

## Tesis de Posgrado

# Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos acetilados

Seldes, Alicia Marta

1974

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Seldes, Alicia Marta. (1974). Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos acetilados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1460\\_Seldes.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1460_Seldes.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Seldes, Alicia Marta. "Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos acetilados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1974.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1460\\_Seldes.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1460_Seldes.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE TETRAZOLES A PARTIR DE  
ALDONITRILOS ACETILADOS

ALICIA MARTA SELDES

Tesis presentada para optar al título de  
Doctor en Química  
(Orientación Química Orgánica)

- 1974 -

A Mariana, Gonzalo y Jorge

A mis padres

A Inés

A la Dra. Inge M.E. Thiel, mi más profundo agradecimiento por haber sugerido el tema de este trabajo, por su apoyo, sus continuas enseñanzas y consejos y por haberlo dirigido con tanta dedicación y entusiasmo.

Agradezco también:

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y a la Universidad de Buenos Aires, por haberme concedido sendas becas que me permitieron llevar a cabo parte del presente trabajo.

Al Dr Jorge O. Deferrari, por su continua colaboración y por los consejos dados durante el transcurso de este trabajo.

Al Dr Eduardo G. Gros, por su amplia colaboración en la realización del trabajo de resonancia magnética nuclear y por su apoyo e interés en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Blanca B. de Deferrari, por los microanálisis realizados.

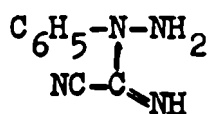
A la Srta. Susana Melo y al Sr. J.J. Ferrer por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear.

A mis compañeros, por su apoyo y cordialidad permanentes.

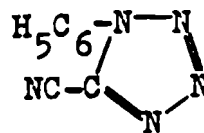
A todo el personal del Departamento de Química Orgánica por su desinteresada colaboración.

RESUMEN DE LOS PRIMEROS TRABAJOS SOBRE  
SINTESIS DE TETRAZOLES

El primer tetrazol fue sintetizado y descrito por el químico sueco J. A. Bladin<sup>1</sup> en 1885, a partir de dicianofenilhidrazina. Por calentamiento de esta sustancia disuelta en ácido sulfúrico y posterior agregado de una solución concentrada de nitrito de potasio, se observó que no se producía desprendimiento de gas y que de la solución comenzaban a precipitar agujas grisáceas, que recristalizadas de etanol daban un compuesto puro de fórmula bruta  $C_8N_5H_5$ . Basándose en la fórmula asignada por él a la dicianofenilhidrazina (I), Bladin le atribuyó a dicho compuesto la estructura II. La



I

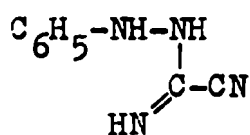


II

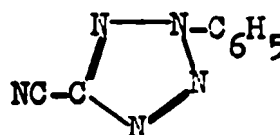
hidrólisis de este compuesto II seguida por una descarboxilación, dio una sustancia de fórmula  $C_7H_6N_4$ , lo cual indicaba que el núcleo heterocíclico se mantenía intacto<sup>2</sup>. Bladin<sup>3</sup> propuso el nombre de tetrazol para este heterociclo.

Siete años más tarde, Bamberger y de Gruyter<sup>4</sup> y Widman<sup>5</sup> demostraron que la fórmula asignada por Bladin a la dicianofenilhidrazina no era la correcta y por lo tanto

tampoco lo era la posición de los grupos sustituyentes en el cianofeniltetrazol obtenido a partir de ella. Bamberger y de Gruyter<sup>4</sup>, demostraron a partir de la fórmula correcta de la dicianofenilhidrazina (III), que la sustancia sintetizada por Bladin debía ser un tetrazol 2,5-disustituído (IV).



III



IV

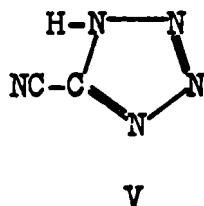
Con posterioridad aparecieron los trabajos de Thiele<sup>6,7</sup> sobre 5-aminotetrazoles; los de Pinner<sup>8-11</sup> y los de Lossen y colaboradores<sup>12-15</sup> sobre tetrazoles 5-aril-sustituídos.

Un trabajo muy importante en cuanto a la simplicidad de la síntesis de tetrazoles es el de Dimroth y Fester<sup>16</sup>, quienes en el año 1910 obtuvieron respectivamente triazoles o tetrazoles por reacción directa de ácido hidrazoico con acetileno o con ácido cianhídrico en solución alcohólica diluida. Estas síntesis son importantes por su similitud y a la vez por la diferencia en el comportamiento químico de los compuestos obtenidos.



Resultados similares en la síntesis de tetrazoles fueron obtenidos por R. M. Herbst<sup>17</sup> trabajando con ácido hidrazoico en solución bencénica.

Han sido muy extensos también en este tema los trabajos hechos por Oliveri-Mandalá y colaboradores, quienes en el año 1911 publicaron la síntesis del cianotetrazol(V)<sup>18</sup> a partir de cianógeno gaseoso y ácido hidrazoico. A partir del



tetrazol obtuvieron derivados de sustitución en el núcleo<sup>19</sup>.

Las síntesis y estudios llevados a cabo en el lapso 1914-1937 por R. Stollé y colaboradores<sup>20-31</sup> sobre este tipo de compuestos dieron lugar a una gran cantidad de derivados del núcleo tetrazólico.

Schmidt<sup>32</sup> estudió la adición de dos moles de ácido hidrazoico a un mol de cetonas en presencia de ácido sulfúrico como catalizador, para obtener tetrazoles.

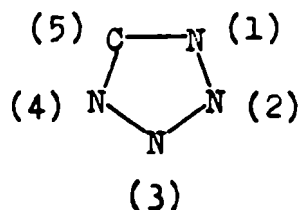
Mucho más recientes son los trabajos de Mihina y Herbst<sup>33</sup> sobre la síntesis de tetrazoles 5-sustituídos por

la reacción de nitrilos con ácido hidrazoico.

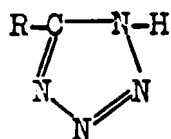
PROPIEDADES FISICAS DEL NUCLEO TETRAZOLICO

Los tetrazoles son compuestos heterocíclicos penta-atómicos, con cuatro átomos de nitrógeno en el núcleo, conocidos desde el año 1885.

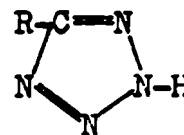
Su nomenclatura sigue las reglas generales de IUPAC<sup>34</sup> para este tipo de compuestos:



El anillo tetrazólico tiene mucho carácter aromático y ésta debe ser la razón de su existencia como una entidad estable. Puede existir en dos formas tautoméricas en las cuales el carácter aromático del anillo no se destruye, éstas son el 1H-tetrazol (VI) y el 2H-tetrazol (VII)



VI



VII

Se pudo comprobar por datos espectroscópicos y de momento dipolar que la forma 1H-tetrazol es la preferida.

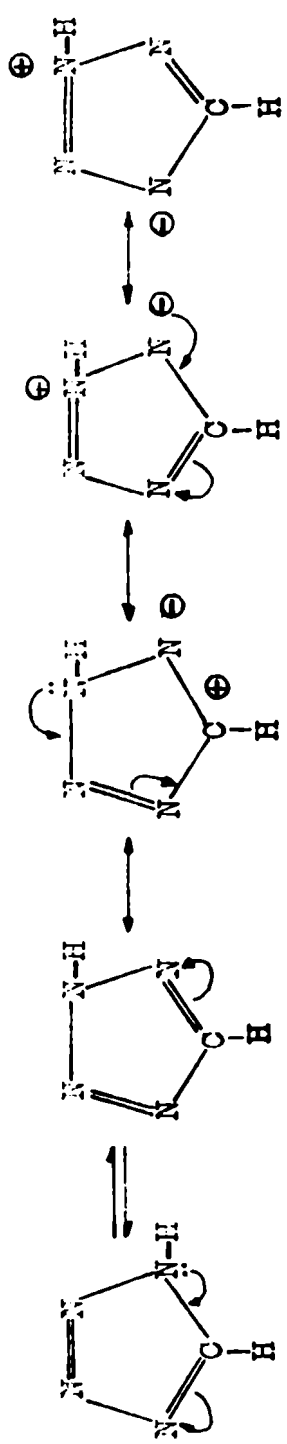
Hay datos<sup>35</sup> de espectros de resonancia magnética

nuclear de tetrazoles N-sustituídos y del tetrazol sin sustituir, que revelan un desplazamiento químico sistemático del hidrógeno del carbono cinco del núcleo, dependiente de si los grupos sustituyentes están en la posición 1 ó 2. Se tomaron pares de 1R-tetrazol y 2R-tetrazol con R= etilo, isopropilo, vinilo, alilo y se observó que los desplazamientos químicos correspondientes a las señales de los hidrógenos en los grupos sustituyentes es pequeña, del orden de 3 a 4 cps para protones cercanos al núcleo; por lo tanto no es factible que el desplazamiento químico observado para la señal de H-5 sea debido a diferencias en la contribución de los sustituyentes. Parece más probable que tenga su origen en la variación en los sistemas de unión. Se observó que había un gran acuerdo entre el desplazamiento químico del H-5 del tetrazol sin sustituir y el desplazamiento químico del H-5 del tetrazol sustituido en el nitrógeno 1.

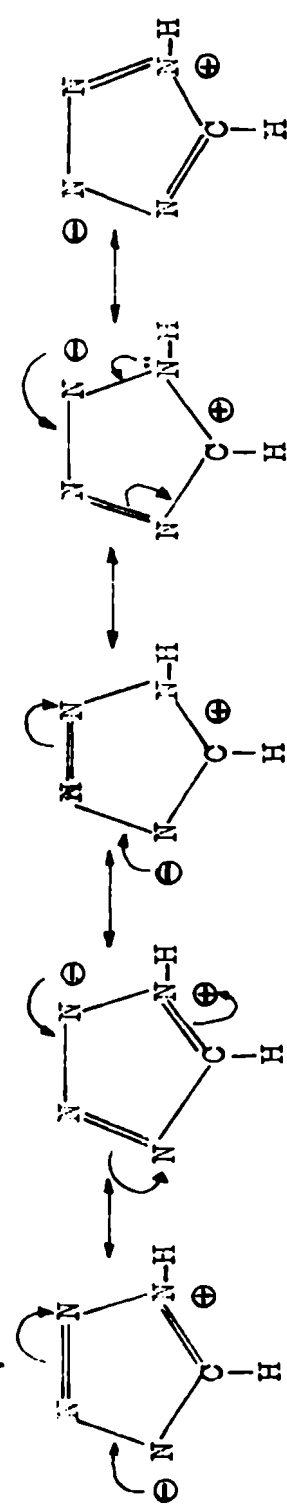
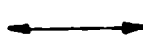
Otra evidencia de que la forma tautomérica favorecida es la del 1H-tetrazol se tuvo a partir de medidas de momentos dipolares<sup>36</sup>. Los momentos dipolares calculados para 1H-tetrazoles y 2H-tetrazoles, suponiendo que su estructura sea un pentágono regular, son 5,22 D y 1,63 D respectivamente<sup>37</sup>. El

momento dipolar del tetrazol sin sustituir es 5,11 D<sup>38</sup>. Por otra parte se tienen datos tambien de tetrazoles N-sustituídos; el momento dipolar del 2-etil-tetrazol es 2,65 D y el del 1-etil-tetrazol, 5,46 D, lo cual estaría de acuerdo con el hecho de que la forma tautomérica preferencial es el 1H-tetrazol.

El grupo NH, al igual que en otros azoles tiene carácter ácido. Los tetrazoles con hidrógeno en la posición 1 ó 2 del anillo poseen generalmente la acidez de los ácidos orgánicos. El tetrazol sin sustituir tiene  $K_a = 1,28 \cdot 10^{-5}$ <sup>39</sup>. Esto se explica observando las estructuras de resonancia de este compuesto (VIII-XVII). El tetrazol puede existir en cualquiera de las dos estructuras tautómeras VIII y IX. Algunas de las estructuras de resonancia del tautómero VIII son las descritas de X a XIV y algunas de las estructuras de resonancia para el tautómero IX son las descritas de XV a XVII. Las estructuras de resonancia como X, XI y XIV van a contribuir tanto a la estabilidad de la molécula neutra como del anion resultante de la ionización. De todas maneras, estas contribuciones van a ser mayores para el anión debido a la simetría de la situación y debido a la ausencia de una carga positiva formal en el nitrógeno 2 para estas estructuras.



VIII IX XV XVI XVII

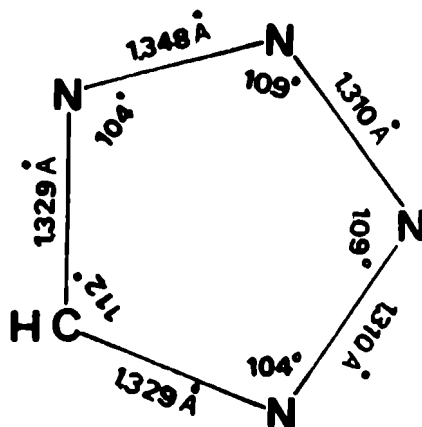


X XI XII XIII XIV

Este tipo de consideraciones, que son análogas a aquéllas que se aplican en el caso del pirrol, son las que explican la alta constante de acidez del tetrazol.

Las constantes de basicidad,  $K_b$ , de los tetrazoles N-metil- y N-etil-sustituídos, calculadas a partir de las constantes de hidrólisis de los respectivos clorhidratos, indican que estos compuestos poseen el mismo orden de basicidad que la anilina<sup>40</sup>.

Por análisis con rayos X<sup>41</sup>, han sido determinados los ángulos y las longitudes de unión de la base conjugada:





METODOS GENERALES DE SINTESIS DE TETRAZOLES

Las reacciones que conducen a la obtención de compuestos que contienen el núcleo tetrazólico son de base química muy diferente. Los métodos de síntesis más importantes se podrían agrupar de acuerdo al siguiente esquema:

- A) Reacciones de adición
- B) Reacciones de desplazamiento
- C) Reacciones de hidrazidas con nitritos
- D) Reacciones de acil-hidrazinas con compuestos de diazonio
- E) Reacciones de reordenamiento
- F) Otro tipo de reacciones

A) Reacciones de adición

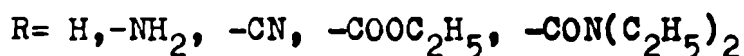
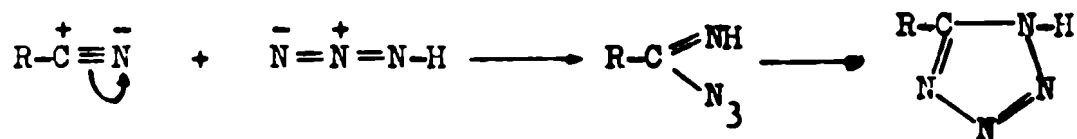
En estas reacciones se agrupan las de adición de ácido hidrazoico o de azidas a compuestos con insaturaciones carbono-nitrógeno ( $-C \equiv N-$  ó  $-C=N-$ ).

El átomo de carbono y uno de los nitrógenos del anillo tetrazólico es aportado por el compuesto sobre el cual se produce la reacción y los otros tres átomos de nitrógeno por el ácido hidrazoico o alguna de sus sales.

Entre los métodos más usados está la adición de ácido hidrazoico a nitrilos; se obtuvieron altos rendimientos en

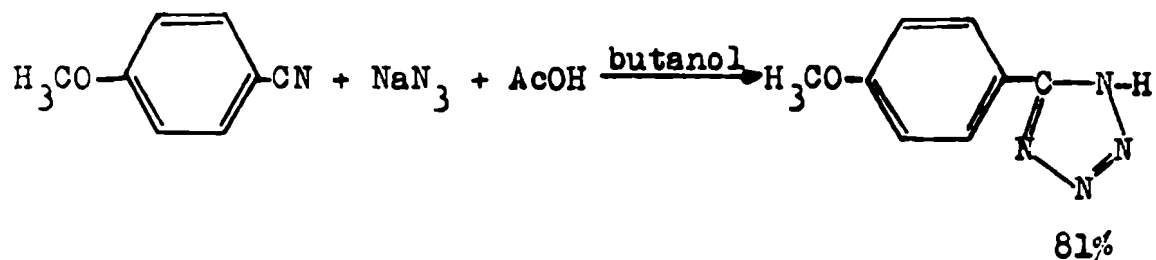
tetrazales 5-alquil- ó 5-aril-sustituídos trabajando en tubo cerrado y en solución de benceno, tolueno o xileno, durante tiempos prolongados de cuatro a siete días.

Según Mihina y Herbst<sup>33</sup> la formación de tetrazales 5-sustituídos por este tipo de reacción puede ser explicada por la formación de una imidoazida intermediaria que rápidamente se cicla para formar el tetrazol.

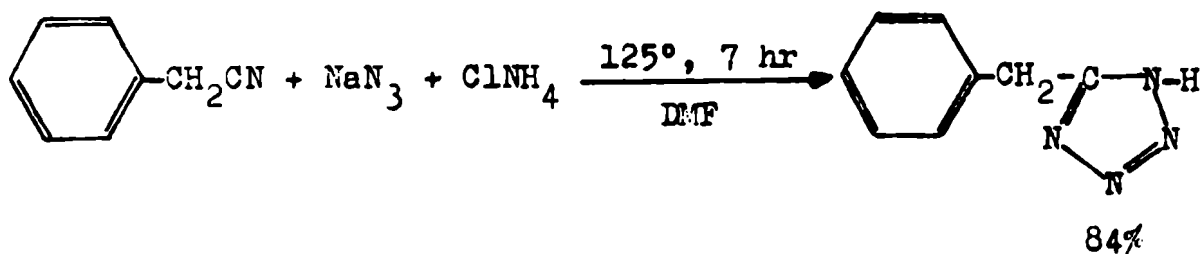


Esta interpretación ya había sido dada por Dimroth y Fester<sup>16</sup> cuando hicieron la síntesis del tetrazol a partir de ácido cianhídrico y ácido hidrazoico.

Muchas veces la reacción pudo ser llevada a cabo con éxito en isopropanol o butanol usando cantidades equivalentes de azida sódica y ácido acético glacial, obviando así la preparación de soluciones bencénicas de ácido hidrazoico y se obtuvieron excelentes rendimientos de 5-alquil- y 5-aril-tetrazales<sup>42</sup>.

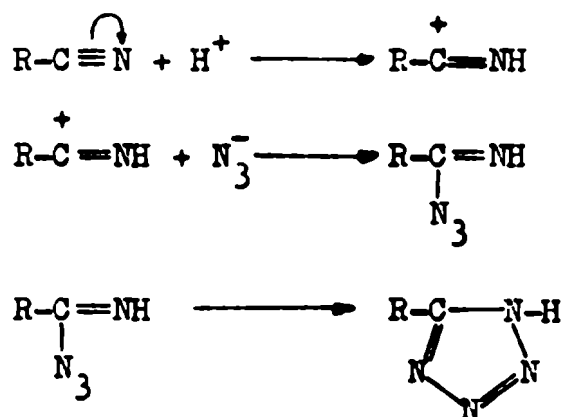


Otro de los métodos que ha dado buenos resultados ha sido el uso de sales del ácido hidrazoico, tales como azida de sodio o de litio o azidas de amonio o de amonio sustituidas, generadas in situ. Con las dos últimas se encontró una reacción general para preparar tetrazoles 5-sustituídos con excelentes rendimientos<sup>43</sup>. Las reacciones se llevan a cabo en soluciones de N,N-dimetilformamida o de dimetilsulfóxido, que resultan ser muy buenos solventes para azidas inorgánicas. Las temperaturas de reacción son bajas y los

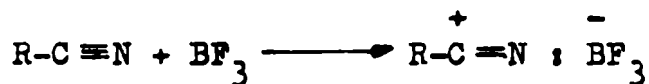


tiempos de reacción cortos, evitándose el uso de tubos cerrados, indispensables en el caso del ácido hidrazoico. El mecanismo de la reacción podría explicarse, al igual que en el

caso anterior, por un ataque nucleofílico del ion azida sobre el carbono del nitrilo, seguido de una ciclación del anillo de la imidoazida para formar el anillo tetrazólico, según lo propuesto por Finnegan et al.<sup>43</sup>. Esta reacción está sujeta a una catálisis ácida, ya que al protonarse el átomo de nitrógeno aumenta la carga positiva en el carbono del nitrilo y se facilita el ataque por el ion azida.

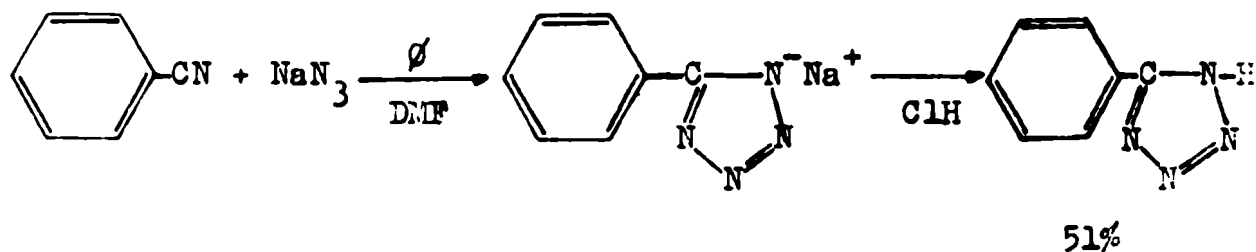


En muchos casos se agregan ácidos de Lewis, por ejemplo trifluoruro de boro, que se coordina con el nitrógeno del nitrilo aumentando la polaridad positiva del átomo de carbono.



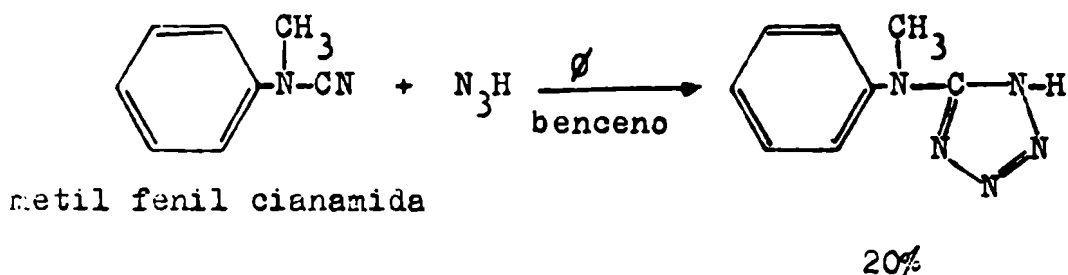
En la literatura se describen síntesis de este tipo en las que se utiliza directamente azida de sodio y nitrilos tales como el trifluoracetnitrilo, obteniéndose las sales

correspondientes, de las que se liberan posteriormente los tetrazoles por acidificación<sup>43</sup>.



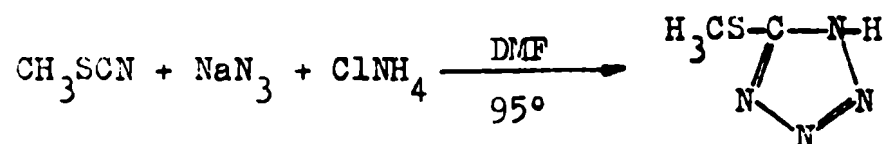
La reacción de nitrilos alifáticos con azida de aluminio en tetrahidrofurano también pertenece a este tipo de reacciones, pero da lugar a la obtención de tetrazoles con bajos rendimientos<sup>44</sup>.

Las adiciones de ácido hidrazoico o de sus sales pueden realizarse también sobre otros compuestos con uniones múltiples carbono-nitrógeno. Así se obtienen tetrazoles adicionando ácido hidrazoico a cianamidas disustituídas<sup>28</sup>.



Los tiocianatos de alquilo y de arilo son convertidos en 5-alquil- o 5-aryl-mercapto-tetrazoles por reacción con ion azida en presencia de cloruro de amonio, usando como

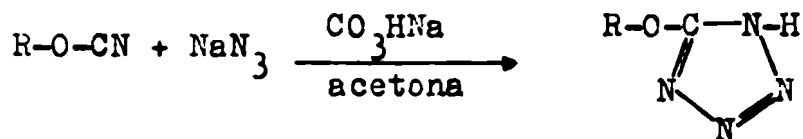
solventes N,N-dimetilformamida o soluciones de dioxano-agua<sup>45</sup>.



El mecanismo sugerido por Finnegan et al.<sup>43</sup> para la condensación de nitrilos orgánicos con ion azida en presencia de catalizadores ácidos (pág. 13) es también aplicable a los tiocianatos. De todas maneras se sugirió que no es necesario suponer la formación de la imidoazida como precursora, pues la formación del núcleo tetrazólico puede ocurrir por simple neutralización de cargas.

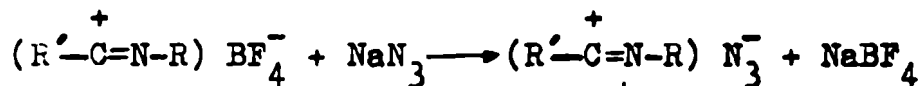
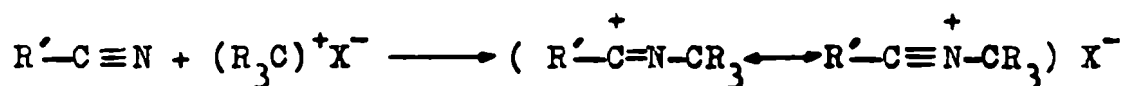


Los aril-cianatos también adicionan azidas alcalinas en condiciones suaves para formar 5-O-aril-tetrazoles<sup>46</sup>, para los cuales se obtuvieron mejores resultados trabajando en soluciones buffer de bicarbonato.



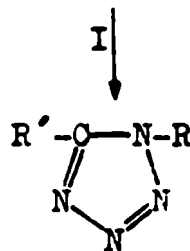
R =  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ; 2-Cl- $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 3-Cl- $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 2- $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ ;  
2- $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ .

Las sales de nitrilio, que se obtienen por reacción de sales de trialquiloxonio con nitrilos, reaccionan con azida de sodio en tolueno para dar 1,5-dialquil-tetrazoles<sup>47</sup>.



R' = etilo

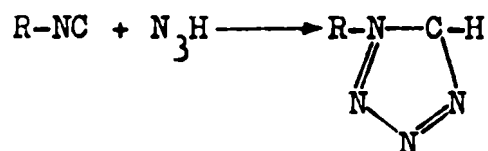
R = metilo, etilo



El intermediario I (no aislado) se ciclaría dando el tetrazol correspondiente, pero los rendimientos de esta reacción son bajos.

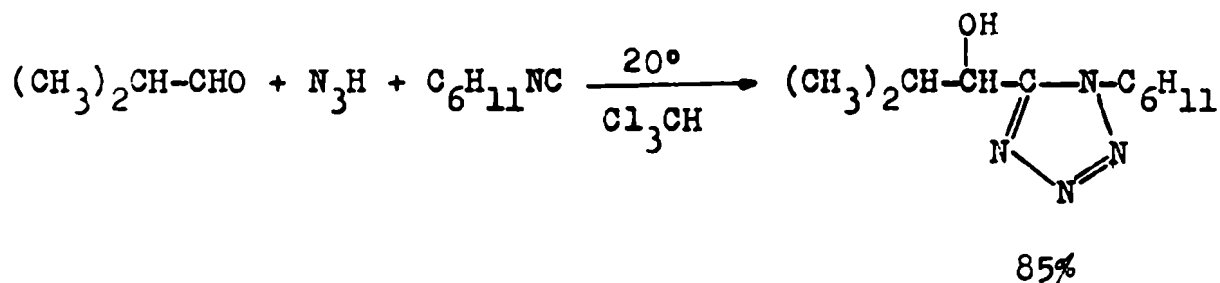
Uno de los métodos más aplicables para la síntesis de 1-alkil-tetrazoles es la adición de ácido hidrazoico en solución bencénica o etérea, a isocianuros de alquilo<sup>48</sup>.



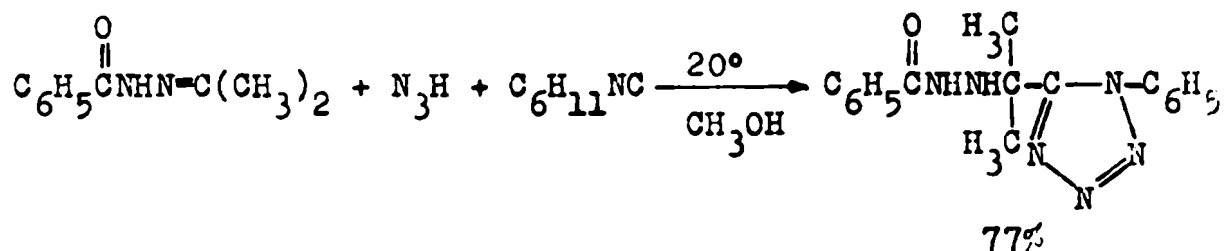


El 1-fenil-tetrazol y otros 1-aryl-tetrazoles se prepararon también a partir de aril-isocianuros y ácido hidrazoico, pero con rendimientos muy bajos, lo cual no hace el método muy adecuado para la síntesis de estos compuestos.

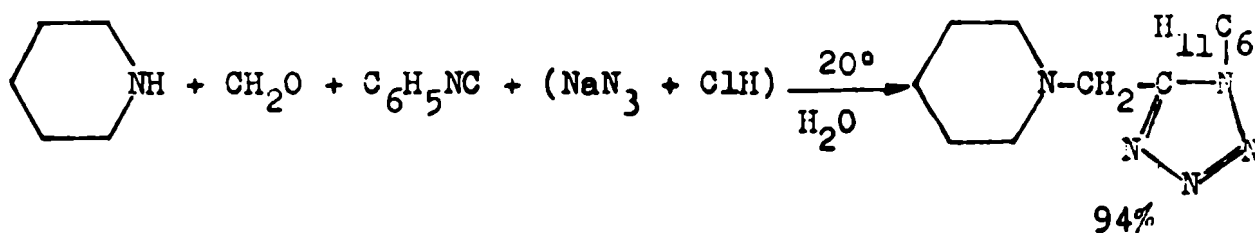
Tetrazoles 1,5-disustituídos se pueden obtener a partir de los isocianuros. Ugi y Meyr<sup>49</sup> describen la síntesis de 1-R-5-( $\alpha$ -hidroxialquil)-tetrazoles por reacción del ácido hidrazoico o la azida de aluminio con el correspondiente isocianuro y una cetona o un aldehído.



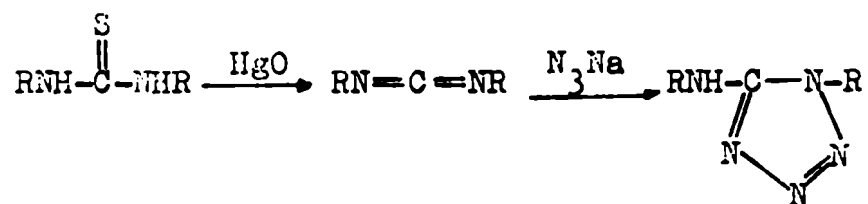
Ugi y Bodesheim<sup>50</sup> describieron la síntesis de 1-R-5-( $\alpha$ -sustituídos-hidrazinoalquil)-tetrazoles reemplazando en la reacción anterior el compuesto carbonílico por una acil hidrazina o una azina.



Ugi y Steinbrückner<sup>51</sup> obtuvieron 1-R-5-( $\alpha$ -aminoalquil)-tetrazoles haciendo reaccionar una mezcla de una amina, un compuesto carbonílico, el isocianuro y el ácido hidrazoico.



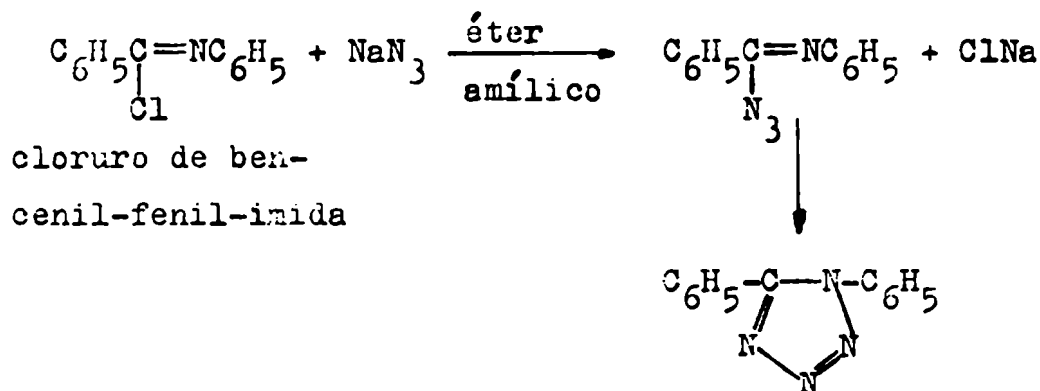
Las alquil- y aril-carbodiimidas reaccionan con ácido hidrazoico para formar 1-alquil(aril)-5-alquil(aril)-amino-tetrazoles. El método utilizado por Percival y Herbst<sup>52</sup> consiste en el tratamiento de dialquiltiureas simétricamente sustituidas con óxido de mercurio para formar dialquil carbodiimidas, las cuales por reacción con ácido hidrazoico en solución bencénica o xilénica conduce a los 1-alquil-5-alquil-amino-tetrazoles. Este método es similar al utilizado por



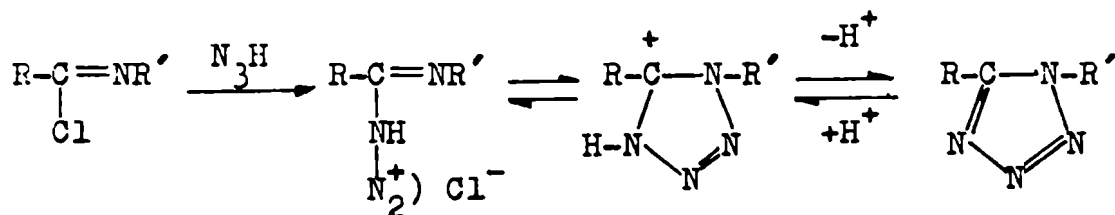
Stollé<sup>20</sup>, para la síntesis de 1-aril-5-arilamino-tetrazoles a partir de diariltiureas simétricas por reacción con azida de sodio en presencia de carbonato de plomo, sin aislar las diarilcarbodiimidas intermediarias.

#### B) Reacciones de desplazamiento.

Una síntesis general de tetrazoles 1-sustituídos y 1,5-disustituídos consiste en la reacción de cloruros de imidilo con ácido hidrazoico o sus sales, en los cuales se produce un desplazamiento del cloro por el ion azida<sup>53</sup>.

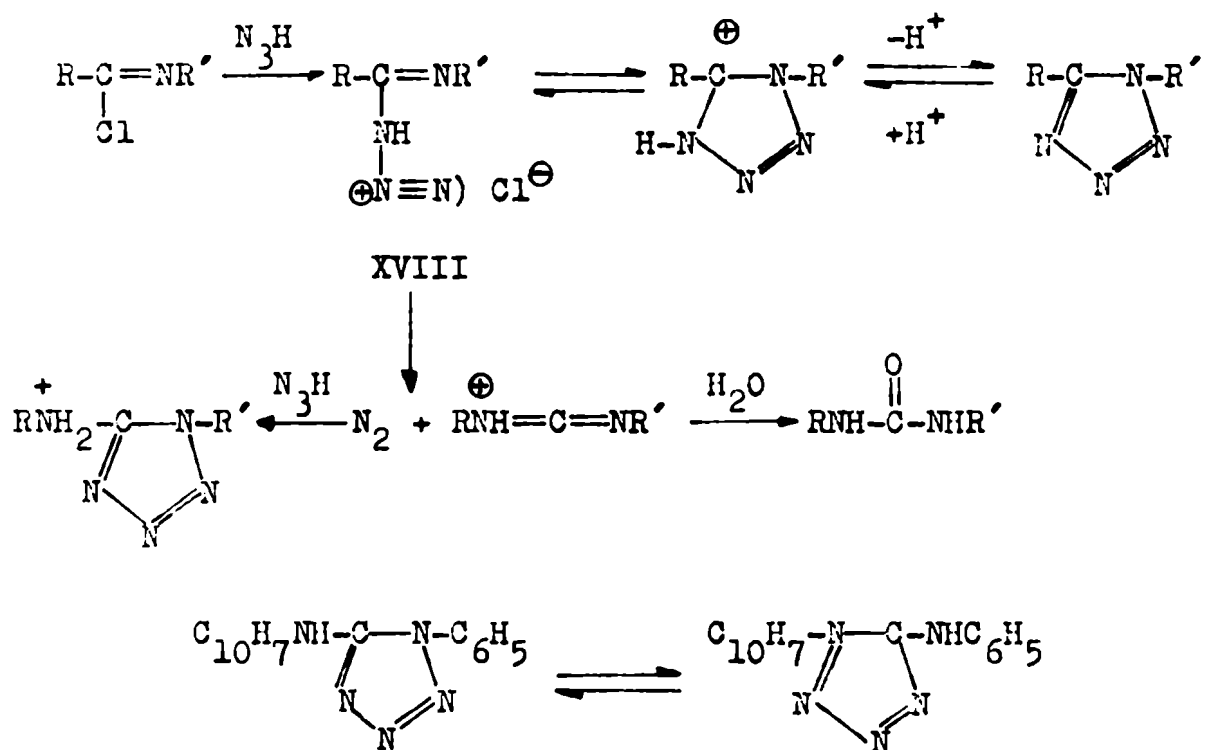


El mecanismo propuesto por Smith<sup>54</sup> está indicado en el esquema siguiente:



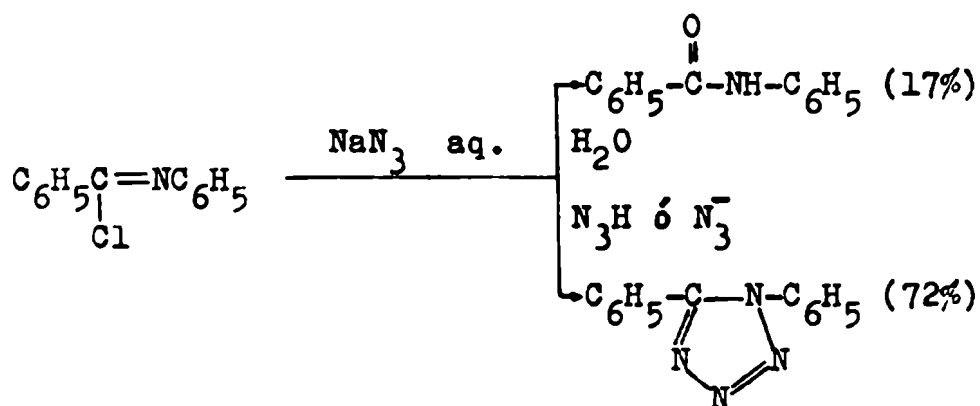
La reacción puede hacerse en soluciones anhidras de ácido hidrazoico en un solvente orgánico<sup>55</sup> o por un proceso modificado usando soluciones acuosas buffereadas junto con un solvente orgánico miscible en agua, por ejemplo acetona<sup>56</sup>. Cuando la reacción se llevó a cabo con ácido hidrazoico en un solvente orgánico<sup>54</sup>, se observó que competitivamente con la formación del anillo tetrazólico se obtenían ureas. La formación de estas últimas se interpreta suponiendo la formación intermedia de carbodiimidas protonadas que reaccionarían con el agua que se pudiera introducir en el medio de reacción. El mecanismo postulado se basa en el reordenamiento catalizado por ácidos de tetrazoles. Es decir, se puede suponer que las reacciones comienzan con la adición de azida de hidrógeno al cloruro de imidilo para dar probablemente un cloruro iónico de una imidil azida protonada (XVIII). Esta se puede ciclar rever-

siblemente al ácido conjugado de un tetrazol o puede dar un reordenamiento con pérdida de nitrógeno para dar el ácido conjugado de una carbodiimida. Esta puede convertirse en una urea por el agua usada en el trabajo posterior, pero en presencia de más azida de hidrógeno puede ser convertida en un amino-tetrazol, como se muestra en el esquema siguiente:



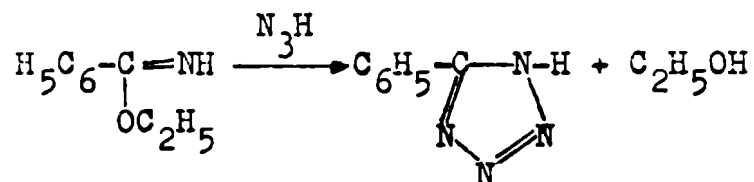
La apertura del anillo tetrazólico podría dar, presumiblemente, una imidil azida protonada que luego se reordena, hecho que ya ha sido demostrado<sup>54</sup>. De todas maneras las altas temperaturas requeridas (ca. 160°) para la apertura del anillo contrastan con la temperatura aproximadamente ambiente a la

cual esta reacción lateral de la síntesis de von Braun y Rudolph ocurre. Las reacciones laterales deben ocurrir entonces antes de que el anillo tetrazólico se forme, entrando así en competencia y no luego de que éste se formó. Por analogía con acil azidas, cuyo reordenamiento se demostró que está catalizado por ácidos<sup>57</sup>, se esperaría que la imidil azida protonada se reordenara más rápidamente que su base conjugada, que es presumiblemente capaz de ciclarse rápidamente al tetrazol. Bajo estas circunstancias un medio fuertemente donador de protones promueve la reacción lateral de reordenamiento mientras que un medio aceptor de protones (azida de sodio en un buffer de fosfato acuoso) retarda el reordenamiento y entonces favorece la formación del tetrazol.

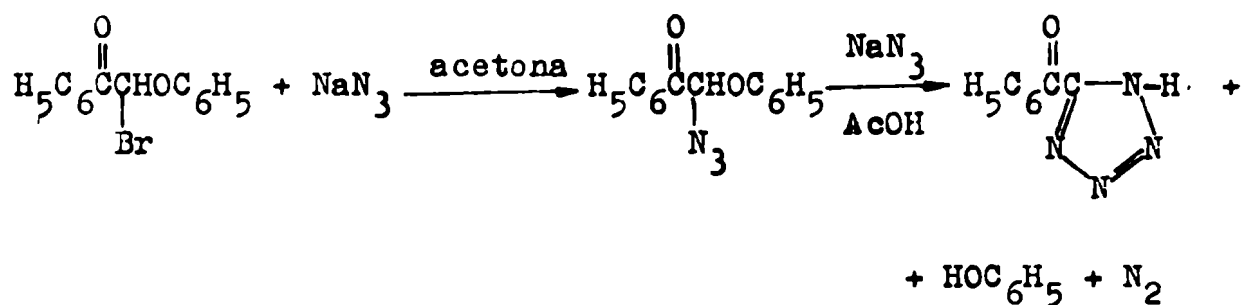


El ácido hidrazoico o sus sales también pueden desplazar a otros grupos distintos del cloro en compuestos de

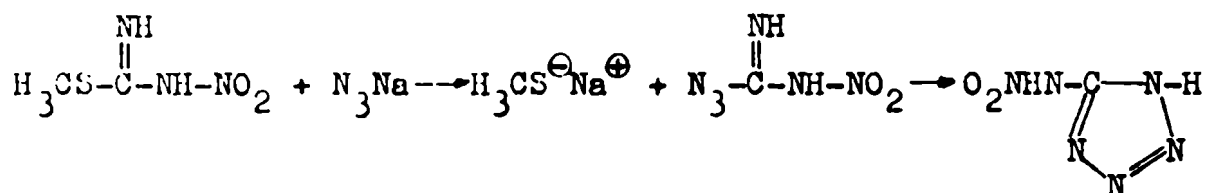
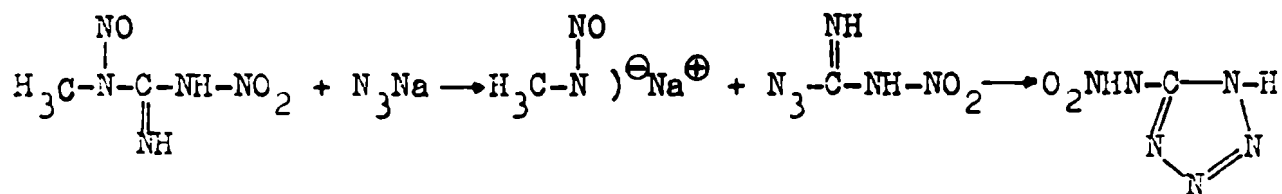
fórmula general  $RC(X)=NR'$ . El grupo etoxilo en la etil-benzimidida es reemplazado por azida y conduce a la obtención del 5-fenil-tetrazol<sup>58</sup>.



La reacción de las 2-bromo-2-fenoxiacetofenonas con azida de sodio en ácido acético glacial da lugar a los 5-aróil-tetrazoles<sup>59</sup>. El bromo es desplazado primeramente por el ion azida para dar azido-fenoxiacetofenona. Esta, por descomposición en ácido acético glacial, pierde nitrógeno y en presencia de un exceso de azida de sodio, se produce un desplazamiento del grupo fenoxilo para dar el 5-benzóil-tetrazol.



Otra síntesis consiste en la reacción de azida de sodio con N-metil-N-nitroso-N'-nitroguanidina o N-nitro-S-metil-isotiourea que da lugar a 5-nitroamino-tetrazoles<sup>60</sup>.

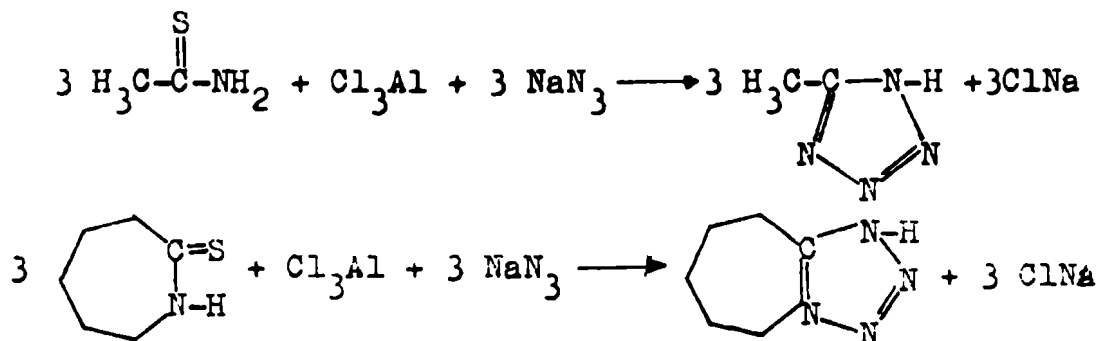


En este caso se produce un desplazamiento de los grupos metilnitrosoamino y metiltio del compuesto nitroguanidínico por el ion azida.

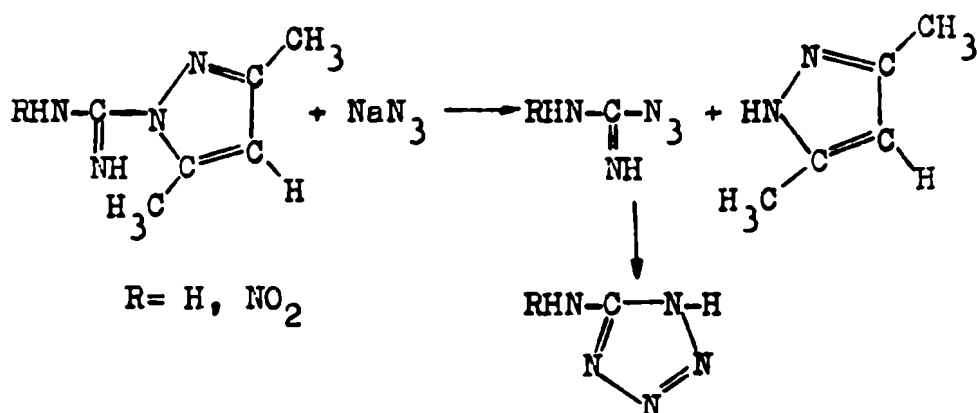
La reacción metatética de tioacetamida o de tiocaprolactama con azida de aluminio, produce un desplazamiento del grupo tiol dando origen al tetrazol correspondiente. Las tioacetamidas reaccionan en tetrahidrofurano con tricloruro de aluminio y azida de sodio para dar con 55% de rendimiento 5-metil-tetrazoles y la tiocaprolactama da en las mismas condiciones con 65% de rendimiento el cardiazol (pentametilentetrazol)<sup>61</sup>.





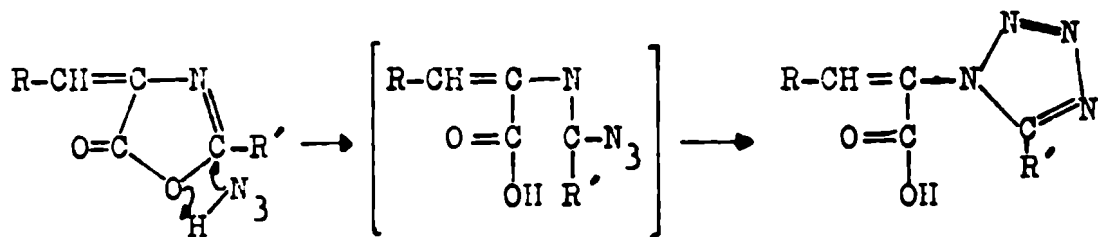


El ion azida también puede dar lugar en algunos casos al desplazamiento del grupo 3,5-dimetilpirrazolilo y por posterior ciclación da lugar a los tetrazoles correspondientes. Así por ejemplo, en el caso de la 3,5-dimetil-pirrazol-1-carboxamida o de su derivado nitrado, en presencia del ion azida, se obtienen los 5-amino- y 5-nitroamino-tetrazoles respectivamente.<sup>62</sup>



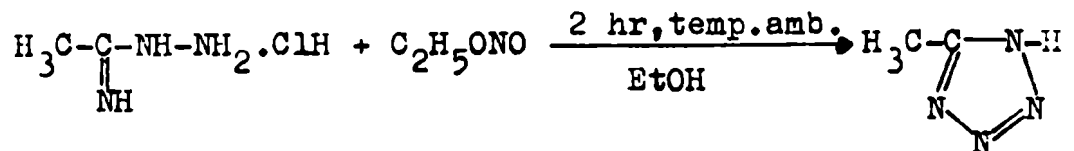
Para algunas síntesis de tetrazoles también se utilizaron como productos de partida grupos lactónicos cíclicos unidos a un resto carbono-nitrógeno no saturado que puede ser

abierto por el ion azida; así la azidólisis de 5-oxazolonas lleva a ácidos  $\alpha$ -(1-tetrazolil)-carboxílicos<sup>63</sup>. La reacción consiste en una ruptura de la unión O-C<sub>2</sub> del anillo oxazolónico por la azida, es decir que la azlactona reaccionaría como un O-acil-iminoéter cíclico, el cual a través de una imide-azida, se estabilizaría dando el ácido tetrazol-carboxílico.

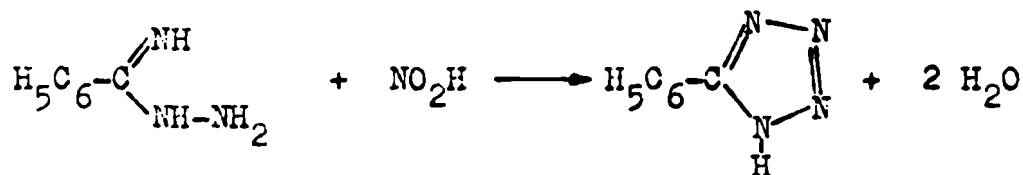


C) Reacción de hidrazidas con ácido nitroso.

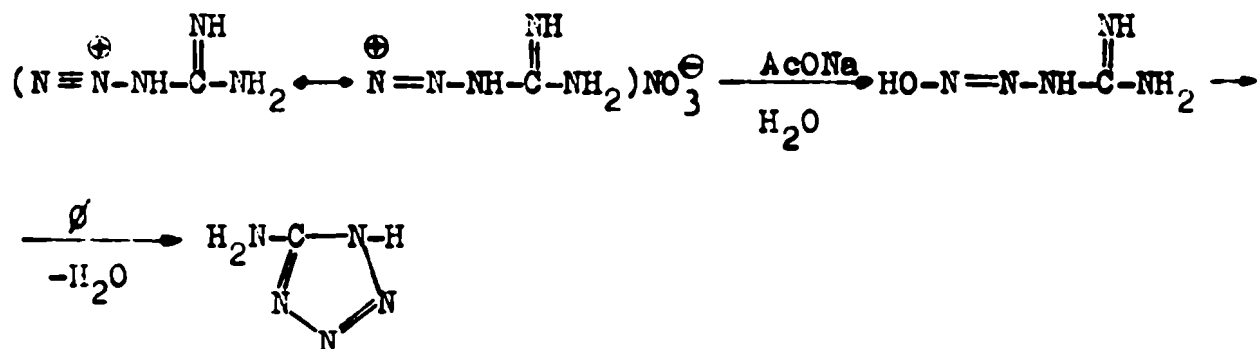
Tetrazales sustituidos con grupos alquilo, arilo, amino y ciano en la posición cinco, se han preparado por reacción de hidrazidas con ácido nitroso. La obtención de 5-alquil-tetrazales puede ser ejemplificada con la obtención del 5-metil-tetrazol<sup>64</sup>.



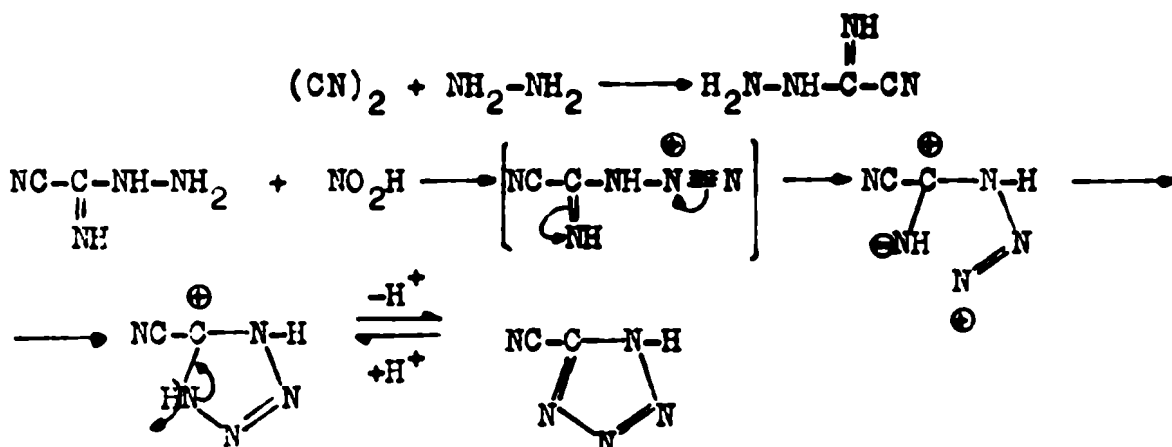
La diazotación de la benzhidrazidina lleva a la obtención del 5-fenil-tetrazol<sup>8</sup>.



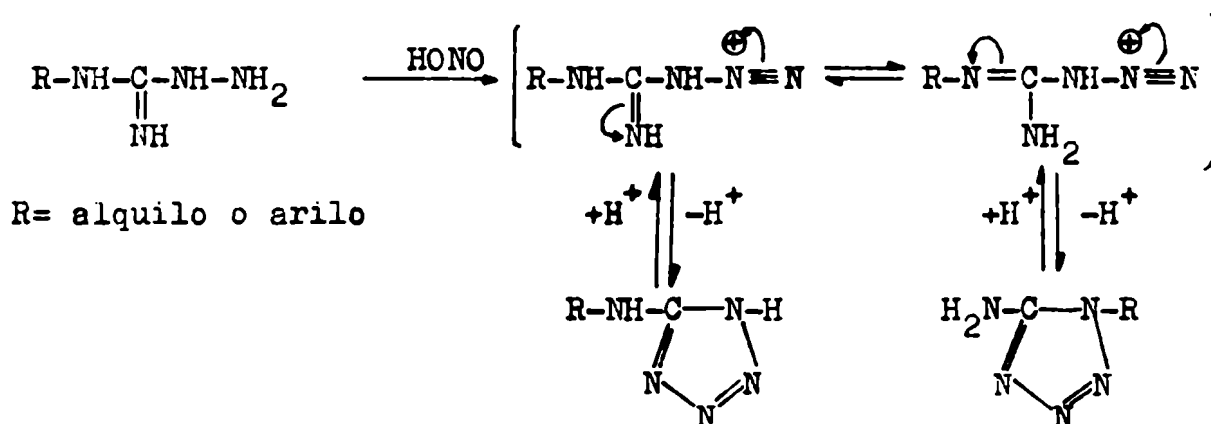
La primera síntesis del 5-amino-tetrazol fue llevada a cabo por Thiele<sup>6</sup> por la reacción de un mol de nitrato de diazoganidina con un mol de acetato de sodio.



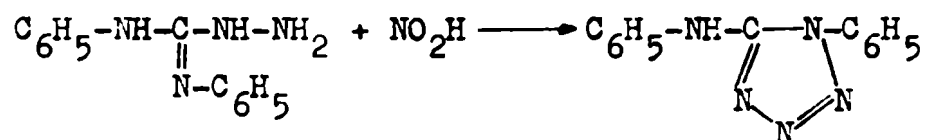
El tratamiento de la hidrazida del ácido 1-cianoformimídico con ácido nitroso dio lugar al 5-ciano-tetrazol<sup>65</sup>.



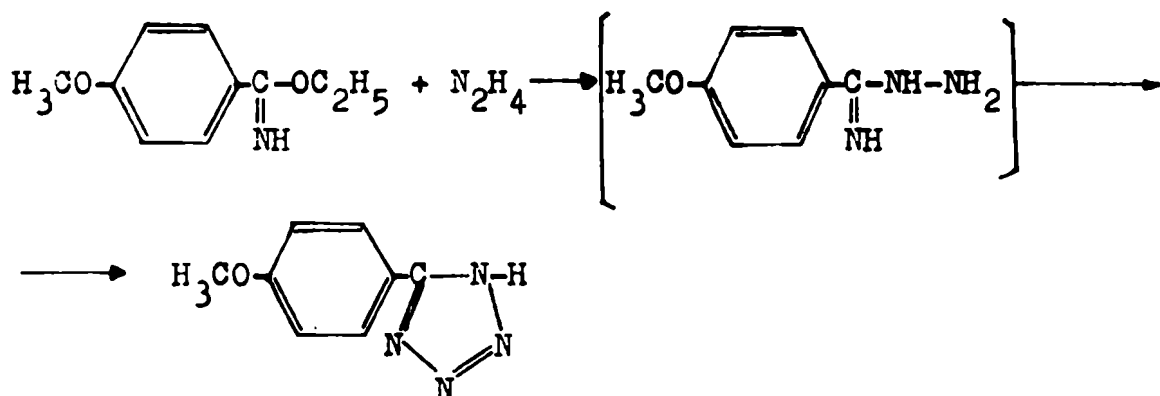
Este tipo de reacciones también es aplicable a la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituídos ya que las 1-alkil- y 1-aryl-2-aminoguanidinas al ser diazotadas dan 1-alkil- y 1-aryl-5-aminotetrazoles. Uno de los posibles pasos intermedios de la reacción sería la formación y ciclación de una alkil- o aril-guanilazida asimétricamente sustituida. Dado que esta guanilazida es asimétrica la ciclación puede ocurrir teóricamente en dos direcciones distintas, en cuyo caso se formaría también el 5-alkil- o 5-aryl-aminotetrazol isómero. En la mayoría de los casos estudiados se observó un mayor porcentaje del 1-alkil- o 1-aryl-aminotetrazol.



Las aminoguanidinas simétricamente disustituídas también son convertidas a los correspondientes tetrazoles 1,5-disustituídos<sup>66</sup>.



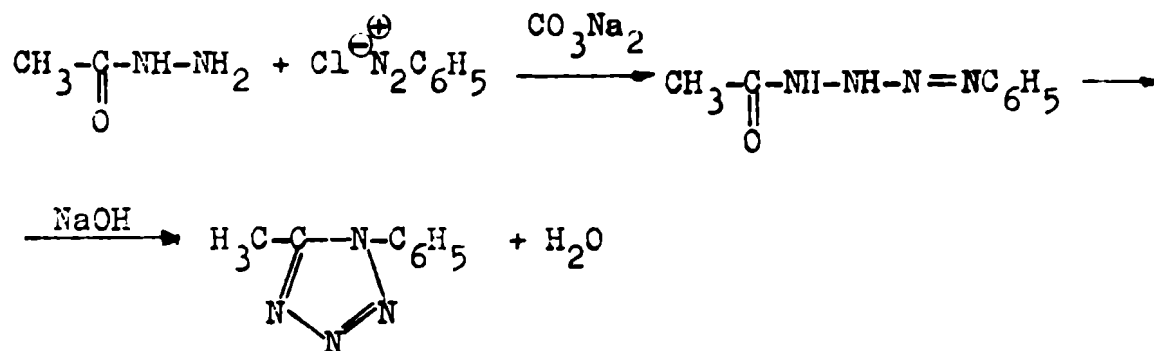
En algunos casos se genera in situ la hidrazidina como por ejemplo en la síntesis descrita para el 5-(p-anisil)-tetrazol<sup>67</sup>, en la cual se trata el imino éster con hidrazina y la anisil amidina formada, por posterior acidificación y diazotación da lugar al tetrazol correspondiente.



#### D) Reacción de acil-hidrazinas con compuestos de diazonio.

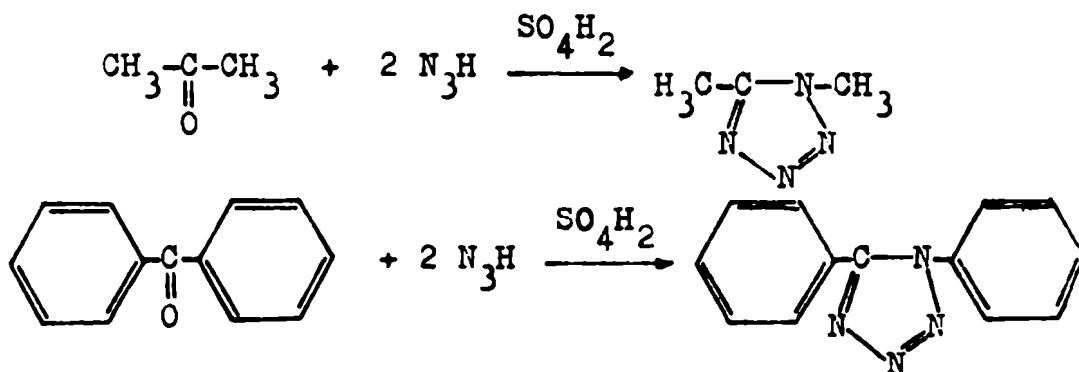
La reacción de acil-hidrazinas con compuestos de diazonio en solución alcalina conduce a tetrazoles 1,5-disustituidos. A pesar de que los tetrazenos intermedios pueden ser aislados, es más conveniente tratar la solución del producto de acoplamiento con una base fuerte para ciclarlo al

tetrazol<sup>68</sup>, con pérdida de una molécula de agua.

