



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“ESTABLECIMIENTO DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE NUEVA SÍNTESIS DE FURAZANOS”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

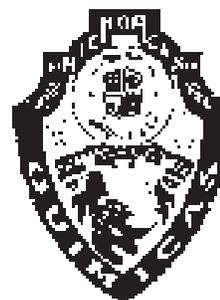
PRESENTA:

Juana Suárez García

ASESOR DE TESIS:

D.C. Esther García Garibay

MORELIA, MICHOACÁN, FEBRERO 2009



AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme vida, salud y la oportunidad de estudiar y terminar mis estudios.

A mis padres Mario Suarez Colín y Martha García Victoria, a ellos les debo todo lo que soy como persona, gracias por su amor, sus consejos, la confianza, y el apoyo que me han brindado siempre y con el que siempre voy a contar los quiero mucho.

A mis hermanos Yetza, Saraí, Maritza, Erica, Andrés, Marco Antonio y José Manuel mi pequeño angelito, los quiero mucho, gracias por su cariño, comprensión y apoyo.

También dedicó este trabajo a mis abuelitos Manuel, Irene y Aurelia que ya no esta conmigo pero que estoy segura siempre me acompañan y a mi abuelito José que afortunadamente aun me puede dar consejos.

A todos mis tíos, pero de manera especial a Ignacio Paniagua y Flora García.

A los mejores amigos que pude tener estos 5 años Azarel Carrillo y familia gracias por todo su apoyo, a Francisco López y Alejandra Calderón a quienes estimo mucho y a mi amigo José Luis Soto gracias por tu amistad.

También les dedico este trabajo al resto de mis amigos y compañeros de la sección 01, y por supuesto a mis amigos y compañeros de la orientación de farmacia.

Agradezco a todos mis compañeros del laboratorio donde realice mi trabajo.

A todos mis profesores, pero de manera especial al D.C Luis Chacón, D.C. Claudia Contreras y M.C. Luis Raúl Chávez.

A la D.C. Esther García Garibay a quien quiero expresar mi más grande admiración, respeto y cariño, gracias por permitirme trabajar con usted, por los conocimientos y paciencia que siempre me brindó.

A dos grandes personas que me dedicaron tiempo, me enseñaron con paciencia y brindaron su amistad Q.F.B José Manuel Zaragoza Ríos y Q.F.B. Medardo Reyes Tapia, gracias por todo.

Por último agradecer al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la UMSNH y a la Coordinación de la Investigación Científica.

INDICE

I	INTRODUCCIÓN.....	6
II	ANTECEDENTES.....	11
III	OBJETIVOS	32
IV	RESULTADOS Y DISCUSION.....	33
V	CONCLUSIONES.....	41
VI	PARTE EXPERIMENTAL	42
VII	BIBLIOGRAFIA.....	43
VIII	ESPECTROS.....	45

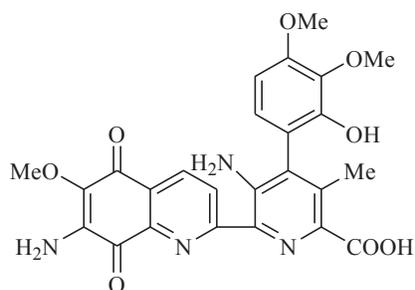
ABREVIATURAS:

ADN:	Ácido desoxirribonucleico
Me:	Metilo
Ph:	Fenilo
Ar:	Arilo
DMAD:	Ácido acetilen dicarboxílico
E ⁺ :	Electrófilo
AEa:	Adición-eliminación
S _N Ar:	Sustitución nucleofílica aromática
Nu:	Nucleófilo
Nbf-Cl:	4-Cl-7-nitrobenzofurazano
LiAlH ₄ :	Hidruro de Litio y Aluminio
Ph:	Fenil
COX:	Ciclooxigenasa
AcOH:	Ácido acético
E.T.:	Estado de transición
AcOEt:	Acetato de etilo
ppm:	Partes por millón
δ:	Desplazamiento químico
<i>d</i> :	Doblete
<i>t</i> :	Triplete
<i>q</i> :	Cuarteto
<i>m</i> :	Multiplete

INTRODUCCION:

El estudio de la química orgánica se dio desde antes de la época de Cristo. En el mundo antiguo la gente estaba familiarizada con los materiales orgánicos, con sus usos y transformaciones. Se conocían también algunos venenos, como la coníina que proviene de la cicuta (*Conium maculatum*), y Sócrates la bebió cuando fue sentenciado¹.

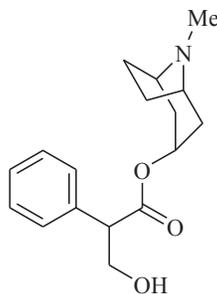
Si miramos a nuestro alrededor en la naturaleza podemos encontrar una variedad de compuestos heterocíclicos, entre ellos alcaloides y antibióticos, de los cuales se tiene conocimiento que algunos muestran actividad anticancerígena. Por ejemplo, el antibiótico estreptonigrina **1** contiene núcleos de piridina y quinolina con una sustitución compleja, inhibe la formación de ADN y es usada en terapia clínica para linfogranulomatosis y leucocitosis linfoide².



1

Estreptonigrina

De las plantas belladona y digital se extraen toxinas de estructura compleja, que en cantidades controladas producen un beneficio a quien las consume, la principal toxina de la belladona es la atropina¹ **2** que es útil por la midriasis que produce; también es conocida por actuar como anticolinérgico, otro uso importante es como antídoto en caso de intoxicación por narcóticos, hipnótico o toxinas fuertes como la muscarina y pilocarpina, se supone reemplaza a estos venenos en los sitios receptores biológicos correspondientes, eliminando así sus efectos tóxicos. En cuanto al extracto de digital que se le conoce como digitalis, su componente comunmente se le nombra digoxina y se emplea para estimular el corazón.

**2**

Atropina

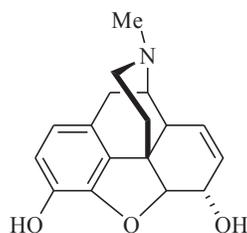
Otro ejemplo puede ser el alcaloide que contiene el heterociclo piperidina, denominado morfina, que es bien conocido como un potente analgésico y útil como coadyuvante en la quimioterapia del cáncer. El O-metil morfina, comúnmente nombrada codeína, ha sido usado como un antiespasmódico y expectorante en el tratamiento de la tos².

Podríamos citar miles de compuestos heterocíclicos de interés; por ello el científico ruso Beketov compara las moléculas heterocíclicas con anillos con piedras preciosas. Y propuso que la estructura del anillo son los átomos de carbono, mientras tanto que la joya es el átomo de otro elemento, un heteroátomo. En general es el heteroátomo el que le imparte al heterociclo su distintivo y algunas veces sus propiedades, por ejemplo, si cambiamos un átomo de carbono del ciclohexano por un átomo de nitrógeno obtenemos un anillo heterocíclico, la piperidina y en el caso del benceno a la piridina.

En particular, Philippus Paracelsus, un suizo alemán que ocupaba una cátedra de medicina biológica en la Universidad de Basilea, se convenció de que era posible encontrar fármacos capaces de aliviar el sufrimiento causado por el dolor. De hecho, él fue el primero en reconocer que el opio, un extracto de adormidera, podía servir para aliviarlo. No obstante, aunque se reconocía que los compuestos naturales podían ser útiles, la química orgánica no tuvo gran auge. Fue posible entender las estructuras de los compuestos orgánicos hasta que el científico inglés John Dalton (1766-1844) propuso su teoría atómica en 1803.

En aquella época, muchos químicos comenzaron a enfocar su atención en compuestos químicos de origen natural: la morfina **3**, el constituyente activo del opio, fue aislada en 1804 por el químico francés Séguin. Sin embargo, hasta medio siglo después (1847) se determinó su fórmula

empírica, y tuvieron que pasar tres cuartos de siglo más para que se propusiese la estructura correcta³ (1925).



3

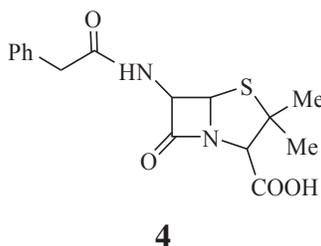
Morfina

La morfina que fue sintetizada por vez primera en el laboratorio por Gates y Tschudi¹ en 1952 da luz de la evolución de la química ya que se inicia con el aislamiento de la sustancia pura, pasa luego por la determinación de su fórmula empírica, su estructura tridimensional, y culmina con su síntesis, esto muestra el desarrollo de la química orgánica clásica.

La síntesis de Wöhler condujo a entender que las moléculas presentes en la naturaleza se pueden describir, manipular, sintetizar de la misma forma que se hacía con los minerales y los metales. De los compuestos de origen natural mencionados podemos apreciar que en su estructura cuentan con un heterociclo, como el caso de la morfina que contiene un furano, esto es una clara evidencia de que los heterociclos son importantes y datan de hace mucho tiempo .

Los compuestos heterocíclicos tienen una extensa gama de aplicaciones industriales y en la salud; la mayoría de los fármacos son heterociclos, un ejemplo representativo es la penicilina; la historia de los antibióticos comienza en 1929 cuando el científico escocés Fleming descubrió una colonia de *Staphylococcus*, contaminada con un moho verde². En 1940 Forey y Chain separaron el agente activo del moho *Penicillum notatum* y le asignaron el nombre de penicilina, después de un año se difundió y fue hasta 1945 que con ayuda de los rayos X se determina su estructura, que consiste en un sistema heterocíclico condensado, formado por un anillo de 5 miembros y otro de 4 denominado azetidina en forma de beta lactama, este ciclo singular tiene un átomo de nitrógeno común a los 2 anillos. La estructura de la penicilina 4 es interesante por la inestabilidad que presentan los anillos beta-lactamicos, debido a la hidrólisis. Se intentó hacer un cambio en su estructura para conferirle resistencia a dicha reacción, pero solo un tipo de modificación tuvo éxito sin perder la actividad

biológica ello fue cambiando el patrón de sustitución del grupo amino o carboxilo de la penicilina G. Este cambio incluye el residuo ácido pegado por el nitrógeno del amino. Muchas penicilinas nuevas se preparan biosintéticamente usando mezclas acuosas, el ácido carboxílico y otros componentes con una diversidad de hongos.

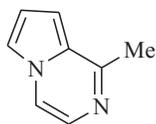
**4**

Penicilina

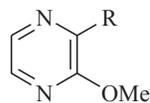
Los heterociclos también se utilizan en la agricultura, como herbicidas o como fitohormonas que sirven como reguladoras del crecimiento. Los métodos biológicos de protección de plantas son de gran importancia, el control de parásitos es realizado químicamente por los compuestos conocidos como pesticidas que incluyen herbicidas, insecticidas y fungicidas. Hasta este punto se ha resaltado que los compuestos heterocíclicos participan ampliamente en muchos sistemas biológicos, y por lo tanto no es de sorprender que muchos pesticidas sean derivados heterocíclicos.

Los compuestos heterocíclicos también tienen aplicaciones en los animales del campo y en general en la medicina veterinaria, por mencionar algo; está la producción de carne por el uso de suplementos vitamínicos y tranquilizantes que alivian el estrés en los animales.

En la industria de los colorantes abundan los heterociclos; también se emplean como aditivos, abrillantadores, antioxidantes, inhibidores de la corrosión entre muchas otras funciones. Se usan varios compuestos heterocíclicos en la industria alimenticia, los olores agradables de muchos productos comestibles son atribuibles a varios de estos compuestos, por ejemplo, el 8-metilpirrol (1,2 α) pirazina **5** que confiere el olor a la carne asada y la 2-metoxi-3metilpirazina **6** es el responsable de la fragancia de las nueces molidas, de café, cacao y frijoles, pero cuando R es igual a n-C₆H₁₃ el aroma corresponde al de pimienta².

**5**

Olor a carne asada

**6**

Aroma a nueces, café, cacao, frijoles cuando R=Me

Aroma a pimienta cuando R= n-C₆H₁₃

En la actualidad y por las diversas funciones que ejercen los heterociclos, los químicos orgánicos han dedicado gran parte de sus investigaciones a estudiar la amplia gama de heterociclos de diferente tamaño y con diverso número de heteroátomos en distintas posiciones, y a encontrar nuevos métodos de síntesis que resultan además de innovadores, simples, competitivos y eficientes.

En el presente trabajo se reportan los avances de una nueva síntesis química del furazano; que se encontró en nuestro laboratorio, se trabajó en el aislamiento, purificación y caracterización de los productos de reacción a partir de diversas materias primas lo que permite proponer un mecanismo de reacción.

ANTECEDENTES:

Los heterociclos, como muchos otros compuestos orgánicos, están constituidos principalmente por 6 elementos (C, H, N, O, P y S), que a veces se llaman “organógenos” ya que todas las especies vivientes están formados a partir de ellos. Al respecto, el hidrógeno, el carbono y el oxígeno, están mucho más difundidos.

Los compuestos heteroaromáticos son los más importantes dentro de la química de los heterociclos, estos poseen características muy específicas, difieren de otros en su estabilidad ante la luz y temperatura ya que son oxidados-reducidos con dificultad. En el tratamiento con nucleofilos, electrófilos y agentes radicales experimentan reacciones de sustitución en lugar de las reacciones de adición debido a sus múltiples dobles enlaces conjugados que les proporcionan estabilidad.

Los heterociclos aromáticos pentagonales pueden ser considerados derivados del benceno por la sustitución de un grupo CH=CH con un heteroátomo que posee un par electrónico libre. Los 2 electrones de un orbital ρ del heteroátomo pueden ser envueltos en el sistema π para contribuir y formar el sexteto aromático. Este tipo de heteroátomo es llamado “del tipo pirrol”, en contraste con el heteroátomo “tipo piridina” que no dona sus electrones libres al sexteto. La diferencia entre los heteroátomo del tipo piridina y del tipo pirrol, es que el primero participa en un doble enlace de la estructura de Kekulé, y el segundo está involucrado solo con enlaces sencillos y es el par electrónico libre el que entra en el juego de la resonancia.

En la década de los setenta Wolff propuso el término furazano para nombrar al esqueleto 1,2,5-oxadiazol³, sin embargo cabe mencionar que en la literatura mas antigua se encuentra bajo otros nombres como por ejemplo: glioximas anhídridas, furodiazoles y azoxazoles entre otros.

Los furazanos (1, 2, 5-oxadiazoles) y sus derivados no son compuestos de origen natural, y los primeros se sintetizaron hace más de 100 años. El furazano **7** es un líquido estable, con un punto de ebullición de 98°C y de fusión de -28°C (760mm). Su síntesis no fue comprendida hasta 1964, año en que R.A. Olofson y J.S. Michelman la reportaron⁴.

**7**

Furazano

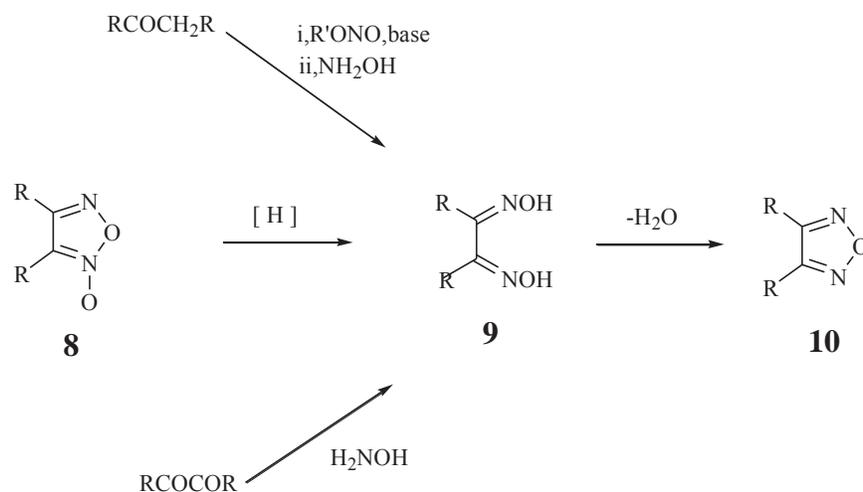
El furazano puede ser considerado como un heteroanálogo del ciclopentadieno. Al pasar de la forma ciclopentadieno electrodonadora al furazano electroattractor, las propiedades químicas se invierten.

