Biblioteca Digital
F C E N - U B A

BIBLIOTECA CENTRAL LUIS F LELOIR
BIBLIOTECA CENTRAL LELOIR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES UBA

Tesis de Posgrado

Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos benzoilados

Marzoa, Oscar Guillermo

1978

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. 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. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:
Marzoa, Oscar Guillermo. (1978). Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos benzoilados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1579_Marzoa.pdf

Cita tipo Chicago:
Marzoa, Oscar Guillermo. "Síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos benzoilados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1978.
http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1579_Marzoa.pdf

EXACTAS UBA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

UBA
Universidad de Buenos Aires

Dirección: Biblioteca Central Dr. Luis F. Leloir, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Intendente Güiraldes 2160 - C1428EGA - Tel. (++54 +11) 4789-9293

Contacto: digital@bl.fcen.uba.ar

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS DE TETRAZOLES A PARTIR DE ALDONONITRILOS BENZOILADOS

OSCAR GUILLERMO MARZOA

Tesis presentada para optar al título de

DOCTOR EN QUIMICA

(Orientación Química Orgánica)

1978

Reg. Nº 1579
ej. 2

1579-

Dra. Inge M. Thie

especial agradecimiento por la sugerencia del tema, el apoyo continuo y valioso consejo y enseñanza, el entusiasmo y dedicación con que la ha dirigido.

Deseo expresar mis agradecimientos:

Al Dr. Jorge O. Deferrari, por los consejos dados en el transcurso de este trabajo, y su interés en el mismo,

A la Dra. Blanca B. de Deferrari, por los microanálisis que figuran en este trabajo,

A todo el personal de la Sección Espectroscopía por los espectros efectuados,

A mis colegas y a todo el personal del Departamento de Química Orgánica y a todos aquellos que con su apoyo intelectual o moral colaboraron para la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LAS FORMULAS:

Ac : acetilo

Bz : benzoílo

DMF : N,N-dimetilformamida

DMS : dimetilsulfóxido

Et : etilo

Me : metilo

Ms : metansulfonilo

Ph : fenilo

Py : piridina

Ts : toluensulfonilo = p-toluensulfonilo

SINTESIS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS NITROGENADOS A PARTIR DE HIDRATOS DE CARBONO

Algunas síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados a partir de hidratos de carbono se conocen desde los comienzos de la química orgánica.

En 1860, se comprobó que el pirrol podía ser obtenido por pirólisis de las sales de amonio del ácido galactárico, (ácido mucico) y desde entonces se han sintetizado gran cantidad de compuestos heterocíclicos nitrogenados a partir de hidratos de carbono.

En este capítulo se agrupan los métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, y en cuya formación el azúcar aporta uno o más átomos de carbono.

Se han tenido en cuenta solamente anillos simples y relativamente pequeños y no se ha considerado la combinación de heterociclos existentes con derivados de hidratos de carbono, ni anillos que involucren otro heteroátomo diferente del nitrógeno.

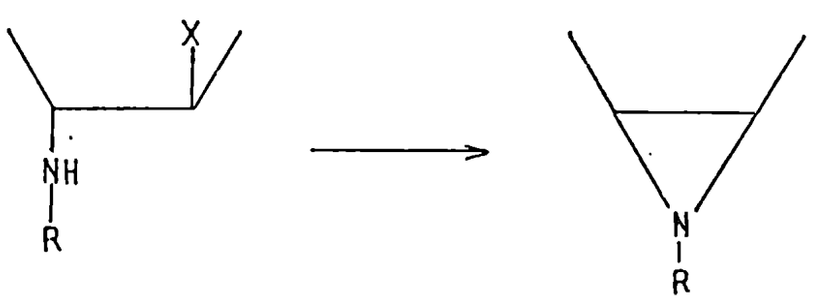
A) HETEROCICLOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

A1) ANILLOS DE TRES ATOMOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

ARIZIDINAS

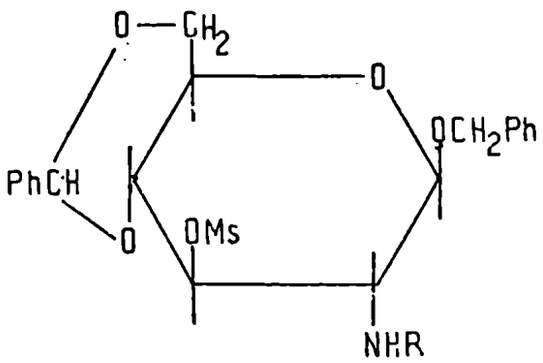
Los anillos arizidínicos[1] se forman por la reacción de un grupo sustituyente nitrogenado con un grupo saliente vecino apropiado, tal como el metansulfonilo, un átomo de halógeno o un derivado de un haluro de 2-amino-2-desoxiglicosilo. Para esta reacción el grupo nitrogenado y el grupo saliente deben estar preferentemente en posición trans-diaxial.

Se preparan arizidinas a partir de amino azúcares protegiendo primero el grupo amino, introduciendo luego el grupo saliente y produciendo la ciclación con metóxido de sodio o hidruro de aluminio y litio[2,3] o con cianuro de potasio en N,N-dimetilformamida[4].



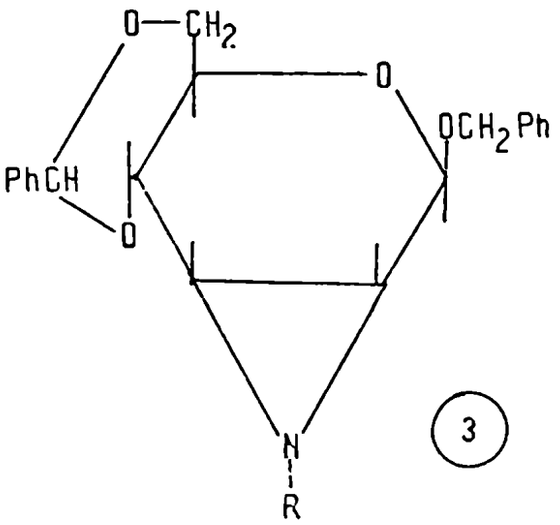
R = acetilo, benzoílo, metansulfonilo, toluensulfonilo, 2,4-dinitrofenilo

De esta manera, la reacción de compuestos como (1) y (2) con isopropoxido de sodio, dan lugar al 2,3-epimino derivado (3), pero si se usa acetato de potasio con 2-etoxietanol acuoso, se forman además oxazolinas y oxazolidonas[5].



1 R = Bz

2 R = Ac



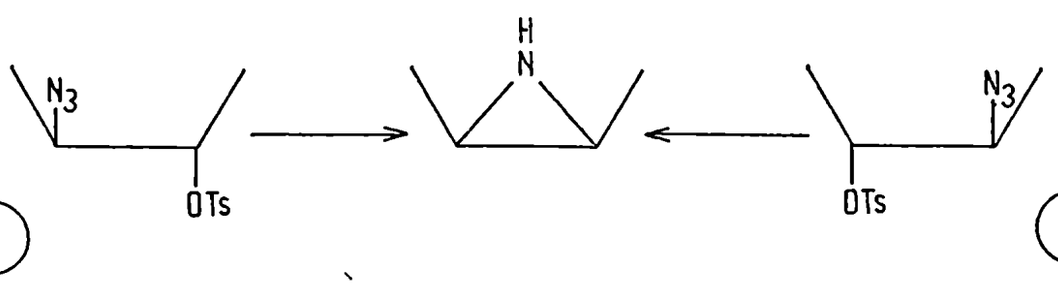
3

(1) bencil 2-benzoïlamino-4,6-0-benciliden-2-desoxi-3-0-metansulfonil-β-D-glucopiranosido

(2) bencil 2-acetilamino-4,6-0-benciliden-2-desoxi-3-0-metansulfonil-β-D-glucopiranosido

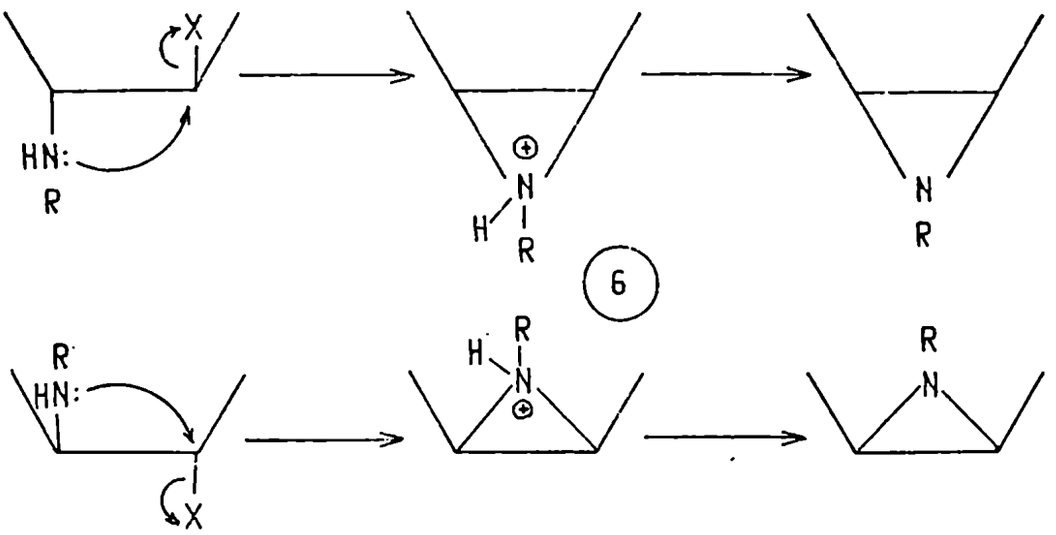
(3) bencil 4,6-0-benciliden-2,3-didesoxi-2,3-epimino-D-alopiranosido

Los azido-azúcares son también precursores importantes ya que un grupo azido vecino a un grupo toluensulfonilo o metansulfonilo como en (4) ó (5) se puede reducir con Niquel Raney y ciclar simultáneamente para formar anillos arizidínicos.

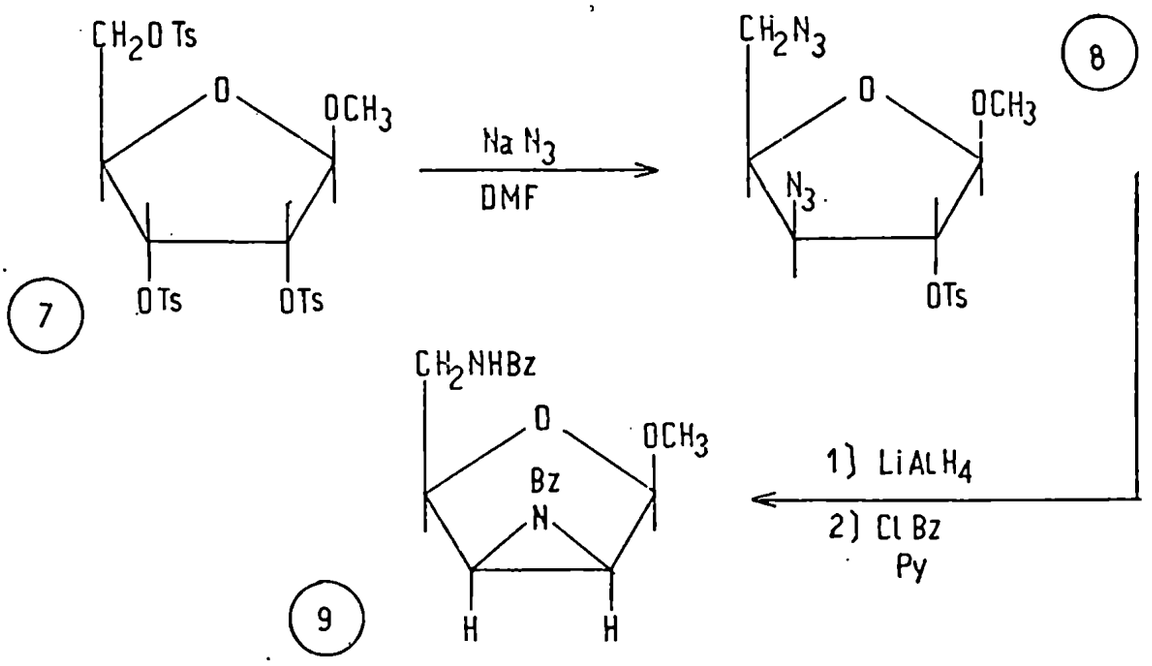


4 5

El mecanismo de formación propuesto por H. El Khadem[6] considera la formación de un ión arizidinio (6) que facilitaría la eliminación del grupo saliente. Durante la reacción se produce la inversión de la configuración del carbono en el cual se encuentra el grupo saliente.



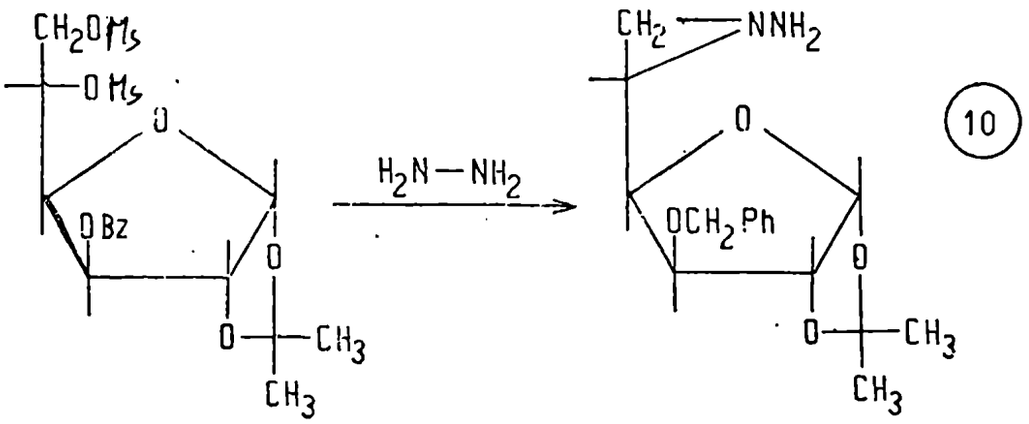
J. Cleophax y col.[7], por ejemplo, sintetizaron a partir del metil 2,3,5-tri-O-toluensulfonil-β-ribofuranosido (7), la azida (8) por tratamiento con azida de sodio en N,N-dimetilformamida. El compuesto (8) tratado con hidruro de aluminio y litio, seguido de una benzoilación, produce el metil 5-benzamido-2,3-benzoil epimino-2,3,5-tridesoxi-β-D-lixofuranosido (9).



(7) metil 2,3,5-tri-O-toluensulfonil-β-D-ribofuranosido
(8) metil 3,5-diazido-3,5-didesoxi-2-O-toluensulfonil-β-D-xilofuranosido
(9) metil 5-benzamido-2,3-benzoílepimino-2,3,5-tridesoxi-β-D-lixofuranosido

Por otra parte se puede mencionar también que el tratamiento de la 3-O-bencil-1,2-O-isopropiliden-5,6-di-O-metansulfonil-α-D-glucofuranosa con hidrazina anhidra caliente dió la 5,6-(N-amino-epimino)-1,2-O-isopropiliden-3-O-bencil-5,6 didesoxi-L-idosa (10), con altos rendimiento[8]. Se supone un ataque inicial

de la hidrazina sobre el grupo oxisulfonilo primario dando el 6-hidrazino-5-O-metansulfonil derivado, el cual se ciclaría dando (10)

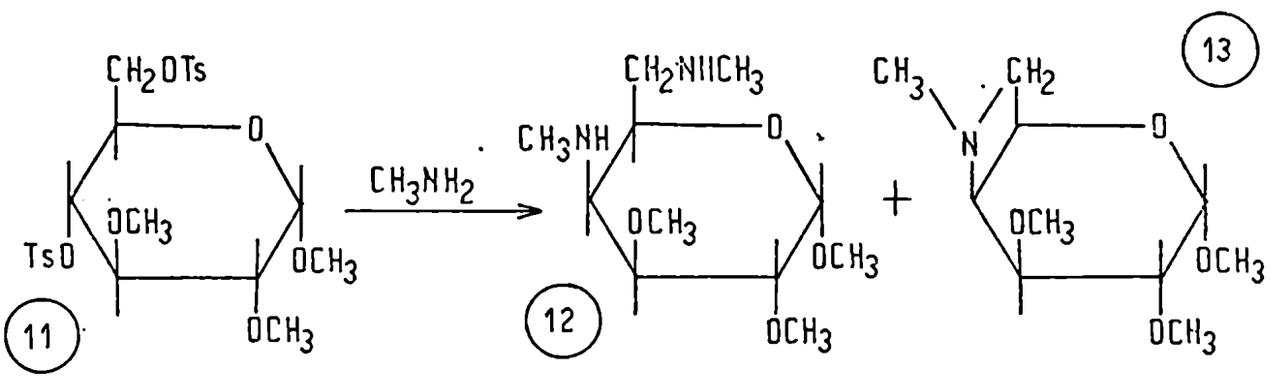


(10) 5,6-(N-amino-epimino)-1,2-O-isopropiliden-3-O-bencil-5,6-didesoxi-L-idosa

A2) ANILLOS DE CUATRO ATOMOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

AZETIDINAS

C.R. Hall y T.D. Inch[9] obtuvieron azetidinas al calentar el metil 2,3-O-metil-4,6-di-O-toluensulfonil-α-D-glucopiranosido (11) con metilamina alcohólica en tubo cerrado. Simultáneamente con el metil 2,3-di-O-metil-4,6-didesoxi-4,6-dimetilamino-α-D-galactopiranosido (12) se forma la azetidina (13) con buen rendimiento.



(11) metil 2,3-di-O-metil-4,6-di-O-toluensulfonil-α-D-glucopiranosido
(12) metil 2,3-di-O-metil-4,6-didesoxi-4,6-dimetilamino-α-D-galactopiranosido
(13) metil 4,6-anhidro-4-desoxi-2,3-di-O-metil-4-metilamino-α-D-galactopiranosido

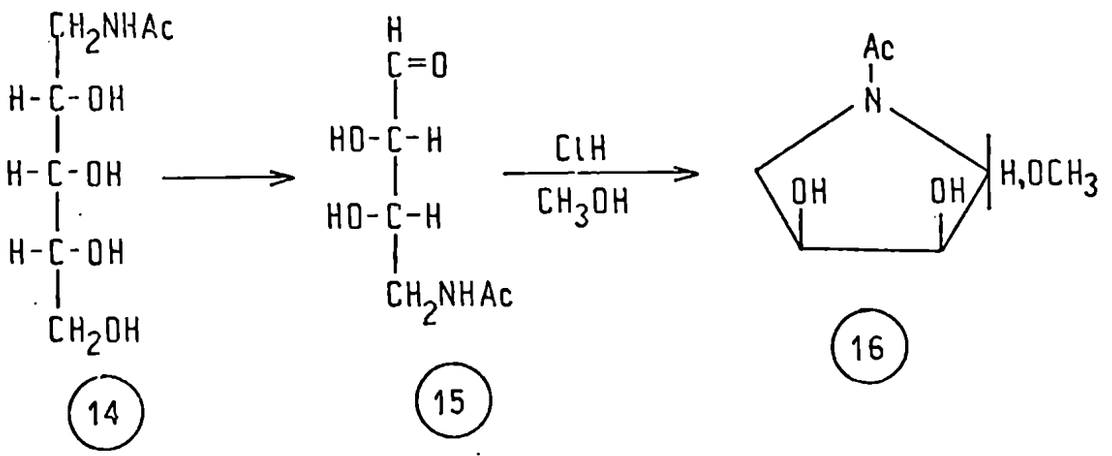
Resultados similares obtuvieron con los bencil derivados.

A3) ANILLOS DE CINCO ATOMOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

PIRROLIDINAS

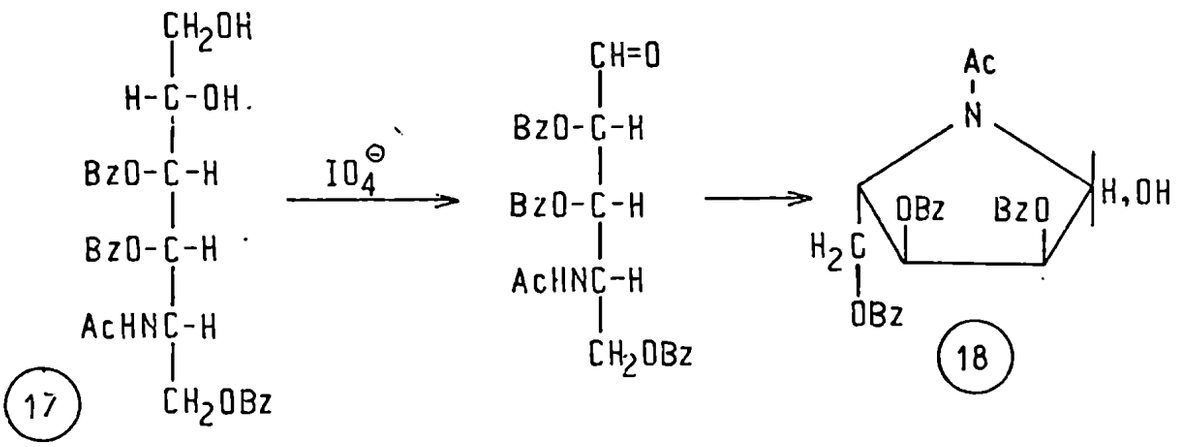
Estos compuestos se obtienen generalmente a partir de aminoaldosas, en particular de 4-amino y 3-amino derivados, los cuales pueden formar puentes entre el nitrógeno en el C-4 y el C-1 y entre el nitrógeno en el C-3 y el C-6. Las primeras ciclaciones de este tipo se realizaron a partir de aminoderivados de tetrosas, pentosas y hexosas.

W.A. Szarek y J.K.N. Jones[10] obtuvieron, por ejemplo, por oxidación controlada del 1-acetamido-1-desoxi-D-ribitol (14) la 4-acetamido-4-desoxi-L-eritrosa (15), cuya ciclación con clorhídrico metanólico conduce a la pirrolidina (16).



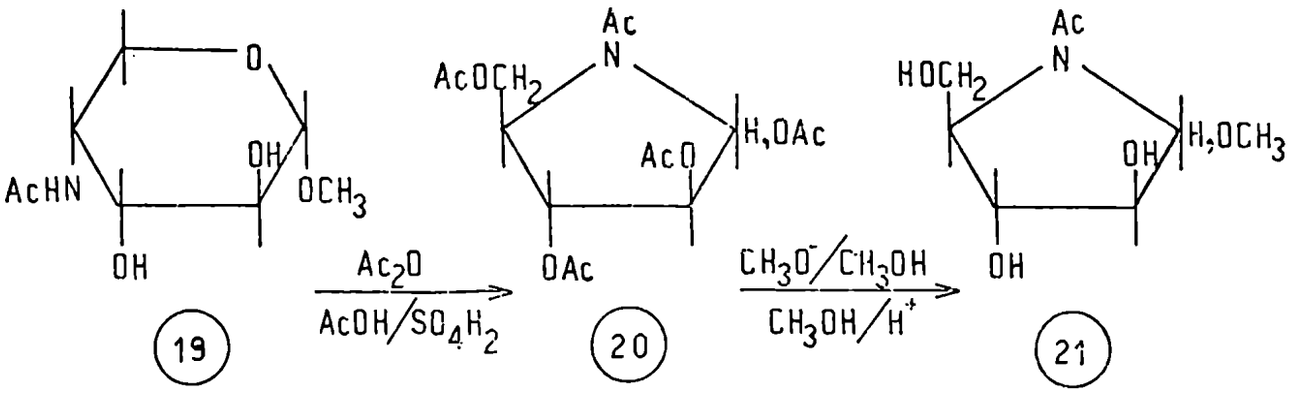
(14) 1-acetamido-1-desoxi-D-ribitol
(15) 4-acetamido-4-desoxi-L-eritrosa
(16) L-eritro-1-acetil-2(R,S)metoxi-3,4-dihidroxi-pirrolidina

Tratando el 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4-tri-O-benzoil-L-talitol (17) con periodato, J. Gigg y R. Gigg[11] obtuvieron la 4-acetamido-4-desoxi-2,3,5-tri-O-benzoil-L-ribosa, la cual se cicla a la pirrolidina (18).



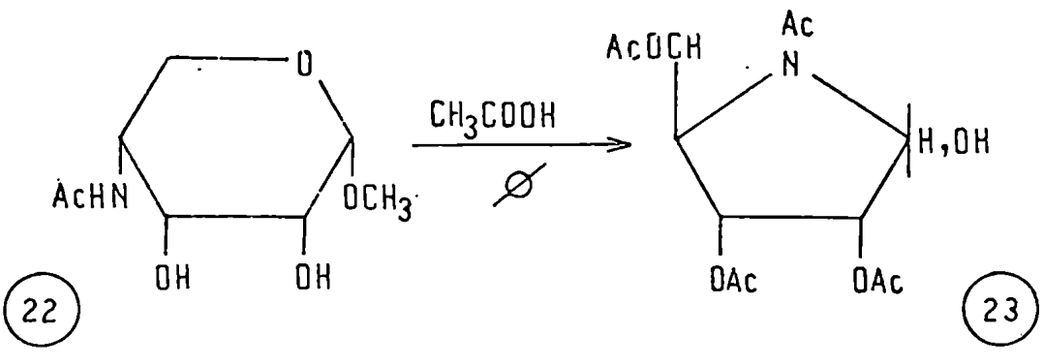
(17) 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4-tri-O-benzoil-L-talitol
(18) L-ribo-1-acetil-2(R,S)-hidroxi-3,4-dibenzoiloxi-5-benzoiloximetil-pirrolidina

A.J. Dick y J.K.N. Jones[12] obtuvieron por acetolisis del metil 4-acetamido-4-desoxi-α-D-arabinopiranosido (19) los tetraacetoxi derivados anomericos de la 4-acetamido-D-arabinopirrolidina (20), y a partir de ellos, por metanólisis suave y desacetilación, los correspondientes 1-metoxiderivados (21). En la serie L se realizaron reacciones simiiares.



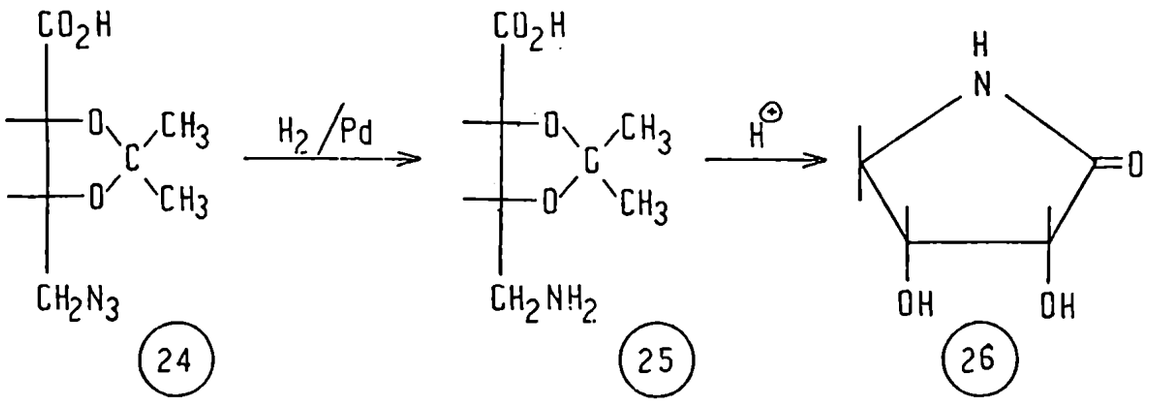
(19) metil 4-acetamido-4-desoxi-α-D-arabinopiranosido
(20) D-arabino-1-acetil-2(R,S),3,4-triacetoxi-5-acetoximetil-pirrolidina
(21) D-arabino-1-acetil-2(R,S)-metoxi-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-pirrolidina

E.J. Reist y col.[13,14] observaron que también un glicósido como el metil 4-acetamido-4-desoxi-α-D-ribopiranosido (22) es convertido en la correspondiente pirrolidina (23) por tratamiento con ácido acético.



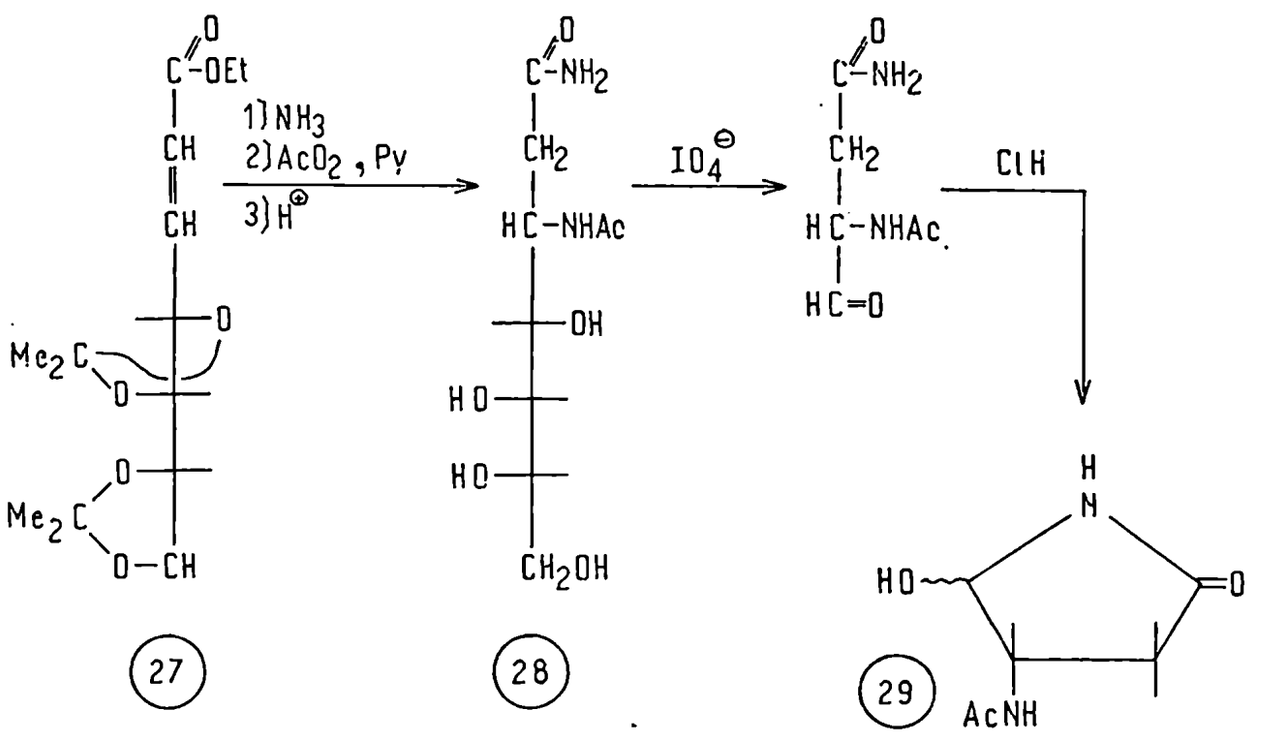
(22) metil 4-acetamido-4-desoxi-α-D-ribopiranosido
(23) D-ribo-1-acetil-2(R,S)-hidroxi-2,3-diacetoxi-5-acetoximetil-pirrolidina

S. Hanessian[15] preparó una serie de compuestos con anillos de cinco miembros, por reducción y posterior ciclación de azido ácidos, según el esquema siguiente:



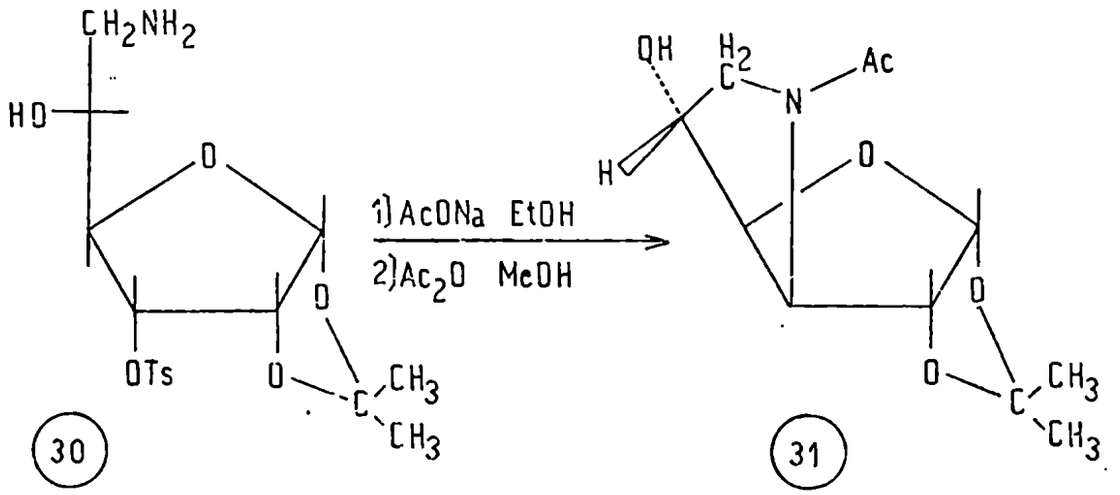
(24) acido 4-azido-4-desoxi-2,3-0-isopropiliden-D-eritrónico
(25) acido 4-amino-4-desoxi-2,3-0-isopropiliden-D-eritrónico
(26) D-eritrono-γ-lactama

Dimitriev y col.[16] obtuvieron por una reacción de Wittig sobre la 2,3:4,5-di-0-isopropiliden-aldehido-L-arabinosa el compuesto (27), que por amonólisis, acetilación e hidrólisis ácida condujo al compuesto (28) y el de configuración L-mano. La oxidación de (28) con peryodato y posterior tratamiento con ácido clorhídrico condujo a la 4(S)-acetamido-5(R,S)-hidroxi-2-pirrolidinona (29).



(27) trans-2,3-dehidro-2,3-dides oxi-4,5:6,7-di-0-isopropiliden-L-arabino-heptanoato de etilo
(28) 3-acetamido-2,3-didesoxi-L-mano-heptonamida
(29) 4(S)-acetamido-5(R,S)-hidroxi-2-pirrolidinona

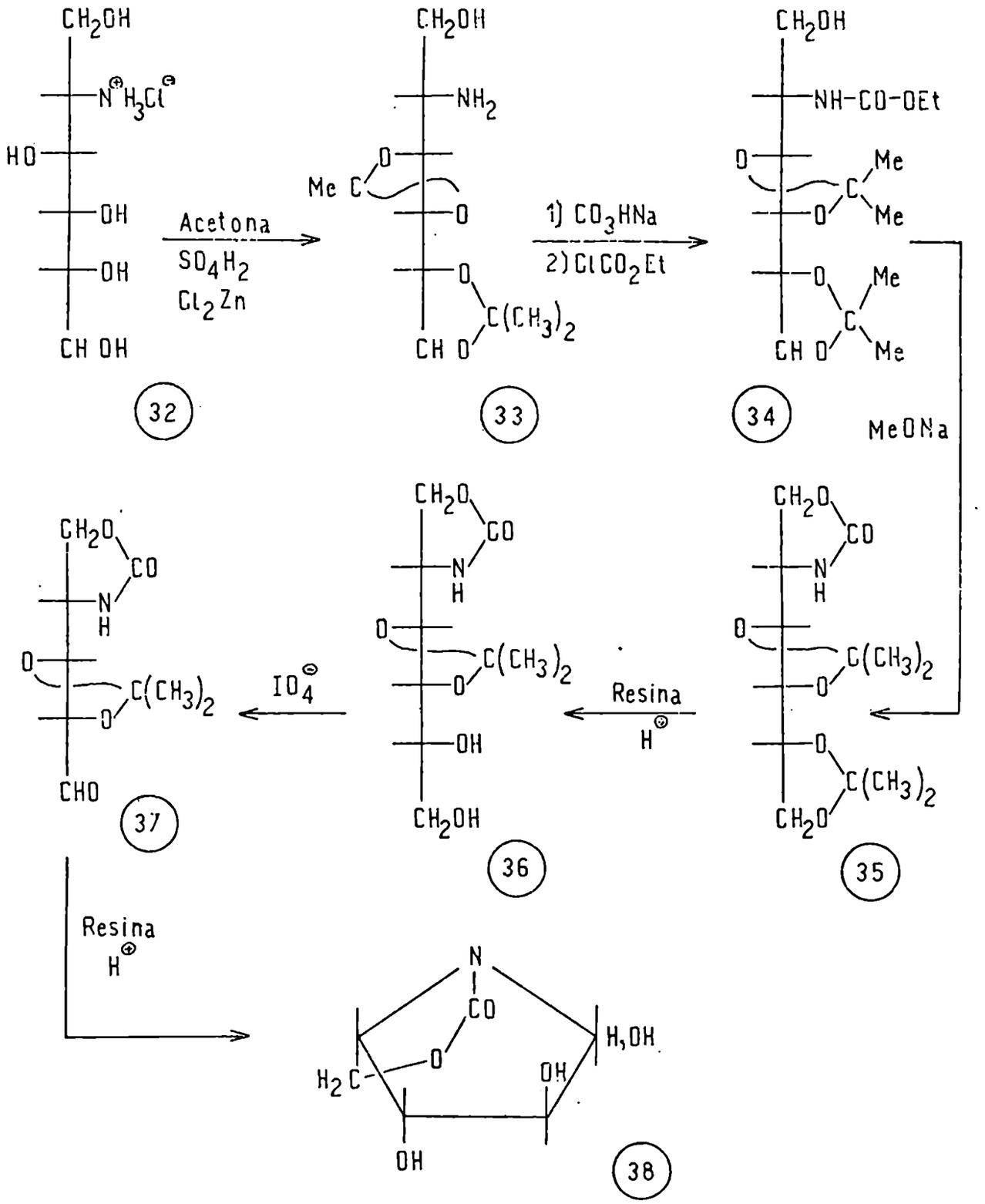
J.S. Brimacombe y A.M. Mofti[17] sintetizaron el compuesto con anillo nitrogenado (31) a partir de (30) por tratamiento con acetato de sodio en etanol y subsecuente N-acetilación



30 31

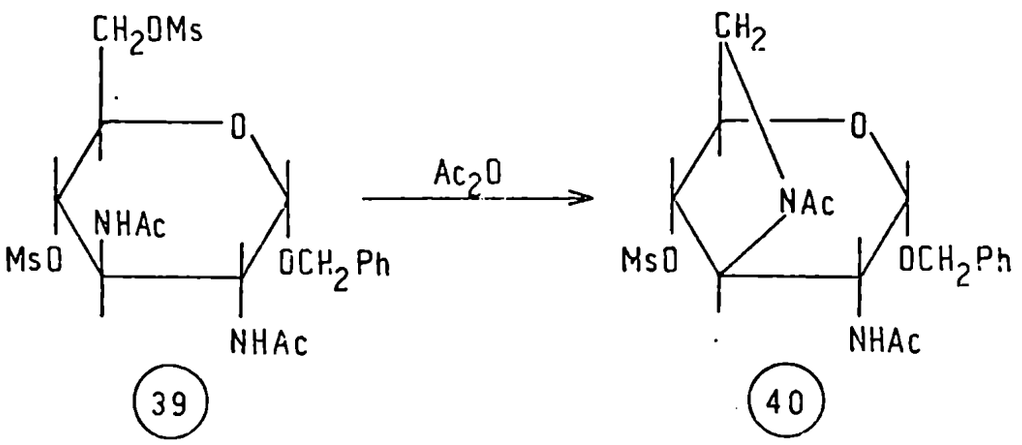
(30) 6-amino-6-desoxi-1,2-0-isopropiliden-3-0-toluensulfonil-α-D-alofuranosa
(31) 3,6-N-acetilepimino-3,6-didesoxi-1,2-0-isopropiliden-α-D-glucofuranosa

H. Paulsen y col.[18] prepararon los derivados biciclicos de 4-amino-4-desoxi-L-xilosa según el esquema siguiente, partiendo del 2-amino-2-desoxi-D-glucitol (32). Por formación del 2-amino-2-desoxi-3,4:5,6-di-0-isopropiliden-D-glucitol (33) y protección del amino con cloroformiato de etilo, obtuvieron el compuesto (34), el cual en presencia de metilato de sodio se cicla al compuesto (35). La eliminación del isopropilideno en 5 y 6, y oxidación con peryodato, con posterior ciclación en medio ácido, condujeron a la pirrolidina (38).



