



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

“Síntesis de 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas a partir de derivados de deshidrofenilalanina bajo condiciones de Bischler-Napieralski”

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Marco Antonio Almaraz Girón

TUTOR

Dr. J. Alfredo Vázquez Martínez  
Facultad de Química-UNAM

Ciudad de México, agosto del 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El trabajo de investigación experimental de química orgánica se desarrolló en la Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Edificio B, Laboratorio 207 de la Universidad Nacional Autónoma de México. Contó con la dirección del Dr. J. Alfredo Vázquez Martínez, con el apoyo económico otorgado por Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (IN212513) y la beca de doctorado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (217555/208278).

Parte del trabajo de Investigación se publicó en:

- ★ Marco A. Almaraz-Girón, Alfredo Vázquez “Synthesis of 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines, structural analogs of PK11195, under Bischler-Napieralski conditions.” *Tetrahedron Letters* **2017**, 58, 785–788.

Además, se presentó en los siguientes congresos internacionales y reuniones colectivas:

- ★ *11<sup>th</sup> Latin American Conference on Physical Organic Chemistry-2011*, en forma de presentación de cartel con el título: “Synthesis and structural determination of 1-(2-chlorophenyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboximide (PK11195), using one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy”.
- ★ *30 Congreso Latinoamericano de Química-2012* en forma de presentación de cartel con el título: “Síntesis de la 1-(2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida (PK11195)”.
- ★ En el *QUIMIUNAM-2011* en forma presentación oral con el título: “Synthesis of isoquinolinas”.
- ★ En el *Día de la Investigación en la Facultad de Química-2012*, en forma de presentación de cartel con el título: “El reto de construir moléculas orgánicas. Síntesis de la 1-(2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida (PK11195)”.

*En memoria de mi hermosa madre*

***Cecilia Girón Urbano***

## Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de doctorado (217555/208278).  
Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de pertenecer a la comunidad universitaria.

Agradezco al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad brindada por pertenecer al programa como alumno de Doctorado.

Agradezco a la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas-UNAM (Dra. Adela Rodríguez Romero, QFB Josefina Tenopala García y al personal administrativo) por su apoyo brindado durante toda mi estancia en el posgrado .

Agradezco infinitamente a mi madre Cecilia Girón Urbano<sup>†</sup> por todo su amor, amistad y consejos, y por todo su invaluable apoyo para poder estudiar en la vida; a mi padre Genaro Salvador Almaraz Rivero<sup>†</sup>; a mis hermanos (Nayely y Salvador); a mis sobrinos (Johar, Diego y Estrella); a mi hermosa familia y mis entrañables amigos.

Agradezco a la Facultad de Química-UNAM por permitirme desarrollar mi proyecto de investigación de doctorado en sus instalaciones.

Agradezco a los miembros del Comité Tutor (Dr. Luis Demetrio Miranda Gutierrez y Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titieff<sup>†</sup>) por sus valiosos comentarios, observaciones y sugerencias acerca de este proyecto de investigación

Agradezco a los Honorables Miembros del Jurado (Dr. Rafael Castillo Bocanegra, Dr. José Norberto Farfán García, Dr. Francisco Hernández Luis, Dr. René Miranda Ruvalcaba y Dr. Marcos Hernández Rodríguez) por sus valiosas observaciones en la redacción de esta tesis.

Agradezco a el Dr. Mauricio Maldonado-Domínguez por los estudios “*in silico*”.

Agradezco M. en C. Simón Hernández-Ortega por la elucidación de las estructuras de Rayos-X; a la Q. Marisela Gutierrez Franco por los espectros de IR.; a la M. en C. Rosa Isela del Villar Morales por la obtención de los espectros de RMN 2D.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio por su agradable compañía a lo largo de este periodo. Y finalmente, agradezco de forma infinita al Dr. José Alfredo Vázquez Martínez por dirigir este proyecto de investigación, tesis y por contribuir en mí formación académica.

<sup>†</sup> Fallecidos antes de culminar el proyecto de investigación.

# Contenido

|  |    |
|--|----|
| Acrónimos .....  | 1  |
| <b>Resumen</b> .....   | 3  |
| <b>Abstract</b> .....  | 5  |
| <b>Capítulo 1 Antecedentes</b> .....   | 7  |
| 1.1 Isoquinolinas .....  | 7  |
| 1.1.1 Restrosíntesis y síntesis de las isoquinolinas .....   | 7  |
| 1.1.1.a Síntesis de isoquinolinas a partir de 2-(2-oxoetil)benzaldehído y análogos de compuestos dicarbonílicos .....                              | 8  |
| 1.1.1.b Síntesis de Bischler-Napieralski y de Pictet-Gam .....   | 8  |
| 1.1.1.c Síntesis de Pomeranz-Fritsch .....   | 9  |
| 1.1.1.d Síntesis de Pictet-Spengler .....  | 10 |
| 1.1.1.e Síntesis de isoquinolinas usando una reacción aza-Wittig intramolecular .....  | 10 |
| 1.1.1.f Síntesis de isoquinolonas a partir de transformaciones de otros heterociclos .....   | 10 |
| 1.1.2. Reactividad de las isoquinolinas .....  | 11 |
| 1.1.3 Importancia de los derivados del ácido 3-isoquinolincarboxílico .....  | 12 |
| 1.2 Receptores periféricos de benzodiazepinas e importancia del PK11195 .....  | 16 |
| 1.2.1. Estudios sintéticos publicados para el PK11195 y PK11209 .....  | 17 |
| 1.3 Síntesis de benciloxazoles bajo condiciones de Bischler-Napieralski .....  | 19 |
| 1.4 1,3-Oxazolimas .....   | 22 |
| 1.4.1 Importancia de las 1,3-oxazolimas .....  | 23 |
| 1.4.2 Síntesis, reactividad y aplicaciones de las 4-benciliden-oxazol-5(4 <i>H</i> )-iminas .....  | 24 |
| 1.5 Síntesis de 4-ariliden-5-imidazolinonas .....  | 29 |
| 1.6 Derivados de la deshidrofenilalanina .....   | 31 |
| 1.6.1 Síntesis, reactividad y aplicaciones de los derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados .....   | 32 |
| 1.7 Oxazolonas .....   | 35 |
| 1.7.1 Importancia de las 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-onas .....  | 36 |
| 1.7.2 Síntesis de 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-onas .....   | 37 |
| 1.7.3. Reactividad de las oxazolonas .....   | 38 |
| <b>Capítulo 2 Resultados y Análisis de Resultados</b> .....  | 41 |
| 2.1 Objetivos del proyecto .....   | 41 |
| 2.1.1 Objetivos generales del proyecto .....   | 41 |
| 2.1.2 Objetivos particulares del proyecto .....  | 41 |
| 2.2 Planteamiento del problema .....   | 41 |
| 2.3 Resultados del desarrolló de un nuevo método de síntesis para la obtención de isoquinolinas basada en la reacción de acoplamiento con Pd ..... | 45 |
| 2.4 Síntesis de oxazolimas y derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturado a partir del ácido fenilpirúvico y alquilamidas .....                   | 50 |
| 2.4.1 Experimentos iniciales .....   | 50 |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.2 Síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y alquilamidas.....  | 53 |
| 2.4.2.a Espectroscopia de RMN, IR y espectrometría de masas de la <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida .....                                 | 59 |
| 2.4.2.b Espectroscopia de RMN, IR y espectrometría de masas del ácido (2 <i>Z</i> )-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoico .....  | 63 |
| 2.4.3 Síntesis de las oxazolimas .....   | 63 |
| 2.4.3.a Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de los derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados y de las 4-benziliden-oxazol-5(4 <i>H</i> )iminas .....                                  | 69 |
| 2.4.3.b Espectroscopia de RMN, IR y espectrometría de masas de la (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina .....              | 70 |
| 2.4.3.c Estudios de difracción de rayos-X de monocristales de las 4-benziliden-oxazol-5(4 <i>H</i> )iminas.....  | 73 |
| 2.5 Estudios “ <i>in silico</i> ” de las oxazolimas y derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados .....   | 79 |
| 2.6 Resultados de la adición de hidrógeno sobre el enlace del C3-C4 de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados.....   | 83 |
| <b>Capítulo 3 Conclusiones</b> .....   | 87 |
| <b>Capítulo 4 Información Experimental</b> .....   | 89 |
| 4.1 Materiales .....   | 89 |
| 4.2 Instrumentación .....  | 89 |
| 4.3 Información general .....  | 89 |
| 4.4 Procedimiento experimental general para la síntesis de 4-benciliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )iminas a partir de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturado por irradiación de microondas ..... | 90 |
| 4.5 Procedimiento experimental general para la síntesis de 4-benciliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )iminas a partir del ácido fenilpirúvico por radiación de microondas .....                            | 90 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257a</b> ) .....  | 90 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-fenil-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257b</b> ) .....   | 91 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257c</b> ) .....   | 91 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257d</b> ) .....   | 91 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(2-yodofenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257g</b> ) .....   | 92 |
| (4 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> )-4-benciliden- <i>N</i> -( <i>sec</i> -butil)-2-(furan-2-il)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-imina ( <b>257h</b> ) .....  | 92 |
| 4.6 Procedimiento experimental general para la síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y carboxamidas por irradiación de microondas .....                | 92 |
| 4.7 Procedimiento experimental general para la síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y fenilamidas por calentamiento convencional .....                | 93 |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida ( <b>254a</b> ) .....   | 93 |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}benzamida ( <b>254b</b> ) .....   | 93 |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-4-metoxibenzamida ( <b>254c</b> ) .....  | 94 |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-fluorobenzamida ( <b>254d</b> ) .....  | 94 |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-yodobenzamida ( <b>254e</b> ) .....  | 94 |

|  |     |
|--|-----|
| <i>N</i> -[(1 <i>Z</i> )-3-anilino-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]-2-clorobenzamida ( <b>254f</b> ) .....   | 95  |
| <i>N</i> -[(1 <i>Z</i> )-3-(benzilamino)-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]benzamida ( <b>254g</b> ) .....   | 95  |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}furan-2-carboxamida ( <b>254h</b> ) .....                             | 95  |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[( <i>sec</i> -butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}ciclohexanocarboxamida ( <b>254i</b> ) .....                          | 95  |
| <i>N</i> -{(1 <i>Z</i> )-3-[3,5-bis(trifluorometil)anilino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida ( <b>254j</b> ) .....                          | 96  |
| (2 <i>Z</i> )-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoato de metilo ( <b>254k</b> ) .....  | 96  |
| (2 <i>Z</i> )-2-benzamido-3-fenilprop-2-enoato de metilo ( <b>254l</b> ) .....   | 96  |
| (2 <i>Z</i> )-2-(2-fluorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoato de metilo ( <b>254m</b> ) .....   | 97  |
| (2 <i>Z</i> )-2-[(furan-2-carbonil)amino]-3-fenilprop-2-enoato de metilo ( <b>254n</b> ) .....   | 97  |
| (2 <i>Z</i> )-2-[(ciclohexanocarbonil)amino]-3-fenilprop-2-enoato de metilo ( <b>254o</b> ) .....  | 97  |
| <i>N</i> -{3-[( <i>sec</i> -butil)(metil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida ( <b>254q</b> ) .....                                      | 97  |
| Ácido (2 <i>Z</i> )-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoico ( <b>251</b> ) .....   | 98  |
| 4.8 Procedimiento experimental general para la síntesis de oxazolonas a partir del ácido fenilpirúvico y fenilamidas por irradiación de microondas ..... | 98  |
| (4 <i>Z</i> )-4-benciliden-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-ona ( <b>259a</b> ) .....  | 98  |
| (4 <i>Z</i> )-4-benciliden-2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-5(4 <i>H</i> )-ona ( <b>259c</b> ) .....   | 99  |
| 4.9 Procedimiento experimental general para la síntesis de los formil[2-(alquilfenil)etenil] carbamatos de <i>tert</i> -butilo (Reacción de Heck) .....  | 99  |
| formil(2-feniletetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267a</b> ) .....  | 99  |
| formil[2-(4-metoxifenil)etenil]carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267b</b> ) .....  | 99  |
| formil[2-(4-nitrofenil)etenil]carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267c</b> ) .....   | 100 |
| formil[2-(2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il)etenil]carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267d</b> ) .....   | 100 |
| formil[2-(3-metoxifenil)etenil]carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267e</b> ) .....  | 100 |
| formil[2-(4-aminofenil)etenil]carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>267f</b> ) .....   | 100 |
| 4.10 Procedimientos experimentales para la síntesis de diferentes compuestos .....   | 100 |
| etenil(formil)carbamato de <i>tert</i> -butilo ( <b>266</b> ) .....  | 100 |
| <i>N</i> -formil-(LD)-serina ( <b>263</b> ) .....  | 100 |
| <i>N</i> -benzoilfenilalaninato de etilo ( <b>314</b> ) .....  | 101 |
| [2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidodicarbonato de <i>tert</i> -butilo de metilo ( <b>307</b> ) .....   | 101 |
| clorhidrato de la <i>N</i> -metil- <i>sec</i> -butilamina ( <b>250a</b> ) .....  | 101 |
| 2-yodobenzamida ( <b>253g</b> ) .....  | 101 |
| furan-2-carboxamida ( <b>253h</b> ) .....  | 102 |
| 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo ( <b>56</b> ) .....   | 102 |

## Acrónimos

---

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>AD</b>                | Agente deshidratante   |
| <b>an</b>                | Adsorción ancha  |
| <b>ar</b>                | Abundancia relativa  |
| <b>As</b>                | Asignación   |
| <b>B-N</b>               | Bischler-Napieralski   |
| <b>Boc<sub>2</sub>O</b>  | Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo   |
| <b>c</b>                 | Señal cuádruple  |
| <b>Cbz</b>               | Carbobenzoxilo (CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)  |
| <b>CIP</b>               | Hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio   |
| <b>COSY</b>              | Correlation spectroscopy   |
| <b>d</b>                 | Señal doble  |
| <b>d</b>                 | Adsorción débil  |
| <b>DART</b>              | Direct analysis in real time   |
| <b>dd</b>                | Señal doble de dobles  |
| <b>DIBALH</b>            | Hidruro de diisobutilaluminio  |
| <b>DMAP</b>              | 4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina  |
| <b>EMAR</b>              | Espectrometría de masas de alta resolución   |
| <b>EMIE</b>              | Espectrometría de masas por impacto electrónico  |
| <b>EMIE-AR</b>           | Espectrometría de masas por impacto electrónico de alta resolución   |
| <b>ESI</b>               | Electrospray ionization  |
| <b>Et-743</b>            | Ecteinascidina 743   |
| <b>eV</b>                | Electronvolt   |
| <b>f</b>                 | Adsorción fuerte   |
| <b>GABA<sub>A</sub></b>  | Receptores del ácido $\gamma$ -aminobutírico   |
| <b>GED</b>               | Grupo electrodonador   |
| <b>HMBC</b>              | Heteronuclear multiple bond coherence  |
| <b>HOAt</b>              | 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol  |
| <b>HSQC</b>              | Heteronuclear simple quantum coherence   |
| <b>IR</b>                | Espectroscopía infrarroja  |
| <b>LiAlH<sub>4</sub></b> | Hidruro de litio y aluminio (Que puede representarse mediante <b>HLA</b> o <b>LAH</b> por sus siglas en el idioma Inglés). |
| <b>m</b>                 | Señal múltiple   |
| <b>m</b>                 | Adsorción media  |
| <b>MOB</b>               | Metoxibencilo  |
| <b>MOM</b>               | Metoximetilo   |
| <b>ORTEP</b>             | Oak Ridge thermal ellipsoid plot   |
| <b>pf</b>                | Punto de fusión o temperatura de fusión  |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>PK11195</b>            | 1-(2-Clorofenil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida |
| <b>PMB</b>                | <i>para</i> -Metoxibencilo  |
| <b>pmm</b>                | Partes por millón   |
| <b>PPSE</b>               | Polifosfato trimetilsililo  |
| <b><i>p</i>TsOH</b>       | Ácido <i>para</i> -toluensulfónico  |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b> | Resonancia magnética nuclear de carbono   |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>  | Resonancia magnética nuclear de protón  |
| <b>RPBs</b>               | Receptores periféricos de benzodiazepinas   |
| <b>RTA</b>                | Reflectancia totalmente atenuada  |
| <b>s</b>                  | Señal simple  |
| <b>S<sub>E</sub>Ar</b>    | Sustitución electrofílica aromática   |
| <b>t</b>                  | Señal triple  |
| <b>T3P<sup>®</sup></b>    | Solución de anhídrido propilfosfónico   |
| <b>TBDMS</b>              | <i>tert</i> -Butildimetilsililo   |
| <b>TMS</b>                | Tetrametilsilano  |
| <b>Tos</b>                | Tosilo ( <i>para</i> -toluensulfonilo)  |

---

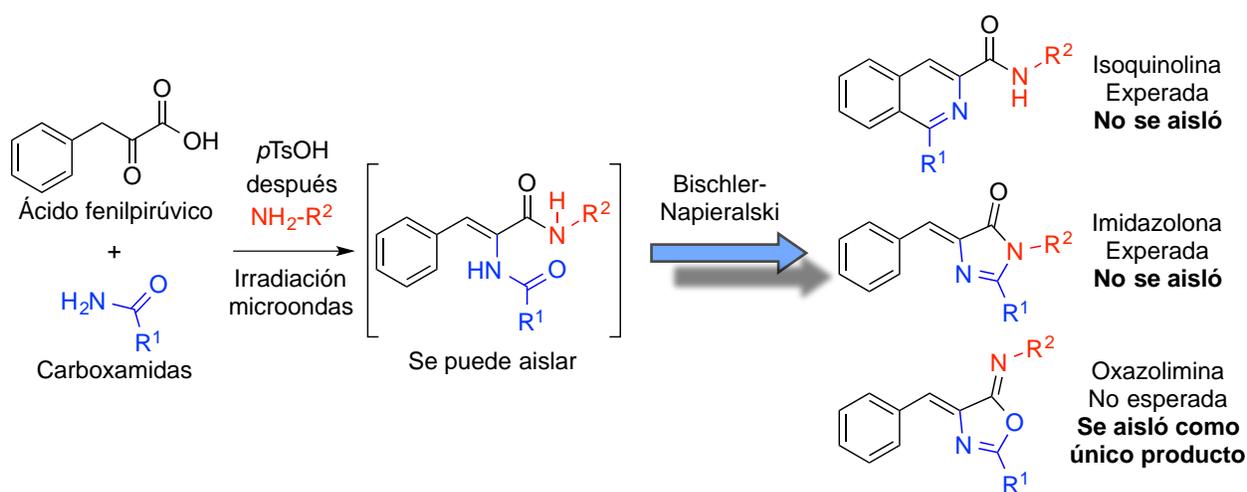
# Resumen

A pesar de que existen varios métodos descritos en la literatura, la síntesis de isoquinolinas continúa atrayendo el interés, debido a que este sistema heterocíclico es un diseño estructural común encontrado en una amplia variedad de productos bioactivos tanto de origen natural como sintético. Por ejemplo: el ácido 3-isoquinolincarboxílico y análogos estructurales son de gran interés debido a que se han usado como precursores para la síntesis de alcaloides con aplicaciones farmacéuticas. Dentro de los muchos ejemplos que se encuentran publicados de estos alcaloides, se puede mencionar la 1-(2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida (PK11195), el cual es quizá el ligante más extensivamente usado para los receptores periféricos de benzodiazepinas.

En vista de este panorama se decidió investigar dos rutas de síntesis para la obtención de derivados del ácido 3-isoquinolincarboxílico. La primera estrategia de síntesis consistió en la reacción de acoplamiento C-C con Pd (reacción de Heck) de una serie de haluros aromáticos sustituidos en diferentes posiciones con la olefina etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo, seguido de la reacción de Bischler-Napieralski (B-N). Por los resultados poco exitosos obtenidos por esta metodología, se investigó un segundo método sintético para la obtención de isoquinolinas a partir del ácido fenilpirúvico y se escogió como molécula objetivo la isoquinolincarboxamida PK11195. Por lo tanto, concebimos una estrategia consistente en la condensación entre el ácido fenilpirúvico y alquil carboxamidas, catalizada con ácido *para*-toluensulfónico (*p*TsOH) para formar el derivado de deshidrofenilalanina correspondiente. Después, bajo las condiciones de reacción de B-N se esperaba la formación del núcleo de la isoquinolina en una reacción “*one-pot*”. Por el diseño estructural del derivado de deshidrofenilalanina, también visualizábamos que bajo tales condiciones de reacción se podría formar la imidazolona correspondiente. No obstante, el resultado de la reacción “*one-pot*” fue la formación de la 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-imina.

En esta investigación se describe el estudio sintético, de un procedimiento simple y conveniente para preparar 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas a partir de derivados de deshidrofenilalanina o a partir del ácido fenilpirúvico y una serie de aril carboxamidas en una reacción “*one-pot*” bajo condiciones clásicas de Bischler-Napieralski y calentamiento por microondas (MW). Conjuntamente se presentan estudios de difracción de rayos-X de monocristal que soportan la asignación estructural, así como una propuesta del mecanismo de reacción para la formación de los productos obtenidos. El compuesto (4*Z*,5*Z*)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina preparado por estas metodologías puede considerarse un análogo estructural de la isoquinolincarboxamida PK11195 y puede mostrar similar bioactividad. Además, las 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas son compuestos que se pueden usar para preparar derivados estructuralmente relacionados con una variedad de aplicaciones potenciales en varias disciplinas. Por lo tanto, se considera que los compuestos formados en esta investigación pueden ser usados para sintetizar compuestos bioactivos con diferente arquitectura molecular.

También, se desarrolló un procedimiento “*one-pot*” para formar derivados de deshidrofenilalanina a partir del ácido fenilpirúvico y alquil carboxamidas, mediados por irradiación de microondas. Ambos métodos sintéticos “*one-pot*” se basan en la formación *in situ* de una oxazolona como intermediario reactivo. Aunado a lo anterior se describen los resultados de un estudio *in silico* para investigar la posible naturaleza de las interacciones de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas de los receptores periféricos de benzodiazepinas en complejo con la 4-benziliden-oxazol-5(4*H*)imina o derivado de la deshidrofenilalanina o la oxazolona. Los estudios de “*docking*” arrojaron resultados prometedores para los compuestos sintetizados en este proyecto de investigación, pues se estima que tanto las 4-benziliden-oxazol-5(4*H*)iminas y el PK11195 exhiben una afinidad similar en el sitio activo de la proteína traslocadora.



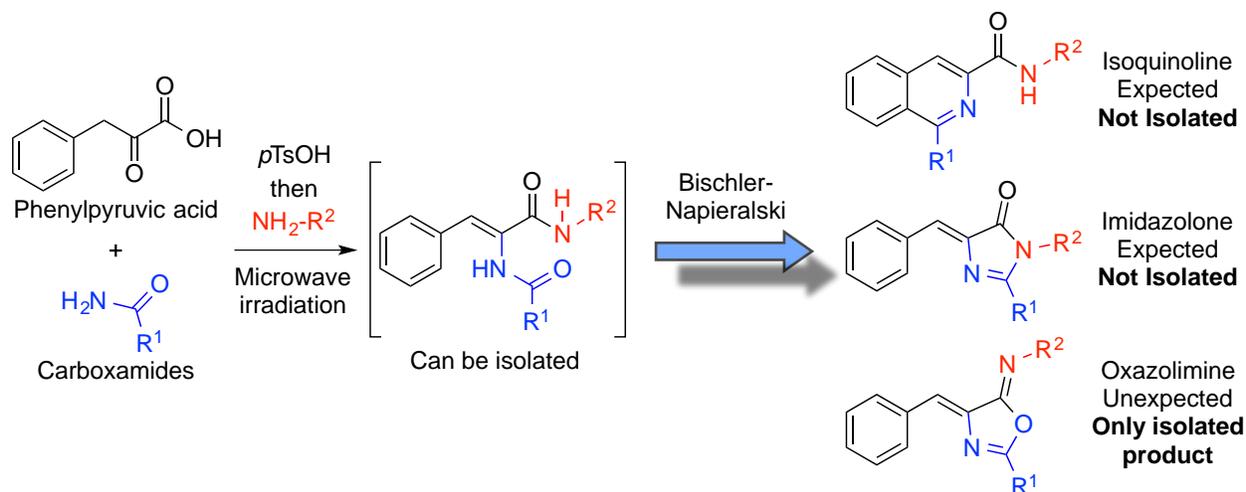
# Abstract

Despite the fact that there are several methods reported in the literature, the synthesis of isoquinoline continues to attract interest, since this heterocyclic system is a common structural motif found in a wide variety of bioactive products of natural origin and synthetic origin. As an example, derivative 3-isoquinolinecarboxylic acid and structural analogs are of great interest since they have been used as precursors for the synthesis of alkaloids with pharmaceutical applications. Among the many examples reported about these alkaloids, 1-(2-chlorophenyl)-*N*-methyl-*N*-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide (PK11195), is perhaps the most widely used ligand for peripheral benzodiazepine receptors.

In view of this scenario, it was decided to investigate two synthesis routes to produce 3-isoquinolinecarboxylic acid derivatives. The first strategy consisted on the Pd-mediated C-C coupling (Heck reaction) of a series of aromatic halides substituted in different positions with olefin *tert*-butyl ethenyl(formyl)carbamate, followed by Bischler-Napieralski (B-N). A second synthetic method for obtaining isoquinoline from phenylpyruvic acid were investigated, given the unsatisfactory results obtained by the first method, and isoquinolinecarboxamide (PK11195) was chosen as the target molecule. Therefore, we conceived a strategy of the condensation between phenylpyruvic acid and alkyl carboxamides, catalyzed with *para*-toluenesulfonic acid (*p*TsOH) to form the corresponding dehydrophenylalanine derivative. Subsequently, under B-N conditions, we expected the formation of the isoquinoline core in a *one-pot* reaction, although we anticipated the formation of imidazolone as a possible side-reaction. However, under the tested conditions, we were only able to isolate 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)imine.

In this research, a simple and convenient procedure is described, to prepare 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines from dehydrophenylalanines derivatives—or from phenyl pyruvic acid and a series of arylamides by a *one-pot* reaction—under classical Bischler-Napieralski (B-N) conditions and microwave heating (MW) or conventional heating, jointly with single crystal X-ray diffraction studies that support the structural assignment and a mechanistic proposal that explains their formation. The compound (4*Z*, 5*Z*)-4-benzylidene-*N*-(*sec*-butyl)-2-(2-chlorophenyl)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imine, prepared by our synthetic methodology, can be considered as a structural analog of isoquinoline caboxamide PK11195 (which is perhaps the most extensively used ligand for the peripheral benzodiazepine receptors ) and might show similar bioactivity. In addition, 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines are interesting synthetic compounds that can be used to prepare structurally related derivatives with a variety of potential applications in several disciplines. Therefore, it is considered that the compounds formed in this research can be used to synthesize bioactive compounds with different molecular architectures.

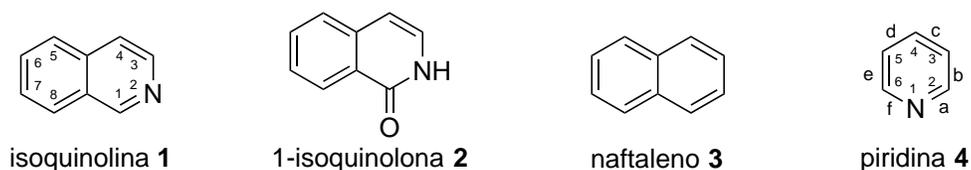
Additionally, a *one-pot* procedure to dehydrophenylalanines derivatives from phenyl pyruvic acid and a series of alkyl carboxamides, mediated by MW has been developed. Both *one-pot* synthetic methods are based on *in situ* formation of an oxazolone as a reaction intermediate. In addition to the above, we report a preliminary *in-silico* evaluation to investigate the possible nature of the interactions of the mitochondrial translocator protein of the peripheral benzodiazepine receptors, in complex with 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines or dehydrophenylalanines derivatives or oxazolones. The docking studies yielded promising results for the compounds synthesized in this research project, since it was found that both the 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines and PK11195 exhibit a similar estimated affinity in the active site of the translocator protein .



# Capítulo 1 Antecedentes

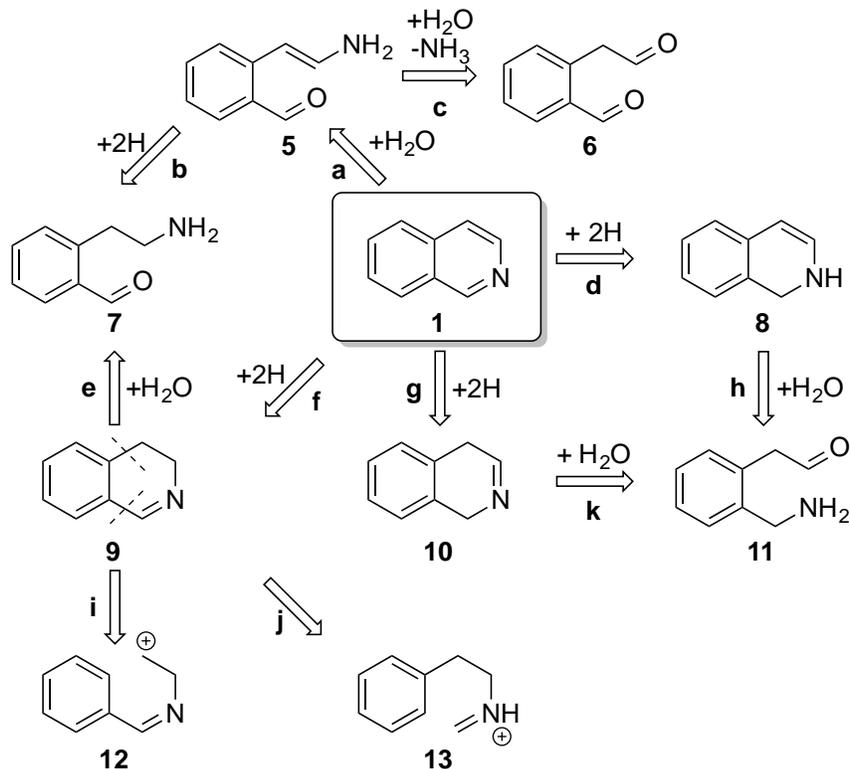
## 1.1 Isoquinolinas

La isoquinolina **1** es un derivado del naftaleno por remplazar un grupo  $\beta$ -CH por un nitrógeno. Un derivado importante de la isoquinolina es el 1-isoquinolona [isoquinolin-1(2*H*)-ona] **2**. La isoquinolina tiene una espectroscopía análoga y estructural al naftaleno **3** y la piridina **4**. Por lo tanto, se puede visualizar a la isoquinolina como un producto benceno-fusionado permitido por la topología de la piridina, es decir una benzo[*c*]piridina (**Figura 1.1.1**).<sup>1</sup>



**Figura 1.1.1.** Estructura de la isoquinolina **1**, 1-isoquinolona **2**, naftaleno **3** y la piridina **4**.

### 1.1.1 Restrosíntesis y síntesis de las isoquinolinas



**Esquema 1.1.1.** Retrosíntesis de la isoquinolina.

La retrosíntesis de la isoquinolina **1** se muestra en el **Esquema 1.1.1**. La ruptura de los enlaces de C(1)-N(2) y N(2)-C(3) (pasos retrosintéticos **a** y **c**) sugiere el compuesto **6** como materia prima para la

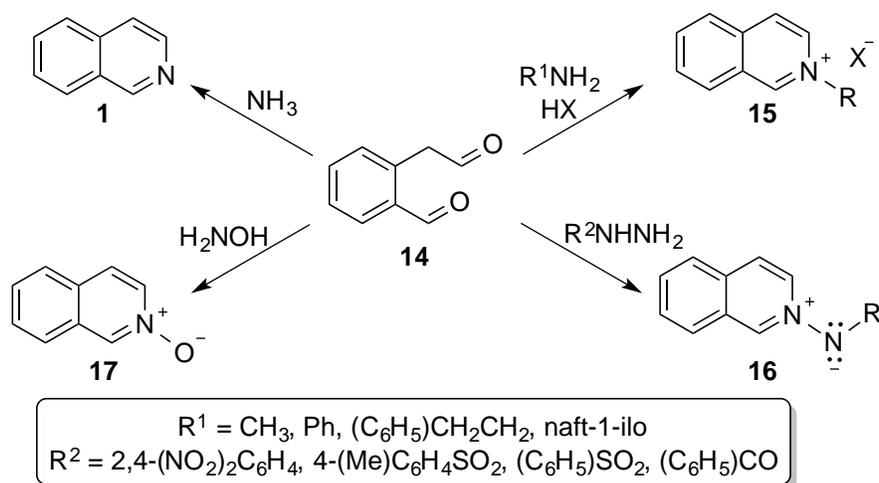
<sup>1</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*; WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA: Federal Republic of Germany 2003; Second Ed., p. 269, 270, 316, 317, 336, 341- 349.

ciclocondensación. Los compuestos aminocarbonilos **7** y **11** son relevantes para la síntesis de las dihidroisoquinolinas **8** y **10**, cuando las reducciones (**b**, **d**, **f**, **g**) son tomadas en consideración. La ruptura del enlace en las posiciones C(4) o C(1) (**i/j**) en la 3,4-dihidroisoquinolina **9** permite la propuesta de los sintones **12** o **13**. Estos son adecuados como compuestos de partida para una ciclización  $S_EAr$  (sustitución electrofílica aromática) como iminas  $\beta$ -electrofílicas o aminas  $\alpha$ -electrofílicas.<sup>1</sup>

La síntesis de la isoquinolina es considerada bajo el mismo rumbo como la retrosíntesis. Algunos acercamientos generales e importantes para la formación de los compuestos de isoquinolinas se describen a continuación:

### 1.1.1.a Síntesis de isoquinolinas a partir de 2-(2-oxoetil)benzaldehído y análogos de compuestos dicarbonílicos

La síntesis de isoquinolinas a partir de 2-(2-oxoetil)benzaldehído **14** y compuestos dicarbonílicos análogos bajo la ciclización con amoníaco producen la isoquinolina **1**, las aminas primarias producen iones isoquinolinios *N*-sustituidos **15**,<sup>2</sup> las hidrazinas proveen las *N*-betainas de isoquinolinio **16**<sup>2,3</sup> y la utilización de hidroxilamina produce *N*-óxidos de las isoquinolinas **17** (Esquema 1.1.2).<sup>1</sup>



**Esquema 1.1.2.** Síntesis de isoquinolinas a partir de 2-(2-oxoetil)benzaldehído **14** y análogos de compuestos dicarbonílicos.

### 1.1.1.b Síntesis de Bischler-Napieralski y de Pictet-Gam

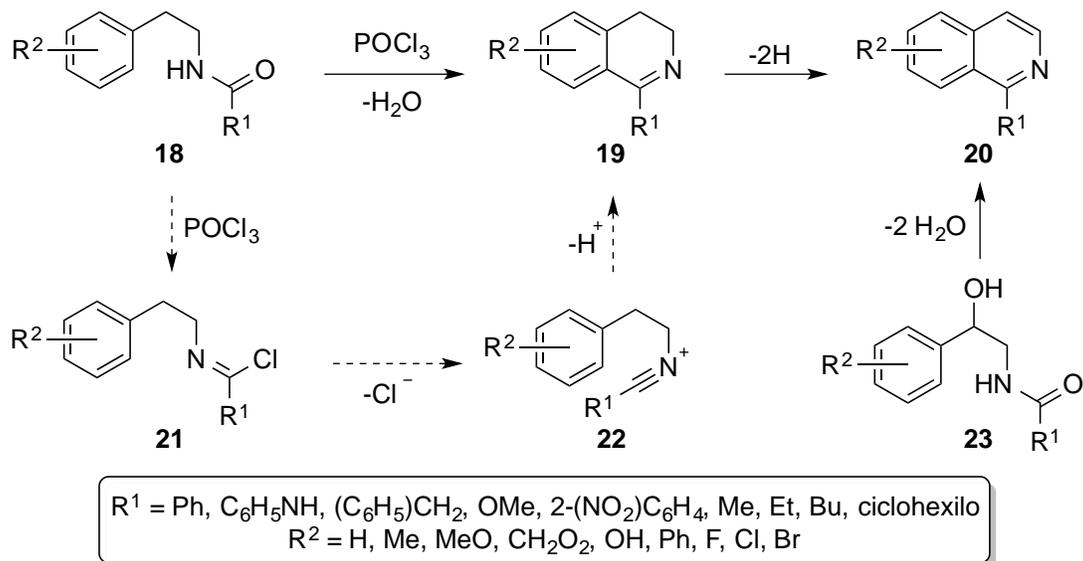
La síntesis de isoquinolinas en las cuales utilizan reacciones  $S_EAr$  intramolecular para la construcción de heterociclos son de gran importancia preparativa. Por ejemplo, el tratamiento de *N*-(2-ariletil)amidas **18** con ácidos próticos fuertes ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ácido polifosfórico), ácidos de Lewis o  $\text{POCl}_3$  permite la ciclización y se obtiene la 3,4-dihidroisoquinolina 1-sustituida **19** (síntesis de Bischler-Napieralski).<sup>14</sup> El primer paso de esta ciclodeshidratación con  $\text{POCl}_3$  es similar a la reacción de Vilsmeier. Procede vía cloroiminas **21** (o sus ácidos conjugados) y los iones nitrilios electrofílicos **22**. Las 3,4-dihidroisoquinolinas **19** se pueden

<sup>2</sup> (a) Potts, K. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2675-2686; (b) Ponte-Sucre, A.; Faber, J. H.; Gulder, T., Kajahn, I.; Pedersen, S. E. H.; Schultheis, M.; Bringmann, G.; Moll, H. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2007**, *51*, 188-194.

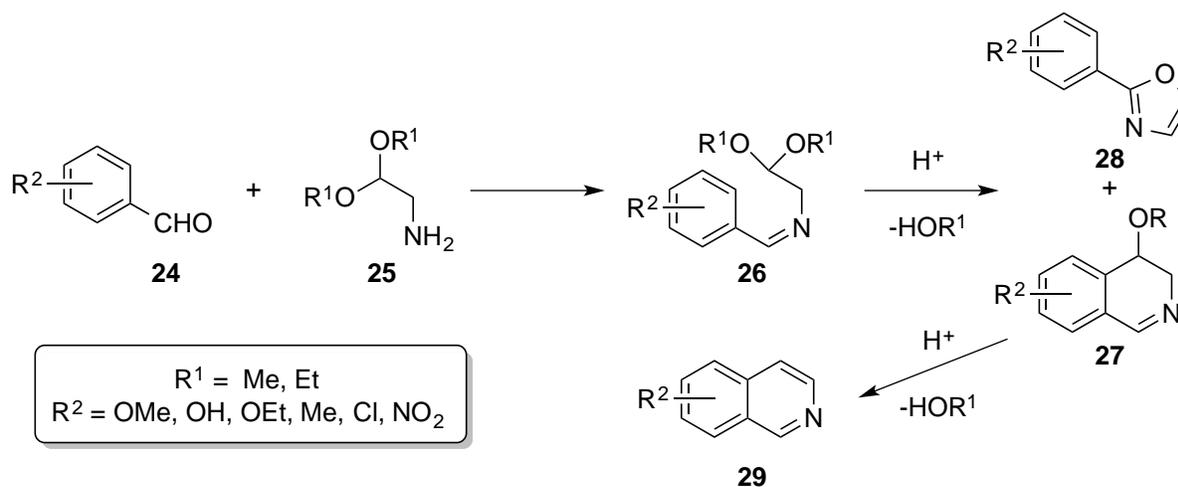
<sup>3</sup> Anderson, P. N.; Sharp, J.T.; Sood, H. R. *Synthesis* **1985**, 106-107.