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 los enlaces. El grupo metileno (en el ciclopentadieno) y los átomos de oxígeno (en los 3 anillos restantes) actúan como una especie de aislante para esta transferencia⁵. Como consecuencia, los grados de aromaticidad de estos 4 sistemas cíclicos son aproximadamente iguales.

En la literatura se han encontrado diversas síntesis de furazanos, algunos monosustituidos y disustituidos fueron los primeros en sintetizarse; para el año de 1962 el 1,2,4-oxadiazol (compuesto inestable) así como todos los tiodiazoles no sustituidos (incluyendo el análogo sulfurado del furazano, el 1,2,5-tiodiazol, el cual 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; 2 años después R.F. Olofson y J.S. Michelman lograron su síntesis⁴, 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 obtención del furazano no sustituido **7** por tratamiento de glioxima con anhídrido succínico a 150-170°C seguido de una destilación.

De aquí, el método más usado para la síntesis de Furazanos monocíclicos requiere la deshidratación de las α -dioximas, y la reducción de furoxanos la ruptura del enlace N-O se puede

lograr con borohidruro de sodio. El tratamiento de hidroxilamina con α -dicetonas y la α -nitrosación-oximación de cetonas son las formas más comunes de preparar la α -dioxima⁶. (Esquema 1).



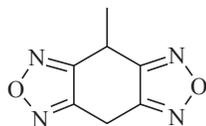
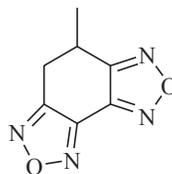
R= alquilo

Esquema 1

Las condiciones para lograr la deshidratación de las α -dioximas son variables ya que los sustituyentes influyen en la reactividad; en el caso del furazano no sustituido la deshidratación se logra con anhídrido succínico, y para los furazanos monosustituidos se prefiere usar anhídrido acético o ácido sulfúrico, sin embargo en ambos casos debe ser evitada la presencia de álcali ya que son susceptibles a la isomerización bajo esas condiciones. En cuanto a los furazanos disustituidos estos son más estables en condiciones de calor y frente a agentes químicos, por lo tanto puede usarse un rango más amplio de agentes deshidratantes. Por ejemplo el 3,4-difenilfurazano puede ser formado a partir de α - β -benzil dioxima a 200-210°C, amoníaco acuoso, hidróxido de sodio y sulfato cúprico, aunque han sido usados satisfactoriamente otros agentes como urea, anhídrido acético y fenil isocianato⁶.

La deshidratación de α -dioximas es una ruta que sirve cuando se tiene diferentes tipos de sustituyentes y no solo los más comunes como alquilo, arilos o acilos. La ciclación puede ser lograda

en presencia de grupos amino, carboxilo y arilamino, incluso la formación de derivados bisfurazanociclohexano como los compuestos **11** y **12** se han sintetizado vía deshidratación de las correspondientes tetraoximas.

**11****12**

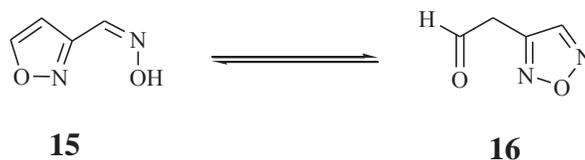
Otra opción para obtener furazanos es la desoxigenación de los furoxanos en la cual se usan diferentes agentes como los trialquil o triaril fosfitos, sin embargo para simples dialquil, diaril y alquilaril-furoxanos se necesitan condiciones mas fuertes como trietil fosfito en reflujo, y se debe tener cuidado, ya que mantener altas temperaturas puede llevar acabo la reducción a nitrilos. En contraste los furoxanos 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 acético⁶ (Esquema 2).



Esquema 2

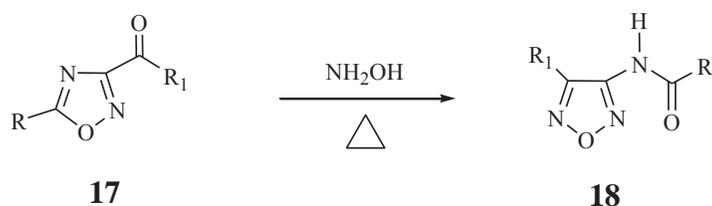
Los furazanos sustituidos pueden sufrir una serie de rearrreglos, en los cuales el oxadiazol se transforma en nuevos heterociclos, siempre y cuando expongan como sustituyente un hidroximino que tiene analogía con los siguientes sustituyentes; N=C-N, N=C-S, C=N-N y C=N-O. Los furazanos pueden ser sintetizados a partir de otros heterociclos, que tengan un grupo oxima como sustituyente⁸ (o se pueden aprovechar los rearrreglos que pueden sufrir los isoxazoles y los 1, 2,4-oxadiazoles) donde el oxígeno de la oxima realiza un desplazamiento nucleofílico para formar el nuevo heterociclo como se muestra en el esquema 2. Está reportado que los isoxazoles sufren este tipo de reacciones de manera térmica o en presencia de base (conocida como transposición de Boulton-Katritzky), lo que

ofrece un método útil en la preparación de otros heterociclos de 5 miembros incluyendo nuestro compuesto de interés.



Esquema 3

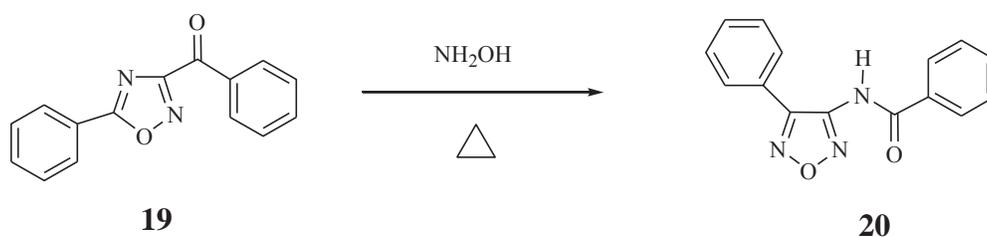
Por ejemplo, los 3-acilisoxazoles en presencia de hidroxilamina y calor producen sus respectivos furazanos; primero se produce la oximación y después el rearreglo (Esquema 4).



R= Me ó Ar

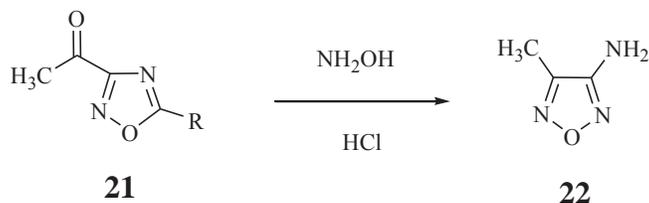
Esquema 4

Un ejemplo concreto es cuando el 3-benzoil-5-fenil-1,2,4-oxadiazol es transformado por hidroxilamina a 3-benzamino-4-fenilfurazano (Esquema 5)



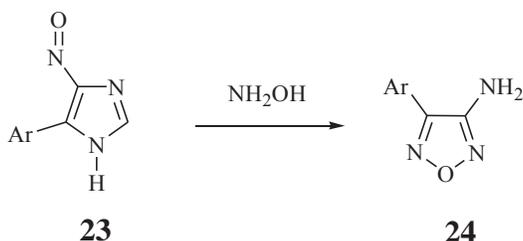
Esquema 5

Mientras que las oximas de 3-acetil-5-alkil-1, 2,4-oxadiazoles producen 3-metil-4-aminofurazanos en presencia de ácido clorhídrico 6M⁹ (Esquema 6).

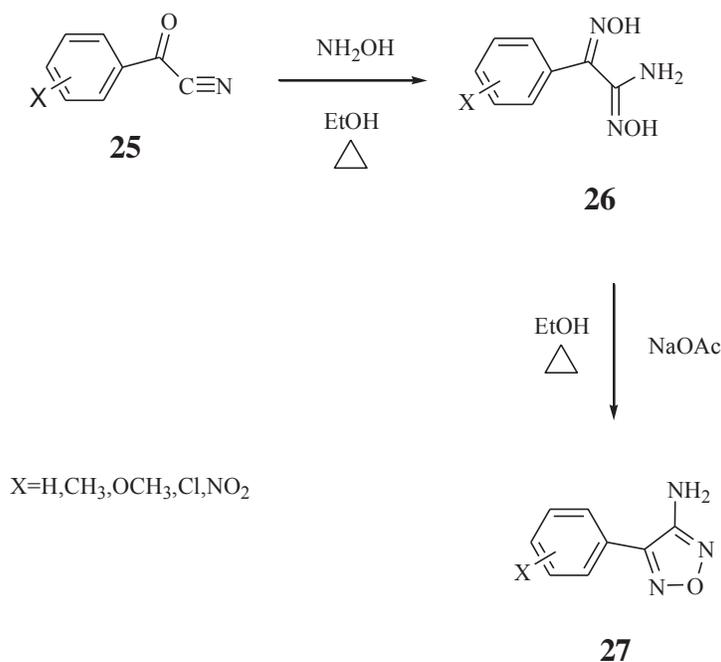


Esquema 6

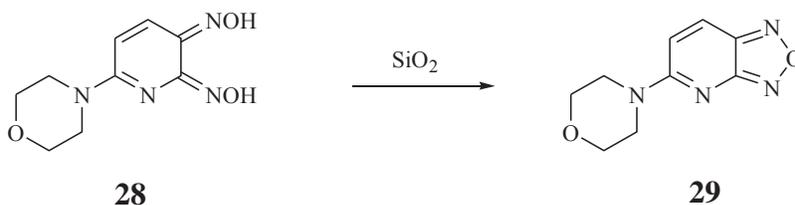
También fue reportado que el 5-aryl-4-nitrosoimidazol puede ser convertido en 3-amino-4-aryl furazano **24** usando el mismo reactivo.



Dentro de las síntesis donde se usa hidroxilamina podemos encontrar la reacción que emplea α -cetonitrilos como materia prima¹⁰. Aquí la hidroxilamina puede reaccionar nucleofílicamente en 2 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 reaccionara en el punto restante, 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. (Esquema 7).

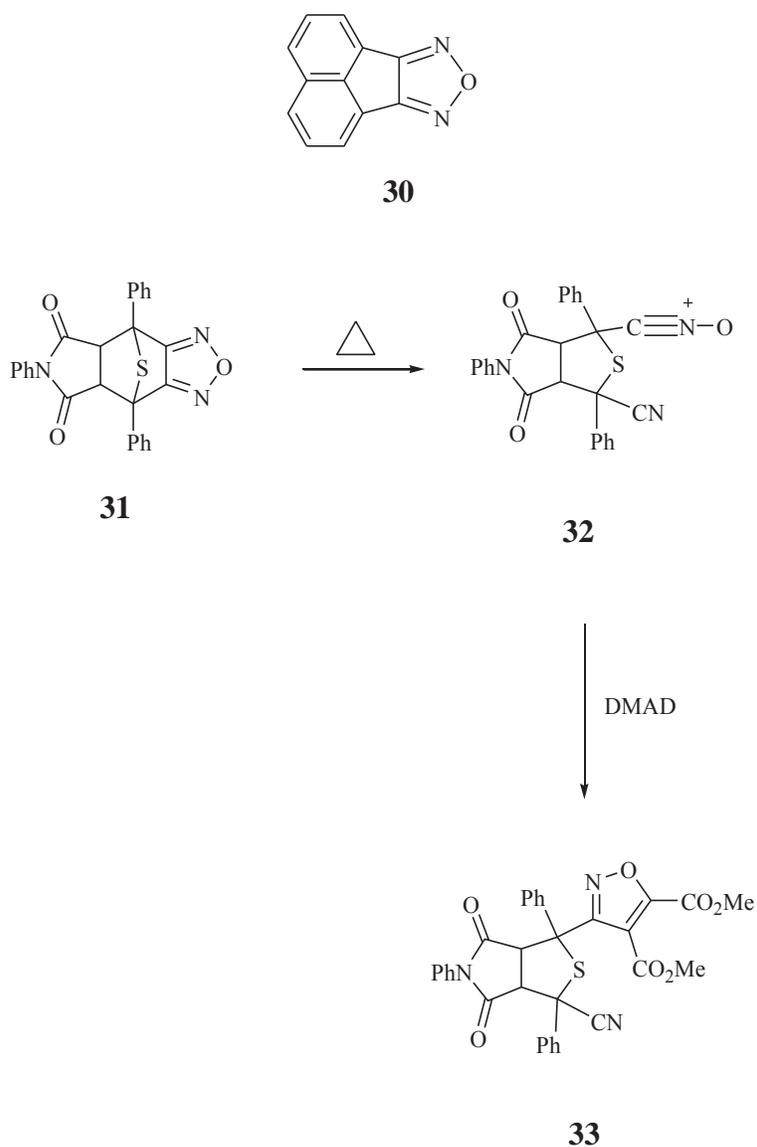
Esquema 7. Síntesis de furazanos a partir de α -cetonitrilos

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, de las cuales podemos citar el caso de los furazanos fusionados a heterociclos de 6 ó 7 con un heteroátomo, por ejemplo el furazano [3,4-b]piridina **29** fue sintetizado con una inusual versión de la deshidratación de glioximas, la 2,3-dihidroxiiminopiridina fue sometida a adsorción en SiO_2 donde sufrió de manera espontánea la deshidratación en un periodo de 12 horas aunque el rendimiento reportado fue del 14%¹¹. (Esquema 8)



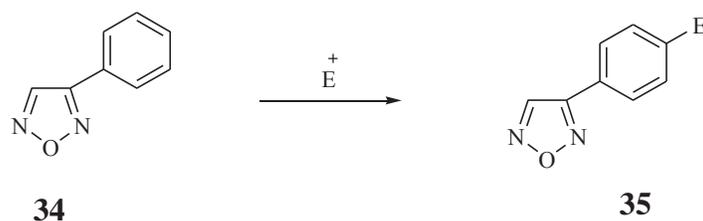
Esquema 8

Bajo condiciones térmicas o fotoquímicas el anillo heterocíclico 1, 2, 5-oxadiazol puede sufrir una ruptura en los enlaces 1-2 y 3-4 produciendo nitrilos o productos derivados del oxido de nitrilo, este proceso se asemeja mucho a la fragmentación inducida por el impacto de electrones en la espectrometría de masas¹². En el caso de la ruptura en condiciones térmicas, en ocasiones se requieren temperaturas de hasta 200°C, los furazanos cuyo anillo se encuentra tenso, como por ejemplo en el azanaftofurazano **30** o en el tiobornano **31**, ocurre en condiciones suaves de temperatura. La apertura del anillo puede aprovecharse para diversas síntesis por ejemplo el tratamiento de **32**, con DMAD a 130°C que provoca su transformación en **33**, presumiblemente por la ruta del oxido nitrilo-nitrilo¹³

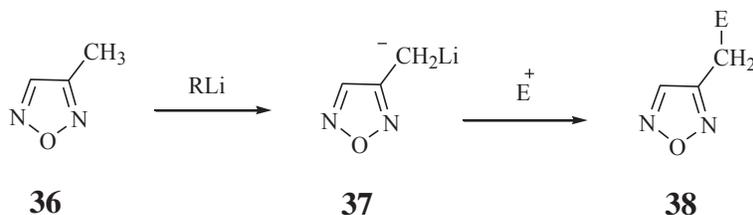


Los furazanos son muy resistentes al ataque de agentes nucleofílico y electrófilico, por lo que estos agentes reaccionan con sus sustituyentes y no con el heterociclo.

En lo que respecta a la reacción frente agentes electrófilos, la nitración y la halogenación de arilfurazanos ocurre solo en los grupos arilo, incluso el 3-fenilfurazano **34** no reacciona en la posición 4 del furazano (no sustituida) frente a un electrófilo, mas bien el furazano actúa como un director orto/para del anillo bencénico¹⁴.