(32) 2-amino-2-desoxi-D-glucitol. HCl
(33) 2-amino-2-desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-glucitol.
(34) 2-etoxicarbonilamino-2-desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-glucitol.
(35) 2-amino-1-O.2-N-carbonil-2-desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropiliden-D-glucitol.
(36) 2-amino-1-O.2-N-carbonil-2-desoxi-3,4-O-isopropiliden-D-glucitol.
(37) 4-amino-4-N.5-O-carbonil-4-desoxi-2,3-O-isopropiliden-L-xilosa.
(38) L-xilo-2(R,S),3,4-trihidroxi-1.5-carboniloximetil-pirrolidina.

W, Meyer Zu Reckendorf[19] aisló el compuesto (40) como un subproducto en la acetolisis de (39)

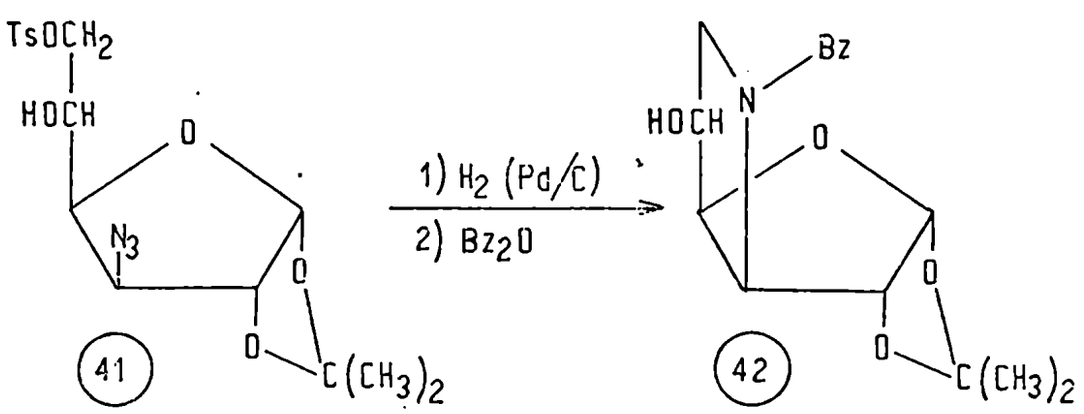


39 40

(39) bencil 2,3-diacetamido-2,3-didesoxi-4,6-di-0-metansulfonil-α-D-glucopiranosido

(40) bencil 3,6-anhidro-2,3-diacetamido-2,3-didesoxi-4-0-metansulfonil-α-D-glucopiranosido

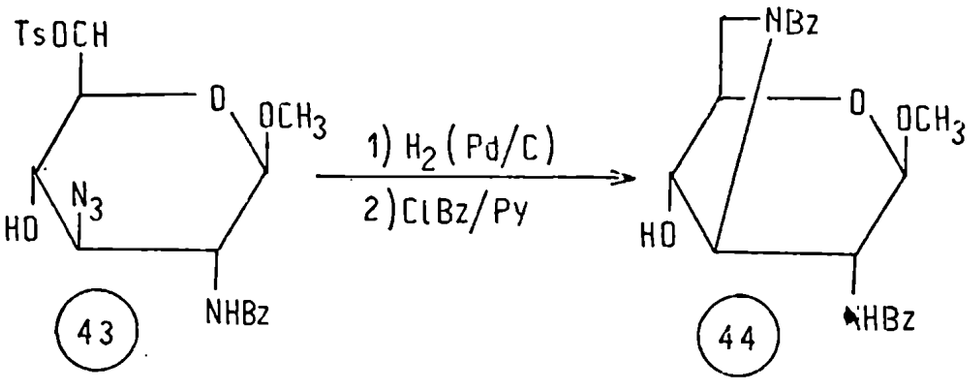
La conversión de 3-amino-3-desoxi azúcares en pirrolidinas requiere la presencia de un grupo saliente en el C-6, tal como el toluensulfoniloxi, como por ejemplo en la síntesis de las pirrolidinas (42) y (44), a partir de la 3-azido-3-desoxi-1,2-0-isopropiliden-6-0-toluensulfonil-D-glucofuranosa (41) y del metil 3-azido-2-benzamido-2,3-didesoxi-6-0-toluensulfonil-β-D-glucopiranosido (43), en los cuales se produce la reducción del grupo azido a amino, seguido de la ciclación y posterior benzoilación[20].



41 42

(41) 3-azido-3-desoxi-1,2-0-isopropiliden-6-0-~~metan~~toluensulfonil-α-D-glucofuranosa

(42) 3,6-anhidro-3-benzamido-3-desoxi-1,2-0-isopropiliden-α-D-glucofuranosa

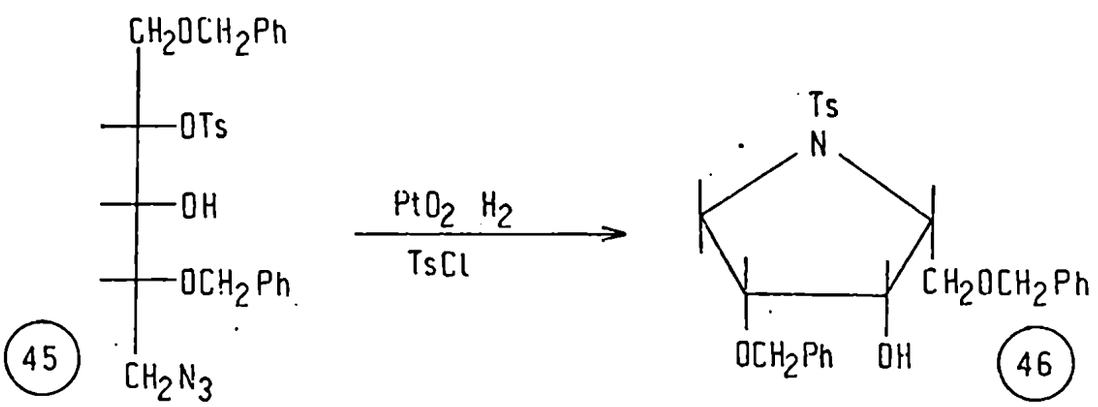


(43) (44)

(43) metil 3-azido-2-benzamido-2,3-didesoxi-6-0-toluensulfonil-β-D-glucopiranosido

(44) metil 3,6-anhidro-2,3-dibenzamido-2,3-didesoxi-β-D-glucopiranosido

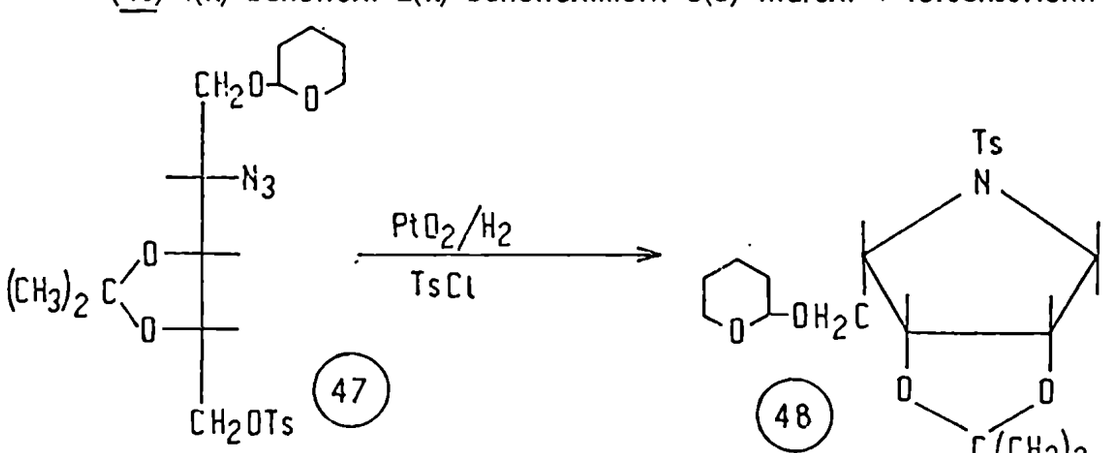
A.M. Sepulchre y col.[21] y A. Gateau[22] obtuvieron otros derivados pirrolidínicos (46) y (48) por ciclación reductiva de las azidas (45) y (47) sobre catalizador de Adams y posterior toluensulfonilación. Estas reacciones pueden explicarse en términos de un desplazamiento nucleofílico intramolecular.



(45) (46)

(45) 5-azido-1,4-di-0-bencil-5-desoxi-2-0-toluensulfonil-D-ribitol

(46) 4(R)-benciloxi-2(R)-benciloximetil-3(S)-hidroxi-1-toluensulfonil-pirrolidina



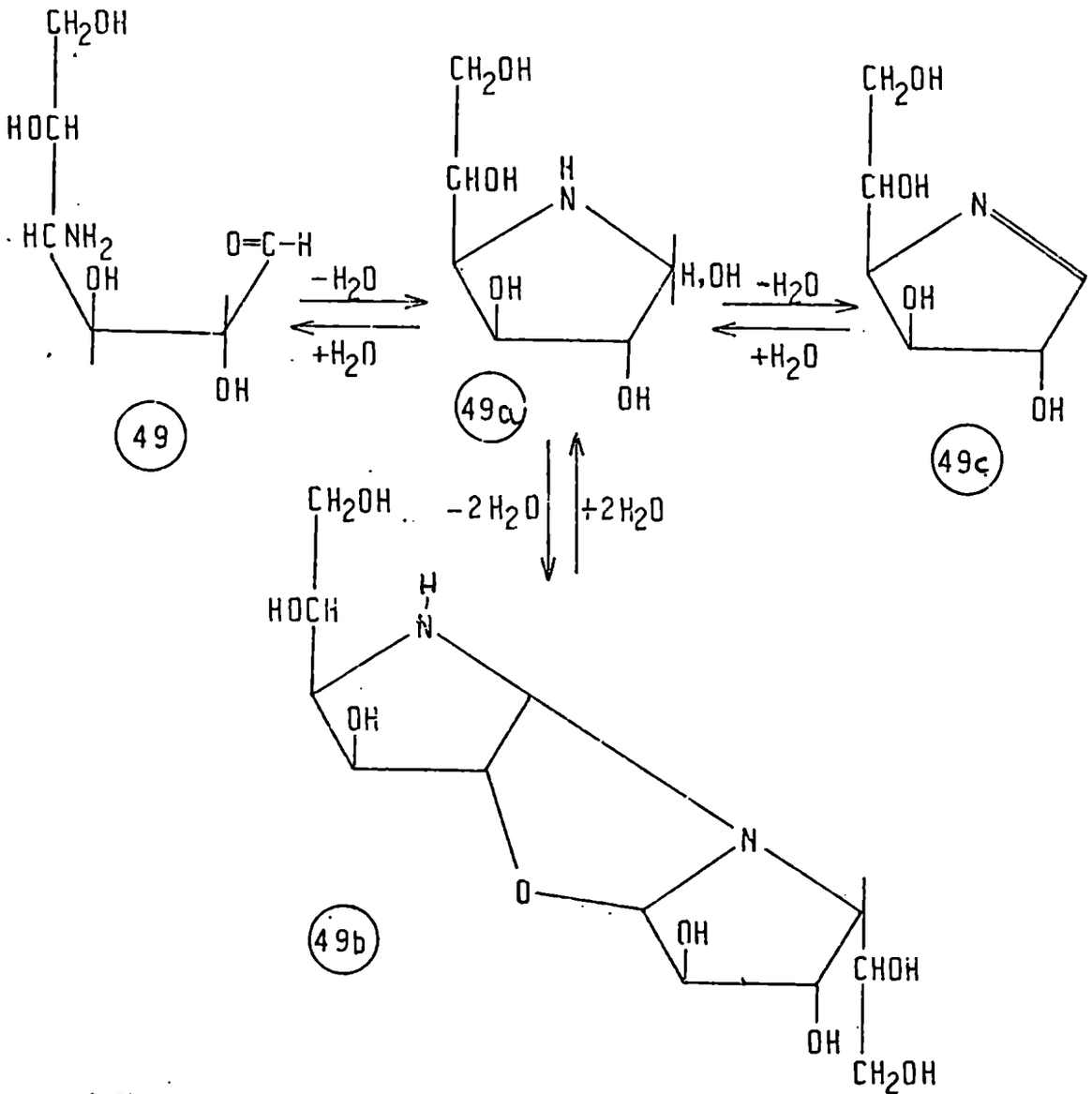
(47) (48)

(47) 2-azido-2-desoxi-3,4-0-isopropiliden-1-0-tetrahidropiranil-5-0-toluensulfonil-L-arabinitol

(48) 2,5-anhidro-2-desoxi-3,4-0-isopropiliden-1-0-tetrahidropiranil-2-toluensulfonamido-L-arabinitol

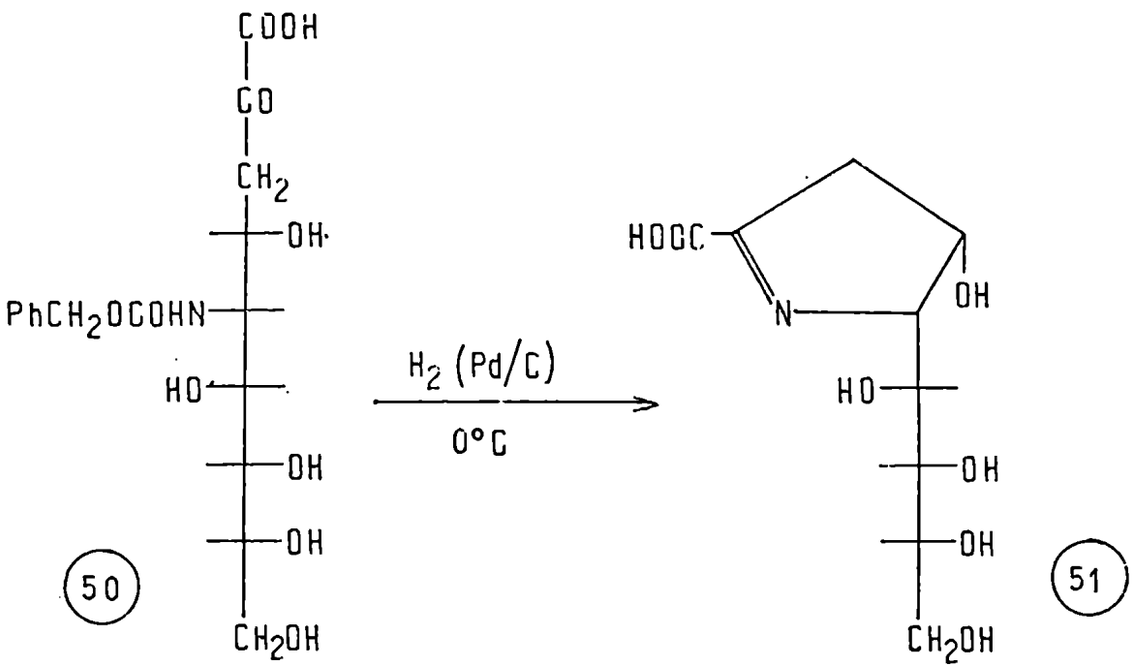
PIRROLINAS

Estudios de resonancia magnética nuclear efectuadas por H. Paulsen y col.[23] han revelado que la 4-amino-4-desoxi-D-glucosa (49) se encuentra en equilibrio con la forma pirrolidínica (49a), su dímero (49b) y la pirrolina (49c). La existencia de este último compuesto fue demostrado por su reducción a una pirrolidina.



(49) 4-amino-4-desoxi-D-glucosa

Por otra parte la hidrogenólisis del ácido N-benciloxicarbonil-neuramínico (50) no dió lugar al grupo amino libre esperado y formó la base de Schiff interna, o sea el ácido 4-hidroxi-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1-pirrolin-2-carboxilico (51). El equilibrio entre el ácido libre y la base de Schiff depende del pH y se obtiene el primero solo en soluciones fuertemente ácidas[24].



(50) ácido N-benciloxicarbonil-neuramínico

(51) ácido 4-hidroxi-5-(D-arabino-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1-pirrolin-2-carboxílico

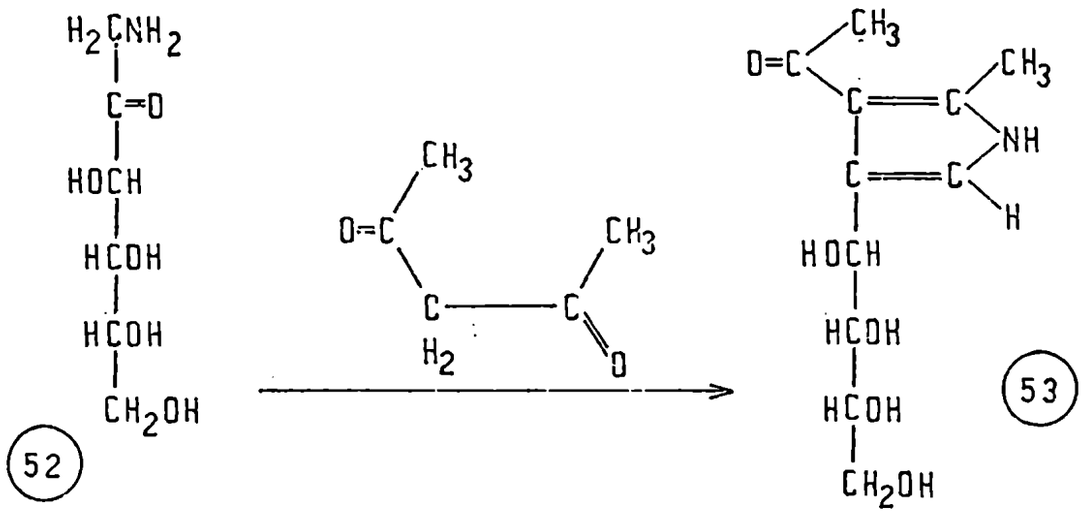
PIRROLES

La preparación del pirrol por pirólisis de sales de amonio del ácido galactárico data de 1860[25] y sigue siendo uno de los métodos usados aún hoy[26]. Usando sales de aminas primarias de dicho ácido es posible preparar N-alquil- y N-aril-pirroles.

Los N-metil-[27,28], N-etil-[27,29], N-butil-[30] y N-isopentil-pirroles[30] se preparan por pirrólisis de las correspondientes sales de alquil-amonio del ácido galactárico.

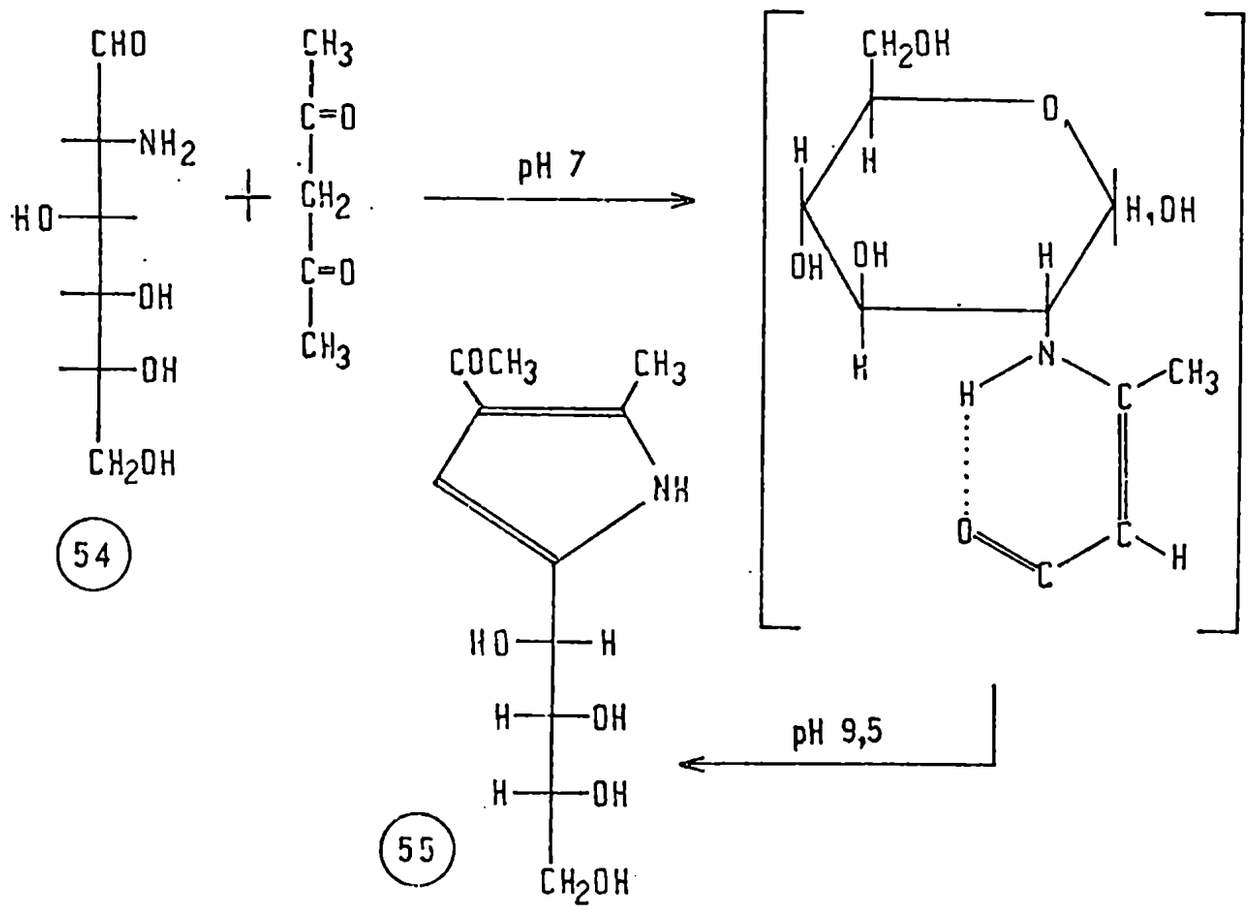
El mismo tipo de síntesis fue utilizado con sales de arilamonio del ácido galactárico y dieron lugar a N-fenil-[31], N-(o,m,p)-toluensulfonil-pirroles[28], N-(o,m,p)-clorofenil-pirroles, N-o-nitrofenil-pirrol y N-(α, β)-naftil-pirroles[28].

Otros tipos de derivados pirrolicos se obtienen por reacción del 1-amino-1-desoxi-2-cetohexosas ó 2-amino-2-desoxi-aldosas con un compuesto β-dicarbonílico. Así la 1-amino-1-desoxi-D-fructosa (52) reacciona con la 2,4-pentanodiona para dar el derivado pirrolico (53)[32].



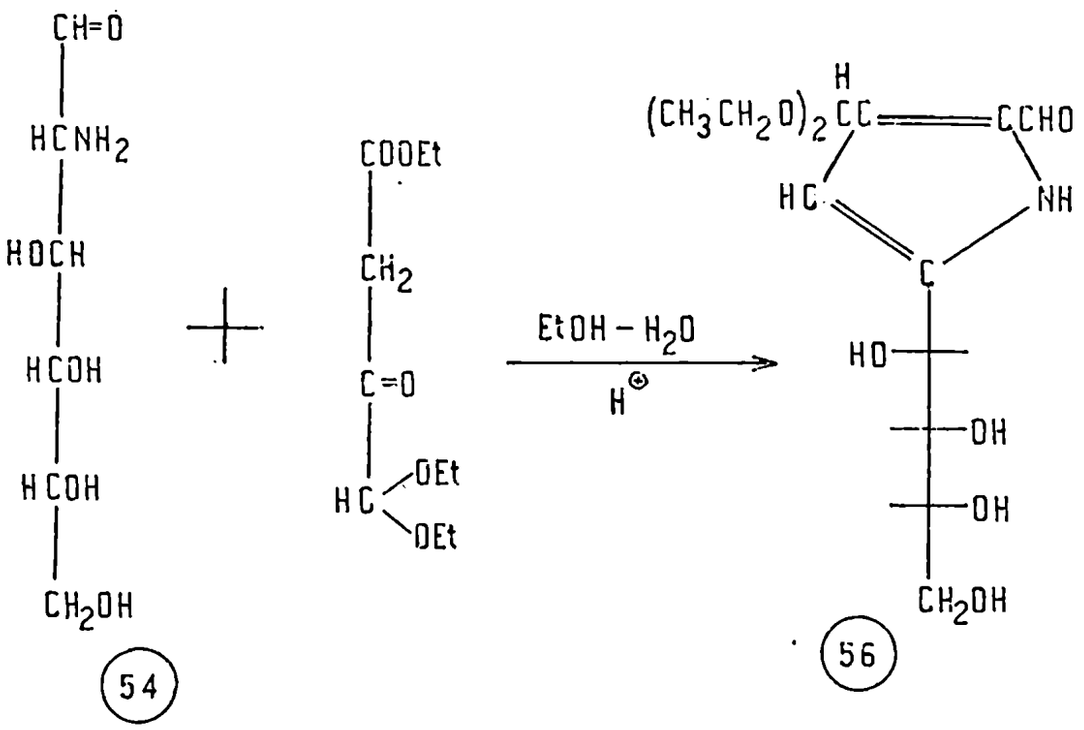
(52) 1-amino-1-desoxi-D-fructosa
(53) 3-acetil-2-metil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-pirrol

Por otra parte F. García González y col.[33], por condensación de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (54) con 2,4-pentanodiona en solución alcalina, obtuvieron a través del enamina derivado intermediario, el derivado sustituído del pirrol (55). La estructura de este compuesto pirrólico fue confirmada por N.S. Bhacca y col.[34] mediante espectroscopía de R.M.N.



(54) 2-amino-2-desoxi-D-glucosa
(55) 3-acetil-2-metil-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-pirrol

F. García y col.[35] obtuvieron el pirrol sustituído (56) por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (54) con el 4,4-dietoxi-3-oxobutanoato de etilo.



(54) 2-amino-2-desoxi-D-glucosa

(56) 2-formil-3-carbodietoxi-5-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-pirrol.

A 4) ANILLOS DE SEIS ATOMOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

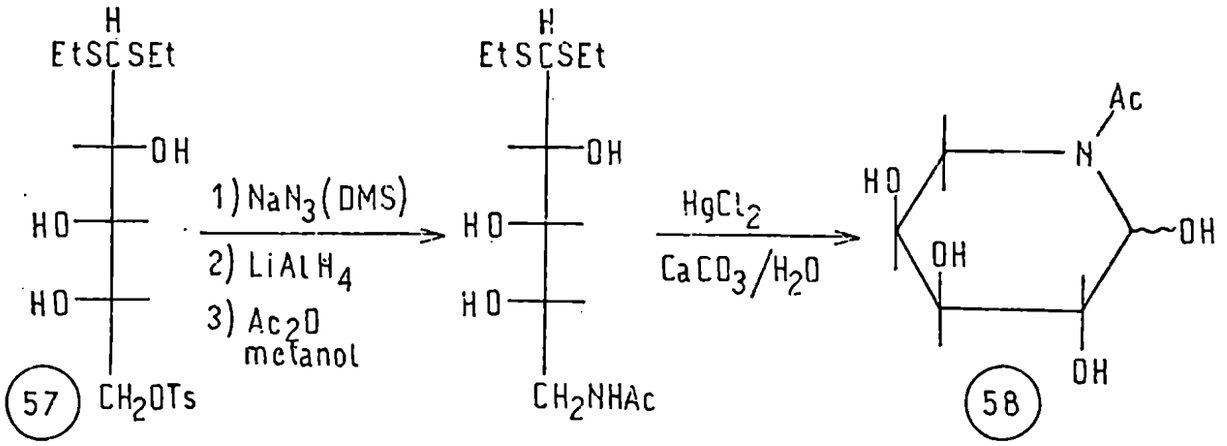
PIPERIDINAS

Las piperidinas son obtenidas a partir de 5-amino-5-desoxi azúcares por ciclación con el C-1 y por lo tanto su preparación sigue el método general de obtención de estos amino azúcares.

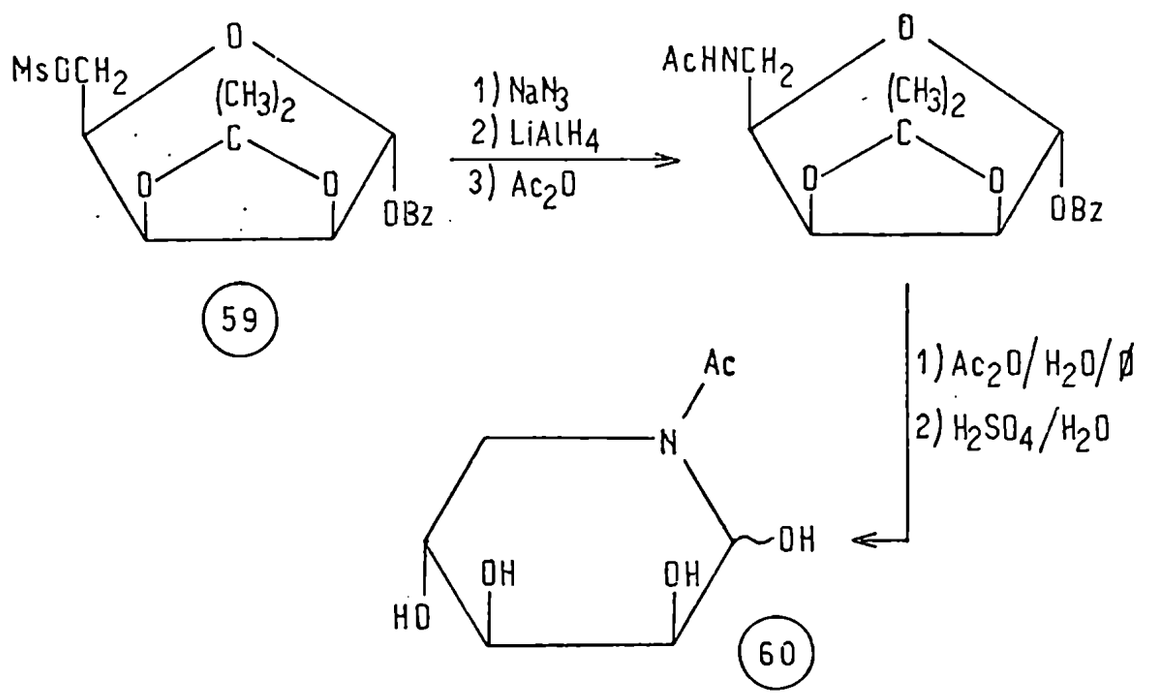
S. Hanessian y T.H. Haskell[36] y A. Zobacova y J. Jary[37] usaron 5-O-toluensulfonil, 5-O-metansulfonil-pentosas que constituyen un excelente material de partida, ya que estos grupos se pueden reemplazar por el grupo azida.

La reducción del grupo azido conduce a los 5-amino derivados, los cuales son capaces de ciclarse.

La formación de la piperidina (58) a partir del 5-O-toluensulfonil-L-arabinosa dietilditioacetal (57)[36] y, de la piperidina (60) a partir del bencil 2,3-O-isopropiliden-5-O-metansulfonil-α-D-lixofuranosido (59)[38] son ejemplos de esta secuencia de reacciones.

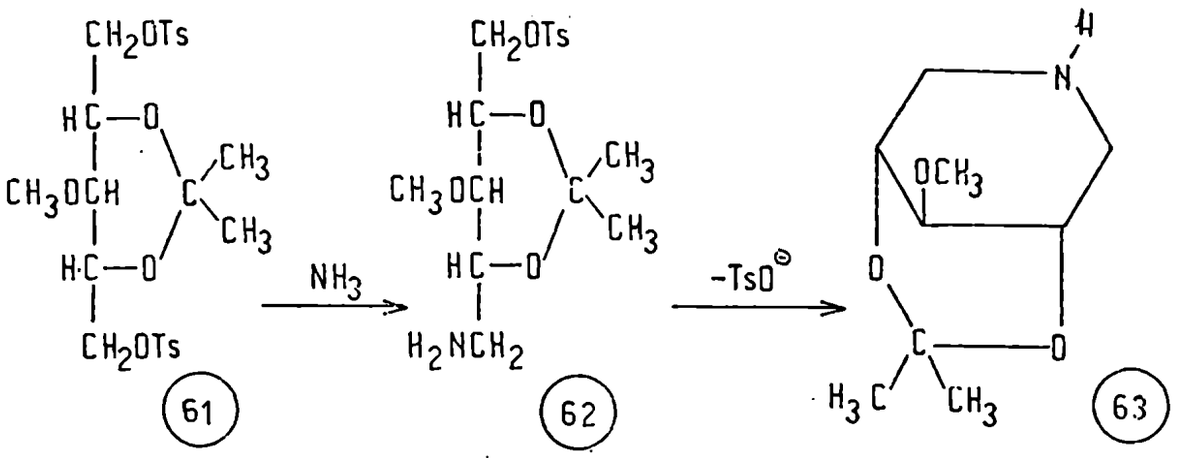


(57) 5-O-toluensulfonil-L-arabinosa dietilditioacetal
(58) L-arabino-1-acetil-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-piperidina



(59) bencil 2,3-O-isopropiliden-5-O-metansulfonil-α-D-lixofuranosido
(60) D-lixo-1-acetil-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-piperidina

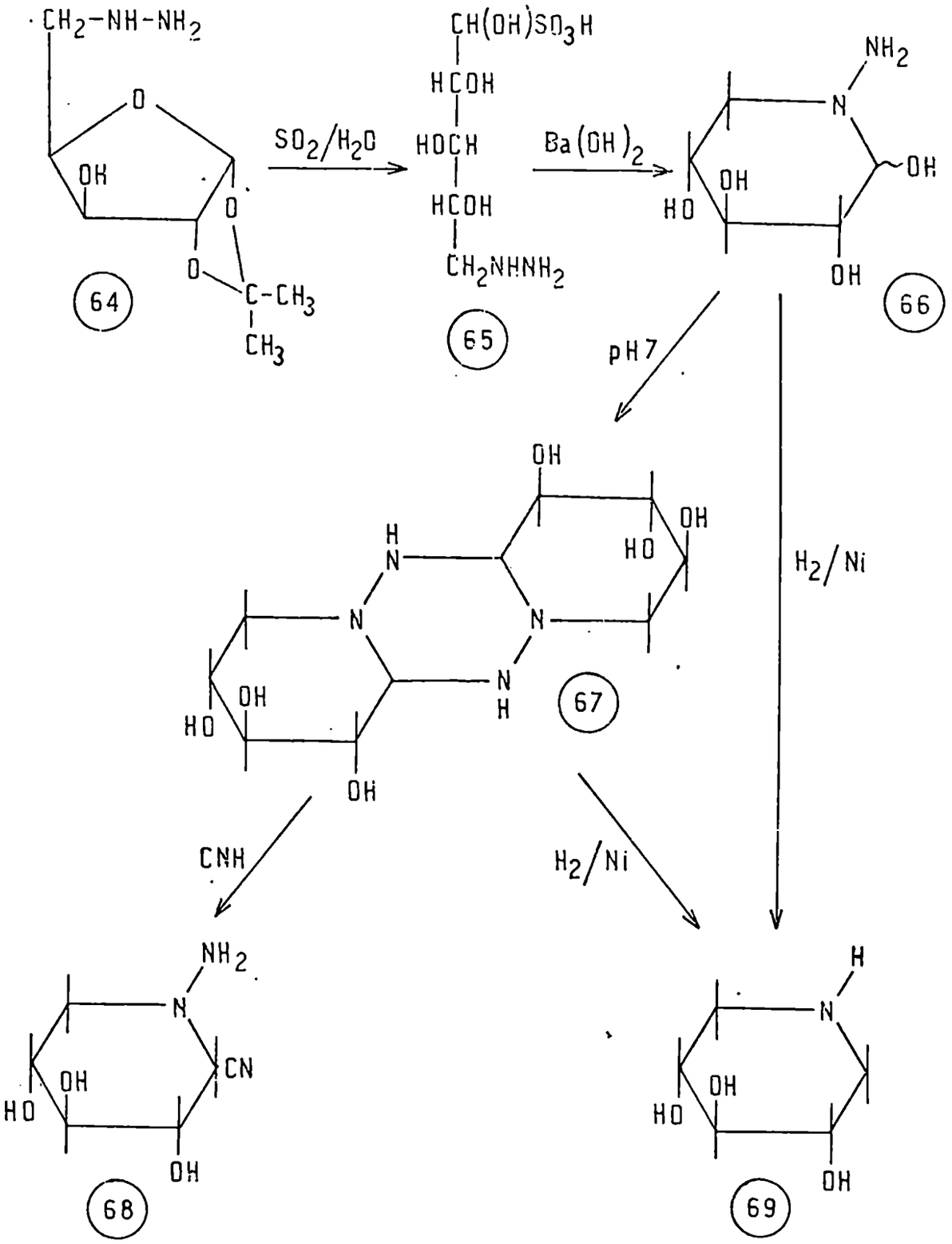
La reacción del 3-O-metil-2,4-O-~~metilen~~ isopropiliden-1,5-di-O-toluensulfonil-D-xilitol (61) con amoníaco da la piperidina (63) que se forma por el desplazamiento de un grupo oxitoluensulfonilo por un grupo amino, seguido de un desplazamiento intramolecular del otro grupo oxitoluensulfonilo[39].