<sup>4</sup> (a) Whaley W. M., Govindachari T. R. *Org React.* 1951;6:74-150; (b) Wang, X.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6609-6612.

transformar a las isoquinolinas **20** por métodos convencionales; por ejemplo, con la deshidrogenación catalítica. Las *N*-[(2-aryl-2-hidroxi)etil]carboxamidas **23** producen las isoquinolinas **20** bajo las condiciones de Bischler-Napieralski. En este caso, la deshidrogenación no es requerida (síntesis de Pictet-Gams), por que la eliminación de H<sub>2</sub>O ocurre en el paso de la dihidroisoquinolina (**Esquema 1.1.3**).<sup>1,4a</sup>



**Esquema 1.1.3.** Síntesis de Bischler-Napieralski y síntesis de Pictet-Gam.



**Esquema 1.1.4.** Síntesis de Pomeranz-Fritsch.

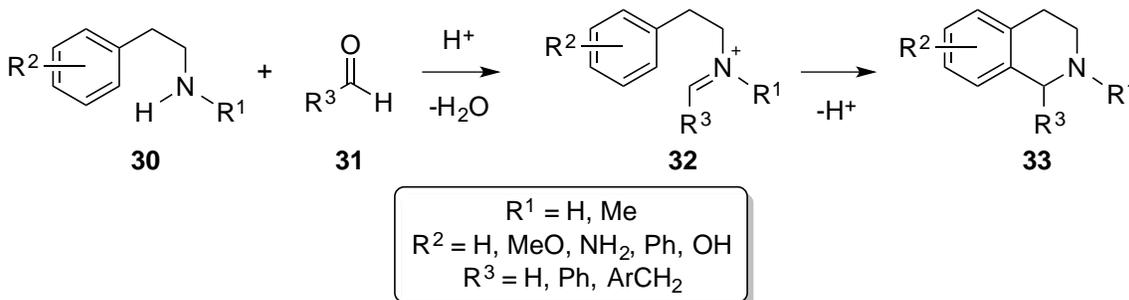
### 1.1.1.c Síntesis de Pomeranz-Fritsch

Los arilaldehídos **24** reaccionan con acetales de los aminoacetaldehídos **25** para dar las isoquinolinas **29** (Síntesis de Pomeranz-Fritsch). Primeramente, se forman los acetales de los (bencilidenamino) acetaldehídos **26**; los cuales son susceptibles de una ciclización para dar las 4-alcoxi-3,4-dihidroisoquinolinas **27**, las que a su vez son convertidas a isoquinolinas por la pérdida de ROH. La ciclización electrofílica se favorece con sustituyentes electrodonadores en las posiciones *meta* y *orto* en el

arilaldehído **24**. Los sustituyentes electroattractores (especialmente grupos NO<sub>2</sub>) favorecen un cierre de anillo alternativo produciendo un oxazol **28** por una deshidrogenación (**Esquema 1.1.4**).<sup>1,5,6</sup>

#### 1.1.1.d Síntesis de Pictet-Spengler

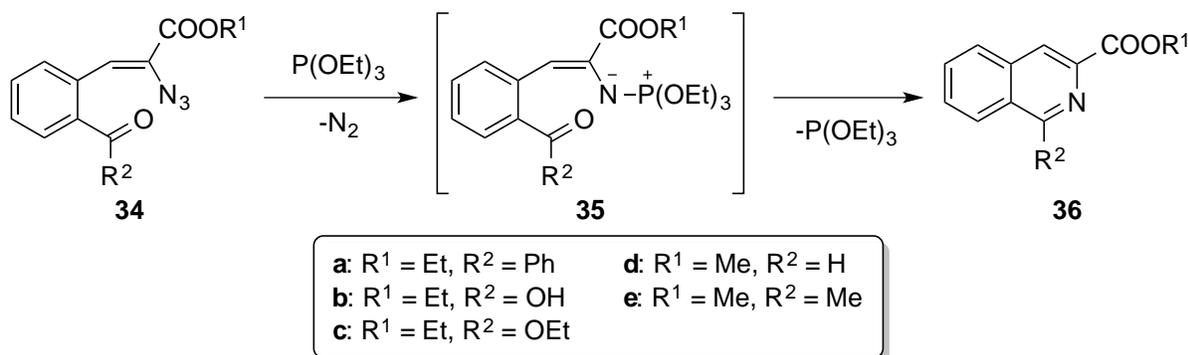
La ciclocondensación catalizada con ácido de 2-ariletilaminas **30** con aldehídos **31** es un método de gran importancia para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **33** (Síntesis de Pictet-Spengler). En el primer paso, análogo a la reacción de Mannich, se forma un ion iminio **32** (sintón **13** del **Esquema 1.1.1**), el cual es responsable de la ciclización electrofílica (**Esquema 1.1.5**).<sup>1,6</sup>



**Esquema 1.1.5.** Síntesis de Pictet-Spengler.

#### 1.1.1.e Síntesis de isoquinolinas usando una reacción aza-Wittig intramolecular

Una síntesis de isoquinolinas interesante es usando una reacción aza-Wittig intramolecular para crear el enlace C=N en iluro de *orto*-acilestirilo **35**, produciendo los ésteres isoquinolin-3-carboxílicos 1-sustituidos **36** (**Esquema 1.1.6**). Los aza iluros **35** son intermediarios en la reacción de los ésteres azidocinámicos **34** con P(OEt)<sub>3</sub>. La formación del iluro y la reacción aza-Wittig ocurren bajo condiciones suaves y neutras (20-35 °C).<sup>1,7</sup>



**Esquema 1.1.6.** Síntesis de isoquinolinas usando una reacción aza-Wittig intramolecular.

#### 1.1.1.f Síntesis de isoquinolonas a partir de transformaciones de otros heterociclos

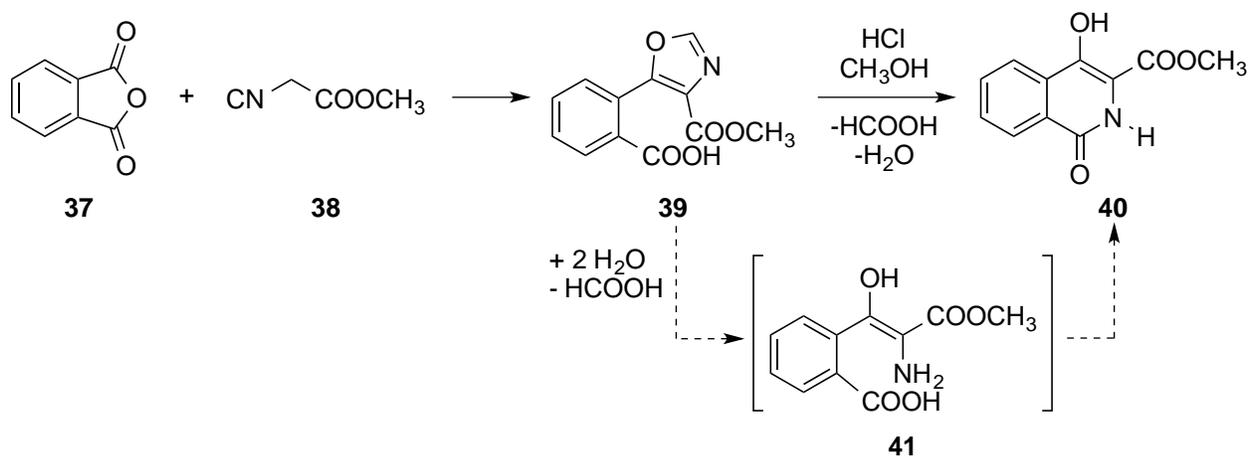
Los derivados de las isoquinolinas se pueden preparar a partir de transformaciones de otros anillos heterocíclicos. Por ejemplo, el éster de oxazol-4-carboxílico **39** (el cual se obtiene a partir de anhídrido ftálico **37** y éster isocianoacético **38**) se convierte al éster 1-isoquinolona-3-carboxílico **40** en un medio

<sup>5</sup> Joule, J. A.; Mills, K. S. *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons: United Kingdom 2010; Fifth Ed., p 194-197.

<sup>6</sup> Kametani, T.; Fukumoto, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *38*, 139-274.

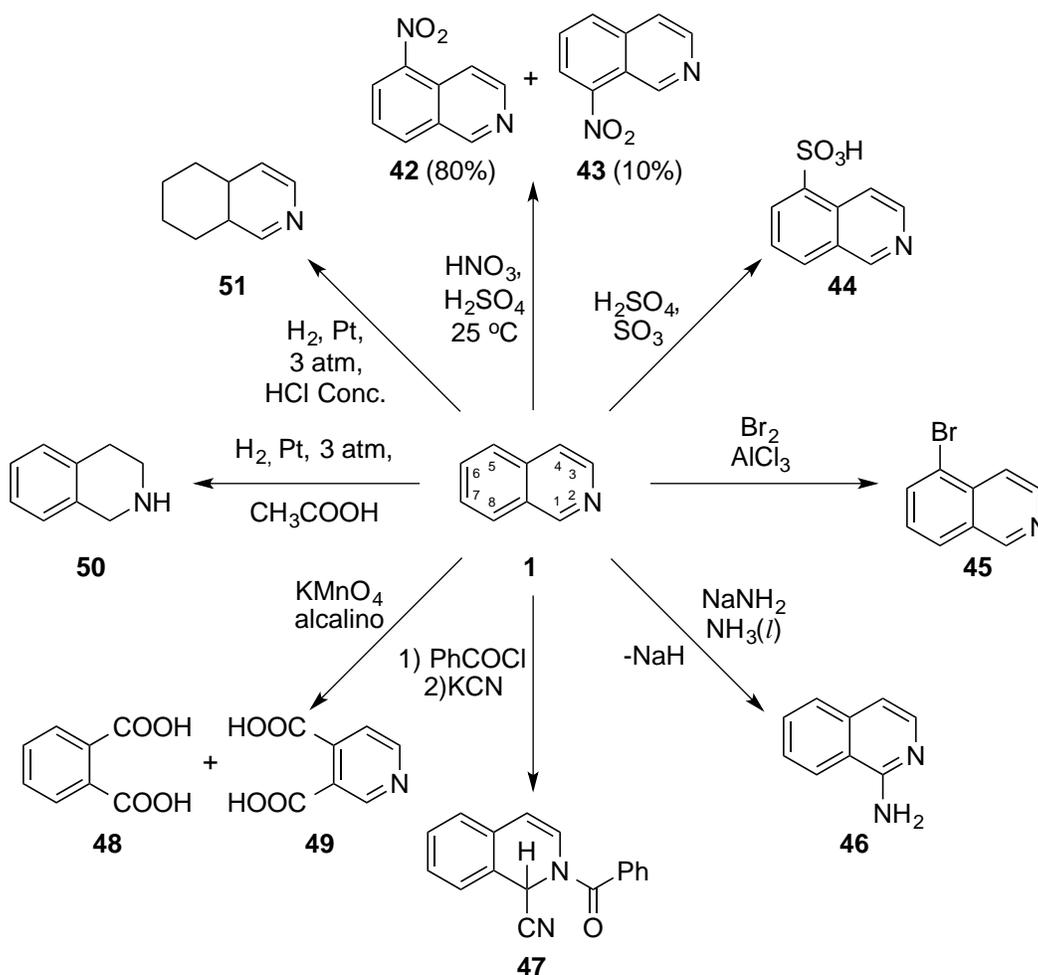
<sup>7</sup> Hickey, D. M. B.; McKenzie, A. B.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 921-926

ácido, probablemente por la hidrólisis del ácido enamino-carboxílico **41** seguido de una ciclización (**Esquema 1.1.7**).<sup>1</sup>



**Esquema 1.1.7.** Síntesis de isoquinolonas a partir de transformaciones de otros anillos heterociclos.

### 1.1.2. Reactividad de las isoquinolinas



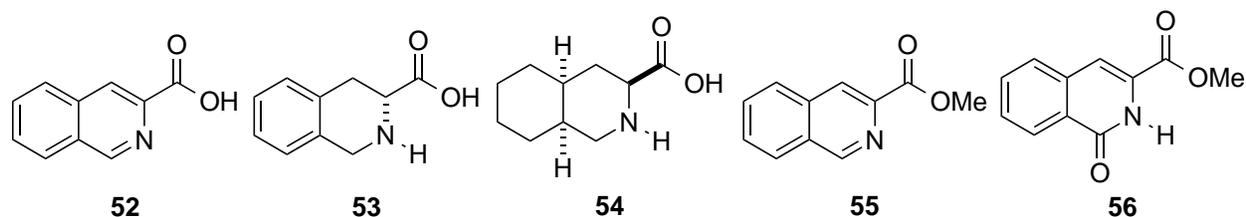
**Esquema 1.1.8.** Reactividad de las isoquinolinas.

Las reacciones de la isoquinolina **1** tienen un paralelismo cercano a la quinolina y piridina. Las reacciones de sustitución electrofílica ( $S_EAr$ ) ocurren preferentemente en el anillo de benceno fusionado (posición 5 u

8 de la isoquinolina **1**). La nitración con  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  a 25 °C permite los 5- y 8-nitro compuestos **42** y **43**, la sulfonación con óleum a una temperatura arriba de 180 °C produce el ácido 5-sulfónico **44**, la bromación en la presencia de ácidos próticos fuertes o de  $\text{AlCl}_3$  conduce a la 5-bromoisoquinolina **45**. Por otro lado, las reacciones nucleofílicas toman lugar en el heterociclo de la isoquinolina, preferentemente en la posición 1. Por ejemplo, la aminación de Chichibabin con  $\text{NaNH}_2$  en amoniaco líquido produce el 1-aminoisoquinolina (**46**), la isoquinolina **1** experimenta la reacción de Reissert con KCN o  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$  en la presencia de un agente acilante, tal como  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$  permitiendo la formación de 2-acil-1-ciano-1,2-dihidroisoquinolina **47**. La oxidación de la isoquinolina con permanganato alcalino produce una mezcla de ácido ftálico (**48**) y el ácido piridin-3,4-dicarboxílico (**49**). Por otro lado, la reducción de la isoquinolina se lleva a cabo por hidrogenación catalítica o por reactivos de hidruros o por hidrogenación catalítica de metales controlada por la acidez del medio de reacción: la reducción selectiva del anillo de piridina a el compuesto 1,2,3,4-tetrahidro **50** ocurre en  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ , mientras que en  $\text{HCl}$  concentrado la parte del benceno es selectivamente reducido para permitir la formación del compuesto 5,6,7,8-tetrahidro **51** (**Esquema 1.1.8**).<sup>1</sup>

### 1.1.3 Importancia de los derivados del ácido 3-isoquinolincarboxílico

Dentro de los derivados de la isoquinolina, el ácido 3-isoquinolincarboxílico (**52**) y compuestos relacionados **53-56** son de gran interés, debido a que se han usado como precursores para la formación de alcaloides (**Figura 1.1.2**).



**Figura 1.1.2.** El ácido 3-isoquinolincarboxílico **52** y compuestos relacionados **53-56**.

Por ejemplo, el reemplazamiento de la D-fenilalanina en el derivado de la somatostatina, antagonista  $\mu$ -opioide, por el ácido (*R*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (**53**) resultó en uno de los antagonistas más potentes y selectivos de los receptores  $\mu$ -opioides.<sup>8,9,10</sup> Además, **53** se utiliza en la formación de péptidos, como el quinapril (**57**) con actividad biológica que inhibe la producción de la angiotensina II, una hormona hipertensiva potente, la cual se ha probado en la terapia para la hipertensión.<sup>11</sup> El ácido decahidroisoquinolin-3-carboxílico (**54**) es un constituyente del saquinavir (**58**), el primer inhibidor de la proteasa del VIH que ha alcanzado el mercado y ha sido usado en combinación con análogos de nucleósidos para el tratamiento de infecciones avanzadas del VIH.<sup>8,9</sup> El isoquinolin-3-carboxilato de metilo (**55**) tiene una actividad *in vitro* para unirse a receptores de la benzodiazepina en el

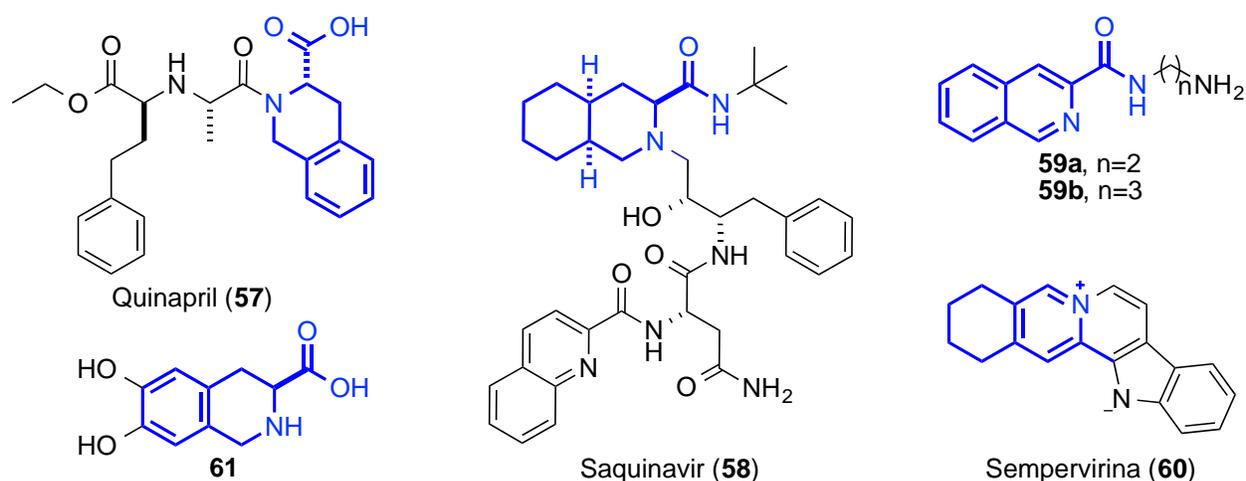
<sup>8</sup> Hiebl, J.; Kollmann, H.; Levinson, S. H.; Offen, P.; Shetzline, S. B.; Badlani, R. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 7935-7938

<sup>9</sup> Zhang, K. E.; Wu, E.; Patick, A. K.; Kerr, B.; Zorbas, M.; Lankford, A.; Kobayashi, T.; Maeda, A.; Shetty, B.; Webber, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, 45, 1086-1093.

<sup>10</sup> Kazmierski, W.; Wire, W. S.; Lui, G. K.; Knapp, R. J.; Shook, J. E.; Burks, T. F.; Yamamura, H. I.; Hruby, V. J. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2170-2177.

<sup>11</sup> Klutchko, S.; Blankley, J.; Fleming, R. W.; Hinkley, J. M.; Werner, A. E.; Nordin, I.; Holmes, A.; Hoefle, M. L.; Cohen, D. M.; Essenburg, A. D.; Kaplan, H. R. *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1953-1961.

sistema nervioso central en los mamíferos.<sup>12</sup> Por otro lado, el 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**56**) se utiliza como un precursor de ligantes polidentados para la formación de catalizadores de reacciones orgánicas.<sup>13</sup> También, el éster **56** se ha utilizado para la preparación de derivados de isoquinolina **59** con el propósito de inhibir la interacción entre la región receptiva de la trans-activación del RNA y la proteína de la transcripción de la trans-activación, para la replicación del VIH-1.<sup>14</sup> Se ha descrito el uso de derivados del ácido **52** para realizar la síntesis de la sempervirina (**60**), la cual se ha estudiado debido a su actividad antitumoral (**Figura 2.1.4**).<sup>15</sup> El ácido 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílico (**61**) se aisló de la Leguminosae: *Mucuna mutisiana*,<sup>16</sup> y de la *Mucuna pruriens*.<sup>17</sup> Tradicionalmente, en la India, las semillas de la *Mucuna pruriens*, se han usado como afrodisiaco para la virilidad masculina y como anti-inflamatorio. Por otro lado, se ha mostrado que los ácidos 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxílicos son selectivos hacia los receptores  $\mu$ -opioides (**Figura 1.1.3**).<sup>18</sup>



**Figura 1.1.3.** Ejemplos selectos que contienen derivados del ácido 3-isoquinolincarboxílico.

Aunado a lo anterior, se debe mencionar que existen varias síntesis publicadas para formar derivados de 1,3-disustituidas tetrahydroisoquinolinas usando  $\beta$ -feniletilaminas con un centro quiral próximo al carbón C3.<sup>19</sup> Ohba *et al.*<sup>20</sup> publicaron la síntesis múltiple síntesis quiral de la tri-*O*-metilibricatina **64b**—la imbricatina (**64a**) exhibe una importante actividad antineoplásica—a partir del (*R*)-amidoéster **62**, el derivado sustituido de la L-fenilalanina se sintetizó en cinco pasos a partir de la 3,5-dimetoxibenzamida y el cloruro del 4-metoxifenilacetilo.<sup>21</sup> El (*R*)-amidoéster **62** se sometió a la ciclización de Bischler-Napieralski usando polifosfato trimetilsililo (PPSE) en  $\text{CHCl}_3$  a reflujo por 10

<sup>12</sup> Cain, M.; Weber, R. W.; Guzman, F.; Cook, J. M.; Barker, S. A. Rice, K. C.; Crawley, J. N.; Paul, S. M.; Skolnick, Ph. J. *Med. Chem.* 1982, 25, 1081-1091.

<sup>13</sup> Tucker, S. C.; Brown, J. M.; Oakes, J.; Thornthwaite, D. *Tetrahedron* 2001, 57, 2545-2554.

<sup>14</sup> He, M.; Yuan, D.; Lin, W.; Pang, R.; Yu, X.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3978-3981.

<sup>15</sup> (a) Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* 1958, 2038-204; (b) Pan, X.; Yang, C.; Cleveland, J. L.; Bannister, T. D. *J. Org. Chem.* 2016, 81, 2194-2200; (c) Bentley, R.; Stevens, T. S. *Nature* 1949, 164, 141-142; (d) Woodward, R. B.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 379-379.

<sup>16</sup> Menachery, M. D.; Lavanier, G. L.; Wetherly, M. L.; Guinaudeau, H.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* 1986, 49, 745-778.

<sup>17</sup> Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* 2006, 23, 444-463

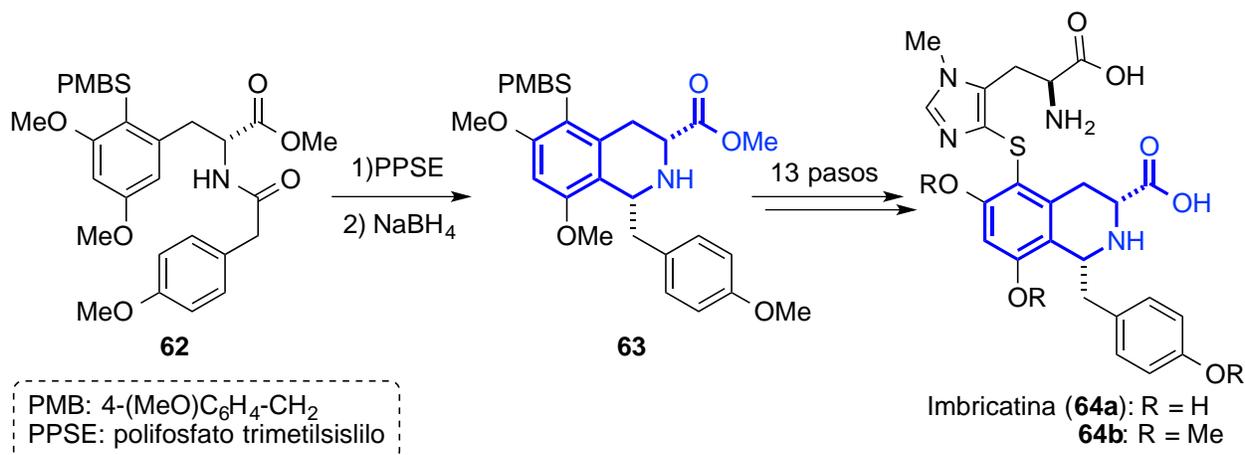
<sup>18</sup> Misra, L.; Wagner, H. *Phytochemistry* 2004, 65, 2565-2567.

<sup>19</sup> Chrzanosowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* 2004, 104, 3341-3370.

<sup>20</sup> Ohba, M.; Nishimura, Y.; Imasho, M.; Fujii, T.; Kubanek, J.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5999-6002.

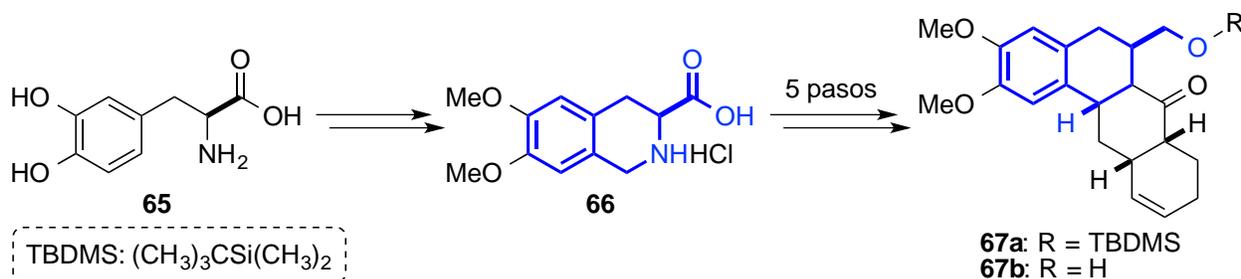
<sup>21</sup> Ohba, M.; Imasho, M.; Fujii, T. *Heterocycles* 1996, 42, 219-228.

horas (o  $\text{POCl}_3$  en tolueno a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  por 7 horas<sup>22</sup>) seguido de la reducción con  $\text{NaBH}_4$  en MeOH, resultando el isómero 1,3-*cis* **63** como único producto con un 81 % de rendimiento y 91 % ee. Para completar la síntesis fueron necesarios 15 pasos adicionales para finalmente obtener el alcaloide **64b** como un solo enantiómero (**Esquema 1.1.9**).<sup>19,20</sup>



**Esquema 1.1.9.** Estructura de la imbricatina (**64**) y síntesis de la tri-*O*-metilimbricatina (**64b**) quiral.

Algunos sistemas *allo*-berbanos son extremadamente selectivos a los antagonistas  $\alpha 2$ -adrenoreceptores.<sup>23,24</sup> Al respecto, la síntesis de sistemas berbano por Yamaguchi *et al.* a partir de la (*S*)-3,4-dihidroxifenilalanina (**65**) para proveer el ácido isoquinolincarboxílico **66** y después de 5 pasos adicionales finalmente se obtuvieron los sistemas berbano **67** (**Esquema 1.1.10**).<sup>19,23</sup>



**Esquema 1.1.10.** Síntesis de sistemas berbano **67** a partir de la (*S*)-3,4-dihidroxifenilalanina (**65**).

Los antibióticos antitumorales pertenecientes a la familia de las tetrahydroisoquinolinas se han estudiado exhaustivamente desde hace 40 años empezando con el aislamiento de la naftiridinomicina en 1974. Las tetrahydroisoquinolinas incluyen agentes citóxicos potentes que exhiben un intervalo de actividades antitumorales y antimicrobianas. Estos productos naturales son clasificados en las familias de productos naturales de saframocina, naftiridinomicina/bioxalomicina y quinocarcina/tetrazomina.<sup>25</sup> En 1982, Kurihara *et al.* publicaron el primer estudio sintético en las saframocinas. El núcleo de la

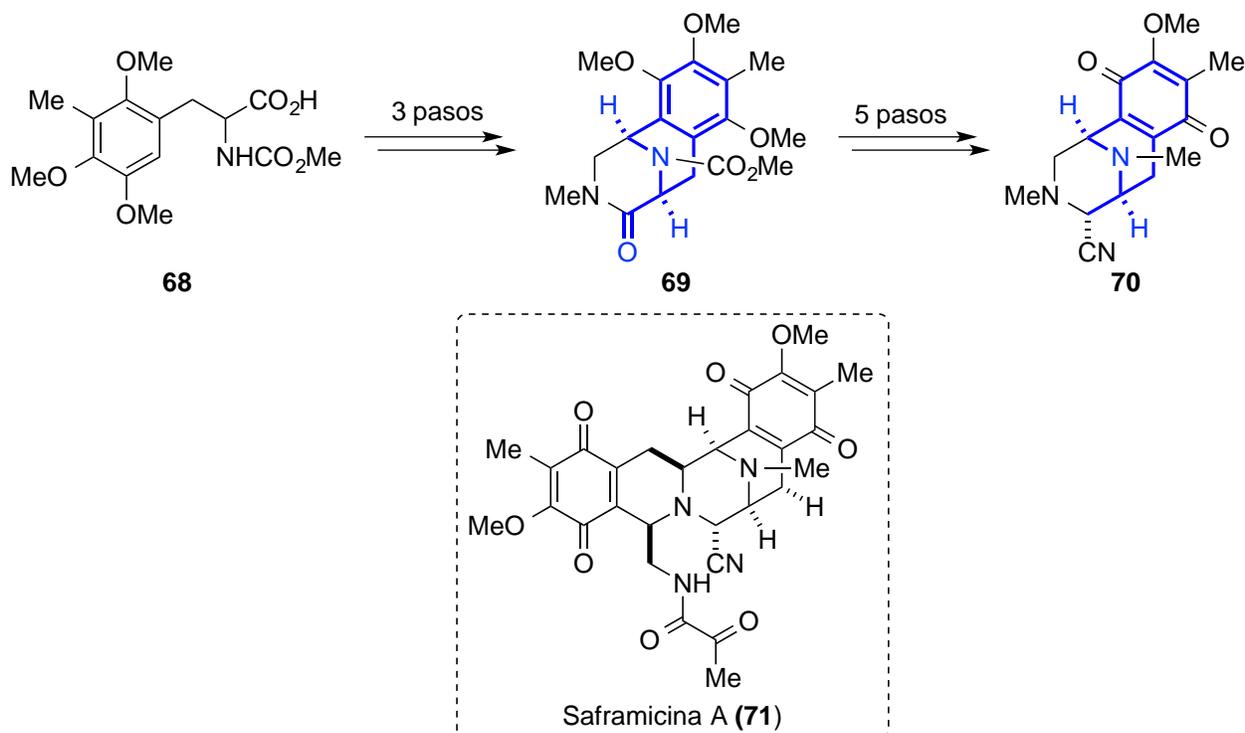
<sup>22</sup> Ohba, M.; Imasho, M.; Fujii, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 83-89.

<sup>23</sup> Haraguchi, Y.; Kozima, S.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 443-449.

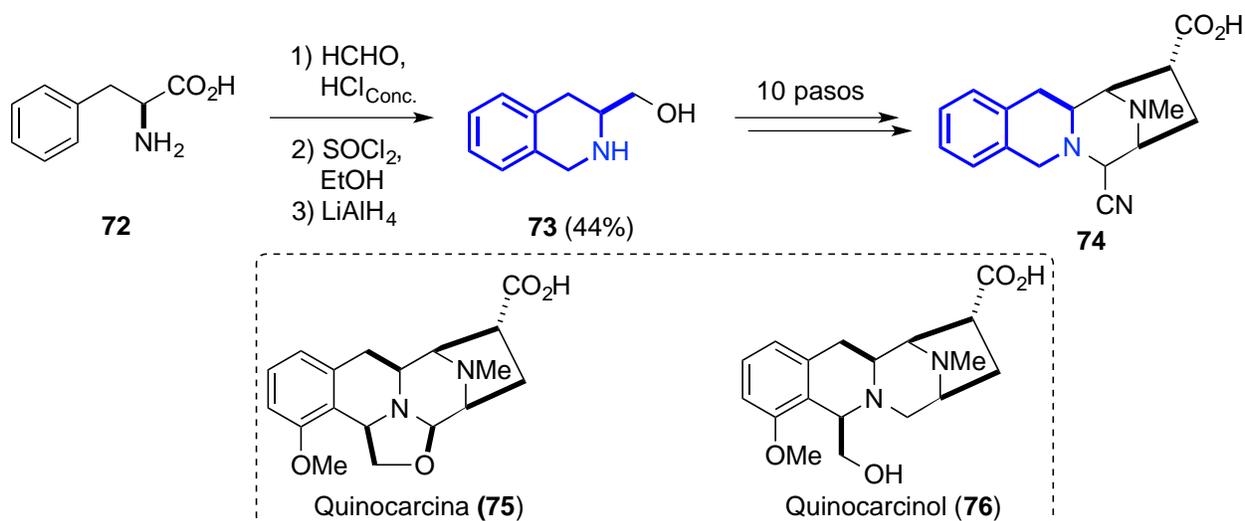
<sup>24</sup> Dórnyci, G.; Szántay, C. *Heterocycles* **1994**, *39*, 449-456.

<sup>25</sup> Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730.

isoquinolina **69** se formó a partir del derivado de la tirosina **68**, y después de 5 pasos sintéticos se formó el triciclo deseado **70** (Esquema 1.1.11).<sup>2526</sup>



Esquema 1.1.11. Estudios sintéticos para la obtención de la saframicina A (**71**) por Kurihara *et al.*



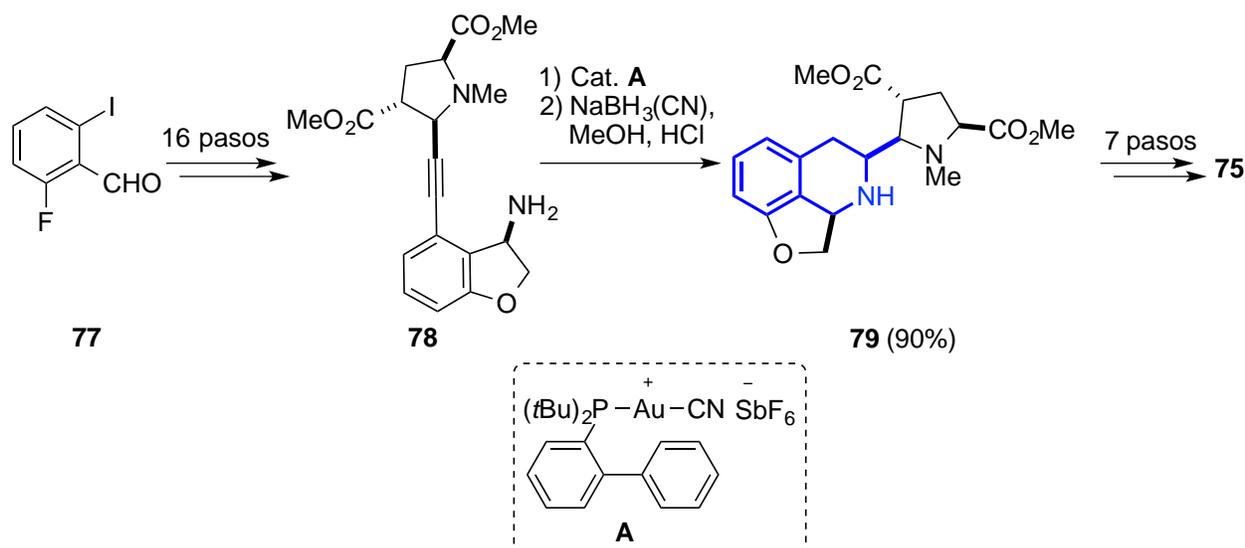
Esquema 1.1.12. Estudios sintéticos para la obtención de la quinocarcina (**75**) por Saito y Hirata.

En 1983 Tomita *et al.* aislaron los antibióticos antitumorales quinocarcina (**75**) y quinocarcinol (**76**) a partir de la *Streptomyces melanovinaceus* nov. sp. En 1987, Saito y Hirata publicaron su acercamiento sintético a la quinocarcina (**75**) vía el uso de la fenilalanina (**72**), la cual se trató con formalina para formar la tetrahydroisoquinolina, seguida de la conversión del ácido al éster etílico y la subsecuente

<sup>26</sup> (a) Kurihara, H.; Mishima, H.; Arai, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1549-1555; (b) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3639-3640.

reducción del éster para dar el amino alcohol **73**. Después de 10 pasos sintéticos se obtuvo el aminonitrilo estable **74**.<sup>25,27,28</sup>

El sistema del anillo de la tetrahydroisoquinolina de la quinocarcina (**75**) se puede construir por una condensación de Pictet-Splengler. Pero en el estudio sintético por Chiba *et al.* planearon una estrategia alternativa usando una hidroaminación de un alquino intramolecular catalizada por oro(I).<sup>29</sup> La síntesis de **75** comenzó con una aproximación convergente. A partir del aldehído **77** después 16 pasos sintéticos obtuvieron el alquino **78**. La deseada ciclización 6-*endo-dig* procedió eficientemente sobre el tratamiento de **78** con el catalizador **A**, pudiendo aislar la tetrahydroisoquinolina **79** después de una reducción estereoselectiva con NaBH<sub>3</sub>(CN). Otros 7 pasos sintéticos se necesitaron para poder formar la deseada Quinocarcina (**75**, **Esquema 1.1.13**).



**Esquema 1.1.13.** Estudio sintético de la quinocarcina (**75**) por Chiba *et al.*

## 1.2 Receptores periféricos de benzodiazepinas e importancia del PK11195

Los receptores periféricos de benzodiazepinas (RPBs) se han encontrado en altas concentraciones en muchos órganos (tales como el corazón, la corteza adrenal, testículo,<sup>30</sup> riñón y niveles bajos en el cerebro<sup>31</sup>) y diferentes tipos de células. los RPBs están implicados en numerosos efectos biológicos, su papel en fisiología mitocondrial y su accesibilidad a agentes farmacológicos ha suministrado información para la búsqueda de herramientas terapéuticas.<sup>32</sup>

En 1983, Le Fur describe una serie de compuestos llamados isoquinolincarboxamidas, los cuales además de ser estructuralmente diferentes de las benzodiazepinas, tienen una gran especificidad por los

<sup>27</sup> Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4065-4068.

<sup>28</sup> Yamada, S.; Kunieda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15, 490-498.

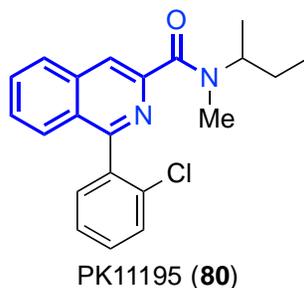
<sup>29</sup> Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9169-9172 y referencias .

<sup>30</sup> Rahmann, O.; Kihlberg, T.; Långström, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 2699-2703.

<sup>31</sup> Steverson, L.; Pimlott, S. L.; Sutherland, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7137-7139

<sup>32</sup> Beudeley-Thomas, A.; Miccoli, L.; Oudard, S.; Dutrillaux, B.; Poupon, M. *F. J. Neuro-Oncol* **2000**, 46, 45-56.

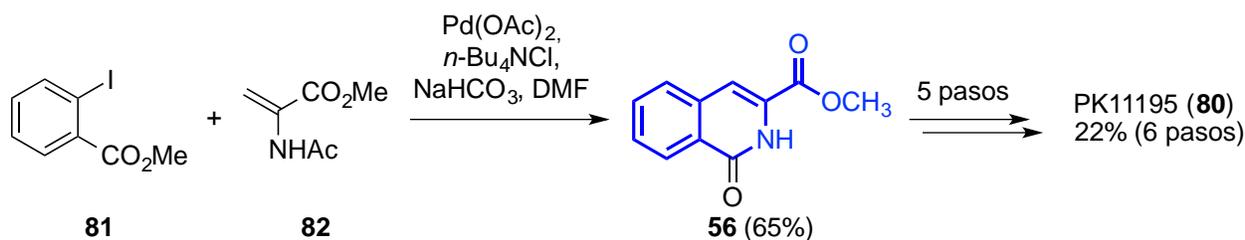
RPBs con respecto a los receptores GABA<sub>A</sub> (receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico).<sup>33</sup> El 1-(2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida PK11195 (**80**, **Figura 1.2.4**), es quizás el ligante más extensamente usado para los RPBs. Esta molécula no muestra la variación en afinidad que la mayoría de las benzodiazepinas, y tiene una afinidad alta ( $KD < 20$  nM) en todas las especies. Además, se ha publicado que el PK11195 puede ser utilizado como antiinflamatorio, por lo que puede servir para la artritis,<sup>34</sup> puede inducir la apoptosis en células cancerígenas,<sup>35</sup> se ha usado para la leucemia y células de mieloma,<sup>36</sup> los derivados con I<sup>125</sup> se han usado en la terapia de células tumorosas prostáticas,<sup>37</sup> en el tratamiento de enfermedades de Huntington<sup>38</sup> y Parkinson.<sup>39</sup>



**Figura 1.2.4.** Estructura del 1-(2-clorofenil)-*N*-metil-*N*-(1-metilpropil)-3-isoquinolincarboxamida PK11195.

### 1.2.1. Estudios sintéticos publicados para el PK11195 y PK11209

En la literatura se han publicado varias rutas sintéticas para formar el PK11195 (**80**) y análogos estructurales. El estudio sintético por Sutherland *et al.*<sup>31</sup> involucra la preparación del éster **56**, el cual se obtuvo por el acoplamiento de 2-yodobenzoato de metilo (**29**) con el amidoacrilato **30**, mediado con Pd, en un 65% de rendimiento. Después de otros 5 pasos sintéticos (en donde ocurre la bromación de **56**, una reacción de Suzuki usando el ácido 2-clorofenilborónico, la hidrólisis del éster metílico y la formación de grupo funcional amida), se completó la síntesis del PK11195 con un 22% de rendimiento total (**Esquema 1.2.14**).



**Esquema 1.2.14.** Estudio sintético del PK11195 (**80**) por Sutherland *et al.*

<sup>33</sup> (a) Le Fur, G.; Perrier, M.L.; Vaucher, N.; Imbault, F.; Flamier, A.; Benavides, J.; Uzan, A.; Renault, C.; Dubroeuq, M.C.; Guérémy, C. *Life Sci.* **1983**, *32*, 1839-1847; (b) Le Fur, G.; Guilloux, F.; Rufat, P.; Benavides, J.; Uzan, A.; Renault, C.; Dubroeuq, M.C.; Guérémy, C. *Life Sci.* **1983**, *32*, 1849-1856.