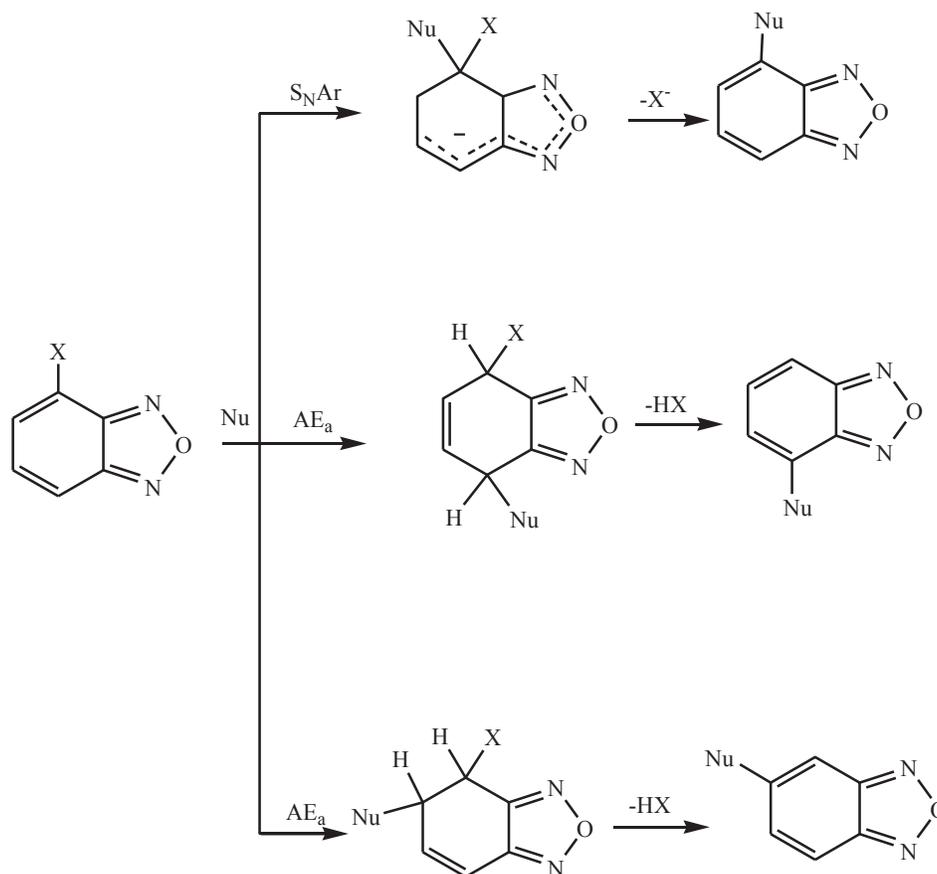
Las sustituyentes tipo alquilo¹⁵ de los furazanos también pueden reaccionar frente a agentes electrófilicos, si en primera instancia se hacen reaccionar frente a reactivos básicos como el alquil litio, como se muestra a continuación.



R= alquilo

Los Furazanos también son resistentes al ataque por agentes nucleofílicos; en el caso de los benzofurazanos el ataque se lleva a cabo en el anillo homocíclico, esta última reacción ha sido objeto de investigación en la última década ya que los halógenos como sustituyentes en estos compuesto 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 acabo de manera termodinámica (posición 4) o cinética (posición 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 (flúor o bromo)

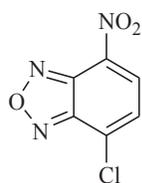
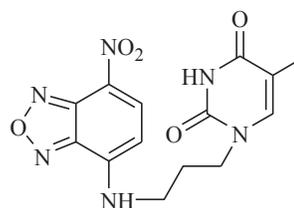
que sustituya al homociclo¹⁶. Los mecanismos de estas reacciones han sido estudiados, la adición-eliminación (AE_a) es favorecida para los productos cinéticos (deshalogenaciones) mientras la sustitución termodinámica es favorecida tanto por la sustitución nucleofílica (S_NAr) como por la adición-eliminación (AE_a)¹⁷. (Esquema 9)



Esquema 9

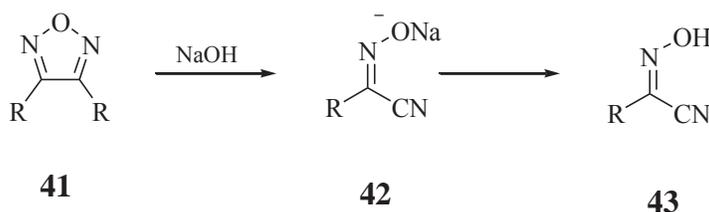
El grupo nitro facilita el ataque nucleofílico. De esta manera los fenoles, alquiltioles y aminos al reaccionar con $Nbf-Cl$ **39**, producen derivados 4 sustituidos 7-nitro. Los altos niveles de fluorescencia y el espectro característico mostrado por cada uno de los compuestos éter, sulfuro y amino resultantes ha conducido a un 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 (**40**) usando Nbf-Cl, la energía luminosa (270nm) absorbida por la timina se transfiere eficientemente al fragmento fluorescente nitrobenzofurazano¹⁸.

**39****40**

Los furazanos también son resistentes a la acción de agentes oxidantes pero no tanto a la de los agentes reductores. La resistencia a la oxidación es ilustrada con la preferencia del KMnO_4 a atacar los sustituyentes alquilo como en el caso del dimetilfurazano, para producir ácido carboximetilfurazano¹⁹. Los benzofurazanos en tratamiento con estaño y HCl son convertidos en *o*-diaminoarenos, en cambio la hidrogenación catalítica se lleva a cabo en el homociclo dando como producto principal el tetrametilenfurazano. Se ha reportado también que el LiAlH_4 causa el rompimiento del anillo en 2 fragmentos de aminas primarias.

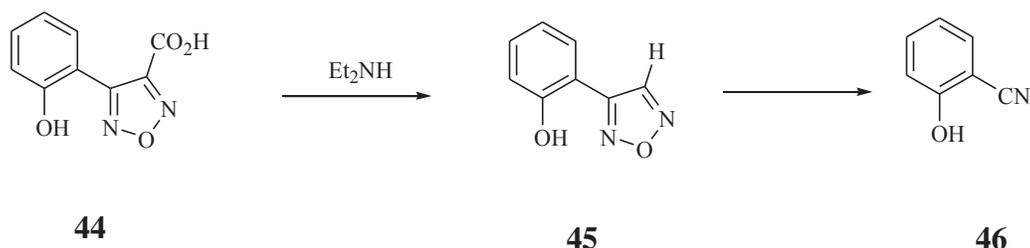
Está reportado que el furazano no sustituido en presencia de base experimenta una ruptura de anillo para dar α -oximinoacetonitrilo (**41**), donde la ionización del enlace C-H (cuando R=H) parece ser el paso determinante en la velocidad de la reacción⁴.



R= H ó alquilo

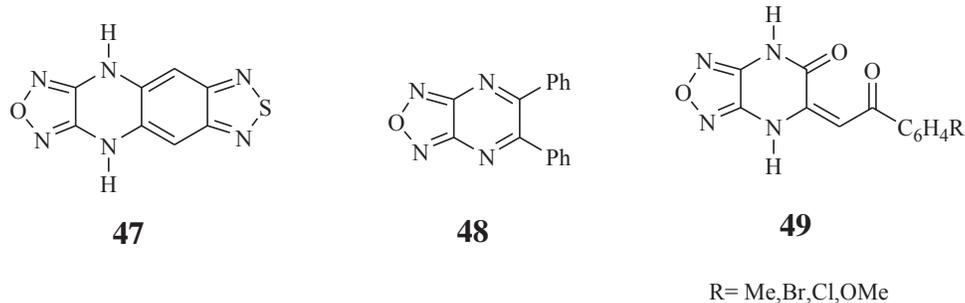
Los furazanos monosustituidos, a pesar de la naturaleza del sustituyente, son isomerizados de igual manera por álcali a sus correspondientes oximas e incluso los aminoacil y diacil-furazanos son susceptibles al ataque⁶.

Los ácidos carboxilfurazanos sufren reacciones de ruptura de anillo, particularmente en presencia de bases, por ejemplo, el ácido 4-(2'-hidroxifenil) 3-carboxilfurazano se descarboxila con dietilamina y produce el 2-hidroxibenzonitrilo, posiblemente a través del intermediario 3-(2'-hidroxifenil) furazano que es inestable en dichas condiciones²⁰ (Esquema 10).



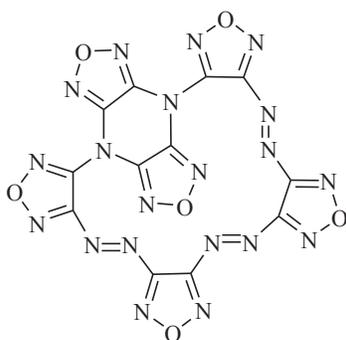
Esquema 10

En la química orgánica los furazanos y sus derivados tiene gran interés por la infinidad de aplicaciones de ellos , por mencionar algunas de las mas importantes, se cita la síntesis del antiviral Aciclovir que se obtiene a partir de un derivado de la furazanopirimidina²¹. Otro caso es la preparación de una serie de 3,4-diaril-1 ,2,5-oxadiazoles y 3,4-diaril -1,2,5-oxadiazole N-óxidos para evaluar su afinidad in vitro con la COX-2 y la COX-1 y observar si se reduce la actividad inflamatoria²². Por otra parte han investigado sobre la preparación y prueba de diferentes derivados de la penicilina y cefalosporina. Han sido reportadas actividades fungicidas, antimicrobianas (como la furazanopiperazina **47**) y antihelmínticas, algunos derivados funcionan como reguladores del crecimiento de plantas, pesticidas, plaguicidas; el compuesto **48** ha sido patentado como herbicida, e incluso hay reportes de actividad anti cancerígeno²³. También dentro de sus propiedades farmacológicas se han encontrado que los derivados **49** sirven como tranquilizantes²⁴.



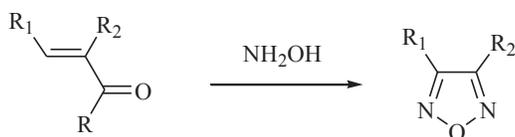
Se ha estudiado a gran detalle las propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras de los benzofurazanos y benzofuroxanos. La biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas en células de mamíferos se inhiben por furazanos y se han obtenido las relaciones estructura-actividad. Se concluyó que la presencia de los grupos nitro y N-oxido confieren una potente actividad antitumoral in vivo, pero así mismo favorece la mutagénesis. También se han investigado los efectos de diversos oxadiazoles en el sistema nerviosos central y periférico²⁵.

Existen muchas aplicaciones de estos compuestos que han sido descritas, 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. También diversos macrociclos que incluyen furazanos poseen diferentes actividades, por ejemplo el macrociclo **50** se patentó como inhibidor de la forma soluble de la guanilato ciclasa, y otros macrociclos que incluyen éteres corona forman aductos con nitratos de metales alcalinos y percloratos²⁶.



50

Como se puede ver, resulta de interés contar con síntesis alternativas de furazanos y en el presente trabajo se reporta un método diferente a los descritos, se analiza su posible generalización y se propone además un mecanismo de reacción a través del cual se forman. Se tiene como base el método sintético de furazanos llevado a cabo en nuestro laboratorio, que parte de materias primas cuya característica común es tener un doble enlace conjugado a un grupo carbonilo (cetonas α,β -insaturadas). Estas se hacen reaccionar con un exceso de hidroxilamina y acetato de sodio en condiciones ácidas (AcOH), generando el anillo heterocíclico con la pérdida del grupo carbonilo R-C=O. (Esquema 11)



R= alquilo ó arilo

Esquema 11. Reacción general

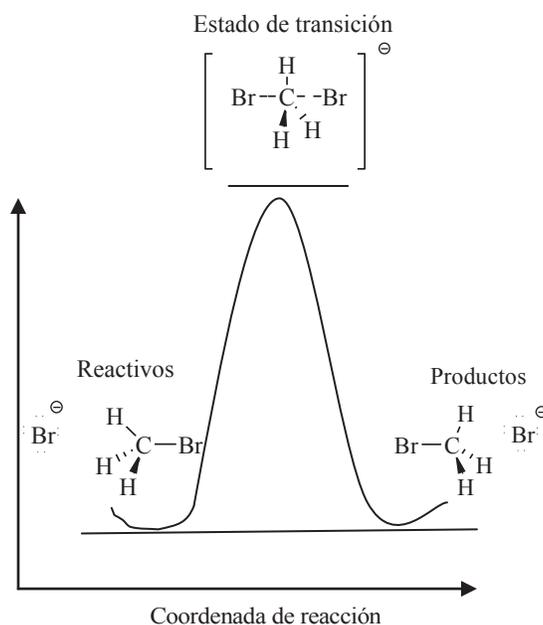
Este trabajo en el que se hicieron reaccionar tanto materias primas cíclicas como acíclicas; con ó sin anillo aromático obteniendo el furazano en diferentes rendimientos, (además de algunos productos secundarios y con la pérdida del grupo acilo para todos los casos), nos permite hacer algunas propuestas para su estudio en relación al mecanismo de reacción para la formación del heterociclo.

Recordemos que un mecanismo de reacción es la descripción detallada del comportamiento de los átomos que forman parte de las moléculas participantes antes de que las especies reactantes se aproximen, y prosiga registrando las trayectorias continuas de los átomos (y sus electrones) durante la reacción, concluyendo con la aparición de los productos, incluida la identidad de cualquier intermediario o intermediarios formados, que tienen lugar durante una reacción química, pero el estudio de un mecanismo se limita a la información que pueda dar una imagen de las especies participantes en uno o más instantes críticos durante el transcurso de la reacción.

Para fines prácticos, un mecanismo de reacción en química orgánica se tomará en consideración si permite predecir las limitaciones de una reacción y la estructura de los productos (especialmente si esta no sigue el curso "clásico"). El mecanismo propuesto cobra fuerza si además conduce a predicciones cuantitativas de cómo la velocidad de la reacción es afectada por la concentración de los reactivos, la temperatura, el solvente y el catalizador.

Para visualizar la transformación de reactivo en producto podemos construir un perfil de reacción, conocido también como diagrama de energía que va a describir las etapas de la reacción, esto incluye la representación de la formación de uno o más intermediarios que no son más que una especie formada (preferentemente en cantidades detectables) a partir de los reactivos y que bajo las condiciones de la reacción se convierte eventualmente en uno a más productos.

Cuando un reactivo se transforma directamente en el producto en una sola etapa el perfil de reacción es una curva uniforme, donde la parte superior de la curva que conecta los reactivos con los productos corresponde al estado de transición de la reacción o complejo activado, que no es más que la especie de mayor energía a lo largo de la trayectoria de reacción. La energía que se necesita para alcanzar el estado de transición a partir del mínimo de energía del reactivo se define como la energía de activación. Este es un panorama general del estudio del mecanismo de reacción y la investigación experimental de uno a más de los puntos señalados que conducirá a los mecanismos propuestos, los cuales serán luego confirmados (o excluidos) mediante la investigación de los demás aspectos (Esquema 12).

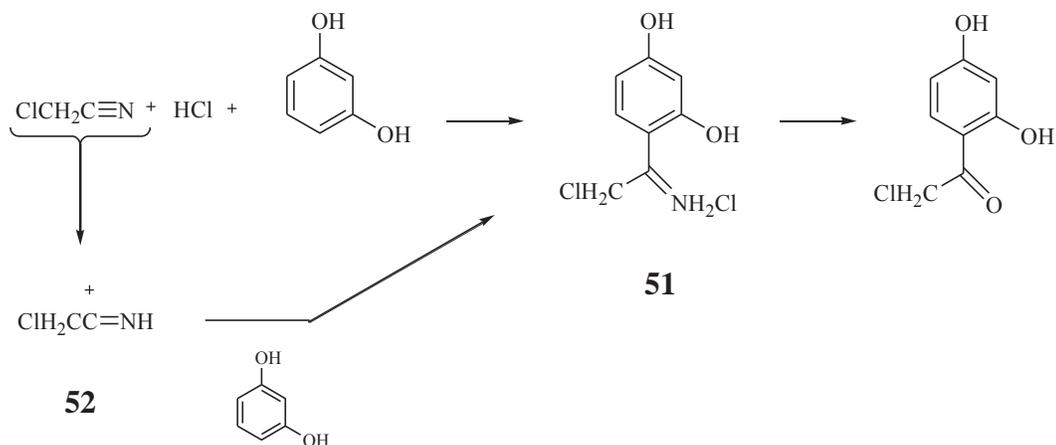


Esquema 12

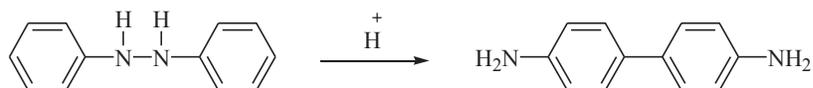
La determinación de mecanismos de reacción se puede llevar a cabo por:

- a) Estudios cinéticos: Los estudios cinéticos abordan la termodinámica y cinética de las reacciones, puntos que son estudiados generalmente por los físico-químicos, por lo que aquí no serán tocados.
- b) Estudios no cinéticos: Los estudios no cinéticos son muy variados y aquí describiremos brevemente algunos de ellos.

