láctico, el ácido fumarico, la urea, algunos aminoácidos y HCN (algunas reacciones se cree, fueron vía radicales por naturaleza), este último a pesar de que se sabe que es un potente veneno animal, desempeñó un papel fundamental en la aparición

de algunas biomoléculas incluyendo aminoácidos, las purinas, las pirimidinas y los imidazoles.

Aunque los mecanismos de la formación abiótica de los aminoácidos heterocíclicos como triptófano, histidina, prolina e hidroxiprolina no han sido completamente aceptados, se han propuesto varios², por ejemplo se ha encontrado histidina en mezclas formadas por el calentamiento de una solución acuosa de formaldehído con amoníaco a 185° C. En estas condiciones es muy probable encontrar metilenimida, cianuro de hidrógeno, acetaldehído, glioxal y ácido fórmico, la posterior reacción de glioxal, amoníaco y formaldehído puede producir imidazol que a su vez puede reaccionar con un agente electrófilo por sus dos átomos de carbono con carga parcial negativa, de esta manera la adición del glioxal al imidazol puede producir hidroxialdehído, el cuál puede ser convertido (por ejemplo, mediante el anión formato) en imidazolacetaldehído y posteriormente convertirse en histidina por la síntesis de Strecker².

Otras moléculas heterocíclicas importantes son, sin duda, las purinas y pirimidinas, que forman parte de los nucleótidos, estas últimas dejan de ser parte de una evolución química y representan las primeras formas de autorreplicación en la tierra. La base purica adenosina tiene una fórmula empírica $C_5H_5N_5$; haciendo un análisis, vemos que podría representar a 5 moléculas de HCN (se le considera como un pentámero de cianuro de hidrógeno). El HCN, que dijimos se encontraba de forma abundante en la tierra, es una especie única en el sentido de que la alta autopolimerización trae como resultado un fuerte carácter electrófilo mientras que el anión CN^- posee alta nucleofilicidad, de esta manera puede producir dímeros, trímeros, tetrámeros, etc. entre estos compuestos se incluye al aminomalonitrilo un precursor clave en la síntesis de purinas, esto se ha propuesto para la síntesis abiótica de estas moléculas².

Podríamos describir varias síntesis que han sido propuestas para la formación abiótica de diversas moléculas heterocíclicas por ejemplo la prolina se separó de los extractos acuosos de muestras de lava tomadas durante la erupción del Maunu Ulu en las islas de Hawai, lo que hace intuir su síntesis².

Es claro, con todo lo mencionado, que los heterociclos son moléculas que superaron una evolución química, la naturaleza las escogió por sus propiedades químicas, y junto con otro tipo de moléculas promovieron la vida en la tierra, y desde entonces juegan un papel trascendente en ella. Alguna vez, el científico ruso Beketov comparó a los compuestos heterocíclicos con anillos con piedras preciosas, donde los átomos de carbono del ciclo formaban la estructura del anillo, mientras que el papel de joya preciosa corresponde al heteroátomo, es sin duda una comparación que resalta perfectamente la importancia del papel que tiene el heteroátomo, él es el encargado de darle a los heterociclos sus propiedades distintivas.

Se conoce un gran número de compuestos heterocíclicos, ellos difieren en el tamaño y número de sus anillos, en el tipo y número de heteroátomos, en su posición, etc. Los heterociclos al igual que los hidrocarburos se dividen en heterocicloalcanos (piperidina), heterocicloalquenos (tetrahidropiridina) y sistemas aromáticos (piridina), pero, ¿por qué la naturaleza utiliza los heterociclos?, la respuesta es fácil, los heterociclos están involucrados en un rango extraordinariamente ancho de tipos de reacción. Dependiendo del pH del medio, pueden formar aniones o cationes, algunos interaccionan fácilmente con reactivos electrófilos, otros con reactivos nucleófilos, no obstante otros reaccionan con ambos. Algunos son fácilmente oxidados y son resistentes a la reducción, mientras que otros pueden ser hidrogenados pero son estables a la adición de agentes oxidantes, también es importante mencionar que ciertos heterociclos pueden mostrar todas las propiedades anteriores.

Podemos poner el ejemplo más sencillo, la piperidina, cuya estructura al tener parte de alcano puede sufrir reacciones de halogenación, pero también su átomo de nitrógeno lo hará comportarse como ácido (en presencia de una base muy fuerte) o como base, se ve entonces como la presencia del heteroátomo extiende las posibilidades de reacción. Los heterocicloalcanos y heterocicloalquenos muestran, a pesar de tener más opciones de reacción, propiedades semejantes a los compuestos no cíclicos relacionados, es decir, la piperidina tendrá características de amina secundaria.

Quizá los compuestos heterociclos más importantes sean los que forman sistemas aromáticos, ellos tienen una mayor estabilidad frente a la temperatura y la luz y tienden a ser oxidados y reducidos con dificultad. En estos compuestos, los

heteroátomos al ser más electronegativos que los carbonos provocan cambios electrónicos dentro de la molécula, y así reaccionan de diferente manera.

Podemos hacer un análisis de dos compuestos heterocíclicos aromáticos importantes: la piridina y el pirrol, para entender mejor su comportamiento. La piridina es un sistema heterocíclico que se parece mucho al benceno, su átomo de nitrógeno y sus cinco átomos de carbono se encuentran situados en una plano hexagonal, en el cuál todos sus átomos tienen hibridación sp^2 , de manera que los seis electrones π se encuentran disponibles para formar un orbital molecular deslocalizado y estable, sin embargo el orbital 2p del átomo de nitrógeno se encuentra perpendicular a este orbital, por lo que hay un par de electrones libres para efectuar un enlace. Basándonos en las estructuras de resonancia (desde el punto de vista enlace-valencia), el nitrógeno mediante la atracción de electrones produce una carga parcial positiva en los carbonos *orto* y *para*, así moléculas tipo piridina se les conoce como π -deficientes (piridazina, pirimidina, son análogos).

Compuestos como la piridina sufren reacciones de sustitución nucleofílica, pero con dificultad sufren la adición electrofílica por su par de electrones libre que lo hacen comportarse como una base, concluimos que las moléculas π -deficientes, como la piridina, pueden aceptar electrones adicionales y ser reducidas, esta reacción tiene una importancia fundamental en la vida, lo vemos en la coenzima de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), esta coenzima ayuda a catalizar reacciones de oxido-reducción, la parte activa de esta coenzima es la nicotinamida, que no es otra cosa que una piridina sustituida y que por lo tanto puede reducirse fácilmente, aceptando electrones en forma de hidruro y transportarlos a otra molécula para recuperar su aromaticidad, se piensa que esta coenzima controló las reacciones redox en la tierra primitiva.

Por otro lado, con el pirrol sucede absolutamente lo contrario, ya que el heteroátomo contribuye con un par de electrones al sistema aromático, es algo análogo a lo que pasa con el anión ciclopentadienilo, el sistema aromático tiene 6 electrones π y como resultado de la más alta electronegatividad de el heteroátomo, todos los átomos de carbono poseen carga negativa, esto pasa también en el furano y tiofeno. Así este tipo

de compuestos son llamados π -excesivos, y no es común que reaccionen con nucleófilos pero si con electrófilos.

Algo muy interesante es lo que sucede con el imidazol; esta molécula es un anillo de cinco que posee un nitrógeno cuyo par de electrones contribuyen al sistema aromático (tipo pirrol) y otro cuyo par de electrones esta libre (tipo piridina), por lo que esta molécula presenta propiedades anfóteras, es ácido y base a la vez. Este heterociclo se encuentra en la histidina y es clave en catálisis donde se quiere aumentar el poder nucleofílico de ciertos reactantes, o para la transferencia de protones. Un ejemplo, realmente bello y que nos muestra por que los heterociclos son fascinantes, es el mecanismo de acción de la enzima ribonucleasa que contiene dos residuos de histidina en su centro activo.

No es difícil de entender por que los heterociclos se encuentran abundantemente en la naturaleza pues su versatilidad les permite estar como componentes claves de procesos biológicos, por ejemplo, las bases de los ácidos nucleicos resultan cruciales para el mecanismo de replicación; la clorofila y el hemo son requeridos en la fotosíntesis, sin duda, el proceso anabólico más importante de la tierra y en el transporte de oxígeno de plantas y animales. Forman parte de las vitaminas que son esenciales para el metabolismo como la tiamina, riboflavina, piridoxal y nicotinamida.

Los compuestos heterocíclicos también tienen una amplia gama de aplicaciones industriales y en la salud; muchos fármacos son heterociclos, quizá el más recordado sea la penicilina; también se usan en la agricultura, como herbicidas o como fitohormonas que sirven como reguladoras del crecimiento; la industria de los colorantes esta llena de heterociclos, también se usan como aditivos abrillantadores, antioxidantes, inhibidores de la corrosión y muchas funciones más.

Existen tendencias modernas y perspectivas de desarrollo, los químicos han propuesto usar macroheterociclos, como los famosos éteres corona, con función de contenedores moleculares capaces de formar complejos con cationes. Quizá lo más sorprendente es la creación de modelos enzimáticos simples, eficientes y baratos a partir de heterociclos, por ejemplo la sal de tiazolio ha sido sintetizada recientemente como un

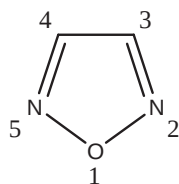
modelo potencial de pirofosfato de tiamina, que aumenta la descarboxilación del ácido pirúvico.

Los químicos orgánicos han comprendido la importancia de los heterociclos, por lo que gran parte de la investigación en química esta dirigida a descubrir nuevos métodos de síntesis de ellos, algunas síntesis clásicas siguen usándose, pero existe una necesidad constante de procedimientos capaces de proporcionar nuevos derivados.

Sin duda, el origen de la química orgánica, se halla en el estudio de productos naturales; estos constituyeron la base de muchos de los compuestos útiles que se sintetizaron subsecuentemente, muchos productos farmacéuticos ya no se extraen de fuentes naturales, se sintetizan en el laboratorio. Por ejemplo solo se supo el modo de acción de la serotonina hasta que fue sintetizada, ya que se extraía de fuentes naturales con bajo rendimiento y ahora se utilizan incluso derivados de ella.

En nuestro laboratorio se ha continuado con estas líneas de investigación: productos naturales y síntesis química; por citar un ejemplo, la transformación química en altos rendimientos de la parvifolina en otros terpenoides de interés químico y farmacológico³.

Lo que se describe en esta tesis es un nuevo método de síntesis de un heterociclo de 3 heteroátomos: el furazano (1,2,5-oxadiazol). (1)

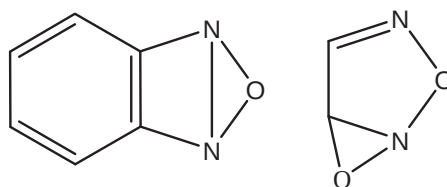


1. Furazano

Los furazanos (1,2,5-oxadiazoles) y sus derivados son compuestos de origen no natural, algunos de ellos se sintetizaron hace más de 100 años, posteriormente hubo un desarrollo en la investigación de la química de estos compuestos estimulada por dos razones fundamentales: la diversidad de sus transformaciones químicas, y por el de sus propiedades interesantes dentro de diferentes campos como lo son la medicina, agricultura e incluso tienen utilidad en áreas de la ingeniería. Algunas de estas aplicaciones se referirán más adelante.

II ANTECEDENTES.

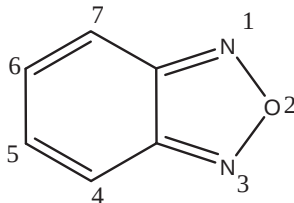
Los furazanos (1,2,5-oxadiazoles) y sus derivados han sido objeto de amplio estudio, el peculiar comportamiento de estos compuestos y sus múltiples aplicaciones ha llamado la atención de investigadores, por lo que existe un gran número de artículos, resúmenes y monografías acerca del tema que datan de las últimas dos décadas, sin embargo, los furazanos son compuestos que fueron reportados por primera vez durante la segunda mitad del siglo XIX⁴, por lo que se puede prever la gran cantidad de información relacionada a ellos. Muchos de los primeros trabajos que se realizaron acerca de los furazanos consistieron en determinar su estructura química, la cual fue correctamente deducida por datos analíticos y por sus reacciones químicas, y posteriormente confirmada por cristalografía de rayos x. Curiosamente fueron reportadas algunas estructuras erróneas por el afán de explicar la resistencia y estabilidad a la oxidación de compuestos como los benzofurazanos⁴. En el caso de los furoxanos (N-óxidos de 1,2,5-oxadiazoles), considerados como derivados de los furazanos, fueron objeto de controversia durante varios años, proponiendo infinidad de estructuras que poco tenían que ver con la real, hasta que fueron analizadas las características asimétricas de los furoxanos sustituidos.



Estructuras erróneas del benzofurazano y furoxano.

El término furazano para el esqueleto 1,2,5-oxadiazol, fue propuesto por Wolff en la década de los setenta⁵, y ha sido bien aceptado por lo que su uso se ha extendido de tal modo que lo podemos encontrar en la bibliografía moderna. Se pueden encontrar en la literatura más antigua bajo otros nombres, como por ejemplo glioximas anhídridas, furodiazoles y azoxazoles. Por razones históricas que ya comentamos acerca de la incertidumbre de su estructura química, los derivados N-óxidos poseen su propia nomenclatura basados en el nombre con que ya los conocemos, furoxanos, y se les puede encontrar también como glioximas peroxidadas y dioxadiazetidinas⁴. Los furazanos fusionados a anillos de benceno en las posiciones 3 y 4 son generalmente referidos como benzofurazanos (**2**), cabe destacar que estos son los nombres más

comunes aunque existen otros, por ejemplo se les puede encontrar con las siglas BFZ en la literatura bioquímica y farmacológica.



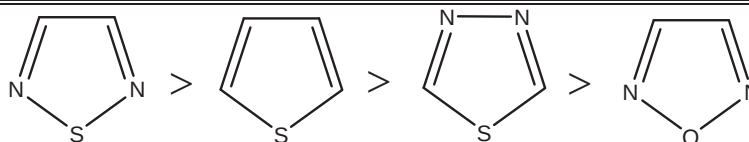
2. Benzofurazano y su numeración.

Se describirán diferentes características químicas, como estructura, reactividad, y síntesis, de los furazanos, ya que son las moléculas con las que se trabajó en la presente tesis, en la parte de aplicaciones mencionaremos un poco más acerca de los furoxanos (considerados como derivados de furazanos) por sus interesantes efectos farmacológicos.

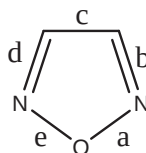
El furazano no sustituido como tal, es un líquido estable, que tiene un punto de ebullición de 98 °C y de fusión de -28°C (760 mm); y su síntesis no fue comprendida por los químicos orgánicos durante 80 años hasta 1964, año en que R.A. Olofson y J.S. Michelman la reportaron⁶.

El furazano puede ser considerado como un hetero-análogo del ciclopentadieno. Al pasar de la forma ciclopentadieno electrodonadora al furazano electroattractor, las propiedades químicas se invierten. Puede decirse que el furazano es una especie antípoda del ciclopentadieno. El reemplazamiento sucesivo de átomos de carbono por heteroátomos resulta en una redistribución de la densidad electrónica y en mejoramiento de las propiedades π -aceptor del sistema en la serie siguiente: ciclopentadieno, furano, isoxazol, furazano. En todos estos anillos los efectos electrónicos de los sustituyentes se transfieren exclusivamente a través del sistema (hetero) dieno de enlaces. El grupo metileno (en el ciclopentadieno) y los átomos de oxígeno (en los tres anillos restantes) actúan como una especie de aislante para esta transferencia⁷. Como consecuencia, los grados de aromaticidad de estos 4 sistemas cíclicos son aproximadamente iguales.

Comparado con diferentes heterociclos de 5 miembros, y basándonos en longitudes de enlace y datos espectroscópicos, el orden estimado de aromaticidad es el siguiente⁸.



Como ya se mencionó, los furazanos han sido ampliamente estudiados, y se ha reportado una gran cantidad de estructuras de sus derivados mediante cristalografía de rayos x, por lo cuál se conocen muy bien la longitud de sus enlaces, así como sus ángulos. El anillo heterocíclico de los furazanos es plano y usualmente simétrico. A continuación se muestra una tabla con los valores típicos de la longitud y grados en los ángulos del furazano y benzofurazano⁹. (Tabla 1).



ENLACE	LONGITUD (Å)	ENLACES	ÁNGULO (°)
a,e	1.36-1.41	ab,de	103-108
b,d	1.29-1.36	bc,cd	107-110
C	1.41-1.44	Ea	110-113

Tabla 1. Longitud y ángulo de enlaces para el furazano y benzofurazano.

En furazanos sustituidos, como por ejemplo el difenilfurazano, el anillo tiende a distorsionarse, por la posición de los dos anillos de benceno y los valores aumentan un poco, por ejemplo la longitud del enlace O-N aumenta de 1.386 a 1.412 Å⁹.

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de herramientas poderosas para obtener información cuantitativa y cualitativa acerca de la composición y estructura de la materia, lo cuál ha favorecido el gran avance de la química (y otras ciencias) en los últimos años. Podemos mencionar algunas que en nuestro caso son de gran interés como la espectrometría de infrarrojo (I.R.), ultravioleta (U.V.), de masas y resonancia magnética nuclear (RMN), esta última es quizá una de las más importantes, por que proporciona mucha información acerca de la molécula a analizar si la comparamos con la espectrometría de U.V. e I.R., aunque todas se complementan entre si.

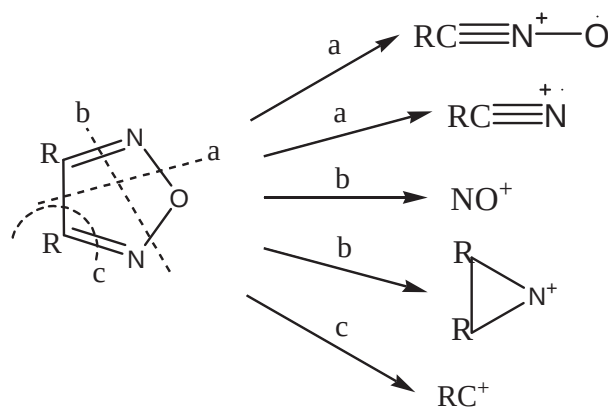
En el caso de los furazanos las espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{14}N , entre otras, han sido muy utilizadas para su caracterización. Son pocos los ejemplos del anillo oxadiazol directamente enlazado a protones y tampoco hay estudios sistemáticos hechos

de su espectroscopia de RMN de ^1H , sin embargo se sabe que el furazano no sustituido muestra el singlete esperado a un desplazamiento químico de 8.66 a 8.19 p.p.m. (CDCl_3)⁶ muy similar al desplazamiento de la señal simple del fenilfurazano (8.60 en CDCl_3 y 8.42 en CCl_4)¹⁰ y del *p*-hidroxifenilfurazano (9.06 en acetona y 8.47 en CCl_4)¹¹.

El estudio de RMN también nos puede ayudar a la identificación de estructuras, por ejemplo en los furoxanos disustituídos como el dimetilfuroxano en los que obviamente uno de los metilos tiene diferente ambiente químico que el otro y por lo tanto el metilo que está del lado del oxígeno ($\text{MeC}=\text{NO}_2$) tiene una señal a campo más alto mientras que el otro metilo a campo más bajo, esto es algo que no ocurre en el dimetilfurazano ya que ambos metilos tienen igual ambiente químico; ocurre algo similar en los benzofuroxanos en los que podemos encontrar diferencias entre los protones de las posiciones 4,7 y 5,6 en relación al benzofurazano simple.

También se han hecho diversos estudios de espectroscopia de infrarrojo para los furazanos, las bandas de absorción características son 1625-1560 ($\text{C}=\text{N}-\text{O}$), 1430-1385($\text{N}-\text{O}$), y 1040-1030 y 890-880 cm^{-1} (anillo heterocíclico)¹².

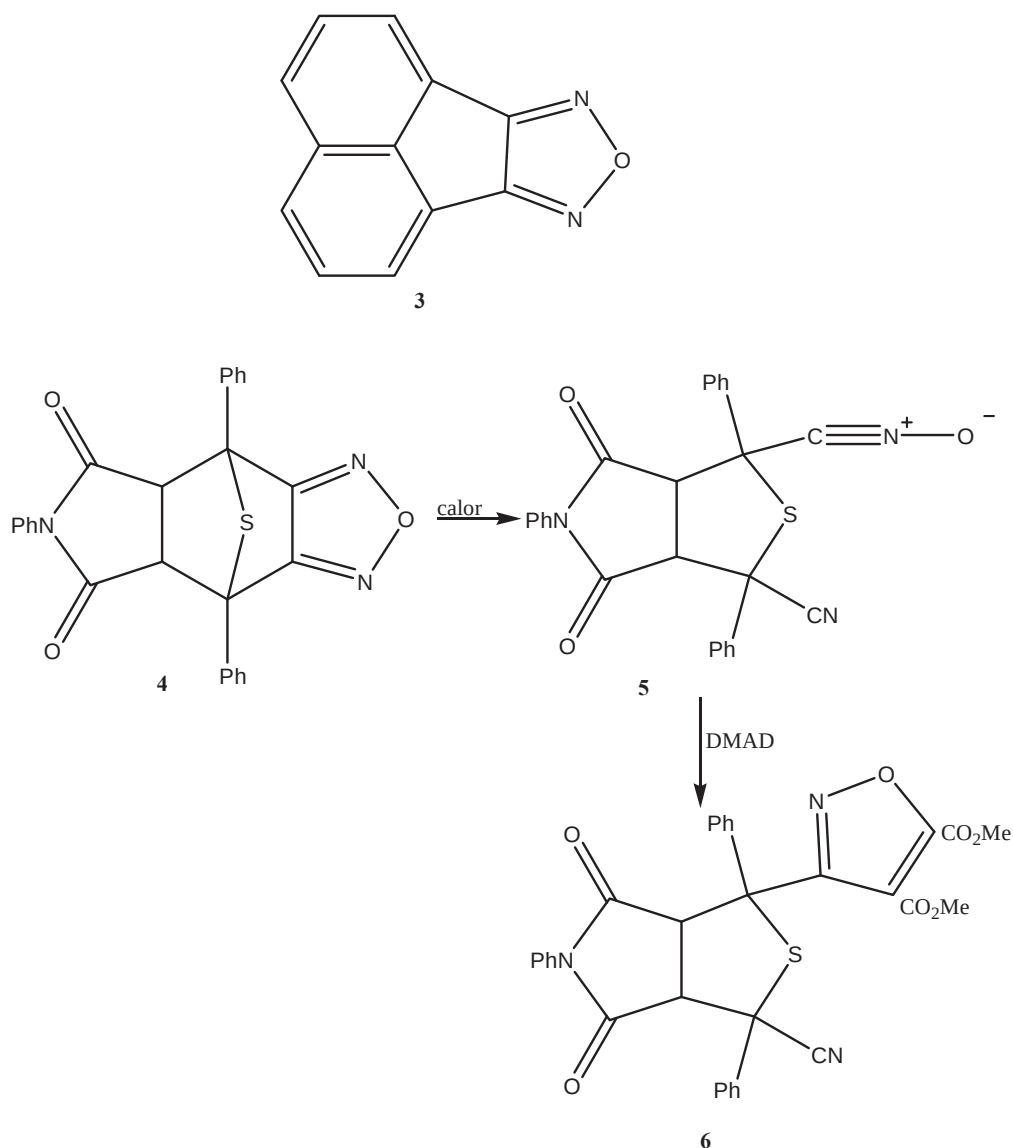
En lo que respecta a la espectrometría de masas existen dos o tres modos de fragmentación típicos de furazanos bajo ionización (esquema 1). Se propone que primero se rompe el enlace lábil $\text{O}(1)-\text{N}(2)$ y después puede seguir con la expulsión de nitrilo (ruta a) o NO (paso b), el ion RC^+ es común a ambas rutas¹³.



Esquema 1. Modos de fragmentación de los furazanos después de la ruptura del enlace 1-2.

A continuación se analizarán los diferentes tipos de reacción que pueden sufrir los furazanos, y que han sido explicadas recientemente.

Bajo condiciones térmicas o fotoquímicas el anillo heterocíclico 1,2,5-oxadiazol puede sufrir una ruptura en los enlaces 1-2 y 3-4 rindiendo nitrilo o productos oxido nitrilo derivados, este proceso se asemeja mucho a la fragmentación inducida por el impacto de electrones en la espectrometría de masas¹⁴. En el caso de la ruptura en condiciones térmicas, en ocasiones se requieren temperaturas hasta 200 °C pero para furazanos cuyo anillo se encuentra tenso como por ejemplo en el asanaftofurazano (**3**) o en el tiobornano (**4**) ocurre en condiciones suaves de temperatura. La apertura del anillo puede aprovecharse para diversas síntesis por ejemplo el tratamiento de **4**, con ácido dimetil acetilén dicarboxílico (DMAD) a 130 °C provoca su transformación en **6**, presumiblemente por la ruta del oxido nitrilo-nitrilo¹⁵.



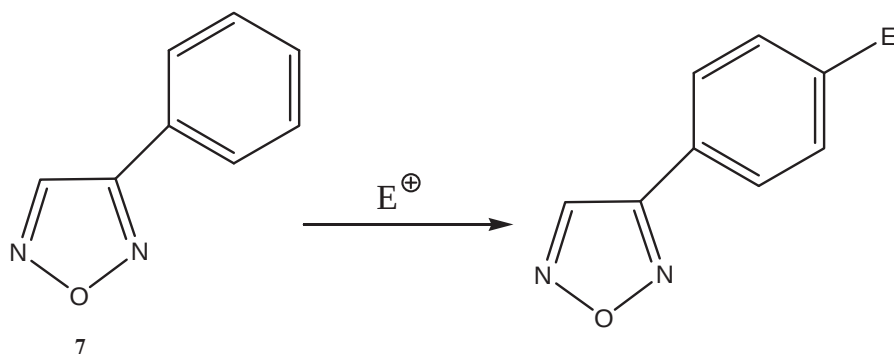
Por otro lado, compuestos muy estables como difenilfurazano solo a 250 °C (condiciones más fuertes) produce benzonitrilo, fenil isocianato y 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol, estos dos últimos productos se atribuyen al rearrreglo y a la cicloadición 1,3-dipolar con benzonitrilo del oxibenzonitrilo formado inicialmente. Se ha propuesto que el primer enlace que se rompe es el O(1)-N(2) generando el intermediario dirradical iminil-iminoxil¹⁶.

Cuando en la reacción hay fosfitos presentes se producen dos fragmentos con nitrilo, por ejemplo el difenilfurazano con trifenil fosfito a 270 °C y el compuesto **3** con trimetil fosfito a 80 °C dan benzonitrilo y 1,8-dicianonaftaleno respectivamente¹⁷.

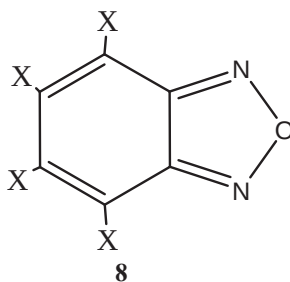
El rompimiento fotoquímico procede de una manera semejante. La radiación en benceno del difenilfurazano rinde benzonitrilo, difenilfuroxano y 3,5-difenil-1,2,4-oxadiazol. Los benzofurazanos muestran gran estabilidad térmica pero su anillo puede sufrir ruptura fotoquímica. La irradiación del benzofurazano en benceno y metanol produce azepina y uretano respectivamente^{18, 19}.

Los furazanos son muy resistentes al ataque de agentes nucleófilos y electrófilos, de hecho esto se ve claramente en furazanos sustituidos que se hacen reaccionar frente a dichos agentes, donde la reacción se lleva a cabo en los sustituyentes.

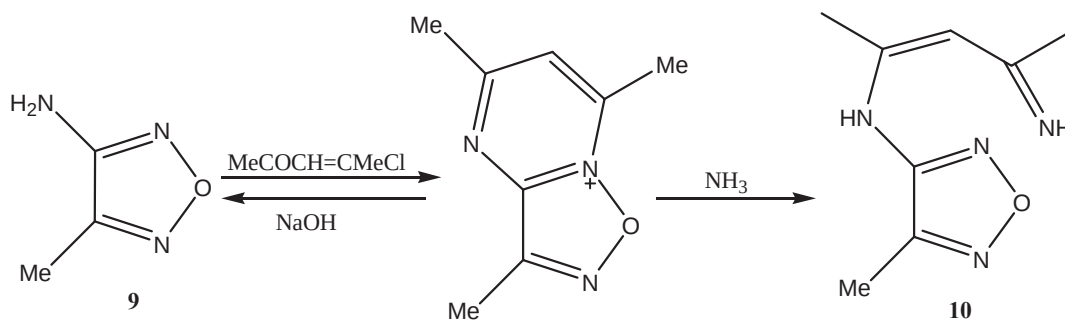
Por ejemplo, en lo que respecta a la reacción frente a agentes electrófilos, la nitración y la halogenación de arilfurazanos ocurre solo en los grupos arilo, incluso el 3-fenilfurazano (**7**) no reacciona en la posición 4 no sustituida frente a un electrófilo, donde más bien el furazano actúa como un director *orto/para* para el anillo bencénico²⁰.



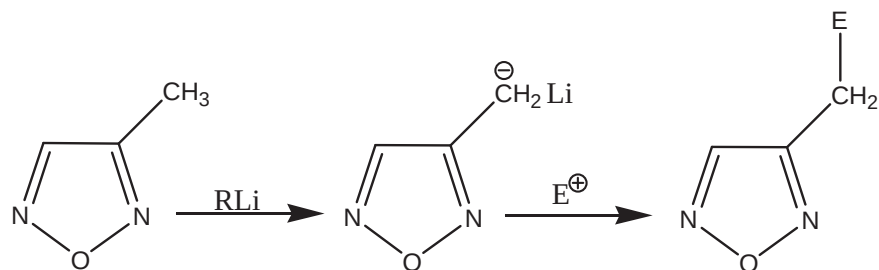
Ocurre lo mismo en los benzofurazanos en donde el ataque electrofílico se lleva a cabo en el anillo homocíclico. En este caso la sustitución electrofílica más fácil es la nitración, que se da preferentemente en la posición 4 y que en algunas ocasiones se obtiene el producto 4,6 dinitrado; mientras que los análogos sustituidos en las posiciones 4 y 5 pueden ser nitrados en la posición 7 y 4 respectivamente. Otros electrófilos reaccionan de una manera menos eficaz en este tipo de sistemas, y muchas veces se necesita la presencia de grupos activadores. La adición de Bromo al benzofurazano rinde el aducto 4,5,6,7-tetrabromo (**8**, X=Br) mientras que el 5-bromo y el 5-metilbenzofurazano llevan a cabo la sustitución (Br_2/HBr) en la posición 4²¹.



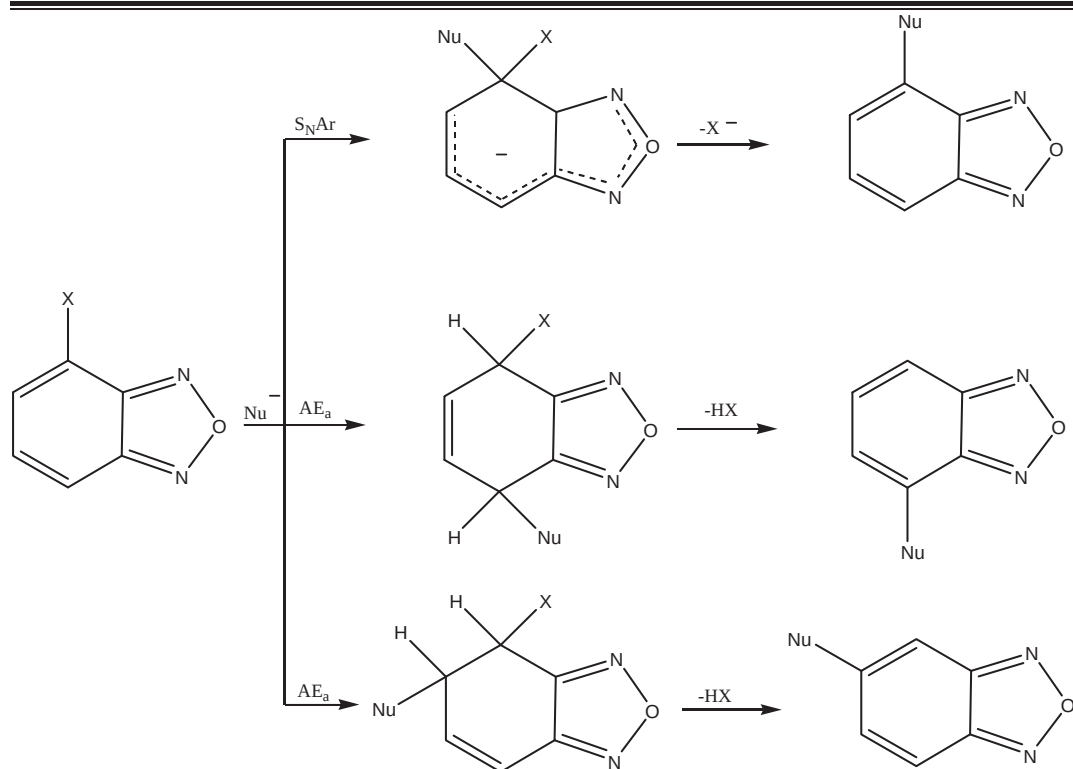
La reacción de los benzofurazanos con ácido no es favorecida, no sufren cambios al disolverlos en ácido sulfúrico concentrado y el difenilfurazano no es atacado por el ácido clorhídrico a 200 °C. La espectroscopia de R.M.N. ha sido utilizada para examinar las propiedades ácido-base de algunos furazanos disustituidos. Por ejemplo, el metilfurazano tiene un valor de pK_a de $-4.9 (\pm 0.2)$ comparado con el benzofurazano que tiene un pK_a de $-8.4 (\pm 0.1)$ ²². La cuaternización de los nitrógenos del anillo es difícil pero se ha logrado usando sulfato de dimetilo en sulfano²³, esta reacción es aproximadamente de 8 a 75 veces más lenta, comparándola con el mismo proceso en los 1,2,5-thia y 1,2,5-selena-diazoles. Algunos aminofurazanos (**9**) reaccionan con 2-cloro-1-acilalquenos en presencia de ácido perclórico y producen sales de oxadiazolopirimidina, esta reacción es reversible con hidróxido de sodio, mientras que el amoníaco genera el enamínofurazano(**10**)²⁴.



Las sustituyentes tipo alquilo de los furazanos también pueden reaccionar frente a agentes electrófilos si en primera instancia se hacen reaccionar frente a reactivos básicos como el alquil litio como se muestra en el siguiente esquema²⁵.

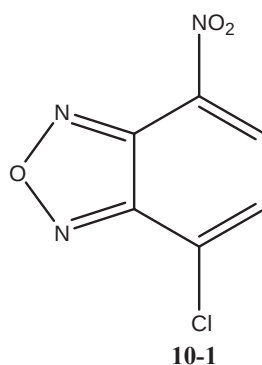


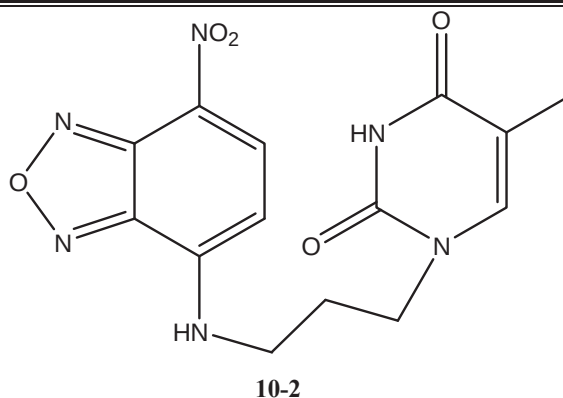
Por otro lado y como ya se mencionó, los furazanos también son resistentes al ataque por agentes nucleofílicos, de manera similar los furazanos sustituidos no sufren ningún cambio en el anillo de furazano y en el caso de los benzofurazanos el ataque se lleva a cabo en el anillo homocíclico, esta última reacción ha sido objeto de intensa investigación en la última década ya que los halógenos como sustituyentes en estos compuestos pueden ser desplazados por aminas, alcoxidos, fenoxidos y tiolatos. Los 4-halobenzofurazanos forman productos con el nucleófilo entrante en cualquiera de las posiciones 4 ó 5, dependiendo si la sustitución se lleva a cabo de manera termodinámica (4) o cinética (5), (este comportamiento es similar en los 5-haloderivados), todo esto depende de la polaridad del disolvente y de factores estéricos, por ejemplo un nucleófilo voluminoso favorece el producto termodinámico, mientras que la proporción de los productos cinéticos varía dependiendo del halógeno (de fluor a bromo) que sustituya al homociclo²⁶. Los mecanismos de estas reacciones han sido estudiados, la adición – eliminación (AE_a) es favorecida para los productos cinéticos (deshalogenaciones usando tiometoxi) mientras la sustitución termodinámica es favorecida tanto por la sustitución nucleofílica ($\text{S}_\text{N}\text{Ar}$) como por la adición – eliminación (AE_a)²⁷. (Esquema 2).



Esquema 2. Modos de reacción del benzofurazano con nucleófilos.

El grupo nitro facilita enormemente el ataque nucleofílico. De esta manera los fenoles, alquiltioles y aminas al reaccionar con 4-cloro-7-nitrobenzofurazano (Nbf-Cl, compuesto **10-1**), producen derivados 4-sustituídos 7-nitro. Los altos niveles de flourescencia y el espectro característico mostrado por cada uno de los compuestos éter, sulfuro y amino resultantes ha conducido a una amplio uso del Nbf-Cl como agente fluorigénico. Por este método se han marcado tirosil, cisteinil y residuos amino de proteínas. Se han llevado a cabo pruebas fluorescentes similares incorporando varios fármacos y moléculas biológicamente relevantes. Por ejemplo, como parte de un estudio de la fotoquímica y fotobiología de bases de pirimidina, se ha sintetizado el compuesto (**10-2**) usando Nbf-Cl²⁸; la energía luminosa (270 nm) absorbida por la timina se transfiere eficientemente al fragmento fluorescente nitrobenzofurazano²⁹.

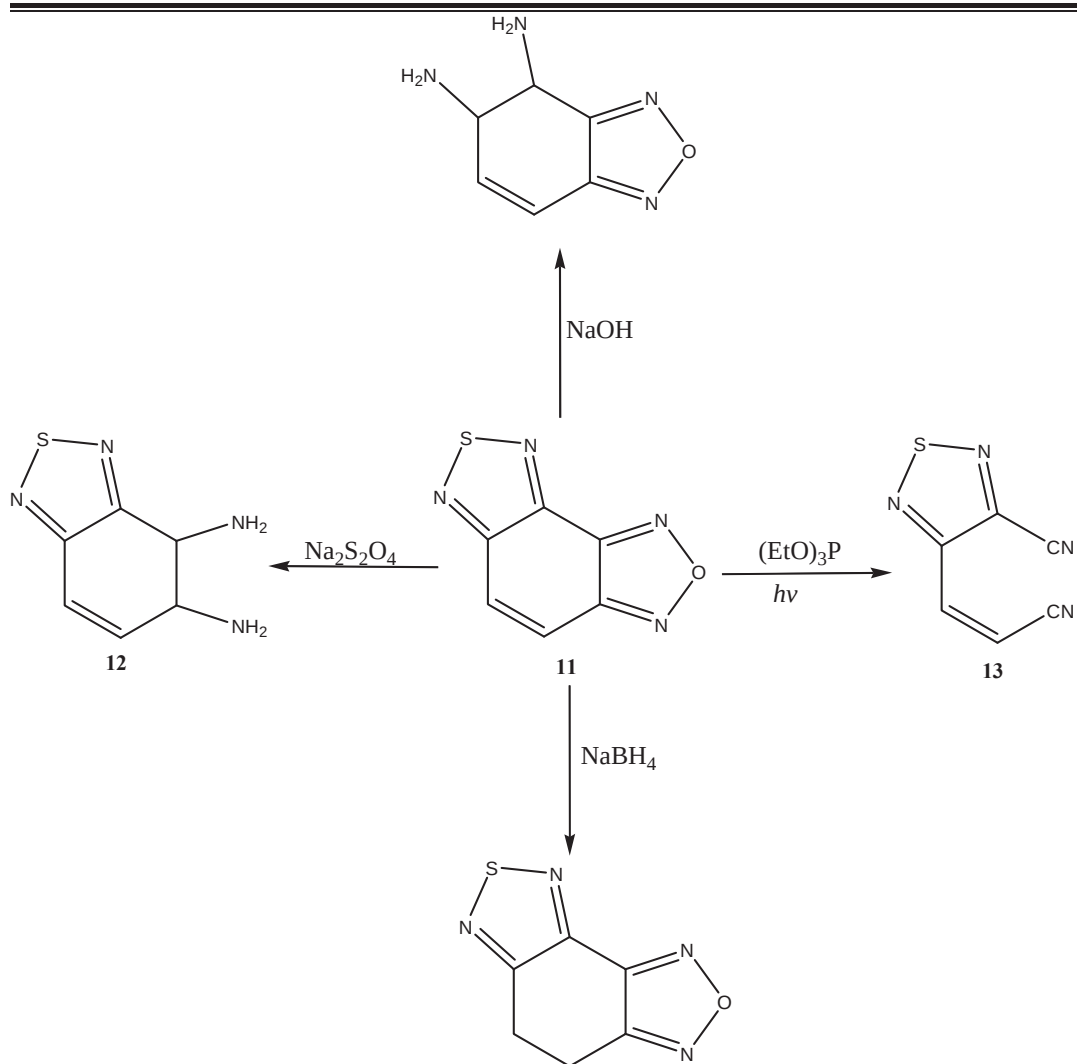




Los furazanos también son resistentes a la acción de agentes oxidantes pero no tanto a la de agentes reductores. La resistencia a la oxidación es ilustrada con la preferencia del permanganato de potasio a atacar los sustituyentes alquilo como en el caso del dimetilfurazano, para rendir ácido carboximetilfurazano.