<sup>34</sup> Waterfield, J. D.; McGeer, E. G.; McGeer, E. G. *Rheumatology* **1999**, *38*, 1068-1073.

<sup>35</sup> Gonzalez-Polo1, R. A.; Carvalho1, G.; Braun1 Th.; Decaudin, D.; Fabre1, C.; Larochette1, N.; Jean-Luc, Djavaheri-Mergny, M.; Youlyouz-Marfak, I.; Codogno, P.; Raphael, M.; Feuillard, J.; Kroemer, G. *Oncogene* **2005**, *24*, 7503-7513.

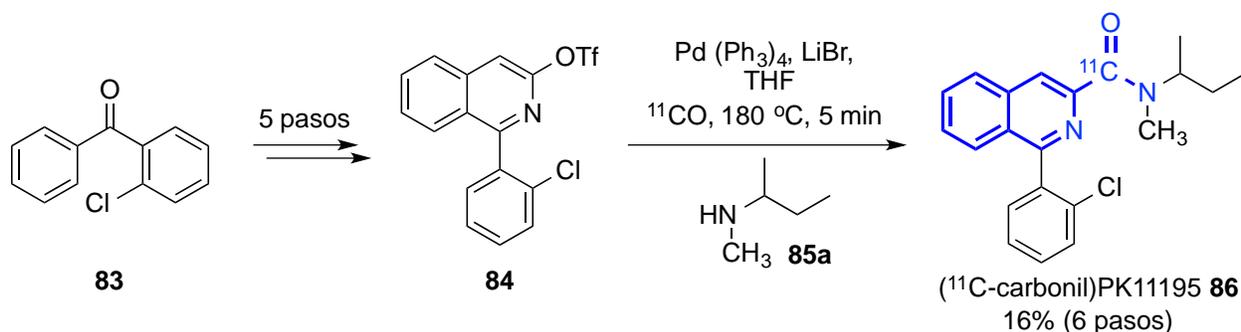
<sup>36</sup> Walter, R. B.; Pirga, J.L.; Cronk, M. R.; Mayer, S.; Appelbaum, F. R.; Banker D. E. *Blood* **2005**, *106*, 3584-3593.

<sup>37</sup> Alenfall, J.; Kant, R.; Batra, S. *Cancer Letters* **1998**, *134*, 187-192.

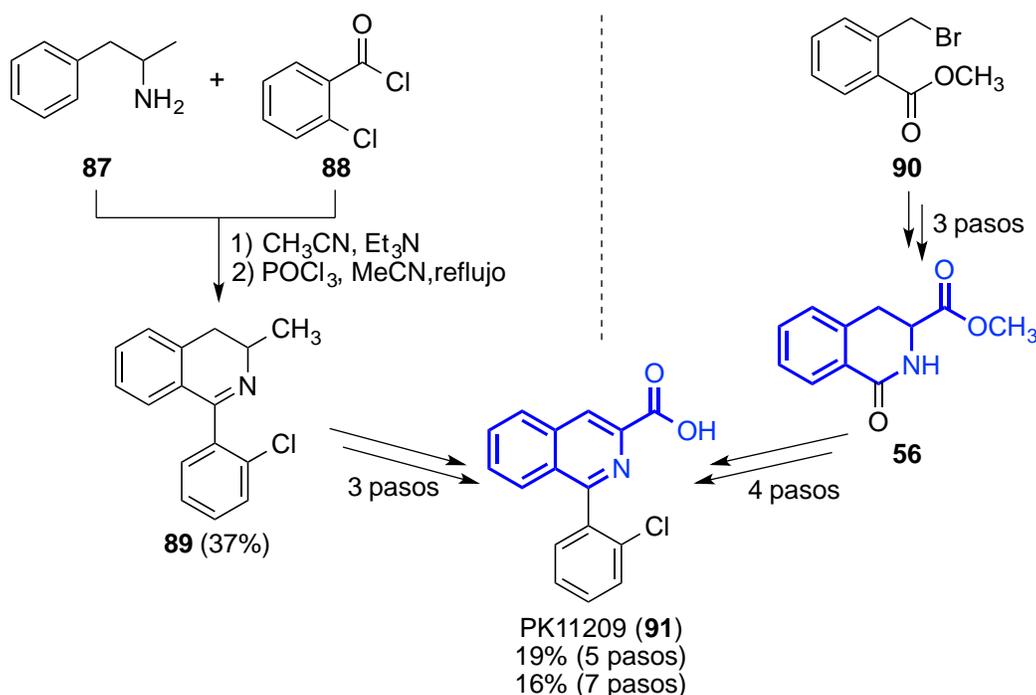
<sup>38</sup> Taia, Y. F.; Pavese, N.; Gerhard, A.; Tabrizi, S. J.; Barker, R. A.; Brooks, D. J.; Piccini, P. *Brain Research Bulletin* **2007**, *72*, 148-151.

<sup>39</sup> Bartels, A. L.; Leenders, K. L. *Movement Disorders* **2007**, *22*, 1852-1856.

Una propuesta interesante para acceder al PK11195 marcado con  $^{11}\text{C}$  **86** fue realizada por Långström *et al.*<sup>30</sup>, vía una carbonilación mediada con paladio usando monóxido de [ $^{11}\text{C}$ ]carbono y trifluorometanosulfato 1-(2-clorofenil)isoquinolin-3-ilo (**84**), bromuro de litio y la *N*-metil-*sec*-butilamina (**85a**). La síntesis del triflato de arilo **84** se realizó a partir de la cetona **83** a través de 5 pasos sintéticos. El ( $^{11}\text{C}$ -carbonil)PK11195 **86** se obtuvo, finalmente, con un 16% de rendimiento total. (**Esquema 1.2.15**).



**Esquema 1.2.15.** Estudio sintético del [ $^{11}\text{C}$ -carbonil]PK11195 **86** por Långström *et al.*



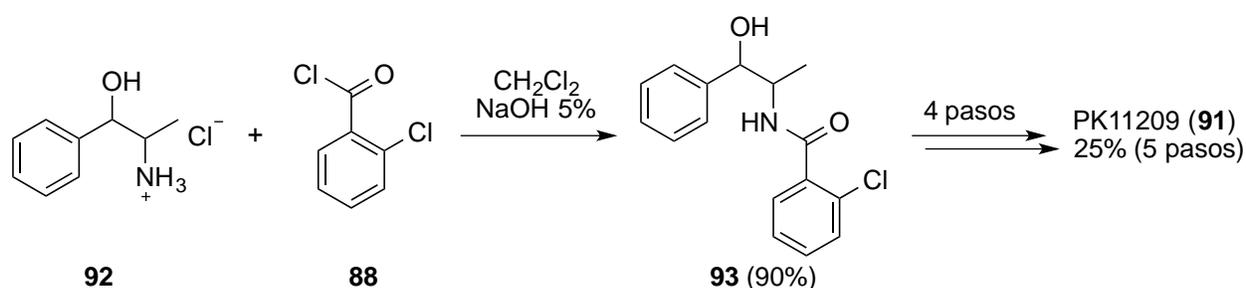
**Esquema 1.2.16.** Estudio sintético del ácido 1-(2-clorofenil)isoquinolin-3-carboxílico PK11209 (**91**) por Janin *et al.*

Por otro lado, Janin *et al.*<sup>40</sup> publicaron la síntesis del ácido 1-(2-clorofenil)isoquinolin-3-carboxílico PK11209 (**91**) a partir de la anfetamina (**87**) y el cloruro de 2-clorobenzoylo (**88**). El núcleo de la dihidroisoquinolina **89** se formó usando oxiclورو de fósforo en acetonitrilo con 37% de rendimiento. Después de 3 pasos sintéticos (en donde se realiza la aromatización de **89**, el correspondiente *N*-óxido de la isoquinolina y la oxidación del grupo metilo) se formó el ácido objetivo **91** con un 19% rendimiento total, a través de la ruta de 5 pasos sintéticos. La síntesis del PK11209 también se puede realizar a través

<sup>40</sup> Janin, Y.L.; Roulland, E.; Beurdalet-Thomas, A.; Decaudin, D.; Monneret, C.; Poupon, M.-F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 529-532.

del éster **56** el cual se sintetizó a partir de **90**. La síntesis de 7 pasos sintéticos se logró con un 16% de rendimiento total (**Esquema 1.2.16**).

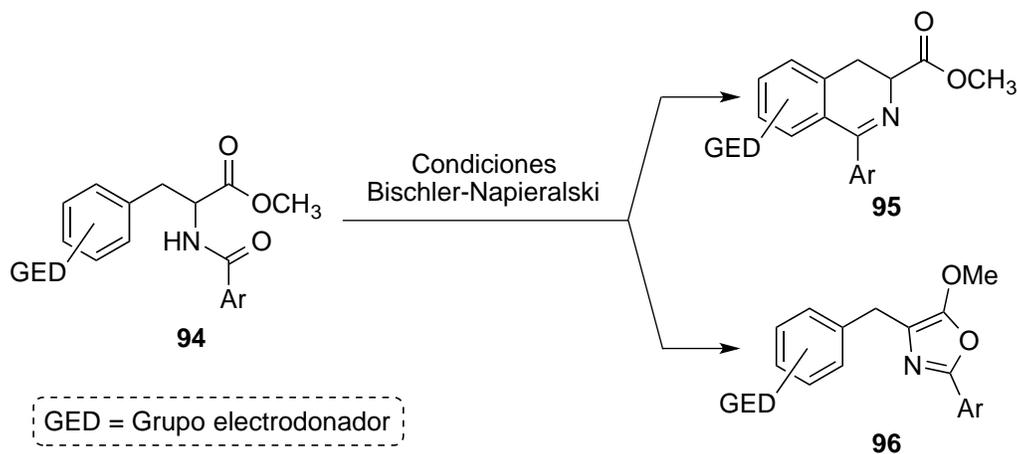
Bornhop *et al.*<sup>41</sup> publicaron la preparación y conjugación de un análogo del PK11195 con un quelato para lantanidos, con el objetivo de usarlo como un agente de imagen de sitio, dirigido para facilitar imágenes de cáncer de cerebro. En la preparación del análogo del PK11195 Bornhop describe la síntesis del ácido PK11209, a partir del acoplamiento del clorhidrato de la norefedrina racémica (**92**) y el cloruro de ácido **88** para formar el compuesto **93** con un 90% de rendimiento; después de una condensación con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, una bromación, una hidrólisis y finalmente una oxidación, se obtiene el ácido **91** con un 25% de rendimiento total de los 5 pasos sintéticos (**Esquema 1.2.17**). Jiang *et al.*<sup>42</sup> exploraron una síntesis, la cual es una combinación de las rutas reportadas de Bornhop<sup>41</sup> y Janin<sup>40</sup> para formar análogos del PK11195, los cuales inhiben selectivamente los receptores de la hormona liberadora de la tirotrópina en ratones.



**Esquema 1.2.17.** Estudio sintético del ácido PK11209 (**91**) por Bornhop *et al.*

### 1.3 Síntesis de benciloxazoles bajo condiciones de Bischler-Napieralski

El descubrimiento encontrado por Reeve y Paré demostró que ésteres de la acilamidofenilalanina (**94**) pueden experimentar una ciclización a el oxazol **95** en lugar de la deseada dihidroisoquinolina **96** bajo condiciones de Bischer-Napieralski (**Esquema 1.3.18**).<sup>43,44</sup>



**Esquema 1.3.18.** Posibles productos a partir ésteres acilamidofenilalanina **94** bajo condiciones de Bischer-Napieralski.

<sup>41</sup> Manning, H. C.; Goebel, T.; Marx, J. N.; Bornhop, D. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1075–1078.

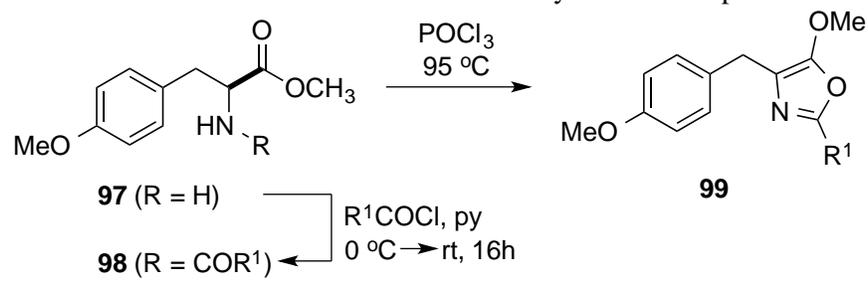
<sup>42</sup> Jiang, J. K.; Thomas, C. J.; Neumann, S.; Lu, X.; Rice, K. C.; Gershengorn, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 733–736.

<sup>43</sup> Tussetschläger, S.; Baro, A.; Laschat, S. *Z. Naturforsch.* **2006**, *61b*, 420 – 426.

<sup>44</sup> Reeve, W.; Paré, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 675–677.

Esta reacción ha sido observada por varios grupos.<sup>43,44,45,46</sup> Tussetschläger *et al.*<sup>43</sup> prepararon una serie de amidas **98** a partir del L-*O*-metil-tirosinato de metilo (**97**), realizando la *N*-acilación con cloruros de ácido y piridina. El subsecuente tratamiento de **98** con un exceso de POCl<sub>3</sub> a 95 °C produjo los 5-metoxi-4-benciloxazoles **99** (Tabla 1.3.1). En el caso de los cloruros de ácido alifáticos produjo los oxazoles **99a-c**; en los cuales se puede observar que el rendimiento disminuye con respecto al volumen estérico del sustituyente alquilo, obteniendo un mayor rendimiento en el 2-etiloxazol **99a** que en el 2-*tert*-butiloxazol **99c**. Un derivado de la benciloximetilamida **98f** (sustituida con un átomo de carbono cuaternario) se probó bajo las condiciones de reacción de B-N, pero no se formó el deseado oxazol **99f**. En contraste, el derivado *para*-clorofenil-amida **98g** reacciona fluidamente para proveer el oxazol **99g**.

**Tabla 1.3.1.** Resultados de la formación de las amidas **98** y oxazoles **99** por Tussetschläger *et al.*



| R  | Amida      | %R | Time/min | Oxazol     | %R             |
|--|------------|----|----------|------------|----------------|
| Et                                       | <b>98a</b> | 82 | 25       | <b>99a</b> | 49             |
| <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | <b>98b</b> | 86 | 10       | <b>99b</b> | 50             |
| <i>tert</i> -Bu                          | <b>98c</b> | 91 | 150      | <b>99c</b> | 28             |
| CH <sub>2</sub> -OBn                     | <b>98d</b> | 75 | 90       | <b>99d</b> | 40             |
| ( <i>R</i> )-CHCH <sub>3</sub> OBn       | <b>98e</b> | 93 | 10       | <b>99e</b> | — <sup>a</sup> |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OBn     | <b>98f</b> | 65 | 5        | <b>99f</b> | — <sup>a</sup> |
| 4-(Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | <b>98g</b> | 74 | 20       | <b>99g</b> | 76             |
| CO <sub>2</sub> <i>tert</i> -Bu          | <b>98h</b> | 76 | 6 h      | <b>99h</b> | — <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>Únicamente se observó descomposición

Chen *et al.*<sup>47</sup> realizaron un estudio del comportamiento de ésteres metílicos de *N*-acetilfenilalaninas bajo las condiciones de reacción de B-N. Los análogos de fenilalanina se prepararon a partir de los correspondientes benzaldehídos a través de la siguiente secuencia de reacción: condensación con malonato de metilo, reacción de Curtius con la azida de difenil fosfórico, hidrogenación y acetilación. Los resultados que obtuvieron se muestran en la Tabla 1.3.2. Para el compuesto **100a**, había un sustituyente electrodonador en el anillo aromático, un grupo metilendioxo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, el cual impedía que la reacción de B-N ocurriera de forma normal. Bajo estas condiciones se obtuvo el derivado del oxazol **102a** con un excelente rendimiento de 90%. Sin embargo, en el compuesto **100b** el producto de la dihidroisoquinolina **101b** se obtuvo con un excelente rendimiento del 85%. Esto puede ser explicado

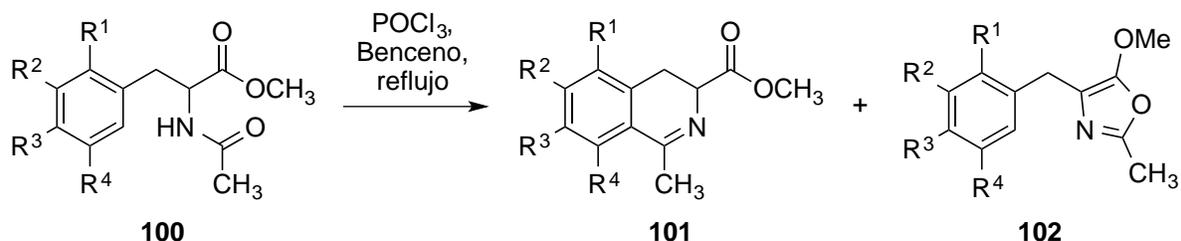
<sup>45</sup> Nicolaou, K. C.; Hughes, R.; Pfefferkorn, J. A.; Barluenga, S. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4296-4310.

<sup>46</sup> Erycken, J. Van der; Bosmans, J.-P.; Haver, D. Van; Vandewalle, M.; Hulkenberg, A.; Veerman, W.; Nieuwenhuizen, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3873-3876.

<sup>47</sup> Liu, Z. Z.; Tang, Y. F.; Chen, S. Z. *Chines. Chem. Lett.* **2001**, *12* (11), 947-950.

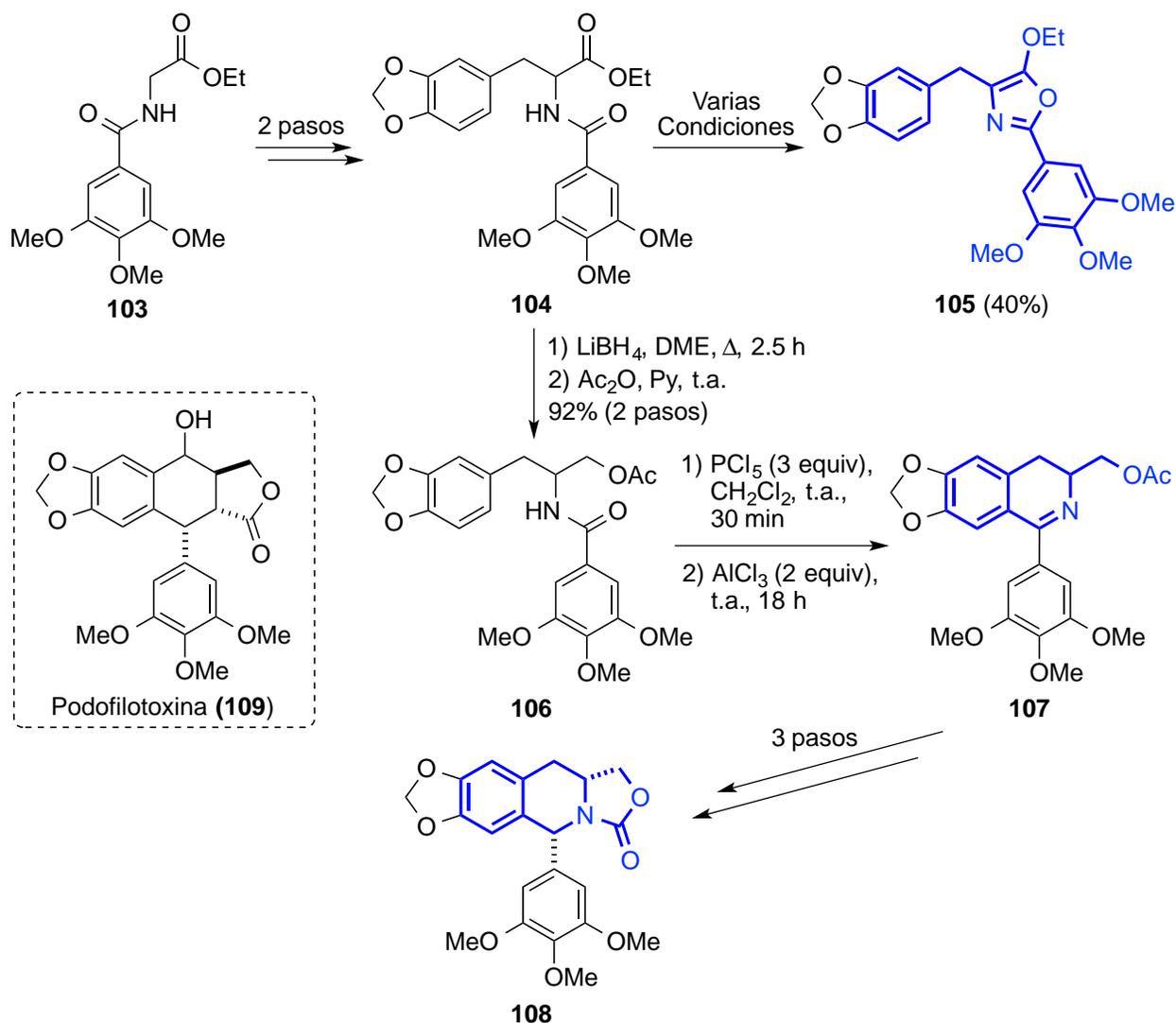
debido a que en el éster **100b** existen dos grupos metoxi R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup>, los cuales son sustituyentes electronadores fuertes y se encuentran en las posiciones *orto* y *para* del anillo del benceno al sitio de la ciclización para formar la isoquinolina. De igual forma en el compuesto **100d** (el cual tiene un grupo metoxi *para*-electrodonador R<sup>2</sup>) produjo el producto normal de la reacción de B–N **101d** con un rendimiento satisfactorio del 82%. El más interesante caso fue el compuesto **100c** el cual formó la isoquinolina **101c** y el oxazol **102c** en una relación de 2:1. Esto puede ser explicado debido a que el éster **101c** tiene un grupo metilendioxi, el cual es un sustituyente electrodonador pobre, y que además, se encuentra en la posición *para* del anillo del benceno al sitio de la ciclización para formar la isoquinolina. Por consiguiente, fue comprensible que la fenilalanina **100e** (sin ningún grupo activante en el anillo del benceno) diera únicamente el derivado del bencil-oxazol **102e**.

**Tabla 1.3.2.** Resultados de la formación de las dihidroisoquinolinas **101** y oxazoles **102** por Chen *et al.*



| Análogos de fenilalanina  | %R<br>Dihidroisoquinolina | %R<br>Oxazol     |
|---|---------------------------|------------------|
| <b>100a:</b> R <sup>1</sup> = OMe, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> + R <sup>4</sup> = O-CH <sub>2</sub> -O | No encontrado             | <b>102a,</b> 90% |
| <b>100b:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = OMe                          | <b>101b,</b> 85%          | No encontrado    |
| <b>100c:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>2</sup> + R <sup>3</sup> = O-CH <sub>2</sub> -O      | <b>101c,</b> 60%          | <b>102c,</b> 28% |
| <b>100d:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = H, R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = OMe                       | <b>101d,</b> 82%          | No encontrado    |
| <b>100e:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>4</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H                            | No encontrado             | <b>102e,</b> 81% |

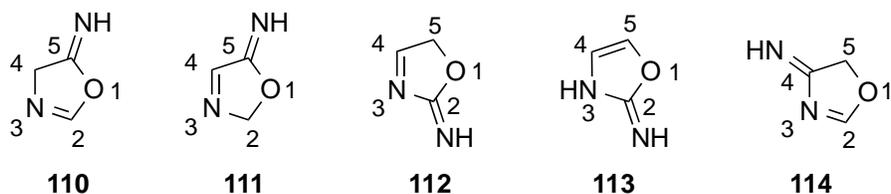
Por otro lado, en el estudio sintético de aza-análogos de la podofilotoxina **108** por Vandewalle *et al.*<sup>46</sup> En su primera aproximación seleccionaron el método de B–N para la construcción del intermediario de la dihidroisoquinolina **107** (**Esquema 1.3.19**). El precursor acíclico **104** proviene del éster hipúrico **103** a través de una alquilación con bromuro de piperonilo. No obstante, que **104** es un sustrato para el paso de la ciclización proyectada, la dihidroisoquinolina esperada no se formó bajo varias condiciones de reacción. Únicamente el alcoxi-oxazol **107** se obtuvo en aproximadamente 40% de rendimiento. Aparentemente, este resultado es debido a la presencia del grupo funcional del éster. Por lo tanto, se cambió la secuencia de reacción: la reducción del éster en **104** con LiBH<sub>4</sub>, seguido de la protección del alcohol con acetato para dar **106** como un nuevo candidato para la reacción de B–N. Como se esperaba, la ciclización de **106** formó la dihidroisoquinolina **107**. La metanólisis del acetato, la reducción con hidruro de aluminio y la utilización de fosgeno permitieron la formación del 4-desoxi-2-azapodofilotoxina **108**.



**Esquema 1.3.19.** Formación del alcoxi-oxazol **105** y de la dihidroisoquinolina **107** a partir del éster **104**, en el estudio sintético de aza-análogos de la podofilotoxina **108** por Vandewalle *et al.*

#### 1.4 1,3-Oxazolimidinas

Los heterociclos son una entidad química importante para la investigación de fármacos de pequeñas moléculas y su desarrollo en la industria farmacéutica.<sup>48</sup> Entre los cuales se encuentran 1,3-oxazolimidinas, un heterociclo de 5 miembros que contiene nitrógeno y oxígeno, además, de un sustituyente exocíclico de un átomo de nitrógeno. En principio pueden existir 5 isómeros estructurales de las 1,3-oxazolimidinas **110-114** (Figura 1.4.5).

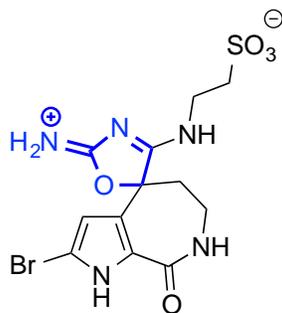


**Figura 1.4.5.** Estructuras para los isómeros de las 1,3-oxazolimidinas.

<sup>48</sup> Han, M.; Hahn, H.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1371-1374.

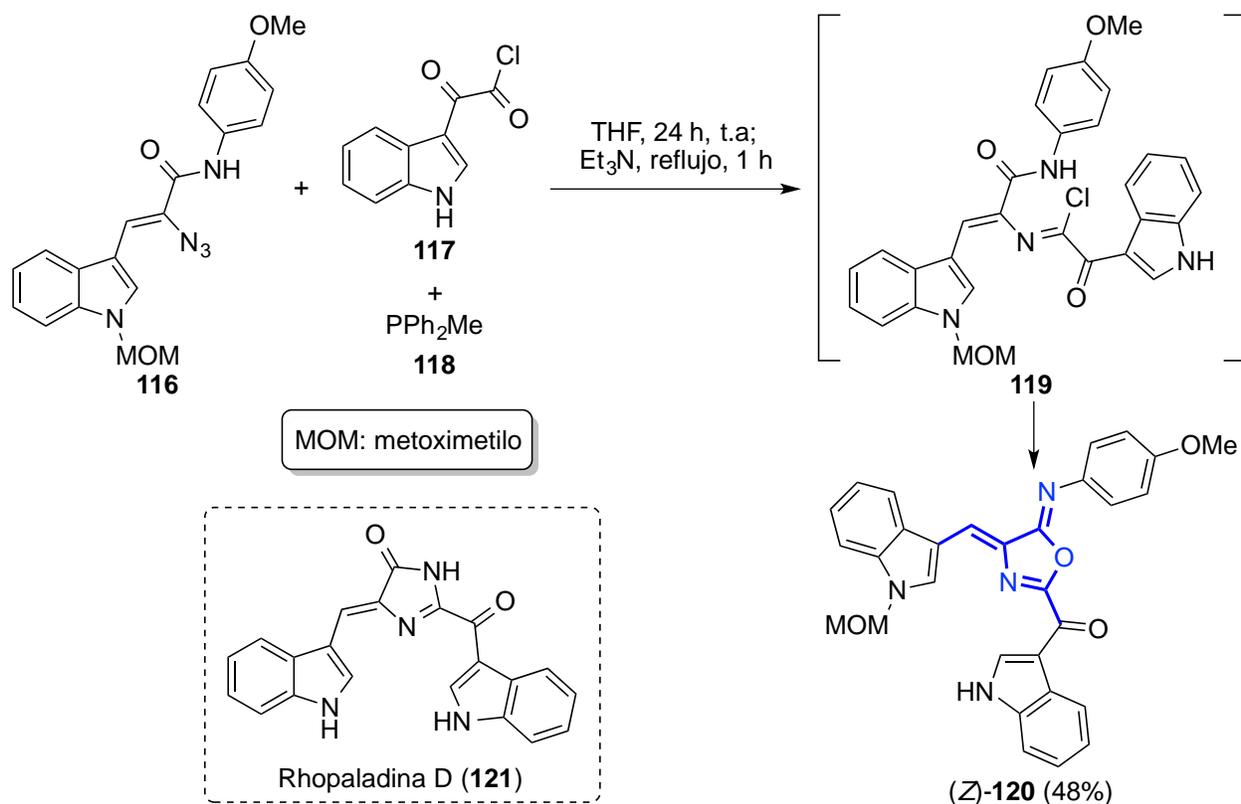
### 1.4.1 Importancia de las 1,3-oxazolininas

Son excepcionalmente raros los reportes, en la literatura de productos naturales, de compuestos que contengan el núcleo de las 1,3-oxazolininas. Capon *et al.*<sup>49</sup> publicaron la identificación de un alcaloide, la calispongisina A (**115**, **Figura 1.4.6**), la cual se encuentra presente en un extracto de una esponja marina *Callyspongia* sp. de la Gran Bahía Australiana. Este extracto contiene otros 5 alcaloides y exhibe actividad inhibitoria contra diferentes kinasas específicas, las cuales están relacionadas con patologías del cerebro.



Calispongisina A (**115**)

**Figura 1.4.6.** Estructura del alcaloide calispongisina A, la cual se encuentra presente en un extracto de una esponja marina *Callyspongia* sp. de la Gran Bahía Australiana.



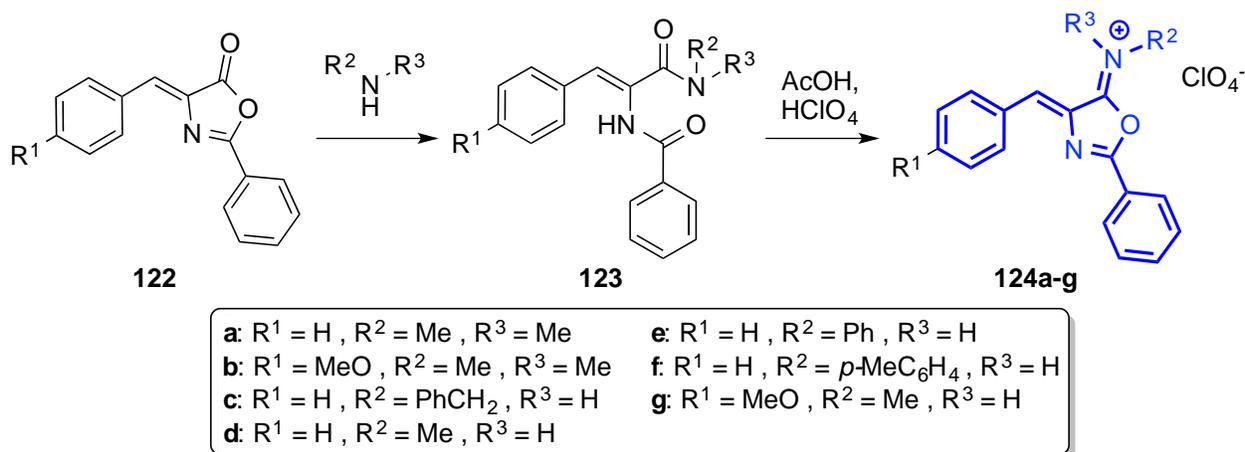
**Esquema 1.4.20.** Síntesis de 2-(3-indolecarbonyl)-5-(4-metoxifenilimino)-4-[(1-metoximetil-3-indolil) metiliden]-5H-oxazol (**120**), el cual puede ser considerado como un análogo del alcaloide marino rhopaladina D.<sup>51</sup>

<sup>49</sup> Plisson, F.; Prasad, P.; Xiao, X.; Piggott, A. M.; Xiao-cong Huang, X.-c.; Khalil, Z.; Capon, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1579-1584.

Fresneda *et al.* publicaron la síntesis de 2-(3-indolecarbonyl)-5-(4-metoxifenilimino)-4-[(1-metoximetil-3-indolil)metiliden]-5*H*-oxazol (**120**), el cual puede ser considerado como un análogo del alcaloide marino rhopaladina D (**121**, **Esquema 1.4.20**).<sup>50,51</sup> La amida **116** se preparó a partir del ácido 2-azido-3-(1-metoximetil)-3-indolil-propenoico y *para*-metoxianilina en presencia de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida como agente de acoplamiento en 70% rendimiento. Los tres componentes de la reacción: la azidoamida **116**, el cloruro de 3-indoliloxalilo (**117**), y difenilmetilfosfina (**118**) en THF a temperatura ambiente seguida por la adición de trietilamina y calentada a temperatura de reflujo provee el bisindol-imino-5*H*-oxazol **120** en 48% de rendimiento del *Z*-isómero. La formación del anillo central imino-oxazol en el compuesto **120** se puede comprender por una reacción inicial de Staudinger entre el componente azido **116** y difenilmetilfosfina para dar el correspondiente iminofosforano, el cual reacciona bajo estas condiciones de reacción con el cloruro de acilo **117** para dar el esperado cloruro de imidoilo **119** como un intermediario altamente reactivo. Eventualmente, la formación del anillo ocurre por un ataque nucleofílico de la forma enol del grupo carboxamida en la parte del imidoilo, permitiendo el derivado bisindol **120**.

#### 1.4.2 Síntesis, reactividad y aplicaciones de las 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas

Existen unas pocas publicaciones en la literatura sobre la síntesis de 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)iminas. En 1972, Boyd<sup>52</sup> describió la reacción de azlactonas insaturadas **122** con aminas para proveer las correspondientes amidas **123**, las cuales bajo el tratamiento con ácido acético y ácido perclórico da los percloratos de benciliden *N*-sustituidos iminios **124a-g**. El tratamiento posterior de estos compuesto con carbonato de sodio acuoso frío genera la base libre (**Esquema 1.4.21**).



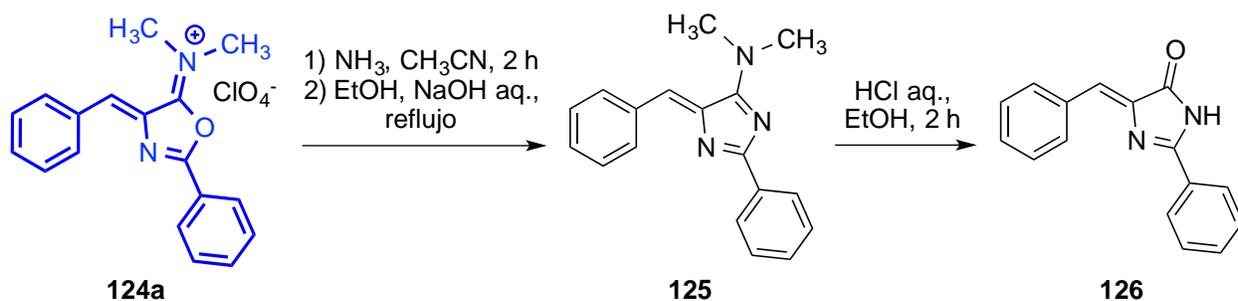
**Esquema 1.4.21.** Síntesis de sales de 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)iminas por Boyd *et al.*

También, Boyd<sup>52</sup> publicó que la sal de iminio *N*, *N'*-disustituida **124a** reacciona con amoníaco para dar un aceite inestable, el cual con un calentamiento breve con una solución de hidróxido de sodio se convirtió al 4*H*-imidazol **125**. El compuesto se hidrolizó con una solución de ácido clorhídrico caliente para dar la 4-benciliden-2-fenilimidazolin-5-ona (**126**, **Esquema 1.4.22**).

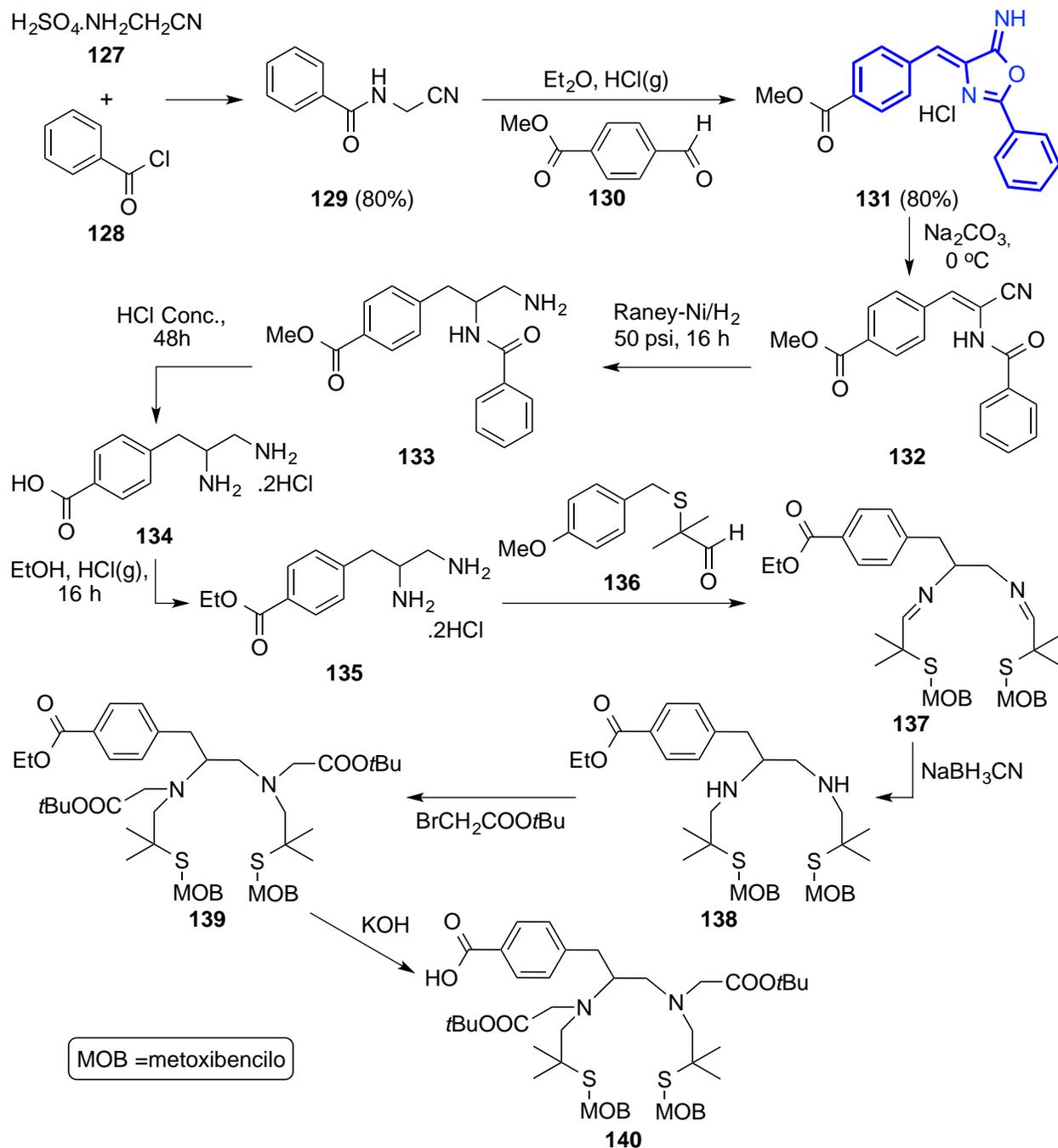
<sup>50</sup> Fresneda, P. M.; Bleda, J. A.; Sanz, M. A.; Molina, P. *Synlett* **2007**, *10*, 1541-1544.

<sup>51</sup> Fresneda, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Synlett* **2000**, 1190-1192.

<sup>52</sup> Boyd, G. V.; Wright, P. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1140-1142.



