

TESIS PROFESIONAL

SINTESIS DE OXAZOLIDINAS DERIVADAS DE AMINOALCOHOLES Y EL ESTUDIO DE REACTIVIDAD CON HIDRUROS DE BORO

JOSE CARLOS GRIMALDO NILES

T
QD405
G7
C.1

SAN LUIS POTOSI SLP 1987

Q.F.B.
G83s
1987



TESI

SINTE

DERIVA

Y EL E

C

JOSE C

T
QD405
G7
C.1

SAN

Q.F.B.
G83s
1987



1080077141

Q.F.B.
6838
1987

CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL IPN

APARTADO POSTAL 14-740

MEXICO, D.F., C.P. 07000

Marzo 24, 1987.

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente hago constar que el Estudiante CARLOS GRIMALDO, realizó una tesis de licenciatura bajo mi dirección, que se intitula "Síntesis de oxazolidinas a partir de aminoalcoholes y su reacción con hidruros de boro".

Este trabajo fue terminado a mi entera satisfacción, y tiene las características necesarias para ser presentado.

A T E N T A M E N T E

DRA. ROSALINDA CONTRERAS
Jefe del Departamento de
Química

T
QD 405
97



SINTESIS DE OXAZOLIDINAS DERIVADAS DE AMINOALCOHOLES
Y ESTUDIO DE SU REACTIVIDAD CON HIDRUIROS DE BORO.

INDICE

Introducción	1
--------------------	---

Capitulo I

Objetivos, esquema de trabajo y antecedentes.

1.1. Objetivos	3
1.2. Esquema de trabajo	4
1.3. Antecedentes	4
1.3.1. Las efedrinas	4
1.3.2. Las oxazolidinas	5
1.4. Complejos del borano	5
1.4.1. Complejo borano,tetrahidrofurano ($BH_3.THF$)	5
1.4.2. Complejos amino-borano	6
1.5. El nitrógeno como centro quiral	6
1.6. Estereoquímica de las oxazolidinas	7

Capitulo II

Síntesis.

2.1. Síntesis de las oxazolidinas	11
2.1.1. Síntesis de oxazolidina a partir de acetaldehído	11
2.1.2. Síntesis de oxazolidina a partir de benzaldehído	11
2.1.3. Síntesis de oxazolidina a partir de acetona	12
2.2. Síntesis de las oxazolidinas N-borano	12

Capitulo III

Parte experimental.

3.1. Equipo	13
3.2. Disolventes y materias primas	13
3.3. Métodos de preparación de las oxazolidinas	13
3.3.1. Método A	14
3.3.2. Oxazolidinas sintetizadas por el método A	14
3.3.2.1. 2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina	15

3.3.2.2.	2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina	15
3.3.2.3.	2-p-metoxibencil-5-fenil-4-dimetiloxazolidina	16
3.3.2.4.	2-p-metoxibencil-5-fenil-4-dimetiloxazolidina	16
3.3.2.5.	2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina	17
3.3.2.6.	2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina	17
3.3.3.	Método B	18
3.3.4.	Oxazolidinas sintetizadas por el método B	18
3.3.4.1.	2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina	18
3.3.4.2.	2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina	18
3.4.	Reacción de las oxazolidinas con $BH_3.THF$	19
3.5.	Técnica general	19
3.5.1.	2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidinaborano	19
3.5.2.	2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidinaborano	20
3.5.3.	2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidinaborano	20
3.5.4.	2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidinaborano	21
3.5.5.	2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidinaborano	21
3.5.6.	2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidinaborano	22
3.5.7.	2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidinaborano	22
3.5.8.	2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidinaborano	22

Capítulo IV

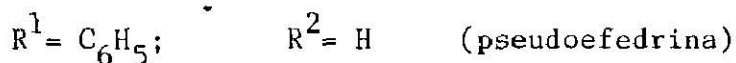
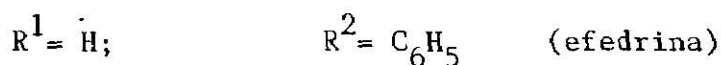
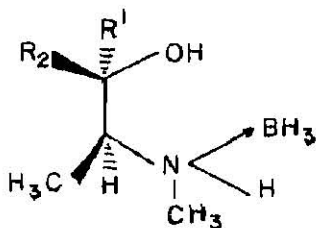
Discusión y resultados.

4.1.	Espectroscopía	24
4.1.1.	Infrarrojo	24
4.1.2.	Espectrometría de masas	24
4.1.3.	Resonancia magnética nuclear de ^{11}B	25
4.1.4.	Resonancia magnética nuclear de 1H	25
4.2.	Estereoquímica de la adición de BH_3 a las oxazolidinas	25
	Conclusiones	30
	Tabla 1 Espectroscopía de las oxazolidinas	31
	Tabla 2 Espectroscopía de las oxazolidinas N-borano	32
	Tabla 3 Espectrometría de masas de las oxazolidinas y de las oxazolidinas N-borano	33
	Bibliografía	34

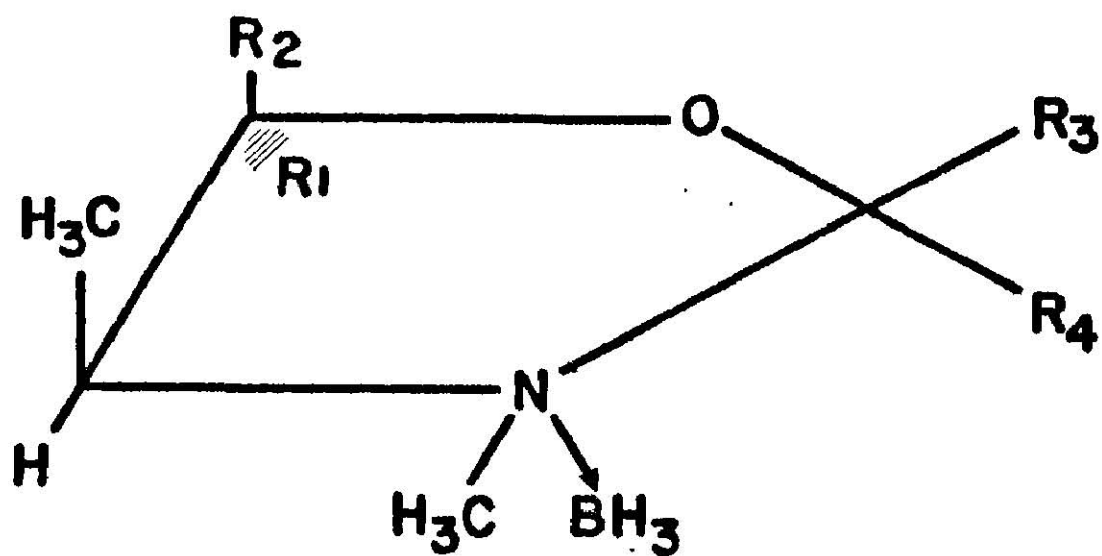
INTRODUCCION

Dentro de los proyectos de investigación de nuestro grupo se sintetizaron algunos derivados de borano (BH_3) de efedrina y pseudoefedrina 1.

Los resultados de los estudios preliminares de la actividad biológica de estos aductos de borano, 1, realizados recientemente¹ mostraron un cambio drástico con respecto a la actividad biológica de la efedrina y la pseudoefedrina libres.



Como se sabe las oxazolidinas son compuestos que tienen acción biológica²; como son en el tratamiento de la arritmia, estenocardia y enfermedades de las arterias coronarias, como broncodilatadores, actividad simpaticomimética y algunos de estos compuestos tienen actividad antitumorogénica; por lo que uno de los intereses de este grupo de investigación es la obtención de compuestos borados de oxazolidinas derivados a su vez de efedrina y pseudoefedrina, que puedan presentar alguna actividad biológica. Fig. 1.



$R^1 = H; \quad R^2 = C_6H_5 \quad (\text{efedrina})$
 $R^1 = C_6H_5; \quad R^2 = H \quad (\text{pseudoefedrina})$

FIG. 1

CAPITULO I

OBJETIVOS, ESQUEMA DE TRABAJO
Y ANTECEDENTES

1.1. Objetivos.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Obtener oxazolidinas derivadas de la efedrina y de la pseudoefedrina y sintetizar los derivados N-borano correspondientes.
2. Determinar el modo de adición del borano al anillo de oxazolidina. Establecer si es o no estereoselectivo.
3. Conocer los diferentes efectos de la introducción del borano en las características espectroscópicas de las oxazolidinas.

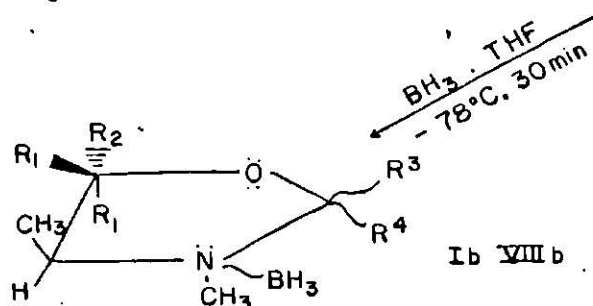
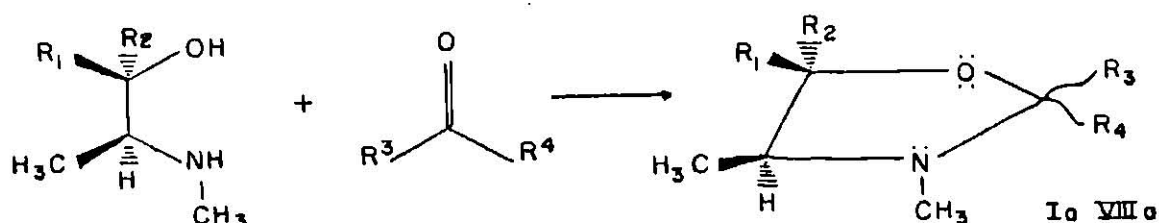


FIG. 2

I	$R_1=R_4=C_6H_5$;	$R_2=R_3=H$
II	$R_1=R_3=H$;	$R_2=R_4=C_6H_5$
III	$R_1=C_6H_5$;	$R_2R_3=H$; $R_4=p-OCH_3$
IV	$R_1=R_3=H$;	$R_2=C_6H_5$; $R_4=p-OCH_3$
V	$R_1=C_6H_5$;	$R_2=R_3=H$; $R_4=CH_3$
VI	$R_1=R_3=H$;	$R_2=C_6H_5$; $R_4=CH_3$
VII	$R_1=C_6H_5$;	$R_2=H$; $R_3=R_4=CH_3$
VIII	$R_1=H$;	$R_2=C_6H_5$; $R_3=R_4=CH_3$

1.2. Esquema de trabajo.

Se pretende llegar a la consecución de los objetivos planteados a través del siguiente esquema de trabajo:

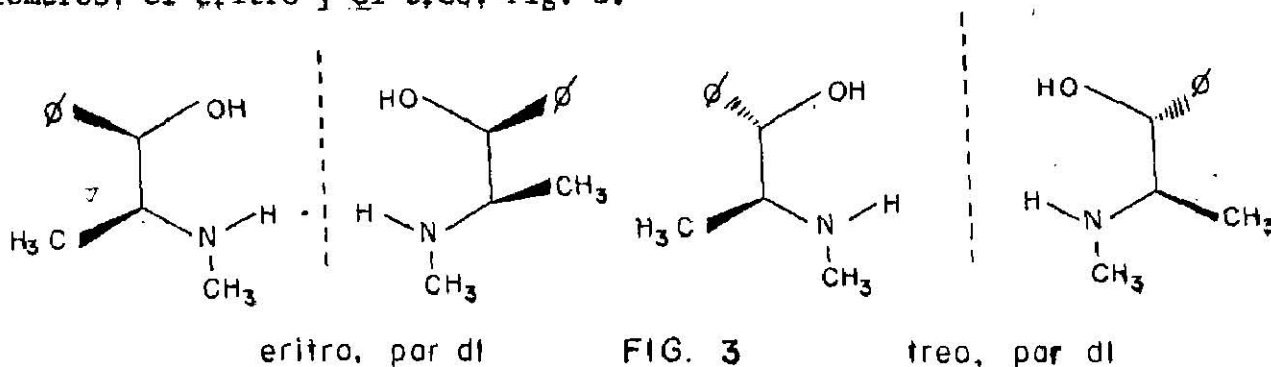
1. Obtención de ocho oxazolidinas, Fig. 2, compuestos Ia-VIIIa.
2. Aislamiento, purificación y determinación de los parámetros espectroscópicos de las oxazolidinas.
3. Reacción de las oxazolidinas con BH_3 .tetrahidrofurano (BH_3 .THF).
4. Aislamiento, purificación y determinación de las características espectroscópicas de las oxazolidinas N-borano, Fig. 2, compuestos Ib-VIIIb.

1.3. Antecedentes.

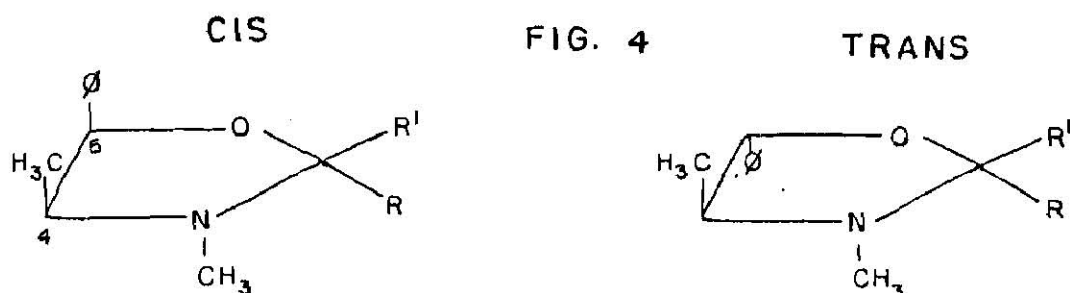
1.3.1. Las efedrinas.

Las efedrinas son alcaloides sumamente conocidos y estudiados³.

Estos compuestos son B-aminoalcoholes que contienen dos centros asimétricos en su molécula y por tanto existen como dos pares de enantiómeros; el eritro y el treo, Fig. 3.



La reacción de la efedrina y la pseudoefedrina con compuestos carbonílicos produce los derivados cíclicos cis y trans, esto se refiere a la posición relativa de los sustituyentes en C-4 y C-5 respectivamente⁴. Fig. 4.



1.3.2. Las oxazolidinas.

Las oxazolidinas son heterociclos de cinco miembros⁵ conocidos desde hace muchos años; que se obtienen principalmente de la reacción de un B-aminoalcohol y un compuesto carbonílico.

Cuando el nitrógeno de los B-aminoalcoholes es primario las oxazolidinas formadas existen como sistemas tautoméricos con las bases de Schiff correspondientes⁶. Fig. 5.

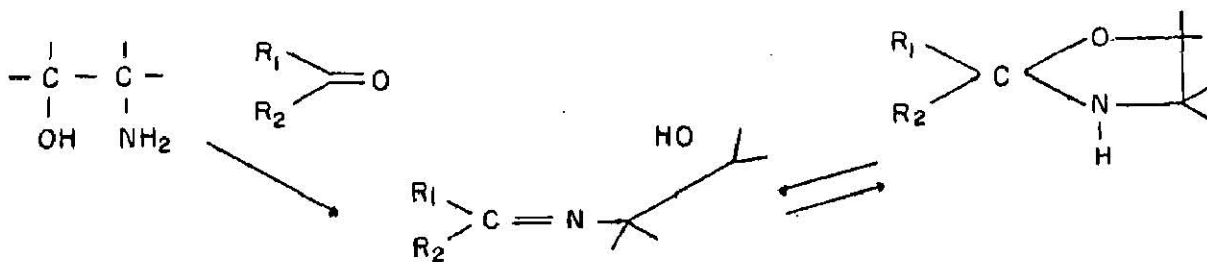


FIG. 5

La estructura de las bases de Schiff se propuso en base al espectro de infrarrojo donde se observó la presencia de un OH alifático así como la de un doble enlace $-C=N$ ⁷.

Cuando el nitrógeno del B-aminoalcohol es secundario se producen oxazolidinas más estables a la tautomerización. La ausencia de un protón en las aminas terciarias las incapacita para dar las oxazolidinas.

1.4. Complejos del borano.

1.4.1. Complejo borano.tetrahidrofurano. (BH_3 .THF)

El borano, BH_3 , es una especie que no existe como tal, sino en su forma dímera, el diborano, B_2H_6 , el cual es un gas muy reactivo con el medio ambiente⁸. Para la mayoría de las reacciones se usa en forma de complejo con una base, por ejemplo el tetrahidrofurano: BH_3 .THF, el cual se obtiene disolviendo el diborano en tetrahidrofurano⁹. El BH_3 .THF es uno de los reactivos más usados para hidroborationes del que se han reportado cientos de aplicaciones.

El BH_3 .THF es un ácido de Lewis debido a lo débil del enlace O--B, por lo que puede efectuar un ataque electrofílico sobre centros de mayor densidad electrónica.

1.4.2. Complejos amina-borano.

Aunque los derivados boro-nitrógeno se conocen desde hace casi 150 años, sólo se han estudiado con interés desde la segunda guerra mundial.

La característica especial de los compuestos boro-nitrógeno reside en el hecho de que el boro y el nitrógeno son vecinos directos del carbonó en la tabla periódica y que la combinación N-B tiene el mismo número de electrones que la entidad C-C; más aún, la suma de los radios atómicos del boro y el nitrógeno es igual a la suma de los radios de dos átomos de carbono.

Los aminaboranos se caracterizan por la presencia de un enlace de coordinación boro-nitrógeno, esto es, el enlace entre el boro y el nitrógeno se efectúa a través del par libre de electrones del nitrógeno.

Los compuestos de coordinación boro-nitrógeno se pueden ilustrar como en la figura siguiente, Fig. 6.



FIG. 6

La fuerza impulsora para la formación de tales compuestos de coordinación del borano, es la tendencia del boro trivalente a compartir electrones con moléculas o átomos, como el nitrógeno, capaces de donarlos para producir una configuración electrónica más estable¹⁰.

1.5. El nitrógeno como centro quiral.

En los compuestos de coordinación en los que el boro se coordina con el nitrógeno de una amina, este átomo de nitrógeno presenta hibridación SP^3 , por lo que su estructura es tetraédrica. Si los sustituyentes son diferentes será un centro de quiralidad.

Sin embargo existe un proceso de inversión que interconvierte a ambos enantiómeros a gran velocidad, por lo que el nitrógeno no se considera como un centro quiral estable. Fig. 7.

Al unirse el BH_3 con el nitrógeno aumenta la barrera de energía de la inversión por lo que este proceso se detiene, convirtiéndose el nitrógeno en un centro quiral estable¹⁰.

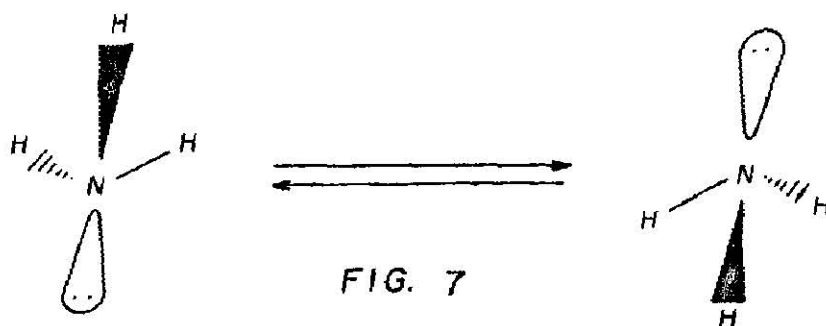


FIG. 7

1.6. Estereoquímica de las oxazolidinas.

Como se mencionó anteriormente (sección 1.3.) la efedrina y la pseudoefedrina producen respectivamente las oxazolidinas cis y trans cuando se hacen reaccionar con compuestos carbonílicos. Fig. 8.

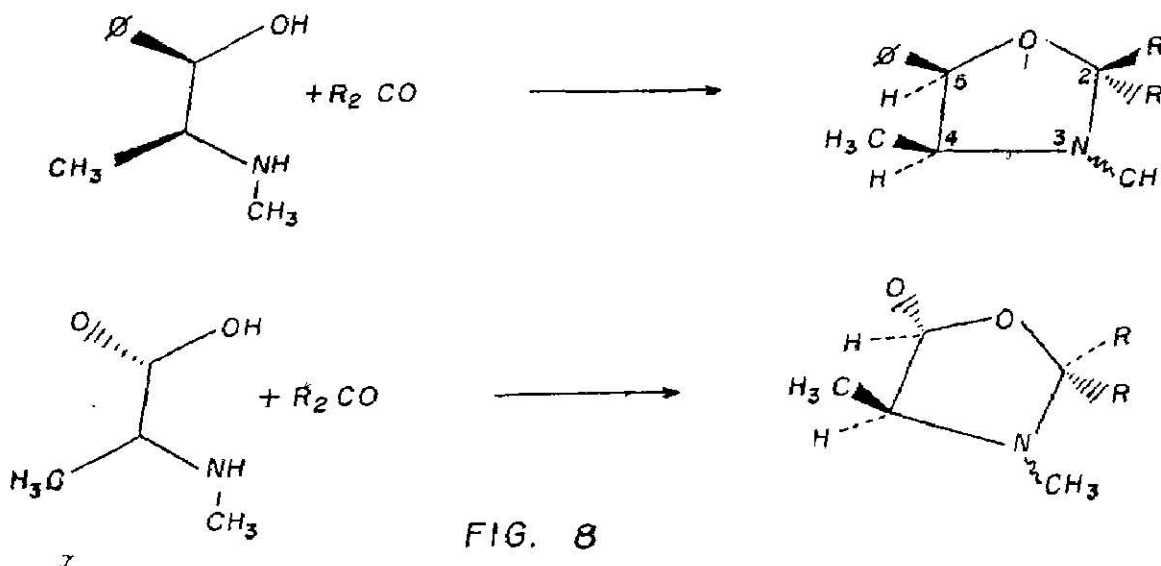


FIG. 8

Cuando el compuesto carbonílico es un aldehído, existen además dos posibles configuraciones para el C-2 del anillo⁴, Sin embargo en el caso de las efedrinas, se sabe que la reacción se efectúa a través de un mecanismo altamente estereoselectivo; esto es, se obtiene uno de los dos posibles isómeros en mucho mayor rendimiento. (95/5), Fig. 9.