(61) (62) (63)

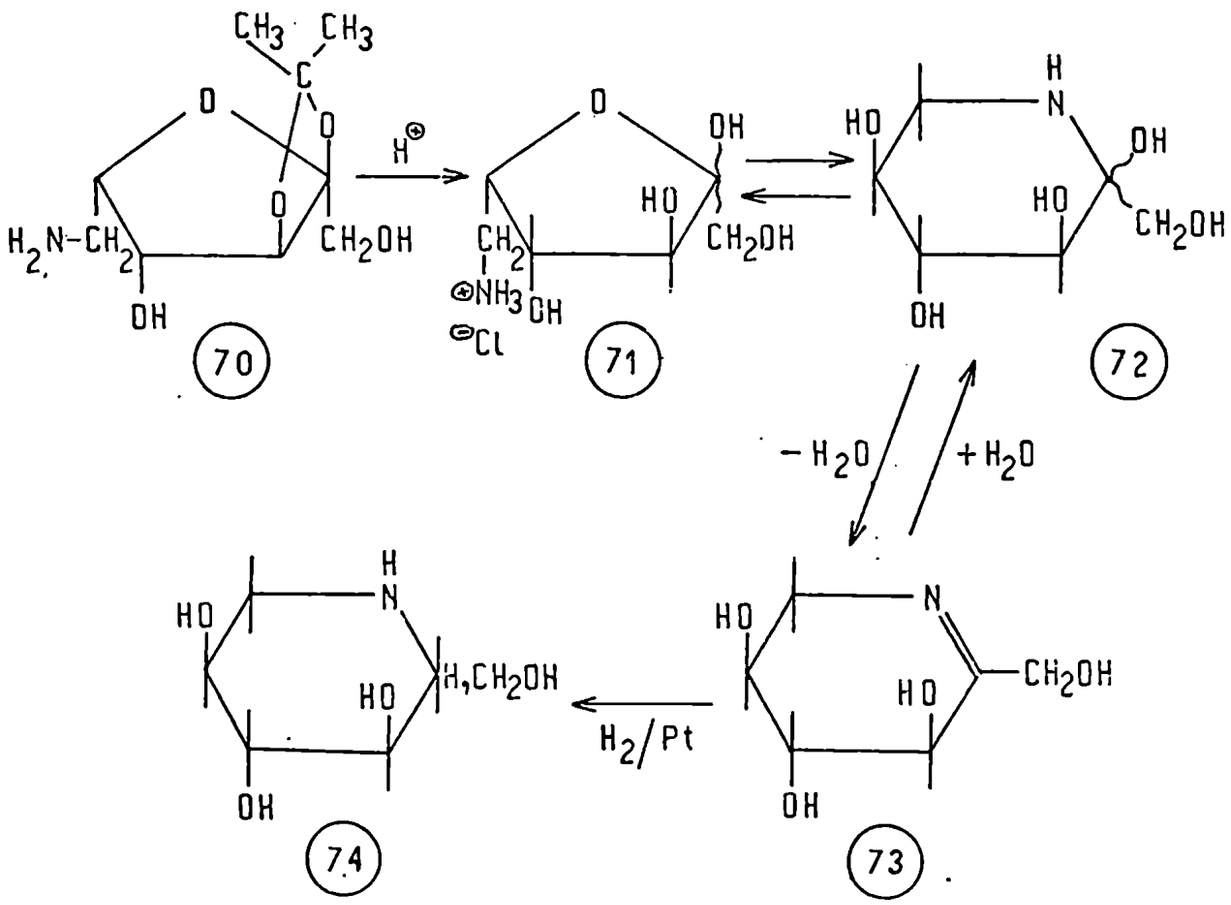
(61) 3-0-metil-2,4-0-isopropiliden-1,5-di-0-toluensulfonil-D-xilitol
(62) 5-amino-3-0-metil-2,4-0-isopropiliden-1-0-toluensulfonil-D-xilitol
(63) D-xilo-4-0-metil-3,5-0-isopropiliden-piperidina

Por reacción de la 5-hidrazino-5-desoxi-1,2-0-isopropiliden-α-D-xilofuranosa (64) con ácido sulfuroso, H. Paulsen y col.[40] ovtuvieron el compuesto (65), el cual se transforma en el azúcar cíclico (66) con estructura de piperidina, en solución alcalina. Este compuesto se dimeriza por neutralización al compuesto (67) que a su vez reacciona con ácido cianhídrico para dar la piperidina (68). La reducción de (66) ó de (67) da lugar a la piperidina (69)



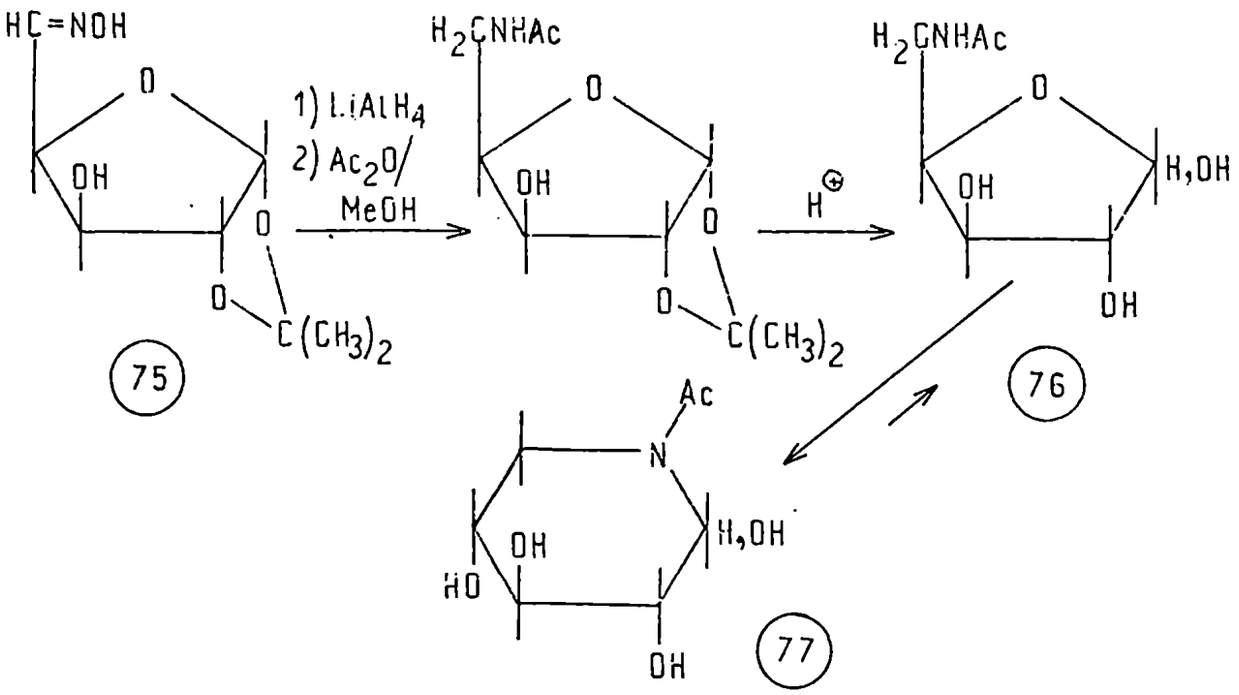
(64) 5-hidrazino-5-desoxi-1,2-0-isopropiliden- α-D-xilofuranosa
(65) derivado bisulfítico de la 5-hidrazino-5-desoxi-D-xilosa
(66) D-xilo-1-amino-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-piperidina
(67) 1,2,3-(D-xilo)-trihidroxi-7,8,9-(D-xilo)-trihidroxi-perhidrodipirido-[1,2-b:1',2'-e] s-tetrazina
(68) D-xilo-1-amino-2(R,S)-ciano-3,4,5-trihidroxi-piperidina
(69) D-xilo-3,4,5-trihidroxi-piperidina

H. Paulsen y col.[41] extendieron la reacción a una cetosa, la 6-amino-6-desoxi-2,3-0-isopropiliden-α-L-sorbofuranosa (70). Por hidrolisis ácida del grupo protector se obtiene la 6-desoxi-6-amino-L-sorbofuranosa (71), la cual en medio ácido se encuentra en equilibrio con la estructura piperidinica (72) y ésta a su vez con el derivado tetrahidro piridinico (73).
La hidrogenación de este último compuesto da el derivado piperidinico (74).



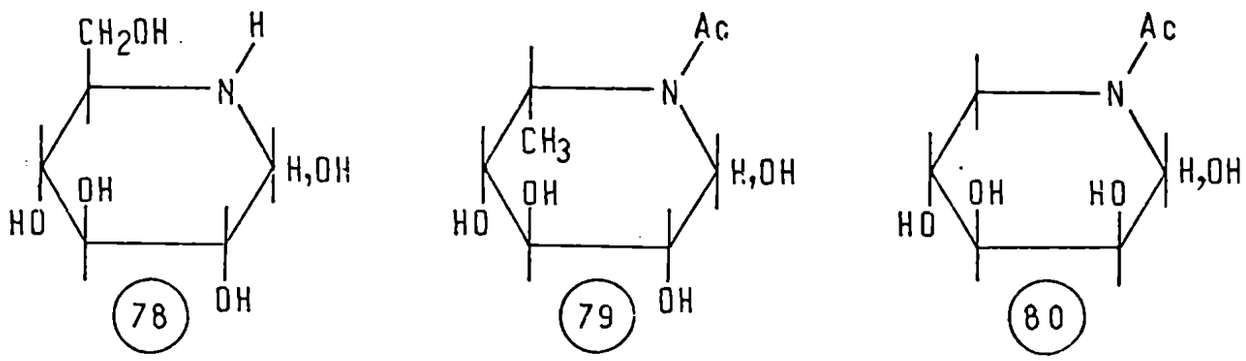
(70) 6-amino-6-desoxi-2,3-0-isopropiliden-α-L-sorbofuranosa
(71) 6-amino-6-desoxi-L-sorbofuranosa clorhidrato
(72) (α,β) L-sorbopiperidinosa
(73) L-xilo-1,2-dehidro-3,4,5-trihidroxi-2-hidroximetil-piperidina
(74) L-xilo-3,4,5-trihidroxi-2(R,S)-hidroximetil-piperidina

M. Lamchen y R.L. Whistler[42] sintetizaron la 5-acetamido-5-desoxi-D-xilofuranosa (76) a partir de la oxima de la 1,2-0-isopropiliden-α-D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa ((75) según el esquema siguiente, en el cual el equilibrio entre las fórmulas (76) y (77) se encuentra desplazado hacia la estructura piperidinica.



(75) oxima de la 1,2-O-isopropiliden-α-D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa
(76) 5-acetamido-5-desoxi-D-xilofuranosa
(77) D-xilo-1-acetil-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-piperidina

Otras piperidinas similares fueron obtenidas por H.Saeki y E. Ohki[43] en la síntesis del compuesto (78), por C.F. Gibbs y L. Hough[44] en la del compuesto (79) y por J.S. Brimacombe y col.[38] en la preparación del compuesto (80).

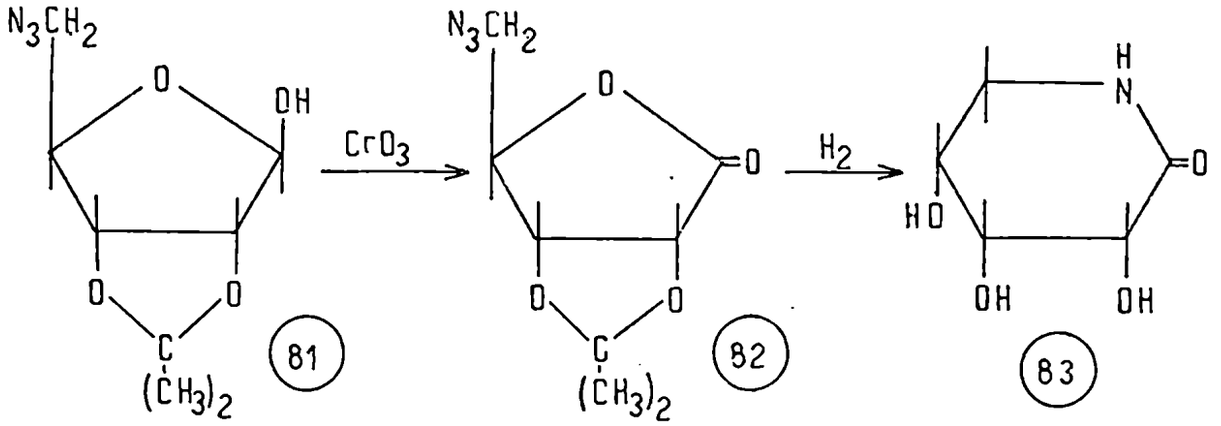


(78) D-gluco-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-6-hidroximetil-piperidina
(79) L-ido-1-acetil-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-6-metil-piperidina
(80) D-lixo-1-acetil-2(R,S),3,4,5-tetrahidroxi-piperidina

PIPERIDONAS

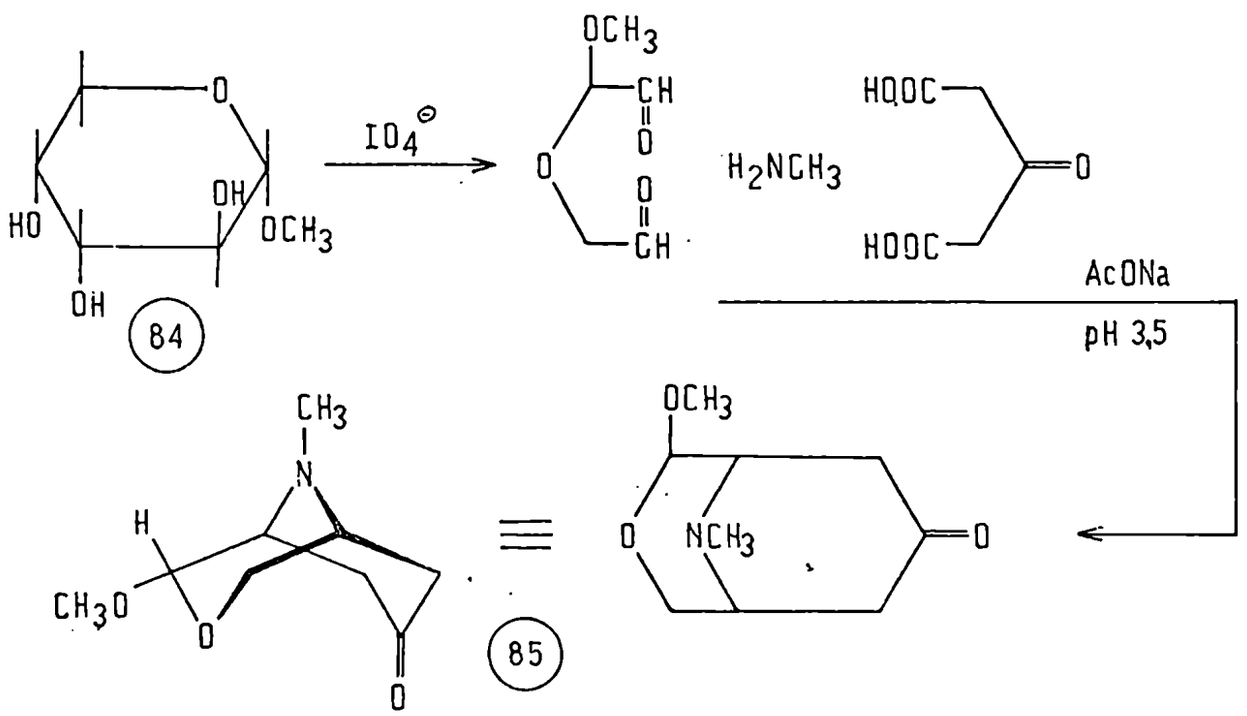
A partir de derivados de hidratos de carbono se prepararon dos tipos de piperidonas, las monocíclidas y otras derivadas del oxagranato.

S. Hanessian y col.[45] oxidaron la 5-azido-5-desoxi-2,3-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosa (81) con trióxido de cromo, a la lactona (82). La reducción posterior del grupo azido dio lugar a una amina que se cicló a la piperidona (83).



(81) 5-azido-5-desoxi-2,3-0-isopropiliden-β-D-ribofuranosa
(82) 5-azido-5-desoxi-2,3-0-isopropiliden-ribonolactona
(83) D-ribo-3,4,5-trihidroxi-2-piperidona

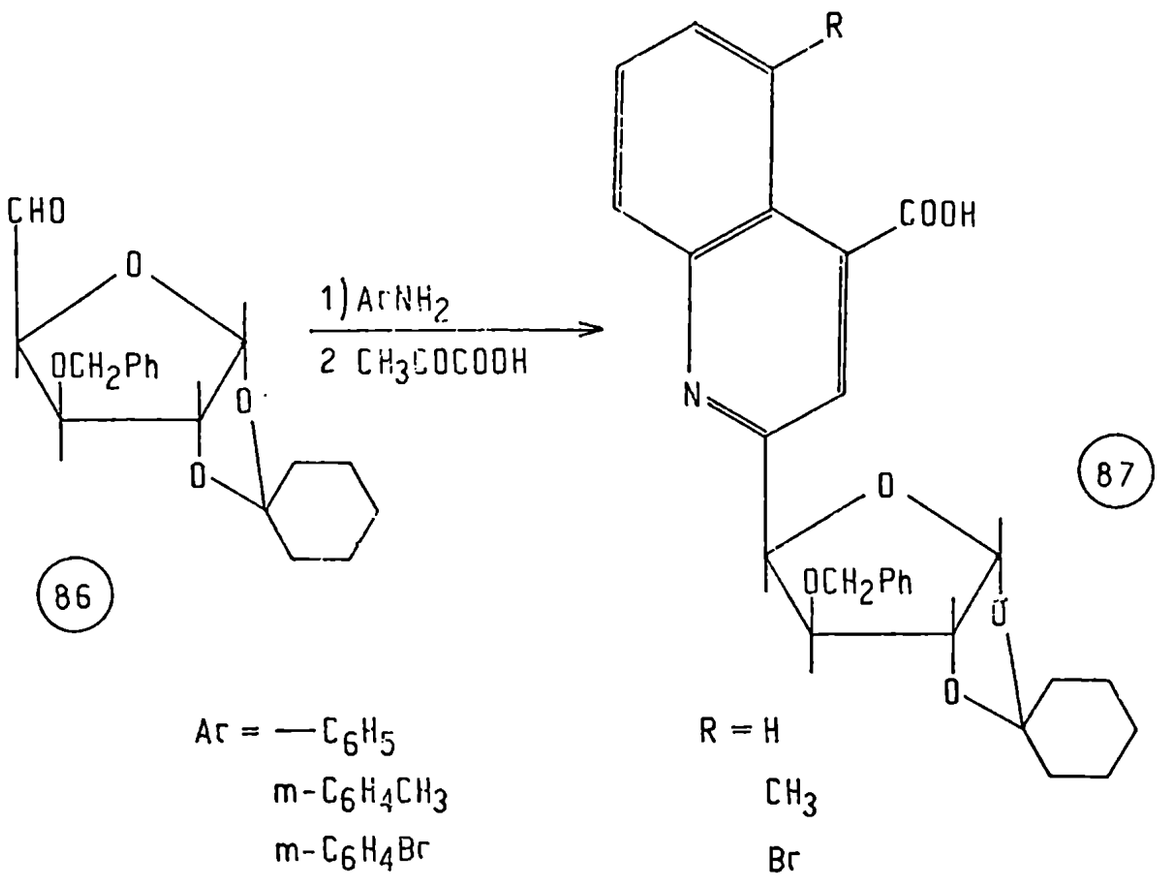
R.D. Guthrie y J.F. McCarthy[46] oxidaron el metil α-D-arabinopiranosido (84) con peryodato y trataron el producto obtenido con metilamina y ácido 3-oxopentanodioico. En esta reacción se forma la piperidona (85).



(84) metil α-D-arabinopiranosido
(85) 2(S)(α,β)-metoxi-9-metil-3-oxagranatan-7-ona

QUINOLINAS

Yu. A. Zhdanov y col.[47] aplicando la síntesis de Doebner y Miller a la 3-0-bencil-1,2-0-ciclohexiliden-α-D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa (86), y usando arilaminas apropiadas y ácido pirúvico, prepararon varios derivados de la 3-0-bencil-4-(4'-carboxi-quinol-2'-il)-1,2-0-ciclohexiliden-α-D-xilofuranosa (87).



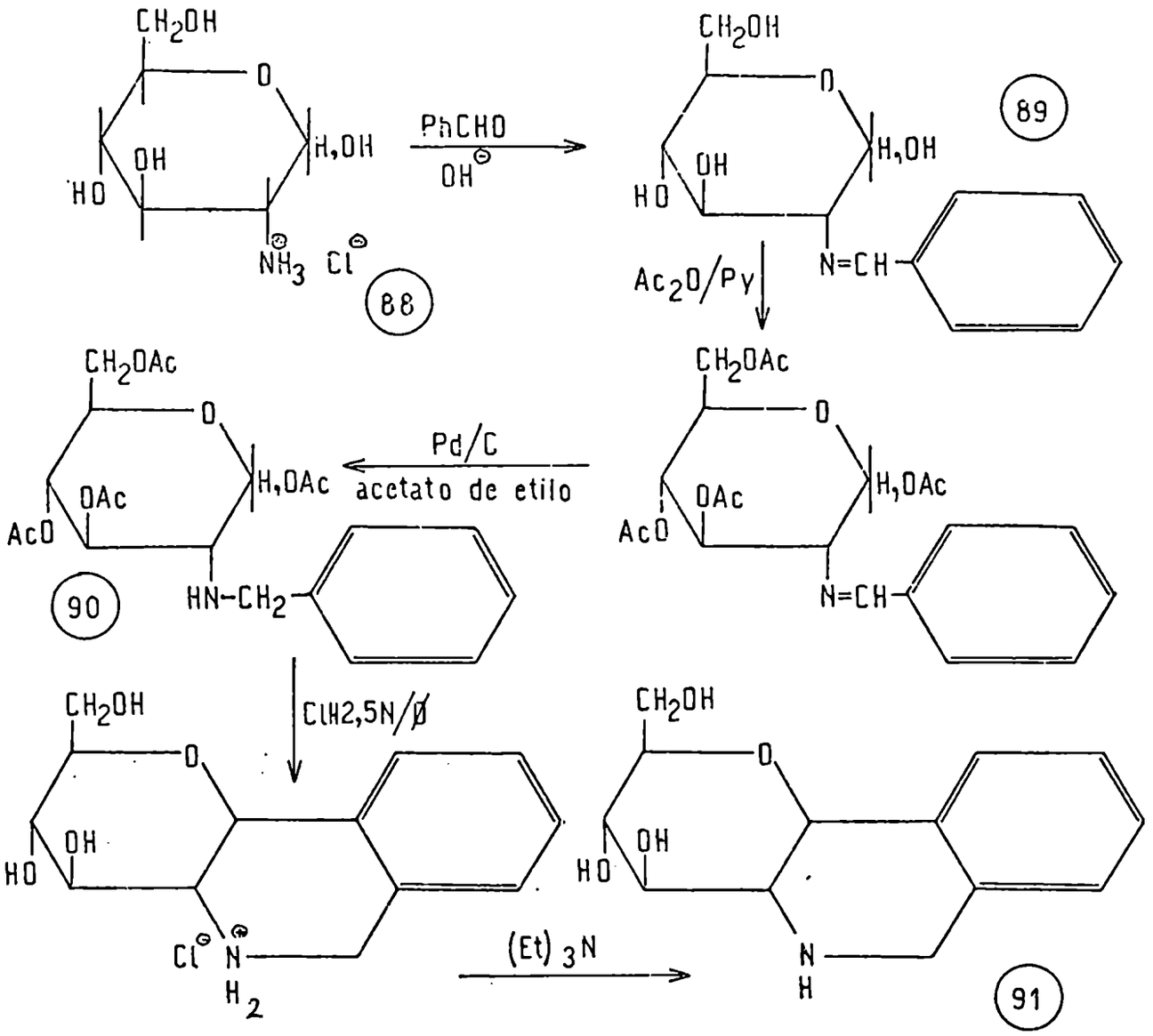
(86) (87)

Ar = —C_6H_5 R = H
m-$C_6H_4CH_3$ CH_3
m-C_6H_4Br Br

(86) 3-0-bencil-1,2-0-ciclohexiliden-∝-D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa
(87) 3-0-bencil-4-(4'-carboxi-quinol-2'-il)-1,2-0-ciclohexiliden-∝-D-xilofuranosa

1,2,3,4-TETRAHIDRO-ISOQUINOLINAS

O. Walker y H. Fritz[48] extendieron la síntesis de Pomeranz Fritsch a la síntesis de algunas 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas sustituídas, utilizando-D-glucosamina y diferentes aldehidos aromáticos. La condensación de la D-glucosamina (88) con benzaldehido da lugar a la base de Schiff (89), la cual por acetilación y posterior hidrogenación catalítica conduce al compuesto (90). La desacetilación del mismo y posterior ciclación dan la tetrahidroisoquinolina (91).



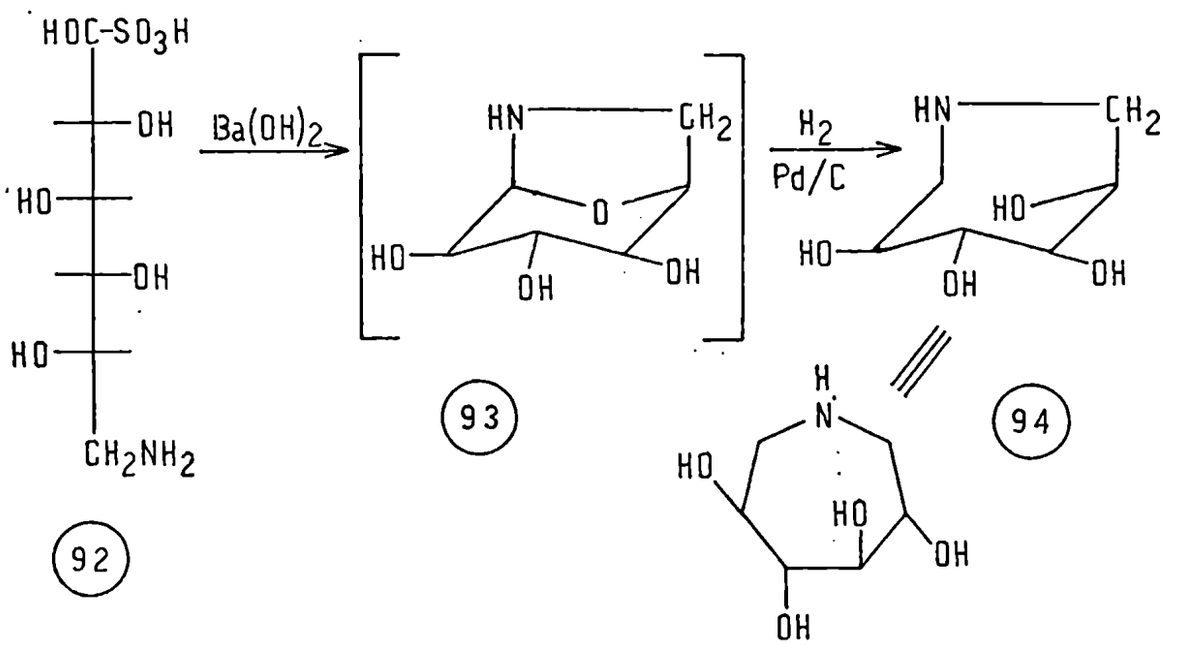
(88) clorhidrato de D-glucosamina
(89) base de Schiff de (88)
(90) 2-bencilamino-2-desoxi-1(α, β)3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa
(91) 1,4-(cis-1,2-D-glucopirano)-tetrahidro-isoquinolina

Los autores[48] utilizaron en estas síntesis además benzaldehidos mono y di-sustituídas en posición meta y para, con grupos tales como cloro, metilo, metoxilo, etoxilo, acetilo e hidroxilo y obtuvieron las 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinas correspondientes sustituídas en las posiciones 7 respectivamente 8.

A 5) ANILLOS DE SIETE ATOMOS CON UN ATOMO DE NITROGENO

AZASEPTANOSAS

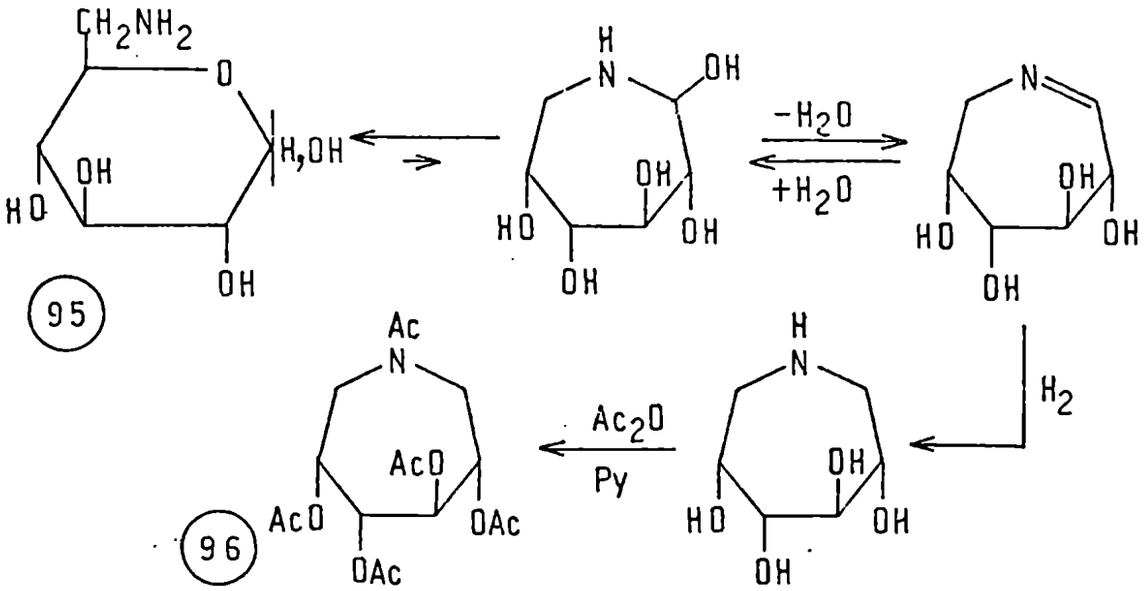
Compuestos heterocíclicos nitrogenados de siete miembros, azaseptanosas, fueron sistetizadas por H. Paulsen y K. Todt[49] a partir de las 6-amino-6-desoxi-aldosas. Así sintetizaron la azaseptanosa (94) a partir del derivado sulfítico de la 6-amino-6-desoxi-L-idopiranosa (92) por tratamiento con hidroxido de bario, y posterior hidrogenación catalítica de la 1,6-imino-6-desoxi-L-idopiranosa (93) intermedia.



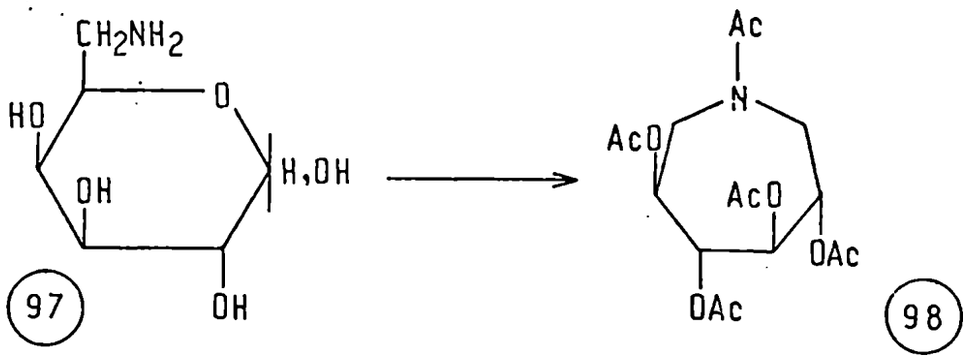
92 93 94

(92) derivado sulfítico de la 6-amino-6-desoxi-L-idosa
(93) 1,6-imino-6-desoxi-L-idopiranosa
(94) 1,6-imino-1,6-didesoxi-L-iditol

De manera similar sintetizaron las azaseptanosas a partir de la 6-amino-6-desoxi-D-glucosa (95) y de la 6-amino-6-desoxi-D-galactosa (97) pero en estos casos aislaron las azaseptanosas en forma de sus acetatos (96) y (98) .

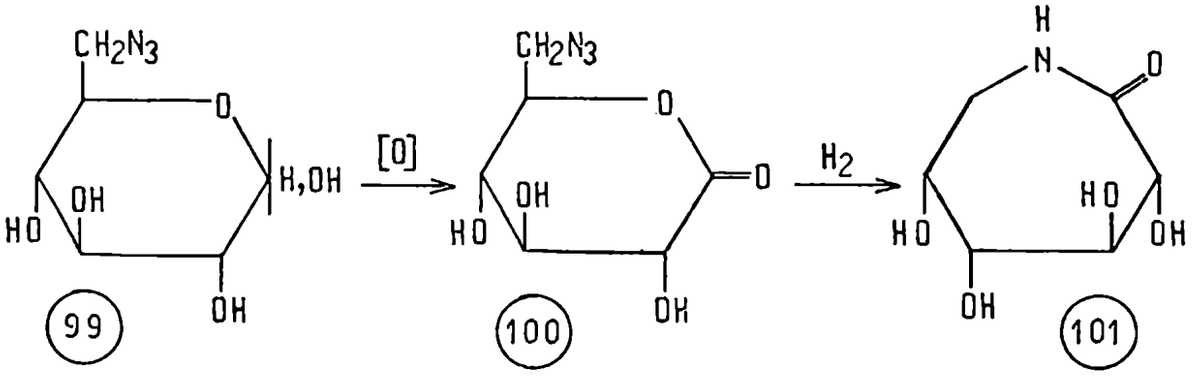


(95) 6-amino-6-desoxi-D-glucosa
(96) 1,6-acetimino-2,3,4,5-tetra-0-acetil-1,6-didesoxi-D-glucitol



(97) 6-amino-6-desoxi-D-galactosa
(98) 1,6-acetimino-2,3,4,5-tetra-0-acetil-1,6-didesoxi-D-galactitol

S. Hanessian[50] sintetizó una lactama de siete miembros a partir de la 6-azido-6-desoxi-D-glucopiranosa (99), por oxidación a la lactona (100) y posterior hidrogenación y ciclación a la $\mathcal{E}$-lactama (101)



(99) 6-azido-6-desoxi-D-glucopiranosa
(100) 6-azido-6-desoxi-D-gluconolactona
(101) $\mathcal{E}$-D-gluconolactama

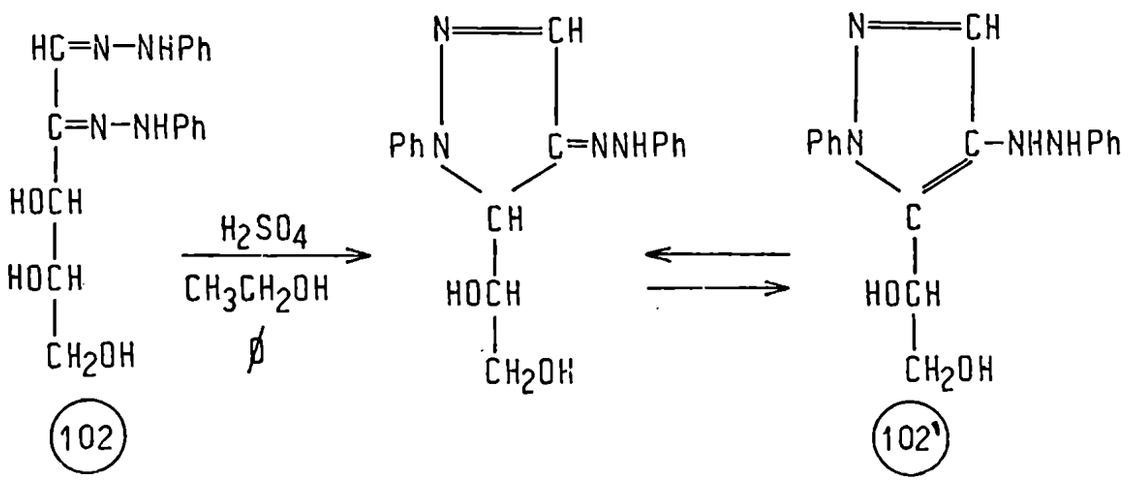
B) HETEROCICLOS CON DOS ATOMOS DE NITROGENO

B 1) ANILLOS DE CINCO ATOMOS CON DOS ATOMOS DE NITROGENO

PIRAZOLINAS

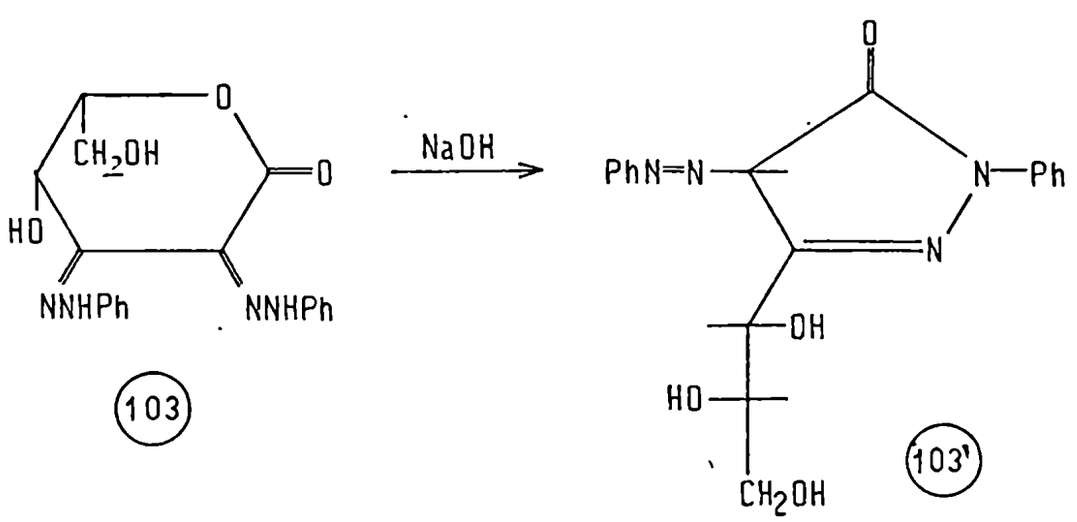
Los derivados de hidratos de carbono que permiten ser ciclados a pirazolinas, son las hidrazonas y las osazonas, en las cuales ya se encuentran los dos átomos de nitrógeno adyacentes, que se requieren para la obtención de estos heterociclos.

O. Diels y col.[51] describen estos heterociclos como productos de deshidratación de fenil-osazonas. Así por ejemplo la deshidratación de la L-arabinosa fenilosazona (102), por calentamiento con ácido sulfúrico-etanólico conduce a la pirazolina (102').



(102) L-arabinosa fenilosazona
(102') 3-(L-glicero-dihidroxietil)-2-fenil-4-hidrazinofenil-pirazol

H. Ohle[52] obtuvo el compuesto (103') por tratamiento de la fenilosazona del ácido dehidro-L-ascórbico (103) con alcali.

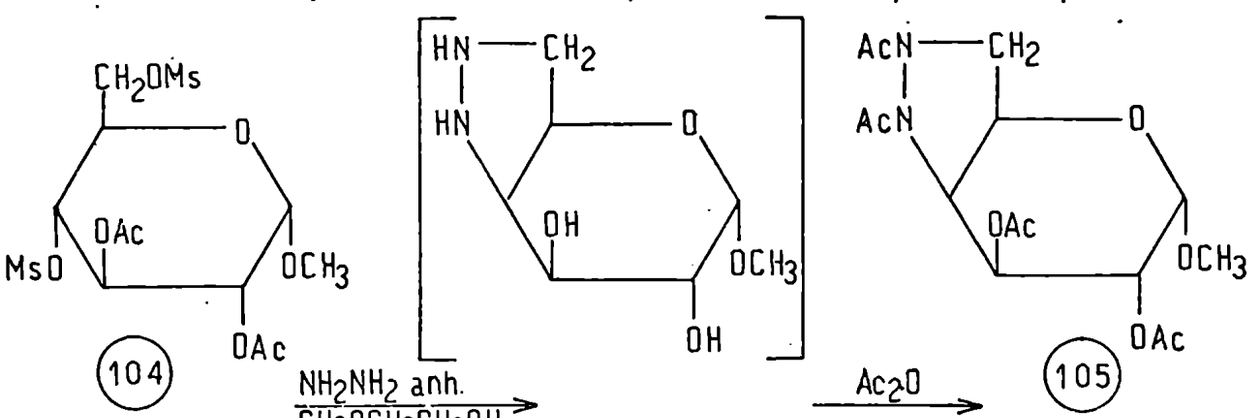


(103) bis-fenilhidrazona de la δ-lactona del ácido dehidro-ascórbico
(103')1-fenil-4-fenilazo-3-(L-treo-1,2,3,-trihidroxipropil)-pirazolin-5-ona.