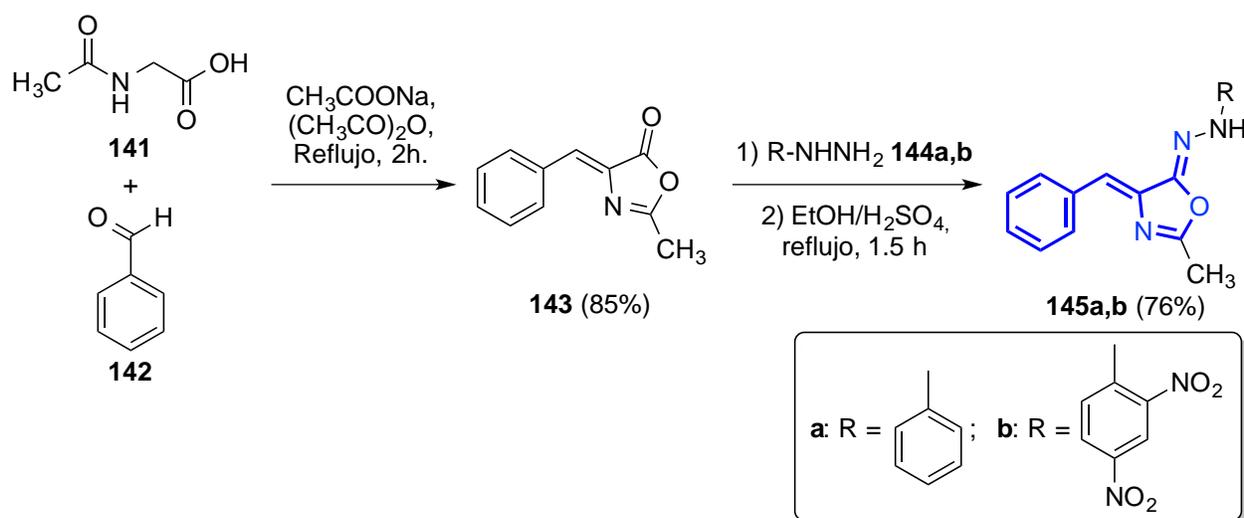
**Esquema 1.4.22.** Síntesis de 4H-imidazol **125** y 4-benciliden-2-fenil-imidazolin-5-ona (**126**) a partir del perchlorato de la 4-benciliden-oxazol-5(4H)imina **124a** por Boyd *et al.*



**Esquema 1.4.23.** Síntesis de 4-benciliden-oxazol-5(4H)imina **131** y el quelante **140**, para obtención de biomoléculas radiomarcadas con In(III) por Sun *et al.*

La formación de quelantes **140** para la obtención de biomoléculas radiomarcadas con In(III) a través de la síntesis de 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)imina **131** se publicó por Sun *et al.*<sup>53</sup> El compuesto **131** se preparó mediante la condensación de benzamidoacetonitrilo **129** con el aldehído **130** bajo condiciones ácidas; **129** se sintetizó a partir del aminoacetonitrilo **127** y el cloruro de ácido **128** como se puede observar en el **Esquema 1.4.23**. La subsecuente reacción de **131** con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> da el nitrilo **132**, una hidrogenación catalítica de **132**, seguida de una hidrólisis ácida provee la diamina **134** (la cual es un simple y muy usado intermediario para la síntesis de ligantes bifuncionales para el enlace covalente de iones metálicos a proteínas<sup>53</sup>). Una esterificación de Fisher provee **135**, el cual se hizo reaccionar con el aldehído **136** para formar la diimina **137**. Una reducción con cianoborohidruro de sodio provee a la diamina **138**, la cual fue *N*-alquilada con bromoacetato de *tert*-butilo para dar **139**. Finalmente, una hidrólisis básica de **139** provee el quelante **140**.

Las hidrazonas que contienen un grupo azometino (–NHN=CH–) representan una gran clase de compuestos, que posee un amplio intervalo de actividades biológicas.<sup>54,55</sup> En este contexto, Rudrapal *et al.*<sup>54</sup> publicaron la condensación de oxazolonas **143** con fenilhidrazinas **144a,b** en EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo condiciones de reflujo, para permitir 4-benciliden-2-metiloxazol-5(4*H*)-iliden)-2-fenilhidrazonas **145a,b** con 76% de rendimiento para ambos casos (**Esquema 1.4.24**). La oxazolona **143** se preparó a través de una reacción de Erlenmeyer-Plöchl a partir de la *N*-Acetilglicina (**141**) y el benzaldehído (**142**). Los compuestos **145a,b** se evaluaron contra seis diferentes cepas de bacterias Gram-positivo y Gram-negativo. Los dos compuestos mostraron actividad contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Proteus mirabilis*.

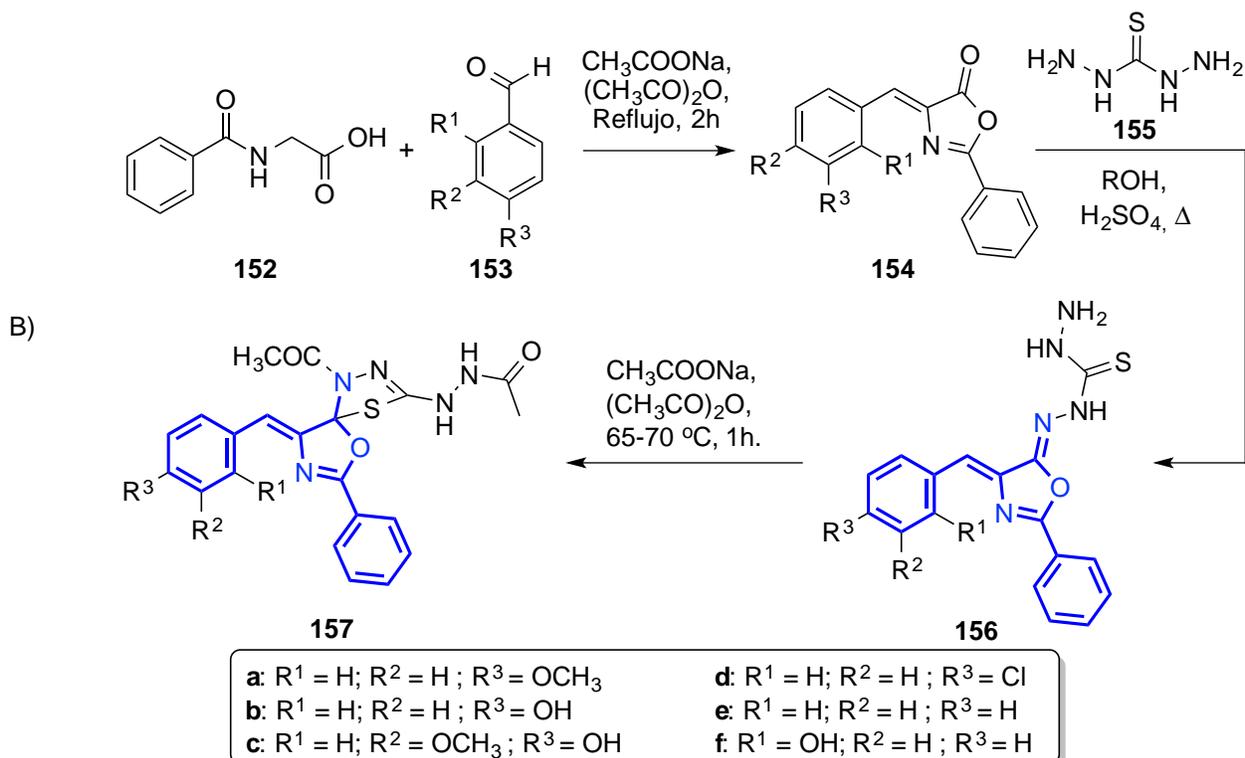
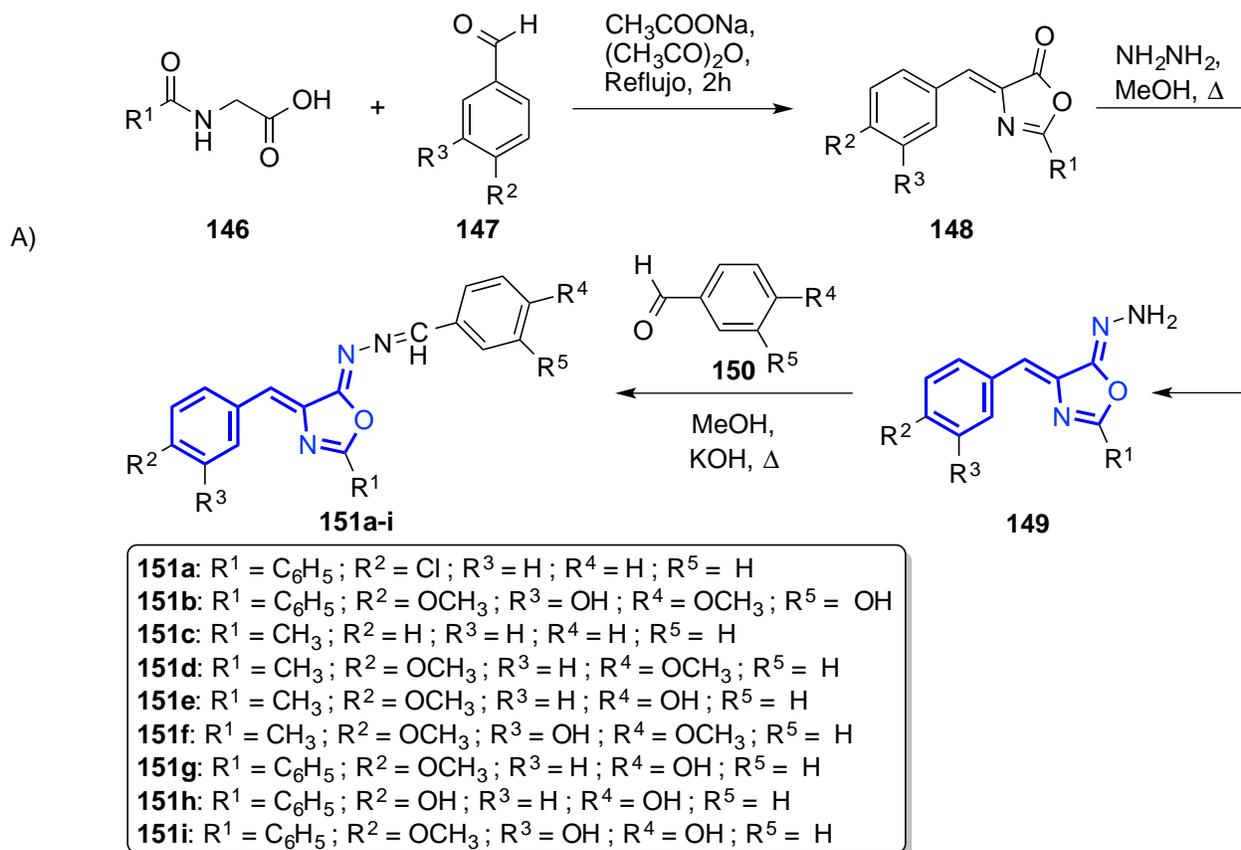


**Esquema 1.4.24.** Síntesis de las 4-benciliden-2-metiloxazol-5(4*H*)-iliden)-2-fenilhidrazonas **145a,b** por Rudrapal *et al.*

<sup>53</sup> Sun, Y.; Martella, A. E.; Welch, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5093-5103.

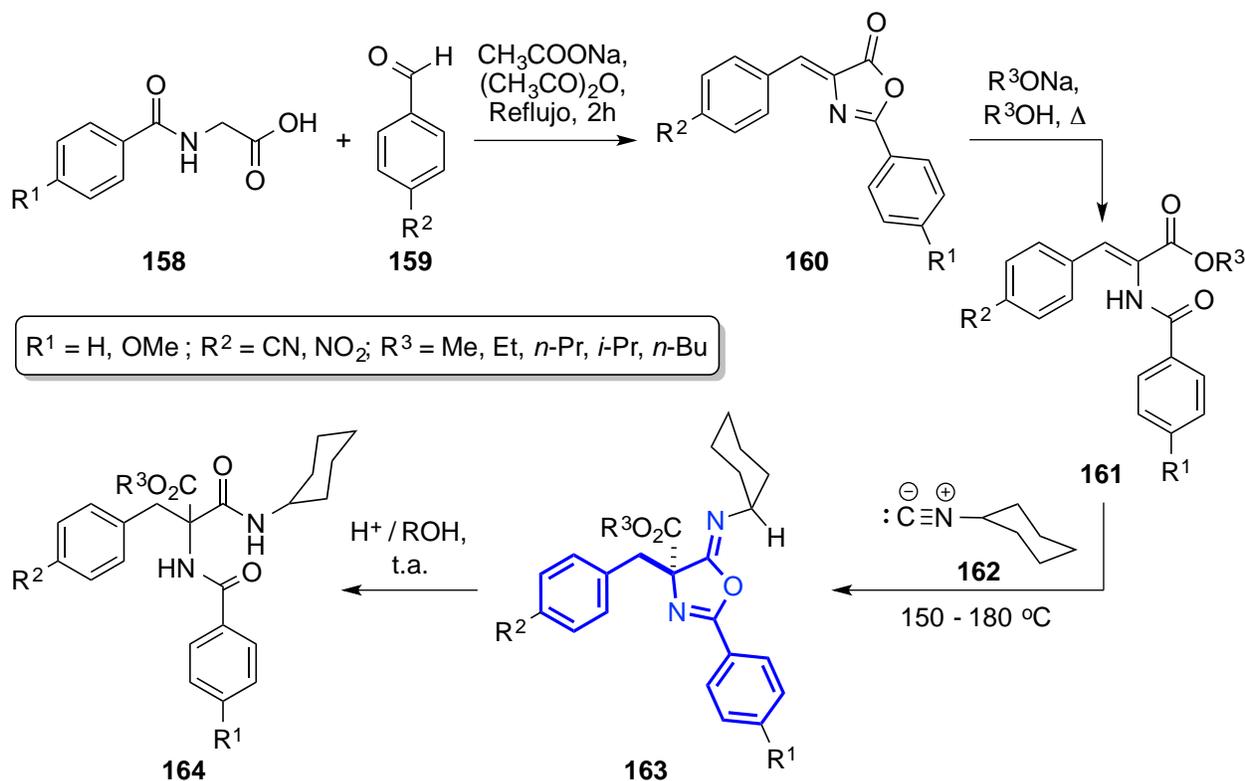
<sup>54</sup> Rudrapal, M.; Satyanandam, R. S.; Swaroopini, T. S.; Lakshmi, T. N.; Jaha, S. K.; Zaheera, S. *Med Chem Res* **2013**, *22*, 2840-2846

<sup>55</sup> Corey, E. J.; Enders, D. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 3-6.



**Esquema 1.4.25.** (A) Síntesis de las hidrazonas **151a-i** por Dabholcar. (B) Condensación entre la oxazolona **154** con la tiocarbhidrazida (**155**) para formar **156** y **157** por Dabholcar *et al.*

De forma independiente, Dabholkar *et al.*<sup>56</sup> publicaron la condensación de las oxazolonas **148** con hidrazina en MeOH bajo condiciones de reflujo para obtener **149**, seguida de una condensación con el aldehído **150** para proveer las hidrazonas **151** (Esquema 1.4.25-A). Las hidrazonas **151** se evaluaron contra diferentes cepas de bacterias Gram-positivo y Gram-negativo (*S. aureus*, *C. diphtheria*, *P. aeruginosa* y *E. coli*). También, Dabholkar<sup>57</sup> publicó la condensación de las oxazolonas **154** con la tiocarbhidrazida (**155**) en ROH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo condiciones de reflujo para obtener dar **156**, los cuales reaccionaron con anhídrido acético y acetato de sodio para proveer de **157** (Esquema 1.4.25-B). Los compuestos **156** y **157** mostraron actividad contra *S. aureus*, *C. diphtheria*, *P. aeruginosa* y *E. coli*. Por último, las oxazolonas **148** y **154** se prepararon a través de una reacción de Erlenmeyer-Plöchl.<sup>49,50</sup>



**Esquema 1.4.26.** Síntesis de las 5-iminooxazolinas **163** por el calentamiento de una mezcla de *Z*- $\alpha$ -benzoilamino acrilatos de alquilo **161** e isocianuro de ciclohexilo (**162**) bajo condiciones libres de disolvente por Esmaeili *et al.*

Por otro lado, Esmaeili *et al.*<sup>58</sup> publicaron que el calentamiento de una mezcla de *Z*- $\alpha$ -benzoilamino acrilatos de alquilo **161** e isocianuro de ciclohexilo (**162**) bajo condiciones libres de disolvente producen las 5-iminooxazolinas **163** de forma diastereoselectiva. La estructura y la estereoquímica de las iminooxazolinas se establecieron inequívocamente por estudios de rayos-X (Esquema 1.4.26.). Si las 5-iminooxazolinas **163** son sometidas a hidrólisis bajo condiciones ácidas y alcohólicas se obtienen los correspondientes ésteres  $\alpha,\alpha$ -disustituidos  $\alpha$ -aminoácidos **164**; los cuales tienen el potencial a experimentar una hidrólisis posterior (para la incorporación a una posición clave en

<sup>56</sup> Dabholkar, V. V.; Syed, S. A. S. A. *Rasayan J. Chem.* **2012**, 3 (4), 761-765.

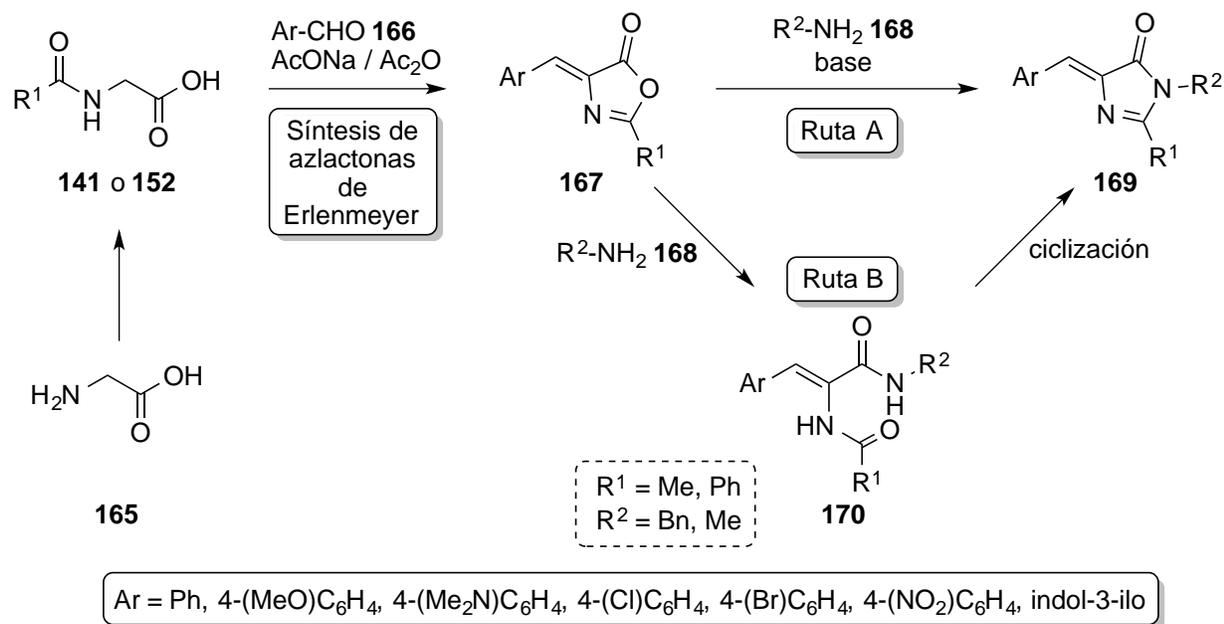
<sup>57</sup> Dabholkar, V. V.; Karekar, A.; Naik, P.; Shinde, N. B. *Heterocyc. Lett.* **2012**, 2 (4), 405-410.

<sup>58</sup> Esmaeili, A. A.; Shahmansouri, S.; Habibi, A.; Fakhari, A. R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8046-8051.

péptidos) para usarse en la retardación de una degeneración proteolítica y en la estabilización secundaria en el diseño estructural de péptidos.<sup>58</sup> La construcción de los *Z*- $\alpha$ -benzoilamino acrilatos de alquilo **161** se realizó a través de la reacción de Erlenmeyer de los aldehídos aromáticos **159** y ácidos hipúricos **158**; seguida por la apertura de anillo de la oxazolona **160** por una alcoholisis.

### 1.5 Síntesis de 4-ariliden-5-imidazolinonas

Es un desafío espectroscópico poder diferenciar entre las isoquinolinas, oxazolimas y las imidazolonas con arreglos estructurales como los que se estudiaron en el presente trabajo de investigación. Además, se debe sumar el hecho de que existen publicaciones sobre la síntesis de 4-ariliden-5-imidazolinonas a partir de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados los cuales utilizan condiciones ácidas, básicas o de Bischer-Napieralski. Por ejemplo, Chien *et al.*<sup>59</sup> publicaron la preparación de 4-ariliden-5-imidazolinonas **169** a partir de las azlactonas de Erlenmeyer. Los primeros intentos que se realizaron para preparar los compuestos **169** consistieron en hacer reaccionar la oxazolona **167** con las aminas primarias **168** en la presencia de carbonato de potasio en etanol bajo condiciones de reflujo, sin embargo, los rendimientos fueron insatisfactorios (Ruta A, Esquema 1.5.27).



**Esquema 1.5.27.** Preparación de 4-ariliden-5-imidazolinonas **169** a partir de las oxazolonas **167**, utilizando piridina bajo condiciones de reflujo para la ciclización del anillo por Chien *et al.*

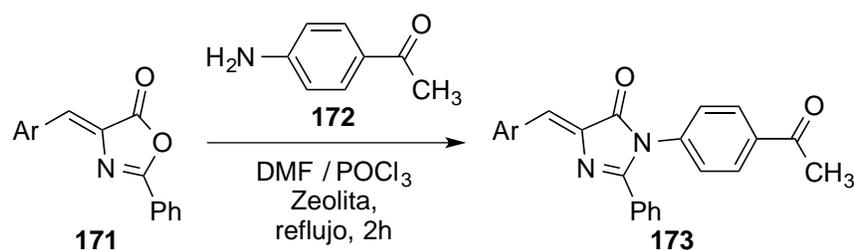
Un acercamiento alternativo fue la ruta B (**Esquema 1.5.27**) en el que la apertura del anillo con una amina primaria nucleofílica formaban las *N*-alquil-2-acilamino-3-arilacrilamidas **170**. Una subsecuente ciclización deshidratante permitió las correspondientes 4-arilidene-5-imidazolinonas **169**. Varias condiciones de reacción se emplearon en la ciclización deshidratante, incluyendo condiciones ácidas (AcOH, Ac<sub>2</sub>O, TFA, TMSCl, alúmina ácida, POCl<sub>3</sub>), condiciones básicas (DBU, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y otras condiciones especiales (oxidativa, térmica, microondas y aza-Wittig), sin embargo, en la mayoría se

<sup>59</sup> Lee, Ch.-Y.; Chen, Y.-Ch.; Lin, H.-Ch.; Jhong, Y.; Chang, Ch.-W.; Tsai, Ch.-H.; Kao, Ch.-L.; Chien, T.-Ch. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5898-5907.

obtuvieron rendimientos bajos de los productos deseados. Pero se encontraron que las mejores condiciones de reacción para obtener los productos **169** fue utilizando piridina bajo condiciones de reflujo, obteniendo rendimientos de buenos a regulares dependiendo del tiempo de reacción. Las oxazolonas **167** se prepararon a partir de *N*-acilglicinas **141** o **152** y los arilaldehídos **166**.<sup>59</sup>

Resultados similares para síntesis de 4-ariliden-5-imidazolinonas se obtuvieron por Bhusare<sup>60</sup> (utilizando piridina, en presencia de Zeolita [Y-H] como catalizador, bajo condiciones de reflujo), Desai<sup>61</sup> (piridina, reflujo), Saravanan<sup>62</sup> (piridina o dioxano a reflujo), Lukyanov<sup>63</sup> (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, reflujo).

Por otro lado, Subhashini *et al.*<sup>64</sup> publicaron la síntesis de 4-ariliden-5-imidazolonas **173** a partir de las oxazolonas **171** y *para*-amino acetofenona (**172**) en presencia de DMF/POCl<sub>3</sub>, y cantidades catalíticas de Zeolita (Y-H), bajo condiciones de reflujo (**Esquema 1.5.28**). El complejo DMF/POCl<sub>3</sub> se usó para la ciclización intramolecular y ciclodeshidratación de las imidazolonas. La preparación de **171** se realizó por la síntesis de azlactonas de Erlenmeyer.



**Esquema 1.5.28.** Síntesis de 4-ariliden-5-imidazolinonas **173** a partir de las oxazolonas **171** y *para*-amino acetofenona (**172**) en la presencia de DMF/POCl<sub>3</sub> por Subhashini *et al.*

Awadallah<sup>65</sup> publicó la preparación de las 4-ariliden-5-imidazolonas **176** en condiciones ácidas (semejantes a las que Boyd<sup>52</sup> describió para la síntesis las 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)iminas). La reacción de la oxazolona **174** y la anilina monosustituida **175** (1.2 equiv) utilizando una cantidad catalítica de AcONa (0.4 equiv) en ácido acético glacial (17.5 equiv), calentada a temperatura de ebullición de agua por 3 horas proveen las imidazolonas **176**, una subsecuente sustitución nucleofílica con **177** da las diferentes imidazolinonas **178**; las cuales se examinaron para la actividad antiproliferativa contra nueve líneas de células cancerígenas. La preparación de **174** se realizó por la síntesis de azlactonas de Erlenmeyer (**Esquema 1.5.29**).<sup>65</sup>

<sup>60</sup> Bhusare, S. R.; Shekapure, J. L.; Pawar, R. P.; Vibhute, Y. B.; Bhawal, B. M. *Chem. Heterocyc. Comp.* **2003**, *39*, 726-728.

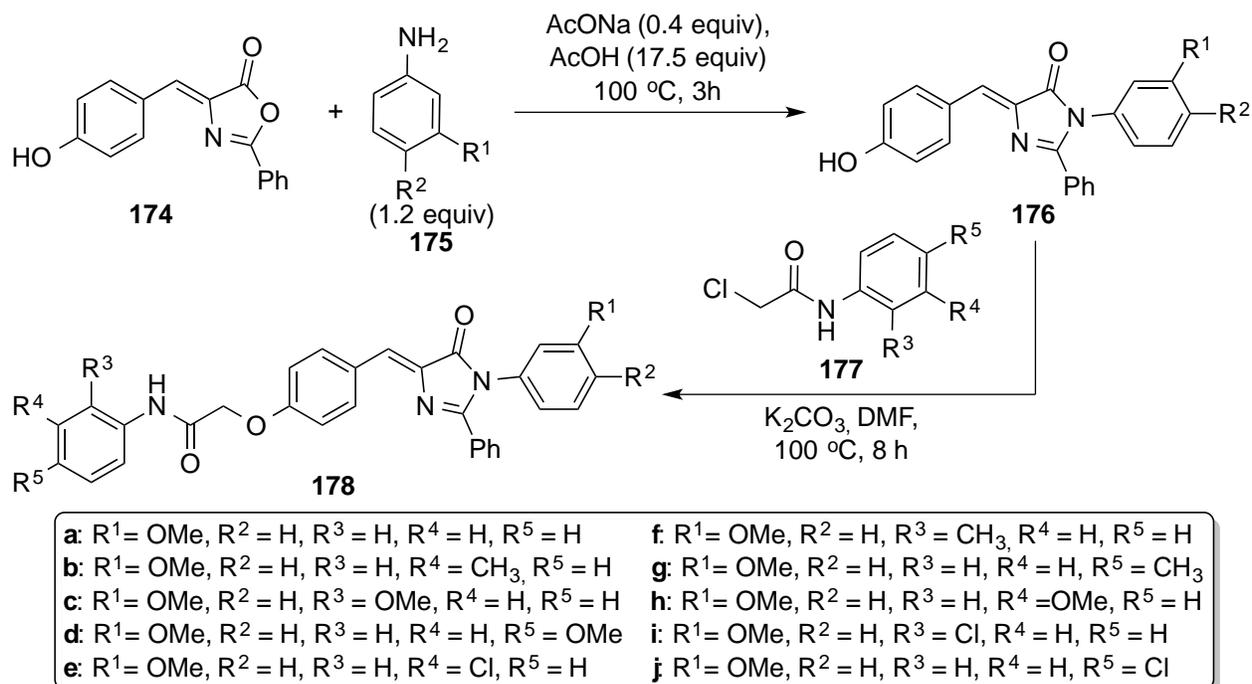
<sup>61</sup> Desai, N. C.; Bhavsar, A. M.; Baldaniya, B. B. *Indian J. Pharm. Sci.* **2009**, *71*, 90-94.

<sup>62</sup> Saravanan, S.; Selvana, P. S.; Gopala, N.; Guptab, J. K.; De, B. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 488-492

<sup>63</sup> Yampolsky, I. V.; Remington, S. J.; Martynov, V. I.; Potapov, V. K.; Lukyanov, S. Lukyanov, K. A. *Biochemistry* **2005**, *44* (15), 5788-5793.

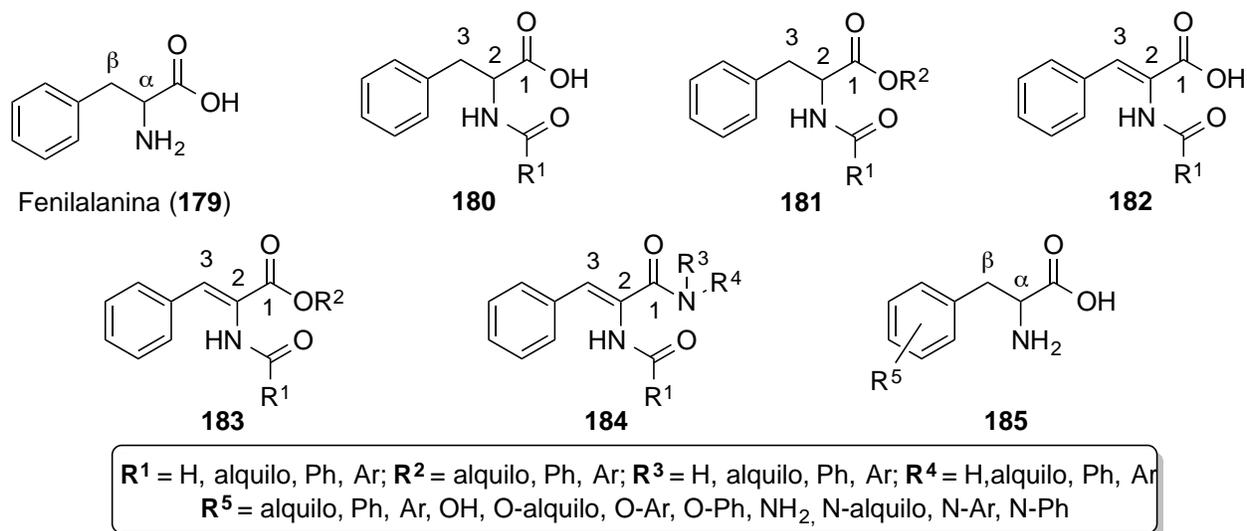
<sup>64</sup> Sadula, A.; Subhashini, N. J. P. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2014**, *5*, 433-442

<sup>65</sup> Awadallah, F. M.; Abou-Seri, S. M.; Abdulla, M. M.; Georgey, H. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 397-404.



**Esquema 1.5.29.** Preparación de las 4-aryliden-5-imidazolonas **154** a partir de la oxazolona **149f** y la anilina monosustituída **153** en condiciones ácidas por Awadallah *et al.*

### 1.6 Derivados de la deshidrofenilalanina



**Figura 1.6.7.** Estructura de la fenilalanina (**179**) y algunos derivados de deshidrofenilalanina **180-184**.

La fenilalanina (**179**, **Figura 1.6.7**) es uno de los 20  $\alpha$ -aminoácidos, llamados aminoácidos comunes que se encuentran casi en todas las proteínas.<sup>66</sup> En la **Figura 1.6.7** se puede observar algunos de los diferentes derivados estructurales de la fenilalanina **180-184**. No obstante, pueden existir más derivados, sobre todo si en el anillo aromático, en posición  $\beta$  de la fenilalanina, tiene uno o mas sustituyentes **185**. Los derivados de aminoácidos son compuestos con una alta importancia comercial.<sup>67</sup> Además, los derivados de

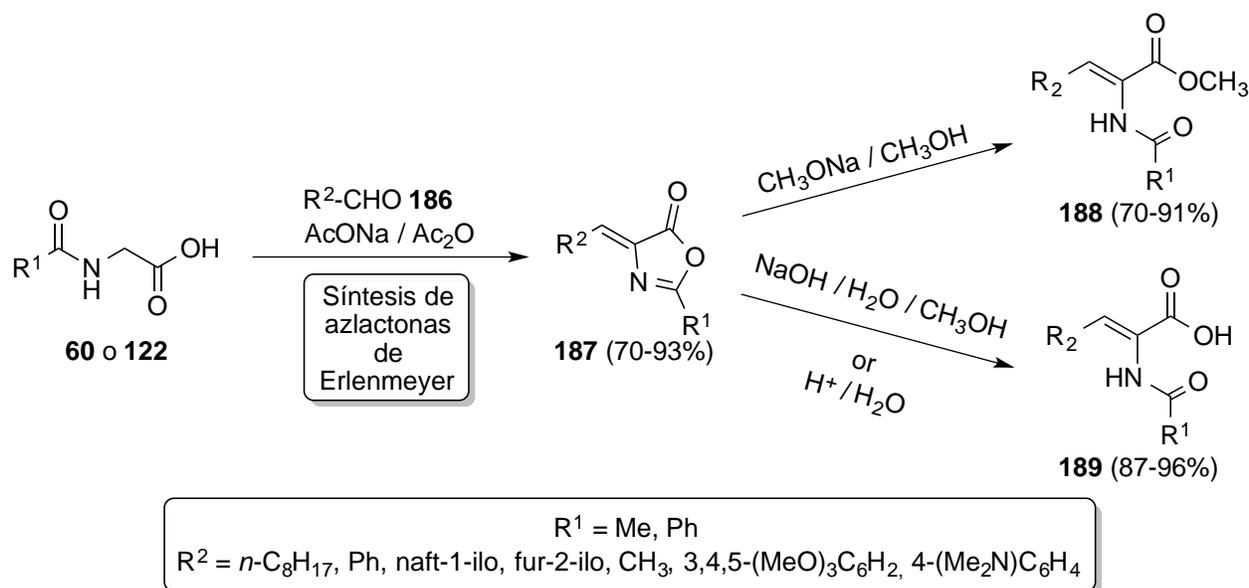
<sup>66</sup> Wade, L.G. Química Orgánica, Ed.: Pearson Educación: 1993, p 1173.

<sup>67</sup> Jursic, B. S.; Sagiraju, S.; Ancalade, D. K.; Clark, T.; Stevens, E. D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1709–1714.

$\alpha,\beta$ -deshidroamino ácidos son ampliamente usados en síntesis orgánica como compuestos polifuncionales, por lo que están involucrados en reacciones versátiles produciendo varios sistemas heterocíclicos. También, los derivados de  $\alpha,\beta$ -deshidroamino ácidos se emplean en la síntesis de noproteínas,  $\alpha$ -amino ácidos y compuestos fisiológicamente activos.<sup>68</sup>

### 1.6.1 Síntesis, reactividad y aplicaciones de los derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados

Uno de los métodos más usados para formar derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados es a través de la síntesis de azlactonas de Erlenmeyer.<sup>67,68,69,70,71,72,73</sup> Jursic<sup>67</sup> publicó la preparación de ácidos y ésteres *Z*- $\alpha$ -(*N*-acetalamino)-y *Z*- $\alpha$ -(*N*-benzoilamino)- $\alpha,\beta$ -insaturados **188,189** a partir de **187**. El anillo de la oxazolona puede ser abierto con los iones alcoxi o hidroxilo para producir los correspondientes ésteres **188** o los ácidos **189** (Esquema 1.6.30). La estereoquímica del doble enlace de la oxazolona **187** (en donde R<sup>1</sup> = Ph y R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) se determinó por estudios de difracción de Rayos-X y se encontró que en la preparación de los ésteres **188** y los ácidos **189** la estereoquímica del doble enlace se preservó.



**Esquema 1.6.30.** Preparación de ácidos y ésteres *Z*- $\alpha$ -(*N*-acetalamino)-y *Z*- $\alpha$ -(*N*-benzoilamino)- $\alpha,\beta$ -insaturados **189,188** por Jursic *et al.*

La apertura del anillo de la oxazolona, también se puede realizar con nucleófilos que contengan el átomo de nitrógeno. Por ejemplo, Haseena<sup>74</sup> describió la síntesis de análogos *N*-deshidrodipeptidil-*N,N'*-díciclohexilureas **193** a partir de la oxazolona **190** con los  $\alpha$ -amino ácidos **191** en THF / H<sub>2</sub>O en presencia de Et<sub>3</sub>N para dar los correspondientes deshiodipéptidos, *N*-benzoil (deshidrofenilalanil sustituidos) glicinas / cisteínas **192**, los cuales al ser tratados con *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida y Et<sub>3</sub>N en

<sup>68</sup> Topuzyan, V. O.; Kazandzhyan, M. M.; Tamazyan, R. A.; Aivazyan, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45 (2), 215–217.

<sup>69</sup> Youssef, A. S. A.; Kandeel, K. A.; Abou-Elmagd, W. S. I.; Haneen, D. S. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, 00, 00. DOI 10.1002/jhet.2329.

<sup>70</sup> Horvath, T.; Şerban, G. Cuc, S. *Farmacia*, **2005**, 53(1), 78-84.

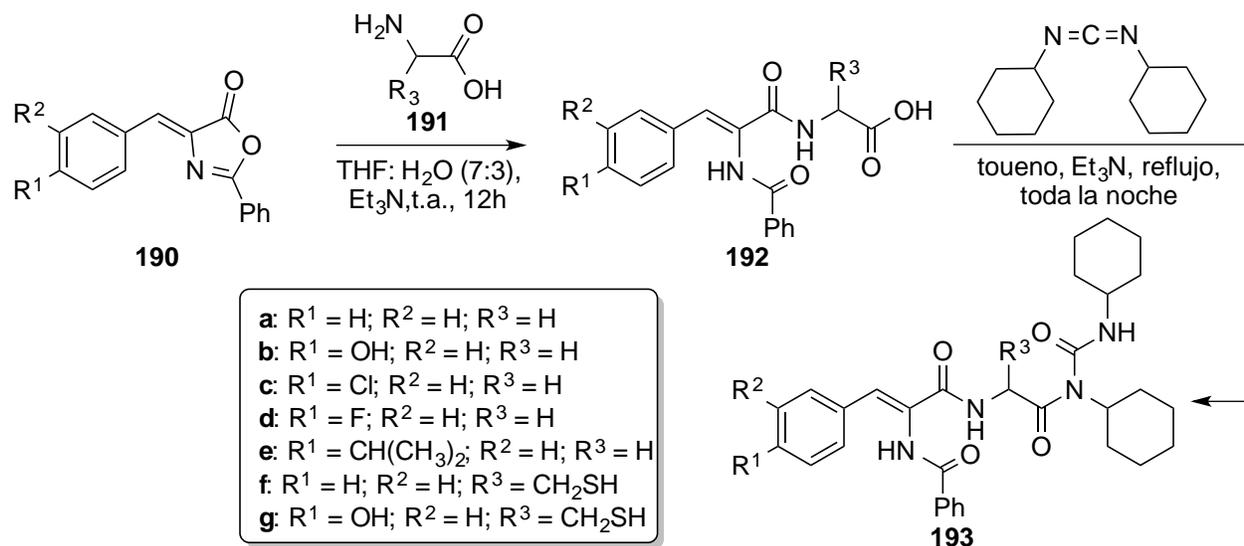
<sup>71</sup> Youssef, A. S. A.; El-Mariah, F. A.; Abd-Elmottale, F.T.; Hashem, H. E. *J. Heterocyc Chem.*, **2015**, 52, 1467-1473.

<sup>72</sup> Soumya, J.; Padmini, K.; Ruthu, G.; Rajitha, G. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4(10), 4545-4549.