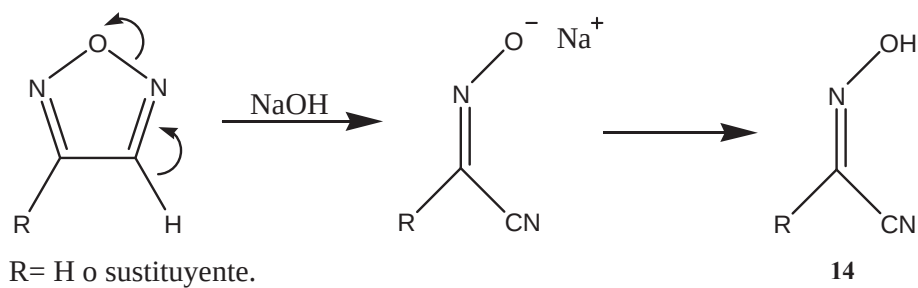
Los furazanos son mucho más susceptibles a la reducción, los benzofurazanos en tratamiento con estaño y ácido clorhídrico son convertidos en *o*-diaminoarenos, en cambio la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en el homociclo dando como producto principal el tetrametilenfurazano³⁰. Se ha reportado también que el hidruro de litio y aluminio causa el rompimiento del anillo en dos fragmentos de aminas primarias.

El tiodiazolobenzofurazano (**11**) es una molécula interesante, ya que el poseer en su estructura el furazano y su análogo sulfurado (tiodiazol), podemos comparar la susceptibilidad de ambos anillos a diferentes agentes, si hacemos reaccionar dicha molécula frente a hidrosulfito de sodio rinde diaminobenzotiodiazol (**12**), o si se hace frente a trietil fosfito con fotólisis (como ya se mencionó) produce el compuesto **13**, en ambos casos vemos que el rompimiento se da en el furazano; en contraste si se hace reaccionar con hidróxido de sodio a 135-140 °C, el rompimiento se lleva a cabo en el tiodiazol, por último si la hacemos reaccionar frente a borohidruro de sodio hay reducción en el homociclo. (Esquema 3)³¹.



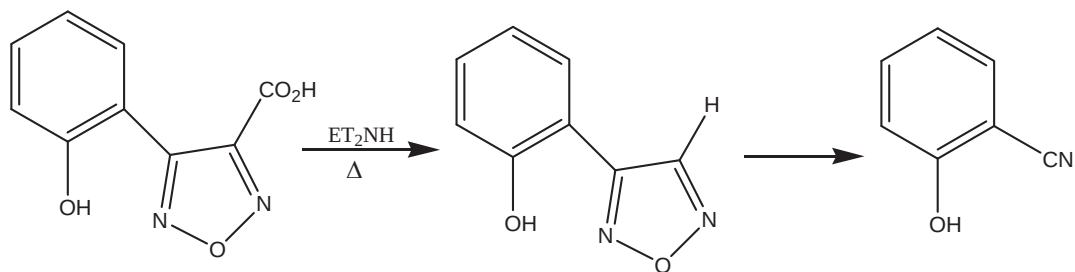
Esquema 3.

Está reportado que el furazano no sustituido (líquido estable) en presencia de base experimenta una ruptura de anillo para dar α -oximinoacetonitrilo (**14**), donde la ionización del enlace C-H parece ser el paso determinante en la velocidad de la reacción. La oxima libre XIV es inestable y difícilmente se aísla⁶.



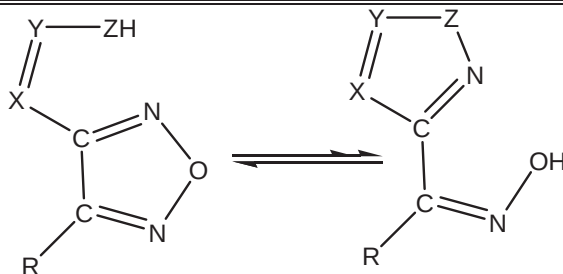
Los furazanos monosustituídos, a pesar de la naturaleza del sustituyente, son isomerizados de igual manera por álcali a sus correspondientes oximas e incluso los aminoacil y diacil-furazanos son susceptibles al ataque⁴.

Los ácidos carboxilfurazanos son susceptibles a sufrir reacciones de ruptura de anillo, particularmente en presencia de bases, por ejemplo, el 4-(2'-hidroxifenil)3-ácido carboxilfurazano se descarboxila con dietilamina y produce el 2-hidroxibenzonitrilo, posiblemente a través del intermediario 3-(2'-hidroxifenil)furazano que es inestable en dichas condiciones³².

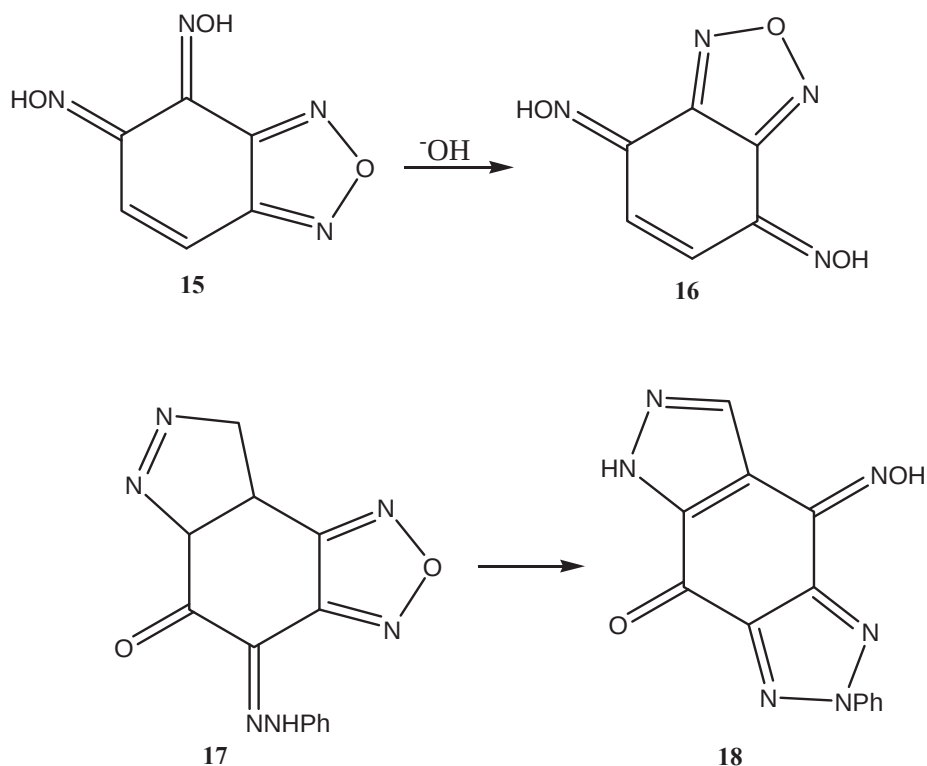


Los compuestos heterocíclicos encuentran, con frecuencia cada vez mayor, aplicación como intermediarios en síntesis orgánica, esto se debe, a menudo, a que un sistema anular, relativamente estable, puede someterse a una serie de pasos sintéticos y luego romperse en la etapa apropiada para descubrir otros grupos funcionales, por ejemplo el furano se considera un compuesto α -dicarbonílico enmascarado.

En el caso de los furazanos se han reportado una gran variedad de rearrreglos³³ en los cuáles el oxadiazol se transforma a nuevos sistemas heterocíclicos que exponen un sustituyente hidroximino (esquema 4). En este esquema, el rol de $X=Y-Z$ puede ser ocupado por diversos átomos como lo son $N=C-N$, $N=C-S$, $C=N-N$, y $C=N-O$. Los 3-arilformamidinofurazanos en calor con *t*-butóxido de potasio se rearrreglan a oximas de 3-acil-1,2,4-triazoles³⁴. En condiciones de calor o tratamiento con álcali los dibenzoilfurazanos forman fenil (4-fenilfurazano-3-il) glioxima; en las series de benzofurazanos, se han reportado rearrreglos similares (**15** $\rightarrow$ **16**). De igual manera en condiciones alcalinas la fenilhidrazona (**17**) rinde el compuesto **18**³⁵.



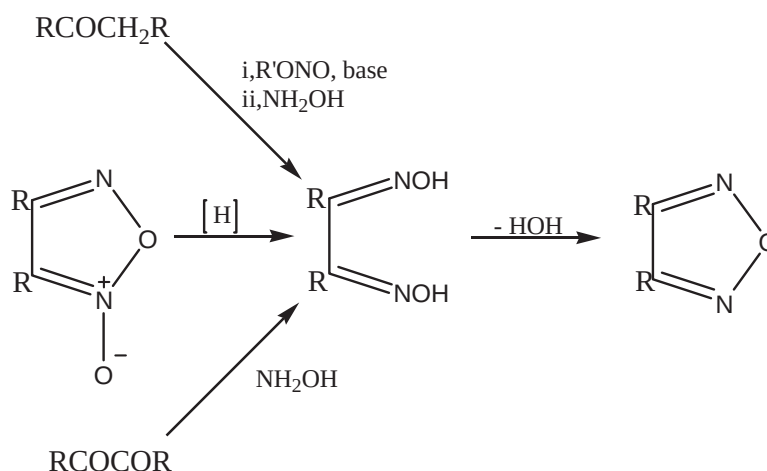
Esquema 4. Rearreglos del furazano.



En la literatura se han reportado diversas síntesis de furazanos, algunos mono derivados y disustituídos fueron los primeros en sintetizarse hace ya más de 100 años; para el año de 1962 el 1,2,4-oxadiazol (un compuesto inestable) así como todos los tiodiazoles no sustituidos (incluyendo el análogo sulfurado del furazano, el 1,2,5-tiodiazol, el cuál es estable) ya habían sido reportados, sin embargo para esa fecha la síntesis del furazano no sustituido (1,2,5-oxadiazol) no había sido lograda; dos años después R.F. Olofson y J.S. Michelman lograron su síntesis⁶, pero cabe mencionar que varios químicos lo habían intentado y todos coincidían en que la deshidratación de glioxima era la ruta más fácil para lograrlo, sin embargo los investigadores citados propusieron las mejores condiciones para llevar a cabo dicha deshidratación, analizando la reactividad del anillo de furazano. Por ejemplo, sabían que en condiciones básicas la síntesis estaría destinada al fracaso por la apertura del anillo, también intentarlo en un

medio fuertemente ácido complicaría la purificación, por lo que concluyeron que la síntesis más práctica sería en un medio moderadamente ácido y a altas temperaturas, finalmente lograron la síntesis del furazano no sustituido por tratamiento de glioxima con anhídrido succínico a 150-170° C seguido de una destilación.

Desde entonces el método más frecuentemente usado para la síntesis de furazanos monocíclicos involucra la deshidratación de las α -dioximas apropiadamente sustituidas. Este método es muy útil ya que se cuenta con el precursor inmediato disponible. La reducción de furoxanos (la ruptura del enlace O-N se puede lograr con borohidruro de sodio en el caso de dialquil, diaril y benzofuroxanos) los cuales pueden ser formados de diferentes fuentes. El tratamiento de hidroxilamina con α -dicetonas y la α -nitrosación-oximación de cetonas son las formas más comunes de preparar la α -dioxima. (Esquema 5).

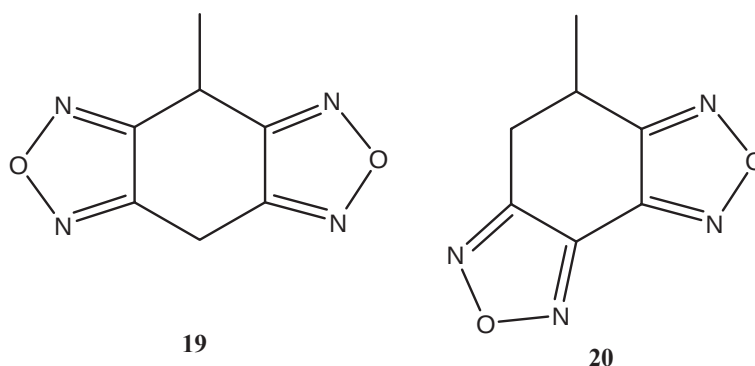


Esquema 5. Preparación y deshidratación de α -dioximas.

Las condiciones para lograr la deshidratación de las α -dioximas varían ampliamente, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes; en el caso del furazano insustituido la deshidratación se logra con anhídrido succínico como ya se mencionó, y para los furazanos monosustituídos se prefiere la deshidratación con anhídrido acético o ácido sulfúrico, sin embargo en ambos casos deber ser evitada la presencia de álcali ya que son susceptibles a la isomerización bajo esas condiciones. De manera diferente los furazanos disustituídos son generalmente más estables en condiciones de calor y frente a agentes químicos, por lo que puede usarse un rango más amplio de agentes deshidratantes. Por ejemplo el 3,4-difenilfurazano puede ser formado a partir de α - o β -

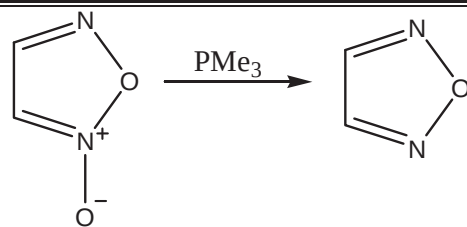
benzil dioxina a 200-210°C, amoniaco acuoso, hidróxido de sodio y sulfato cúprico (cooper?) aunque otros agentes han sido usado satisfactoriamente como urea, anhídrido acético y fenil isocianato⁴.

La deshidratación de α -dioximas es una ruta que sirve cuando se tienen diferentes tipos de sustituyentes y no solo los más comunes como alquilos, arilos o acilos. La ciclación puede ser lograda en presencia de grupos amino, carboxilo y arilamino, incluso la formación de derivados bisfurazanociclohexano como **19** y **20** se han sintetizado vía deshidratación de las correspondientes tetraoximas⁴.

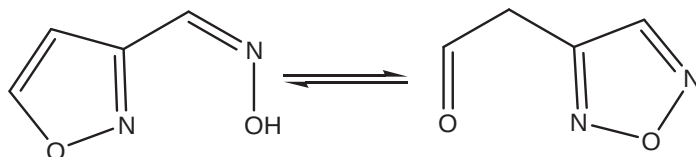


La desoxigenación de furoxanos ofrece otra alternativa para la formación de furazanos³⁶, la cuál es muy útil ya que existen varias rutas para sintetizar dichos precursores, podemos citar algunas como la deshidratación de α -cetonitro oximas y la oxidación de α -dioximas.

Para la desoxigenación de los furoxanos se usan diferentes agentes como el trialquil o triaril fosfitos, sin embargo para simples dialquil, diaril y alquilaril-furoxanos se necesitan condiciones más fuertes como trietil fosfito en reflujo, pero se debe tener cuidado, ya que mantener altas temperaturas puede llevar a cabo la reducción a nitrilos. En contraste los furazanos que se encuentran tensionados no necesitan condiciones tan fuertes. Se pueden usar otros agentes como por ejemplo triarilfosfitos o incluso metales o iones metálicos disueltos como zinc en ácido acético⁴.



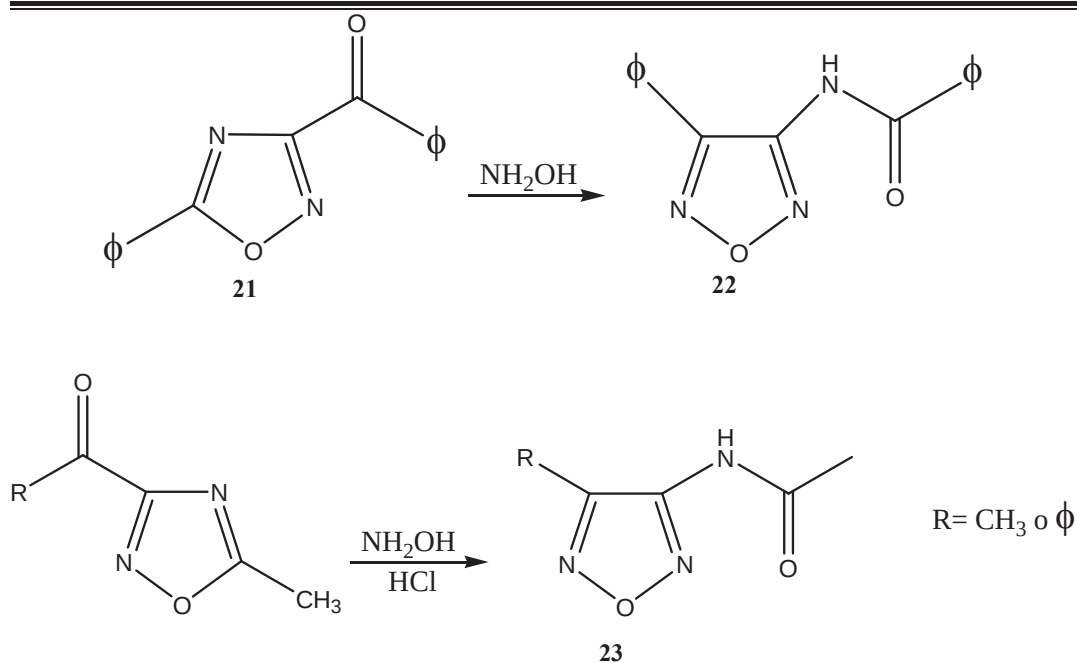
Los furazanos también pueden ser sintetizados a partir de otros heterociclos, por ejemplo aprovechando el rearreglo mononuclear que pueden sufrir los isoxazoles y los 1,2,4-oxadiazoles que tienen a un grupo oxima como sustituyente en la posición 3 (esto es análogo a lo que se comentó anteriormente en el esquema 4, donde la oxima juega el papel de $X=Y-Z$) donde el oxígeno de la oxima realiza un desplazamiento nucleofílico para formar el nuevo heterociclo como se muestra en el esquema 6³³. Está reportado que los isoxazoles sufren este tipo de reacciones de manera térmica o en presencia de base (conocida como trasposición de Boulton-Katritzky), lo que ofrece un método útil en la preparación de otros heterociclos de 5 miembros incluyendo nuestro compuesto de interés³⁷.



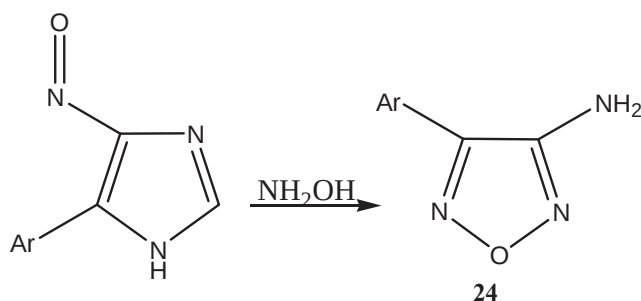
Esquema 6.

Por ejemplo, los 3-acilisoxazoles en presencia de hidroxilamina y calor producen sus respectivos furazanos; primero se produce la oximación y después el rearreglo. De igual manera el 3-benzohidroximino-4-benzoil-5-fenilisoxazol cuando es tratado con hidróxido de potasio al 20% produce el 3-dibenzoilmetil-4-fenilfurazano³³.

El mismo comportamiento es mostrado por los 3-acil-1,2,4-oxadiazoles y sus oximas. El 3-benzoil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (**21**) es transformado por hidroxilamina a 3-benzamido-4-fenilfurazano (**22**), mientras que las oximas de 3-aril- y 3-acetil-5-metil-1,2,4-oxadiazoles producen 3-aril y 3-metil-4-aminofurazanos en presencia de ácido clorhídrico 6M (**23**)³³.

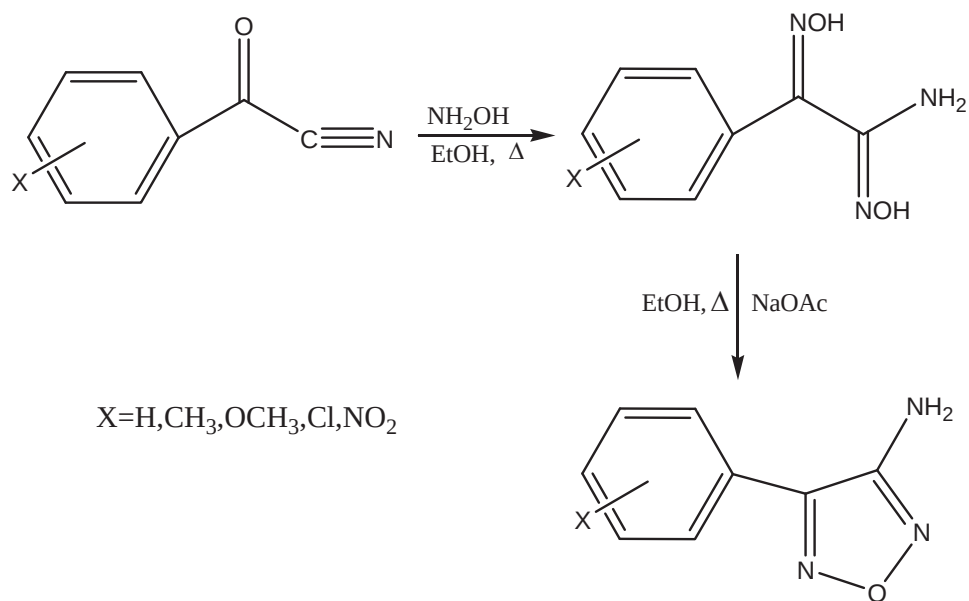


La hidroxilamina ha sido usada para generar furazanos a partir de 3-isonitrosopirroles. También fue reportado que el 5-aril-4-nitrosoimidazol puede ser convertido en 3-amino-4-arilfurazano (**24**) usando el mismo reactivo.



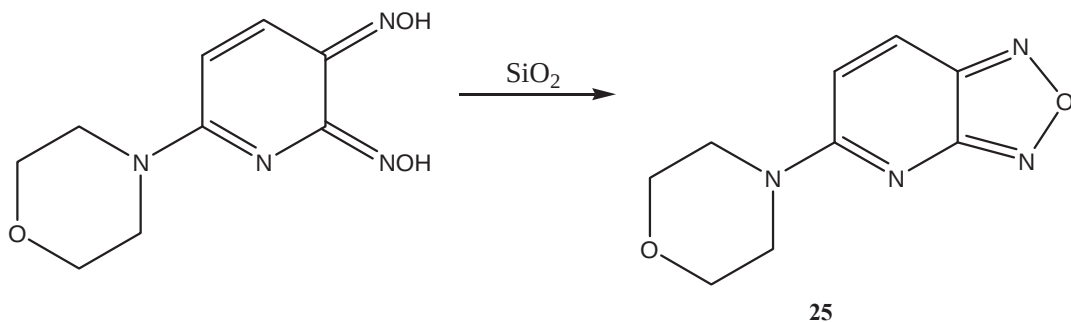
Dentro de las síntesis donde se usa hidroxilamina podemos encontrar una en la que se usa α -cetonitrilos como materia prima³⁸. Aquí la hidroxilamina puede reaccionar nucleofílicamente en dos puntos con densidad de carga positiva; en primera instancia en el carbono carbonílico o en el carbono del grupo ciano y posteriormente otra molécula de hidroxilamina reaccionará en el punto restante, (este método fue descrito en 1987 y en ese entonces no se dedujo cual ruta era la acertada), cualquiera que sea la ruta, el intermediario clave es una dioxima, que posteriormente se deshidrata obteniéndose los respectivos 3-aminofurazanos, por lo que podemos concluir que es una variación de los primeros métodos que describimos (es decir, preparación de dioxima y su deshidratación). Se reportó de diferentes α -cetonitrilos la síntesis de 3-amino-4-aril-

1,2,5-oxadiazoles en presencia de acetato de sodio anhidro e hidroxilamina como se muestra en el esquema 7.

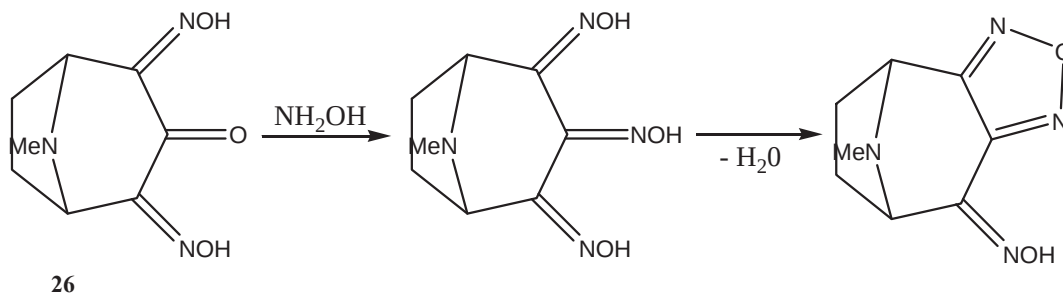


Esquema 7. Síntesis de furazanos a partir de α -cetonitrilos.

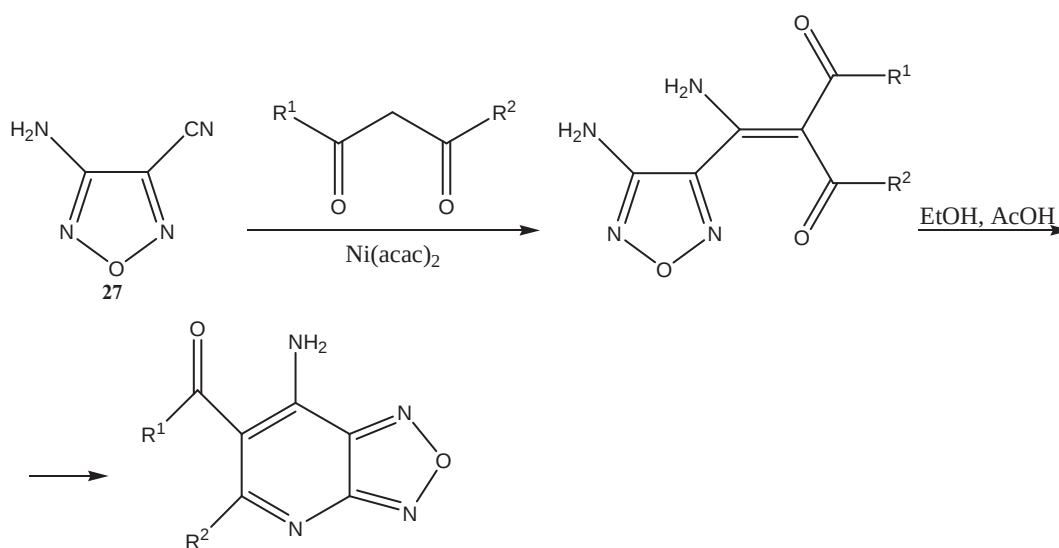
Todos estos métodos son los más generales en la síntesis de furazanos y sin duda la disponibilidad de las α -dioximas es la fuente más efectiva y común de estos compuestos. Existe una gran variedad de derivados de los furazanos que se han sintetizado recientemente y donde se usan los métodos clásicos y en algunos otros se han usado otras rutas bastante creativas, podemos citar el caso de los furazanos fusionados a heterociclos de 6 o 7 con un heteroátomo, por ejemplo el furazano [3,4-b]piridina **25** fue sintetizado con una inusual versión de la deshidratación de glioximas, la 2,3-dihidroxiiminopiridina fue sometida a adsorción en silica gel donde sufrió de manera espontánea la deshidratación en un periodo de 12 horas aunque el rendimiento reportado fue del 14%³⁹.



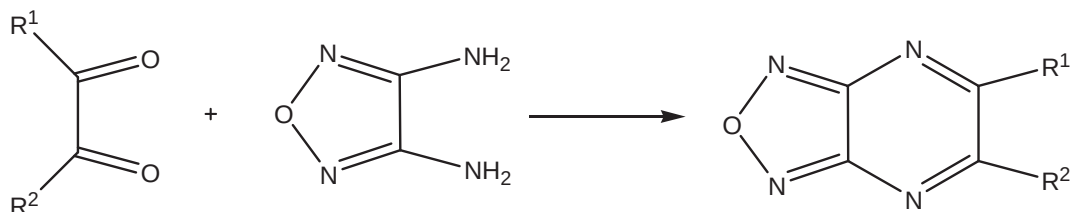
Los derivados de furazano[3,4-c] piridina también han sido sintetizados por la deshidratación de dioximas, el tratamiento de la α,α' -dihidroximinotropinona hidroclicada **26** con una solución alcalina de hidroxilamina para la síntesis de este tipo de compuestos fue reportada hace ya 100 años, en este caso la reacción comienza con la oximación de la molécula en su grupo carbonilo libre para posteriormente sufrir la mencionada deshidratación de dos grupos oxima vecinos, esta reacción tiene 90% de rendimiento y se han reportado síntesis similares con compuestos análogos⁴⁰.



Existen también síntesis de este tipo de compuestos que son más específicas, aunque en algunos de estos casos el anillo furazano ya está disponible y se hace reaccionar en sus sustituyentes para obtener dichos derivados, por ejemplo los furazano[3,4-b]piridinas pueden ser obtenidos de la reacción entre el 3-amino-furazano-4-carbonitrilo (**27**) con compuestos β -dicarbonílicos en presencia de cantidades catalíticas de acetilacetato de Niquel, en el primer paso de la reacción se forma una enamina lábil que posteriormente en condiciones de calor y ácido acético en etanol sufre una condensación intramolecular para dar el correspondiente amino-derivado⁴¹.

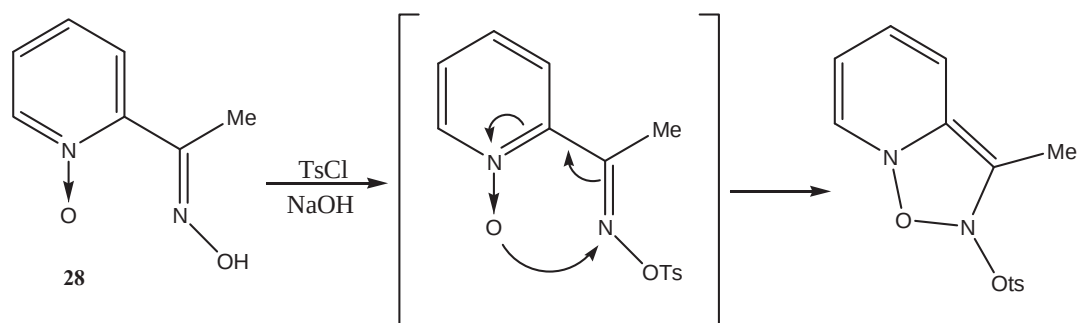


Un método parecido es el de la síntesis de furazano [3,4-*b*]pirazina, que fue usado por primera vez en 1969⁴². Se trata de la condensación de compuestos α -dicarbonílicos con *o*-diaminos, en este caso el 3,4-diaminofurazano.



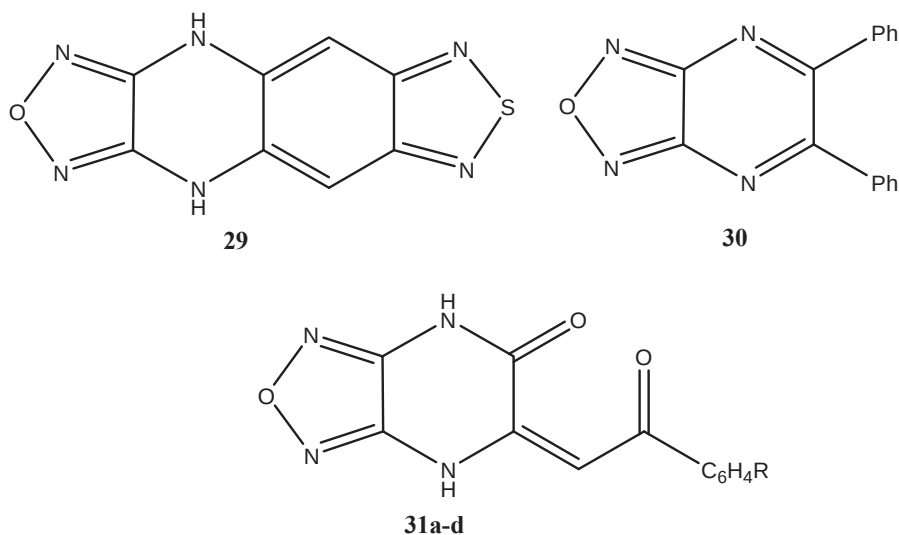
La nucleofilicidad de los grupos amino del 3,4-aminofurazano es menor que la de otros compuestos *o*-diaminos como por ejemplo, la *o*-fenilenediamina, por lo que se usan condiciones más drásticas, la reacción se lleva a cabo por calentamiento de los reactantes en ácido acético o en una mezcla de ácido acético y etanol. Varios derivados de este tipo se han sintetizado de este modo, aunque en algunos casos se usan diferentes condiciones⁴³.

El único método para la síntesis de furazano [2,3-*a*]piridina que se conoce se basa en la utilización de piridinas como precursores. La reacción de la oxima de N-óxido 2-acetilpiridina (**28**) con cloruro de tosilo en presencia de álcali provoca la formación del biciclo presumiblemente con la formación del tosilato intermediario con un 67% de rendimiento⁴⁴.



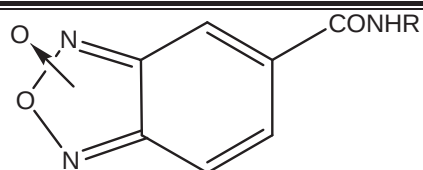
Los furazanos y sus derivados tienen una amplia gama de aplicaciones, sin embargo muchas de ellas se encuentran en fases tempranas de desarrollo a pesar de la gran cantidad de información que podemos encontrar acerca de ellos. Una de las razones de su utilidad es el gran potencial sintético que tienen estos compuestos, varios de ellos son usados en química orgánica, por ejemplo se reportó la síntesis del antiviral

Aciclovir a partir de un derivado de la furazanopirimidina⁴⁵, pero sin duda lo más interesante es el amplio espectro de actividad biológica que se les ha observado. Dentro de las investigaciones que se han hecho, se encuentra la preparación y prueba de diferentes derivados de la penicilina y cefalosporina como antibacterianos. Han sido reportadas actividades fungicidas, antimicrobianas (como la furazanopiperazina **29**) y antihelmínticas, algunos derivados funcionan como reguladores del crecimiento de plantas, pesticidas, alguicidas⁴; el compuesto **30** ha sido patentado como herbicida⁴⁶, e incluso hay reportes de actividad anticancerígena. También dentro de sus propiedades farmacológicas se ha encontrado que los derivados **31a-d** sirven como tranquilizantes⁴⁷.



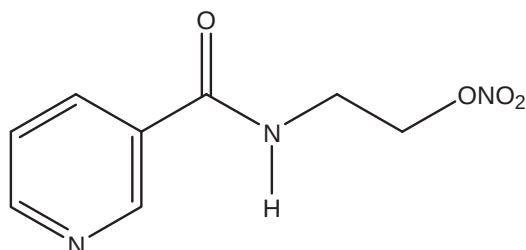
R=Me(a),Br(b),Cl(c),OMe(d)

Los furoxanos, derivados más cercanos a los furazanos, tienen una característica interesante al presentar el fragmento N-óxido ya que ha sido probado que dicho fragmento es el responsable de la actividad biológica (farmacóforo) de numerosas drogas (antitumorales, antibacterianos, antiparasitarios) a través de la producción de radicales libres. Esto sugiere la posibilidad de diseñar compuestos con actividades antimicrobianas. Se han probado los furoxanos **32a** y **b** contra *Tripanosoma cruzi* obteniéndose una buena actividad antiparasitaria⁴⁸. Gracias también al hecho de poseer este farmacóforo, los furoxanos tienen propiedades de compuestos tipo donadores de óxido nítrico, por lo que se han probado como vasodilatadores, de hecho, se realizó un estudio donde al Nicorandil (vasodilatador, estructura **32-1**) se le sustituyó su grupo nitroxi por un furoxano obteniéndose actividades interesantes⁴⁹.



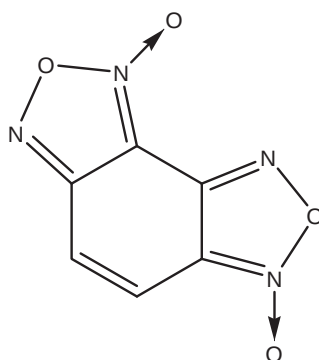
32

R=butil(a), hexil(b)



32-1

Se han estudiado a gran detalle benzofurazanos y benzofuroxanos²⁶, se han examinado sus propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras. La biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas se inhibe en células de varios mamíferos y se han obtenido las relaciones estructura-actividad. Se concluyó que la presencia de los grupos Nitro y N-oxido confiere una potente actividad antitumoral in vivo, pero así mismo favorece la mutagénesis. Se han investigado los efectos de diversos oxadiazoles en el sistema nervioso central y periférico. Pruebas para inhibición de monoaminoxidasa indican que compuestos policíclicos tales como **33** son altamente activos, mientras que los monocíclicos y benzofuroxanos son menos potentes. En un reporte actual se resumen las siguientes propiedades: antibióticas, anticancerígenas, antiagregatorias, donadoras de NO, vasodilatadores, protector gástrico, modeladores de canales de calcio, entre otras⁵⁰.