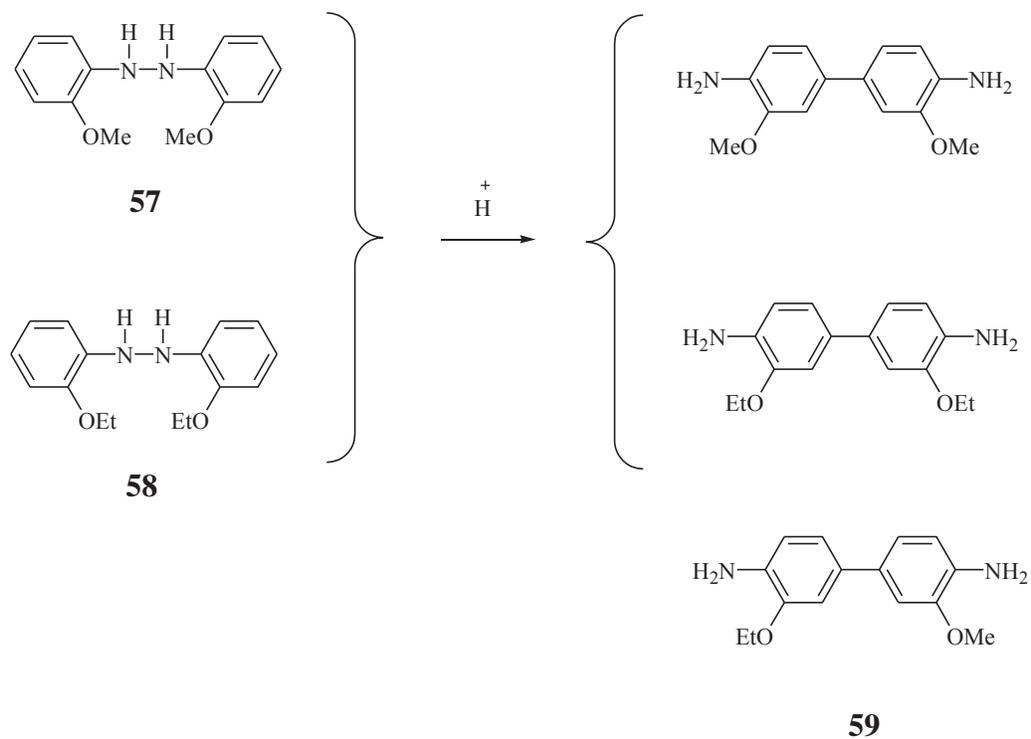
- Identificación de productos:** La información que nos va a dar la especulación mecanística de una reacción es la identificación de productos, para esto se puede recurrir a usar las propiedades físicas para asignar una estructura, siempre y cuando el compuesto haya sido preparado antes y se hayan medido y registrado estas propiedades. Cuanto más grande es el número de propiedades físicas que corresponden a las de un compuesto conocido, mayor es la confianza del químico en que una asignación de estructura es correcta. Por ejemplo, si se tiene un compuesto del que se piensa que es 2-octanol y esta muestra un punto de ebullición que corresponda al que se indica en las referencias como en el Index Merck se podría decir que corresponde a este compuesto, pero para mayor seguridad respecto a la identidad también se puede analizar la reactividad, etc. Otra manera de identificar los productos es analizando la estructura por espectroscopia que comprende un conjunto de técnicas que miden la respuesta de una molécula a la aportación de energía¹.
- Ensayos de posibles compuestos intermediarios:** Un compuesto sospechado de ser un intermediario en una reacción, puede, a veces, ser aislado, identificado y vuelto a colocar en las condiciones que prevalecen durante la reacción; de formarse los productos apropiados a una velocidad no menor que la de la reacción “no interrumpida”, esto constituye una fuerte evidencia, aunque no inequívoca, de que la reacción transcurre a través del intermediario aislado. Un ejemplo, es la reacción de Hoesch entre cloroacetoniitrilo, resorcinol y HCl para formar el clorohidrato **51**, el imino cloruro **52** es un probable intermediario, ya que se obtiene a partir del nitrilo y HCl, y con resorcinol bajo las condiciones de la reacción de Hoesch, da el clorohidrato²⁷.



Un ejemplo muy conocido es la transposición bencidinica (Esquema 13), donde los hidrazobencenos son convertidos, en medio ácido, a bencidinas. Si la reacción se realiza con una mezcla de 2,2'-dimetoxihidrazobenceno (**57**) y su análogo etoxilado (**58**)



Esquema 13



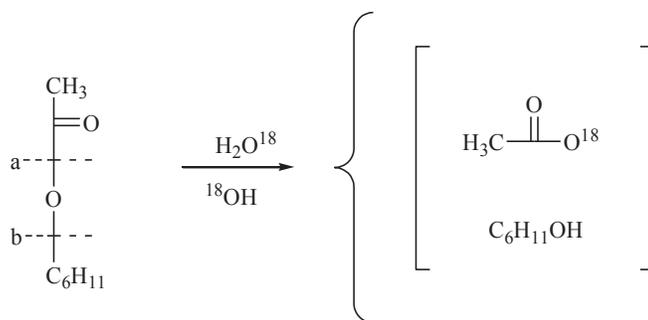
No se obtiene

Solo puede aislarse 2 bencidinas, ambas simétricamente sustituidas. La no formación de la bencidina asimétrica **59** (que resultaría de la combinación de fragmentos de diferentes moléculas) es una prueba de que la reacción es intramolecular. De esta reacción se infiere que

la “nueva” unión (la C-C entre los anillos bencénicos) esta casi, o totalmente, formada antes de que la “vieja” ligadura (la N-N) este completamente abierta, o si este no fuera el caso, los 2 fragmentos de una molécula dada no se apartan de su influencia mutua durante el tiempo necesario como para que intervenga el fragmento de otra molécula. Sin embargo, la reacción resulta ser intermolecular, se razona mediante 2 tipos de mecanismos. El primero involucraría un estado de transición en el cual chocan 2 moléculas y los fragmentos reordenantes “intercambian sus compañeros”. La segunda (y más probable) posibilidad es que los fragmentos se vuelvan esencialmente independientes uno del otro, al menos durante un breve intervalo durante el curso del reordenamiento²⁷.

- **Marcación isotópica:** En los estudios con moléculas marcadas por ejemplo con C¹⁴ puede investigarse el camino seguido por ellas y su transformación ubicando los átomos marcados mediante aparatos que registran la radiación β^- del carbono.

Uno de los estudios mas conocidos de la utilización de isótopos es el de la saponificación del acetato de n-amilo utilizando agua enriquecida en H₂O¹⁸. Como el acetato resultante de la reacción se encontró enriquecido en O¹⁸, mientras que el alcohol amílico no, pudo concluirse que, cualquiera que fuera el mecanismo, el éster se escinde en *a* en vez de *b*. En este caso particular, ha ocurrido la ruptura acilo-oxigeno en vez de la ruptura alquilo-oxigeno²⁷. (Esquema 14)

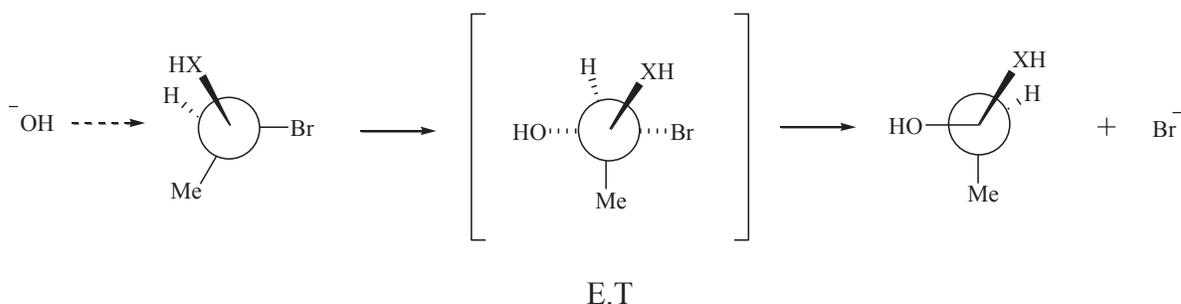


Esquema 14

- **Estudios estereoquímicos:** Si un reactivo con actividad óptica da un producto que prácticamente no la tiene, se supone que ambas reacciones han pasado por un intermediario o estado de transición que no poseía actividad óptica. Mucho más comunes son las reacciones en la

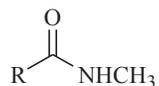
cuales los productos conservan por lo menos parte de su actividad óptica. En estos casos se necesita una mayor información antes de poder afirmar algo respecto a su mecanismo. Aunque exista solo un centro asimétrico, tanto en los reactivos como en los productos, debe saberse primero: a) la configuración de los productos es igual o distinta que la de los reactivos, y b) si la pureza óptica de los productos es igual a la de los reactivos o mucho menor. Si por ejemplo puede determinarse que la configuración de los productos ópticamente activos es distinta de los reactivos, se dice entonces que la reacción procede con inversión de configuración.

Un ejemplo es la hidrólisis básica del bromuro de 2-n-octilo (Esquema 15). Aquí, el OH^- ataca al halogenuro del lado opuesto al que abandona el bromo, y la molécula es efectivamente invertida. Esta reacción es un ejemplo de la llamada inversión de Walden; el E.T., igual que el reactivo y producto, no es superponible con su imagen especular. Podemos, en efecto hacer la generalización de que toda reacción que de productos con actividad óptica no puede transcurrir a través de un intermediario o estado de transición que haya perdido su asimetría²⁷.

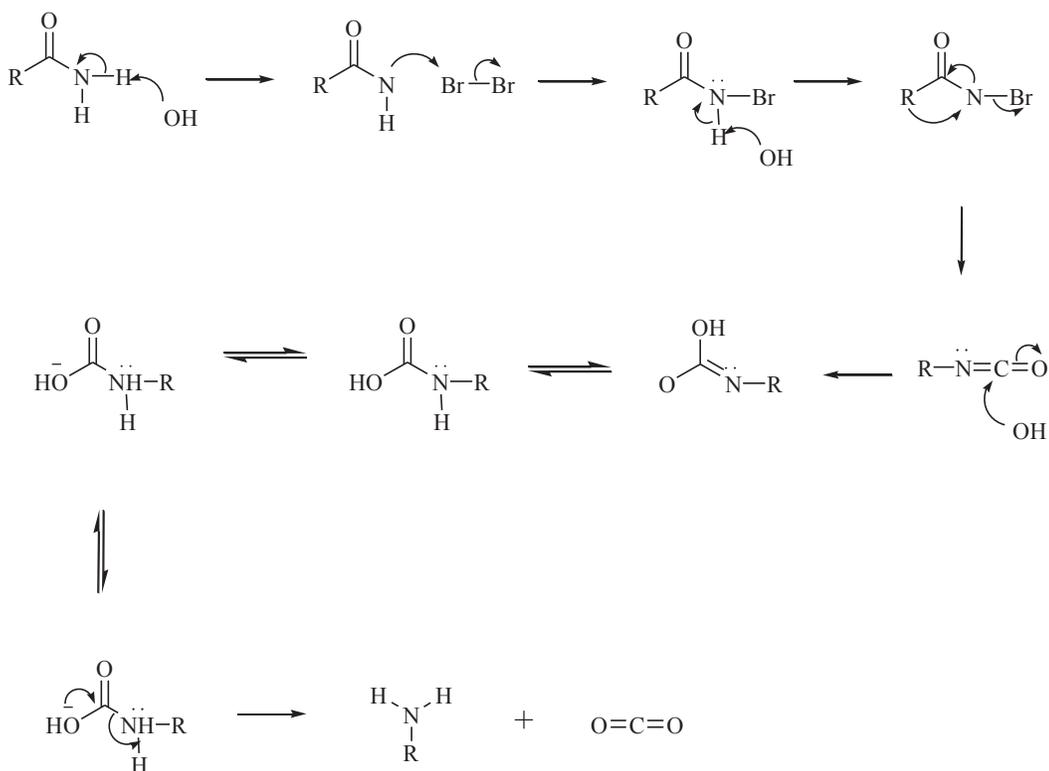


Esquema 15

- Limitación de las reacciones:** En ocasiones se conocen las reacciones de un compuesto dado, pero aunque los compuestos sean estructuralmente semejantes pueden no reaccionar bajo las mismas condiciones ya que los diversos sustituyentes que lo componen influyen de manera determinante y esto se ve cuando una molécula, pese a que tenga el mismo grupo funcional pero si varía en que tiene por ejemplo un grupo electroattractor o un grupo electrodonador como sustituyente, el camino de la reacción no será el mismo. Un ejemplo sencillo es la conversión de una amida en la amina RNH_2 (Esquema 16) por el reordenamiento de Hoffman, es un caso que no puede aplicarse a una amida del tipo **60** para dar la amina RNH-CH_3 , simplemente porque a partir de la N-metilamida no pueden formarse especies análogas a los intermediarios necesarios²⁷.



60

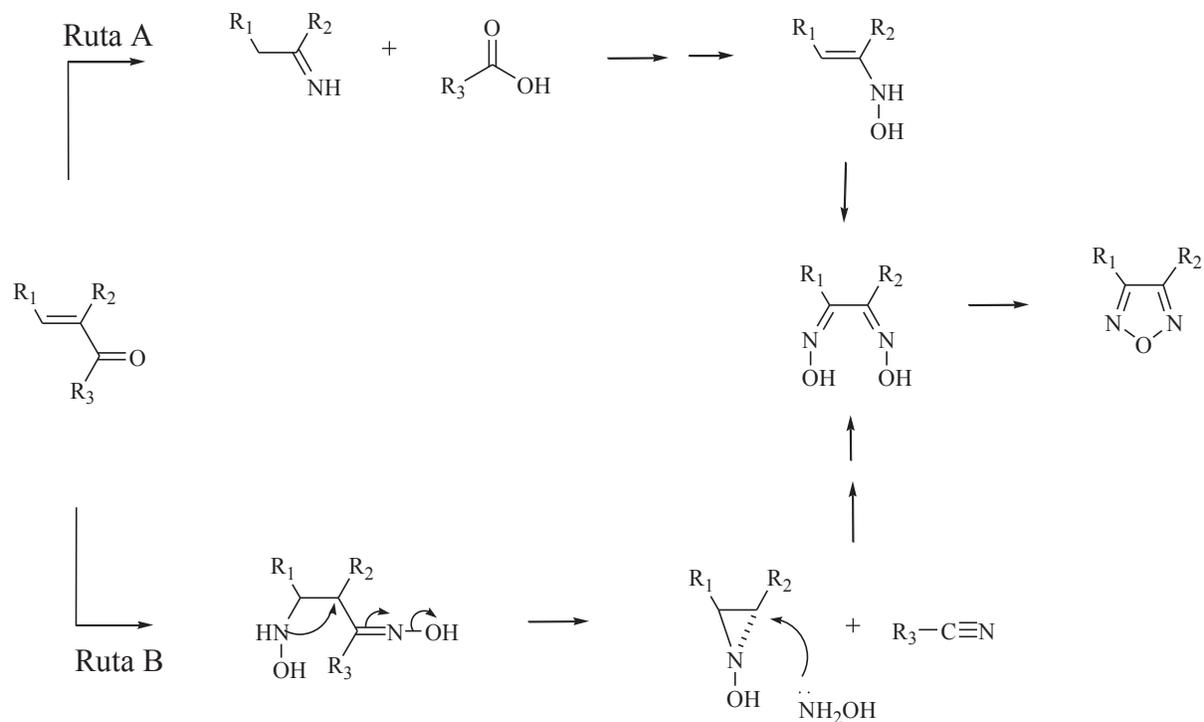


Esquema 16

- Determinación de intermediarios por métodos físicos:** En algunos casos favorables, la presencia de un intermediario, que resulta muy difícil de aislar de la mezcla de reacción, puede detectarse mediante mediciones físicas. En otros casos, los estudios crioscópicos han ayudado a explicar algunos de sus comportamientos²⁷.

OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO:

1.- Proponer los posibles mecanismos de reacción en la formación del furazano obtenido y en el cual se utiliza como materia prima cetonas α - β insaturadas.

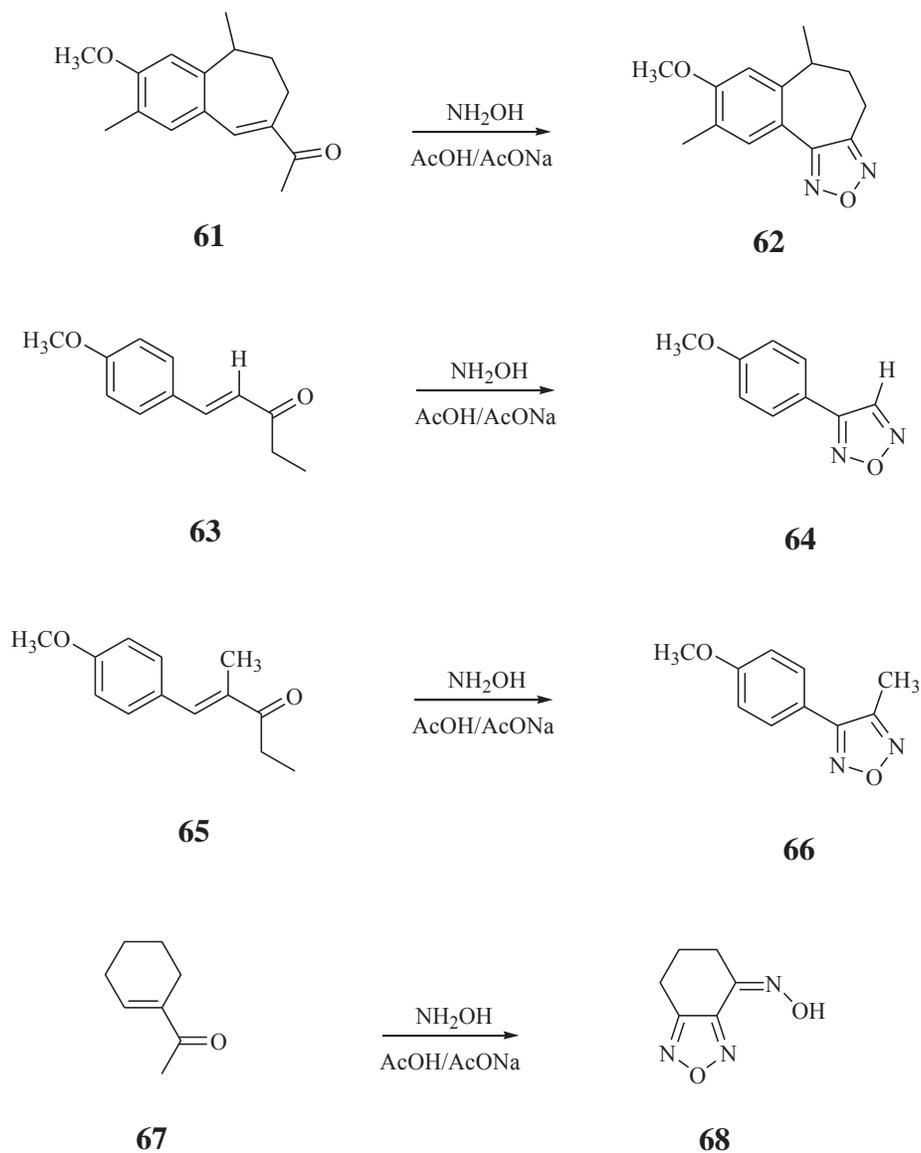


2.- Encontrar evidencias experimentales que permitan sustentar el mecanismo a través del cual se forma el heterociclo.

3.- Definir la aplicabilidad de esta síntesis en las diferentes estructuras de cetonas α - β insaturadas de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes que posea.

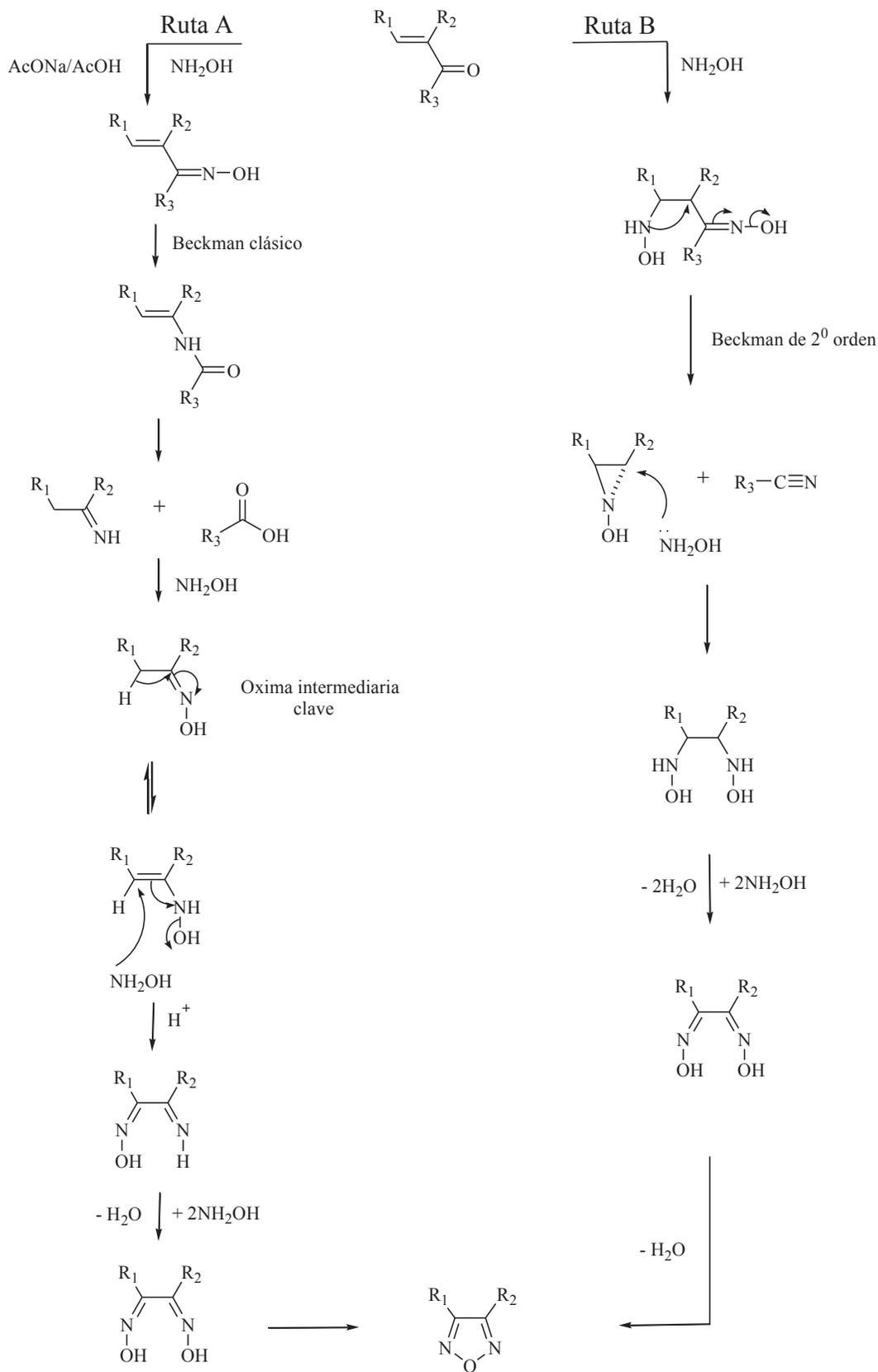
RESULTADOS Y DISCUSION:

Tomando en consideración los Furazanos obtenidos en esta síntesis, cuya materia prima que las origina posee como factor constante un grupo alquil-C=O que “se pierde” (Esquema 17).



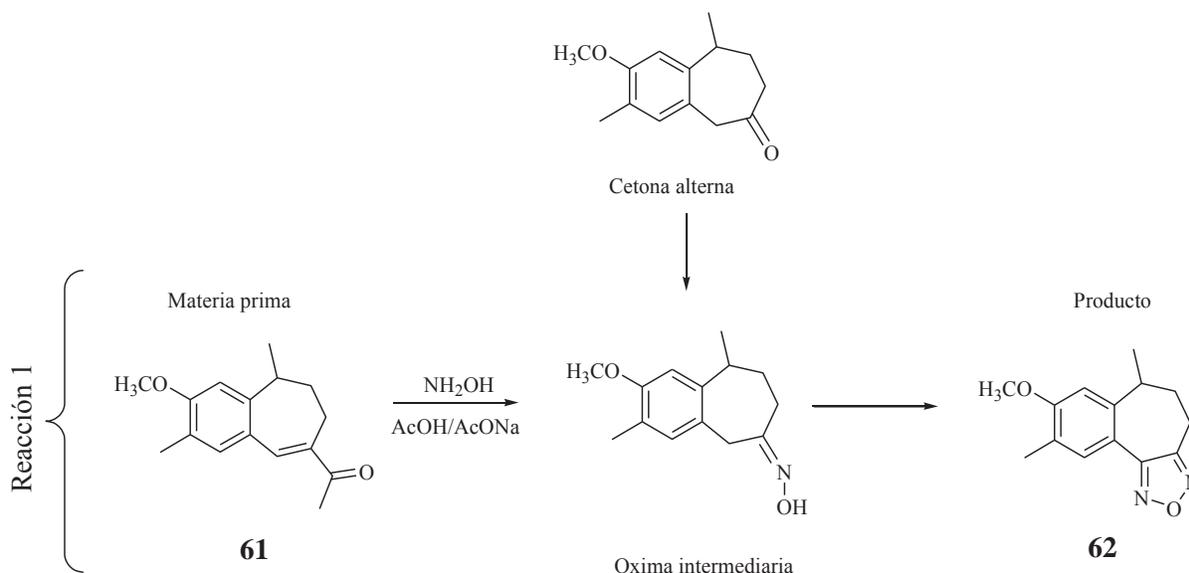
Esquema 17

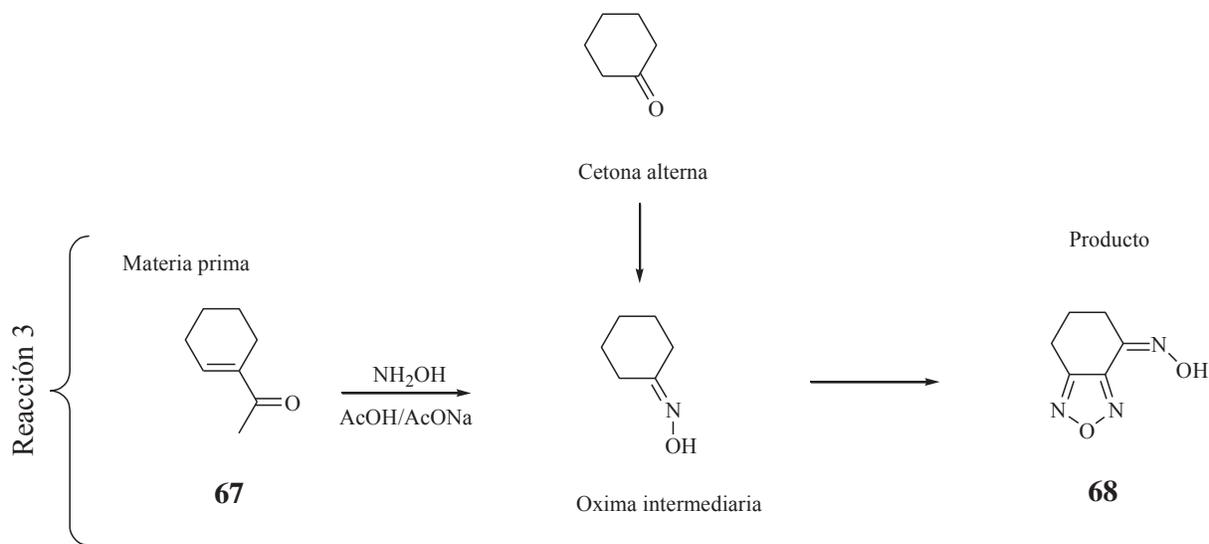
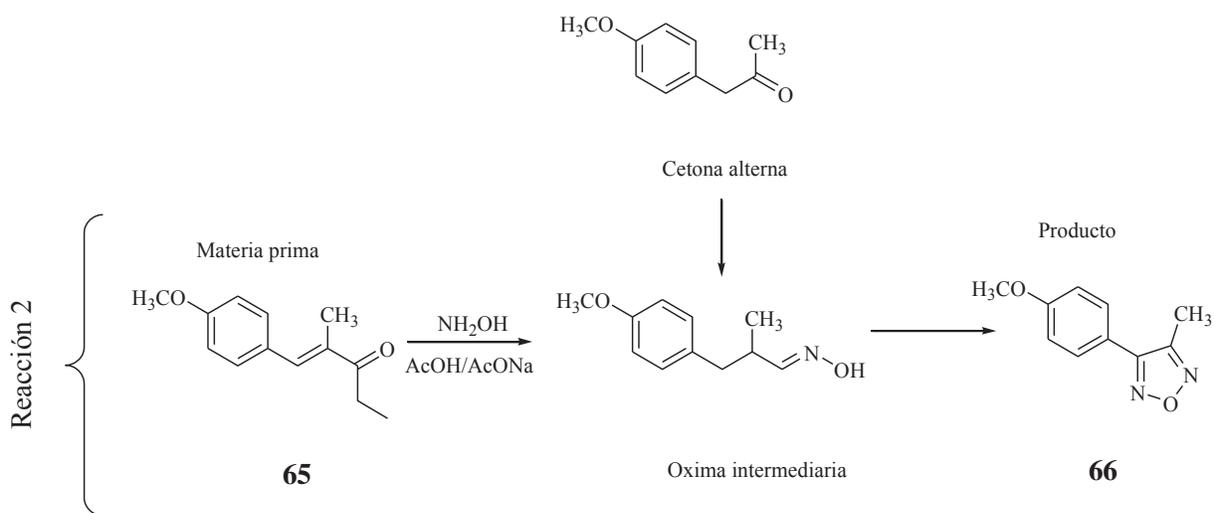
Y analizando tanto la reactividad de las sustancias de partida como las condiciones de reacción y los antecedentes sintéticos de este heterocíclico, podemos hacer algunas propuestas mecanísticas bajo las condiciones de reacción reportadas. (Esquema 18)



Por una parte el análisis de la ruta A mediante la formación de la oxima original y un rearrreglo clásico de Beckman, nos conduce después de una hidrólisis “in situ” a una enamina, cuya imina da lugar a la formación de una “oxima intermediaria” que ha perdido el acilo bajo la forma de ácido carboxílico. Esta ruta nos obliga a pensar en las correspondientes “cetonas alternas” que también darían origen a las “oximas intermediarias” y en consecuencia al producto de reacción igual al que se obtiene cuando se parte de la cetona α - β insaturada original correspondiente (Esquema 19).

En el mecanismo propuesto a través de la ruta B que transcurre una reacción de Michael y de un rearrreglo de Beckman de 2^o orden, asistido por el efecto del par electrónico del amino de la hidroxilamina, se debe de formar una hidroxiaziridina como intermediario de la reacción, así como también obtener como producto secundario al grupo acilo que se desprende, pero bajo la forma de nitrilo.