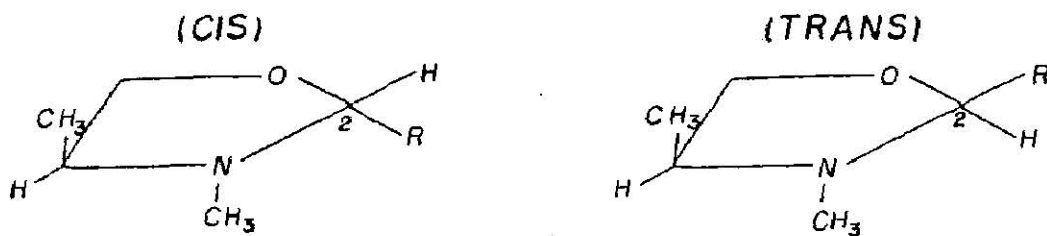


FIG. 9

A priori la suposición intuitiva de que cualquier sustituyente en la posición 2 debe ser trans al metilo de C-4 del anillo de la oxazolidina derivada de la efedrina, fué apoyada por la determinación de una estructura cristalina de oxazolidina derivada de *p*-bromobenzaldehído y *l*-efedrina por rayos X, en donde se encontró que el fenilo se encuentra trans al metilo en C-4¹¹. Fig. 10.

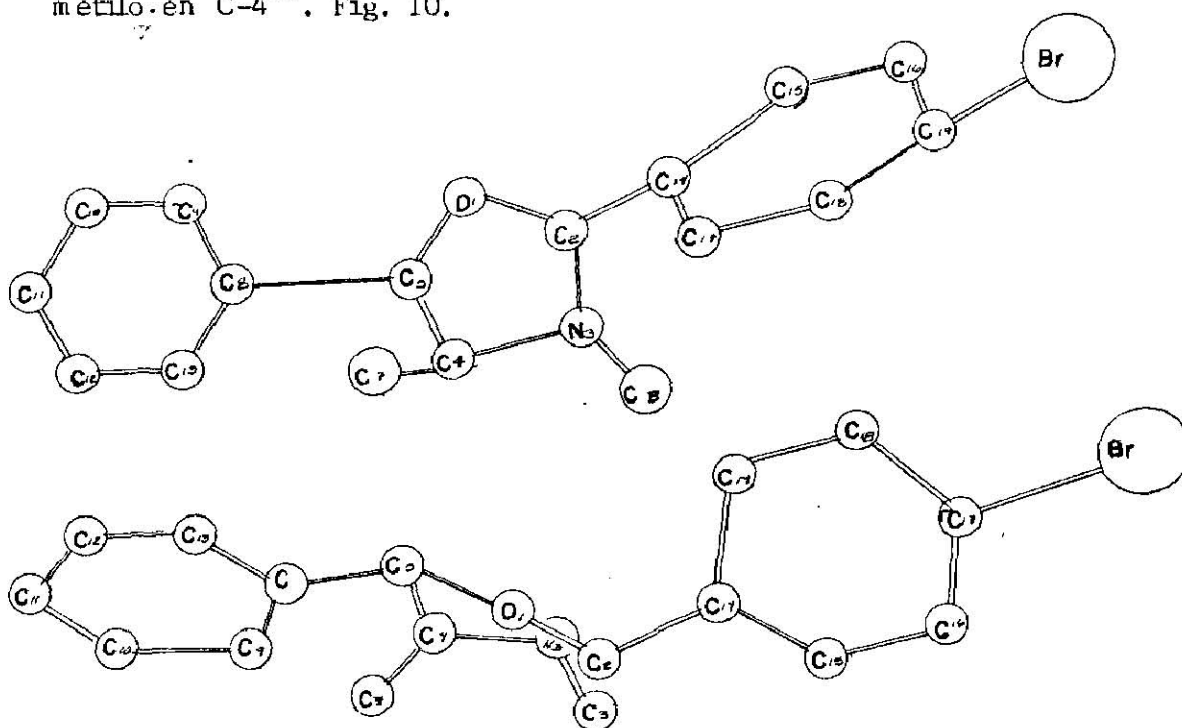


FIG. 10

Sin embargo Baudet y Gelbecke presentaron argumentos convincentes para el derivado *N*-metilo, basados en un gran volumen de datos espectroscópicos, en los que proponen que el sustituyente en C-2 debe ser cis al C-4 metilo, dados los requisitos estéricos del grupo $N-CH_3$ ¹².

Fig. 11

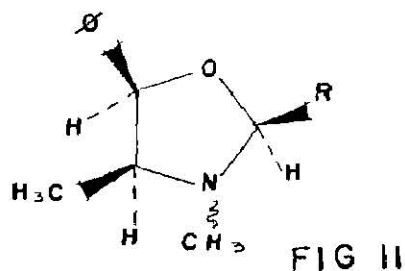


FIG II

Las investigaciones de Beckett y Jones proponen un mecanismo de síntesis y de interconversión de las oxazolidinas que probablemente se efectúa a través de la formación de un diol (2) de cadena abierta o de un intermediario imino (3). Fig. 12

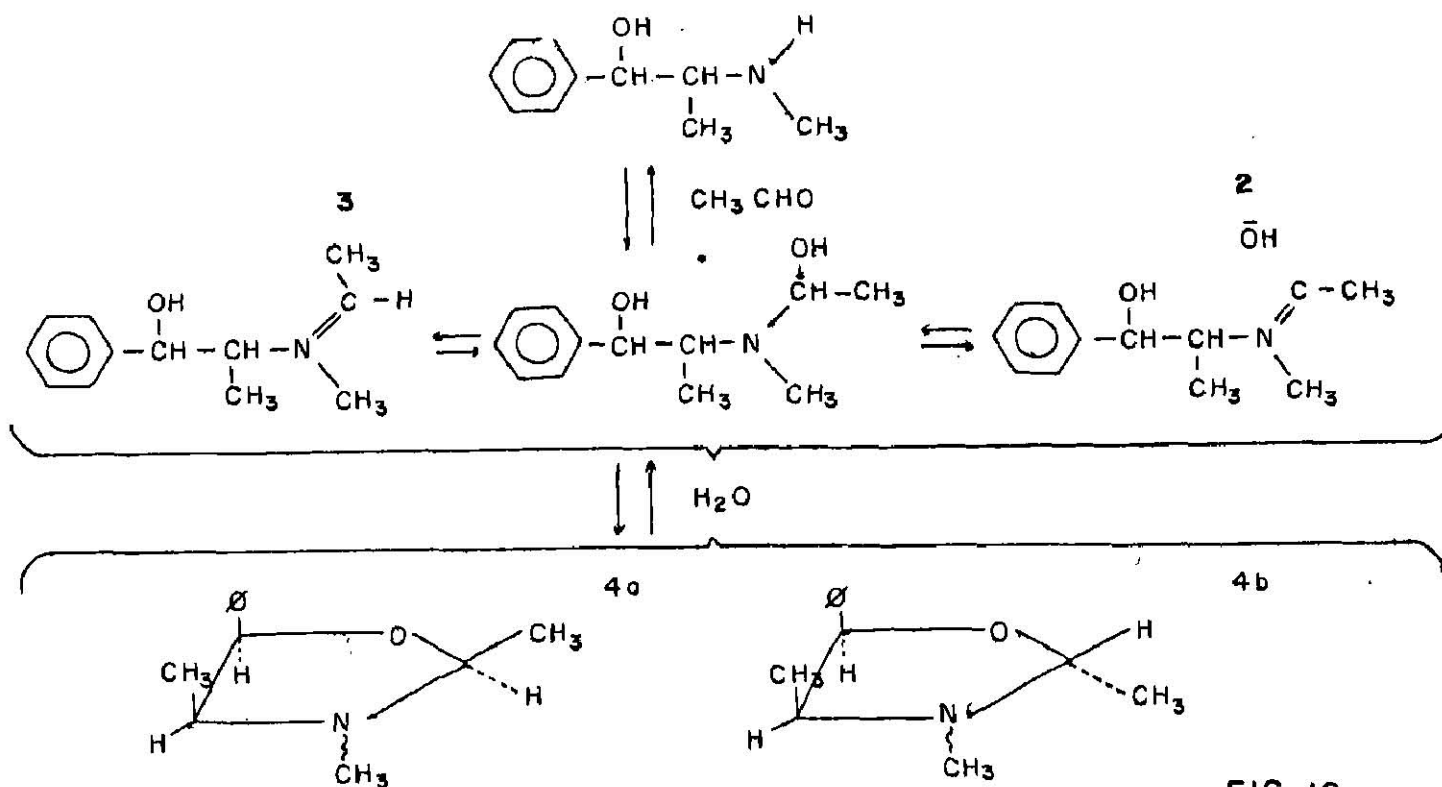


FIG. 12

En esta reacción hay la formación de dos diastereoisómeros, 4a y 4b.

Al inicio de la reacción hay una gran concentración de 4b, pero éste se convierte en 4a, en proporción de 90/95%, y 4b de 5/10%.

Por lo que se propone que 4b es el producto cinético y 4a el termodinámico.

Para el derivado C_2 -fenilo se establece una configuración que es opuesta a la establecida para el derivado C_2 -metilo y esto resulta contradictorio, lo que lleva a dudar acerca de la veracidad de las determinaciones de la configuración del C_2 -metilo y a buscar una interpretación correcta de la estructura.

Con respecto a las oxazolidinas de la serie trans, no hay reportados en la literatura intentos del establecimiento de la configuración del C-2 en estos compuestos; sin embargo, es posible pensar que el problema no sea diferente al de los compuestos de la serie cis.

Nota: .