H. El Khadem y col [53,54] confirmaron estos resultados por estudios espectroscópicos, utilizando además fenilhidrazonas sustituídas.

PIRAZOLIDINAS

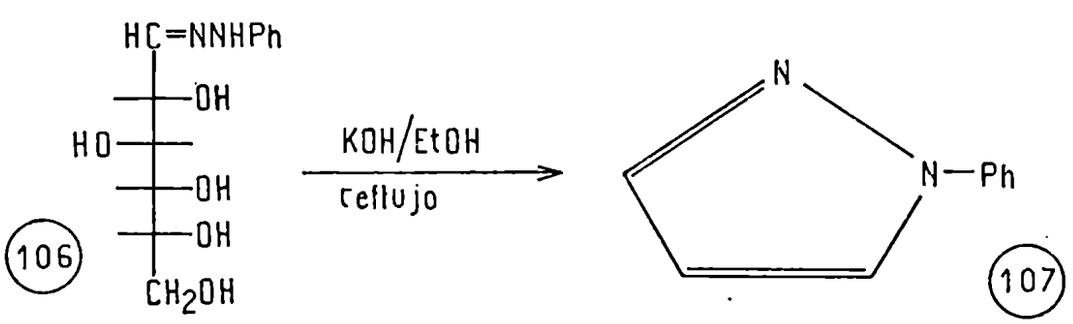
La reacción del metil 2,3-di-O-acetil-4,6-di-O-metansulfonil-α-D-glucopiranosido (104) con hidrazina y posterior reducción, y acetilación, conduce al 4,6-diacetamido derivado y se encontró que la hidrazinólisis se produce a través del compuesto cíclico (105) que fue aislado y caracterizado por T. Suami y T. Shoji [55].



(104) metil 2,3-di-O-acetil-4,6-di-O-metanosulfonil-α-D-glucopiranosido
(105) 7,8-di-N-acetil-4,5-di-O-acetil-3-O-metil-7,8-diaza-2-oxabiciclo [4.3.0]-nonano-3,4,5-triol

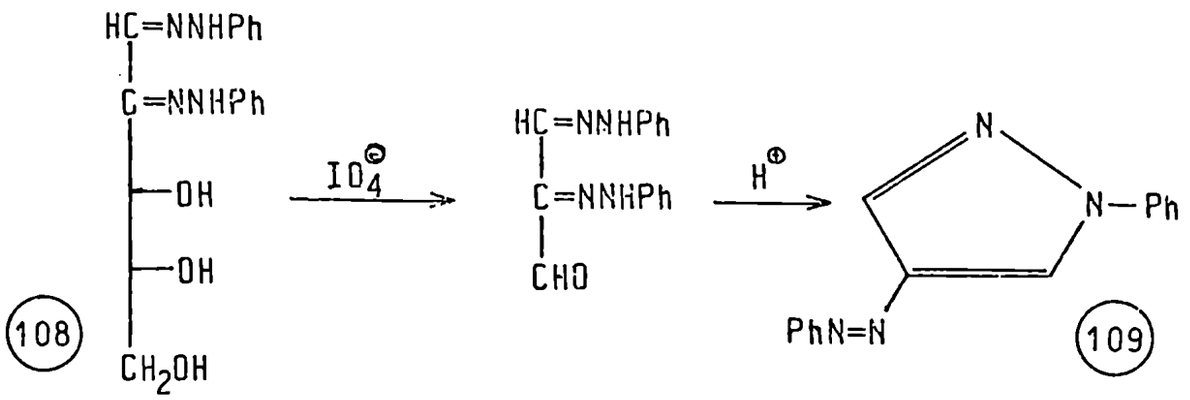
PIRAZOLES

H. Simon y W. Moldenhauer [56] mostraron que la degradación alcalina de la fenilhidrazona de la D-glucosa (106) daba lugar a la ruptura de la unión C-3--C-4 y ciclación al 1-fenil-pirazol (107)



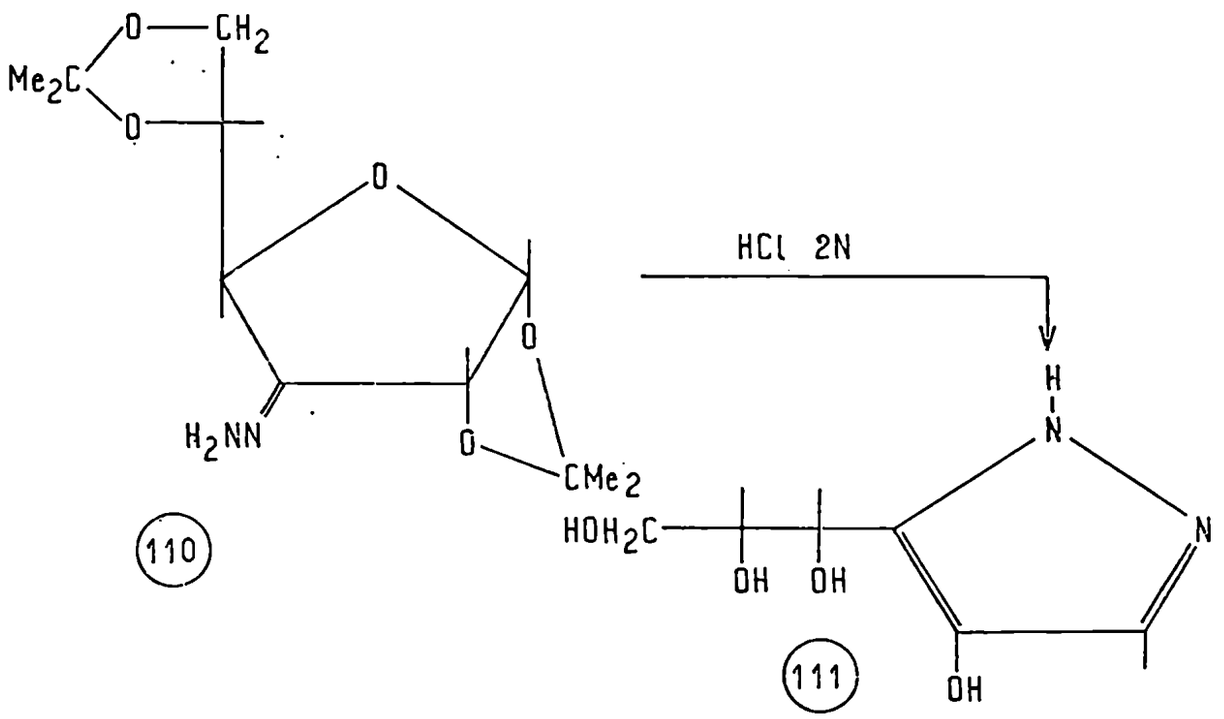
(106) D-glucosa fenilhidrazona
(107) 1-fenil-pirazol

H. El Khadem y col. [57] obtuvieron por oxidación de la D-arabinosa fenilosazona (108) con peryodato de sodio, la mesoxaldehido-bis (fenilhidrazona) que se ciclaba en medio ácido al 1-fenil-4-fenilazo-pirazol (109).



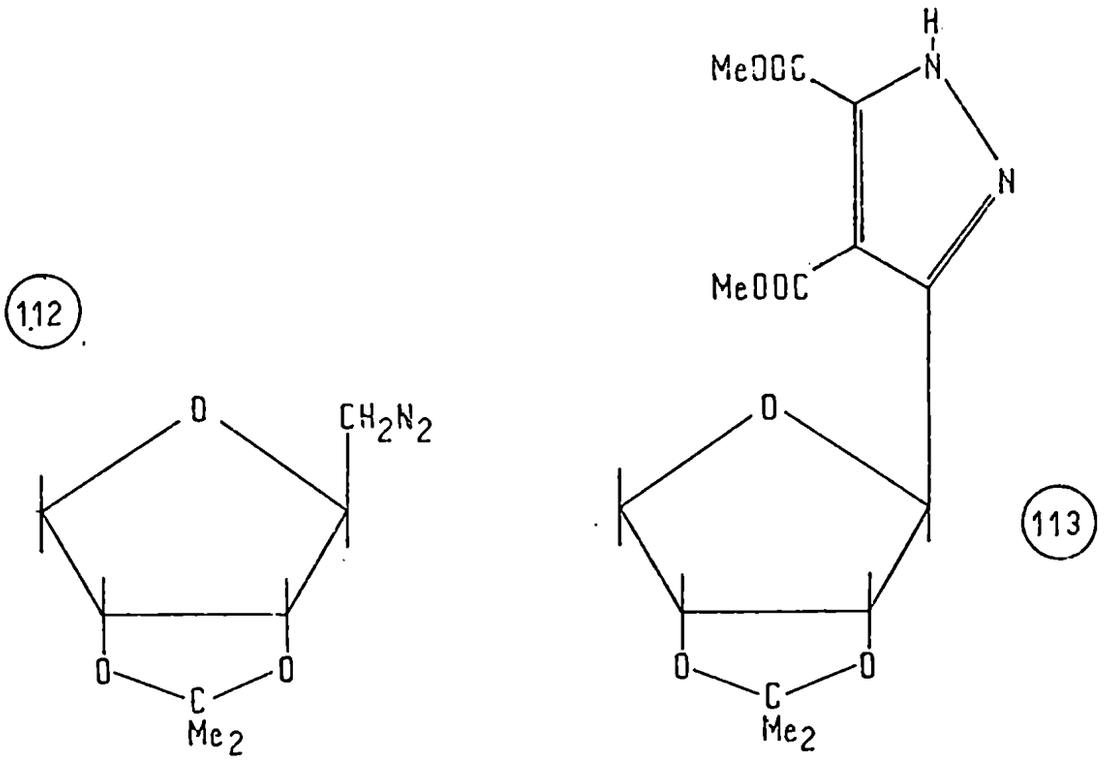
(108) D-arabinosa fenilosazona
(109) 1-fenil-4-fenilazo-pirazol

H. Paulsen y col.[58] describen la hidrólisis ácida de la hidrazona de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-ribo-hexofuran-3-ulosa (110) que da lugar al 4-hidroxi-5(D-eritro-trihidroxipropil)pirazol (111).



(110) 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-ribo-hexofuran-3-ulosa hidrazona
(111) 4-hidroxi-5(D-eritro-trihidroxipropil)pirazol

E.M. Acton y col.[59] prepararon C-nucleósidos partiendo de las 1-diazo-azúcares, en cuyo caso el C-1 se incorpora al sistema heterocíclico. Los autores prepararon a partir del 2,5-anhidro-1-desoxi-1-diazo-3,4-O-isopropiliden-DL-ribitol (112) con dimetil-acetilen-dicarboxilato, el dimetil 3-(2,3-O-isopropiliden-β-DL-eritro-furanosil)pirazol-4,5-dicarboxilato (113).

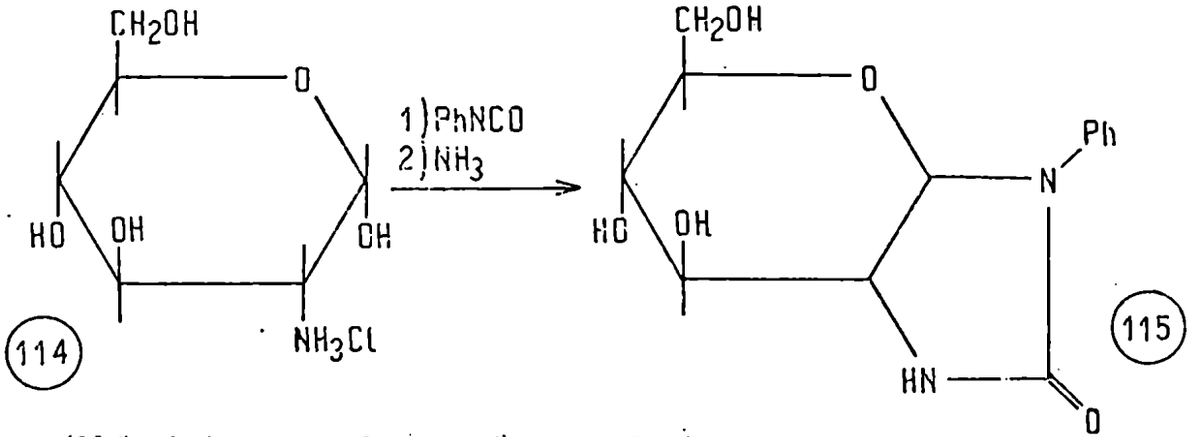


(112) (113)

(112) 2,5-anhidro-1-desoxi-1-diazo-3,4-O-isopropiliden-DL-ribitol
(113) dimetil 3-(2,3-O-isopropiliden-β-DL-eritro-furanosil)pirazol-4,5-dicarboxilato

IMIDAZOLIDINAS

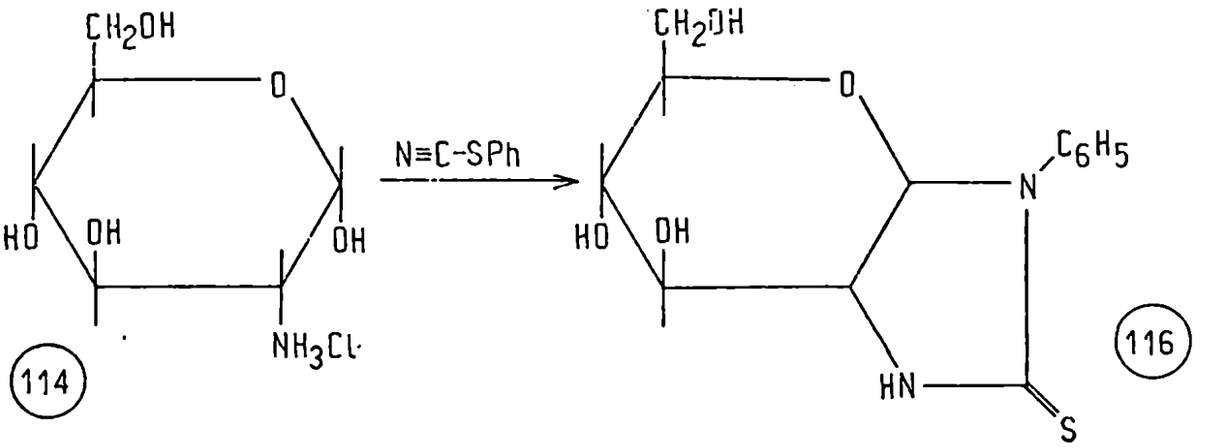
Estos compuestos han sido obtenidos por reacción de 2-amino-2-desoxi-hexosas con isocianatos y con tiocianatos.
F. Micheel y W. Lengsfeld[60] describieron la reacción del clorhidrato de la 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa (114) con fenil-isocianato para dar la correspondiente 1-fenil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano)imidazolidin-2-ona (115).



(114) (115)

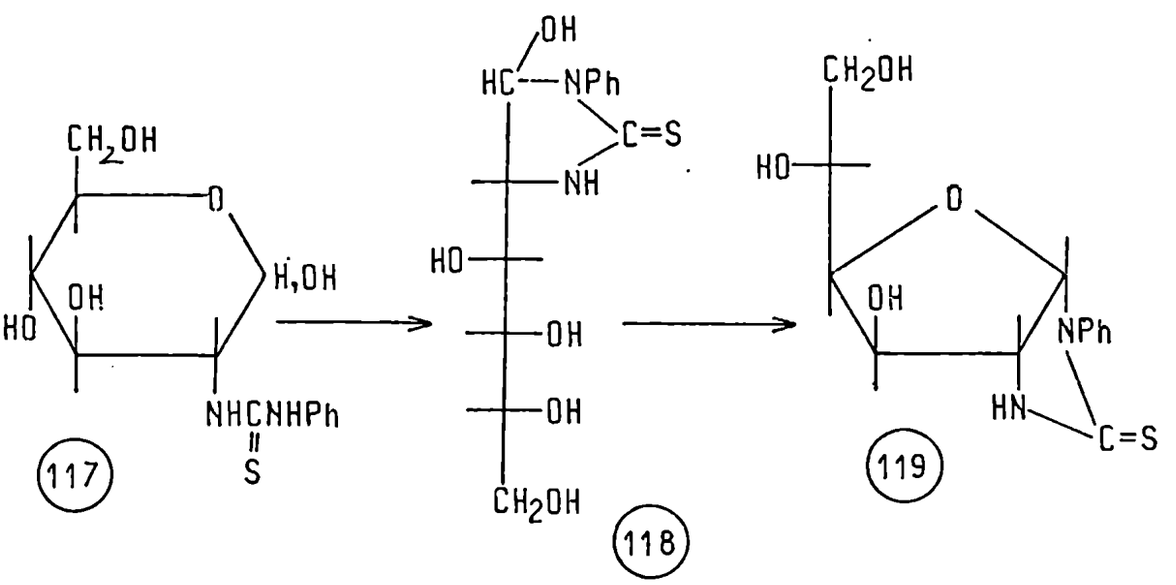
(114) clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa
(115) 1-fenil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano)imidazolidin-2-ona

En forma análoga C. Neuberger y H. Wolff[61] obtuvieron la 1-fenil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano)imidazolidin-2-tiona (116) al tratar el compuesto (114) con fenil-tiocianato.



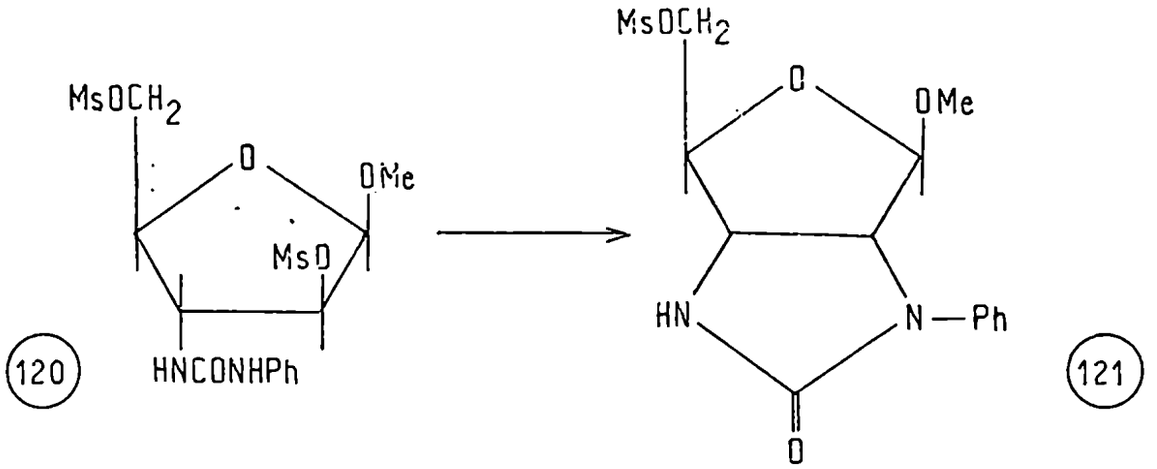
(114) clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosa
(116) 1-fenil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano)imidazolidin-2-tiona

J.E. Scott[62] describe entre otras las reacciones de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (114) con fenilisotiocianato, que da lugar al fenil-tiourea derivado (117) que se cicla a la correspondiente imidazolidin-2-tiona (118), y ésta se transforma por pérdida de una molécula de agua en el compuesto (119) de estructura bicíclica furanosica.



(117) 2-desoxi-2-(3-feniltioureido)-D-glucopiranosa
(118) 4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1-fenil-5-hidroxi-imidazolidin-2-tiona
(119) 1-fenil-4,5-(cis-1,2-D-glucofurano)-imidazolidin-2-tiona

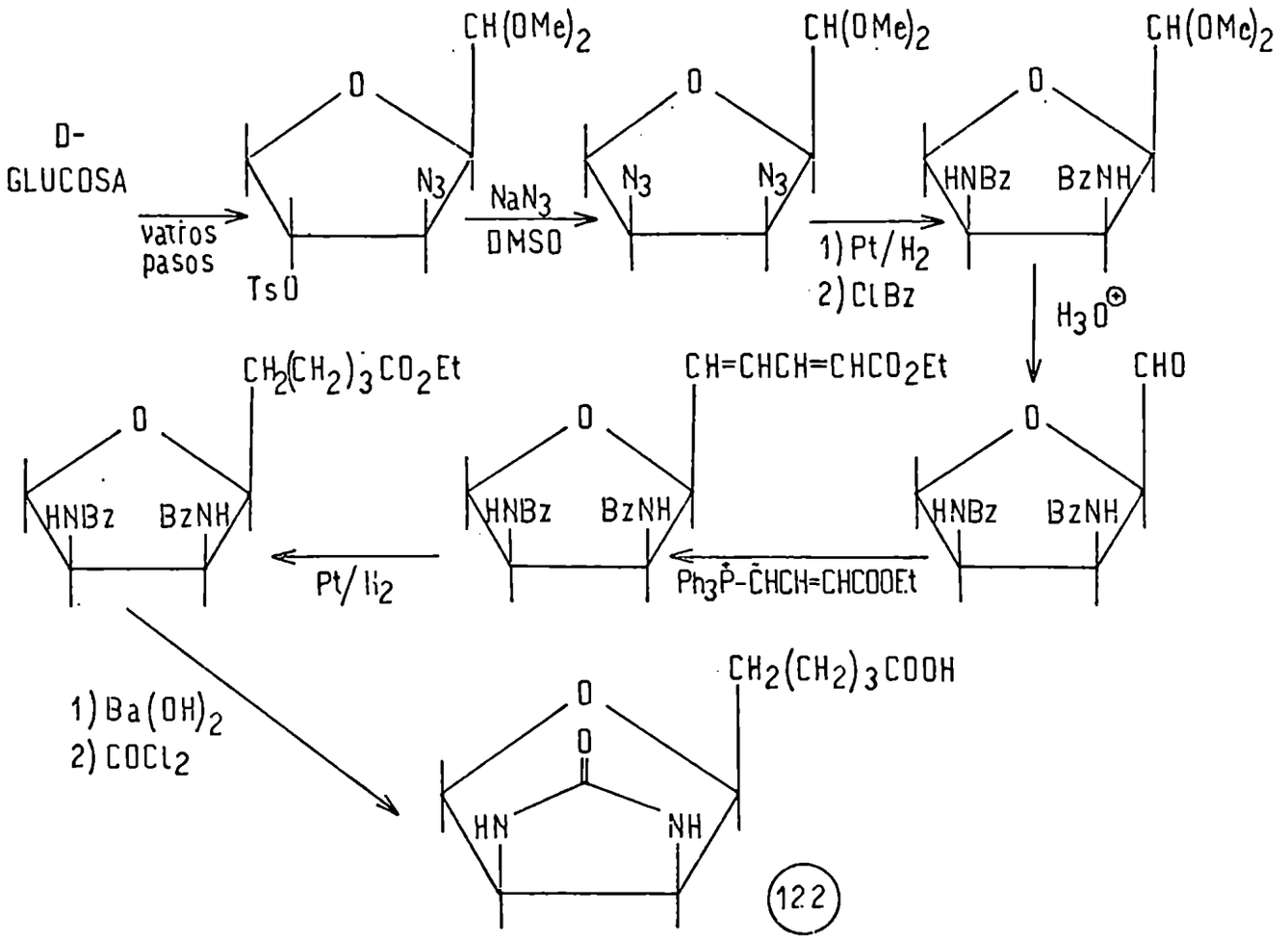
B.R. Barker y T.L. Hullar[63] ciclaron el metil 3-desoxi-2,5-di-O-metansulfonil-3-(3-fenilureido)-β-arabinofuranosido (120) con metóxido de sodio metanólico a la imidazolidinona (121).



(120) metil 3-desoxi-2,5-di-O-metansulfonil-3-(3-fenilureido)-β-D-arabinofuranosido

(121) 1-fenil-5'-O-metansulfonil-1-O-metil-β-D-arabinofurano [3',2':4,5]-imidazolidinona

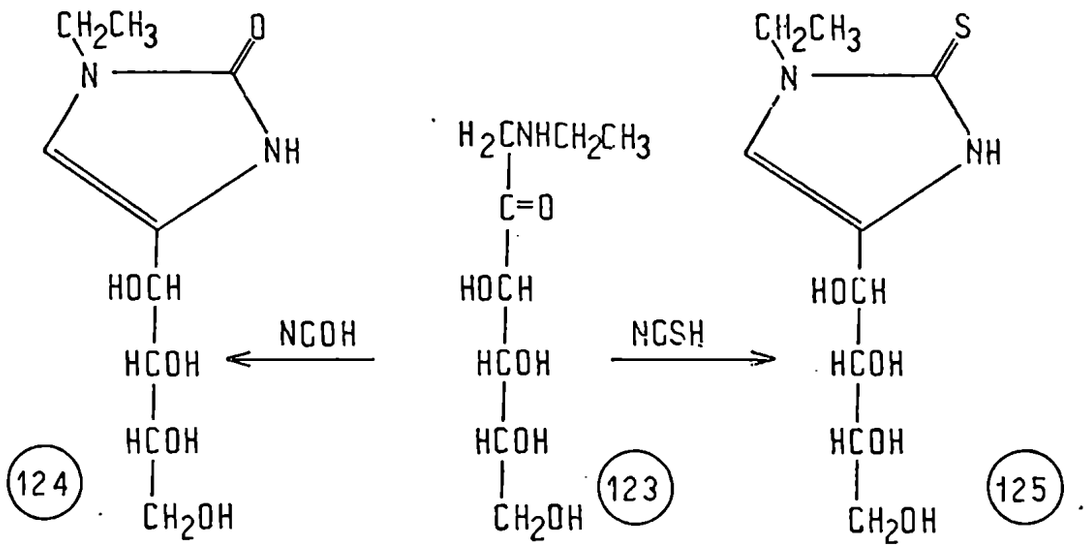
H. Ohuri y col.[64] utilizaron la D-glucosa como material de partida para la síntesis de la (+)-oxibiotina (122) utilizando el azúcar como fuente de centros asimétricos de configuración conocida.



(122) (+)-oxibiotina

IMIDAZOLINAS

G. Huber y col.[65] sintetizaron la 1-alquilamino-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)imidazolin-2-ona (124) y la 1-alquil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)imidazolin-2-tiona (125) por reacción de la 1-alquilamino-1-desoxi-D-fructosa (123) con isocianto y con tiocianato respectivamente.

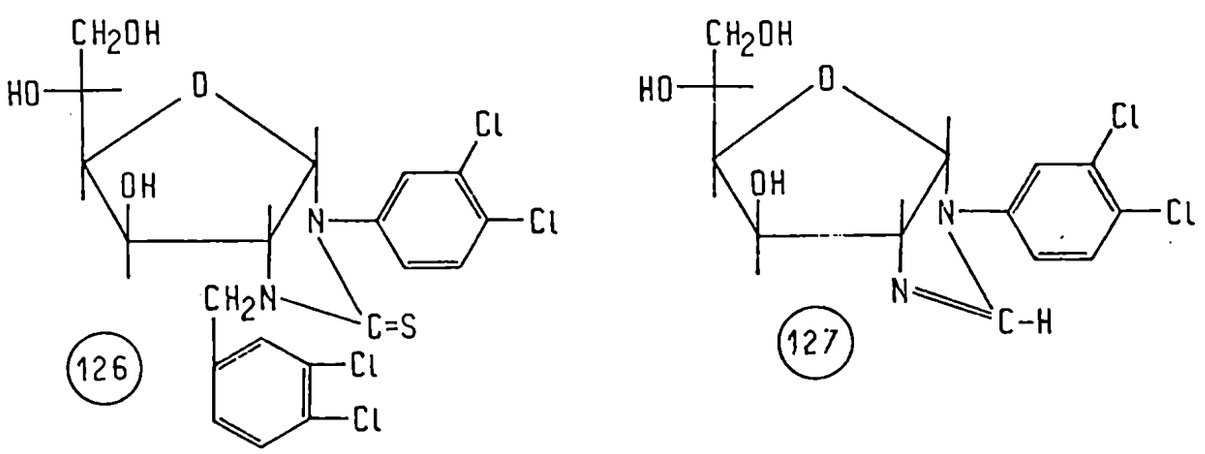


(124) (123) (125)

(123) 1-etilamino-1-desoxi-D-fructuosa
(124) 1-etil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)imidazolin-2-ona
(125) 1-etil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)imidazolin-2-tiona

F. García González y col.[66] obtuvieron compuestos similares por reacción de 1-arilamino-1-desoxi-D-fructosa con alquil o aril-isocianatos.

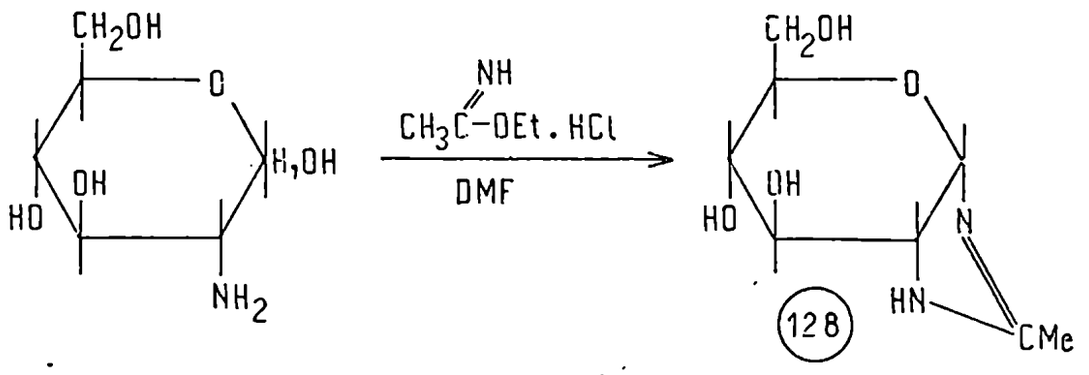
H. Fritz y col.[67] sintetizaron imidazolidinas e imidazolinas a partir de las N-(3,4-diclorobencil)-2-amino-2-desoxi-aldosas por tratamiento con arilisocianatos en solución alcalina. Así la reacción de la N-(3,4-diclorobencil)-α-D-glucosamina con el 3,4-diclorofenil-isocianato conduce a la 1-(3,4-diclorobencil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-(cis-1,2-D-glucofurano)imidazolidin-2-tiona (126) y la desulfuración de (126) con niquel Raney conduce a la imidazolina (127)



(126) (127)

(126) 1-(3,4-diclorobencil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-(cis-1,2-D-glucofurano) imidazolidin-2-tiona
(127) 3-(3,4-diclorofenil)-4,5-(cis-1,2-glucofurano)-Δ^1-imidazolina

M.H. Fischer y B.A. Lewis[68] obtuvieron por reacción de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa con clorhidrato del iminoacetato de etilo en N,N-dimetilformamida el 2-acetamido-2-desoxi-derivado y como producto principal la 2-metil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano) -Δ^2-imidazolina que se caracterizó espectroscópicamente.



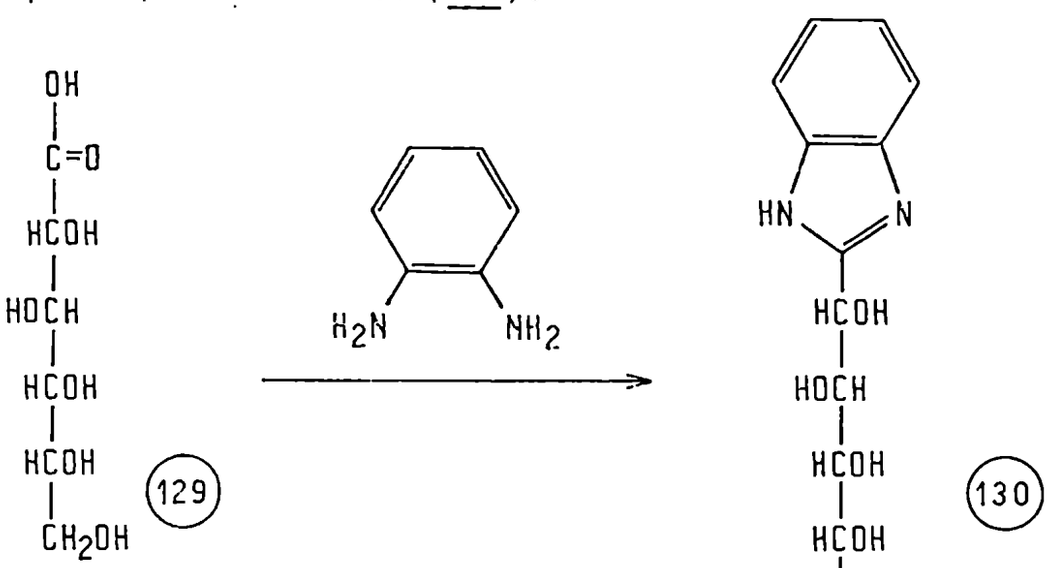
(128) 2-metil-4,5-(cis-1,2-D-glucopirano)-Δ^2-imidazolina

IMIDAZOLES

Los benzimidazoles pertenecen a los imidazoles más estudiados que se obtienen a partir de hidratos de carbono.

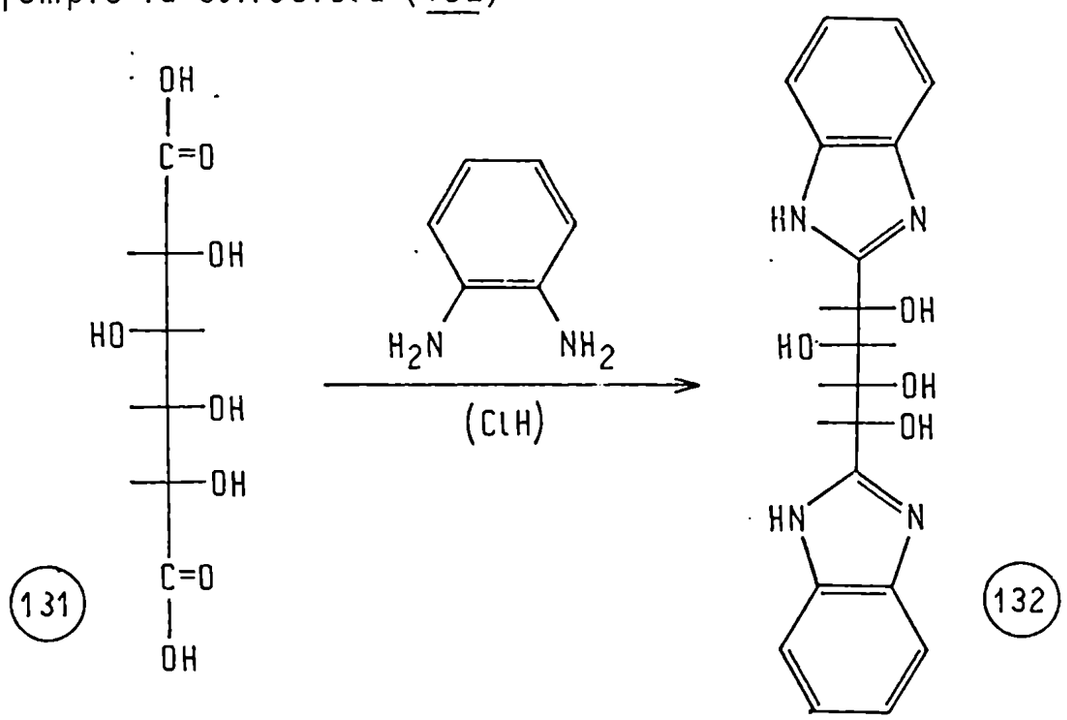
P. Gries y G. Harrow[69] condensaron aldosas con o-diaminas aromáticas y asilaron entre otros productos los 2-(polihidroxialquil) benzimidazoles cristalinos. B. Schilling[70] extendió la reacción a las aldobiosas, W.T. Haskins y C.S. Hudson[71], D.A. Rosenfeld y col.[72,73] y E. Zissis y col.[74] partieron de lactonas, S. Moore y K.P. Link[75], N.K. Richtmeyer y C.S. Hudson[76], A.T. Merrill y col.[77], G.R. Barker y col.[78] y E. Zissis y col.[79] entre otros extendieron la reacción a los ácidos aldónicos o a sus sales.

S. Moore y K.P. Link[75] obtuvieron así por condensación del ácido glucónico (129) con o-fenilendiamina el 2-(D-gluco-pentahidroxipentil)benzimidazol (130).



(129) ácido D-glucónico
(130) 2-(D-gluco-pentahidroxipentil)benzimidazol

Con los ácidos aldáricos la condensación se produce en los dos extremos de la molécula, dando productos con dos anillos benzimidazólicos separados por una cadena polihidroxiaquilica, como por ejemplo la estructura (132)

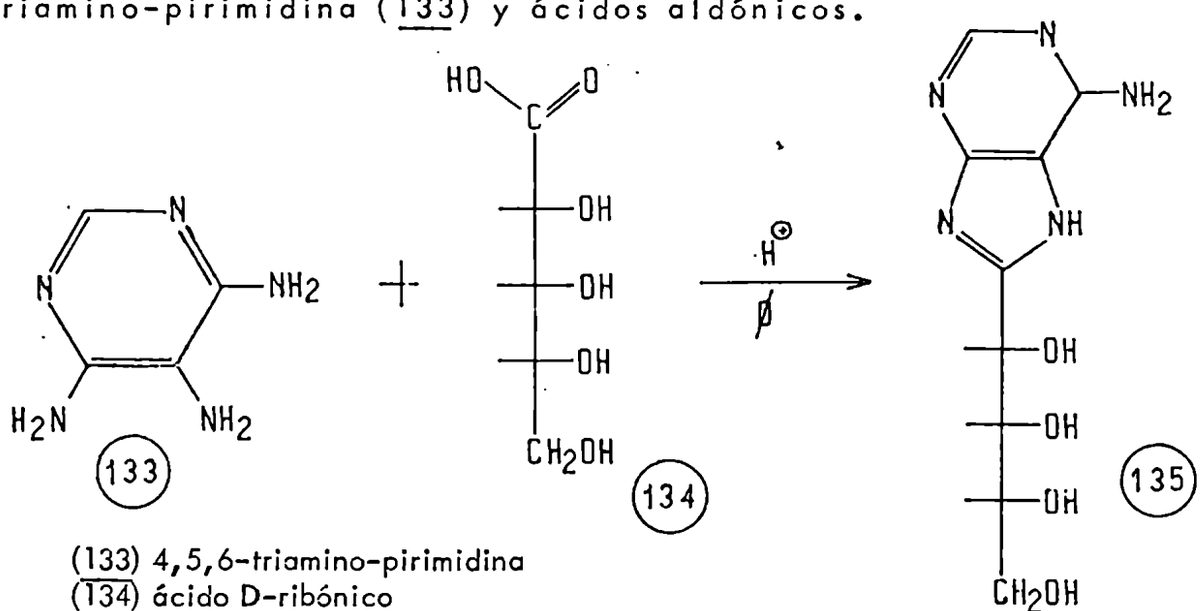


(131) (132)

(131) ácido glucárido
(132) di-benzimidazol del ácido glucárido

Estos productos son utilizados para la caracterización de ácidos urónicos y sus polímeros[80] y los productos de hidrólisis de ácidos nucleicos[81].