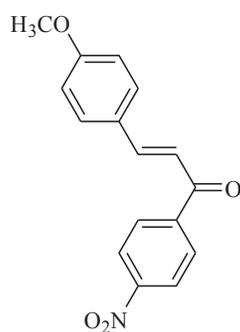
Esquema 19

Con el objeto de poder discernir entre las dos rutas propuestas se diseñaron algunos experimentos:

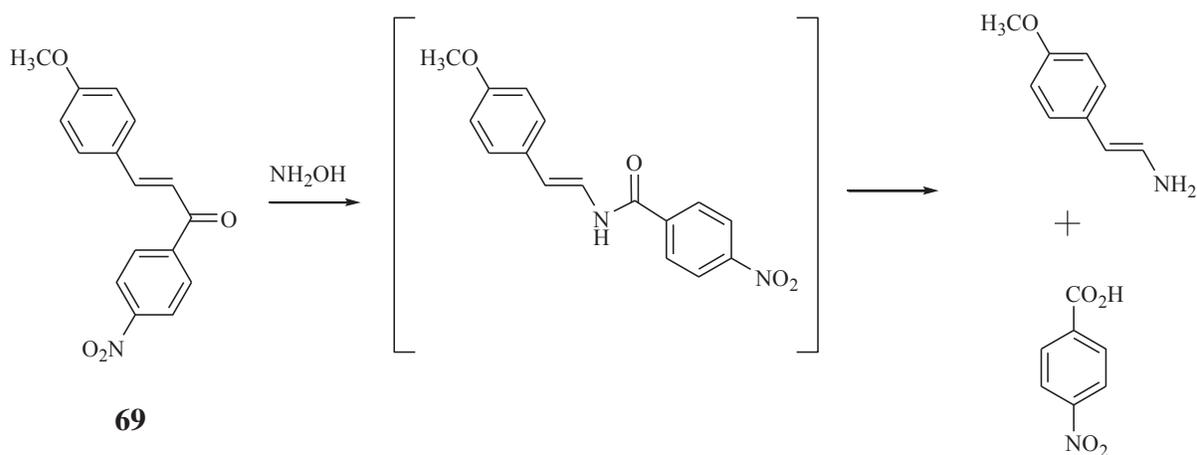
1.- Dada la accesibilidad de la materia prima se decidió someter a las condiciones de reacción para la obtención del Furazano a la ciclohexanona, cetona alterna de la reacción 3 del esquema 19 para

estudiar la ruta A propuesta; y mediante la formación de la “oxima intermediaria” y reproducir, en su caso, la síntesis del Furazanos, previamente realizada.

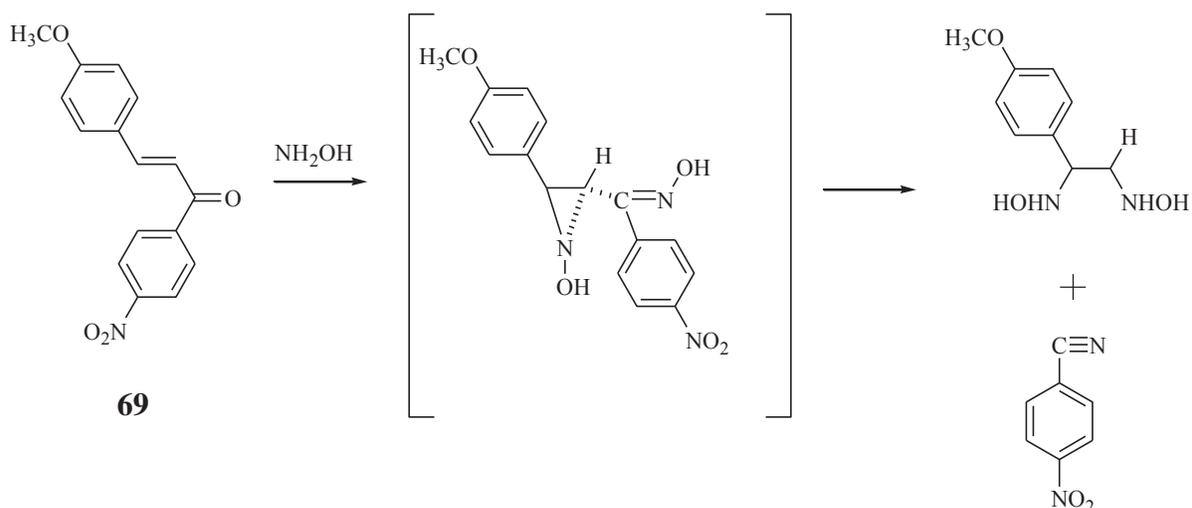
2.- Sintetizar una materia prima que nos permita confirmar de que ruta se trata, con el seguimiento inequívoco al producto secundario formado por el desprendimiento del “acilo” bajo la forma de ácido o de nitrilo, dependiendo si se trata de la ruta A o B; nos referimos específicamente a la estructura **69**, la que produciría en caso de ser la ruta A el ácido *p*-nitro benzoico, y el *p*-nitro benzonitrilo si se trata de la ruta B; cualquiera de los 2 compuestos son fácilmente caracterizables. (Esquema 20).



Ruta A



Ruta B

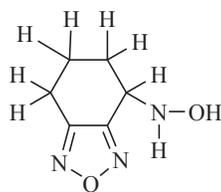


Esquema 20

3.- Bajo las condiciones de reacción descritas, someter a la chalcona, cuya oxima debe seguir el transcurso de la reacción hasta producir el furazano para el caso del mecanismo de la ruta B, no así para la ruta A ya que una vez formada la oxima resulta mejor migrante el fenilo que el vinilo, produciendo en su caso anilina y ácido *p*-metoxi-cinámico.

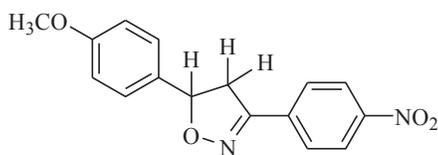
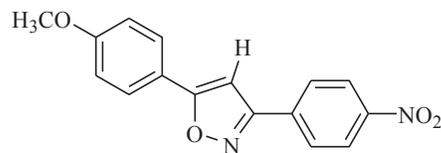
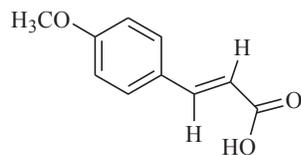
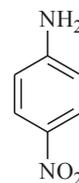
Cuando se puso a reaccionar a la ciclohexanona (espectro 1), “cetona alterna” de la “oxima intermediaria” en la reacción 3 del esquema 19, en las condiciones generales de reacción y una vez aislados y purificados los productos por cromatografía en columna, se obtuvieron 3 compuestos principales correspondiendo uno de ellos a la oxima de la ciclohexanona (espectro 2), confirmada la estructura por sus constantes físicas y espectroscópicas reportadas en la literatura; otro de los compuestos, el de mayor abundancia, en RMN-H (espectro 3) mostró además de una señal en 9 ppm que intercambia con D_2O , 2 señales *t* con δ en 2.87 y 3.04 ppm, así como una señal *m* centrada en 2.00 ppm debidas a los 3 metilenos. Asimismo en el espectro de ^{13}C (espectro 4) mostró señales para $3\text{C } Sp^2$ y $3\text{C } Sp^3$ con un ión molecular en 153 m/c en espectrometría de masas (espectro 5); todo ello concordante con el furazano **68** obtenido previamente partiendo del 1-acetil ciclohexeno. El otro compuesto, obtenido en mezcla con el compuesto **68**, (espectro 6), dió en RMN- ^1H una señal *t* con $\delta(\text{CDCl}_3)$ en 5.34 ppm que integra para un protón, otra señal *t* en 2.6 correspondiente a 2 protones y 2 señales anchas en 1.90 y 1.63 ppm debidos a un metileno cada una de ellas, además de poseer una

señal ancha en 8.7 y 9.8 ppm que desaparece con D₂O (espectro 6), y proponemos como estructura para esta molécula al compuesto **70**, probable intermediario en la formación del Furazano **68**

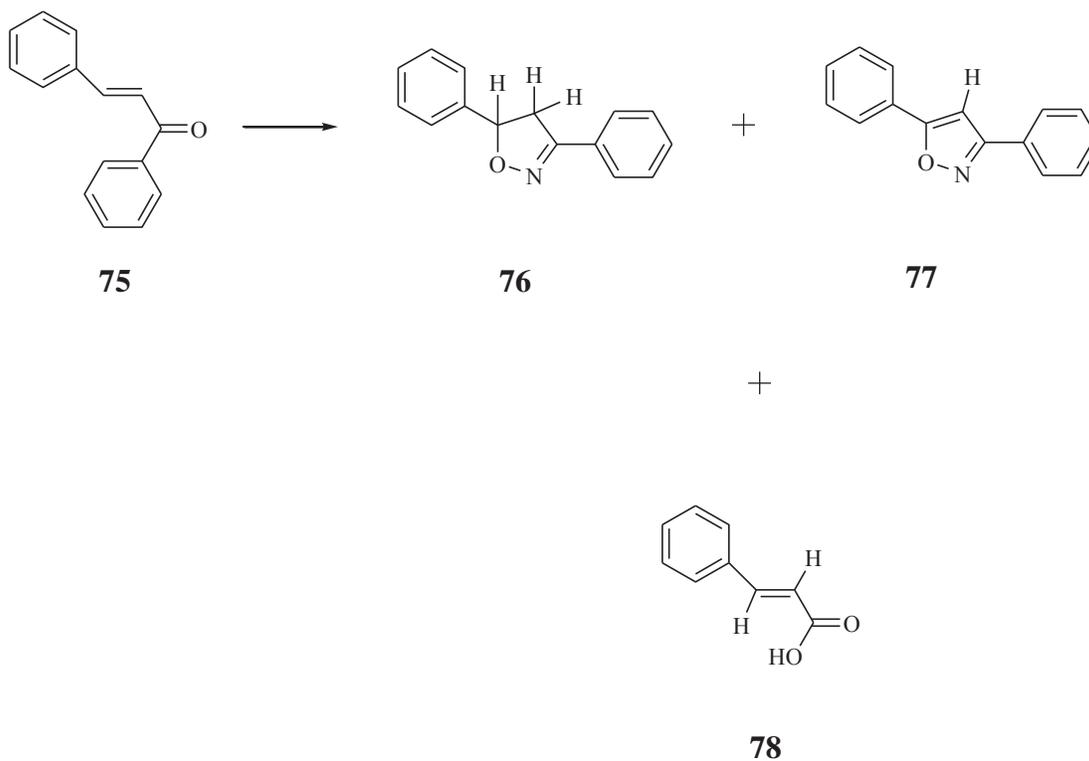
**70**

Una vez sintetizada la *p*-nitrofenil-*p*-metoxicinamil cetona **69** (espectro 7), se sometió a las condiciones de reacción bajo las cuales se obtiene el furazano y una vez transcurrido el tiempo de reacción se separaron y purificaron 4 productos, los que fueron caracterizados como la isoxazolina **71** (espectros 8 y 9), el isoxazol **72** (espectro 10), el ácido *p*-metoxi cinámico **73** y la *p*-nitro-anilina **74** (estos últimos compuestos caracterizados por comparación con los datos reportados en la literatura). Los resultados obtenidos nos refieren de manera indirecta que la reacción transcurre a través del rearreglo clásico de Beckman, ya que en este caso se rearregló migrando el arilo y no el vinilo, lo que dió lugar los correspondientes ácido cinámico y amina y no al furazano esperado.

Lo anterior se explica en virtud de la mejor capacidad migrante del grupo arilo, situación que fue confirmada cuando la reacción se realizó con la chalcona.

**71****72****73****74**

Al someter a la chalcona **75** (espectro 11) a las condiciones de reacción se obtuvo la oxima correspondiente la cual se cicla parcialmente de acuerdo a la reacción previamente reportada, formando la isoxasolina **76** y el isoxazol **77** correspondiente, además de obtener el ácido carboxílico **78** y en ningún momento se obtuvo el furazano; nuevamente en un rearrreglo Beckman clásico, resultó mejor migrante el fenilo. Estos productos fueron aislados y purificados por cromatografía en columna y caracterizados por RMN- ^1H y ^{13}C . En el caso de la isoxasolina (espectro 12) por las señales atribuidas a los protones aromáticos en 7.68 y 7.35 ppm, además de una señal *d* de dobletes con δ (CDCl_3) de 5.68 ppm del hidrógeno del metino y por ultimo las señales de los hidrógenos del metileno que forman *d* de *d* debido a la estereoquímica de la molécula con un δ en 3.70 y 3.28 ppm. Para el isoxazol (espectro 13), las señales *m* asignadas a los protones aromáticos en 7.50 y 7.85 ppm, y el pico característico del H vinílico en 6.80 ppm. El tercer producto se obtiene como cristales blancos de p.f. 170-177 °C, correspondiente al ácido carboxílico (espectro 14) ya que presenta un par de *d* que se atribuyen a los hidrógenos vinílicos en posición *trans*, con sus desplazamientos en 6.80 y 7.70 ppm., además de la señal ancha debida al OH.



CONCLUSIONES:

- 1.- De acuerdo a los resultados ,no se obtienen evidencias del mecanismo de reacción que compete a la descripción de la ruta B propuesta, donde se propone la formación de la oxima, aunado a una reacción Adición de Michael y posteriormente un Beckman de 2° orden “asistido” que involucra la formación de una hidroxiaziridina para dar lugar al furazano.
2. Se propone el mecanismo correspondiente a la ruta A, el cual tiene como intermediario clave una “oxima” que rearregla por el mecanismo clásico de Beckman.
- 3.- Para respaldar el mecanismo de reacción propuesto en la ruta A se realizó la reacción con la ciclohexanona, “cetona alterna”, ya que esta cetona es precursora de la oxima intermediaria propuesta en el mecanismo dando efectivamente lugar a la formación del furazano correspondiente.
- 4.- Se fortalece la ruta propuesta señalada arriba (ruta A) al trabajar con la chalcona que rearregla de manera clásica y no genera el furazano.
- 5.- Se observa como limitación de la reacción además de la necesidad de tener una posición libre en β al carbonilo, que la estructura de la materia prima utilizada favorezca la migración del grupo “vinilo” y que el rearreglo de Beckman conduzca a una imina con hidrógenos activos en posición α para seguir el curso de la reacción conforme el mecanismo propuesto.

PARTE EXPERIMENTAL:

Generalidades: Los espectros de RMN se definieron en instrumentos de la marca Varian modelos Mercury 200 y 400, usando cloroformo y acetona deuterados como disolventes. Los espectros de masas se determinaron usando técnica de impacto electrónico.

Obtención de la cetona α,β - insaturada:

Las cetonas α,β - insaturadas utilizadas como materia prima para llevar a cabo la reacción de obtención de furazanos; se obtienen reaccionando una cetona de fórmula general $R-CH_2-CO-R$, (donde R= alquilo y arilo), con un aldehído aromático en baño de hielo, usando como catalizador NaOH al 10% , el cual se adiciona lentamente y posteriormente se pone a reflujo por tiempo variable haciendo el seguimiento por cromatografía de capa delgada (4 horas aproximadamente), se neutraliza con H_2SO_4 al 5%, después se lava con porciones de agua y solución saturada de NaCl, por último se seca con sulfato de sodio anhidro y se separa por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando una mezcla de hexano- AcOEt 8:2, como eluyente.

Formación del Furazano: (Reacción general)

Las condiciones generales para la obtención de los correspondientes furazanos, se llevaron a cabo bajo un mismo procedimiento general, sin que hasta ahora se hayan trabajado variables para su optimización.