Recientemente se publicó un trabajo de rayos X¹³ en el que se establece que el producto de la reacción del p-bromobenzaldehído y la -efedrina tiene la configuración opuesta a la reportada por Neelakantan¹¹, y que el error proviene de que este investigador tomó fortuitamente un cristal proveniente de la cristalización del isómero que se produce en menor cantidad. Este hallazgo resuelve la contradicción existente entre los datos espectroscópicos y los de rayos X y permite asignar la estereoquímica correcta de los derivados isoméricos de la l-efedrina, y así mismo corroborar nuestros propios resultados como se vera más tarde.

CAPITULO II

SINTESIS

2.1. Síntesis de las oxazolidinas.

Tradicionalmente la síntesis de las oxazolidinas se ha efectuado a partir de aminoalcoholes con compuestos carbonílicos como aldehídos y cetonas, aunque se conocen además otros métodos de síntesis¹⁴.

En la mayoría de los casos la reacción se efectúa en disolventes tales como benceno, tolueno, eter, alcohol, dioxano y cloroformo; pero también algunas veces sin disolvente; especialmente en el caso de los aldehídos.

En este trabajo se sintetizaron oxazolidinas derivadas de aminoalcoholes de la serie de las efedrinas, que tienen dos centros asimétricos en su estructura y pueden existir como dos pares (d,l): el eritro que corresponde a la efedrina y el treo a la pseudoefedrina. Los compuestos carbonílicos usados fueron: acetaldehído, benzaldehído, p-metoxibenzaldehído y acetona. Fig. 13

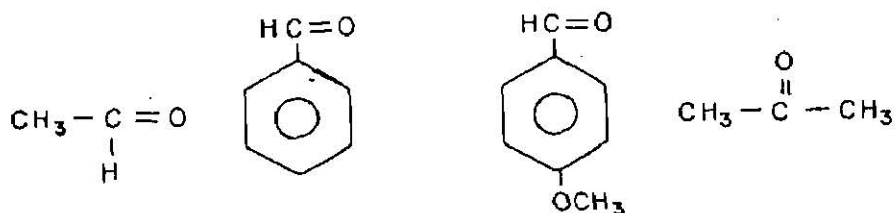


FIG. 13

2.1.1. Síntesis de oxazolidina a partir de acetaldehído.

Cuando se emplea acetaldehído la reacción es instantánea, obteniéndose, como se ha reportado anteriormente, un alto porcentaje de un diastereoisómero para cada caso. (eritro, treo)

2.1.2. Síntesis de oxazolidina a partir de benzaldehído.

En el caso del benzaldehído la reacción se efectúa rápidamente a reflujo de benceno.

En el derivado del benzaldehído se observa en rmn de ^1H la aparición de un doble de dobles en la región de 7.5 ppm., correspondiente a los protones aromáticos. Para poder diferenciar a cual de los dos fenilos de esta molécula pertenece la señal, se sintetizó el derivado del p-metoxibenzaldehído. Como se puede observar en la tabla 1 las señales de los protones aromáticos en 7.7 ppm. corresponden a los protones aromáticos sobre C-2, lo cual confirma que el fenilo en C-2 tiene fuertes interacciones estéricas, como se puede apreciar del análisis de los modelos moleculares.

2.1.3. Síntesis de oxazolidina a partir de acetona.

Para el caso de la reacción con acetona, esta es muy lenta, aún cuando se calienta durante tres días a reflujo de benceno sólo se obtiene el 75% de rendimiento, lo cual puede ser debido a dos causas:

1. La menor reactividad de la acetona con respecto al acetaldehído.
2. La obtención de un derivado 2,2-disustituido con múltiples interacciones estéricas y por lo tanto menos estable.

2.2. Síntesis de las oxazolidinas N-borano.

No obstante que las oxazolidinas son conocidas desde hace tiempo, hasta ahora no se ha encontrado en la literatura ningún reporte acerca de la síntesis, aislamiento, purificación y caracterización espectroscópica de aductos de boro de estos compuestos.

La reacción de las oxazolidinas con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ durante 30 minutos a -78°C , produjo las oxazolidinas N-borano en altos rendimientos, con cantidades variables de productos de apertura del anillo.

En la tabla 2, se muestran las características físicas y espectroscópicas de los aductos obtenidos.

En todos los casos la adición del borano sobre el átomo de nitrógeno condujo a uno de los posibles N-epímeros esperados. Esto corresponde a una adición estereoselectiva.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Equipo.

Para la determinación de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{11}B se utilizó un aparato Varian XL-100 A-12 FT-16K (32MHz) y como disolvente CHCl_3 al que se agregaron unas gotas de C_6D_6 para anclar la relación campo-frecuencia, como referencia externa se empleó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se obtuvieron en un aparato Varian EM-390 (90 MHz), empleando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolett MX1-FT.

Los espectros de masas se obtuvieron en un aparato Hewlett-Packard 5985-B, por la técnica de ionización por impacto electrónico, — utilizando una energía de la fuente de 20 eV.

Los puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron en un aparato Gallenkamp (de capilares).

Todo el material de vidrio empleado se secó en un horno a -140°C durante cuatro horas y se ensambló en caliente con presencia de una corriente de nitrógeno.

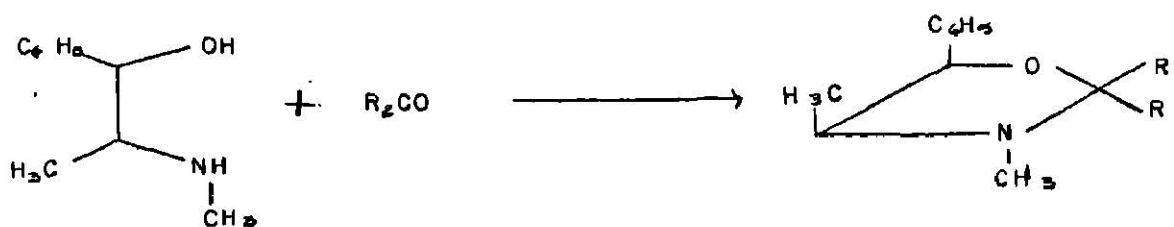
3.2. Disolventes y materias primas.

Los aminoalcoholes empleados son productos comerciales. (Aldrich, Co.).

Los disolventes se secaron y destilaron según métodos descritos en la literatura⁹.

3.3. Métodos de preparación de las oxazolidinas.

Las oxazolidinas se sintetizaron a partir de los aminoalcoholes correspondientes y un derivado carbonílico. La reacción empleada fué la siguiente:



Para la preparación se siguieron dos métodos:

3.3.1. Método A.

En un matr az balón con salida lateral, equipado con agitación magnética, trampa de Dean-Stark y refrigerante, se colocó el aminoalcohol disuelto en benceno anhidro y a esta solución se le agregó un equivalente (más 10% de exceso) del compuesto carbonílico.

La mezcla de reacción se calentó a la temperatura del reflujo del benceno. El agua desprendida se recogió en la trampa de Dean-Stark.

Después que se desprendió la cantidad esperada de agua, se eliminó el benceno por destilación en un evaporador rotatorio.

Los productos sólidos se cristalizaron en etanol.

Los cristales obtenidos se secaron en una pistola Abdelharden a temperatura de reflujo de acetona.

3.3.2. Oxazolidinas sintetizadas por el método A.

2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina. (serie cis y trans)

2-p-metoxibencil-5-fenil-3,4-dimetiloxazolidina. (serie cis y trans)

2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina. (serie cis y trans)

Las cantidades de reactivos, tiempos de reacción, puntos de fusión y características espectroscópicas de las oxazolidinas sintetizadas por este método aparecen a continuación.

3.3.2.1. 2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina.

Efedrina: 5 g (0.0302 moles)

Benzaldehído: 3.52 ml (0.0368 moles, 15% de exceso)

Benceno: 30 ml

Tiempo de reacción: 9 hrs

Rendimiento: 100%; 5 g

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 67-68 °C

Espectro de masas: Calc. 253.3; Exp. 252.3 (0.3%, M⁻¹);no M⁺; 77.1 (100%); 146.2 (86.9%); 105.1 (82.3%); 147.2 (69.9%).rmn de ¹H: δ = 7.7 ppm. (dd, 2 H orto aromáticos, 9 Hz, 3 Hz, C₂-Ø);δ = 7.45 ppm. (m, 8 H aromáticos); δ = 4.7 ppm. (s, 1 H, C₂-H); δ = 2.23ppm. (s, 3 H, N-CH₃); δ = 3.0 ppm. (m, 1 H, C₄-H); δ = 0.8 ppm. (d, 3 H,6 Hz, C₄-CH₃); δ = 5.15 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C₅-H). IR. (KBr): 1019, 1080,

(O-C-N); 1229, 1174, 1080, (C-O-C); 1463, 1457, (aromáticos).

3.3.2.2. 2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina.

Pseudoefedrina: 5 g (0.0302 moles)

Benzaldehído: 3.52 ml (0.0368 moles, 15% de exceso)

Tiempo de reacción: 9 hrs

Rendimiento: 100%; 5 g

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 58-60 °C

Espectro de masas: Calc. 253.3; Exp. 253.3 (0.1% M⁺); 252.3(0.7% M⁻¹); 254.4 (0.2% M⁺¹); 146.3 (100%); 147.2 (96.8%); 105.1 (77.1%)77.1 (67%). rmn de ¹H: δ = 7.42 ppm. (m, aromáticos, C₂-Ø); δ = 4.9 ppm.(s, 1 H, C₂-H); δ = 2.2 ppm. (s, 3 H, N-CH₃); δ = 2.5 ppm. (m, 1 H, C₄-H);δ = 1.2 ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C₄-CH₃); δ = 4.72 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C₅-H).

IR. (KBr): 1058, 1038, 1022, (O-C-N); 1229, 1199, 1122, (C-O-C); 1461,

1449, (aromáticos).

3.3.2.3. 2-p-metoxibencil-5-fenil-3,4-dimetiloxazolidina.

Efedrina: 2 g (0.0120 moles)

p-metoxibenzaldehído: 1.81 g (0.0133 moles, 10% de exceso)

Benceno: 30 ml

Tiempo de reacción: 16 hrs

Rendimiento: 100%; 2 g

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 80-81 °C

Espectro de masas: Calc. 283.2; Exp. 283.2 (1.1% M^+); 282.2 (3.9% M^-1); 176.2 (100%); 197.2 (76.3%); 177.2 (75.5%); 226.1 (28.8%).
 rmn de 1H : $\int = 7.6$ ppm. (d, 2 H orto aromáticos, 9 Hz, $C_2-\emptyset$); $\int = 6.95$ ppm. (d, 2 H meta aromáticos, 9 Hz, $C_2-\emptyset$); $\int = 3.85$ ppm. (s, 3 H, $-C_2-OCH_3$); $\int = 4.68$ ppm. (s, 1 H, C_2-H); $\int = 2.2$ ppm. (s, 3 H, $N-CH_3$); $\int = 0.8$ ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C_4-CH_3); $\int = 2.95$ ppm. (m, 1 H, C_4-H); $\int 7.33$ ppm. (m, 5 H aromáticos, $C_5-\emptyset$); $\int = 5.15$ ppm. (d, 1 H, C_5-H). IR. (KBr): 1053, 1036, 1030, (O-C-N); 1301, (C-O-C); 1518, 1458, (aromáticos).