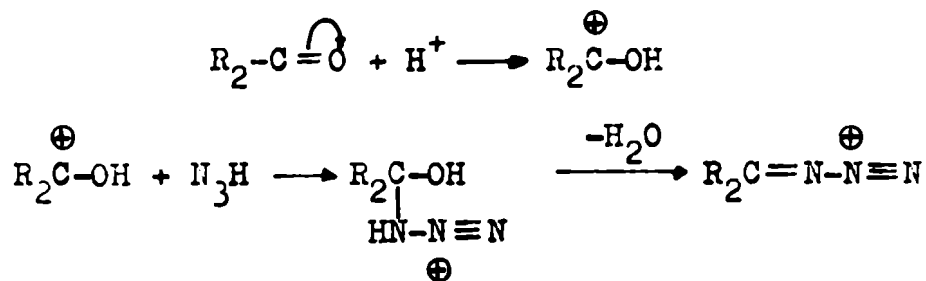


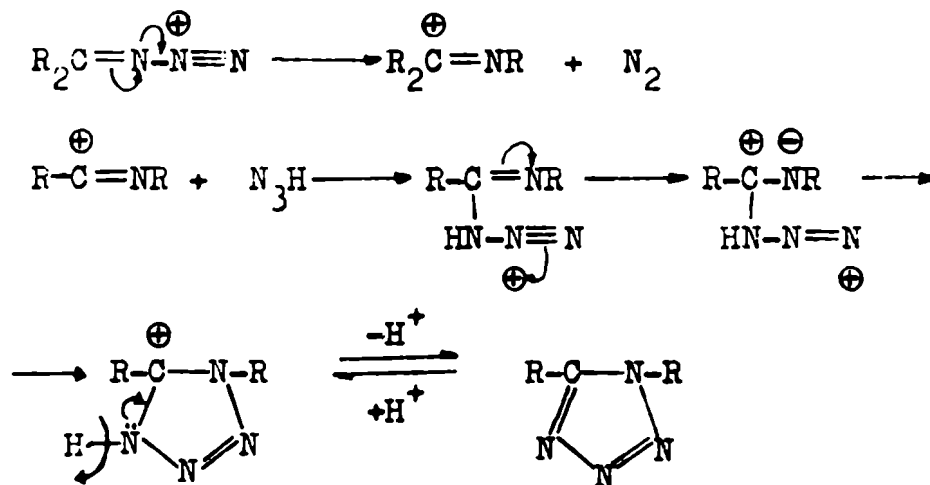
### E) Reacciones de reordenamiento.

La reacción de cetonas acíclicas con exceso de ácido hidrazoico ( 2 ó 3 moles) en presencia de un ácido fuerte da tetrazoles 1,5-disustituídos<sup>32</sup>. Esta reacción es conocida con el nombre de reacción de Schmidt.

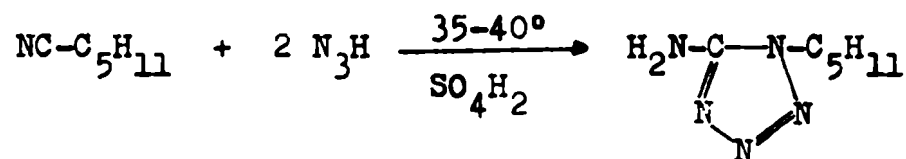


Smith<sup>69</sup> postuló un posible mecanismo para esta reacción:

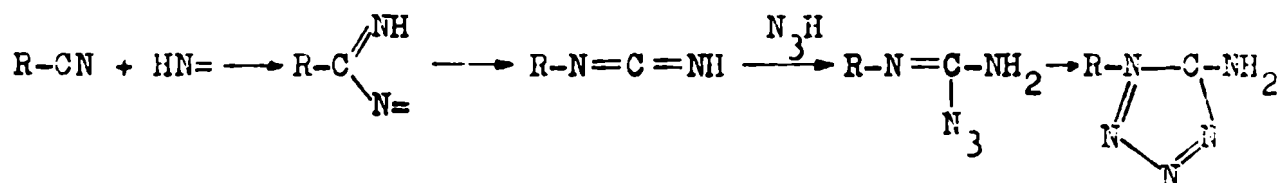




La conversión de nitrilos a 1-alkil- o 1-aryl-5-aminotetrazoles catalizada por ácidos<sup>70</sup> es también un ejemplo de un reordenamiento relacionado con la reacción anterior.

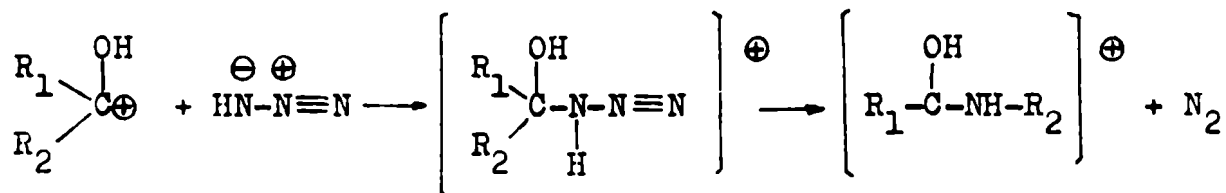


El mecanismo propuesto por von Braun y Keller para este tipo de reacción involucra la adición de un radical imino libre (HN=), cuya formación a partir del ácido hidrazoico con ácido sulfúrico ya había sido postulado por Schmidt<sup>32</sup>, al grupo ciano seguido por un reordenamiento del producto de reacción a una carbodiimida. Una segunda molécula de ácido hidrazoico se adiciona al compuesto reordenado dando un intermediario que luego se cicla.

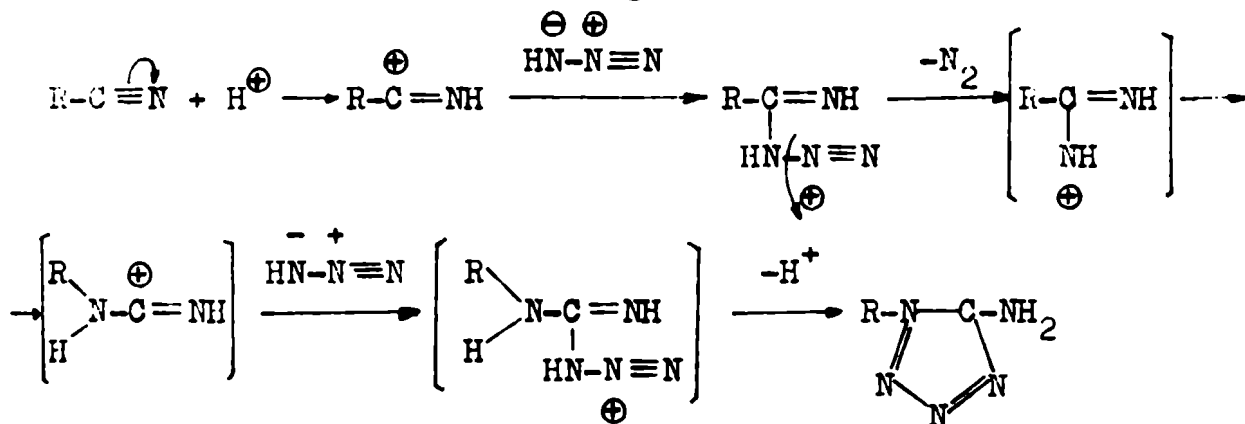


Von Braun suponía que el ácido hidrazoico no se adicionaba directamente a cianuros de alquilo o de arilo, ya que no habían podido aislar 5-alquil- o 5-aril-tetrazoles y por lo tanto era necesaria la presencia del radical imino para la reacción. Posteriormente Mihina y Herbst<sup>33</sup> demostraron que el grupo ciano de los nitrilos de ácidos carboxílicos adiciona normalmente ácido hidrazoico y por posterior ciclación da el tetrazol 5-sustituído, sin mediar en estos casos un reordenamiento. Se podría suponer<sup>71</sup> que la adición de ácido hidrazoico al grupo ciano con la formación de una imidoazida, la eliminación subsecuente de nitrógeno y el reordenamiento en presencia de ácido sulfúrico sería similar al reordenamiento de Curtius de acilazidas. Es muy probable que el reordenamiento de las imidoazidas intermedias, catalizado por ácidos, proceda por un mecanismo de ion carbonio, tal como fue propuesto por Newman y Gil-denhorn<sup>57</sup> para el reordenamiento de Schmidt.

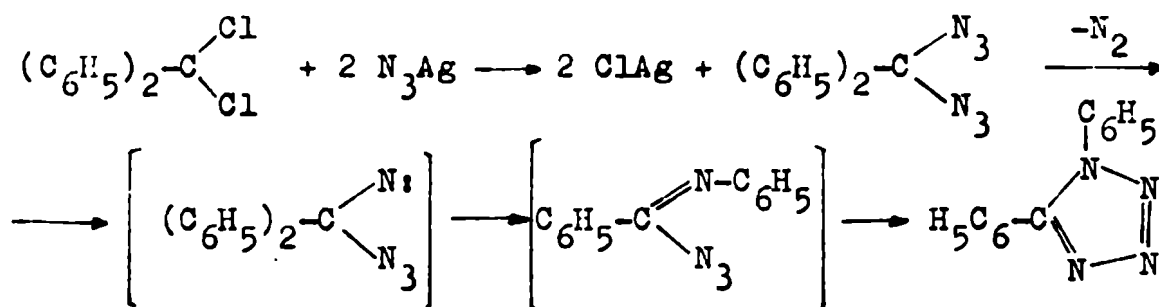




Es decir que el mecanismo propuesto teniendo en cuenta estas consideraciones<sup>71</sup> sería el siguiente:

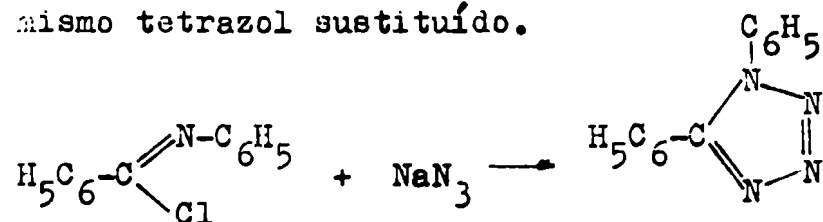


Sustancias que contienen gem-azidas dan tetrazoles<sup>72</sup> por descomposición térmica, con pérdida de nitrógeno. Schroetter<sup>73</sup> postula para este tipo de reacción la migración intra-

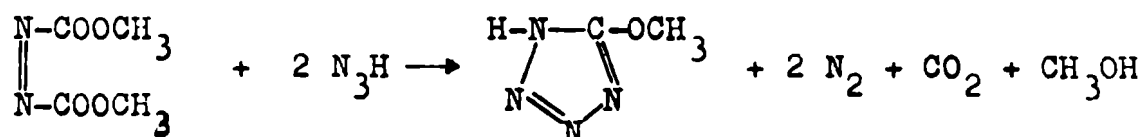


molecular de un grupo de átomos, sin indicar cuál sería dicho

grupo. Se confirmó el mecanismo propuesto ya que la reacción del cloruro de imina de la benzanilida con azida de sodio, daba lugar al mismo tetrazol sustituido.

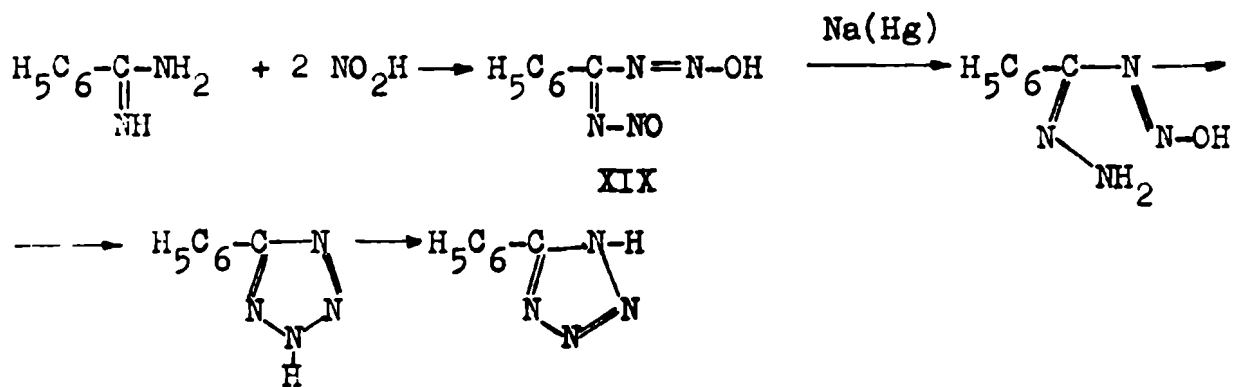


Los ésteres dimetílicos o dietílicos del ácido azo-dicarboxílico reaccionan con ácido hidrazoico dando 5-metoxi- ó 5-etoxi-tetrazoles<sup>22</sup>.



#### F) Otro tipo de reacciones.

En la literatura se encuentra un método que es la única síntesis de derivados tetrazólicos descrita en la cual no interviene un derivado del ácido hidrazoico o de la hidrazina. Consiste en la reacción de una amidina con ácido nitroso. Se obtiene un producto descrito como ácido dioxitetrazótico (XIX) y la reducción de la sal potásica de dicho ácido con amalgama de sodio da lugar al tetrazol 5-sustituído<sup>74,75</sup>.



REACCIONES DEL NUCLEO TETRAZOLICO

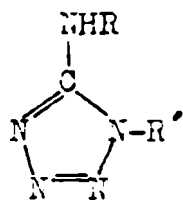
### Alquilación de tetrazoles

En este capítulo se considerarán preferentemente las reacciones de alquilación sobre el núcleo heterocíclico.

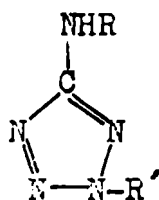
En el caso de tetrazoles sustituidos con sustituyentes conteniendo hidrógenos activos tales como hidroxilo, amino, etc., a pesar de que hay posibilidades adicionales para la alquilación, ésta ocurre predominantemente en el núcleo.

La alquilación del 5-aminotetrazol<sup>76</sup> en medio básico acuoso con ioduro de metilo, ioduro de etilo, bromuro de alilo, cloruro de bencilo o sulfato de dietilo da siempre una mezcla de tetrazoles sustituidos en la posición 1 y 2. Generalmente predomina el isómero sustituido en la posición 1, pero se observa una excepción cuando la sal de sodio del 5-fenil-tetrazol o del 5-nitrotetrazol es metilada con ioduro de metilo en acetona acuosa, en este caso el principal producto es el isómero sustituido en la posición 2.<sup>77</sup>

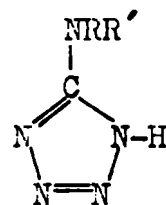
Herbst, Roberts y Harvill<sup>70</sup> postularon que en la alquilación de 1-R-5-aminotetrazoles la entrada del grupo alquilo se produce sobre el grupo amino, pudiendo dar alguno de los tres isómeros siguientes:



XX



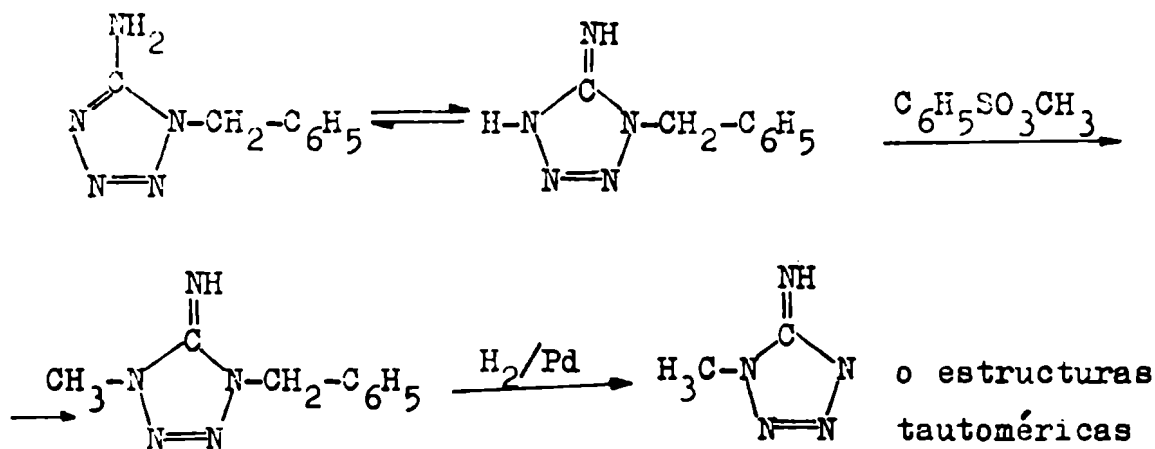
XXI



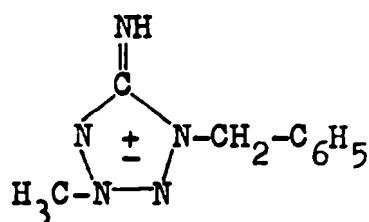
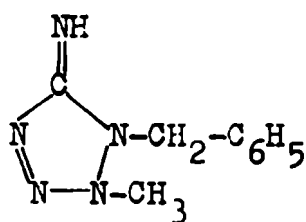
XXII

Por comparación con 1-R-5-alquilaminotetrazoles auténticos se vio que las propiedades de ambos no coincidían. El hecho de eliminar estas tres estructuras como posibles para compuestos formados en la alquilación de 1-R-5-aminotetrazoles, confirma que el segundo grupo alquilo entrante debe estar unido a un nitrógeno del anillo tetrazólico. Esto fue comprobado experimentalmente por Henry et al.<sup>78</sup> teniendo en cuenta que la desbencilación catalítica de un 5-aminotetrazol bencil sustituido no afecta al núcleo tetrazólico<sup>79</sup>. Cuando el 1-metil-5-aminotetrazol fue bencilado con cloruro de bencilo y la mezcla de clorhidratos obtenida catalíticamente desbencilada, se obtuvo sólo el producto de partida, lo cual da idea de que no ocurre la migración del metilo y que el anillo tetrazólico se mantiene durante la alquilación. Por otro lado cuando el 1-bencil-5-aminotetrazol fue metilado con bencensulfonato de metilo y las bases libres aisladas fueron desbenciladas catalíticamente, se obtuvo una mezcla de 1-metil-5-aminotetrazol (85.4%) y

2-metil-5-aminotetrazol(12%), lo que demuestra que la alquilación ocurrió en el núcleo en dos posiciones diferentes.

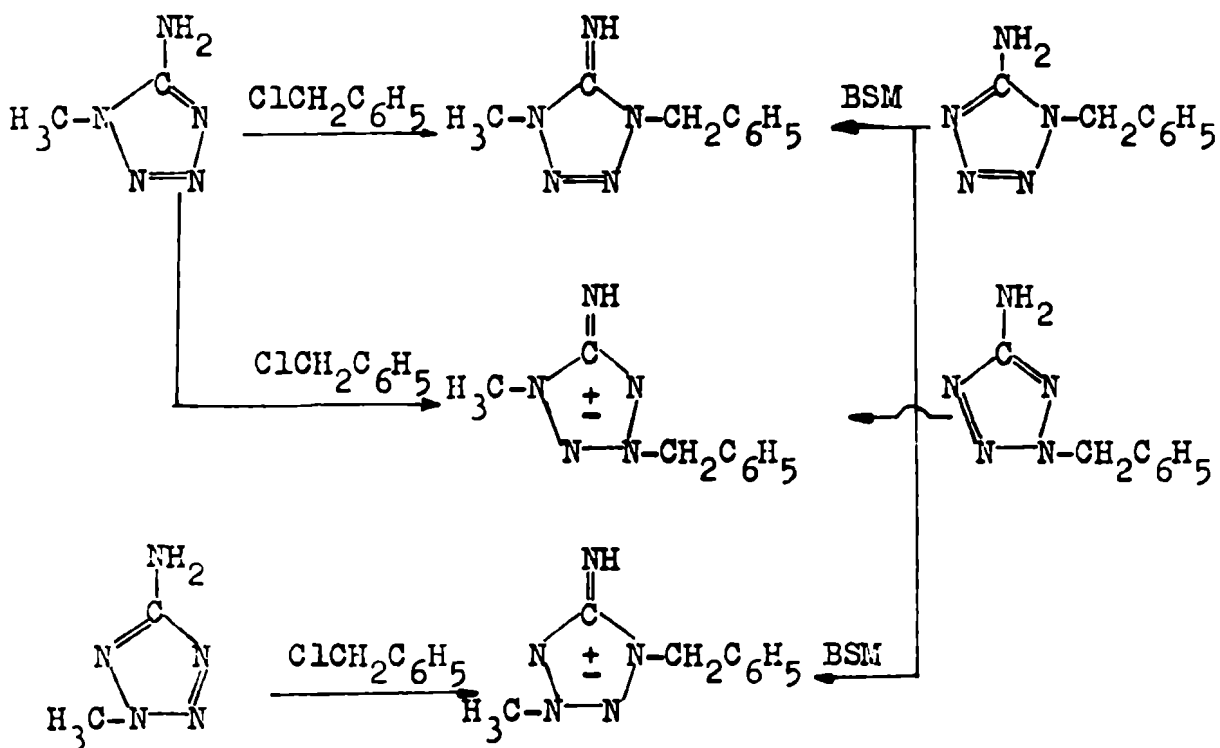


En el caso del 2-metil-5-aminotetrazol hay dos opciones. Podría ser el 1-bencil-2-metil-5-iminotetrazol(XXIII) o la estructura meso-iónica 1-bencil-3-metil-5-iminotetrazol(XXIV).



Aparentemente la estructura XXIV sería la más correcta, basándose en la estructura del 1,3-dimetil-5-iminotetrazol, que fue demostrada<sup>80</sup> por análisis con rayos X. Otra evidencia postulada para apoyar la tesis de que el principal producto de la mono-

alquilación de un 2-alquil-5-aminotetrazol involucra un nitrógeno del anillo y no el grupo amino se obtuvo de la siguiente manera<sup>78</sup> : cuando el 2-bencil-5-aminotetrazol fue metilado y luego la base libre intermediaria desbencilada, el mayor producto aislado fue el 1-metil-5-aminotetrazol. La base libre intermediaria se considera por analogía que es 1-metil-3-bencil-5-aminotetrazol y no su isómero 1-metil-2-bencil-5-aminotetrazol, pues la metilación del 2-metil-5-aminotetrazol bajo las mismas condiciones da 1,3-dimetil-5-aminotetrazol<sup>80</sup> .

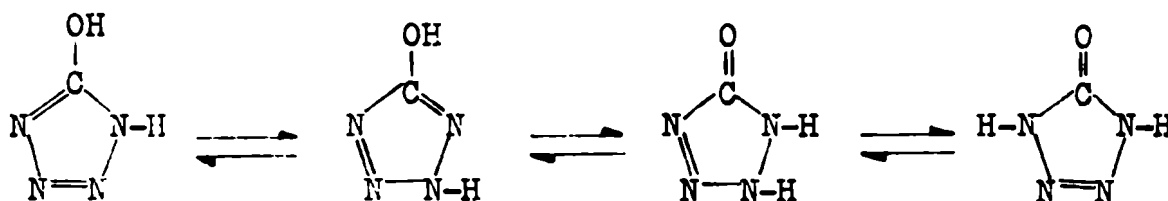


BSM: bencensulfonato de metilo.



Los 1,3-dialquil-5-iminotetrazoles dan una absorción característica entre 254 y 258  $m\mu$ , mientras que los tetrazoles normalmente sustituidos que no contienen otro sistema conjugado muestran sólo una absorción terminal<sup>77</sup>. El espectro de absorción del 1-bencil-3-metil-5-iminotetrazol cuya estructura no ha sido rigurosamente establecida, es esencialmente el mismo que el del 1,3-dimetil-5-iminotetrazol cuya estructura es conocida, lo cual también apoya la estructura asignada al compuesto anterior.

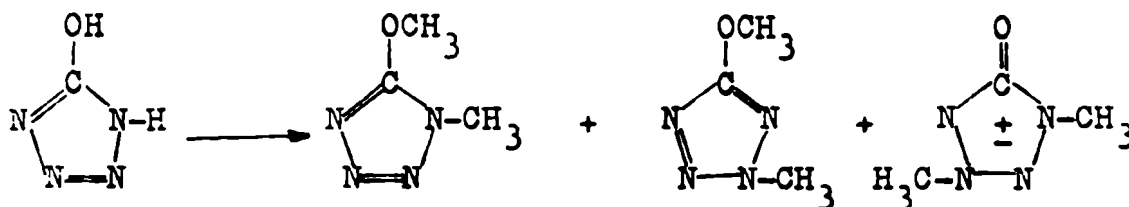
En el caso del 5-hidroxitetrazol<sup>81</sup>, la metilación con diazometano dio una mezcla compleja de productos, lo cual condujo también en este caso a plantear sus formas tautoméricas, igual que en el caso del 5-aminotetrazol:

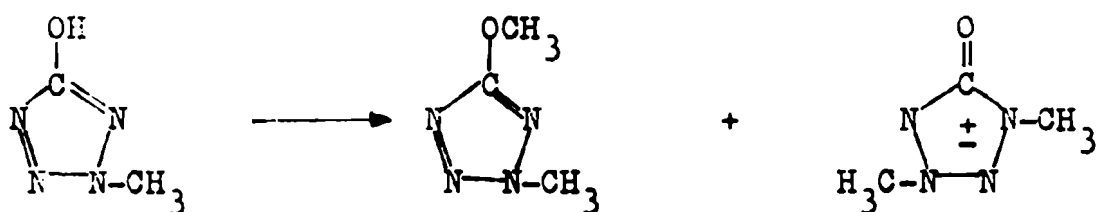
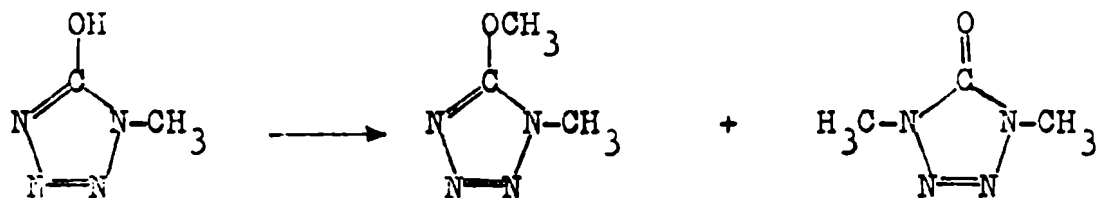


La adición de un exceso de diazometano a una solución etérea del 5-hidroxitetrazol dio una mezcla de productos dimetilados, que pudieron ser identificados como: 1-metil-5-metoxi-tetrazol, 2-metil-5-metoxi-tetrazol y un producto dimetilado en el núcleo

que podría ser 1,4-; 1,2- ó 1,3-dimetil-5-tetrazolona (estructura meso-iónica). La adición de diazometano a una solución de 1-metil-5-hidroxitetrazol dio 1-metil-5-metoxi-tetrazol y un compuesto dimetilado en el núcleo que presenta en IR la absorción del grupo carbonilo; por analogía con el producto obtenido por Henry et al.<sup>78</sup> en su trabajo con 1-R-5-aminotetrazoles se le asignó la estructura de 1,4-dimetil-5-tetrazolona.

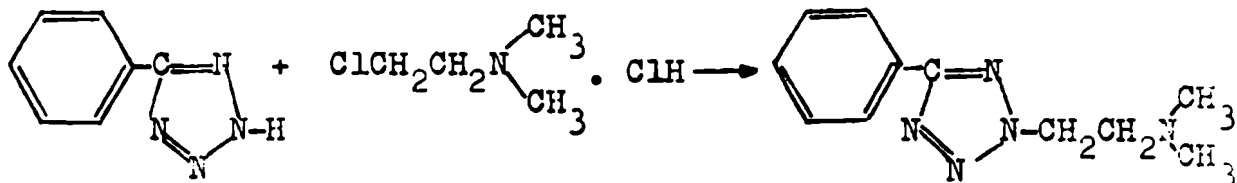
En el caso de la metilación del 2-metil-5-hidroxitetrazol se obtuvo el 2-metil-5-metoxi-tetrazol y nuevamente un producto dimetilado en el núcleo que muestra en IR la absorción de carbonilo; por analogía con la metilación del 2-metil-5-aminotetrazol, que da 1,3-dimetil-5-iminotetrazol se le asignó la estructura de 1,3-dimetil-5-tetrazolona, teniendo en cuenta que los espectros de absorción UV de ambos compuestos coinciden. Esto no descarta totalmente que pueda ser el isómero 1,2-dimetilado.



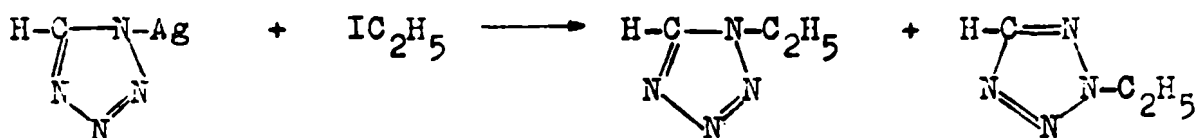


El 5-feniltetrazol puede ser alquilado con ioduro de metilo en solución acuosa de hidróxido de sodio. En esta reacción el isómero obtenido preponderantemente es el 2-metil-5-feniltetrazol<sup>77</sup>. Ambos isómeros pueden ser separados<sup>82</sup> en una relación aproximada de 4:1 del derivado 2-sustituído al 1-sustituído.

Gran cantidad de tetrazoles 5-sustituídos fueron alquilados<sup>83</sup> usando diferentes haluros de dialquilaminoalquilo en hidróxido de sodio acuoso diluído con acetona. Se aisló en estos casos sólo el isómero 2-sustituído que era el preponderante.

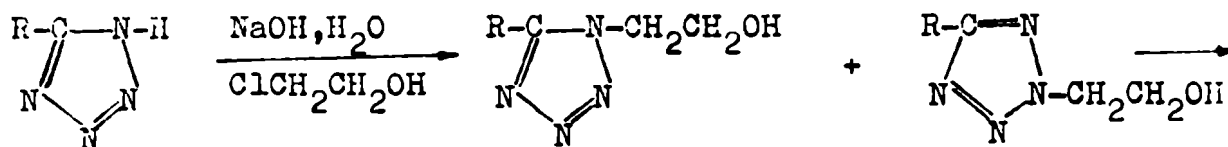


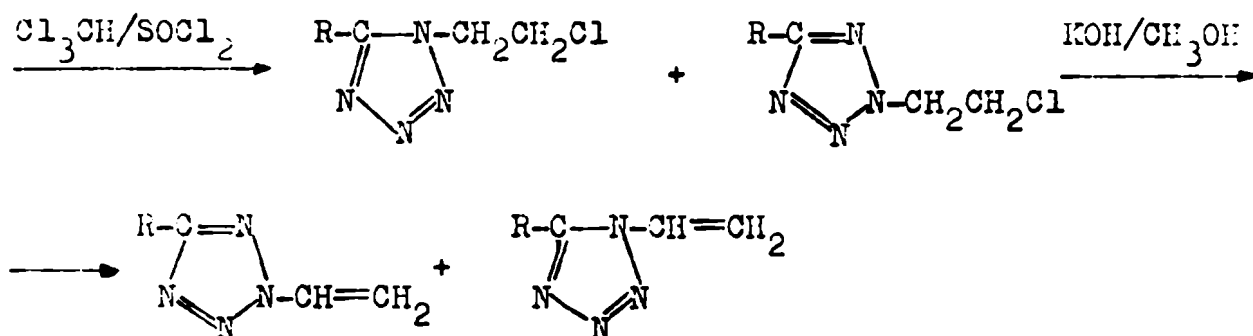
Oliveri-Mandalá y Passalacqua<sup>19</sup> observaron que a partir de la sal de plata del tetrazol, por tratamiento con 10-duro de etilo se obtenían cantidades casi equivalentes de dos N-etil-derivados isoméricos. En cambio, partiendo de la sal de



plata del cianotetrazol se obtiene un solo isómero. Es decir que probablemente la presencia del radical ciano, fuertemente electronegativo, favorecería la formación del isómero más ácido, es decir del 2-sustituído.

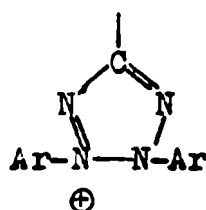
Los 1- y 2-aliltetrazoles pueden ser sintetizados con rendimientos moderados por alquilación directa de la sal de sodio del tetrazol con bromuro de alilo en solución etanólica a reflujo. Otra de las reacciones utilizadas para la síntesis de estos mismos compuestos<sup>84</sup> es la que se muestra en el esquema siguiente:





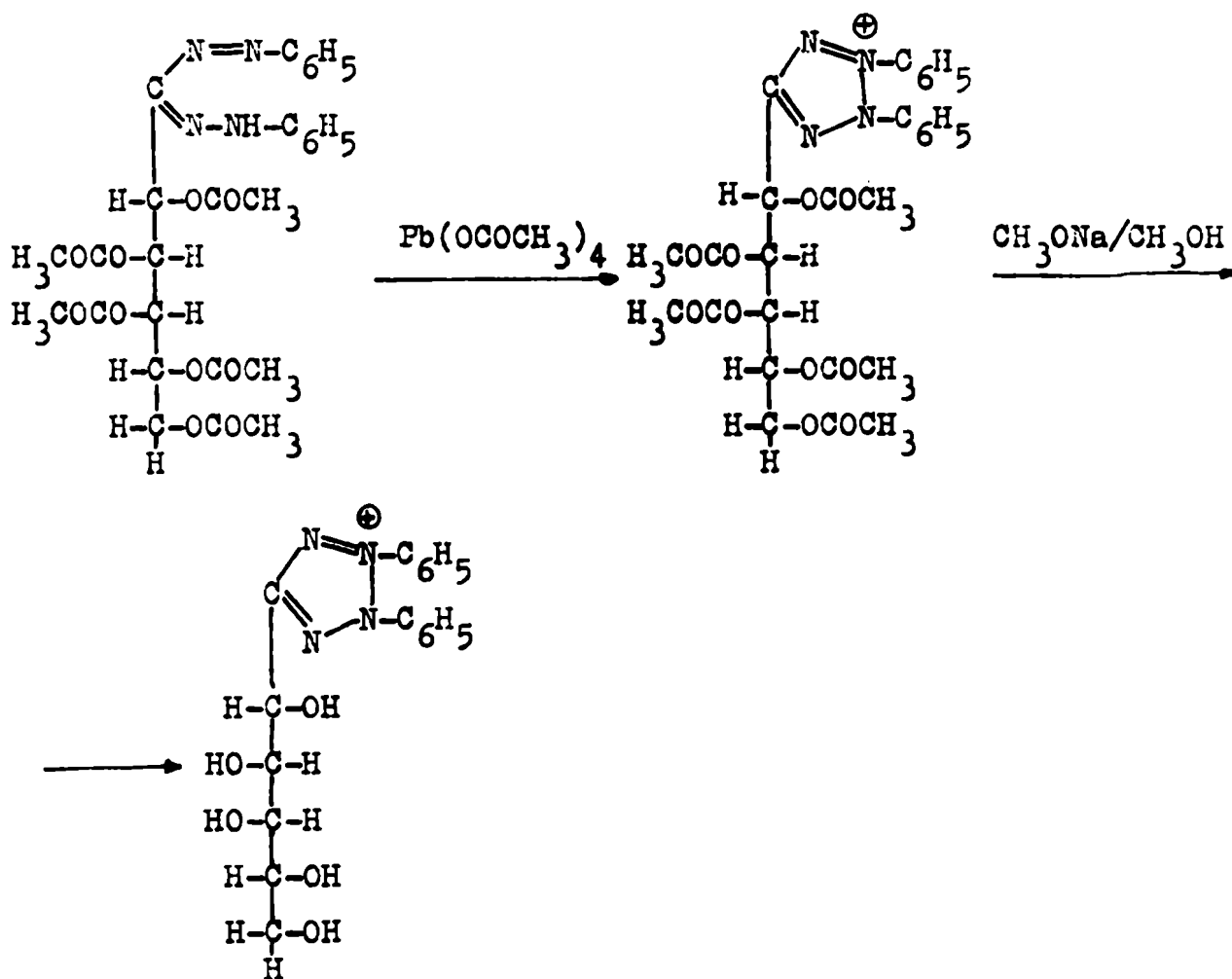
Los dos tetrazoles isoméricos obtenidos se pueden separar por destilación a presión reducida.

Las sales de tetrazolio son tetrazoles cuaternizados y por lo tanto están formadas por un anillo de un carbono y cuatro átomos de nitrógeno, uno de los cuales es cuaternario. Como resultado de esto, estos compuestos tienen propiedades semejantes a las sales de amonio. La oxidación de formazanos lleva a la obtención de sales 2,3-disustituídas de tetrazolio, derivadas de los 2H-tetrazoles<sup>85</sup>.



La oxidación de formazanos unidos a un resto de hidrato de carbono a las correspondientes sales de tetrazolio, puede efectuarse en el caso de que el azúcar tenga los grupos hidroxilo pro-

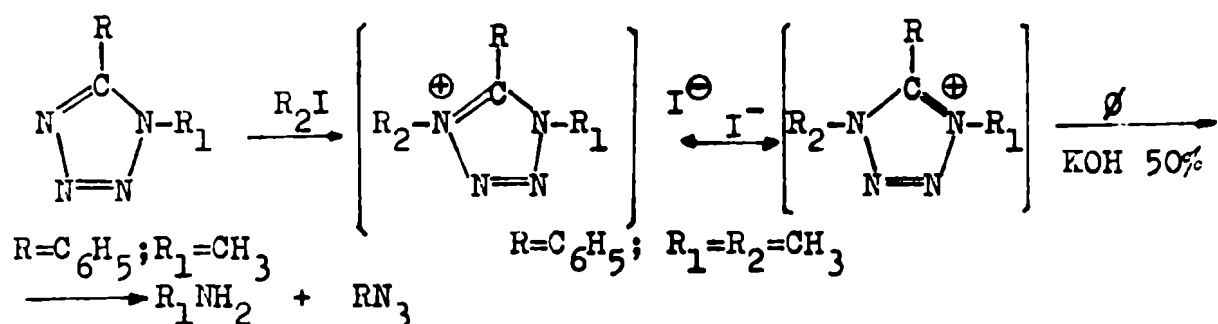
tegidos por acetilación. La oxidación en presencia de tetraacetato de plomo da un buen rendimiento de la sal de pentaacetil tetrazolio, que puede ser rápidamente hidrolizada a la sal de tetrazolio con el resto del azúcar libre<sup>85</sup>.



Sin la protección de los hidroxilos los fragmentos nitrogenados de la molécula son eliminados y en el caso del D-mano-difenilformazano se forma la  $\delta$ -lactona del ácido D-manónico. Estas sa-

les de tetrazolio con un resto hidrocarbonado, pueden ser reducidas con ácido ascórbico a los correspondientes formazanos.

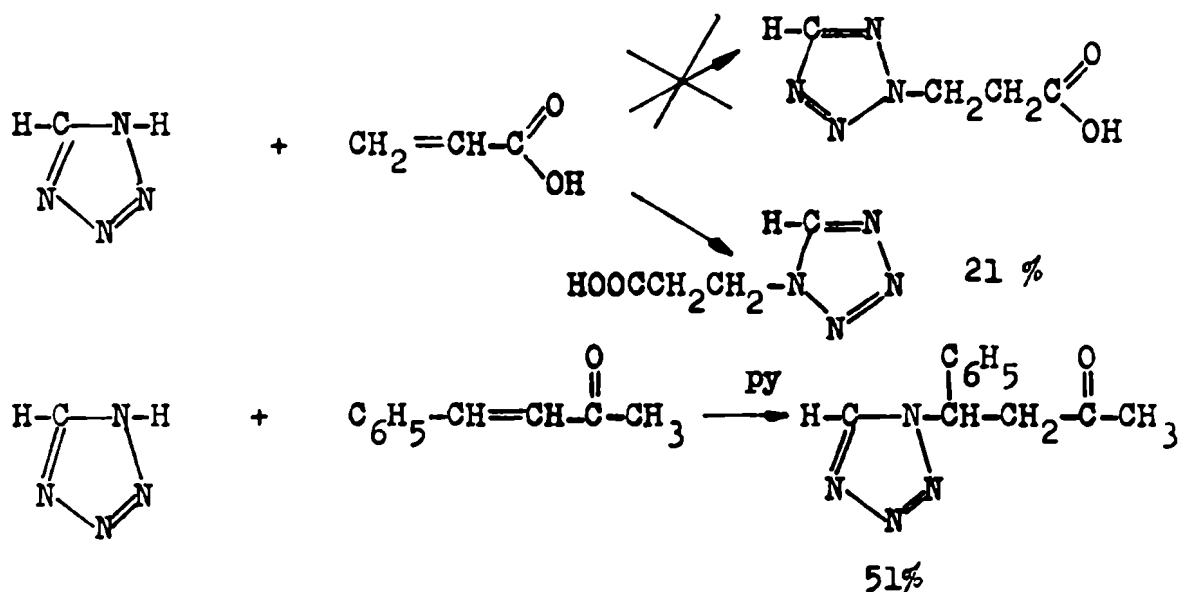
Por reacción de tetrazoles 1,5-disustituídos<sup>85</sup> con ioduro de alquilo pueden ser preparadas un gran número de sales de tetrazolio. Se probó en todos los casos, mediante los productos obtenidos en la degradación con hidróxido de potasio acuoso, que estas sustancias eran sales 1,4-cuaternarias. Por ejemplo:



Es decir que en los tetrazoles estudiados la alquilación ocurre en la posición 4.

Los tetrazoles con un hidrógeno en el anillo se adicionan a dobles ligaduras activadas tales como la del ácido acrílico o la de la benzalacetona<sup>86</sup>. La reacción se lleva a cabo utilizando un catalizador básico como por ejemplo piridina. La estructura de los aductos obtenidos depende de si la adición del anillo tetrazólico se produce en las posiciones 1,2- ó 1,4-.

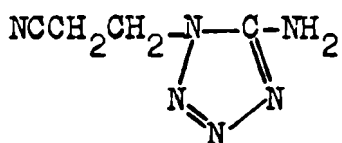
A pesar de que la adición 1,2- es siempre factible, los productos demuestran que generalmente se produce la adición 1,4- cuando ésta es posible. En el caso de adición de tetrazoles al ácido acrílico, la presencia del carboxilo en el aducto los establece como aductos 1,4-. El espectro UV confirma esto ya que da la señal del grupo carbonilo.



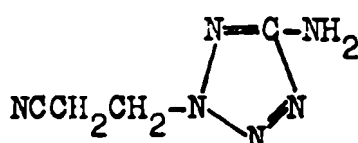
La cianoetilación del 5-aminotetrazol con acrilonitrilo<sup>87</sup>, debido a las estructuras tautoméricas de este último puede dar lugar a tres productos monocianoetilados: 1- $\beta$ -cianoetil-5-aminotetrazol (XXV), 2- $\beta$ -cianoetil-5-aminotetrazol (XXVI) y 5- $\beta$ -cianoetil-aminotetrazol (XXVII). Se comprobó que los productos que se obtienen en esta reacción, en presencia de hidróxido de bencil-trimetil-amonio, son una mezcla de dos derivados



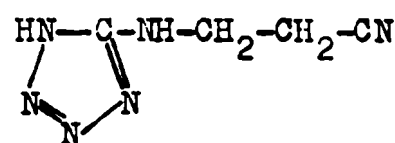
monocianoetilados, que pudieron ser separados por extracción con cloruro de etileno caliente y cuya estructura corresponde a XXVIII y XXIX.



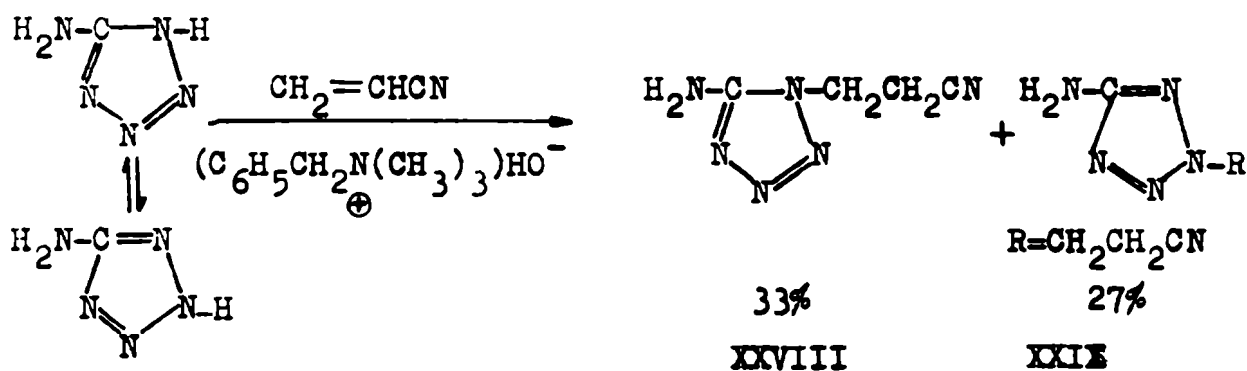
XXV



XXVI

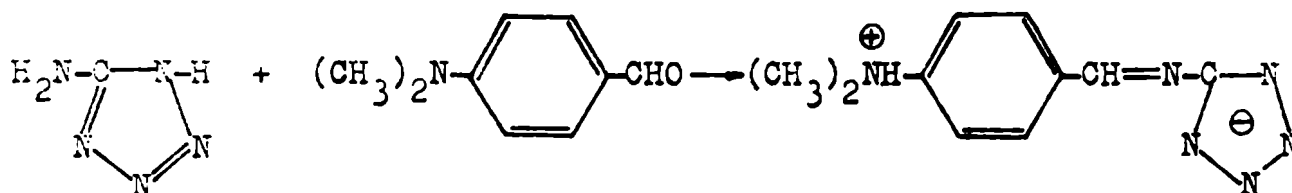


XXVII



Los aldehídos que tienen un grupo básico como el 4-dimetil-aminobenzaldehído<sup>76</sup> se condensan directamente con el 5-aminotetrazol anhidro para dar una sal interna de azometino. Estas pueden ser rápidamente hidrogenadas en solución acuosa sobre catalizador de platino de Adams para dar sales de 5-alkilaminotetrazoles y de estas sales se recuperan los 5-alkilaminotetrazoles libres por acidificación. Este método es mucho más útil para la síntesis de este último tipo de compuestos, ya que

loc citados anteriormente dan como productos principales los sustituidos en el núcleo tetrazólico.

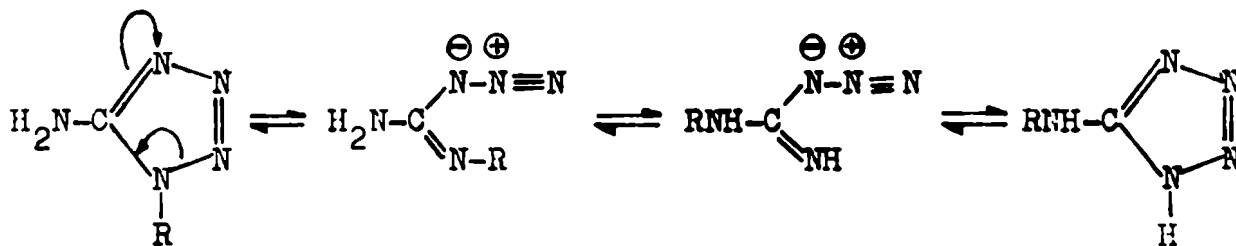


### Acilación de tetrazoles

La acetilación de tetrazoles y tetrazoles 5-sustituídos con cloruro de acetilo a ebullición da casi cuantitativamente los N-acetil-tetrazoles. Estos derivados acetilados también se sintetizaron<sup>88</sup> a partir de la sal de plata del tetrazol por reacción con cloruro de acetilo en benceno seco. El N-acetil-tetrazol es lo suficientemente inestable como para ser considerado un agente acilante fuerte. Hirviéndolo en agua se hidroliza en seis minutos dando una mezcla de tetrazol y ácido acético.

La estabilidad de los tetrazoles depende de la sustitución en el núcleo heterocíclico. Se vio que los 1,5-dialquil-tetrazoles eran estables por encima de 200°, pero el 5-fenil-tetrazol se descomponía a 170°. En el caso de 1-alkil(ó 1-aryl)-5-amino-tetrazoles o 5-alkil(ó 5-aryl)-aminotetrazoles

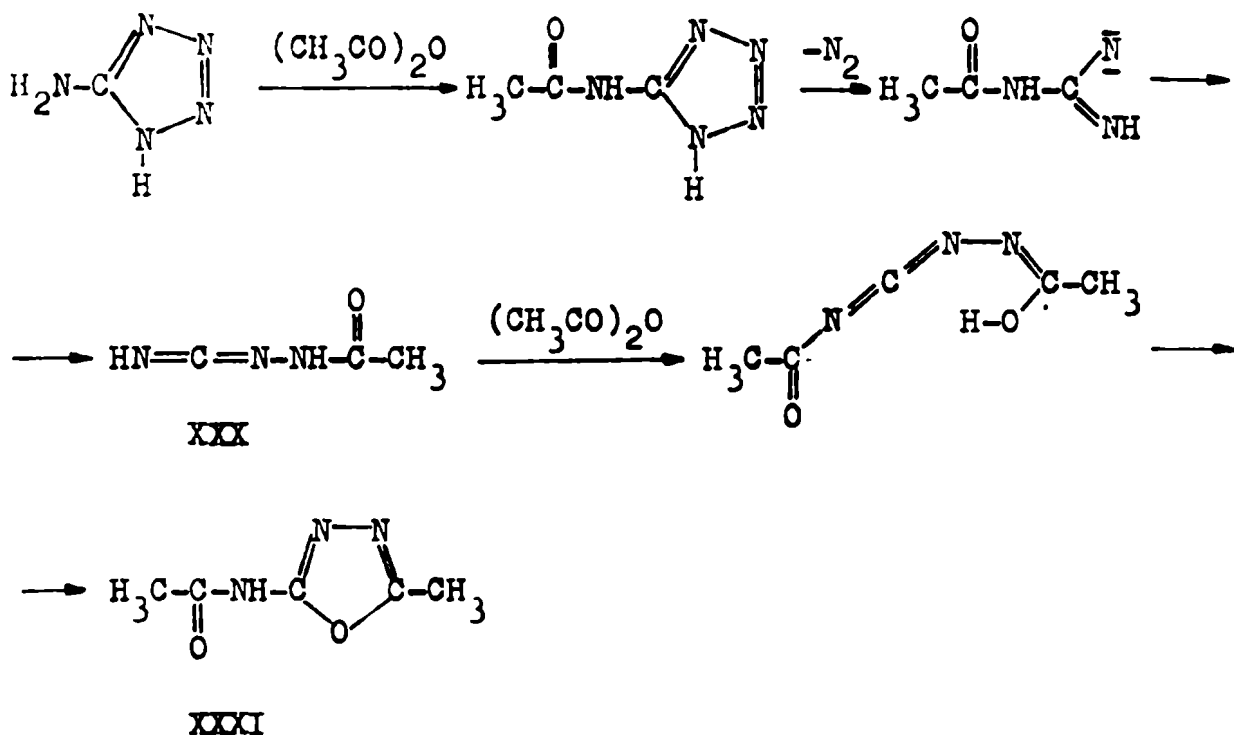
se postula un equilibrio a 140° con estructuras de guanil-azidas de cadena abierta. La isomerización mutua de 1-alquil- y 1-aril-5-aminotetrazoles a los 5-alquil- ó 5-aril-aminotetrazoles se explicaría por el siguiente mecanismo:



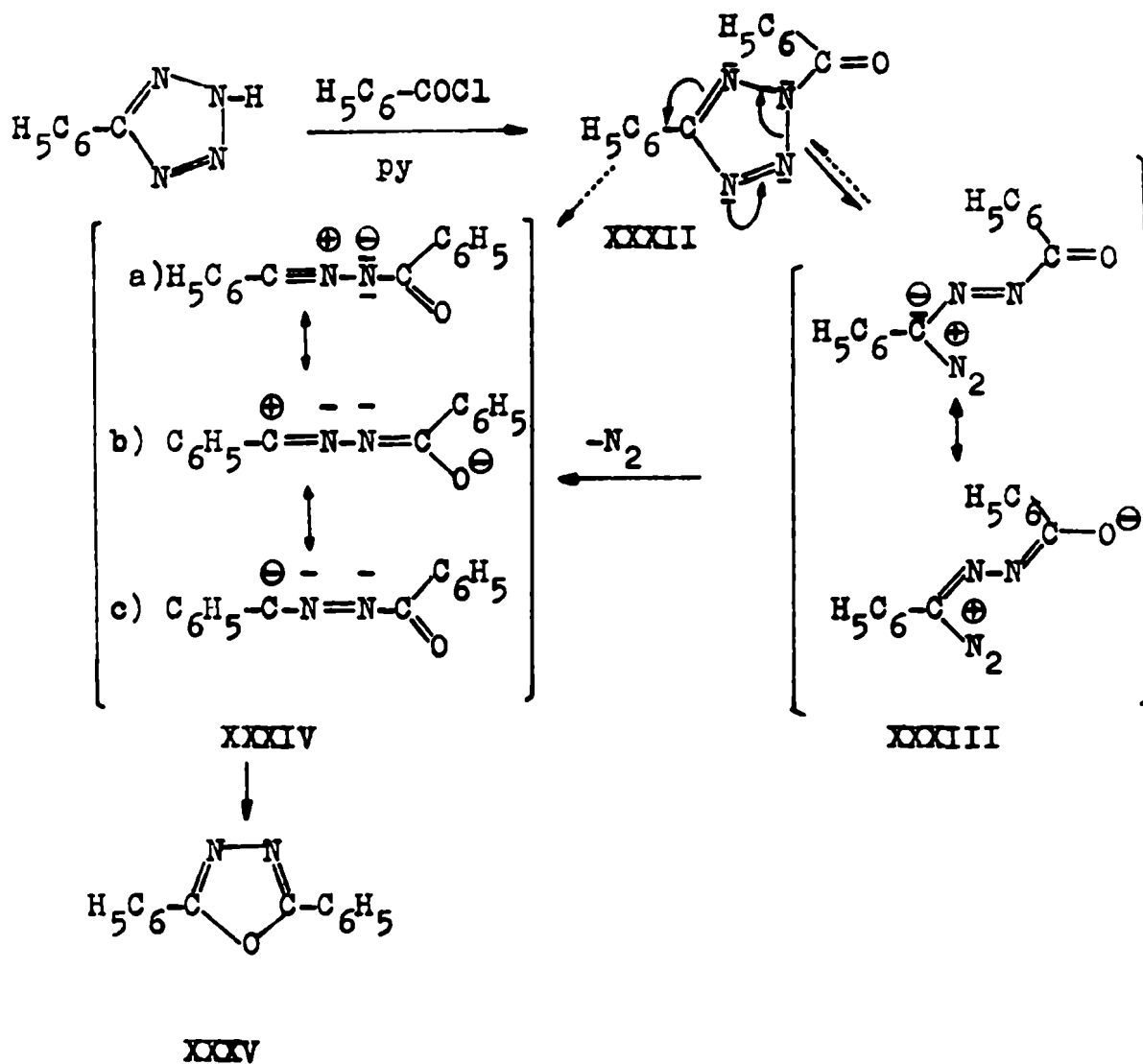
La apertura del azol se produce en la medida en que más compensada esté la estructuramesomérica en el estado intermedio.

Los 2-acil-tetrazoles, a temperaturas entre 60-130°, dan lugar a 1,3,4-oxadiazoles sustituidos, por apertura del ciclo con pérdida de dos átomos de nitrógeno.

Stollé describió la reacción del 5-aminotetrazol<sup>21</sup> con anhídrido acético en la cual, previa eliminación de nitrógeno obtiene el 2-acetamino-5-metil-1,3,4-oxadiazol(XXXI) . Postuló un mecanismo a través de un derivado carbodiimídico (XXX) que luego se ciclaría pasando el nitrógeno del grupo amino a formar parte del ciclo, es decir que la ciclación se produciría por la presencia del grupo amino.



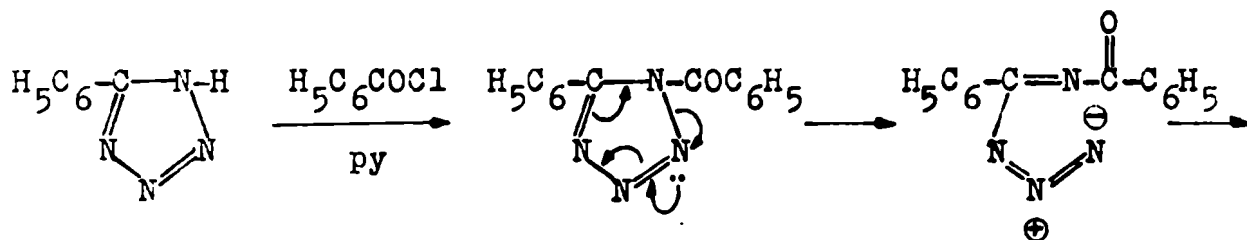
Huisgen, Sauer, Sturm y colaboradores<sup>89</sup> obtuvieron por calentamiento del 5-fenil-tetrazol con cloruro de benzóilo en piridina a 60° el 2,5-difenil-1,3,4-oxadiazol con 97% de rendimiento. Para esta reacción se han postulado dos mecanismos. Uno de ellos es el propuesto por los autores anteriormente mencionados<sup>89</sup> e involucra un ataque del agente acilante en la posición 2 del anillo tetrazólico y una ruptura del anillo en la posición 2-3, con eliminación de nitrógeno y reciclación a través del oxígeno del grupo acilo para dar el oxadiazol.

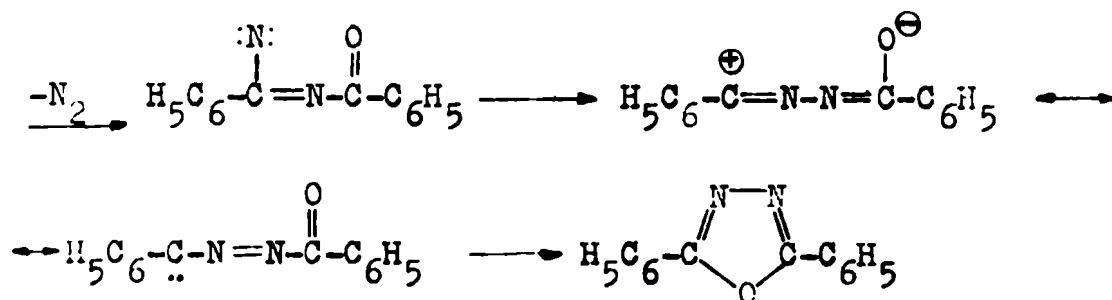


Los experimentos cinéticos permitieron detectar la acilación del derivado tetrazólico (XXXII) en la posición 2 como reacción primera rápida y en algunos casos se pudieron aislar acil-tetrazoles con esa estructura. El efecto mesomérico del tetrazol como

grupo aromático atrae muy fuertemente al par electrónico del nitrógeno 2 en la estructura XXXII y esto explica que el N-acetil-tetrazol sea un agente acilante muy bueno. La apertura del ciclo se ve favorecida por las estructuras de resonancia de la carbonamida XXXIII. No se ha confirmado si esta apertura se produce a través de un diazoalquil derivado(XXXIII) como etapa intermedia o si el nitrógeno molecular se elimina en una sola etapa(XXXII → XXXIV). Considerando datos cinéticos los autores prefieren un proceso en varias etapas(XXXII → XXXIII → XXXIV) considerando que de esta manera se podría aprovechar la liberación de la energía de unión de la molécula de nitrógeno.

El otro mecanismo propuesto por Herbst et al.<sup>91</sup> postula que la acilación de tetrazoles-5-sustituídos se produciría sobre las posiciones 1 ó 4 del anillo tetrazólico seguido de la apertura del anillo en las posiciones 1-2 ó 3-4, eliminación de nitrógeno del grupo azido resultante, migración del grupo acilimido del carbono al nitrógeno y reciclación al oxadiazol.

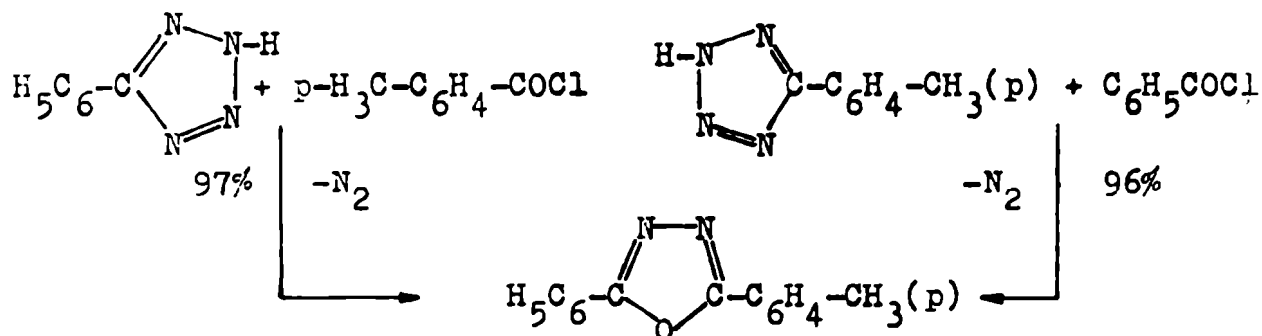




El primer mecanismo involucra la pérdida de nitrógeno de las posiciones 3-4 ó 1-2 del anillo tetrazólico, mientras que de acuerdo al segundo mecanismo se eliminaría el nitrógeno de las posiciones 2-3. Debido a la tautomería en la estructura de los tetrazoles-5-sustituídos no es posible distinguir entre las posiciones 1 y 4 y las 2 y 3. Para decidir cuál de los dos mecanismos era el correcto se usó la marcación isotópica<sup>92</sup>. Marcando el anillo tetrazólico en las posiciones 1 ó 4 con <sup>15</sup>N, en el segundo mecanismo el nitrógeno marcado no se eliminaría durante el curso de la reacción y en el oxadiazol resultante se mantendría. Como la mitad del nitrógeno del tetrazol se pierde durante la reacción el contenido isotópico del oxadiazol resultante sería el doble que el del tetrazol original. En el primer mecanismo se eliminarían los nitrógenos 3,4 ó 1,2, es decir que durante la degradación se eliminaría la mitad del <sup>15</sup>N y la

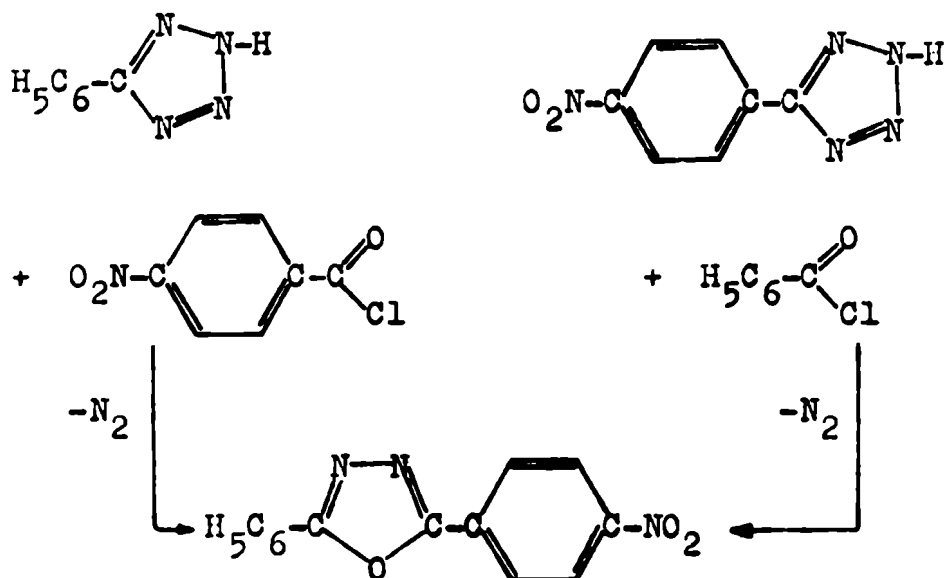
mitad del nitrógeno no marcado y por lo tanto el tetrazol original y el oxadiazol obtenido deben tener el mismo porcentaje de contenido isotópico. Por tratamiento con cloruro de benzoílo en piridina del 5-fenil-1(ó 4)-<sup>15</sup>N-tetrazol se obtuvo un oxadiazol cuyo contenido isotópico disminuyó al 50% del presente en el tetrazol original. Esto demostró que el primer mecanismo postulado era el correcto y que por lo tanto, los 2-acil-tetrazoles son los intermediarios en la reacción.