<sup>73</sup> Doherty, D. G.; Tietzman, J. E.; Bergmann, M. *J. Biol. Chem.* **1943**, 147, 617-637

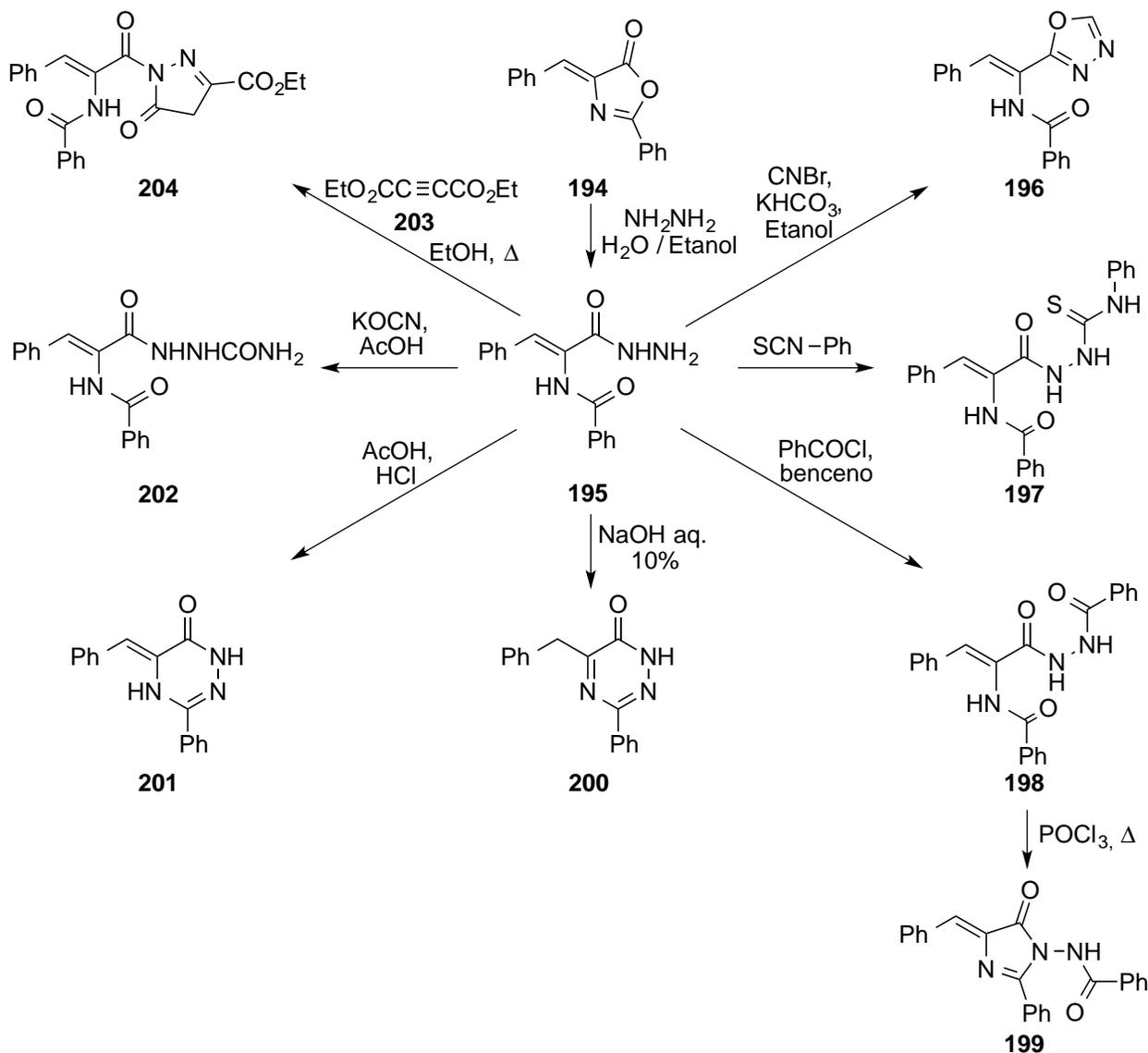
<sup>74</sup> Haseena banu, B.; Prasad, K.V.S.R.G.; Bharathi, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78, 72-85.

condiciones de reflujo producen **193** (**Esquema 1.6.31**); los cuales se evaluaron para actividades anti-inflamatorias, analgésicas, antioxidantes *in vitro* y antimicrobianas. El compuesto **193g** exhibió una potente actividad antimicrobiana y antioxidante. Este estudio enfatizó la importancia de la parte de la naturaleza deshidropeptidil y dicitclohexilurea para la actividad biológica.



**Esquema 1.6.31.** Síntesis de análogos *N*-deshidrodipeptidil-*N,N'*-dicitclohexilureas **193** por Haseena *et al.*

Rajitha *et al.*<sup>72</sup> publicaron la apertura del anillo de la oxazolona **194** utilizando la hidrazina para dar el derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **195**, una subsiguiente reacción con bromuro de cianogeno en etanol da el correspondiente oxadiazol **196**, el cual presentó actividad antimicrobiana y antioxidante. Horvath<sup>70</sup> describió la reacción de **195** con isotiocianato de fenilo en etanol en condiciones de reflujo para dar la tiosemicarbazida **197**. Además, Youssef<sup>71</sup> publicó que la reacción del derivado de hidrazida **195** con cloruro de benzoilo en benceno anhidro da el derivado dibenzoilhidrazida **198**. El calentamiento de **198** con POCl<sub>3</sub> produce la imidazolona **199**. Cuando **195** se trata con una solución acuosa de NaOH al 10%, en condiciones de reflujo, el producto es el derivado de la 5-benzil-1, 2, 4-triazinona **200**. Sin embargo, cuando **195** se calienta con una mezcla de cantidades iguales de AcOH y HCl el producto formado es la triazinona **201**. El tratamiento de la hidrazida **195** con cianato de potasio produce el derivado de semicarbazida **202**. Asimismo, Youssef<sup>69</sup> publicó que el tratamiento de **195** con acetilen-dicarboxilato de dietilo **203** da el derivado de la imidazolona **204** (**Esquema 1.6.32**).



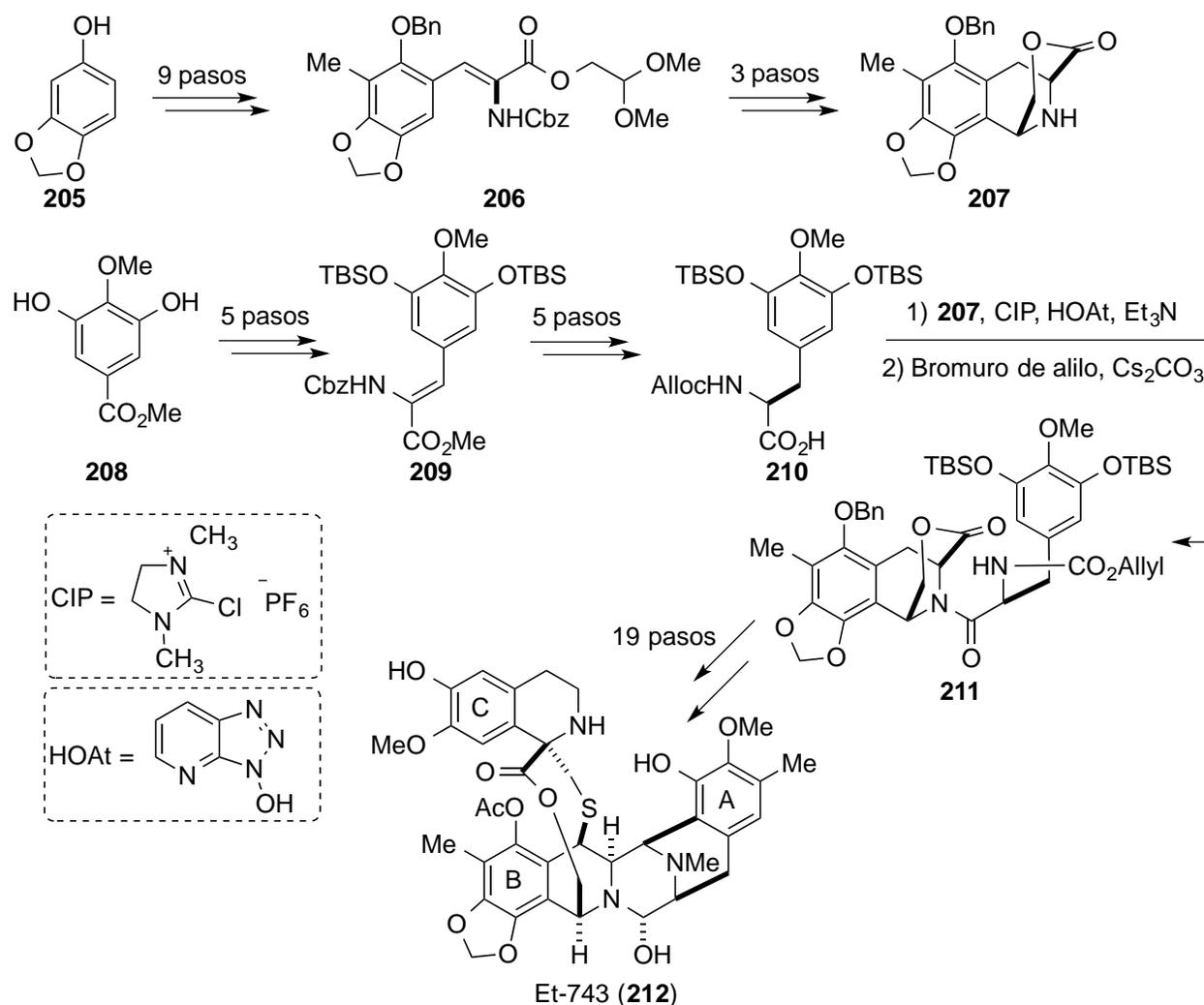
**Esquema 1.6.32.** Síntesis de diferentes compuestos o bien heterocíclicos a partir del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **195**.

Por otro lado, la ecteinascidina 743 (Et-743, **212**, **Esquema 1.6.33**) es un producto natural marino con actividad antitumoral contra varios tipos de carcinomas de células (mama, pulmón, melanoma y ovario).<sup>75</sup> En la síntesis total de la Et-743 por Corey<sup>76</sup> describe la preparación de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados. La característica de la síntesis de Corey es una condensación biomimética de dos derivados de la tirosina **206** y **210**. El derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **206** se puede formar a partir del sesamol (**205**) a través de 9 pasos y el segmento **207** se obtiene a partir de **206** después de otros tres pasos. El ácido **210** se realizó a través de cinco pasos a partir del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **209** y éste fue construido a partir del éster gálico (**208**). La condensación de los fragmentos **207** y **210** se realizó por tratamiento con CIP (hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio) y HOAt (1-hidroxi-7-

<sup>75</sup> Le, V. H.; Inai, M.; Williams, R. M.; Kan, T. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 328-347.

<sup>76</sup> (a) Corey, E. J.; Gin, E. J.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9202-9203; (b) Martinez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 993-996.

azabenzotriazol) seguida por la protección del residuo fenólico como el *O*-éter, proveen el compuesto **211**. Después de 19 pasos se llevó a cabo la síntesis total del Et-743.



**Esquema 1.6.33.** Síntesis total de la ecteinascidina 743 (Et-743, **212**) por Corey.

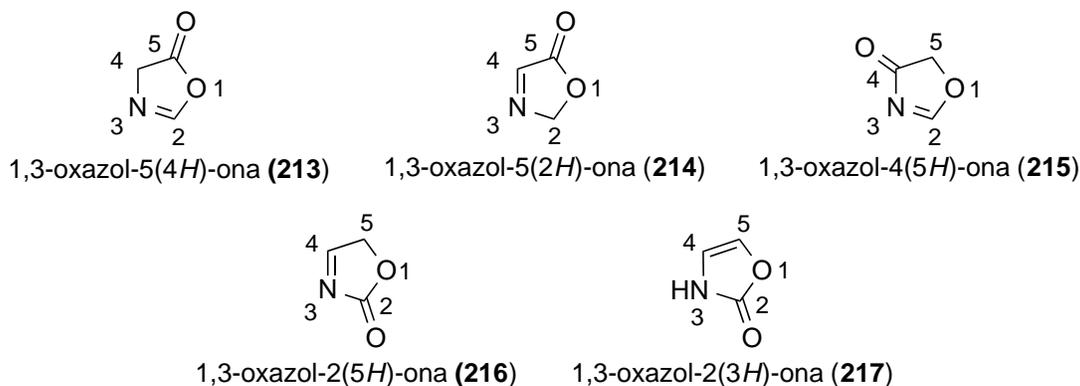
### 1.7 Oxazolonas

Desde hace muchas décadas los compuestos heterocíclicos activos son uno de los principales tópicos de interés para la química medicinal por exhibir diversas actividades farmacológicas.<sup>77,78</sup> Los compuestos heterocíclicos de 5 y 6 miembros que contengan, nitrógeno, azufre y oxígeno han ocupado enorme importancia en el campo de la química medicinal.<sup>77,78</sup> Las oxazolonas son compuestos heterocíclicos que juegan un papel importante en la síntesis de moléculas orgánicas incluyendo amino ácidos, amino alcoholes, tiaminas, amidas, péptidos, y compuestos polifuncionales.<sup>77,78</sup> Las oxazolonas pueden exhibir actividades fotoquímicas y fotofísicas. De esta forma se usan en dispositivos de semiconductores, como por ejemplo, en fotoreceptores electrofotográficos y en materiales ópticos no lineales.<sup>70</sup> Las oxazol-5(4*H*)-onas fueron sintetizadas por primera vez por Plöchl en 1883 *vía* una condensación de benzaldehído con ácido hipúrico en presencia de anhídrido acético. Sin embargo, fue Erlenmeyer quien estableció la primera estructura de las oxazolonas, nombrándolas “azlactonas” en 1900.

<sup>77</sup> Sharma, N.; Banerjee, J.; Shrestha, N.; Chaudhury, D. *Eur. J. Biomed. Pharma. Scienc.* **2015**, 2 (3), 964- 987.

<sup>78</sup> Bala, S.; Saini, M.; Kamboj, S. *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, 3(3), 1102-1118.

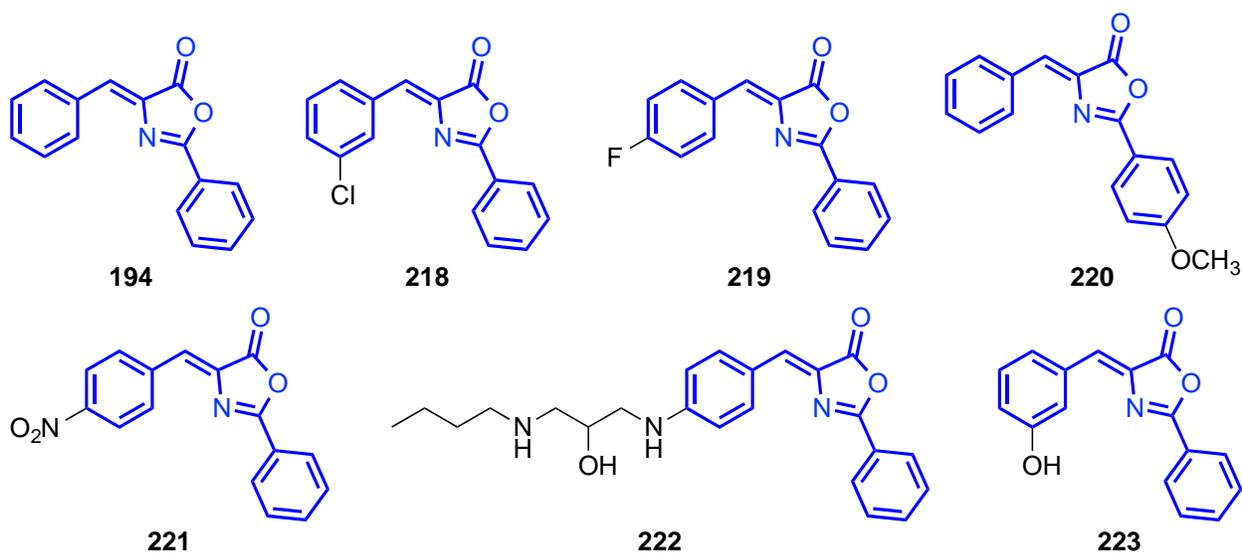
La química de las oxazolonas permaneció inexplorada hasta 1940. En aquel tiempo se pensó incorrectamente que la estructura de la penicilina era una oxazolona. Debido al alto interés de la penicilina en ese tiempo, muchos grupos de investigación se enfocaron en la reactividad de las oxazolonas. Aunque fue eventualmente determinada que la estructura de la penicilina contiene un sistema de anillo de  $\beta$ -lactama en lugar de un anillo de oxazolona, la información obtenida de esos estudios permitió el camino a futuros desarrollos de una nueva química usando el arreglo de las oxazolonas.<sup>79</sup> Existen cinco isómeros estructurales posibles de la 1,3-oxazolona **213-217** los cuales son mostrados en la **Figura 1.7.8**, tres acorde a la localización del grupo carbonilo y dos más acorde a la localización del doble enlace C=X (Con X = N o C).



**Figura 1.7.8.** Estructuras de los isómeros estructurales de la 1,3-oxazolona.

#### 1.7.1 Importancia de las 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4*H*)-onas

La estructura de la 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4*H*)-onas se encuentra presente en varios compuestos que exhiben actividad biológica.<sup>77,78</sup> En la **Figura 1.7.9** se muestran algunos ejemplos selectos: la oxazolona **194** tiene una actividad de pesticida, **218** y **219** exhiben una significativa actividad anti-bacteriana, **220** muestra una actividad anti-diabética, **221** tiene actividad inmunosupresiva, la oxazolona **222** es un cardioprotector y **223** muestra buena actividad anti-cancerígena.<sup>77,78</sup>

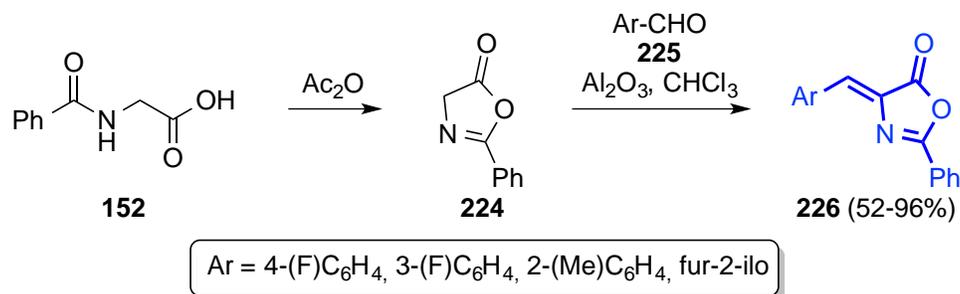


**Figura 1.7.9.** Diferentes estructuras de 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4*H*)-onas con actividad biológica.

<sup>79</sup> Fisk, J. S.; Mosey, R. A.; Tepe, J. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1432–1440.

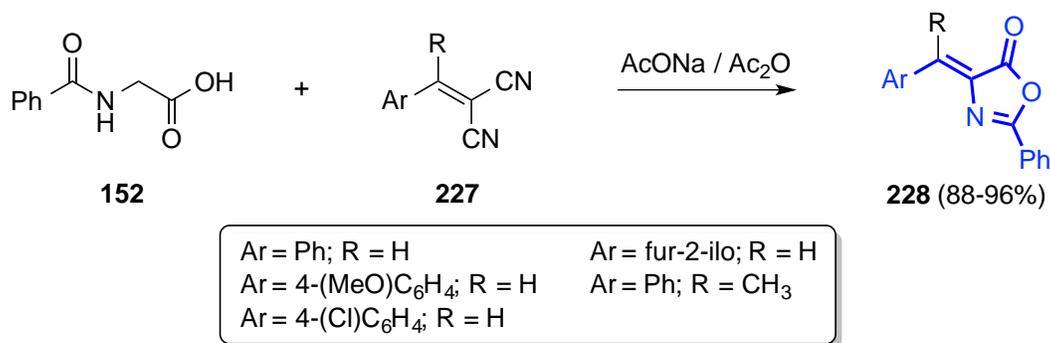
### 1.7.2 Síntesis de 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4H)-onas

Uno de los métodos más utilizados para preparar derivados de la 4-ariliden-2-aril-1,3-oxazol-5(4H)-ona es a través de la reacción de Erlenmeyer-Plöchl,<sup>77</sup> la cual es una reacción clásica que ha permanecido igual desde el último siglo con ciertas modernizaciones. Por ejemplo, Chuanming *et al.*<sup>80</sup> describieron la reacción catalizada con triflato de iterbio (III) y en condiciones libres de disolventes. Por otro lado, Conway *et al.*<sup>81</sup> publicaron una modificación a la reacción de Erlenmeyer-Plöchl, realizando la condensación del ácido hipúrico (**152**) con anhídrido acético para formar la 2-feniloxazol-5-ona (**224**), seguido de una condensación de Perkin con alúmina activada (como un medio básico) para dar **226** en rendimientos desde bueno a moderados (**Esquema 1.7.34**).



**Esquema 1.7.34.** Modificación de la reacción de Erlenmeyer-Plöchl por Conway *et al.*

Por otro lado, Abdel-Motaleb *et al.*<sup>82</sup> publicaron la síntesis de diferentes oxazolonas **228** a partir de los arilen-malonitrilos **227** y el ácido hipúrico (**152**) en presencia de anhídrido acético y acetato de sodio. Este camino sintético está basado en la reacción Retro-Michael (**Esquema 1.7.35**).



**Esquema 1.7.35.** Formación de oxazolonas **228** a partir de arilen-malonitrilos **227** por Abdel-Motaleb.

Además, se ha descrito en la literatura el uso de varios agentes deshidratantes para la síntesis de azlactonas, tales como ácido perclórico, ácido polifosfórico, carbodiimidias,  $\text{POCl}_3$  y  $\text{SO}_3$  en dimetilformamida; además, de agentes deshidratantes en la presencia de varios catalizadores como son:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Bi(OAc)}_3$ ,  $\text{Bi(OTf)}_3$ , heteropoliácidos soportados en sílica,  $\text{Yb(OTf)}_3$ ,  $\text{Ca(OAc)}_2$  y cloruro de zinc anhidro. La presencia de anhídrido acético puede causar reacciones colaterales, tales como esterificaciones o acilaciones, por lo que se prefiere el cambio anhídrido acético por otro reactivo. También, es bien conocido que la técnica de irradiación de microondas promueve la síntesis de una variedad de compuestos,

<sup>80</sup> Chuanming, Y.; Baocheng, Z.; Weike, S.; Zhenyuan, X. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3447-3453.

<sup>81</sup> Conway, Ph. A.; Devine, K.; Paradisi, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2935-2938.

<sup>82</sup> Abdel-Motaleb, R. M.; Bakeer, H. M.; Tamam, G. H.; Arafa, Wael A. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1071-1076.



trifluorometansulfónico resultando la formación de oxazoles **236** directamente de las oxazolonas **233**. La estructura de las  $\beta$ -lactamas **239** es accesible *vía* la reacción de münchnonas **237** y las iminas **238**, como fue demostrado por Funke y Huisgen.<sup>79,87</sup> Los cuales investigaron la formación de las cetenas a partir de münchnonas **237**, seguido por la reacción de cicloadición [2+2] en la presencia de las iminas **238**. Las iminas probadas para esta reacción contenían sustituyentes alquilo o fenilo en el átomo de nitrógeno (R<sup>8</sup>) y contenían uno o dos sustituyentes arilos en el átomo de carbono (R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>). Las estructuras de pirroles e imidazoles **241** constituyen una larga parte de la literatura en relación a los productos formados a partir de cicloadiciones 1,3-dipolar usando oxazolonas. Esta cicloadición se lleva a cabo cuando la oxazolona **233** está en la forma de su münchnona **237**, la cual actúa como un dipolo y reacciona con dipolarófilos, tales como los alquinos y nitrilos respectivamente **240**.<sup>79,88</sup> Las pirrolinas se generan fácilmente utilizando oxazolonas.<sup>79</sup> En las investigaciones iniciales de esta química por Gotthardt *et al.*<sup>89</sup> involucraron la formación de pirrolinas **243a** través de la reacción de cicloadición de oxazolonas con alquenos. Fue descubierto que los alquenos disustituídos con grupos arilo y acilo **242** pueden reaccionar con las münchnonas **237** cuando se calientan en xileno para proveer las pirrolinas **243** en moderado a altos rendimientos. Kobayashi *et al.*<sup>90</sup> describió la polimerización de oxazolonas **233** a través de la polimerización catiónica por apertura de anillo, utilizando MeOTf en diglima a temperatura ambiente durante 48 horas produjo el poli(*N*-carbonil- $\alpha$ -peptidos) **244**. La arilación de la oxazolona en la posición C-4 resulta en un nuevo amino ácido cuaternario. En el 2003 Liu y Hartwig<sup>91</sup> publicaron la primera arilación catalizada por paladio de las oxazolonas para la síntesis de amino ácidos cuaternarios. Las oxazolonas **233** son reactivas hacia tales transformaciones debido a la alta acidez y al que casi no existe impedimento estérico en la estructura cíclica. La reacción involucra el acoplamiento del carbón sp<sup>2</sup> de un areno con el enolato de la oxazolona. El sistema catalítico consistió en el uso de Pd(AcO)<sub>2</sub> acompañado con el ligante rico en electrones impedido estéricamente Ad<sub>2</sub>P(*t*-Bu) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base óptima. Los mejores resultados se obtuvieron cuando las reacciones se llevaron a cabo en disolventes aromáticos, que los conducidos en otros disolventes como: THF, DMF o CH<sub>3</sub>CN. Los rendimientos encontrados para los aril-productos **245** (29-82%) dependió del ligante, el sustrato, el ArBr y las condiciones de reacción que se utilizaron.<sup>79</sup>

---

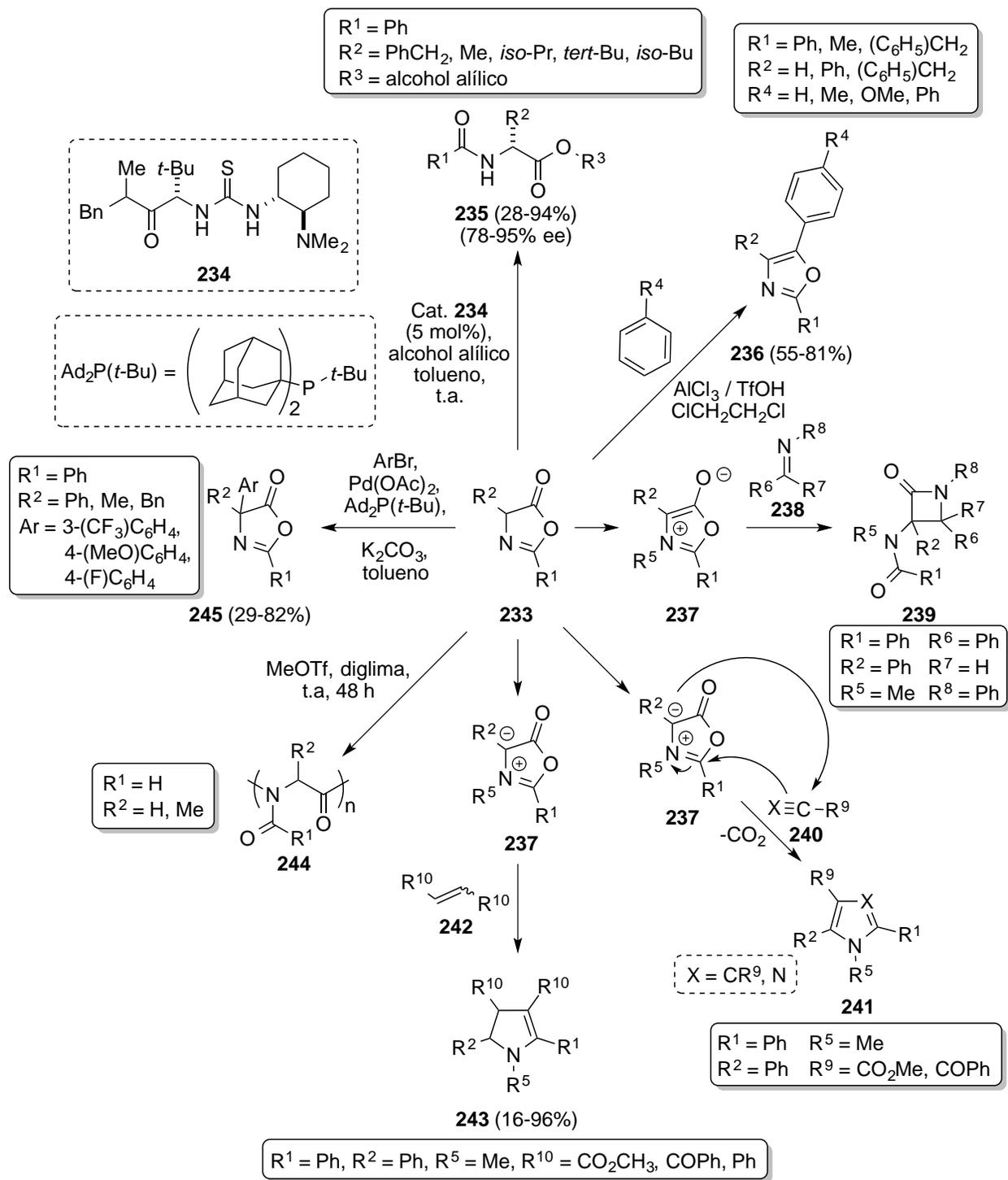
<sup>87</sup> Funke, E.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222-3228.

<sup>88</sup> The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 59: *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Editado por Albert Padwa y William H. Pearson. John Wiley & Sons, New York 2002, p. 682-747.

<sup>89</sup> Gotthardt, H.; Huisgen, R.; Schaefer, F. C. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 487-491.

<sup>90</sup> Kobayashi, S.; Bryant, L. L.; Tsukamoto, Y.; Saegusa, T. *Macromolecules* **1986**, *19*, 1547-1551.

<sup>91</sup> Liu, X. X.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1915-1918.



Esquema 1.7.38. Algunas transformaciones de las oxazolonas.

# Capítulo 2 Resultados y Análisis de

## Resultados

### 2.1 Objetivos iniciales del proyecto

Si bien existen métodos descritos en la literatura para la obtención del ácido 3-isoquinolincarboxílico y algunos de sus derivados, se ha considerado que sería conveniente disponer de métodos más sencillos para su preparación que complementen a los ya existentes, pues la formación la síntesis del núcleo heterocíclico de isoquinolina en muchas síntesis totales de alcaloides es una parte esencial *per se*. El desarrollo de nuevos métodos sintéticos con un mínimo de número de pasos para la construcción de nuevos análogos de compuestos heterocíclicos bioactivos, lo cual representa uno de los mas grandes desafíos en la química orgánica. Por lo tanto, se plantearon los siguientes objetivos del proyecto doctoral:

#### 2.1.1 Objetivos generales del proyecto:

1. Realizar un estudio de la reactividad de derivados de deshidrofenilalanina bajo condiciones de Bischler-Napieralski para la posible formación de isoquinolinas o imidazolonas o oxazolimas.
2. Aplicar la tecnología desarrollada para la formación de análogos estructurales de un compuesto de actividad biológica conocida.
3. Estudiar la reactividad del doble enlace C3-C4 del 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**56**) en reacciones de adición.

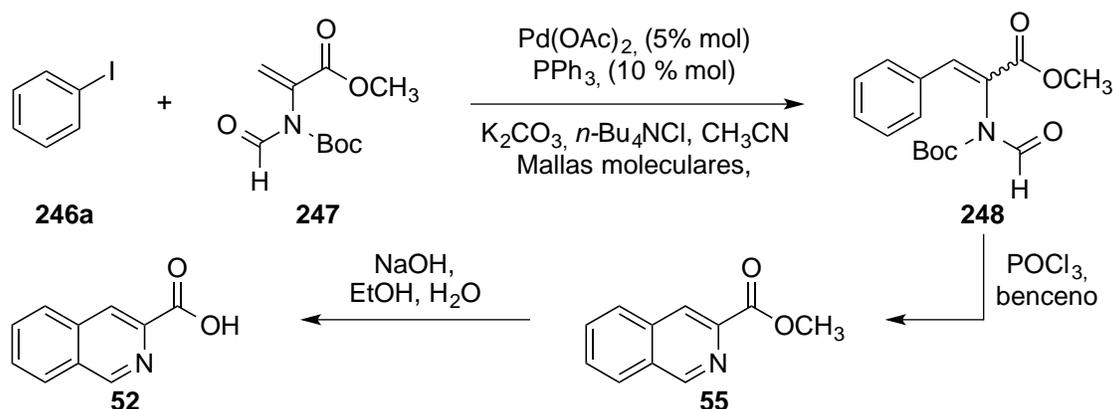
#### 2.1.2 Objetivos particulares del proyecto:

1. Desarrollar un nuevo método de síntesis para la obtención de isoquinolinas basada en la reacción de acoplamiento con Pd.
2. Aplicar el método desarrollado para la síntesis de algunas isoquinolinas sustituidas.
3. Realizar un estudio de la reactividad del ácido fenilpirúvico con diferentes carboxamidas para la posible formación de isoquinolinas o imidazolonas o oxazolimas.
4. Aplicar la tecnología desarrollada para formar análogos estructurales del PK11195.
5. Realizar un estudio de la adición de hidrógeno sobre el enlace del C3-C4 del 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**56**).

### 2.2 Planteamiento del problema

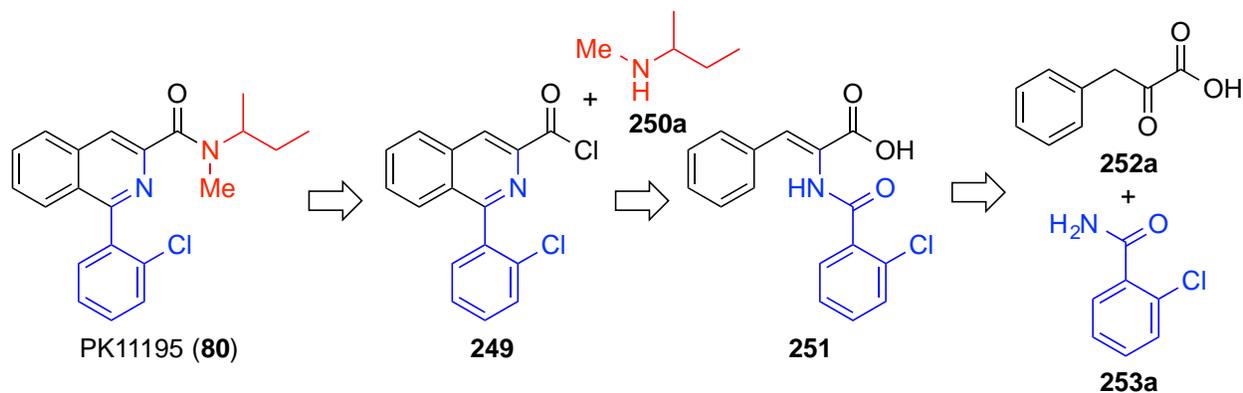
Dentro de los derivados de la isoquinolina, el ácido 3-isoquinolincarboxílico (**52**) y compuestos relacionados **53-56** son de gran interés, debido a que se han usado como precursores para la formación de alcaloides. Por lo tanto, en la presente investigación se planeó investigar dos nuevas rutas de síntesis de isoquinolinas. La primera metodología de síntesis del ácido **52** estuvo basada en la reacción de

acoplamiento C-C con Pd,<sup>92</sup> entre el yodobenceno (**246a**) y la olefina **247** para formar el éster **248**, seguido de la formación del núcleo de la isoquinolina, usando oxiclorigenato de fósforo en benceno, lo que daría el heterociclo **55**.<sup>93</sup> La hidrólisis del éster **55** debería llevar al ácido **52** (Esquema 2.2.39).<sup>94</sup>



**Esquema 2.2.39.** Síntesis planeada para el ácido 3-isoquinolincarboxílico (**52**) basada en la reacción de acoplamiento C-C con Pd (reacción de Heck).

La segunda propuesta para la síntesis de derivados estructurales del ácido **52**, fue a partir de la reacción de condensación del ácido fenilpirúvico (**252a**). Además, para aplicar y demostrar la utilidad de las metodologías que se iban a explorar en este proyecto se escogió como molécula objetivo el PK11195 (**80**), el cual está constituido por un anillo de isoquinolina con un grupo aromático en C1 y un grupo funcional de carboxamida en C3. Por lo tanto, ideamos una estrategia que consistía en la condensación entre el ácido fenilpirúvico (**252a**) y la 2-clorobenzamida (**253a**) catalizada con *p*TsOH para proveer el deshidroaminoácido **251**. El tratamiento de **251** con POCl<sub>3</sub> podría permitir la construcción del anillo de la isoquinolina *vía* la reacción de Bischler-Napieralski. Además, bajo las condiciones de reacción, esperábamos la formación del correspondiente cloruro de ácido **249**, el cual después de terminar la reacción con *N*-metil-*sec*-butilamina (**250a**) o *sec*-butilamina (**250b**)—seguida por una metilación—debería permitir la formación del PK11195 (**Esquema 2.2.40**).



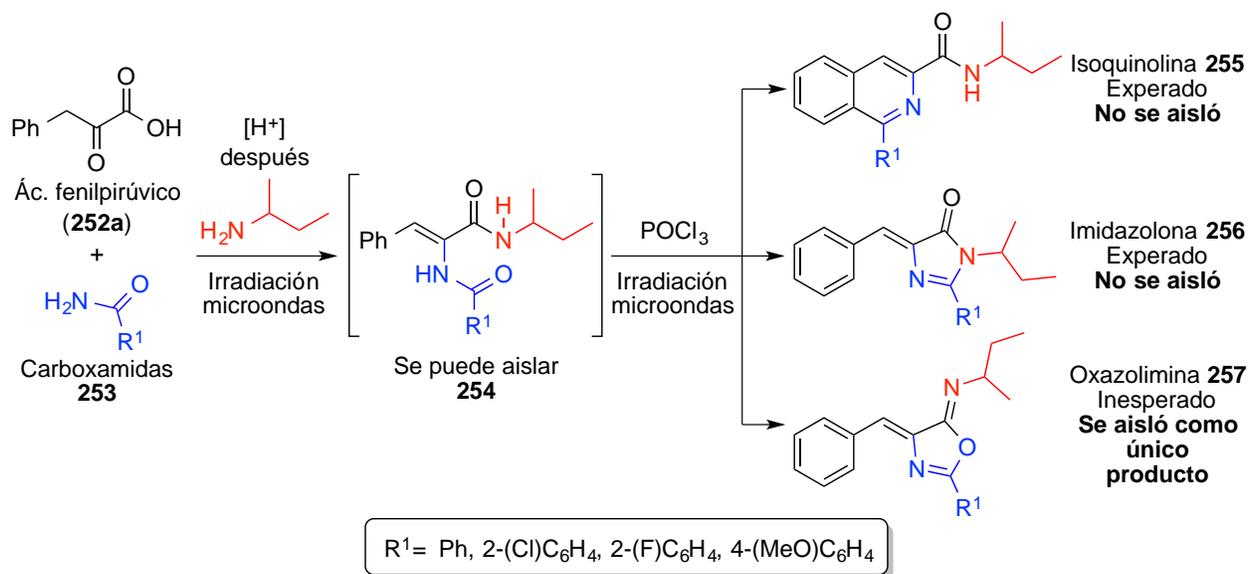
**Esquema 2.2.40.** Estrategia sintética original para el PK11195 (**80**).

<sup>92</sup> Jeffery, T. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113-10130.

<sup>93</sup> Janin, Y.L.; Roulland, E.; Beurdaley-Thomas, A.; Decaudin, D.; Monneret, C.; Poupon, M-F *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 529-532.

<sup>94</sup> Greene, Th. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York 1991; Capítulo 5, p 227-270.

Al optimizar las condiciones de reacción entre el ácido **252a** y **253** (catalizada con *p*TsOH), con una subsecuente adición de la *sec*-butilamina (**250b**) y posteriormente de POCl<sub>3</sub> esperábamos la síntesis de la isoquinolina **255** o la formación de la imidazolona **256**. Sin embargo, se obtuvo la conversión a la 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-imina **257** en una reacción “*one-pot*”, pero en rendimientos de moderados a bajos (**Esquema 2.2.41**). No obstante, a la aparente simplicidad de la estructura de (*Z*)-4-benciliden-oxazol-5(4*H*)iminas **257**, los procedimientos descritos en la literatura para su preparación son escasos, comparado con aquellos para su isómero constitucional (*Z*)-5-bencilidene-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-ona **256**. Es importante mencionar que la relación estructural cercana entre los compuestos anteriores dificulta una caracterización no ambigua, particularmente con una incompleta información espectroscópica.



**Esquema 2.2.41.** Síntesis de las inesperadas 4-benciliden-2-aryl-1,3-oxazol-5(4*H*)iminas **257** a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y carboxamidas **253** de forma “*one-pot*” por irradiación de microondas.