3.3.2.4. 2-p-metoxibencil-5-fenil-3,4-dimetiloxazolidina.

Pseudoefedrina: 2 g (0.0121 moles)

p-metoxibenzaldehído: 1.81 g (0.0133 moles, 10% de exceso)

Benceno: 30 ml

Tiempo de reacción: 16 hrs

Rendimiento: 100%; 2 g

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 56-57 °C

Espectro de masas: Calc. 283.2; Exp. 283.2 (1.5% M^+); 182.1 (6.1% M^-1); 284.1 (0.2% M^+1); 177.1 (100%); 176.1 (67%); 147.1 (36.5%); 135 (20.3%).
 rmn de 1H : $\int = 7.35$ ppm. (d, 2 H orto aromáticos, 9 Hz, $C_2-\emptyset$); $\int = 6.93$ ppm. (d, 2 H meta aromáticos, 9 Hz, $C_2-\emptyset$); $\int = 3.85$ ppm. (s, 3 H, C_2-OCH_3); $\int = 4.9$ ppm. (s, 1 H, C_2-H); $\int = 2.2$ ppm. (s, 3 H, $N-CH_3$); $\int = 2.53$ ppm. (m, 1 H, C_4-H); $\int = 1.23$ ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C_4-CH_3); $\int = 4.72$ ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C_5-H); $\int = 7.35$ ppm. (m, 5 H, $C_5-\emptyset$).
 IR. (KBr): 1043, 1030, 1009, (O-C-N); 1242, (C-O-C); 1511, 1453, (aromáticos).

3.3.2.5. 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina.

Efedrina: 3.68 g (0.0222 moles)

Acetona: 10 ml (0.0136 moles)

Benceno: 30 ml

Tiempo de reacción: 3 días

Rendimiento: 85% (por rmn)

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 36-38 °C

Espectro de masas: Calc. 205.4; Exp. 205.4 (1.1% M⁺); 204.5 (1% M⁻); 206.4 (0.2% M⁺); 148.3 (100%); 99.3 (51.6%); 190.4 (44.9%); 71.3 (15.5%). rmn de ¹H: δ = 1.22 ppm. (s, 3 H, a ó b, C₂-CH₃); δ = 1.53 ppm. (s, 3 H, a ó b, C₂-CH₃); δ = 2.28 ppm. (s, 3 H, N-CH₃); δ = 3.1 ppm. (m, 1 H, C₄-H); δ = 0.64 ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C₄-CH₃); δ = 5.0 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C₅-H); δ = 7.34 ppm. (s, 5 H aromáticos, C₅-Ø). IR. (KBr): 1046, 1037, 1025, (O-C-N); 1268, 1224, 1206, (C-O-C); 1496, 1455, (aromáticos).

3.3.2.6. 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina.

Pseudoefedrina: 2 g (0.0121 moles)

Acetona: 10 ml (0.136 moles)

Benceno: 30 ml

Tiempo de reacción: 3 días

Rendimiento: 75% (por rmn)

Producto: Cristales blancos. (en etanol)

Punto de fusión: 62-64 °C

Espectro de masas: Calc. 205.4; Exp. 205.4 (1.7% M⁺); 206.3 (0.3% M⁺); 99.2 (100%); 148.2 (56.9%); 58.2 (26.7%); 190.2 (21.5%). rmn de ¹H: δ = 1.30 ppm. (s, 3 H, a ó b, C₂-CH₃); δ = 1.40 ppm. (s, 3 H, a ó b, C₂-CH₃); δ = 2.25 ppm. (s, 3 H, N-CH₃); δ = 2.52 ppm. (m, 1 H, C₄-H); δ = 1.02 ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C₄-CH₃); δ = 4.42 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C₅-H); δ = 7.38 ppm. (s, 5 H aromáticos, C₅-Ø). IR. (KBr): 1076, 1055, 1043, (O-C-N); 1281, 1257, 1214, (C-O-C); 1495, 1452, (aromáticos).

3.3.3. Método B.

En un matr az bal on con salida lateral, equipado con agitación magnética y conectado a una trampa de mercurio se colocó el amino- - alcohol disuelto en cloruro de metileno, se enfrió a 0  C y se agregó un equivalente de acetaldehido. Se eliminó después el cloruro de metileno en un evaporador rotatorio.

3.3.4. Oxazolidinas sintetizadas por el método B.

2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina. (serie cis y trans)

A continuación se dan las cantidades de reactivos, tiempos de reacción, puntos de fusión y características espectroscópicas de las oxazolidinas sintetizadas por este método.

3.3.4.1. 2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina.

Efedrina: 2 g (0.0121 moles)

Acetaldehido: 0.744 ml (0.0133 moles)

Cloruro de metileno: 5 ml

Reacción instantánea y exot mica .

Rendimiento: 100%; 2 g

Producto: Líquido incoloro

Espectro de masas: Calc. 191.3; Exp. 190.3 (1.7% M⁻¹); no M⁺ 85.3 (100%); 70.2 (94.8%); 96.2 (74.6%); 57.2 (64.2%). rmn de ¹H: \int = 3.9 ppm. (c, 1 H, 4.5 Hz, C₂-H); \int = 1.47 ppm. (d, 4.5 Hz, C₂-CH₃); \int = 2.2 ppm. (s, 3 H, N-CH₃); \int = 2.72 ppm. (m, 1 H, C₄-H); \int = 0.65 ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C₄-CH₃); \int = 4.93 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C₅-H); \int = 7.3 ppm. (s, - 5 H aromáticos, C₅- ). IR. (KBr): 1100, 1060, 1012, (O-C-N); 1225, 1193, (C-O-C); 1456, 1437, 1400, (aromáticos).

3.3.4.2. 2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina.

Pseudoefedrina: 2 g (0.0121 moles)

Acetaldehido: 0.744 ml (0.0133 moles)

Cloruro de metileno: 5 ml

Reacción instantánea y exot mica

Rendimiento: 100%; 2 g

Producto: Líquido incoloro

Espectro de masas: Calc. 191.3; Exp. 191.3 (5% M^+ calculado sobre la gráfica); 85.2 (100%); 176.1 (46.6%); 148.2 (30.4%); 70.1 (20.0).
 rmn de 1H : δ = 4.2 ppm (c, 1 H, 5.2 Hz, C_2-H); δ = 1.37 ppm. (d, 3 H, 5.2 Hz, C_2-CH_3); δ = 2.27 ppm. (s, 3 H, $N-CH_3$); δ = 2.33 ppm. (m, 1 H, C_4-H); δ = 1.1 ppm. (d, 3 H, 6 Hz, C_4-CH_3); δ = 4.5 ppm. (d, 1 H, 9 Hz, C_5-H); δ = 7.32 ppm. (s, 5 H aromáticos, $C_5-\emptyset$). IR. (KBr): 1078, 1069, 1011, (O-C-N); 1228, 1211, 1200, (C-O-C); 1453, 1396, 1376, (aromáticos).

3.4. Reacción de las oxazolidinas con $BH_3.THF$.

Las reacciones se efectuaron en una relación molar 1:1 (usando 10% de exceso de $BH_3.THF$).

3.5. Técnica general.

En un matríz balón con salida lateral, equipado con agitación magnética y conectado a una trampa de mercurio, en atmósfera de nitrógeno se colocó la oxazolidina disuelta en THF anhidro, se enfrió a $-78^\circ C$ con hielo seco-acetona y después lentamente se le adiciono el $BH_3.THF$. Se dejó reaccionar durante media hora y al final de este tiempo se eliminó el disolvente al vacío. En todos los casos los productos fueron sólidos de color blanco.

Las cantidades de reactivos empleados en cada reacción y los datos espectrométricos de cada uno de los productos se dan a continuación

3.5.1. 2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidinaborano.

2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina: 0.5 g (0.00197 moles)

THF: 5 ml

$BH_3.THF$ 2.2 M: 0.987 ml (0.00216 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 95%; 0.475 g

Punto de fusión: $97^\circ C$

Espectro de masas: Calc. 267.2; Exp. 267.2 (0.4% M^+); 266.2 (1.6% $M -1$); 265.2 (0.4% $M -2$); 264.3 (0.2% $M -3$); 91.1 (100%); 146.1 (42.5%); 158.2 (40.3%); 117.2 (39.4%).

rmn de ^1H : $\delta = 7.86$ ppm. (dd, 2 H orto aromáticos, 2.5 Hz, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$);
 $\delta = 5.65$ ppm. (s, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$); $\delta = 2.11$ ppm (s, 3 H, N-CH_3); $\delta = 0.96$ ppm.
 (m, 8 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$); $\delta = 5.35$ ppm. (d, 1 H, 9 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$);
 rmn de ^{11}B : $\delta = -12.1$ ppm.. IR. (KBr): 2374 (f), 2370 (m), 2275 (m), (B-H);
 1164 (f), (B \leftarrow N).

3.5.2. 2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidinaborano.

2,5-difenil-3,4-dimetiloxazolidina: 0.5 g (0.00197 moles)

THF: 5 ml

$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 2.2 M: 0.987 ml (0.00216 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 95%; 0.475 g

Punto de fusión: 100 $^\circ\text{C}$

Espectro de masas: Calc. 267.3; Exp. 267.3 (1.1% M^+); 268.3
 (0.2% $\text{M} + 1$); 91.1 (100%); 147.2 (87.8%); 146.2 (75.5%); 40.1 (46.4%).

rmn de ^1H : $\delta = 7.81$ ppm. (dd, 4 H, 2 H orto, 7.8 Hz, y 2 H meta, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$);
 $\delta = 5.87$ ppm. (s, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$); $\delta = 2.17$ ppm. (s, 3 H, N-CH_3); $\delta = 3.60$ ppm
 (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); $\delta = 4.83$ ppm. (d, 1 H, 9.75 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); $\delta = 7.41$ ppm. (s,
 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$). rmn de ^{11}B : $\delta = -13.6$ ppm. IR. (KBr): 2382 (f),
 2332 (m), 2275 (m), (B-H); 1166 (f), (B \leftarrow N).

3.5.3. 2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidinaborano.