Los 5-alkil- y 5-aryl-tetrazoles reaccionan con cloruros de ácidos aromáticos en piridina dando con más del 90% de rendimiento los 2-aryl-5-alkil- ó 2-aryl-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles. La confirmación del mecanismo anteriormente postulado se obtuvo tratando por un lado el 5-fenil-tetrazol con cloruro de p-toluido y por otro el 5-p-tolil-tetrazol con cloruro de benzoílo:





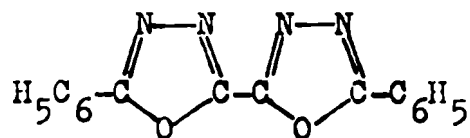
La obtención del mismo compuesto con prácticamente igual rendimiento en las dos reacciones confirma el mecanismo de ésta y demuestra que es independiente de la constitución de los reactivos. La misma experiencia fue hecha<sup>93</sup> con el 5-fenil-tetrazol y cloruro de p-nitrobenzoílo y con el 5-p-nitrofenil-tetrazol y cloruro de benzoílo, obteniéndose en ambos casos el 2-p-nitrofenil-5-fenil-1,3,4-oxadiazol.



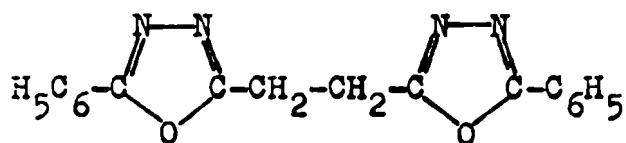
Los N-alkilacil-tetrazoles producen la apertura del ciclo y desprenden nitrógeno a temperaturas mayores que los N-arilacil-tetrazoles.

El tratamiento de tetrazoles con cloruros de ácidos dicarboxílicos conduce a la obtención de derivados oxadiazóli-

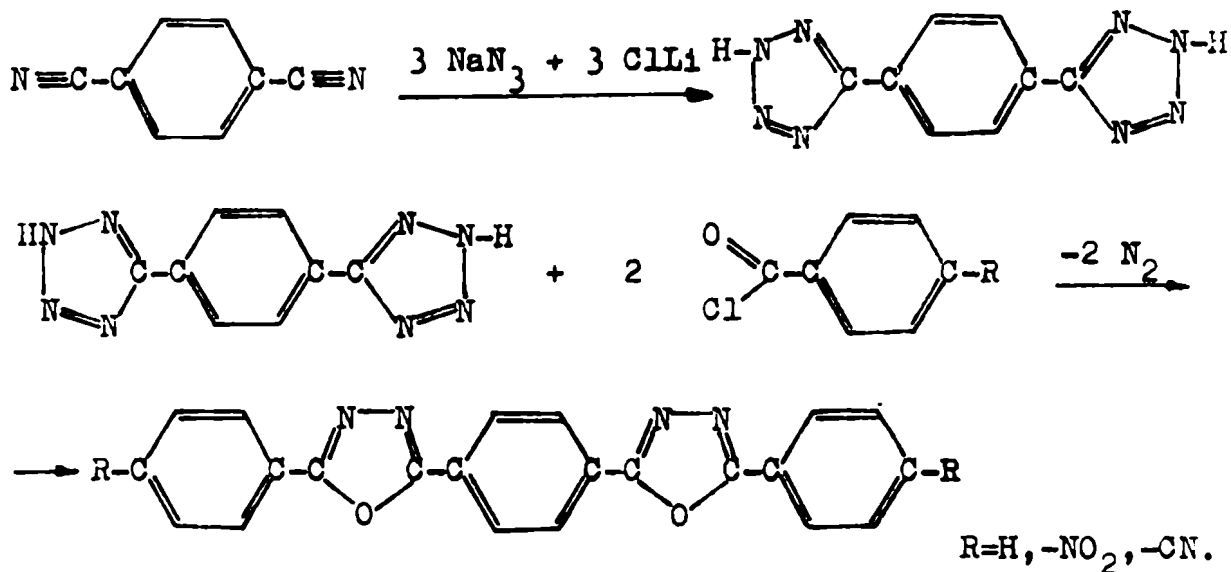
cos en cadena. Por ejemplo la reacción de 2 equivalentes de 5-fenil-tetrazol con un equivalente de dicloruro de oxalilo da 72% de rendimiento de un compuesto con la estructura siguiente:



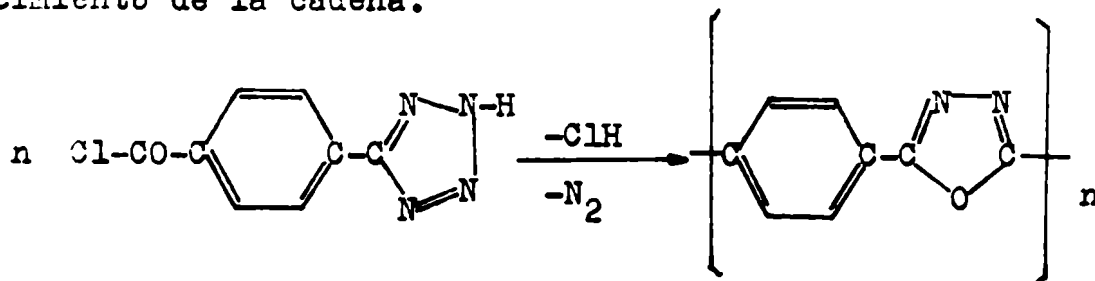
La misma reacción con el dicloruro de succinilo da 95% del compuesto esquematizado a continuación:



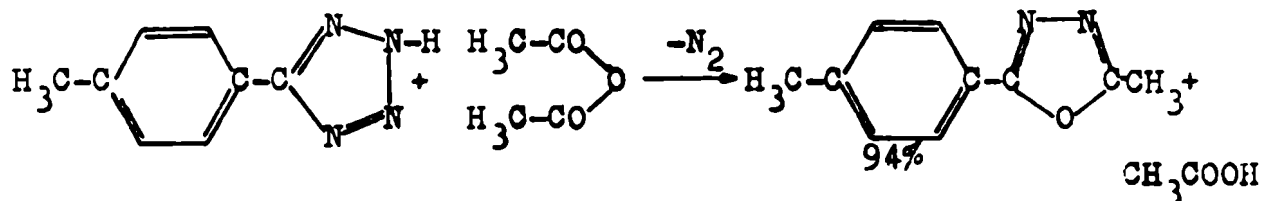
Otros derivados oxadiazólicos en cadena se pueden obtener a partir de dinitrilos<sup>90</sup> a través de los siguientes pasos:



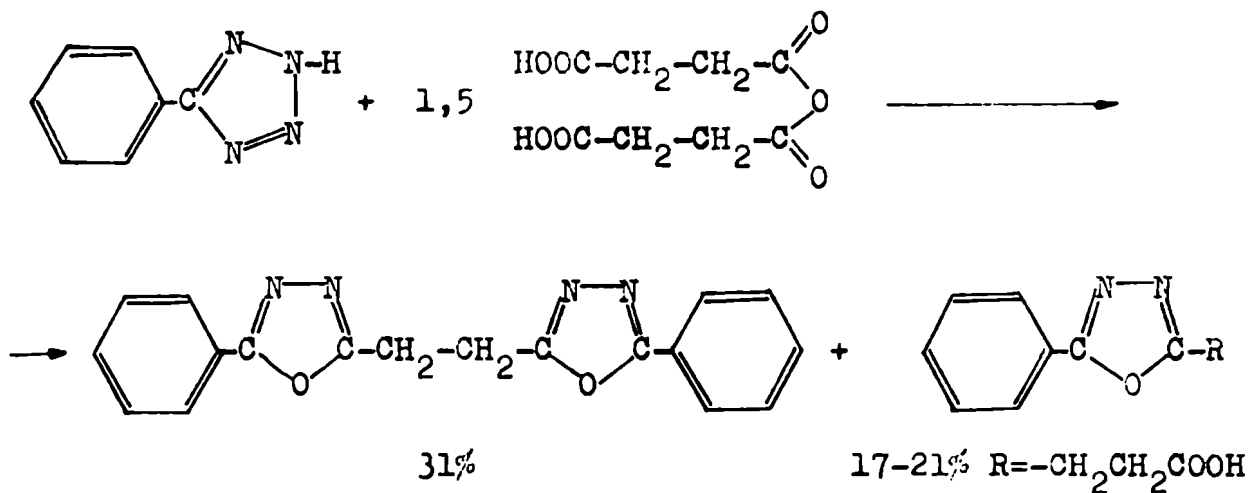
Si en el producto anterior R es un grupo ciano, se pueden repetir los dos últimos pasos de la reacción y continuar con el crecimiento de la cadena.



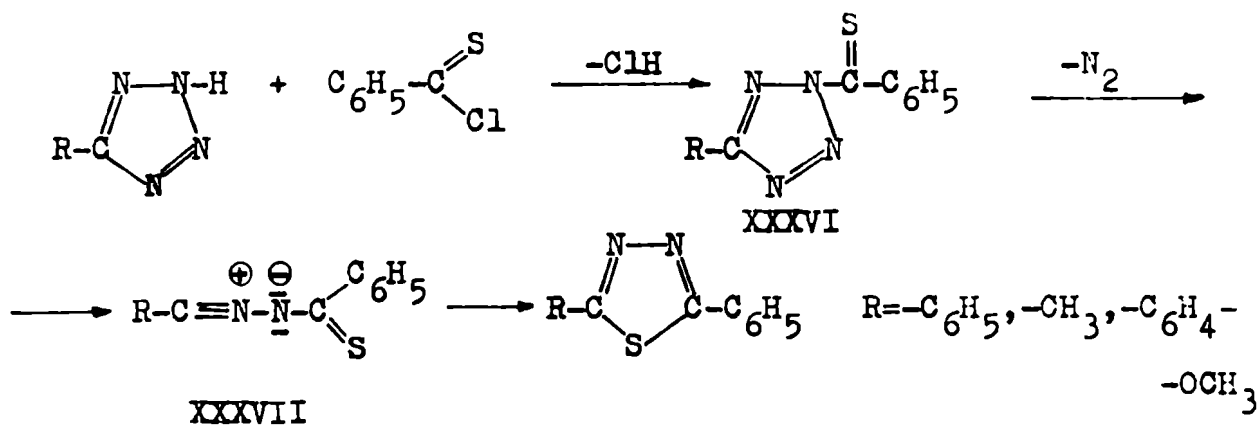
El pasaje a oxadiazoles también se produce por el tratamiento de los tetrazoles correspondientes con anhídridos de ácidos carboxílicos. La temperatura de reacción depende del



anhídrido utilizado. Por ejemplo el anhídrido ftálico recién empieza a reaccionar a temperaturas a las cuales el 5-fenil-tetrazol ya se descompone. La reacción del 5-fenil-tetrazol con 1,5 equivalentes de anhídrido succínico, por encima de 120° da una mezcla de un mono-oxadiazol y de dioxadiazol en cadena:

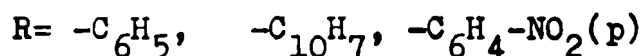
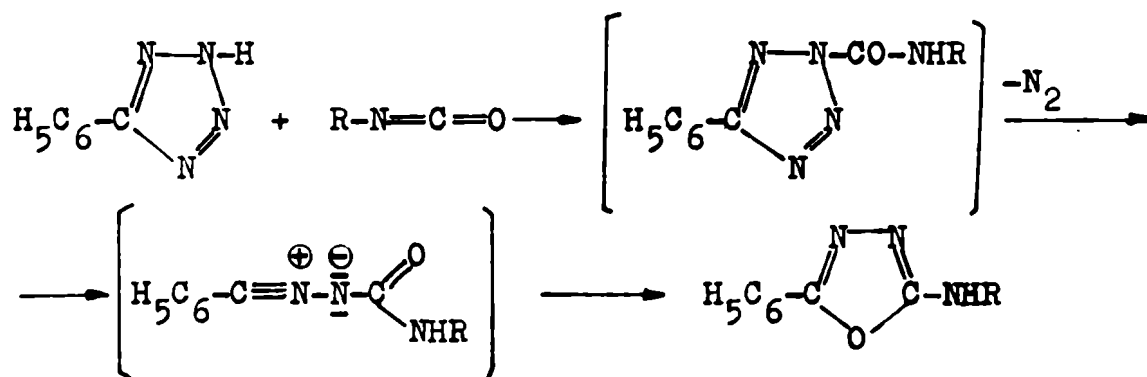


El anillo tetrazólico de los 5-alquil- ó 5-aril-tetrazoles es también atacado por otros reactivos electrofílicos. Huisgen et al. estudiaron su reacción con cloruro de tiobenzóilo, isocianatos de arilo, isotiocianatos de arilo, cloruros de ácidos sulfónicos aromáticos, cloruro de tionilo. Con el cloruro de tiobenzóilo<sup>94</sup>, dio como resultado la obtención de 1,3,4-tiadiazoles.

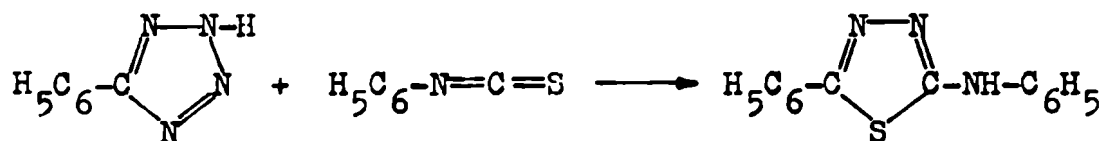


En este mecanismo los autores suponen que a diferencia de los casos anteriores, la etapa determinante de la velocidad de la reacción no es la acilación que da el compuesto XXXVI, sino la apertura del anillo(XXXVII).

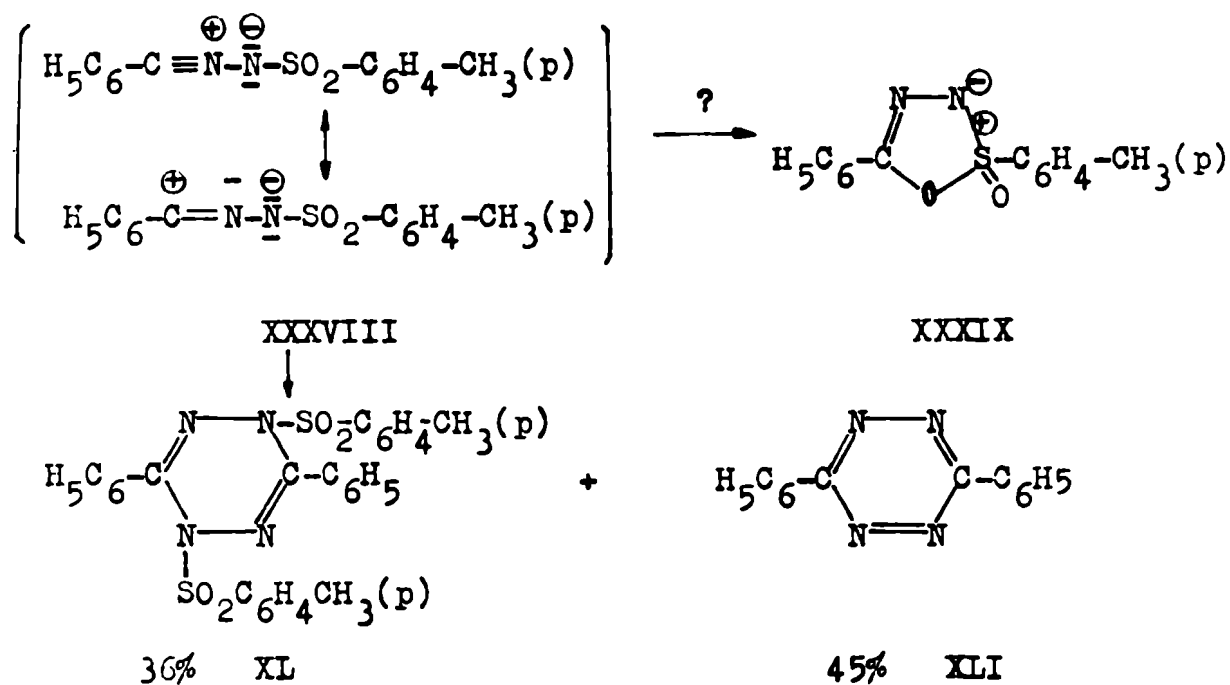
La reacción del 5-fenil-tetrazol con isocianatos de arilo, como por ejemplo isocianato de fenilo, a 140-150° da como resultado la eliminación de un mol de nitrógeno y la obtención del oxadiazol con 92% de rendimiento.



En la reacción con isotiocianato de fenilo se postula un mecanismo similar y el reemplazo del oxígeno por el azufre en el reactivo conduce a la obtención de un tiadiazol.

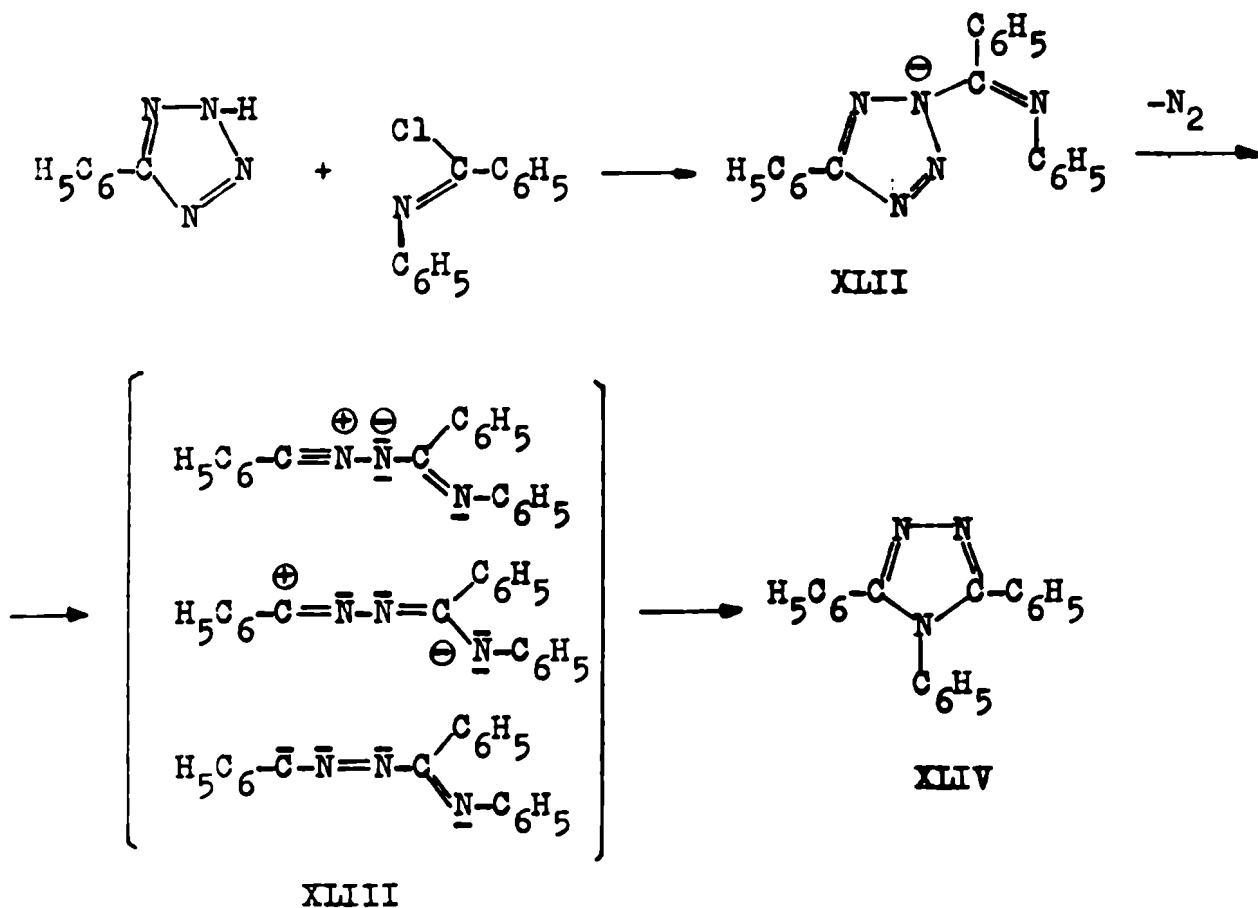


Los cloruros de ácidos sulfónicos aromáticos reaccionan con el fenil tetrazol en piridina a temperaturas apenas superiores a la ambiente, eliminando nitrógeno. Por comparación con la ciclación del intermediario en la reacción con fenil-isocianato, se esperó la formación de un sistema cíclico desconocido(XXXIX), pero sólo se obtuvo el producto de la dimerización cabeza-cola de XXXVIII, lo cual condujo con 36% de rendimiento al 1,4-di-(p-toluensulfonil)-3,6-difenil-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazina (XL) y con 45% de rendimiento a la 3,6-difenil-1,2,4,5-tetrazina(XLI). Es probable que el compuesto XLI se forme a expensas del compuesto XL en el medio piridínico de la reacción.



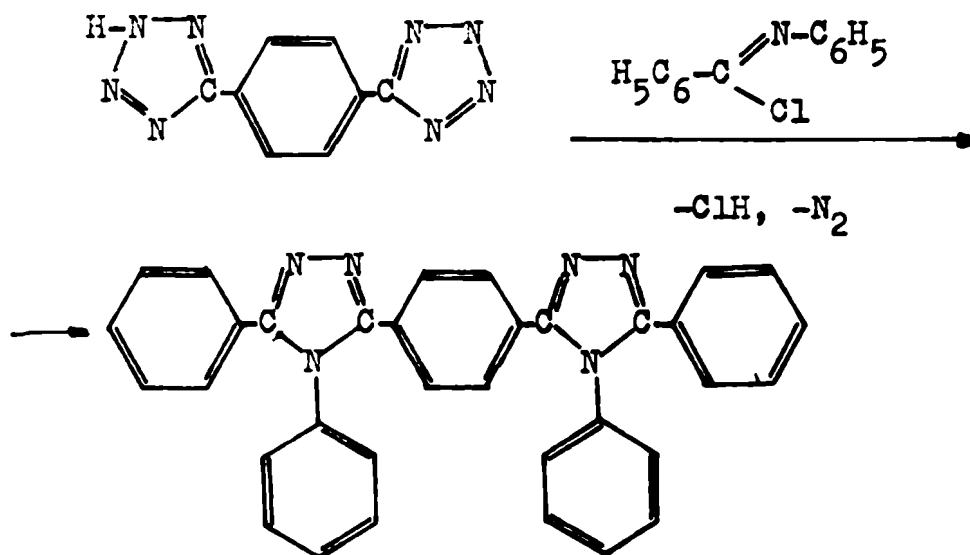
La reacción llevada a cabo con cloruro de tionilo condujo a una mezcla de cloruro de benzoílo, benzonitrilo y 2,5-difenil-1,3,4-oxadiazol.

La reacción con los cloruros de imida fue postulada por Huisgen, Sauer y Seidel<sup>95</sup> de la misma manera que con los cloruros de acilo, dando en este caso 1,2,4-triazoles-3,4,5-trisustituídos como productos finales de la reacción.

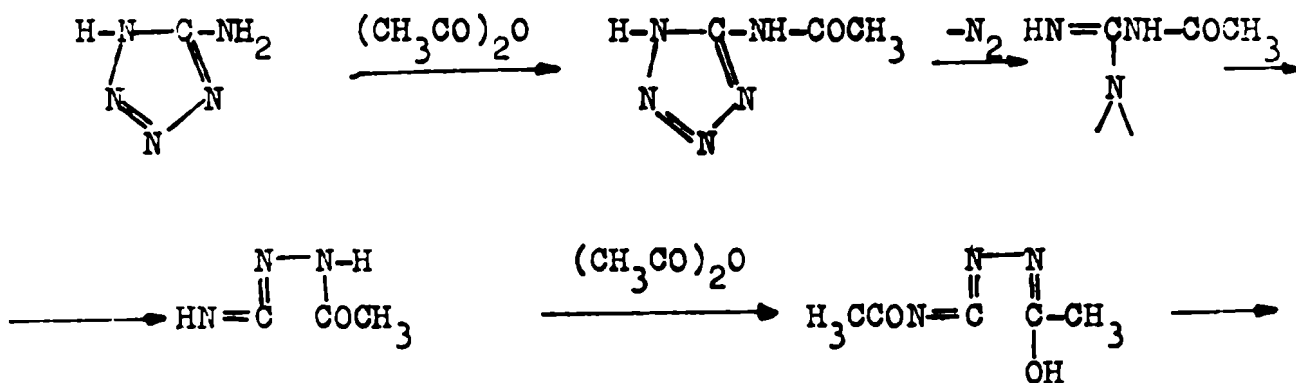


El pasaje de XLII a XLIV podría ocurrir en una etapa o en dos, en cuyo caso debería pasar a través del diazoalcano tal como se

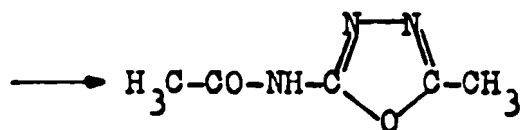
se discutió en la formación de oxadiazoles. Por medio de esta reacción se han obtenido bistriazoles:



La reacción del 5-aminotetrazol con anhídrido acético a reflujo<sup>21</sup> da lugar al 2-metil-5-acetamino-1,3,4-oxadiazol; la primera etapa de la reacción sería la acetilación del grupo amino del carbono 5.







60%

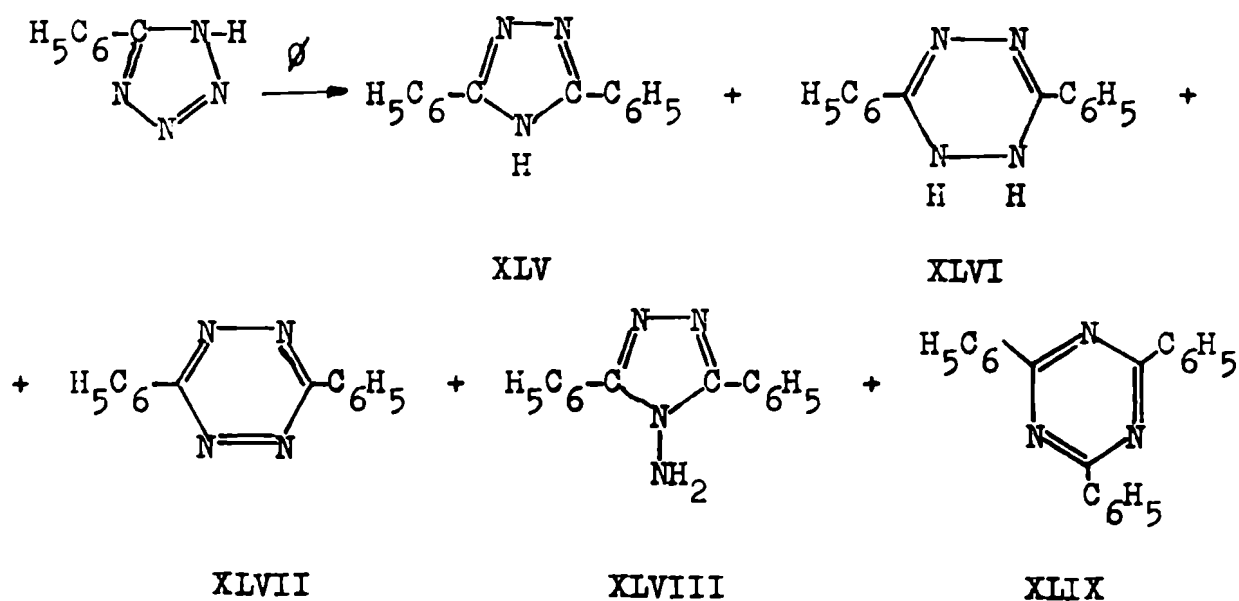
El mecanismo involucra la pérdida de nitrógeno de las posiciones 2 y 3 y el desplazamiento del grupo acetamido del carbono al nitrógeno para formar un intermediario carbodiimida que se cicla para formar el oxadiazol.

### Estabilidad térmica

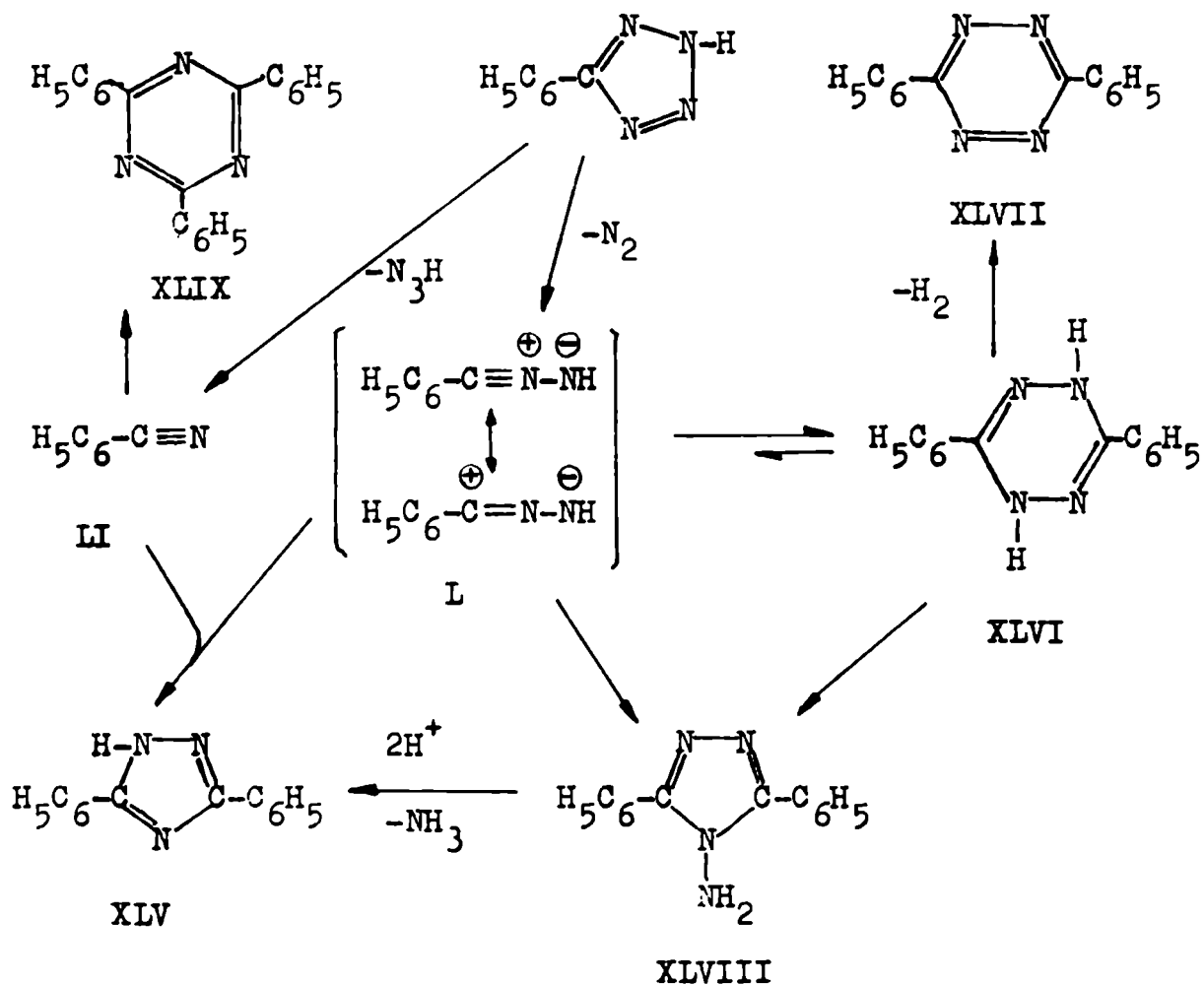
De acuerdo al tipo y posición de los sustituyentes en el núcleo, se observan diferentes posibilidades de ruptura térmica de los tetrazoles. Los tetrazoles 5-sustituídos eliminan como primer paso de su descomposición térmica  $\text{N}_3\text{H}$  ó  $\text{N}_2$ . El tetrazol a  $225^\circ$  se descompone con formación de ácido cianhídrico y ácido hidrazoico<sup>96</sup>; el diazotetrazol explota por calentamiento mientras que el 5-guanil-aminotetrazol no se descompone aún a  $300^\circ$ .

El calentamiento del 5-fenil-tetrazol en solución

de mesitileno a ebullición (164°), durante 74 horas condujo a una mezcla de: difenildihidrotetrazina (XLVI)(16%); 4-amino-3,5-difenil-1,2,4-triazol (XLVIII)(3,2%); 2,4,6-trifeniltria- zina (XLIX)(14%); difeniltetrazina (XLVII)(13%); difenil-1,2,4- triazol (XLV)(32%) y desprendimiento de  $N_2$  y  $N_3H^{97}$  .



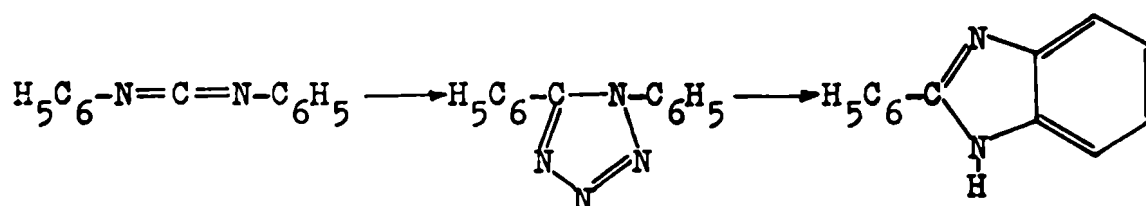
De acuerdo a los productos formados se puede suponer que hay dos posibilidades de ruptura del núcleo, una por la cual se forma ácido hidrazoico y benzonitrilo (LI) y otra según la cual se eliminaría nitrógeno y se formaría una especie reactiva (L). Las reacciones secundarias de los productos primarios formados en ambos casos ( benzonitrilo(LI), ácido hidrazoico y el inter-



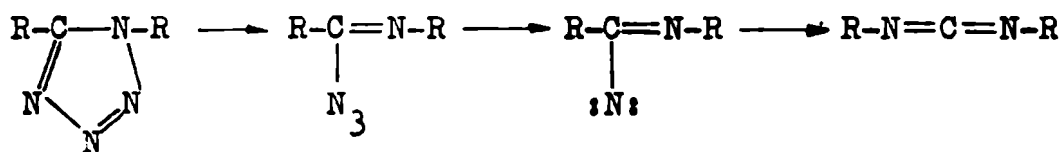
mediario L, que es una fenil-nitrilimina) conducen a los productos secundarios obtenidos. Así por ejemplo el benzonitrilo se trimeriza para dar 2,4,6-trifenil-triazina (XLIX) o se combina con la fenil-nitrilimina (L) para dar 3,5-difenil-1,2,4-triazol (XLV). El intermediario L también se dimeriza para dar difenil-dihidrotetrazina (XLVIII) y 4-amino-3,5-difenil-1,2,4-

triazol (XLVIII).

La ruptura térmica de 1,5-diaril-tetrazoles ocurre de 200° a 230°, dando diarilcarbodiimidas o cantidades significativas de 2-aryl-arimidazoles o ambos. Por ejemplo el 1,5-difenil-tetrazol al ser pirrolizado da 12-14% de 2-fenil-benzimidazol (arimidazol) y difenilcarbodiimida<sup>98</sup>.

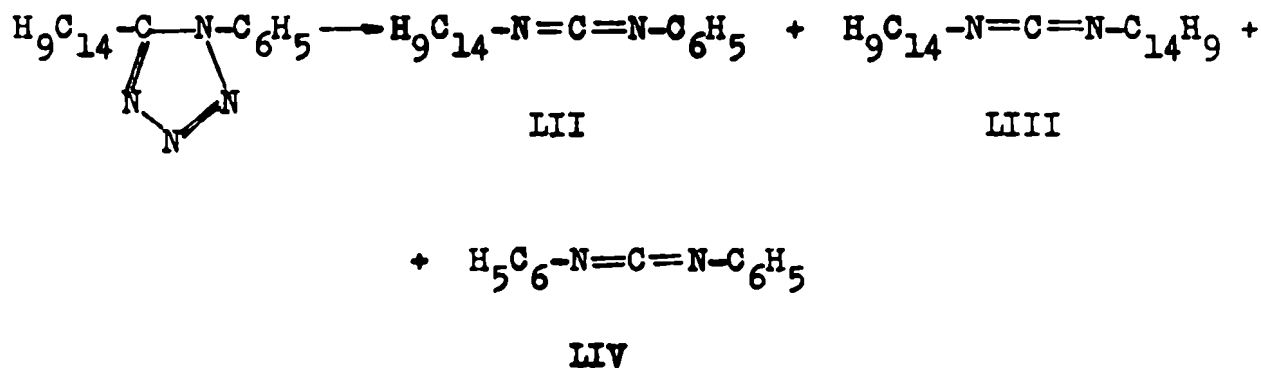


El paso preliminar en la descomposición de tetrazoles 1,5-disustituídos es la apertura del anillo para dar una imidoazida que por pérdida de nitrógeno, forma un imidógeno que se reordena a la carbodiimida<sup>99</sup> :

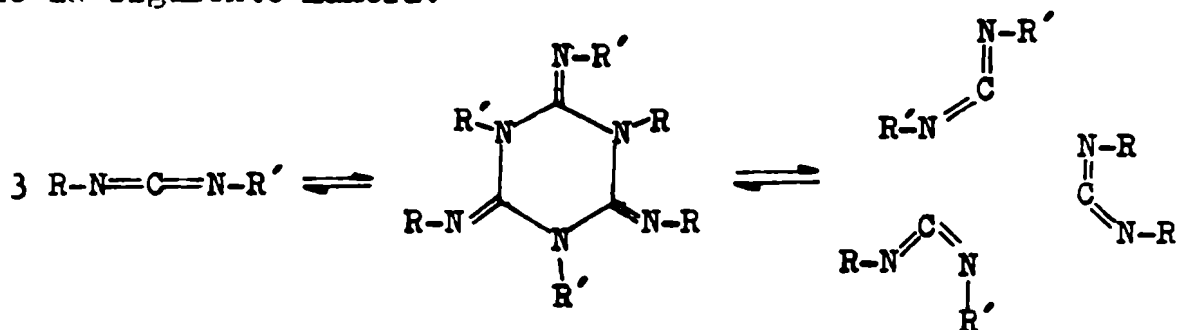


Las carbodiimidas no simétricas (LII) son el producto primario de la descomposición y resultan del reordenamiento postulado anteriormente; se obtienen además otras dos carbodiimidas simétricas (LIII y LIV) que provienen de una reacción de reordena-

miento subsecuente<sup>54</sup> :

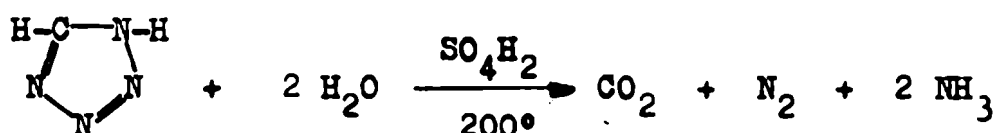


El disproporcionamiento de carbodiimidas está probablemente relacionado a la estructura de sus polímeros<sup>56</sup> los cuales, como se ha demostrado consisten en su mayor parte de trímeros del tipo de las triazinas<sup>100</sup>. Si estos polímeros de las carbodiimidas no simétricas se forman por la unión cabeza-cabeza de los monómeros correspondientes, la disproporción sería una consecuencia del equilibrio polímero-monomero. En el caso de los trímeros con estructura de triazinas, la disproporción podría ocurrir de la siguiente manera:

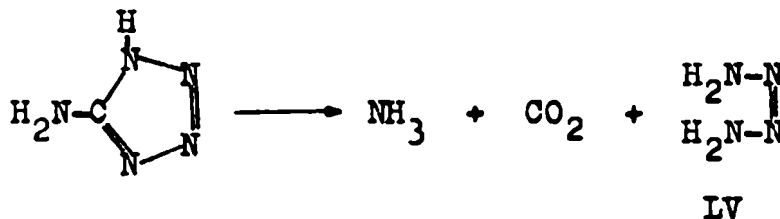


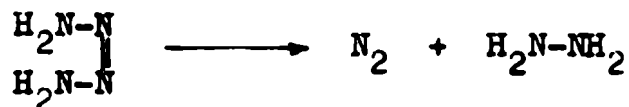
Estabilidad frente a ácidos

Muchos tetrazoles son estables frente a los ácidos fuertes a temperaturas de 150-160°, pero son descompuestos por ellos a temperaturas superiores. En estos casos se libera nitrógeno y se forma dióxido de carbono y amoníaco como resultado de la hidrólisis o del reordenamiento de los átomos unidos al carbono tetrazólico o de ambos procesos.

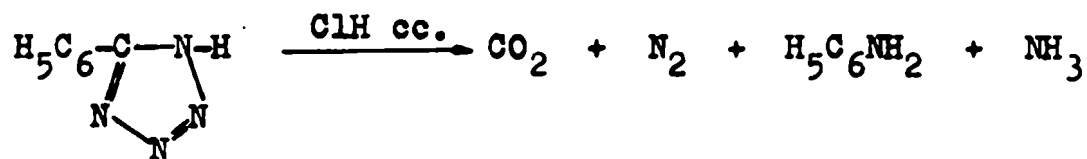


El 5-aminotetrazol es estable frente al ácido clorhídrico a 160-170°<sup>101</sup>, pero por calentamiento a reflujo durante 5 horas, a 200-210° se descompone dando anhídrido carbónico, nitrógeno, amoníaco e hidrazina. Thiele y colaboradores<sup>101</sup> postularon la posibilidad de que como producto primario de la reacción se formaría un compuesto LV que luego daría hidrazina:

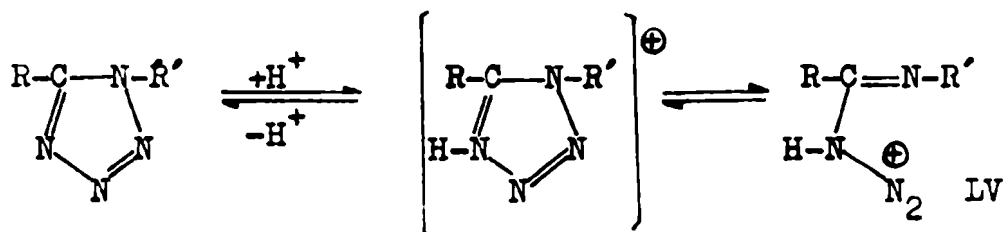




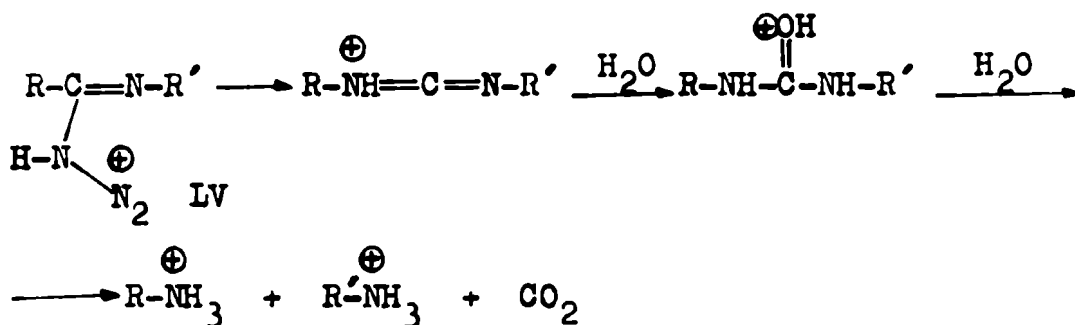
Los tetrazoles sustituidos en la posición 5 por grupos alquilo o arilo por influencia de ácidos fuertes sufren una descomposición que involucra la migración del sustituyente en el carbono del heterociclo al nitrógeno 1 ó 4, formando una amina primaria<sup>14</sup> :



La reacción también se puede llevar a cabo con ácido fosfórico 85% y con los 1,5-diariltetrazoles se produce entre 165° y 205°. No se ha dado una explicación satisfactoria de la descomposición de los tetrazoles en solución ácida. De todas maneras, parece probable que el primer paso sea una protonación<sup>54</sup> ; a temperaturas suficientemente altas el tetrazol protonado puede estar en equilibrio con una cantidad suficiente de la estructura intermedia (LV) de cadena abierta, a partir de la cual se cree que a temperaturas más bajas se forma el anillo tetrazólico:



El intermediario LV puede reordenarse con pérdida de nitrógeno y migración del radical R del carbono al nitrógeno, como una reacción competitiva con la formación del anillo tetrazólico. La especie resultante es una carbodiimida protonada, que reacciona rápidamente con agua para dar una urea, la que en las condiciones de reacción, se hidroliza a amina y dióxido de carbono.

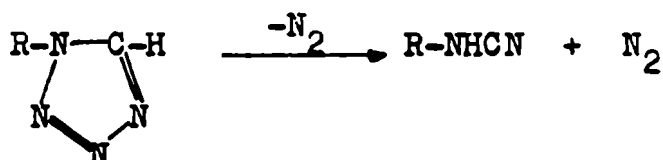


### Estabilidad frente a bases

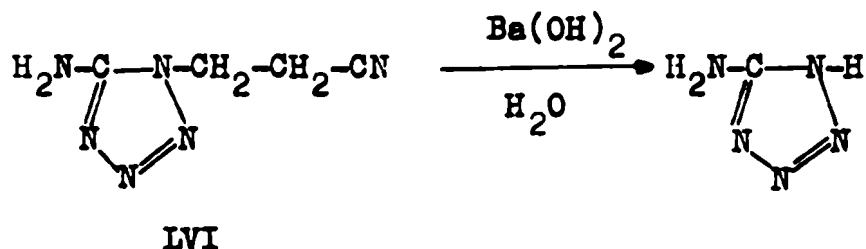
El 5-feniltetrazol puede ser calentado en hidróxido de potasio hasta 240° o inclusive llevado a sequedad sin presentar rastros de descomposición<sup>14</sup>. El 1-feniltetrazol y el



1-p-nitro-feniltetrazol<sup>28</sup> son muy estables en medio ácido pero se descomponen por calentamiento en medio básico dando la cianamida y nitrógeno.



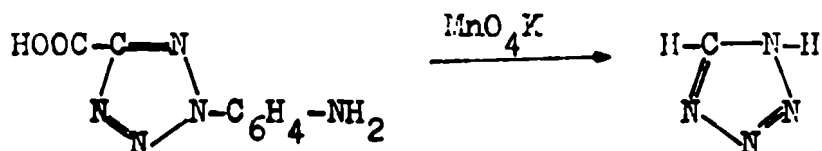
En muchos tetrazoles 1,5-disustituídos el tratamiento con reactivos básicos elimina el sustituyente en la posición 1 sin afectar al núcleo. Por ejemplo la hidrólisis del 1-β-cianoetil-5-aminotetrazol (LVI) con solución acuosa de hidróxido de bario produce la decianoetilación y se recupera el 5-aminotetrazol como único producto de la reacción<sup>87</sup>.



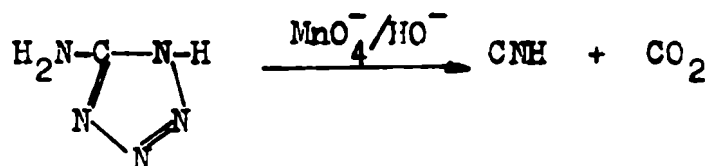
#### Estabilidad frente a agentes oxidantes

El anillo tetrazólico es muy estable frente a agentes oxidantes, esto se ve por la formación de derivados tetrazólicos con un sustituyente carboxílico en 5, durante la degradación oxi-

dativa de vari tetrazoles-5-sustituídos<sup>102</sup> :

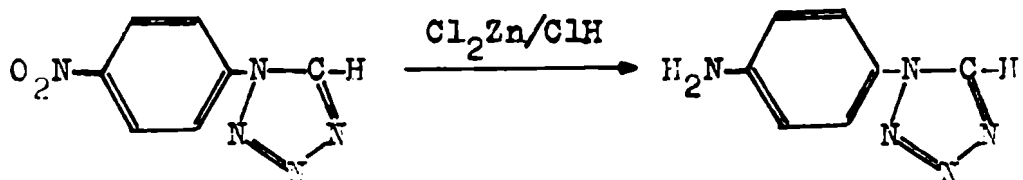


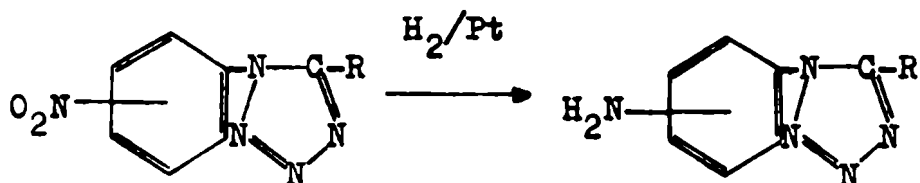
Algunos tetrazoles con sustituyentes nitrogenados en el carbono 5 del núcleo son destruidos por algunos agentes oxidantes. Por ejemplo<sup>6</sup> :



#### Estabilidad frente a agentes reductores

En general se puede efectuar la reducción de los sustituyentes del núcleo tetrazólico sin afectar a éste. En muchos casos los 1-aminofenil-tetrazoles fueron preparados por reducción del nitrocompuesto correspondiente<sup>103,104</sup> :

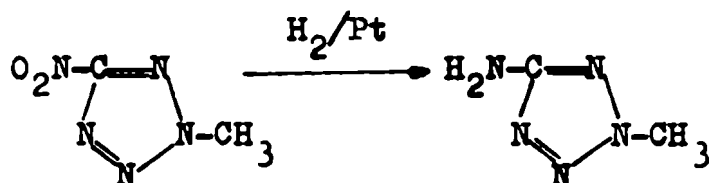




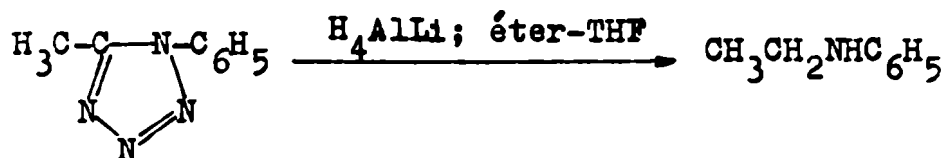
R= alquilo

Estos mismos productos preparados por reducción del nitro-compuesto con hidrógeno a 2 ó 3 atmósferas en presencia de catalizador de Adams (óxido de platino), dieron una reacción que procedió suave y rápidamente y no se encontró evidencia de destrucción del núcleo.

Hattori y Lieber<sup>81</sup> obtuvieron con 94% de rendimiento el 5-amino-2-metiltetrazol por hidrogenación catalítica del 5-nitro-2-metil-tetrazol

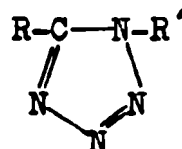
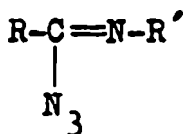


Un agente reductor fuerte, como el hidruro de aluminio y litio, ataca el núcleo en los tetrazoles 1,5-disustituídos dando lugar a la formación de aminas secundarias<sup>105</sup> :



Equilibrio tetrazol - imidoazida

Los compuestos de la fórmula general  $R\text{CN}_4R'$ , en los cuales R y R' son sustituyentes en carbono y nitrógeno adyacentes, en algunos casos pueden existir en forma de cadena abierta como imidoazidas o en forma cíclica como tetrazoles.



La distinción experimental entre ambas estructuras se puede hacer por espectroscopía infrarroja y ultravioleta. Los tetrazoles dan en el IR una señal en la zona de 9 a  $10\mu$ , mientras que las azidas dan una señal entre 4,65 y  $4,70\mu$ . En el espectro ultravioleta, suponiendo que no tengan sustituyentes no saturados, las azidas dan una señal en la zona de 280 a  $290\text{ m}\mu$ , mientras que los tetrazoles sin sustituyentes capaces de efectuar un desplazamiento batocrómico, no presentan absorción ultravioleta por encima de  $220\text{ m}\mu^{106}$ .

Las imidoazidas son fácilmente reducidas mientras que los tetrazoles no lo son y además son estables frente a bases fuertes.

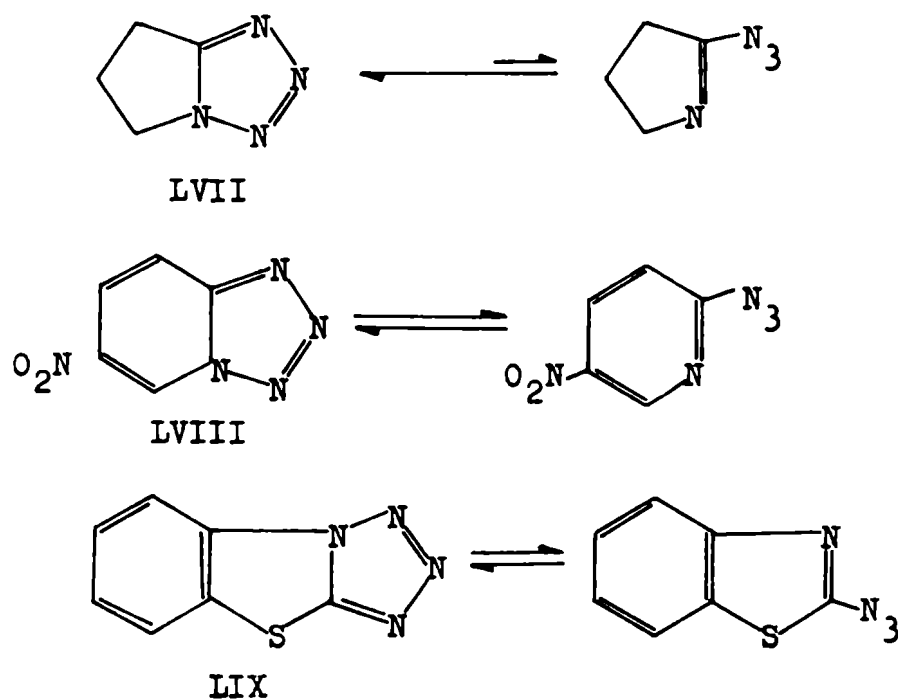
La existencia de una molécula con estructura de imidoazida o del tetrazol isomérico depende del carácter de los grupos sustituyentes en el carbono y en el nitrógeno. Se sugirió que los sistemas lineales que contienen los grupos azido-azometino se isomerizan irreversiblemente a los tetrazoles<sup>107</sup>. Cuando el grupo azometino forma parte de un anillo heterocíclico, no hay una regla general que permita predecir si un compuesto es una azida o un tetrazol y se conocen sustancias que existen en las dos formas en equilibrio:



Por un lado las estructuras tetrazólicas monocíclicas son más estables que sus imidoazidas isoméricas, mientras que por el otro algunas imidoazidas aromáticas heterocíclicas son más estables que sus tetrazoles bicíclicos isoméricos<sup>107</sup>. La desestabilización del tetrazol en los sistemas bicíclicos puede ocurrir por dos razones probables: la tensión de los anillos fusionados y/o la atracción electrónica. Los sustituyentes aceptores de electrones son efectivos como desestabilizantes del núcleo tetrazólico, aceptor de electrones y al mismo tiempo es-

tabilizan la imidoazida que tiene un grupo azida donador de electrones.

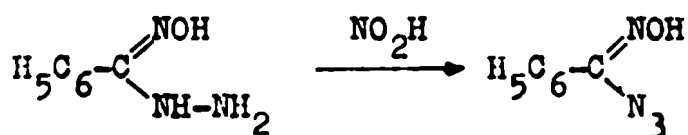
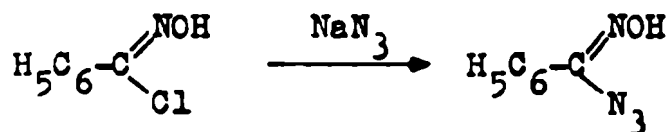
Boyer y Miller<sup>108</sup> encontraron que el trimetilentetrazol (LVII), el 6-nitro-piridotetrazol (LVIII) y el tetrazolo-benzotiazol-1,3 (LIX) son tetrazoles en el estado sólido. El



Compuesto LVII en solución se mantiene como tetrazol, pero los compuestos LVIII y LIX aparecen como azidas en equilibrio con el tetrazol correspondiente. De acuerdo a estos ejemplos se puede presumir que la desestabilización del núcleo tetrazólico por su fusión a un anillo de cinco o seis miembros no es muy importante y parecería ser de mucho más importancia en la estabiliza-

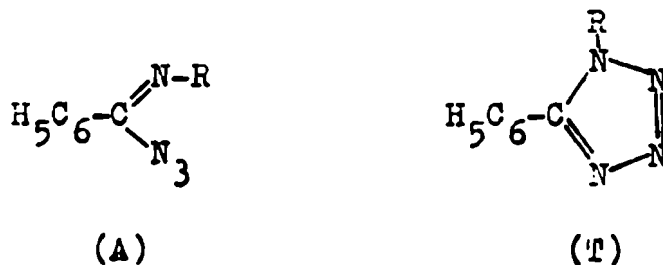
ción de la imidoazida correspondiente el efecto de sustituyentes aceptores de electrones. Así se puede explicar que en los ejemplos anteriores el grupo nitro en la posición seis del piridotetrazol y el grupo tiazólico en el tetrazolo-benzotiazol-1,3, tienen un efecto comparable en la desestabilización del núcleo tetrazólico. Estas conclusiones permiten la predicción de que los sustituyentes donores de electrones van a estabilizar el núcleo tetrazólico con respecto a la imidoazida isomérica.

Para generalizar este tipo de resultados, Eloy<sup>109</sup> sintetizó usando dos reacciones clásicas, una serie de sustancias que en literatura se les asignaba estructura tetrazólica.



Los espectros infrarrojo de tetrazoles no muestran absorción a  $4,67\mu$  salvo que haya un grupo azido presente en adición al núcleo tetrazólico<sup>108,110-113</sup>. Examinó el espectro infrarrojo

de estas sustancias, para ver si aparecía o no la banda a  $4,67\mu$  característica del grupo azida y encontró en estos casos que la naturaleza del grupo R determinaba que un dado compuesto existiera en la forma de imidoazida (A) o de tetrazol (T).



<u>R</u>	<u>Estructura del producto estable</u>
-H	T
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	T
-CH <sub>3</sub>	T
-OH	A
-OCH <sub>3</sub>	A
-OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A
-N=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A $\rightleftharpoons$ T

En todos los casos la estructura indicada es la estable, salvo en el último que se encuentra en equilibrio entre ambas.



METODOS UTILIZADOS PARA EL ANALISIS CONFORMACIONAL

DE DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO

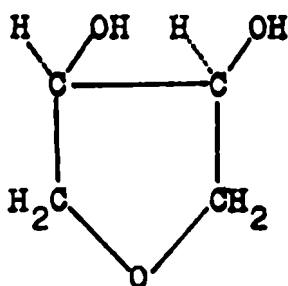
El análisis conformacional, que se encuentra entre las ramas más importantes de la estereoquímica orgánica, comenzó prácticamente en 1950 con el clásico trabajo de Barton<sup>114</sup> en el cual fueron señaladas algunas relaciones fundamentales entre las conformaciones y la reactividad química de ciertas moléculas.

El principio fundamental del análisis conformacional como fue sugerido por Barton y Cookson<sup>115</sup>, es que las propiedades físicas y químicas de las moléculas orgánicas dependen no sólo de su estructura y de su estereoquímica, sino también de las conformaciones que prefieren adoptar.

Uno de los primeros problemas tenidos en cuenta en este tema fue considerar si el anillo del tetrahidropirano asumía en el espacio una conformación silla, a semejanza del ciclohexano, o si se debía tener en cuenta una conformación bate. Esta última fue descartada por su naturaleza energéticamente desfavorable<sup>116-119</sup> por las mismas razones dadas para los compuestos derivados del ciclohexano.

La preferencia por la conformación silla en la serie de las piranosas fue demostrada experimentalmente por Reeves<sup>120,121</sup> teniendo en cuenta la velocidad de oxidación

de glicoles vecinales con tetraacetato de plomo. La velocidad de esta reacción depende de las posiciones relativas de ambos grupos hidroxilo<sup>122-124</sup>. Sólo en el caso en que éstos junto con los carbonos a los cuales están unidos se encuentren en un mismo plano, la reacción procede tan rápidamente que el consumo de tetraacetato de plomo puede ser medido por titulación directa. Este es el caso del cis-2,3-dihidroxitetrahidrofurano (LX). En otros casos la reacción procede más lentamente;



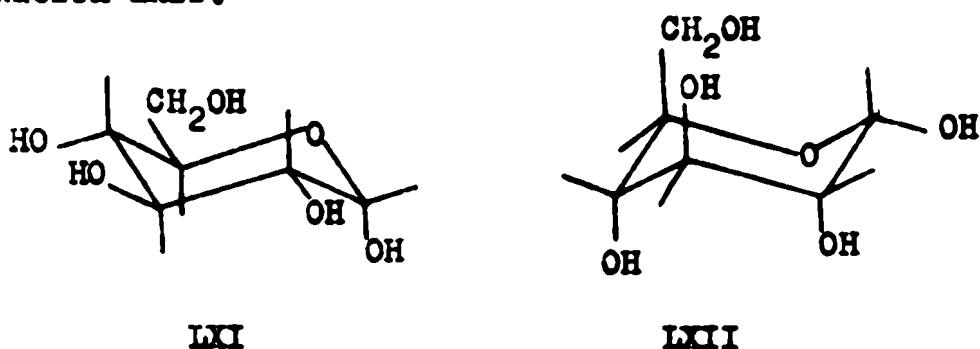
LX

te; si ambos grupos hidroxilo en el ciclohexano u otro anillo similar están en orientación cis ( a,e ó e,a ), la reacción procede más rápidamente que si los mismos se encuentran orientados en trans ( a,a ó e,e ) y en este último caso la reacción es muy lenta. Reeves<sup>120,121</sup> encontró que la oxidación de metilglicopiranosidos nunca procedía tan rápido como la del cis-

-2,3-dihidroxitetrahidrofurano, de lo cual dedujo que las moléculas de los metil-glicopiranosidos no contienen dos grupos hidroxilo vecinales orientados de tal manera como para estar en un mismo plano. Esto sólo podría ocurrir si el núcleo del tetrahidropirano tuviera conformación bote, pero este caso se da únicamente cuando la conformación está forzada por la presencia de un ciclo adicional. Este resultado llevó a Reeves a postular que los metil-glicopiranosidos van a adoptar la conformación silla como el estado energéticamente más favorecido.