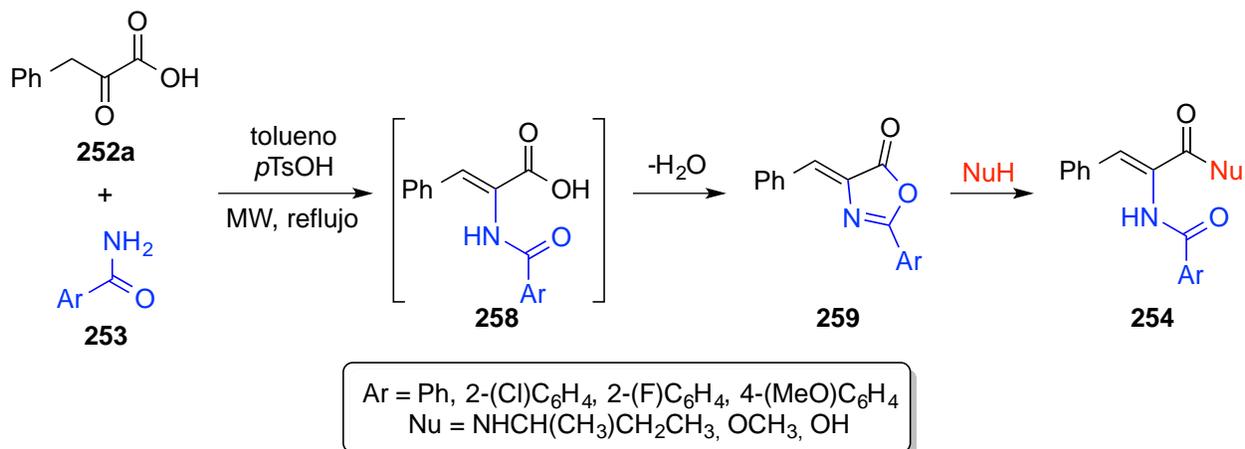
Para hacer una reacción totalmente controlada hacia la síntesis isoquinolina se decidió aislar la deshidrofenilalanina **254**. Además, de poder emplear otros nucleófilos como se muestra en el **Esquema 2.2.42**. La condensación del ácido fenilpirúvico (**252a**) y alquil carboxamidas **253** catalizada con *p*TsOH (con ayuda de una trampa de Dean-Stark en tolueno bajo calentamiento de microondas) y una subsecuente adición de la *sec*-butilamina u otro nucleófilo, procede a través la formación de una oxazolona **259** para dar la deshidrofenilalanina **254** en una reacción “*one-pot*” en rendimientos de excelentes a buenos.

Por lo tanto, con la amida **254** en nuestras manos, se condujo los experimentos para llevar a cabo la reacción de Bischler-Napieralski<sup>4a,95</sup> en un segundo paso sintético. Se observó que bajo tales condiciones no se obtenía la deseada isoquinolina **255** en alguna cantidad detectable. Por otro lado, está publicado que la imidazolona **256** se puede obtener bajo condiciones similares a partir de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>59,64,96</sup> No obstante, no fue posible aislar alguna cantidad de la imidazolona **256**. El

<sup>95</sup> (a) Nagubandi, S.; Fodor, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1457-1463; (b) Bosch, J.; Domingo, A.; Linares, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1075-1080; (c) Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634; (d) Doi, S.; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2217-2221.

<sup>96</sup> Habib, O. M. O.; Hassan, H. M.; Moawad, E. B.; El-Mekabaty, A. *Inter. J. Mod. Org. Chem.* **2013**, *2*, 11-25.

producto aislado de la reacción de Bischler-Napieralski a partir de los derivados de la deshidrofenilalanina **254** fue la 4-benciliden-5-aryl-1,3-oxazol-5(4*H*)imina **257** en una manera reproducible con rendimientos de buenos a regulares (**Esquema 2.2.41**).



**Esquema 2.2.42.** Condensación entre el ácido fenilpirúvico (**252a**) y carboxamidas **253**.

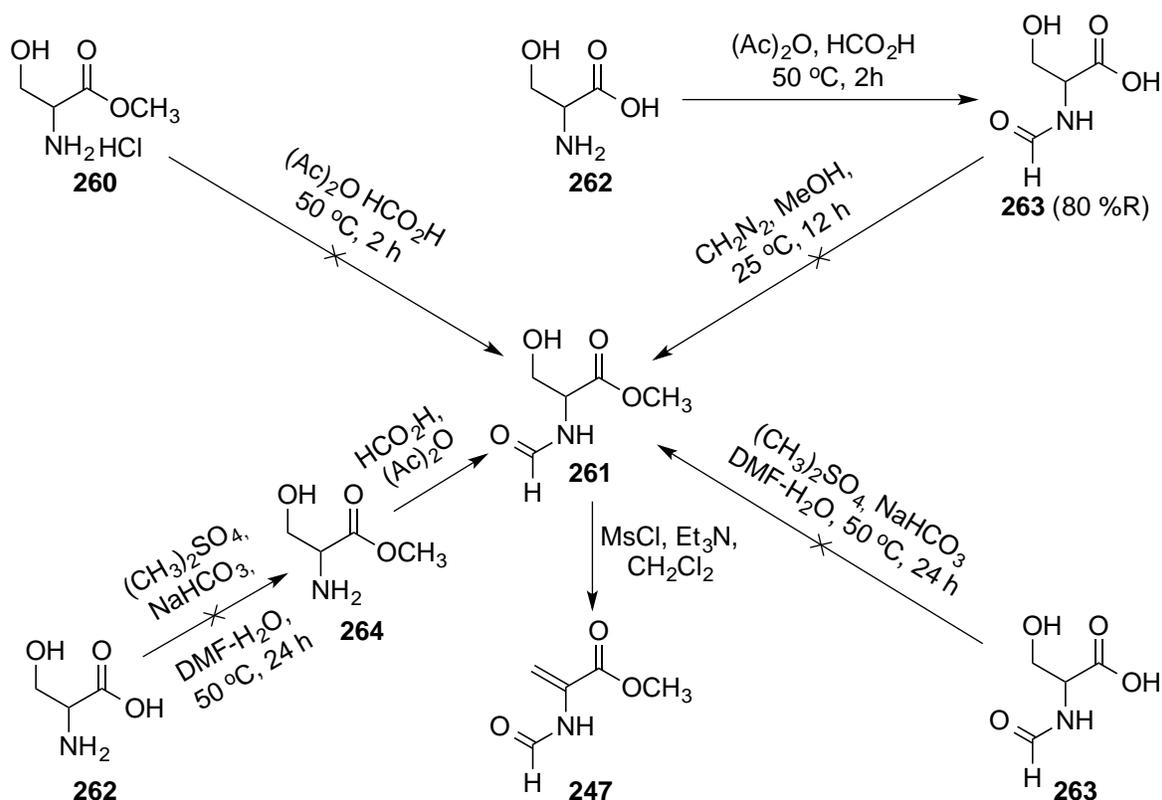
Las 4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas son compuestos sintéticos interesantes los cuales se pueden usar para preparar derivados estructuralmente relacionados con una variedad de aplicaciones potenciales en varias disciplinas. En la presente investigación se encontró un nuevo método de síntesis para obtener este tipo de compuestos **257** a partir de derivados de la deshidrofenilalanina **254** o a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y diferentes aril carboxamidas **253**, en una reacción “*one-pot*”. El análisis de difracción de rayos-X de monocristales da evidencia estructural de las 4-benziliden-oxazol-5(4*H*)iminas.

Además, se desarrolló un nuevo método de síntesis para la obtención de derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **254** a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y diferentes alquil carboxamidas **253**. Tanto el método de síntesis de 4-benziliden-oxazol-5(4*H*)iminas **257** y de derivados de la deshidrofenilalanina **254** están basados en la formación *in situ* de los ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **258** y de la oxazolonas **258** como intermediarios reactivos (**Esquema 2.2.42**). El aislamiento de algunas oxazolonas **258** y el ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **251** nos dio información para proponer un mecanismo para esta reacción. Además, se realizó la adición de hidrógeno en el doble enlace C2-C3 de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados a presiones bajas y temperatura ambiente, lo cual puede abrir la posibilidad de un estudio más profundo de hidrogenaciones asimétricas de estos sistemas en el futuro.

Aunado a lo anterior, para complementar la investigación de las metodologías desarrolladas en este proyecto, se reporta los resultados de un estudio *in silico* para investigar la posible naturaleza de las interacciones de las 4-benziliden-oxazol-5(4*H*)iminas **257**, algunos derivados de la deshidrofenilalanina **254** y algunas oxazolonas **259** en la proteína translocadora mitocondrial de proteínas en los receptores periférico de benzodiazepina. Los estudios “*docking*” arrojaron resultados prometedores para las estructuras estudiadas mostrando que pueden enlazarse al sitio activo de la proteína mitocondrial de los RPBs con valores de afinidad estimada similares al de la isoquinolincarboxamida PK11195.

### 2.3 Resultados del desarrollo de un nuevo método de síntesis para la obtención de isoquinolinas basada en la reacción de acoplamiento con Pd

La formación de éster **247** se planeó a partir de la formilación del clorhidrato del éster metílico de la (DL)-serina (**260**) con anhídrido acético y ácido fórmico para obtener el *N*-formil-(DL)-serinato de metilo **261**,<sup>97</sup> seguido de la reacción de eliminación con cloruro de metansulfonilo y trietilamina para obtener **247** (Esquema 2.3.43). Sin embargo, a pesar de que se hicieron varios intentos para llevar a cabo la síntesis del éster **247**, no fue posible formar el compuesto deseado. Cuando se trató el éster metílico de la (DL)-serina (**260**) con anhídrido acético y ácido fórmico para obtener **261** no se observó resultado alguno. Esto es debido a que la formilación del clorhidrato de éster **260** solo es posible si el grupo amino del éster **260** no está protonado. En condiciones ácidas el equilibrio debió estar desplazado a la formación de R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, y esto impidió la formilación del éster **260**. Por lo tanto, se cambió la estrategia de síntesis del éster **247**, por lo que se decidió formilar la (DL)-serina (**262**) con anhídrido acético/ácido fórmico y se obtuvo la *N*-formil-(DL)-serina<sup>98</sup> (**263**) con un rendimiento del 80 %. Pero cuando se trató **263** con diazometano no produjo el éster **261** deseado. Por lo tanto, se decidió tratar el ácido **263** con sulfato de dimetilo en condiciones básicas, sin embargo, no se observó la formación del éster **261**. Nuevamente, se cambió la estrategia de síntesis y se optó por tratar la (DL)-serina con sulfato de dimetilo en condiciones básicas para obtener el éster **264**, seguido de una formilación para obtener el éster **261**. No obstante, cuando se hizo la reacción de la (DL)-serina con SO<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> no se observó la formación del éster **264**.



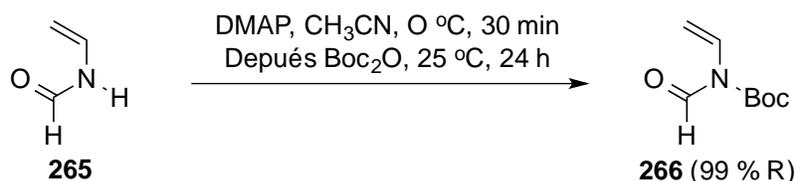
Esquema 2.3.43. Estrategias que se realizaron para la obtención del éster **247**.

<sup>97</sup> Sheehan, J. C.; Yang, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 1154-1158.

<sup>98</sup> (a) Terhorst, C.; Wittmann-Liebold, B.; Möller, W. *Eur. J. Biochem.* **1972**, *25*, 13-19; (b) Josefsson, L. *Biochim. Biophys. Acta* **1966**, *115*, 148-159.

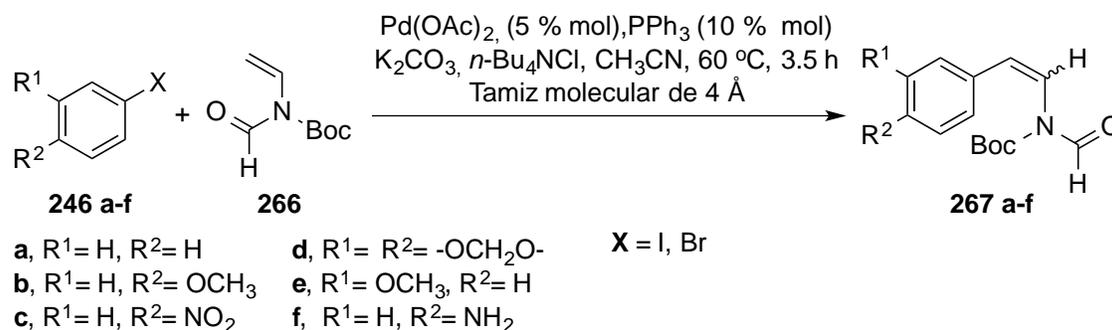
Por los resultados anteriores se decidió abandonar la estrategia de síntesis planeada para el ácido 3-isoquinolincarboxílico (**52**) basada en la reacción de acoplamiento C-C con Pd (reacción de Heck) y se decidió realizar un estudio sobre la reactividad de una serie de haluros aromáticos sustituidos en diferentes posiciones con el etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo mediante una reacción de Heck para dar las amidas **267 a-f**. Una vez que se obtuvo este estudio, se prosiguió con la reacción Bischer-Napieralski de algunas amidas **267** con el objetivo de formar isoquinolinas sustituidas.

Para poder hacer el estudio de las reacciones de Heck, se protegió la *N*-etenilformamida (**265**) con dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc<sub>2</sub>O) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), como catalizador de la acilación, para obtener la etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo (**266**) con un 99 % de rendimiento (**Esquema 2.3.44**).<sup>99</sup>



**Esquema 2.3.44.** Síntesis del etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo (**266**).

**Tabla 2.3.3.** Efecto del grupo funcional en la arilación del etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo (**266**) catalizada con paladio en presencia de cloruro de *n*-tetrabutilamonio, carbonato de potasio como la base y trifenilfosfina como ligante



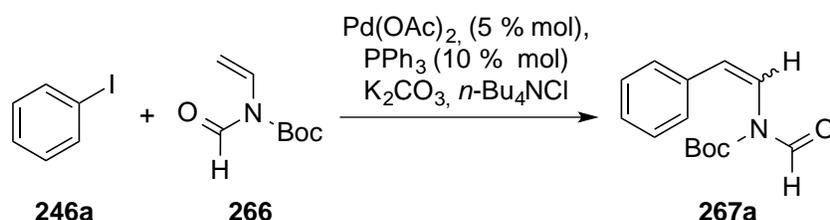
| Exp. | Ar-X     | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup>   | X  | %R <b>267</b> |
|------|----------|----------------------|------------------|----|---------------|
| 1    | <b>a</b> | H                    | H                | I  | 45            |
| 2    | <b>b</b> | H                    | OCH <sub>3</sub> | I  | 95            |
| 3    | <b>c</b> | H                    | NO <sub>2</sub>  | I  | 8             |
| 4    | <b>d</b> | O-CH <sub>2</sub> -O |                  | Br | 8             |
| 5    | <b>e</b> | OCH <sub>3</sub>     | H                | I  | 14            |
| 6    | <b>f</b> | H                    | NH <sub>2</sub>  | I  | 25            |

Se puede observar en la **Tabla 2.3.3** que los mejores rendimientos se lograron con el 4-yodoanisol (**246b**) con un 95% de rendimiento, seguido del yodobenceno (**246a**) con 45 % de rendimiento. Los

<sup>99</sup> (a) Kassir, A. F.; Ragab, S. S.; Nguyen, T. A. M.; Charnay-Pouget, F.; Guillot, R.; Scherrmann, M.-C. Boddaert, T.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9983–9991 (b) P. M. T. Ferreira, L. S. M. Hernâni, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9575-9578.

resultados indican que un grupo electrodonador en la posición *para* con respecto al halogenuro en el anillo aromático, como el grupo metoxilo **246b**, favorece la reacción de Heck. Por lo tanto, se podría esperar un rendimiento bueno para la formación de **267f**, sin embargo, se obtuvo 25% de rendimiento. La diferencia de rendimiento de los productos **267b** y **267f** se puede explicar debido a que la 4-yodoanilina se *orto*-metalo con el paladio, provocando que la especie catalítica (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd disminuyera en el seno de la reacción. Por otro lado, un grupo electroattractor en la posición *para* con respecto al halogenuro, como el grupo NO<sub>2</sub> **246c**, desfavorece la reacción de Heck, obteniendo **267c** con un rendimiento del 8%. También, se puede apreciar que un grupo electrodonador en la posición *meta* con respecto al halogenuro, como el metoxilo en **246e**, no favorece el acoplamiento C-C con Pd, obteniendo **267e** con un rendimiento del 14%. Se esperaba que el efecto electrodonador en *para* predominara cuando se realizó la reacción entre el 4-bromo-1,2-(metilendioxi)-benceno **246d** y **266**, sin embargo, se obtuvo **267d** con un rendimiento del 8%. Este resultado se puede explicar debido a que se usó un arilo bromado, pues la reacción de Heck es más sensible a la naturaleza del nucleófilo y a la fuerza del enlace de C-X y M-X. El orden de reactividad, descrito en la literatura, es I>>>OTf>Br>>Cl para la reacción de Heck.<sup>100</sup>

**Tabla 2.3.4.** Optimización para la reacción de Heck entre yodobenceno **246a** y el etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo a **266** catalizada con Paladio



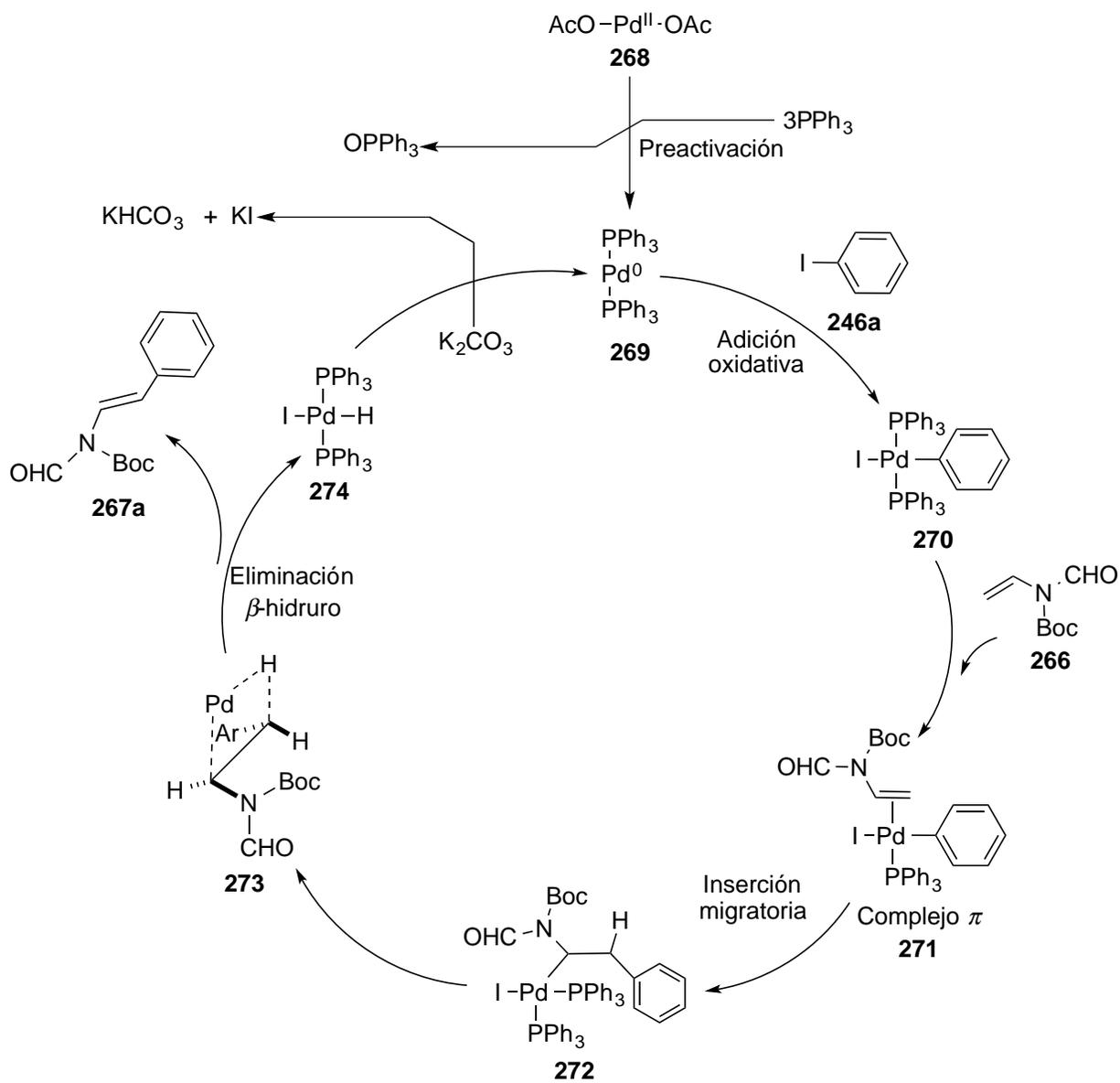
| Exp. | Disolvente                        | PR <sub>3</sub>                  | % mol PR <sub>3</sub> | Pd                     | T / °C  | Mallas Moleculares 4Å | t / h | % R <b>267a</b> |
|------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|-----------------------|-------|-----------------|
| 1    | DMF                               | PPh <sub>3</sub>                 | 10                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 60      | No                    | 24    | Trazas          |
| 2    | DMF-H <sub>2</sub> O <sup>a</sup> | PPh <sub>3</sub>                 | 10                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 60      | No                    | 24    | Trazas          |
| 3    | DMF                               | PPh <sub>3</sub>                 | 10                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 60      | Sí                    | 3.5   | Trazas          |
| 4    | CH <sub>3</sub> CN                | PPh <sub>3</sub>                 | 10                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 60      | Sí                    | 3.5   | 45              |
| 5    | CH <sub>3</sub> CN                | PPh <sub>3</sub>                 | 15                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 60      | Sí                    | 3.5   | 6               |
| 6    | CH <sub>3</sub> CN                | PPh <sub>3</sub>                 | 15                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | reflujo | Sí                    | 10    | 37              |
| 7    | CH <sub>3</sub> CN                | P( <i>o</i> -tolil) <sub>3</sub> | 15                    | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | reflujo | Sí                    | 24    | 19              |
| 8    | Tolueno                           | -----                            | ---                   | Pd EnCat <sup>TM</sup> | 100     | Sí                    | 48    | Trazas          |

<sup>a</sup> 110 µL de H<sub>2</sub>O/ 1mL de CH<sub>3</sub>CN.

Por otro lado, se escogió como la reacción modelo, la reacción de acoplamiento C-C entre el yodobenceno (**246a**) y el carbamato **266** para obtener la amida **267a** mediante una reacción de Heck, con el objetivo de encontrar las condiciones de reacción para la síntesis de las amidas **267a-f**. En la **Tabla 2.3.4** se pueden apreciar los resultados obtenidos. Cuando se hizo la reacción en DMF, en condiciones no anhidras, después de 24 h de reacción se aislaron solo trazas del producto **267a**. Después, como está publicado en la literatura que la adición de H<sub>2</sub>O puede mejorar la formación de la reacción de

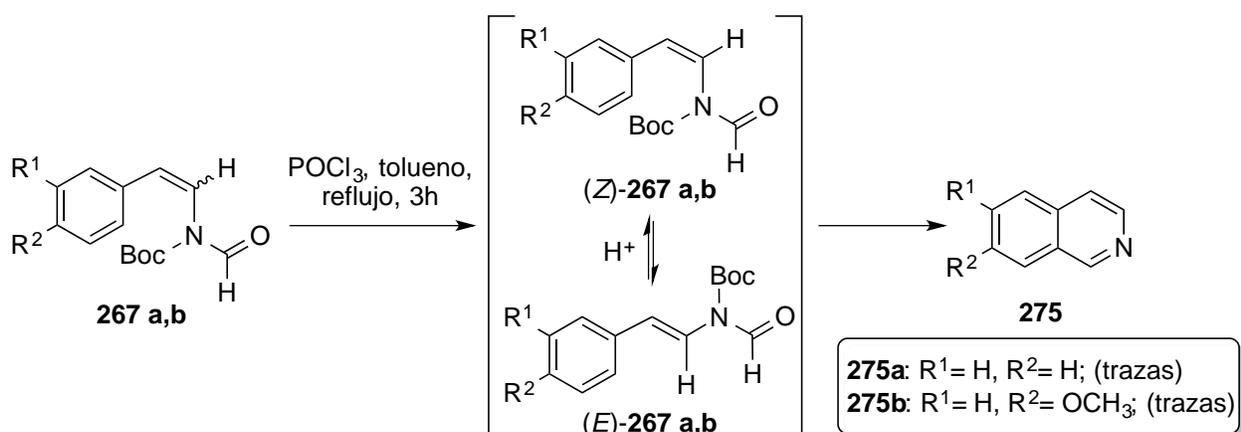
<sup>100</sup> Beletskaya, I. P.;Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

acoplamiento de la reacción de Heck,<sup>92</sup> se realizó un experimento con la adición de 110  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}$ / 1mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; después de 24 horas de reacción, solo se obtuvo trazas de **267a**. Por consiguiente, se decidió llevar a cabo la reacción de Heck en condiciones anhidras con una cantidad de tamiz molecular de 4 $\text{\AA}$ . Después de 3.5 horas se obtuvo trazas de **267a**. Cuando se usó acetonitrilo como disolvente y en condiciones anhidras de reacción se obtuvo la amida **267a** con un 45 % de rendimiento. Al aumentar la cantidad de trifenilfosfina en 15 % mol con respecto al **267a**, después de 3.5 horas de reacción se encontraron trazas del producto **267a**. Por lo tanto, se aumentó el tiempo de reacción a 10 horas, obteniendo un 37 % de rendimiento de la amida **267a**. Se probó la tri-*orto*-tolilfosfina como ligante y después de 24 horas de reacción se obtuvo el producto deseado en un rendimiento del 19 %. Finalmente, se cambió la fuente de paladio por Pd EnCat<sup>TM</sup> y se utilizó tolueno como disolvente, sin fosfina como ligante. Después de 48 horas de reacción solo se observó trazas de **267a**.



**Esquema 2.3.45.** Se muestra el mecanismo de reacción de la reacción de Heck entre el yodobenceno (**246a**) y la olefina **266**.

En el **Esquema 2.3.45** se muestra el mecanismo de reacción de la reacción de Heck entre el yodobenceno (**246a**) y el y carbamato **266** basado en lo que se conoce en la literatura.<sup>101</sup> El primer paso del ciclo catalítico es la adición oxidativa del haluro de arilo **246a** al complejo de Pd(0) **269**. La adición oxidativa da origen a un haluro de  $\sigma$ -aril-paladio(II) **270**, *trans*-ArPdXL<sub>2</sub> el cual primero se coordina al alqueno **266** después de la disociación de una fósfinas, y entonces experimenta una *inserción syn* (o una inserción migratoria) del alqueno, dejando un haluro de  $\sigma$ -aril-paladio(II) **272**. El paso de la disociación de la fósfinas se basa en el hecho que la reacción de *trans*-PhPdXL<sub>2</sub> con etileno es inhibida por una fósfinas extra. La reacción de ArPdXL<sub>2</sub> con un alqueno, además, es referida como una carbopaladación (formación del enlace Pd-C). Este es el origen de la regioselectividad de la reacción de Mizoroki-Heck. Ciertamente, dos complejos de haluro de  $\sigma$ -aril-paladio(II) isoméricos se pueden formar en una  $\alpha$  o  $\beta$  arilación del alqueno, dejando un alqueno arilado ramificado o lineal respectivamente. Una rotación interna del enlace C-C en el haluro de  $\sigma$ -aril-paladio(II) lleva a un enlace-sp<sup>3</sup> de un hidrógeno  $\beta$  en una posición *syn* relativa al átomo de paladio **273**. Una *eliminación sym  $\beta$ -hidruro* forma un haluro de hidridopaladio(II) ligado al alqueno arilado. Esta reacción puede ser reversible (favoreciendo una fósfinas libre en la reacción de Mizoroki-Heck), como propuso Heck la explicación de alguna isomerización del alqueno arilado final por la readición del haluro de hidridopaladio(II) en su enlace C=C con una regioselectividad reversible. Después de la disociación del alqueno arilado **267a** el haluro de hidridopaladio(II) **274** experimenta una *eliminación reductiva* reversible para generar el complejo activo de Pd(0) **269**. La base desplaza el equilibrio hacia el catalizador de Pd(0) por la eliminación de un haluro de hidrógeno



**Esquema 2.3.46.** Reacción de ciclación de las amidas **267a,b** con POCl<sub>3</sub> a reflujo por calentamiento convencional.

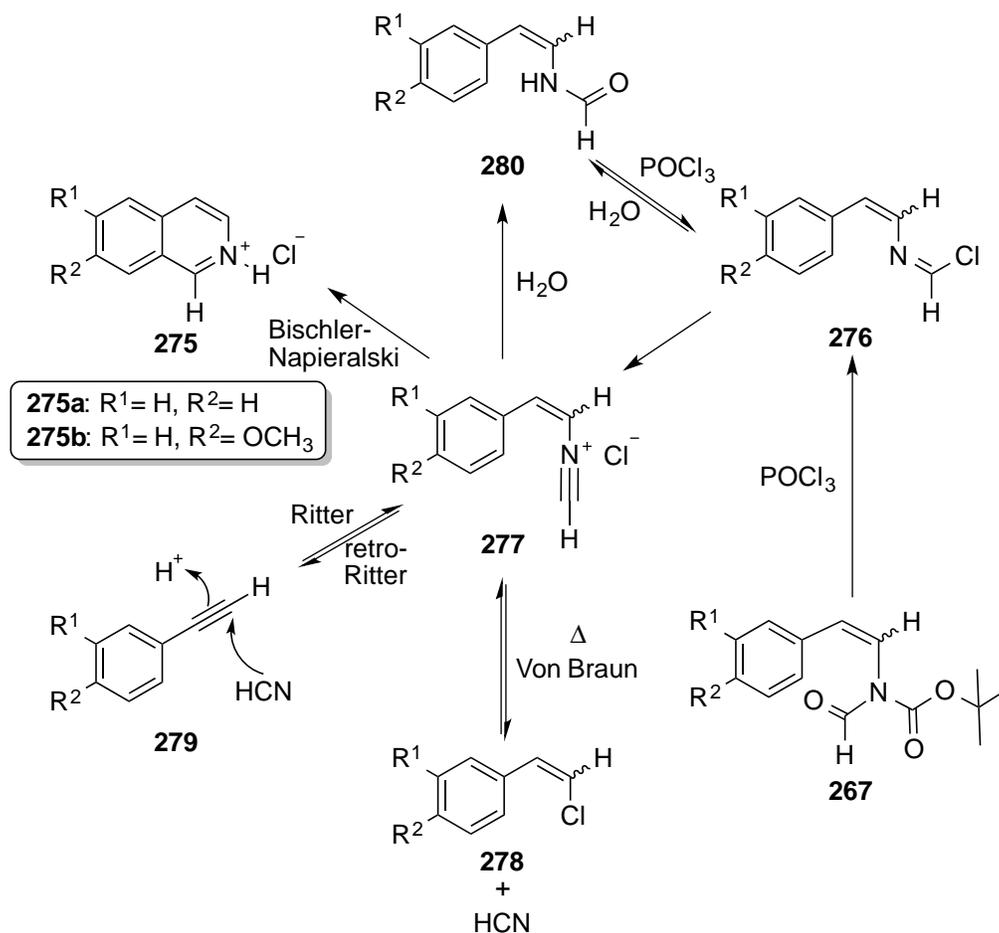
Se hicieron varios intentos para llevar a cabo la reacción de ciclación de las amidas **267 a,b** con POCl<sub>3</sub> en tolueno a reflujo por calentamiento convencional. Se esperaba que a partir de la amida racémica **267 a,b**, bajo condiciones ácidas se produciría el equilibrio entre el isómero (*E*)-**267 a,b** y (*Z*)-**267 a,b**, este último tiene la conformación para formar el núcleo de la isoquinolina (**Esquema 2.3.46**).<sup>102</sup> Sin embargo, solo se observó trazas de la isoquinolina (**275a**) y de la 7-metoxi-isoquinolina (**275b**). Cuando se

<sup>101</sup> Jutand, A. (2009) Mechanisms of the Mizoroki–Heck Reaction, in The Mizoroki-Heck Reaction (ed M. Oestreich), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. doi: 10.1002/9780470716076.ch1

<sup>102</sup> Cho, I.; Gong, L.; Muchowski, J. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 7288-7291.

trató **267a** con  $\text{POCl}_3$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a reflujo por 12 horas no se observó la isoquinolina deseada. Posiblemente las condiciones de reacción y el grupo funcional del aldehído favorecieron las reacciones colaterales que compiten con la ciclación de Bischler-Napieralski como la reacción de Von Braun o la reacción de retro-Ritter.<sup>95a</sup>

En el **Esquema 2.3.47** se muestra cómo los sustratos **267a,b** producen el haluro de imidoilo **276** al adicionarse  $\text{POCl}_3$ , lo cual puede producir la sal de nitrilio **277**. El ion de nitrilio **277** es un intermediario común en otras dos conocidas reacciones: la reacción de von Braun y la reacción de Ritter. El ion haluro del par iónico del nitrilio **277** puede recombinarse para producir la degradación de amidas de von Braun produciendo el compuesto **278** y  $\text{HCN}$ . Por otro lado, la pérdida de un protón puede formar el alquino **279** como en el caso de la reacción retro-Ritter.<sup>95a</sup>



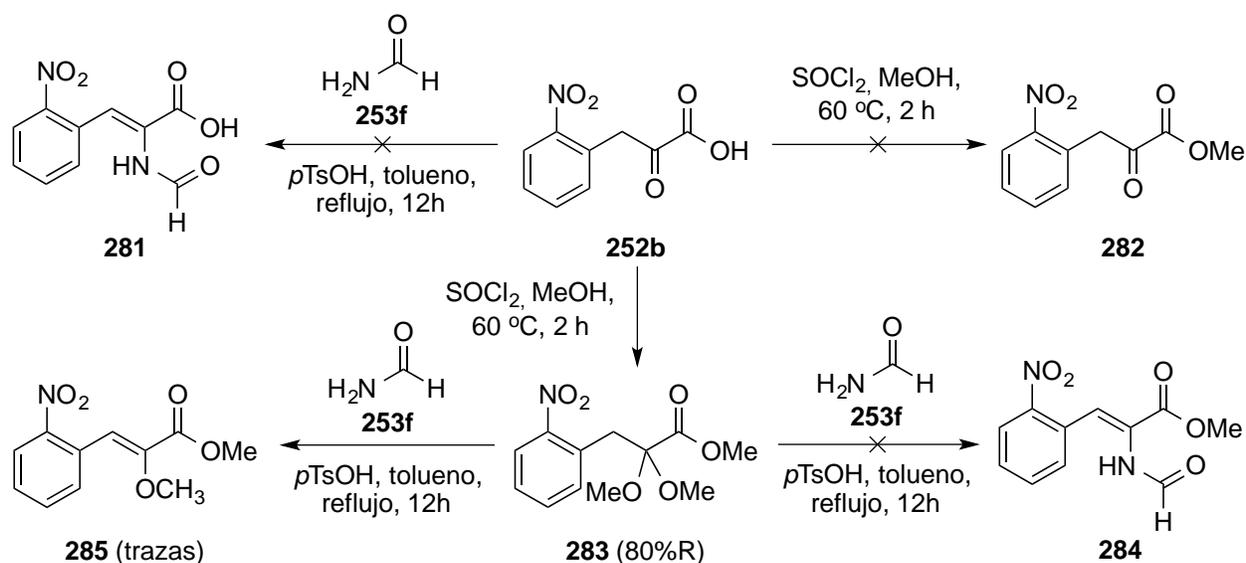
**Esquema 2.3.47.** Se muestra cómo la reacción de Bischler-Napieralski como comparte un intermediario común con otras dos conocidas reacciones: la reacción de von Braun y la reacción de Ritter.

## 2.4 Síntesis de oxazolimidinas y derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturado a partir del ácido fenilpirúvico y alquilamidas

### 2.4.1 Experimentos iniciales

Se realizaron diferentes condiciones experimentales para condensar el ácido 2-nitrofenilpirúvico (**252b**) y la formamida (**253f**) para dar el ácido **281** como se muestra en el **Esquema 2.4.48**. Cuando

se realizó la reacción entre el ácido **252b** y **253f**, por irradiación de microondas y libre de disolventes, no se llevó a cabo la condensación deseada. Por lo tanto, se adicionó *p*TsOH con el objetivo de catalizar la reacción (se llevó a cabo la reacción libre de disolventes y bajo irradiación de microondas), pero se encontró los mismo resultados anteriores. En consecuencia se realizó la reacción con una cantidad catalítica de *p*TsOH en tolueno, a reflujo con ayuda de una trampa de Dean-Stark; nuevamente, no se observó la formación del ácido **281** deseado. Para facilitar el seguimiento de la reacción mediante CCF, se decidió llevar a cabo la esterificación del ácido **252b** utilizando cloruro de tionilo en MeOH, pero la reacción no condujo a la formación del éster **282**,<sup>103</sup> en su lugar se aisló el éster **283** como producto mayoritario (80 %R); en el cual se llevó a cabo la esterificación y al mismo tiempo se formó el acetal en el carbono del carbonilo en la posición 2. Cuando se realizó la reacción de entre el éster **283** y la formamida (**253f**) con cantidades catalíticas de *p*TsOH, con el objetivo de obtener el compuesto **284**, se encontró que en estas condiciones de reacción no se observó la formación del producto **284**, en su lugar se aisló el éster **285** (Esquema 2.4.48).



**Esquema 2.4.48.** Diferentes condiciones experimentales para condensar el ácido 2-nitro-fenilpirúvico (**252b**) y la formamida (**253f**) para dar el ácido **281**.

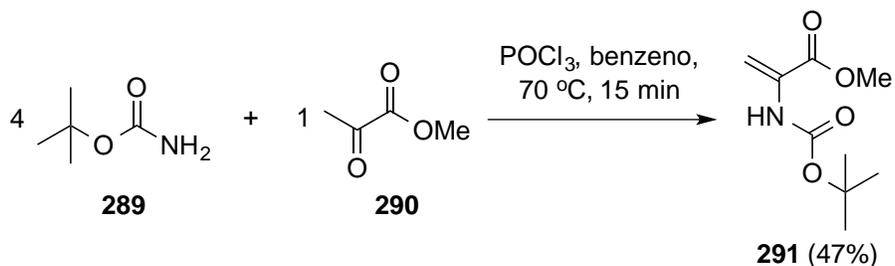
Se obtuvieron resultados similares cuando se trató de condensar el ácido **252a** con la formamida (**253f**), con cantidades catalíticas de *p*TsOH, para dar el ácido **254q**. Como no fue posible obtener los resultados deseados, se decidió realizar la esterificación del ácido **252a** con cloruro de tionilo en MeOH para formar el fenilpirúvato de metilo (**286**), pero en estas condiciones de reacción se formó el éster **287** con un 52% rendimiento y con la formación del acetal en el carbono del carbonilo en la posición 2; en la misma reacción se logró identificar la formación del hemiacetal. Por lo tanto, se realizó la reacción de esterificación del ácido **252a** con sulfato de dimetilo en condiciones básicas para obtener el éster **286**, pero éste experimento no fue exitoso. Debido a estos resultados, se trató el acetal **287** con  $H_2SO_4$  con el objetivo de obtener el éster **286**, pero en estas condiciones se observó que el acetal **287** se transformó

<sup>103</sup> *Syntheses, Coll.* Vol. 10, p. 320; Vol. 177. p 64



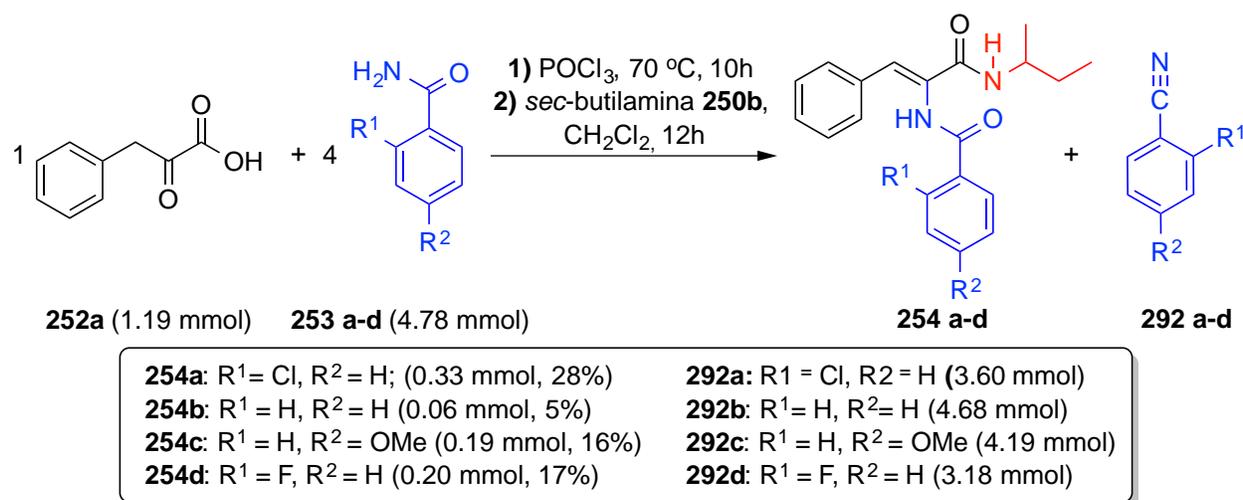
### 2.4.2 Síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y alquilamidas

Con los resultados anteriores y basados en el reporte de Morin *et. al.*,<sup>105</sup> en donde condensaban el carbamato de *tert*-butilo (**289**) y el pirúvato de metilo (**290**) (con una relación estequiométrica de 4:1) con POCl<sub>3</sub> obtuvieron el producto **291** con 47% de rendimiento (**Esquema 2.4.50**).