2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00176 moles)

THF: 5 ml

$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 2.2 M: 0.88 ml (0.00193 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 95-100%; 0.475-0.5 g

Punto de fusión: 82 $^\circ\text{C}$

Espectro de masas: Calc. 297.2; Exp. 297.2 (2.6% M^+); 296.3
 (1.1% $\text{M} - 1$); 298.2 (0.6% $\text{M} + 1$); 121.1 (100%); 177.2 (53.9%); 176.2 (44.9%)
 178.2 (38.1%). rmn de ^1H : $\delta = 6.95$ ppm. (s, 2 H meta, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$); $\delta = 7.75$ ppm
 (d, 2 H orto, 9.0 Hz, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$); $\delta = 5.60$ ppm. (s, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$); $\delta = 2.10$ ppm.
 (s, 3 H, N-CH_3); $\delta = 0.95$ ppm. (d, 3 H, 6 Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); $\delta = 4.02$ ppm, (m,
 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); $\delta = 7.42$ ppm. (s, 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$); $\delta = 5.31$ ppm. (d, 1
 H, 9 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$).

rmn de ^{11}B : $\delta = -12.3$ ppm. IR. (KBr): 2381 (f), 2340 (m), 2280 (m), (B-H); 1168 (m), (B \leftarrow N).

3.5.4. 2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidinaborano.

2-p-metoxibencil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00193 moles)

THF: 5 ml

BH_3 .THF 2.2 M: 0.88 ml (0.00193 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 95-100%; 0.475-0.5 g

Punto de fusión: 62 °C

Espectro de masas: Calc. 297.2; Exp. 297.2 (13.1% M^+); 296.3 (5.0% $\text{M} -1$); 298.3 (2.1% $\text{M} +1$); 121.1 (100%); 176.1 (70%); 177.1 (70%); 158.2 (34.5%). rmn de ^1H : $\delta = 7.68$ ppm. (d, 2 H orto, 9 Hz, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$); $\delta = 6.96$ ppm. (d, 2 H meta, 9.0 Hz, $\text{C}_2\text{-}\emptyset$); $\delta = 2.17$ ppm. (s, 3 H, N- CH_3) $\delta = 1.41$ ppm. (d, 3 H, 6 Hz, $\text{C}_4\text{-}\text{CH}_3$); $\delta = 3.56$ ppm. (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); $\delta = 7.43$ ppm. (s, 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$); $\delta = 4.82$ ppm. (d, 1 H, 9.7 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$). rmn de ^{11}B : $\delta = -13.8$ ppm. IR. (KBr): 2386 (f), 2210 (m), 2260 (d), (B-H); la banda B \leftarrow N se enmascara.

3.5.5. 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidinaborano.

2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00243 moles)

THF: 5 ml

BH_3 .THF 2.2 M: 1.21 ml (0.00267 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 90%; 0.45 g

Punto de fusión: 75 °C

Espectro de masas: Calc. 219.3; Exp. 219.3 (0.4% M^+); 218.3 (2.6% $\text{M} -1$); 217.3 (0.6% $\text{M} -2$); 216.3 (1.1 % $\text{M} -3$); 99.2 (100%); 148.2 (84.1%); 190.3 (35%); 58.2 (22.9%). rmn de ^1H : $\delta = 1.70$ ppm (s, 6 H, a y b, $\text{C}_2\text{-}\text{CH}_3$); $\delta = 2.40$ ppm. (s, 3 H, N- CH_3); $\delta = 0.91$ ppm. (d, 3 H, 6.7 Hz, $\text{C}_4\text{-}\text{CH}_3$); $\delta = 4.13$ ppm. (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); $\delta = 7.31$ ppm. (s, 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$); $\delta = 5.21$ ppm. (d, 1 H, 9.0 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$). rmn de ^{11}B : $\delta = -14.5$ ppm. IR. (KBr): 2389 (m), 2367 (d), (B-H); 1160 (m), (B \leftarrow N).

3.5.6. 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidinaborano.

2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00243 moles)

THF: 5 ml

 BH_3 .THF 2.2 M: 1.21 ml (0.00267 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 90%; 0.45 g

Punto de fusión: 162 °C

Espectro de masas: Calc. 219.4; Exp. 219.4 (0.6% M^+); 218.4 (3.3% $M - 1$); 118.3 (100%); 70.2 (60.1%); 99.3 (55.7%); 91.2 (53.3 %).
 rmn de ^1H : δ = 1.72 ppm. (s, 3 H, a ó b, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); δ = 1.62 ppm. (s, 3 H, a ó b, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); δ = 2.55 ppm (s, 3 H, N-CH_3); δ = 1.38 ppm. (d, 1 H, 10.5 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$). rmn de ^{11}B : δ = -14.5 ppm. IR. (KBr): 2379 (f), 2335 (m), 2281 (d), (B-H); 1161 (m), (B \leftarrow N).

3.5.7. 2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidinaborano.

2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00261 moles)

THF: 5 ml

 BH_3 .THF 2.2 M: 1.30 ml (0.00287 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 95%; 0.475 g

Punto de fusión: 83 °C

Espectro de masas: Calc. 205.2; Exp, 205.2 (1.2% M^+); 204.2 (7.4% $M - 1$); 206.2 (0.2% $M + 1$); 85.2 (100%); 174.1 (62.8%); 160.2 (36.5%); 70.1 (31.4). rmn de ^1H : δ = 1.62 ppm. (d, 3 H, 5.4 Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); δ = 4.67 ppm. (c, 1 H, 5.40 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); δ = 2.30 ppm. (s, 3 H, N-CH_3); δ = 0.90 ppm (d, 3 H, 7.5 Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); δ = 3.83 ppm. (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); δ = 5.12 ppm (d, 1 H, 9.7 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); δ = 7.34 ppm. (s, 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-}\emptyset$). rmn de ^{11}B : δ = -12.8 ppm. (c, 93 Hz). IR. (KBr): 2374 (m), 2317 (m), 2277 (m), (B-H); 1164 (f), (B \leftarrow N).

3.5.8. 2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidinaborano.

2,3,4-trimetil-5-feniloxazolidina: 0.5 g (0.00261 moles)

THF: 5 ml

 BH_3 .THF 2.2 M: 1.30 ml (0.00287 moles)

Tiempo de reacción: media hora

Rendimiento: 90-95%; 0.45-0.475 g

Punto de fusión: 95 °C

Espectro de masas: Calc. 205.5; Exp. 205.2 (1.8% M^+); 204.4 (11.4% $M - 1$); 206.2 (0.3% $M + 1$); 118.2 (100%); 85.1 (56.3%); 70.1 (55.7%); 160.2 (45.3%). rmn de ^1H : $\delta = 1.56$ ppm. (d, 3 H, 6 Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); $\delta = 4.88$ ppm. (c, 1 H, 6 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); $\delta = 2.42$ ppm. (s, 3 H, N-CH_3); $\delta = 1.36$ ppm. (d, 3 H, 6.75 Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); $\delta = 3.40$ ppm. (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$); $\delta = 7.40$ ppm. (s, 5 H aromáticos, $\text{C}_5\text{-H}$); $\delta = 4.55$ ppm. (d, 1 H, 9.9 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$). rmn de ^{11}B : $\delta = -13.7$ ppm. (c, 83.9 Hz). IR. (KBr): 2383 (f); 2328 (m), 2280 (m), (B-H); 1161 (m), (B \leftarrow N).

CAPITULO IV

DISCUSION Y RESULTADOS

Se efectuó la reacción de las diferentes oxazolidinas Ia-VIIIa con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, Fig. 14, para dar los derivados Ib-VIIIb.

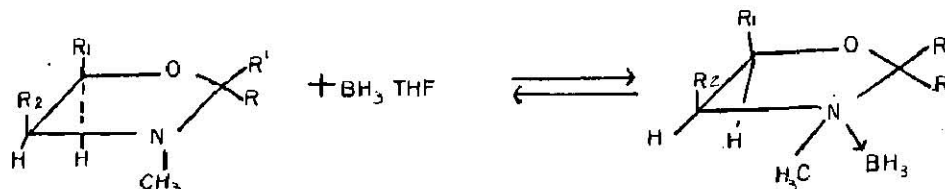


FIG. 14

4.1. Espectroscopía.

La confirmación de que se obtuvo la estructura propuesta está basada en los datos de espectroscopía en el infrarrojo, IR, de espectroscopía de masas y de resonancia magnética nuclear de ^{11}B y de ^1H .

4.1.1. Infrarrojo.

El análisis por infrarrojo de los productos obtenidos de la reacción de las oxazolidinas con BH_3 mostró las siguientes características:

1. Aparición de una banda triple en la región de $2200\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ asignada al enlace B-H.
2. Aparición de una banda en la zona de $1160\text{--}1170\text{ cm}^{-1}$ asignada al enlace $\text{B} \rightarrow \text{N}$.
3. Modificación sustancial de la mayoría de las bandas en la región de las huellas digitales. Ver tabla 2.

4.1.2. Espectrometría de masas.

En todos los casos se observó el ión molecular esperado para los aductos de boro, con fragmentación diferente a las oxazolidinas. Ver tabla 3.

4.1.3. Resonancia magnética nuclear de ^{11}B .

En todos los casos las oxazolidinas N-borano mostraron una señal cuadruple entre -12 y -14.6 ppm., tabla 2, que corresponde a la presencia de BH_3 en los derivados de las reacciones.

4.1.4. Resonancia magnética nuclear de ^1H .

En todos los casos los derivados de las reacciones presentaron modificaciones en los desplazamientos de las señales que indican la adición de una molécula de borano.

4.2. Estereoquímica de la adición de BH_3 a las oxazolidinas.

La adición de borano a las oxazolidinas estudiadas puede hacerse por dos caras, por lo tanto es posible tener dos isómeros provenientes de cada reacción. Fig. 15