Un análisis de la conformación de la estructura piranósica de las aldosas fue hecho por Hassel<sup>116</sup>, quien señaló que hay dos fórmulas teóricamente posibles para expresar el estado de conformación de cada aldohexosa. Dado que las interrelaciones de todos los sustituyentes en los átomos de carbono asimétricos en las moléculas de aldohexosas eran conocidas, Hassel pudo deducir también las estructuras conformacionales de las mismas, las que dieron lugar a importantes generalizaciones. Por ejemplo, de acuerdo a la representación de Hassel la  $\alpha$ -D-glucosa en forma piranósica podía corresponder a cualquiera de las dos fórmulas LXI y LXII. Reeves<sup>120,121</sup> confirmó con sus estudios las conclusiones de Hassel<sup>116</sup>. La fórmula

LXI de Hassel, característica para aldohexos de la serie D, fue denominada C1 por Reeves y la LXII de Hassel, característica para aldosas de la serie D, fue denominada 1C por Reeves. Estas dos fórmulas difieren sólo en que los sustituyentes en posición ecuatorial de la conformación LXI aparecen axiales en la conformación LXII.



Posteriormente Reeves<sup>121</sup> investigó los cambios de los valores de rotación específica de compuestos ópticamente activos con grupos hidroxilo vecinales, en una solución amoniaca de hidróxido de cobre a la longitud de onda de la línea azul del mercurio (4360 Å). En un ciclo de seis miembros, ya sea ciclohexano o tetrahidropirano, los dos enlaces C-O procedentes de átomos de carbono vecinos forman ángulos determinados, cuyo valor fue estimado por Reeves. Basándose en que la longitud de la unión C-C es 1.54 Å y la de la unión C-O, 1.45 Å, calculó las distancias entre los átomos de oxígeno unidos a carbonos veci-

nos para cada uno de los ángulos estimados (  $0^\circ$ ,  $60^\circ$ ,  $120^\circ$  y  $180^\circ$  ). De acuerdo a Reeves<sup>125</sup> sólo en los casos de ángulos de  $0^\circ$  y  $60^\circ$  se forma el complejo de cobre por agregado de la solución amoniacal de hidróxido de cobre, pues con los ángulos de valencia de  $120^\circ$  y  $180^\circ$ , la distancia entre los átomos de oxígeno es demasiado grande. Entonces, sólo los cis-1,2-glicoles formarían complejos con cobre y en el caso de compuestos cis verdaderos ( ángulo de  $0^\circ$ ) la formación del complejo no influenciaría la rotación del compuesto original, dado que el ciclo del quelato producido estaría orientado en el plano de las uniones O-C-C-O. En el caso en que las proyecciones de los enlaces C-O formen un ángulo de  $60^\circ$  se forma un quelato cíclico, que se proyecta a un lado o al otro e involucra una nueva asimetría que se manifiesta por un aumento considerable en el valor de la rotación. En el caso de sustancias con ángulos de valencia de  $120^\circ$  ó de  $180^\circ$  que no forman complejo, el valor de la rotación permanece inalterado. El cambio del valor de la rotación molecular está dado de acuerdo a los trabajos de Reeves por la fórmula:

$$\left( [\alpha]_{436} \text{ Cu} - [\alpha]_{436} \text{ H}_2\text{O} \right) \text{ m.w./100}$$

El citado autor verificó su regla con un gran número de compuestos de la serie de los azúcares, preferentemente metil-glicósidos y complementó las investigaciones de Hassel teniendo en cuenta los factores de inestabilidad que influyen la conformación del tetrahidropirano de tal manera que la forma preferida sea la C1 ó la 1C.

Todos estos resultados fueron obtenidos en el período 1947-1957.

Trabajos posteriores hechos con los complejos cuproamoniacaes<sup>126,127</sup> confirmaron los resultados de Reeves y lo mismo se aplicó a la formación de complejos con ácido periódico<sup>128</sup>.

La aplicación de los conceptos conformacionales a los hidratos de carbono posibilitó elucidar muchos mecanismos de reacción, pero hasta la aparición de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, no hubo un método disponible para controlar cuantitativamente la exactitud de las conformaciones supuestas en solución. El uso de la ecuación de Karplus permitió obtener una medida cuantitativa de cada conformación y tener alguna indicación con respecto a las limitaciones de los conceptos convencionales del análisis conformacional.

El intenso trabajo realizado en el campo de los hidratos de carbono, ha llevado a un buen conocimiento del análisis conformacional de los derivados cíclicos de este tipo de sustancias<sup>129-135</sup>, mientras que el trabajo con los derivados acíclicos ha comenzado mucho más recientemente por lo cual no se tiene un panorama tan amplio.

La primera investigación de hidratos de carbono por resonancia magnética nuclear fue hecha por Lemieux y colab.<sup>136</sup> en el año 1958, trabajando con pento- y hexopiranosas totalmente acetiladas. Observaron un rango característico de desplazamientos químicos tanto para los metilos de los acetoxilos axiales como para los ecuatoriales, que no se superponían, lo cual ya era indicativo de su distribución conformacional. Posteriores investigaciones confirmaron ampliamente los trabajos originales del grupo de Lemieux<sup>137-139</sup>.

El primer ejemplo de la dependencia angular de una constante de acoplamiento fue observado por Lemieux en su trabajo con acetatos de piranosas. Encontró que la partición observada para el átomo de hidrógeno anomérico dependía de las orientaciones relativas de los hidrógenos 1 y 2. Si estos átomos de hidrógeno eran trans-diaxial la partición era de 5-8 Hz, mien-



tras que si estaban sesgados (a,e ó e,e) la partición variaba entre 2,5 y 3,2 Hz.

Cohen y colab.<sup>140</sup> calcularon en el espectro del p-dioxano,  $J_{\text{trans}} = 9,4$  Hz y  $J_{\text{sesg.}} = 2,7$  Hz.

Esta dependencia angular de las constantes de acoplamiento fue racionalizada por Karplus<sup>141</sup> con una ecuación de la forma:

$$J = J_0 \cos^2 \phi + K$$

donde  $J$  es la constante de acoplamiento entre átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono adyacentes y separados por un ángulo de valencia proyectado  $\phi$ .  $J_0$  y  $K$  son parámetros cuyos valores son evaluados como  $K = -0,28$  y  $J_0 = 8,5$  para  $0^\circ < \phi < 90^\circ$  y  $J_0 = 9,5$  para  $90^\circ < \phi < 180^\circ$ . Esta relación proveería un método para medir los ángulos entre átomos de hidrógeno convenientemente dispuestos y si éstos son parte de un sistema cíclico, los ángulos calculados definirían la forma del anillo. El uso de la ecuación de Karplus para este fin ha sido considerado muchas veces poco riguroso, ya que las constantes de acoplamiento de hidrógenos vecinales aparte del ángulo diedro, dependen de otros factores. Uno de ellos es la electronegatividad de los sustituyentes ( a mayor electronegatividad, menor valor de la

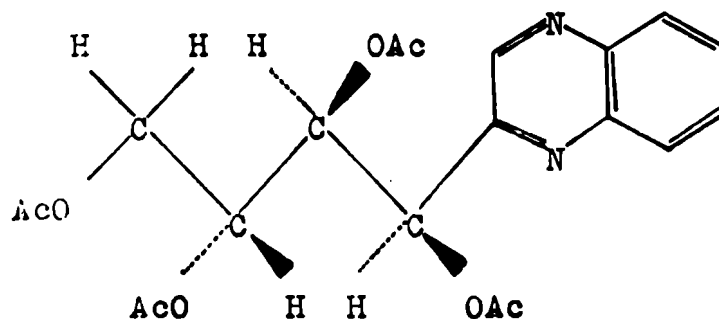
constante de acoplamiento), la cual a su vez tiene una dependencia estereoquímica: los sustituyentes ejercen una mayor influencia sobre la constante de acoplamiento cuando están trans y coplanares ( antiperiplanares) a uno de los protones acoplados<sup>142</sup>. En función de esto se introdujeron modificaciones en los parámetros de la ecuación y hasta el momento no se ha podido decidir cuáles de éstos son los correctos. En primera aproximación todos dan resultados físicamente reales, pero no hay un método para predecir la conformación en solución con suficiente seguridad como para hacer un cálculo cuantitativo.

Esta interdependencia de factores ha sido demostrada en derivados cíclicos de hidratos de carbono, pero hasta el momento no se ha hecho un tratamiento definitivo de los derivados acíclicos. Por analogía con datos obtenidos para sistemas de hidratos de carbono cíclicos acetilados, se han hecho modificaciones cualitativas para esta interdependencia de factores, suponiendo acoplamientos vecinales de 2-4 Hz para protones vecinos sesgados y de 8-9 Hz para protones vecinales antiparalelos.

Dado entonces, que el cálculo de ángulos diedros exactos en moléculas acíclicas es una sobreaplicación de la ecuación de Karplus, la deducción en base a ello de los valores cuantitativos

tivos para la distribución de los rotámetros alrededor de cada unión C-C a lo largo de la cadena acíclica requiere mucha consideración sobre los límites de su precisión. Los valores de las constantes de acoplamiento usados como modelo en estos sistemas no son tan exactos como para poder generalizar sin error. Por lo tanto sería aún más especulativo que en el caso de los derivados cíclicos, intentar una estimación cuantitativa del equilibrio conformacional en estos sistemas acíclicos. En cambio se puede llegar a hacer una identificación cualitativa de conformeros, lo cual va a conducir a errores menos importantes.

Uno de los primeros trabajos de este tipo fue hecho con derivados quinoxalínicos de hidratos de carbono<sup>143</sup> y se encontró a partir de la consideración de los datos de las constantes de acoplamiento de protones vecinales, relacionados entre sí por la ecuación de Karplus, que los átomos de carbono de la cadena lateral de la 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-quinoxalina y de su derivado acetilado (LXIII), estaban en zig zag y que la cadena en la conformación favorecida era extendida y planar. Esta conformación era la que presentaba el menor número de interacciones entre los pares de sustituyentes más voluminosos

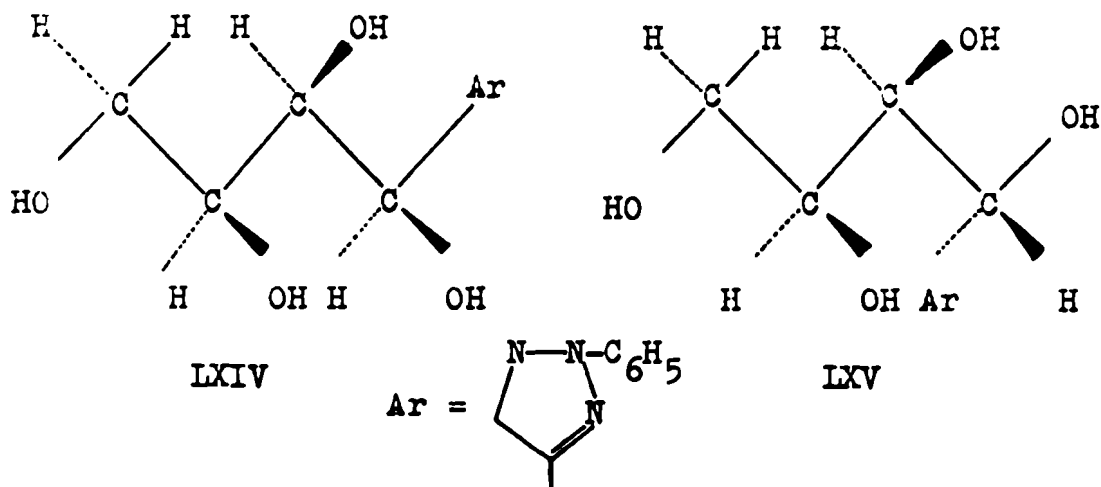


LXIII

unidos en los extremos de cada unión C-C.

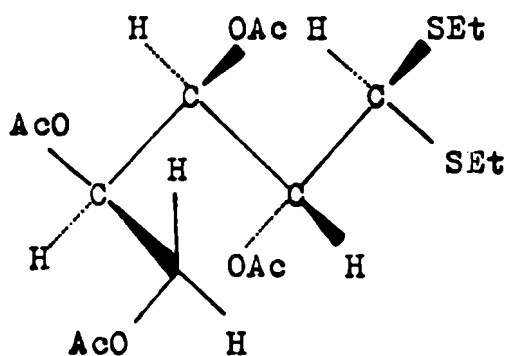
Similarmente se demostró el desarrollo planar y en zig zag de la cadena de fenil osotriazoles de hidratos de carbono, excepto en aquellos casos en que esto condujera a interacciones 1,3-eclipsadas de grupos hidroxilo. Por ejemplo en el caso del L-xilo-hexulosa-fenilosotriazol el valor de las constantes de acoplamiento no está de acuerdo con un arreglo planar y en zig zag de la cadena carbonada (LXIV), sino que sugiere la mayor contribución de otro rotámero  $C_1-C_2$  (LXV). Este arreglo<sup>144</sup> evitaría las interacciones 1,3-paralelas entre hidroxilos, que se encuentran en la conformación en zig zag. En el caso de los derivados acetilados de los compuestos anteriormente mencionados, los resultados combinados de estudios de dispersión rotatoria y de resonancia magnética nuclear condujeron a los mis-

mos resultados<sup>145</sup> .

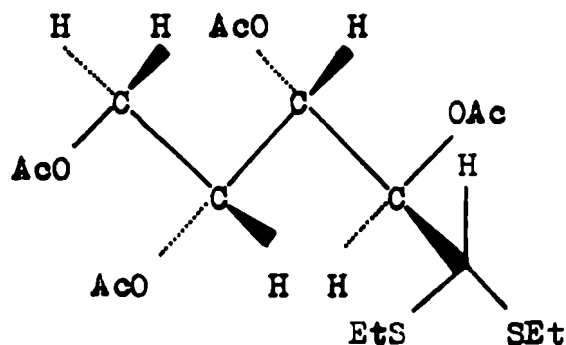


Estudios posteriores con series completas de dietil-ditioacetales peracetilados<sup>146</sup> confirmaron la influencia de las interacciones 1,3-paralelas para la determinación de la conformación de la cadena polihidroxi alquílica en derivados acíclicos de hidratos de carbono. Para los derivados de D-arabinosa, D-lixosa, L-ramnosa y L-fucosa, las constantes de acoplamiento observadas estaban de acuerdo con una conformación favorecida en la cual la cadena de átomos de carbono tenía un arreglo extendido, planar y en zig zag. En el caso de los derivados de D-ribosa y D-xilosa que, en una conformación similar a la de los anteriores tendrían un par de grupos acetilo paralelos y eclipsados en C2 y C4, los valores de las constantes de acoplamiento

son inconsistentes con esta disposición. Los datos indican que la conformación favorecida en el caso de la D-ribosa es un arreglo falciforme derivado de la conformación extendida, planar y en zig zag por rotación alrededor de la unión C3-C4 (LXVI) y en el caso del derivado de la D-xilosa un rotámero alrededor de la unión C2-C3 (LXVII), conformaciones ambas en las cuales no existe la interacción mencionada (se entiende por conformación falciforme aquélla cuya cadena adopta, tal como su nombre lo indica, forma de hoz por rotación alrededor de alguna de sus uniones C-C a partir de la forma extendida planar y en zig zag).



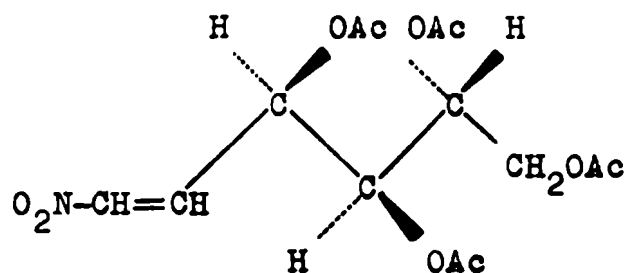
LXVI



LXVII

Las constantes de acoplamiento obtenidas del espectro de resonancia magnética nuclear de 3,4,5,6-tetraacetoxi--trans-1-nitro-1-hexenos isoméricos son consistentes con la

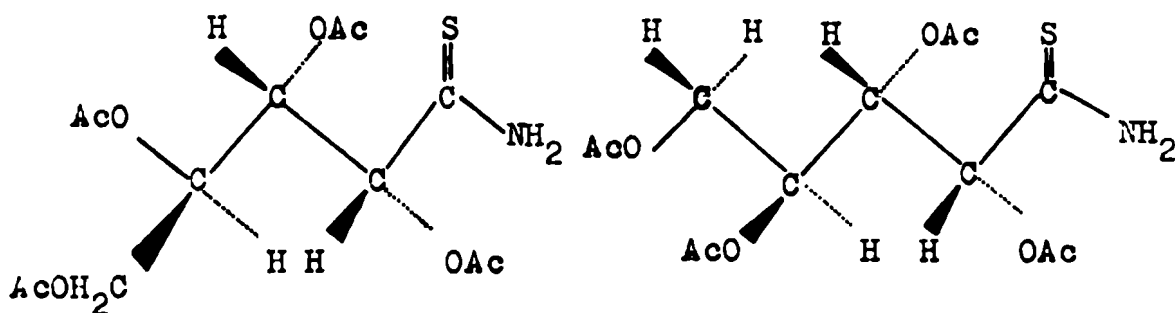
conformación extendida ,planar y en zig zag para el esqueleto carbonado del isómero D-arabino (LXVIII) pero, coincide tamente con los trabajos previamente mencionados no lo son para los isómeros D-xilo y D-ribo, ya que en estos casos los datos obtenidos indican la presencia de otro rotámero como conformación preferencial<sup>147</sup> .



LXVIII

Sobre la base de valores calculados por Eliel et al.<sup>148</sup> para interacciones de no unión, Lee y Scanlon<sup>149</sup> calcularon la distribución de conformeros esperada en sistemas acíclicos del tipo de los considerados y observaron que había un buen acuerdo entre la información obtenida de esta manera y los datos de resonancia magnética nuclear. A partir de estos cálculos teóricos dedujeron que las interacciones eclipsadas 1,3 son las que determinan cuál es el conformero más favorecido. Por ejem-

plo en el caso de la tetra-O-acetil-D-xilono-tioamida, tanto por los datos de resonancia magnética nuclear como por los cálculos teóricos anteriormente mencionados, concluyeron que la conformación extendida, planar y en zig zag no es la energéticamente favorecida, mientras que sí lo es un rotámero C3-C4(LXIX), que no presenta interacciones 1,3-paralelas. En el caso de la 2,3,4,5-tetra-O-acetil-L-arabono-tioamida, cuyo conformero con la cadena extendida, planar y en zig zag no presenta interacciones 1,3-paralelas, se observa por los datos de resonancia magnética nuclear coincidentes con los de cálculo, que ésta es la conformación favorecida (LXX). Esto mismo fue aplicado por los



LXIX

LXX

autores a un gran número de compuestos relacionados, por ejemplo poliacetoxialquil-tiazoles y concluyeron que las interacciones eclipsadas 1,3 juegan un papel importante en la determinación



de la distribución de los conformeros en los derivados acíclicos de azúcares, que estos compuestos existen en conformaciones preferenciales y que los cálculos de la distribución de conformeros basados en valores aproximados para interacciones de grupos llevan a descripciones válidas de la situación en estos sistemas, a pesar de que los valores para las interacciones fueron deducidos para sistemas cíclicos.

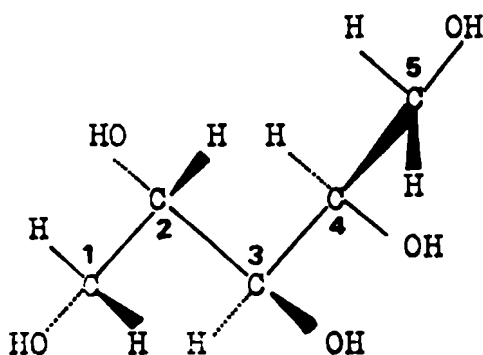
Horton y Wander<sup>150</sup> hicieron el estudio conformacional de la cadena carbonada de difenil-ditio-acetales de D-ribosa, D-xilosa y D- y L-arabinosa acetilados, en solución clorofórmica a 100 MHz y concluyeron que en el caso del isómero D-arabino la conformación adoptada era planar y en zig zag, mientras que en el caso de los isómeros D-ribo y D-xilo no sucedía esto y las conformaciones adoptadas eran aquéllas que no conducían a interacciones 1,3-paralelas; en el caso del primero los datos de las constantes de acoplamiento indicaban una rotación alrededor de la unión C3-C4 y en el segundo alrededor de la unión C2-C3. Las mismas conclusiones fueron obtenidas trabajando con aldehído aldosas peracetiladas en solución<sup>151</sup> .

Las conformaciones de metil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-hexuloseonatos han sido determinadas por análisis de sus es-

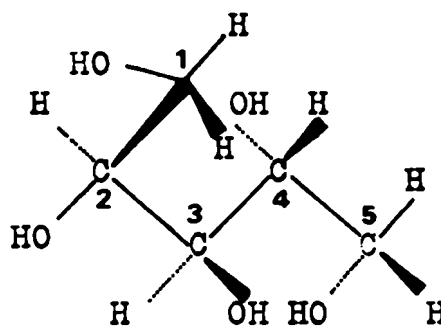
pectros de resonancia magnética nuclear<sup>152</sup>. Se encontró que los isómeros con estructura arabino y lixo estaban preponderantemente en la forma planar en zig zag, mientras que en el caso del compuesto con estructura xilo, ocurría una rotación alrededor de la unión C2-C3 ó de la unión C3-C4 para evitar la interacción 1,3-paralela entre los acetilos de C2 y C4. Aparentemente los dos grupos unidos a C2 y C4,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{COCH}_2\text{OCOCH}_3$ , ejercen la misma interacción sesgada con la cadena, es decir que tienen el mismo tamaño efectivo. En el caso del isómero ribo, aparentemente la conformación preferencial es aquélla en la cual el C1 es rotado fuera del plano que contiene los otros átomos de carbono, para evitar la interacción 1,3 entre los acetilos de C2 y C4. Los autores sostienen que la diferencia entre el rotámero favorecido en este compuesto y el favorecido en el caso del tetra-O-acetil-D-ribosa-dietil-ditioacetal<sup>146</sup>, se debe a que en el segundo caso el grupo  $-\text{CH}(\text{SEt})_2$  tiene una mayor interacción con un grupo acetilo, que el grupo acetilo en el caso del derivado ribo de los hexuloseos.

Jeffrey y Kim<sup>153</sup> estudiaron las conformaciones adoptadas por alditoles sin sustituir en el estado cristalino. Encontraron que en este caso también los resultados podían ser

generalizados de acuerdo a la regla de que el esqueleto carbonado adoptaba la forma extendida, planar y en zig zag cuando las configuraciones en los centros de carbono alternados son diferentes y es girada y no planar cuando dichas configuraciones son las mismas. Es decir, las observaciones son consistentes con la hipótesis de que los rotámeros que tienen uniones  $C_n-O$  y  $C_{(n+2)}-O$  paralelas son estados conformacionales de alto nivel energético, que tienen inclusive poca probabilidad de existir en solución y de cristalizar. Así por ejemplo en el caso del ribitol, la interacción entre  $C2-O$  y  $C4-O$  en la conformación extendida, planar y en zig zag puede ser evitada por una rotación de  $120^\circ$  alrededor de la unión  $C2-C3$  (LXXII) o de la unión  $C3-C4$  (LXXI), lo cual da lugar a dos imágenes especulares, que es lo que se encuentra en el cristal:

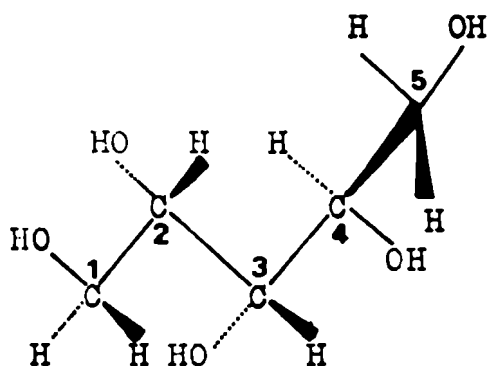


LXXI

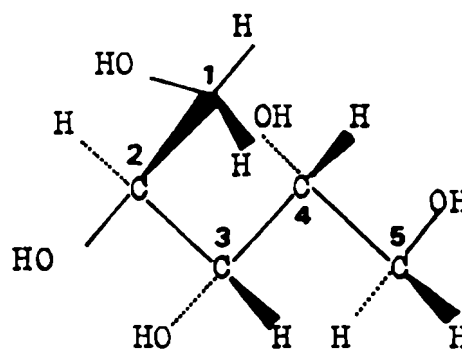


LXXII

En el caso del xilitol, a semejanza del anterior, el cristal sólo contiene conformémeros de cadenas no extendidas, provenientes de la rotación alrededor de la unión C2-C3 (LXXIII) o de la unión C3-C4 (LXXIV) de la conformación extendida, planar y en zig zag:



LXXIV



LXXIII

En solución los rotámeros de menor energía tanto del ribitol como del xilitol van a ser los que tengan las cadenas de carbonos rotadas. En el caso del D-glucitol también se encontró en el cristal una cadena girada. En cambio en el DL-arabinitol, D-manitol y galactitol observaron que la cadena era extendida, planar y en zig zag en la conformación favorecida en la estructura cristalina y no presentaba las interacciones mencionadas para esta conformación en el caso del xilitol y

el ribitol.

Binkley y colab.<sup>154</sup> trabajaron con los cuatro pentonitrilos acetilados y llegaron a las mismas conclusiones con respecto a las conformaciones de las cadenas de azúcares que en los casos estudiados de otros derivados de estos hidratos de carbono.

Los resultados de los trabajos mencionados anteriormente fueron obtenidos trabajando a 60 y a 100 MHz.

En un trabajo posterior del mismo tipo con dimetilacetales de 2,3,4,5-tetra-O-acetil-pentosas<sup>155</sup> utilizando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 220 MHz se llegó a conclusiones similares que en los casos anteriores, estudiados con aparatos de menor resolución. En el caso del derivado L-arabino la molécula adopta una conformación planar, en zigzag casi exclusivamente, mientras que en el caso de los isómeros D-ribo, D-xilo y D-lixo adoptan conformaciones rotadas en las cuales se evitan las interacciones 1,3-paralelas que estarían presentes en la forma extendida. En el caso del derivado D-lixo la rotación se produce alrededor de la unión C1-C2, en el caso del D-ribo alrededor de la unión C2-C3, de tal manera de apartar el C1 del plano determinado por los otros átomos de

la cadena y en el caso del D-xilo la rotación se produce alrededor de la unión C3-C4 para llevar el C5 fuera del plano de los otros átomos.

Angyal et al.<sup>156</sup> analizaron los espectros de resonancia magnética nuclear de todos los pentitales y varios hexitales acetilados. En varios casos hicieron uso de métodos computacionales por análisis iterativo y de espectros de resonancia magnética nuclear a 250 MHz. Encontraron que los derivados con configuración arabino, lixo, mano o galacto en una cadena de cinco o seis átomos de carbono se encuentran en la forma planar en zig zag. Los derivados con otras configuraciones están en conformaciones derivadas de la planar en zig zag por una rotación de 120° alrededor de una o dos uniones C-C, para evitar las interacciones 1,3-paralelas entre átomos de oxígeno.

El análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear a 100 MHz de varios 2-(polihidroxialquil)- y 2-(poliacetoxialquil)-benzotiazoles<sup>157</sup> condujo a las mismas conclusiones con respecto a las conformaciones adoptadas por las cadenas hidrocarbonadas en el caso de los derivados de cada azúcar estudiado.

Resumiendo, los estudios hechos hasta el momento con

derivados acíclicos de hidratos de carbono en solución, por resonancia magnética nuclear, han demostrado que la cadena carbonada tiende a adoptar una conformación favorecida con arreglo extendido, planar y en zig zag, a menos que esta conformación genere una interacción 1,3-paralela entre átomos de oxígeno, en cuyo caso la conformación favorecida es aquélla en la cual esa interacción es aliviada por una rotación alrededor de una o más de las uniones carbono-carbono para llevar a la molécula a una conformación falciforme.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS



I) Síntesis de 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles; 5-(polihidroxi-  
alquil)-tetrazoles; 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxa-  
diazoles y 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles.

Los tetrazoles descritos en literatura contienen sus-  
tituyentes alifáticos, aromáticos y cadenas de aminoácidos<sup>158</sup>.

En el presente trabajo se sintetizaron tetrazoles con  
cadenas polihidroxi-alquílicas y para ello se utilizaron los ni-  
trilos aldónicos acetilados y se buscaron las condiciones ópti-  
mas para dicha transformación.

Las condiciones de síntesis de tetrazoles a partir de  
nitrilos descritas en literatura se aplicaron a los aldononi-  
trilos. Las reacciones con ácido hidrazoico en tubo cerrado se  
llevaron a cabo con el penta-O-acetil-D-glucononitrilo y el  
penta-O-acetil-D-galactononitrilo en benceno o en ácido acéti-  
co, con o sin trifluoruro de boro eterato como catalizador, ca-  
lentando la mezcla de reacción entre 110° y 120° durante perío-  
dos de 15 a 120 horas (Tabla I). Las reacciones efectuadas con  
cantidades crecientes de ácido hidrazoico en relación al nitri-  
lo, en benceno, durante 15 a 18 horas, dieron lugar a la recu-  
peración del nitrilo. El agregado de trifluoruro de boro ete-

TABLA I

<u>Solvente</u>	<u>Moles N<sub>3</sub>H/ moles nitrilo</u>	<u>Temp.</u>	<u>Tiempo de reacción</u>
Benceno	1,2	110°	15 hs
Benceno	2	110-120°	18 hs
Benceno	4 + F <sub>3</sub> B-et.	110-120°	120 hs
Acido acético	1,5	110-120°	48 hs
Acido acético	3	110-120°	48 hs

rato y el aumento de la concentración de ácido hidrazoico como tambien del tiempo de reacción dio lugar a mezclas con gran cantidad de producto carbonizado en las cuales no se pudo detectar compuestos del tipo tetrazólico. Las reacciones en ácido acético a igual temperatura, daban carbonización casi total aún al cabo de 48 horas.

Considerando en base a estos resultados que las reacciones con ácido hidrazoico en tubo cerrado no eran las condiciones experimentales adecuadas para la obtención de tetrazoles a partir de aldononitrilos acetilados, se prosiguió con los en-

sayos utilizando reactivos que generaran azida de amonio o azida de litio "in situ" ( Tabla II)

TABLA II

<u>Solvente</u>	<u>Reactivo</u>	<u>Moles <math>N_3^-</math> / moles nitr.</u>	<u>Temp.</u>	<u>Tiempo reacción</u>
N,N-DMF	$NaN_3/ClNH_4$	1,2	100-110°	10 hs
N,N-DMF	$NaN_3/ClNH_4$	3,5	110-120°	7 hs
Metilcelosolve	$NaN_3/ClNH_4$	4,5	70°	10 hs
N,N-DMF	$NaN_3/ClLi$	3	100-110°	10 hs

El cambio de solvente como así tambien de la concentración de ion azida, del tiempo de reacción y de las sales presentes en el medio no permitieron obtener derivados tetrazólicos. El empleo de cloruro de litio para obtener en el medio de reacción la azida de litio soluble, tampoco condujo al tetrazol esperado.

Se comprobó sin embargo, que la reacción del penta-O-benzoíl-D-galactononitrilo con azida de sodio y cloruro de amonio en N,N-dimetilformamida daba lugar al 5-(D-galacto-penta-benzoíloxipentil)-tetrazol con 66% de rendimiento.

El cotejo de las distintas condiciones empleadas para obtener 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles a partir de aldono-nitrilos acetilados demostró que la condición óptima consistía en el uso de azida de amonio previamente sintetizada y purificada.

Los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles (LXXIV) se forman con buen rendimiento haciendo reaccionar un mol del aldono-nitrilo acetilado con 1,5-moles de azida de amonio en solución de N,N-dimetilformamida a 25-35° durante cinco días (Tabla III).

Se determinaron los espectros de resonancia magnética nuclear a 60 MHz de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles obtenidos y se compararon con los de los correspondientes aldono-nitrilos acetilados, cuyo estudio conformacional también se realizó por este mismo método. Tal como se especificará posteriormente se pudo observar que grupos de sustancias con estructura similar en cuanto al sustituyente poliacetoxialquílico, es decir nitrilos, tetrazoles y oxadiazoles con la misma cadena poliacetoxialquílica dieron espectros semejantes, de los cuales se pudo deducir la conformación de dicha cadena y comparar los datos obtenidos con los dados en literatura para otros derivados de dichos hidratos de carbono.

TABLA III

5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles

SUBSTANCIA	$\alpha, \beta$	$(\alpha)_D$	REND. (%)	FORMA CRIST.	SOLV. RECR.	ANAL. CALC. %	ANAL. OBT. %
5-(D-gluco-pentacetoxipentil)- tetrazol (LXXI)	151°-154°	+67,7° (c 0,6; Cl <sub>3</sub> OH)	45,1	prismas rect.	H <sub>2</sub> O	C 44,65 H 5,15 N 13,02	C 44,07 H 5,08 N 13,15
5-(D-galacto-pentacetoxipentil)- tetrazol (LXXVII)	100°-102°	+32,8° (c 0,6; Cl <sub>3</sub> OH)	51,0	agujas	H <sub>2</sub> O	C 44,65 H 5,15 N 13,02	C 44,20 H 5,58 N 12,05
5-(D-mano-pentacetoxipentil)- tetrazol (XCIV)	jarabe	+12,2° (c 0,7; Cl <sub>3</sub> OH)	82,0		-	C 44,65 H 5,15 N 13,02	C 44,35 H 5,53 N 13,21
5-(D-arabino-tetracetoxibutil)- tetrazol (C)	91°-93°	-3,1° (c 0,9; Cl <sub>3</sub> OH)	44,6	placas rect.	H <sub>2</sub> O	C 43,57 H 5,06 N 15,64	C 43,05 H 5,35 N 15,50
5-(L-arabino-tetracetoxibutil)- tetrazol (CIV)	93°-95°	+2,5° (c 0,7; Cl <sub>3</sub> OH)	41,1	agujas	H <sub>2</sub> O	C 43,57 H 5,06 N 15,64	C 43,45 H 5,37 N 15,38
5-(D-ribo-tetracetoxibutil)- tetrazol (CX)	jarabe	+19,9° (c 1,3; EtOH)	94,1		-	C 43,57 H 5,06 N 15,64	C 43,30 H 5,35 N 15,92
5-(D-xilo-tetracetoxibutil)- tetrazol (CLIV)	jarabe	+42,0° (c 1,1; Cl <sub>3</sub> OH)	83,5		-	C 43,57 H 5,06 N 15,64	C 43,90 H 5,36 N 15,60

Las sustancias con anillo tetrazólico sin sustituyentes capaces de efectuar un desplazamiento batocrómico, no dan señal en el ultravioleta por encima de 220 nm. En los casos en estudio en el presente trabajo la cadena poliacetoxialquílica no presenta efecto batocrómico y las sustancias obtenidas no dan señal por encima de esa longitud de onda.

La comparación con datos de espectros infrarrojo de tetrazoles sustituidos<sup>112</sup> permitieron asignar la mayoría de las bandas características del núcleo heterocíclico, que aparecen entre 8,9 y 10  $\mu$ .

La desacetilación de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles con metóxido de sodio en metanol condujo con buenos rendimientos a los 5-(polihidroxialquil)-tetrazoles (LXXV) indicados en la tabla IV.

El 5-(L-ramno-tetraacetoxibutil)-tetrazol no figura en la tabla III debido a que en su obtención se llegó a mezclas de productos que no pudieron purificarse por destilación ni por cromatografía. El tratamiento de esta mezcla con metóxido de sodio en metanol permitió aislar el 5-(L-ramno-tetrahidroxibutil)-tetrazol en forma cristalina.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de es-

TABLA IV

5-(polihidroxiálquil)-tetrazoles



SUSTANCIA	P.f.	( $\alpha$ ) <sub>D</sub>	REND. (%)	FORMA CRIST.	SOLV. RESR.	ANAL. CALC. %	ANAL. OBT. %
5-(D- <u>gluco</u> -pentahidroxipentil)- tetrazol (LXXII)	195°-197°	+19,2° (o 0,9; agua)	94,0	agujas	H <sub>2</sub> O	C 32,73 H 5,49 N 25,45	C 32,45 H 5,78 N 25,35
5-(D- <u>galacto</u> -pentahidroxipentil)- tetrazol (LXXVIII)	218°-220°	+12,8° (o 0,9; agua)	60,0	placas rect.	H <sub>2</sub> O	C 32,73 H 5,49 N 25,45	C 33,00 H 5,62 N 25,35
5-(D- <u>mano</u> -pentahidroxipentil)- tetrazol (LXIII)	200°-202°	-29,6° (o 0,9; agua)	80,0	agujas	H <sub>2</sub> O ó EtOH	C 32,73 H 5,49 N 25,45	C 32,43 H 5,75 N 25,53
5-(L- <u>rauco</u> -tetrahidroxibutil)- tetrazol (LXVII)	204°-205°	+32,3° (o 0,9; agua)	60,4	agujas	CH <sub>3</sub> OH	C 32,59 H 5,92 N 27,44	C 32,80 H 5,60 N 27,48
5-(D- <u>arabino</u> -tetrahidroxibutil)- tetrazol (VI)	201°-203°	-24,5° (o 0,9; agua)	100,0	placas rect.	CH <sub>3</sub> OH-H <sub>2</sub> O (8:1)	C 31,56 H 5,30 N 29,47	C 31,48 H 5,22 N 29,24
5-(L- <u>arabino</u> -tetrahidroxibutil)- tetrazol (CV)	200°-202°	+20,2° (o 0,8; agua)	100,0	placas rect.	H <sub>2</sub> O ó EtOH	C 31,56 H 5,30 N 29,47	C 31,80 H 5,50 N 29,27
5-(D- <u>ribo</u> -tetrahidroxibutil)- tetrazol (CII)	146°-148°	+17,7° (o 1,0; agua)	85,0	agujas	EtOH abs. ó CH <sub>3</sub> OH	C 31,58 H 5,30 N 29,47	C 31,77 H 5,57 N 29,72
5-(D- <u>xi</u> -o-tetrahidroxibutil)- tetrazol (CXV)	139°-140°	+21,3° (o 1,2; agua)	85,0	agujas	EtOH abs.	C 31,58 H 5,30 N 29,47	C 32,06 H 5,36 N 29,52

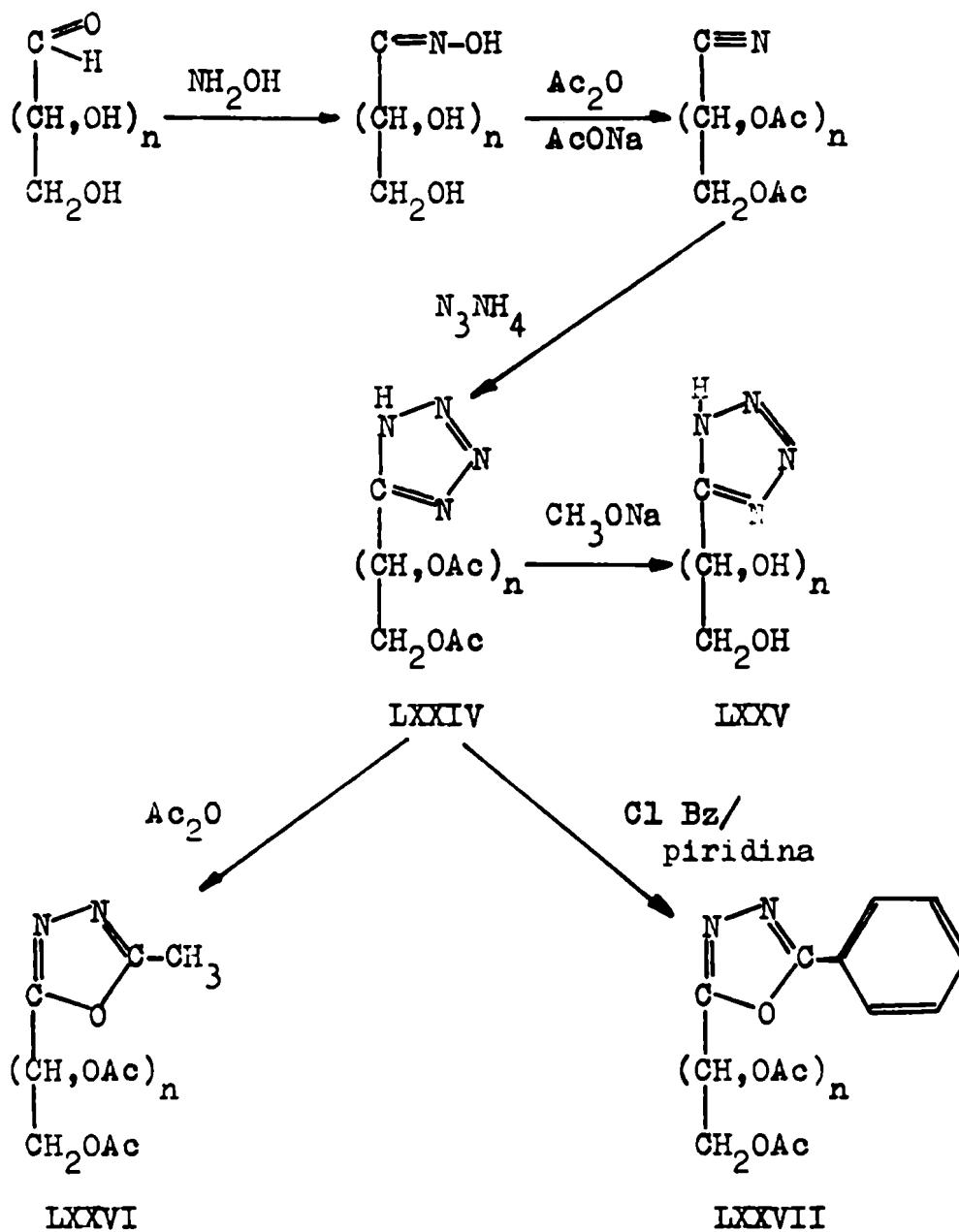
tos compuestos presentaban una mayor complejidad de señales por la presencia de la cadena polihidroxialquílica y por lo tanto no se pudo hacer un análisis de primer orden como en el caso de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles.

Los espectros infrarrojo presentaban las mismas características en cuanto al núcleo heterocíclico, que los de los respectivos 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles.

A partir de los tetrazoles acetilados se efectuaron transformaciones sobre el núcleo heterocíclico sin afectar la cadena poliacetoxialquílica. El calentamiento a reflujo de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles con anhídrido acético durante una hora, condujo con muy buenos rendimientos a los 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles (LXXVI) correspondiente, que figuran en la tabla VII.

El calentamiento en baño de agua a ebullición de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles con cloruro de benzoílo en piridina anhidra durante una hora, condujo con buenos rendimientos a los 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles (LXXVII), que figuran en la tabla VIII.

Los espectros de resonancia magnética nuclear a 60 MHz de los derivados de glucosa y arabinosa permitieron hacer un



$n = 3$ , derivados de pentosas.

$n = 4$ , derivados de hexosas.

análisis de primer orden, en base al cual se hizo un estudio conformacional de la cadena poliacetoxialquílica.

Los espectros infrarrojo mostraban las señales más importantes correspondientes al núcleo heterocíclico entre 8,9 y 10  $\mu$ .

En el caso de los 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles se pudo medir la absorción en ultravioleta, dado que el grupo fenilo puede efectuar un desplazamiento batocrómico de la señal correspondiente al núcleo oxadiazólico. Los datos obtenidos están de acuerdo con los dados por El Khadem y colab.<sup>159</sup> para el 2-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol.

**TABLA VII : 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles**

SUSTANCIA	P.f.	( $\alpha$ ) <sub>D</sub>	REND. (%)	FORMA CRIST.	SOLV. REOP.	ANAL. CALC. %	ANAL. OBS. %
2-metil-5-(D-glucopentaaetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIII)	155°-157°	+67,9° (c 0,9; Cl <sub>3</sub> OH)	60,7	piramasa	CH <sub>3</sub> OH	C 48,64 H 5,40 N 6,30	C 48,37 H 5,35 N 6,44
2-metil-5-(D-galactopentaaetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIX)	150°-152°	+39,5° (c 0,8; Cl <sub>3</sub> OH)	62,4	agujas	CH <sub>3</sub> OH 50%	C 48,64 H 5,40 N 6,30	C 48,53 H 5,33 N 6,35
2-metil-5-(L-arabinotetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVI)	91°-93°	-4,1° (c 2,9; Cl <sub>3</sub> OH)	75,0	placas	CH <sub>3</sub> OH 50%	C 48,38 H 5,37 N 7,52	C 40,65 H 5,66 N 7,55

TABLA VIII : 2-fenil-5-(policetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles

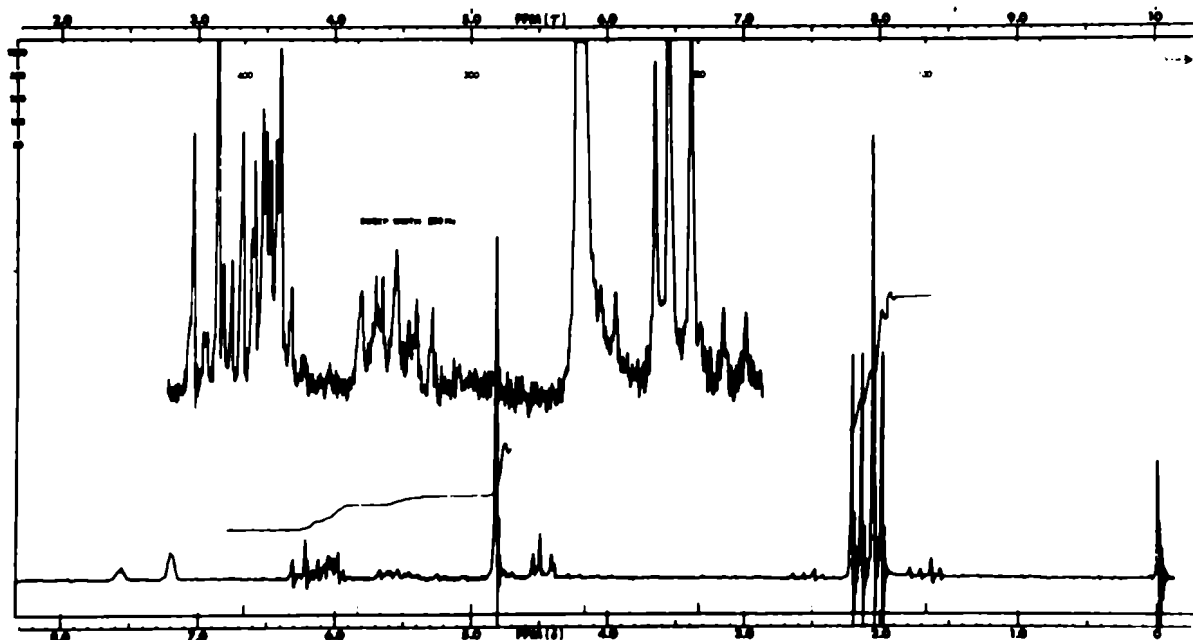
SUSTANCIA	p.f.	( $\alpha$ ) <sub>D</sub>	REND. (%)	FORMA CRIST.	SOLV. REGR.	ANAL. CALC. %	ANAL. CEB. %
2-fenil-5-(D-glucopentacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIV)	jarabe	+49,1° (c 2,6; C <sub>13</sub> CH)	64,6		-	C 54,54 H 5,13 N 5,53	C 54,79 H 5,26 N 5,55
2-fenil-5-(D-galactopentacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (XC) (M)	81°-82°	+54,4° (c 0,8; EtOH)	51,9	placas	EtOH	C - H - N -	C - H - N -
2-fenil-5-(L-arabinotetracetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVII)	98°-100°	+13,0° (c 1,1; C <sub>13</sub> CH)	56,0	agujas	CH <sub>3</sub> OH	C 55,29 H 5,06 N 6,45	C 55,46 H 5,05 N 6,72

(M): Ref. 159

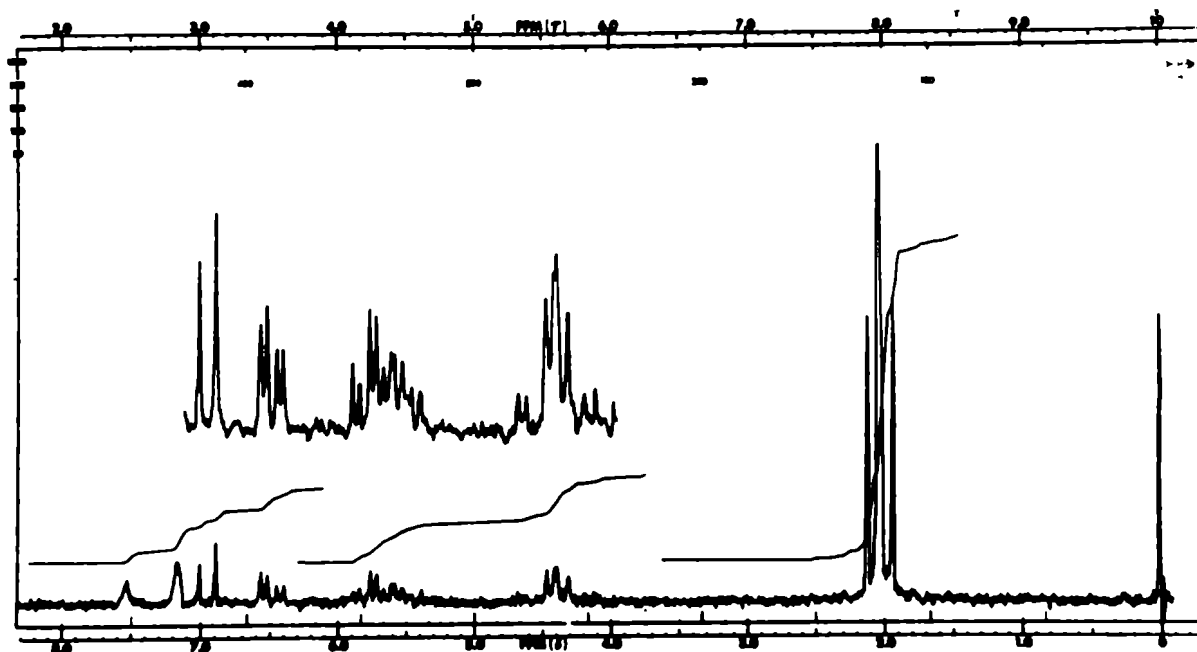
Espectros de resonancia magnética nuclear de aldononitrilos acetilados; 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles; 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles y 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles.

Interpretación de los mismos y correlación entre los resultados obtenidos y la conformación de los azúcares analizados.

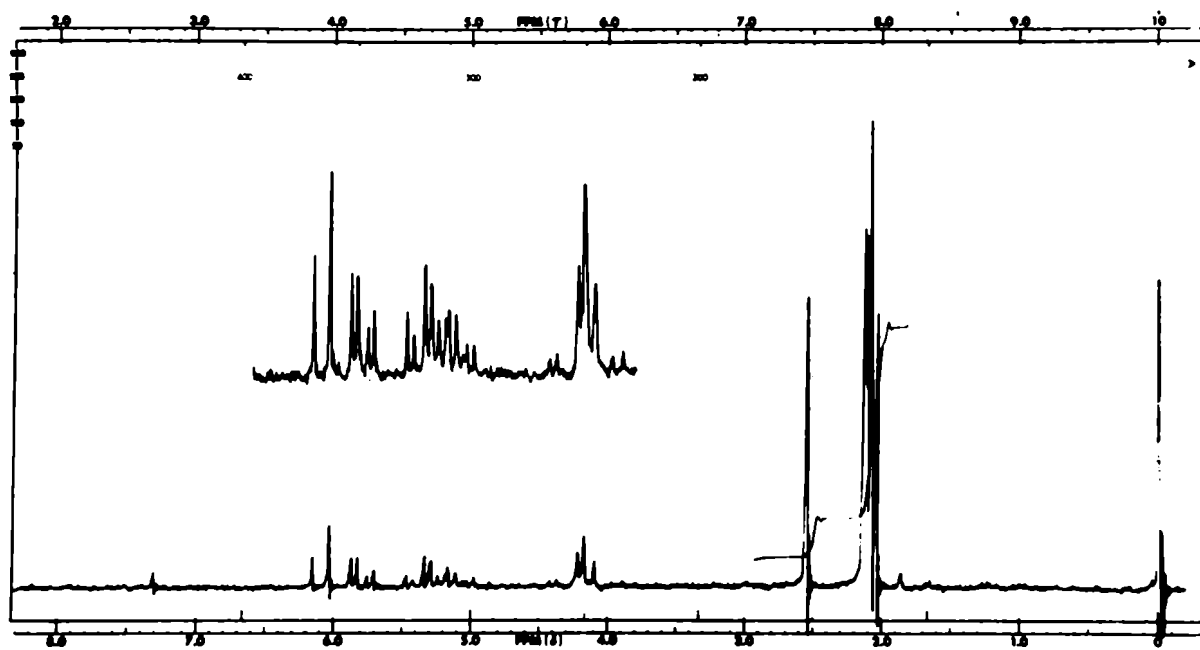
A continuación se presentan los espectros de resonancia magnética nuclear obtenidos para los productos sintetizados en el presente trabajo.



Espectro de r.m.n. del penta-O-acetil-D-glucononitrilo (LXXX)

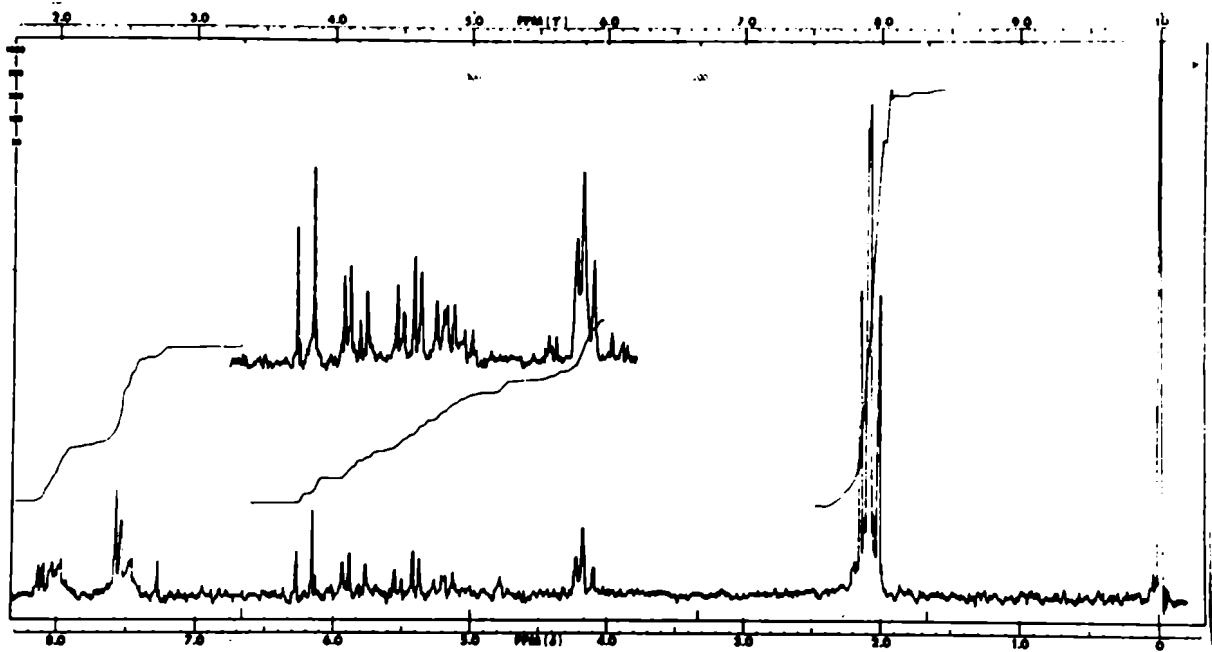


Espectro de r.m.n. del 5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol  
(LXXXI)

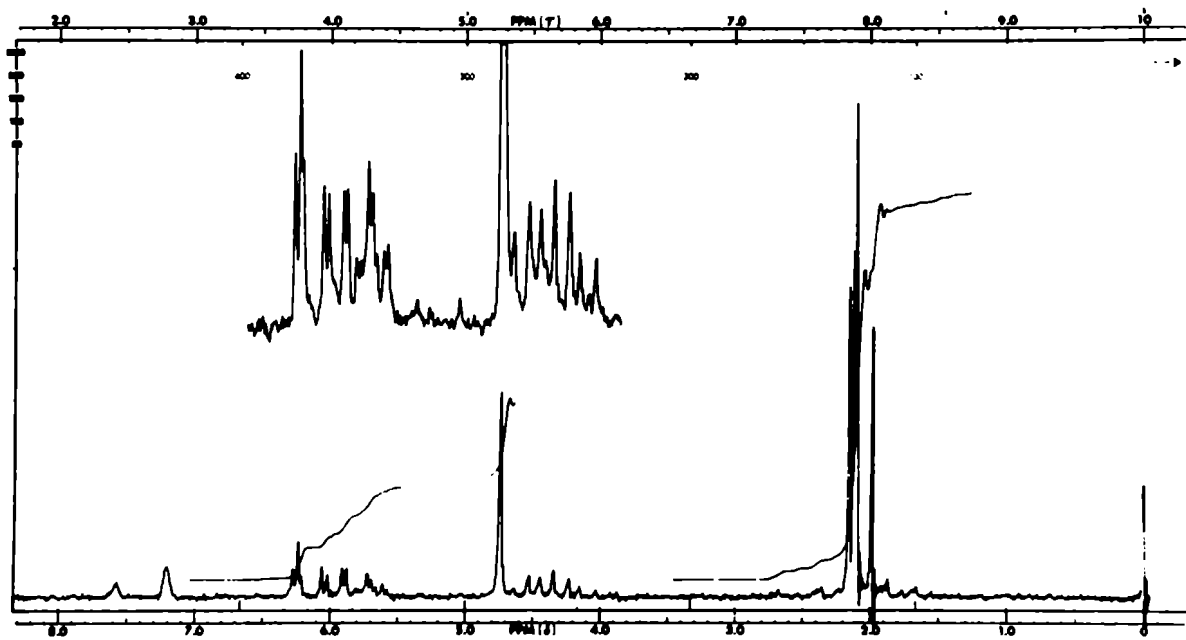


Espectro de r.m.n. del 2-metil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-  
1,3,4-oxadiazol (LXXXIII)

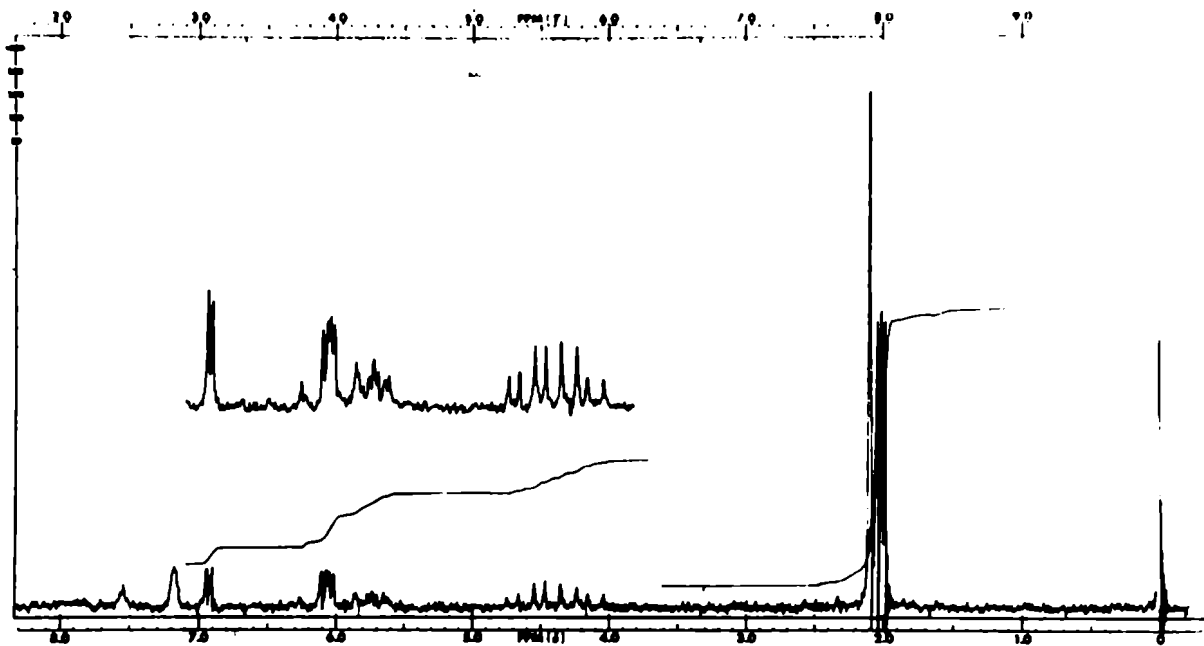




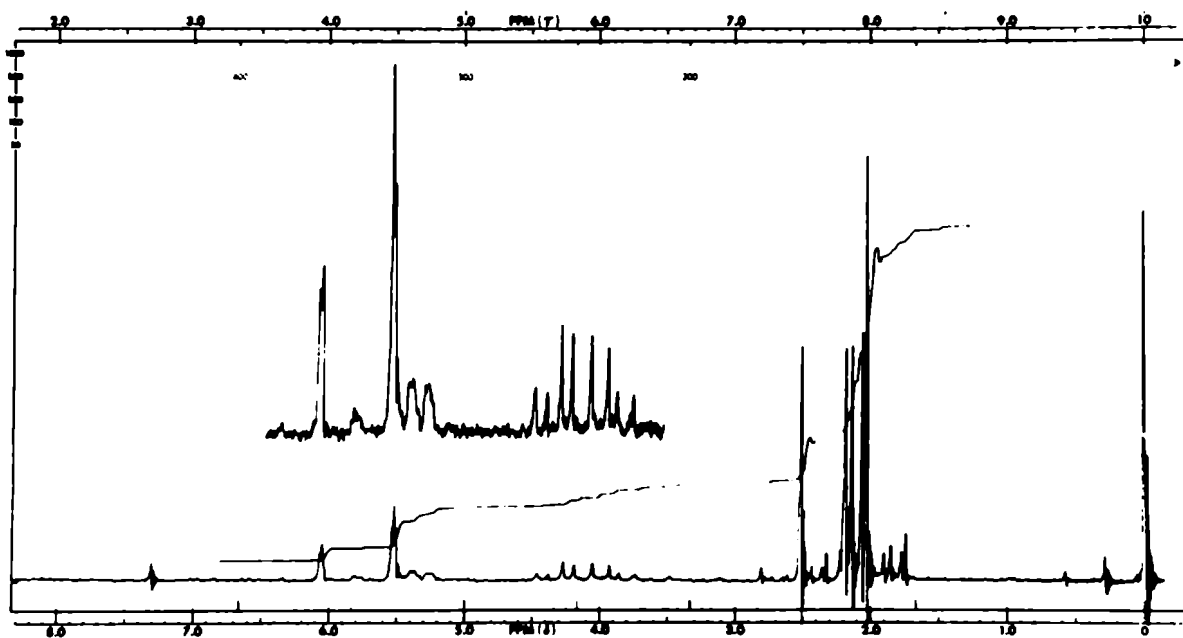
Espectro de r.m.n. del 2-fenil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-  
1,3,4-oxadiazol (LXXXIV)