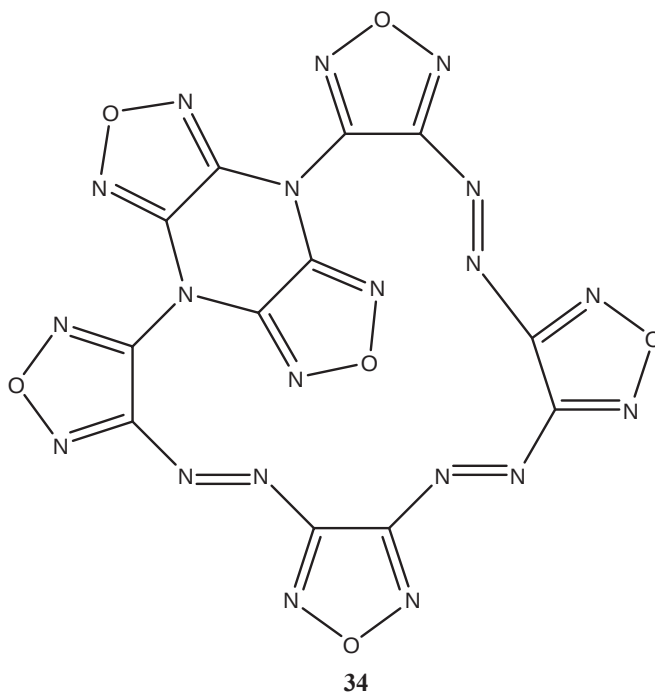


33

En los antecedentes de los usos de estos compuestos se mencionó previamente al Nbf-Cl como marcador de proteínas, pero hay muchas aplicaciones que han sido descritas de este compuesto²⁶, incluyendo la exploración de la estructura y conformación de sitios activos de enzimas, el monitoreo de transporte activo, y difusión

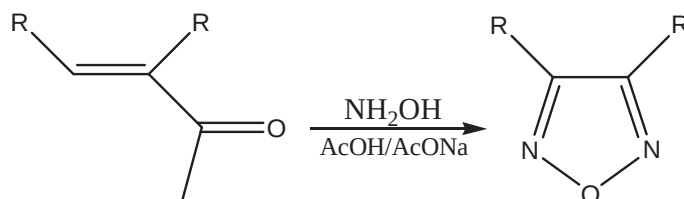
lateral de fosfolípidos en membranas de células rojas y liposomas^{51,52}. El Nbf-Cl es a menudo considerado como el reactivo de elección para la detección y cuantificación de drogas amino y contaminantes en comestibles, tierras, abastecimientos de agua, etc. La técnica es altamente sensible. Se logró un avance mayor por el reciente desarrollo de amino-4-cloro-7-sulfobenzofurazano (Sbf-Cl)²⁶, el cuál se reporta como un reactivo estable no mutagénico hidrosoluble que reacciona específicamente con tioles proteicos. Los productos muestran intensidades fluorescentes mucho mayores que los correspondientes compuestos Nbf-Cl, y el grupo Sbf-Cl puede ser removido posteriormente de la proteína mediante tiolisis.

Diversos macrociclos que incluyen furazanos se han reportados con diferentes actividades, por ejemplo el macrociclo **34** se patentó como inhibidor de la forma soluble de la guanilato ciclasa⁵³, y otros macrociclos que incluyen éteres corona forman aductos con nitratos de metales alcalinos y percloratos⁵⁴.



Varios polímeros que incorporan el fragmento furazano son resistentes al calor y a la hidrólisis, también han examinado a los nitrofuroxanos como explosivos y propulsores. Los usos incluyen la inhibición de la polimerización y corrosión, así mismo se han considerado aplicaciones metalúrgicas, fotográficas y electroquímicas⁴.

Todas estas aplicaciones potenciales han llevado a la búsqueda de diferentes métodos de síntesis de los furazanos y sus derivados. Como se puede observar muchos de estos métodos se basan en la disponibilidad de un precursor inmediato del furazano, como el caso de las glioximas. En este trabajo se presentan los avances de un método sintético diferente que no ha sido reportado, el cuál parte de materias primas que tienen en común un doble enlace conjugado a un grupo acilo (cetonas α,β insaturadas) que se hacen reaccionar con un exceso de hidroxilamina y acetato de sodio en condiciones ácidas. Durante el transcurso de la reacción se pierde el grupo RCO como se muestra en el esquema 8.



Esquema 8. Método de síntesis estudiado.

III OBJETIVOS.

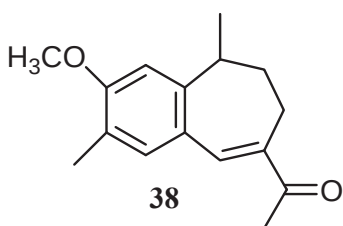
1.- Sintetizar diversas cetonas α,β -insaturadas como materias primas, con el objeto de someterlas a las condiciones específicas que indica el método de síntesis de furazanos propuesto.

2.- Purificar mediante cromatografía e identificar por espectroscopia de RMN e IR, espectrometría de masas y propiedades físicas todos los productos de reacción, con especial enfoque al aislamiento de los respectivos furazanos.

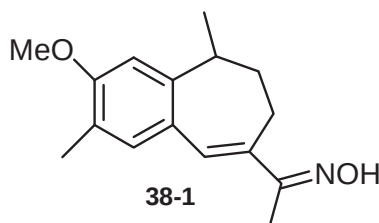
3.- Analizar la generalización de la reacción, examinando con que características estructurales se obtienen en mayor rendimiento los furazanos. Proponer un mecanismo de reacción para la formación de todos los productos.

IV PARTE EXPERIMENTAL.

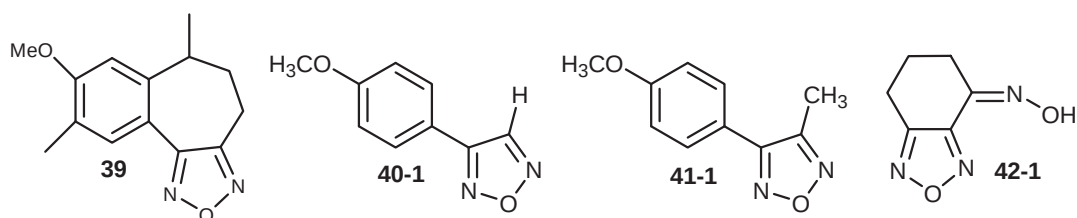
GENERALIDADES.- Los espectros de infrarrojo se determinaron en cloroformo. Los espectros de masas usando técnica de impacto electrónico. Las masas de alta resolución se determinaron en un JEOL-JMS-SX 102 A. Los espectros de RMN se determinaron en instrumentos de la marca Varian modelos Mercury 200 y 400, usando cloroformo deuterado como disolvente, salvo cuando se especifique lo contrario.

OBTENCIÓN DEL BENZOCICLOHEPTENO 38.

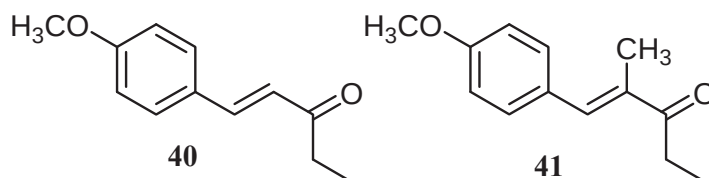
Un gramo de aldehído [2-(2'-cetoheptan-6'-il)-4-metoxi-5-metilbenzaldehído], obtenido por ozonólisis de la O-metilisoparvifolina, disuelto en benceno y con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico se reflujo hasta desaparición de materia prima (1 h). Una vez neutralizada, lavada y evaporada la fase orgánica, se obtuvieron cristales en rendimiento cuantitativo (p.f. 74-75°C).

OBTENCIÓN DE LA OXIMA 38-1.

Una mezcla de 1.7 g del compuesto XXXVIII y 0.48g de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en etanol (10 ml) se agitó con 0.47 g de hidróxido de sodio, el cual fue adicionado en porciones. Se mantuvo a reflujo durante 1 h, para ser después neutralizado con ácido clorhídrico al 10%, y extraído posteriormente con acetato de etilo. La capa orgánica lavada y evaporada en la forma usual dio 1.3 g de la oxima.

MÉTODO GENERAL DE OBTENCIÓN DE FURAZANOS.-

Se usaron como materias primas diferentes cetonas α,β -insaturadas y clorhidrato de hidroxilamina. Por cada mol de cetona α,β -insaturada disuelta en ácido acético se adicionaron 10 moles de clorhidrato de hidroxilamina y de acetato de sodio; se puso a reflujo durante 12 hrs. o según cromatografía de placa fina, después de lo cual se lavó neutralizando con bicarbonato de sodio y agua hasta neutralidad obteniéndose los furazanos correspondientes de acuerdo a la materia prima sometida a reacción. Estos fueron separados por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un disolvente apropiado según la polaridad del producto esperado y de la separación observada en cromatografía de placa fina, usándose principalmente hexano-acetato de etilo (8:2), también se obtuvieron productos secundarios de reacción, todos ellos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , así como por su espectrometría de masas.

OBTENCIÓN DE LAS ENONAS 41 y 40.-

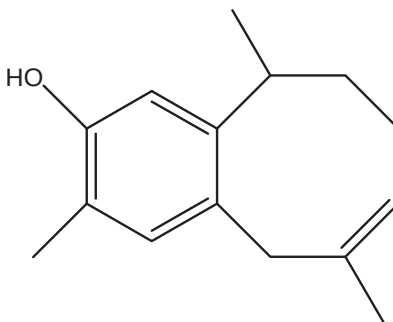
Se colocaron en un matraz balón 72 mmol de pentanona, 61 mmol de *p*-anisaldehído y 15 ml de agua, posteriormente se sumergió el matraz balón en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 2 ml de hidróxido de sodio al 10%, después de unos minutos, se puso en reflujo durante 4-20 hrs. según cromatografía de placa fina hexano-acetato de etilo (8:2). Se neutralizó con ácido sulfúrico al 5% y se extrajo con éter (3 x 15 ml), después se lavó con agua (10 ml) y con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 20 ml), finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro y se separó el producto principal por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo (8:2). El producto principal se caracterizó por RMN de ^1H . La enona 40 se obtuvo por este mismo método, solamente que se usaron como materias primas butanona y *p*-anisaldehído.

V RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La naturaleza ha dotado al hombre de un sin fin de componentes que son susceptibles a ser aprovechados para su desarrollo tanto social como de salud, llamados recursos naturales renovables, los cuáles tienen un valor actual o potencial en el mercado, entre ellos podemos mencionar los obtenidos del suelo como los recursos agrícolas, pecuarios y forestales. El hombre es el mayor consumidor que habita el planeta y en este afán ha llegado a impactar de manera negativa los ecosistemas poniendo en peligro la supervivencia de plantas, animales e incluso del hombre mismo. Es por eso que se debe avanzar en el campo científico y tecnológico para adquirir un mayor dominio sobre la naturaleza y realizar así un aprovechamiento racional de dichos recursos.

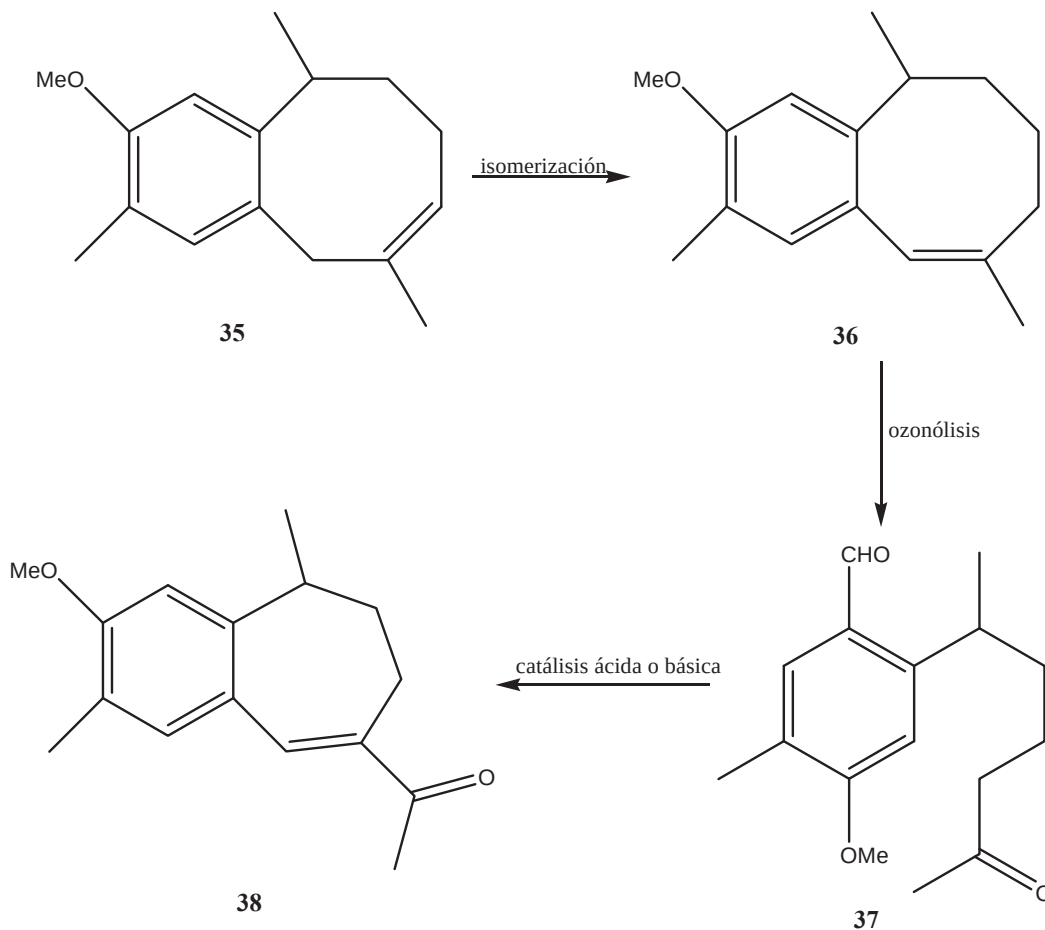
El estudio de los recursos naturales renovables (recursos que la naturaleza produce por ciclos) es una de las prioridades en nuestro laboratorio. Nuestro principal recurso estudiado tiene que ver con la diversidad biológica, la flora, por lo que se trabaja con compuestos aislados de plantas. Para aumentar el valor de dichos recursos se deben conocer sus propiedades químicas ya que una de las posibilidades es la transformación química eficiente de productos naturales a análogos de interés químico o biológico para su uso en un futuro.

La parvifolina (**35**), un benzocicloocteno obtenido en grandes cantidades de especies del género *Acourtia*, planta que se caracteriza por su gran abundancia en México, ha sido sometido a diversas transformaciones y se han obtenido diferentes terpenoides de interés, como por ejemplo la perezona, la curcuquinona y el xantorrizol, entre otros³.

**35**

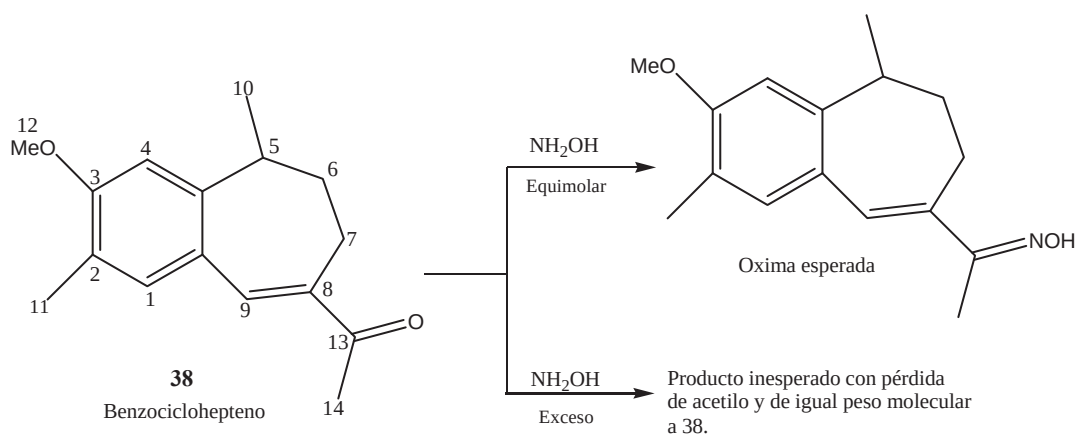
Buscando otras propiedades biológicas importantes de compuestos relacionados con la parvifolina, se encontró que algunos antidepresivos tienen como base mínima estructural el anillo bencénico fusionado a un homociclo de 7 carbonos con un grupo amino como sustituyente⁵⁵, por lo que se decidió realizar diversas transformaciones químicas a la parvifolina con el objeto de obtener algunos análogos estructurales.

En primer lugar la parvifolina metilada se sometió a una isomerización en condiciones ácidas, obteniéndose la isoparvifolina **36** que a su vez sufre la ruptura de su doble enlace por ozonólisis para producir el aldehído **37**³. Finalmente el benzociclohepteno **38** es producto de la ciclación, por catálisis ácida o básica del aldehído referido.



Con estas transformaciones llevadas a cabo, solo faltaba introducir el grupo amino como sustituyente, lo cuál analizando la estructura del benzociclohepteno **38** solo bastaba realizar una oximación clásica usando hidroxilamina para posteriormente por reducción obtener el grupo amino, sin embargo en el afán de buscar una síntesis con mayor rendimiento, esta reacción se realizó de dos maneras. En la primera se usaron las

condiciones clásicas para la oximación, es decir se hizo reaccionar cantidades equimolares de los reactivos en etanol con una cantidad catalítica de hidróxido de sodio; y en la segunda el benzociclohepteno se trató con un exceso de la hidroxilamina, disueltos en ácido acético y con acetato de sodio; y se obtuvo un producto inesperado con propiedades físicas y espectroscópicas diferentes tanto de la materia prima como del producto que se esperaba en la reacción (la oxima), notándose en sus datos espectroscópicos la ausencia del grupo acetilo del compuesto de partida y sin embargo mostraba un peso molecular igual a este (esquema 9).



Esquema 9.

El producto de reacción en el espectro de RMN-H (espectro **1**) muestra las señales características del benzociclohepteno: dos señales simples en 7.15 y 6.72 ppm correspondientes a los hidrógenos de los carbonos 1 y 4 respectivamente; señales múltiples en 2.95; 2.75 y 2.41; y 1.94 correspondientes a los hidrógenos de los carbonos 5, 6 y 7 en el ciclohepteno; los hidrógenos del carbono metílico 10 muestran una señal doble a un desplazamiento químico de 1.18 ppm, mientras que los del metilo 11 una señal simple a 2.24 ppm; también se observa la presencia de una señal simple en 3.935 del grupo metoxilo. Sin embargo, no muestra la señal del hidrógeno vinílico en 7.49 ppm (carbono 9) ni el pico correspondiente a los hidrógenos del grupo acetilo que en el espectro de la materia prima (espectro **2**) se observan claramente por lo que se concluye que durante la reacción ocurrió la pérdida de dicho grupo, esto se puede comprobar analizando los espectros de RMN- ^{13}C de ambas moléculas; donde se pueden observar los picos de los carbonos 13 y 14 del acetilo en el benzociclohepteno **38** en 200.05 y 25.86 ppm (espectro **3**); los cuáles no aparecen en el espectro del producto de reacción (espectro **4**). (Ver tabla 2).

Como parte de la investigación en la elucidación de la estructura de este producto se obtuvieron los datos espectroscópicos de IR, donde se pueden apreciar los picos característicos para C=N en 1630 y 856⁵⁶ (espectro **5**), datos que obviamente están ausentes en el benzociclohepteno de partida.

El hecho de que el producto de la reacción y la materia prima tuvieran el mismo peso molecular (espectro **6**) creó confusión ya que teníamos evidencia, por lo analizado en RMN e IR, de que había ocurrido una transformación por lo que se decidió sacar al producto un espectro de masas de alta resolución que dio un ión molecular de 244.1235 el que corresponde a $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (calculado 244.1213) confirmándonos que efectivamente hubo una reacción química por la presencia de nitrógeno. Todos estos datos aunados a la prueba definitiva como lo es la espectrometría de rayos X (figura 2) nos conduce a la estructura del furazano **39** (8-metoxi-6,9-dimetilbenzo-(6,7)-ciclohepta-(1,2-C)-furazano). La tabla 2 muestra los datos de RMN de H y ^{13}C de los compuestos discutidos. (espectros **7** y **8** para **38-1**)

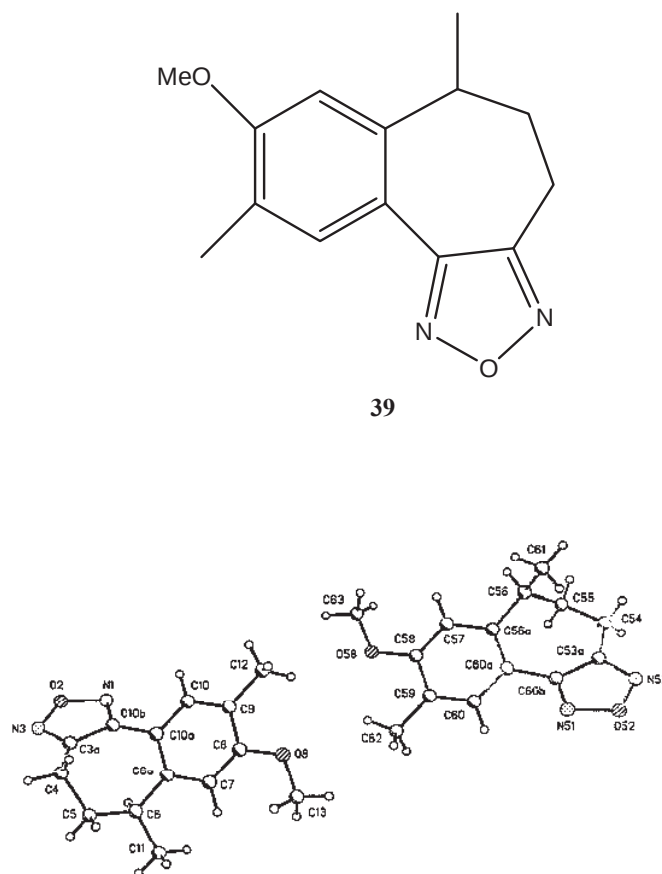
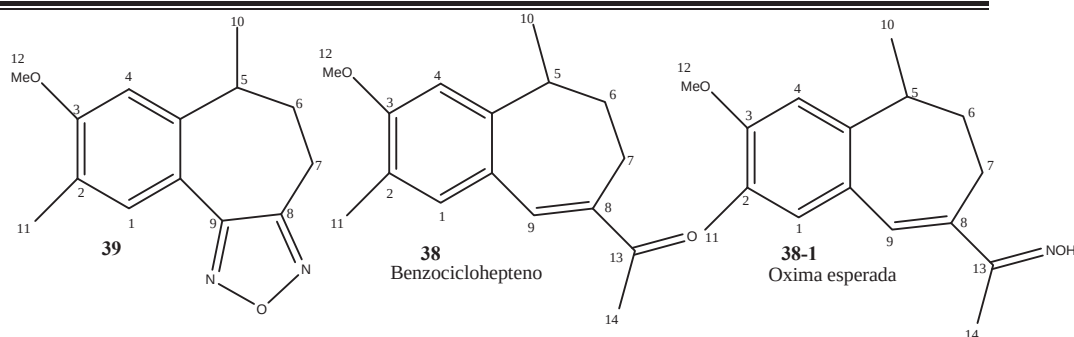


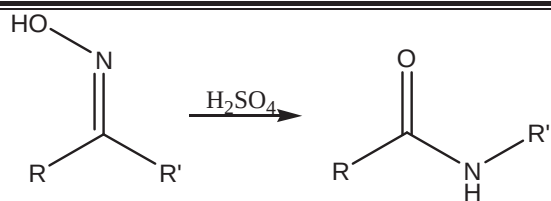
Figura 2. Espectrometría de rayos X del compuesto **39**.



	39		38		38-1	
Posición	δH	$\delta^{13}C$	δH	$\delta^{13}C$	δH	$\delta^{13}C$
1	7.84 s	132.03	7.15s	136.26	7.02s	134.08
2	----	122.54	----	123.92	----	123.55
3	----	155.85	----	158.82	----	158.14
4	6.74 s	114.59	6.72s	109.87	6.81s	108.91
4'	----	116.74	----	125.04	----	127.45
5	3.02 m	36.66	2.95m	38.39	2.99m	37.29
6	2.15, 2.04m	31.17	2.75, 2.41m	32.11	2.79, 2.36m	35.65
7	3.25, 2.93m	19.85	1.94m	24.71	2.1, 1.92m	25.94
8	----	152.7	----	139.23	----	136.63
9	----	153.84	7.49s	140.81	6.68s	131.52
9'	----	145.02	----	147.82	----	145.33
10	1.26 d	19.85	1.18s	19.34	1.23d	18.82
11	2.27 s	15.15	2.24s	15.49	2.21s	15.52
12	3.91 s	55.41	3.935s	55.31	3.88s	55.32
13	----	----	----	200.05	----	157.06
14	----	----	2.48s	25.86	2.21s	10.45

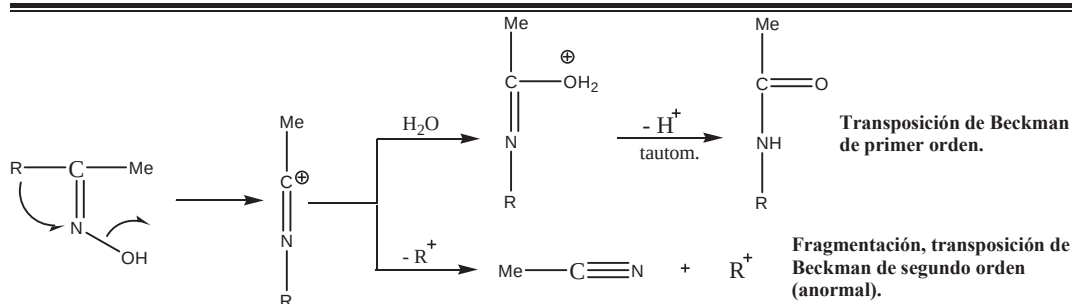
Tabla 2. RMN de H y ^{13}C .

Se ha formulado la hipótesis del posible mecanismo de reacción para la síntesis del furazano **39**. En nuestra propuesta un paso trascendental es una transposición de Beckman de segundo orden (o anormal) “asistido”. Cuando las oximas son tratadas con diferentes ácidos fuertes (por ejemplo ácido sulfúrico) se convierten en sus respectivas amidas sustituidas, esta es una reacción de transposición carbono-nitrógeno llamada transposición de Beckman (esquema 10), el mecanismo de esta reacción inicia con la protonación del hidroxilo (ión oxonio), que se convierte en un buen grupo saliente al perderse como agua; de manera simultánea ocurre la migración de grupo (por ejemplo alquilo) que generalmente es el que se encuentra *anti* al hidroxilo, resultando el ión nitrilo que está muy activado hacia al ataque incluso de un nucleófilo tan débil como el agua, después de la adición del agua, la desprotonación y tautomerización del intermediario resultante producen la amida final⁵⁷.

**Esquema 10.** Transposición de Beckman.

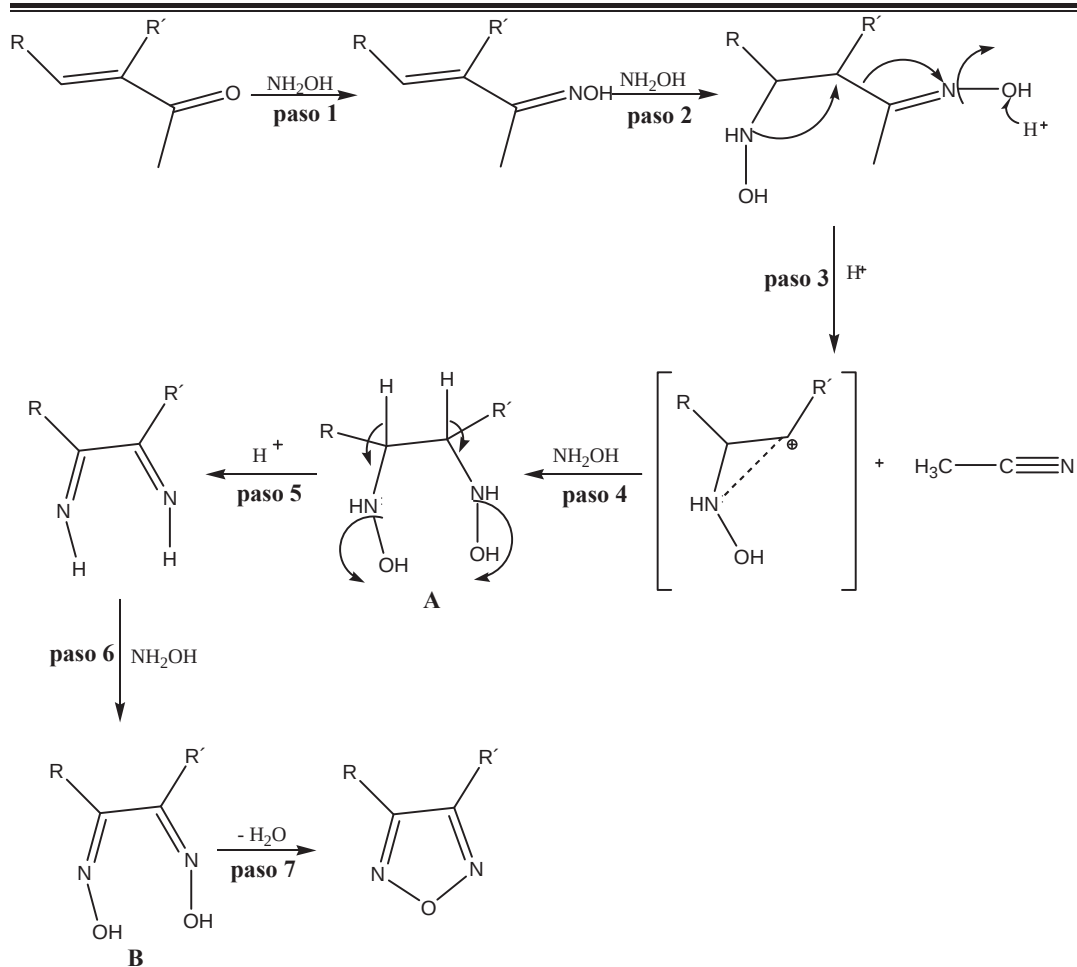
El investigador Arthur F. Ferris observó que las α -cetoximas que poseían configuración anti presentaban un comportamiento diferente de las simples cetoximas cuando eran tratadas con ácidos de lewis, sufrían una ruptura a ácido carboxílico y nitrilo en vez de dar la amida normal como producto de la transposición de Beckman. En 1959 reportó un experimento donde trabajó con 2 pares de cetoximas asimétricas⁵⁸, las cuáles sometió a diferentes condiciones de reacción; una en ácido sulfúrico al 95% y que condujo a la transposición normal; la otra cloro benzosulfonil en NaOH donde se esperaban productos “anormales”; los resultados llevaron a la conclusión de que existían dos tipos de transposición de Beckman: la normal y la “anormal” a esta última se le conoció como “de segundo orden” y se considera como fragmentaciones de reacciones laterales. Se sabe que distintos compuestos como las cetoximas pueden sufrir la transposición de Beckman de segundo orden, y que esto depende de distintos factores como la estructura de la oxima y de las condiciones de reacción.

Desde un punto de vista práctico podemos decir que la diferencia en el mecanismo entre los dos tipos de transposiciones de Beckman radica en que cuando se da la salida del grupo hidroxilo (al protonarse), la normal involucra la migración de un grupo orgánico con su par de electrones (por ejemplo un metilo); mientras que en el “anormal” solo se produce el movimiento del par de electrones provocando la ruptura de la molécula, aunque se sabe por diferentes evidencias que primero se da la transposición de manera normal y posteriormente el rompimiento en este último caso (esquema 11). Como se mencionó, un factor para que se dé la transposición de segundo orden es la estructura de la oxima, por ejemplo las α -dialquilamino cetoximas son más susceptibles a sufrir la fragmentación ya que el par de electrones disponibles del nitrógeno ayudan en la remoción del grupo y rompimiento del enlace, sin embargo la fragmentación es una reacción lateral de las cetoximas “ordinarias” y en casos cuando un carbocatión estable puede formarse en la ruptura, se puede convertir en la reacción principal⁵⁹.



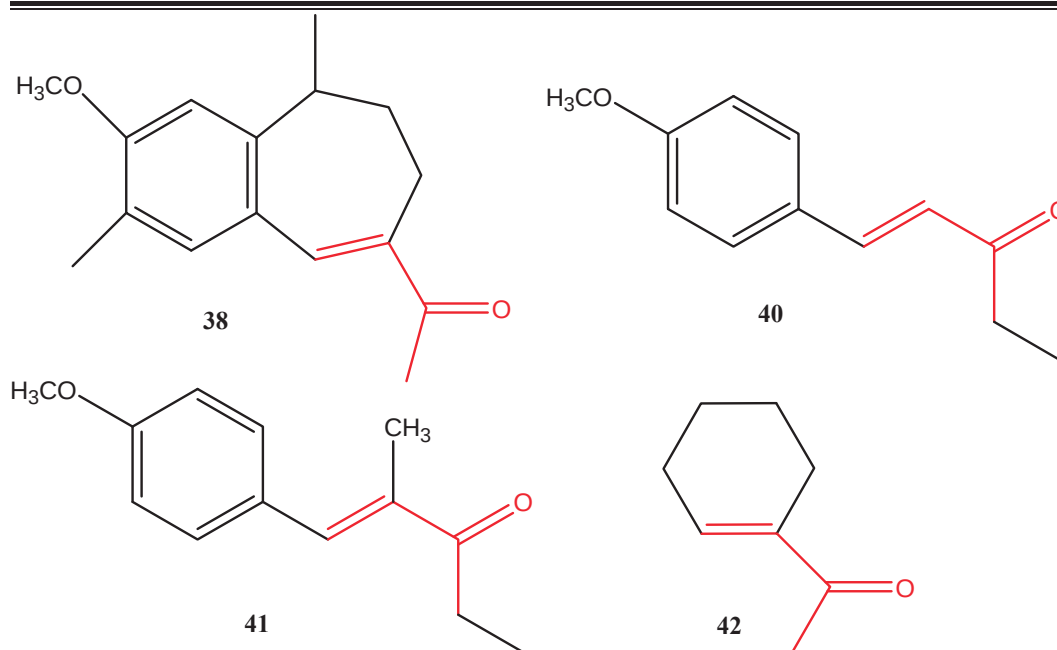
Esquema 11. Transposición de Beckman normal y anormal.

Una vez explicado este tipo de transposiciones podemos empezar a describir nuestro mecanismo propuesto para la formación del benzocicloheptanfurazano a partir del benzociclohepteno como se muestra en el esquema 12. En primer lugar una molécula de hidroxilamina (que esta en exceso) realiza un ataque nucleofílico en el carbonilo para producir la correspondiente oxima (paso 1), posteriormente una segunda molécula de hidroxilamina se adiciona en una típica reacción de Michael (paso 2, estas reacciones pueden ocurrir en orden inverso); en este punto es donde se lleva a cabo la transposición de Beckman de segundo orden y se da la pérdida del grupo RCO^{59} . Aquí es importante destacar que, como se explico, la estructura de la oxima juega un papel fundamental para que se lleve a cabo este rearrreglo, en este caso al perderse el acetilo como acetonitrilo queda un carbocatión que es estabilizado por el par de electrones del nitrógeno vecino (por lo que le llamamos rearrreglo de Beckman de segundo orden asistido) (paso 3), así otra molécula de hidroxilamina ataca al carbocatión (paso 4), posteriormente se deshidrata el intermediario **A** (recordando que las condiciones son ácidas) y la salida de los hidrógenos permiten la introducción del par de electrones para producir dos grupos iminos (paso 5), que a su vez son atacados nucleofílicamente por otras dos moléculas de hidroxilamina (paso 6) formándose el intermediario **B**⁶⁰, una glioxima, que finalmente se deshidrata formando furazano⁶¹ (paso 7).

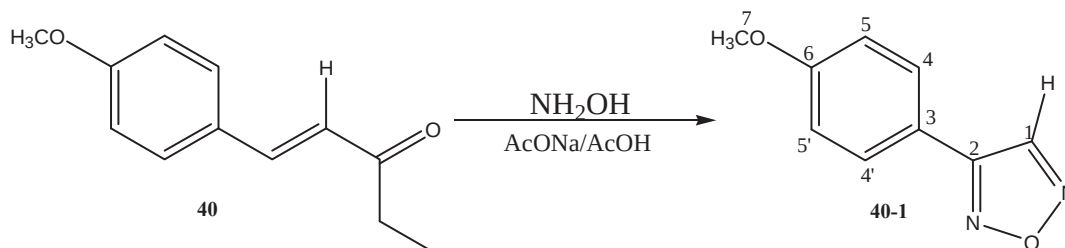


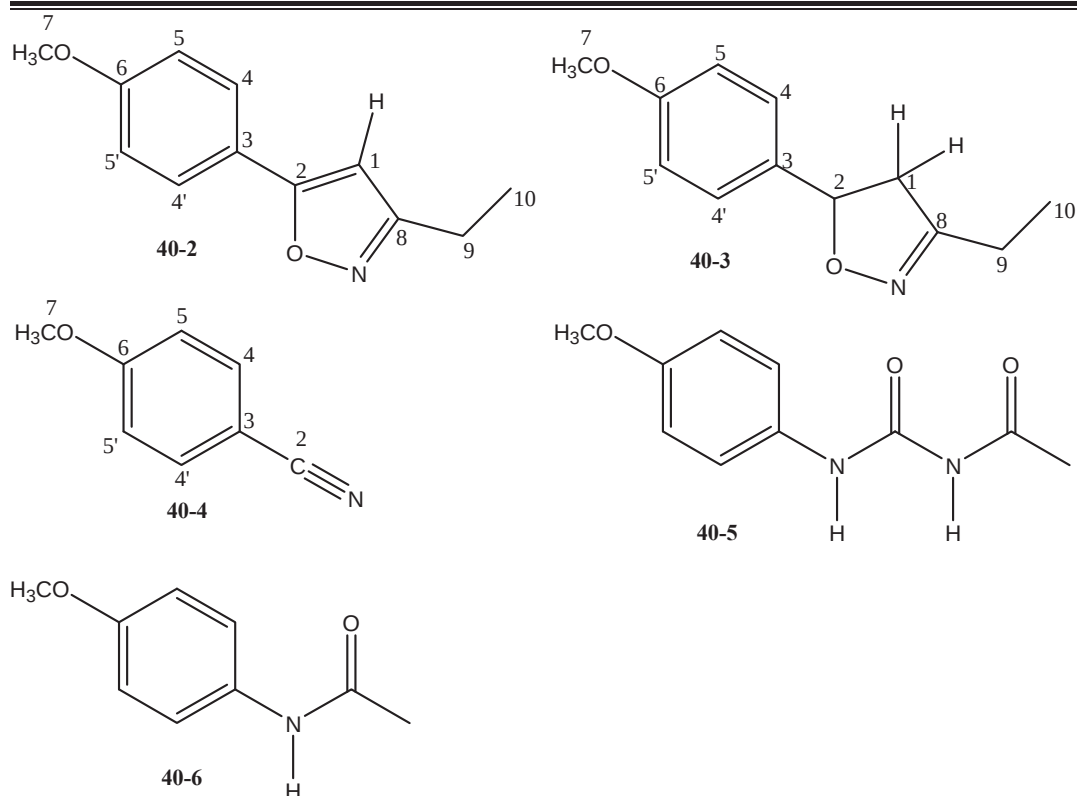
Esquema 12. Propuesta del mecanismo de reacción.

Después de haber caracterizado al producto y de haber propuesto una lógica del mecanismo de reacción, se hicieron reaccionar materias primas análogas en las mismas condiciones con la idea de ver la reproducibilidad de la formación del heterociclo y por lo tanto la generalización de la reacción. La característica que debe tener en común es una cetona por un lado conjugada a un doble enlace (la cetona α,β -insaturada), además de poseer por el otro lado un grupo susceptible de salir (el otro sustituyente del carbonilo). A continuación se muestran las cetonas con las que se trabajó (**40**, **41**, **42** y **38**) haciendo énfasis en la similitud con relación al primer compuesto utilizado.



La primera cetona α,β -insaturada con la que se trabajó en la reproducibilidad de la reacción fue con **40**, la cuál además de la cetona conjugada, conserva gran similitud al estar unida a un grupo fenilo metoxilado en *para* analogándola con nuestro compuesto de referencia **38**. El compuesto **40** se hizo reaccionar en las mismas condiciones, es decir, con exceso de hidroxilamina, acetato de sodio y en condiciones ácidas. Se logró aislar mediante cromatografía de columna el furazano esperado **40-1** con un rendimiento de alrededor del 40%, también se encontraron diversos compuestos secundarios como el isoxazol correspondiente (**40-2**, el cuál está reportado en la literatura, producto del tratamiento de cetonas α,β -insaturadas con hidroxilamina³⁷); la isoxazolina **40-3** (también previamente reportada³⁷), además de otro producto caracterizado como *p*-metoxibenzonitrilo (**40-4**) que es resultado de la descomposición del furazano de acuerdo con reportes previos en la literatura¹⁴. Otros subproductos cuya estructura se propone como **40-5** y **40-6** por sus datos espectroscópicos obtenidos además de la justificación química de su formación. El esquema muestra la reacción química y los productos correspondientes.