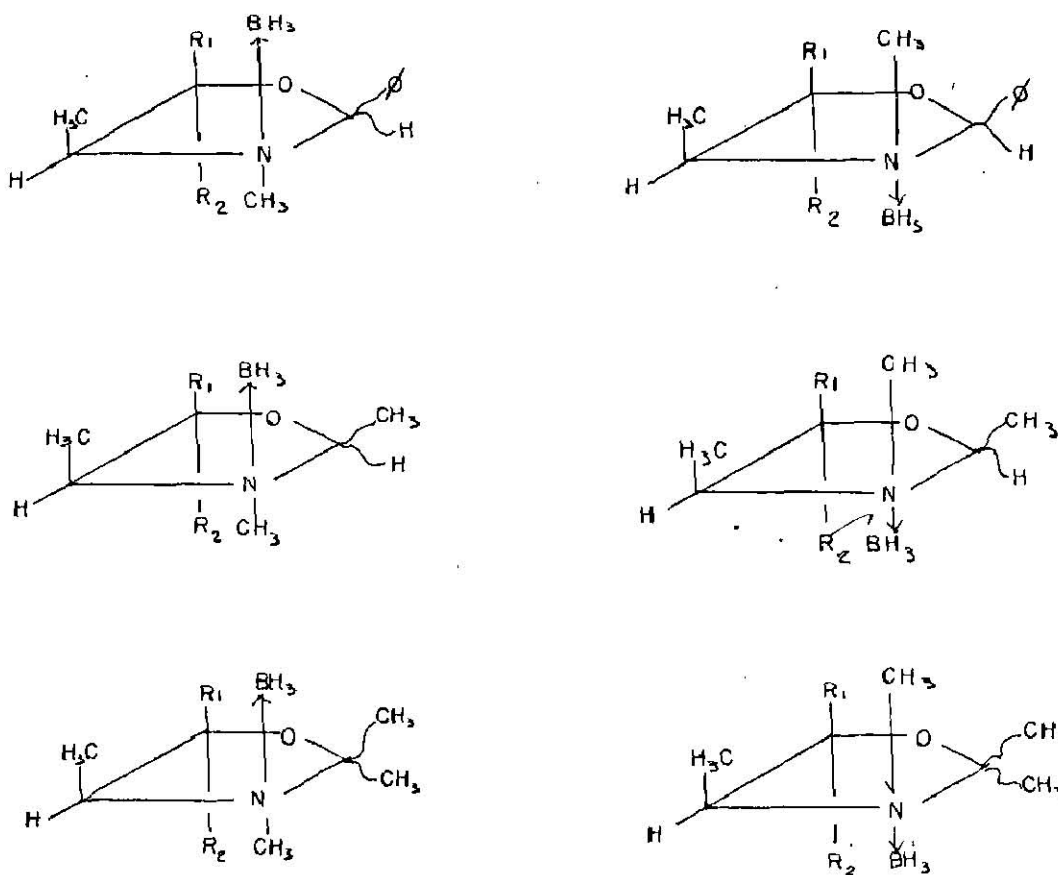


FIG. 15

Observamos en nuestros experimentos que en cada caso sólo se obtiene uno de los dos posibles isómeros.

Esto nos permite concluir que la adición es estereoselectiva; el problema consiste en averiguar cuál es el isómero que se forma en cada caso.

Sabemos que muchos de los compuestos tienen características espectroscópicas similares, lo que nos permite atribuirles a priori una misma configuración en el átomo de nitrógeno.

El análisis de los datos de ^{11}B nos permite agrupar los compuestos de acuerdo a la compresión estérica que sufre el boro ya que se sabe que el boro es extremadamente sensible a la compresión estérica, como se puede ver en el ejemplo de la Fig. 16. A mayor compresión mayor desplazamiento a campo alto.

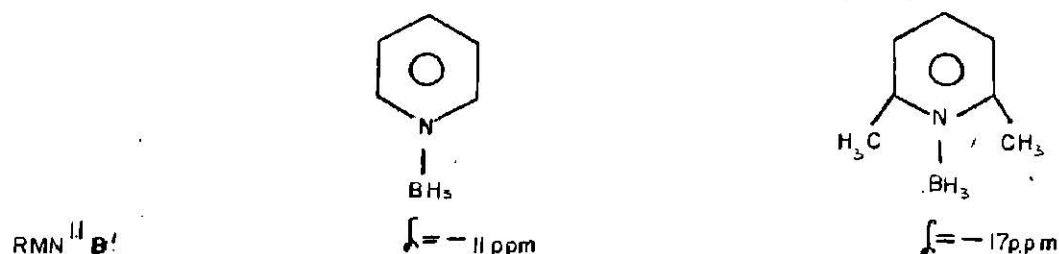


FIG. 16

Por lo anterior es notoria la similitud de los desplazamientos químicos para los aductos de cada serie; entre -12.1 y -12.8 para los aductos de la serie cis y -13.6 y -14.5 para los aductos de la serie trans, y similar para ambos aductos 2,2-dimetil sustituidos en cada serie. Fig.

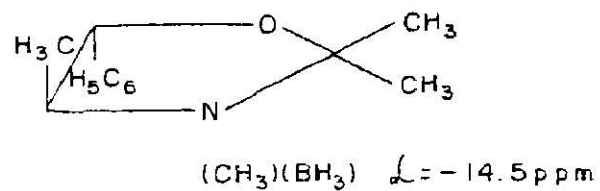
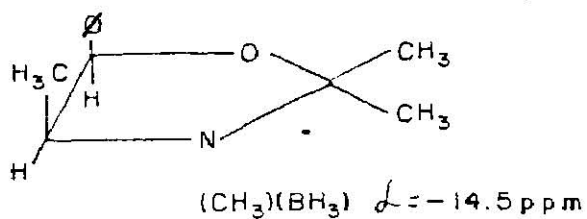
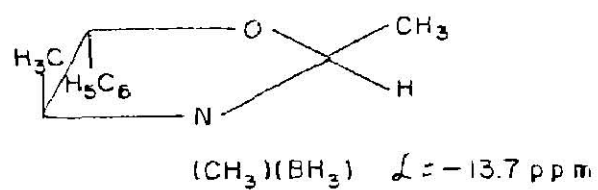
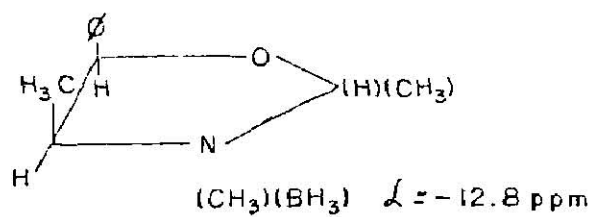
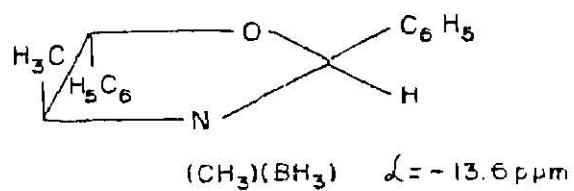
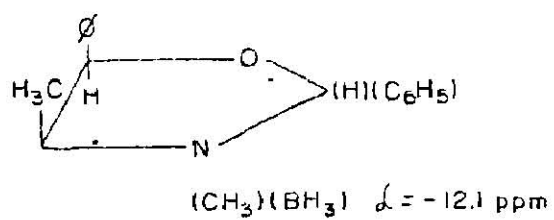
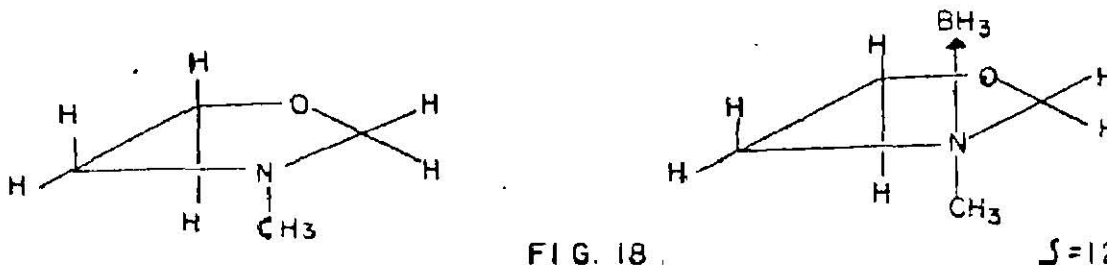
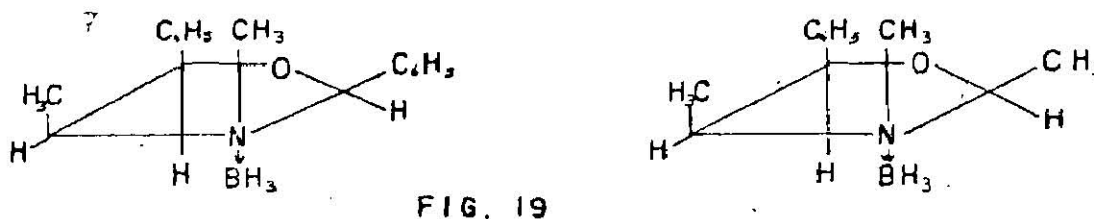


FIG. 17

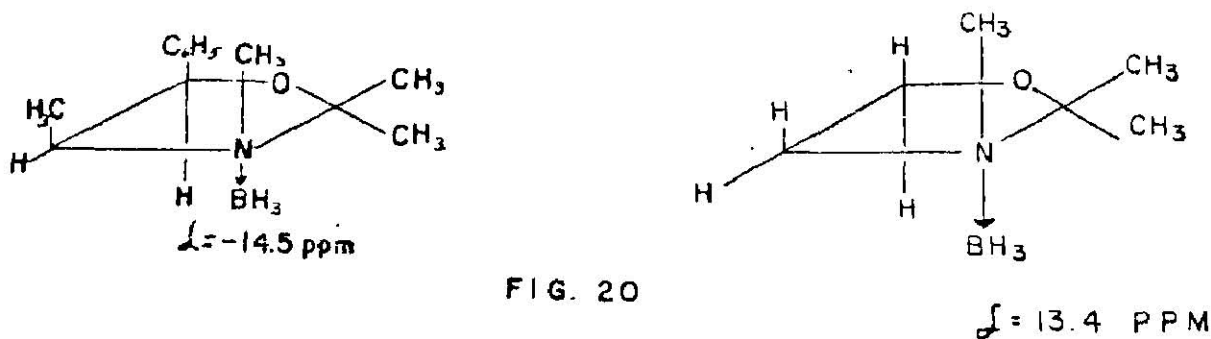
De las investigaciones de F. Santiesteban¹⁵, sabemos que el compuesto borado proveniente de la oxazolidina derivada de la metil etanclamina con dos hidrógenos en la posición 2 tienen un desplazamiento de 12.0 ppm. Fig. 18. En este último ejemplo sabemos que el boro está siempre del lado de dos hidrógenos en cualquiera de los isómeros.