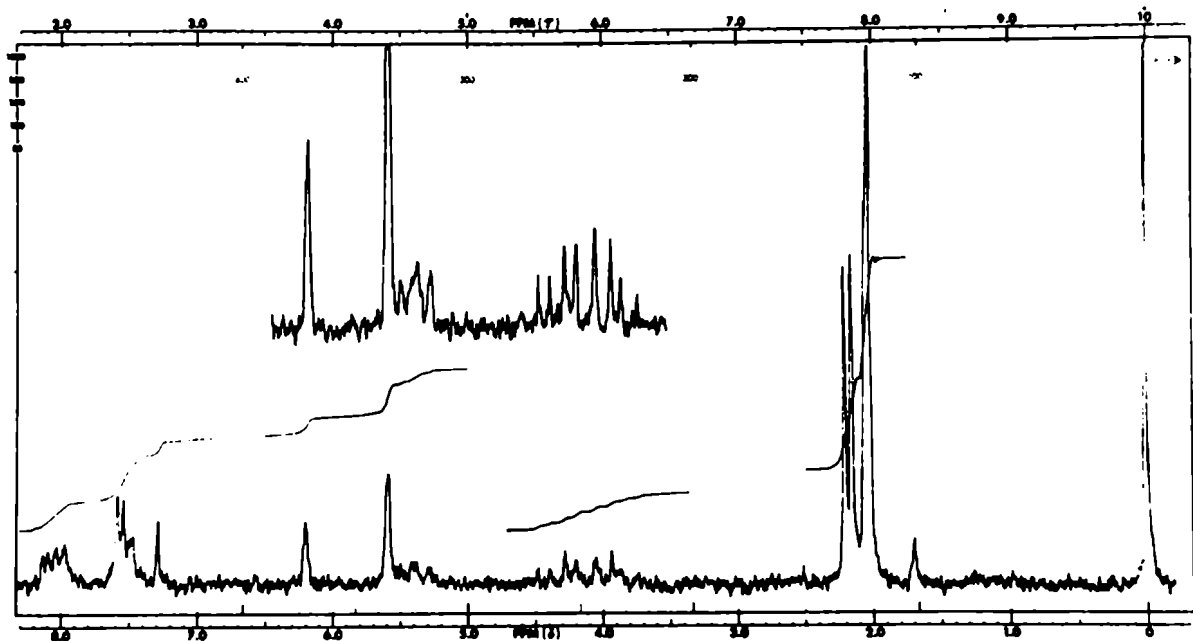
Espectro de r.m.n. del penta-O-acetil-D-galactonitrilo (LXXXVI)



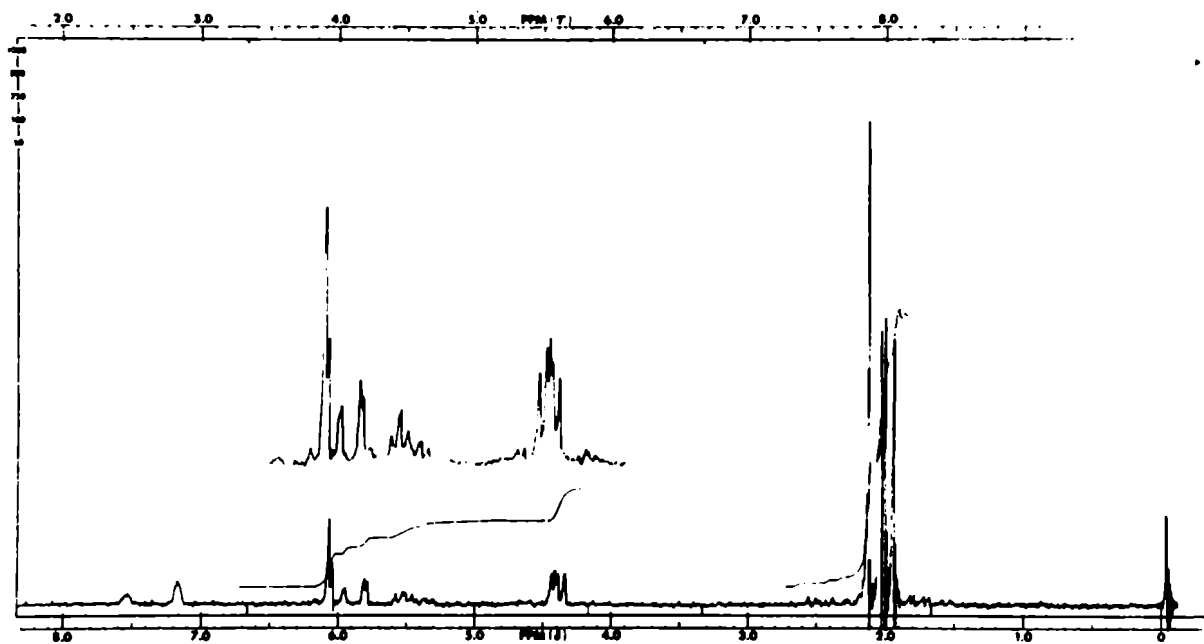
Espectro de r.m.n. del 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol  
(LXXXVII)



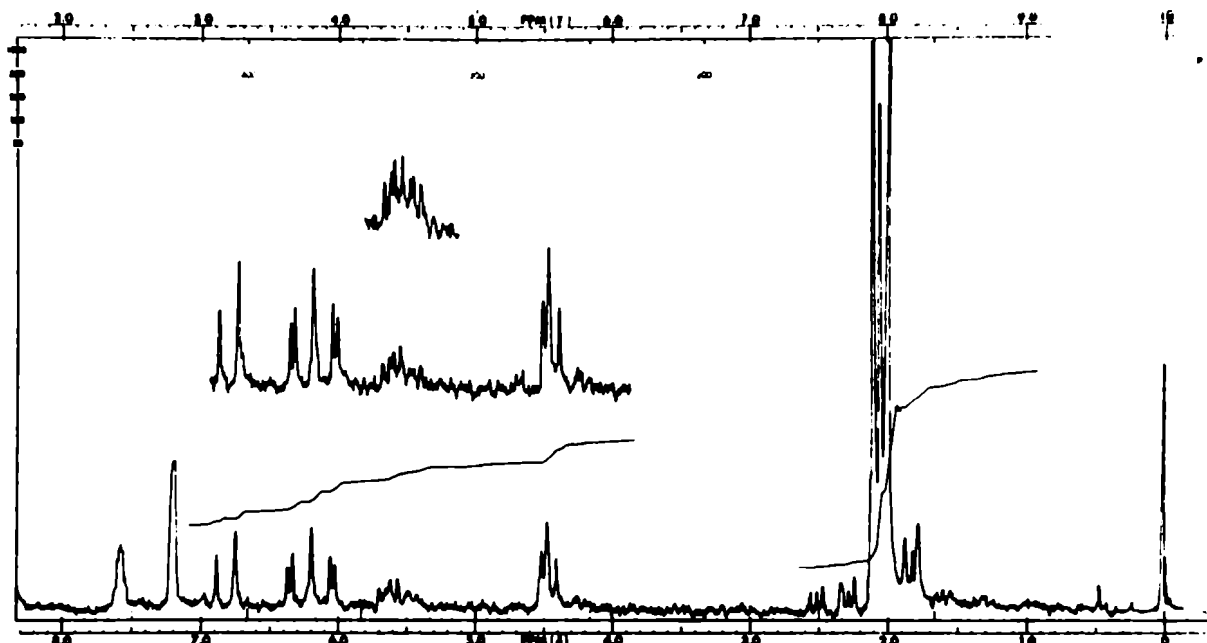
Espectro de r.m.n. del 2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-  
1,3,4-oxadiazol (LXXXIX)



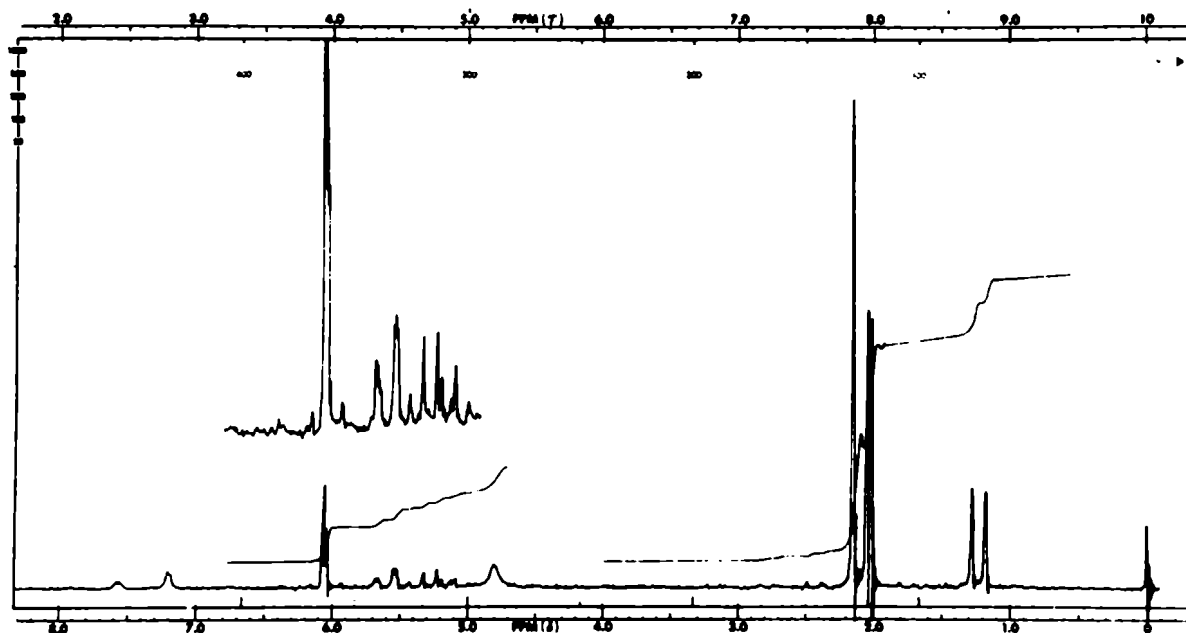
Espectro de r.m.n. del 2-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-  
1,3,4-oxadiazol (XC)



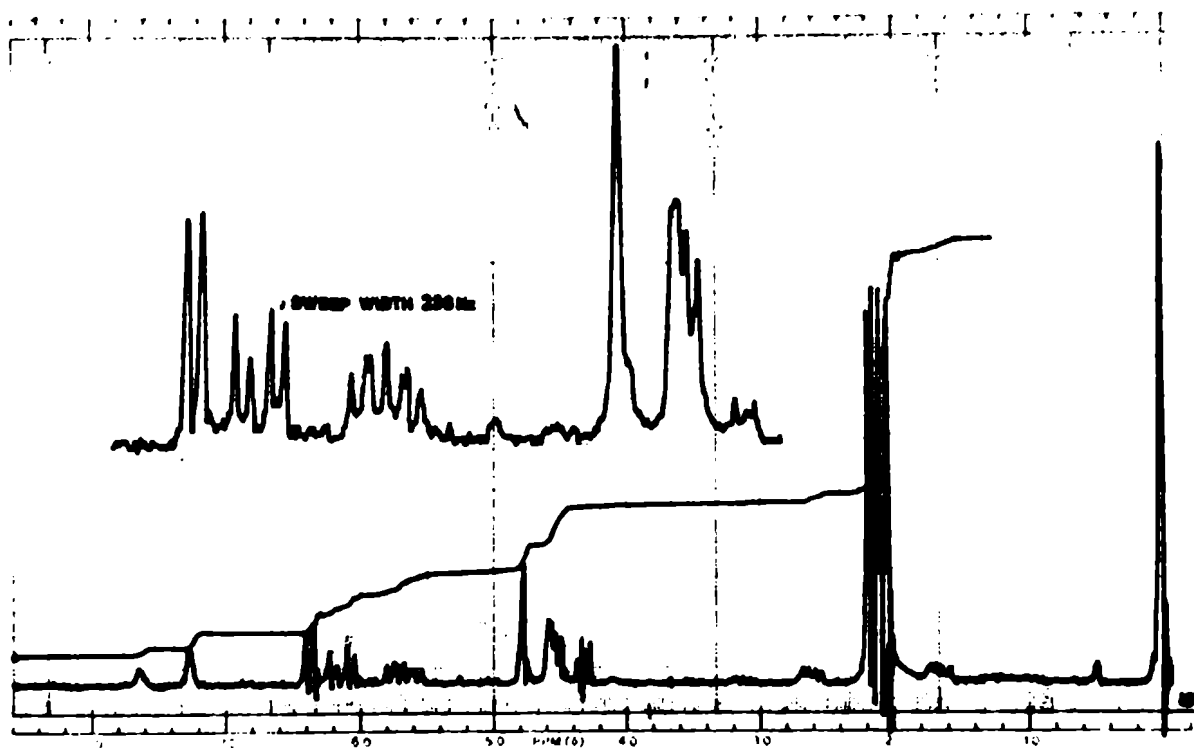
Espectro de r.m.n. del penta-O-acetil-D-manonitrilo (XCII)



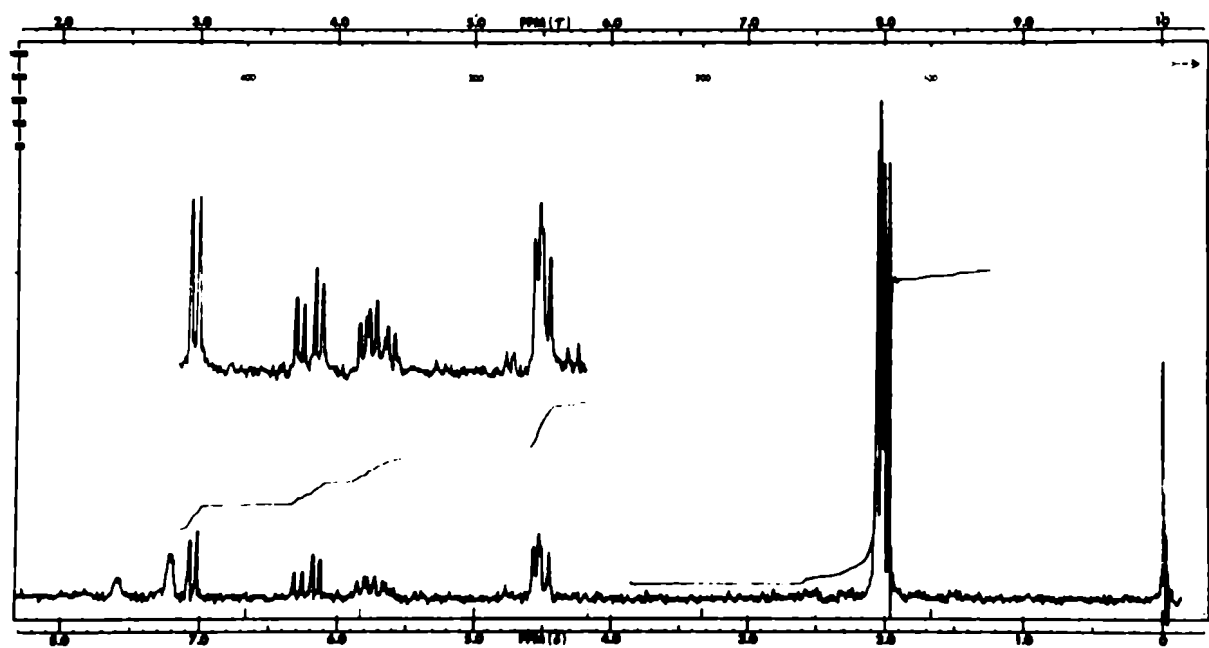
Espectro de r.m.n. del 5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol  
(XCIV)



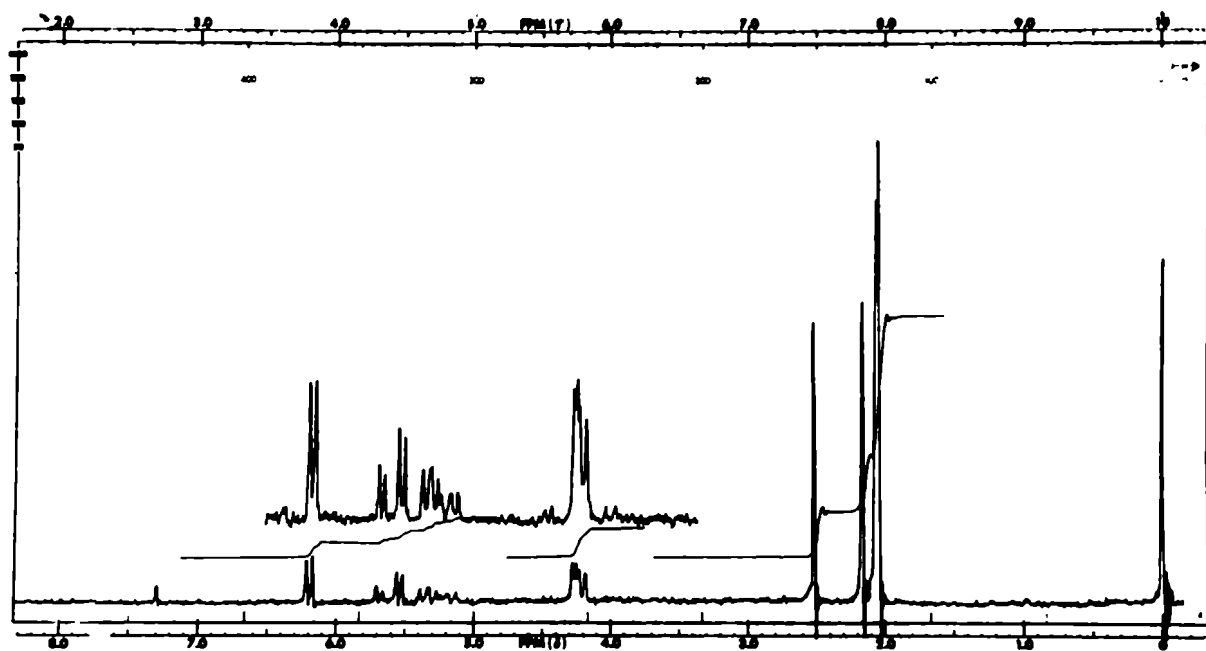
Espectro de r.m.n. del tetra-O-acetil-<sup>*β*-desoxi-L-mannositrilo</sup>~~L-rannonitrilo~~ (XCVI)



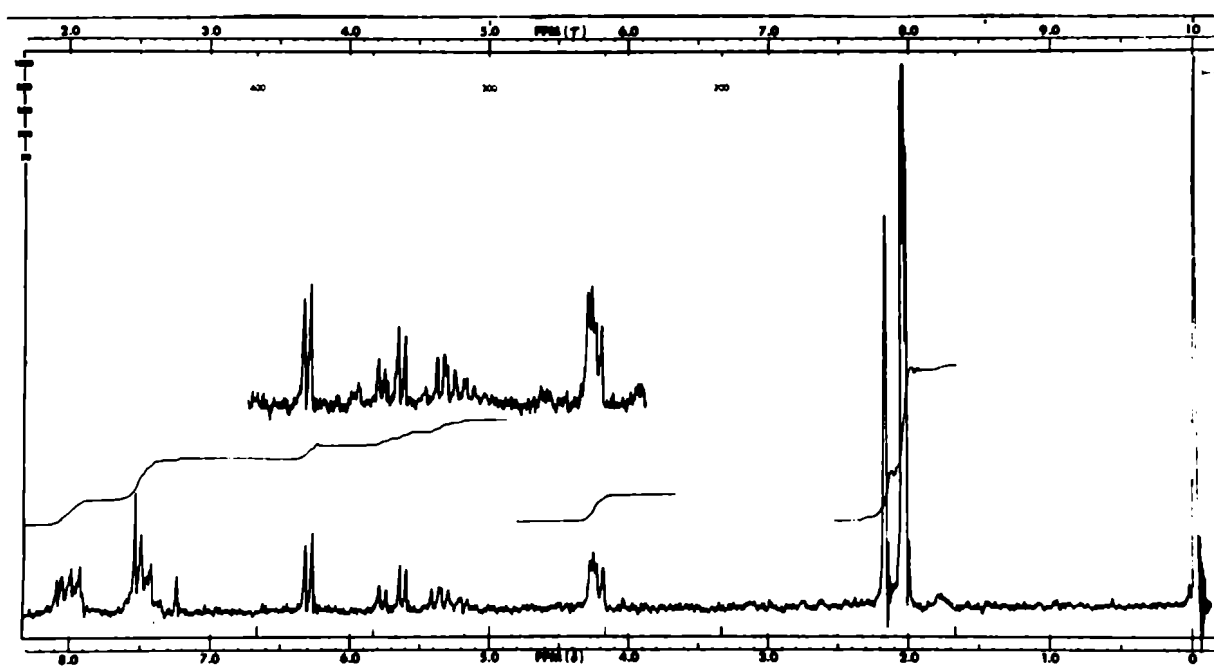
Espectro de r.m.n. del tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX)



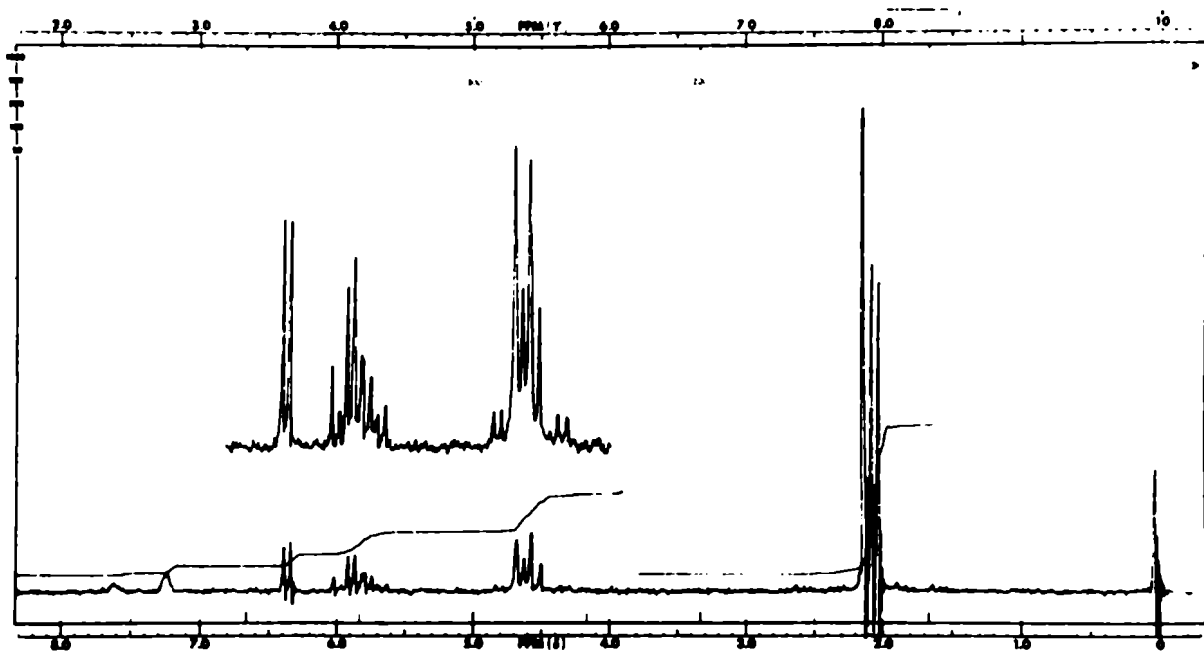
Espectro de r.m.n. del 5-(L-arabino<sup>2</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV)



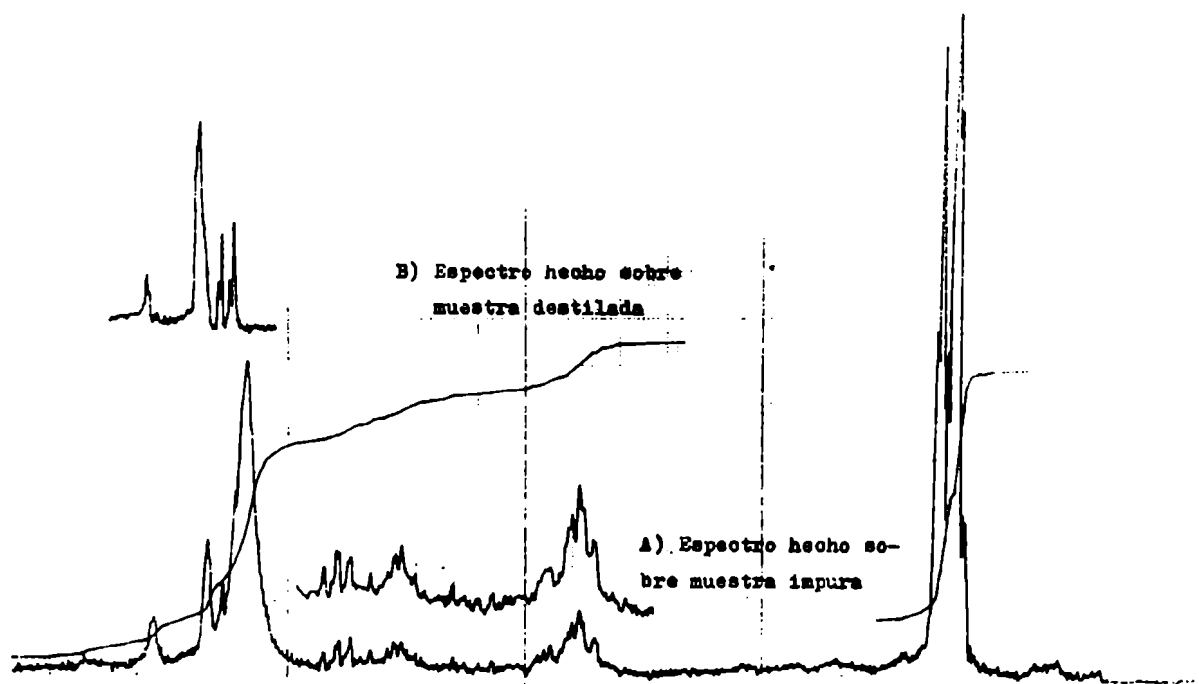
Espectro de r.m.n. del 2-metil-5-(L-arabino<sup>2</sup>-tetraacetoxibutil)-  
1,3,4-oxadiazol (CVI)



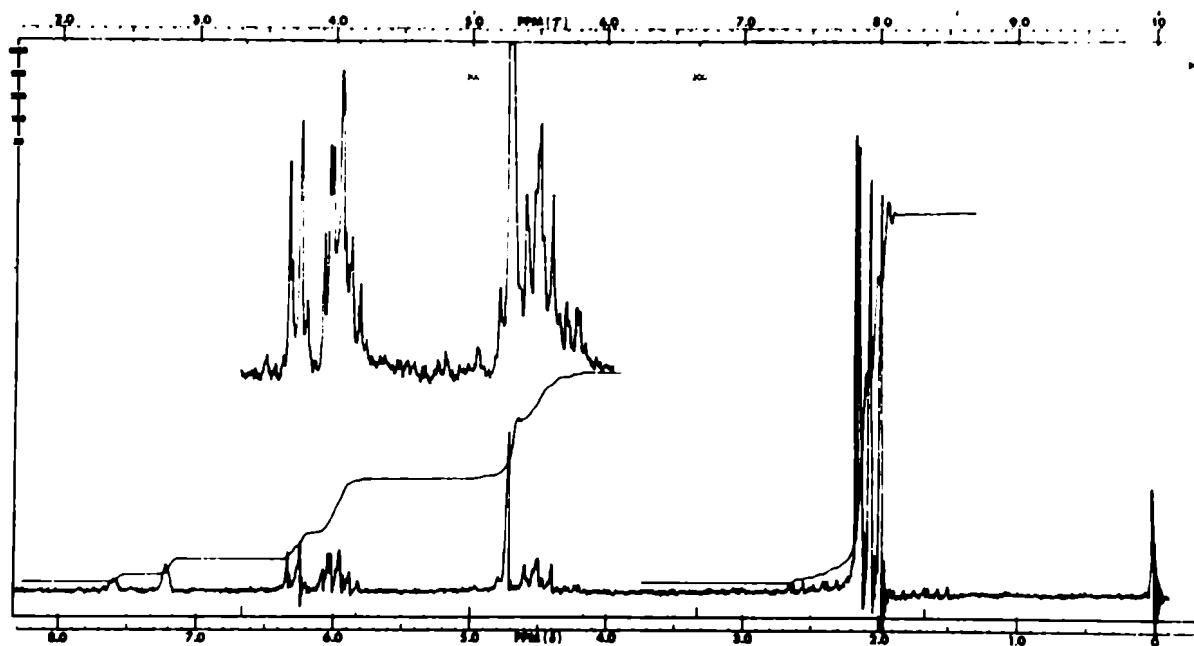
Espectro de r.m.n. del 2-fenil-5-(L-arabino<sup>2</sup>-tetraacetoxibutil)-  
1,3,4-oxadiazol (CVII)



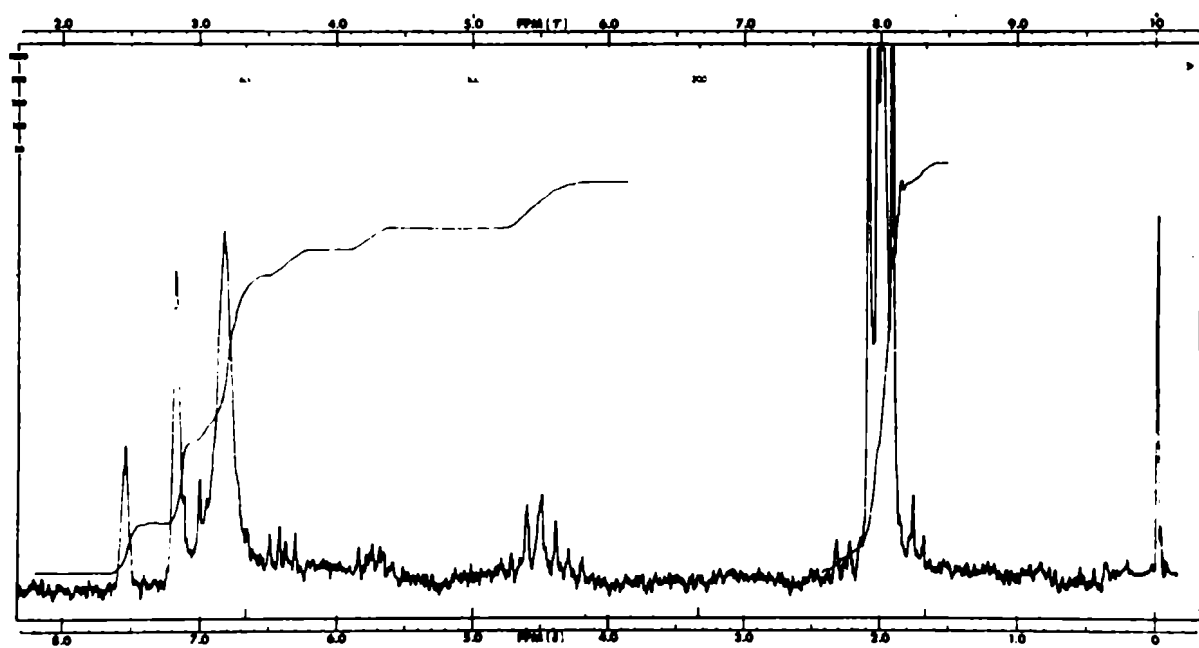
Espectro de r.m.n. del tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX)



Espectro de r.m.n. del 5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX)



Espectro de r.m.n. del tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXIII)



Espectro de r.m.n. del 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV)



Penta-O-acetil-D-glucononitrilo (LXXX).

En el espectro de la sustancia en cuestión (pág. 114) el conjunto de protones H-2, H-3 y H-4 se presenta como un sistema fuertemente acoplado de tres protones con cuatro constantes de acoplamiento, ya que H-4 está acoplado con H-5. Una primera simplificación se logra sabiendo que  $J_{2,4} = 0$ , por lo que la señal de H-2 aparecerá sólo acoplada con H-3 como un doblete de considerable intensidad en la zona de mayor desprotección. Por lo tanto en un análisis de primer orden y sin considerar las líneas de combinación se puede ubicar al H-2 resonando a  $\delta 6,25$  con una constante  $J_{2,3} = 5,5$  Hz. Este valor de constante de acoplamiento indica que el conformero más estable es aquél donde el enlace C-2,C-3 está rotado de manera tal que el ángulo formado por los hidrógenos 2 y 3 sea de alrededor de  $140^\circ$ . Es interesante destacar que idéntica situación es encontrada en el caso del tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (pág. 123). La zona de resonancia de los protones 3 y 4 es más dificultosa de analizar ya que presenta diez líneas de las ocho que se esperarían si el espectro fuera de primer orden. Utilizando los valores de acoplamiento  $J_{2,3} = 5,5$  Hz y  $J_{4,5} = 8,0$  Hz, obtenida de la señal del H-5, pueden ubi-

carse aproximadamente los dos cuartetos correspondientes a H-3 y H-4. De ese análisis de primer orden surgen los valores de desplazamiento  $\delta$  5,98 y  $\delta$  6,06 para los protones 3 y 4 respectivamente. El valor de la constante de acoplamiento repetida en ambos cuartetos resultantes de la asignación anterior representa el  $J_{3,4}$  que resulta ser igual a 2,5 Hz. Este valor es indicativo de una conformación sesgada entre los protones 3 y 4; en esa disposición espacial el H-4 resulta aproximadamente enfrentado a la parte media del triple enlace C-N, estando así desprotegido por el mismo corroborando los valores de desplazamiento encontrados que ubican al H-4 a campos menores que el H-3. En ese caso también la situación es análoga a la que se presenta en el tetra-o-acetil-D-xilononitrilo ( pág. 123).

En el espectro en discusión la señal del H-5 aparece como un septuplete centrado en  $\delta$  5,53 factible de análisis de primer orden. En él pueden medirse  $J_{4,5} = 8,0$  Hz,  $J_{5,6} = 5,0$  Hz y  $J_{5,6}' = 3,0$  Hz. El primero de los citados valores señala una orientación anti ( $180^\circ$ ) entre los hidrógenos 4 y 5, concordante con la conformación planar y en zig zag a partir de C-2 hasta C-6.

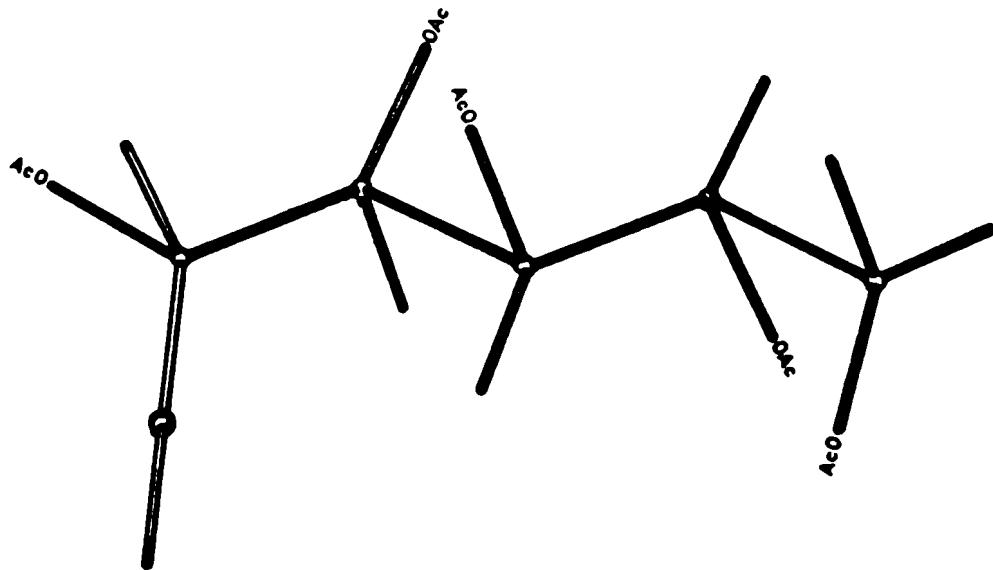
La señal proveniente del metileno del C-6 aparece co-

mo un septuplete que integra para dos protones, con apariencia de zona AB de un sistema ABX. En la misma puede determinarse el acoplamiento geminal  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz, confirmándose los valores de  $J_{5,6} = 5,0$  Hz y  $J_{5,6'} = 3,0$  Hz. Los desplazamientos químicos medidos para H-6 y H-6' son  $\delta 4,43$  y  $\delta 4,48$  indistintamente.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes, uno del doble de intensidad a  $\delta 2,00; 2,15, 2,16, 2,06$ .

De acuerdo a los datos obtenidos el conformero favorecido podría ser el proveniente del extendido, planar y en zig zag por una rotación alrededor de la unión C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos 2 y 3 a formar un ángulo de aproximadamente  $140^\circ$ . De las dos posibilidades que se presentan para que dichos hidrógenos formen dicho ángulo, sólo aquella que lleva a un enfrentamiento del H-4 con el centro del triple enlace C-N sería factible, ya que explicaría la desprotección del hidrógeno mencionado hasta tal punto que su señal aparece a campos más bajos que la del H-3; la otra posibilidad lleva a un alejamiento de dicho hidrógeno con respecto a la triple ligadura. El resto de la cadena, de C-2 a C-6 se ubicaría extendida, planar y en zig zag, ya que de esta manera se verificarían los datos obtenidos del espectro correspondiente.

El conformero descrito como favorecido es el conformero LXXX.



Conformero LXXX

5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI).

En el espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 115) la señal asignable al H-2 aparece como un doblete centrado a  $\delta$  6,91, del cual se puede obtener  $J_{2,3} = 7,5$  Hz. La señal del H-3 aparece como un cuarteto a  $\delta$  6,46, en el cual se puede medir  $J_{3,2} = 7,5$  Hz y  $J_{3,4} = 3,0$  Hz. El alto valor de  $J_{2,3}$  permite suponer que dichos hidrógenos se encuentran aproximadamente antiparalelos, lo cual da idea de que el conformero favorecido es un rotámero obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por rotación alrededor de la unión C-2,C-3. La señal del H-4 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,78, del cual se obtiene  $J_{4,3} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 8,0$  Hz. El valor de  $J_{3,4}$  es indicativo de que los hidrógenos 3 y 4 se encuentran sesgados entre sí y de acuerdo al valor de  $J_{4,5}$  se deduce que en el conformero favorecido los protones 4 y 5 se encuentran antiparalelos. El sistema de los hidrógenos 5, 6 y 6' se puede considerar como un sistema ABX. La parte X de este sistema se ve perturbada por el H-4 y aparece como un multiplete centrado a  $\delta$  5,53, que integra para un protón y del cual se obtiene  $J_{5,4} = 8,0$  Hz;  $J_{5,6'} = 3,0$  Hz y  $J_{5,6} = 5,0$  Hz. De las dos posiciones que pueden asumir los hi-

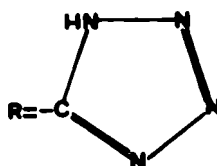
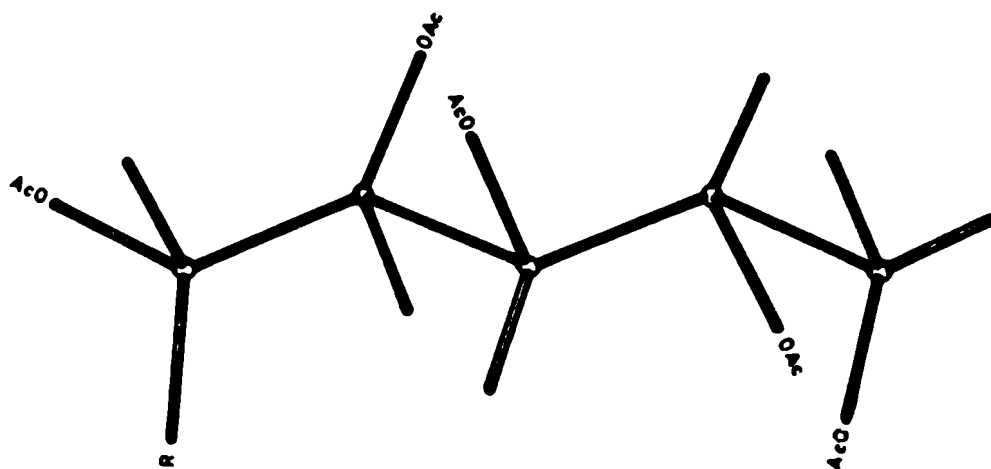
drógenos 6 y 6' con respecto al H-5 sólo aquélla en que ambos queden sesgados con respecto al protón vecino se verá favorecida debido a que la otra posibilidad introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo. La parte AB de este sistema aparece como un multiplete desdoblable en dos cuartetos AB, centrados a  $\delta$  4,41 y  $\delta$  4,35 correspondientes a los hidrógenos 6 y 6' indistintamente. De este sistema se puede obtener  $J_{6,6'} = 12,0\text{Hz}$  además de confirmar los valores encontrados para  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$ .

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes que integran para quince protones centrados a  $\delta$  2,23;  $\delta$  2,05;  $\delta$  2,01;  $\delta$  1,93.

El núcleo heterocíclico, independientemente de la orientación que asuma con respecto a la cadena carbonada, va a desproteger al H-2. Este hecho se confirma observando que la posición de la señal de este hidrógeno en el presente caso se encuentra 0,66 p.p.m. desplazada a campos más bajos que la correspondiente al penta-O-acetil-D-glucononitrilo (pág. 114).

De acuerdo a los resultados obtenidos se podría postular que el conformero favorecido en solución sería aquél obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por una rotación alrededor de la unión C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos 2 y

3 a formar un ángulo de alrededor de  $160^\circ$ . De las dos posibilidades que se pueden presentar para que dichos hidrógenos se ubiquen de manera tal como para verificar ese ángulo, se podría suponer de acuerdo al desplazamiento químico obtenido para la señal del H-4, que se va a ver favorecida la que produzca un mayor acercamiento entre el hidrógeno mencionado y el núcleo. Esta deducción surge de los valores tabulados de H-4 para los derivados tetrazólicos de hexosas donde el  $\delta_{\text{H-4}}$  para la glucosa es menor que para galactosa y manosa en los que se postula que no existe rotación de enlaces.



Confórmere LXXXI

El resto de la cadena, es decir desde C-2 hasta C-6 se ubicaría extendida, planar y en zig zag, verificando así los datos obtenidos del espectro correspondiente. El conformero descrito es el representado como conformero LXXXI.

Los efectos descritos en este caso son similares a los observados en el espectro del 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (pág. 123) dada la similitud existente entre los respectivos conformeros más estables.



2-metil-5-(D-glucopentanoestoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIII)

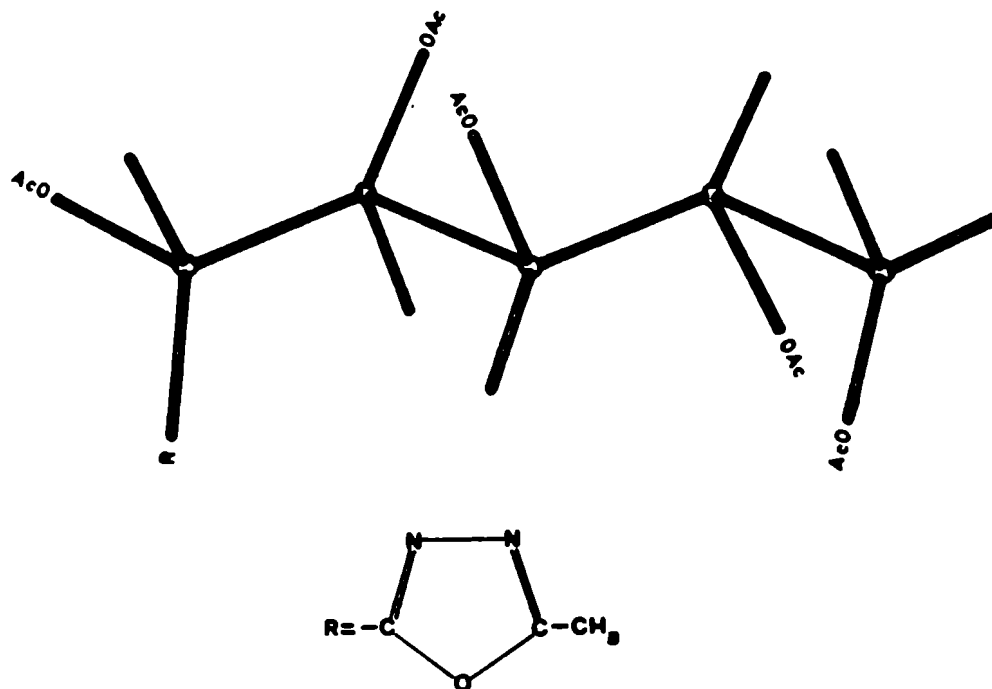
El espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 115) presenta la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta$  6,10 en el cual se puede medir  $J_{2,3} = 7,0$  Hz. El valor de esta constante es indicativo de que los hidrógenos 2 y 3 se encuentran aproximadamente antiparalelos. Para que esto se verifique deberá haber una rotación alrededor de la unión C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos correspondientes a formar un ángulo de aproximadamente  $160^\circ$ , a partir del conformero extendido, planar y en zig zag. La señal del H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,80, en el cual se puede medir  $J_{3,2} = 7,0$  Hz y  $J_{3,4} = 3,0$  Hz. El valor de esta constante es indicativo de que los hidrógenos 3 y 4 se encuentran sesgados, formando un ángulo de aproximadamente  $60^\circ$ . La señal del H-4 se presenta como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,51 del cual se puede medir  $J_{4,3} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 8,0$  Hz. El alto valor de  $J_{4,5}$  es indicativo de que los hidrógenos respectivos se encuentran antiparalelos formando entre sí un ángulo de  $180^\circ$ . La señal del H-5 aparece como un septuplete. Esta señal es característica de la parte X del sistema ABX formado por los hidrógenos 5, 6 y 6', perturbada por la presencia del H-4. De esta zona se

puede confirmar el valor de  $J_{5,4}$  y obtener  $J_{5,6'} = 3,0$  Hz y  $J_{5,6} = 4,5$  Hz. De las dos posiciones que pueden adoptar los hidrógenos geminales 6 y 6' con respecto al H-5, de acuerdo a las respectivas constantes de acoplamiento, sólo aquélla que ubique a los hidrógenos geminales sesgados con respecto al H-5 va a ser la favorecida, debido a que la otra posibilidad introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo, situación energéticamente desfavorable.

Los hidrógenos 6 y 6' aparecen como dos cuartetos AB centrados a  $\delta$  4,18 y  $\delta$  4,13 indistintamente, de los cuales se pueden confirmar los valores de  $J_{6,5}$  y  $J_{6',5}$  y obtener  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz.

De los datos obtenidos se puede deducir que la cadena carbonada de la sustancia en estudio no se encuentra en su conformero favorecido extendida, planar y en zig zag. Se podría postular que se produce una rotación alrededor de la unión C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos a formar un ángulo de aproximadamente  $160^\circ$ , para el cual se podría suponer sin mayor error la misma orientación que en el caso del nitrilo y tetrazol correspondiente, quedando el resto de la cadena extendido, planar y en zig zag. El conformero descrito como favorecido verifica las constantes de acoplamiento encontradas y no presenta interacciones 1,3-eclíp-

nadas desestabilizantes ( conformero LXXXIII).



Conformero LXXXIII

En el caso de esta sustancia no se pueden comparar los datos obtenidos con los del nitrilo y tetrazol correspondientes debido a que para la realización de los espectros se utilizaron solventes diferentes.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes a  $\delta$  2,13;  $\delta$  2,11;  $\delta$  2,10 y  $\delta$  2,03. Integran en total para 15 protones. El metilo unido al núcleo oxadiazólico da un pico único a 2,55 que integra para tres protones.

2-fenil-5-(D-glucopentacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIV)

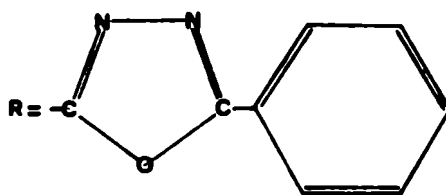
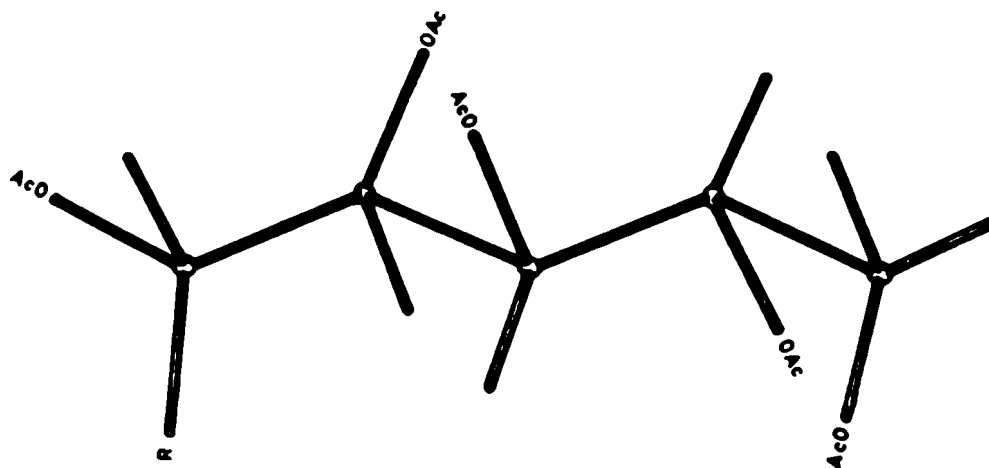
El espectro de esta sustancia (pág. 116) presenta la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta$  6,21, del cual se puede obtener  $J_{2,3} = 7,0$  Hz. El valor de esta constante de acoplamiento es indicativo de que los hidrógenos se encuentran aproximadamente antiparalelos. Esto implicaría una rotación del enlace C-2,C-3, de tal manera que el ángulo comprendido sea de alrededor de  $160^\circ$ . Esta rotación tendría por finalidad aliviar la interacción 1,3-eclipsada entre los acetilos de C-2 y C-4. La señal del H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,85, del cual se puede verificar el valor obtenido para  $J_{3,2}$  y obtener  $J_{3,4} = 3,0$  Hz. De acuerdo al valor obtenido para  $J_{3,4}$  estos dos hidrógenos se encuentran sesgados entre sí. La señal del H-4 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,51 en el cual se puede confirmar el valor de  $J_{3,4}$  y obtener  $J_{4,5} = 8,0$  Hz. El alto valor de  $J_{4,5}$  es indicativo de que los hidrógenos involucrados se encuentran netamente antiparalelos. La señal correspondiente al H-5 se presenta como un septuplete centrado a  $\delta$  5,13, correspondiente a la zona X del sistema ABX formado por los hidrógenos 5, 6 y 6', perturbada por la presencia del H-4. De esta zona se puede confirmar

el valor de  $J_{5,4}$  y obtener  $J_{5,6} = 4,0$  Hz y  $J_{5,6'} = 2,5$  Hz. La zona AB de este sistema correspondiente a los hidrógenos geminales 6 y 6', aparece como dos cuartetos AB centrados a  $\delta$  4,20 y  $\delta$  4,23 indistintamente. De dichas señales se pueden confirmar los valores de  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  y obtener el valor de la constante de acoplamiento geminal  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz. De acuerdo a los valores obtenidos para las constantes  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  los hidrógenos 6 y 6' tendrían dos posibilidades de arreglo espacial con respecto al H-5, pero es posible que el arreglo ecsgado sea el que se vea más favorecido debido a que el otro introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo, resultando por lo tanto energéticamente desestabilizante.

Las señales de los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes que integran para quince protones, centrados a  $\delta$  2,15;  $\delta$  2,10;  $\delta$  2,08 y  $\delta$  2,01. Los hidrógenos aromáticos aparecen como dos multipletes centrados a  $\delta$  8,00 y  $\delta$  7,50.

De acuerdo a los datos obtenidos el esqueleto carbonado de la sustancia en estudio, no presenta como favorecido un confórmero extendido, planar y en zig zag, sino un rotámero de éste alrededor de la unión C-2,C-3 de tal manera que los hidróge-

nos involucrados formen entre sí un ángulo de aproximadamente  $160^\circ$  y esta rotación se puede suponer, en primera aproximación, que se produce en el mismo sentido que en el caso de los otros derivados de este mismo hidrato de carbono. El resto de la cadena, es decir desde C-2 hasta C-6, se encontraría extendida, planar y en zig zag dando como resultado un conformero que verifica los datos obtenidos del espectro correspondiente y que no presenta interacciones 1,3-eclipsadas, energéticamente desestabilizantes ( conformero LXXXIV)



Conformero LXXXIV

Se puede observar que el H-2 de la sustancia estudiada se encuentra desprotegido con respecto al correspondiente del 2-metil-5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (pág. 115). Este efecto de desprotección podría deberse a una conjugación de los orbitales  $\pi$  del fenilo con los del anillo oxadiazólico, lo cual incrementaría las corrientes de anillo de este último, aumentando así su efecto a distancia.

Penta-O-acetil-D-galactononitrilo (LXXXVI).

El espectro de esta sustancia (pág. 116) presenta la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta$  6,28, del cual se puede obtener  $J_{2,3} = 2,5$  Hz. El bajo valor de esta constante es indicativo de un arreglo sesgado entre los protones involucrados. De las dos posiciones que puede adoptar la cadena para que esto se verifique sólo aquélla en la cual los carbonos 1, 2 y 3 se encuentran coplanares va a ser la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre los grupos acetilo de C-2 y C-4. La señal del H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  6,16, parcialmente superpuesto por un lado con la señal del H-2 y por el otro con la del H-4. La desprotección del H-3 por el triple enlace C-N, con respecto a su semejante en el penta-O-acetil-D-glucononitrilo, desplaza su señal hasta superponerla parcialmente con la del H-2. De esta zona se puede confirmar el valor de  $J_{3,2}$  y obtener  $J_{3,4} = 9,0$  Hz. El valor de esta última constante de acoplamiento da idea de un arreglo antiparalelo entre los hidrógenos 3 y 4. La señal del H-4 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,96, del cual se puede confirmar el valor obtenido para  $J_{4,3}$  y obtener  $J_{4,5} = 2,0$  Hz. El bajo valor de la

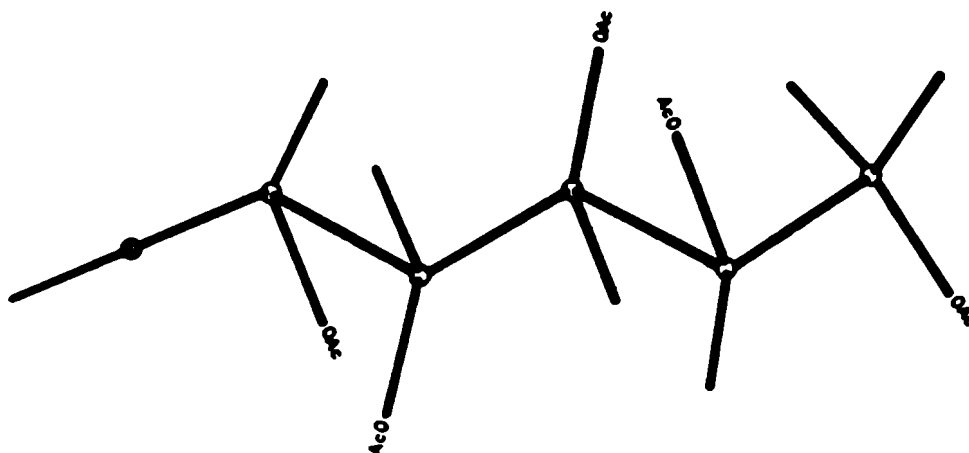


última constante de acoplamiento hallada es indicativo de un arreglo sesgado entre los dos protones involucrados. La señal del H-5 aparece como un septuplete centrado a  $\delta$  5,73, característico de la zona X del sistema ABX formado por los hidrógenos 5,6 y 6', perturbada por la presencia del H-4 que se encuentra acoplado al H-5. De esta zona se puede confirmar el valor de  $J_{5,4}$  y obtener  $J_{5,6}' = 5,0$  Hz y  $J_{5,6} = 7,0$  Hz. Las señales de los hidrógenos 6 y 6', es decir de la parte AB del sistema ABX, aparece como dos cuartetos AB, centrados a  $\delta$  4,43 y  $\delta$  4,33 indistintamente, de los cuales se puede confirmar el valor de  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6}'$  y obtener la constante de acoplamiento geminal  $J_{6,6}' = 12,0$  Hz. De las dos posibles orientaciones que pueden asumir los hidrógenos geminales con respecto al H-5, sólo aquella que los ubica aproximadamente antiparalelos podría ser la favorecida ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos acetilo, situación que sería energéticamente desfavorable.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  2,15;  $\delta$  2,11;  $\delta$  2,10 y  $\delta$  1,98.

De acuerdo a los datos obtenidos se podría suponer que el conformero favorecido en solución para la sustancia en estudio es aquél cuyo esqueleto carbonado se encuentra extendi-

do, planar y en zig zag. Este conformero, que verifica el análisis hecho del espectro correspondiente y no presenta interacciones 1,3-paralelas energéticamente desestabilizantes, es el representado por el conformero LXXXVI.



Conformero LXXXVI

Se observa que el H-3 en la sustancia en estudio se encuentra más desprotegido que su correspondiente en el pent-4-0-acetil-D-glucononitrilo. Este hecho puede deberse a un mayor enfrentamiento del hidrógeno en cuestión con el triple enlace C-N en el derivado de galactosa que en el de glucosa, donde debido a la rotación C-2,C-3 postulada (pág. 126) dicho hidrógeno se aleja de la triple ligadura.

5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII).

El espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 117) muestra la señal del H-2 a  $\delta$  6,91 como un doblete con  $\underline{J}_{2,3} = 2,0$  Hz. Este valor señala una disposición espacial sesgada para los protones acoplados. El sistema H-3, H-4 aparece como una señal compleja que en análisis de primer orden puede interpretarse como la zona AB de un sistema ABMX de cuatro protones, donde  $\underline{J}_{AX} = 0$  y  $\underline{J}_{BM} = 0$ . De esta agrupación surgen ocho señales en dos cuartetos distorsionados donde pueden apreciarse tres constantes de acoplamiento,  $\underline{J}_{2,3} = 2,0$  Hz,  $\underline{J}_{3,4} = 10,0$  Hz y  $\underline{J}_{4,5} = 1,5$  Hz. Considerando los puntos medios de los cuartetos como el valor de resonancia se determina  $\delta$  6,10 y  $\delta$  5,91 para H-3 y H-4 respectivamente. A mayor campo se aprecia un septuplete centrado a  $\delta$  5,71 que puede atribuirse al H-5 acoplado con el H-4 y con el metileno de C-6. En dicha señal se miden tres constantes de acoplamiento que pueden asignarse a  $\underline{J}_{4,5} = 2,0$  Hz;  $\underline{J}_{5,6'} = 5,0$  Hz y  $\underline{J}_{5,6} = 7,0$  Hz, estas dos últimas de manera indistinta. La pequeña diferencia encontrada al medir  $\underline{J}_{4,5}$  en la señal del H-4 y en la del H-5 puede atribuirse al factor de error que se introduce al aplicar análisis de primer orden a sistemas que no lo son.

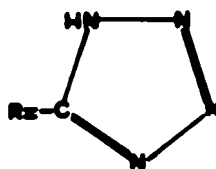
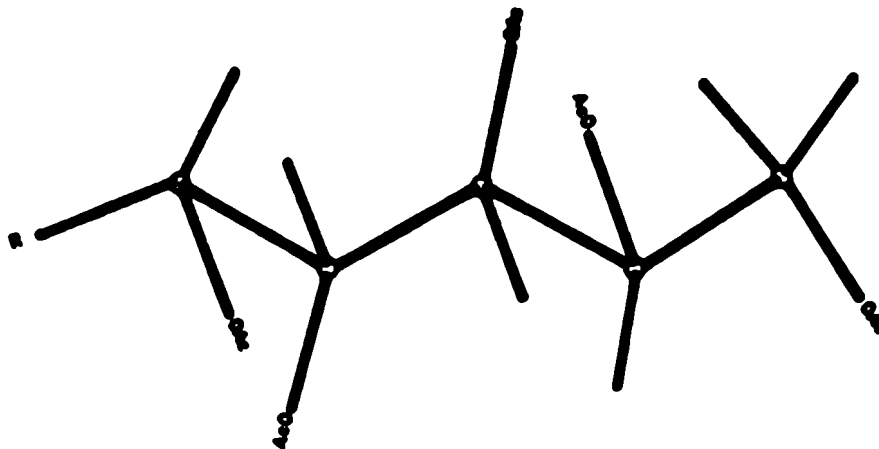
Avanzando hacia campos mayores se observa un múltiplete de ocho picos característico de la zona AB de un sistema ABX. El mismo se atribuye a los protones de C-6 y las constantes medibles resultan  $J_{5,6} = 7,0$  Hz y  $J_{5,6'} = 5,0$  Hz, indistintamente y la partición geminal  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz. Las resonancias para los protones metilénicos son  $\delta$  4,41 y  $\delta$  4,28.

Todos los datos de partición espín-espín concuerdan para una conformación sesgada entre H-2 y H-3, anti entre H-3 y H-4 y nuevamente sesgada entre H-4 y H-5. Los hidrógenos metilénicos es probable que se ubiquen aproximadamente antiparalelos con respecto al H-5, ya que de acuerdo al valor de las constantes obtenidas el otro arreglo factible que los dispondría sesgados introduciría una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo, que sería energéticamente desfavorable.

La mejor conformación de la molécula en estudio que se adapta a estas orientaciones espaciales es con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, conformero que además no presenta interacciones 1,3-eclipsadas. Dicha disposición es la que se representa en el conformero LXXXVII.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes, a  $\delta$  1,98;  $\delta$  2,00;  $\delta$  2,03 y  $\delta$  2,08, que integran en total

para quince protones.