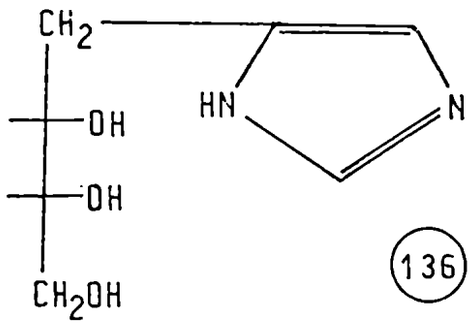
Una reacción similar utilizaron H. El Khadem y col.[82] en la síntesis de 8-(hidroxialquil)adeninas (135), a partir de la 4,5,6-triamino-pirimidina (133) y ácidos aldónicos.



(133) (134) (135)

(133) 4,5,6-triamino-pirimidina
(134) ácido D-ribónico
(135) 8-(D-ribo-tetrahidroxibutil)adenina

M.R. Grimmett y col.[83] identificaron el principal producto básico de la reacción del amoníaco con la 3-O-metil-D-glucosa como 4-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil)imidazol (136)



136

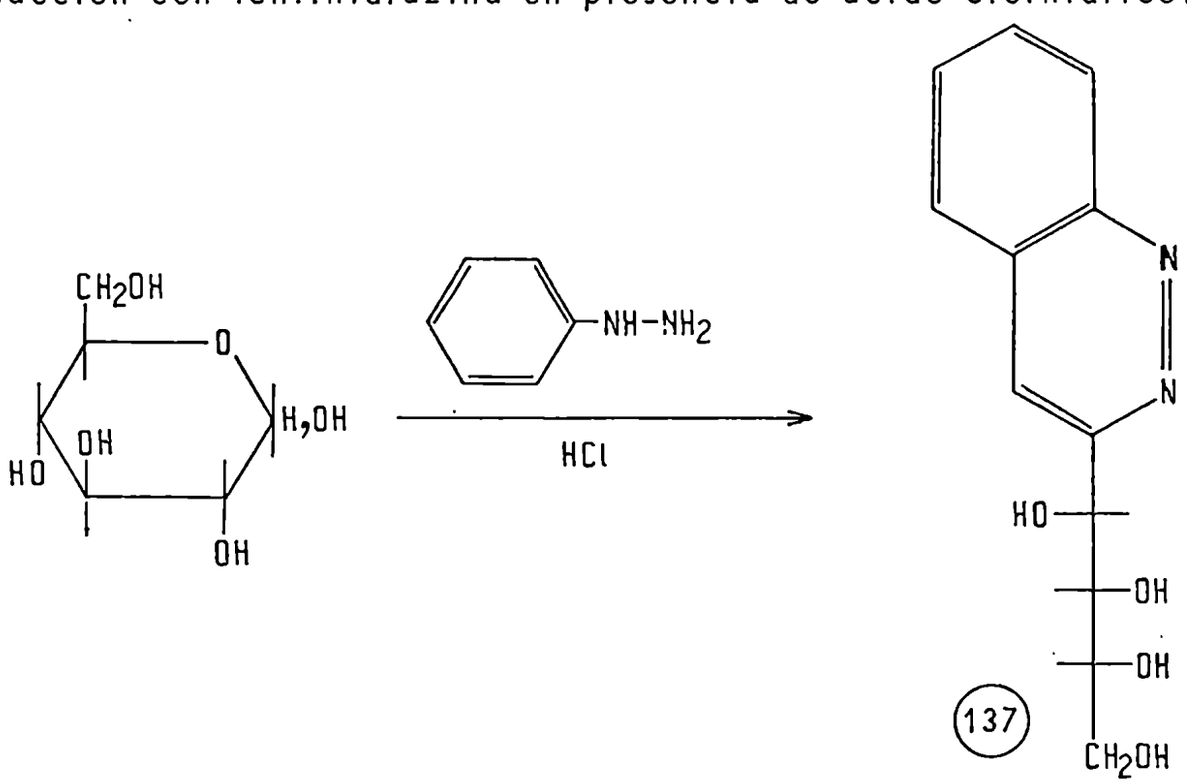
(136) 4-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil)imidazol

B2) ANILLOS DE SEIS ATOMOS CON DOS ATOMOS DE NITROGENO

DIAZINAS: 1,2-DIAZINAS

Las hidrazonas sustituídas generalmente se ciclan dando lugar a anillos de cinco miembros. A pesar de esto, en algunos casos se forman también diazinas, ciclos de seis miembros.

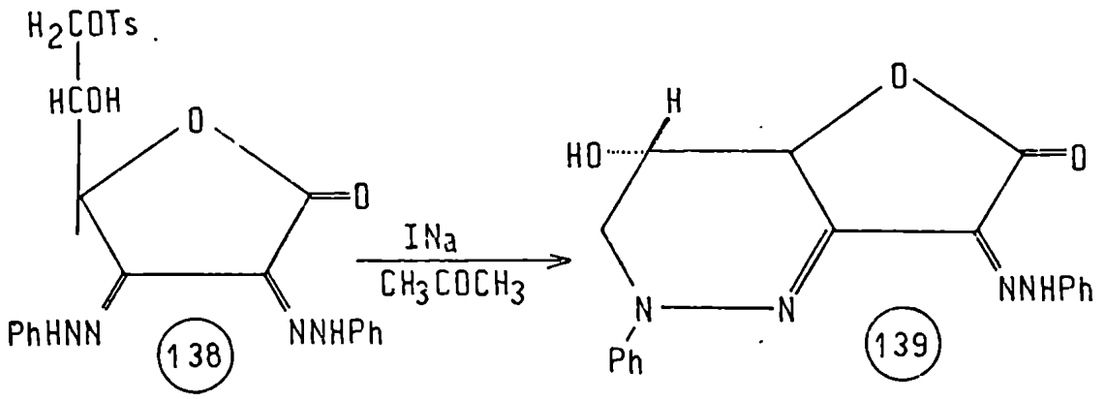
H.J. Haas y A. Seeliger[84] describen la formación de la 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2-benzodiazina (137) como producto lateral en la formación de fenilosazonas de D-glucosa por reacción con fenilhidrazina en presencia de ácido clorhídrico.



137

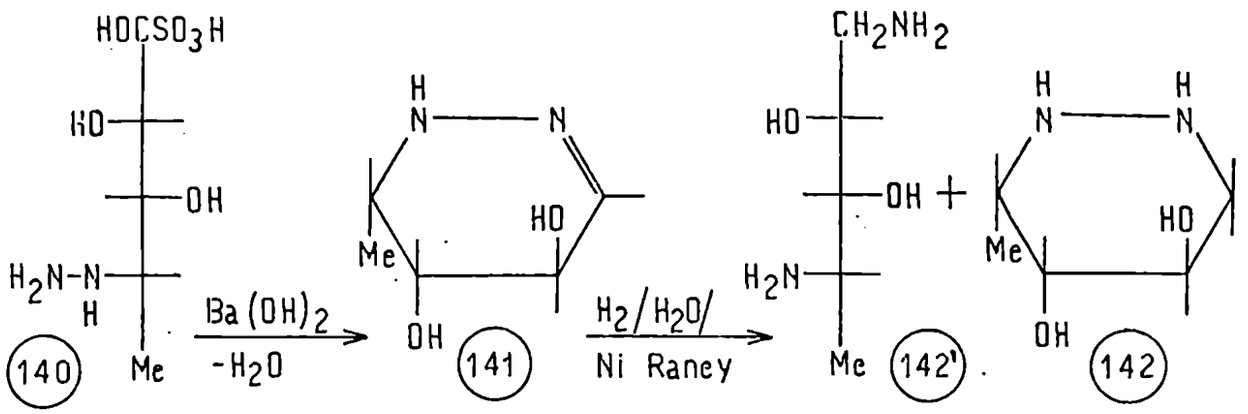
(137) 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2-benzodiazina

H. El Khadem y S.H. El Ashry[85] informan sobre la formación de la diazina bicíclica (139) obtenida a partir de la bis-fenilosazona del 6-O-toluensulfonato del ácido dehidro-L-ascórbico (138) el cual se cicla por tratamiento con ioduro de sodio en acetona.



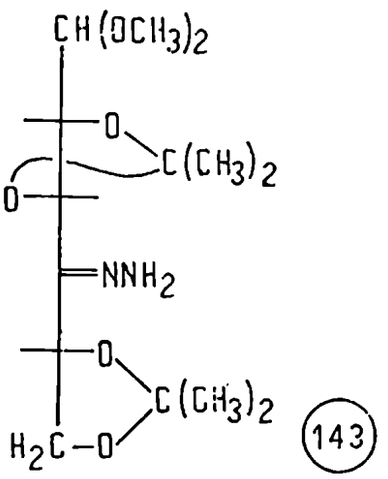
(138) bis-fenilosazona del ácido 6-O-toluensulfonil-dehidro-L-ascórbico
(139) anhidro bis-fenilhidrazona del ácido dehidro-L-ascórbico

H. Paulsen y G. Steinert[86] sintetizaron, por ciclación en medio básico del derivado bisulfítico de la 4,5-didesoxi-4-hidrazino-L-xilosa (140); el compuesto (141) cuya hidrogenación conduce, entre otros, al compuesto (142).

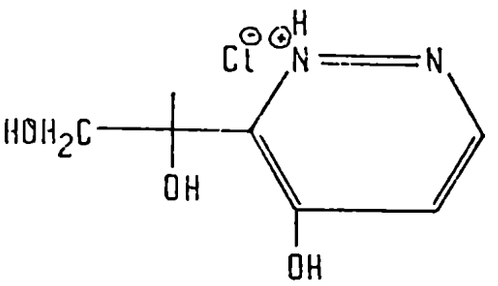


(140)derivado bisulfítico de la 4,5-didesoxi-4-hidrazino-L-xilosa
(141) L-xilo-4,5-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-piridazina
(142) L-xilo-4,5-dihidroxi-3-metil-hexahidro-piridazina
(142') 1,4-diamino-1,4-didesoxi-L-xilitol

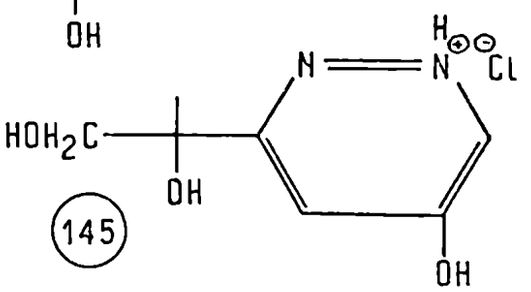
H. Paulsen y col.[58] también prepararon a partir del dimetilacetal de la 2,3:5,6-di-O-isopropiliden-D-xilo-hexo-4-ulosa hidrazona (143), por ciclación en medio ácido, los clorhidratos de la 3-(D-glicero-dihidroxietil)-4-hidroxi-piridazina (144) y de la 3-(D-glicero-dihidroxietil)-5-hidroxi-piridazina (145).



(143)



(144)

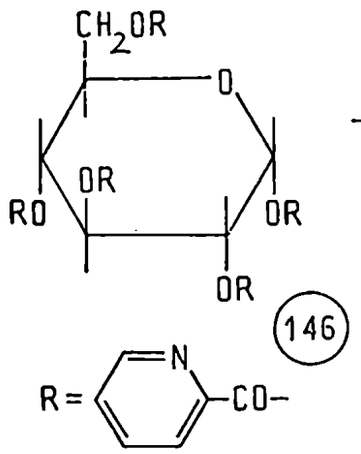


(145)

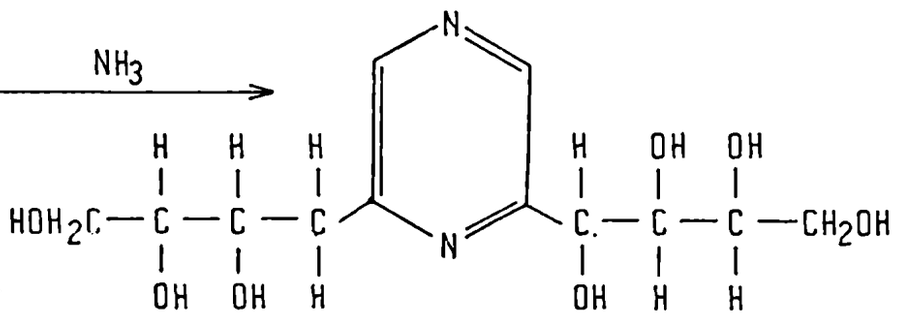
(143) dimetil-acetal de la 2,3:5,6-di-0-isopropiliden-D-xilo-hexo-4-ulosa hidrazona
(144) 3-(D-glicero-dihidroxietil)-4-hidroxi-piridazina clorhidrato
(145) 3-(D-glicero-dihidroxietil)-5-hidroxi-piridazina clorhidrato

DIAZINAS: 1,4-DIAZINAS (Pirazinas)

E.A. Forlano y col.[86] aislaron de las reacciones del amoníaco acuoso con penta-0-nicotinoil-α-D-glucopiranosa (146), entre otras moléculas nitrogenadas, la 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil) pirazina (147).



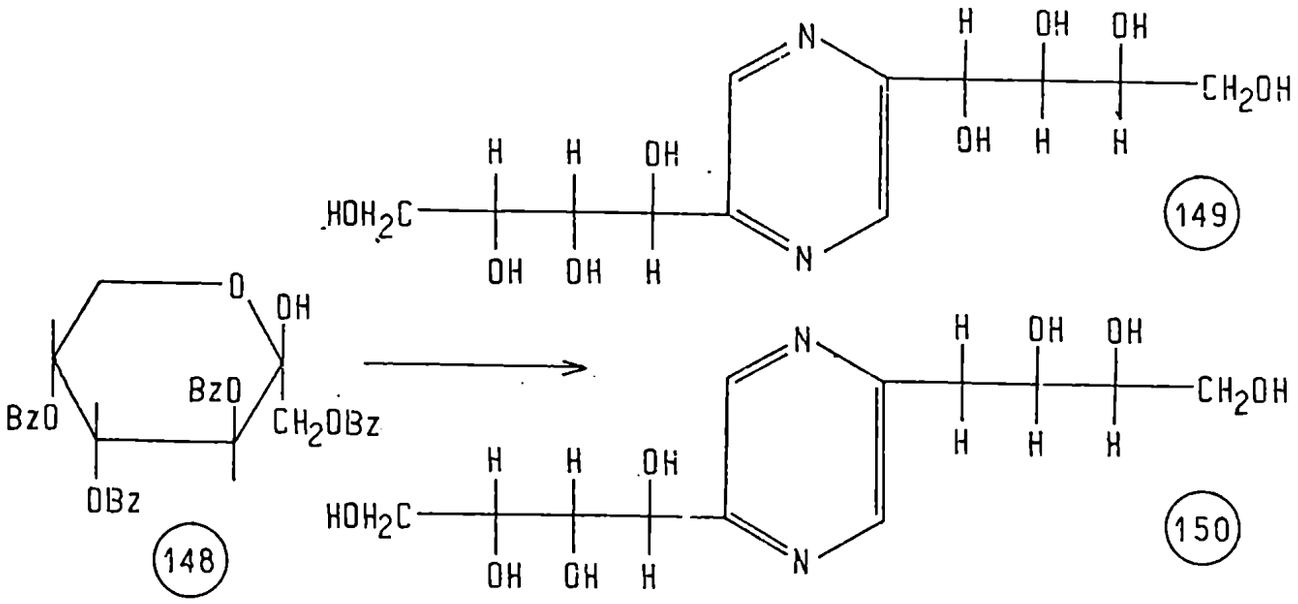
(146)



(147)

(146) penta-0-nicotinoil-α-D-glucopiranosa
(147) 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-6-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil) pirazina

M.C. Teglia y R.A. Cadenas[88] aislaron en la amonólisis de la 1,3,4,5-tetra-0-benzoil-β-D-fructopiranosa (148), entre otros productos nitrogenados, la 2,5-di-(D-arabino-tetrahidroxibutil) pirazina (149) y la 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-5-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil) pirazina (150).

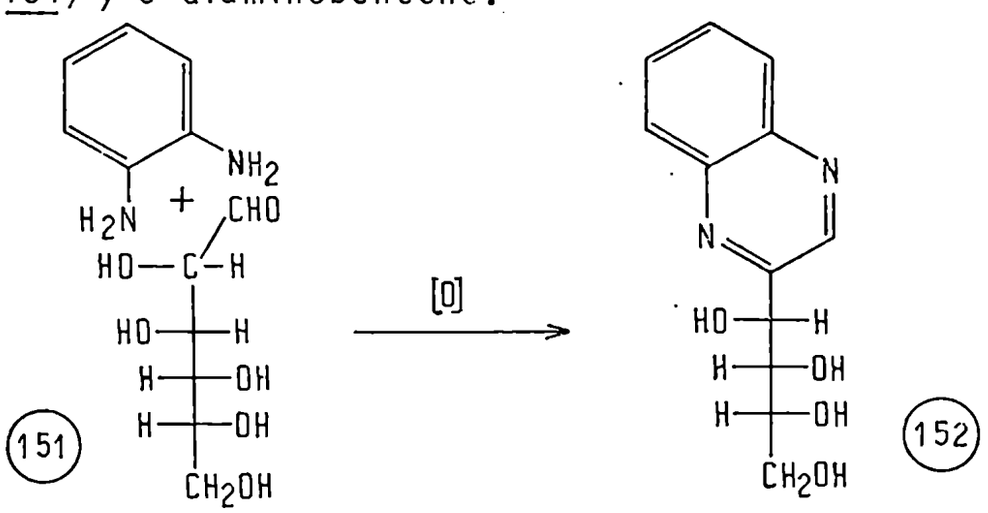


(148) 1,3,4,5-tetra-O-benzoil-β-D-fructopiranosa
(149) 2,5-di-(D-arabino-tetrahidroxibutil) pirazina
(150) 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-5-(D-eritro-2,3,4-trihidroxibutil)pirazina

SISTEMAS HETEROCICLICOS CONDENSADOS (relacionados con las diazinas)

QUINOXALINAS

Los azúcares reductores reaccionan con o-diaminas aromáticas para dar quinoxalinas e imidazoles, como ya lo describieron P. Griess y G. Harrow[69] y H. Ohle[89]. La reacción es parecida a la formación de osazonas, dado que en un determinado momento se produce una deshidrogenación, causada o por el efecto del oxígeno atmosférico o por el hidrato de hidrazina agregado a la mezcla de reacción. P. Griess y G. Harrow[69] obtuvieron la 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)quinoxalina (152) partiendo de la D-glucosa (151) y o-diaminobenceno.

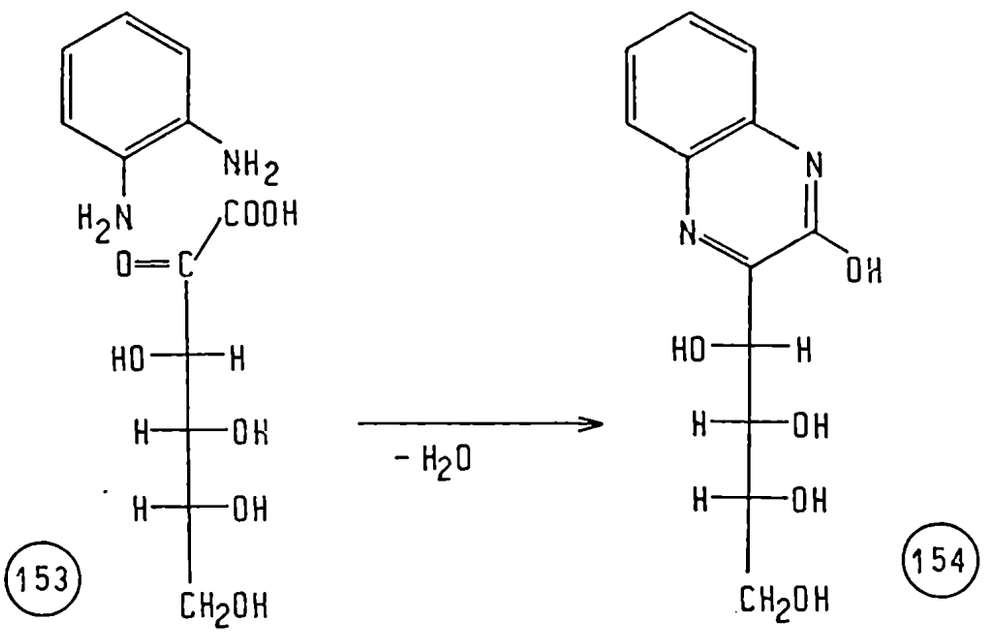


(151) D-glucosa
(152) 2-(D-arabino-tetrahidroxibutil)quinoxalina

Estas oxidaciones no son necesarias si se utilizan las glicosulosas o sus 1-hidrazonas como material de partida.

Las quinoxalinas han sido preparadas a partir de varios monosacáridos[89-92], disacáridos[93], 2-amino-2-desoxihexosas[94,95], 1-arilamino-1-desoxi-2-cetosas[96-98], glicosulosas[99], glicosulosas hidrazonas 1-sustituídas[97,100] y de osazonas[93,101].

G. Henseke y K. Dittrich[102] obtuvieron la 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-hidroxi-quinoxalina (154) a partir del ácido D-arabino-hexolusónico (153) por condensación con o-fenilendiamina.



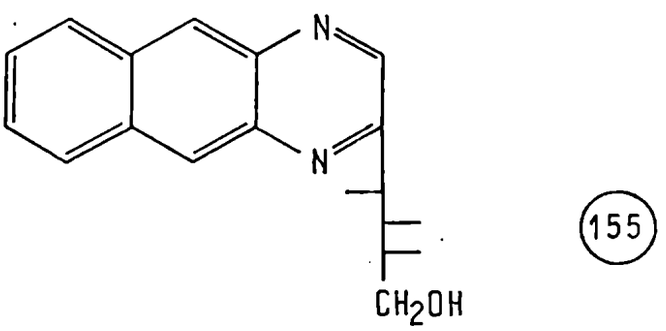
(153) 153

(154) 154

(153) ácido D-arabino-hexolusónico

(154) 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-2-hidroxi-quinoxalina

La condensación del azúcar con 2,3-diamino-naftaleno conduce a las respectivas 6,7-benzo-quinoxalinas como (155)[100], con 1,2-diamino-naftaleno, o con otras diaminas de sistemas condensados más complejos[103], conduce a los correspondientes derivados.



(155) 155

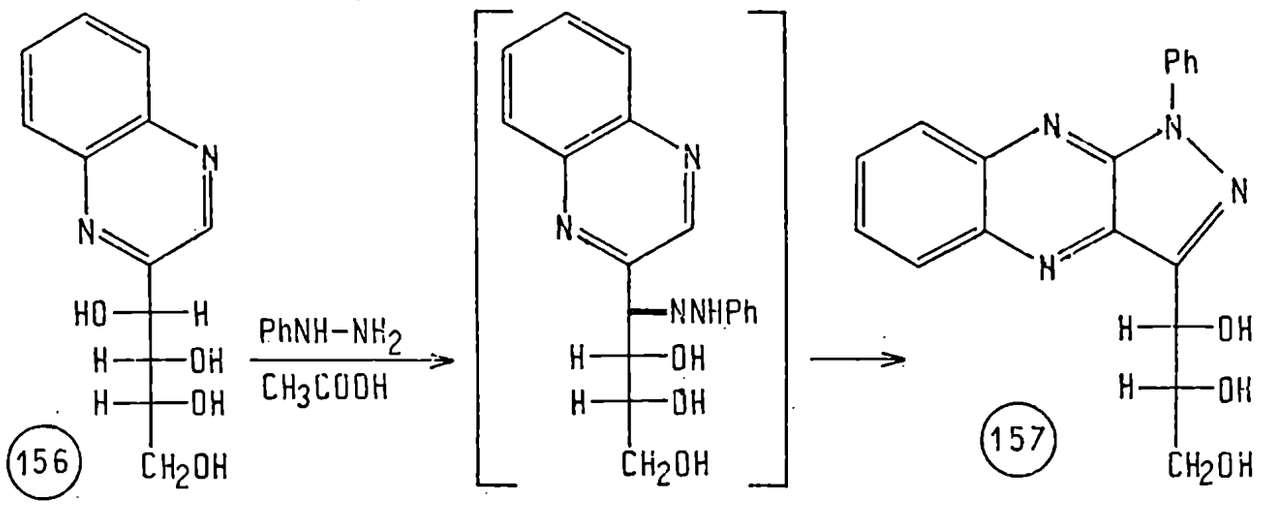
(155) 2-(D-lixo-tetrahidroxibutil)-6,7-benzo-quinoxalina

FLAVAZOLES

Las quinoxalinas reaccionan con fenilhidrazina en presencia de ácido acético para dar las pirazoloquinoxalinas, comunmente llamadas flavazoles.

En esta reacción se oxida el hidroxilo del C-1 de la cadena lateral del heterociclo, o sea el C-3 del azúcar original, y reacciona con la fenilhidrazina de manera análoga a lo que ocurre en la formación de osazonas. La fenilhidrazona intermediaria se cila posteriormente al flavazol.

La reacción se aplicó a la síntesis de varios flavazoles a partir de las quinoxalinas respectivas. H. Ohle y col.[91,104-6] sintetizaron el 1-fenil-3-(D-eritro-trihidroxipropil)flavazol (157) a partir de la 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)quinoxalina (156) por reacción con fenilhidrazina y posterior ciclación .



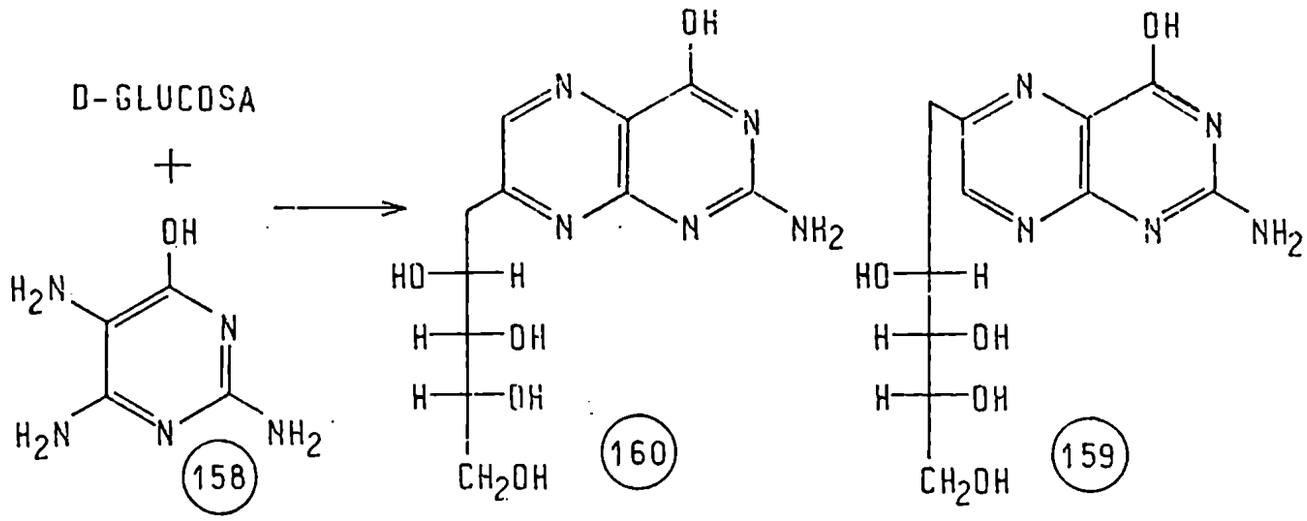
(156) 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)quinoxalina
(157) 1-fenil-3-(D-eritro-trihidroxipropil)flavazol

Flavazoles derivados de monosacáridos[93,96,100,101,102], disacáridos [93,107] y trisacáridos[106] y derivados de benzoflavazoles[100,103,109] o sistemas condensados más complejos[103] se encuentran en la literatura.

PTERIDINAS

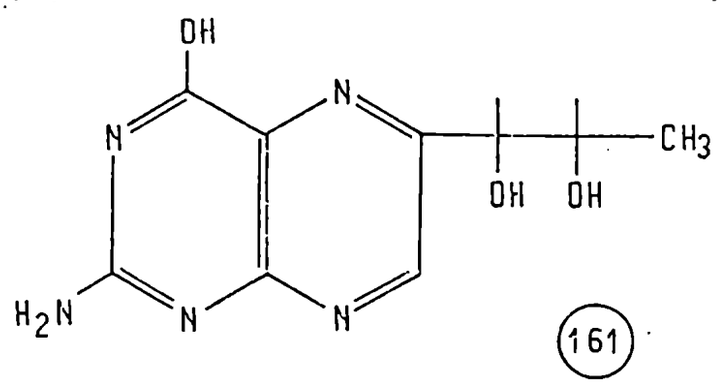
Las condensaciones de azúcares con diaminas heterocíclicas dan lugar a 1,4-diazinas unidas a un anillo heterocíclico. Las aldosas y glicosulosas se condensan con la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina para dar compuestos pteridínicos, que han sido extensamente estudiados por su interés biológico.

P. Karrer y col.[110] condensaron por ejemplo la D-glucosa con la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina (158) y obtuvieron las pteridinas (159) y (160).



(158) 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina
(159) 2-amino-4-hidroxi-6-(D-arabino-tetrahidroxibutil)pteridina
(160) 2-amino-4-hidroxi-7-(D-arabino-tetrahidroxibutil)pteridina

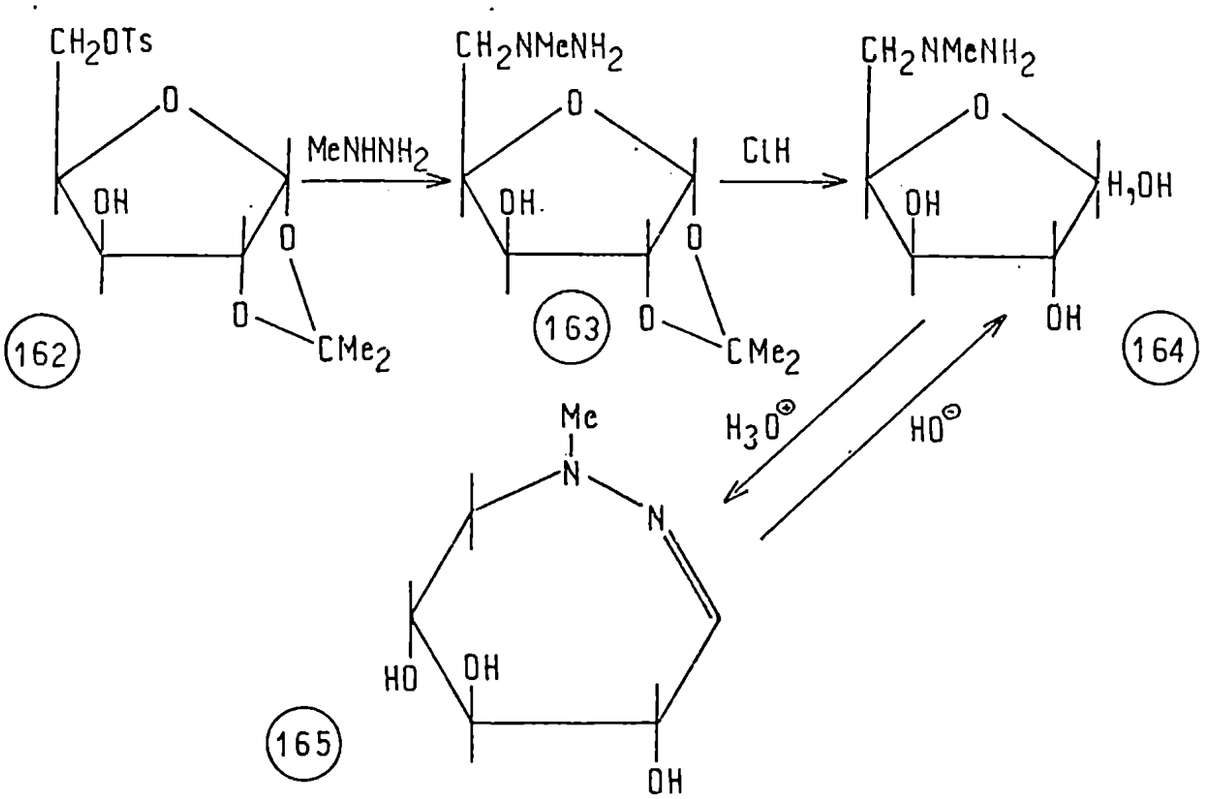
Reacciones similares se describieron sobre monosacáridos[97,111-119] o para la síntesis de la biopterina (161) de H. Rembold y H. Metzker[120] y posteriormente de M. Viscontini y col.[121,122]



(161) biopterina
2-amino-4-hidroxi-6-(DL-eritro-1,2-dihidroxipropil)pteridina

B 3). ANILLOS DE SIETE ATOMOS CON DOS ATOMOS DE NITROGENO

Algunos compuestos heterocíclicos con anillos de siete miembros y dos átomos de nitrógeno han sido sintetizados por H. Paulsen y G. Steinert[123]. Por desplazamiento del grupo toluensulfonilo de la 1,2-O-isopropiliden-5-O-toluensulfonil-α-D-xilofuranosa (162) con metilhidrazina obtuvieron el compuesto (163) cuya hidrólisis ácida condujo a la 5-(N-metil-hidrazino)-5-desoxi-D-xilofuranosa (164) que se encuentra en medio ácido en equilibrio con la forma cíclica (165).



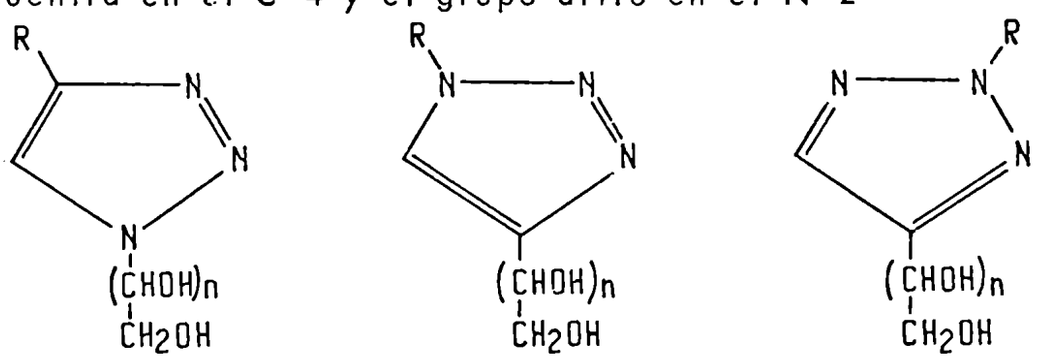
(162) 1,2-0-isopropiliden-5-0-toluensulfonil-∝-D-xilofuranosa
(163) 1,2-0-isopropiliden-5-(N-metil-hidrazino)-5-desoxi- ∝-D-xilo-furanosa
(164) 5-(N-metil-hidrazino)-5-desoxi-D-xilofuranosa
(165) D-xilo-4,5,6-trihidroxi-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,2-diazapina

C) HETEROCICLOS CON TRES ATOMOS DE NITROGENO

C1). ANILLOS DE CINCO ATOMOS CON TRES ATOMOS DE NITROGENO

1,2,3-TRIAZOLES

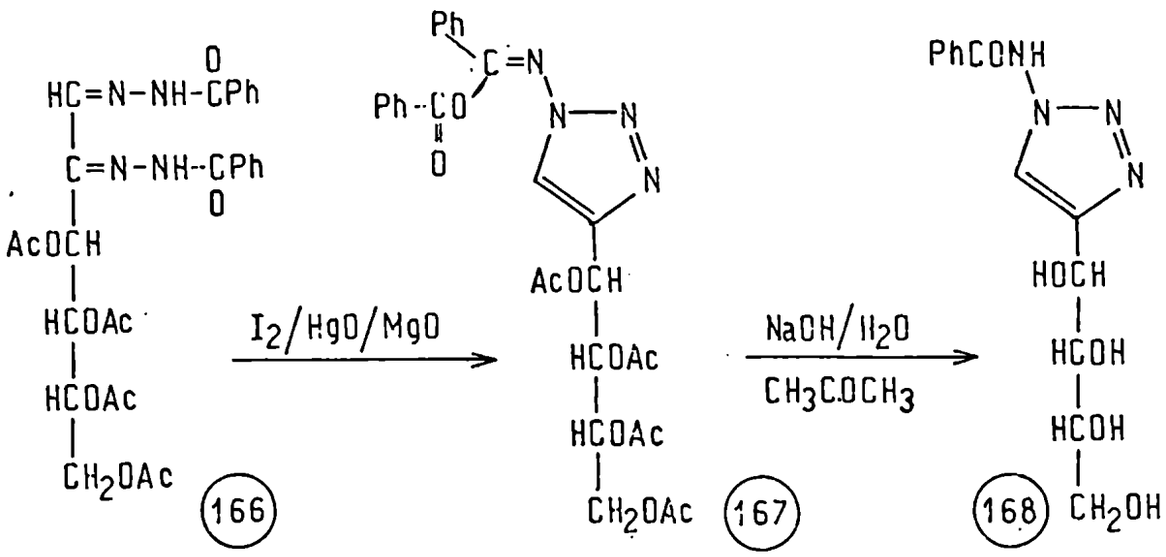
Se conocen tres tipos de triazoles derivados de hidratos de carbono. En el primer tipo el resto glicosídico está unido al N-1 ó al N-3 del anillo triazólico; en el segundo tipo la cadena del azúcar está unida al C-4 del anillo, con un grupo acilo o arilo en el N-1; y en el tercer tipo el grupo polihidroxialquilico se encuentra en el C-4 y el grupo arilo en el N-2



primer tipo segundo tipo tercer tipo

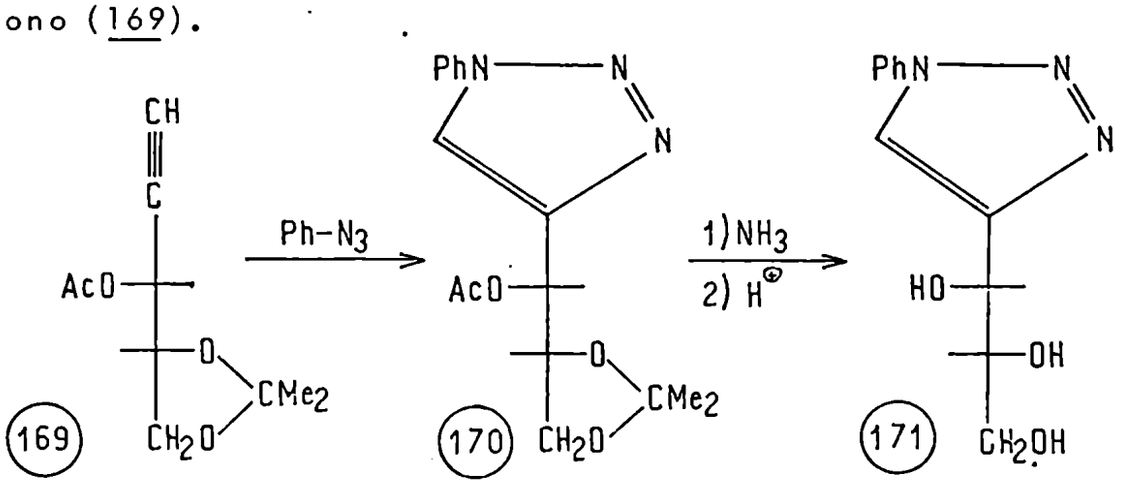
Los triazoles del primer tipo, con la cadena polihidroxialquilica unida al N-1 se preparan a partir de 1-azido-azúcares y no los consideramos en esta recopilación, ya que solo se mencionan compuestos en los cuales algunos átomos de la cadena carbonada del azúcar intervienen en la formación del heterociclo.