La similitud entre los desplazamientos del boro nos permite proponer que la estereoquímica del compuesto Ib y Vb es la que tiene el borano del mismo lado de los hidrógenos, lo que también establece la configuración del carbono 2, de acuerdo con los resultados de Gelbeck¹². Fig. 19



Dado que el boro, según se ve, se coloca en el lado menos impedido podemos proponer que en el derivado gem-dimetilado nuevamente se coloca del lado del hidrógeno en 4, lo cual además es congruente con el desplazamiento químico y con la comparación con un modelo. Fig. 20



Llegamos como conclusión a que los derivados preparados tienen la siguiente estereoquímica. Fig. 21

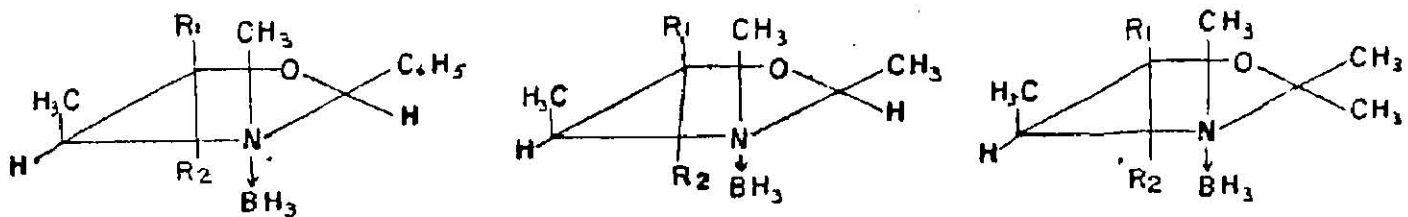


FIG. 21

Este análisis se refuerza por los efectos observados en rnm de ^1H del protón en la posición 2, ya que en todos los casos el protón en C_4 sufre un desplazamiento importante. Fig. 22

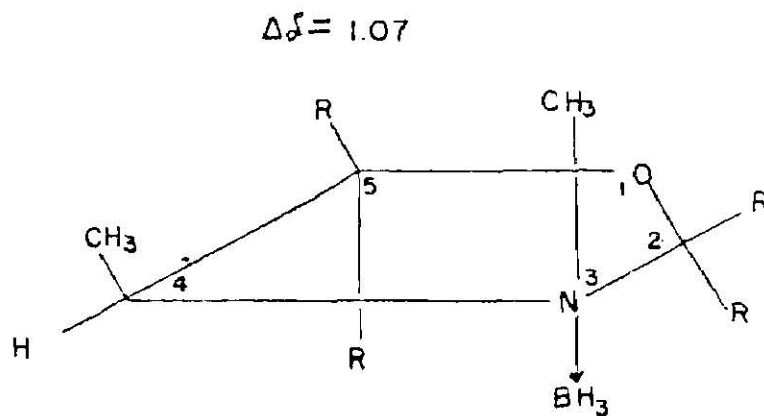


FIG. 22

CONCLUSIONES

1. Se lograron obtener ocho oxazolidinas N-BH₃ no reportadas en la literatura, que pueden tener algún efecto de interés biológico.

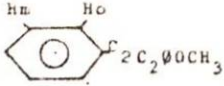
2. En todos los casos los compuestos obtenidos mostraron ser sólidos cristalinos, estables a la temperatura ambiente.

3. Se observó que la entrada del átomo de boro es estereoselectiva en todos los casos obtenidos, independientemente del sustituyente en C-2 y que esta debe realizarse en forma trans al metilo en C-4

4. Se proponen estructuras para cada uno de los isómeros aislados.

5. El estudio de la estereoquímica de los aductos de borano de las oxazolidinas derivadas de efedrina y pseudoefedrina permite conocer la configuración en el C-2.

ESPECTROSCOPIA DE LAS OXAZOLIDINAS

PMH de ¹ H							IR			Pf. °C
C ₅ -H	C ₄ -H	N-CH ₃	C ₄ -CH ₃	C ₂ -H	C ₂ -CH ₃	C ₅ -θ				
5.15 d 9Hz	3.0 m	2.23 s	0.8 d 3Hz, 6Hz	4.7 s	-	7.45 m	7.7 dd, H _a 9Hz, 6Hz	-	1019, 1059, 1080, (O-C-N) 1229, 1174, 1080, (C-O-C) 1463, 1457, (aromáticos)	67-68
4.72 d 9Hz	2.5 m	2.2 s	1.2 d 6Hz	4.9 s	-	7.42, m, 10H aromáticos		-	1056, 1038, 1022, (O-C-N) 1229, 1038, 1122, (C-O-C) 1461, 1449, (aromáticos)	56-60
5.15 d 9Hz	2.95 m	2.2 s	0.6 d 6Hz	4.66 s	-	7.33 m	7.6 d, 2H _a 9Hz 6.95 d, 2H _b 9Hz	3.85 s	1053, 1036, 1030, (O-C-N) 1301, (C-O-C) 1516, 1456, (aromáticos)	80-81
4.72 d 9Hz	2.53 m	2.2 s	1.23 d 6Hz	4.9 s	-	7.35 m	7.53 d, 2H _a 9Hz 6.93 d, 2H _b 9Hz	3.85 s	1043, 1030, 1009, (O-C-N) 1242, (C-O-C) 1511, 1453, (aromáticos)	56-57
4.93 d 9Hz	2.72 m	2.22 s	0.65 d 6Hz	3.9 c 4.5Hz	1.47 d 4.5Hz	7.3 s	-	-	1100, 1060, 1012, (O-C-N) 1225, 1193, (C-O-C) 1456, 1437, 1400, (aromáticos)	Líquido Incoloro
4.5 d	2.33 m	2.27 s	1.1 d 6Hz	4.2 c 5.2Hz	1.37 d 5.2Hz	7.32 s	-	-	1078, 1069, 1011, (O-C-N) 1228, 1211, 1200, (C-O-C) 1453, 1396, 1376, (aromáticos)	Líquido Incoloro
5.0 d 9Hz	3.1 m	2.28 s	0.64 d 6Hz	-	1.22 s, a 6 b 1.53 s, a 6 b	7.34 s	-	-	1046, 1037, 1025, (O-C-N) 1268, 1224, 1206, (C-O-C) 1496, 1455, (aromáticos)	36-38
4.42 d 9Hz	2.52 m	2.25 s	1.02 d 6Hz	-	1.30 s, a 6 b 1.40 s, a 6 b	7.38 s	-	-	1076, 1055, 1043, (O-C-N) 1281, 1257, 1214, (C-O-C) 1495, 1452, (aromáticos)	62-64

ESPECTROSCOPIA DE LAS OXAZOLIDINAS N-BORANO

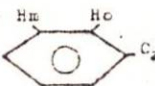
RMN de ^1H								B-H	B-N	IR	^{11}B RMN	P. f. °C
$\text{C}_5\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	N- CH_3	$\text{C}_4\text{-CH}_3$	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_2\text{-CH}_3$	$\text{C}_5\text{-H}$						
5.35 d J=9.0	4.06 m	2.11 s	0.96 d J=6.1	5.65 s	-	7.45 (8H)	7.86(Ho) dd(H) J=2.5	2374(f) 2370(m) 2275(m)	1164(f)	-12.1	97	
4.83 d J=9.7	3.60 m	2.17 s	1.41 d J=6.1	5.87 s	-	7.41 s	7.81 dd (2H, Ho) J= 7.8 Jm=4.6	2382(f) 2332(m) 2275(m)	1166(f)	-13.6	100	
5.31 d J=9.0	4.02 m	2.10 s	0.95 d J=6.1	5.60 s	-	-	6.95(Hm) 7.75d(Ho) J=9.0	2381(f) 2340(m) 2280(m)	1168(m)	-12.3	82	
4.82 d J=9.7	3.56 m	2.17 s	1.41 d J=6.0	5.83 s	-	-	7.68d(Ho) 6.96d(Hm) J=9.0	2386(f) 2210(m) 2260(s)	Ennascb rada.	-13.8	62	
5.12 d J=9.7	3.83 m	2.30 s	0.90 d J=7.5	4.67 c J=5.4	1.62 d J=5.4	-	-	2374(mf) 2317(m) 2277(m)	1164(f)	-12.8	83	
4.55 d J=9.9	3.40 m	2.42 s	1.36 d J=6.7	4.88 c J=6.0	1.56 d J=6.0	-	-	2385(f) 2328(m) 2280(m)	1161(m)	-13.7	95	
5.21 d J=9.0	4.13 m	2.40 s	0.91 d J=6.7	-	1.70 s	-	-	2389(m) 2367(m) 2346(s)	1160(m)	-14.5	75	
4.66 d J=10.5	3.62 m	2.55 s	1.38 d J=6.0	-	1.72 s 1.62 s	-	-	2379(f) 2335(m) 2281(s)	1161(m)	-14.5	165	

TABLA 3.

ESPECTROMETRIA DE MASAS DE LAS OXAZOLIDINAS (Comp. a); Y DE LAS OXAZOLIDINAS N-BORANO (Comp. b)

Comp.	P.M. calc.	P.M. Exp.	M ⁺	M+1	M-1	100%
Ia	253.3	252.3	no	-	0.3%	77.1
Ib	267.2	267.2	0.4%	-	1.6%	91.1
IIa	253.3	253.3	0.1%	0.2%	0.7%	146.3
IIb	267.3	267.3	1.1%	0.2%	-	91.1
IIIa	283.2	283.2	1.1%	-	3.9%	176.2
IIIb	297.2	297.2	2.6%	0.6%	1.1%	121.1
IVa	283.2	283.2	1.5%	0.2%	6.1%	177.1
IVb	297.2	297.2	13.1%	2.1%	5.0%	121.1
Va	205.4	205.4	1.1%	0.2%	1.0%	148.3
Vb	219.3	219.3	0.4%	-	2.6%	99.2
VIa	205.4	205.4	1.7%	0.3%	-	99.2
VIb	219.4	219.4	0.6%	-	3.3%	118.3
VIIa	191.3	190.3	no	-	1.7%	85.3
VIIb	205.2	205.2	1.2%	0.2%	7.4%	85.2
VIIIa	191.3	191.3	5.0%	-	-	85.2
VIIIb	205.2	205.2	1.8%	0.3%	11.4%	118.2

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dr. Enrique Hong, comunicación personal.
- 2.- a). Chem. Abstr., 66, 55491 (1967).
b) Chem. Abstr., 81, 13490 (1974).
- 3.- a) George Edward Traese, William Charles Evans, Farmacognocia;
Ed. Continental, S.A., México, (1976).
b) T.E. Wallis, Manual de Farmacognocia, Ed. Continental, S.A.,
México, (1966).
- 4.- A.H. Beckett and G.R. Jones, Tetrahedron, 33, 3313 (1977).
- 5.- a) L. Knorr and P. Roessler, Chem. Ber., 36, 1278 (1903).
b) L. Knorr and H. Mather, Chem. Ber., 34, 3484 (1901).
- 6.- E.D. Bergman, Chem. Rev., 53, 309 (1953).
- 7.- a) E.D. Bergman, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas., 71, 213 (1951).
b) L.W. Daasch and M.E. Hanninen, J. Amer. Chem. Soc., 72, 3674 (1950).
- 8.- H.C. Brown, Boranes in Organic Chemistry, Cornell University Press,
Ithaca and London 1972.
- 9.- H.C. Brown, Organic Syntheses Via Boranes, Wiley and Sons Inc., 1975.
- 10.- E.L. Muetterties, The Chemistry of Boron and its Compounds, Wiley
and Sons Inc., 1967.
- 11.- a) L. Neelakantan, J. Org. Chem., 36, 2256 (1971).
b) L. Neelakantan, J. Org. Chem., 36, 2261 (1971).
- 12.- M. Baudet and M. Gebcke, Anal. Lett., 12, 641 (1979).
- 13.- George Just, Pierre Potvin and Peter Uggowitzer, J. Org. Chem.,
48, 2923 (1983).
- 14.- S.a. Soliman, H. Abdine and S. El-Nanaey, Aus. J. Chem., 28, 49 (1975).
- 15.- Dr. Fernando Santiesteban, comunicación personal.