Confórmero LXXXVII

2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIX)

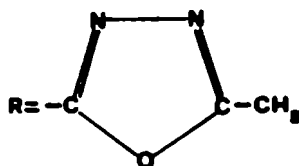
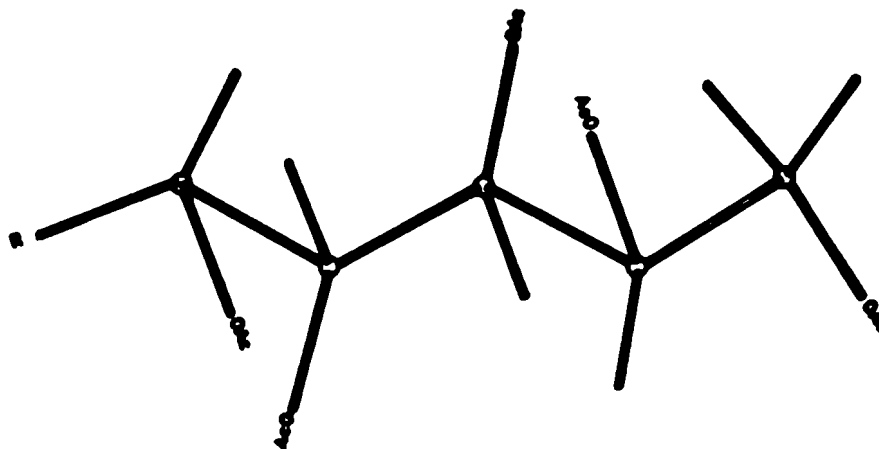
El espectro de esta sustancia (pág. 117) presenta la señal del H-2 como un ancho singulete a  $\delta$  6,06, del cual se obtuvo  $J_{2,3} = 2,5$  Hz, tomándolo a la altura de media banda. El valor de esta constante de acoplamiento es indicativo de que los hidrógenos 2 y 3 se encuentran sesgados formando entre sí un ángulo de aproximadamente  $60^\circ$ . De las dos posiciones que puede asumir la cadena carbonada para que los hidrógenos mencionados formen entre sí dicho ángulo, sólo la que deja los carbonos 1, 2 y 3 coplanares y en zig zag va a ser la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos acetilo. Hacia campos más altos ( $\delta$  5,53) se encuentra una señal como un singulete ancho que integra para dos protones y que debe ser atribuída a la resonancia de H-3 y H-4. Debido a la falta de resolución de esas señales no es factible determinar  $J_{3,4}$ . Estudiando modelos moleculares no resulta posible racionalizar el motivo por el cual estas dos señales se superponen. La señal del H-5 aparece como un multiplete mal resuelto centrado a  $\delta$  5,33 del cual es posible medir dos valores de constantes de acoplamiento ( $J = 7,0$  Hz y  $J = 2,0$  Hz). Del análisis de la zona AB, co-

mo se verá a continuación, se deduce que el valor de 2,0 Hz corresponde al  $J_{4,5}$ . Este valor es indicativo de que los hidrógenos acoplados se encuentran sesgados. Esta señal corresponde a la zona X del sistema ABX formado por los hidrógenos 5, 6 y 6', perturbada por la presencia del H-4. La zona AB de este sistema aparece muy bien resuelta mostrando los ocho picos característicos de dos cuartetos AB centrados a  $\delta$  4,16 y  $\delta$  4,06 correspondientes a los hidrógenos 6 y 6' indistintamente. En ellos se puede medir  $J_{6',5} = 5,0$  Hz;  $J_{6,5} = 7,0$  Hz y la constante de acoplamiento geminal  $J_{6,6'} = 11,5$  Hz. De las dos posibilidades de orientación que se presentan para los hidrógenos metilénicos con respecto al H-5, se podría suponer que sólo la que los ubica anti-paralelos con respecto al protón del C-5 va a ser la energéticamente favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo.

El metilo unido al núcleo oxadiazólico aparece como un singulete que integra para tres protones centrado a  $\delta$  2,51.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  2,20;  $\delta$  2,15;  $\delta$  2,06 y  $\delta$  2,03, que integran en total para quince protones.

Se puede observar en los datos resumidos en la tabla V que hay un muy buen acuerdo entre las constantes de acoplamiento obtenidas en este caso y las correspondientes en el caso del nitrilo y del tetrazol derivados del mismo hidrato de carbono; por lo tanto se podría suponer sin demasiado error, que el  $J_{3,4}$  será coincidente también. De acuerdo a esto, el conformero favorecido en solución sería aquél cuya cadena se encuentra extendida, planar y en zig zag, ya que de esta manera se verifican los datos obtenidos del espectro correspondiente y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas, energéticamente desestabilizantes ( conformero LXXXIX).



Conformero LXXXIX



Debido al cambio de solvente no se pueden hacer correlaciones entre los desplazamientos químicos de los protones de esta sustancia y los del nitrilo (LXXXVI) y tetrazol (LXXXVII) correspondientes. Se observa en la tabla V que en este caso los protones de la cadena poliacetoxialquímica se hallan uniformemente desplazados a campos más altos, lo cual da idea de la influencia del pasaje de un solvente aromático a uno alifático.

2-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (XC)

El espectro de esta sustancia (pág. 118) presenta la señal del H-2 como un singulete a  $\delta$  6,20, del cual se obtuvo  $J_{2,3} = 2,5$  Hz tomándolo como ancho de media banda. Las señales de los protones 3 y 4 aparecen superpuestas como un singulete centrado a  $\delta$  5,58, por lo tanto en esta zona no fue factible hacer un análisis de primer orden. Se determinó el espectro de esta sustancia en piridina pero se obtuvo la misma señal, no encontrándose la razón aparente por la cual dichas señales se encuentran superpuestas. A campos más altos aparece la señal del H-5, como un multiplete centrado a  $\delta$  5,38, del cual se obtiene  $J_{4,5} = 2,0$  Hz;  $J_{5,6'} = 5,0$  Hz y  $J_{5,6} = 7,0$  Hz. Este multiplete es característico de la zona X del sistema ABX formado por los hidrógenos 5, 6 y 6', perturbado por la presencia del H-4. La zona AB de este sistema aparece como dos cuartetos AB centrados a  $\delta$  4,16 y  $\delta$  4,05 indistintamente para los hidrógenos 6 y 6'. De esta zona se puede obtener la constante de acoplamiento geminal  $J_{6,6'} = 12,0$  Hz y confirmar los valores de  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$ .

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  2,01;  $\delta$  2,03;  $\delta$  2,14 y  $\delta$  2,19, que inte-

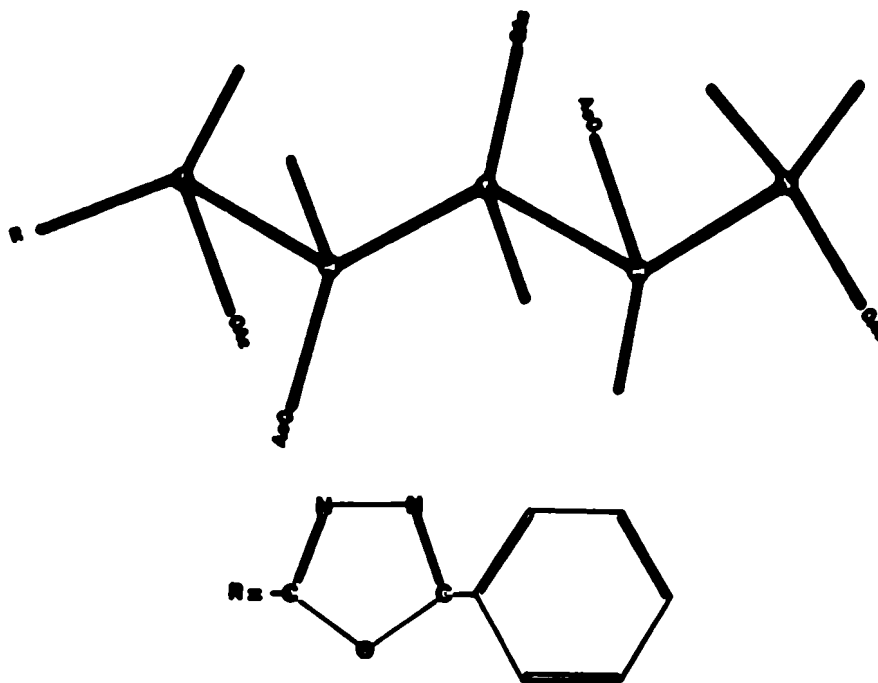
gran en total para quince protones.

Los hidrógenos del grupo fenilo unido al núcleo heterocíclico se presentan como un multiplete centrado a  $\delta$  7,80.

Los valores de las constantes de acoplamiento obtenidas en este caso están de acuerdo con las obtenidas para el penta-O-acetil-D-galactonitrilo y el 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (tabla V) y dado que este acuerdo también se mantiene con respecto a las constantes de acoplamiento obtenidas en el 2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (tabla V), se podría hacer la misma consideración que se hizo en el caso de este último derivado mencionado (pág. 145) suponiendo sin demasiado error, que el  $J_{3,4}$ , que no se pudo obtener del espectro será coincidente con el obtenido en el caso del tetrazol y el nitrilo derivados de galactosa.

De acuerdo a esto se podría suponer que la cadena poli-acetoxialquílica del 2-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol adopta en solución la conformación extendida, planar y en zig zag como preferencial, ya que de esta manera satisface los requerimientos planteados por los datos obtenidos y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas, energéticamente de-

sestabilizantes. De las dos orientaciones que pueden asumir los hidrógenos metilénicos con respecto al H-5 de acuerdo a los valores obtenidos para las respectivas constantes de acoplamiento, es probable que sólo aquella que los oriente con el mayor ángulo con respecto a aquél se vea energéticamente favorecida, debido a que la orientación sesgada introduciría dentro de la molécula una interacción 1,3-eclipsada que desestabilizaría dicha conformación. El conformero descrito como favorecido es el representado por el conformero XC.



Conformero X0

Nuevamente en este caso no se pueden hacer correlaciones con los datos de desplazamiento químico obtenidos para el nitrilo y el tetrazol derivados del mismo hidrato de carbono debido a los distintos solventes usados en ambos casos. Comparando los datos obtenidos para el 2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol y para el oxadiazol en estudio (tabla V) se observa que la sustitución del metilo por el fenilo en el anillo oxadiazólico provoca un desplazamiento de la señal del H-2 en mayor grado ( $\Delta\delta: 0,14$  p.p.m.) y de la señal conjunta de los hidrógenos 3 y 4 en menor grado, a campos mayores, efecto que no se verifica en las señales de los hidrógenos 5, 6 y 6'. Esto podría ser debido a que los dos primeros protones, por ser los más cercanos al anillo, sufren un desplazamiento en su valor de resonancia atribuible a un incremento en las corrientes del anillo heterocíclico por la conjugación de éste con el grupo fenilo, que incrementan su efecto a distancia.

Penta-O-acetil-D-manononitrilo (XCII)

La zona a campos más bajos del espectro de esta sustancia (pág. 118) aparece como un sistema de dos protones fuertemente acoplados donde la diferencia de desplazamiento entre ellos es pequeña. Estos protones serán H-2 y H-3, estando H-3 acoplado con su vecino H-4. Dado que la señal de H-4 aparece como un cuarteto con  $J = 9$  Hz y  $J = 2$  Hz y se puede determinar que  $J_{4,5} = 9,0$  Hz como se verá posteriormente, resultaría  $J_{4,3} = 2,0$  Hz.

La señal a campos más bajos se asemeja a la zona AB de un espectro ABX calculado, donde  $\nu_A - \nu_B = 2$ ;  $J_{A,B} = 10,0$  Hz;  $J_{B,X} = 2,0$  Hz y  $J_{A,X} = 0$  y de ello adoptando H-2 como A, H-3 como B y H-4 como X y ante la imposibilidad de efectuar un análisis de primer orden puede aceptarse como una grosera aproximación que  $J_{2,3} = 10,0$  Hz y  $J_{3,4} = 2,0$  Hz. Los desplazamientos químicos de los protones en estudio serán  $\delta 6,16$ ;  $\delta 6,13$ ;  $\delta 5,95$  para H-2, H-3 y H-4 respectivamente.

Los valores de las constantes  $J_{2,3}$ ;  $J_{3,4}$  y  $J_{4,5}$  son indicativos de una disposición anti entre H-2 y H-3, sesgada entre H-3 y H-4 y anti entre H-4 y H-5. Una conformación planar y en zig zag para toda la cadena se adapta perfectamente para

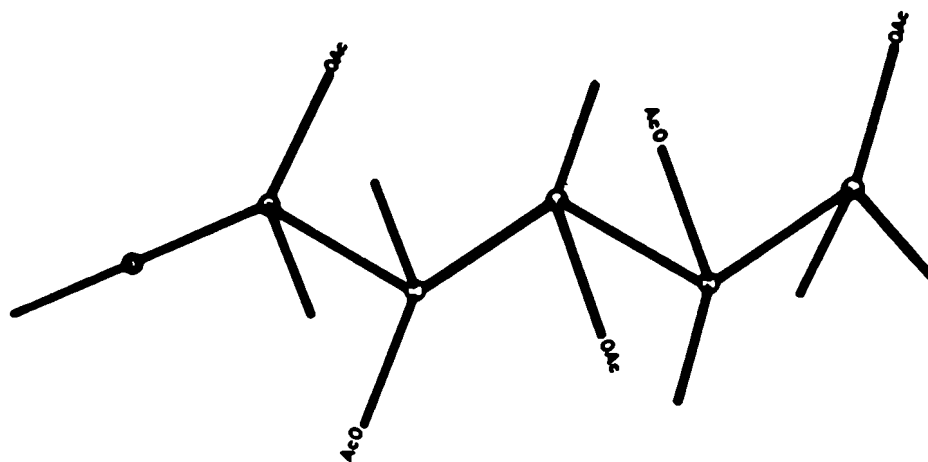
la disposición espacial de hidrógenos postulada (confórmero XCII).

La señal del H-5 está centrada a  $\delta$  5,51 como un multiplete de ocho picos distorsionado. Simplificando la señal por la partición H-4,H-5 ( $J_{4,5} = 9,0$  Hz) resulta un cuarteto donde es factible determinar  $J_{5,6}' = 3,5$  Hz y  $J_{5,6} = 4,5$  Hz indistintos. Estos dos últimos valores resultan confirmados por estudio de la señal para el metileno de C-6 que resuena a campos mayores como un multiplete de multiplicidad ocho. En él se determinó  $J_{6,6}' = 12,0$  Hz como así también se corroboraron los valores antes indicados para las constantes vecinales  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6}'$ . Los desplazamientos químicos de los protones geminales resultaron ser  $\delta$  4,38 y  $\delta$  4,41 para H-6 y H-6' indistintamente.

Las señales de los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes a  $\delta$  1,98;  $\delta$  2,05;  $\delta$  2,06 y  $\delta$  2,16.

De acuerdo a los valores obtenidos para las constantes de acoplamiento de los protones metilénicos con el H-5, podría haber dos posibilidades de orientación de éstos con respecto a aquél, pero es probable que sólo la que los ubica sesgados sea la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos acetilo, situación que sería energéticamente desestabilizante.

El confórmero con la cadena poliacetoxialquílica extendida, planar y en zig zag que se ha postulado como favorecido, ya que verifica los datos obtenidos del espectro correspondiente y no presenta interacciones 1,3-paralelas entre grupos voluminosos, es el que se representa como confórmero XCII.



Confórmero XCII



5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (XCIV)

El espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 119) muestra la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta 6,81$  con  $J_{2,3} = 9,0$  Hz. Las señales para H-3 y H-4 aparecen como dos cuartetos parcialmente superpuestos en sus extremos. De uno de ellos, el que aparece a menor campo, se puede determinar conociendo que  $J_{2,3} = 9,0$  Hz, la constante de acoplamiento  $J_{3,4}$  que resulta ser de 2,0 Hz. En el segundo cuarteto y utilizando el valor de  $J_{3,4}$  se deduce que  $J_{4,5} = 9,0$  Hz. Los respectivos valores de desplazamiento químico son  $\delta 6,26$  para H-3 y  $\delta 6,10$  para H-4. A campos mayores aparece un septuplete centrado a  $\delta 5,53$  que integra para un protón y que puede ser asignado a H-5 acoplado con H-4 y con el metileno en C-6. De dicha señal pueden determinarse los valores de  $J_{5,6'} = 3,5$  Hz y  $J_{5,6} = 5,0$  Hz indistintamente, además de confirmar el valor  $J_{5,4} = 9,0$  Hz. La señal del metileno de C-6 aparece como un septuplete del que puede medirse el acoplamiento geminal  $J_{6,6'} = 12,5$  Hz y los valores de  $J_{5,6'} = 3,5$  Hz y  $J_{5,6} = 5,0$  Hz indistintamente. Las posiciones de resonancia para ambos protones son  $\delta 4,48$  y  $\delta 4,37$  indistintamente. De las dos posibles orientaciones que pueden asumir los hidrógenos metilénicos con

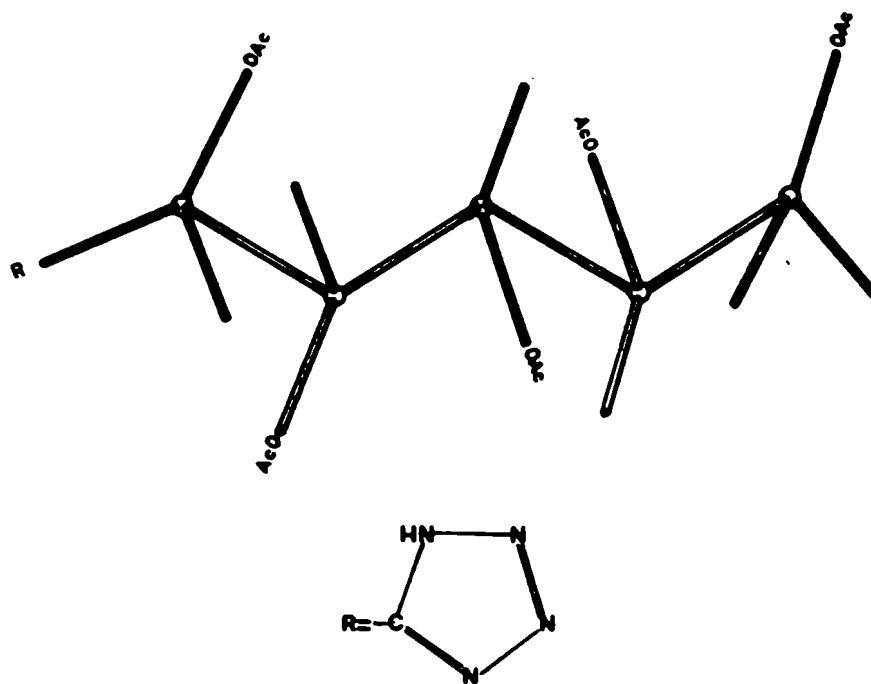
respecto al H-5 de acuerdo a los valores obtenidos para las respectivas constantes de acoplamiento es probable que sólo aquélla que los ubica sesgados con respecto al protón de C-5 se vea favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo, situación que sería energéticamente desestabilizante.

Los metilos de los acetilos aparecen como tres singuletes que integran para quince protones, centrados a  $\delta$  2,00;  $\delta$  2,05 y  $\delta$  2,10.

Los valores de acoplamiento determinados señalan una orientación anti entre H-2 y H-3; sesgada entre H-3 y H-4 y anti entre H-4 y H-5, que es coincidente con una conformación extendida, planar y en zig zag para la cadena carbonada, en la cual no se presentan interacciones 1,3-eclipsadas (conórmero XCIV). Un resultado similar fue determinado para el penta-O-acetil-D-manonitrilo (pág. 153).

El reemplazo del grupo ciano por el núcleo tetrazólico produce un desplazamiento de las señales de los protones de la cadena poliacetoxialquílica hacia campos menores debido a la influencia del anillo heterocíclico, tal como se puede observar

en los datos computados en la tabla V. Este efecto es más notorio sobre H-2, hecho que puede ser explicado teniendo en cuenta que independientemente de la orientación que asuma el tetrazol en el espacio, este protón estará siempre en la zona de desprotección del anillo.



Confórmero XCIV

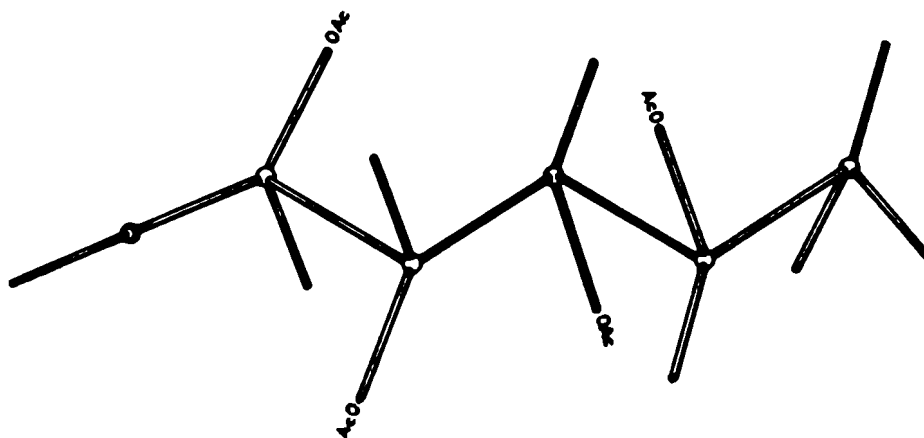
~~3-desoxi-L-manonitrilo~~  
Tetra-O-acetil-L-manonitrilo (XCVI)

El sistema que presenta el espectro en estudio (pág. 119) para los protones H-2 y H-3 es similar al discutido para el penta-O-acetil-D-manonitrilo (pág. 118). Luego de determinar la posición del H-4, cuarteto centrado a  $\delta$  5,61 con  $\underline{J}= 9,0$  Hz y  $\underline{J}= 2,0$  Hz que podrían asignarse a  $\underline{J}_{4,5}= 9,0$  Hz y  $\underline{J}_{3,4}= 2,0$  Hz como se verá posteriormente y simplificando el cuarteto a un doblete con  $\underline{J}= 2,0$  Hz, el sistema puede asimilarse a un espectro ABX calculado con valores de  $\nu_A - \nu_B = 2$ ;  $\underline{J}_{A,B}= 10,0$  Hz;  $\underline{J}_{A,X}= 2,0$  Hz y  $\underline{J}_{B,X}= 0$ . De esta simplificación resultarían  $\underline{J}_{2,3}= 10,0$  y  $\underline{J}_{3,4}= 2,0$  Hz, valor similar al obtenido del estudio de la señal del H-4. Los valores de resonancia serían  $\delta$  6,10 para H-2 y  $\delta$  6,06 para H-3. La señal para H-5 aparece como un multiplete centrado a  $\delta$  5,21 de multiplicidad ocho como la zona M de un sistema  $AMX_3$ . De ella se pueden obtener dos valores de constantes de acoplamiento  $\underline{J}_{5,4}= 9,0$  Hz y  $\underline{J}_{5,Me}= 6,0$  Hz. El valor de  $\underline{J}_{5,4}$  es concordante con el obtenido de la señal del H-4.

Los metilos de los acetilos aparecen como tres singuletes que integran para doce protones centrados a  $\delta$  2,01;  $\delta$  2,04;  $\delta$  2,15.

La señal a campos mayores aparece a  $\delta$  1,21 como doblete de  $J= 6,0$  Hz; la misma puede asignarse al metilo terminal acoplado con H-5.

Los valores de las constantes coinciden para una orientación espacial anti entre H-2 y H-3, sesgada entre H-3 y H-4 y anti entre H-4 y H-5, es decir con una conformación extendida, planar y en zig zag para la cadena carbonada (confórmero XCVI). Dicho confórmero postulado como favorecido, verifica los datos obtenidos del espectro correspondiente y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas, energéticamente desestabilizantes.



Confórmero XCVI

Tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX).

El espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 120) presenta la señal del H-2 a  $\delta$  6,36 como un doblete con  $J_{2,3}=3,0$  Hz. El valor de esta constante de acoplamiento indica que los protones 2 y 3 se encuentran sesgados. De las dos conformaciones que puede adoptar la parte de la cadena carbonada formada por los carbonos 1, 2 y 3 para que los hidrógenos mencionados verifiquen dicha orientación sólo aquélla que deja a los carbonos coplanares va a ser la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-eclipsada, energéticamente desestabilizante entre los grupos O-acetilo de C-2 y C-4. La señal correspondiente al H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  6,13, en el cual se puede medir  $J_{3,4}=8,0$  Hz. Este valor, típico para protones antiparalelos, indica que los hidrógenos involucrados se encuentran en esa disposición. Dado que en esta conformación el H-3 queda ubicado en la zona de desprotección del nitrilo, es probable que este efecto afecte la posición de esta señal en el espectro, desplazándola a campos más bajos. La señal correspondiente al H-4 aparece como un septuplete centrado a  $\delta$  5,66, ya que este protón constituye la parte X del sistema ABX formado por los hidrógenos

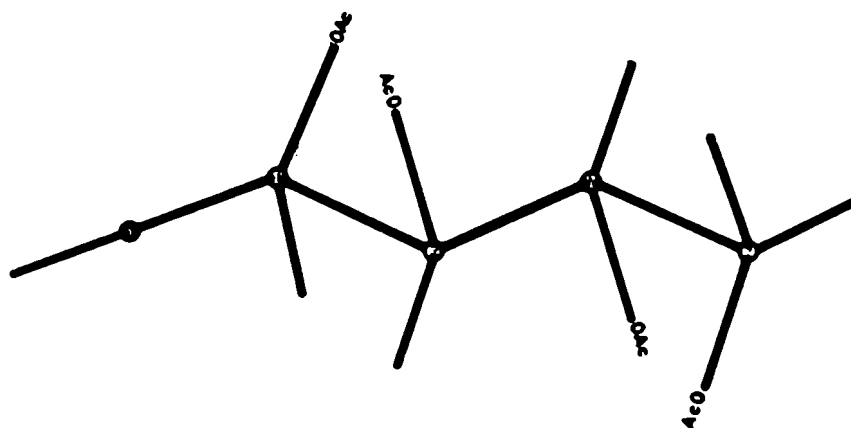
4, 5 y 5', que a su vez se ve perturbado por acoplamiento con el protón 3. De esta zona se puede obtener  $J_{4,3} = 8,0$  Hz;  $J_{4,5'} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 4,0$  Hz. La parte AB de este sistema aparece como dos cuartetos AB correspondientes a los hidrógenos 5 y 5', centrados a  $\delta$  4,56 y  $\delta$  4,53 indistintamente para los protones 5 y 5'. La señal se encuentra parcialmente cubierta por un pico atribuible a agua que podría provenir del solvente no totalmente anhidro. De estas señales se puede obtener  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz;  $J_{4,5'} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 4,0$  Hz. De las dos orientaciones que pueden asumir los protones geminales con respecto al H-4 sólo aquella que los oriente sesgados entre sí será probablemente la favorecida dado que la otra posibilidad introduce una interacción 1,3-eclipsada entre grupos acetilo, situación que sería energéticamente desestabilizante.

De acuerdo a los datos obtenidos del espectro, la molécula en estudio se hallaría en su conformero favorecido en solución con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, ya que además de verificar las constantes halladas no presenta interacciones 1,3-eclipsadas entre sustituyentes voluminosos. Dicho conformero descrito como favorecido es el representado por

el confórmero XCIX.

Los valores de los desplazamientos químicos de los protones podrían considerarse como patrones para nitrilos de pentosas acetiladas con ese tipo de conformación.

Las señales de los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  2,00;  $\delta$  2,07;  $\delta$  2,10 y  $\delta$  2,15.



Confórmero XCIX



5-(L-arabino<sup>μ</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV).

El espectro de esta sustancia (pág. 120) presenta la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta$  7,05 con  $J_{2,3} = 3,0$  Hz, valor indicativo de que los protones acoplados se encuentran sesgados. De las dos posibles orientaciones que puede asumir la cadena carbonada desde C-1 hasta C-3 para que esto se verifique, es probable que sólo aquélla que deja a los carbonos 1, 2 y 3 coplanares se vea favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre los grupos acetilo de C-2 y C-4. El H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  6,23, en el cual se puede medir  $J_{3,4} = 8,0$  Hz, valor típico para protones antiparalelos. Por lo tanto el H-3 y H-4 se encuentran formando entre sí un ángulo de aproximadamente  $180^\circ$ , lo cual implica que el C-4 se encuentra también en el plano determinado por los carbonos 1, 2 y 3. La señal del H-4 aparece como un multiplete de siete picos centrado a  $\delta$  5,73. Este tipo de señal puede asimilarse a la parte X de un sistema ABX formado por los hidrógenos 4, 5 y 5', perturbada por acoplamiento con H-3. De este multiplete se puede obtener  $J_{4,5} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5'} = 5,0$  Hz. La zona AB del sistema, que involucra a los hidrógenos 5 y 5' aparece como un octuplete,

desdoblable en dos cuartetos AB, de los cuales se puede obtener  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz y confirmar los valores obtenidos para  $J_{4,5}$  y  $J_{4,5'}$ . De las dos posibles orientaciones que pueden asumir los protones geminales con respecto al H-4 es probable que sólo la que los ubique sesgados se vea favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo.

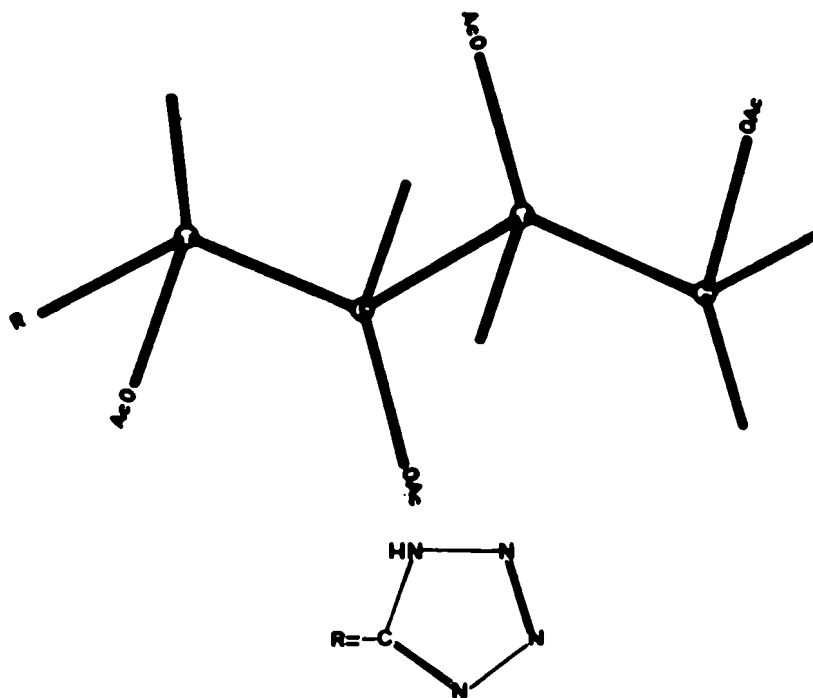
De acuerdo a los datos obtenidos del espectro de esta sustancia es probable que en su conformero favorecido en solución la cadena carbonada se encuentre extendida, planar y en zigzag, ya que verifica las constantes y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas entre sustituyentes voluminosos (conformero CIV).

El reemplazo de la triple ligadura por el núcleo tetrahédrico produce un desplazamiento de la señal del H-2 0,69 p.p.m. a campos más bajos (tabla VI). Este hecho es explicable teniendo en cuenta que independientemente de la posición en que se oriente dicho anillo en el espacio el hidrógeno considerado siempre estará en su zona de desprotección. Este efecto es menos marcado sobre el H-3 ( $\Delta\delta$ : 0,10 p.p.m.)(tabla VI). Esto podría ser debido a que el núcleo se podría ubicar de manera tal de desprotegerlo, pero aún así la distancia y el ángulo formado por dicho

protón y el núcleo son mayores.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  2,06;  $\delta$  2,04;  $\delta$  2,01 y  $\delta$  1,97.

De la misma manera que lo expresado para el tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (pág. 161), las posiciones de resonancia de los distintos hidrógenos del producto en cuestión podrían ser considerados como patrones de tetrazoles acetilados con cadena carbonada planar y en zig zag.



Confórmero CIV

2-metil-5-(L-arabinofurano-2-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVI).

El espectro de esta sustancia (pág. 121) presenta la señal del H-2 como un doblete centrado a  $\delta$  6,21 del cual se pudo medir  $J_{2,3} = 3,0$  Hz, valor que indica un arreglo sesgado de los protones acoplados. De las dos conformaciones que puede adoptar la cadena desde C-1 hasta C-3 para que se verifique dicha disposición entre los protones involucrados es probable que sólo aquélla que deja a los carbonos mencionados coplanares sea la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo de C-2 y C-4. La señal del H-3 aparece como un cuarteto a  $\delta$  5,63 en el cual se puede medir  $J_{3,4} = 8,0$  Hz. El alto valor de la constante es indicativo de que los protones involucrados se encuentran antiparalelos, caso en el cual el C-4 queda ubicado en el mismo plano que los carbonos 1, 2 y 3. La señal del H-4 aparece como un multiplete centrado a  $\delta$  5,28. Corresponde a la parte X del sistema ABX formado por los protones 4, 5 y 5'. Esta zona X se encuentra perturbada por H-3 dando como resultado el octuplete mencionado. En él se pueden medir  $J_{4,5'} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 4,0$  Hz y confirmar el valor de  $J_{4,3}$ . La zona AB de este sistema aparece como un multiplete des-

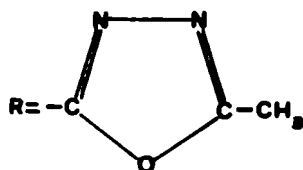
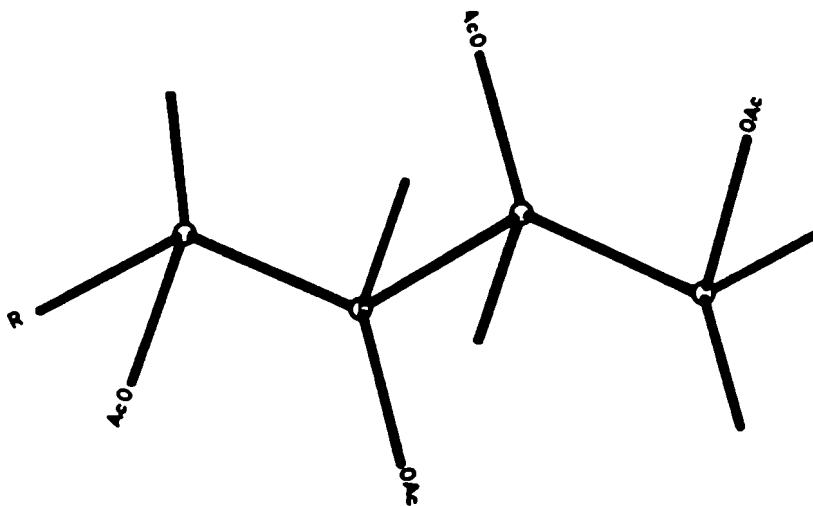
glosable en dos cuartetos AB, centrados a  $\delta$  4,26 y  $\delta$  4,23 indistintamente para H-5 y H-5'. De esta zona se pueden confirmar los valores obtenidos para  $J_{4,5}$  y  $J_{4,5'}$  y obtener el valor de la constante de acoplamiento geminal  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz. De las dos orientaciones que pueden asumir los protones geminales con respecto al H-4, es probable que sólo la que los ubica sesgados entre sí sea la favorecida, ya que la otra introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo.

El grupo metilo unido al anillo heterocíclico aparece como un singulete a  $\delta$  2,51 y los metilos de los acetilos como tres singuletes centrados a  $\delta$  2,16;  $\delta$  2,08 y  $\delta$  2,05.

De los datos obtenidos podría postularse que el conformero favorecido en solución sería aquél con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, ya que los verifica satisfactoriamente y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas entre sustituyentes voluminosos ( conformero CVI).

Las posiciones de resonancia de los protones de la sustancia en estudio se encuentran a campos mayores que las respectivas señales para el caso del derivado tetrazólico (tabla VI), lo cual da idea de la influencia del cambio de solvente. Este

hecho que prácticamente imposible relacionar las respectivas influencias de los anillos tetrazólico y oxadiazólico sobre las posiciones de resonancia de los protones de la cadena.



Confórmero CVI

2-fenil-5-(L-arabino<sup>no</sup>-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVII)

El espectro de la sustancia en estudio (pág. 121) presenta la señal correspondiente al H-2 como un doblete con  $J_{2,3} = 3,0$  Hz. El valor de esta constante es indicativo de que los protones involucrados se encuentran sesgados entre sí y de la misma forma que en los derivados anteriores de este mismo hidrato de carbono se podría postular que el único conformero favorecido será aquél en el cual los carbonos 1, 2 y 3 permanezcan coplanares, pues la otra posibilidad introduciría una interacción 1,3-eclipsada entre grupos O-acetilo. La señal correspondiente al H-3 aparece como un cuarteto centrado a  $\delta$  5,70, en el cual se puede medir  $J_{3,4} = 8,5$  Hz. De acuerdo al dato obtenido los hidrógenos 3 y 4 se encontrarían antiparalelos, es decir formando un ángulo espacial de alrededor de  $180^\circ$ . En esta situación el C-4 quedaría en el plano determinado por los carbonos 1, 2 y 3. El H-4 aparece como un septuplete, centrado a  $\delta$  5,30. Corresponde a la zona X del sistema ABX formado por los protones 4, 5 y 5', perturbada por acoplamiento con H-3. De dicha señal se puede obtener  $J_{4,5'} = 3,0$  Hz y  $J_{4,5} = 5,0$  Hz y confirmar el valor de  $J_{4,3}$ . Los hidrógenos geminales 5 y 5' aparecen como dos cuartetos AB

centrados a  $\delta$  4,26 y  $\delta$  4,23 indistintamente. De dichos cuartetos se puede confirmar el valor de  $J_{4,5}$  y  $J_{4,5'}$  y obtener la constante de acoplamiento geminal  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz. De las dos posibles orientaciones que pueden asumir los protones metilénicos con respecto al H-4 es probable que sólo aquella que los ubica sesgados sea la favorecida, dado que la otra posibilidad introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo, que sería energéticamente desestabilizante.

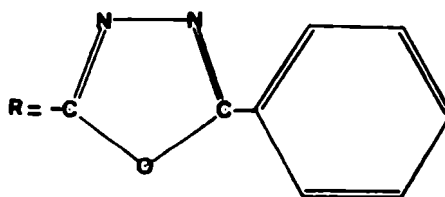
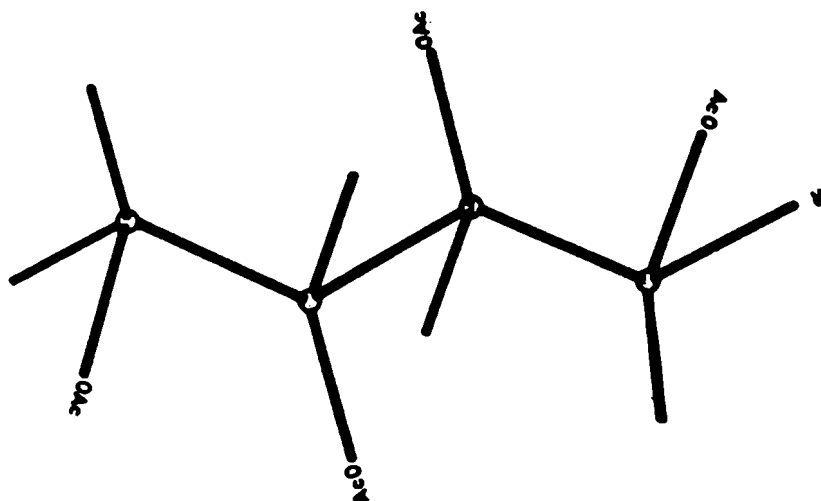
Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes ubicados a  $\delta$  2,18;  $\delta$  2,08;  $\delta$  2,05 y  $\delta$  2,03. Los hidrógenos del grupo fenilo unido al anillo heterocíclico aparecen como un multiplete centrado a  $\delta$  7,70.

De acuerdo a los datos obtenidos se podría postular que el confórmero favorecido en solución tendría la cadena extendida, planar y en zig zag, dado que verifica los valores encontrados y no presenta interacciones 1,3-eclipsadas, energéticamente desestabilizantes. Dicho confórmero, que está de acuerdo con los postulados para los otros derivados de arabinosa, es el representado por el confórmero CVII.

El pasaje del oxadiazol con metilo como sustituyente al mismo pero con fenilo como sustituyente, provoca la desprotec-



ción del H-2 y del H-3, éste último en menor grado, mientras que los hidrógenos 4, 5 y 5' no se ven perturbados por el cambio. Esta diferencia en desplazamiento químico de los dos primeros protones de la cadena, es decir los más próximos al anillo, puede atribuirse a la presencia del grupo fenilo suplantando al metilo, que incrementaría las corrientes de anillo del heterociclo.



Confórmero CVII

Tal como se planteó en el caso del 2-metil-5-(L-arabino<sup>no</sup> tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (pág. 167) no se pueden hacer correlaciones entre los respectivos desplazamientos químicos de los protones de la cadena carbonada, debido al cambio de solvente. Se observa de los valores computados en la tabla VI que dicho cambio produce un desplazamiento sistemático de todos los protones de la cadena en el caso de la sustancia en estudio con respecto al derivado tetrazólico y al nitrilo.

Tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX)

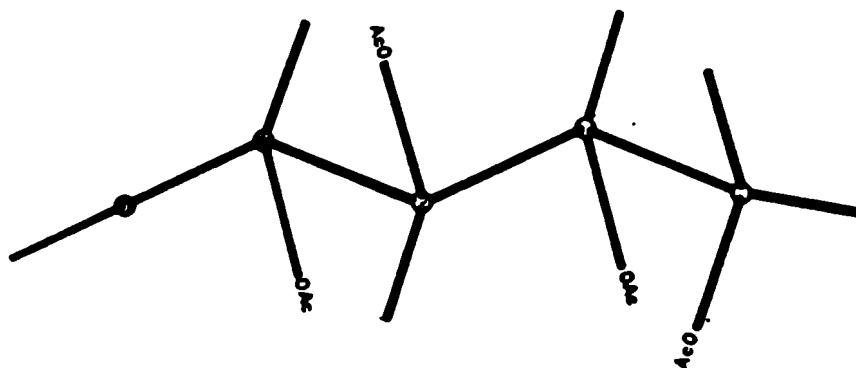
En el espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 122), la señal del H-2 aparece como un doblete a  $\delta$  6,36 del cual se puede obtener  $\underline{J}_{2,3} = 3,0$  Hz. La señal del H-3 aparece como un cuarteto a  $\delta$  5,93 del cual se puede obtener  $\underline{J}_{3,4} = 6,0$  Hz y corroborar el valor de  $\underline{J}_{3,2}$ . El H-4 se presenta como un multiplete a  $\delta$  5,81, correspondiente a la parte X del sistema ABX formado por los protones 4, 5 y 5' perturbada por acoplamiento con H-3. De esta zona se confirma el valor de  $\underline{J}_{4,3}$  y se puede obtener  $\underline{J}_{4,5'} = 3,0$  Hz y  $\underline{J}_{4,5} = 4,5$  Hz. La zona AB de este sistema, aparece como dos cuartetos AB centrados a  $\delta$  4,61 y  $\delta$  4,56, que corresponden indistintamente a los protones 5 y 5'.

De esta señal se pueden confirmar los valores de  $\underline{J}_{4,5}$  y  $\underline{J}_{4,5'}$  y se obtiene el valor de la constante de acoplamiento geminal  $\underline{J}_{5,5'} = 12,5$  Hz.

Los metilos de los acetilos aparecen como tres singuletes a  $\delta$  2,00;  $\delta$  2,04 y  $\delta$  2,10.

El valor de la constante  $\underline{J}_{2,3} = 3,0$  Hz señala que el ángulo espacial entre los hidrógenos acoplados debe ser de aproximadamente  $55^\circ$  en uno de los valores posibles. Para ello será ne-

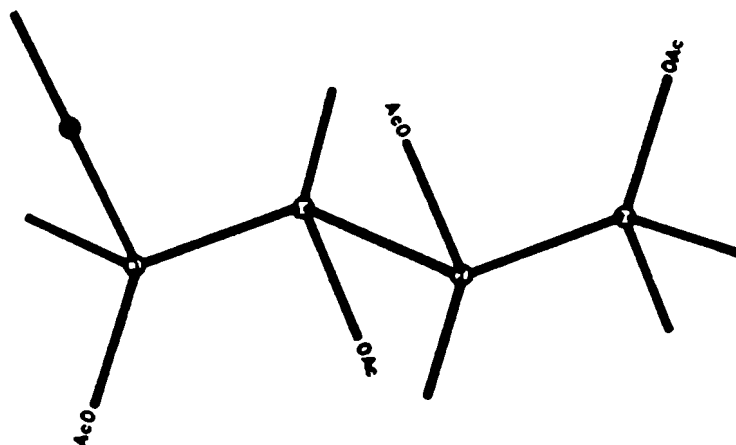
caso de rotar el enlace C-2,C-3 a partir de la orientación anti tendrían H-2 y H-3 si se supusiera una conformación extendida, planar en zig zag (conformero CIX-a)



Conformero CIX-a

Esta rotación que explicaría el valor de  $J_{2,3}$  debe haberse producido para evitar la interacción 1,3-eclipsada de los O-acetilos en C-2 y C-4 que existiría en una conformación plana. Una rotación como la indicada llevaría al grupo ciano a estar 1,3-eclipsado con el O-acetilo de C-4 (conformero CIX-b). Esta interacción introduciría inestabilidad en la molécula por lo que para lograr mayor estabilidad se produciría una rotación del enlace C-3,C-4. Esta rotación llevaría a los hidrógenos 3 y 4 a formar un ángulo espacial de alrededor de  $120^\circ$  o algo menor (con-

fórmula CIX-c).

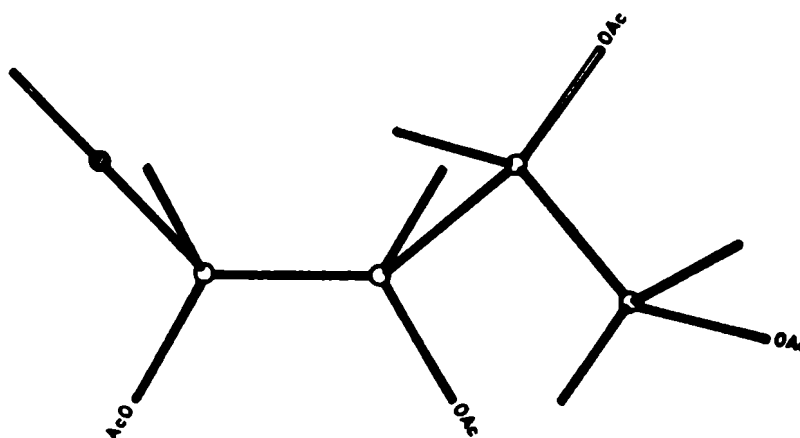


#### Confórmere CIX-b

En el último confórmere mencionado (CIX-c) el H-4 quedaría en la zona de desprotección de la triple ligadura C-N, hecho que explicaría el valor de  $\delta$  5,81 para ese protón comparado con  $\delta$  5,66 del correspondiente protón del tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (tabla VI) que no rota.

Si la primera rotación del enlace C-2,C-3 postulada, que dio origen al confórmere CIX-b fuera en sentido inverso, el ángulo formado por H-2,H-3 sería el mismo, pero no así el confórmere. Se generaría en este caso otro confórmere que es el

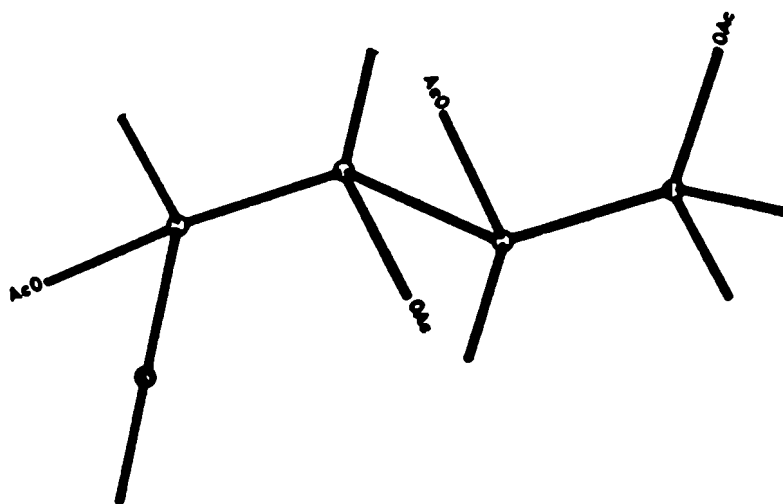
representado por el conformero CIX-d. En dicha conformación no habría interacción 1,3-eclipsada entre la triple ligadura C-N y el hidroxilo de C-4, por lo que aparentemente la ligadura C-3, C-4 no tendría por qué rotar. Se podría postular por lo tanto que éste sería uno de los conformeros favorecidos.



Conformero CIX-c

Pero si el aporte fuera sólo del conformero CIX-d, el valor de  $J_{3,4}$  tendría que ser de aproximadamente 9,0 Hz que es el indicado para protones antiparalelos. Observando el valor de  $J_{3,4} = 6,0$  Hz, es indicativo de que debe haber aporte de otro conformero en el equilibrio. También el desplazamiento químico del

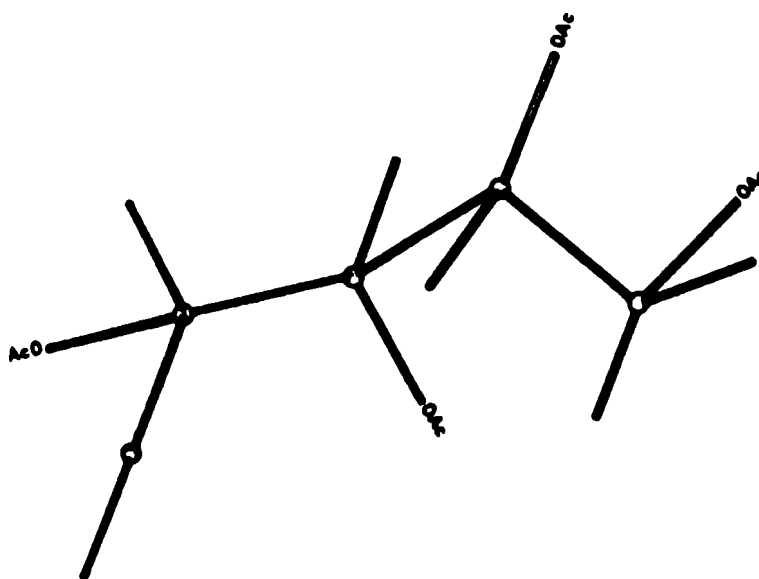
H-4 es indicativo de este hecho, ya que se encuentra un poco más desprotegido que en el caso del tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (tabla VI), donde el enfrentamiento de dicho hidrógeno con la triple ligadura es máximo.



Confórmere CIX-d

Por lo tanto es factible que se produzca en el confórmere CIX-d una rotación en el enlace C-3,C-4 de tal manera de llevar a los protones acoplados a formar un ángulo de aproximadamente  $145^\circ$ , con lo cual se logra disminuir la superposición del H-4 con la triple ligadura aumentando así su protección. Dicha rotación produce un acercamiento del H-3 con el grupo O-ace-

tilo sustituyente en el C-4. Esta rotación que da origen al conformero CIX-e, tiene como consecuencia una disminución del ángulo formado por los hidrógenos 3 y 4, con lo cual la constante de acoplamiento disminuirá su valor y en el equilibrio se podrá medir un  $J_{3,4} = 6,0$  Hz.



Conformero CIX-e

Por lo tanto de acuerdo a la discusión planteada anteriormente se podría postular que la sustancia en estudio presenta una mezcla de dos conformeros, CIX-d y CIX-e, como favorecidos en solución.



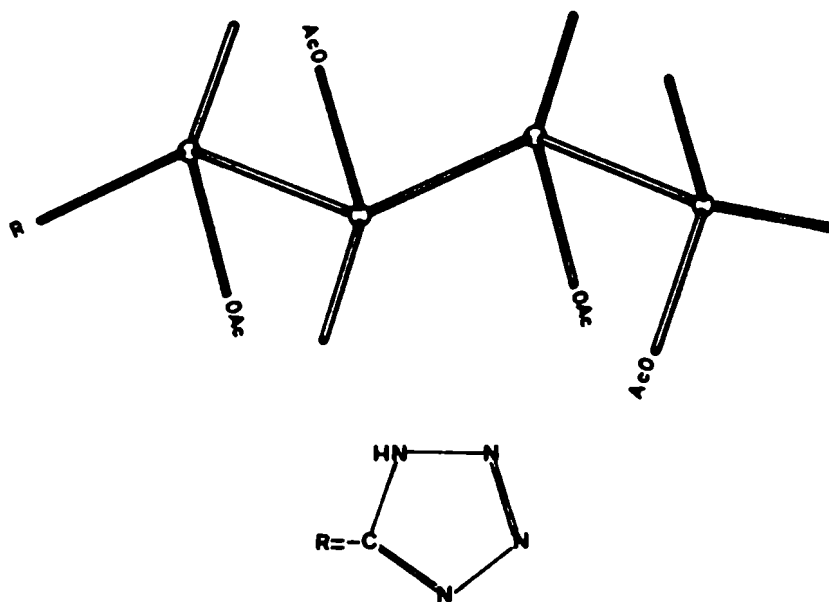
El espectro de resonancia magnética nuclear de esta misma sustancia, hecho a 60 MHz y desacoplado a 100 MHz, en dimetilsulfóxido, fue analizado por Binkley, Diehl y Binkley<sup>154</sup>. Los autores mencionados obtienen  $\underline{J}_{3,4} = 6,7$  Hz y suponen que a pesar de que dicho valor es menor que el esperado para protones antiparalelos, la posibilidad de que este valor resulte de la contribución de varios conformémeros diferentes que provengan de la rotación C-3,C-4 (tal como se ha discutido anteriormente) no es factible, ya que dichos conformémeros presentarían interacciones desestabilizantes considerables. Postulan por lo tanto, que dicho valor proviene de que los H-3 y H-4 están esencialmente antiparalelos con una ligera rotación para estabilizar la molécula, con lo cual suponen que el conformémero favorecido es el anteriormente mencionado CIX-d. En nuestro caso el valor de  $\underline{J}_{3,4}$  es un poco más bajo (6,0 Hz), lo cual llevó a suponer que en el equilibrio habría contribución de dos conformémeros favorecidos, CIX-d y CIX-e, el primero de los cuales es el postulado como favorecido por los autores previamente mencionados.

5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX).

El espectro correspondiente (pág. 122) se realizó sobre sustancia de consistencia jarabosa y no totalmente pura. A pesar de ello no fue difícil discernir las principales señales del mismo.

En la parte B del espectro mencionado, realizado sobre sustancia parcialmente purificada por destilación, a  $\delta$  7,06 se presenta un doblete con  $J = 5,0$  Hz que puede atribuirse a H-2 partido por H-3. Se nota también un doblete con igual partición pero de intensidad mucho menor que el anterior que está centrado a  $\delta$  7,09. El hecho de que  $J_{2,3} = 5,0$  Hz indica que el conformero más estable no es aquél con la cadena de carbonos planar y en zigzag (conformero CX-a), sino que el enlace C-2,C-3 debe haber rotado para eludir la interacción 1,3-paralela entre grupos  $O$ -acetilo. De acuerdo al valor de la constante de acoplamiento el ángulo espacial entre H-2 y H-3 más acorde con los valores de desplazamiento químico de la molécula en estudio sería de  $35^\circ$ . Para lograr dicho ángulo, el enlace C-2,C-3 se puede rotar en un sentido o en el otro, pero en los conformeros resultantes la protección sobre H-2 puede ser distinta debido a su diferente orienta-

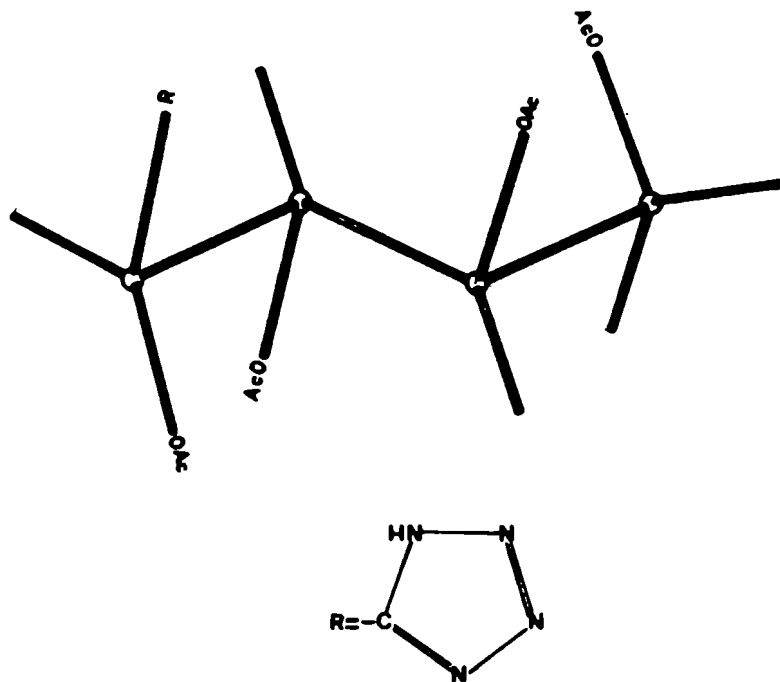
ción con respecto al resto de la molécula. La aparición de los dos dobletes correspondientes al H-2 podría por lo tanto provenir de dos conforméros en equilibrio. Por otra parte podría suponerse que la presencia de dos conforméros no es indicativo de distintos valores de rotación del enlace C-2,C-3, sino de dos disposiciones espaciales del anillo tetrazólico, no muy distintas entre sí respecto al H-2.



Confórmero CX-a

El resto de los datos fueron obtenidos de la parte A

del espectro mencionado, que fue realizado sobre muestra sin destilar. A  $\delta$  6,33 aparece un cuarteto que es asignado al protón 3. Las constantes de partición medidas resultan  $J_{3,2} = 5,0$  Hz y  $J_{3,4} = 7,0$  Hz. El primer valor podría explicarse como ya se indicó, por una rotación del enlace C-2,C-3 que deje un ángulo diedro de aproximadamente  $35^\circ$  entre H-2 y H-3 (confórmero CX-b). Para explicar

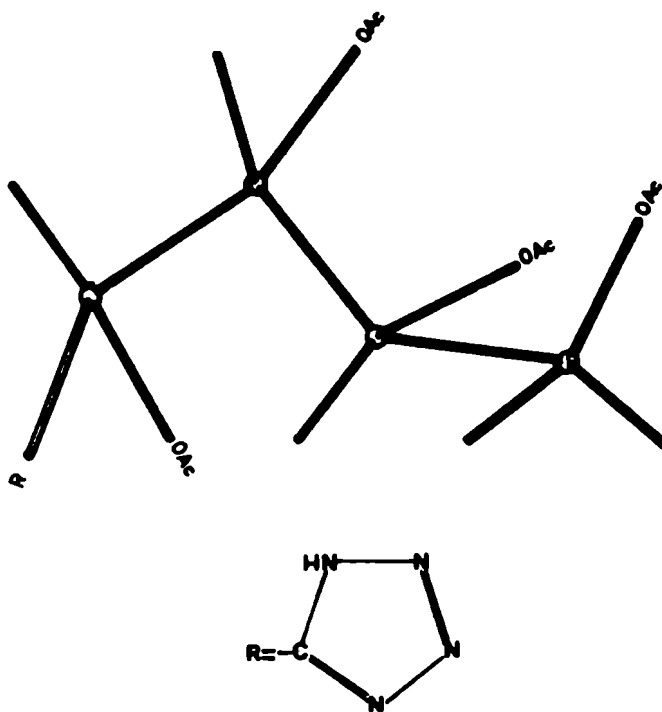


Confórmero CX-b

el valor de  $J_{3,4} = 7,0$  Hz debemos meramente considerar otra rotación, pero ahora entre C-3 y C-4 de tal magnitud que oriente H-3

y H-4 hasta formar un ángulo espacial de aproximadamente  $155^\circ$  a partir de los  $180^\circ$  que formarían en el caso de la cadena extendida, planar y en zig zag. Esta nueva rotación puede explicarse como consecuencia de la primera; al girar aproximadamente  $145^\circ$  el enlace C-2,C-3 el anillo tetrazólico resulta enfrentado al grupo O-acetilo en C-4 en interacción 1,3-paralela. Por ello, para evitar esa interacción el enlace C-3,C-4 rota aproximadamente  $35^\circ$  dejando un ángulo aproximado de  $155^\circ$  entre H-3 y H-4. Si esta rotación se produce en el sentido para dar el conformero CX-c el H-4 quedaría próximo al anillo tetrazólico siendo protegido o desprotegido por él y además el O-acetilo de C-4 quedaría eclipsado con el H-3. Si por otra parte, la rotación de C-3,C-4 se produce en sentido inverso (conformero CX-d), el H-4 se aleja del anillo, quedando por ende menos protegido o desprotegido por él. Esta dualidad puede quedar elucidada estudiando la señal múltiple que resuena a  $\delta$  5,88 atribuible al H-4. De esta señal de multiplicidad siete pueden obtenerse los valores de tres constantes  $J_{4,3} = 7,0$  Hz;  $J_{4,5} = 5,0$  Hz y  $J_{4,5'} = 3,0$  Hz, estas dos últimas indistintas. El valor al cual aparece la señal de H-4 ( $\delta$  5,88) resulta mayor que el correspondiente al mismo protón del tetra-

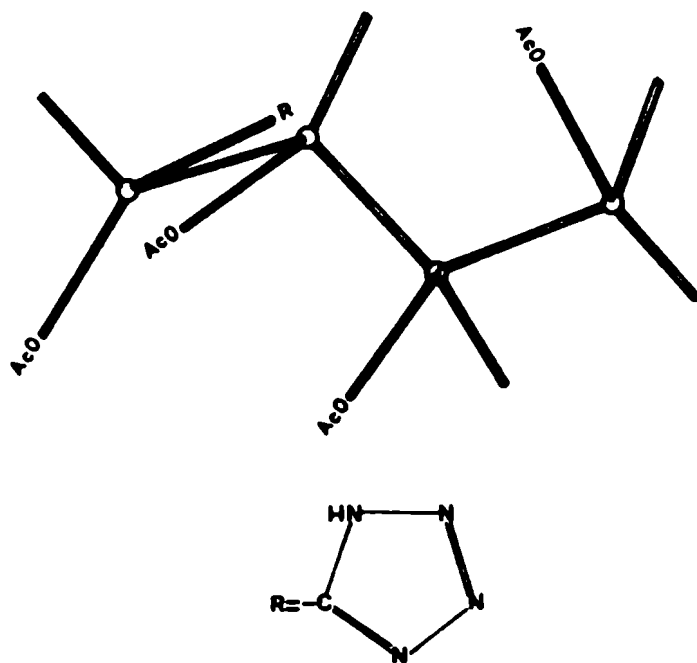
-O-acetil-L-arabonotetrazol (tabla VI), por lo que el H-4 en el producto en estudio se encuentra menos protegido que en el caso en que no se presentan rotaciones de cadena. Por lo tanto para explicar el alto valor del desplazamiento del H-4 será necesario suponer que CX-c es el conformero más estable quedando el H-4 desprotegido por el anillo tetrazólico.



Confórmero CX-c

A campos mayores se encuentra otra señal múltiple

(multiplicidad ocho) que corresponde al metileno en C-5. En dicha señal puede medirse la constante de acoplamiento geminal,  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz y los valores de las constantes vecinales  $J_{4,5} = 5,0$  Hz y  $J_{4,5'} = 3,5$  Hz, indistintamente. Los valores de desplazamiento para los protones H-5 y H-5' son  $\delta$  4,58 y  $\delta$  4,65 sin especificar a cuál corresponde cada valor.



Confórmero CX-d

Los metilos de los acetilos aparecen como dos singuletes centrados a  $\delta$  1,96 y  $\delta$  2,08.

De acuerdo a la discusión planteada el confórmero favorecido debe ser el CX-c, ya que verifica los datos obtenidos del espectro correspondiente y no presenta interacciones 1,3-parallelas energéticamente desestabilizantes.



Tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (CXIII).