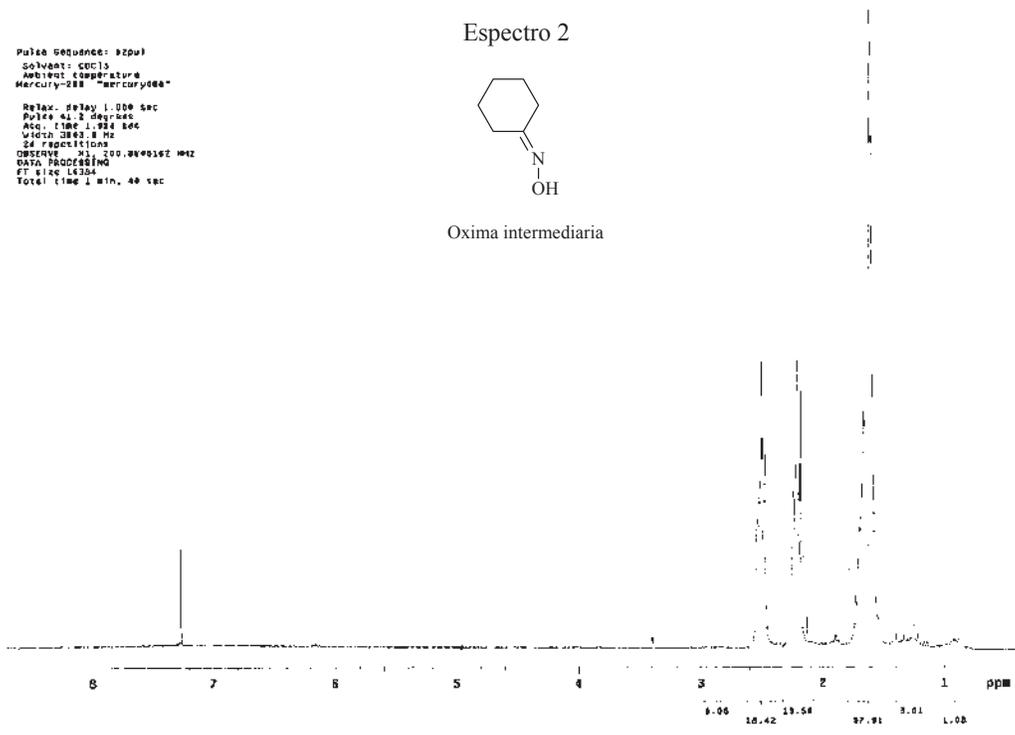
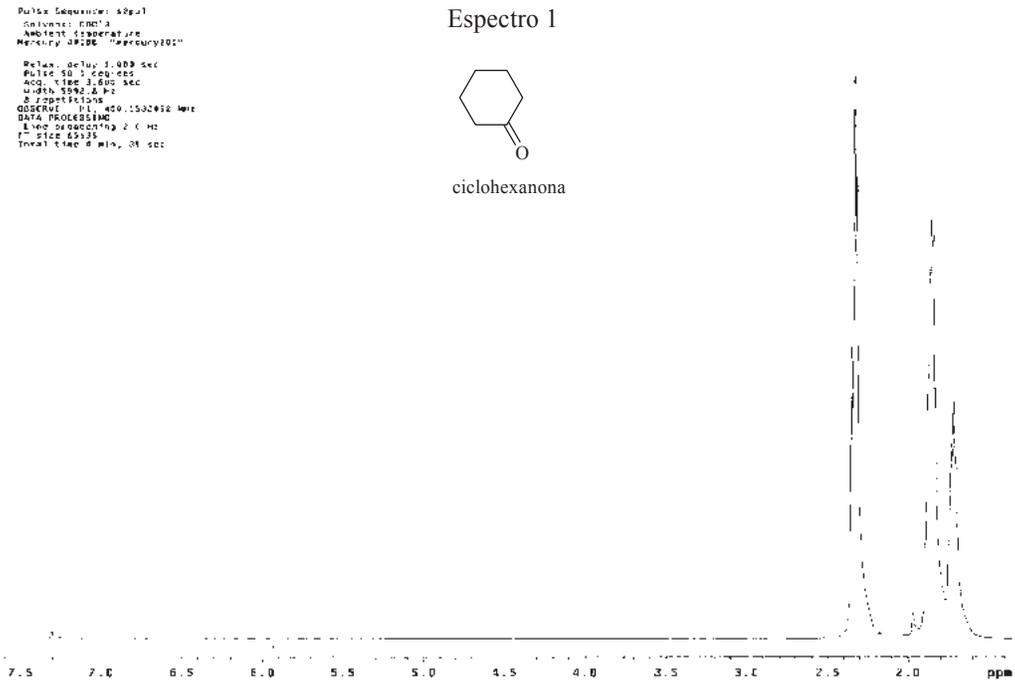
Una mezcla formada por 0.5 g del benzociclohepteno (Z) (aproximadamente 2 μ moles= 0.002 eq.), 1.39g de clorhidrato de hidroxilamina (20 μ moles=0.02 eq.) y 1.64 g de acetato de sodio (20 μ moles=0.02eq.) disueltos en ácido acético, se sometió a reflujo por una noche (16 hrs aproximadamente), después de lo cual se neutralizó y extrajo con acetato de etilo. Se cromatografió en columna empacada con gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano- acetato de etilo 9:1, obteniendo así los diferentes productos de reacción que fueron caracterizados por espectroscopia de RMN- 1H ; ^{13}C y masas.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Fox Mary Ann, James K. Whitesell; Química Organica, 2da. Edición; Editorial Pearson. 2,5 .
- 2.-Katritzky A.R., Pozharskii, Soldatenkov A.T.; Heterociclos en la vida y sociedad
- 3.-L. Wolff, Liebigs Ann.; *Chem*, **1890**, 79,260.
- 4.- Olofson R.A., Michelman J.S., *J. Org. Chem.*, **1965**,30,1854 .
- 5.-Sheremetev A. B.; *Russian Chemical Reviews*, **1999**, 68 (2) 137-148
- 6.-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 Prees. Author, Chairman of the Editorial Board, Alan R. Kartirtzky, FRS. Co-chairman of the Editorial board. Charles W. Rees, FRS.
- 7.-Blinnikov A.N. , Makhuva A.S, Khemelnitskii N.N., Russ L.I. , *Chem. BI*, **1966**, 45(7),1962.
- 8.-Ruecia M., Vivona N. and Spinelli D.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1981**, 29, 141.
- 9.- Vivona N., Cusmana G. and Macaluso G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1977**, 2,1096.
- 10.-Lakhan R. and Singh O.P. *Indian J., Chem.* **1987**, 26B, 690.
- 11.- Miyazawa T., Takabatake T. and Hasegawa M.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 32,387.
- 12.- Perderson C.L. and Moller J.; *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, **1975**, 29,483.
- 13.- Tsuge O. and Takata T.; *Heterocycles*, **1980**, 14,423.

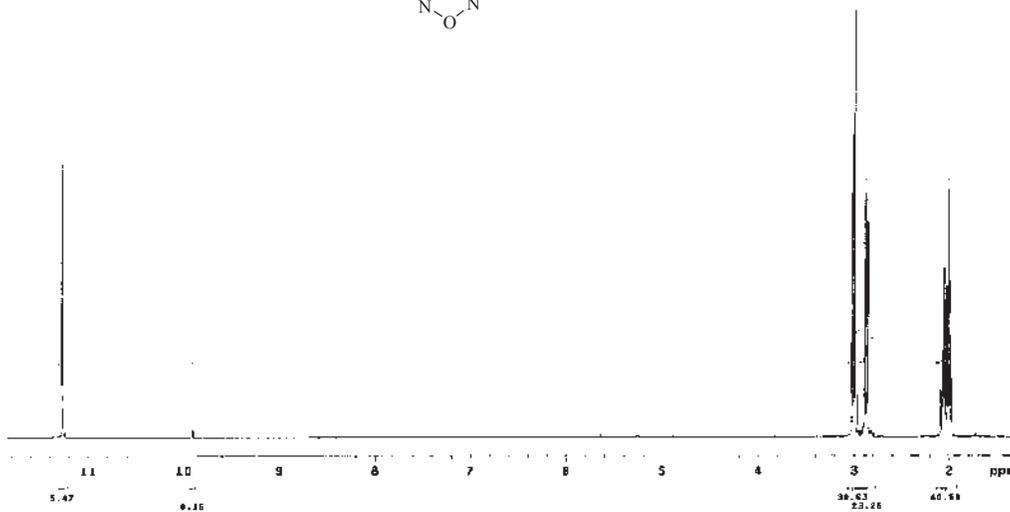
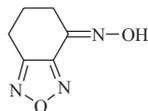
14. Munno A. De, Bertini V., Rasero P., Picci N. and Bonfanti L.; *Atti Accod. Naz. Lincei, Cl. Sci. Fis. Mat. Nat. Rend.*, **1978**, *64*,385.
- 15.- Sizov A. Yu. And Sheremetev A.B.; *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaya*, 1992, 2, 365-371.
- 16.-Ghosh B., Ternai B. and Whitehouse M.; *Med. Chem. Rev.*, **1981**, *1*,159.
- 17.- Nunno L. Di, Florio S., and Todesco P.E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1974**, *1*,1171.
- 18.- Summers W.A, Lee J.Y. and Burr J.G.; *J. Org. C.*, **1975**, *40*,1559.
- 19.- Ceré V., Monte D.D. and Sandri E.; *Tetrahedon*, **1972**, *28*,3271.
- 20.- Gianelli M., Gualtieri F., Fedeli W., Cerrini S. and Gavuzzo E.; *J. Heterocyclic Chem.* , **1983**, *20*,385.
- 21.-Kelley J.L., Schaeffer H.J.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*,271.
- 22.- Yadav M. R. et al.: Studies in 3, 4-diaryl-1, 2,5-oxadiazoles and their N-oxides: Search for better COX-2 inhibitors, *Acta Pharm.* 57 (**2007**) 13–30.
- 23.-Br. P. 2122 492; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*,70177.
- 24.-Russ P. 1042 321; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*,70177.
- 25.-Ghosh B., Ternai B. and Whitehouse M.; *Med. Chem. Rev.*, **1981**, *1*,159.
- 26.- Sheremetev A.B. and Yudin I.L.; *Russian Chemical Reviews* **2003**, *72* (1), 87-100
- 27.-Gould S. Edwin; *Mecanismos y Estructuras en Química Organica*.

ESPECTROS:



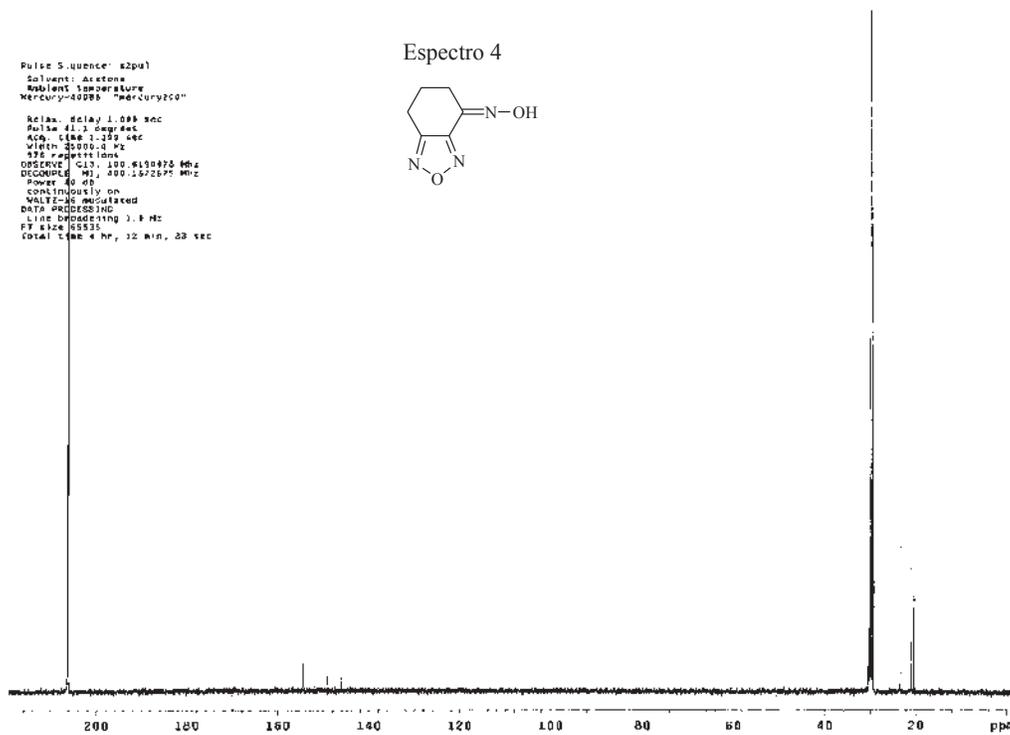
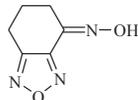
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Acetone
 Ambient Temperature
 Mercury-40005 "mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 2.116 sec
 Width 2990.0 Hz
 2 repetitions
 OBSERVE M1 400.152025 MHz
 Data Processing
 FT size 65528
 Total time 0 min, 09 sec

Espectro 3

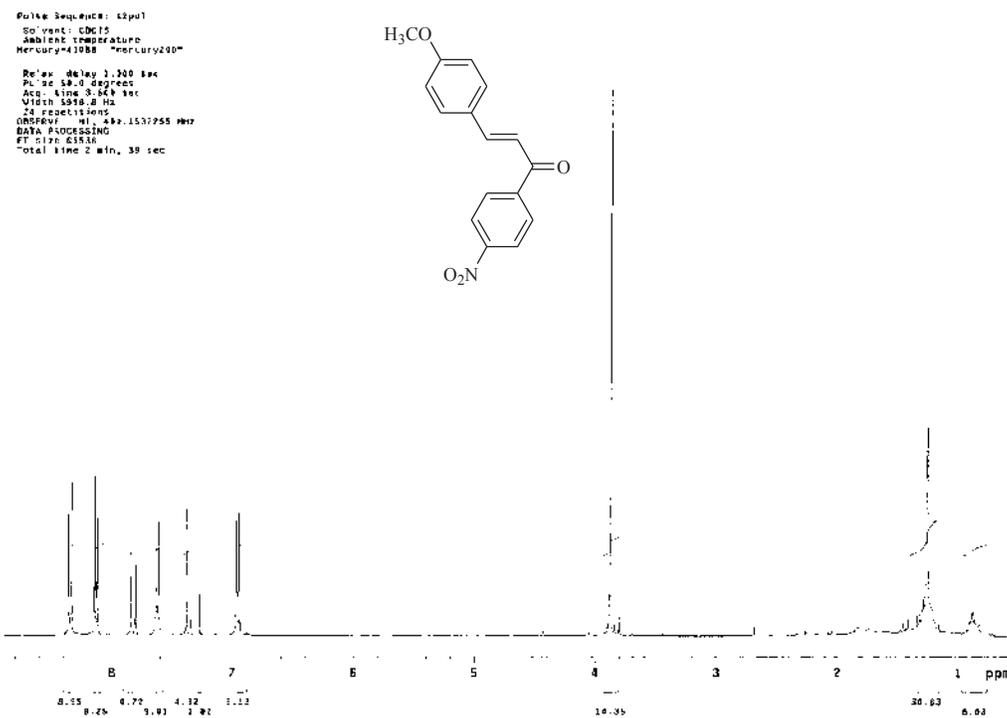


Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Acetone
 Ambient Temperature
 Mercury-40005 "mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 41.3 degrees
 Acq. time 2.359 sec
 Width 2990.0 Hz
 320 repetitions
 OBSERVE M1 400.152025 MHz
 DECOUPLE M2 400.152025 MHz
 Power 40 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line Broadening 1.0 Hz
 FT size 65535
 Total Time 4 hr, 12 min, 03 sec