H. El Khadem y col.[124,125] ciclaron acil-osazonas de azúcares con iodo y oxido de mercurio, a triazoles del segundo tipo, que contenían un grupo acilamido en el N-1 y un grupo polihidroxialquilico unido al C-4 del anillo. Así obtuvieron por reacción de la 3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-glucosa benzoilosazona (166) el triazol (167) y por desacilación del mismo el 1-benzamido-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2,3-triazol (168)[124].



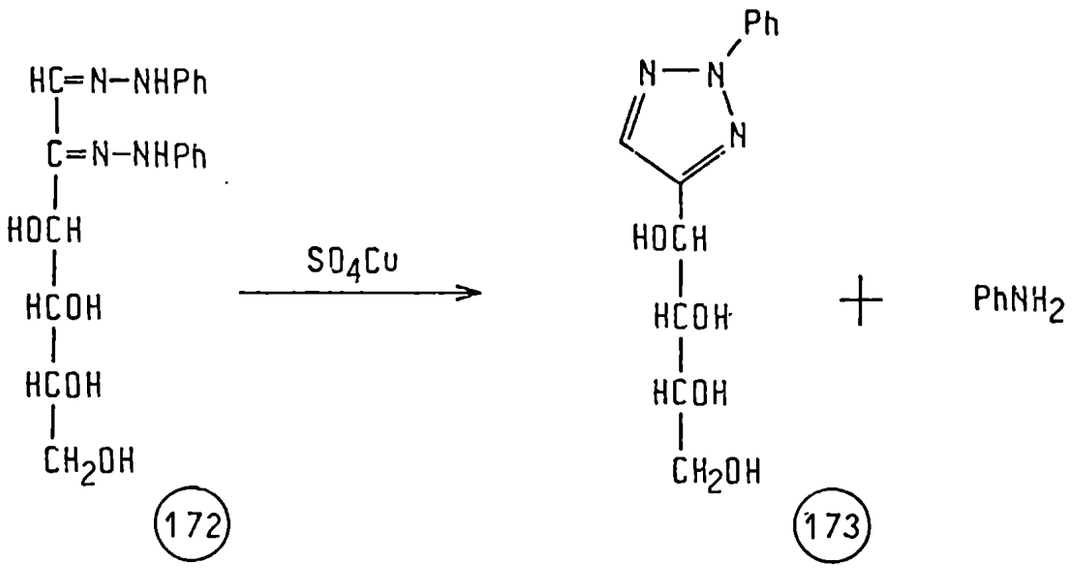
(166) 3,4,5,6-tetra-O-acetil-D-glucosa benzoilosazona
(167) 1-α-benzoiloxi-bencilidenamino-4-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-1,2,3-triazol
(168) 1-benzamido-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2,3-triazol

Triazoles similares fueron obtenidos por H. El Khadem y col.[126] por adición de fenilazida a derivados acetilénicos de hidratos de carbono (169).



(169) 3-O-acetil-4,5-O-isopropiliden-1-pentin-D-treo-3,4,5-triol
(170) 1-fenil-4-(D-treo-1-O-acetil-2,3-O-isopropiliden-trihidroxipropil)-1,2,3-triazol
(171) 1-fenil-4-(D-treo-trihidroxipropil)-1,2,3-triazol

Los triazoles del tercer tipo también se llaman osotriazoles, y fueron sintetizados por R.M. Hann y C.S. Hudson[127] al tratar osazonas con sulfato cúprico acuoso a ebullición. Así obtuvieron a partir de la D-glucosa fenilosazona (172) el 2-fenil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2,3-triazol (173).

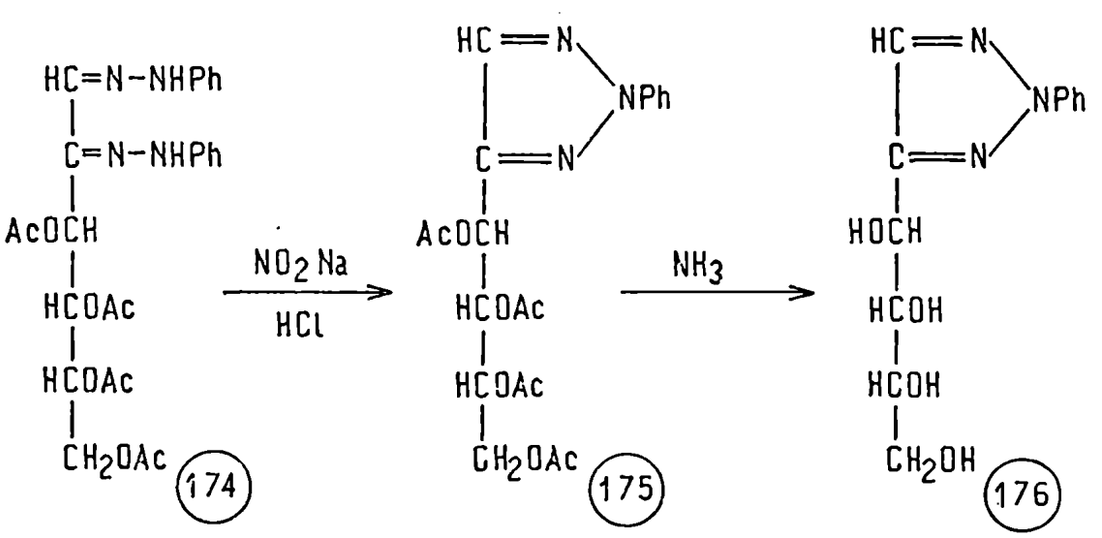


(172) (173)

(172) D-glucosa osazona
(173) 2-fenil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2,3-triazol

Los osotriazoles se utilizan para la caracterización de las osazonas y así se preparó gran cantidad de derivados de monosacáridos[128-134], disacáridos[135-9] y de anhidro-osazonas[140,141].

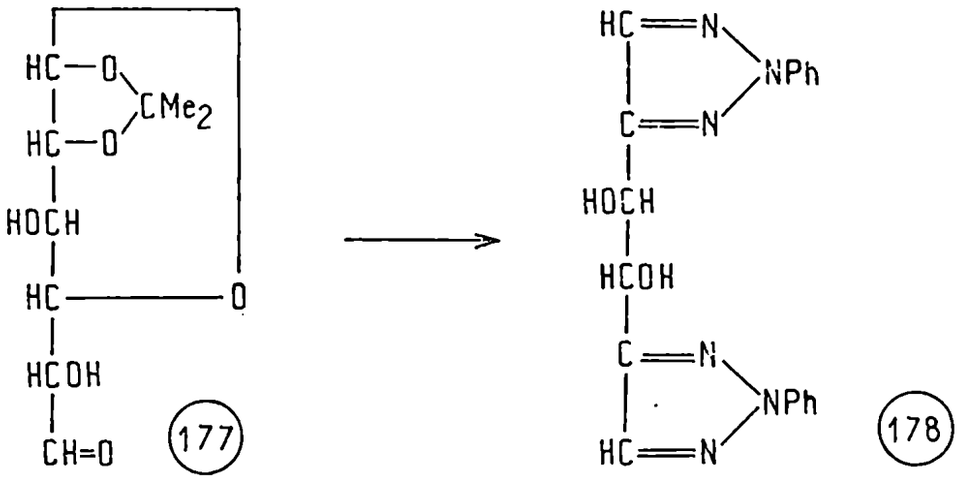
La conversión de las arilosazonas en los correspondientes osotriazoles se realizó también con otros oxidantes como sulfato y cloruro ferrico[142], acetato mercúrico[143], como así también con halógenos[144]. M.L.Wolfron y col.[145] describen la formación de osotriazoles a partir de osazonas acetiladas, por tratamiento con ácido nitroso y posterior amonólisis.



(174) (175) (176)

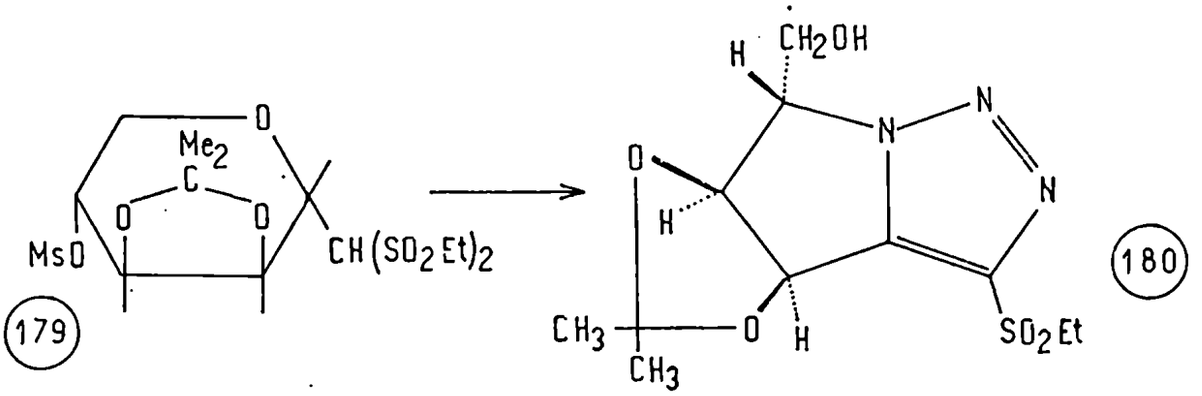
(174) tetra-O-acetil-D-glucosa fenilosazona
(175) 2-fenil-4-(D-arabino-tetraacetoxibutil)-1,2,3-triazol
(176) 2-fenil-4-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-1,2,3-triazol

G. Hanisch y G. Henseke[146] obtuvieron a partir de la 1,2-O-isopropiliden-α-D-gluco-hexodialdo-1,4-furanosa (177) por una serie de reacciones bis-fenil-osotriazol (178).

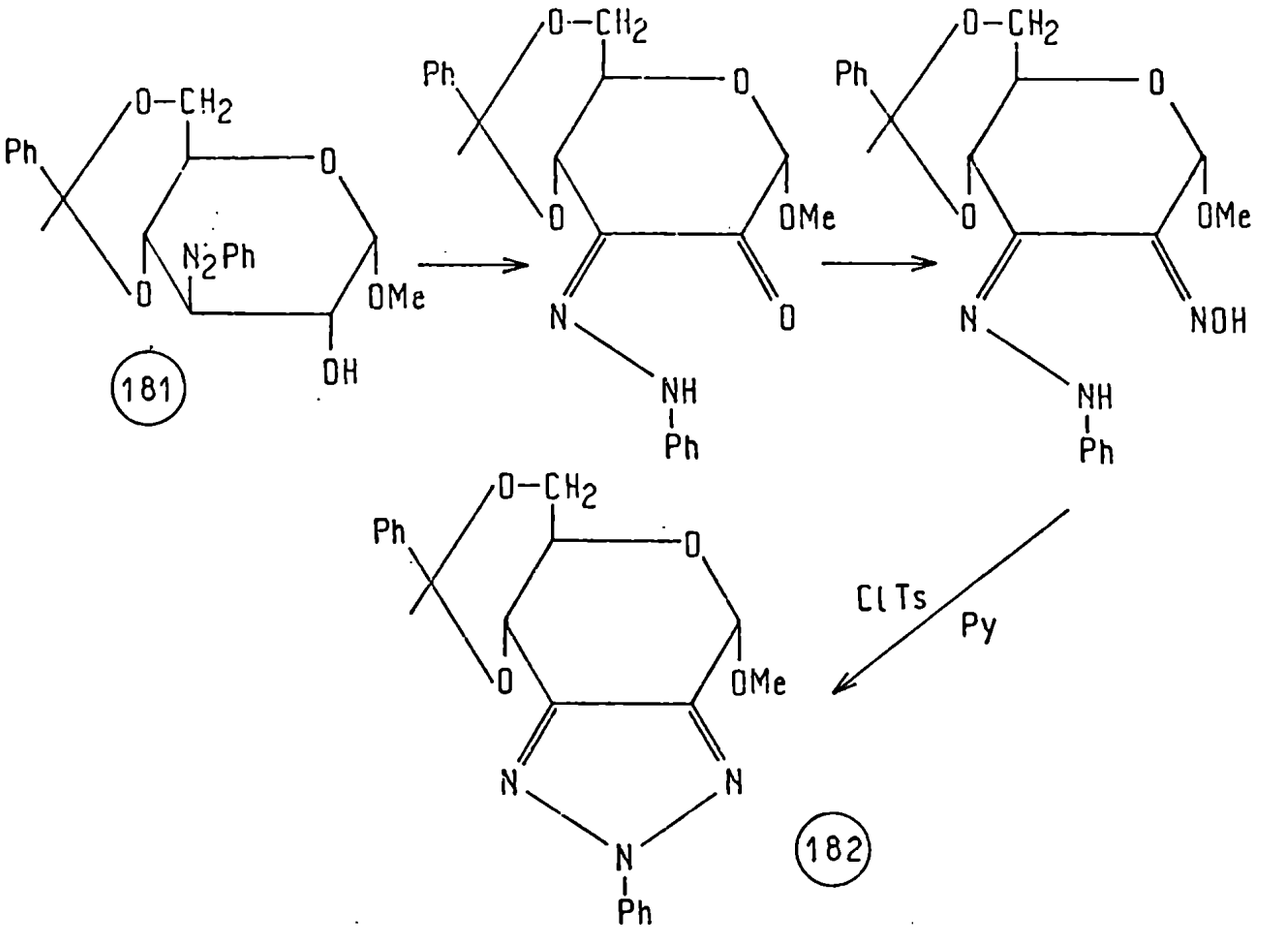


(177) 1,2-O-isopropiliden-α-D-gluco-hexodialdo-1,4-furanosa
(178) D-treo-1,2-dihidroxi-1,2-bis(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)-etano

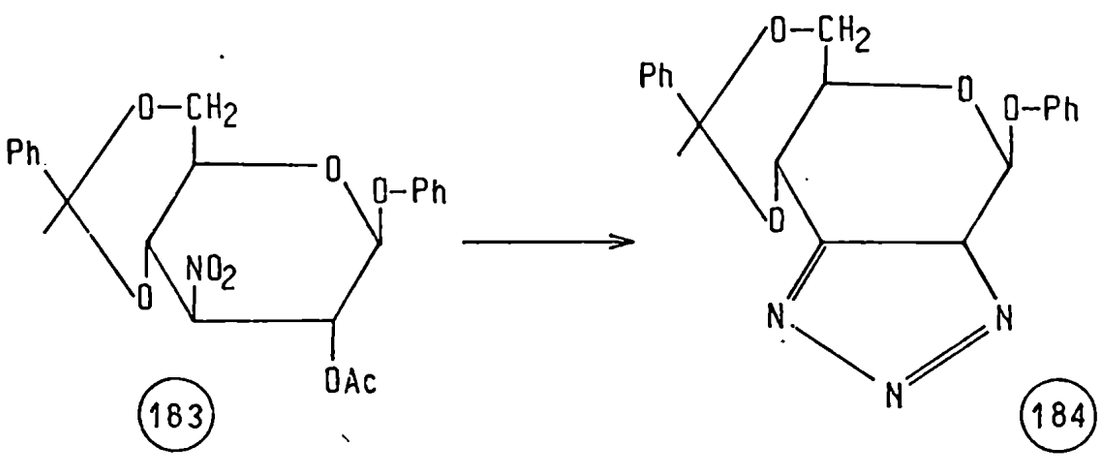
Algunos 1,2,3-triazoles no se pueden agrupar en los esquemas anteriores, como los descriptos por A. Farrington y L. Hough[147] quienes obtuvieron el compuesto (180), por P.M. Collins y col.[148] quienes sintetizaron el fenil-osotriazol (182) y por T. Sakakibara y col.[149] quienes obtuvieron el triazol (184).



(179) bis(etilsulfonil)-(2,3-O-isopropiliden-4-O-metansulfonil-α-D-lixopiranosil)-metano
(180) 1(S)-hidroximetil-2(R),3(S)-isopropilidendioxi-pirrilido-(1,2-c)-4-etilsulfonil-1,2,3-triazol



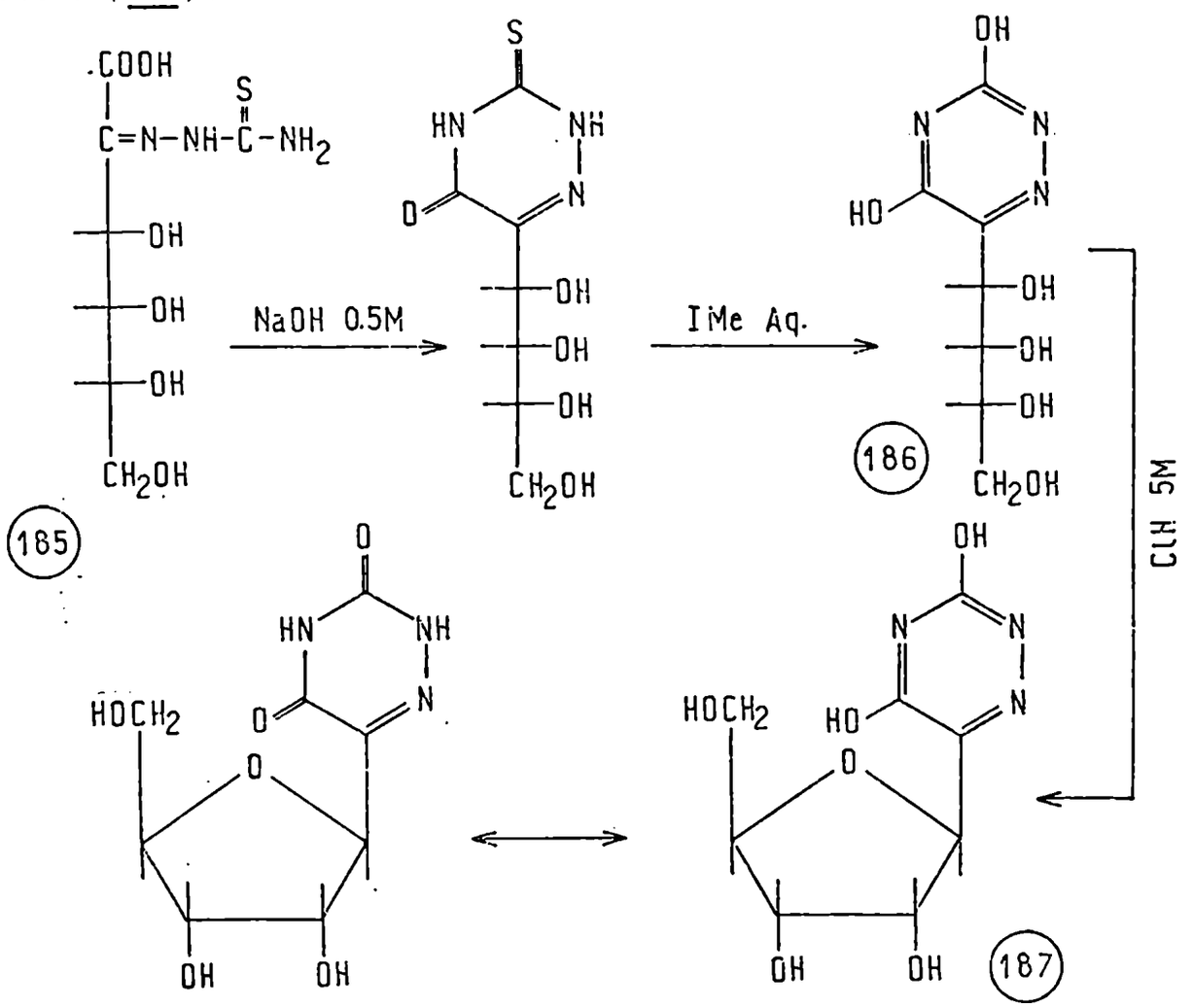
(181) metil 4,6-benciliden-3-desoxi-3-fenilazo-α-D-glucopiranosido
(182) 2-fenil-4.5- [2.3-(2.3-didesoxi-4,6-0-isopropiliden-α-metoxi-D-glucopiranosil)]-1,2,3-triazol.



(183) fenil 2-0-acetil-4,6-0-benciliden-3-desoxi-3-nitro-β-D-glucopiranosido
(184) 4.5- 2.3-(2,3-didesoxi-4,6-0-benciliden-β-fenoxi-D-glucopiranosil)-1,2,3-triazol

C 2). ANILLOS DE SEIS ATOMOS CON TRES ATOMOS DE NITROGENO

Bobek y col.[150] describieron la síntesis de azauracilos con cadenas polihidroxialquílicas, obtenidas por la ciclación de la tiosemicarbazona del ácido D-ribo-hexolusónico (185) en medio básico. El tratamiento del compuesto así obtenido con ioduro de metilo conduce a la 1,2,4-triazina (186) y este se cicla al compuesto (187).



(185) tiosemicarbazona del ácido D-ribo-hexolusónico
(186) 6-(D-ribo-tetrahidroxibutil)-3,5-dihidroxi-1.2.4-triazina
(187) 6-(1,4-anhidro-D-ribo-tetrahidroxibutil)-3,5-dihidroxi-1,2,4-triazina

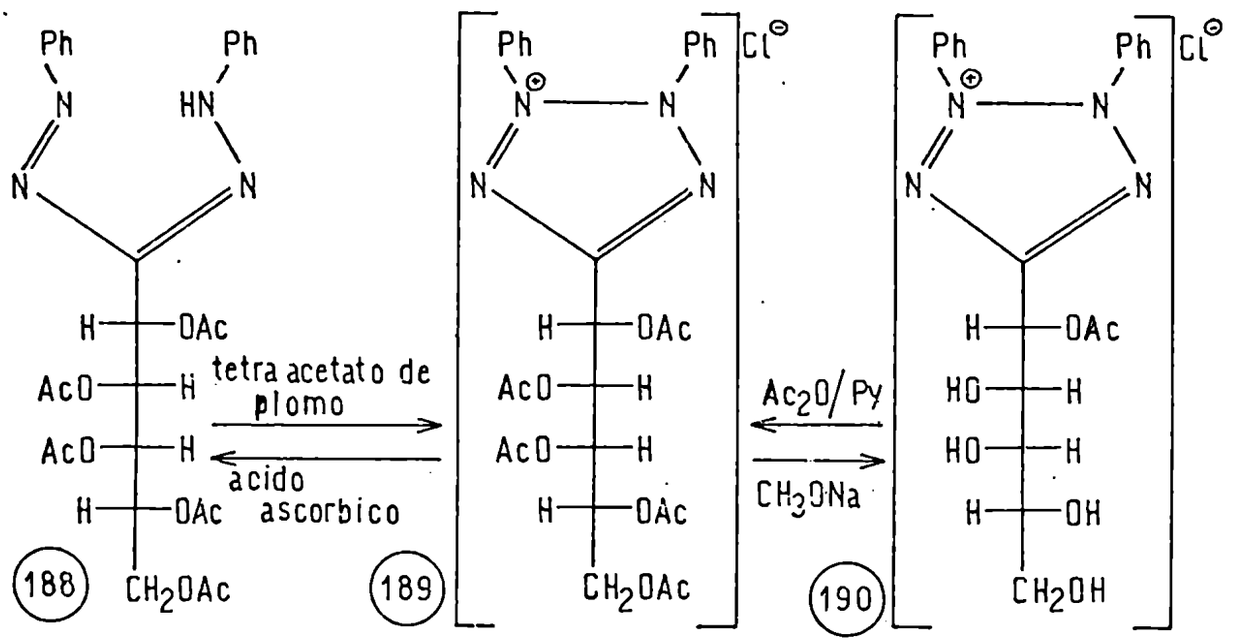
D. HETEROCICLOS CON CUATRO ATOMOS DE NITROGENO

D1). ANILLOS DE CINCO ATOMOS CON CUATRO ATOMOS DE NITROGENO

TETRAZOLES (SALES DE TETRAZOLIO)

En hidratos de carbono no se conocían estructuras de polihidroxialquil-tetrazoles, y solo se encontraban descriptas sales de tetrazolio.

G. Zemplén y col.[151] sintetizaron estas sales de tetrazolio, como el cloruro de penta-O-acetil-D-galacto-difenil-tetrazolio (189), por oxidación del penta-O-acetil-D-galacto-difenil-formazano (188) con tetraacetato de plomo. La reacción es reversible y permite regenerar el formazano inicial.

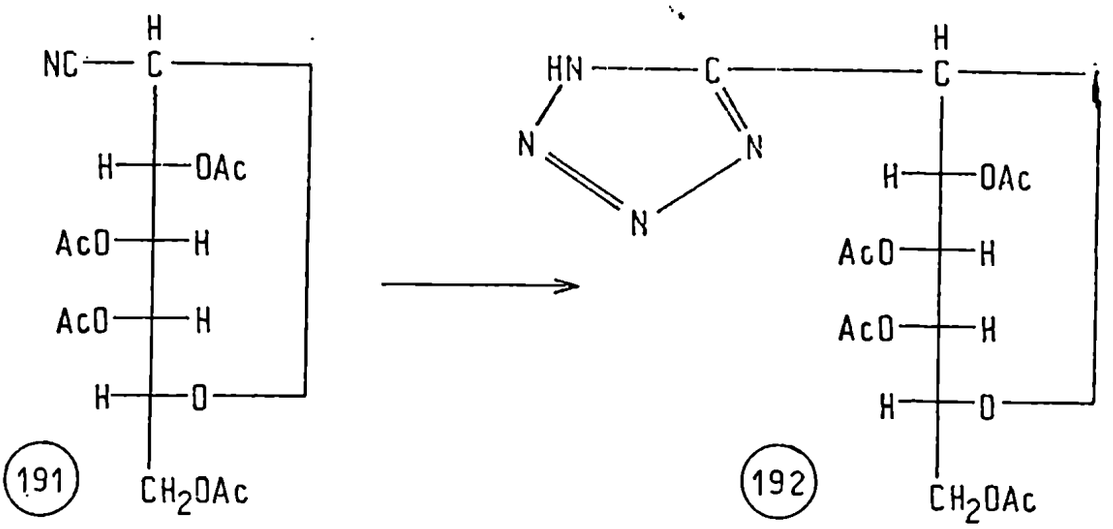


(188) penta-O-acetil-D-galacto-difenil-formazano
(189) cloruro de penta-O-acetil-D-galacto-difenil-tetrazolio
(190) cloruro de D-galacto-difenil-tetrazolio

De los formazanos de un intenso color rojo, se obtienen así las sales de tetrazolio incoloras o ligeramente amarillentas.

L. Mester y A. Messmer[152] utilizaron la N-bromo-succinimida como oxidante y L. Mester y E. Moczar[153] extendieron la reacción a algunos formazanos de polisacáridos.

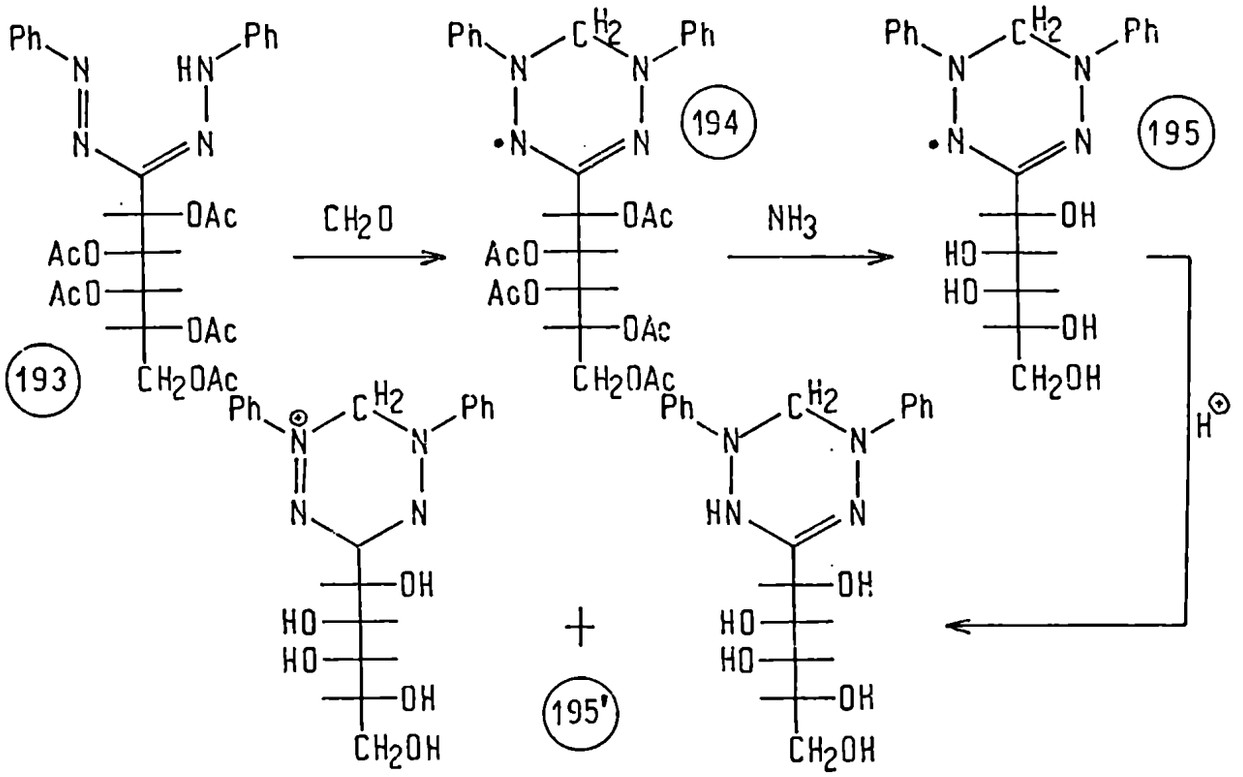
I. Farkas y col.[154] describieron la síntesis de varios derivados de tetrazoles, entre ellos el 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil-tetrazol (192) a partir de los cianuros correspondientes, por reacción con azida de sodio y cloruro de amonio. Si bien esta reacción no se encuadra dentro de nuestras limitaciones iniciales (de solo describir sistemas heterocíclicos en los cuales uno o más átomos del azúcar forman parte del sistema heterocíclico) se la incluyó ya que no se encontró otra publicación relacionada con nuestros trabajos y que se encuadrara dentro de las limitaciones mencionadas.



(191) cianuro de 2,3,4,6-tetra-0-acetil-β-D-galactopiranosilo
(192) 2,3,4,6-tetra-0-acetil-β-D-galactopiranosil-tetrazol

D 2). ANILLOS DE SEIS ATOMOS CON CUATRO ATOMOS DE NITROGENO

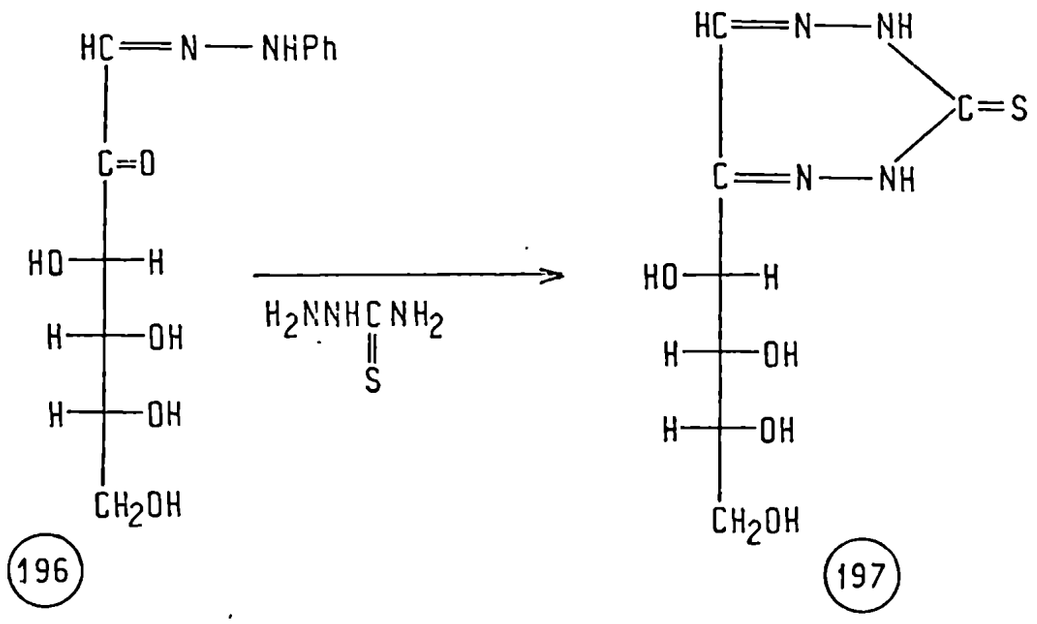
R. Kuhn y K. Tirschmann[155] describieron la síntesis de verdazilos, radicales verdes, a partir de los formazanos, por ciclación de los mismos con formaldehido o ioduro de metilo. R. Kuhn y col.[156] describieron así una serie de fromazanos de pentosas y de hexosas que conducen a los verdazilos, radicales verdes respectivamente sus leucobases o estructuras catiónicas violácias.



(193) penta-0-acetil-D-galacto-pentitolil-N,N'-difenil formazano
(194) 3-(penta-0-acetil-D-galacto-pentitolil)-1,5-difenil-verdazilo
(195) 3-(D-galacto-pentitolil)-1,5-difenil-verdazilo
(195') leucobase

D 3). ANILLOS DE SIETE ATOMOS CON CUATRO ATOMOS DE NITROGENO

G. Henseke y M. Winter[97] describen la obtención de diferentes estructuras heterocíclicas a partir de la D-fructosa 1-fenilhidrazona (196), entre ellos también un compuesto heterocíclico (197).



196 197

(196) D-fructosa-1-fenilhidrazona
(197) 3-(D-arabino-tetrahidroxibutil)-7-tio-1,2,5,6-tetraaza-ciclo heptadieno(2,4)

SINTESIS DE TETRAZOLES

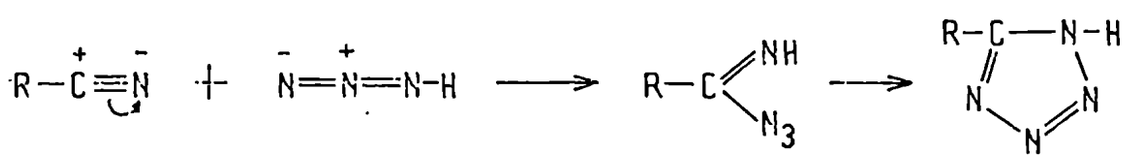
Las síntesis de compuestos tetrazólicos descriptos en la literatura comprenden reacciones de adición y de desplazamientos y abarcan reacciones de hidrazinas con nitrilos, de acil-hidrazinas con compuestos de diazonio y reacciones de reordenamiento. De todas ellas, parecían de aplicación más ventajosa a la síntesis de polihidroxialquil-tetrazoles, algunas reacciones de adición cuyas referencias más importantes se dan a continuación.

La adición de ácido hidrazoico o de azidas a compuestos con múltiples enlaces carbono-nitrógeno, como los que se encuentran en iminas y nitrilos, pertenecen a este grupo.

En estas reacciones, el compuesto sobre el cual se realiza la reacción aporta al anillo tetrazólico un átomo de carbono y uno de nitrógeno, siendo el ácido hidrazoico o alguna de sus sales las que contribuyen con los tres átomos de nitrógeno restantes.

Un método consiste en la adición de ácido hidrazoico a nitrilos, y se realiza en tubo cerrado y en solución de benceno, tolueno o xileno. Después de cuatro a siete días se obtienen los 5-alquil ó 5-aril-tetrazoles con buenos rendimientos.

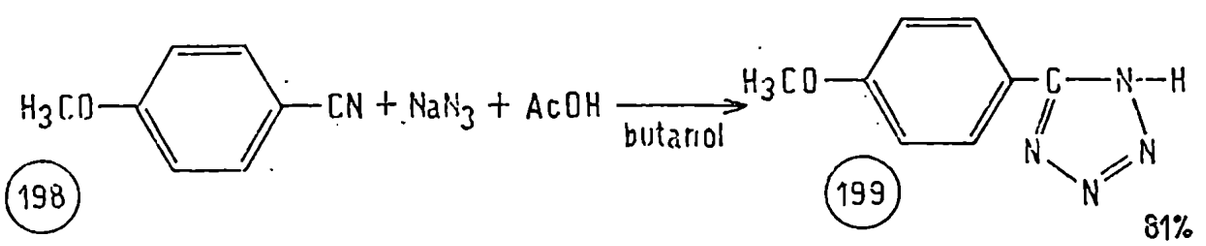
J.M. Mihina y R.H. Herbst[157] suponían que la reacción se producía vía la formación de una imidoazida intermediaria que se cicla rápidamente para formar el tetrazol 5-sustituído.



R= H; $-NH_2$; -CN; $-COOC_2H_5$; $-CON(C_2H_5)_2$

Anteriormente O. Dimroth y G. Fester[158] explicaron la formación del tetrazol a partir de ácido cianhídrico y ácido hidrazoico suponiendo el mismo mecanismo de reacción.

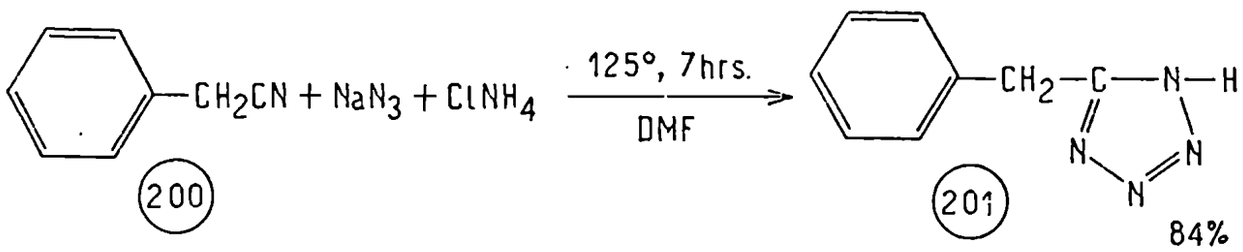
Otro método con el cual se obtenía buenos resultados era el descripto por R.M. Herbst y K.R.Wilson[159] en el cual se evita la preparación de soluciones bencénicas de ácido hidrazoico, usando cantidades equivalentes de azida sódica y ácido acético glacial en medio de isopropanol o butanol.



(198) p-metoxi-benzonitrilo
(199) 5-(p-metoxi-fenil)tetrazol

También se obtuvieron buenos resultados usando sales del ácido hidrazoico, tales como azida de sodio, de litio y de amonio, generadas in situ[160].