Es importante mencionar que la reacción se realizó dos veces para lograr el enriquecimiento y caracterización de los productos los cuáles fueron separados por cromatografía de columna usando como fase móvil hexano-acetato de etilo (8:2). El furazano **40-1** salió en las fracciones tempranas (1 y 2), y en ambos casos fue muy difícil la separación total de nuestro compuesto de interés **40-1** del **40-4** (incluso después de varias cromatografías solo se veía una mancha en placa fina en diferentes sistemas de solventes), este hecho causó confusión en el espectro de RMN de H ya que tanto los picos de los hidrógenos aromáticos (δ entre 6.9 y 7.9) así como el pico simple en 3.88 correspondiente al metoxilo dobleteaban su señal, pero se conservaba un pico único en 8.28 que ahora sabemos corresponde al hidrógeno del furazano (espectro **9** y tabla 3). En un principio se pensó en la polimerización o en una reacción intermolecular, pero fue hasta que se obtuvieron los resultados de la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases que se observó que en realidad se trataba de dos compuestos cuyos pesos moleculares fueron 176 y 133 para **40-1** y **40-4** respectivamente (espectro **10** y **11**), además de corroborar los desplazamientos químicos característicos de **40-4** con los reportados en la literatura como es su pico característico en 162 ppm de ^{13}C (espectro **12**) para el carbono del nitrilo⁶² así como el resto de señales tanto en RMN de

H como en ^{13}C . La tabla 3 muestra los datos espectroscópicos de los productos **40-1,2,3** y **4**. (La numeración de las moléculas se muestra arriba y fue puesta a nuestra conveniencia).

	40-1		40-2		40-3		40-4	
Posición	δH	$\delta^{13}\text{C}$	δH	$\delta^{13}\text{C}$	δH	$\delta^{13}\text{C}$	δH	$\delta^{13}\text{C}$
1	8.28s (1H)	139.267	6.28s (1H)	97.427	3.3d,d (1H), 2.9d,d (1H)	44.84	----	----
2	----		----		5.5d,d (1H)	81.084	----	162.75
3	----		----		----		----	
4-4'	6.98d (2H)	114.715	6.29d (2H)	114.238	6.88d (2H)	113.927	6.9d (2H)	114.65
5-5'	7.92d (2H)	128.826	7.7d (2H)	127.257	7.28d (2H)	127.087	7.6d (2H)	133.87
6	----		----		----			
7	3.88s (3H)	55.34	3.82s (3H)	55.307	3.8s (3H)	55.211	3.85s (1H)	55.45
8	----	----	----		----	159.	----	----
9	----	----	2.7c (2H)	19.601	2.4c (2H)	21.284	----	----
10	----	----	1.3t (3H)	12.693	1.1t (3H)	10.852	----	----

Tabla 3. Datos de RMN de los productos **40-1,2,3** y **4**.

Todos los compuestos tienen una explicación química para su formación y su evidencia espectroscópica (RMN de H y ^{13}C , así como su espectrometría de masas). La principal característica en el espectro de RMN de H de nuestro compuesto de interés el furazano **40-1**, cuyo mecanismo de formación ya se propuso, es su señal simple en 8.28 perteneciente al hidrógeno que está enlazado directamente al heterociclo (ver antecedentes y espectro 9), también se puede ver la ausencia de los picos característicos del grupo etilo de la materia prima, observándose claramente las señales de sus hidrógenos aromáticos del *p*-metoxifenilo⁵⁶ y la señal simple que integra para tres hidrógenos en 3.88 debido al metoxilo. Su ión molecular en espectrometría de masas fue 176 m/c que corresponde al peso molecular esperado y el espectro muestra el patrón de fragmentación de los furazanos ya que se observa también el segundo pico en importancia en el espectro de masas con un peso de 149, que indica que el ión molecular perdió el fragmento $\text{H-C}\equiv\text{N}^+$ que sería una fragmentación previamente reportada (la ruta “a” según el esquema 1, ver sección antecedentes).

El isoxazol **40-2** y la isoxazolina **40-3** son producto de una reacción intramolecular previamente reportada en la literatura donde se ha formado la oxima, y posteriormente sufre un ataque nucleofílico intramolecular por parte del oxígeno de la oxima formando la isoxazolina y por aromatización el isoxazol.

Para la isoxazolina **40-3** como se puede observar en la tabla 3 y en su espectro (espectro **13**), las señales de los hidrógenos de los carbonos 1 y 2 dan dobletes de dobletes debido a la estereoquímica de la molécula ya que cada uno de los 3 hidrógenos tienen diferente ambiente químico, este hecho nos ayuda a confirmar que la diferencia entre **40-2** y **40-3** es el grado de saturación ya que en la resonancia de **40-2** se ve solo una señal simple que corresponde al hidrógeno del carbono 1 (espectro **14**); también puede observarse que en ambos casos se conserva tanto la señal triple y la cuádruple a desplazamiento químico de 2.4 y 1.1 que pertenecen al etilo. Como es de esperarse el espectro de masas da un ión molecular de 205 m/c para **40-3** (espectro **15**), que son 2 unidades más que el obtenido para **40-2** (espectro **16**). Se reporta en la tabla 3 la espectrometría de RMN de ^{13}C de ambos compuestos (espectros **17** y **18**).

El *p*-metoxibenzonitrilo (**40-4**) es resultado de la descomposición del propio furazano, aunque existen varios mecanismos que podrían explicar su formación previos a la formación de este. Su espectroscopia de RMN corresponde a la reportada en la literatura.

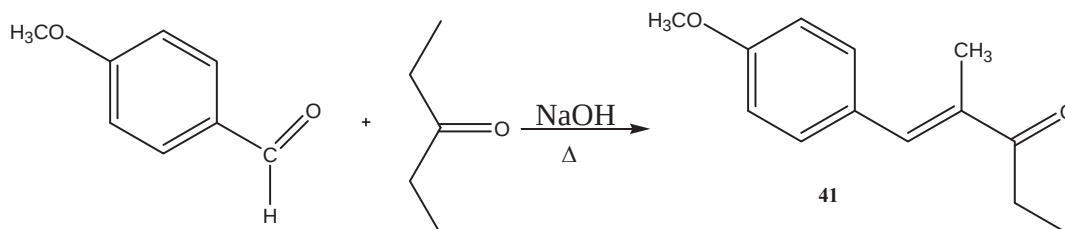
Los subproductos **40-5** y **40-6** se proponen en base a los datos espectroscópicos y a sus constantes físicas. El compuesto **40-5** es muy polar y solo se disuelve en acetona, al obtener su espectro de masas dio un peso molecular de 208 (espectro **19**) y analizando su espectrometría de RMN de H se llegó a la estructura **40-5** la que además explica su poca solubilidad al ser un derivado de la urea. En el espectro de RMN de H (espectro **20**) se observan las señales dobles de los hidrógenos aromáticos que se encuentran en un desplazamiento químico de 6.9 y 7.2 en el espectro, también se ve una señal simple en 3.8 perteneciente a los hidrógenos del metoxilo y otra señal simple en 2.1 del metilo de acetilo y 2 picos en campo bajo en 10.2 pertenecientes a los hidrógenos de los nitrógenos. Su formación se puede explicar mediante un doble

rearreglo de Beckman justo cuando se ha formado la dioxima previa a la ciclación del furazano.

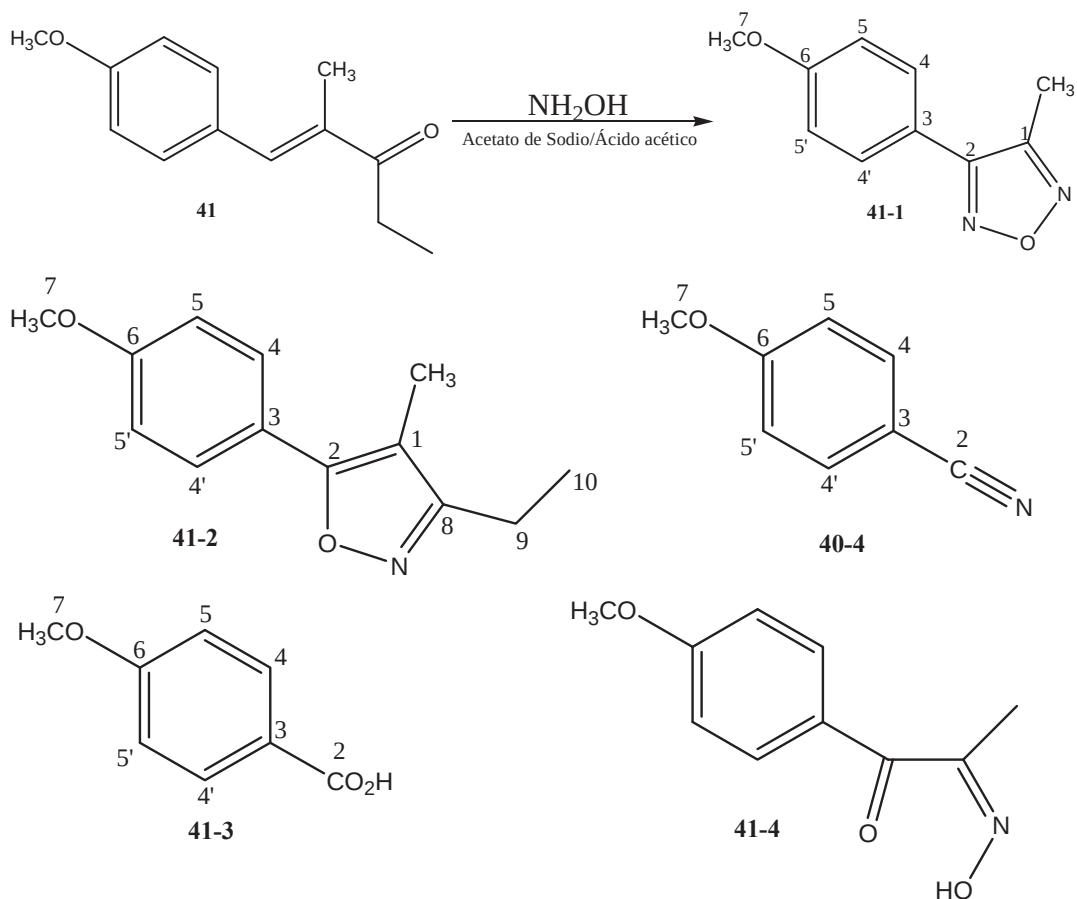
En lo que respecta al compuesto **40-6** (N-acetilanidina) se tenía la incertidumbre si se trataba del compuesto propuesto o de su isómero la oxima de la *p*-metoxibenzofenona debido a que ambos tienen igual posibilidad de formarse y poseen peso molecular e iguales señales en RMN de H (espectro **21**). Se concluyó que es la molécula **40-6** debido a que el carbono de metilo unido a carbonilo tiene un desplazamiento químico de 24.208 ppm en RMN de ^{13}C (espectro **22**) y según lo reportado en la literatura es 24.208⁶³, mientras que el desplazamiento químico del carbono del metilo unido a la oxima tiene un desplazamiento de 10 ppm, así mismo en el espectro de masas se observa además del ión molecular 165 m/c que corresponde al peso esperado (espectro **23**), un pico debido a la fragmentación característica al perderse $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ del grupo acetilo, dando un segundo pico a 123 correspondiente a *p*-metoxianilina, así como el fragmento que corresponde al propio grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{O}^+$; m/c 43)

Puesto que el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de formación del furazano involucra un carbocatión estabilizado por la asistencia de nitrógeno de la hidroxilamina producto de reacción de Michael, se pensó en trabajar con una molécula que genere un carbocatión más estable como el caso de la estructura **41** (lo que podría mejorar el rendimiento), en donde además se observa una analogía mayor a la estructura del compuesto origen de nuestra investigación (**38**).

La síntesis de la cetona **41** se logró de manera exitosa haciendo reaccionar *p*-anisaldehído y pentanona disueltas con hidróxido de sodio al 10%.



Una vez aislado y caracterizado el compuesto **41** se llevó a cabo la reacción con exceso de hidroxilamina produciéndose el furazano esperado y los compuestos análogos a los obtenidos en la primera reacción.



De la misma manera que la reacción anterior no fue posible la completa separación del furazano **41-1** y el p-metoxibenzonitrilo (**40-4**), se tuvo el mismo problema al interpretar su espectro de RMN de H, debido a la presencia de las señales de los hidrógenos aromáticos y del grupo metoxilo dos veces, la diferencia en este caso es un pico con un desplazamiento químico a 2.55 que integra para 3 hidrógenos y que pertenece al metilo sobre el carbono 1 del heterociclo (espectro **24** y **25**). Se confirma que son 2 compuestos por su espectrometría de masas (espectro **26** y **27**).

Los subproductos análogos a los de la primera reacción tienen la misma explicación química y el producto **41-3** puede provenir de la hidrólisis del benzonitrilo.

	41-1		41-2		40-4		41-3	
Posición	δH	$\delta^{13}C$	δH	$\delta^{13}C$	δH	$\delta^{13}C$	δH	$\delta^{13}C$
1	----	149.39	----		----		----	
2	----	153.36	----		----	162.763	7.263	
3	----	118.22	----		----	118.223	----	
4-4'	7.68d (2H)	129.35	7.62d (2H)	128.155	7.6d (2H)	133.883	8.06d (2H)	132.352
5-5'	7.01d (2H)	114.51	7.0d (2H)	114.192	6.9d (2H)	114.669	6.96d (2H)	113.730
6	----	161.15					----	
7	3.84s (3H)	55.324	3.82s (3H)	55.347	3.84s (3H)	55.461	3.88s (3H)	55.461
8	----	----	----		----	----	----	----
9	----	----	2.68c (2H)	18.723	----	----	----	----
10	----	----	1.3t (3H)		----	----	----	----
11	2.55s (3H)	9.753	2.18s (3H)	8.094	----	----	----	----

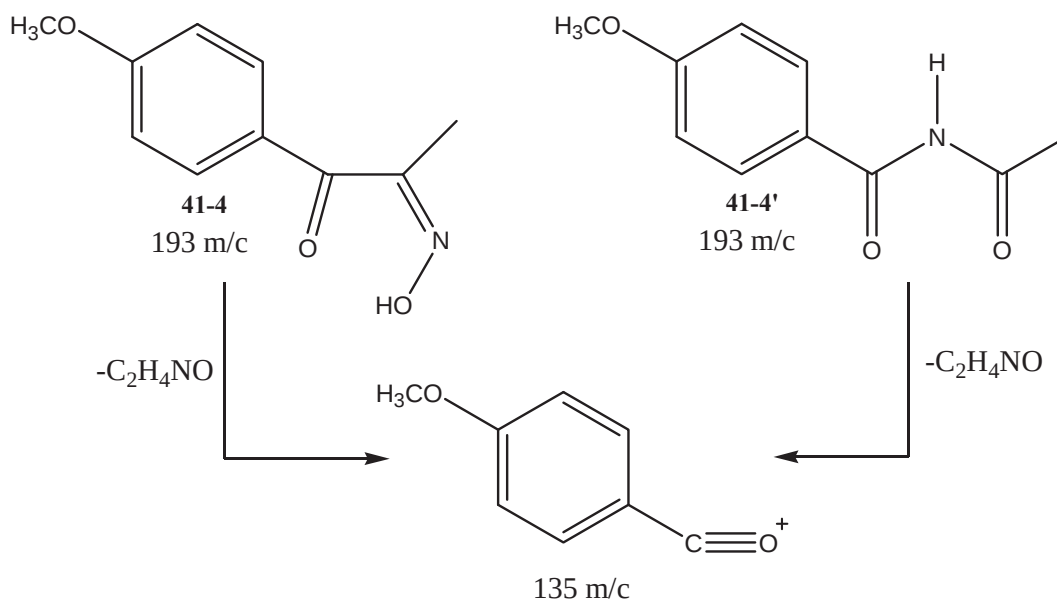
Tabla 4. Datos de RMN de los productos **41-1**, **2**, **3** y **40-4**.

La incorporación del grupo metilo en la materia prima no permitió observar un incremento importante en el rendimiento de la reacción, sin embargo la cantidad de productos secundarios fue un poco menor.

Como puede verse todos los productos mencionados en la tabla 4 conservan los mismos patrones de señales espectroscópicas comparados con los de la tabla 3, por ejemplo el furazano **41-1** tiene las mismas señales análogas a **40-1**, es decir sus señales dobles de hidrógenos aromáticos a desplazamiento químico de 7.68 y 7.01⁵⁶, así como la señal simple en 3.84 del metoxilo, obviamente aparece otro pico simple que integra para tres hidrógenos en 2.55 y que corresponde al metilo que está como sustituyente del heterociclo en vez de la señal simple del hidrógeno enlazado al furazano **40-1**. De la misma manera el isoxazol **41-2** conserva las señales del grupo etilo (señal cuádruple en 2.68 y triple en 1.3) añadiéndose el pico en 2.18 del metilo (espectros **28** y **29**)

El p-metoxibenzonitrilo (**40-4**) al ser consecuencia de la descomposición del furazano es un producto común para las dos reacciones antes descritas por lo que la elucidación de su estructura se basó de la misma manera en la comparación de datos de la literatura.

El compuesto **41-4** es poco soluble y presenta un problema semejante a **40-6** ya que tenemos 2 estructuras probables (**41-4** y **41-4'**) que tienen el mismo peso molecular de 193 que fue el obtenido en el espectrómetro de masas de esta fracción (espectro **30**). Ambas estructuras dan un espectro de RMN de H semejante con sus picos de hidrógenos aromáticos en 7.0 y 8.0, la señal simple de los tres hidrógenos del metoxilo en 3.9, el pico simple del metilo en 2.1 y la señal correspondiente al hidrógeno (espectro **31**), que está unido al oxígeno en un caso (**41-4**) y que esta unido a nitrógeno en otro (**41-5'**), en 11.25 que es a campo muy bajo por la desprotección que sufre en los dos casos al existir la posibilidad de puente de hidrógeno intramolecular. El hecho de que ambas moléculas tengan un patrón de fragmentación semejante al perder C_2H_4NO para dar un pico con m/c de 135 creaba aún más incertidumbre en la elucidación de la estructura real (esquema 13), sin embargo al igual que en el caso de **40-6** nos inclinamos a pensar que se trata de la estructura **41-4** ya que encontramos una señal a desplazamiento químico de 10 ppm en RMN de ^{13}C correspondiente a la carbono metílico de la oxima y lo reportado en la literatura⁶³, mientras que para el caso de **41-5'** el carbono metílico tendría que estar en 23 ppm (espectro **32**, hetcor).

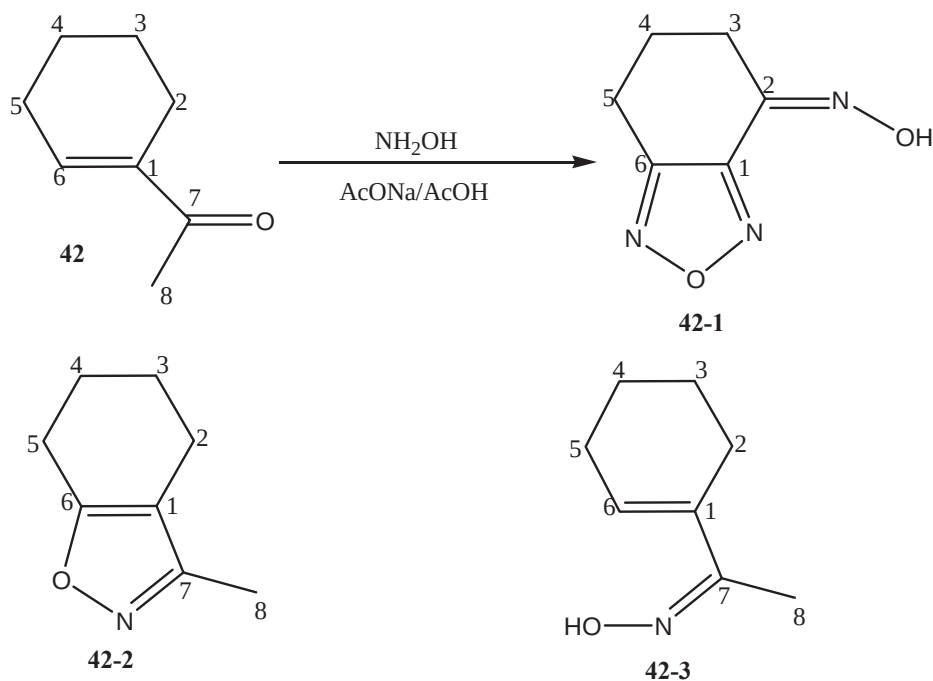


Esquema 13. Fragmentación de los compuestos **41-4** y **41-4'**.

El compuesto **41-3** que se obtuvo en esta síntesis se encuentra plenamente identificado ya que dio señales espectroscópicas idénticas a las reportadas en la

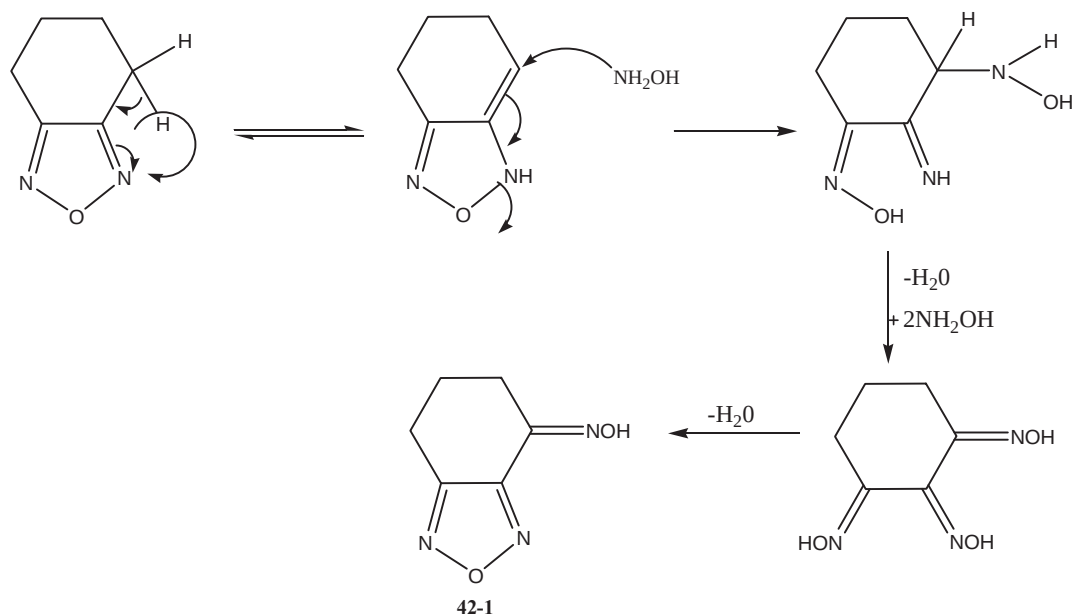
literatura (espectro **33**), además de que su espectro de masas dio un ion molecular de m/c 152 correspondiente al peso esperado con una fragmentación típica para este compuesto (espectro **34**). Por ultimo para la confirmación definitiva se sacó punto de fusión obteniendo 181-2°C que concuerda con 182-5 °C reportado⁶⁴.

La tercera reacción con la que se trabajó fue usando como materia prima 1-acetilciclohexeno (**42**) con exceso de hidroxilamina en las mismas condiciones. Como se puede apreciar existen mayores diferencias en la analogía de **42** con el compuesto de referencia **38**, por ejemplo la cetona α,β -insaturada ya no posee el *p*-metoxifenilo conjugado, sin embargo cuenta con una similitud que ninguna de las otras dos materias primas poseía: la de tener la cetona α,β -insaturada dentro de un homociclo, es decir sus sustituyentes son mas parecidos a **38** en cuanto a que en ambos casos forman parte de un ciclo, se pensó que esto podría mejorar el rendimiento de la reacción ya que quizá existirían menos posibilidades de rearrreglos y por lo tanto de productos secundarios. (La numeración fue puesta a nuestra conveniencia).



El furazano esperado no se obtuvo, lo que se aisló fue un derivado de éste (**42-1**) en un rendimiento alto, semejante al de la primera reacción, lo que hace indicar que cuando la cetona α,β -insaturada es análoga a **38** en el aspecto de estar dentro de un ciclo la reacción es más efectiva que el caso de las materias primas no cíclicas. Otro punto

importante es que en este caso nuestro compuesto de interés reaccionó con una molécula adicional de hidroxilamina que entró en uno de los carbonos vecinos al heterociclo, esto debido a la acidez de los hidrógenos de estos carbonos provocada por la presencia del furazano (formado de acuerdo a lo reportado en la literatura). Primero hay una reacción ácido-base intramolecular donde un hidrógeno de carbono vecino al heterociclo migra a uno de los nitrógenos, posteriormente una molécula de hidroxilamina entra y produce la ruptura de la furazano, seguido de la deshidratación y el ataque de hidroxilamina para dar una triple oxima que pierde una molécula de agua formando el compuesto **42-1**. (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción para la obtención de **42-1**.

La cantidad de subproductos fue menor y se logró la plena identificación de **42-2** y **42-3**. Para el análisis de la espectroscopia se comenzará con el de la materia prima **42** para así dar un seguimiento a la pérdida o ganancia de grupos funcionales.

El espectro de RMN de H de ^{13}C de **42** (espectro **35**) muestra el pico correspondiente al hidrógeno vinílico a un desplazamiento químico de 6.9, esta señal es múltiple y difusa debido a que el hidrógeno se acopla con sus dos hidrógenos vecinos e incluso con los hidrógenos del metileno que se encuentra *trans*. Hay una señal simple que corresponde a los hidrógenos del metilo de acetilo en 2.3. Las señales de los hidrógenos de los metilenos unidos al doble enlace (carbonos 2 y 5) se observan muy cerca una de la otra ya que no son equivalentes, dichas señales son múltiples al

acoplarse a sus hidrógenos vecinos, (desplazamiento químico de 2.25). De la misma manera, los hidrógenos de los metilenos de los carbonos 3 y 4, dan señales múltiples y se encuentran a campo más alto (1.6), y salen más juntas por su mayor grado de equivalencia.

En el espectro de RMN de H de **42-1** no aparecen las señales anchas antes mencionadas (espectro **36**), en cambio aparecen dos señales triples, una en 2.9 y otra en 3.1 que corresponden a los hidrógenos de los metilenos 3 y 5 respectivamente y que se acoplan cada uno a dos hidrógenos vecinos y tienen desplazamientos químicos similares debido a su semejante ambiente químico. Se puede ver una señal múltiple en 2.1 que pertenece a los hidrógenos del carbono 4 que se acoplan a 4 hidrógenos de los metilenos vecinos. Hay un pico ancho en 9.1 que corresponde al hidrógeno de la oxima. También se tiene el espectro de RMN de ^{13}C en el que se observan tres picos a campo alto en 146.077, 149.148 y 154.516 correspondientes a los carbonos 1, 2 y 6 y tres picos a campo bajo en 20.35, 21.11 y 23.52 de los carbonos 5, 4 y 3 respectivamente (espectro **37**). La estructura se confirma mediante su espectro de masas que da el ión molecular esperado de 153 m/c (espectro **38**).

Para el compuesto **42-2** (isoxazol, cuya formación se explica de la misma manera que los casos anteriores) se pueden observar las señales múltiples y anchas en su espectro de RMN de H (espectro **39**) pertenecientes a los hidrógenos de los carbonos 3 y 4 que de igual manera a **42** tienen cierto grado de equivalencia por lo que aparecen muy juntos en 1.7 y ambos interactúan con 4 hidrógenos vecinos. Hay una señal simple que integra para 3 hidrógenos que corresponde al metilo. Las dos señales triples en 2.4 y 2.7 son las de los hidrógenos de los carbonos 2 y 5 ya que ambas interactúan al estar vecinos a metilenos. Algo que llama la atención en este espectro es que todas las señales antes mencionadas aparecen dos veces en distinta proporción por lo que se sugiere que existen dos conformeros para esta molécula.

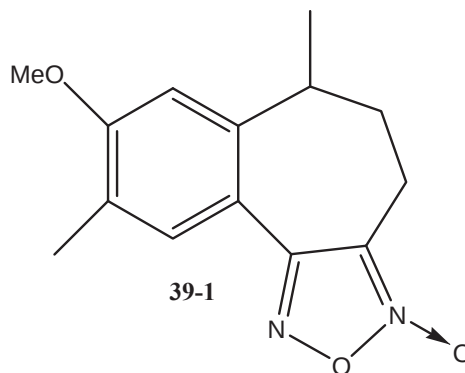
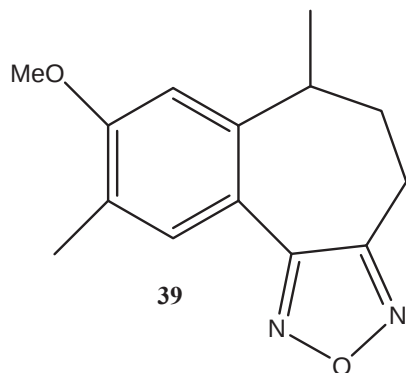
El compuesto **42-3** es la simple oximación de la materia prima y tiene un espectro de RMN de H (espectro **40**) semejante a **42-2**, con dos señales múltiples en 2.19 y 2.25 de los hidrógenos de los carbonos 2 y 5; la señal múltiple en 1.6 de los hidrógenos de los carbonos 3 y 4 que y la señal simple en 2.02 que corresponde al metilo. La diferencia es la aparición de dos señales no presentes en el espectro de **42-2**,

una múltiple que debida al hidrógeno vinílico en 6.2 y otra simple en 10 que es del hidrógeno de la oxima. La estructura se confirma mediante espectroscopia de RMN de ^{13}C (espectro **41**) en donde aparecen 3 picos a campo bajo, uno en 156.684 que pertenece al carbono 7 y que es el más desprotegido por ser vecino a nitrógeno, otro en 130.017 que es debido carbono 6 que soporta al hidrógeno vinílico y su asignación se corrobora mediante la técnica hetcor; el pico en 134.346 es del carbono 1; hay otros 5 picos a campo alto, uno en 9.690 que es del metilo (carbono 8) corroborado por hetcor, dos picos muy juntos en 22.019 y 22.354 que pertenecen a los carbonos más equivalentes 3 y 4; y los picos de los carbono 2 y 5 en 24.271 y 25.940. La estructura se ratifica por su espectro de masas que da el ión molecular esperado con m/c de 139 (espectro **42**).

Al observar que para las reacciones donde se utilizaron las materias primas **40**, **41** y **42**, hubo formación de productos secundarios en cantidades variables, se decidió darle un seguimiento cuidadoso a la primera reacción (con la materia prima **38**) ya que al haber sido la formación del furazano en este caso de forma inesperada, no se llevó a cabo un estricto rastreo de otros posibles productos de reacción.

La reacción y separación cromatográfica muy cuidadosa condujo solamente a dos productos, el furazanos esperado **39** en abundante cantidad, cuya espectrometría ya se analizó (ver tabla 2 y espectro **1**) y otro desconocido en muy pequeña proporción (**39-1**). Al examinar ambos espectros de RMN de H se observa que son muy parecidos e incluso se pensó que era la misma molécula, pero existe una diferencia en el rf y en el desplazamiento de los metilenos 5, 6 y 7 (ver tabla 2 y espectro). En el espectro del furazano **39** los hidrógenos del carbono 7 tienen diferente ambiente químico debido a su estereoquímica por lo que cada uno da una señal múltiple en 2.93 y 3.25; los hidrógenos del carbono 6 dan también dos señales múltiples y se encuentran muy cercanas en 2.04 y 2.15, y el hidrógeno del carbono 5 da una señal múltiple en 3.02 debido a su acoplamiento con el metilo y el metileno vecinos (ver tabla 2 y espectro **1**); todo estas señales nos sirven como referencia ya que en el espectro del producto **39-1** (espectro **43**), las señales múltiples de los hidrógenos 6 y 5 se encuentran a igual desplazamiento, sin embargo las señales de los hidrógenos 7 ya no son dos sino una sola señal múltiple y en un desplazamiento de 2.85, por lo que existe un factor nuevo que hace que estas señales se desplacen de manera diferente. El espectro de masas del compuesto **39-1**

(espectro **44**) da un peso molecular de 260 que son 16 unidades máis que el peso molecular de nuestro furazano **39** (244), por lo que se propone que se trata del furoxano correspondiente y que la presencia del oxígeno es la causa del desplazamiento diferente de los hidrógenos mencionados y probablemente vecinos al N-O.



VI CONCLUSIONES.

1.- Se reporta la síntesis de furazanos mediante un método no reportado en la literatura.

2.- Se inició el trabajo de reproducibilidad de la síntesis con algunas estructuras convenientes observándose la síntesis de furazanos en rendimientos variables.

3.- El análisis de las estructuras sometidas a la reacción y los productos obtenidos nos conducen a pensar que en la reacción juega un papel importante la naturaleza del sustituyente en el carbono α de la cetona.

4.- La adición de un grupo metilo no aumenta el rendimiento de la reacción, en cambio cuando el sustituyente es un metileno que forma parte de un ciclo el rendimiento fue elevado.

5.- En este trabajo se presentan los avances de un nuevo método de síntesis. Creemos que aún queda mucho por investigar en este tema como por ejemplo la reproducibilidad de la reacción con otras materias primas buscando diversas variantes, así como la elucidación total del mecanismo de reacción.

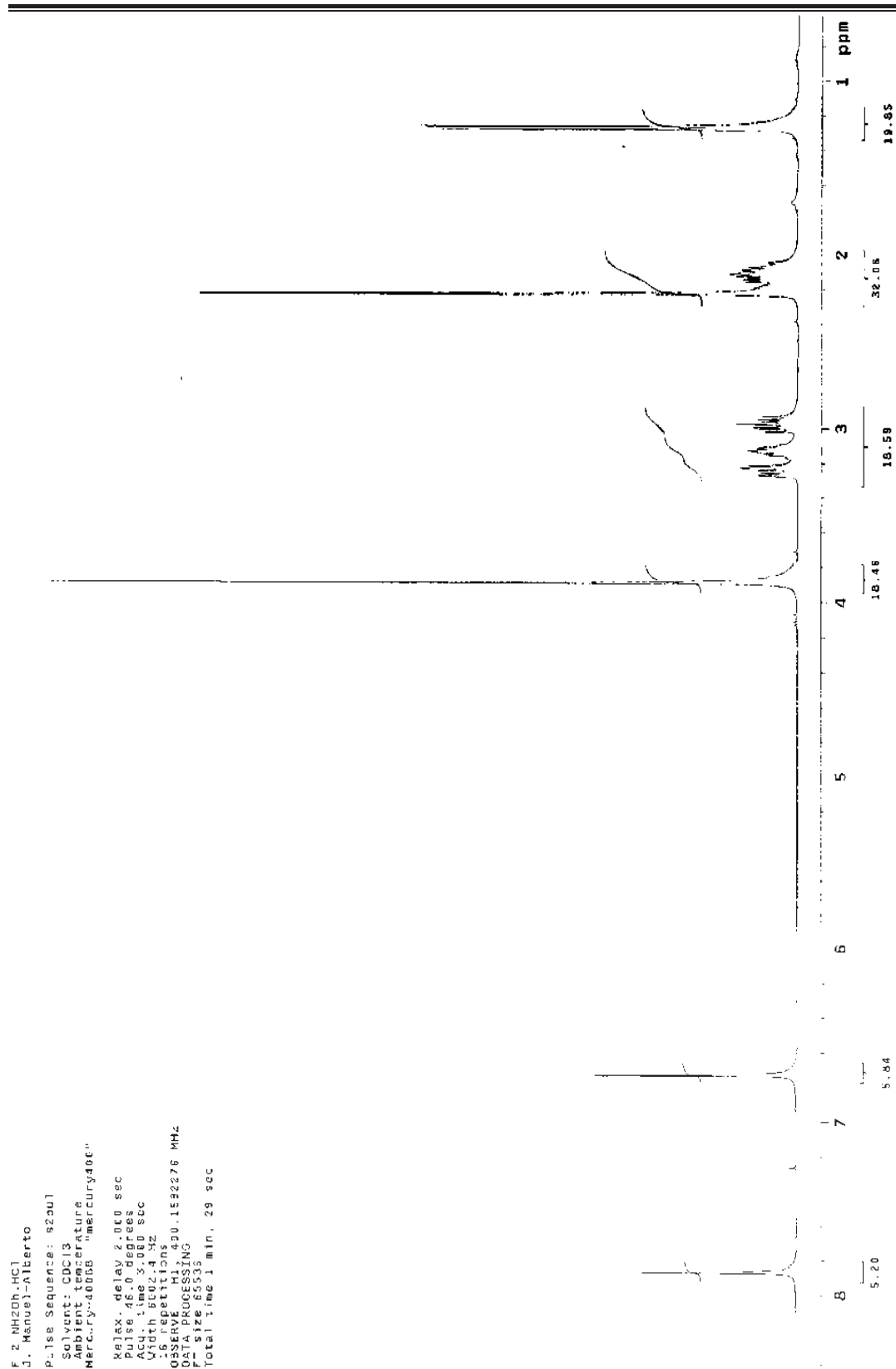
VII BIBLIOGRAFÍA.

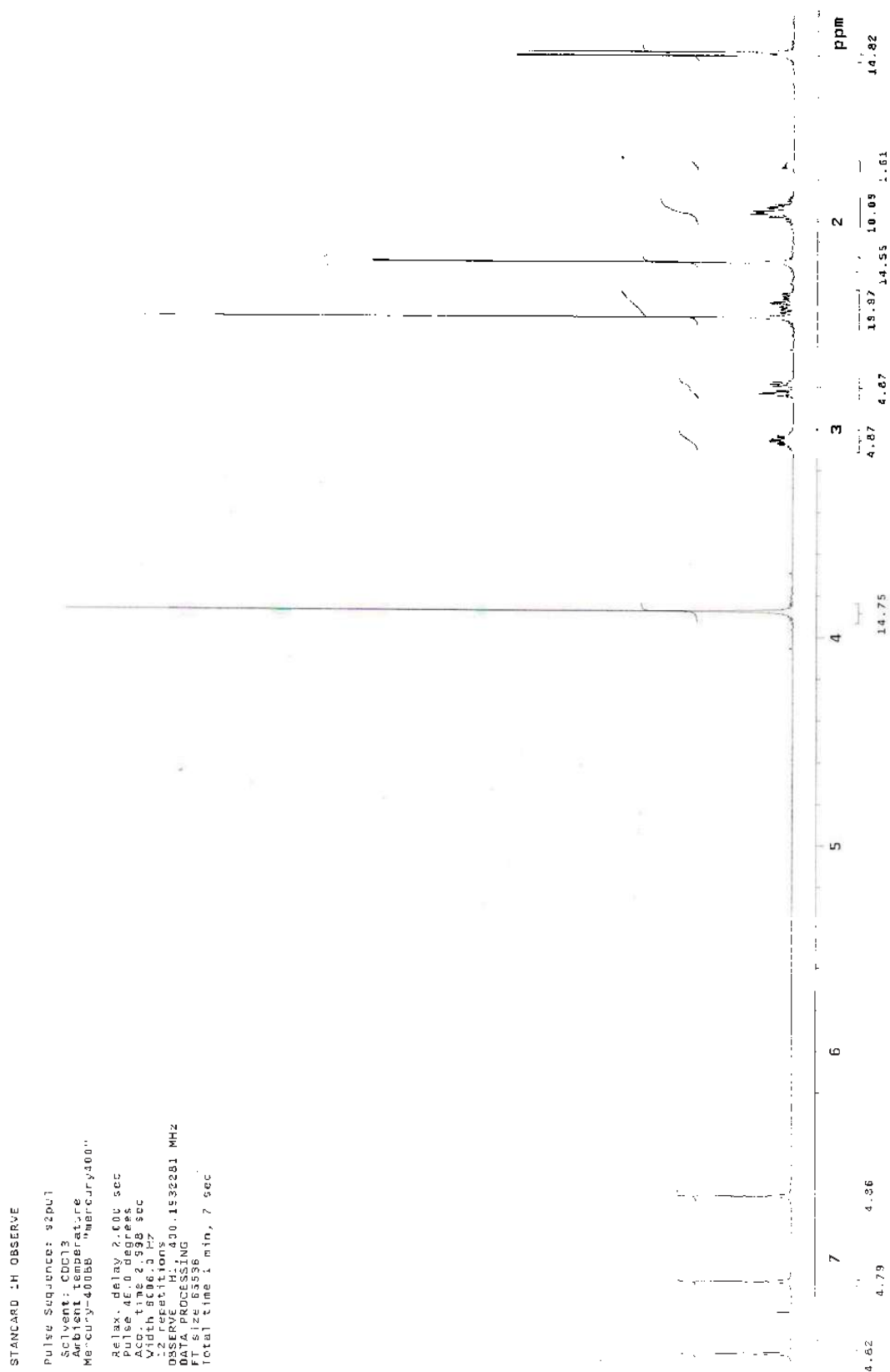
- 1.- L.A. Paquette; Fundamentos de química heterocíclica, editorial Limusa, Grupo Noriega editores, sexta edición, 2000.
- 2.- A.F. Pozharskii, A.T. Soldatenkov, A.R. Katritzky; Heterocycles in life and society, John Wiley and Sons LTD, 1997.
- 3.- E. Garibay G., V. Mendoza y A. Guzmán B., J. Nat. Products, 1988, **50**, 1055.
- 4.-R.M. Paton, 1,2,5-Oxadiazoles and their benzo derivatives, section 4.22. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds, Vol. 6, part 4B five-membered rings with two or more Oxygen, Sulfur or Nitrogen atoms. Editor. Kevin, T. Potts, Rensselaer Polytechnic Institute, New York. 1984 Pergamon Press. Authors, Chairman of the Editorial Board, Alan R. Katritzky, FRS. Co-chairman of the Editorial board. Charles W. Rees, FRS.
- 5.- L. Wolff; Liebigs Ann. Chem., 1890, 260, **79**.
- 6.- R.A. Olofson and J.S. Michelman; J. Org. Chem. 1965, **30**, 1854.
- 7.- A.B. Sheremetev; Russian Chemical Reviews, 1999, **68** (2) 137-148.
- 8.- J.A. Joule and K. Mills; Heterocyclic Chemistry, Fourth Edition, Blackwell publishing, 2000.
- 9.- M. Mellini and S. Merlino; Acta Crystallogr., Part B, 1976, **32**, 1079.
- 10.- J.V. Burakevich, A.M. Lore and G.P. Volpp; J. Org. Chem., 1971, **36**, 5.
- 11.- U. Plücker, W. Winter and H. Meier; Liebigs Ann. Chem., 1980, 1557.
- 12.- A.R. Katritzky and P.J. Taylor; Phys. Methods Heterocycl. Chem., 1971, **4**, 265.
- 13.- Q.N. Parter and J. Baldas; Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, Wiley, New York, 197.
- 14.- C.L. Pedersen and J. Møller; Acta Chem. Scand., Ser. B, 1975, **29**, 483.
- 15.- O. Tsuge and T. Takata; Heterocycles, 1980, **14**, 423.
- 16.- V.G. Prokudin, G.M. Nazin and G.B. Manelis; Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1980, 255, 917.
- 17.- S.M. Katzman and J. Moffat; J. Org. Chem., 1972, **37**, 1842.
- 18.- W. Heinzelmann and P. Gilgen; Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 2727.
- 19.- I. Yavari, S. Esfandiari, A.J. Mostaslari and P.W.W. Hunter; J. Org. Chem., 1975, **40**, 2880.
- 20.- A. De Munno, V. Bertini, P. Rasero, N. Picci and L. Bonfanti; Atti Accod. Naz. Lincei, Cl. Sci. Fis. Mat. Nat. Rend., 1978, **64**, 385.