En el espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 123) se observa un sistema de tres protones fuertemente acoplado con la complejidad adicional que aporta la partición del H-4 por el grupo metileno terminal (H-5 y H-5'). Mediante un tratamiento similar al efectuado para el espectro del penta-O-acetil-D-glucononitrilo (pág. 124) la primera simplificación se logra del conocimiento de  $J_{2,4} = 0$ . De esta manera es posible asignar el doblete de mayor intensidad a campos más bajos al H-2 para el que se midió  $\delta$  6,28 con una partición  $J_{2,3} = 5,0$  Hz. Mediante un razonamiento análogo al efectuado para el penta-O-acetil-D-glucononitrilo, el valor de la constante de acoplamiento entre H-2 y H-3 indica que el conformero más estable debe ser aquél donde el ángulo espacial entre dichos protones es de aproximadamente  $140^\circ$ , por lo tanto debe haberse producido una rotación en el enlace C-2,C-3 a partir de la supuestamente más estable conformación con la cadena extendida, planar y en zig zag. Los protones H-3 y H-4 aparecen en una apretada zona con multiplicidad diez de las doce líneas esperadas si el espectro fuera de primer orden. Mediante el conocimiento del valor de  $J_{2,3} = 5,0$  Hz y de los aco-

plamientos vecinales  $J_{4,5}' = 5,0$  Hz y  $J_{4,5} = 6,0$  Hz, obtenidos como se indica luego, se analizó la zona como si fuera de primer orden, tratando de localizar los multipletes esperados de acuerdo a dichos valores. Surgió así la tercera constante común a dichos multipletes que representa la  $J_{3,4} = 2,5$  Hz. Los valores de desplazamiento químico encontrados eran  $\delta$  6,03 para H-3 y  $\delta$  6,08 para H-4. El bajo valor de  $J_{3,4}$  indica una conformación sesgada entre los protones, lo que está de acuerdo con una cadena planar y en zig zag a partir del C-2. Además, al igual que lo encontrado en el caso del penta-O-acetil-D-glucononitrilo (tabla V), el H-4 está menos protegido que el H-3 ya que la rotación antes indicada coloca al triple enlace C-N enfrentado en su parte media al protón de C-4. La señal del metileno de C-5 del producto en estudio aparece a campos más altos y es factible de análisis como la porción AB de un sistema ABX. De ese estudio se obtienen las posiciones de resonancia de ambos protones  $\delta$  4,43 y  $\delta$  4,53 indistintamente y los valores de las constantes  $J_{4,5}' = 5,0$  Hz y  $J_{4,5} = 6,0$  Hz, utilizados como se describió anteriormente y la constante de acoplamiento geminal  $J_{5,5}' = 12,0$  Hz. De las dos posibles orientaciones que pueden asumir los protones geminales

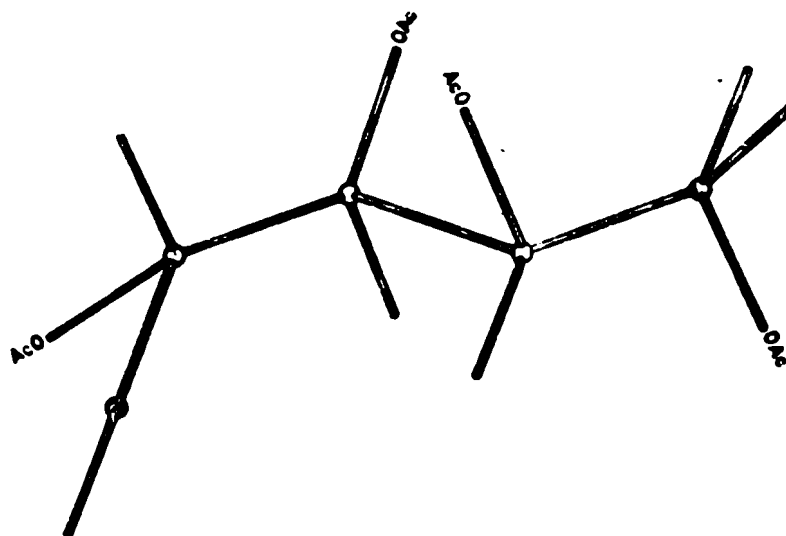
con respecto al H-4 es probable que sólo aquélla que los ubica con el mayor ángulo posible sea la favorecida, ya que la posibilidad en la que permanecen sesgados introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo, que resultaría energéticamente desestabilizante.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  1,97;  $\delta$  2,05;  $\delta$  2,12 y  $\delta$  2,15.

De acuerdo a lo discutido el confórmero que se podría postular como favorecido sería el obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por una rotación alrededor del enlace C-2,C-3 de tal manera de llevar a los hidrógenos involucrados en dicho enlace a formar un ángulo de aproximadamente  $140^\circ$ . Dicho confórmero, que verifica los datos obtenidos del espectro correspondiente y que no presenta interacciones 1,3-paralelas que serían energéticamente desestabilizantes es el representado por el confórmero CXIII.

El espectro de resonancia magnética nuclear a 60 MHz y en dimetilsulfóxido de esta misma sustancia fue analizado por Binkley, Diehl y Binkley<sup>154</sup>. Los valores obtenidos por dichos autores para  $\underline{J}_{2,3}$  y  $\underline{J}_{3,4}$  son distintos a los obtenidos en este

caso, por lo tanto los conformeros más estables postulados en ambos casos no son coincidentes.

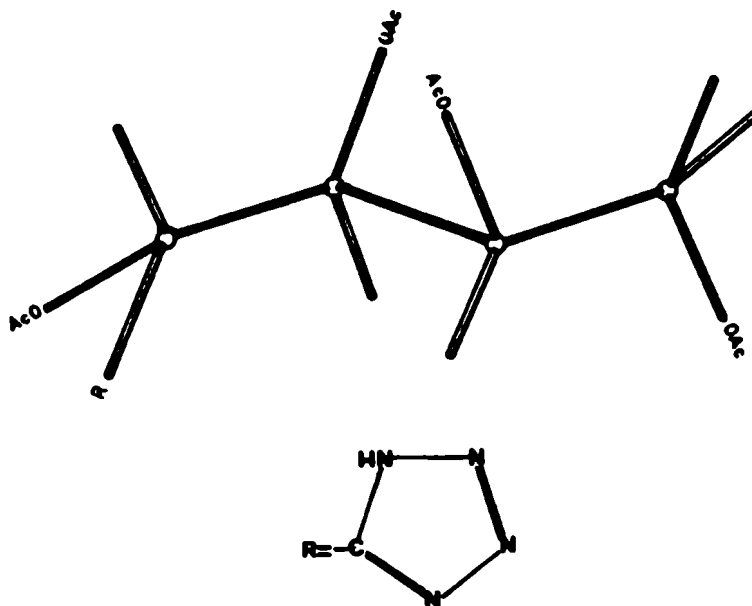


Conformero CXIII

5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV).

El espectro de la sustancia referida (pág. 123) presenta un doblete a  $\delta$  7,10 parcialmente cubierto por la señal del solvente, que puede asignarse al H-2; la constante de acoplamiento  $J_{2,3} = 7,0$  Hz, indica una disposición anti de los protones 2 y 3 lo que podría lograrse con un conformero rotado en la unión C-2, C-3, de tal manera de llevar a los hidrógenos involucrados a formar un ángulo de alrededor de  $160^\circ$ . Una conformación semejante aparece en el caso del 5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol (pág. 128). Hacia campos más altos se aprecia un cuarteto centrado a  $\delta$  6,44 asignable al H-3; en el mismo pueden determinarse dos constantes de acoplamiento  $J_{2,3} = 7,0$  Hz y  $J_{3,4} = 4,0$  Hz. Este último valor concuerda con una disposición sesgada para los dos protones involucrados, coincidente con lo discutido para el correspondiente derivado de la D-glucosa. Una señal multiplete centrada a  $\delta$  5,75 con multiplicidad ocho puede atribuirse al H-4. Del mismo es posible determinar tres constantes de partición, la referida  $J_{3,4} = 4,0$  Hz y las que resultan del acoplamiento entre el H-4 y el sistema metilénico terminal de C-5, siendo éstas  $J_{4,5} = 4,5$  Hz y  $J_{4,5} = 6,5$  Hz. El valor del desplazamiento químico para

H-4 ( $\delta$  5,75) es semejante al encontrado para el caso del derivado de la D-glucosa ( $\delta$  5,78), pudiéndose explicar en éste como en el otro caso como un efecto de protección del anillo tetrazólico sobre el protón en cuestión.



Confórmero CXIV

El sistema metilénico de C-5 aparece como un múltiplete de ocho líneas (porción AB de un sistema ABX) del que pueden medirse los desplazamientos químicos de ambos protones  $\delta$  4,48 y  $\delta$  4,58 y tres constantes de acoplamiento  $J_{4,5'} = 4,5$  Hz;  $J_{4,5} = 6,5$  Hz y la partición geminal  $J_{5,5'} = 12,0$  Hz. De las dos posi-

bles orientaciones que pueden asumir los hidrógenos geminales con respecto al H-4 es posible que sólo aquélla que los ubique con el mayor ángulo sea la favorecida, ya que la orientación sesgada entre ellos introduce una interacción 1,3-paralela entre grupos O-acetilo, que sería energéticamente desestabilizante.

Los metilos de los acetilos aparecen como cuatro singuletes centrados a  $\delta$  1,92;  $\delta$  1,98;  $\delta$  2,02 y  $\delta$  2,10.

De acuerdo a lo discutido anteriormente, el confórmero favorecido en solución sería aquél obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por una rotación alrededor de la unión C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos involucrados a formar un ángulo de alrededor de  $160^\circ$ , permaneciendo desde C-2 en adelante, extendida, planar y en zig zag (confórmero CXIV). De esta manera se verifican los datos obtenidos del espectro correspondiente y no se presentan interacciones 1,3-eclipsadas entre sustituyentes voluminosos, situación que lo desestabilizaría.

TABLA V

Valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de hexonitrilos acetilados, 5-(pentaacetoxipentil)-tetrazoles, 2-metil-5-(pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazoles y 2-fenil-5-(pentaacetoxipentil)1,3,4-oxadiazoles.



6,28	2,5	6,16	9,0	5,96	2,0	5,73	7,0 5,0	4,43 4,33	12,0	2,15;2,11;2,10;1,98
6,91	2,2	6,10	10,0	5,91	1,5	5,71	7,0 5,0	4,41 4,28	12,0	2,08;2,03;2,00;1,98
6,06	2,5	(5,53)	-	(5,53)	2,0	5,33	5,2 7,2	4,16 4,06	11,5	2,20;2,15;2,06;2,03

TABLA VI

Valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de pentonitrilos acetilados, 5-(tetraacetoxibutil)-tetrazoles, 2-metil-5-(tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazoles y 2-fenil-5-(tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazoles.

SUBSTANCIA	CONV.	H-2	$\int_{2,3}$ (Hz)	H-3	$\int_{3,4}$ (Hz)	H-4	$\int_{4,5}$ $\int_{4,5'}$	H-5 H-5'	$\int_{5,5'}$ (Hz)	Acetilón
Tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX)	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	6,35	3,0	6,13	8,0	5,66	3,0 4,0	4,56 4,53	12,0	2,15; 2,10; 2,07; 2,00
5-(L-arabino-tetraacetoxibutil)- tetrazol (CIV)	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	7,05	3,0	6,23	8,0	5,73	3,0 5,0	4,55 4,50	12,0	2,06; 2,04; 2,01; 2,00
2-acetil-5-(L-arabino-tetraacetoxi- butil)-1,3,4-oxadiazol (CVI)	Cl <sub>3</sub> OD	6,21	3,0	5,63	8,0	5,28	3,0 4,0	4,26 4,23	12,0	2,16; 2,08; 2,05
2-acetil-5-(L-arabino-tetraacetoxi- butil)-1,3,4-oxadiazol (CVII)	Cl <sub>3</sub> OD	6,31	3,0	5,70	8,5	5,30	3,0 5,0	4,26 4,23	12,0	2,18; 2,08; 2,05; 2,00
Tetra-O-acetil-D-riponitrilo (CX)	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	6,36	3,0	5,93	6,0	5,81	4,5 3,0	4,61 4,56	12,5	2,10; 2,04; 2,00
5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)- tetrazol (CXI)	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	7,06	5,0	6,33	7,0	5,88	5,0 3,0	4,65 4,58	12,0	2,08; 1,96
Tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXII)	O <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	6,28	5,0	6,03	2,5	6,08	6,0 5,0	4,53 4,43	12,0	2,15; 2,12; 2,05; 2,00
5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)- tetrazol (CXIV)	C <sub>5</sub> D <sub>5</sub> N	7,10	7,0	6,44	4,0	5,75	4,5 6,5	4,58 4,48	12,0	2,10; 2,02; 1,95; 1,82

Discusión de los resultados compilados en las tablas V y VI.

De acuerdo a los datos obtenidos del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos sintetizados en este trabajo, se observa que no es factible comparar espectros realizados en distintos solventes. El pasaje de un solvente alifático a un solvente aromático produce un desplazamiento sistemático de los protones de la cadena poliacetoxialquímica a campos más bajos. Por lo tanto se compararán entre sí los espectros de los nitrilos y tetrazoles de pentosas y hexosas que fueron realizados en deuteropiridina y, por otra parte, los correspondientes a los oxadiazoles que se llevaron a cabo en solución de deuterocloroformo.

A) Pentonitrilos acetilados

Tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX): los datos obtenidos indican que en el conformero favorecido en solución, la cadena poliacetoxialquímica está extendida, planar y en zig zag. No se generan de esta manera interacciones 1,3-paralelas, energéticamente desestabilizantes. Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ )

y las distintas constantes ( $J$ ) podrían considerarse como patrones para el análisis de los espectros de los nitrilos de otras pentosas acetiladas.

Tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (CXIII): según lo expresado en la discusión del espectro, el conformero más estable sería aquél en que la unión C-2,C-3 rota a partir del extendido, planar y en zig zag, para dejar un ángulo diedro entre H-2 y H-3 de aproximadamente  $140^\circ$ . En estas circunstancias el desplazamiento químico del H-2 no varía mucho con respecto al del H-2 tomado como patrón, y lo mismo se puede decir respecto al H-3. Las pequeñas variaciones de protección que se notan en cada caso con respecto al valor tomado como patrón, 0,08 p.p.m. para H-2 y 0,10 p.p.m. para H-3, podrían atribuirse a que ambos hidrógenos se encuentran prácticamente eclipsados con los enlaces C-O de los carbonos adyacentes. Mucho más notable es el efecto de desprotección que sufre el H-4, comparándolo con el correspondiente del tetra-O-acetil-D-arabononitrilo (XCIX), ya que se encuentra desplazado 0,42 p.p.m. a campos más bajos. Este efecto puede atribuirse al enfrentamiento de dicho hidrógeno con la zona media del triple enlace C-N.

Tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX): de acuerdo a la discusión hecha en la descripción del espectro de esta sustancia se observó que uno de los conformeros favorecidos en solución era aquél que provenía de la rotación de la unión C-2,C-3 (alrededor de  $120^\circ$ ) y de la unión C-3,C-4 (alrededor de  $30^\circ$ ) a partir de la extendida, planar y en zig zag. Los datos obtenidos indicaban que era probable el aporte de otro conformero que provendría de la rotación C-2,C-3 exclusivamente.

El desplazamiento del H-2 es similar al obtenido para el correspondiente del tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX), pero se observa que se encuentra un poco más desprotegido que el H-2 del tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXIII).

La señal del H-3 aparece a campo menor que las similares de las dos pentosas discutidas anteriormente, hecho que proviene del mayor alejamiento de este hidrógeno del triple enlace C-N.

El H-4, a pesar de estar desprotegido por el grupo ciano, no lo está tanto como en el caso del tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXIII). Este hecho confirmaría la posibilidad de una rotación C-3,C-4 en uno de los conformeros favorecidos,

ya que evitaría el enfrentamiento directo de este hidrógeno con la triple ligadura, siendo así su efecto menor que en el derivado de la xilosa, en el cual estos dos grupos se encuentran prácticamente en disposición de máxima interacción.

## B) 5-(tetraacetoxibutil)-tetrazoles

En esta sección se discuten las diferencias observadas en cada caso debidas a la sustitución del grupo nitrilo por el anillo tetrazólico y se hace un estudio comparativo de los datos obtenidos para los 5-(tetraacetoxibutil)-tetrazoles (tabla VI)

5-(L-arabino<sup>d</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV): al reemplazar el grupo nitrilo por el anillo tetrazólico se observa que todas las señales de los hidrógenos en estudio (tabla VI), salvo los del grupo metileno terminal, están desplazadas a campos más bajos. El efecto es más notorio para el H-2 ( $\Delta\delta = 0,69$  p.p.m.) mientras que para el H-3 y el H-4 ( $\Delta\delta = 0,10$  p.p.m. y  $\Delta\delta = 0,07$  p.p.m. respectivamente) debido al alejamiento del anillo, este efecto disminuye progresivamente. El alto valor del desplazamiento químico del H-2 puede estar justificado por el hecho de que, independientemente de la orientación que adopte el anillo tetrazólico en el espacio con respecto a la cadena carbonada ( tiene libre giro) este hidrógeno va a estar siempre ubicado en la zona de desprotección del núcleo. Para el H-3 se puede hacer el mismo análisis, pero el efecto va a ser menor debido a la mayor distancia de es-



te protón al centro del anillo.

5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV): en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia se postuló, de acuerdo a los datos obtenidos, que el conformero favorecido en solución sería aquél obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por una rotación de la unión C-2,C-3 para que el ángulo espacial entre H-2 y H-3 resulte de aproximadamente  $160^\circ$ . Comparando el valor del desplazamiento químico del H-3 en este caso con el obtenido para el mismo protón en el nitrilo correspondiente (tabla VI), se podría suponer que el desplazamiento a campos más bajos de la señal de este hidrógeno ( $\Delta\delta = 0,41$  p.p.m.) es consecuencia de la presencia del núcleo tetrazólico, ya que independientemente de la posición que éste asuma en el espacio debido a su libre giro, el hidrógeno mencionado caerá en la zona de desprotección. No ocurre lo mismo con el H-4, ya que en este caso de acuerdo a la posición preferencial que adopte el núcleo en el espacio puede protegerlo o desprotegerlo. Comparándolo con el nitrilo correspondiente se observa que la señal se encuentra en este caso desplazada  $0,33$  p.p.m. a campos más altos, lo cual es indicativo de que el núcleo está ubicado de tal manera que

su efecto es de protección. Este efecto es acentuado si se compara el tetrazol con respecto al nitrilo, pero comparando el desplazamiento químico de este correspondiente del 5-(L-arabino-tetraacetoxibutil)-tetrazol (tabla VI), en el cual el H-4 se encuentra suficientemente alejado del núcleo como para no ser influenciado por él, se observa que son prácticamente similares. Este hecho da idea de que la orientación del núcleo debe ser tal que los fenómenos de protección-desprotección provocados por él se compensen lo suficiente como para justificar la similitud de ubicación de las dos señales. Para el H-2 el desplazamiento químico es similar que en el caso del isómero arabino, lo cual es indicativo de que la sustitución del nitrilo por el tetrazol tiene el mismo efecto sobre este protón en los dos casos.

5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX) : en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia se postuló que el conformero favorecido podría ser aquél obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por rotación de la unión C-2,C-3 (ángulo espacial entre H-2 y H-3 aproximadamente 30°) y de la unión C-3,C-4 (ángulo espacial entre H-3 y H-4 aproximadamente 120°).

De acuerdo a los datos consignados en la tabla VI, el reemplazo del nitrilo por el anillo tetrazólico provoca un desplazamiento de todas las señales de los hidrógenos correspondientes a campos más bajos. Independientemente de la orientación que asuma el anillo tetrazólico en el espacio, los hidrógenos 2 y 3 se verán desprotegidos por él, planteándose una situación similar a pesar de que en este caso existe rotación de la unión C-2,C-3, a la del 5-(L-arabino<sup>d</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV). Sin embargo, debido a la rotación planteada, la situación con el H-4 es diferente, ya que éste queda prácticamente enfrentado con el núcleo tetrazólico. Comparando con el nitrilo correspondiente (tabla VI) el efecto de desprotección resulta en un corrimiento de la señal de 0,07 p.p.m. pero con respecto al 5-(L-arabino<sup>c</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV) este efecto se acentúa, ya que la diferencia existente entre los rotos correspondientes de estas dos sustancias es de 0,15 p.p.m. Es decir, que en este caso el núcleo tetrazólico se ubica de forma tal de desproteger mucho más al H-4 que en el caso de los isómeros L-arabino y D-xilo.

### C) Hexonitrilos acetilados

En esta sección se hace un estudio comparativo de los datos obtenidos para los hexonitrilos acetilados (tabla V). Dicho estudio se extiende a los datos obtenidos para aquéllos pentonitrilos acetilados (tabla VI) cuyas configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 sean coincidentes con las de los hexonitrilos tratados.

Penta-O-acetil-D-galactonitrilo (LXXXVI): en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia (pág. 139) se postuló que el conformero favorecido en solución sería aquél cuya cadena carbonada se encuentra extendida, planar y en zig zag, ya que no se generan de esta manera interacciones 1,3-eclipsadas entre sustituyentes voluminosos. Debido a esto, los valores de desplazamiento químico y las distintas constantes de acoplamiento podrían considerarse como patrones para el análisis de los espectros de los nitrilos de las hexosas acetiladas estudiadas en este trabajo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que es factible que el H-3 por su ubicación, se encuentre levemente desprotegido por la presencia de la triple ligadura C-N.

Las configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 de esta sustancia son coincidentes con las correspondientes del tetra-O-acetil-D-arabónitrilo (XCIX). De acuerdo a los datos consignados en las tablas V y VI se observa que los respectivos  $J_{2,3}$  y  $J_{3,4}$  tienen valores similares, lo cual condujo a postular conformaciones preferenciales semejantes para las cadenas poliacetoxialcúlicas en ambos casos ( conformeros XCIX y LXXXVI). No se verifica lo mismo con los desplazamientos químicos. Para el H-2 la señal correspondiente en el derivado de la pentosa, se encuentra desplazada 0,08 p.p.m. a campos más bajos que en el derivado de la hexosa; para el H-3 tampoco existen diferencias significativas pero para el H-4 esa diferencia se acentúa, observándose que en la pentosa la señal se encuentra desplazada 0,30 p.p.m. a campos más altos. Dados que los carbonos 1, 2, 3 y 4 tienen conformación definida similar para ambos, el efecto observado sobre el H-4 debe provenir de la otra parte de la cadena. En el caso de la hexosa la conformación de C-5 está fija ( ver conformero LXXXVI) y el H-4 se verá afectado por los sustituyentes sobre ese carbono (-OAc y -CH<sub>2</sub>OAc) de alguna manera distinta que lo que se puede presentar en la pentosa donde C-5 puede rotar para lograr la conformación energéticamente más favorecida y donde además

falta el grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ .

Penta-O-acetil-D-Manonitrilo (XCII): en la discusión planteada para los datos obtenidos en el espectro correspondiente a esta sustancia, se postuló que la conformación preferencial adoptada en solución por esta molécula sería aquélla con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, ya que no introducía interacciones 1,3-paralelas, energéticamente desestabilizantes.

La señal del H-2 se encuentra más protegida que la similar en el penta-O-acetil-D-galactonitrilo ( $\Delta\delta = 0,78$  p.p.m.), sustancia para la cual también se había postulado como conformero favorecido el extendido, planar y en zig zag (conformero LXXXVI). Esta diferencia puede deberse a la distinta orientación del enlace C-O de C-3 respecto al H-2 en ambas hexosas, que por otra parte es la única diferencia aparente entre ellas, que pudiera afectar el campo sobre dicho hidrógeno. La señal correspondiente al H-3 se encuentra prácticamente igual ubicada que la correspondiente del isómero gala pero más desprotegida que la del isómero gluco. Esto puede deberse a que, como se discutirá posteriormente, en gluco debido a la rotación C-2,C-3 este hidrógeno queda opuesto con el triple enlace C-N.

En cambio, tanto en el derivado de galactosa como en el de manosa el hidrógeno en cuestión está parcialmente enfren-  
tado con la triple ligadura, lo cual es un factor de desprotec-  
ción. El H-4 de esta sustancia se presenta similar al correspon-  
diente del penta-O-acetil-D-galactononitrilo (tabla V), pero  
ambos se encuentran más protegidos que el correspondiente de glu-  
co, situación que se discutirá posteriormente. El H-5 de la sus-  
tancia en estudio presenta el mismo desplazamiento que el H-5 del  
isómero gluco, pero ambos se encuentran más protegidos que el  
correspondiente de gala.<sup>c</sup> De la observación de los modelos surge  
que la diferencia existente entre los desplazamientos químicos  
correspondientes a este hidrógeno en la sustancia mencionada se  
puede deber a la influencia del grupo terminal. Comparando los  
 $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  ( tabla V) obtenidos para dicha sustancia se obser-  
va que son coincidentes en el caso de los derivados de gluco y  
mano y no lo son con el derivado de gala,<sup>c</sup> lo cual da idea de que  
en este caso el ángulo formado por los hidrógenos geminales del  
grupo terminal es distinto que en los otros dos, hecho que expli-  
caría la diferencia encontrada.

6-desoxi-L-manonitrilo

Tetra-O-acetil-L-manonitrilo (XCVI): en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia se postuló que el conformero favorecido en solución sería aquél con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, ya que no genera interacciones 1,3-paralelas entre sustituyentes voluminosos (conformero XCVI)

Observando los datos de desplazamiento químico compilados en la tabla V se nota que todos los hidrógenos en estudio se encuentran en este caso más protegidos que los correspondientes del penta-O-acetil-D-manonitrilo (XCII), diferenciándose estas dos sustancias únicamente en el grupo 6-desoxi terminal existente en el caso del nitrilo en estudio. El efecto mencionado se acentúa en los H-4 y H-5 ( $\Delta\delta = 0,34$  p.p.m. y  $\Delta\delta = 0,30$  p.p.m. respectivamente) mientras que en el caso del H-2 y H-3 estas diferencias se mantienen en el orden de 0,06 p.p.m. De la observación de los modelos se desprende que esto sólo puede ser consecuencia de la ausencia del grupo -OAc en el carbono terminal.

Penta-O-acetil-D-gluconitrilo (LXXX): en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia se postuló que el conformero favorecido en solución sería aquél obtenido a partir del extendido, planar y en zig zag por rotación alrededor del enlace



C-2,C-3, de tal manera que el ángulo formado por los hidrógenos 2 y 3 fuera aproximadamente de  $140^\circ$  (confórmero LXXX). De esta manera se evitaría la interacción 1,3-paralela entre los acetilos de C-2 y C-4, que desestabilizaría el confórmero planar. El desplazamiento químico del H-2 no varía mucho con respecto al del penta-O-acetil-D-galactonitrilo (tabla V). Esta observación resulta difícil de explicar ya que no hay motivo aparente para postular que H-2 en ambos experimente igual campo ya que los entornos de dichos hidrógenos en ambos casos no son iguales. No sucede lo mismo con los desplazamientos químicos de los H-3 y H-4. Se observa que el H-3 se encuentra protegido con respecto al correspondiente del isómero gala<sup>3'</sup> ( $\Delta\delta = 0,18$  p.p.m.), pero esta diferencia puede deberse a un fenómeno de desprotección del H-3 en el caso del penta-O-acetil-D-galactonitrilo, como ya se discutió y no a una influencia de la triple ligadura en este caso, ya que se encuentra muy alejado de ella. El H-4 en cambio, se encuentra desprotegido, desplazándose su señal 0,10 p.p.m. a campos más bajos que en el caso del isómero gala<sup>4'</sup>. En el esquema correspondiente (confórmero LXXX) se observa que debido a la rotación C-2,C-3, este hidrógeno queda prácticamente enfrentado

con la zona media del triple enlace C-N, situación que no se da en el caso del penta-O-acetil-D-galactonitrilo (confórmero LXXXVI). El H-5 se encuentra protegido con respecto al correspondiente de gala<sup>5</sup>, pero se encuentra demasiado alejado del grupo ciano como para justificar una influencia de protección de éste. Es por ello que el motivo de la diferencia debe buscarse en la distinta orientación que adopte el  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ , como ya se discutió anteriormente (pág. 207).

Las configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 de esta sustancia son coincidentes con los correspondientes del tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXIII). Los espectros obtenidos para estas dos sustancias son coincidentes y se observa en los datos consignados en las tablas V y VI que hay un buen acuerdo entre las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos de los hidrógenos previamente mencionados. Se observa que las conformaciones preferenciales postuladas en ambos casos (confórmeros LXXX y CXIII) presentan una rotación C-2,C-3, para llevar a los H-2 y H-3 en ambos casos a formar un ángulo de alrededor de  $140^\circ$ .

D) 5-(pentaacetoxipentil)-tetrazoles

En esta sección se discuten las diferencias observadas en cada caso, debidas a la sustitución del grupo nitrilo por el anillo tetrazólico y se hace un estudio comparativo para los datos obtenidos para los tetrazoles de hexosas (tabla V), estudio que se extiende a aquellos tetrazoles de pentosas (tabla VI) cuyas configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 sean coincidentes con las de los tetrazoles de hexosas estudiados.

5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII): en la discusión del espectro correspondiente a esta sustancia se postuló que el conformero favorecido era el extendido, planar y en zig zag (conformero LXXXVII), ya que verifica los datos obtenidos para las constantes de acoplamiento y no presenta interacciones 1,3-paralelas energéticamente desestabilizantes.

Por comparación con los datos del nitrilo derivado de este mismo hidrato de carbono (tabla V) es notorio que el cambio por el anillo tetrazólico introduce un desplazamiento de las señales de H-3, H-4 y H-5 a campos más altos, es decir hay un efecto de protección. Este efecto se hace más acentuado en los H-3

y H-4, haciéndose prácticamente negligible en los H-5, H-6 y H-6'. No ocurre así con el H-2 donde hay un marcado efecto de desprotección ( $\Delta\delta = 0,63$  p.p.m.). Esto se debe a que independientemente de la orientación que asuma el anillo tetrazólico en el espacio, este hidrógeno va a estar siempre en la zona de desprotección. En el caso del H-3 el pequeño efecto de protección observado como consecuencia del cambio puede deberse además del efecto de protección que el anillo provoque sobre éste, a la ausencia del triple enlace C-N, cuyo enfrentamiento con el hidrógeno mencionado ejercía un efecto de desprotección. Se puede observar en los datos resumidos en la tabla V que las constantes de acoplamiento son coincidentes para estas dos sustancias, como resultado de lo cual se postularon en ambos casos conforméromos favorecidos semejantes ( conforméromos LXXXVII y LXXXVI).

Dado que las configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 de la sustancia en estudio son iguales a las del 5-(L-arabino<sup>m</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV) se hará una comparación de los datos obtenidos en ambos casos, que se encuentran resumidos en las tablas V y VI. En el caso de la pentosa mencionada se postuló también como conforméromo favorecido aquél con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag (conforméromo CIV). Para los

H-2 y H-3 el desplazamiento a campos más altos de las señales correspondientes al pasar de la pentosa a la hexosa no tiene explicación obvia, salvo suponer que en los casos discutidos el anillo tetrazólico adopta distinta orientación con respecto a la cadena de carbonos. El H-4 se halla más desprotegido en el caso de la hexosa ( $\Delta\delta = 0,23$  p.p.m.). Este hecho puede ser debido a la ausencia en la pentosa del grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ . El grupo mencionado va a ejercer un efecto de desprotección en el H-4 del derivado de galactosa, además de la influencia que pueden tener los sustituyentes del carbono 5, cuya configuración es fija con conformación aparentemente estabilizada.

5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (XCIV): en la discusión correspondiente al espectro de esta sustancia se postuló que el conformero favorecido era aquél con la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag, (conformero XCIV) ya que los datos de las constantes de acoplamiento así lo indicaban y no presentaba interacciones 1,3-paralelas entre grupos voluminosos.

En los datos consignados en la tabla V se observa que el reemplazo del nitrilo por el núcleo tetrazólico produce un

desplazamiento de las señales a campos más bajos. Este efecto de desprotección es muy marcado sobre el H-2 ( $\Delta\delta = 0,65$  p.p.m.) y la diferencia es de la misma magnitud que la observada en el 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol(LXXXVII). Es evidente que en este caso también es debido a que independientemente de la orientación que asuma el núcleo en el espacio, dicho hidrógeno va a estar siempre en su zona de desprotección. El efecto mencionado es menos marcado en el caso de los hidrógenos 3 y 4 que en el anterior, pero su existencia puede deberse a que el núcleo podría ubicarse de tal manera de desproteger más aun a estos protones que lo que lo hacía el triple enlace en el caso del nitrilo.

Comparando el tetrazol en estudio con su isómero galacto, para el cual también se supuso que en su conformero favorecido tenía la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag (conformero LXXXVII) se observan efectos inversos sobre los hidrógenos 2 y 3. En el caso del isómero mano el H-2 se encuentra más protegido que el correspondiente del galacto y el H-3 más desprotegido. Dado que la situación del H-3 es similar en ambas hexosas en cuanto a su relación con los O-acetilos vecinos, los

efectos observados sobre éste y sobre H-2 deberán provenir de la diferente orientación que tomará el núcleo en los casos en discusión. El H-4 del tetrazol en estudio se encuentra desprotegido con respecto al correspondiente del 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol. Este protón tanto en una como en otra hexosa se encuentra en similar entorno, exceptuando quizás la disposición que pueda adoptar el grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ . Dado que las constantes  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  son distintas en ambos casos, es factible suponer que dicha orientación también lo sea, y de ello resultaría el diferente desplazamiento químico de los respectivos H-4. El H-5 del isómero mano se encuentra protegido con respecto al correspondiente del 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol, hecho que también podría atribuirse a la influencia del grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  terminal.

5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI): en la discusión planteada correspondiente al espectro de esta sustancia se postuló que el conformero favorecido en solución era el originado a partir del extendido, planar y en zig zag por rotación alrededor del enlace C-2,C-3 para llevar a los hidrógenos 2 y 3 a formar un ángulo de alrededor de  $160^\circ$  (conformero LXXXI). Esta con-

formación verifica las constantes de acoplamiento encontradas y no presenta la interacción 1,3-paralela entre los acetilos de C-2 y C-4 encontrada en el planar.

El reemplazo del nitrilo por el tetrazol, de acuerdo a los datos consignados en la tabla V provoca un desplazamiento de la señal correspondiente al H-2 de 0,66 p.p.m. a campos más bajos, hecho que es coincidente con lo observado en los casos de los derivados de galactosa y manosa, previamente discutidos. En este caso también se verifica que, independientemente de la orientación que asuma el núcleo tetrazólico en el espacio el hidrógeno mencionado va a estar en la zona de desprotección del anillo. El H-3 del derivado tetrazólico se encuentra 0,48 p.p.m. más desprotegido que en el derivado con grupo nitrilo. Este hecho también puede ser atribuible a la posición relativa existente entre ese protón y el núcleo. Por otra parte la rotación postulada produciría un enfrentamiento entre el anillo y el H-4 que conduciría a una protección del mismo, en caso de que el anillo esté orientado como para hacerlo. Dado que los valores obtenidos indican que el H-4 está 0,28 p.p.m. más protegido, ésta sería la situación en que se encuentran. Debe tenerse además en cuenta, que en el nitrilo el enfrentamiento del hidrógeno mencionado con



el triple enlace C-N ejerce un efecto de desprotección sobre él. El desplazamiento químico del H-5 es sensiblemente igual en ambos derivados.

Comparando los datos obtenidos para la sustancia en estudio con los correspondientes del 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (tabla V), para el cual se supuso que en su conformero favorecido tiene la cadena carbonada extendida, planar y en zig zag (conformero LXXXVII) se observa que el desplazamiento químico correspondiente al H-2 en ambos casos es coincidente. El H-3 en el isómero gluco se encuentra 0,36 p.p.m. más desprotegido que en el isómero galacto. Esto puede ser debido a un efecto de protección en el segundo caso, ya que al no estar rotada la cadena el H-3 en este caso se encuentra más cerca del núcleo tetrazólico que en el caso del derivado de la glucosa. La protección que se observa en el H-4 del 5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-tetrazol con respecto al correspondiente de su isómero galacto ( $\Delta\delta = 0,13$  p.p.m.) puede deberse a que en el caso en estudio se encuentra enfrentado con el anillo, debido a la rotación C-2,C-3 y éste podrá orientarse de tal manera de protegerlo. La protección observable en el H-5 en el caso del 5-(D-gluco-pentaacetoxipen-

til)-tetrazol con respecto al correspondiente del derivado de galactosa, puede deberse a una distinta influencia en ambos casos del grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  terminal. Ya el hecho de que las constantes de acoplamiento  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  sean distintas en ambos casos señala que la disposición del grupo terminal no es la misma en ambos isómeros.

Comparando el tetrazol en estudio con el 5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (tabla V) se observa una mayor protección del H-2 en el caso del derivado de manosa. Este hecho puede ser debido a la orientación que el anillo asuma en el espacio en ambos casos. La desprotección del H-3 en el caso en estudio con respecto al correspondiente de los isómeros mano y galacto, debe provenir de que al rotar la unión C-2,C-3 en dicho tetrazol el anillo se aleja del hidrógeno mencionado lo suficiente como para que independientemente de la orientación que éste adopte en el espacio este hidrógeno estará siempre en la zona de desprotección. Dicho hidrógeno en los derivados de manosa y galactosa está más protegido que en el de glucosa, pero a pesar de que ninguna de las dos sustancias tiene la cadena carbonada rotada los valores entre ellos son distintos, hecho atribuible

a la orientación del anillo, como ya se discutió anteriormente. En el H-4 del derivado de glucosa se observa una protección con respecto a los correspondientes de galactosa y manosa (tabla V). Nuevamente de acuerdo a la rotación planteada anteriormente en este caso el hidrógeno mencionado queda enfrentado con el anillo, que lo protege en mayor grado que lo que lo hace en los otros dos casos, que ya han sido previamente discutidos.

La señal correspondiente al H-5 no presenta diferencias con respecto al correspondiente del derivado de manosa. En ambos casos las constantes de acoplamiento  $J_{5,6}$  y  $J_{5,6'}$  tienen el mismo valor, que es notablemente diferente al obtenido en el caso de galactosa., caso en el cual también es diferente el desplazamiento químico del protón mencionado.

Dado que las configuraciones de los carbonos 1, 2, 3 y 4 de la sustancia en estudio son coincidentes con las correspondientes del 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV) se intentará hacer un análisis comparativo de los datos obtenidos en ambos casos (tablas V y VI). Se aprecia una pequeña diferencia entre los desplazamientos químicos de los H-2 en ambos casos, hecho que puede deberse a una diferente orientación del anillo en

ambos casos. En los protones restantes, H-3 y H-4 no existen diferencias significativas. Para el caso del H-4 se esperaba una diferencia más marcada en los desplazamientos químicos correspondientes, debido a la ausencia del grupo  $-\text{CH}_2\text{OAc}$  en la pentosa, tal como se presentó al hacer la comparación entre los respectivos tetrazoles de galactosa y arabinosa.

PARTE EXPERIMENTAL

### Técnicas generales

Las cromatografías en capa delgada se realizaron en Sílica G (Merck) como fase fija, aplicada sobre portaobjetos o sobre placas de vidrio de 10 cm x 20 cm. Los solventes utilizados fueron:

- A) Benceno-metanol (98:2; v/v)
  - B) Cloroformo-metanol (95:5; v/v)
- y se revelaron con vapor de iodo.

El secado en desecador se hizo a presión reducida sobre ácido sulfúrico e hidróxido de sodio.

Los puntos de fusión se determinaron por el método del tubo capilar y no fueron corregidos.

Los poderes rotatorios fueron determinados en un polarímetro O. C. Rudolph and Sons, modelo 70, en tubo de 1 dm y la concentración se expresó en gramos de soluto por 100 ml de solvente.

Los solventes y reactivos líquidos utilizados fueron purificados por destilación.

La piridina anhidra se obtuvo refluando y destilándola sobre hidróxido de sodio.

La evaporación de los solventes se llevó a cabo a presión reducida, a temperaturas inferiores a 60°.

Las muestras para microanálisis fueron secadas en alto vacío a 0,01 mm de presión y a temperaturas de 60° ó 100°.

Los espectros de absorción ultravioleta (u.v.) fueron registrados en un espectrofotómetro Beckman DK-2A, con celdas de cuarzo y en todos los casos fueron hechos en solución etanólica.

Los espectros de absorción infrarroja (i.r.) fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137-B, "Infra-cord", en suspensiones de nujol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (r.m.n.) fueron determinados a 60 MHz, mediante un espectrofotómetro Varian A-60, usando como solventes deuterocloroformo y deuteropiridina. Los resultados se expresaron en  $\delta$  (p.p.m.) y las constantes de acoplamiento  $J$  en herz (Hz). Las señales se indican en cada caso como s: singulete, d: doblete, c: cuarteto, m: multiplete. En todas las determinaciones se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores numéricos de desplazamiento químico y de constantes de acoplamiento fueron medidos directamente del papel de registro considerando los multipletes

como si fueran de primer orden.



### Síntesis de azida de amonio (LXXVIII)

En un balón provisto de un refrigerante a reflujo se colocaron 12,47 g (0,23 moles) de cloruro de amonio, 15,16 g (0,23 moles) de azida de sodio y se empastaron con 20 ml de dimetilformamida. Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite a 110°. La azida de amonio sublimada sobre la parte interna del refrigerante se recrystalizó de 120 ml de metanol, dando 11,6 g (82,8%) de azida de amonio en forma de agujas.

## Síntesis de D-glucosa oxima (LXXIX)

Esta sustancia se preparó siguiendo la técnica descrita por Wohl<sup>160</sup>.

Una solución de 0,82 g (0,035 moles) de sodio metálico en 20 ml de metanol absoluto se agregó lentamente y agitando a una solución de 2,8 g (0,041 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 1,5 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó diez minutos a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de agua y hielo, se filtró aplicando poco vacío y se lavó el cloruro de sodio formado con 20 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregaron lentamente y agitando 5 g (0,027 moles) de D-glucosa finamente pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar y se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró a presión reducida hasta obtener un jarabe de color ámbar. Una alícuota (200 mg) de este jarabe se secó en desecador y después de treinta días cristalizó la oxima en forma de prismas. El jarabe restante se sembró con la oxima cristalina y luego de una semana en heladera se obtuvieron 4,64 g (86,5%) de D-glucosa oxima de p.f. 129-132° , que recristalizada de metanol 80% dio

prismas incoloros de p.f. 135-136° ( Jacobi<sup>161</sup> dio p.f. 130-139° y Behrend<sup>162</sup> dio p.f. 136-137°)

### Síntesis de penta-O-acetil-D-glucononitrilo (LXXX)

Esta sustancia se preparó siguiendo la técnica de G. Zemplén y D. Kiss<sup>163</sup>.

Cinco gramos ( 0,025 moles) de D-glucosa oxima (LXXIX) cristalina se mezclaron con 3,5 g de acetato de sodio fundido y a la mezcla se añadieron 35 ml ( 0,343 moles) de anhídrido acético. Luego de añadir los primeros 17,5 ml se calentó en un baño de agua a 90° con agitación para que se iniciara la reacción que se mantuvo luego por el agregado lento del resto de anhídrido acético. Finalizado el agregado se volcó la mezcla agitando sobre 150 ml de agua y hielo; se obtuvo un jarabe oscuro que después de una hora solidificó. Se filtró y lavó el sólido hasta neutralidad con agua fría. Se recristalizó de etanol, obteniéndose 4,7 g ( 47%) de penta-O-acetil-D-glucononitrilo(LXXX) como placas de p.f. 82-83° ( G. Zemplén y D. Kiss<sup>163</sup> dieron p.f. 84° y A. Wohl<sup>160</sup> dio p.f. 82°).

Espectro de r.m.n. ( pág. 114)( piridina-d<sub>5</sub>): 2,0 ( 3H, s,

$\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,06 ( 6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,15 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ );  
 2,16 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 4,43 ( 1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6',5}$ :  
 3,2 Hz, H-6 ó H-6'); 4,48 ( 1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6,5}$ : 5 Hz,  
 H-6 ó H-6'); 5,53 ( 1H, m,  $\underline{J}_{5,6}$ : 5 Hz,  $\underline{J}_{5,6'}$ : 3,2 Hz,  $\underline{J}_{5,4}$ :  
 8 Hz, H-5); 6,06 ( 1H, c,  $\underline{J}_{4,5}$ : 8 Hz,  $\underline{J}_{4,3}$ : 2,5 Hz, H-4);  
 5,98 ( 1H, c,  $\underline{J}_{3,4}$ : 2,5 Hz,  $\underline{J}_{3,2}$ : 5 Hz, H-3); 6,25 ( 1H, d,  
 $\underline{J}_{2,3}$ : 5 Hz, H-2).

#### Síntesis de 5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI)

Quince gramos ( 0,037 moles) de penta-O-acetil-D-glucononitrilo (LXXX) se disolvieron en 75 ml de N,N-dimetilformamida y se agregaron 3,6 g (0,06 moles) de azida de amonio (LXXVIII). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante cinco días, agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio ( aproximadamente 30 horas) y controlando por cromatografía en capa delgada ( solvente A) la desaparición de la mancha correspondiente al penta-O-acetil-D-glucononitrilo.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe que se disolvió en 50 ml de agua. Preci-

pitó un sólido blanco que se recristalizó de agua, obteniéndose 7,5 g (45,1%) de 5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI) de p.f. 150-152°, que después de tres recristalizaciones dio prismas rectangulares de p.f. 151-154° y  $(\alpha)_D^{17} + 67.7^\circ$  (c: 0,85; cloroformo).

Espectro i.r. : 3300  $\text{cm}^{-1}$  (-NH); 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (-C=N; -N=N); 1250  $\text{cm}^{-1}$  (-NH); 1220  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-); 1035  $\text{cm}^{-1}$ , 1050  $\text{cm}^{-1}$ , 1070  $\text{cm}^{-1}$ , 1085  $\text{cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico).

Espectro de r.m.n. (pág.115)(piridina-d<sub>5</sub>): 2,0 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-) 2,06 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,16 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,35 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6',5}$ : 3 Hz, H-6 ó H-6'); 4,41 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6,5}$ : 5 Hz, H-6 ó H-6'); 5,53 (1H, m,  $J_{5,6}$ : 5 Hz,  $J_{5,6'}$ : 3 Hz,  $J_{5,4}$ : 8 Hz, H-5); 5,78 (1H, c,  $J_{4,5}$ : 8 Hz,  $J_{4,3}$ : 3 Hz, H-4); 6,46 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 3 Hz,  $J_{3,2}$ : 5 Hz, H-3); 6,91 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 7 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para C<sub>16</sub> H<sub>22</sub> N<sub>4</sub> O<sub>10</sub>: C: 44,65%; H: 5,15% ;

N: 13,02%

Encontrado

: C:44,87% ;H: 5,08% ;

N: 13,15%

Síntesis de 5-(D-glucopentahidroxipentil)-tetrazol (LXXXII)

Un gramo (0,002 moles) de 5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI) se disolvió en 50 ml de metanol, se agregaron 2,2 ml de metóxido de sodio 7% y se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Se neutralizó y desionizó con resina sulfónica Zeo Karb 225, se filtró, se lavó la resina con 10 ml de metanol y los filtrados se evaporaron. Se obtuvo un sólido blanco que cristalizó de metanol 80% dando 0,47 g (94%) de 5-(D-glucopentahidroxipentil)-tetrazol (LXXXII) en forma de agujas de p.f. 193-195°, que después de tres recristalizaciones del mismo solvente dieron p.f. 195-197° y  $(\alpha)_D^{17} + 19,2^\circ$  (c: 0,91; agua).

Análisis: Calculado para  $C_6H_{12}N_4O_5$ : C 32,73%; H 5,49%; N 25,45%

Encontrado : C 32,45%; H 5,78%; N 25,35%

Síntesis de 2-metil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIII).

Un gramo (0,002 moles) de 5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXI) se calentó a reflujo durante una hora con 2 ml de anhídrido acético.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida

y se obtuvo un sólido amorfo que se suspendió en 5 ml de agua. Se filtró, se lavó con agua helada y se obtuvieron 0,743 g de producto crudo de p.f. 150°-152°, que se cristalizó de metanol obteniéndose 0,620 g (60,7%) de 2-metil-5-(D-gluco-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIII) como prismas de p.f. 155°-157° y  $[\alpha]_D^{20} + 67.94^\circ$  (c: 0,9; cloroformo).

Espectro i.r.: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-C=O); 1600  $\text{cm}^{-1}$  (-N=N-, -C=N-); 1200  $\text{cm}^{-1}$ , 1220  $\text{cm}^{-1}$  y 1260  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 1030  $\text{cm}^{-1}$ , 1060  $\text{cm}^{-1}$  y 1080  $\text{cm}^{-1}$  (éter cíclico).

Espectro de r.m.n. (pág.115)( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2,03 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,10 (6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,11 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,13 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,55 (3H, s,  $\text{O-CH}_3$ ); 4,13 (1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6',5}$ : 3 Hz, H-6 ó H-6'); 4,18 (1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6,5}$ : 4,5 Hz, H-6 ó H-6'); 5,13 (1H, m,  $\underline{J}_{5,6}$ : 4,5 Hz,  $\underline{J}_{4,5}$ : 8 Hz,  $\underline{J}_{5,6'}$ : 3 Hz, H-5); 5,40 (1H, c,  $\underline{J}_{4,5}$ : 8 Hz,  $\underline{J}_{4,3}$ : 3 Hz; H-4); 5,80 (1H, c,  $\underline{J}_{3,4}$ : 3 Hz,  $\underline{J}_{2,3}$ : 7 Hz, H-3); 6,10 (1H, d,  $\underline{J}_{2,3}$ : 7 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C 48,64%; H 5,40%;  
N 6,30%.

Encontrado : C 48,37% ; H 5,36%;  
N 6,44% .

Síntesis de 2-fenil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIV).

Dos gramos ( 0,005 moles) de 5-(D-glucopentaacetoxipentil)-tetrazol ( LXXXI) se disolvieron en 16 ml de piridina anhidra; se agregaron 1,5 ml de cloruro de benzoílo y la mezcla se calentó durante una hora en baño de agua a ebullición. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregaron unas gotas de agua fría para hidrolizar el exceso de cloruro de benzoílo y se volcó sobre 320 ml de agua helada.

Luego de 24 horas a temperatura ambiente se decantó un jarabe amarillento que se disolvió en 100 ml de diclorometano. La solución diclorometánica se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, solución de ácido sulfúrico 2% y nuevamente con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro; se llevó a sequedad obteniéndose 1,65 g de un jarabe ambarino. De aguas madres por extracción con diclorometano se obtuvieron 0,12 g más de este jarabe. Se disolvió en 10 ml de metanol, se decoloró con carbón y se llevó a sequedad. Se trató infructuosamente de cristalizarlo de distintos solventes. Se obtuvieron 1,520 g (64,6%) de 2-fenil-5-(D-glucopentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIV) como un jarabe



ambarino y cromatográficamente puro (solvente B) de  $(\alpha)_D^{20}$   
 + 49.07 (c: 2,6; cloroformo).

Espectro u.v.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  249 nm (log  $\epsilon$  4,15).

Espectro i.r.: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-C=O); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (-N=N-; -C=N-);  
 1220  $\text{cm}^{-1}$ , 1230  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-); 1050  $\text{cm}^{-1}$  (éter cíclico)

Espectro de r.m.n. (pág. 116)(Cl<sub>3</sub>CD): 2,01 (3H, s, CH<sub>3</sub>COC-);  
 2,08; 2,10 (9H, 2 s, 3 CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,13  
 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6',5}$ : 2,5 Hz, H-6 ó H-6'); 4,20 (1H,  
 c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6,5}$ : 4 Hz, H-6 ó H-6'); 5,13 (1H, m,  $J_{5,6}$ :  
 4 Hz,  $J_{5,6'}$ : 2,5 Hz,  $J_{5,4}$ : 8 Hz, H-5); 5,51 (1H, c,  $J_{4,5}$ : 8 Hz,  
 $J_{4,3}$ : 3 Hz, H-4); 5,85 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 3 Hz,  $J_{3,2}$ : 7 Hz, H-3);  
 6,21 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 7 Hz, H-2); 7,8 (5H, m, Ar-H<sub>5</sub>).

Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C 54,54%; H 5,13%;  
 N 5,53%

Encontrado : C 54,79%; H 5,28%;  
 N 5,55%

### Síntesis de D-galactosa oxima (LXXXV)

Esta sustancia se sintetizó adaptando la técnica des-  
 cripta por G. Zemplén y D. Kiss<sup>163</sup> para la obtención de la D-

glucosa oxima.

Una solución de 0,82 g (0,0035 moles) de sodio metálico en 20 ml de metanol se agregó lentamente y con agitación a una solución de 2,8 g (0,041 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 1,5 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó diez minutos a temperatura ambiente, se enfrió en agua y hielo, se filtró aplicando poco vacío y se lavó el cloruro de sodio formado con 20 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregaron lentamente y agitando 5 g (0,027 moles) de D-galactosa previamente disuelta en 4 ml de agua destilada. La mezcla se mantuvo con agitación en baño de agua a 40° durante una hora. Se enfrió y al cabo de media hora empezó a cristalizar la oxima. Se obtuvieron 5,3 g (98,1%) de D-galactosa oxima (LXXXV) cristalina de p.f. 173-174° ( P. Rischbieth<sup>164</sup> da p.f. 175-176°).

#### Síntesis de penta-O-acetil-D-galactononitrilo (LXXXVI)

La síntesis de esta sustancia se hizo modificando la técnica descrita por V. Deulofeu et al.<sup>165</sup> .

Cuarenta gramos (0,204 moles) de D-galactosa oxima (LXXXV) cristalina se mezclaron con 28 g de acetato de sodio anhidro y a la mezcla se añadieron 280 ml (0,274 moles) de anhídrido acético. Luego de añadir los primeros 50 ml se comenzó a agitar hasta iniciar la reacción, muy exotérmica, que se mantuvo por los subsiguientes agregados del reactivo y una vez finalizada, la mezcla de reacción se calentó cinco minutos en un baño de agua hirviente; se enfrió y se volcó sobre un litro de agua y hielo. Se obtuvo un jarabe oscuro que luego de una hora solidificó. Se filtró y lavó con agua helada hasta reacción neutra.

Se recristalizó de etanol absoluto y se obtuvieron 39,9 g (50%) de penta-O-acetil-D-galactononitrilo (LXXXVI) como agujas de p.f. 135-137° (V. Deulofeu et al.<sup>165</sup> dieron p.f. 138-139° y A. Wohl y E. List<sup>166</sup> dieron p.f. 135°).

Espectro de r.m.n. (pág. 116) (piridina-d<sub>5</sub>): 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO); 2,10 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 2,11 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,33 (1H, c, J<sub>6,6'</sub>: 12 Hz, J<sub>6',5</sub>: 5 Hz, H-6 ó H-6'); 4,43 (1H, c, J<sub>6,6'</sub>: 12 Hz, J<sub>6,5</sub>: 7 Hz, H-6 ó H-6'); 5,73 (1H, m, J<sub>5,6'</sub>: 5 Hz, J<sub>5,6</sub>: 7 Hz, J<sub>5,4</sub>: 2 Hz, H-5); 5,96 (1H, c, J<sub>4,5</sub>:

2 Hz,  $J_{4,3}$ : 8,5 Hz, H-4); 6,16 ( 1H, c,  $J_{3,4}$ : 8,5 Hz,  $J_{3,2}$ : 2 Hz H-3); 6,28 ( 1H, d,  $J_{2,3}$ : 2 Hz, H-2).

Síntesis de 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII)

Diez gramos (0,025 moles) de penta-O-acetil-D-galactonitrilo (LXXXVI) se disolvieron en 50 ml de N,N-dimetilformamida y se agregaron 2,4 g (0,04 moles) de azida de amonio (LXXXVIII). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante seis días, agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio ( aproximadamente 30 horas). Se controló la reacción por cromatografía en capa delgada ( solvente A) hasta desaparición de la mancha correspondiente al nitrilo. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un resabado oscuro que se disolvió en 30 ml de agua. Por raspado precipitó un sólido blanco que se cristalizó de agua; se obtuvieron 5,7 g (51%) de 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII) en forma de agujas de p.f. 98°-100°, que después de tres recristalizaciones de agua fundieron a 100°-102° y  $(\alpha)_D^{20} + 32.8^\circ$  ( c 0,85; cloroformo).

Espectro i.r.: 3300  $\text{cm}^{-1}$  (-NH); 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-); 1650  $\text{cm}^{-1}$

(-C=N-; -N=N-); 1250  $\text{cm}^{-1}$  (-NH); 1210  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 1035  $\text{cm}^{-1}$   
1050  $\text{cm}^{-1}$ , 1070  $\text{cm}^{-1}$  y 1085  $\text{cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico)

Espectro de r.m.n. (pág.117)(piridina- $d_5$ ): 1,98 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ )  
2,0 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,03 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,08 (6H, s,  
2  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 4,28 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6',5}$ : 5 Hz, H-6 ó H-6');  
4,41 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6,5}$ : 7 Hz, H-6 ó H-6'); 5,71 (1H,  
m,  $J_{5,6}$ : 7 Hz,  $J_{5,6'}$ : 5 Hz,  $J_{5,4}$ : 1,5 Hz, H-5); 5,91 (1H, c,  
 $J_{4,5}$ : 1,5 Hz,  $J_{4,3}$ : 10 Hz, H-4); 6,10 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 10 Hz,  $J_{3,2}$ :  
2,5 Hz, H-3); 6,91 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 2,5 Hz, H-2)

Síntesis de 5-(D-galacto-pentahidroxipentil)-tetrazol (LXXXVIII)

Dos gramos (0,004 moles) de 5-(D-galacto-pentaacetoxi-  
pentil)-tetrazol (LXXXVII) se disolvieron en 100 ml de metanol  
y se agregaron 6,5 ml de metóxido de sodio al 7%. La mezcla de  
reacción se dejó 24 horas a temperatura ambiente y se neutrali-  
zó y desionizó con resina sulfónica Zeo Karb 225; la resina se  
filtró y lavó con 20 ml de metanol y los filtrados se evaporaron.  
Se obtuvo un sólido blanco que se recristalizó de metanol 80%  
obteniéndose 0,61 g (60%) de 5-(D-galacto-pentahidroxipentil)-  
tetrazol (LXXXVIII) como placas rectangulares de p.f. 214°-

216° . Después de tres recristalizaciones del mismo solvente fundió a 218-220°,  $(\alpha)_D^{26} + 12.8^\circ$  (c 0,96; agua).

Análisis: Calculado para  $C_6H_{12}N_4O_5$ : C 32,73%; H 5,49%;

N 25,45%

Encontrado : C 33,00%; H 5,62%;

N 25,35%

Síntesis de 2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIX).

Un gramo (0,002 moles) de 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII) se calentó a reflujo con 2 ml de anhídrido acético.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el jarabe residual se suspendió en 5 ml de agua con lo que precipitó un sólido amorfo blanco que se filtró y lavó con agua helada. Se obtuvieron 0,73 g de 2-metil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (LXXXIX) como agujas de p.f. 145°-150°, que recristalizadas de metanol 50% dieron 0,666 g (62,4%) de dicha sustancia con p.f. 150°-152° y  $(\alpha)_D^{20} + 39.5^\circ$  (c 0,8; cloroformo).

Espectro i.r.:  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{C}=\text{O}$ );  $1600\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{N}=\text{N}-$ ;  $-\text{C}=\text{N}-$ );  $1190\text{ cm}^{-1}$ ,  $1220\text{ cm}^{-1}$ , y  $1250\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO}-$ );  $1030\text{ cm}^{-1}$ ,  $1060\text{ cm}^{-1}$  y  $1080\text{ cm}^{-1}$  (éter cíclico).

Espectro de r.m.n. (pág.117)( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2,03 (6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,06 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,15 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,20 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,51 (3H, s,  $-\text{C}-\text{CH}_3$ ); 4,06 (1H, o,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 11,5 Hz,  $\underline{J}_{6',5}$ : 5,2 Hz, H-6 ó H-6'); 4,16 (1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 11,5 Hz,  $\underline{J}_{6,5}$ : 7,2 Hz, H-6 ó H-6'); 5,33 (1H,  $\underline{J}_{4,5}$ : 2 Hz, H-5); 5,53 (2H, s ancho, H-4, H-3); 6,06 (1H, d,  $\underline{J}_{2,3}$ : 2,5 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C 48,64%; H 5,40%;

N 6,30%

Encontrado:

C 48,53%; H 5,33%;

N 6,35%

Síntesis de 2-fenil-5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (XC).

Un gramo (0,0023 moles) de 5-(D-galacto-pentaacetoxipentil)-tetrazol (LXXXVII) se disolvió en 8 ml de piridina anhidra; se agregaron 0,75 ml de cloruro de benzoílo y la mezcla se calentó durante una hora en baño de agua a ebullición. Se de-

jó enfriar a temperatura ambiente; se agregaron unas gotas de agua fría para hidrolizar el exceso de cloruro de benzoílo presente y se volcó sobre 160 ml de agua helada. Precipitó un sólido blanco amorfo, que se filtró y lavó sucesivas veces con agua helada. Se obtuvieron 0,500 g de 2-fenil-5-(D-galactopentaacetoxipentil)-1,3,4-oxadiazol (XC) como placas de p.f. 80-82°. Por extracción de las aguas madres con cloroformo, se obtuvieron 0,17 g más de esta sustancia, del mismo punto de fusión. Recristalizado de etanol se obtuvieron 0,61 g (51,9%) de XC de p.f. 81°-82° y  $[\alpha]_D^{18} + 54,4^\circ$  (c 0,8; etanol) (H. El Khadem y colab.<sup>159</sup> dieron p.f. 82° y  $[\alpha]_D^{22} + 53,9^\circ$  (c 1; etanol),

Espectro u.v.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  250 nm (log  $\epsilon$  4,42)

Espectro i.r.: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-C=O); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (-N=N-; -C=N-); 1220  $\text{cm}^{-1}$  y 1230  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-); 1040  $\text{cm}^{-1}$  (éter cíclico)

Espectro de r.m.n. (pág.118)(Cl<sub>3</sub>CD): 2,01 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 2,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,14 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,19 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,05 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6',5}$ : 5 Hz, H-6 ó H-6'); 4,16 (1H, c,  $J_{6,6'}$ : 12 Hz,  $J_{6,5}$ : 7 Hz, H-6 ó H-6'); 5,38 (1H,  $J_{4,5}$ : 2 Hz, H-5); 5,58 (2H, s ancho, H-4, H-3); 6,20 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 2,5 Hz, H-2); 7,8 (5H, m, Ar-H<sub>5</sub>).



### Síntesis de D-manosa oxima (XCI)

Esta sustancia se sintetizó adaptando la técnica descrita por G. Zemplén y D. Kiss<sup>163</sup> para la obtención de D-glucosa oxima.

Una solución de 0,82 g (0,035 moles) de sodio metálico en 20 ml de metanol se agregó lentamente y con agitación a una solución de 2,8 g (0,041 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 1,5 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó diez minutos a temperatura ambiente, se enfrió en agua y hielo, se filtró aplicando poco vacío y se lavó el cloruro de sodio formado con 20 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregaron lentamente y con agitación 5 g (0,027 moles) de D-manosa disuelta en 4 ml de agua destilada y la mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° durante una hora. Se enfrió y al cabo de una hora comenzó a precipitar la oxima cristalina. Se obtuvieron 5,2 g (97,1%) de D-manosa oxima (XCI) como agujas de p.f. 180°-182° y  $(\alpha)_D^{17} + 1,8^\circ$  (c 1,5; agua) (E. Fischer y J. Hirschberger<sup>167</sup> dieron p.f. 184° con descomposición y p.f. 176°-180° con calentamiento lento y H. Jaco-

bi<sup>161</sup> dio  $(\alpha)_D^{20} + 3.2^\circ$  (c 4,8; agua).