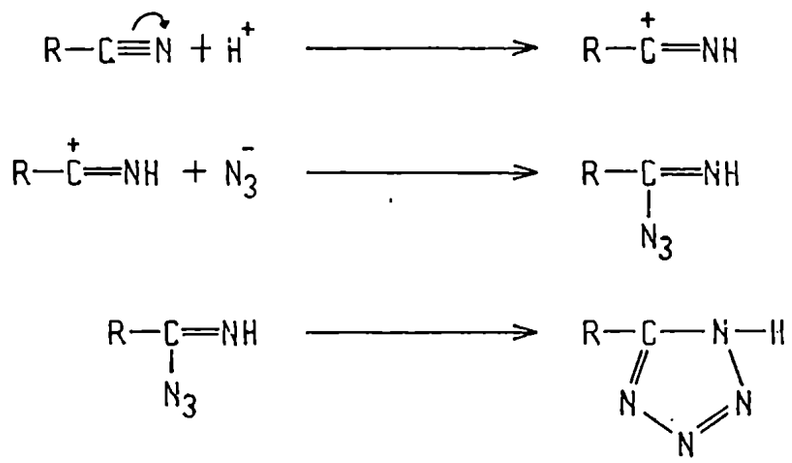
Todas estas reacciones se realizan en soluciones de N,N-dimetilformamida o de dimetilsulfoxido, dado que son muy buenos solventes de azidas inorgánicas, y se trabaja a bajas temperaturas o con tiempos de reacción más cortos que en los casos antes descriptos[157, 159].



(200) fenil-acetonitrilo
(201) 5-bencil-tetrazol

El mecanismo propuesto por W.G.Finnegan y col.[160] para estas reacciones, al igual que en el mecanismo anterior, supone un ataque nucleofilico del ión azida sobre el carbono del nitrilo, formándose luego el anillo tetrazólico por ciclación de la imido azida intermediaria.

En esta reacción se produce una catálisis ácida, al protonarse el átomo de nitrógeno, lo que aumenta la carga positiva en el carbono del nitrilo, facilitando el ataque del ión azida.



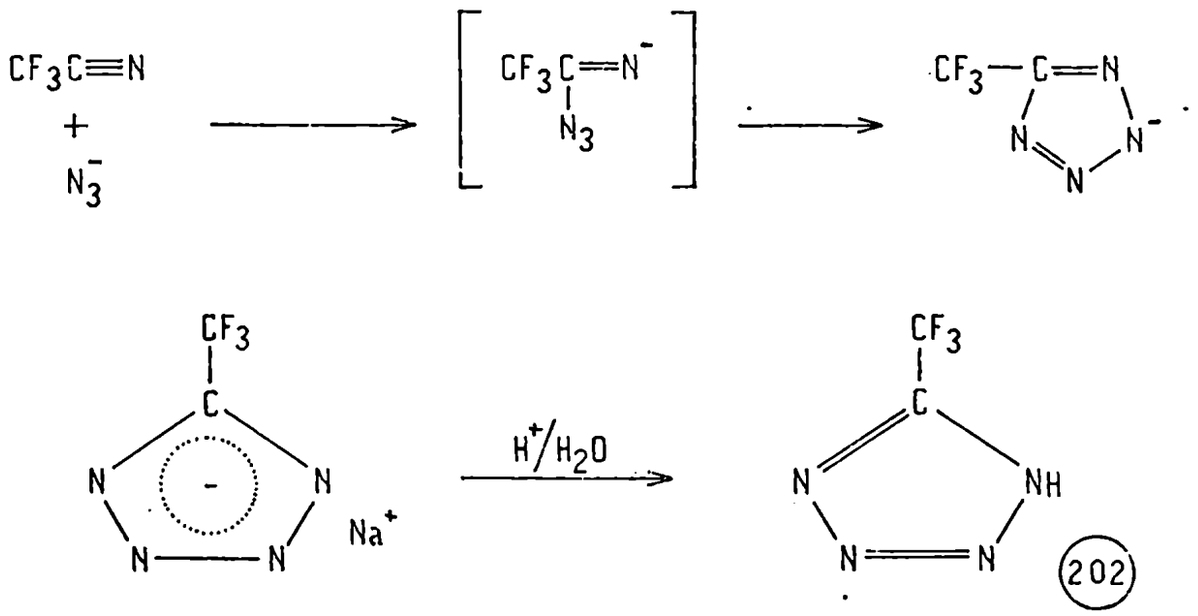
En muchos casos se aumenta la polaridad positiva del átomo de carbono por coordinación del nitrógeno del nitrilo con un ácido, de Lewis como por ej. trifluoruro de boro.

H. Behringer y K. Kohl[161] describieron la reacción de nitrilos alifáticos con azidas de aluminio en tetrahidrofurano, pero obtuvieron bajos rendimientos en tetrazoles.

W.G. Finnegan y col.[160] describieron también el tratamiento directo de azida de sodio con nitrilos, como por ejemplo el 4-nitro benzonitrilo, y obtuvieron un 97% de rendimiento en el 5-p-nitrofenil tetrazol, pero utilizando benzonitrilo en las mismas condiciones solo obtuvieron un 25% de rendimiento en el te-

trazol correspondiente. La adición de cloruro de amonio o cloruro de litio producía un sensible aumento del rendimiento en el tetrazol.

W.P. Norris[162] describió la síntesis de 5-trifluorometil-tetrazol (197) por reacción en fase heterogenea del trifluoro-acetonitrilo con azida sódica y posterior acidificación.



(202) 5-trifluorometil-tetrazol

E. Wiber y H. Michaud[163] utilizaron tricloruro de aluminio en tetrahidrofurano, J. von Braun y W. Keller[164] y W.L. Garbrecht y R.M. Herbst[165] trabajaron con soluciones de ácido hidrazoico en la síntesis de tetrazoles.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Muchos compuestos heterocíclicos y en especial los que contienen el núcleo tetrazólico, presentan propiedades farmacológicas interesantes. La introducción de una cadena lateral polihidroxialquílica en el tetrazol permite modificar la solubilidad de estos compuestos. La diferente configuración de las cadenas polihidroxialquílicas, provenientes de diferentes aldosas, da lugar a la posibilidad de estudiar efectos configuracionales en problemas de índole farmacológica (que están fuera del alcance del presente trabajo).

Los aldononitrilos acilados constituyen sustancias de partida de diferente configuración en la cadena, que por una adición de ácido hidrazoico o de azidas al triple enlace carbono-nitrógeno pueden conducir a la obtención de 5-(poli-benzoiloxialquil)tetrazoles y a partir de estos a los 5-(polihidroxialquil)tetrazoles correspondientes.

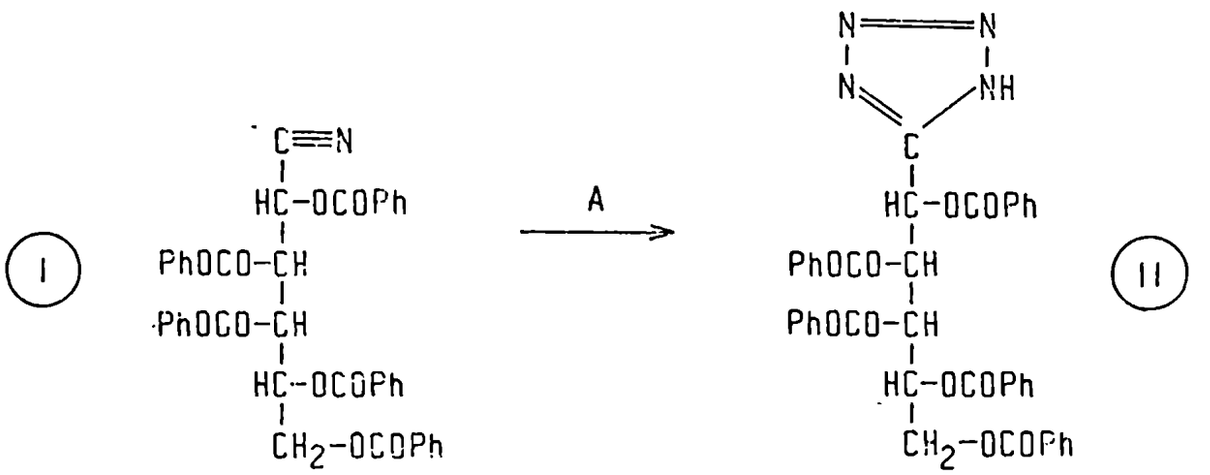
Durante el presente trabajo se sintetizaron a partir de las aldosas las oximas correspondientes y a partir de ellas los siguientes aldononitrilos benzoilados: penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo, penta-0-benzoíl-D-glucononitrilo, penta-0-benzoíl-D-manononitrilo, tetra-0-benzoíl-L-arabononitrilo, tetra-0-benzoíl-D-arabononitrilo, tetra-0-benzoíl-D-xilononitrilo y el tetra-0-benzoíl-6-desoxi-L-manononitrilo.

Los ensayos para determinar las condiciones óptimas para la síntesis de polibenzoiloxialquil-tetrazoles se realizaron con el penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo. La reacción del mismo con 1,5 moles de azida de sodio en dimetilformamida a reflujo, durante 6 horas, condujo al 5-(penta-0-benzoíl-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol con 47% de rendimiento. Estas condiciones, relativamente enérgicas conducen a una parcial descomposición del aldononitrilo de partida. Calentamientos más prolongados conducen a mayor carbonización y disminuyen el rendimiento.

La reacción de este mismo nitrilo en iguales condiciones con azida de sodio y cloruro de litio, generando así in situ la azida de litio más soluble, dió resultados similares, ya que el tetrazol se obtuvo con 52% de rendimiento.

Utilizando azida de sodio y cloruro de amonio, para generar la azida de amonio in situ, se obtuvo el 5-(penta-0-benzoíl-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol con 78% de rendimiento. Para determinar si realmente la azida de amonio había dado lugar al aumento en el rendimiento, se preparó y se purificó la misma por sublimación. Empleando azida de amonio y la N,N-dimetilformamida, la reacción se pudo llevar a cabo a temperatura ambiente, evitándose así reacciones laterales indeseables y se obtuvo el

5-(penta-O-benzoil-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol con 95% de rendimiento, después de 7 días de reacción.



(I) (II)

A-1 I + 1.5 moles N_3Na (DMF); 6 hs. reflujo---- 47% II

A-2 I + 1.5 moles N_3Na, 1.5 moles ClLi (DMF); 6 hs. reflujo ---------- 52% II

A-3 I + 1.5 moles N_3Na, 1.5 moles $ClNH_4$ (DMF), reflujo ---------- 78% II

A-4 I + 1.5 moles N_3NH_4 (DMF), t.ambiente --- 95% II

Estas condiciones de reacción se extendieron a los otros aldononitrilos benzoilados y se obtuvieron los tetrazoles 5-sustituidos indicados en la Tabla I, con buenos rendimientos.

TABLA I

El 5-(penta-O-benzoil-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol no se pudo obtener en las condiciones de reacción indicadas, pero se obtuvo con buen rendimiento (87%) al cambiar el solvente la N,N-dimetilformamida por tetrahidrofurano.

La desbenzoilación de los 5-(polibenzoiloxi-alquil-1-il) tetrazoles descriptos en Tabla I con metóxido de sodio en metanol, dió lugar a los 5-(polihidroxialquil)tetrazoles indicados en la Tabla II.

TABLA II

El tetrazol y los tetrazoles 5 sustituídos se transforman en los N-acetil-tetrazoles, compuestos relativamente inestables por tratamiento con cloruro de acetilo a ebullición[166].

La reacción de tetrazoles con anhídrido acético a ebullición condujo a los 1,3,4-oxadiazoles[167] y el calentamiento con cloruro de benzoílo en piridina del 5-fenil-tetrazol condujo al 2,5-difenil-1,3,4-oxadiazol[168].

TABLA I

5-(POLIBENZOILOXI - ALQUIL - 1 - IL) TETRAZOLES

Sustancia	$(\alpha)_D$ Cl_3CH	p.f.	Rend. %	Análisis elemental	C	H	N
5-(penta-O-benzoil-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol	+ 5.7	163-165	95	Calc. Enc.	66.48 66.22	4.32 4.69	7.56 7.40
5-(penta-O-benzoil-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol	+ 65.5	106-108	87	Calc. Enc.	66.48 66.20	4.32 4.45	7.56 7.62
5-(penta-O-benzoil-D-mano-pentitol-1-il)tetrazol	+ 50.4	172-173	95	Calc. Enc.	66.48 66.09	4.32 4.70	7.56 7.33
5-(tetra-O-benzoil-L-arabino-tetritol-1-il)tetrazol	- 13	jarabe	81.5	Calc. Enc.	65.34 65.01	4.32 4.70	9.24 9.10
5-(tetra-O-benzoil-D-arabino-tetritol-1-il)tetrazol	+ 15	jarabe	88	Calc. Enc.	65.34 65.68	4.32 4.68	9.24 9.16
5-(tetra-O-benzoil-D-xilo-tetritol-1-il)tetrazol	- 13	jarabe	85	Calc. Enc.	65.34 65.46	4.32 4.60	9.24 9.59
5-(L-mano-1,2,3,4-tetrabenzoil-oxi-pent-1-il)tetrazol	- 29	90-95	74	Calc. Enc.	65.80 65.63	4.55 4.57	9.03 8.87

TABLA II

5-(POLIHIDROXI - ALQUIL - 1 - IL) TETRAZOLES

Sustancia	$(\alpha)_D$ agua	p.f.	Rend. %	Análisis elemental	C	H	N
5-(D-galacto-pentitol-1-il) tetrazol	+ 12.1	218-220	79	Calc. Enc.	32.73 33.00	5.49 5.62	25.45 25.35
5-(D-gluco-pentitol-1-il) tetrazol	+ 19.2	195-197	100	Calc. Enc.	32.73 32.55	5.49 5.78	25.45 25.35
5-(D-mano-pentitol-1-il) tetrazol	- 20.2	200-202	68.2	Calc. Enc.	32.73 32.43	5.49 5.76	25.45 25.53
5-(L-arabino-tetritol-1-il) tetrazol	+ 22.0	200-202	57.7	Calc. Enc.	31.58 31.80	5.30 5.50	29.47 29.27
5-(D-arabino-tetritol-1-il) tetrazol	- 24.2	201-203	69	Calc. Enc.	31.58 31.48	5.30 5.22	29.47 29.24
5-(L-mano-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol	+ 32.0	204-205	69	Calc. Enc.	32.59 32.71	5.92 5.78	27.44 27.49

Durante la benzoilación del 5-(D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol con cloruro de benzoilo en piridina, realizada a 40° C° solo se observó la formación del 5-(penta-O-benzoil-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol. Esto permite concluir que el heterociclo es estable a este reactivo a temperaturas menores a los empleados por Herbst y col.[169] o Huisgen y col.[168], ya que no se observó la formación de oxadiazoles.

En literatura también se encuentran datos sobre la descomposición térmica en medio ácido fuerte de los tetrazoles. Así el 5-amino-tetrazol[170] es estable en ácido clorhídrico hasta 170°, pero se descompone a 200° dando anhídrido carbónico, nitrógeno, amoníaco e hidrazina. Los tetrazoles 5- sustituídos como el 5-fenil-tetrazol, dan en estas condiciones anhídrido carbónico, nitrógeno, anilina y amoníaco. Con ácido fosfórico entre 165-205° se observan descomposiciones similares.

Las reacciones en medio ácido fuerte, llevadas a cabo a temperatura ambiente no afectan al heterociclo.

La oxidación de las aldosas con ácido nítrico concentrado produce ácidos aldáricos como ya lo describieron O. Sohst y P. Tollens[171] en 1888 y muchos otros autores posteriormente. La aplicación de esta oxidación al 5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol permitió oxidar el hidroxilo primario a carboxilo.

Se consideró de interés la presencia de un grupo carboxilo en la cadena lateral, por la variación de solubilidad que podía introducir en la molécula y por tratarse de un centro reactivo, fácil de transformar en éster o en amida, con alcoholes o aminas respectivamente, que a su vez podrían ofrecer interés farmacológico.

La oxidación del 5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol se realizó a temperatura ambiente, durante 10 días en cápsula tapada con vidrio de reloj. Al cabo de 5 días se observó la cristalización del ácido formado, dado su baja solubilidad en el medio de reacción. Se determinó la finalización de la reacción por cromatografía en placa delgada, se filtraron los cristales, se lavaron y recristalizaron de agua y se obtuvo el 5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol con 70% de rendimiento.

Sobre este ácido se realizaron esterificaciones con metanol y con etanol catalizadas por ácido sulfúrico, obteniéndose los ésteres con 60% y 80% de rendimiento respectivamente.

La reacción del metil-éster con morfolina 2-hidroxi-etilamina y con N,N-dimetilamina dió lugar a las amidas correspondientes. Reacciones con otras aminas condujeron a sustancias cuyo análisis indicaba que contenían cantidades variables de la amina o del solvente usado y no se encuentran descriptas por este motivo en el presente trabajo.

Los datos del 5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol y de sus derivados se encuentran agrupadas en la Tabla III.

TABLA III

Los espectros infrarrojos de los nitrilos benzoilados solo permiten ver la banda del doble enlace carbono-oxígeno de los grupos benzoiloxi, en 1720 cm^{-1}. La señal del grupo nitrilo (C≡N) entre 2180-2120 cm^{-1} no se detecta. En literatura[172] ya se menciona que sólo es posible detectar dicha señal en compuestos que no contengan oxígeno.

TABLA IV

SEÑALES DEL CARBOXILO EN ALGUNOS ALDONONITRILOS BENZOILADOS.

Sustancia	cm^{-1} (-C00-)
Tetra-0-benzoíl-D-arabononitrilo	1720
Tetra-0-benzoíl-L-arabononitrilo	1720
Tetra-0-benzoíl-D-xilononitrilo	1718
Penta-0-benzoíl-D-glucononitrilo	1720
Penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo	1720
Penta-0-benzoíl-D-manononitrilo	1720
Tetra-0-benzoíl-6-desoxi-L-manononitrilo	1715

En los 5-(polibenzoiloxi-alquil-1-il)tetrazoles las bandas correspondientes al sistema tetrazólico aromático son difíciles de identificar, debido a la superposición con las bandas aromáticas de los grupos benzoílos.

Se trató de comparar los resultados con los valores publicados por Lieber y col.[173] y Roberts y col.[174] para tetrazoles sustituídos y al ver la dificultad de la superposición se compararon los espectros correspondientes de los nitrilos benzoilados de igual configuración y las del fenil tetrazol con los 5-(polibenzoiloxi-alquil-1-il)tetrazoles. De esta comparación resultaron como bandas significativas las indicadas en la Tabla V.

TABLA V

En estos espectros se observa la señal del N-H entre 3300-3100 cm^{-1}, la banda del C=0 de los grupos benzoiloxi a 1720 cm^{-1} y alrededor de 1550 cm^{-1} la banda correspondiente a los enlaces N=N y C=N.

TABLA IIi

5-(D-GALACTO-5-CARBOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL) TETRAZOL

Y ALGUNOS DE SUS DERIVADOS

Sustancia	$(\alpha)_D$	p.f.	Rend. %	Análisis elemental	C	H	N
5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent--1-il)tetrazol	+ 5,9 0,1N N_aOH	200-201	70	Calc. Enc.	30.77 30.90	4.30 4.47	23.93 24.27
5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1--il)tetrazol	+ 33,1 DMF	210-212	59.3	Calc. Enc.	33.87 33.65	4.87 4.93	22.58 22.28
5-(D-galacto-5-carboxietil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol	+ 34,4 DMF	180-181	80.5	Calc. Enc.	36.64 36.56	5.38 5.70	21.37 21.70
5-(D-galacto-5-carboximorfolido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol	+ 31,1 H_2O	190-192	70,2	Calc.[a] Enc.	43.07 43.05	6.66 7.00	21.54 21.58
5-(D-galacto-5-N,N-dimetil carboxamido-1,2,3,4-tetra-hidroxi-pent-1-il)tetrazol		163-164	60.9	Calc.[b] Enc.	35.56 35.73	5.93 6.93	25.92 25.76
5-(D-galacto-5-N(2'-hidroxi-etil)carboxamido-1,2,3,4-tetra-hidroxi-pent-1-il)tetrazol		178-180	63.6	Calc. Enc.	34.65 34.91	5.41 5.80	25.27 25,00

a con 1 mol de morfolina
b con 1/2 mol de agua

TABLA V

Valores de algunas señales significativas, en el infrarrojo, (en cm^{-1}), de algunas 5-(penta-0-benzoïl-pentitol-1-il)tetrazoles

Sustancia	N-H	-C00-	C=N, N=N	
5-fenil-tetrazol	3300-3100		1554	784, 778
5-(penta-0-benzoïl-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol	3060	1725	1563	780, 752
5-(penta-0-benzoïl-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol	3150-3110	1720	1555, 1545	
5-(penta-0-benzoïl-D-mano-pentitol-1-il)tetrazol	3210-3120	1720	1558	788, 752
5-(L-mano-1,2,3,4-tetrabenzoiloxi-pent-1-il)tetrazol	3300-3100	1720	1550	785, 758

En la zona del 1550-1570 cm^{-1} aparece una señal que en la literatura[173] se atribuye a la superposición de vibraciones C=N y N=N.

Entre 790-750 cm^{-1} se observa una señal doble, débil pero muy nítida, acerca de la cual no se encuentran datos previos.

Los espectros de los tres 5-(tetra-O-benzoíl-tetritol-1-il) tetrazoles obtenidos como jarabes, dan mucho menos información y se encuentran agrupados en la Tabla VI.

TABLA VI

Valores de algunas señales significativas en el infra-rojo (en cm^{-1}) de algunos 5-(tetra-O-benzoíl-tetritol-1-il)tetrazoles.

Sustancia	N-H[a]	-COO-	anillo tetrazólico	
5-(tetra-O-benzoíl-D-arabino-tetritol-1-il)tetrazol	3200-3100	1730	1130	730-710
5-(tetra-O-benzoíl-L-arabino-tetritol-1-il)tetrazol	3200-3100	1730	1130	730-710
5-(tetra-O-benzoíl-D-xilo-tetritol-1-il)tetrazol	3200-3100	1730	1128	730-710

a banda poco definida

En los 5-(polihidroxi-alquil-1-il)tetrazoles estudiados se observan la banda característica de las vibraciones de N=N y C=N alrededor de 1550 cm^{-1} y las vibraciones del sistema heterocíclico aromático, que coinciden con los datos indicados en la literatura en el trabajo de Lieber y col.[173] y están agrupados en la Tabla VII.

TABLA VII

Los espectros de resonancia magnética nuclear de los tetrazoles benzoilados no presentan suficiente resolución para permitir una interpretación de los mismos.

TABLA VII

Valores de algunas señales significativas en el infrarrojo (en cm^{-1}) de algunos 5-(polihidroxi-alquil-1-il)tetrazoles.

Sustancia	O-H, N-H	-COO-	C=N, N=N	anillo tetrazólico
5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol	3500-3150	- -	1590	1210, 1070, 1035
5-(D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol	3500-3100	- -	1540	1185, 1055, 1025
5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol	3350-3100	1725	1550	1210, 1070, 1038

PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales.

Los puntos de fusión no están corregidos y fueron determinados por el método del tubo capilar con un aparato Unimelt.

Los poderes rotatorios fueron determinados en un polarímetro O.C. Rudolph & Sons. modelo 70, con luz de sodio y trabajando a temperatura ambiente. La concentración se expresó en gramos de soluto por 100 ml de solución.

Las evaporaciones de solventes se realizaron a presión reducida a temperatura inferior a 60°.

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

Las muestras para microanálisis fueron secadas en alto vacío a 0.01 mm de presión y a temperaturas de 60° y 100° y los microanálisis cuantitativos fueron efectuados en el Laboratorio de Microanálisis del Departamento de Química Orgánica.

Los espectros de absorción infrarroja (i.r.) fueron realizados en suspensión de nujol con unespectrofotómetro Perkin Elmer 137-B "Infracord" o un Perkin Elmer 421.

Las cromatografías en capa delgada se realizaron en Silica G (Merck) como fase fija y benceno--acetato de etilo (95:5 v/v) como eluyente y se revelaron en atmósfera de iodo.

Todos los solventes utilizados fueron previamente destilados.

Preparación de azida de amonio.

Una suspensión de 12.47 g (0.23 moles) de cloruro de amonio y 15.16 g (0.23 moles) de azida de sodio en 20 ml de N,N-dimetilformamida se calentó a 110° en un balón provisto de un refrigerante a reflujo. La azida de amonio sublimada sobre la pared del refrigerante se recristalizó de etanol y se obtuvieron 11.6 g (97.5%) en forma de agujas que comienzan a sublimar a 133°C.

D-GALACTOSA OXIMA

Se utilizó una modificación de la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175] para la preparación de D-glucosa oxima.

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua, se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1,64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándola ocasionalmente; se filtró el cloruro de sodio empleando poco vacío y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución alcohólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10,0 g (0,054 moles) de D-galactosa en 10 ml de agua, se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió; después de 20 minutos comenzó a precipitar la oxima. Se obtuvieron 10.50 g (98%) de D-galactosa oxima en forma de pequeñas agujas de p.f. 174-175°C. (Lit.[176] p.f. 175-176°C).

PENTA-0-BENZOIL-D-GALACTONONITRILO

Se suspendieron 10.0 g (0,059 moles) de D-galactosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. La temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima.

Se mantuvo esta temperatura por el agregado de cloruro de benzoílo, luego se enfrió a +10°C, se agregó hielo y agua a la mezcla de reacción observándose la disolución parcial del precipitado.

El nitrilo benzoilado se separó en forma de un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta pasarlo a un polvo blanco amorfo que se cristalizó de etanol. Se obtuvieron 27,22 g (66%) del penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo como pequeñas agujas de p.f. 141-142°C. $[\alpha]_D$ +9,7° (cloroformo). Lit.[177] p.f. 142-144°C, $[\alpha]_D$ +9,7° (cloroformo). Espectro i.r.: 1720 cm^{-1} (-C00-).

5-(PENTA-0-BENZOIL-D-GALACTO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (I)

Se suspendieron 5,00 g (0.007 moles) de penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en copa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de ocho días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El jarabe obtenido se disolvió en etanol caliente y al enfriar cristalizó I. Recristalizado dos veces de etanol se obtuvieron 4.97 g (95%) de 5-(penta-0-benzoíl-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (I) en forma de placas romboidales de p.f. 163-165°C, $[\alpha]_D$ +5.7° (c, 1; cloroformo).

Espectro i.r.: 3060 cm^{-1} (N-H); 1725 cm^{-1} (-C00-), 1563, 780 y 752 cm^{-1} (ciclo tetrazólico)

Análisis:

Calculado para $C_{41}H_{32}N_4O_{10}$: C, 66.48; H, 4.32; N, 7.56

Encontrado: C, 66.22; H, 6.69; N, 7.40

El compuesto I se preparó por diferentes técnicas, y la que antecede es la que permite obtenerlo con mejor rendimiento.

Técnica A. Se disolvieron 5.00 g (0.007 moles) de penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo y 0.80 g (0.012 moles) de azida de sodio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó en baño de aceite a 120-130°C durante 6 horas. (Tiempos mayores o temperaturas menores bajan los rendimientos). Se controló la reacción por cromatografía en capa delgada. Terminada la reacción se agregaron 100 ml de agua. Se obtuvo un aceite oscuro que se lavó repetidas veces con agua hasta transformarlo en un polvo blanco-amarillento que se recristalizó de etanol hasta punto de fusión constante. Se obtuvieron 2.46 g (47%) de I en forma de placas romboidales de p.f. 160-163°C.

Técnica B. Se disolvieron 5.00 g (0.007 moles) de penta-0-benzoíl-D-galactrononitrilo, 0.80 g (0.012 moles) de azida de sodio y 0,51 g (0.012 moles) de cloruro de litio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó durante 10 horas a 120-130°C y se la trabajó como indicado en A. El compuesto I se obtuvo con 52% de rendimiento.

Técnica C. Se disolvieron 5.00 g (0.007 moles) de penta-0-benzoil-D-galactononitrilo, 0.80 g (0.012 moles) de azida de sodio y 0,64 g (0.012 moles) de cloruro de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 120-130°C y se la trabajó como indicado en A. Se obtuvo el compuesto I con 78% de rendimiento.

5-(D-GALACTO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (II)

Se disolvió 1.00 g (0.013 moles) de 5-(penta-0-benzoil-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (I) en 70 ml de metanol; se agregó una solución de metóxido de sodio al 7% hasta pH 8 y se agitó y se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó resina catiónica (Amberlite IR 120) hasta neutralidad. Después de 1 hora se filtró la resina, se lavó con metanol y los filtrados se concentraron.
El compuesto II se obtuvo como un polvo blanco amorfo. Cristalizado de metanol se obtuvieron pequeñas placas romboidales. Después de tres recristalizaciones del mismo solvente se obtuvieron 0.28 g (7%) de 5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (II) de p.f. 218-220°C, $[\alpha]_D$ +12.1° (c 0.9; agua).
Espectro i.r.: 3500-3150 cm^{-1} (OH; NH); 1590, 1210, 1070, 1035 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).
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.

D-GLUCOSA OXIMA

Se preparó la D-glucosa oxima siguiendo la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175].

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C. hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C agitándola ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vacío y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10.0 g (0.054 moles) de D-glucosa en 5 ml de agua; se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió. Después de 48 horas comenzó a cristalizar la D-glucosa oxima. Recristalizado de metanol se obtuvieron 8.61 g (80.5%) de prismas incoloros de p.f. 137-138°C (Lit.[178] 136-137°C y Lit.[179] 138-139°C).

PENTA-0-BENZOIL-D-GLUCONONITRILO

Se suspendieron 10.0 g (0.06 moles) de D-glucosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo.

Con los primeros agregados la temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura* por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua y se observó una disolución parcial del precipitado. El nitrilo benzoilado se separó en forma de un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta pasarlo a un polvo blanco amorfo que se decoloró con carbón activado y se cristalizó y recristalizó de etanol. Se obtuvieron 18.31 g (51%) de penta-0-benzoíl-D-glucononitrilo en forma de agujas de p.f. 117-118°C, $[\alpha]_D$ +17.8° (c 1: cloroformo). (Lit.[177] p.f. 118°C, $[\alpha]_D$ +15° (c 2; cloroformo)).
Espectro i.r.: 1720 cm^{-1} (-COO-).

5-(PENTA-0-BENZOIL-D-GLUCO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (III)

Se disolvieron 5.0 g (0.007 moles) de penta-0-benzoíl-D-glucononitrilo y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de nueve días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo de evaporación se disolvió en etanol caliente y III cristalizó al enfriar. Recristalizado de etanol-acetona (9/1) dos veces, se obtuvieron 4.67 g (87%) de 5-(penta-0-benzoíl-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol (III) en forma de placas romboidales de p.f. 106-108°C, $[\alpha]_D$ +65.5° (c 1, cloroformo).
Espectro i.r.: 3150-3110 cm^{-1} (N-H); 1720 cm^{-1} (-COO-); 1555, 1545 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

Análisis

Calculado para $C_{41}H_{32}N_4O_{10}$: C, 66.48; H, 4.32; N, 7.56.
Encontrado : C, 66,20; H, 4.45; N, 7.62.

5-(D-GLUCO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (IV)

Se disolvieron 0.20 g (0.0026 moles) de 5-(penta-0-benzoíl-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol (III) en 14 ml de metanol; se agregó una solución de metóxido de sodio al 7% hasta pH 8; se agitó y se dejó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con resina catiónica (Amerlite IR) y se dejó 1 hora con agitación ocasional. Se filtró la resina, se lavó con metanol y los filtrados se concentraron obteniéndose IV como un polvo blanco amorfo. Cristalizado de metanol se obtuvieron pequeñas agujas, que después de dos recristalizaciones del mismo solvente dieron 0.05 g (70.5%) de 5-(D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol (IV) de p.f. 194-196°C, $[\alpha]_D$ +19.7° (c 1, agua). (Lit.[180] ** p.f. 196-197°C, $[\alpha]_D$ +19.2°).
Espectro i.r.: 3500-3100 cm^{-1} (OH, NH); 1540, 1185, 1055, 1025 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

* Es importante controlar esta temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonizaciones y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

** Este compuesto fue también obtenido por desacetilación del 5-(penta-0-acetil-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol por A. Seides.

D-MANOSA OXIMA

Se adaptó la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175] para la preparación de la D-glucosa-oxima.

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml. de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándolea ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vacío y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10.0 g (0.054 moles) de D-manosa en 5 ml de agua; se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió. Después de 2 horas comenzó a precipitar la D-manosa oxima, que recristalizada de metanol dió 10.5 g (98%) de agujas de p.f. 179-181°C. (Lit.[181] p.f. 176-180°C con calentamiento lento).

PENTA-O-BENZOIL-D-MANONONITRILO

Se suspendieron 10.00 g (0.059 moles) de D-manosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. Con los primeros agregados las temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura * por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua y se observó una disolución parcial del precipitado. El nitrilo benzoilado se separó en forma de un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta pasarlo a un polvo blanco amorfo que se cristalizó y recristalizó de etanol. Se obtuvieron 19.10 g (53%) de penta-O-benzoíl-D-manononitrilo en forma de agujas de p.f. 133-134°C, $[\alpha]_D$ +10.0° (c 1, cloroformo).(Lit[177] p.f. 130°C, $[\alpha]_D$ +10.2° (cloroformo)).

Espectro i.r.: 1720 cm^{-1} (-COO-).

5-(PENTA-O-BENZOIL-D-MANO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (V)

Se disolvieron 5.00 g (0.007 moles) de penta-O-benzoíl-D-manononitrilo y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de 7 días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El jarabe obtenido se disolvió en etanol caliente y al enfriar cristalizó V. Recristalizado tres veces de etanol se obtuvieron 4.96 g (95%) de 5-(penta-O-benzoíl-D-mano-pentitol-1-il)tetrazol (V) en forma de placas rectangulares de p.f. 172-173°C, $[\alpha]_D$ +50.4° (c 1; cloroformo).

Espectro i.r.: 3210-3120 cm^{-1} (NH); 1720 cm^{-1} (-COO-); 1558, 788, 752 (ciclo tetrazólico).

Análisis:

Calculado para $C_{41}H_{32}N_4O_{10}$: C, 66.48; N, 4.32; N, 7.56
Encontrado : C, 66.09; N, 4.70; N, 7.33

* Es importante controlar esta temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonizaciones y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

5-(D-MANO-PENTITOL-1-IL)TETRAZOL (VI)

Se disolvió 1.00 g (0.013 moles) de 5-(penta-0-benzoil-D-mano-pentitol-1-il) tetrazol (V) en 70 ml de metanol, se agregó una solución de metoxilo de sodio al 7% hasta pH 8, se agitó y se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con resina catiónica (Amberlite IR 120) y se dejó 1 hora con agitación ocasional, se filtró y se lavó la resina con metano. Los filtrados se concentraron y se obtuvo VI como un polvo blanco amorfo. Se cristalizó y recristalizó de etanol-agua (9/1) y se obtuvieron 0.203 g (68,2%) de 5-(D-mano-pentitol-1-il)tetrazol (VI) en forma de finas agujas de p.f. 200-202°C, $[\alpha]_D$ -20.2° (c 0.5, agua).

Análisis:

Calculado para $C_6H_{12}N_4O_5$: C, 32.73; H, 5.49; N, 25.45.

Encontrado : C, 32.43; H, 5.75; N, 25.53.

D-ARABINOSA OXIMA

Se adaptó la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175] para la preparación de la D-glucosa oxima.

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándola ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vacío y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10.0 g (0.065 moles) de D-arabinosa en 10 ml de agua; se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió. Después de 3 días comenzó a cristalizar la D-arabinosa oxima. Recristalizado de etanol se obtuvieron 10.20 g (98%) en forma de agujas de p.f. 138-140°C. (Lit.[182] p.f. 138-139°C).

TETRA-0-BENZOIL-D-ARABONONITRILO (VII)

Se suspendieron 10.0 g (0.059 moles) de D-arabinosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. Con los primeros agregados la temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura* por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua y se observó una disolución parcial del precipitado. El nitrilo benzoilado se separó en forma de un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta pasarlo a un polvo blanco amorfo que se disolvió en etanol caliente y se decoloró con carbón activado.

* Es importante controlar esta temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonizaciones y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

Después de tres disoluciones y precipitaciones de etanol, se obtuvieron 21.64 g (64%) de tetra-O-benzoíl-D-arabinonitrilo (VII) como polvo blanco amorfo de p.f. 81-83°C, $[\alpha]_D$ +13.8° (c 1, cloroformo).

Espectro i.r.: 1720 cm^{-1} (-COO-).

Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{25}NO_8$: C, 70.33; H, 4.47; N, 2,49.

Encontrado : C, 70.10; H, 4.63; N, 2.30.

5-(TETRA-O-BENZOIL-D-ARABINO-TETRITOL-1-IL)TETRAZOL (VIII)

Se disolvieron 5.0 g (0.009 moles) de tetra-benzoíl-D-arabononitrilo (VII) y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de 5 días dejó de aparecer la mancha correspondiente a VII y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El jarabe obtenido se disolvió en etanol caliente; se decoloró con carbón activado y se enfrió. No se logró su cristalización. Se disolvió en etanol y se filtró por un lecho de carbón-celite y se obtuvieron 4.75 g (88%) de 5-(tetra-O-benzoil-D-arabino-pentitol-1-il)tetrazol (VIII) en forma de un jarabe cromatográficamente homogéneo de $[\alpha]_D$ +15.4° (c 1; cloroformo).

Espectro i.r.: 3200-3100 cm^{-1} (NH), 1730 cm^{-1} (-COO-); 1130, 730, 710 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{26}N_4O_8$: C, 65.34; H, 4.32; N, 9.24

Encontrado : C, 65.68; H, 4.68; N, 9.16

5-(D-ARABINO-TETRITOL-1-IL)TETRAZOL (IX)

Se disolvió 1.00 g (0.016 moles) de 5-(tetra-O-benzoíl-D-arabino-tetritol-1-il) tetrazol (VIII) en 70 ml de metanol; se agregó una solución de metóxido de sodio al 7% hasta pH 8, se agitó y se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con resina catiónica (Amberlite IR 120), y se dejó 1 hora con agitación ocasional. Se filtró la resina, se lavó con metanol y los filtrados se concentraron, obteniéndose IX como un polvo blanco amorfo. Cristalizado y recristalizado dos veces de metanol se obtuvieron 0.228 g (69%) de 5-(D-arabino-tetritol-1-il)tetrazol (IX) en forma de placas rectangulares de p.f. 200-203°C, $[\alpha]_D$ -24.2° (c 1, agua).

Análisis:

Calculado para $C_5H_{10}N_4O_4$: C, 31.53; H, 5.30; N, 29.47.

Encontrado : C, 31.48; H, 5.22; N, 29.24.

L-ARABINOSA OXIMA

Se adaptó la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175] para la preparación de la D-glucosa oxima.

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándola ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vació y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10.0 g (0.065 moles) de L-arabinosa en 10 ml de agua; se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió. Después de 24 horas comenzó a cristalizar la L-arabinosa oxima y por recristalización de etanol se obtuvieron 10.7 g (99%) de pequeñas agujas de p.f. 132-133°C. (Lit.[184] p.f. 132-133°C; Lit.[182] p.f. 138-139°C).