-
- 21.-** K. Pilgram and M. Zupan; *J. Heterocyclic. Chem*; 1974, **11**, 813.
- 22.-** I.V. Tselinski, S.F. Mel'nikova, S.N. Vergizov and G.M. Frolova; *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1981, **35**.
- 23.-** M- Davis, L.W. Deady and E. Hamfeld; *Aust. J. Chem.*, 1974, **27**, 1917.
- 24.-** I.P. Bachkovskii, A.P. Mikhailovskii and V.A. Chuigok; *UKr. Khim. Zh. (Russ. Ed.)*, 1980, 46, 637 (*Chem. Abstr.*, 1980, **93**, 168, 222)
- 25.-** A. Yu. Sizov and A.B. Sheremetev; *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya*, **2**, 365-371, 1992.
- 26.-** P. Ghosh, B. Ternai, and M. Whitehouse; *Med. Chem. Rev.*, 1981, **1**, 159.
- 27.-** L. Di Nunno, S. Florio and P.E. Todesco; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1974, **1**, 1171.
- 28.-** W.A. Summers, J. Y. Lee and J.G. Burr; *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 1559.
- 29.-** J.G. Burr, W.A. Summers and J.Y. Lee; *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 245.
- 30.-** V. Ceré, D. D. Monte and E. Sandri; *Tetrahedron*, 1972, **28**, 3271.
- 31.-** T. Uno, K. Takagi and M. Tomoeda; *Chem. Pharma. Bull.*, 1978, **26**, 3896.
- 32.-** M. Gianella, F. Gualtieri, W. Fedeli, S. Cerrini and E. Gavuzzo; *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, **20**, 385.
- 33.-** M. Ruecia, N. Vivona and D. Spinelli; *Adv. Heterocycl. Chem.* 1981, **29**, 141.
- 34.-** N. Vivona, G. Cusmana and G. Macaluso; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1977, **2**, 1096.
- 35.-** D. Viterbo, R. Clavino and A. Scrafino; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1980, **2**, 1096.
- 36.-** A.N. Blinnikov, A.S. Makhova, N.N. Khemel'nitskii, L.I. Russ. *Chem. Bl.*, 1966, 45(7), 1962.
- 37.-** T.L. Gilchrist; *Química Heterociclica*, Addison-Wesley, Iberoamericana 1992, Segunda edición.
- 38.-** R. Lakhan and O.P. Singh. *Indian J. Chem.*, 1987, 26B, 690.
- 39.-** T. Miyazawa, T. Takabatake and M. Hasegawa; *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, **32**, 387.
- 40.-** R. Willstätter; *Chem. Ber.*, 1897, **30**, 2679.
- 41.-** L.S. Vasilev, A.B. Sheremetev, V.A. Dorokhov and N. Khua, *Mendeleev Commun.*, 1994, **57**.
- 42.-** A. Gasco, G. Rua, E. Menziani, G.M. Nano, G. Tappi; *J. Heterocycl. Chem.* 1969, **6**, 769.
-

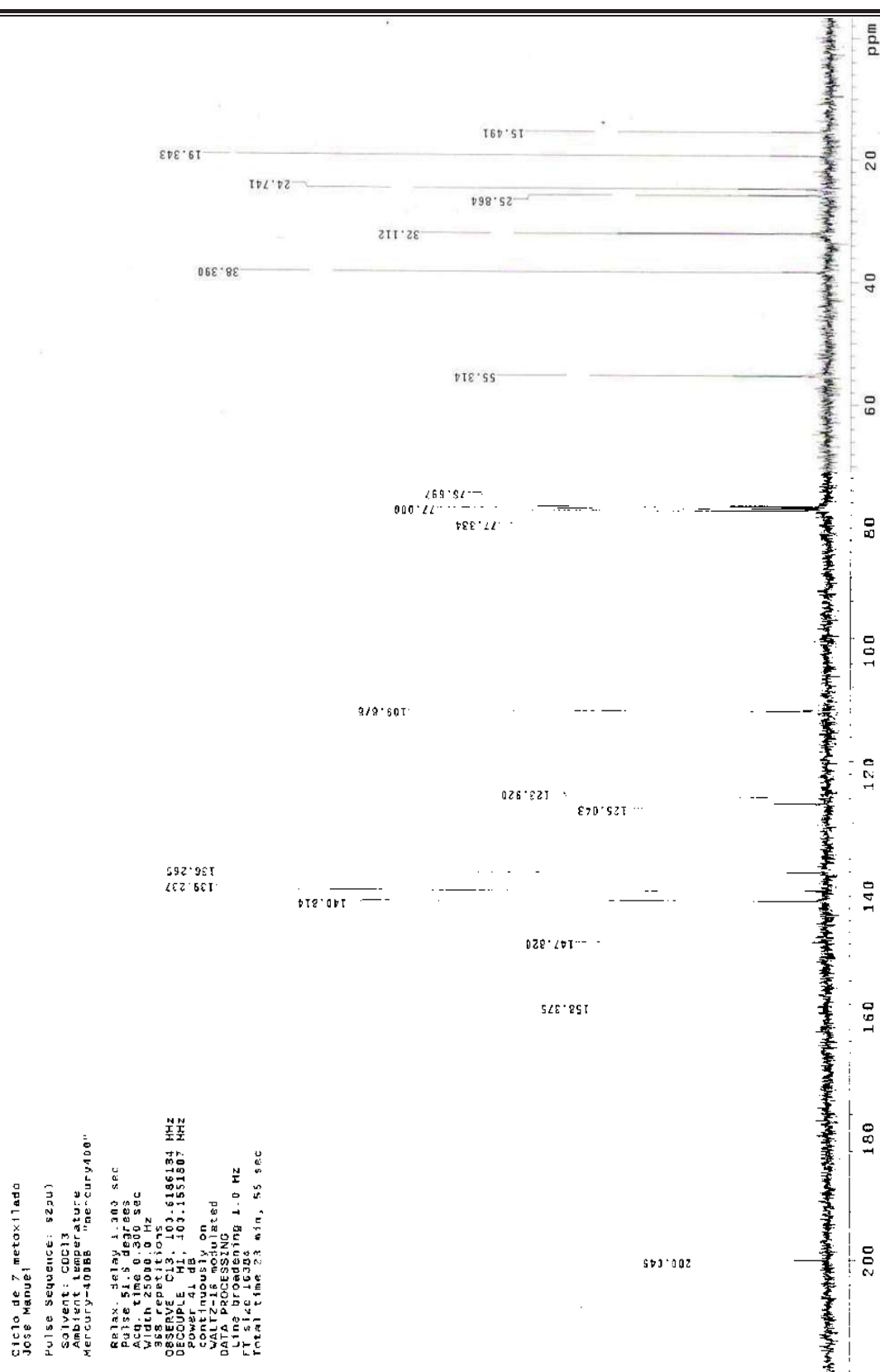
-
- 43.- N. Sato, J. Adachi; J. Org. Chem. 1978, **43**, 341.
- 44.- Y. Tagawa, N. Honjo, Y. Goto, T. Chiba, T. Kato; Chem. Pharma. Bull., 1983, **31**, 2269.
- 45.- J.L. Kelley, H.J. Schaeffer; J. Heterocyclic Chem., 1986, **23**, 271.
- 46.- Br. P. 2122 492; Chem. Abstr. 1984, **100**, 204992.
- 47.- Russ. P. 1042 321; Chem. Abstr. 1997, **126**, 70177.
- 48.- H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, M. Risso, P. Saenz, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano and C. Olea-Azar; J. Med. Chem., 1999, **42**, 1941-1950.
- 49.- D. Boschi, C. Cena, A. Di Stilo, R. Fruttero, A. Gasco; Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2000, **8**, 1727-1732.
- 50.- H. Cerecetto and W. Porcal; Mini-reviews in Medicinal Chemistry, 2005, **5**, 57-71.
- 51.- O. Eidelman and Z.I. Cabantchik; Anal. Biochem., 1980, **106**, 335.
- 52.- L.M. Smith, H.M. McConnell, B.A. Smith and P.J. Wallace; Biophys. J., 1981, **33**, 139.
- 53.- Russ. P. 2167 161; Byull. Izobret. (2001) (14).
- 54.- A.B. Sheremetev and I.L. Yudin; Russian Chemical Reviews 2003, **72**(1), 87-100.
- 55.- H.R. Burki, R. Fisher, F. Hunziker, F. Kunzle, T.J. Petcher, J. Schmuitz, H.P. Weber and T.G. White., J. Med. Chem., 1978, **13**, 474.
- 56.- S.N. Balalasubrahmayam, N. Rajendran; Indian J. Chem., 1988, 27B, 793
- 57.- M. A. Fox y J. K. Whitesell; Química Orgánica, Pearson Educación 2000, Segunda Edición.
- 58.- A.F. Ferris; J. Org. Chem., 1960, **25**, 12.
- 59.- Marchs; Advanced Organic Chemistry 5th Ed, Wiley Interscience Smith, M.B. and March, J.; Cap 17 pg 1349 t citas (2001).
- 60.- A.B. Sheremetev, E. A. Ivanova; Russian Chem. Bull., 2003, **52**(3), 679.
- 61.- S.D. Shaposhnikov, S.V. Pirogov, S.F. Mel'nikova; Tetrahedron, 2003, **59**(7), 1059.
- 62.- C.J. Pouchert and Jacquelyn Behnke; The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra, edition I, volume II; Aldrich 1993, pag.1519.
- 63.- C.J. Pouchert and Jacquelyn Behnke; The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra, edition I, volume II; Aldrich 1993, pag.1366.
- 64.- Catalogo Aldrich 2003 pag. 131.

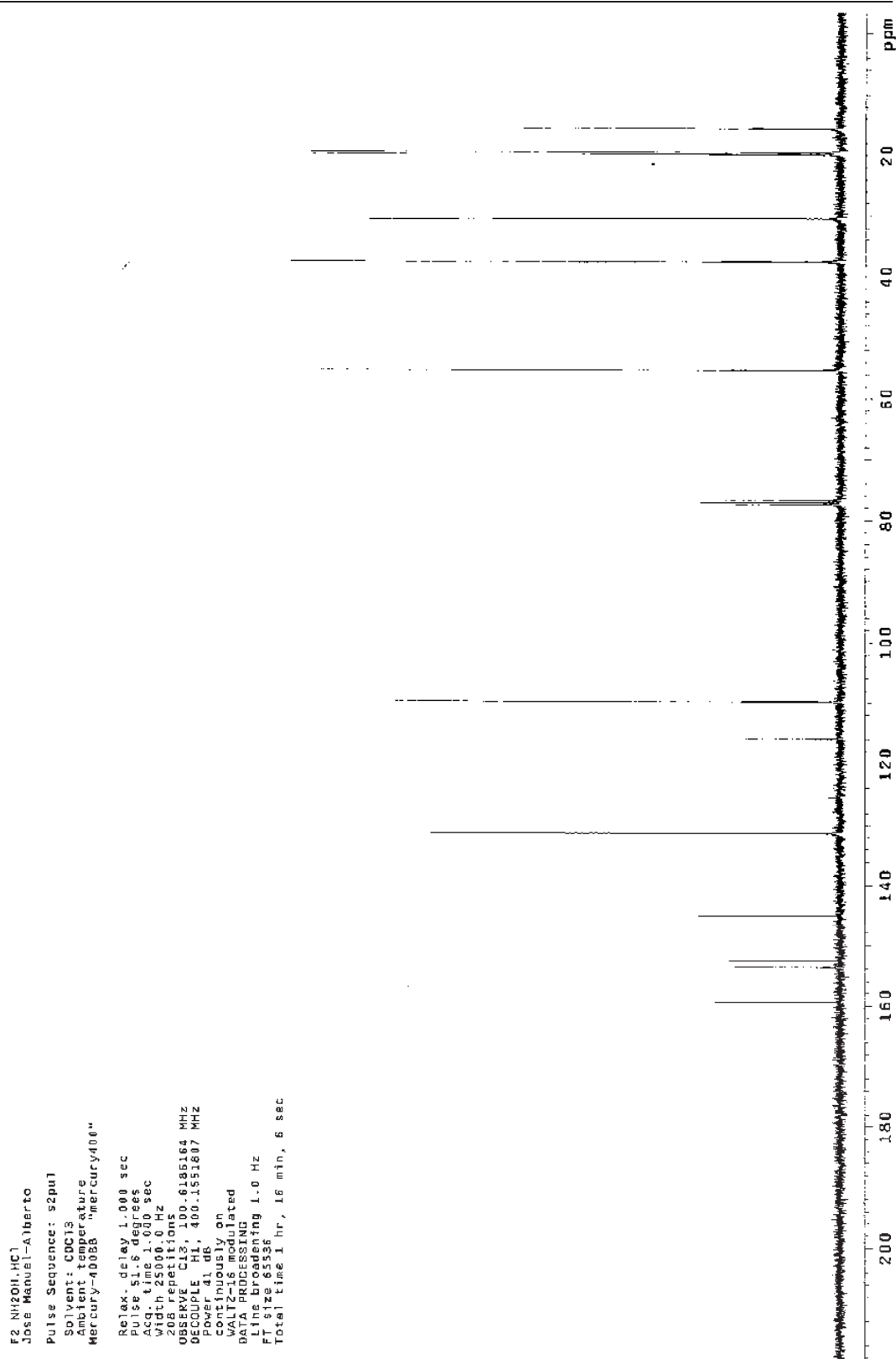
VIII APENDICE. Colección de espectros.

**Espectro 1.-** RMN de H de XXXIX (Benzocicloheptenfurazano).

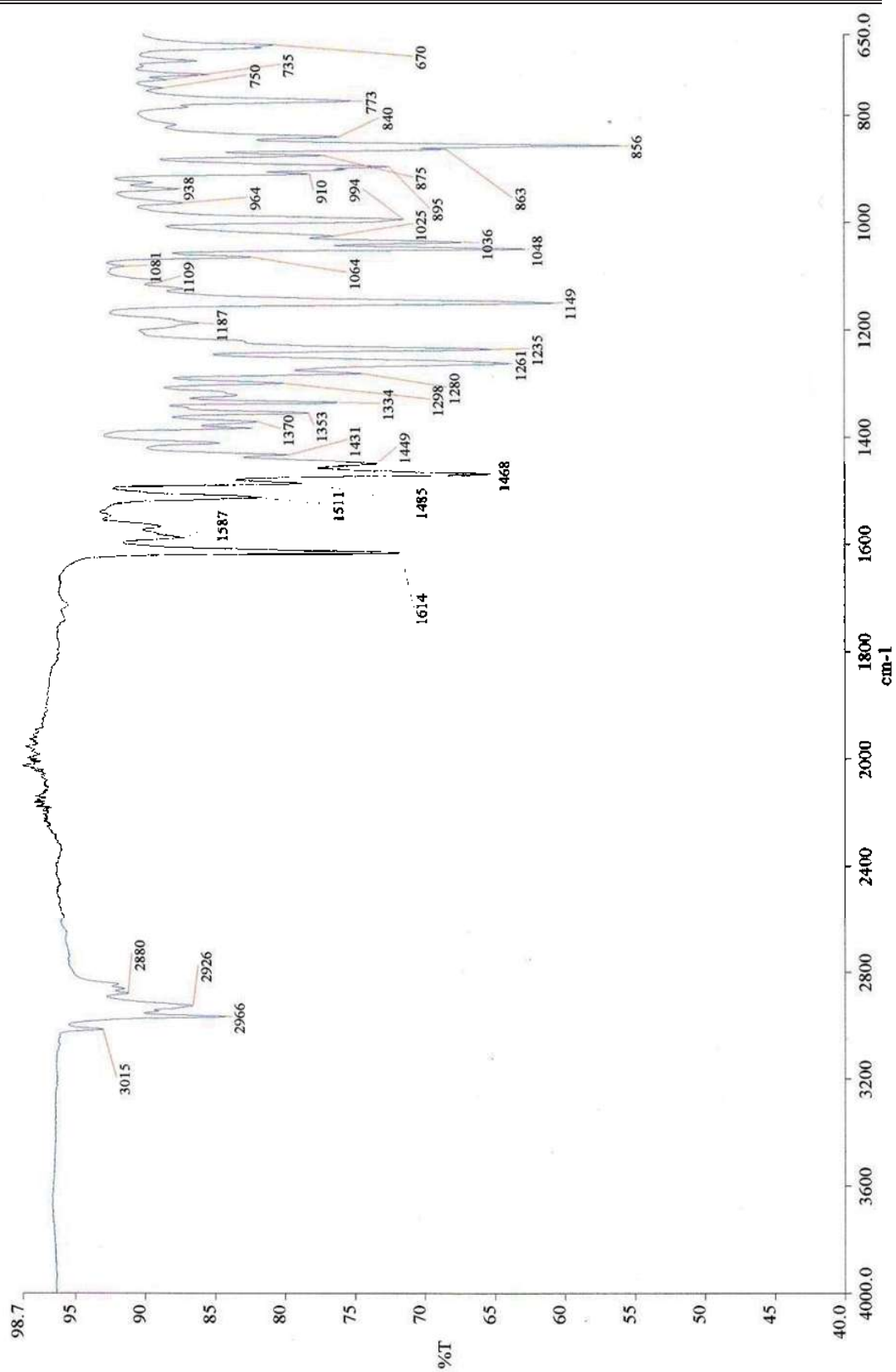


Espectro 2.- RMN de H de XXXVIII (Benzociclohepteno).

Espectro 3.- RMN de ¹³C de XXXVIII (Benzociclohepteno).

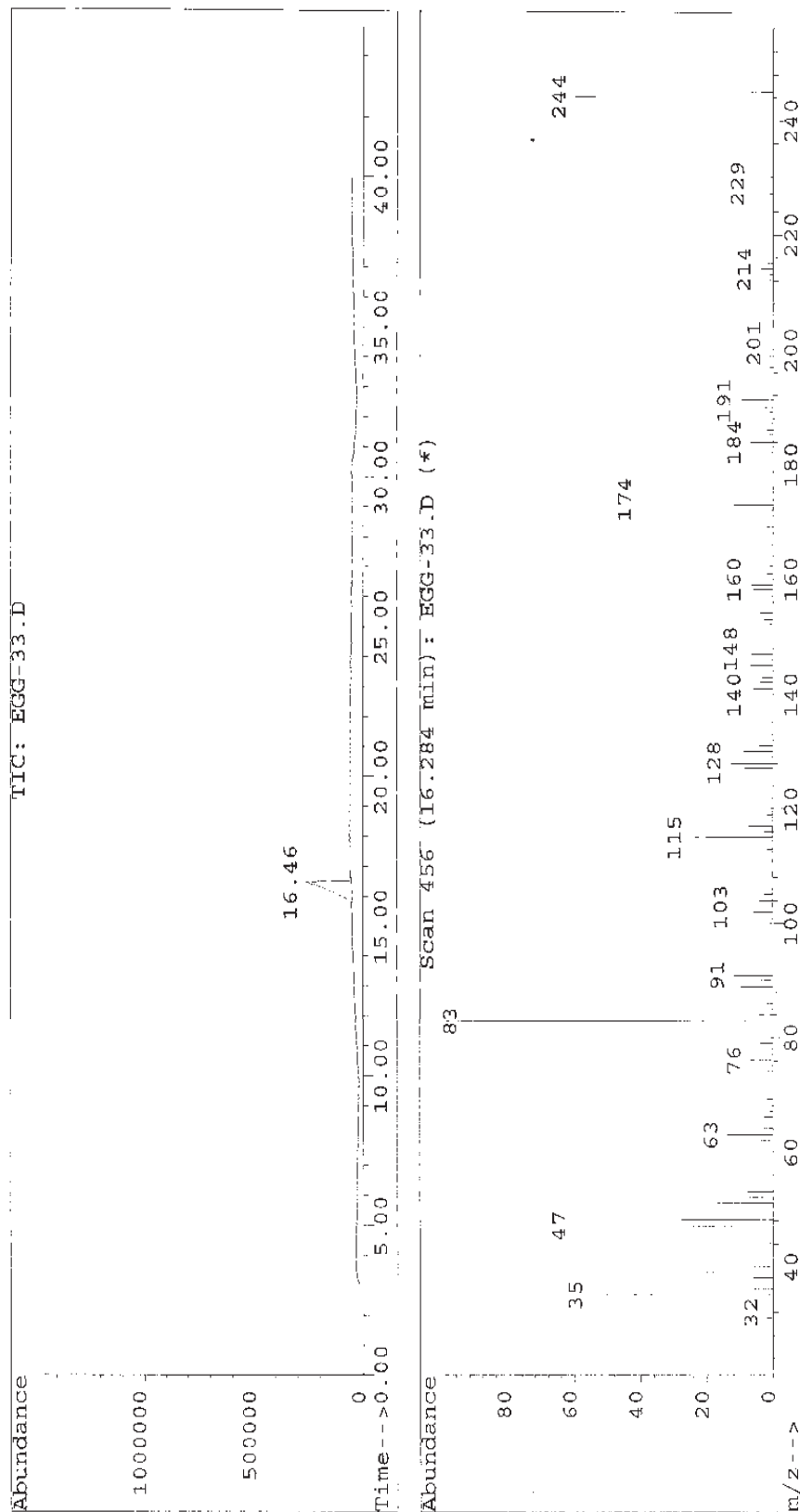


Espectro 4.- RMN de ^{13}C de XXXIX (Benzocicloheptenfurazano).



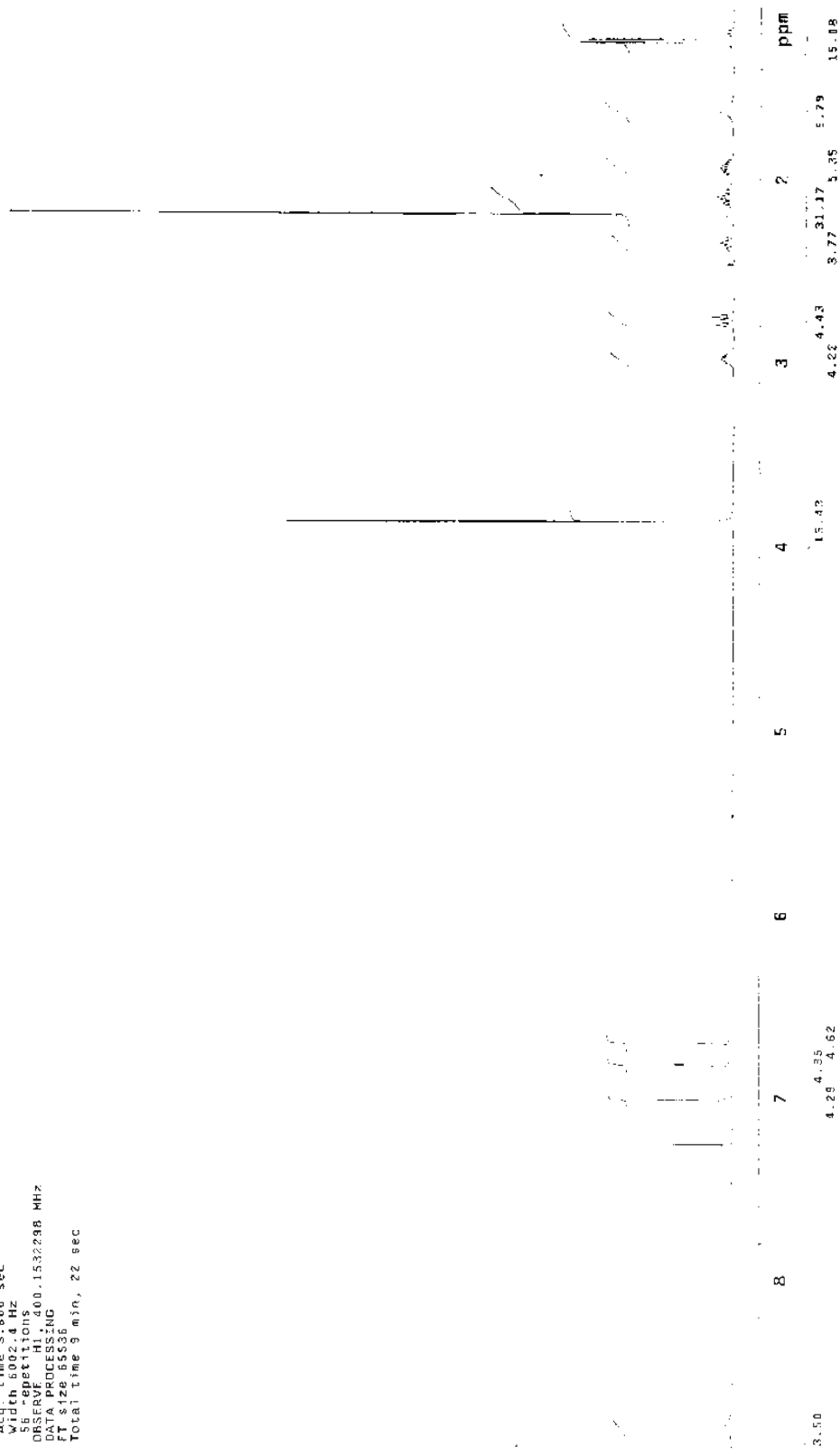
Espectro 5.- I.R. de XXXIX.

File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-33.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 29 May 105 1:10 am using AcqMethod MS-1
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: Fraccion-2.
Misc Info : Prod-NH2OH-HCl. (JMZR).
Vial Number: 1

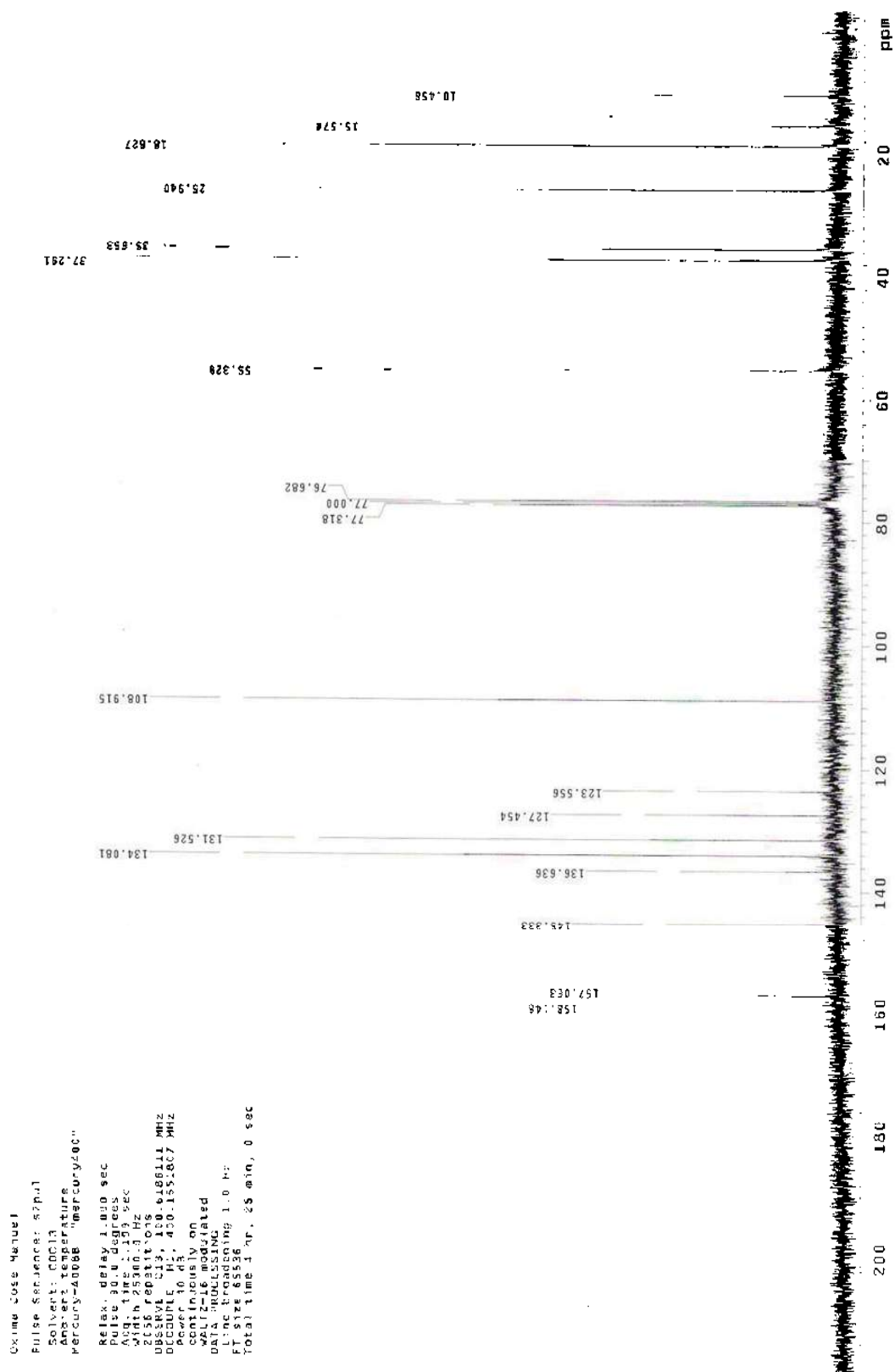


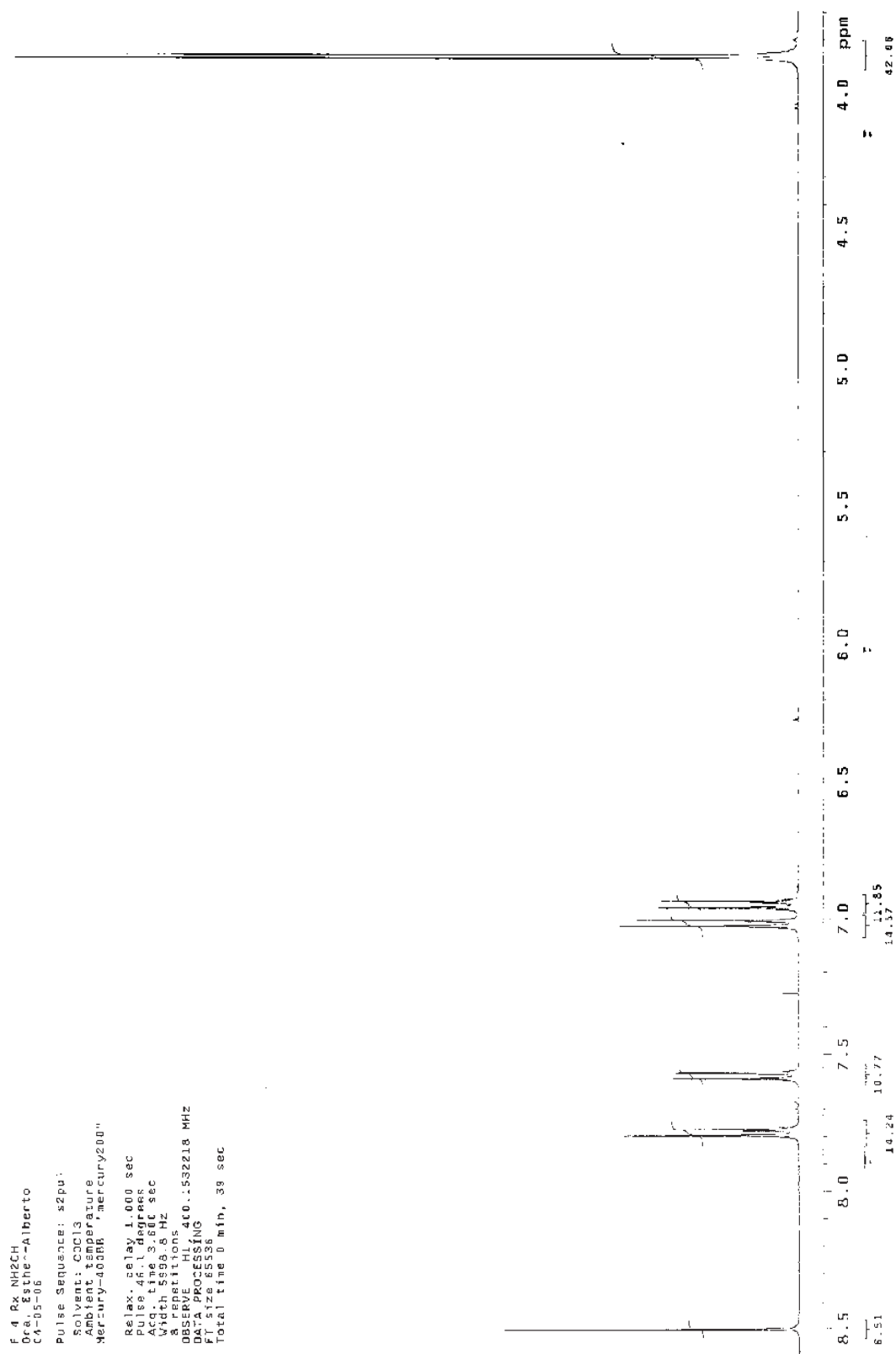
Espectro 6.- Espectro de masas de XXXIX (Benzocicloheptanfurazano)

Oxima José Manuel
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-43008 "ms-cuv40c"
 Relax. Delay 1.000 sec
 Pulse 46.1 degrees
 Acq. time 3.500 sec
 Width 6002.500 Hz
 FID 1.000 sec
 56 repetitions
 OBSERVE H1 400.1532298 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 9 min, 22 sec

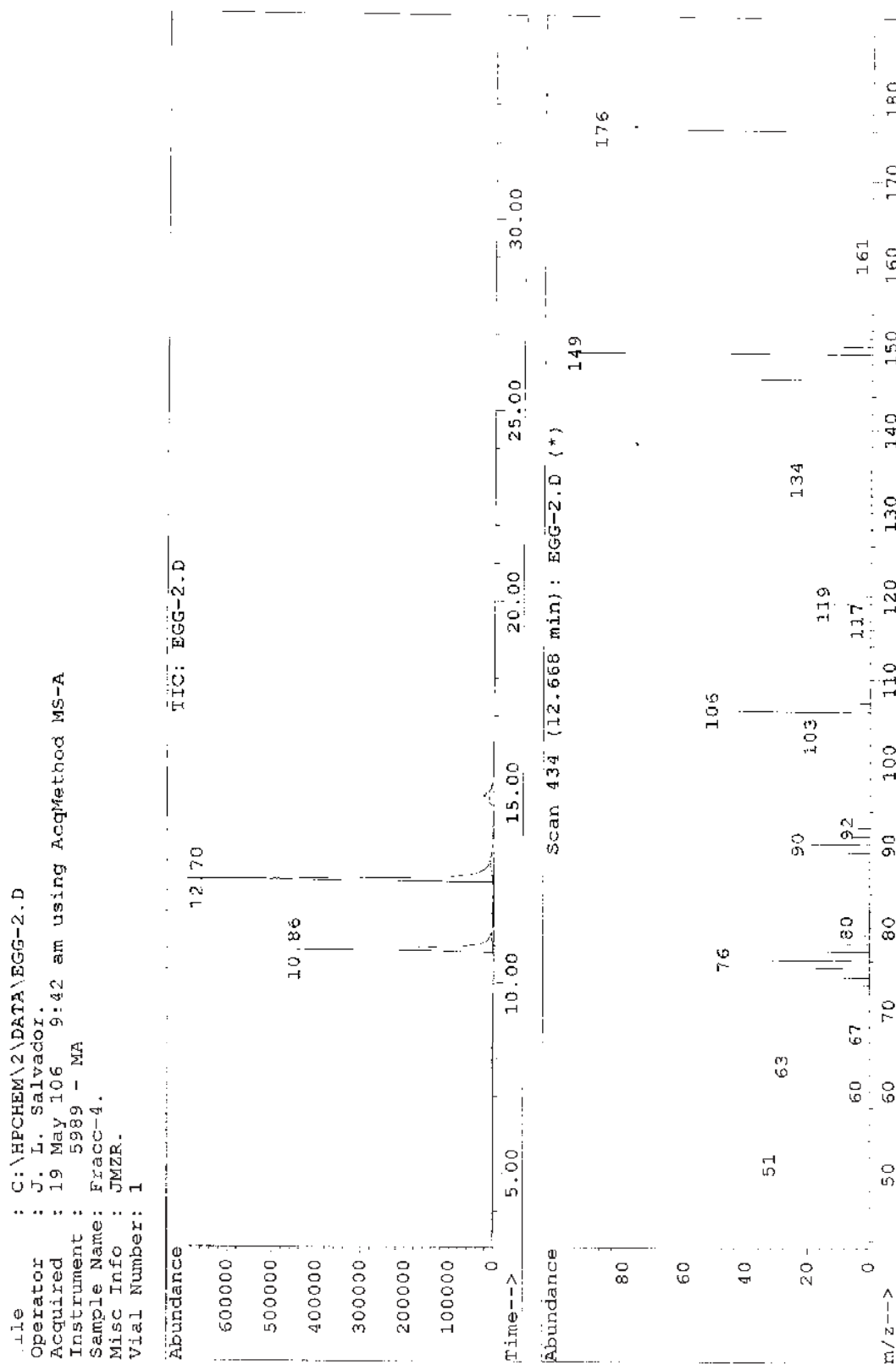


Espectro 7.- RMN de H de XXXVIII-1 (Oxima).