**Esquema 2.4.50.** Síntesis de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]prop-2-enoato de metilo (**291**) a partir del carbamato de *tert*-butilo (**289**) y pirúvato de metilo (**290**) con POCl<sub>3</sub>.

Cuando se hicieron las reacciones entre el ácido **252a** con las diferentes carboxamidas **253a-c** (con una relación estequiométrica de 1:4) con POCl<sub>3</sub> a una temperatura de 70 °C por calentamiento convencional y terminando la reacción con una solución de *sec*-butilamina **250b** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se aislaron los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254a**, **254b**, **254c**, **254d** con rendimientos de 27%, 5%, 16% y 17% respectivamente. En todos estos experimentos se aislaron los nitrilos **292a-d** en una mayor proporción (**Esquema 2.4.51**). Por lo tanto, por las cantidades relativas de los productos de las diamidas **254a-d** y la de los nitrilos **292a-d**, se concluyó que estas condiciones de reacción se favorecían la formación de los nitrilos **292a-d** sobre los productos **254a-d**.

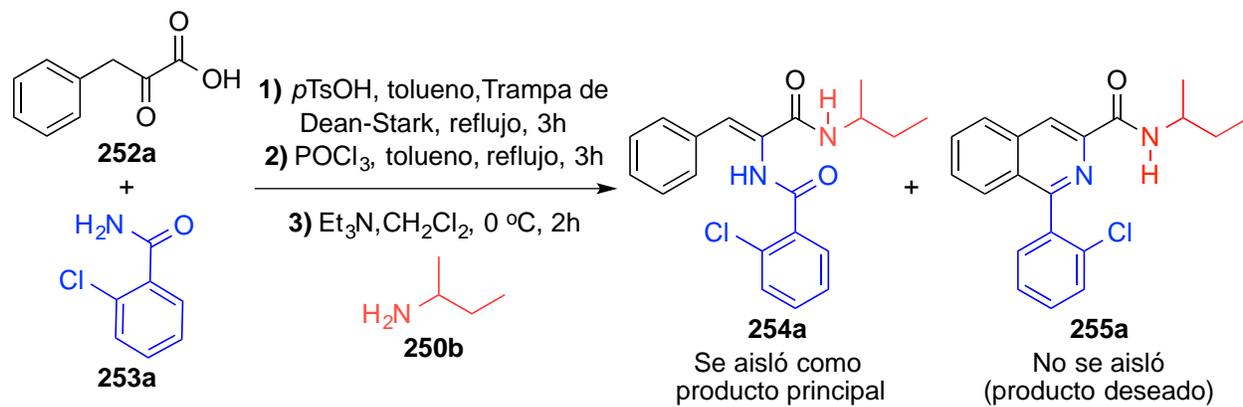


**Esquema 2.4.51.** Síntesis de los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254a-d** y de los nitrilos **292a-d**, como subproductos de la reacción, utilizando POCl<sub>3</sub> por calentamiento convencional.

Con esta información y con el objetivo de desfavorecer la formación de los nitrilos **292a-d**, se realizaron los experimentos para llevar a cabo la condensación entre el ácido **252a** y la 2-clorobenzamida (**253a**); la reacción se realizó con un exceso del ácido **252a** con respecto a la carboxamida **253a** para

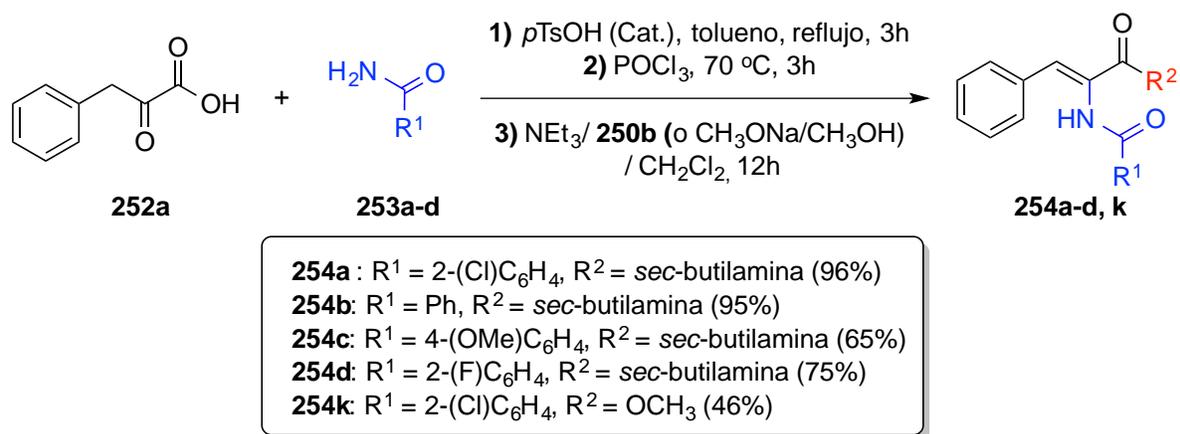
<sup>105</sup> Labia, R.; Morin, Ch. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 249-251.

desplazar el equilibrio, se utilizó cantidades catalíticas de ácido *para*-toluensulfónico en tolueno a reflujo (con ayuda de una trampa de Dean-Stark) y por calentamiento convencional. Después, en un segundo paso se adicionó POCl<sub>3</sub> y la reacción se terminó con la *sec*-butilamina (**250b**). Todo el procedimiento experimental se realizó de forma “*one-pot*” y el producto mayoritario de esta reacción fue el derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254a**. Sin embargo, lo que realmente se buscaba era la síntesis de la isoquinolina **255a** a partir del ácido **252a** en una reacción “*one-pot*” (**Esquema 2.4.52**).



**Esquema 2.4.52.** Síntesis del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254a** como producto principal en una reacción “*one-pot*”.

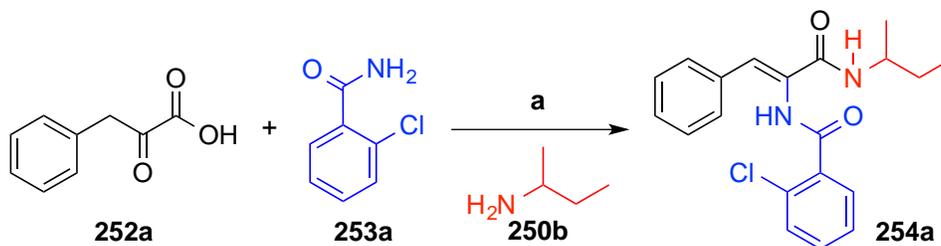
Al mismo tiempo y para tener más información de esta reacción, se prepararon los compuestos **254a-d,k** bajo las condiciones del **Esquema 2.4.52**, la reacción se terminó con **250b** o una solución de CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH (**Esquema 2.4.53**).



**Esquema 2.4.53.** Síntesis “*one-pot*” de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y las carboxamidas **253a-d** por calentamiento convencional.

Con el objetivo de preparar diferentes derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados (**Tabla 2.4.7**) y de esta forma probar el alcance de este método de síntesis, se decidió optimizar las condiciones de reacción de la condensación del ácido fenilpirúvico (**252a**) y la 2-clorobenzamida (**253a**) para la formación de la diamida **254a**. En la **Tabla 2.4.5** se muestran los resultados que se obtuvieron; lo más importante de estos experimentos, es que la reacción se puede realizar de forma “*one-pot*” para obtener el derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a** sin la necesidad de utilizar POCl<sub>3</sub> y bajo irradiación de microondas.

**Tabla 2.4.5.** Optimización de la reacción “one-pot” para obtener *N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida (**254a**)



| Exp. | Equiv<br><b>252a</b> | Equiv<br><b>253a</b> | Equiv<br><b>250b</b> | Equiv<br>Et <sub>3</sub> N | Calentamiento        | Equiv<br>POCl <sub>3</sub> o AD | t <sup>POCl<sub>3</sub></sup> | Equiv<br><i>p</i> TsOH | t <sup><i>p</i>TsOH</sup> | %R<br><b>254a<sup>b</sup></b> |
|------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1    | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 1                      | 1 h                       | 97                            |
| 2    | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 1                      | 1 h                       | 85 <sup>c</sup>               |
| 3    | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 0.2                    | 1 h                       | 65                            |
| 4    | 1.5                  | 1                    | 2                    | ----                       | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 0.2                    | 3 h                       | 60                            |
| 5    | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 2                      | 30 min                    | 68                            |
| 6    | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | MW <sup>a</sup>      | -----                           | ----                          | 0.2                    | 30 min                    | 55                            |
| 7    | 3                    | 1                    | 20                   | 20                         | MW <sup>d</sup>      | 10                              | 1 h                           | 0.2                    | 30 min                    | 90                            |
| 8    | 3                    | 1                    | 20                   | 20                         | MW <sup>d</sup>      | 10                              | 0.5 h                         | 0.2                    | 30 min                    | 89                            |
| 9    | 3                    | 1                    | 45                   | -----                      | Convenc <sup>e</sup> | 10                              | 3 h                           | 0.2                    | 3 h                       | 96                            |
| 10   | 3                    | 1                    | 10                   | 10                         | Convenc <sup>f</sup> | 5                               | 3 h                           | 0.2                    | 3 h                       | 65                            |
| 11   | 1.5                  | 1                    | 22                   | -----                      | Convenc <sup>f</sup> | 6                               | 11 h                          | 0.2                    | 24 h                      | 49                            |
| 12   | 1                    | 4                    | 15                   | -----                      | Convenc <sup>g</sup> | 10                              | 10 h                          | -----                  | ----                      | 28                            |

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, Trampa de Dean-Stark, reflujo (MW, 150 W); Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h.

<sup>b</sup> El producto fue purificado por cromatografía flash en columna sobre silica gel.

<sup>c</sup> El producto fue purificado por cristalización simple.

<sup>d</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, trampa de Dean-Stark, reflujo (MW, 170 W); Después 0 °C, POCl<sub>3</sub>, reflujo (MW); Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h.

<sup>e</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, reflujo; Después 0 °C, POCl<sub>3</sub> (70 °C); Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h.

<sup>f</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, trampa de Dean-Stark, reflujo; Después 0 °C, POCl<sub>3</sub> (70 °C); Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h.

<sup>g</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, 0 °C, POCl<sub>3</sub> (70 °C); Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

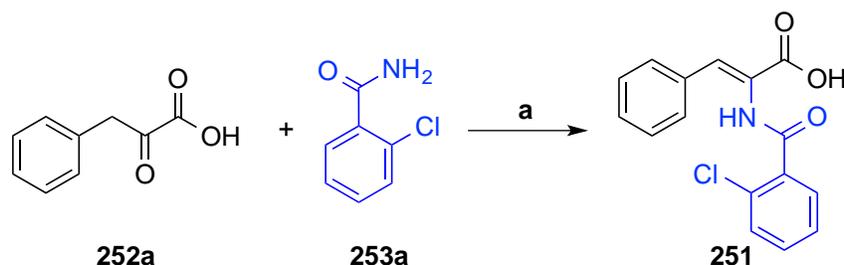
**MW**: Irradiación de Microondas; **Convenc**: Calentamiento convencional; **W**: Watts; **MS4Å**: tamiz molecular 4Å.

Se puede observar en la **Tabla 2.4.5** que cuando se utilizó un pequeño exceso del ácido **252a** (1.5 equiv) con respecto a la amida **253a**, *p*TsOH (1 equiv) en tolueno a reflujo (con ayuda de una trampa de Dean-Stark) y se irradió la reacción con microondas por una hora, seguido de una adición de una solución de *sec*-butilamina (**250b**) y Et<sub>3</sub>N, se obtuvo la diamida **254a** con un rendimiento del 97% (Exp. 1). Si el producto se purifica mediante una cristalización simple (AcOEt y hexanos) se obtiene **254a** con un rendimiento del 85% (Exp. 2). Cuando se llevó a cabo la reacción con *p*TsOH (0.2 equiv) en tolueno a reflujo (con ayuda de una trampa de Dean-Stark) y 30 min de irradiación de microondas, el producto **254a** se obtuvo con un rendimiento del 55% (Exp. 6). Un aumento en el tiempo de reacción (hasta una hora) produce el producto **254a** con un aumento del 65% de rendimiento (Exp. 3). Si al finalizar la etapa del reflujo, se adiciona POCl<sub>3</sub> (antes de agregar **250b**) el producto **254a** se obtiene con un rendimiento del 90% (Exp. 7 y 8). También, se realizó la reacción a reflujo (con ayuda de una la trampa de Dean-Stark)

con calentamiento convencional por 3 horas, seguido de una adición posterior de POCl<sub>3</sub> (70 °C, 3 horas) y **250b**, obteniendo el producto **254a** con un rendimiento del 96% (Exp. 9). La condensación entre **252a** y **253a** se puede llevar a cabo con POCl<sub>3</sub> (sin utilizar *p*TsOH) bajo calentamiento convencional, para dar el producto **254a** con un rendimiento del 28% (Exp. 12).

Al mismo tiempo se optimizó la reacción de condensación entre el ácido fenilpirúvico (**252a**) y la 2-clorobenzamida (**253**) para la formación del ácido (2*Z*)-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoico (**251**). En la **Tabla 2.4.6** se muestran los resultados experimentales que se obtuvieron; lo más sobresaliente es que la reacción se puede realizar con una cantidad catalítica de *p*TsOH (0.2 equiv) por irradiación de microondas (30 min), obteniendo el ácido **251** con un rendimiento del 95% (Exp 1) y por calentamiento convencional (3 horas) con un rendimiento del 94% (Exp 5). Además, estos resultados experimentales ayudaron a optimizar las condiciones de reacción para la formación de la diamida **254a** (**Tabla 2.4.5**).

**Tabla 2.4.6.** Optimización de la reacción para obtener ácido (2*Z*)-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoico (**251**)



| Exp. | Equiv <b>252a</b> | Equiv <b>253a</b> | [ <b>253a</b> ]/M | Calentamiento        | Equiv <i>p</i> TsOH | <i>t</i> <sup><i>p</i>TsOH</sup> | Equiv POCl <sub>3</sub> | <i>t</i> <sup>POCl<sub>3</sub></sup> | % R <b>251</b> <sup>b</sup> |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1    | 1.5               | 1                 | 0.37              | MW <sup>a</sup>      | 0.2                 | 30 min                           | -----                   | ----                                 | 95                          |
| 2    | 1.3               | 1                 | 0.57              | MW <sup>a</sup>      | 0.2                 | 30 min                           | -----                   | ----                                 | 89                          |
| 3    | 1.5               | 1                 | 0.18              | MW <sup>a</sup>      | 0.2                 | 30 min                           | -----                   | ----                                 | 77                          |
| 4    | 1.5               | 1                 | 0.10              | MW <sup>a</sup>      | 0.2                 | 30 min                           | -----                   | ----                                 | 56                          |
| 5    | 1.5               | 1                 | 0.27              | Convenc <sup>d</sup> | 0.2                 | 3 h                              | -----                   | ----                                 | 94                          |
| 6    | 1.5               | 1                 | 0.18              | Convenc <sup>d</sup> | 0.2                 | 3 h                              | -----                   | ----                                 | 76                          |
| 7    | 3                 | 1                 | 0.09              | Convenc <sup>d</sup> | 0.2                 | 3 h                              | -----                   | ----                                 | 55                          |
| 8    | 1.5               | 1                 | 0.26              | Convenc <sup>d</sup> | 0.2                 | 12 h                             | -----                   | ----                                 | 22                          |
| 9    | 1                 | 4                 | 1.11              | Convenc <sup>e</sup> | ----                | ----                             | 4                       | 10 h                                 | 56                          |
| 10   | 1                 | 4                 | 1.11              | Convenc <sup>e</sup> | ----                | ----                             | 10                      | 10 h                                 | 33 <sup>c</sup>             |
| 11   | 1                 | 4                 | 1.11              | Convenc <sup>e</sup> | ----                | ----                             | 10                      | 36 h                                 | 24 <sup>c</sup>             |

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, Trampa de Dean-Stark, reflujo (MW, 150 W).

<sup>b</sup> El producto fue purificado por cristalización simple.

<sup>c</sup> El producto fue purificado por cromatografía flash en columna sobre sílica gel.

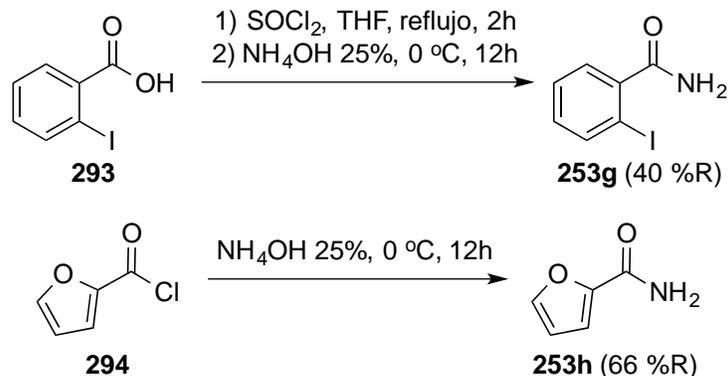
<sup>d</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, Trampa de Dean-Stark, reflujo.

<sup>e</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, 0 °C, después POCl<sub>3</sub> (70 °C).

<sup>f</sup> Reactivos y condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, reflujo.

**MW:** Irradiación de Microondas; **Convenc:** Calentamiento Convencional; **W:** Watts.

Se realizó la formación de la 2-yodobenzamida<sup>106</sup> (**253g**) y la furan-2-carboxamida<sup>107</sup> (**253h**), con el propósito de utilizarlas en la síntesis de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados. La 2-yodobenzamida (**253g**) se preparó a partir del ácido 2-yodobenzoico (**293**); como primer paso se formó el cloruro de ácido con  $\text{SOCl}_2$  en THF, después  $\text{NH}_4\text{OH}$  se añadió para la formación del producto **253g** con un rendimiento del 40%. La preparación de la furan-2-carboxamida (**253h**) se realizó con la adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al cloruro de 2-furoilo (**294**) para producir **253h** con un 66% de rendimiento (**Esquema 2.4.54**).



**Esquema 2.4.54.** Formación de la 2-yodobenzamida (**253g**) y la furan-2-carboxamida (**253h**).

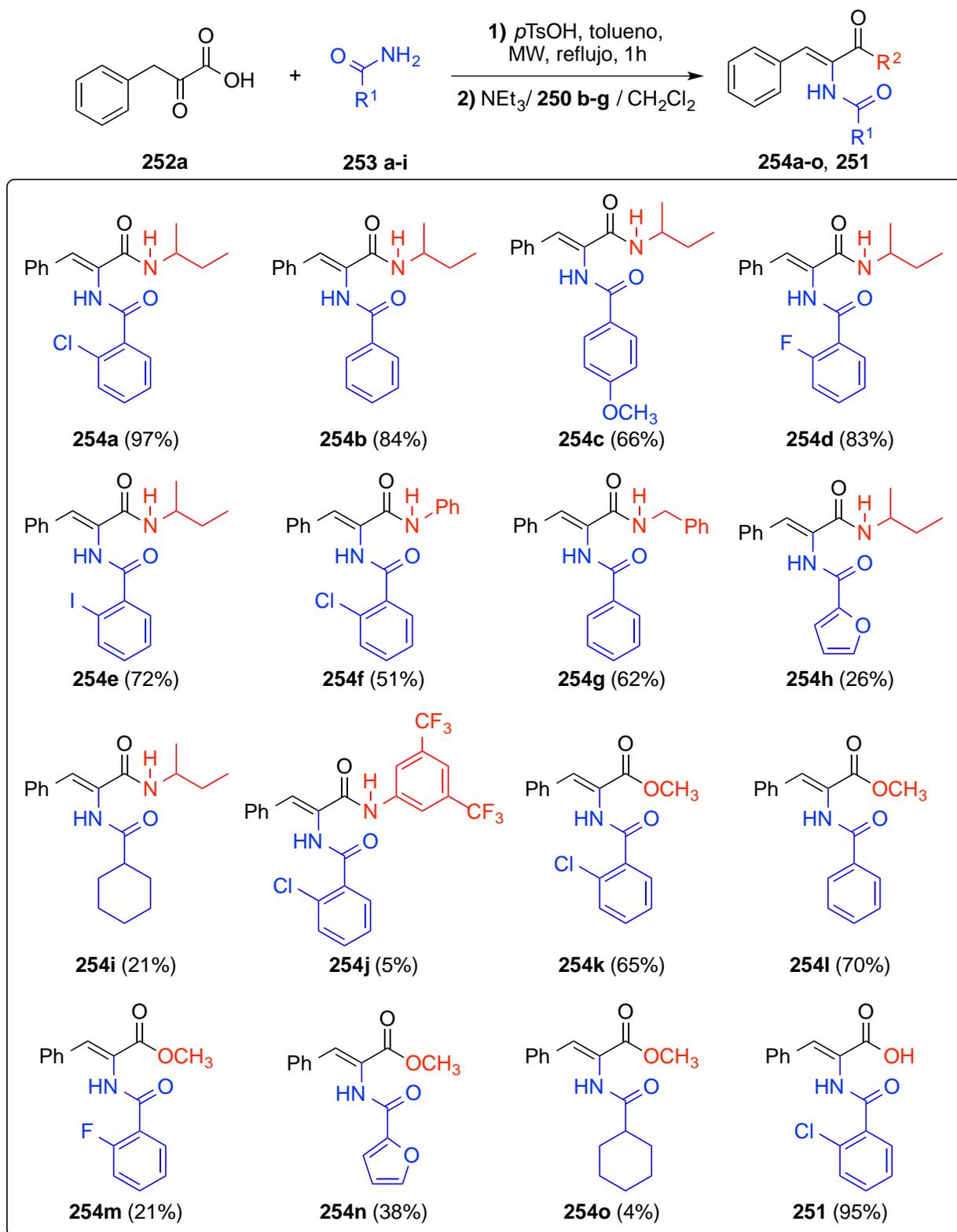
Cuando se optimizaron las condiciones de reacción para la formación de la diamida **254a** a partir del ácido fenilpirúvico y la carboxamida correspondiente, se decidió probar el alcance de este método de síntesis para la preparación de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados, los resultados que se obtuvieron se muestran en la **Tabla 2.4.7**. La síntesis de los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados se realizó con la condensación del ácido fenilpirúvico (**252a**) y con diferentes amidas: 2-clorobenzamida (**253a**), benzamida (**253b**), 4-metoxibenzamida (**253c**), 2-fluorobenzamida (**253d**), acetamida (**253e**), formamida (**253f**), 2-yodobenzamida (**253g**), furan-2-carboxamida (**253h**) y ciclohexanocarboxamida (**253i**). Además, se probaron diferentes nucleófilos: *sec*-butilamina (**250b**), anilina (**250c**), 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**250d**), bencilamina (**250e**), metóxido de sodio/metanol (**250f**) y  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  **250g**.

Se puede observar en la **Tabla 2.4.7** que se obtuvieron rendimientos de excelentes a modestos para las diamidas **254a-e,g**, oscilando desde 97% hasta 62%; el decremento en el rendimiento observado para la diamida **254c**, puede ser explicado a que **254c** se purificó por cristalización y los demás compuestos análogos se purificaron por cromatografía en columna flash. Para extender el alcance de esta metodología se probaron las carboxamidas: furan-2-carboxamida (**253h**) y ciclohexanocarboxamida (**253i**), obteniendo los productos **254h** y **254i** con rendimientos del 26% y 21%, respectivamente; mostrando que la metodología desarrollada en esta investigación puede ser usada en la obtención de arilamidas o alquilamidas. Los rendimientos de las diamidas **254a-e,g-i** muestran que para que se pueda efectuar la condensación de las carboxamidas con el ácido **252a** de forma efectiva, la carboxamida debe ser lo suficiente nucleofílica.

<sup>106</sup> Suginome, M.; Collet, S.; Ito, Y. *Org. Lett.*, **2002**, 4 (3), 351-354.

<sup>107</sup> Kepler, J.A.; Twine, C.E.; Austin, R.D. *J. Label. Compd. Radiopharma.* **1992**, 31, 615-627; (b) Pevzner, L. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, 73 (11), 1715-1724.

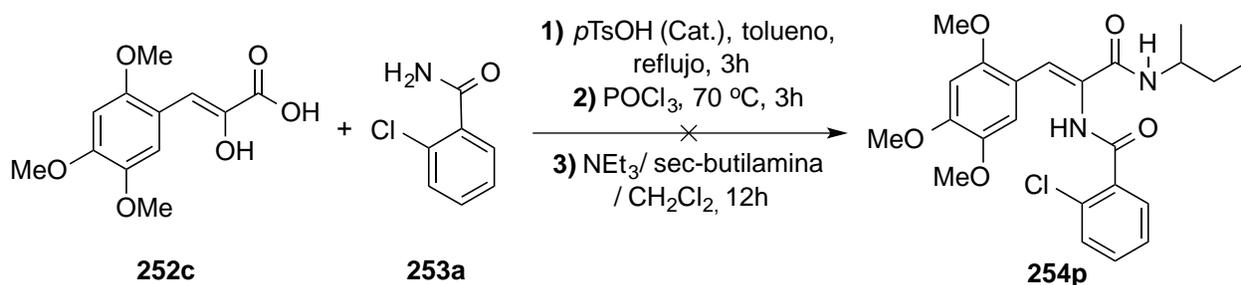
**Tabla 2.4.7.** Alcance de la síntesis “one-pot” de derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y las carboxamidas **253a-i** por irradiación de microondas



Además, se puede observar en la **Tabla 2.4.7** que cuando la amina usada (para terminar la reacción) se cambió de la *sec*-butilamina (**250b**) por la anilina (**250c**), el producto **254f** se obtuvo con un rendimiento del 51%; la disminución del rendimiento se puede explicar debido a la disminución de la

nucleofilicidad de **250c** comparada con la de **250b**. El efecto del rendimiento con respecto a la nucleofilicidad del nucleófilo usado para terminar la reacción, es más perceptible cuando se usó la 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**250d**) para preparar la diamida **254j** (5% de rendimiento). Cuando se usó metóxido de sodio/metanol (**250f**) para terminar la reacción, se obtuvieron los correspondientes ésteres **254k-o** en rendimientos moderados. Se realizaron varios intentos para condensar el ácido fenilpirúvico con la acetamida o la formamida, pero no se obtuvieron los productos deseados en ninguno de estos experimentos.

Otros de los derivados del ácido fenilpirúvico que se exploró su reactividad, fue el ácido 2-hidroxi-3-(2,4,5-trimetoxifenil)prop-2-enoico (**252c**). Se realizó la reacción utilizando las condiciones del **Esquema 2.4.53**, pero no se observó la formación del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254p**; además, de que se encontraron más subproductos que cuando se efectuó la reacción con el ácido fenilpirúvico. Por lo tanto, se decidió profundizar y concentrarse en las reacciones del ácido **252a** (**Esquema 2.4.55**).



**Esquema 2.4.55.** Reacción entre el ácido 2-oxo-3-(2,4,5-trimetoxifenil)propanoico (**252c**) y la 2-clorobenzamida (**253a**).

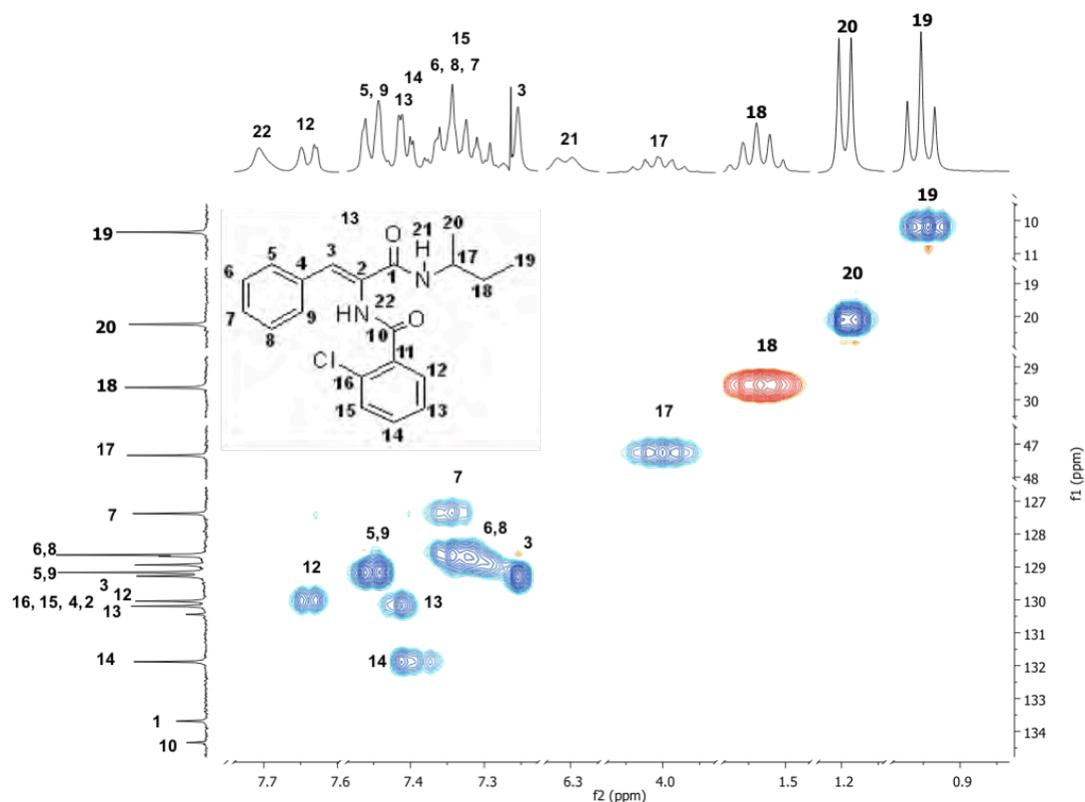
#### 2.4.2.a Espectroscopia de RMN, IR y espectrometría de masas de la N-{(1Z)-3-[(sec-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida

La N-{(1Z)-3-[(sec-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida (**254a**) se caracterizó completamente a través de RMN 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y RMN 2D (HMBC, HSQC, COSY), IR, EMIE-AR y EMIE. En la **Figura 2.4.10** se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la diamida **254a**; se puede observar una señal simple  $\delta(\text{ppm})$ : 7.71 (1H), la cual se asignó a el protón  $\text{H}^{22}$ . Aparecen las señales múltiples en  $\delta(\text{ppm})$ : 7.65-7.63 (1H) y 7.46-7.27 (8H), las cuales deben corresponder a los protones  $\text{H}^{5-9}$  y  $\text{H}^{12-15}$ , pues aparecen en la zona característica de los protones aromáticos. En 7.25 ppm existe una señal simple, la cual se asignó a el protón  $\text{H}^3$ . Una señal doble en 6.31 ppm (1H,  $J = 8$  Hz) se asignó al protón  $\text{H}^{21}$ . En la zona donde aparecen los desplazamientos de los protones alifáticos pueden observarse las señales en  $\delta(\text{ppm})$ : 4.06-3.95 (1H, m), 1.57-1.50 (2H, m), 1.20 (3H, d,  $J = 4$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J = 8$  Hz), las cuales se asignaron a los protones  $\text{H}^{17}$ ,  $\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{20}$  y  $\text{H}^{219}$  respectivamente. Cuando se registró un segundo espectro de RMN  $^1\text{H}$  tratando la muestra con óxido de deuterio  $\text{D}_2\text{O}$ , las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 7.65-7.63 (1H) y 6.31 (1H) quedaron asuntes, demostrando que estas señales correspondían a protones intercambiables.



En la **Figura 2.4.11** se puede apreciar el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a**. Como las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 165.8 y 164.2 se encuentran en la región de los carbonilos se asignaron a los carbonos  $\text{C}^1$  y  $\text{C}^{10}$ . Las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 134.5, 133.8, 132.0, 130.6, 130.4, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.8, 127.5 se encuentran en la región de los carbonos aromáticos y dobles enlaces, por lo tanto, se asignaron a los  $\text{C}^{2-9}$  y  $\text{C}^{11-16}$ . En la región de los carbonos alifáticos se observan las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 47.5, 29.8, 20.4, 10.5 las cuales se asignaron para  $\text{C}^{17-20}$ .

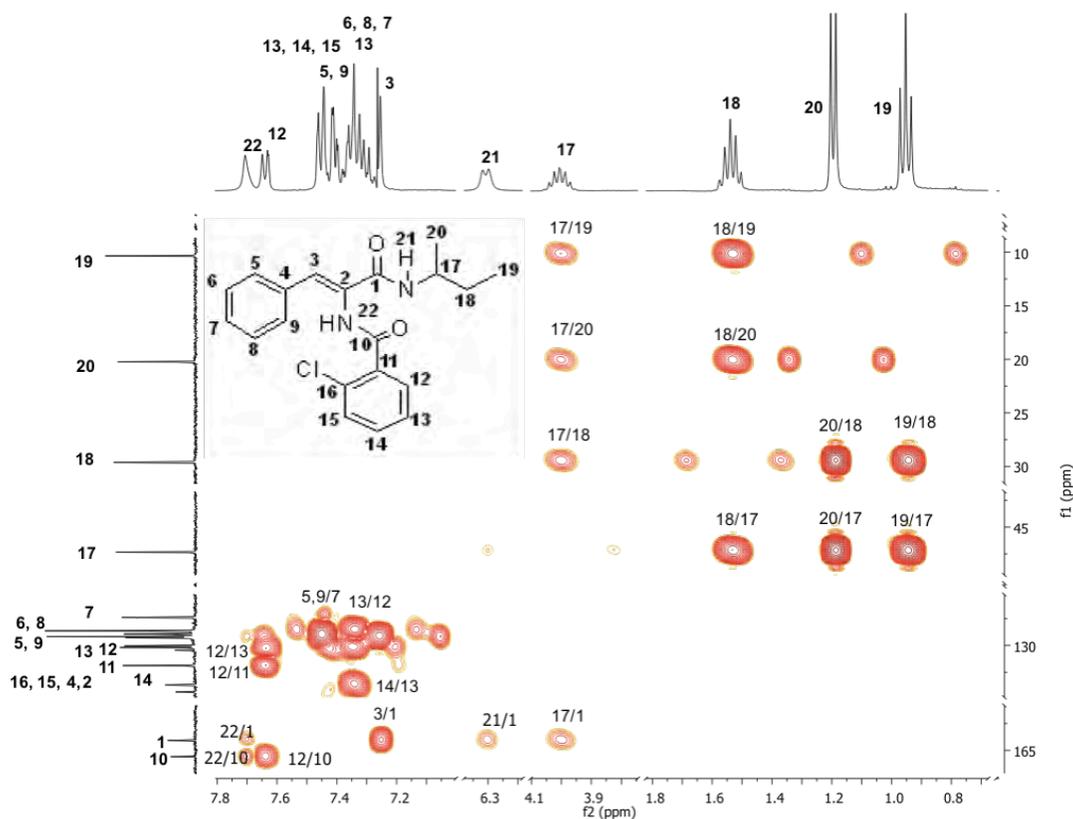
El la **Figura 2.4.12** se muestra el espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a**. Se correlacionaron en el RMN  $^{13}\text{C}$  las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 47.5, 29.8, 20.4, 10.5 para los protones  $\text{H}^{17}$ ,  $\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{20}$  y  $\text{H}^{19}$  respectivamente. El desplazamiento en 129.4 ppm corresponde al protón unido  $\text{H}^3$ . Las señales múltiples en 7.65-7.63 (1H) ppm correlacionan con la señal 130.2 y se asignó el protón  $\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{12}$  y  $\text{H}^{18}$ . Se puede observar una compleja correlación para la señal múltiple  $\delta(\text{ppm})$ : 7.46-7.27 (8H) en el RMN  $^1\text{H}$ . Además, no se correlacionó las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 165.8 y 164.2 en el RMN  $^{13}\text{C}$  con ninguna señal en el RMN  $^1\text{H}$ , por lo que, se concluyó que estos carbonos correspondían a los carbonilos. Tampoco se encontró una correlación para las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 7.65-7.63 (1H) y 6.31 (1H) con alguna señal el RMN  $^{13}\text{C}$ , por consiguiente, esto era otra prueba de que éstos protones no estaban enlazado con algún carbón y correspondían a los protones unidos a los nitrógenos de las amidas.



**Figura 2.4.12.** Espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de la *N*-{[(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]}-2-clorobenzamida (**254a**).

En la **Figura 2.4.13** se puede apreciar el espectro HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a**. Se puede observar la correlación de tres enlaces del  $\text{H}^3$  (7.25 ppm) con el átomo de

carbono (164.2 ppm), por lo tanto, este átomo de carbono debe ser C<sup>1</sup>. Se observó una correlación de tres enlaces entre el átomo de carbono C<sup>2</sup> (165.8 ppm) y el protón de la señal múltiple 7.65-7.63 (1H) ppm, por lo consiguiente, a esta señal del espectro de RMN <sup>1</sup>H se asignó al protón H<sup>12</sup>. También, existe la correlación de tres enlaces entre el átomo de carbono (129.3 ppm) y el átomo de hidrógeno H<sup>3</sup> (7.25 ppm), por lo que, se asignó que a esta señal del espectro de RMN <sup>13</sup>C al carbono C<sup>5</sup>. Por lo tanto, las señales 7.46-7.44 ppm en el espectro de RMN <sup>1</sup>H corresponden a los protones H<sup>5</sup> y H<sup>9</sup>. También, se puede observar la correlación de tres enlaces del protón H<sup>17</sup> 4.06-3.95 (1H, m) con el átomo de carbono C<sup>1</sup> (164.2 ppm). Además, se confirmó la conectividad de la parte alifática del compuesto y se observó una compleja correlación para los restantes átomos de carbono e hidrógeno de los anillos aromáticos.



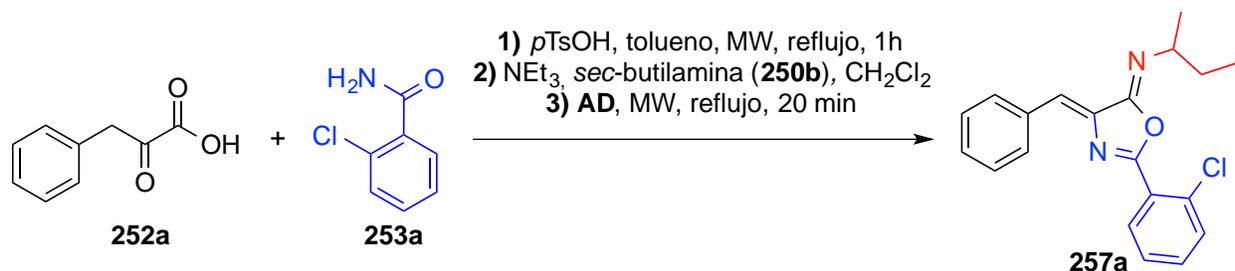
**Figura 2.4.13.** Espectro HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C de la *N*-{[(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]-2-clorobenzamida (**254a**).

En el espectro de IR del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a** se puede observar una absorción fuerte en 3360 cm<sup>-1</sup> característica de las amidas secundarias. También, se observan las bandas de absorción (cm<sup>-1</sup>): 3070 (m) y 3027 (d) de los aromáticos y dobles enlaces. Las bandas de absorción (cm<sup>-1</sup>): 2968 (m), 2928 (m), 2873 (d), 1449 (m), 1302 (f) y 755 (m) correspondientes al *sec*-butilo y 1652 (f) y 1618 (f) correspondientes a el grupo funcional R(C=O)NR<sup>2</sup>. Además por espectrometría de masas se obtuvieron los siguientes datos: EMIE (70 eV) *m/z* (% ar) [As]: 356 (8%) [M]<sup>+o</sup>, 358 (3%) [M+2]<sup>+o</sup>, 284 (20%) [M-72]<sup>+o</sup>, 284 (20%) [M-72]<sup>+o</sup>, 139 (100%) [M-217]<sup>+o</sup>, 111 (11%) [M-245]<sup>+o</sup> EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 356.1315/teórico 356.1292 (error 2.89 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, con un número de insaturación de 11.



con una base seguido de la adición de CH<sub>3</sub>I. Diferentes bases se utilizaron para este propósito: NaH, la bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) y NaHCO<sub>3</sub>. Además, de diferentes condiciones experimentales y tiempos de reacción.