Síntesis de penta-O-acetil-D-manonitrilo (XCII).

La síntesis de esta sustancia se hizo de acuerdo a la técnica descrita por M. L. Wolfrom y A. Thomson<sup>168</sup>.

Diecinueve gramos (0,097 moles) de D-manosa oxima (XCI) cristalina se mezclaron con 16 g de acetato de sodio anhidro y se añadieron en porciones 170 ml de anhídrido acético (1,666 moles). Luego de añadir los primeros 30 ml se calentó en un baño de agua a 90° con agitación, para iniciar la reacción que se mantuvo luego por los sucesivos agregados de anhídrido acético.

Finalizada la reacción, se volcó la mezcla con agitación sobre un litro de agua y hielo, obteniéndose un jarabe oscuro que solidificó por los sucesivos lavados con agua fría. El sólido se filtró, recristalizó de metanol decolorando con Norita y se obtuvieron 16,6 g (45%) de penta-O-acetil-D-manonitrilo (XCII) como placas de p.f. 92-93° (M. L. Wolfrom y A. Thomson<sup>168</sup> dieron p.f. 92°-93°)

Espectro de r.m.n. (pág.118)(piridina-d<sub>5</sub>): 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO)  
2,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,16 (6H, s,

2  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ); 4,33 ( 1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6',5}$ : 3,5 Hz, H-6 ó H-6'); 4,41 ( 1H, c,  $\underline{J}_{6,6'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{6,5}$ : 4,5 Hz, H-6 ó H-6'); 5,51 ( 1H, m,  $\underline{J}_{5,6}$ : 4,5 Hz,  $\underline{J}_{5,6'}$ : 3,5 Hz,  $\underline{J}_{5,4}$ : 9 Hz, H-5); 5,95 ( 1H, c,  $\underline{J}_{4,5}$ : 9 Hz,  $\underline{J}_{4,3}$ : 2 Hz, H-4); 6,13 ( 1H, H-3); 6,16 ( 1H, d,  $\underline{J}_{2,3}$ : 10 Hz, H-2)

Síntesis de 5-(D-mano-pentahidroxipentil)-tetrazol (XCIII).

En 27 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 5,2 g (0,013 moles) de penta-O-acetil-D-manonitrilo (XCII) y se agregaron 0,868 g (0,013 moles) de azida de amonio (LXXVIII). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio (aproximadamente 30 horas); después de ocho días se observó por cromatografía en capa delgada (solvente A) la desaparición de la mancha del nitrilo original.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe, que se disolvió en metanol, se decoloró con carbón y se llevó a sequedad. Los intentos para purificar el 5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (XCIV) no dieron resultados satisfactorios y se procedió a su desacetilación.

El jarabe (5g) se disolvió en 250 ml de metanol y se agregaron 5 ml de metóxido de sodio al 7%. Se dejó 24 horas a temperatura ambiente, se neutralizó y desionizó con resina Zeo Karb 225; se filtró y el filtrado se llevó a sequedad. Se obtuvo un sólido que se recristalizó de metanol 80%, obteniéndose 2 g (80%) de 5-(D-mano-pentahidroxipentil)-tetrazol (XCIII) en forma de agujas de p.f. 192°-195°, que después de tres recristalizaciones del mismo solvente fundieron a 200°-202°;  $(\alpha)_D^{26}$  -29,6° (c 0,9; agua).

Análisis: Calculado para  $C_6H_{12}N_4O_5$ : C 32,73%; H 5,49%;

N 25,45%

Encontrado:

C 33,00%; H 5,80%;

N 25,35%

Síntesis de 5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (XCIV).

Cien miligramos (0,45 mmoles) de 5-(D-mano-pentahidroxipentil)-tetrazol (XCIII) se suspendieron en 4,5 ml de piridina anhidra y se agregaron gota a gota, manteniendo en baño de hielo y con agitación, 4,5 ml de anhídrido acético. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente, en la

oscuridad, durante 24 horas. Se evaporó a presión reducida y obtuvo un jarabe que se disolvió en metanol y se decoloró con carbón. Por evaporación del solvente se obtuvieron 159,9 mg (82%) de 5-(D-mano-pentaacetoxipentil)-tetrazol (XCIV) como un jarabe cromatográficamente puro (solvente B) de  $(\alpha)_D^{20} + 12.2^\circ$  (c 0,7; cloroformo). El tratamiento de dicho jarabe con agua dio lugar a la formación de un sólido amorfo que no fue posible cristalizar.

Espectro i.r.:  $3300\text{ cm}^{-1}$  (-NH);  $1695\text{ cm}^{-1}$  (-COO-);  $1230\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO-}$ );  $1080\text{ cm}^{-1}$ ,  $1065\text{ cm}^{-1}$ ,  $1045\text{ cm}^{-1}$  y  $1020\text{ cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico).

Espectro de r.m.n. (pág.119)(piridina- $d_5$ ): 2,0 (6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,05 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,10 (6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 4,37 (1H, c,  $J_{6,6'}: 12\text{ Hz}$ ,  $J_{6',5}: 3,5\text{ Hz}$ , H-6 ó H-6'); 4,48 (1H, c,  $J_{6,6'}: 12\text{ Hz}$ ,  $J_{6,5}: 5\text{ Hz}$ , H-6 ó H-6'); 5,53 (1H, m,  $J_{5,6}: 5\text{ Hz}$ ,  $J_{5,6'}: 3,5\text{ Hz}$ ,  $J_{5,4}: 9\text{ Hz}$ , H-5); 6,10 (1H, c,  $J_{4,5}: 9\text{ Hz}$ ,  $J_{4,3}: 2\text{ Hz}$ , H-4); 6,26 (1H, c,  $J_{3,4}: 2\text{ Hz}$ ,  $J_{3,2}: 9\text{ Hz}$ , H-3); 6,81 (1H, d,  $J_{2,3}: 9\text{ Hz}$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}$ : C 44,65%; H 5,15%;  
N 13,02%

Encontrado: C 44,35%; H 5,53%; N 13,21%.

*6-desoxi-L-ramnosa*  
Síntesis de L-ramnosa oxima (XCV).

Esta sustancia se sintetizó utilizando la técnica descripta por E. Fischer<sup>169</sup>.

Una solución de 3,1 g (0,132 moles) de sodio metálico en 37,5 ml de etanol absoluto se agregó lentamente y con agitación a una solución de 9,63 g (0,141 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3,2 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó diez minutos a temperatura ambiente, se enfrió en agua y hielo, se filtró aplicando poco vacío y se lavó el cloruro de sodio formado con 30 ml de etanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregaron lentamente y agitando 22,75 g (0,138 moles) de L-ramnosa finamente pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar. Después de 24 horas a temperatura ambiente se concentró a presión reducida hasta obtener un jarabe. Se diluyó con 30 ml de etanol y cristalizaron 4,2 g de L-ramnosa oxima (XCV) como placas de p.f. 125°-128°. De las aguas madres se obtuvieron 11,4g más de oxima cristalina del mismo punto de fusión (Rendimiento total: 62,9%) (H. Jacobi dio p.f. 127°-128°).

~~6-desoxi-L-mannosonitrilo~~  
Síntesis de tetra-O-acetil-L-~~ramnonitrilo~~ (XCVI)

Para la síntesis de esta sustancia se siguió la técnica descrita por E. Fischer<sup>169</sup>.

Se mezclaron 11,4 g (0,064 moles) de L-ramnosa oxima (XCV) cristalina con 12 g de acetato de sodio anhidro y a la mezcla se añadieron en porciones 80 ml (0,784 moles) de anhídrido acético. Luego de añadir los primeros 25 ml se calentó en baño de agua a 90°, con agitación hasta que se iniciara la reacción, que se mantuvo luego por el agregado de anhídrido acético.

Finalizada la reacción se volcó la mezcla con agitación sobre 400 ml de agua y hielo, obteniéndose un jarabe que se lavó repetidas veces con agua helada. Se disolvió en etanol y se llevó nuevamente a sequedad. Se redisolvió en etanol absoluto y por raspado se obtuvieron 8 g (65%) de tetra-O-acetil-~~6-desoxi-L-mannosonitrilo~~ L-ramnonitrilo (XCVI) como placas de p.f. 63°-66° (E. Fischer<sup>169</sup> dio p.f. 69°-70° y H. Jacobi<sup>161</sup> dio p.f. 68°-69°).

Espectro de r.m.n. (pág.119)(piridina-d<sub>5</sub>): 1,23 (3H, d, -CH(OAc)-CH<sub>3</sub>); 2,01 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-), 2,04 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 5,20 (1H, J<sub>5,6</sub>: 6 Hz, J<sub>5,4</sub>: 9 Hz, H-5); 5,61 (1H, o, J<sub>4,5</sub>: 9 Hz, J<sub>4,3</sub>: 2 Hz, H-4); 6,06 (1H,

$J_{3,2}$ : 10 Hz, H-3); 6,10 ( 1H,  $J_{2,3}$ : 10 Hz, H-2).

<sup>6-desoxi-L-mano.</sup>  
Síntesis de 5-(~~L-ramno~~-tetrahidroxibutil)-tetrazol (XCVII).

En 25 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 7 g (0,015 moles) de tetra-O-acetil-L-ramnonitrilo (XCVI) y se agregaron 1,46 g (0,024 moles) de azida de amonio (LXXVIII). Se agitó ocasionalmente hasta disolución total de la azida de amonio ( 30 horas). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante diez días, al cabo de los cuales se observó por cromatografía en capa delgada ( solvente A) que había desaparecido la mancha del nitrilo original.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe, que se disolvió en metanol 80%, se decoloró con carbón y se llevó a sequedad. Los intentos para purificar el 5-(<sup>6-desoxi L mano.</sup>~~L-ramno~~-tetraacetoxibutil)-tetrazol no dieron resultados satisfactorios y se procedió a su desacetilación.

El jarabe (7 g) se disolvió en 70 ml de metanol; se agregó metóxido de sodio al 7% hasta pH 9 y se dejó 24 horas a temperatura ambiente; se neutralizó y desionizó con resina Zeo Karb 225, se filtró, lavó la resina con 30 ml de metanol y los



filtrados se concentraron. Se obtuvo un sólido blanco que se cristalizó de metanol, dando 3,1 g (60,4%) de 5-(~~I-ranno~~<sup>6-desoxi-L-mano</sup>-tetra-hidroxibutil)-tetrazol (XCVII) como agujas de p.f. 202°-204° que después de tres recristalizaciones de metanol fundieron a 204°-205°;  $(\alpha)_D^{25} + 32,3^\circ$  (c 0,9; agua).

Análisis: Calculado para  $C_6H_{12}N_4O_4$ : C 32,59%; H 5,92%;  
 N 27,44%  
 Encontrado : C 32,80%; H 5,60%;  
 N 27,48%

### Síntesis de D-arabinosa oxima (XCVIII).

Para la síntesis de esta sustancia se siguió la técnica descrita por R. C. Hockett<sup>170</sup> para la obtención de la D-xilosa oxima.

Una solución de 1,64 g (0,070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol se agregó lentamente y agitando a una solución de 5,6 g (0,081 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó media hora a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de agua y hielo y se filtró aplicando poco vacío. Se

lavó el cloruro de sodio formado con 40 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregó lentamente y agitando 10 g (0,066 moles) de D-arabinosa finamente pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar. Después de 24 horas a temperatura ambiente precipitaron 8,5g(79%) de D-arabinosa oxima (XCVIII) de p.f. 132°-133°, que recristalizada de etanol 70% dio placas rectangulares de p.f. 135°-136° (O. Ruff<sup>171</sup> dio p.f. 138°-139° y R. C. Hockett y C. W. Maynard<sup>172</sup> dieron p.f. 136°-137°).

#### Síntesis de tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX).

La síntesis de esta sustancia se hizo adaptando la técnica descrita por R. C. Hockett<sup>170</sup> para la obtención del tetra-O-acetil-D-xilononitrilo.

Se mezclaron 8,5 g (0,050 moles) de D-arabinosa oxima (XCVIII) cristalina con 3 g de acetato de sodio anhidro y a la mezcla se añadió en porciones 27 ml (0,264 moles) de anhídrido acético.

La reacción se inició por calentamiento en baño de a-

agua a ebullición después del añadido de los primeros 12 ml de anhídrido acético y se mantuvo por los subsiguientes agregados del reactivo. Una vez finalizada la reacción se calentó por una hora en baño de agua a ebullición y se volcó sobre 400 ml de agua y hielo. Precipitó un sólido blanco que se filtró y lavó con agua helada hasta reacción neutra. Se recristalizó de etanol absoluto obteniéndose 8 g (49,4%) de tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX) como placas rectangulares de p.f. 118°-120° ( R. C. Hockett y C. W. Maynard<sup>172</sup> dieron p.f. 120-121°)

Espectro de r.m.n. ( pág.120)(piridina-d<sub>5</sub>): 2,0 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO) 2,07 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,10 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,53 ( 1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12 Hz, J<sub>5',4</sub>: 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,56 ( 1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12 Hz, J<sub>5,4</sub>: 4 Hz, H-5 ó H-5'); 5,66 ( 1H, m, J<sub>4,5'</sub>: 3 Hz, J<sub>4,5</sub>: 4 Hz, J<sub>4,3</sub>: 8 Hz, H-4); 6,13 ( 1H, c, J<sub>3,4</sub>: 8 Hz, J<sub>3,2</sub>: 3 Hz, H-3); 6,36 ( 1H, d, J<sub>2,3</sub>: 3 Hz, H-2).

Síntesis de 5-(D-arabino<sup>w</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (C).

En 30 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 5 g (0,015 moles) de tetra-O-acetil-D-arabonitrilo (XCIX) y se agregaron 1,2 g (0,020 moles) de azida de amonio (LXXVIII). La

mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante ocho días, agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio (aproximadamente 30 horas). Se observó por cromatografía en capa delgada (solvente A) la desaparición de la mancha del nitrilo original.

Se evaporó a presión reducida hasta jarabe y se maceró con agua hasta obtener un sólido blanco. Se recristalizó de agua dando 2,2 g (44,6%) de 5-(D-arabinó<sup>o</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (C) en forma de placas rectangulares de p.f. 87°-89°, que después de tres recristalizaciones de agua fundieron a 91°-93°;  $[\alpha]_D^{17} - 3.1^\circ$  (c 0,95; cloroformo).

Espectro i.r.: 1740  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (-C=N-; -N=N-); 1220  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-).

Espectro de r.m.n.(piridina-d<sub>5</sub>): 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,0 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,08 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO); 4,45 (1H, c,  $J_{5,5'}$ : 12 Hz,  $J_{5',4}$ : 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,52 (1H, c,  $J_{5,5'}$ : 12 Hz,  $J_{5,4}$ : 4 Hz, H-5 ó H-5'); 5,72 (1H, m,  $J_{4,3}$ : 8 Hz,  $J_{4,5'}$ : 3 Hz,  $J_{4,5}$ : 4 Hz, H-4); 6,22 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 8 Hz,  $J_{3,2}$ : 3 Hz, H-3); 7,05 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 3 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: C 43,57%; H 5,06%;

N 15,64%

Encontrado: C 43,85%; H 5,35%;  
N 15,50%

Síntesis de 5-(D-arabino<sup>w</sup>-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CI).

Quinientos miligramos (0,001 moles) de 5-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-tetrazol (C) se disolvieron en 25 ml de metanol y se agregaron 1,1 ml de metóxido de sodio al 7%. Se dejó 24 horas a temperatura ambiente, se neutralizó y desionizó con resina sulfónica Zeo Karb 225, se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo un sólido blanco que se cristalizó de metanol 80% obteniéndose 0,265 g (100%) de 5-(D-arabino<sup>w</sup>-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CI) en forma de placas rectangulares de p.f. 190°-193° que después de tres recristalizaciones del mismo solvente fundieron a 201°-203°;  $(\alpha)_D^{20} -24,5^\circ$  (c 0,94; agua).

Análisis: Calculado para  $C_5H_{10}N_4O_4$ : C 31,58%; H 5,30%;  
N 29,47%

Encontrado: C 31,48%; H 5,22%;  
N 29,24%

Síntesis de L-arabinosa oxima (CII).

Esta sustancia se sintetizó adaptando la técnica de A. Wohl<sup>160</sup> descripta para la D-glucosa oxima.

Una solución de 0,82 g (0,035 moles) de sodio metálico en 20 ml de metanol se agregó lentamente y agitando a una solución de 2,8 g (0,040 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó media hora a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de agua y hielo y se filtró aplicando poco vacío y lavando el cloruro de sodio formado con 20 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregó lentamente y con agitación 5 g (0,033 moles) de L-arabinosa pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar. Después de 24 horas a temperatura ambiente cristalizaron 5 g (92,6%) de L-arabinosa oxima (CII) de p.f. 130°-132°, que recristalizada de etanol dio p.f. 132°-133° ( A. Wohl<sup>160</sup> dio p.f. 132°-133° y O. Ruff<sup>171</sup> dio p.f. 138°-139°).

Síntesis de tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (CIII).

La síntesis de esta sustancia se hizo de acuerdo a la técnica descrita por A. Wohl<sup>160</sup>.

Se mezclaron 3,1 g (0,018 moles) de L-arabinosa oxima (CII) cristalina con 5,8 g de acetato de sodio anhidro y a la mezcla se añadieron en porciones 33,6 ml (0,33 moles) de anhídrido acético. Luego de agregar los primeros 15 ml de reactivo se calentó en baño de agua a ebullición hasta comenzar la reacción, que se mantuvo por los subsiguientes agregados de anhídrido acético. Finalizada la reacción, se volcó la mezcla con agitación sobre 200 ml de agua y hielo, obteniéndose un sólido de color pardo que se filtró y lavó con agua helada hasta reacción neutra.

Se recrystalizó de metanol 80% obteniéndose 3 g (51%) de tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (CIII) cristalino de p.f. 117°-118° (A. Wohl<sup>160</sup> dio p.f. 117°-118°).

Espectro de r.m.n. (Cl<sub>3</sub>CD): 2,04 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 2,15 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 4,18 (1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12 Hz, J<sub>5',4</sub>: 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,23 (1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12 Hz, J<sub>5,4</sub>: 4 Hz, H-5 ó H-5'); 5,20 (1H, m, J<sub>4,5'</sub>: 3 Hz, J<sub>4,5</sub>: 4 Hz, J<sub>4,3</sub>: 10 Hz, H-4); 5,58

( 1H, c,  $J_{3,4}$ : 10 Hz,  $J_{3,2}$ : 3 Hz, H-3); 5,65 ( 1H, d,  $J_{2,3}$ : 3 Hz, H-2).

Síntesis de 5-(L-arabino<sup>C</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV).

En 25 ml de N,N-dimetilformamida se disolvieron 5 g (0,015 moles) de tetra-O-acetil-L-arabonitrilo (CIII) y se agregaron 1,2 g (0,020 moles) de azida de amonio (LXXVIII). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente, agitando ocasionalmente ( 30 horas) durante diez días, al cabo de los cuales se observó por cromatografía en capa delgada (solvente A) la desaparición de la mancha del nitrilo original.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe del cual por agregado de agua precipitó un sólido blanco que se cristalizó de agua, dando 2,3 g (41,1%) de 5-(L-arabino<sup>C</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol en forma de agujas de p.f. 89°-91°, que después de tres recristalizaciones de agua fundieron a 93°-95° (abl. 88°) y  $(\alpha)_D^{17} + 2,5^\circ$  ( c 0,71; cloroformo).

Espectro i.r.: 3300  $\text{cm}^{-1}$  (-NH); 1740  $\text{cm}^{-1}$  (-COO-); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (-C=N-; -N=N-); 1215  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-); 1085  $\text{cm}^{-1}$ , 1080  $\text{cm}^{-1}$ ,



1055  $\text{cm}^{-1}$  y 1040  $\text{cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico).

Espectro de r.m.n. (pág. 120)(piridina- $d_5$ ): 1,97 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ )  
 2,01 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ -); 2,04 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ -); 2,06 (3H, s,  
 $\text{CH}_3\text{COO}$ -); 4,50 (1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{5',4}$ : 3 Hz, H-5 ó H-5');  
 4,55 (1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{5,4}$ : 5 Hz, H-5 ó H-5'); 5,73 (1H,  
 m,  $\underline{J}_{4,5}$ : 5 Hz,  $\underline{J}_{4,5'}$ : 3 Hz,  $\underline{J}_{4,3}$ : 8 Hz, H-4); 6,23 (1H, c,  
 $\underline{J}_{3,4}$ : 8 Hz,  $\underline{J}_{3,2}$ : 3 Hz, H-3); 7,05 (1H, d,  $\underline{J}_{2,3}$ : 3 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ : C 43,57%; H 5,06%;

N 15,64%

Encontrado:

C 43,45%; H 5,37%;

N 15,38%

Síntesis de 5-(L-arabino<sup>NO</sup>-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CV).

Novcientos miligramos (0,002 moles) de 5-(L-arabino<sup>NO</sup>  
 tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV) se disolvieron en 97 ml de  
 metanol y se agregó metóxido de sodio al 7 % hasta pH 9. Se de-  
 jó 24 horas a temperatura ambiente, se neutralizó y desionizó  
 con resina sulfónica Zeo Karb 225; se filtró y el filtrado eva-  
 porado dio un sólido blanco que se cristalizó de metanol 80%  
 obteniéndose 0,47 g (100%) de 5-(L-arabino<sup>NO</sup>-tetrahidroxibutil)-

tetrazol (CV) en forma de prismas rectangulares de p.f. 192°-195°, que recristalizados tres veces de metanol 80% fundieron a 200°-202°;  $(\alpha)_D^{17} + 22,2^\circ$  ( c 0,84; agua)

Análisis: Calculado para  $C_5H_{10}N_4O_4$ : C 31,56%; H 5,30%;

N 29,47%

Encontrado:

C 31,38%; H 5,50%;

N 29,27%

Síntesis de 2-metil-5-(L-arabino<sup>α</sup>-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVI).

Un gramo (0,003 moles) de 5-(L-arabino<sup>α</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CV) se calentó a reflujo durante una hora con 2 ml de anhídrido acético.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el jarabe residual se trató con 5 ml de agua con lo que precipitó un sólido amorfo blanco, que se filtró y se lavó varias veces con agua helada. Se obtuvieron 0,78 g (75%) de 2-metil-5-(L-arabino<sup>α</sup>-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVI) que recristalizados de metanol 50% dieron 0,700 g de CVI con p.f. 91°-93°, como placas con  $(\alpha)_D^{22} -4,12^\circ$  ( c 2,9; cloroformo).

Espectro i.r. :  $1750\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{C}=\text{O}$ );  $1580\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{N}=\text{N}-$ ;  $-\text{C}=\text{N}-$ );  $1200\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO}-$ );  $1040\text{ cm}^{-1}$ ,  $1050\text{ cm}^{-1}$  y  $1060\text{ cm}^{-1}$  (éter cíclico).

Espectro de r.m.n. (pág. 121)( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2,05, 2,08 (9H, 2 s, 3  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,16 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,51 (3H, s,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 4,23 (1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{5',4}$ : 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,26 (1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}$ : 12 Hz,  $\underline{J}_{5,4}$ : 4 Hz, H-5 ó H-5'); 5,28 (1H, m,  $\underline{J}_{4,5}$ : 4 Hz,  $\underline{J}_{4,5'}$ : 3 Hz,  $\underline{J}_{4,3}$ : 8 Hz, H-4); 5,63 (1H, c,  $\underline{J}_{3,4}$ : 8 Hz,  $\underline{J}_{3,2}$ : 3 Hz, H-3); 6,21 (1H, d,  $\underline{J}_{2,3}$ : 3 Hz, H-2).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9$ : C 48,38%; H 5,37%;

N 7,52%

Encontrado:

C 48,63%; H 5,66%;

7,55%

Síntesis de 2-fenil-5-(L-arabino<sup>o</sup>-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol (CVII).

En 16 ml de piridina anhidra se disolvieron 1,646 g (0,005 moles) de 5-(L-arabino<sup>o</sup>-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CIV). Se agregaron 1,5 ml de cloruro de benzóilo y la mezcla se calentó durante una hora en baño de agua a ebullición. Se dejó

enfriar a temperatura ambiente, se agregaron unas gotas de agua fría para hidrolizar el exceso de cloruro de benzoílo presente y se volcó sobre 320 ml de agua helada. Se dejó a temperatura ambiente y después de 24 horas precipitó un sólido blanco que se filtró y lavó con agua helada. Se obtuvieron 0,87 g de producto crudo de p.f. 94°-96° . Por extracción con cloroformo de las aguas madres se obtuvieron 0,49 g más de esta misma sustancia. Por recristalización de metanol se obtuvieron 1,29 g (56%) de 2-fenil-5-(L-arabino<sup>no</sup>-tetraacetoxibutil)-1,3,4-oxadiazol(CVII) como agujas de p.f. 98°-100° y  $[\alpha]_D^{22} + 13,0^\circ$  ( c 1,1; cloroformo).

Espectro u.v.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  251 nm ( log  $\epsilon$  4,42)

Espectro i.r.: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (-C=O); 1220  $\text{cm}^{-1}$ , 1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 1050  $\text{cm}^{-1}$  (éter cíclico).

Espectro de r.m.n. ( pág. 121)( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2,03 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,05 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,08 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 2,18 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}-$ ); 4,23 ( 1H, c,  $J_{5,5'}: 12 \text{ Hz}$ ,  $J_{5',4}: 3 \text{ Hz}$ , H-5 ó H-5'); 4,26 ( 1H, c,  $J_{5,5'}: 12 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,4}: 5 \text{ Hz}$ , H-5 ó H-5'); 5,30 ( 1H, m,  $J_{4,5'}: 3 \text{ Hz}$ ,  $J_{4,5}: 5 \text{ Hz}$ ,  $J_{4,3}: 8,5 \text{ Hz}$ , H-4); 5,70 ( 1H, c,  $J_{3,4}: 0 \text{ Hz}$ ,  $J_{3,2}: 3 \text{ Hz}$ , H-3); 6,31 ( 1H, d,  $J_{2,3}: 3 \text{ Hz}$ , H-2).

<u>Análisis:</u>	Calculado para $C_{20}H_{22}N_2O_9$ :	C	55,29%;	H	5,36%;
		N	6,45%		
	Encontrado:	C	55,46%;	H	5,09%;
		N	6,71%		

### Síntesis de D-ribosa oxima (CVIII).

Una solución de 1,64 g (0,070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol se agregó lentamente y agitando a una solución de 5,6 g (0,081 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se dejó media hora a temperatura ambiente, se enfrió en agua y hielo y se filtró aplicando poco vacío, lavando el cloruro de sodio formado con 40 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregó lentamente y agitando 10 g (0,066 moles) de D-ribosa finamente pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar. Después de 24 horas a temperatura ambiente se obtuvieron 9,5 g (88%) de D-ribosa oxima (CVIII) en forma de agujas de p.f. 131°-133°, que recristalizadas tres veces de etanol 90% fundieron a 139°-

142°;  $[\alpha]_D^{17} + 52,0^\circ$  (10 minutos)  $\rightarrow + 12,9^\circ$  (120 horas, C 0,7; agua).

Análisis: Calculado para  $C_5H_{10}NO_5$ : C 36,36%; H 6,71%; N 8,48%

Encontrado: C 36,48%; H 6,39%; N 8,10%

### Síntesis de tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX).

Cinco gramos (0,030 moles) de D-ribosa oxima (CVIII) cristalina se mezclaron con 1,5 g de acetato de sodio anhidro y a la mezcla se añadieron en porciones, 13,5 ml (0,132 moles) de anhídrido acético. Luego de añadir los primeros 5 ml se calentó en baño de agua a ebullición agitando hasta comenzar la reacción, que se mantuvo por los subsiguientes agregados del reactivo.

Una vez finalizada la reacción, se calentó durante una hora en baño de agua hirviente. Se enfrió y volcó sobre 200 ml de agua y hielo, obteniéndose un sólido blanco que se filtró y lavó con agua helada hasta neutralidad.

Se recristalizó de metanol, obteniéndose 4 g (71,4%) de tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX) como placas de p.f. 67°-69° (M. Ladenburg y colab.<sup>173</sup> dieron 66°-68°).

Espectro de r.m.n. ( pág.122)(piridina-d<sub>5</sub>): 2,0 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,04 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,10 ( 6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 4,56 ( 1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12,5 Hz, J<sub>5',4</sub>: 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,61 ( 1H, c, J<sub>5,5'</sub>: 12,5 Hz, J<sub>5,4</sub>: 4,5 Hz, H-5 ó H-5'); 5,81 ( 1H, m, J<sub>4,5'</sub>: 3 Hz, J<sub>4,5</sub>: 4,5 Hz, J<sub>4,3</sub>: 6 Hz, H-4); 5,93 ( 1H, c, J<sub>3,4</sub>: 6 Hz, J<sub>3,2</sub>: 3 Hz, H-3); 6,36 ( 1H, d, J<sub>2,3</sub>: 3 Hz, H-2).

Síntesis de 5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX).

Tres gramos (0,009 moles) de tetra-O-acetil-D-ribonitrilo (CIX) se disolvieron en 17 ml de N,N-dimetilformamida, se agregaron 0,72 g (0,012 moles) de azida de amonio (LXXVIII) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante seis días, agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio ( aproximadamente 30 horas). Se observó por cromatografía en capa delgada (solvente A) la desaparición de la mancha del nitrilo original.

Se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe que se disolvió en metanol y se llevó sequedad dos veces; se disolvió en 10 ml de agua y se decoloró con carbón. Por evaporación a presión reducida se obtuvieron 3,2 g ( 94,1%) de 5-(D-

ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX) como un jarabe. Dicho jarabe por cromatografía en placa delgada (solvente B) presentaba una impureza en el origen, que no se pudo eliminar por cromatografía ni por destilación a alto vacío. Dicho jarabe dio  $(\alpha)_D^{24} + 19,8^\circ$  (c 1,29; etanol). El espectro de resonancia magnética nuclear también indicó la presencia de una impureza.

Espectro i.r.:  $1740 \text{ cm}^{-1}$  (-COO-);  $1650 \text{ cm}^{-1}$  (-C=N-; -N=N-);  $1220 \text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-);  $1085 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1080 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1060 \text{ cm}^{-1}$  y  $1040 \text{ cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico).

Espectro de r.m.n. (pág. 122)(piridina-d<sub>5</sub>): 1,96 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 2,08 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub>COO-); 4,58 (1H, c,  $J_{5,5'}$ : 12 Hz,  $J_{5',4}$ : 3 Hz, H-5 ó H-5'); 4,65 (1H, c,  $J_{5',5}$ : 12 Hz,  $J_{5,4}$ : 5 Hz, H-5 ó H-5'); 5,88 (1H, m,  $J_{4,5}$ : 5 Hz,  $J_{4,5'}$ : 3 Hz,  $J_{4,3}$ : 7 Hz, H-4); 6,33 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 7 Hz,  $J_{3,2}$ : 5 Hz, H-3); 7,06 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 9 Hz, H-2).

Síntesis de 5-(D-ribo-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CXI).

Dos gramos (0,005 moles) de 5-(D-ribo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CX) se disolvieron en 100 ml de metanol y se agregaron 1,8 ml de metóxido de sodio al 7%. La mezcla de reacción



se dejó 24 horas a temperatura ambiente, se neutralizó y desti-  
nizó con resina sulfónica Zeo Karb 225 y se filtró. Por evapora-  
ción del filtrado se obtuvo un sólido que se cristalizó de  
etanol absoluto, obteniéndose 0,9 g (85%) de 5-(D-ribo-tetrahi-  
droxibutil)-tetrazol (CXI) como agujas de p.f. 142°-144°, que  
después de tres recristalizaciones del mismo solvente fundie-  
ron a 146°-148°;  $[\alpha]_D^{26} + 17,7^\circ$  (c 1; agua).

Análisis: Calculado para  $C_5H_{10}N_4O_4$ : C 31,58%; H 5,30%;

N 29,47%

Encontrado:

C 31,77%; H 5,57%;

N 29,72%

### Síntesis de tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (CXIII).

Esta sustancia se sintetizó según la técnica descrip-  
ta por R. C. Hockett<sup>170</sup>.

Una solución de 1,64 g (0,07 moles) de sodio metálico  
en 40 ml de metanol se agregó lentamente y agitando a una solu-  
ción de 5,6 g (0,081 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en  
3 ml de agua destilada enfriada a 5°. La mezcla de reacción se  
dejó media hora a temperatura ambiente, se enfrió en agua y hie-

lo y se filtró aplicando poco vacío y lavando el cloruro de sodio formado con 40 ml de metanol frío.

A la solución alcohólica de hidroxilamina así obtenida se agregó lentamente y agitando 10 g (0,066 moles) de D-xilosa finamente pulverizada. La mezcla se mantuvo con agitación en un baño de agua a 40° hasta disolución total del azúcar. Después de 24 horas a temperatura ambiente la solución fue evaporada a presión reducida obteniéndose 9,3 g (91%) de D-xilosa oxima (CXII) como un jarabe espeso, el cual se evaporó dos veces con 20 ml de etanol y dos veces con 20 ml de etanol absoluto.

Al jarabe residual se agregaron 7 g de acetato de sodio fundido y dos porciones de 35 ml cada una, de anhídrido acético. Luego del primer agregado se calentó en baño de agua hirviente y se agitó vigorosamente para que se iniciara la reacción, la cual se mantuvo por el posterior agregado de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó una hora en baño de agua hirviente y se volcó sobre 400 ml de agua y hielo con agitación; después de una hora precipitaron 7,6 g (40%) de tetra-O-acetil-D-xilonitrilo (CXIII) como placas de p.f. 76°-78°, que recristalizadas de etanol absoluto fundieron a 80°-82°;  $[\alpha]_D^{20} + 48,7^\circ$  (c 1,9; cloroformo) (R. C. Hockett<sup>170</sup> dio p.f. 81°-82° y

$(\alpha)_D + 50,3^\circ$  ( c 3,05; cloroformo).

Espectro de r.m.n. (pág. 123)(piridina- $d_5$ ): 1,97 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,05 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,12 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 2,15 ( 3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO-}$ ); 4,43 ( 1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}: 12 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J}_{5',4}: 5 \text{ Hz}$ , H-5 ó H-5'); 4,53 ( 1H, c,  $\underline{J}_{5,5'}: 12 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J}_{5,4}: 6 \text{ Hz}$ , H-5 ó H-5'); 6,08 ( 1H, m,  $\underline{J}_{4,5}: 6 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J}_{4,5'}: 5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J}_{4,3}: 2,5 \text{ Hz}$ , H-4); 6,03 ( 1H, c,  $\underline{J}_{3,4}: 2,5 \text{ Hz}$ ,  $\underline{J}_{3,2}: 5 \text{ Hz}$ , H-3); 6,28 ( 1H, d,  $\underline{J}_{2,3}: 5 \text{ Hz}$ , H-2).

Síntesis de 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV).

Siete gramos (0,022 moles) de tetra-O-acetil-D-xilononitrilo (CXIII) se disolvieron en 35 ml de N,N-dimetilformamida y se agregaron 1,7 g (0,028 moles) de azida de amonio(LXXVIII). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente agitando ocasionalmente hasta obtener la disolución total de la azida de amonio ( aproximadamente 30 horas) y después de ocho días se comprobó por cromatografía en capa delgada (solvente A) la desaparición de la mancha del nitrilo original.

La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se obtuvo un jarabe que se disolvió en metanol y se llevó a sequedad. Se disolvió en 15 ml de agua y se decoloró con carbón;

por evaporación a presión reducida se obtuvieron 6,5 g (83,5%) de 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV) como un jarabe, que por cromatografía en capa delgada (solvente B) presentaba una impureza en el origen, que no se pudo eliminar por cromatografía ni por destilación a alto vacío. Dicho jarabe dio  $[\alpha]_D^{22} + 42,8^\circ$  (c 1,15; cloroformo). El espectro de resonancia magnética nuclear también indicó la presencia de una interferencia, atribuible a una impureza o a solvente.

Espectro i.r.:  $3200\text{ cm}^{-1}$  (-NH);  $1720\text{ cm}^{-1}$  (-COO-);  $1650\text{ cm}^{-1}$  (-C=N-, -N=N-);  $1225\text{ cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>COO-);  $1025\text{ cm}^{-1}$  y  $1095\text{ cm}^{-1}$  (núcleo tetrazólico).

Espectro de r.m.n. (pág. 123)(piridina-d<sub>5</sub>): 1,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO) 1,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,02 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 2,1 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 4,48 (1H, c,  $J_{5,5'}$ : 12 Hz,  $J_{5',4}$ : 4,5 Hz, H-5 ó H-5'); 4,58 (1H, c,  $J_{5,5'}$ : 12 Hz,  $J_{5,4}$ : 6,5 Hz, H-5 ó H-5'); 5,75 (1H, m,  $J_{4,5'}$ : 4,5 Hz,  $J_{4,5}$ : 6,5 Hz,  $J_{4,3}$ : 4 Hz, H-4); 6,44 (1H, c,  $J_{3,4}$ : 4 Hz,  $J_{3,2}$ : 7 Hz, H-3); 7,10 (1H, d,  $J_{2,3}$ : 7 Hz, H-2).

Análisis: calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: C 43,57%; H 5,06%;

N 15,64%

Encontrado: C 43,40%; H 5,36%;  
N 15,60%

Síntesis de 5-(D-xilo-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CXV).

Un gramo (0,002 moles) de 5-(D-xilo-tetraacetoxibutil)-tetrazol (CXIV) se disolvieron en 50 ml de metanol y se agregó 1 ml de metóxido de sodio al 7%. Se dejó 24 horas a temperatura ambiente, se neutralizó y desionizó con resina sulfónica Zeo Karb 225, se filtró y el filtrado se evaporó. Se obtuvo un sólido que se cristalizó de etanol absoluto, obteniéndose 0,45 g (85%) de 5-(D-xilo-tetrahidroxibutil)-tetrazol (CXV) como agujas de p.f. 132°-135°, que después de tres recristalizaciones del mismo solvente fundieron a 139°-140°;  $(\alpha)_D^{25} + 21,3^\circ$  (c 1; agua).

Análisis: Calculado para  $C_5H_{10}N_4O_4$ : C 31,58%; H 5,30%;

N 27,47%

Encontrado: C 32,06%; H 5,33%;

N 29,92%

**RESUMEN**

El presente trabajo tuvo por objeto la síntesis de 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles a partir de algunos aldononitrosos acetilados. A partir de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles se obtuvieron los 5-(polihidroxicualquil)-tetrazoles correspondientes.

A partir de algunos 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles se sintetizaron los 2-metil- y 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles correspondientes.

En esta tesis se presentan los siguientes temas:

- a) Un resumen de los primeros trabajos realizados sobre síntesis de tetrazoles.
- b) Una revisión de las publicaciones realizadas sobre propiedades físicas del núcleo tetrazólico.
- c) Una revisión bibliográfica de los diferentes métodos utilizados para la síntesis del anillo tetrazólico.
- d) Un resumen de las reacciones que se pueden realizar sobre este anillo heterocíclico.
- e) Un resumen de los métodos utilizados para efectuar el análisis conformacional de derivados de hidratos de carbono anteriormente al uso de los métodos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear y la posterior aplicación de éste, en especial a

derivados acíclicos de hidratos de carbono.

f) La discusión de las reacciones que se llevaron a cabo durante el desarrollo de este trabajo.

I.- Síntesis de 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles a partir de algunos aldonitrilos acetilados.

Se comentan los diferentes métodos utilizados para la síntesis de estos compuestos, que no dieron resultados positivos. El uso de azida de amonio previamente sintetizada y purificada condujo con buenos rendimientos a los productos esperados (tabla III).

II.- Síntesis de 5-(polihidroxiálquil)-tetrazoles.

El uso de metóxido de sodio en metanol condujo con muy buenos rendimientos a los 5-(polihidroxiálquil)-tetrazoles cuyas propiedades se encuentran resumidas en la tabla IV.

III.- Síntesis de 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles

El calentamiento a reflujo de los 5-(poliacetoxialquil)-tetrazoles con exceso de anhídrido acético condujo a los 2-metil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles cuyas propiedades se encuentran resumidas en la tabla VII.

IV.- Síntesis de 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles

El calentamiento en baño de agua hirviente de los 5-(po-



liacetoxialquil)-tetrazoles con cloruro de benzoílo en piridina dio con buenos rendimientos los 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles, cuyas propiedades se encuentran resumidas en la tabla VIII.

Posteriormente se hace una descripción detallada de cada uno de los espectros de resonancia magnética nuclear realizados para las sustancias sintetizadas en el presente trabajo. Sobre la base de los datos obtenidos de dichos espectros (tablas V y VI) se postula en cada uno de los casos el o los conforméromos favorecidos en solución. A continuación se hace un estudio comparativo de los datos obtenidos para los nitrilos y tetrazoles de pentosas y de hexosas estudiadas, tratando de interrelacionarlos entre sí. No se pudo hacer la intercorrelación con los 2-metil- y 2-fenil-5-(poliacetoxialquil)-1,3,4-oxadiazoles debido a que los espectros fueron realizados en distintos solventes y se ve reflejada en los datos obtenidos la influencia del cambio de un solvente aromático por uno alifático.

- g) Parte experimental correspondiente a todos los compuestos sintetizados.

h) Índice bibliográfico.

Jacques Marie E. Thiel

~~Amherst~~

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.A. Bladin, Ber., 18, 1544 (1885).
- 2.- J.A. Bladin, Ber., 18, 2907 (1885).
- 3.- J.A. Bladin, Ber., 19, 2598 (1886).
- 4.- E. Bamberger y P. de Gruyter, Ber., 26, 2385 (1893).
- 5.- O. Widman, Ber., 26, 2618 (1893).
- 6.- J. Thiele, Ann., 270, 1 (1892).
- 7.- J. Thiele, Ann., 303, 57 (1898).
- 8.- A. Pinner, Ber., 27, 990 (1894).
- 9.- A. Pinner, Ber., 30, 1881 (1897).
- 10.- A. Pinner, Ann., 298, 50 (1897).
- 11.- A. Pinner, Ann., 297, 229 (1897).
- 12.- W. Lossen y J. Colman, Ann., 298, 107 (1897).
- 13.- W. Lossen y C. Kirschnick, Ann., 298, 105 (1897).
- 14.- W. Lossen y C. Lossen, Ann., 263, 96 (1891).
- 15.- W. Lossen y F. Stadius, Ann., 298, 104 (1897).
- 16.- O. Dimroth y G. Fester, Ber., 43, 2219 (1910).
- 17.- R.M. Herbst, Chem. Revs., 41, 1 (1947).
- 18.- E. Oliveri-Mandalá y T. Passalacqua, Gazz. Chim. Ital.,  
41, 430 (1911).

- 19.- E. Oliveri-Mandalá y T. Passalacqua, *Gazz. Chim. Ital.*, 43, 465 (1913).
- 20.- R. Stollé, *Ber.*, 55, 1289 (1922).
- 21.- R. Stollé, *Ber.*, 62, 1118 (1929).
- 22.- R. Stollé y G. Adam, *Ber.*, 57, 1656 (1924).
- 23.- R. Stollé y E. Gaertner, *J. Prakt. Chem.*, 132, 209 (1931).
- 24.- R. Stollé y F. Hanusch, *J. Prakt. Chem.*, 136, 9 (1933).
- 25.- R. Stollé y F. Hanusch, *J. Prakt. Chem.*, 136, 120 (1933).
- 26.- R. Stollé y K. Heintz, *J. Prakt. Chem.*, 147, 286 (1937).
- 27.- R. Stollé y K. Heintz, *J. Prakt. Chem.*, 146, 217 (1937).
- 28.- R. Stollé y F. Henke-Stark, *J. Prakt. Chem.*, 124, 261 (1930).
- 29.- R. Stollé y A. Netz, *Ber.*, 55, 1297 (1922).
- 30.- R. Stollé y O. Orth, *Ber.*, 58, 2100 (1925).
- 31.- R. Stollé y O. Rosser, *J. Prakt. Chem.*, 139, 63 (1933).
- 32.- K.F.Schmidt, *Ber.*, 57, 704 (1924).
- 33.- J.M. Mihina y R.H. Herbst, *J. Org. Chem.*, 15, 1082 (1950).
- 34.- Nomenclature of Organic Chemistry, International Union of Pure and Applied Chemistry, 53, Butterworths, (1969), London.
- 35.- D.W. Moore, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 5007 (1960).
- 36.- M.H. Kaufman, F.M. Ernsberger y W.S. Mc Ewan, *J. Amer. Chem.*

- Soc., 78, 4197 (1956).
- 37.- J.B. Lounsbury, *J. Phys. Chem.*, 67, 721 (1963).
- 38.- K.A. Jensen y A. Friediger, *Kgl. Danske Videnskab. Selskab, Math.-fys. Medd.*, 20, N° 29, 1 (1943). *Chem. Abstr.*, 39, 2068 (1945).
- 39.- E. Oliveri-Mandalá, *Gazz. Chim. Ital.*, 44, 175 (1914).
- 40.- E. Oliveri-Mandalá, *Gazz. Chim. Ital.*, 43, 491 (1913).
- 41.- G.I. Palenik, *Acta Crystallogr.*, 16, 596 (1963).
- 42.- R.M. Herbst y K.R. Wilson, *J. Org. Chem.*, 22, 1142 (1957).
- 43.- W.G. Finnegan, R.A. Henry y R. Lofquist, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 3908 (1958).
- 44.- H. Behringer y K. Kohl, *Chem. Ber.*, 89, 2648 (1956).
- 45.- E. Lieber y T. Enkoji, *J. Org. Chem.*, 26, 4472 (1961).
- 46.- E. Grigat, R. Pütter y E. Mühlbauer, *Chem. Ber.*, 98, 3777 (1965).
- 47.- L.A. Lee, E.V. Crabtree, J.U. Lowe, M.J. Cziesla y R. Evans, *Tetrahedron Lett.*, 33, 2885 (1965).
- 48.- F.G. Fallon y R.M. Herbst, *J. Org. Chem.*, 22, 933 (1957).
- 49.- I. Ugi y R. Meyr, *Chem. Ber.*, 94, 2229 (1961).
- 50.- I. Ugi y F. Bodesheim, *Chem. Ber.*, 94, 2797 (1961).
- 51.- I. Ugi y C. Steinbrückner, *Chem. Ber.*, 94, 734 (1961).

- 52.- D.F. Percival y R.M. Herbst, J. Org. Chem., 22, 925 (1957).
- 53.- G. Schroeter, Ber., 42, 3356 (1909).
- 54.- P.A.S. Smith, J. Amer. Chem Soc., 76, 436 (1954).
- 55.- J. von Braun y W. Rudolph, Ber., 74, 264 (1941).
- 56.- P.A.S. Smith y E. Leon, J. Amer. Chem. Soc., 80, 4647 (1958).
- 57.- M.S. Newman y H.L. Gildenhorn, J. Amer. Chem. Soc., 70, 317 (1948).
- 58.- A.G. Knoll, Chemische Fabriken, Ger. Pat., 521.870 (Mar 15, 1929). Chem Abstr., 25, 3364 (1931).
- 59.- B.E. Fisher, A.J. Tomson y J.P. Horwitz, J. Org. Chem., 24, 1650 (1959).
- 60.- R.A. Henry y R. Boschan, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1949 (1954).
- 61.- E. Wiberg y H. Michaud, Z. Naturforsch., 9B, 496 (1954).
- 62.- F.L. Scott, Chem. Ind. (London), 547 (1956).
- 63.- H. Behringer y W. Grimme, Chem. Ber., 92, 2967 (1959).
- 64.- W. Oberhummer, Monatsh. Chem., 63, 285 (1933).
- 65.- K. Matsuda y L.T. Morin, J. Org. Chem., 26, 3783 (1961).
- 66.- D.B. Murphy y J.P. Picard, J. Org. Chem., 19, 1807 (1954).
- 67.- W. Lossen y J. Colman, Ann., 298, 54 (1897).
- 68.- O. Dimroth y G. de Montmollin, Ber., 43, 2904 (1910).

- 69.- F.A.S. Smith, J. Amer. Chem. Soc., 70, 320 (1948).
- 70.- J. von Braun y W. Keller, Ber., 65, 1677 (1932).
- 71.- R.M. Herbst, C.W. Roberts y E.J. Harvill, J. Org. Chem., 16,  
139 (1951).
- 72.- G. Schroeter, Ber., 42, 2336 (1909).
- 73.- G. Schroeter, Ber., 44, 1201 (1911).
- 74.- W. Lossen y C. Lossen, Ann., 263, 73 (1891).
- 75.- W. Lossen y F. Stadius, Ann., 298, 54 (1897).
- 76.- R.A. Henry y W.G. Finnegan, J. Amer. Chem. Soc., 76, 923  
(1954).
- 77.- B. Elpern y F.C. Nachod, J. Amer. Chem. Soc., 72, 3379 (1950)
- 78.- R.A. Henry, W.G. Finnegan y E. Lieber, J. Amer. Chem. Soc.,  
76, 2894 (1954).
- 79.- W.G. Finnegan, R.A. Henry y E. Lieber, J. Org. Chem., 18,  
779 (1953).
- 80.- J. Bryden, R.A. Henry, W.G. Finnegan, R. Boschan, W.S. Mc  
Ewan y R.W. Van Dolah, J. Amer. Chem. Soc., 75, 4863 (1953).
- 81.- K. Hattori, E. Lieber y J. Horwitz, J. Amer. Chem. Soc.,  
78, 411 (1956).
- 82.- R.A. Henry, J. Amer. Chem. Soc., 73, 4470 (1951).
- 83.- B. Elpern, J. Amer. Chem. Soc., 75, 661 (1953).

- 84.- W.G. Finnegan y R.A. Henry, *J. Org. Chem.*, 24, 1565 (1959).
- 85.- G.F. Duffin, J.D. Kendall, H.R.J. Waddington, *Chem. Ind.*,  
(London), 1355 (1955).
- 86.- R.H. Wiley, N.R. Smith, D.M. Johnson y J. Moffat, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 2572 (1955).
- 87.- D.W. Renn y R.M. Herbst, *J. Org. Chem.*, 24, 473 (1959).
- 88.- H.A. Staab, *Chem. Ber.*, 89, 1927 (1956).
- 89.- R. Huisgen, J. Sauer, H. Sturm y J. Markgraf, *Chem. Ber.*,  
93, 2106 (1960).
- 90.- J. Sauer, R. Huisgen y H.J. Sturm, *Tetrahedron*, 11, 241  
(1960).
- 91.- R.M. Herbst y J.K. Klingbeil, *J. Org. Chem.*, 23, 1912 (1958).
- 92.- R.M. Herbst, *J. Org. Chem.*, 26, 2372 (1961).
- 93.- R. Huisgen, J. Sauer y H.J. Sturm, *Angew. Chem.*, 70, 272  
(1958).
- 94.- R. Huisgen, H.J. Sturm y M. Seidel, *Chem. Ber.*, 94, 1555  
(1961).
- 95.- R. Huisgen, J. Sauer y M. Seidel, *Chem. Ber.*, 93, 2885  
(1960).
- 96.- W. Otting, *Chem. Ber.*, 89, 2887 (1956).
- 97.- R. Huisgen, J. Sauer y M. Seidel, *Ann.*, 654, 146 (1962).



- 98.- J. Vaughan y P.A.S. Smith, *J. Org. Chem.*, 23, 1909 (1958).
- 99.- J. Sauer, R. Huisgen y H.J. Sturm, *Angew. Chem.*, 72, 359 (1960).
- 100.- M. Busch, G. Blume y E. Pungs, *J. Prakt. Chem.*, 79, 513 (1909).
- 101.- J. Thiele y H. Ingle, *Ann.*, 287, 233 (1895).
- 102.- J.A. Bladin, *Ber.*, 25, 1412 (1892).
- 103.- M. Freund y T. Paradies, *Ber.*, 34, 3110 (1901).
- 104.- R.M. Herbst, C.W. Roberts, H.T.F. Givens y E.K. Harvill, *J. Org. Chem.*, 17, 262 (1952).
- 105.- R.A. La Forge, C.E. Cosgrove y A. D'Adamo, *J. Org. Chem.*, 21, 988 (1956).
- 106.- F.R. Benson, L.W. Hartzel y E.A. Otten, *J. Amer. Chem.Soc.*, 76, 1858 (1954).
- 107.- J.H. Boyer y F.C. Canter, *Chem. Rev.*, 54, 1 (1954).
- 108.- J.H. Boyer y E.J. Miller, *J. Org. Chem.*, 81, 4671 (1959).
- 109.- F. Eloy, *J. Org. Chem.*, 26, 952 (1961).
- 110.- J.H. Boyer y H.W. Hyde, *J. Org. Chem.*, 25, 458 (1960).
- 111.- H. Kovacs Nagy, A.J. Tomson y J.P. Horwitz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1609 (1960).
- 112.- E. Lieber, D.W. Levering y L.J. Patterson, *Anal. Chem.*, 23,

- 1594 (1951).
- 113.- D.B. Murphy y J.P. Picard, *J. Org. Chem.*, 19, 1810 (1954).
- 114.- D.H.R. Barton, *Experientia*, 6, 316 (1950).
- 115.- D.H.R. Barton y R.C. Cookson, *Quart. Rev.*, 10, 44 (1956).
- 116.- O. Hassel y B. Ottar, *Acta Chem. Scand.*, 1, 929 (1947).
- 117.- A. Scattergood y E. Pacsu, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62, 903 (1940).
- 118.- E. Gorin, W. Kauzmann y J. Walter, *J. Chem. Phys.*, 7, 327 (1939).
- 119.- G. Michel, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2173 (1960).
- 120.- R.E. Reeves, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 1499 (1950).
- 121.- R.E. Reeves, *Adv. Carbohyd. Chem.*, 6, 107 (1951).
- 122.- R.C. Hockett y W.S. Mac Clenahan, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, 1667 (1939).
- 123.- R.C. Hockett, M.T. Dienes y H.E. Ramsden, *J. Amer. Chem. Soc.*, 65, 1474 (1943).
- 124.- R.E. Reeves, *Anal. Chem.*, 21, 751 (1949).
- 125.- R.E. Reeves, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 212 (1949).
- 126.- E.J. Mac Donald, *J. Org. Chem.*, 25, 111 (1960).
- 127.- R. Bentley, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 2811 (1960).
- 128.- G.R. Barker y D.F. Shaw, *J. Chem. Soc.*, 584 (1959).

- 129.- L.D. Hall, Adv. Carbhyd. Chem., 19, 65 (1964).
- 130.- F.D. Inch, Annual Review of NMR Spectroscopy, 2, 1 (1969).
- 131.- Carbohydrate Chemistry, Specialist Periodical Reports,  
The Chemical Society (London), 1, 180 (1968).
- 132.- Carbohydrate Chemistry, Specialist Periodical Reports,  
The Chemical Society (London), 2, 189 (1969).
- 133.- Carbohydrate Chemistry, Specialist Periodical Reports,  
The Chemical Society, (London), 3, 170 (1970).
- 134.- Carbohydrate Chemistry, Specialist Periodical Reports,  
The Chemical Society (London), 4, 149 (1971).
- 135.- Carbohydrate Chemistry, Specialist Periodical Reports,  
The Chemical Society (London), 5, 159 (1972).
- 136.- R.U. Lemieux, R.K. Kullnig, H.J. Bernstein y W.G. Schneider,  
J. Amer. Chem. Soc., 80, 6098 (1958).
- 137.- A.C. Richardson y K.A. Mc Lauchlan, J. Chem. Soc., 2499  
(1962).
- 138.- L.D. Hall, L. Hough, K.A. Mc Lauchlan y K.G.R. Pachler,  
Chem. Ind. (London), 1465 (1962).
- 139.- L. Hough y S.H. Shute, Chem. Ind., (London), 1827 (1962).
- 140.- A.D. Cohen, N. Sheppard y J.J. Turner, Proc. Chem. Soc.,  
118 (1958).

- 141.- M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 41 (1959).
- 142.- N.S. Bhacca y D.H. Williams, J. Amer. Chem. Soc., 86,  
2742 (1964).
- 143.- D. Horton y M.J. Miller, J. Org. Chem., 30, 2457 (1965).
- 144.- H.S. El Khadem, D. Horton y T.F. page, J. Org. Chem., 33,  
734 (1968).
- 145.- G.G. Lyle y M.J. Piazza, J. Org. Chem., 33, 2478 (1968).
- 146.- D. Horton y J.D. Wander, Carbohyd. Res., 10, 279 (1969).
- 147.- J.M. Williams, Carbohyd. Res., 11, 437 (1969).
- 148.- E.L. Eliel, L.J. Allinger, S.J. Angyal y G. Morrison,  
Conformational Analysis, 52, 356, Interscience, (1965),  
New York.
- 149.- J.B. Lee y B.F. Scanlon, Tetrahedron, 25, 3413 (1969).
- 150.- D. Horton y J.D. Wander, Carbohyd. Res., 13, 33 (1970).
- 151.- D. Horton y J.D. Wander, Carbohyd. Res., 15, 271 (1970).
- 152.- S.J. Angyal y K. James, Aust. J. Chem., 23, 1223 (1970).
- 153.- G.A. Jeffrey y H.S. Kim, Carbohyd. Res., 14, 207 (1970).
- 154.- M.W. Binkley, D.R. Diehl y R.W. Binkley, Carbohyd. Res.,  
18, 459 (1971).
- 155.- J. Defaye, D. Gagnaire, D. Horton y M. Muesser, Carbohyd.  
Res., 21, 407 (1972).

- 156.- S.J. Angyal, R. Le Fur y D. Gagnaire, *Carbohydr. Res.*, 23, 121 (1972).
- 157.- L. Szilágyi, R. Bognár y I. Farkas, *Carbohydr. Res.*, 26, 305 (1973).
- 158.- Z. Grzonka, *Roczniki Chemii, Ann. Soc. Chim. Polonorum*, 46, 1265 (1972).
- 159.- H. El Khadem, M. Shaban y M. Nassr, *Carbohydr. Res.*, 23, 103 (1972).
- 160.- A. Wohl, *Ber.*, 26, 730 (1893).
- 161.- H. Jacobi, *Ber.*, 24, 696 (1891).
- 162.- A. Behrend, *Ann.*, 353, 116 (1907).
- 163.- G. Zemplén y D. Kiss, *Ber.*, 60, 165 (1927).
- 164.- P. Rischbieth, *Ber.*, 20, 2673 (1887).
- 165.- V. Deulofeu, M.L. Wolfrom, P. Cattáneo, C.C. Christman y I.W. Georges, *J. Amer. Chem. Soc.*, 55, 3488 (1933).
- 166.- A. Wohl y E. List, *Ber.*, 30, 3101 (1897).
- 167.- H. Fischer y J. Hirschberger, *Ber.*, 22, 1155 (1889).
- 168.- M.L. Wolfrom y A. Thomson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 53, 622 (1931).
- 169.- H. Fischer, *Ber.*, 29, 1377 (1896).
- 170.- H.C. Hockett, *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 2265 (1935).

- 171.- O. Ruff, Ber., 31, 1576 (1898).
- 172.- R.C. Hockett y C.W. Maynard, J. Amer. Chem. Soc., 61, 2112  
(1939).
- 173.- K. Ladenburg, M. Tishler, J.W. Wellman y R.D. Babson, J.  
Amer. Chem. Soc., 66, 1217 (1944).

Indice de tablas

	Página
Tabla I .....	103
Tabla II .....	104
Tabla III.....	106
Tabla IV.....	108
Tabla V.....	195
Tabla VI.....	196
Tabla VII.....	112
Tabla VIII.....	113

Indice de confórmers

	Página
Confórmero LXXX (penta-O-acetil-D-glucononitrilo).....	127
Confórmero LXXXI (5-(D- <u>gluco</u> -pentaacetoxipentil)- tetrazol).....	130
Confórmero LXXXIII ( 2-metil-5-(D- <u>gluco</u> -pentaacetoxi- pentil)-1,3,4-oxadiazol).....	134
Confórmero LXXXIV ( 2-fenil-5-(D- <u>gluco</u> -pentaacetoxi- pentil)-1,3,4-oxadiazol).....	137
Confórmero LXXXVI (penta-O-acetil-D-galactononitrilo).	141
Confórmero LXXXVII (5-(D- <u>galacto</u> -pentaacetoxipentil)- tetrazol).....	144
Confórmero LXXXIX ( 2-metil-5-(D- <u>galacto</u> -pentaacetoxi- pentil)-1,3,4-oxadiazol).....	147
Confórmero XC ( 2-fenil-5-(D- <u>galacto</u> -pentaacetoxipen- til)-1,3,4-oxadiazol).....	151
Confórmero XCII ( penta-O-acetil-D-manononitrilo).....	155
Confórmero XCIV ( 5-(D- <u>mano</u> -pentaacetoxipentil)-tetra- zol).....	158
Confórmero XCVI (tetra-O-acetil-L-ramnononitrilo).....	160
Confórmero XCIX ( tetra-O-acetil-D-arabononitrilo)....	163



Confórmero CIV ( 5-(L- <u>arabino</u> -tetraacetoxibutil)- tetrazol).....	166
Confórmero CVI (2-metil-5-(L- <u>arabino</u> -tetraacetoxibutil) 1,3,4-oxadiazol).....	169
Confórmero CVII ( 2-fenil-5-(L- <u>arabino</u> -tetraacetoxi- butil)-1,3,4-oxadiazol).....	172
Confórmero CIX-a ( tetra-O-acetil-D-ribononitrilo)..	175
Confórmero CIX-b ( tetra-O-acetil-D-ribononitrilo)..	176
Confórmero CIX-c ( tetra-O-acetil-D-ribononitrilo)..	177
Confórmero CIX-d ( tetra-O-acetil-D-ribononitrilo)..	178
Confórmero CIX-e ( tetra-O-acetil-D-ribononitrilo)..	179
Confórmero CX-a ( 5-(D- <u>ribo</u> -tetraacetoxibutil)- te- trazol).....	182
Confórmero CX-b (5-(D- <u>ribo</u> -tetraacetoxibutil)-te- trazol).....	183
Confórmero CX-c (5-(D- <u>ribo</u> -tetraacetoxibutil)-te- trazol).....	185
Confórmero CX-d (5-(D- <u>ribo</u> -tetraacetoxibutil)-te- trazol).....	186
Confórmero CXIII (tetra-O-acetil-D-xilononitrilo)..	191

Confórmero CXIV ( 5-(D- <u>xilo</u> -tetraacetoxibutil)-te- trazol.....	193
--	-----

## Indice general

	Página
Resumen de los primeros trabajos sobre síntesis de tetrazoles.....	1
Propiedades físicas del núcleo tetrazólico.....	5
Métodos generales de síntesis de tetrazoles.....	10
Reacciones del núcleo tetrazólico.....	36
Métodos utilizados para el análisis conformacional de derivados de hidratos de carbono.....	80
Discusión de los resultados obtenidos.....	102
Parte experimental.....	222
Resumen.....	270
Bibliografía.....	274
Indice de tablas.....	286
Indice de conformeros.....	287