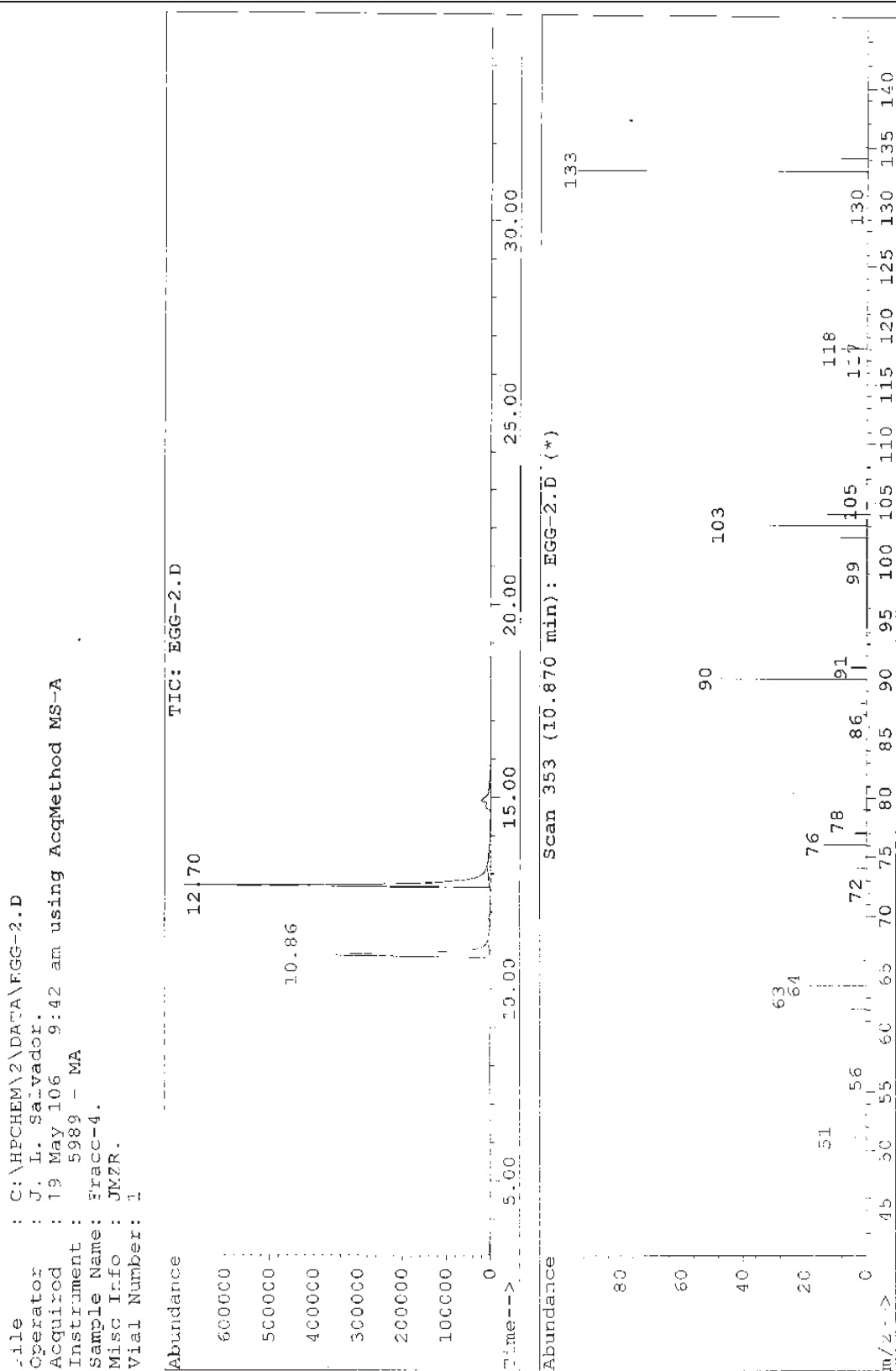
Espectro 8.- RMN de ¹³C de XXXVIII-1 (Oxima)



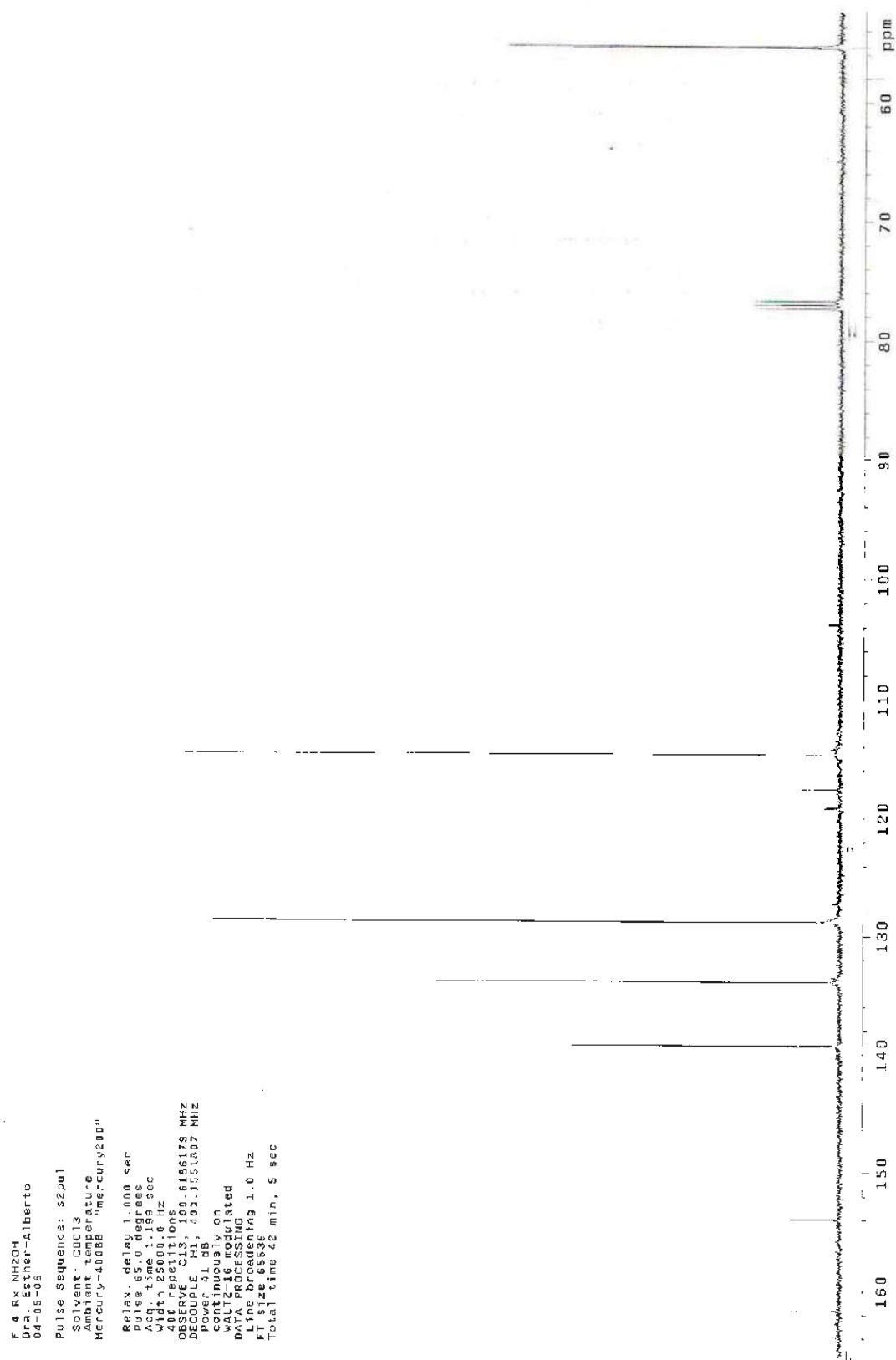
Espectro 9.- RMN de H de XL-1 y XL-4.

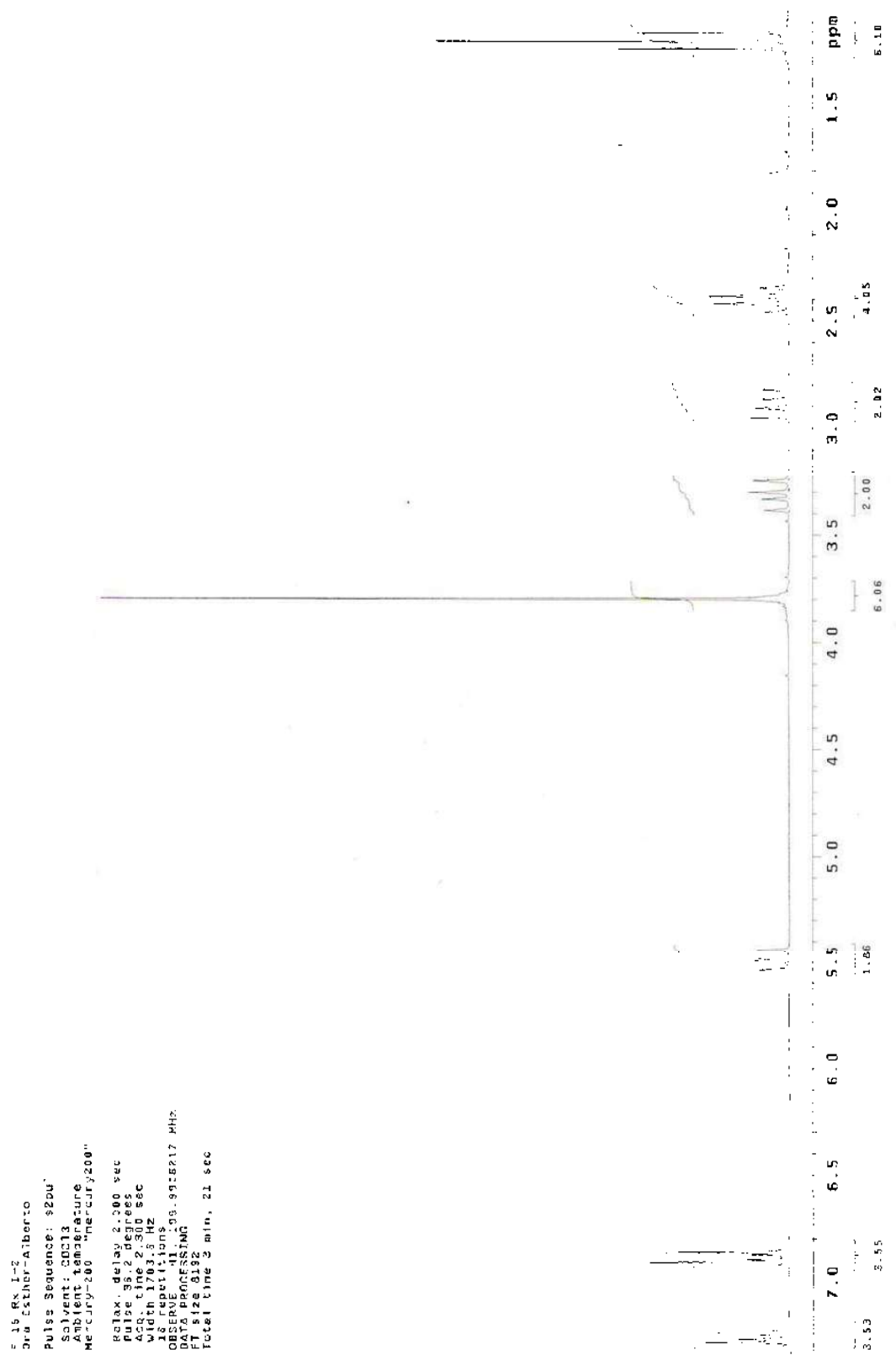


Espectro 10.- Espectro de masas de XL-1.

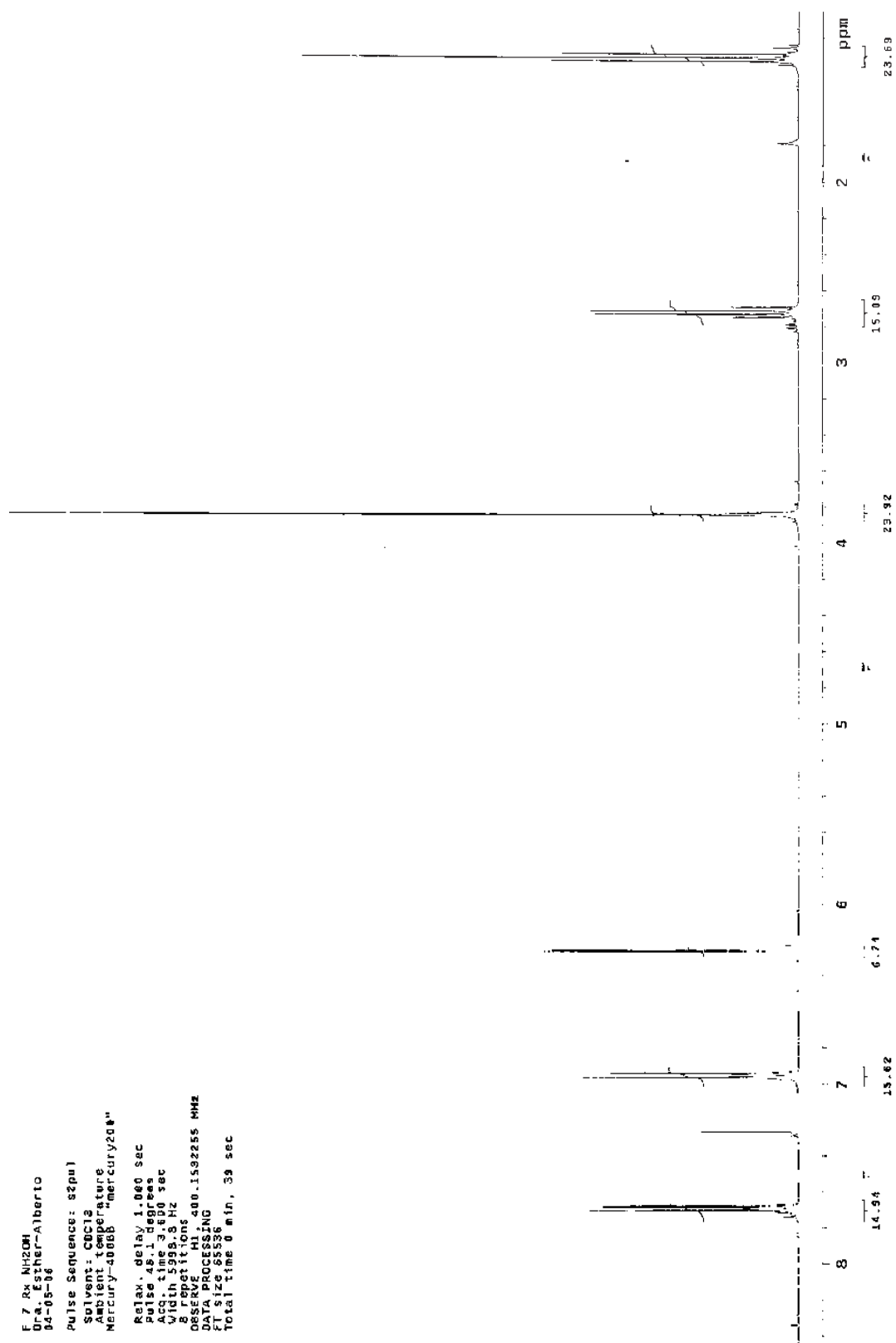


Espectro 11.- Espectro de masas de XL-4.

Espectro 12.- RMN de ^{13}C de XL-1 y XL-4.

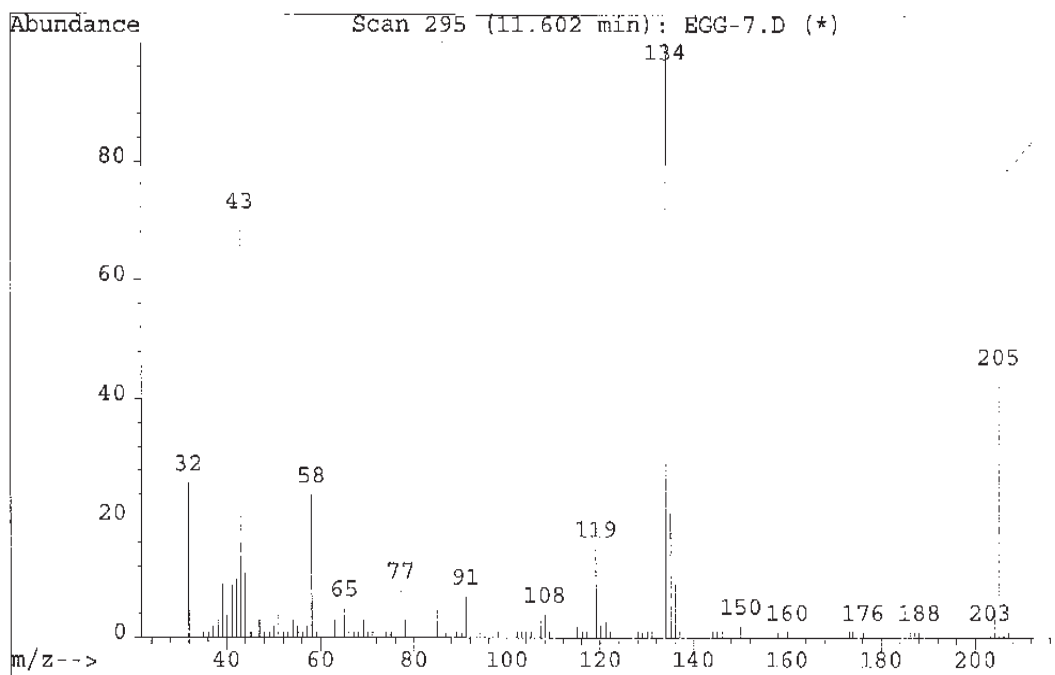
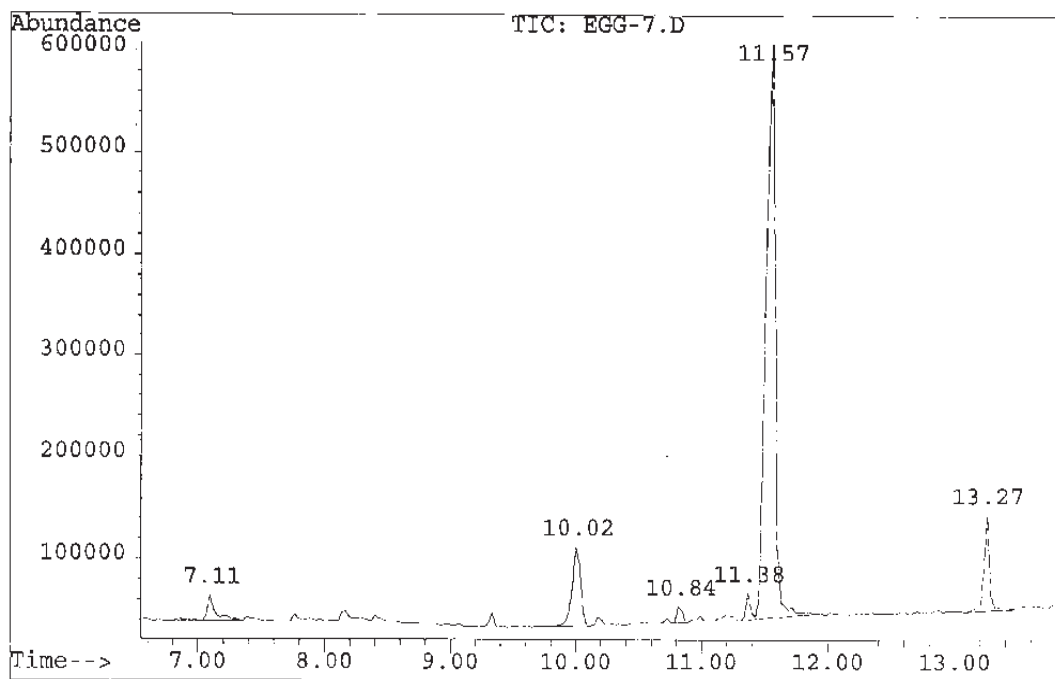


Espectro 13.- RMN de H de XL-3.

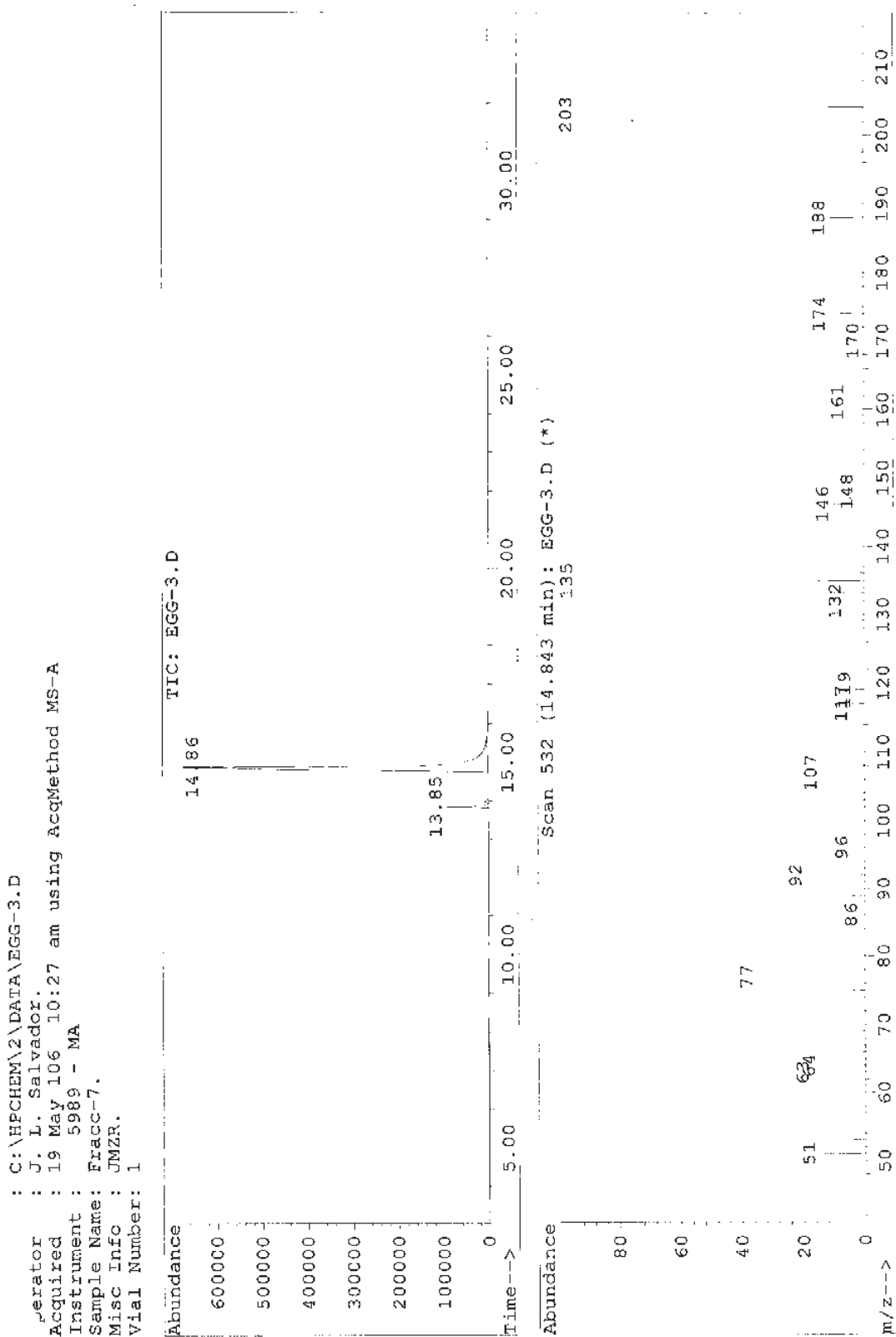


Espectro 14.- RMN de H de XL-2.

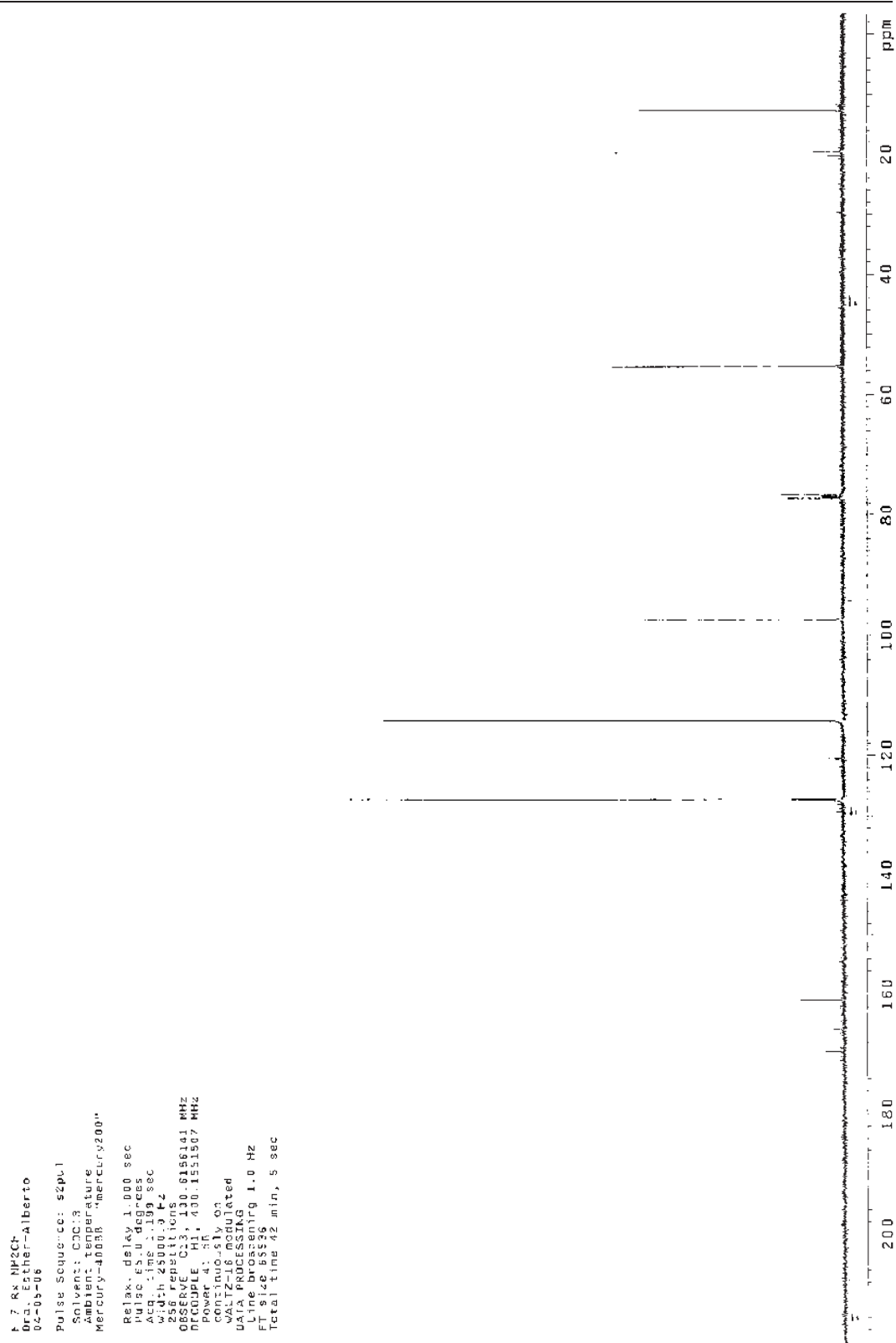
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-7.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 6 Jul 104 11:41 am using AcqMethod MS-1
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: F-2.
Misc Info : MB.
Vial Number: 1

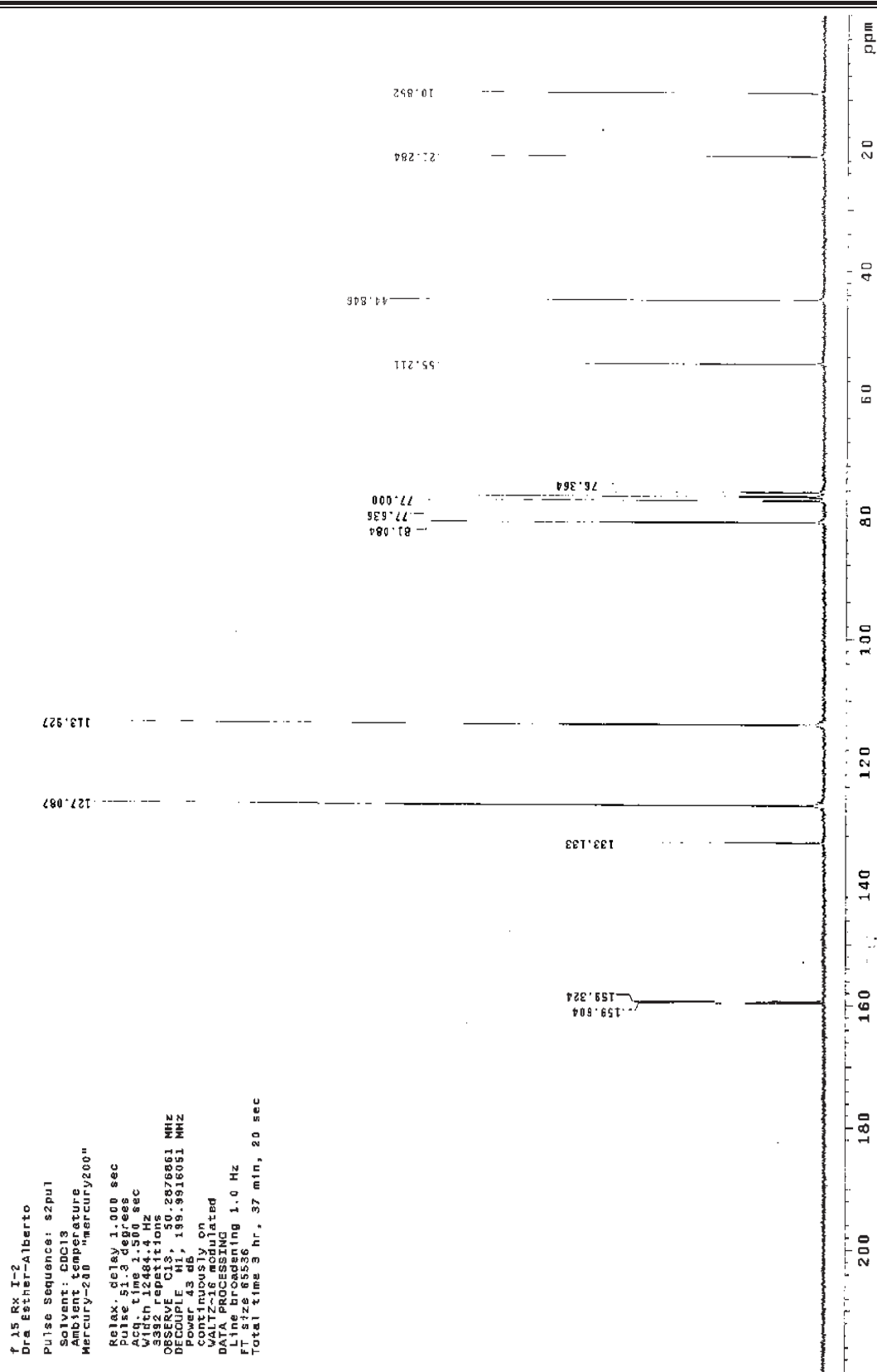


Espectro 15. Espectro de masas de XL-3.

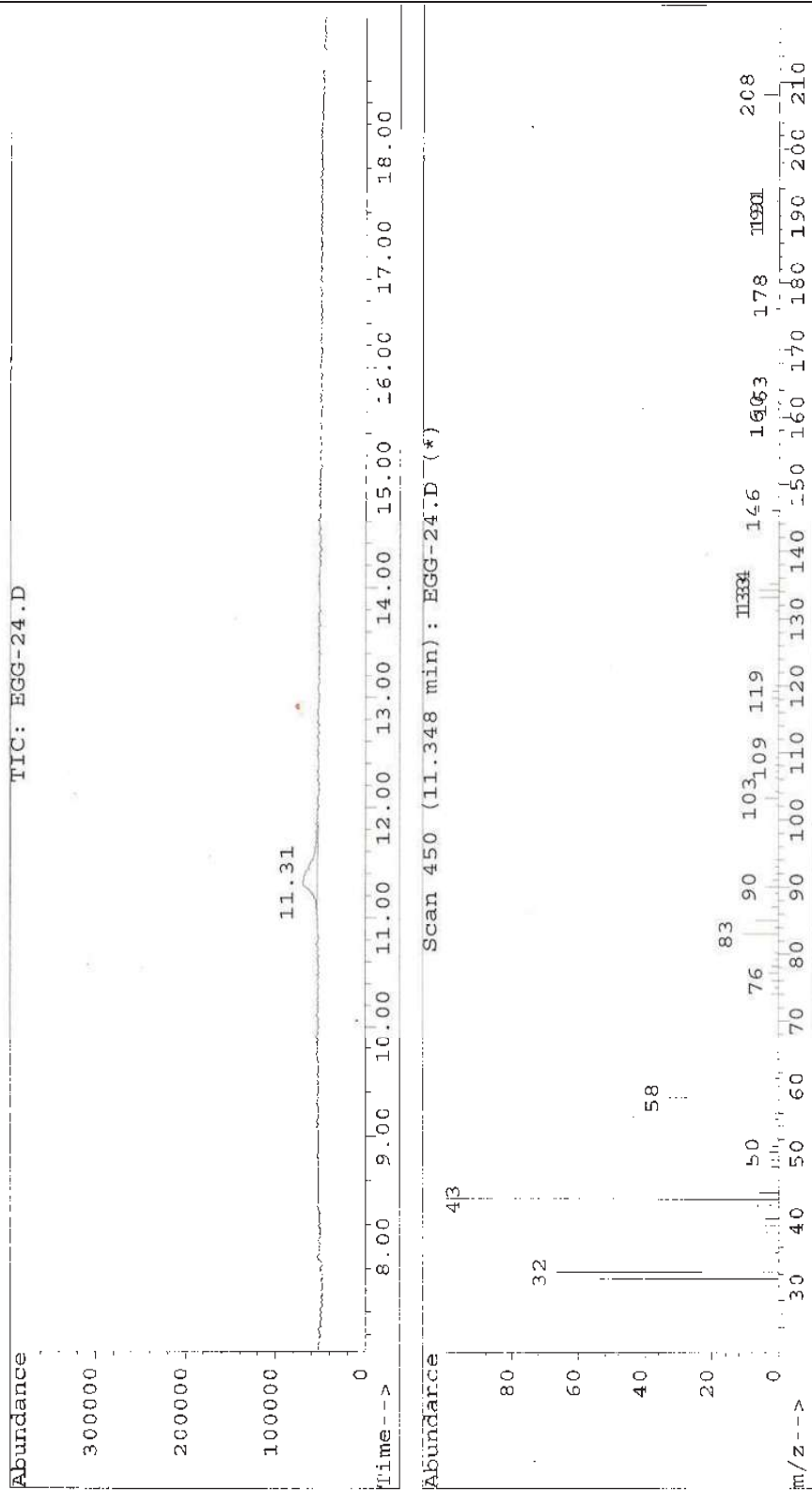


Espectro 16.- Espectro de masas de XL-2.

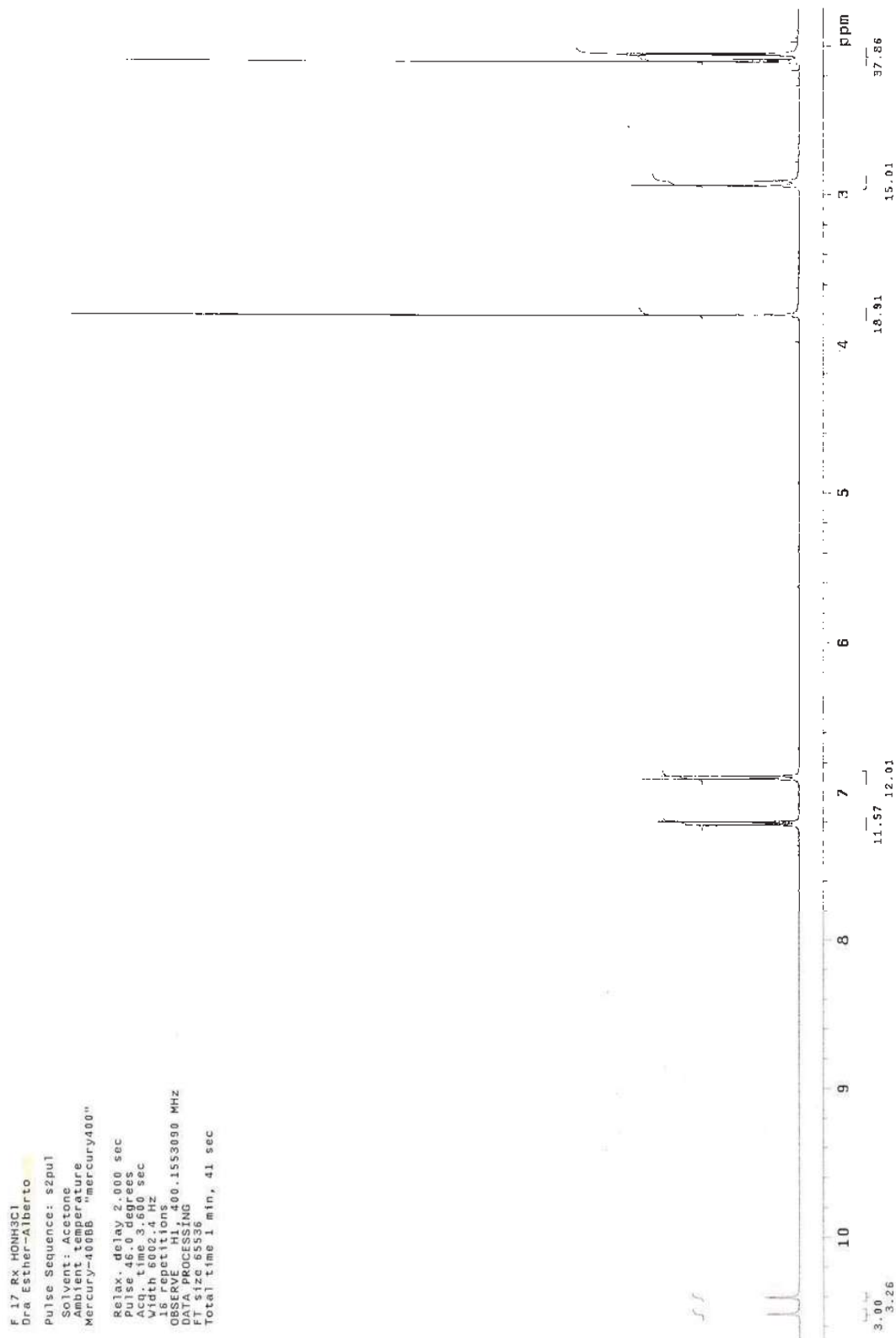
Espectro 17.- RMN de ^{13}C de XL-2

Espectro 18.- RMN de ^{13}C de XL-3.