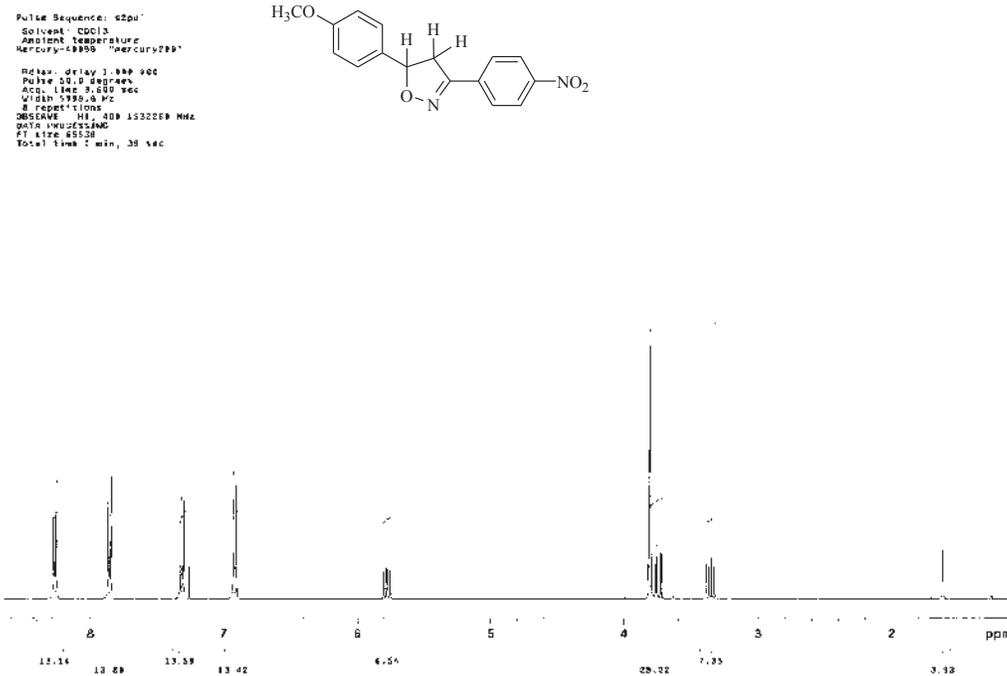
Espectro 4



Espectro 7



Espectro 8



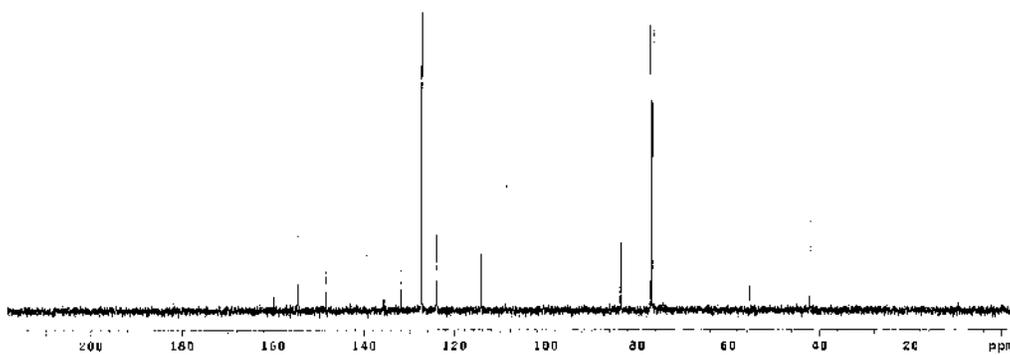
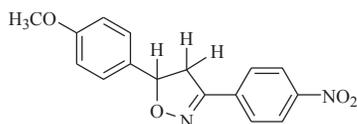
Espectro 9

```

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Nucleus: 13C
Temperature: 300.2
Mercury: 40085
Mercury200"

Relax. Delay: 1.400 sec
Pulse: 13.1
PulseWidth: 12.95
Vicin: 25800.0 Hz
AQ: 0.0011505
JMOD: 0.15
JMOD2: 0.15
JMOD3: 0.15
JMOD4: 0.15
JMOD5: 0.15
JMOD6: 0.15
JMOD7: 0.15
JMOD8: 0.15
JMOD9: 0.15
JMOD10: 0.15
JMOD11: 0.15
JMOD12: 0.15
JMOD13: 0.15
JMOD14: 0.15
JMOD15: 0.15
JMOD16: 0.15
JMOD17: 0.15
JMOD18: 0.15
JMOD19: 0.15
JMOD20: 0.15
JMOD21: 0.15
JMOD22: 0.15
JMOD23: 0.15
JMOD24: 0.15
JMOD25: 0.15
JMOD26: 0.15
JMOD27: 0.15
JMOD28: 0.15
JMOD29: 0.15
JMOD30: 0.15
JMOD31: 0.15
JMOD32: 0.15
JMOD33: 0.15
JMOD34: 0.15
JMOD35: 0.15
JMOD36: 0.15
JMOD37: 0.15
JMOD38: 0.15
JMOD39: 0.15
JMOD40: 0.15
JMOD41: 0.15
JMOD42: 0.15
JMOD43: 0.15
JMOD44: 0.15
JMOD45: 0.15
JMOD46: 0.15
JMOD47: 0.15
JMOD48: 0.15
JMOD49: 0.15
JMOD50: 0.15
JMOD51: 0.15
JMOD52: 0.15
JMOD53: 0.15
JMOD54: 0.15
JMOD55: 0.15
JMOD56: 0.15
JMOD57: 0.15
JMOD58: 0.15
JMOD59: 0.15
JMOD60: 0.15
JMOD61: 0.15
JMOD62: 0.15
JMOD63: 0.15
JMOD64: 0.15
JMOD65: 0.15
JMOD66: 0.15
JMOD67: 0.15
JMOD68: 0.15
JMOD69: 0.15
JMOD70: 0.15
JMOD71: 0.15
JMOD72: 0.15
JMOD73: 0.15
JMOD74: 0.15
JMOD75: 0.15
JMOD76: 0.15
JMOD77: 0.15
JMOD78: 0.15
JMOD79: 0.15
JMOD80: 0.15
JMOD81: 0.15
JMOD82: 0.15
JMOD83: 0.15
JMOD84: 0.15
JMOD85: 0.15
JMOD86: 0.15
JMOD87: 0.15
JMOD88: 0.15
JMOD89: 0.15
JMOD90: 0.15
JMOD91: 0.15
JMOD92: 0.15
JMOD93: 0.15
JMOD94: 0.15
JMOD95: 0.15
JMOD96: 0.15
JMOD97: 0.15
JMOD98: 0.15
JMOD99: 0.15
JMOD100: 0.15

```



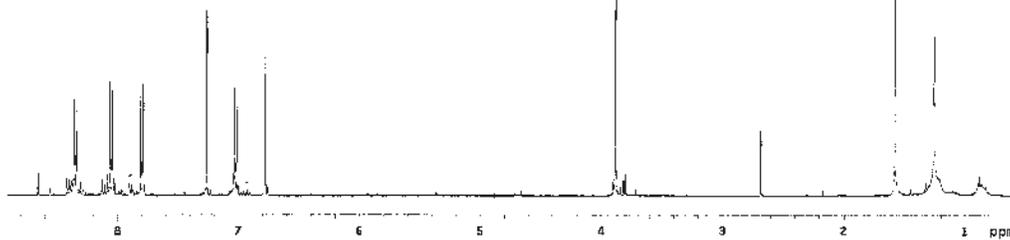
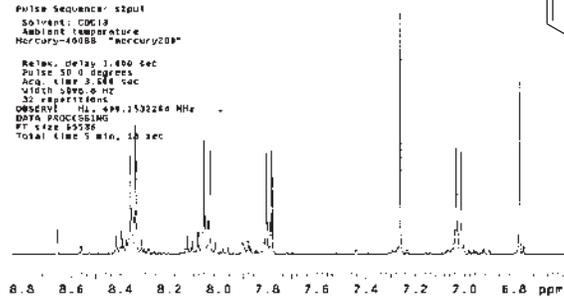
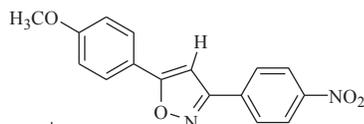
Espectro 10

```

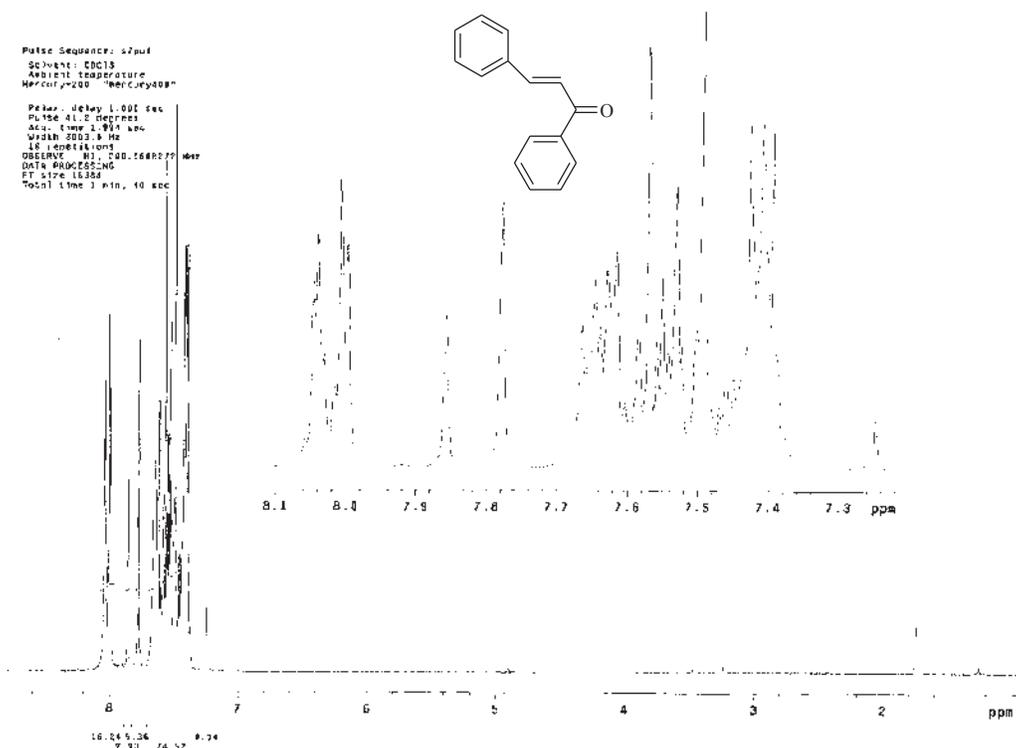
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Nucleus: 1H
Temperature: 300.2
Mercury: 40085
Mercury200"

Relax. Delay: 1.400 sec
Pulse: 30.0
PulseWidth: 12.95
Vicin: 25800.0 Hz
AQ: 0.0011505
JMOD: 0.15
JMOD2: 0.15
JMOD3: 0.15
JMOD4: 0.15
JMOD5: 0.15
JMOD6: 0.15
JMOD7: 0.15
JMOD8: 0.15
JMOD9: 0.15
JMOD10: 0.15
JMOD11: 0.15
JMOD12: 0.15
JMOD13: 0.15
JMOD14: 0.15
JMOD15: 0.15
JMOD16: 0.15
JMOD17: 0.15
JMOD18: 0.15
JMOD19: 0.15
JMOD20: 0.15
JMOD21: 0.15
JMOD22: 0.15
JMOD23: 0.15
JMOD24: 0.15
JMOD25: 0.15
JMOD26: 0.15
JMOD27: 0.15
JMOD28: 0.15
JMOD29: 0.15
JMOD30: 0.15
JMOD31: 0.15
JMOD32: 0.15
JMOD33: 0.15
JMOD34: 0.15
JMOD35: 0.15
JMOD36: 0.15
JMOD37: 0.15
JMOD38: 0.15
JMOD39: 0.15
JMOD40: 0.15
JMOD41: 0.15
JMOD42: 0.15
JMOD43: 0.15
JMOD44: 0.15
JMOD45: 0.15
JMOD46: 0.15
JMOD47: 0.15
JMOD48: 0.15
JMOD49: 0.15
JMOD50: 0.15
JMOD51: 0.15
JMOD52: 0.15
JMOD53: 0.15
JMOD54: 0.15
JMOD55: 0.15
JMOD56: 0.15
JMOD57: 0.15
JMOD58: 0.15
JMOD59: 0.15
JMOD60: 0.15
JMOD61: 0.15
JMOD62: 0.15
JMOD63: 0.15
JMOD64: 0.15
JMOD65: 0.15
JMOD66: 0.15
JMOD67: 0.15
JMOD68: 0.15
JMOD69: 0.15
JMOD70: 0.15
JMOD71: 0.15
JMOD72: 0.15
JMOD73: 0.15
JMOD74: 0.15
JMOD75: 0.15
JMOD76: 0.15
JMOD77: 0.15
JMOD78: 0.15
JMOD79: 0.15
JMOD80: 0.15
JMOD81: 0.15
JMOD82: 0.15
JMOD83: 0.15
JMOD84: 0.15
JMOD85: 0.15
JMOD86: 0.15
JMOD87: 0.15
JMOD88: 0.15
JMOD89: 0.15
JMOD90: 0.15
JMOD91: 0.15
JMOD92: 0.15
JMOD93: 0.15
JMOD94: 0.15
JMOD95: 0.15
JMOD96: 0.15
JMOD97: 0.15
JMOD98: 0.15
JMOD99: 0.15
JMOD100: 0.15

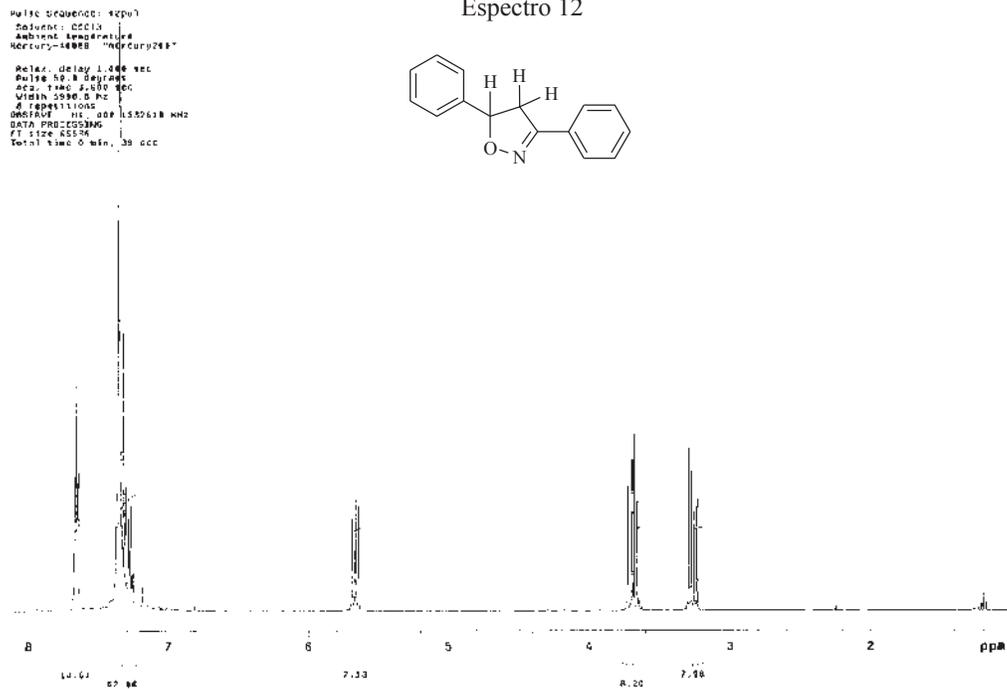
```



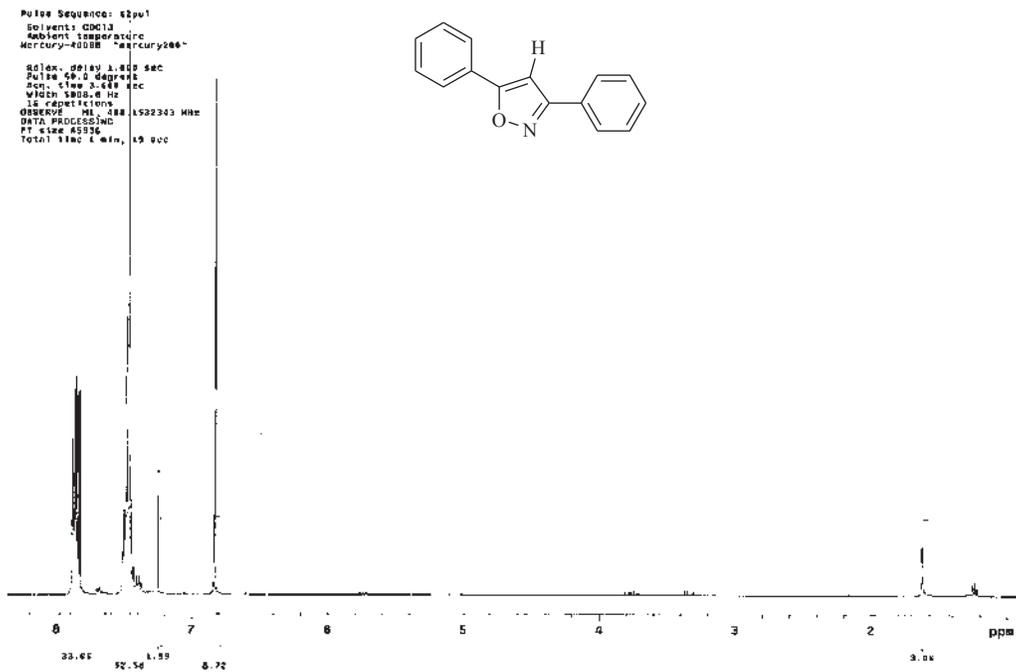
Espectro 11



Espectro 12



Espectro 13



Espectro 14