TETRA-O-BENZOIL-L-ARABONONITRILO

Se suspendieron 10.0 g (0.065 moles) de L-arabinosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. Con los primeros agregados la temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura* por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua y se observó una disolución parcial del precipitado. El nitrilo benzoilado se separó en forma de un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta pasarlo a un polvo blanco amorfo que se disolvió en etanol caliente y se decoloró con carbón activado. Después de dos recristalizaciones se obtuvieron 23.80 g (70%) de tetra-O-benzoíl-L-arabononitrilo como agujas de p.f. 105-107°C, $[\alpha]_D$ -16,5° (c 1, cloroformo). (Lit.[183] p.f. 106-107°C, $[\alpha]_D$ -16.5° (cloroformo)).

Espectro i.r.: 1720 cm^{-1} (-COO-).

5-(TETRA-O-BENZOIL-L-ARABINO-TETRITOL-1-IL)TETRAZOL (X)

Se disolvieron 5.0 g (0.009 moles) de tetra-O-benzoíl-L-arabononitrilo y 0.6 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de cuatro días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El jarabe obtenido se disolvió en etanol caliente, se decoloró con carbón activado y se enfrió. No se logró su cristalización. Se disolvió en etanol y se filtró por un lecho de carbón celite y se obtuvieron 4.40 g (81.5%) de 5-(tetra-O-benzoíl-L-arabino-pentitol-1-il)tetrazol (X) en forma de un jarabe cromatográficamente homogéneo de $[\alpha]_D$ 13° (c 1; cloroformo).

Espectro i.r.: 3200-3100 cm^{-1} (NH); 1730 cm^{-1} (-COO-); 1130, 730, 710 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

* Es importante controlar esta temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonización y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{26}N_4O_8$: C, 65.34; H, 4.32; N, 9.24

Encontrado : C, 65.02; H, 4.70; N, 9.10

5-(L-ARABINO-TETRITOL-1-IL)TETRAZOL (XI)

Se disolvió 1.00 g (0.016 moles) de 5-(tetra-O-benzoil-L-arabino-tetritol-1-il) tetrazol (X) en 70 ml de metanol. Se agregó una solución de metóxido de sodio al 7% hasta pH 8, se agitó y se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó resina catiónica (Amberlite IR 120) hasta neutralidad. Después de 1 hora con agitación ocasional se filtró la resina, se lavó con metanol y los filtrados se concentraron obteniéndose XI como un polvo blanco amorfo. Cristalizado y recristalizado dos veces de etanol se obtuvieron 0.19 g (57.7%) de 5-(L-arabino-tetritol-1-il)tetrazol (XI) en forma de prismas rectangulares de p.f. 200-202°C, $[\alpha]_D$ -20.1° (c 1, agua).

Análisis:

Calculado para $C_5H_{10}N_4O_4$: C, 31.58; H, 5.30; N, 29.47

Encontrado : C, 31.80; H, 5.50; N, 29.27

TETRA-O-BENZOIL-D-XILONONITRILO

Se sintetizó la D-xilosa oxima adaptando la técnica descripta por G. Zemplén y D. Kiss[175] para la preparación de la D-glucosa oxima.

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándola ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vacio y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregó con agitación una solución de 10.0 g (0.066 moles) de D-xilosa en 10 ml de agua; se agitó vigorosamente durante unos minutos y se enfrió. La D-xilosa oxima no cristalizó y después de 7 días se concentró al vacío. Se disolvió en etanol absoluto y se evaporó tres veces, filtrando la solución por un lecho de celite y carbón. Se obtuvieron 9.50 g (88%) de D-xilosa oxima en forma de un jarabe que se disolvió en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. Con los primeros agregados la temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura* por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua y se observó la formación de un jarabe coloreado. El jarabe fue macerado con agua pero no se logró solidificarlo; se disolvió en etanol caliente y se decoloró con carbón activado. No se logró su cristalización y se disolvió en benceno y se percoló por un lecho de silica (Schuchardt). Se obtuvieron 23.10 g (71.5%) de tetra-O-benzoil-D-xilononitrilo en forma de un jarabe cromatográficamente homogéneo de $[\alpha]_D$-5.5° (c 1, cloroformo). (Lit.[183] $[\alpha]_D$ -2.9° (c 4.6, cloroformo)).

* Es importante controlar la temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonizaciones y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

Espectro i.r.: 1718 cm^{-1} (-COO-).

Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{25}NO_8$: N, 2.49
Encontrado : N, 2.44

5-(TETRA-O-BENZOIL-D-XILO-TETRITOL-1-IL)TETRAZOL (XII)

Se disolvieron 5.0 g (0.009 moles) de tetra-O-benzoil-D-xilononitrilo y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de seis días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacio. El jarabe obtenido se disolvió en etanol caliente, se decoloró con carbón activado y se enfrió. No se logró su cristalización y se obtuvieron 4.59 g (85%) de 5-(tetra-O-benzoil-D-xilo-tetritol-1-il)tetrazol (XII) en forma de un jarabe cromatográficamente homogéneo, de $[\alpha]_D$ -13° (c 1; cloroformo).

Espectro i.r.: 3200- 3100 cm^{-1} (NH); 1730 cm^{-1}(-COO-)1128, 730, 710 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

Análisis:

Calculado para $C_{33}H_{26}N_4O_8$: C, 65.34; H, 4.32; N, 9.24
Encontrado : C, 65.46; H, 4.60; N, 9.56

6-DESOXI-L-MANOSA OXIMA

Se utilizó una modificación de la técnica descripta por E. Fischer[185].

Una solución de 5.60 g (0.082 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 3 ml de agua se agregó lentamente y con agitación a una solución de 1.64 g (0.070 moles) de sodio metálico en 40 ml de metanol, previamente enfriada a +5°C, hasta obtener pH neutro. La mezcla de la reacción se dejó 10 minutos a +5°C, agitándola ocasionalmente. Se filtró el cloruro de sodio formado empleando poco vacio y se lavó con 40 ml de metanol frío (+5°C).

A la solución metanólica de hidroxilamina se agregaron con agitación 10.0 g (0.061 moles) de 6-desoxi-L-manosa finamente pulverizada. La mezcla se calentó en baño de agua a 40°C y se agitó hasta disolución del azúcar. No se observó cristalización de la oxima y la solución se concentró al vacío. El jarabe obtenido se cristalizó y recristalizó de etanol, obteniéndose 6.20 g (65%) de 6-desoxi-L-manosa oxima en forma de placas rectangulares de p.f. 126-128°C. (Lit.[178] p.f. 127-128°C).

TETRA-O-BENZOIL-6-DESOXI-L-MANONONITRILO

Se suspendieron 10.0 g (0.061 moles) de 6-desoxi-L-manosa oxima en 60 ml de piridina anhidra y se agregaron lentamente, en pequeñas porciones, 56 ml de cloruro de benzoílo. Con los primeros agregados la temperatura de la solución se fue elevando y al llegar a 90°C se observó la disolución de la oxima. Se mantuvo esta temperatura* por el agregado de cloruro de benzoílo hasta completar los 56 ml de reactivo; luego se enfrió la mezcla de reacción a +10°C, se agregó hielo y agua. Se formó un jarabe coloreado que se maceró con agua hasta obtener un polvo blanco amorfo que se decoloró con carbón activado y se cristalizó y recristalizó de etanol-acetona (4/1). Se obtuvieron 20.37 g (62.3%) de tetra-O-benzoil-6-desoxi-L-manononitrilo en forma de agujas de p.f. 110-113°C, $[\alpha]_D$ +4.7° (c 0.9, cloroformo). (Lit.[177] p.f. 114°, $[\alpha]_D$ +4.7° (cloroformo)).

Espectro i.r.: 1715 cm^{-1} (-C00-).

5-(L-MANO-1,2,3,4-TETRABENZOILOXI-PENT-1-IL)TETRAZOL (XIII)

Se disolvieron 5.00 g (0.0008 moles) de tetra-O-benzoíl-6-desoxi-L-manononitrilo y 0.60 g (0.01 moles) de azida de amonio en 25 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se efectuaron controles cromatográficos en capa delgada, revelando con vapor de iodo. Al cabo de siete días dejó de aparecer la mancha correspondiente al nitrilo y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El jarabe obtenido se recristalizó de metanol y se obtuvieron 4.01 g (74%) de 5-(L-mano-1,2,3,4-tetrabenzoiloxi-pent-1-il)tetrazol (XIII) en forma de placas rectangulares de p.f. 93-95°C, $[\alpha]_D$-31.4° (c 1, cloroformo).

Espectro i.r.: 3300-3100 cm^{-1} (NH); 1720 cm^{-1} (-C00-); 1550, 785, 758 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

Análisis:

Calculado para $C_{34}H_{28}N_4O_8$: C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03

Encontrado : C, 65.63; H, 4.57; N, 8.87

5-(L-MANO-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)TETRAZOL (XIV)

Se disolvió 1.00 g (0.016 moles) de 5-(L-mano-1,2,3,4-tetrabenzoíloxi-pent-1-il)tetrazol (XIII) en 70 ml de metano; se agregó una solución de metóxido de sodio al 7% hasta pH 8, se agitó y se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con resina catiónica (Amberlite IR 120), y se dejó 1 hora con agitación ocasional. Se filtró la resina, se lavó con metanol y los filtrados se concentraron, obteniéndose XIV como un polvo blanco amorfo.

* Es importante controlar esta temperatura, ya que mayores temperaturas dan lugar a carbonizaciones y menores temperaturas disminuyen el rendimiento en el nitrilo benzoilado.

Cristalizado y recristalizado de metanol se obtuvieron 0.228 g (69%) de 5-(L-mano-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XIV) en forma de agujas de p.f. 204-205°C, $[\alpha]_D$ +32.0° (c 0.5, agua).

Análisis:

Calculado para $C_6H_{12}N_4O_4$: C, 32.59; H, 5.92; N, 27.44

Encontrado [redacted], 32.71; H, 5.78; N, 27.49

5-(D-GALACTO-5-CARBOXI-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)TETRAZOL (XV)

Se oxidaron 2.00 g (0.01 moles) de 5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (II) a temperatura ambiente con 10 ml de ácido nítrico concentrado durante 10 días, en una cápsula cubierta con un vidrio de reloj. Se controló la mezcla de reacción por cromatografía en placa delgada. Después de 5 días comenzó a cristalizar el compuesto XV y después de 10 días se había completado la oxidación. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se filtraron los cristales obtenidos, lavándolos sobre el filtro con agua. Se recristalizó el producto obtenido de agua y se obtuvieron 1.67 g (70%) de 5-(D-galacto-5-carboxi- 1.2.3.4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XV) como placas romboidales de p.f. 200-201°C, $[\alpha]_D$+5.9° (c 1; hidroxido de sodio 0.1 N), $[\alpha]_D$ + 21.7° (c 1, agua)

Espectro i.r.: 3300-3100 cm^{-1} (OH, NH); 1725 cm^{-1} (-COOH); 1550, 1210, 1070, 1038 cm^{-1} (ciclo tetrazólico).

Análisis:

Calculado para $C_6H_{10}N_4O_6$: C, 30.77; H, 4.30; N, 23.93
Encontrado : C, 30.90; H, 4.47; N, 24.27

5-(D-GALACTO-5-CARBOXIMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)TETRAZOL XVI

Se reflujaron durante 24 horas 0.500 g (0.002 moles) de 5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XV) con 13 ml de metanol y 0.1 ml de ácido sulfúrico concentrado. De la solución cristalizó al enfriar el compuesto XVI que se filtró y se lavó con metanol. Recristalizado dos veces de metanol se obtuvieron 0.314 g (59.3%) de 5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVI) en forma de placas rectangulares de p.f. 210-213°C, $[\alpha]_D$ + 33.1° (c 0.9; N,N-dimetilformamida), $[\alpha]_D$ + 27.5° (c 0.9, agua).

Análisis:

Calculado para $C_7H_{12}N_4O_6$: C, 33.87; H , 4.87; N, 22.58
Encontrado : C, 33.65; H, 4.93 ; N, 22.28

5-(D-GALACTO-5-CARBOXIETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)TETRAZOL (XVII)

Se reflujaron durante 24 horas 0.500 g (0.002 moles) de 5-(D-galacto-5-carboxi-etil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVI) con 13 ml de etanol absoluto y 0.1 ml de ácido sulfúrico concentrado. De la solución cristalizó el compuesto XVII, que se filtró y se lavó con etanol absoluto. Recristalizado dos veces de etanol absoluto se obtuvieron 0.450 g (80.5%) de 5-(D-galacto-5-carboxietil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)-tetrazol (XVII) en forma de finas agujas de p.f. 180-181°C, $[\alpha]_D$ +34,4° (c 1, N,N-dimetilformamida); $[\alpha]_D$ + 26.6° (c 0.6; agua).

Análisis:

Calculado para $C_8H_{14}N_4O_6$: C, 36.64; H, 5.38; N, 21.37
Encontrado : C, 36.56; H, 5.70; N, 21.70

5-(D-GALACTO-5-N,N-DIMETILCARBOXAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)-TETRAZOL (XVIII)

Se disolvieron 0.300 g (0.001 moles) de 5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVI) en 3 ml (0.06 moles) de N,N-dimetilamina. La mezcla de reacción se mantuvo tapada y a temperatura ambiente durante 4 semanas. Se evaporó a presión reducida y temperatura ambiente y se obtuvo el compuesto XVIII como un polvo blanco. Cristalizado y recristalizado de etanol-agua (3/2) se obtuvieron 0,204 g (60,9%) de 5-(D-galacto-5-N,N-dimetilcarboxamida-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il) tetrazol (XVIII), en forma de agujas de p.f. 163-164°C.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{15}N_5O_5 \cdot 1/2H_2O$.: C, 35.56; H, 5.93; N, 25.92
Encontrado : C, 35.73; H, 6.93; N, 25.76

5-(D-GALACTO-5-CARBOXIMORFOLIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)-TETRAZOL (XIX)

Se disolvieron 0.300 g (0.013 moles) de 5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVI) en 3 ml de morfolina. La mezcla de reacción se guardó tapada y a temperatura ambiente durante cuatro semanas, se evaporó a presión reducida y a temperatura ambiente y se obtuvo un jarabe amarillento. Cristalizado y recristalizado de etanol se obtuvieron 0.36 g (70%) de 5-(D-galacto-5-carboximorfolido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XIX) en forma de placas hexagonales de p.f. 190-192°C, (c. descomposición), $[\alpha]_D$ +31.1 (c 1, agua).

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}N_5O_6 \cdot C_4H_9NO$: C, 43.07; H, 6.66; N, 21.54
Encontrado : C, 43.05; H, 7.00; N, 21.58

5-(D-GALACTO-5-N(2'-HIDROXIETIL)CARBOXAMIDO-1,2,3,4-TETRAHIDROXI-PENT-1-IL)TETRAZOL (XX)

Se disolvieron 0.500 g (0.002 moles) de 5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVI) en 3 ml de etanolamina. La mezcla de reacción se guardó tapada y a temperatura ambiente durante 4 semanas, se evaporó a presión reducida (temperatura ambiente) y se obtuvo un polvo blanco. Cristalizado y recristalizado en etanol, se obtuvieron 0.378 g (63.6%) de 5-(D-galacto-5-N(2'-hidroxietil)carboxamido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XX), en forma de agujas de p.f. 178-180°C.

Análisis:

Calculado para $C_8H_{15}N_5O_6$: C, 34.64; H, 5.41; N, 25.27
Encontrado : C, 34.91; H, 6.80; N, 25.00

R E S U M E N

En este trabajo se realizó una revisión de los métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados, obtenidos a partir de hidratos de carbono, en los cuales uno o más átomos del azúcar se incorporan al sistema heterocíclico. Solo se consideraron casos de sistemas heterocíclicos formados por carbono y nitrógeno.

Se describen los métodos de síntesis de tetrazoles, especialmente aquellos que podrían ser de utilidad para la obtención de los 5-(polibenzoíloxi-alquil-1-il)tetrazoles a partir de hidratos de carbono.

En el capítulo de discusión se informa acerca de los resultados obtenidos y se agrupan las sustancias de estructura relacionada en tablas, para facilitar la comparación de rendimientos, constantes físicas y resultados de análisis.

- Se indican las condiciones óptimas para sintetizar 5-(polibenzoíloxi-alquil-1-il)tetrazoles a partir de aldononitrilos benzoilados, los cuales se obtuvieron a su vez a partir de las respectivas oximas. Las sustancias nuevas se encuentran agrupadas en la Tabla I.

- A partir de los 5-(polibenzoíloxi-alquil-1-il)tetrazoles se preparan, por desbenzoilación, los correspondientes 5-(polihidroxi-alquil-1-il) tetrazoles, que se encuentran agrupados en la Tabla II.

- La oxidación del grupo alcohólico primario del 5-(D-galactopentitol-1-il)tetrazol a grupo carboxilo, se realizó con ácido nítrico y se prepararon algunos ésteres y amidas del 5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol, que se encuentran agrupados en la Tabla III.

En la parte experimental se encuentra la descripción de todas las síntesis realizadas durante este trabajo.

La síntesis de tetrazoles a partir de aldononitrilos benzoilados tiene lugar con altos rendimientos y las desbenzoilaciones conducen a los 5-(polihidroxi-alquil-1-il)tetrazoles con rendimientos del 80%. Estos compuestos, además de la facilidad de su obtención y del alto rendimiento, presentan potenciales posibilidades farmacológicas. La presencia del anillo heterocíclico y la configuración de la cadena polihidroxialquílica ofrecen la posibilidad de un estudio posterior, relacionando la estereoquímica de la cadena lateral con la acción farmacológica del heterociclo.

BIBLIOGRAFIA

1. L. Goodman; Advan. Carbohyd. Chem., 22, 143 (1967).
2. D. H. Buss, L. Hough y A. C. Richardson; J. Chem. Soc., 5295 (1963).
3. A. D. Barford y A. C. Richardson; Carbohyd. Res., 4, 408 (1967).
4. W. Meyer zu Reckendorf; Chem. Ber., 98, 93 (1965).
5. W. D. Rhoads y P. H. Gross; Carbohyd. Res., 11, 561 (1969).
6. H. El Khadem; Advan. Carbohyd. Chem., 25, 355 (1970).
7. J. Cléophax, S. D. Géro y J. Hildesheim; Chem. Comm., 94 (1968).
8. H. Paulsen y D. Stoyl; Chem. Ber., 102, 820 (1969).
9. R. C. Hall y T. D. Inch; Carbohyd. Res., 53, 254 (1977).
10. W. A. Szarek y J. K. N. Jones; Can. J. Chem., 42, 20 (1964).
11. J. Gigg y R. Gigg; J. Chem. Soc. (C)., 1876 (1966).
12. A. J. Dick y J. K. N. Jones; Can. J. Chem., 46, 425 (1968).
13. E. J. Reist, D. E. Gueffroy y L. Goodman; J. Amer. Chem. Soc., 89, 677 (1965).
14. E. J. Reist, D. E. Gueffroy, R. W. Blackford y L. Goodman; J. Org. Chem., 31, 4025 (1966).
15. S. Hanessian; J. Org. Chem., 34, 675 (1969).
16. B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova, A. A. Kost y N. K. Kochetkov; Izv. Akad. Nauk S.S.S.R., Ser Khim, 2491 (1967); Chem. Abstr., 69, 77662z (1968).
17. J. S. Brimacombe y A. M. Mofti; Carbohyd. Res., 18, 157 (1971).
18. H. Paulsen, J. Brüning y K. Heyns; Chem. Ber., 102, 459 (1969).
19. W. Meyer zu Reckendorf; Chem. Ber., 103, 995 (1970).
20. W. Meyer zu Reckendorf; Chem. Ber., 97, 1275 (1964); ibid., 101, 3802 (1968).
21. A. M. Sepulchre, A. Gateau, A. Gaudemer y S. D. Géro; Chem. Comm., 759 (1970).
22. A. Gateau, A. M. Sepulchre, A. Gaudemer y S. D. Géro; Carbohyd. Res., 15, 322 (1970).
23. H. Paulsen, K. Propp y K. Heyns; Tetrahedron Lett., 683 (1969).
24. W. Gielen; Hoppe Seyler's. 348, 329 (1967).
25. H. Schwanert, Ann., 116, 278 (1860).
26. S. M. Mc Elvain y K. M. Bolliger; Org. Synthesis, Coll. Vol. 1, 473 (1941).
27. C. A. Bell; Ber., 10, 1861 (1877).
28. A. Pictet; Ber., 37, 2792 (1904).
29. C. A. Bell y E. Lapper, Ber., 10, 1962 (1877).
30. T. Reichstein; Helv. Chim. Acta., 10, 389 (1927).
31. L. Lichtenstein, Ber., 14, 933 (1881).
32. F. García González, A. Gómez Sánchez y J. Gasch Gómez; An. Fis. Quim. (Madrid), 54B, 513 (1958).
33. F. García González, A. Gómez Sánchez y M.I. Goñi de Rey; Carbohyd. Res., 1, 261 (1965).
34. N. S. Bhacca y J. H. Ludowieg; Carbohyd. Res., 11, 432 (1969).
35. F. García González, J. Fernando Bolaños y F. Alcudia; Anales de Quim., 67, 383 (1971).
36. S. Hanessian y T. H. Haskell; J. Org. Chem., 28, 2604 (1963).
37. A. Zobacova y J. Jary; Collect. Czech. Chem. Commun., 29, 2042 (1964).
38. J. S. Brimacombe, F. Hunedy y M. Stacey; J. Chem. Soc. (C), 1811 (1968).
39. A. N. Anikeeva, L. G. Revel'skaya, N. A. Khrenova y S. N. Danilov; Zhur. Obshchei Khim., 37, 997 (1967); Chem. Abstr., 68, 39988g (1968).
40. H. Paulsen y G. Steinert; Chem. Ber., 100, 2467 (1967).
41. H. Paulsen, I. Sangster y K. Heyns; Chem. Ber., 100, 802 (1967).
42. M. Lamchem y R. L. Whistler; Carbohyd. Res., 16, 309 (1971).
43. H. Saeki y E. Ohki; Chem. & Pharm. Bull. (Japan) 16, 2477 (1968); Chem. Abstr. 69, 10630u (1968).

44. C. F. Gibbs y L. Hough; Chem. Comm. 1210 (1969).
45. S. Hanessian y T. H. Haskell; J. Heterocycl. Chem., 1, 55 (1964).
46. R. D. Guthrie y J. F. McCarthy; J. Chem. Soc. (C), 62 (1967).
47. Yu A. Zhdanov, Yu E. Alexeev y G. N. Dorofeenko; Carbohyd. Res., 8, 121 (1968)
48. O. Wacker y H. Fritz; Helv. Chim. Acta, 50, 2481 (1967).
49. H. Paulsen y K. Todt; Chem. Ber., 100, 512 (1967).
50. S. Hanessian; J. Org. Chem.; 34, 675 (1969).
51. O. Diels, R. Meyer y O. Onnen; Ann. 525, 94 (1936).
52. H. Ohle; Ber., 67, 1750 (1934).
53. H. El Khadem y S. H. El Ashry; J. Chem. Soc. (C)., 2248, 2251 (1968). H. El Khadem, I. El Kholy, Z. M. El Shafei y M. El Sekeki; Carbohyd. Res., 15, 179 (1970).
54. H. El Khadem y S. H. El Ashry; Carbohyd. Res., 7, 507 (1968).
55. T. Suami y T. Shoji; Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 2948 (1970).
56. H. Simon y W. Moldenhauer; Chem. Ber., 100, 3121 (1967).
57. H. El Khadem y M. M. A. Abdel Rahman; Carbohyd. Res., 3, 25 (1966).
58. H. Paulsen, K. Steinert y G. Steinert; Chem. Ber., 103, 1846 (1970).
59. E. M. Acton, K. J. Ryan y L. Goodman; J. Chem. Soc. (D) 313 (1970).
60. F. Micheel y W. Lengsfeld; Chem. Ber., 89, 1246 (1956).
61. C. Neuberger y H. Wolff; Ber. 34. 3840 (1901)
62. J. E. Scott; Carbohyd. Res., 14, 389 (1970).
63. B. R. Baker y T. L. Hullar; J. Org. Chem., 30, 4053 (1965).
64. H. Ohrui, H. Kuzuhara y S. Emoto; Agric. Biol. Chem. (Japan), 35, 752 (1971); Chem. Abstr., 76, 59974m (1972).
65. G. Huber, O. Schreier y J. Druey; Helv. Chim. Acta, 43, 713, 1787, (1960).
66. F. García González, J. Fernandez-Bolaños, J. Fuentes Mota y M. A. Pradera De Fuente; Carbohyd. Res., 26, 427 (1973). F. García González y J. Fernández Bolaños y J. Fuentes Mota; Carbohyd. Res., 22, 436 (1972).
67. H. Fritz, C. J. Morel y O. Wacker; Helv. Chim. Acta, 51, 569 (1968).
68. M. H. Fischer y B. A. Lewis; Chem. & Ind., 192 (1967).
69. P. Griess y G. Harrow; Ber., 20, 3111 (1887).
70. B. Schilling; Ber., 34, 902 (1901).
71. W. T. Haskin y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 61, 1266 (1939).
72. D. A. Rosenfeld, N. K. Richtmeyer y C. S. Husdon; J. Amer. Chem. Soc., 73, 4907 (1951).
73. D. A. Rosenfeld, J. W. Pratt, N. K. Richtmeyer y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 73, 5907 (1951).
74. E. Zissis, D. R. Strobach y N. K. Richtmeyer; J. Org. Chem., 30, 79 (1965).
75. S. Moore y K. P. Link; J. Biol. Chem., 133, 293 (1940).
76. N. K. Richtmeyer y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 64, 1609 (1942).
77. A. T. Merrill, R. M. Hann y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 65, 994 (1943).
78. G. R.Barker, K. R. Cooke and J. M. Gulland; J. Chem. Soc., 339, (1944).
79. E. Zissis, H. K. Richtmeyer y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 72, 3882 (1950).
80. R. Lohmar, R. J. Dimler, S. Moore y K. P. Link; J. Biol. Chem., 143, 551 (1942).
81. G. R. Barker, K. R. Farrar y J. M. Gulland; J. Chem. Soc., 21 (1947).
82. H. S. El Khadem y S. Sindric; Carbohyd. Res., 34, 203 (1974).
83. M. R. Grimmett, R. Hodges y E. L. Richards; Australian J. of. Chem., 21, 505 (1968).
84. H. J. Haas y A. Seeliger; Chem. Ber., 96, 2427 (1963).
85. H. El Khadem y S. H. El Ashry; Carbohyd. Res., 13, 57 (1970).
86. H. Paulsen y G. Steinert; Chem. Ber., 103, 1834 (1970).
87. E. A. Forlano, J. O. Deferrari y R. A. Cadenas; Carbohyd. Res., 23, 111 (1972).
88. M. C. Teglia y R. A. Cadenas; Anales Asoc. Quim. Argentina, 61, 153 (1973).
89. H. Ohle; Ber., 67, 155 (1934).
90. H. Ohle y M. Hielscher; Ber., 74, 13 (1941).

91. H. Ohle y J. J. Kruyff; Ber., 77, 507 (1944).
92. K. Maurer y B. Schiedt; Ber., 67, 1980 (1934).
93. G. Henseke y E. Brose; Ber., 91, 2273 (1958).
94. R. Lohmar y K. P. Link; J. Biol. Chem., 150, 351 (1943).
95. G. Henseke y R. Jakobi; Ann., 684, 146 (1965).
96. F. Weygand y A. Bergmann; Chem. Ber., 80, 255 (1947).
97. G. Henseke y M. Winter; Chem. Ber., 89, 956 (1956).
98. S. Kitaoka y K. Onodera; J. Org. Chem., 28, 231 (1963).
99. E. Fischer; Ber., 22, 87 (1889).
100. G. Henseke y C. Bauer; Chem. Ber., 92, 501 (1959).
101. G. Henseke y K. J. Bähner; Chem. Ber., 91, 1605 (1958).
102. G. Henseke y K. Dittrich; Chem. Ber., 92, 1550 (1959).
103. G. Henseke y W. Lemke; Chem. Ber., 91, 101, 113 (1958).
104. H. Ohle y R. Liebig; Ber., 75, 1537 (1942).
105. H. Ohle y G. A. Melkonian; Ber., 74, 279 (1941).
106. H. Ohle y A. Ilgen; Ber., 76, 1 (1943).
107. J. H. Panzur y D. French; J. Biol. Chem., 196, 256 (1952).
108. R. L. Whistler y J. L. Hickson; J. Amer. Chem. Soc., 76, 1671 (1954).
109. G. Henseke, D. Lehmann y K. Dittrich; Chem. Ber., 94, 1743 (1961).
110. P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden y A. Siegwart; Helv. Chim. Acta, 30, 1031 (1947).
111. P. Karrer y H. Schwyzer; Helv. Chim. Acta, 31, 777 (1948).
112. P. Karrer y R. Schwyzer; Helv. Chim. Acta, 32, 1041 (1949).
113. H. G. Petering y D. J. Weisblat; J. Amer. Chem. Soc., 69, 2566 (1947).
114. H. G. Petering y J. A. Schmitt; J. Amer. Chem. Soc., 71, 3977 (1949).
115. H. S. Forrest y J. Walker; Nature, 161, 308 (1948).
116. H. S. Forrest y H. K. Mitchell; J. Amer. Chem. Soc., 77, 4865 (1955).
117. F. Weygand, A. Wacker y V. Schmied-Kowarzik; Chem. Ber., 82, 25 (1949).
118. F. Weygand, H. Simon, K. D. Keil y H. Millauer; Chem. Ber., 97, 1002 (1964).
119. G. Henseke y H. G. Patzwald; Chem. Ber., 89, 2904 (1956).
120. H. Reinbold y H. Metzger; Chem. Ber., 96, 1395 (1963).
121. M. Viscontini y W. F. Frei; Helv. Chim. Acta, 55, 574 (1972).
122. M. Viscontini, R. Provenzale y W. F. Frei; Helv. Chim. Acta, 55, 570 (1972).
123. H. Paulsen y G. Steinert, Chem. Ber., 103, 475 (1970).
124. H. El Khadem y M. A. E. Shaban; J. Chem. Soc. (C) , 519 (1967).
125. H. El Khadem, M. A. M. Nassr y M. A. E. Shaban; J. Chem. Soc. (C), 1465 (1968)
126. H. El Khadem, D. Horton y M. H. Meshreki; Carbohyd. Res., 16, 409 (1971).
127. R. M. Hann y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 66, 735 (1944).
128. W. T. Haskins, R. M. Hann y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 67, 939 (1945).
129. W. T. Hoskins, R. M. Hann y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 69, 1050, 1461 (1947).
130. L. W. Stewart, N. K. Richtmeyer y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 79, 2206 (1952).
131. N. K. Richtmeyer y T. S. Bodenheimer; J. Org. Chem., 27, 1892 (1962).
132. E. Hardegger y H. El Khadem; Helv. Chim. Acta, 30, 900, 1478 (1947).
133. E. Hardegger, H. El Khadem y E. Schreier; Helv. Chim. Acta, 34, 253 (1951); H. El Khadem, D. Horton y J. D. Wander; J. Org. Chem., 37, 1630 (1972).
134. H. S. El Khadem y D. L. Swartz; Carbohyd. Res., 30, 400 (1973).
135. W. T. Haskins, R. M. Hann y C. S. Hudson; J. Amer. Chem. Soc., 70, 2288 (1948).
136. W. Z. Hassid, M. Doudoroff, A. L. Potter y H. A. Barker; J. Amer. Chem. Soc.; 70, 306 (1948).
137. F. H. Stodola, H. J. Koepsel y E. S. Sharpe; J. Amer. Chem. Soc., 74, 3202 (1952).
138. A. Thompson y M. L. Wolfrom; J. Amer. Chem. Soc., 76, 5173 (1954).
139. E. Hardegger y E. Schreier; Helv. Chim. Acta, 35, 623 (1952).

140. S. Bayne; J. Chem. Soc., 4993 (1952).
141. E. Schreier, G. Stohr y E. Hardegger; Helv. Chim. Acta, 37, 574 (1954).
142. H. El Khadem y Z. M. El Shafei; J. Chem. Soc., 3117 (1958).
143. A. J. Fatiadi; Chem & Ind. (London), 617 (1969).
144. H. El Khadem, Z. M. El Shafei y M.H. Meshreki; J. Chem. Soc., 2957 (1961).
145. M. L. Wolfrom, H. El Khadem y H. Alfes; J. Org. Chem., 29, 2072 (1964).
146. G. Hanisch y G. Henseke; Chem. Ber., 101, 2074 (1968).
147. A. Farrington y L. Hough; Carbohyd. Res., 38, 107 (1974).
148. P.M. Collins, D. Gardiner y W.G. Overend; Carbohyd. Res., 32, 203 (1974).
149. T. Sakakibara, R. Sudoh y T. Nakagawa; J. Org. Chem., 38, 2179 (1973).
150. M. Bobek, J. Farkas y F. Sorm; Coll. Czech. Chem. Comm., 32, 3572 (1967).
151. G. Zemplén, L. Mester y E. Eckhart; Chem. Ber., 86, 472 (1953).
152. L. Mester y A. Messmer; J. Chem. Soc., 3802 (1957).
153. L. Mester y E. Moczár; Chem. & Ind. (London), 848 (1956).
154. I. Farkas, I.F. Szabó y R. Bognár; Carbohyd. Res., 56, 404 (1977).
155. R. Kuhn y K. Trischmann; Angew. Chem., 75, 294 (1963).
156. R. Kuhn y G. Fischer-Schwarz; Monatsh., 97, 517 (1966).
157. J.M. Mihina y R.H. Herbst; J. Org. Chem., 15, 1082 (1950).
158. O. Dimroth y G. Fester; Ber., 43, 2219 (1910).
159. R.M. Herbst y K.R. Wilson; J. Org. Chem., 22, 1142 (1957).
160. W.G. Finnegan, R.A. Henry y R. Lofquist; J.Amer. Chem. Soc., 80, 3908 (1958).
161. H. Behringer y K. Kohl; Chem. Ber., 89, 2648 (1956).
162. W.P. Norris; J. Org. Chem., 27, 3248 (1962).
163. E. Wiberg, H. Michaud; Z. Naturf. 9B, 496 (1954).
164. J. von Braun y W. Keller; Ber., 65, 1677 (1932).
165. W.L. Garbrecht y R.M. Herbst; J. Org. Chem., 18, 1003 (1953).
166. H.A. Staab; Chem. Ber., 89, 1927 (1956).
167. R. Stollé; Ber., 55, 1289 (1922).
168. R. Huisgen, J. Sauer, H. Sturm y J. Markgraf; Chem. Ber., 93, 2106 (1960).
169. R.M. Herbst y J.K. Klingbeil; J. Org. Chem., 23, 1912 (1958).
170. J. Thiele y H. Ingle; Ann., 287, 233 (1895).
171. O. Sohst y B. Tollens; Ann., 245, 1 (1888).
172. L.J. Bellamy; The Infra Red Spectra of Complex Molecules - Methuen & Co. Ltd. London, 1958 pág. 266.
173. E. Lieber, D.R. Levering y L.J. Patterson; Analyt. Chem., 23, 1594 (1951).
174. C.W. Roberts, G.F. Fanta y J.D. Martin; J. Org. Chem., 24, 655 (1959).
175. G. Zemplén y D. Kiss; Ber., 60, 165 (1925).
176. P. Rischbieth; Ber., 20, 2673 (1887).
177. E. Rastelli de Labriola y V. Deulofeu; J. Org. Chem., 12, 726 (1947).
178. H. Jacobi; Ber., 24,969 (1891).
179. A. Behrend; Ann., 353, 106 (1907).
180. A.M. Seldes; Tesis Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA pág. 230, 1974.
181. E. Fischer y J. Hirschberger; Ber., 22, 1155 (1889).
182. O. Ruff; Ber., 31, 1576 (1898).
183. J.O. Deferrari, M.A. Ondetti y V. Deulofeu; An. Asoc. Quim. Argentina 47, 293 (1959); J. Org. Chem., 24, 183 (1959).
184. A. Wohl; Ber., 26, 730 (1893).
185. E. Fischer; Ber., 29, 1377 (1896).

I N D I C E

Síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados a partir de hidratos de carbono 1

Heterociclos con un átomo de nitrógeno 1
Heterociclos con dos átomos de nitrógeno 26
Heterociclos con tres átomos de nitrógeno 42
Heterociclos con cuatro átomos de nitrógeno 48

Síntesis de tetrazoles 51

Discusión de los resultados 54

Tabla I : 5-(Polibenzoiloxi-alquil-1-il)tetrazoles 56
Tabla II : 5-(Polihidroxi-alquil-1-il)tetrazoles 57
Tabla III: 5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol y algunos de sus derivados 60
Tabla IV: Señales del carboxilo en algunos aldononitrilos benzoilados 59
Tabla V : Valores de algunas señales significativas en el Infrarrojo (en cm^{-1}), de algunos 5-(penta-0-benzoíl-pentitol-1-il)tetrazoles 61
Tabla VI : Valores de algunas señales significativas en el Infrarrojo (en cm^{-1}) de algunos 5-(tetra-0-benzoíl-tetritol-1-il)tetrazoles 62
Tabla VII: Valores de algunas señales significativas en el Infrarrojo (en cm^{-1}) de algunos 5-(polihidroxi-alquil-1-il)tetrazoles 63

Parte Experimental 64

D-Galactosa oxima 64
D-Glucosa oxima 66
D-Manosa oxima 68
D-Arabinosa oxima 69
L-Arabinosa oxima 71
6-Desoxi-L-manosa oxima 73

Penta-0-benzoíl-D-galactononitrilo 65
Penta-0-benzoíl-D-glucononitrilo 66
Penta-0-benzoíl-D-mononitrilo 68
Tetra-0-benzoíl-D-arabononitrilo (VII) 69
Tetra-0-benzoíl-L-arabononitrilo 71
Tetra-0-benzoíl-D-xilononitrilo 72
Tetra-0-benzoíl-6-desoxi-L-manononitrilo 74

5-(Penta-0-benzoíl-D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (I) 65
5-(Penta-0-benzoíl-D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol (III) 67
5-(Penta-0-benzoíl-D-mano-pentitol-1-il)tetrazol (V) 68
5-(Tetra-0-benzoíl-D-arabino-tetritol-1-il)tetrazol (VIII) 70
5-(Tetra-0-benzoíl-L-arabino-tetritol-1-il)tetrazol (XI) 71
5-(Tetra-0-benzoíl-D-xilo-tetritol-1-il)tetrazol (XII) 73
5-(L-mano-1,2,3,4-tetrabenzoiloxi-pent-1-il)tetrazol (XIII) 74

5-(D-galacto-pentitol-1-il)tetrazol (II) 66
5-(D-gluco-pentitol-1-il)tetrazol (IV) 67
5-(D-mano-pentitol-1-il)tetrazol (VI) 69
5-(D-arabino-tritol-1-il)tetrazol (IX) 70
5-(L-arabino-tritol-1-il)tetrazol (XI) 72
5-(L-mano-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XIV) 74

5-(D-galacto-5-carboxi-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XV) .. 76
5-(D-galacto-5-carboximetil-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)-tetrazol (XVI) 76
5-(D-galacto-5-carboxietil-1,2,3,4-terrahidroxi-pent-1-il)-tetrazol (XVII) 76
5-(D-galacto-5-N,N-dimetilcarboxamido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XVIII) 77
5-(D-galacto-5-carboximorfolido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)-tetrazol (XIX) 77
5-(D-galacto-5-N-(2-hidroxietil)carboxamido-1,2,3,4-tetrahidroxi-pent-1-il)tetrazol (XX) 77

Resumen 78

Bibliografía 79