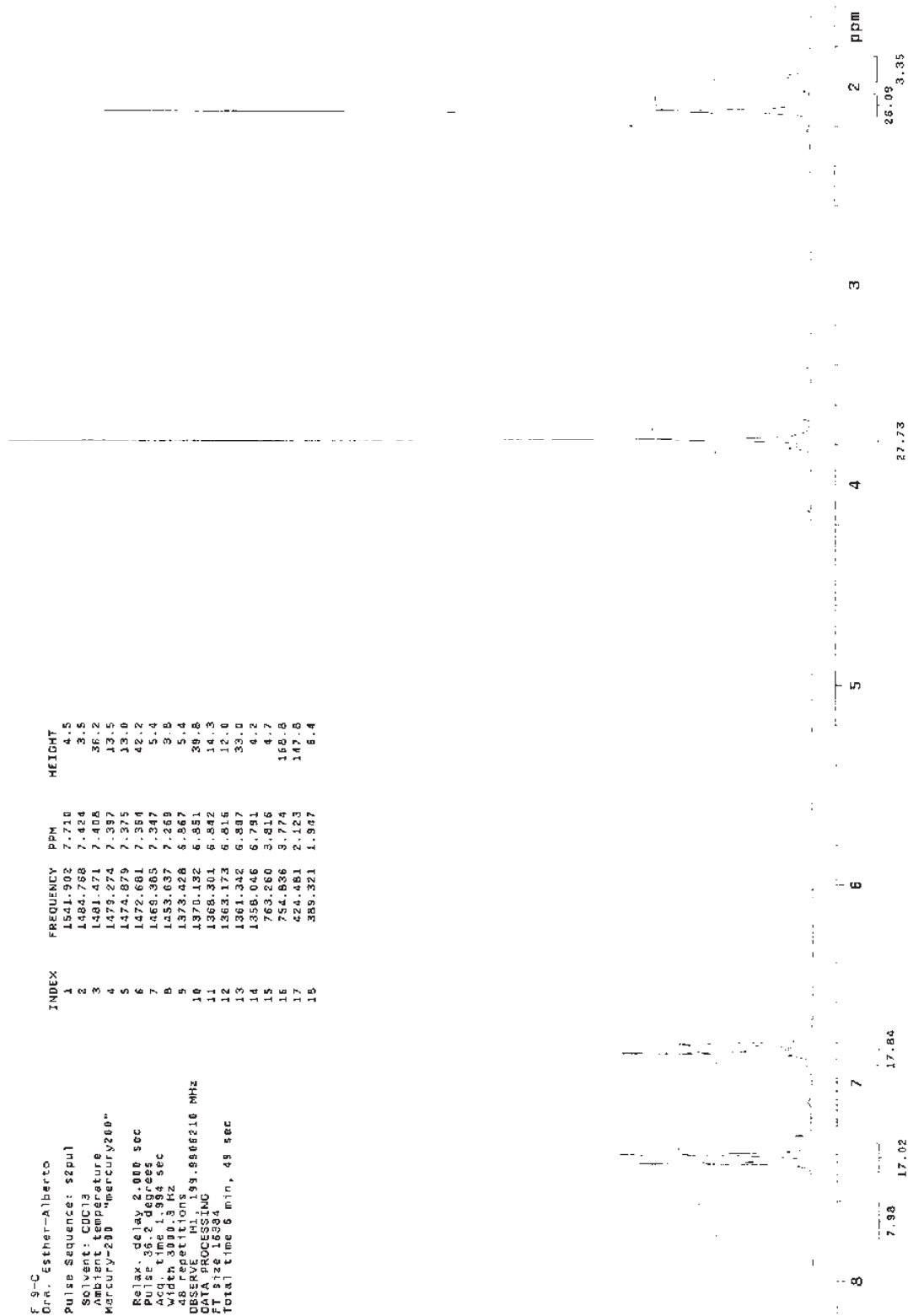
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-24.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 5 Oct 104 5:42 pm using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: F-21.
Misc Info : Reac-HONH3Cl. XL-5
Vial Number: 1



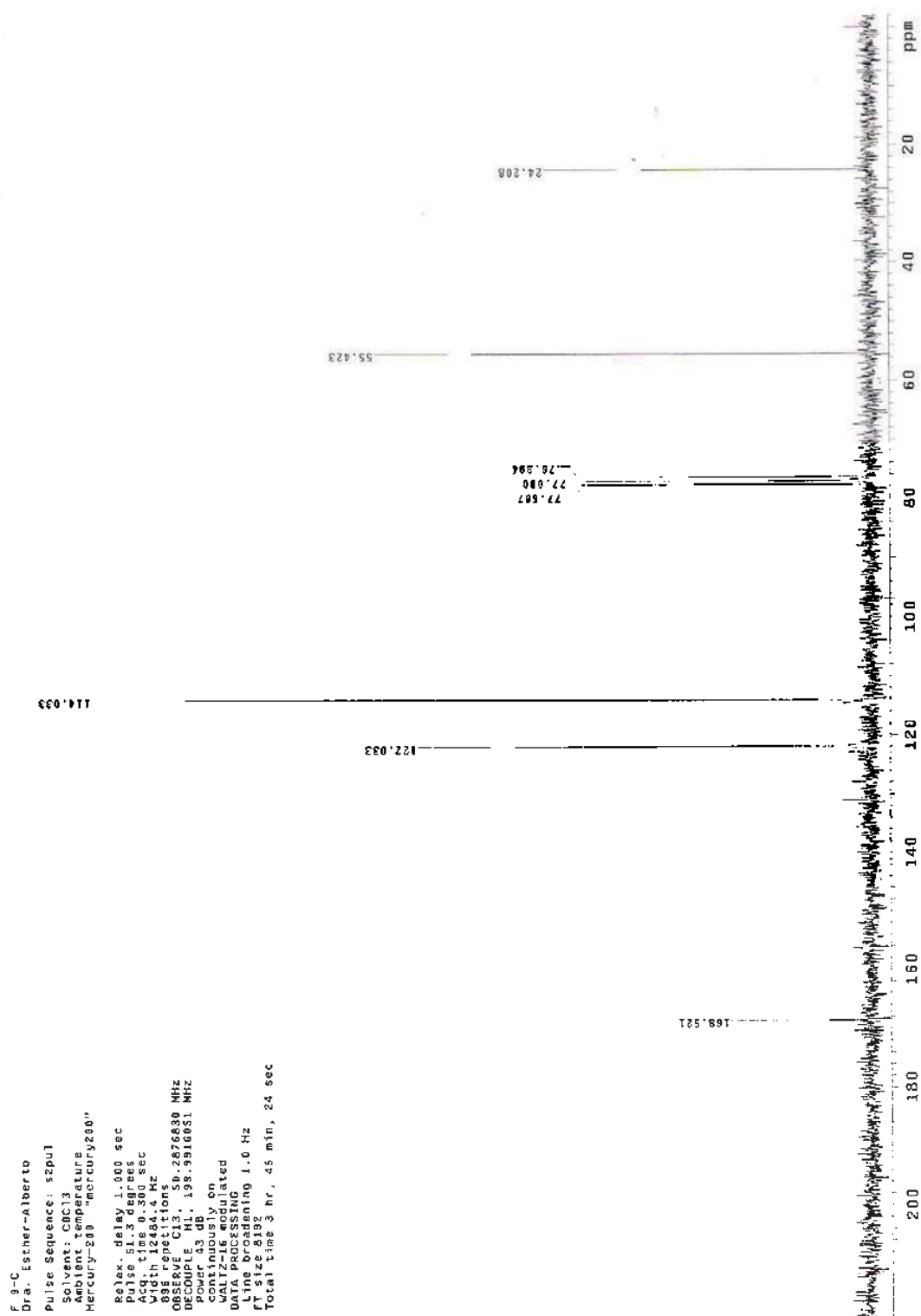
Espectro 19. Espectro de masas de XL-5.



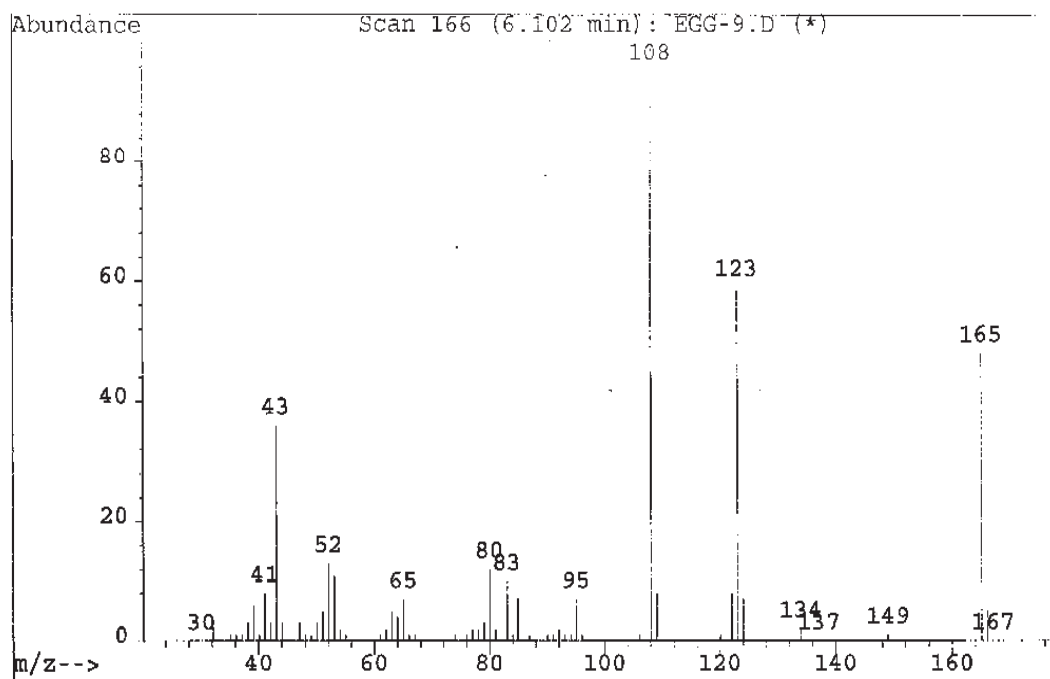
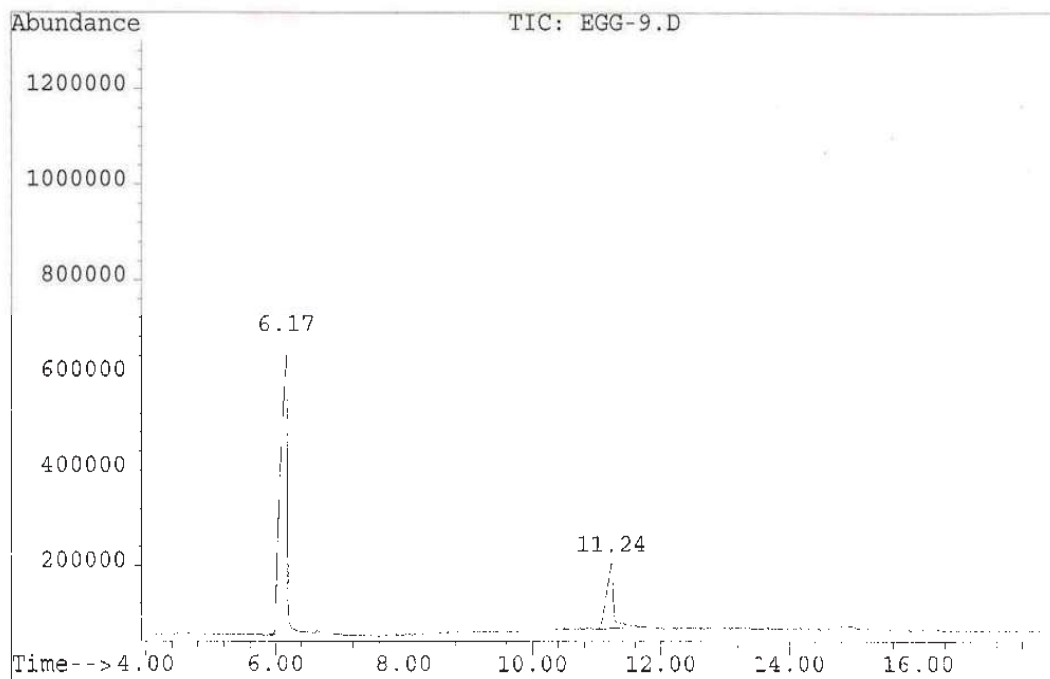
Espectro 20.- RMN de H de XL-5.



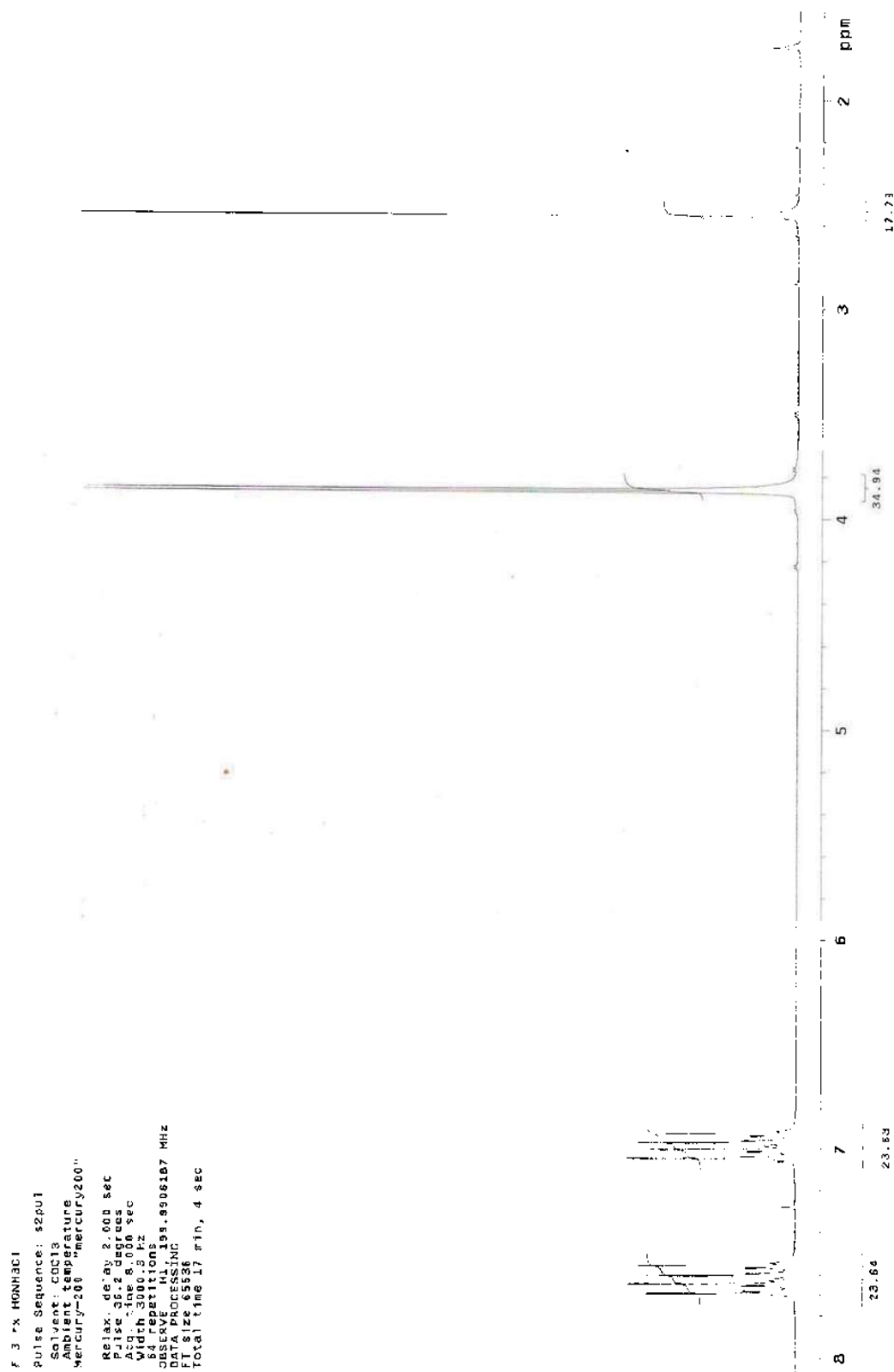
Espectro 21.- RMN de H de XL-6.

Espectro 22. RMN de ^{13}C de XL-6.

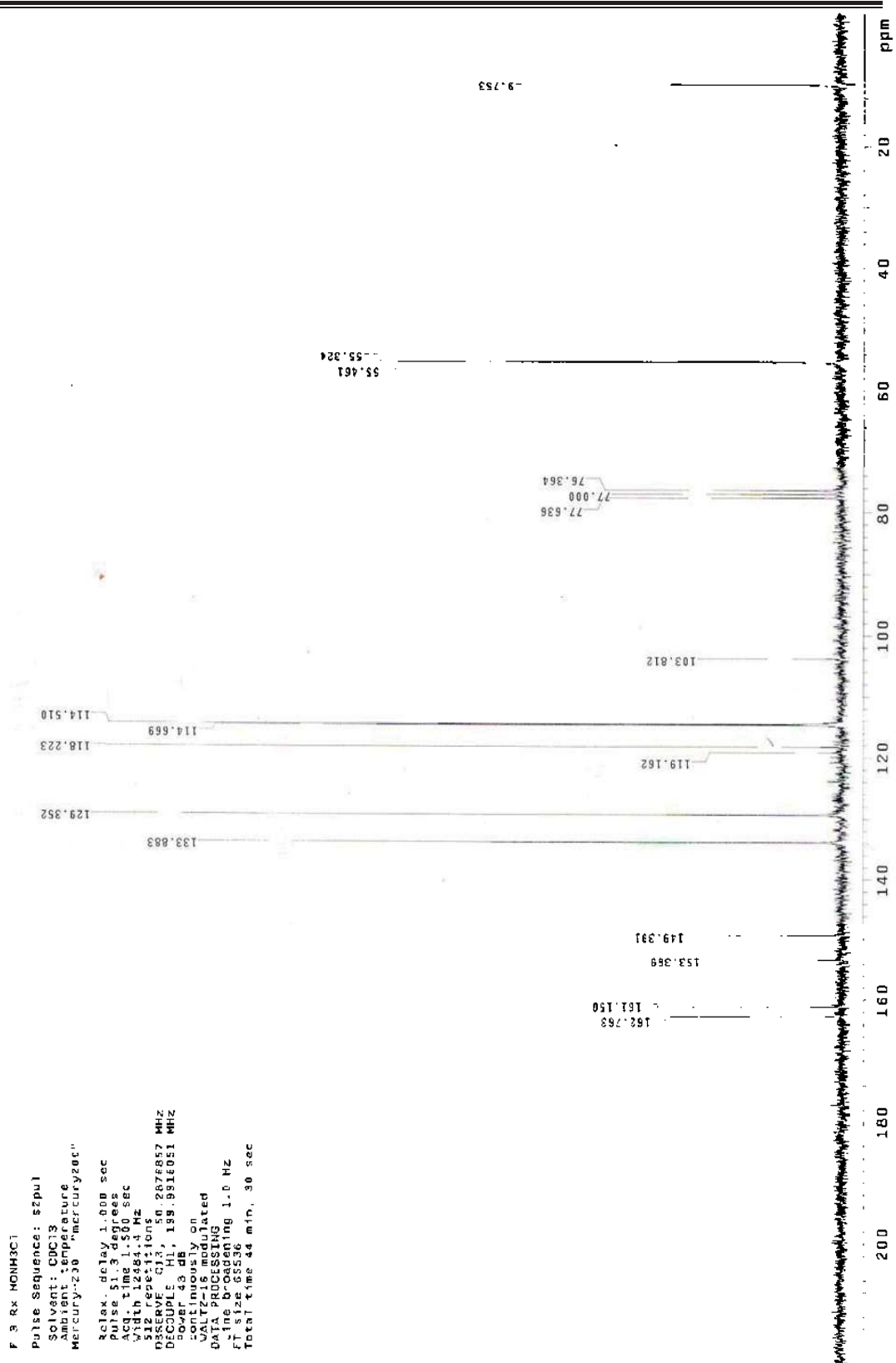
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-9.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 10 Aug 104 11:23 am using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: M-6.
Misc Info :
Vial Number: 1



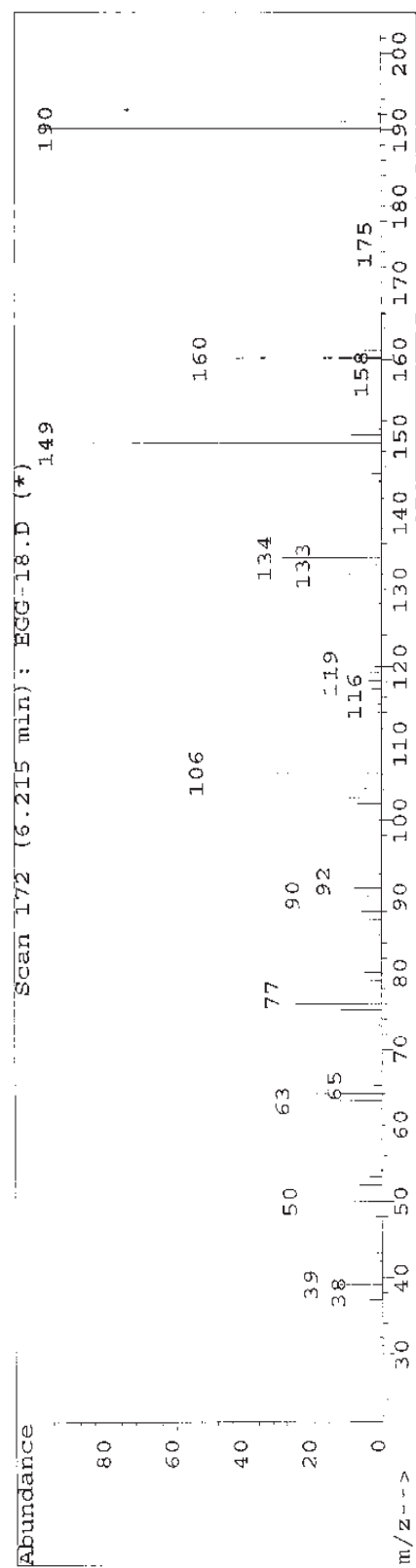
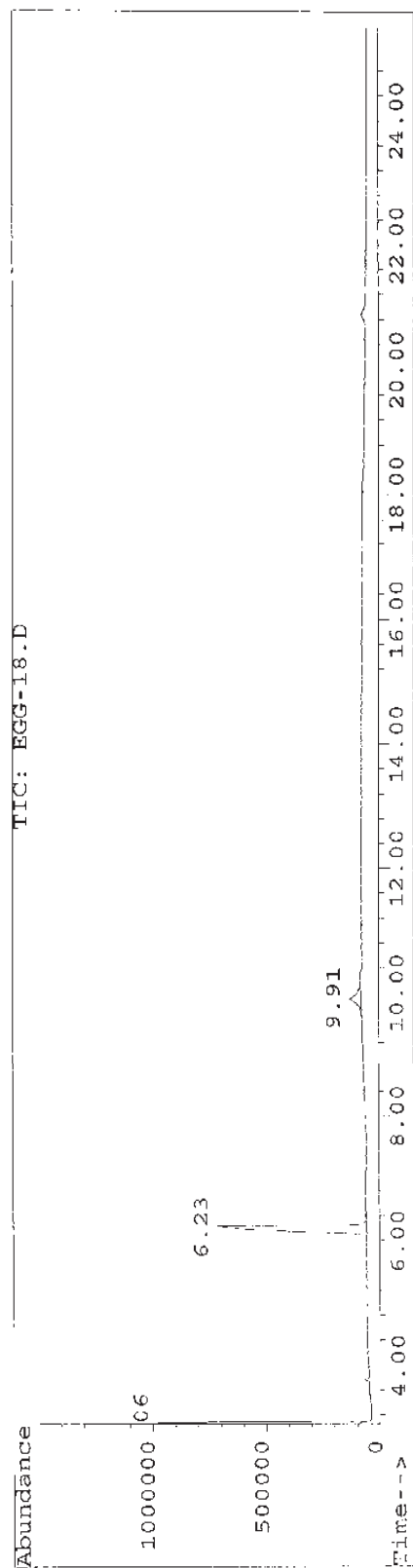
Espectro 23.- Espectro de masa de XL-6.



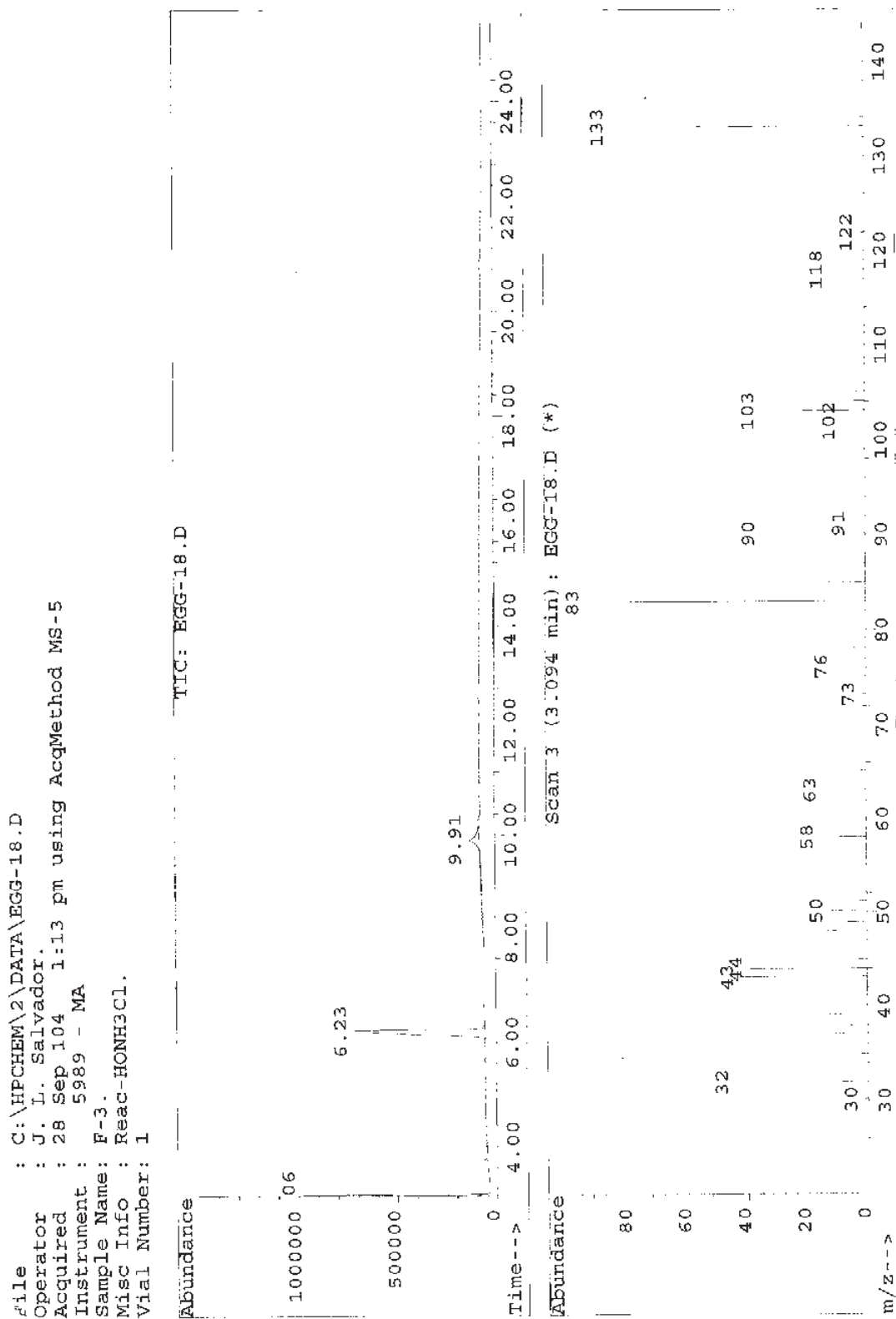
Espectro 24.- RMN de H de XLI-1 y XL-4 nitrilo.

Espectro 25.- RMN de ^{13}C de XLI-1 y XL-4.

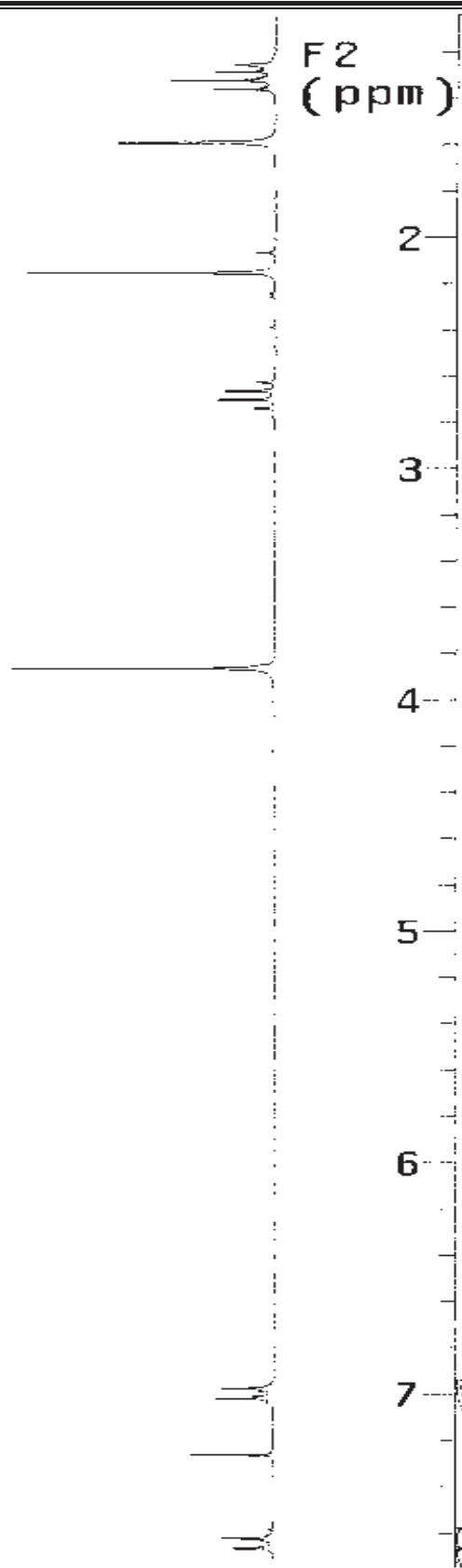
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-18.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 28 Sep 194 1:13 pm using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name : F-3.
Misc Info : Reac-HONH3Cl.
Vial Number: 1

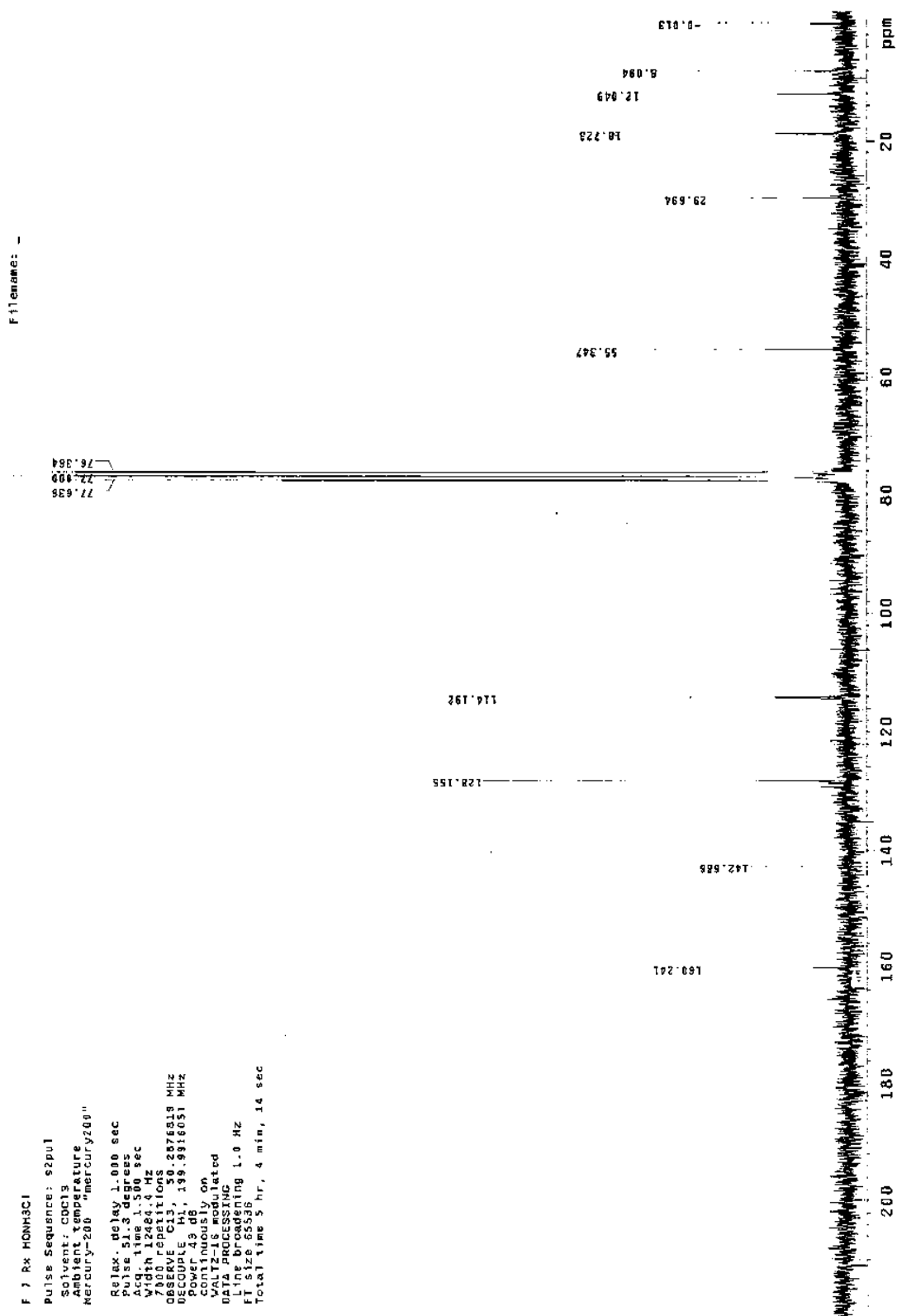


Espectro 26.- Espectro de masas de XLI-1.



Espectro 27.- Espectro de masas XL-4.

**Espectro 28.-** RMN de H de XLI-2.

Espectro 29.- RMN de ^{13}C de XLI-2.

File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-19.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 28 Sep 104 1:42 pm using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: F-5.
Misc Info : Reac-HONH3Cl.
Vial Number: 1

TIC: EGG-19.D

Abundance

1000000
800000
600000
400000
200000
0

Time-->

8.08

Scan 270 (8.024 min): EGG-19.D (*)

Abundance

80
60
40
20
0

m/z-->

135

77

193

43

64

92

107

108

120

133

152

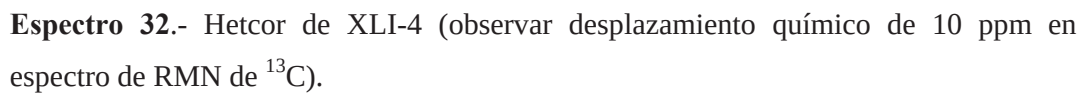
162

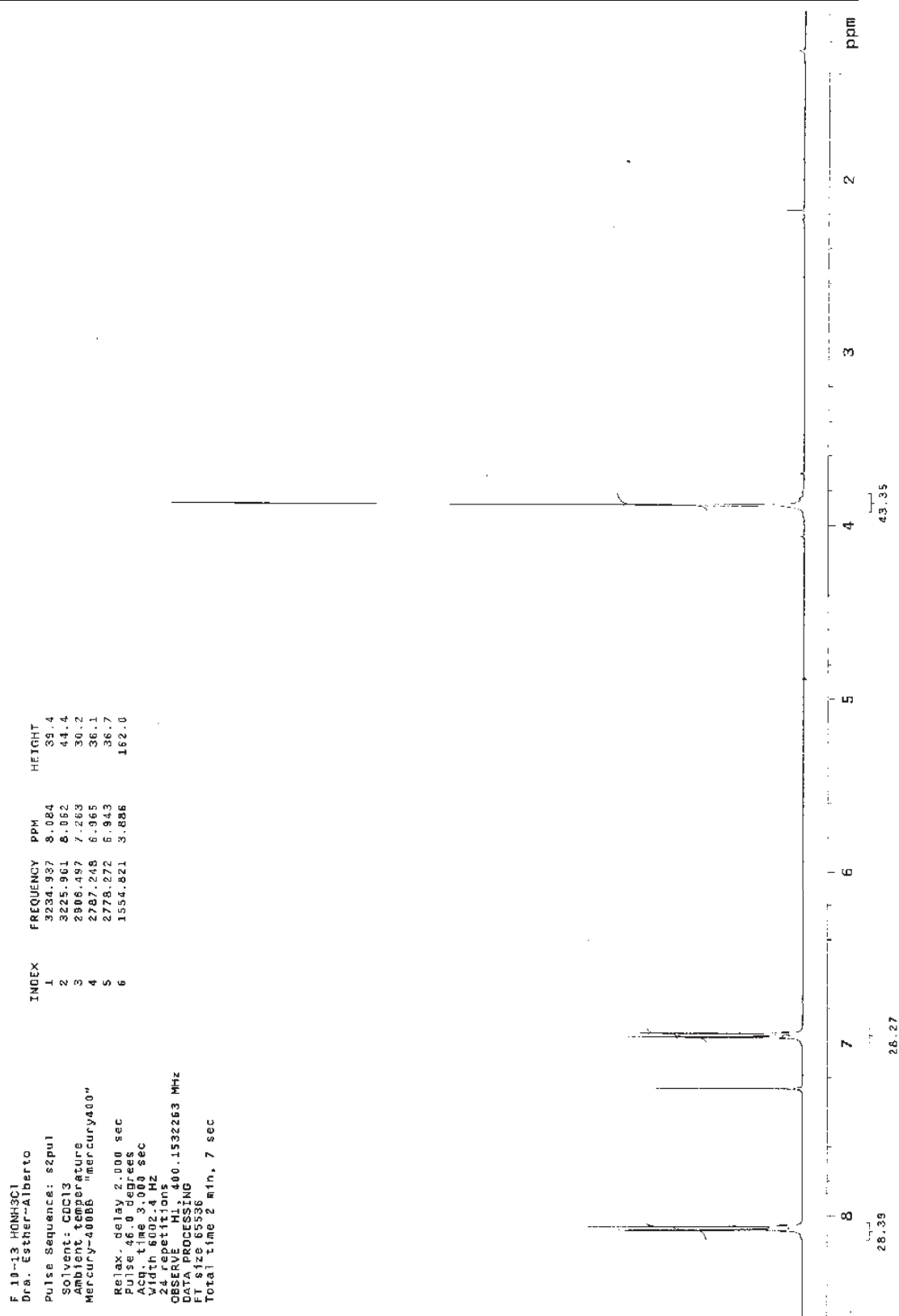
178

193

200

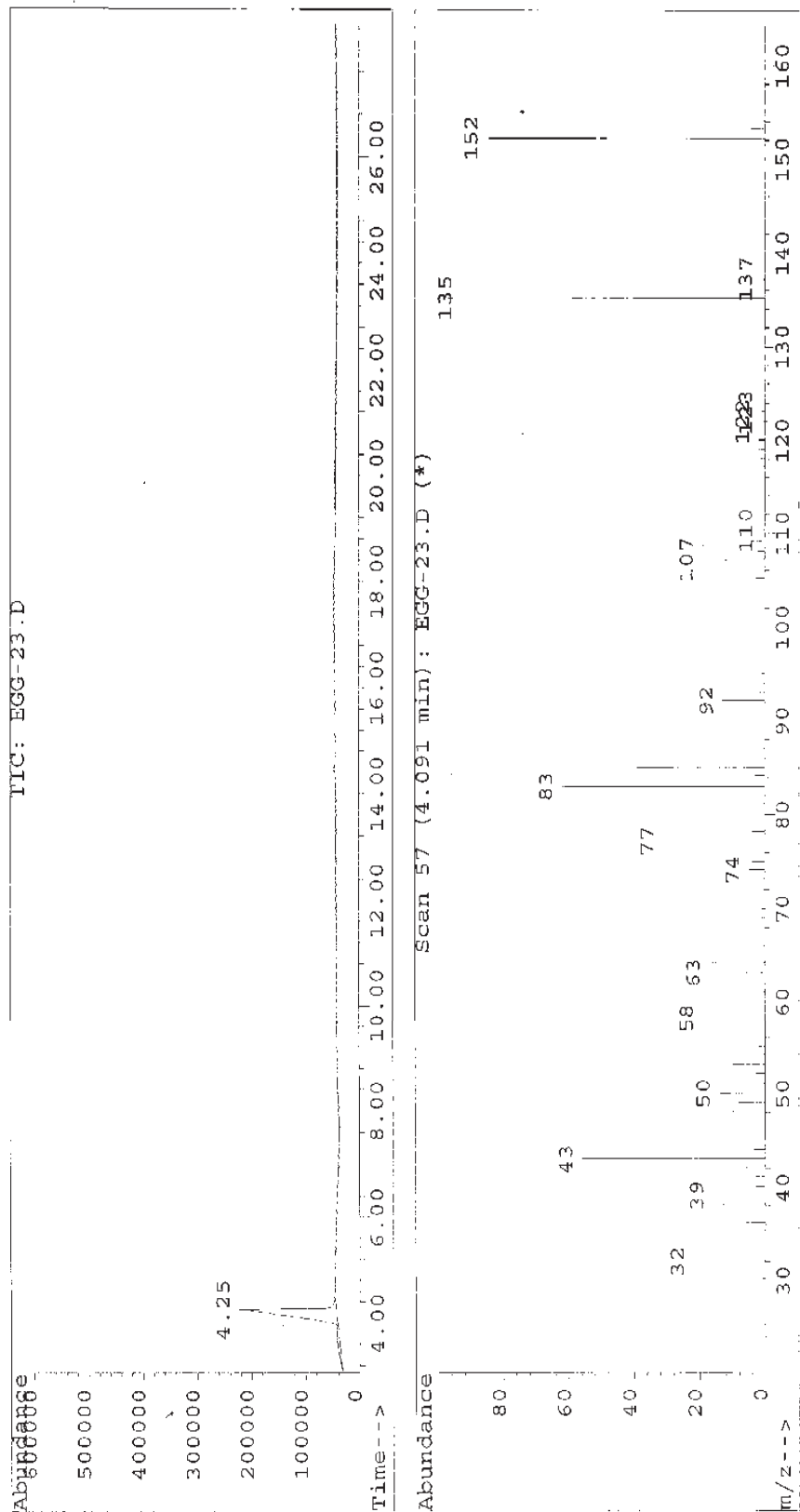




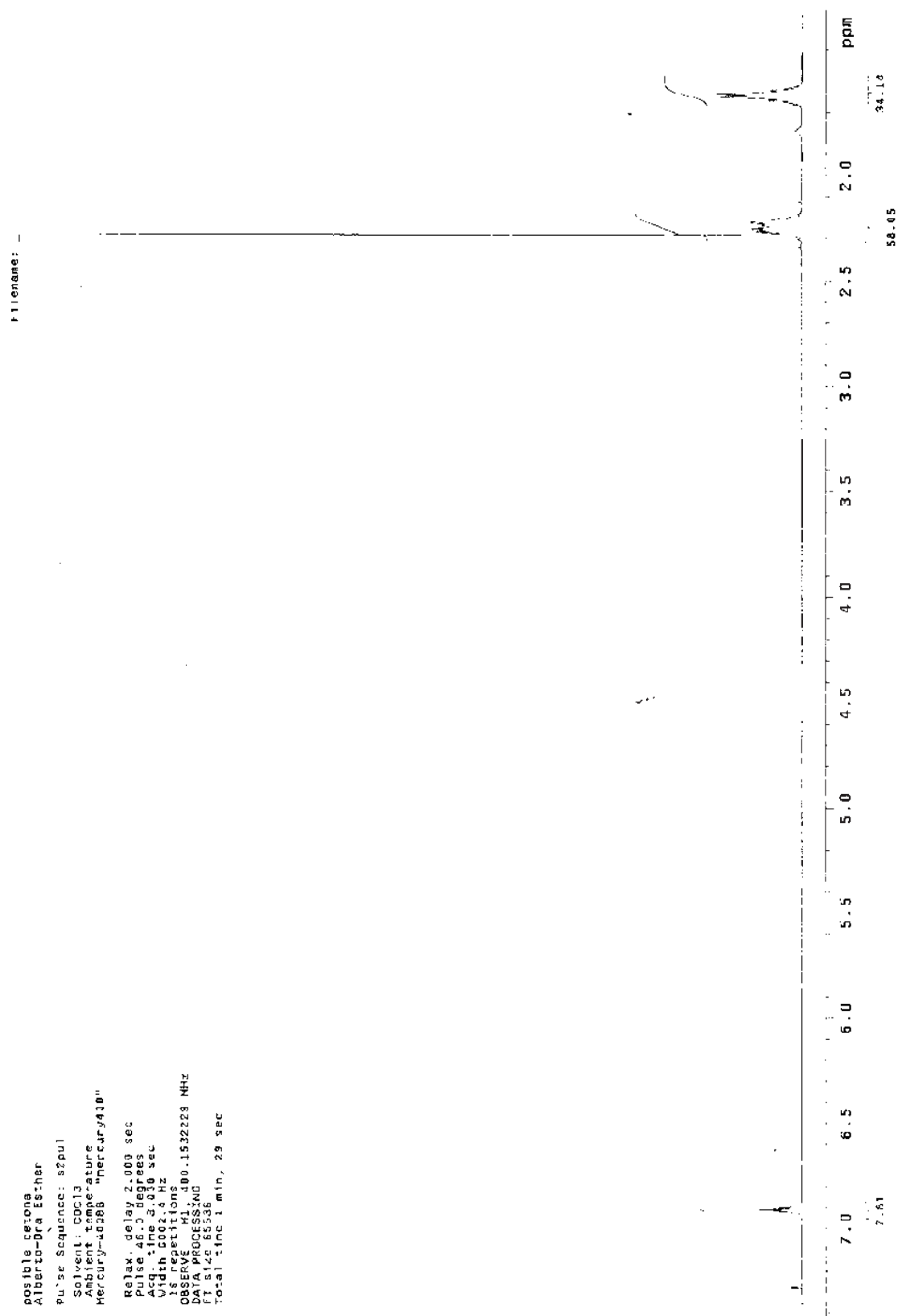


Espectro 33.- RMN de H de XLI-3.

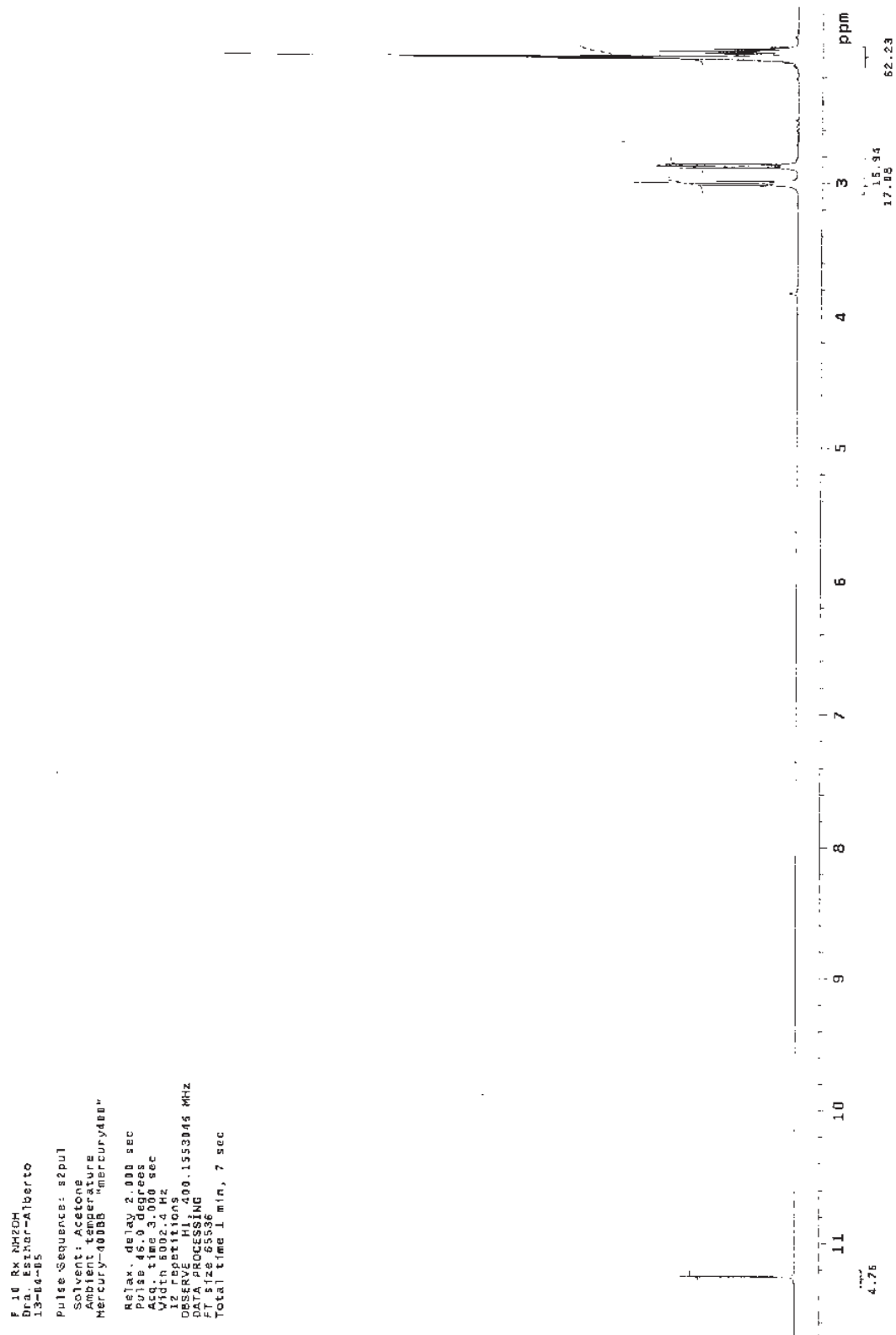
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-23.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 5 Oct 104 4:06 pm using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: F-(10-13)
Misc Info : Reac-HONH3Cl.
Vial Number: 1



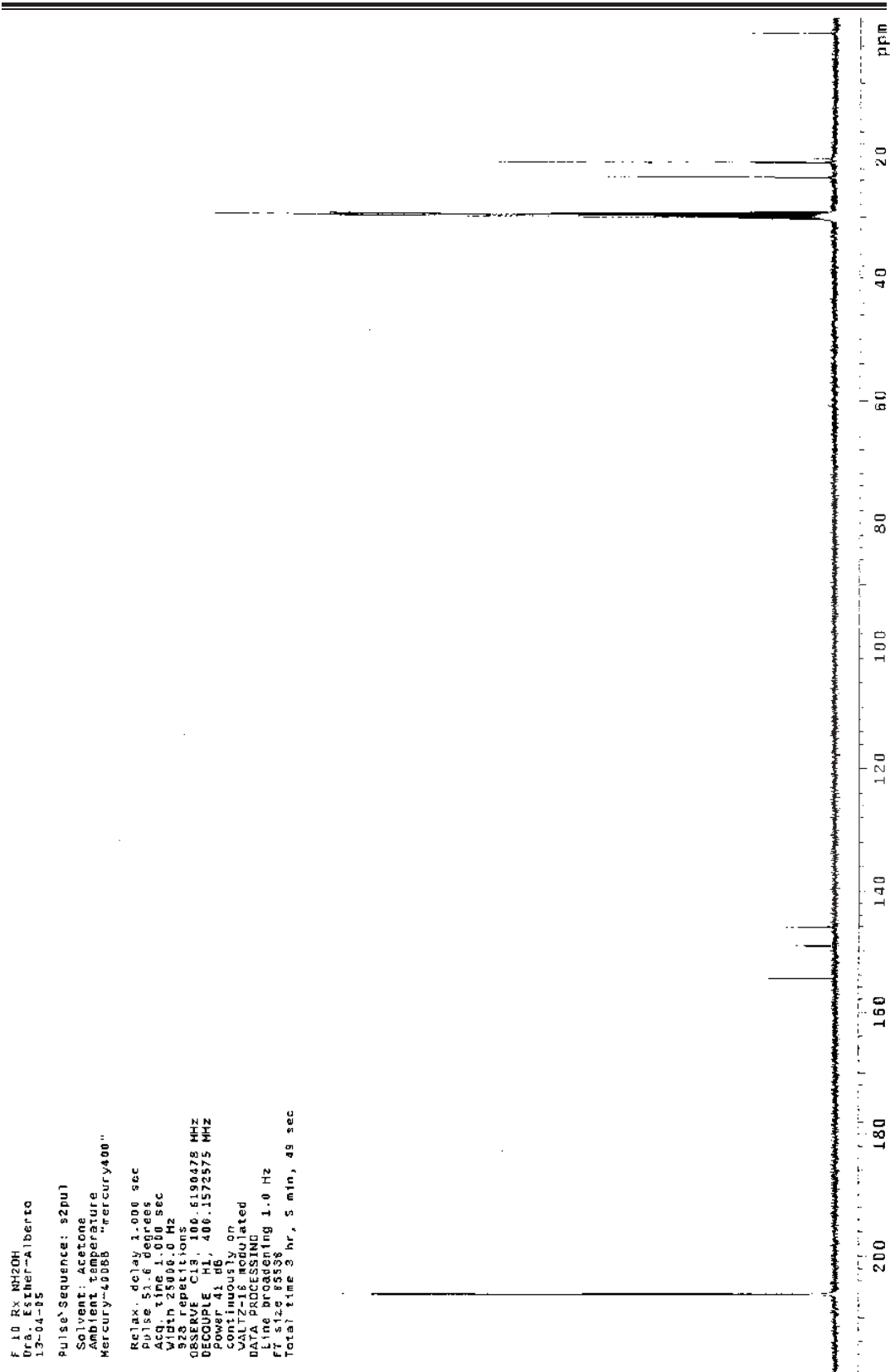
Espectro 34.- Espectro de masas de XLI-3.



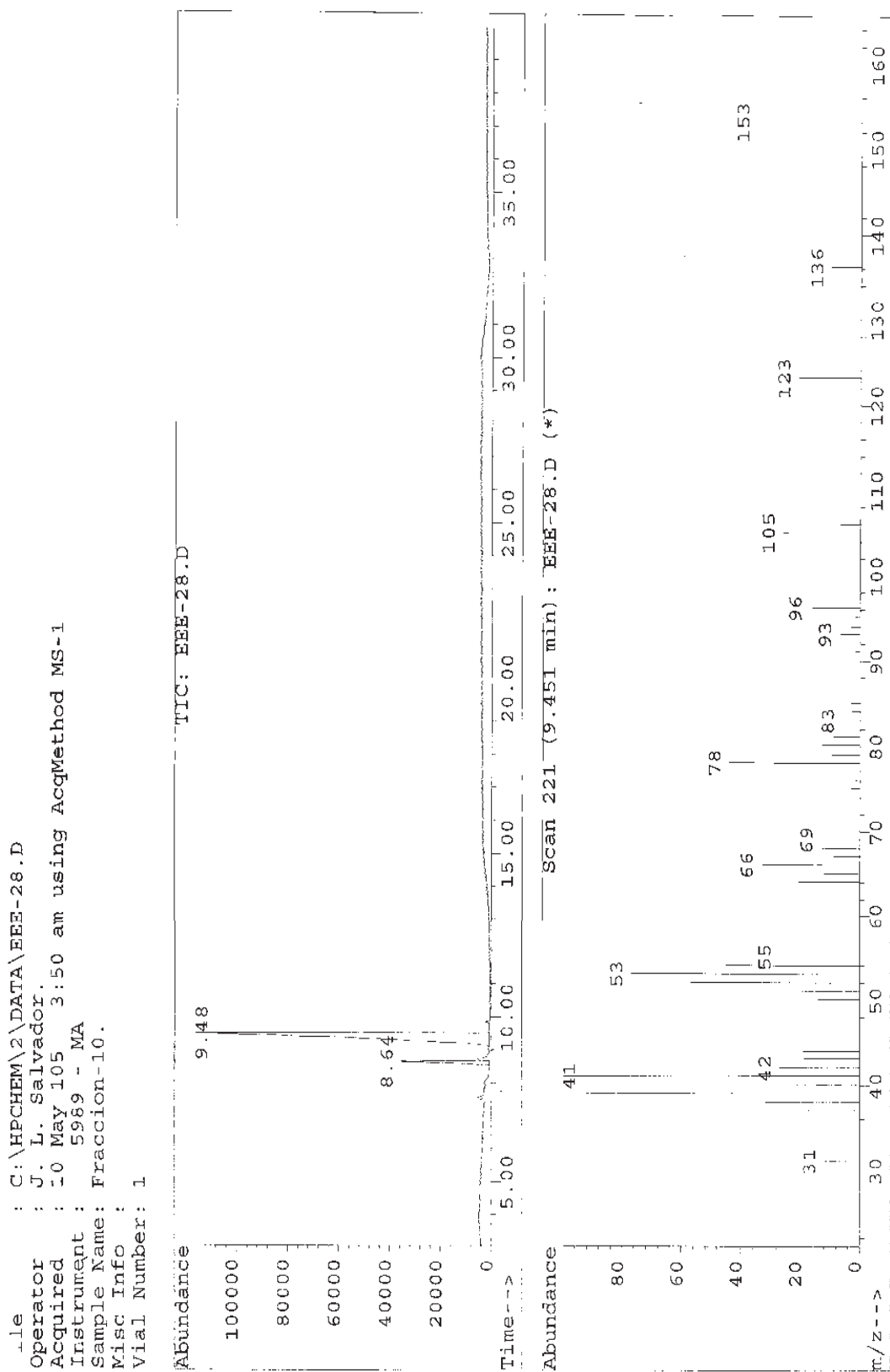
Espectro 35.- RMN de H de XLII.



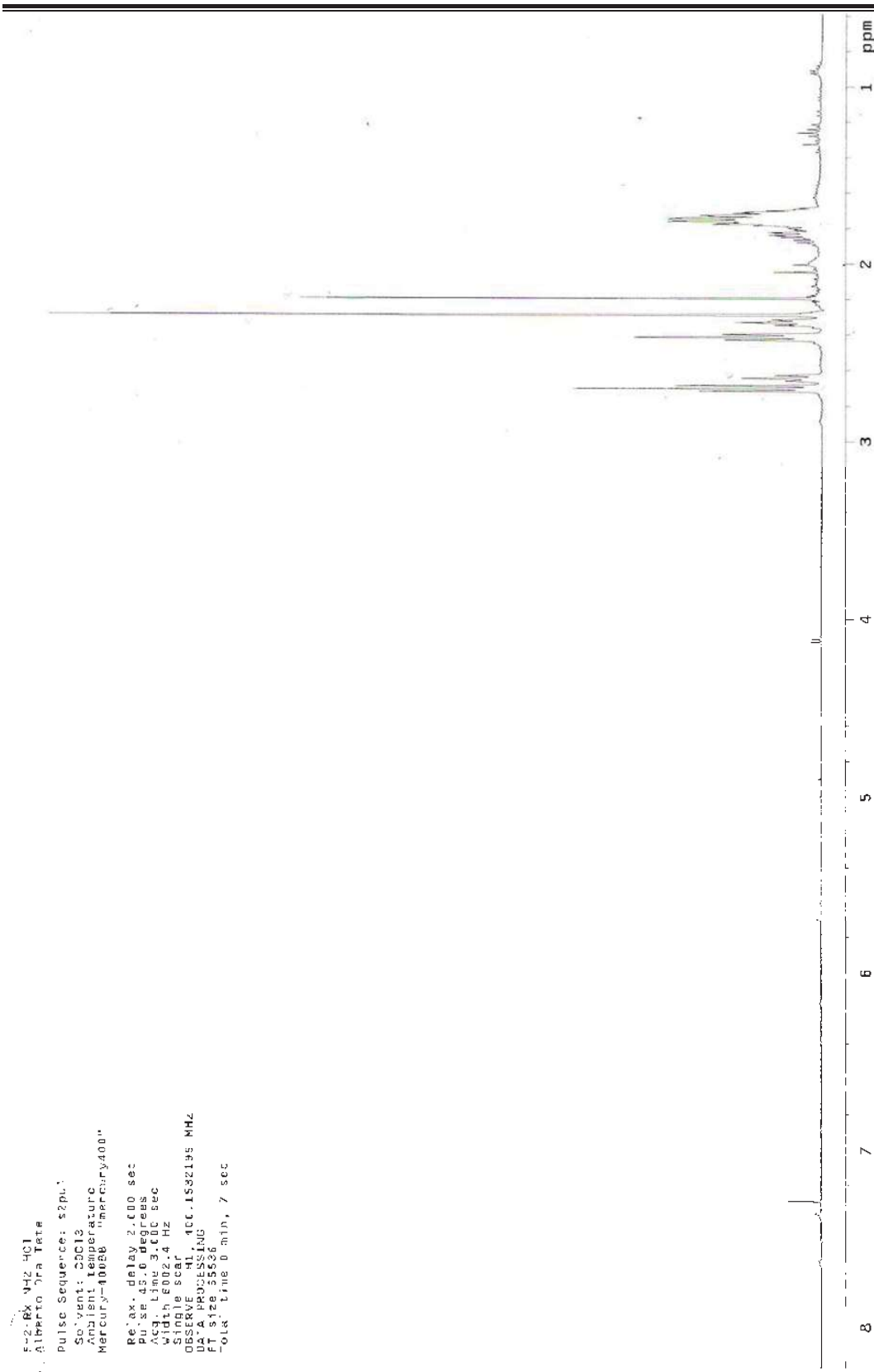
Espectro 36.- RMN de H de XLII-1.



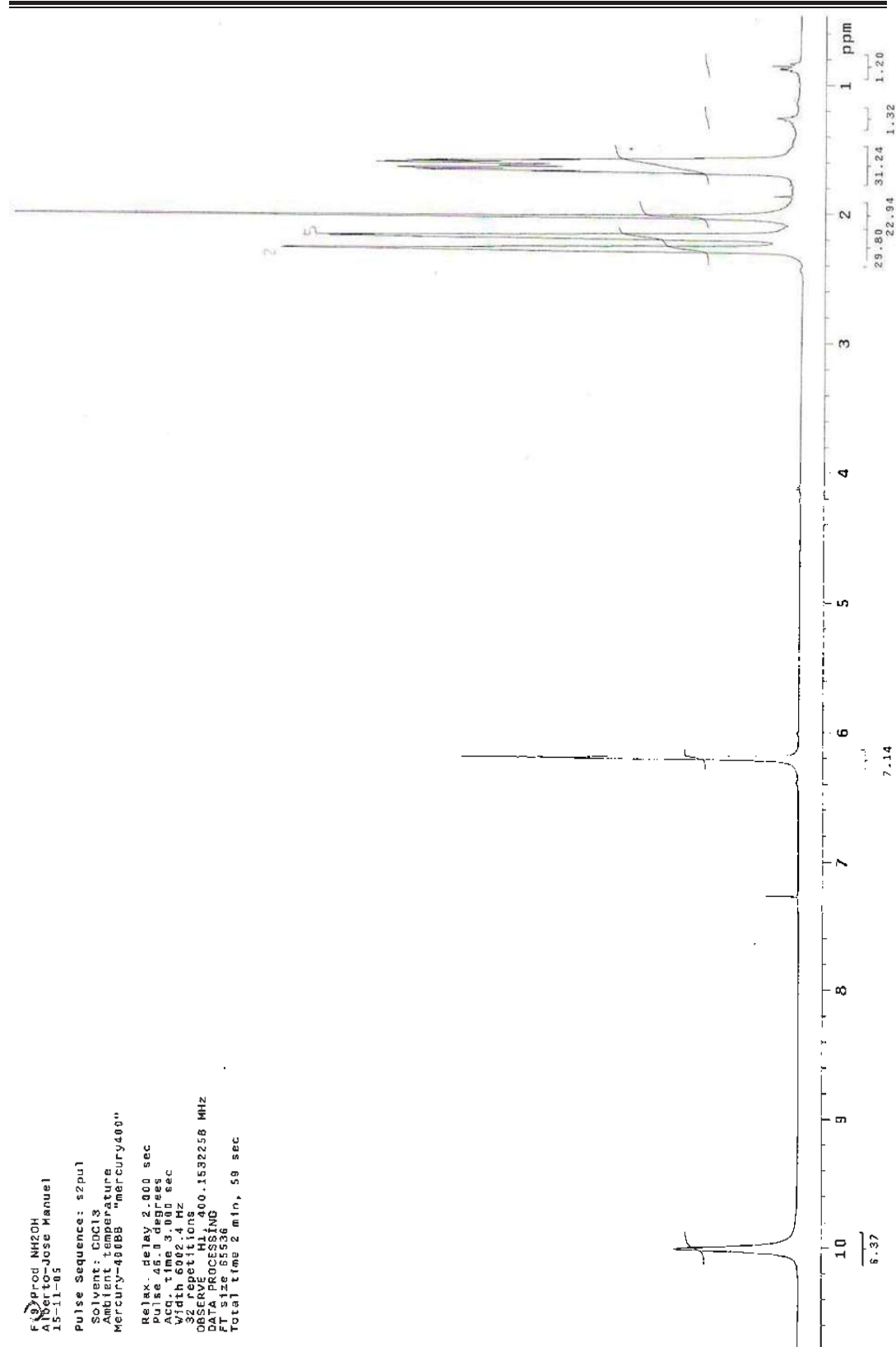
Espectro 37.- RMN de ^{13}C de XLII-1.



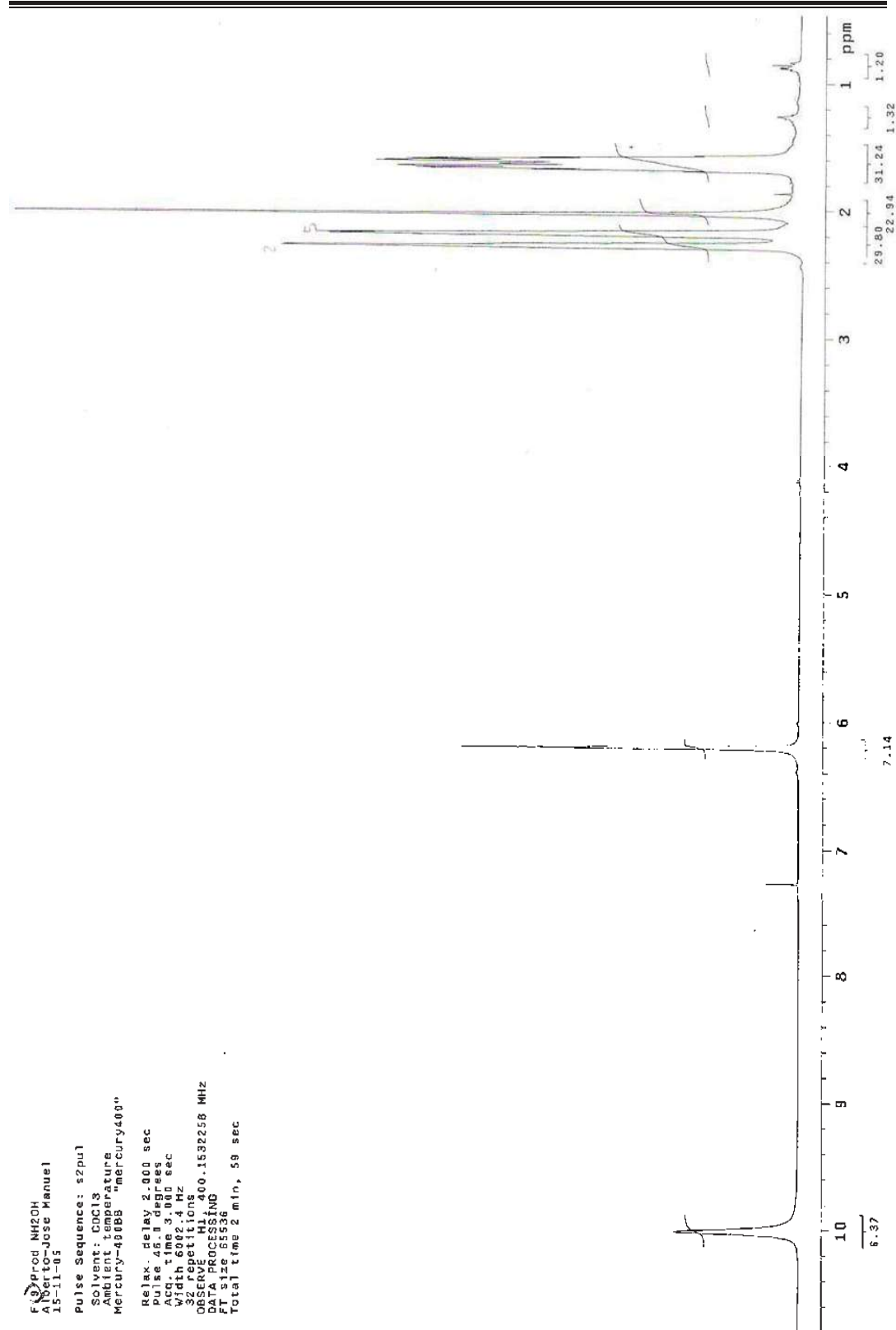
Espectro 38.- Espectro de masas de XLII-1.



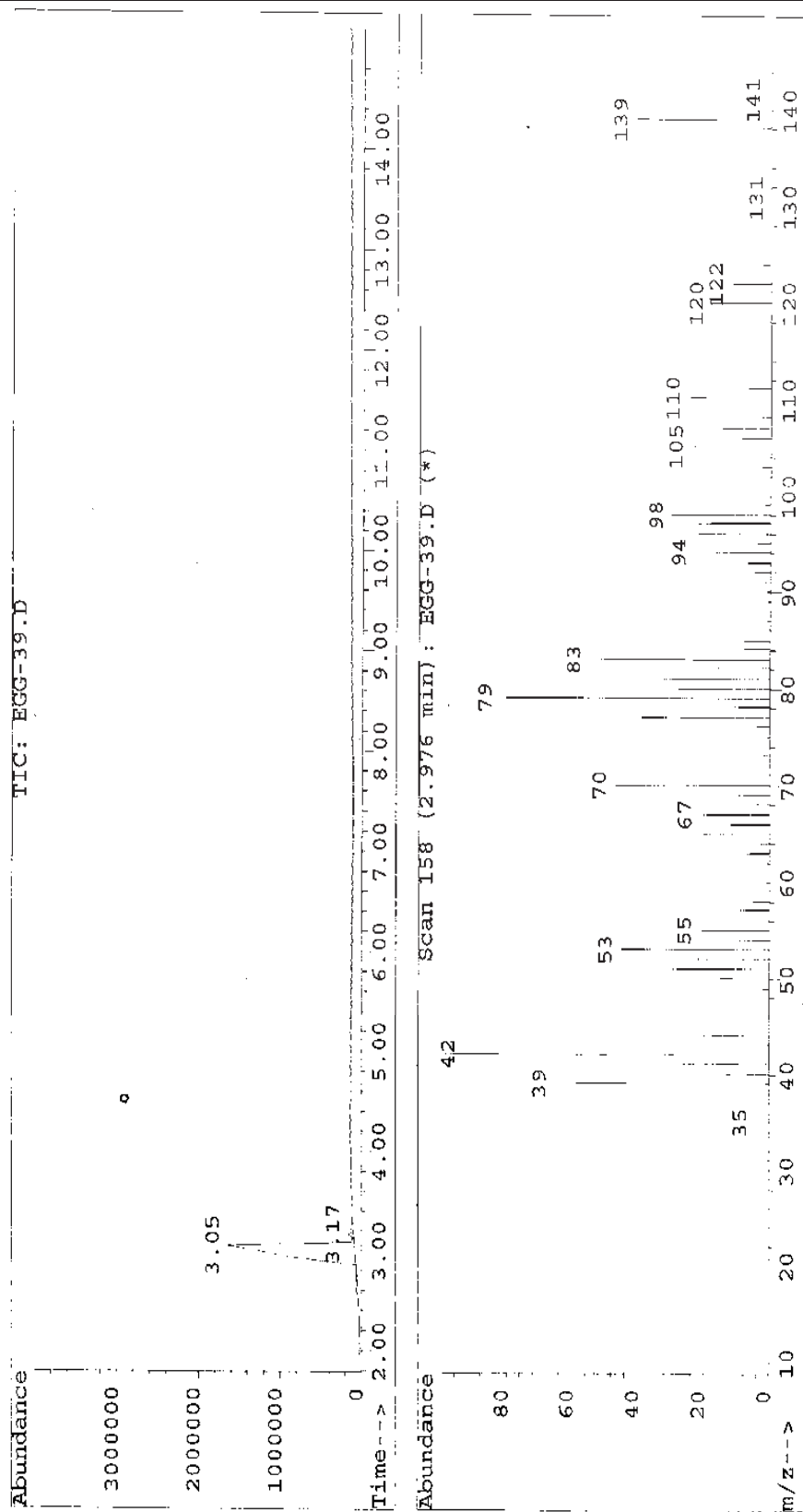
Espectro 39.- RMN de H de XLII-2.



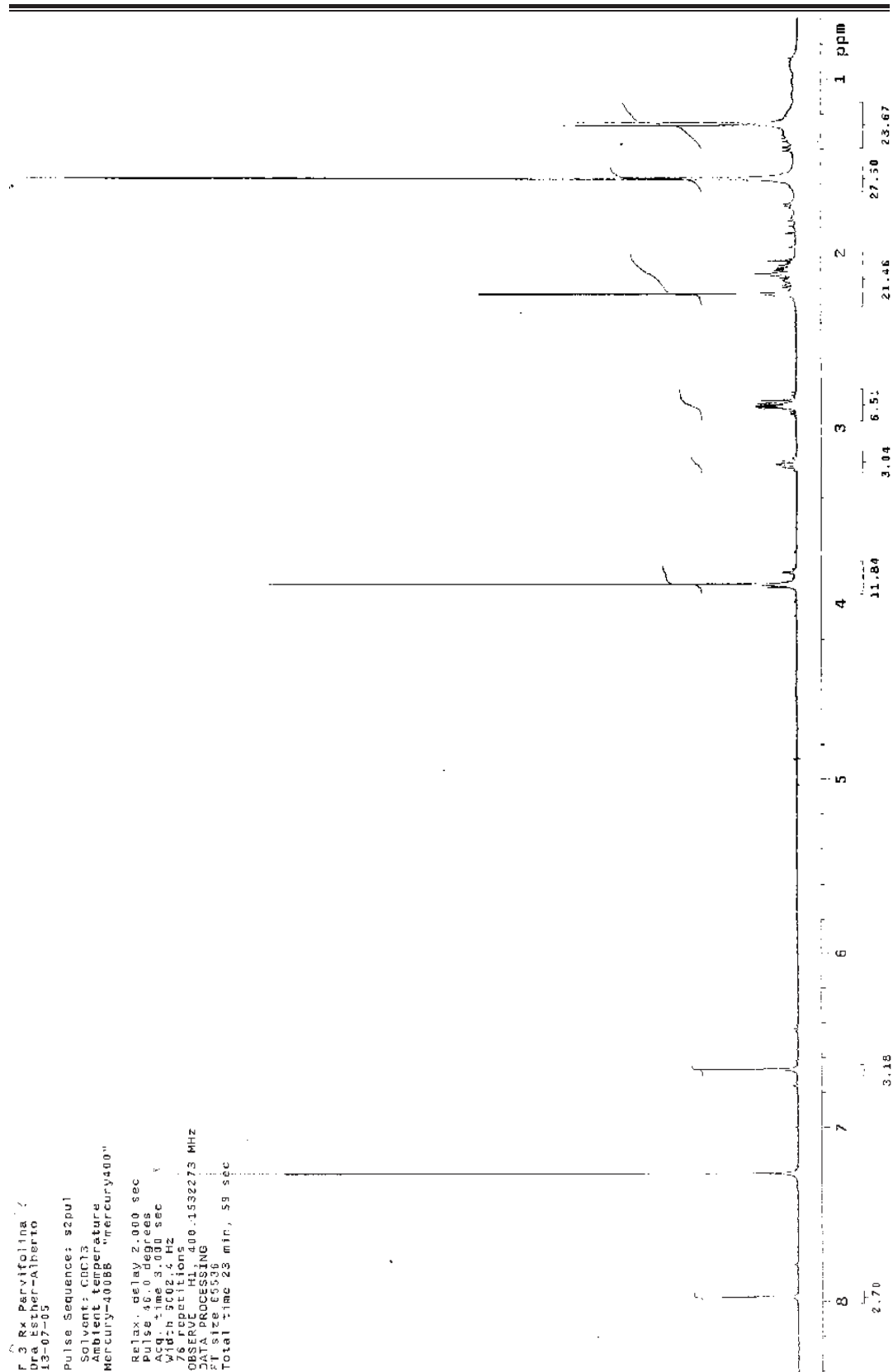
Espectro 40.- RMN de H de XLII-3.

Espectro 41.- RMN de ^{13}C de XLII-3.

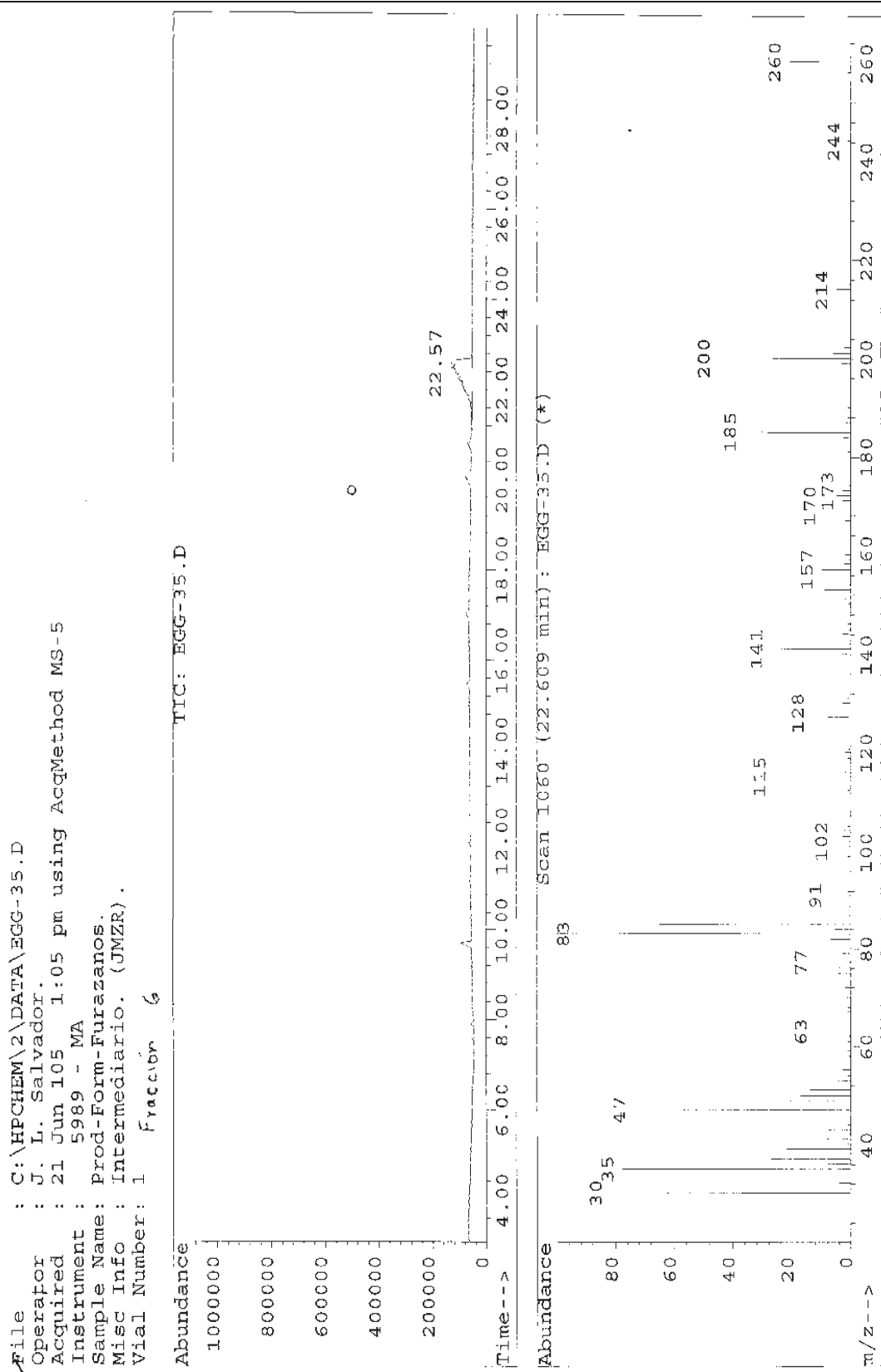
File : C:\HPCHEM\2\DATA\EGG-39.D
Operator : J. L. Salvador.
Acquired : 14 Nov 05 12:06 pm using AcqMethod MS-5
Instrument : 5989 - MA
Sample Name: Frac-9-10.
Misc Info : JMZR.
Vial Number: 1



Espectro 42.- Espectro de masas de XLII-3.



Espectro 43.- RMN de H de XXXIX-1. (Furoxano)

**Espectro 44.-** Espectro de masas de XXXIX-1 (Furoxano).