**Tabla 2.4.8.** Síntesis de la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257a**) en una reacción “one-pot” utilizando diferentes agentes deshidratantes por irradiación de microondas



| Exp | Equiv<br><b>252a</b> | Equiv<br><b>253a</b> | Equiv<br><b>250b</b> | Equiv<br>Et <sub>3</sub> N | Equiv<br><i>p</i> TsOH | <i>t</i> <sup><i>p</i>TsOH</sup> | <b>AD</b><br>/Equiv               | <i>t</i> <sup>AD</sup> | Calor  | % R<br><b>257a</b> |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------|--------------------|
| 1   | 1.5                  | 1                    | 2                    | 4                          | 1                      | 1 h                              | POCl <sub>3</sub> / 5             | 20 min                 | MW/90W | 55                 |
| 2   | 3                    | 1                    | 2                    | 4                          | 1                      | 1 h                              | Reactivo de<br>Eaton /2           | 20 min                 | MW/90W | 36                 |
| 3   | 1.5                  | 1                    | 2                    | 2                          | 0.5                    | 1 h                              | T3P/15                            | 2 h                    | MW/40W | 14                 |
| 4   | 1.5                  | 1                    | 2                    | 2                          | 1                      | 1 h                              | T3P/10                            | 1 h                    | MW/40W | 10                 |
| 5   | 3                    | 1                    | 4                    | 6                          | 1                      | 1 h                              | P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / 5 | 10 min                 | MW/90W | 27                 |

<sup>a</sup> Reactivos y Condiciones: **252a** y **253a**, tolueno, *p*TsOH, trampa de Dean-Stark, reflujo, MW; Después 0 °C, NEt<sub>3</sub>/**250b**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h; Después 0 °C, **AD**, reflujo, MW.

**MW**: Irradiación por microondas; **W**: Watts; **AD**: Agente deshidratante.

Un paso clave para la reacción explorada en el **Esquema 2.2.41** es la nucleofilicidad de la amida primaria **253** a el grupo funcional carbonilo en la posición 2 del ácido fenilpirúvico **252a**, el cual es un centro electrofílico bajo catálisis ácida. La reacción modelo procede y se optimizó para condensación entre el ácido **252a** y 2-clorobenzamida (**253a**) usando *p*TsOH como catalizador; después se añadió la *sec*-butilamina (**250b**); la adición ulterior de un agente deshidratante (AD), como el POCl<sub>3</sub>, llevó a la formación de la oxazolimina **257a** en una reacción “one-pot” por irradiación de microondas. Diferentes AD se probaron para la síntesis “one-pot” de **257a** además de POCl<sub>3</sub>. Los cuales fueron: el reactivo de Eaton,<sup>109</sup> mezclas de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/POCl<sub>3</sub> o P<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>4b,110</sup> y una solución de anhídrido propilfosfónico (T3P®).<sup>111</sup> Los mejores resultados se consiguieron cuando se utilizó POCl<sub>3</sub> como AD e irradiación con microondas, con un considerable decremento en el tiempo de reacción y se obtuvo un rendimiento del 55% del producto **257a**, seguido de la utilización del reactivo de Eaton. Cuando se utilizó T3P® como AD se obtuvo un rendimiento de 14% de **257a** (**Tabla 2.4.8**). El uso de POCl<sub>3</sub> como AD permitió la preparación del producto deseado en una reacción “one-pot”. Sin embargo, se tuvo problemas de reproducibilidad dependiendo del añejamiento del POCl<sub>3</sub>. En algunos experimentos, se observó la formación de la

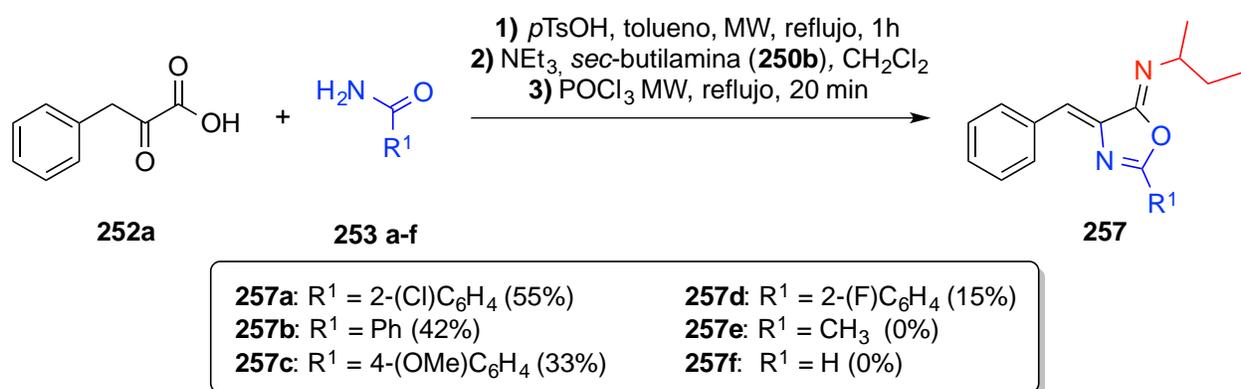
<sup>109</sup> (a) Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276-4279; (b) Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4071-4073.

<sup>110</sup> Doi, S.; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2217-2221

<sup>111</sup> Ábrányi-Balogh, P.; Földesi, T.; Grün, A.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1953-1957.

oxazolona acompañada con la oxazolimina (la formación de pequeñas cantidades de HCl puede favorecer la formación de la oxazolona), en otros casos, varios subproductos acompañaron a la formación de la oxazolimina (posiblemente los productos de las reacciones de Von Broun y retro-Ritter), de la misma forma sucedió con la potencia y tiempo de reacción en microondas. No obstante, cuando se realizó la reacción utilizando T3P® se observó una reacción más limpia (menos subproductos), pero se obtuvo el producto en un rendimiento bajo.

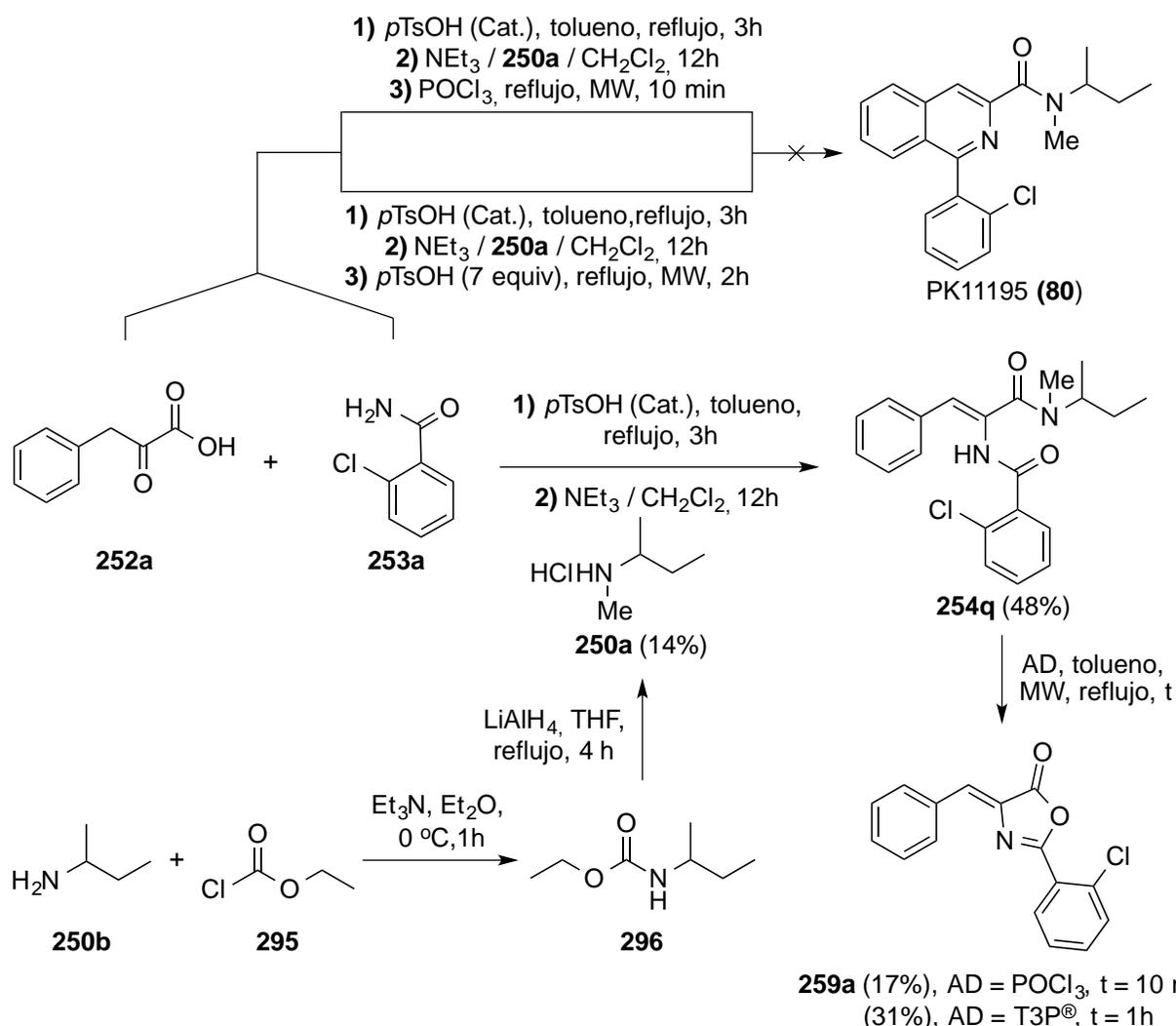
Para tener más información y saber del alcance de esta reacción “one-pot”, diferentes oxazolimas **257b-d** se prepararon por este método de síntesis y los resultados que se obtuvieron, se muestran en el **Esquema 2.4.57**. Se encontraron rendimientos moderados para las oxazolimas **257a-d**. Se realizaron varios intentos para obtener las oxazolimas **257e** (R=CH<sub>3</sub>) y **257f** (R=H), sin embargo, en ningún experimento se logró aislar los productos deseados. Probablemente, esto es debido a la baja nucleofilicidad del átomo de nitrógeno en la acetamida (**253e**) o en la formamida (**253f**).



**Esquema 2.4.57.** Síntesis “one-pot” de 4-benciliden-2-aryl-1,3-oxazol-5(4H)iminas a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y carboxamidas **253 a-f** por irradiación de microondas.

Al mismo tiempo se realizaron varios intentos para la síntesis del PK11195 (**80**) a partir del ácido **252a** en una reacción “one-pot”. Se realizó la reacción del ácido **252a** y la amida **253a** utilizando *p*TsOH como catalizador de la reacción. Después se adicionó una solución del clorhidrato de la *N*-metil-*sec*-butilamina (**250a**)/ Et<sub>3</sub>N/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y POCl<sub>3</sub> de forma secuencial, la reacción se calentó a reflujo por irradiación de microondas; sin embargo, no se formó el producto **80**. Como se tenía la certeza de que se formaba la diamida **254q** y el siguiente paso es una deshidratación para llegar al anillo de la isoquinolina, se decidió no utilizar el POCl<sub>3</sub> como AD, sino una cantidad mayor de *p*TsOH (con ayuda de una trampa de Dean-Stark), después de dos horas de reacción no se observó la formación de **80**. Por lo tanto, se decidió aislar la diamida **254q** (con un rendimiento del 48%) y en un segundo paso se adicionó un AD como el POCl<sub>3</sub> o una solución de anhídrido propilfosfónico (T3P®), pero en ambos casos el producto que se aisló fue la oxazolona **259a** con 17% y 31% de rendimiento respectivamente. La preparación del clorhidrato de la *N*-metil-*sec*-butilamina (**250a**) se realizó a partir la *sec*-butilamina (**250b**).<sup>30</sup> La reacción entre **295** y **250b** llevó a la formación del carbamato **296**. Después se realizó la reducción del carbamato **296** con LiAlH<sub>4</sub> en THF a reflujo por 4 horas y se obtuvo **250a** con un rendimiento del 14% a partir de **250b**. El

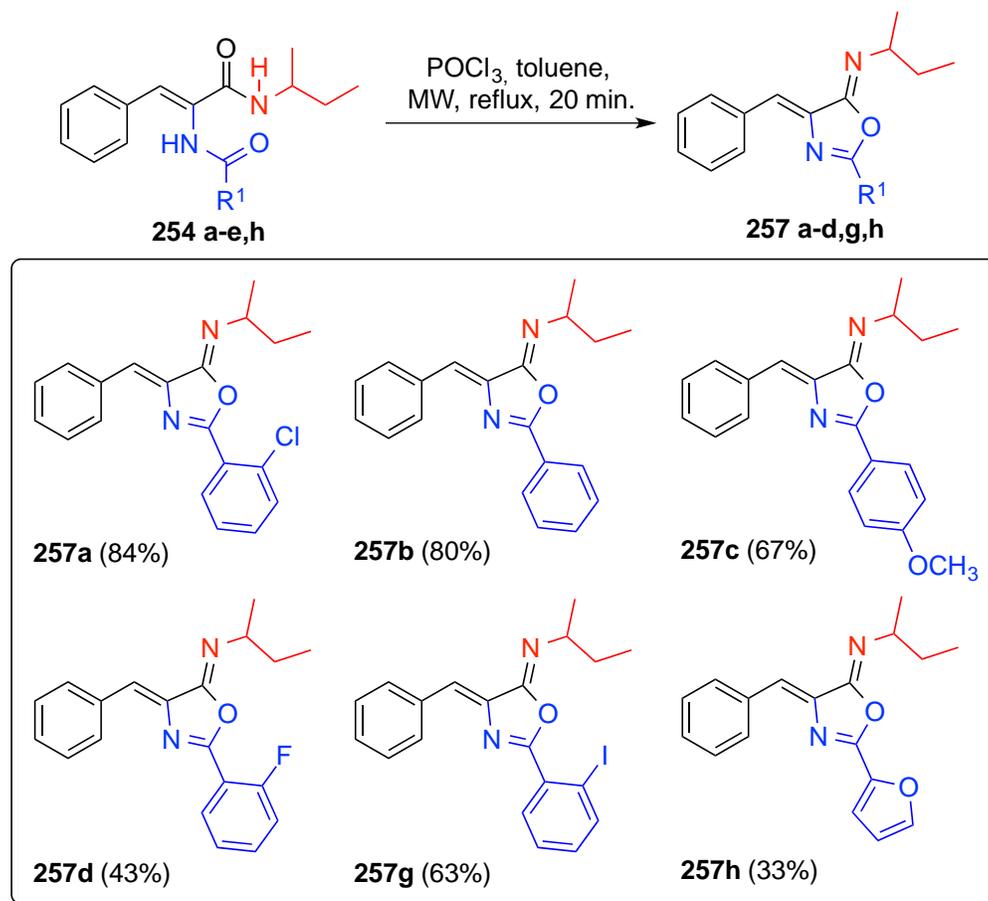
bajo rendimiento tal vez se puede atribuir a que el compuesto quedo atrapado en los aluminatos formados a detener la reacción con agua (**Esquema 2.4.58**).



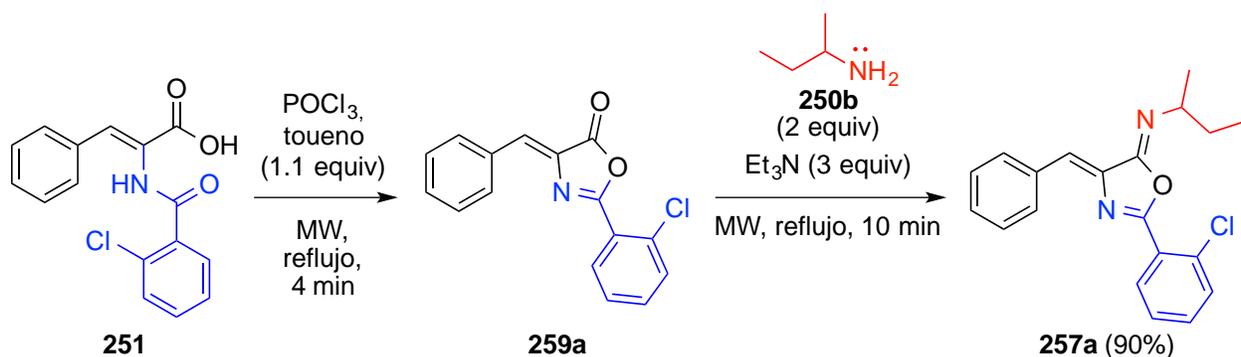
**Esquema 2.4.58.** Síntesis del derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254q**, su reactividad bajo condiciones de Bischler-Napieralski y síntesis de la *N*-metil-*sec*-butilamina **250a**.

Como se formaban muchos subproductos en la reacción que se describe en el **Esquema 2.4.57**, además, de que se obtenían rendimientos moderados de las oxazolimas **257a-d**. Por lo tanto, se decidió realizar la síntesis de las oxazolimas **257 a-d,g-h** a partir de las diamidas **254a-e,h**. Los resultados están resumidos en la **Tabla 2.4.9**. Puede observarse que cuando se trató la diamida **254a** con POCl<sub>3</sub> (5 equiv.) en tolueno y 20 min de irradiación de microondas se obtuvo la oxazolimina **257a** con un rendimiento del 84%. Si se realiza la reacción, pero utilizando T3P<sup>®</sup> (10 equiv.) como AD y 90 min de irradiación de microondas, se obtiene la oxazolimina **257a** con un rendimiento del 39%; un incremento en la cantidad de T3P<sup>®</sup> a 15 equivalentes y realizando la reacción bajo calentamiento convencional por 7 horas, no lleva a una substancial mejora en el rendimiento del producto **257a**. Además, se lograron resultados buenos para las oxazolimas **257 b-d,g** con rendimientos que oscilan desde 80% a 43%. El producto **257h** se obtuvo con un rendimiento del 33%.

**Tabla 2.4.9.** Síntesis de 4-benciliden-2-aryl-1,3-oxazol-5-(4*H*)iminas **257 a-d,g,h** a partir de las diamidas **254 a-e,h** por irradiación de microondas

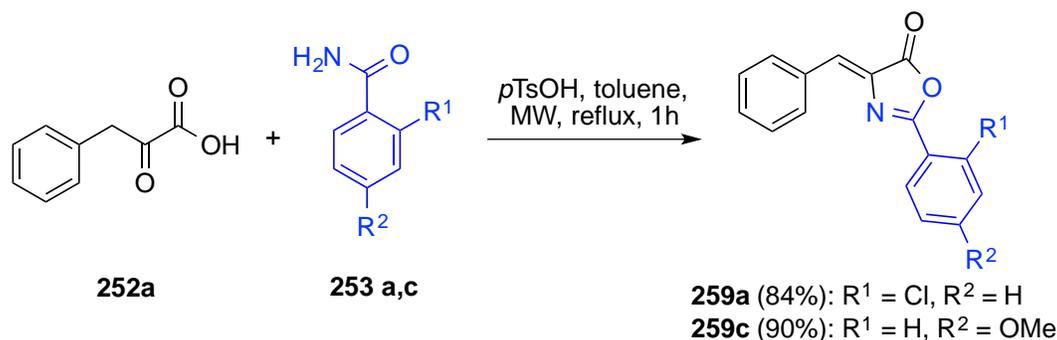


Cuando se estaban realizando experimentos para tratar de optimizar y comprender el mecanismo de reacción de lo que ocurría en el método descrito en el **Esquema 2.4.57**, se encontró con un resultado muy interesante: al hacer reaccionar el ácido **251** con  $\text{POCl}_3$  (1.1 equiv) en tolueno bajo irradiación de microondas para obtener la oxazolona **259a**, seguido de la adición subsecuente de la *sec*-butilamina (2 equiv) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 equiv), la mezcla de reacción se calentó a a reflujo por 10 min con microondas con el propósito de acelerar la formación de la diamida **254a**, pero se produjo la formación de la oxazolimina **257a** con un rendimiento del 90% a partir del ácido **251** en una reacción “one-pot”. (**Esquema 2.4.59**).



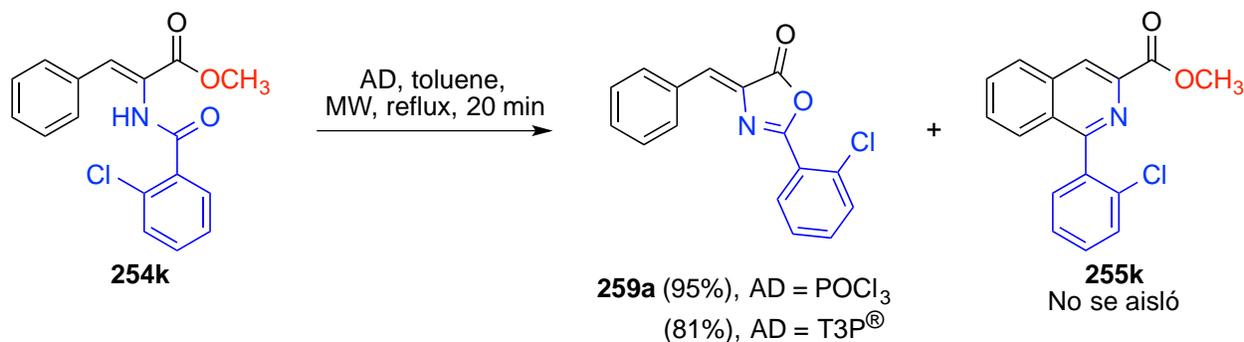
**Esquema 2.4.59.** Síntesis de la oxazolimina **257a** a partir del ácido **251**.

Para tener pruebas de que en las reacciones descritas para la formación de los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados y de las oxazolimas a partir del ácido fenilpirúvico (o el ácido **251**) se formaba una oxazolona como un intermediario, se decidió aislar tales oxazolonas. Por lo tanto, se llevó a cabo la reacción del ácido **252a** con la amida **253a** utilizando *p*TsOH como catalizador, se obtuvo la oxazolona **259a** con un rendimiento del 84%; de forma similar la oxazolona **259c** se obtuvo con un rendimiento del 90% (**Esquema 2.4.60**). Es de valor mencionar que la oxazolona **259a** es un isómero estructural de la 4-[(3-clorofenil)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona, un compuesto con actividad antimicrobiana<sup>70</sup> y que la oxazolona **259c** es descrita en la literatura que posee actividad anti-diabética.<sup>112</sup>



**Esquema 2.4.60.** Síntesis de las oxazolonas **259a** y **259c** a partir del ácido fenilpirúvico (**252a**) y las benzamidas **253 a,c** por irradiación de microondas.

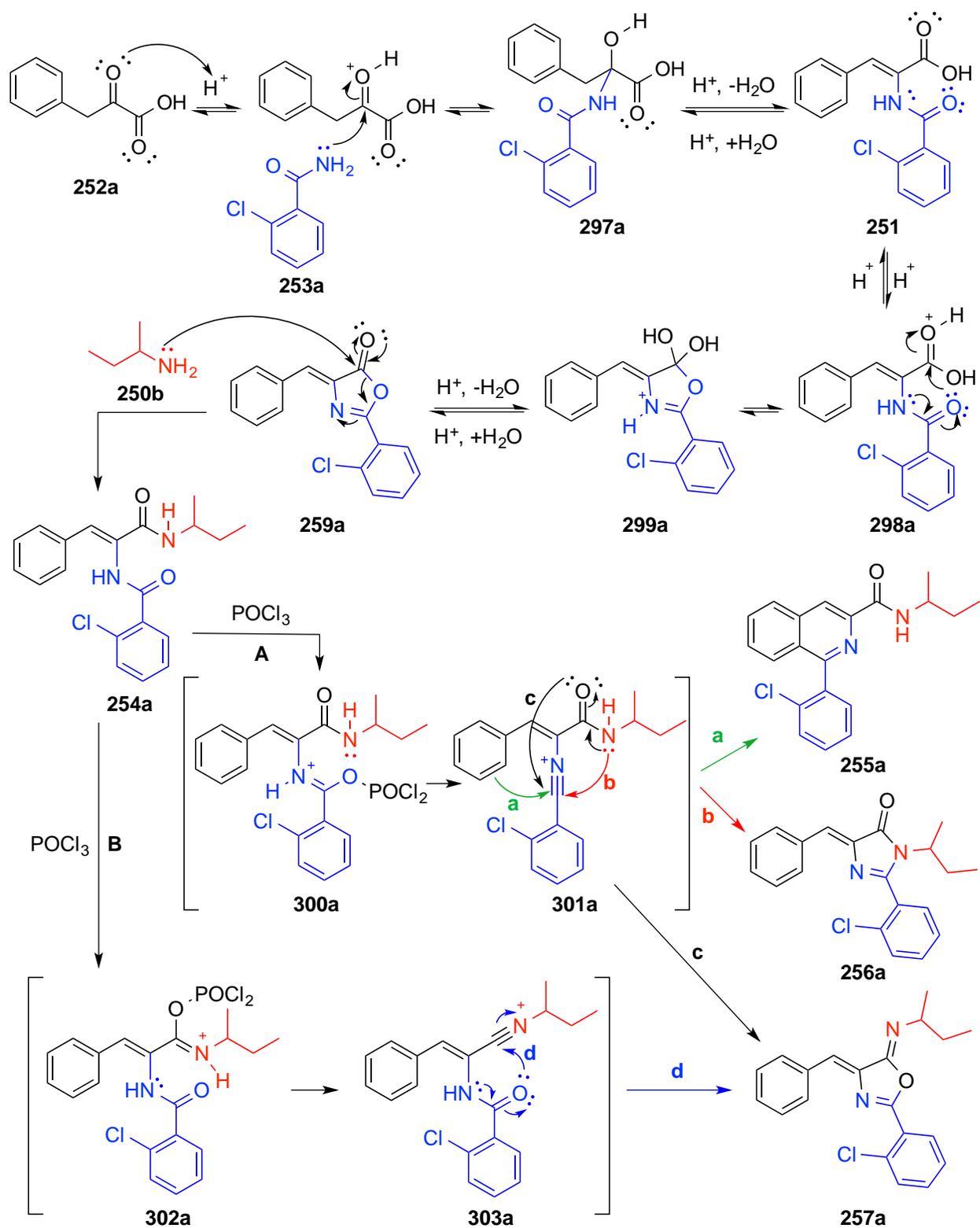
Una alternativa que se exploró para obtener la isoquinolina a partir de uno de nuestros derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados, fue tratar el éster metílico **254k** con POCl<sub>3</sub> bajo irradiación de microondas, produciendo la oxazolona **259a** con un rendimiento del 95%. Un resultado equivalente se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo utilizando T3P® como AD, obteniendo la oxazolona **259a** con un rendimiento del 81%. En ninguno de estos experimentos se aisló la posible isoquinolina **255k** (**Esquema 2.4.61**).



**Esquema 2.4.61.** Síntesis de la oxazolona **259a** a partir del éster metílico **254k** por irradiación de microondas.

<sup>112</sup> Mariappan, G.; Saha, B. P.; Datta, S.; Kumar, D.; Haldar, P. K. *J. Chem. Sci.* **2011**, 123, 335-341.

2.4.3.a Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados y de las 4-benziliden-oxazol-5(4H)iminas

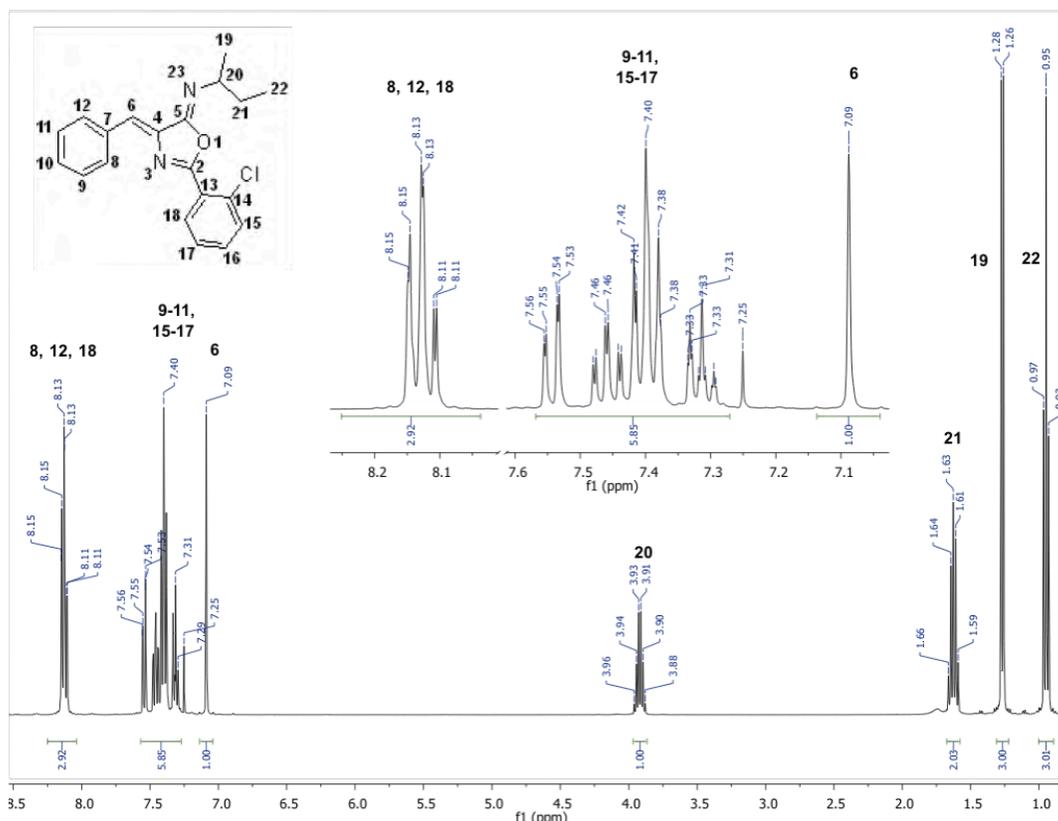


**Esquema 2.4.62.** Propuesta del mecanismo de reacción para la formación de la oxazolinina **257a** y de los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados.

En el **Esquema 2.4.62** se presenta una propuesta del mecanismo de reacción para la formación de la oxazolinina **257a**, basado en los compuestos que se aislaron, como los derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados

**254a**, **251** y la oxazolona **259a**. En un medio ácido, el carbonilo en la posición 2 del ácido fenilpirúvico **252a** puede estar protonado y es susceptible a un ataque nucleofílico por la amida primaria **253a** para dar la especie **297a**. Después, una subsecuente pérdida de una molécula de H<sub>2</sub>O produce el ácido **251**. En la catálisis ácida se promueve una ciclación en el ácido **251**, la posterior pérdida de H<sub>2</sub>O produce la oxazolona **259a**. La adición de un nucleófilo, como la *sec*-butilamina (**250b**), produce el derivado de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **254a**. La adición posterior de un agente deshidratante, como el POCl<sub>3</sub>, abre dos rutas para formar cationes distintos. La ruta **A**: por la deshidratación de la benzamida, probablemente, puede producir el catión **301a**, en el cual se pueden existir tres posibles ataques nucleofílicos. Camino **a**: el ataque nucleofílico por el anillo aromático puede formar la isoquinolina **255a**. Camino **b**: El ataque nucleofílico por el par de electrones del nitrógeno del grupo *sec*-butilamida, puede formar la imidazolona **256a**. Camino **c**: si el par de electrones del oxígeno ataca al catión, produce de esta forma la oxazolimina **257a**. La ruta **B**: Si la adición de POCl<sub>3</sub> deshidrata la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada produce el catión **303a**. Camino **d**: analiza en este caso el ataque nucleofílico por el anillo arilamido para producir la oxazolimina **257a**. Como se puede observar, la formación de la oxazolimina **257a** esta doblemente favorecida.

#### 2.4.3.b Espectroscopia de RMN, IR y espectrometría de masas de de la (4Z,5Z)-4-benciliden-N-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina

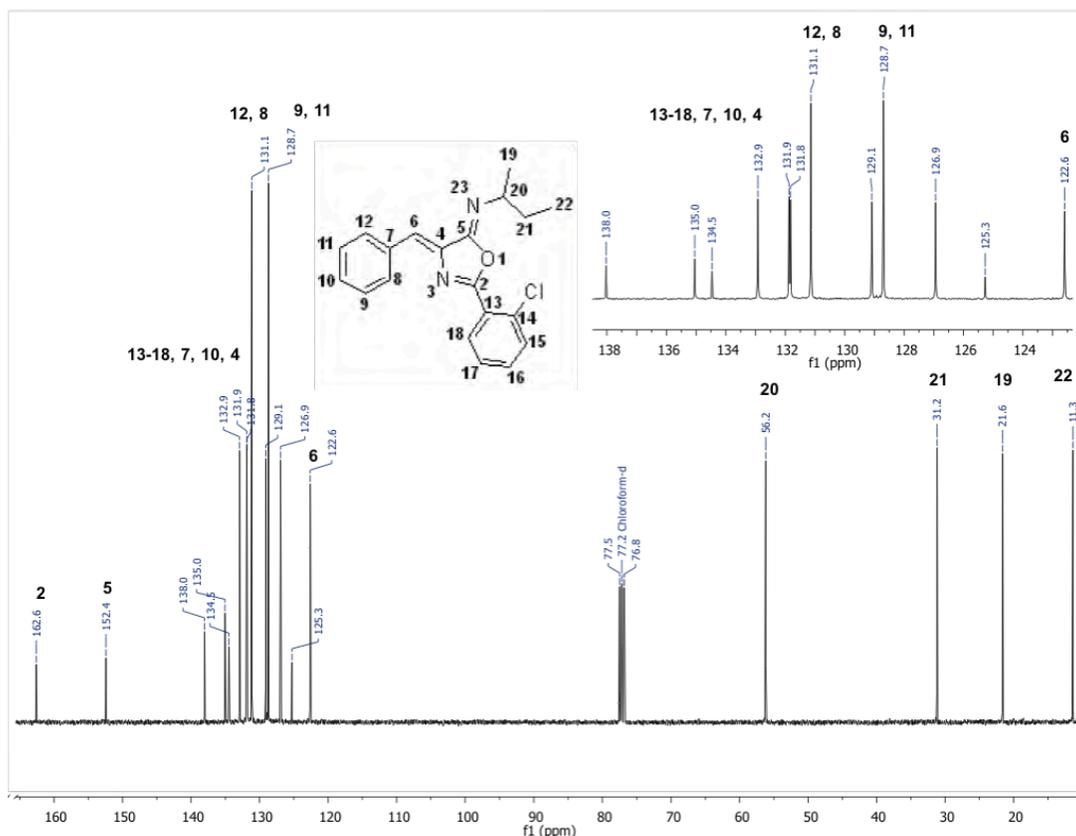


**Figura 2.4.14.** Espectro RMN <sup>1</sup>H de la (4Z,5Z)-4-benciliden-N-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (**257a**).

La oxazolimina **257a** se caracterizó completamente a través de RMN 1D (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) y RMN 2D (HMBC, HSQC, COSY), IR, EMIE-AR y EMIE. En la **Figura 2.4.14** se aprecia el espectro de RMN <sup>1</sup>H

de la oxazolimina **257a**, en el cual se puede observar las señales múltiples  $\delta(\text{ppm})$ : 8.15-8.11(3H) y 7.56-7.29(6H) en la zona característica de los protones aromáticos, estas señales corresponden a los protones H<sup>8-12</sup> y H<sup>15-18</sup>. En 7.09 ppm existe una señal simple la cual se asigna a el protón H<sup>6</sup>; en la zona donde aparecen los desplazamientos de los protones alifáticos se observan las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 3.96-3.88 (1H, m), 1.66-1.59(2H, m,), 1.27(3H, d,  $J = 8$  Hz), 0.95(3H, t,  $J = 8$  Hz) las cuales son asignadas a los protones H<sup>20</sup>, H<sup>21</sup>, H<sup>19</sup> y H<sup>22</sup> respectivamente. Se registraron espectros de RMN <sup>1</sup>H de la oxazolimina **257a** con la adición de óxido de deuterio D<sub>2</sub>O, después de que transcurrieran 4 días o 2 semanas o 4 semanas, no se observó alguna señal de un protón intercambiable.

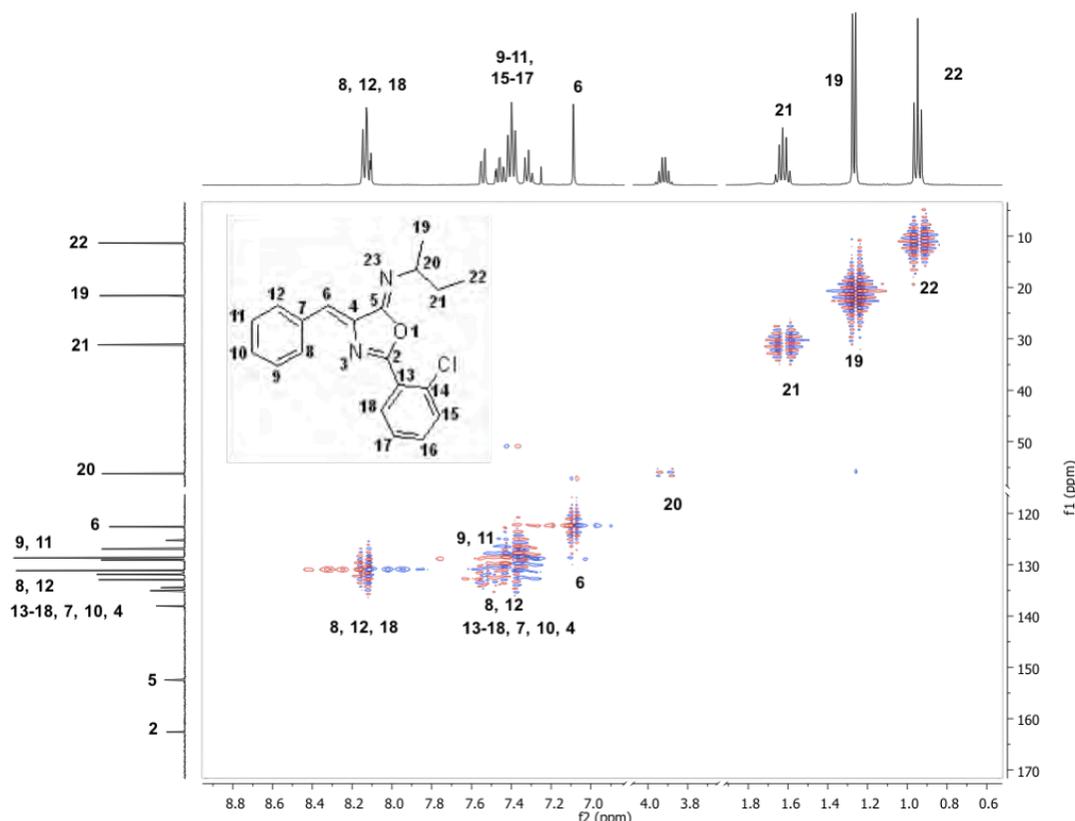
El espectro de RMN <sup>13</sup>C de la oxazolimina **257a** se puede apreciar en la **Figura 2.4.15**. Se observan las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 162.6 y 152.4 que se asignan a los carbonos C<sup>2</sup> y C<sup>5</sup>. En la región de los carbonos aromáticos se observan los desplazamientos  $\delta(\text{ppm})$ : 162.6, 152.4, 138.0, 135.0, 134.5, 132.9, 131.9, 131.8, 131.1, 129.1, 128.7, 126.9, 125.3 y 122.6 y se asignan a los carbonos C<sup>4,6-18</sup>. En la región de los carbonos alifáticos se pueden ver las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 56.2, 31.2, 21.6, 11.3 las cuales se asignan a los carbonos C<sup>19-22</sup>.



**Figura 2.4.15.** Espectro <sup>13</sup>C-NMR de la (4Z,5Z)-4-benciliden-N-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5 (4H)-imina (**257a**).

En la **Figura 2.4.16** se muestra el espectro HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C de la oxazolimina **257a**. Se puede correlacionar las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 56.2, 31.2, 21.6, 11.3 del espectro de RMN <sup>13</sup>C con los protones H<sup>20</sup>, H<sup>21</sup>, H<sup>19</sup> y H<sup>22</sup> respectivamente. El desplazamiento en 122.6 ppm en espectro de RMN <sup>13</sup>C se correlaciona con el protón H<sup>6</sup>. La señal múltiple 8.15-8.11(3H) ppm en el espectro de RMN <sup>1</sup>H se correlacionan con las

señales  $\delta(\text{ppm})$ : 131.8 y 131.1 en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  y se asignan a los protones aromáticos más desprotegidos  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{12}$  y  $\text{H}^{18}$ . Se puede observar una compleja correlación para la señal múltiple  $\delta(\text{ppm})$ : 7.56-7.29(6H) en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Además, no se observa la correlación para las señales  $\delta(\text{ppm})$ : 162.6 y 152.4 en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  con ninguna señal en el espectro RMN  $^1\text{H}$ , por lo tanto, estos carbonos no están unidos directamente con algún protón.

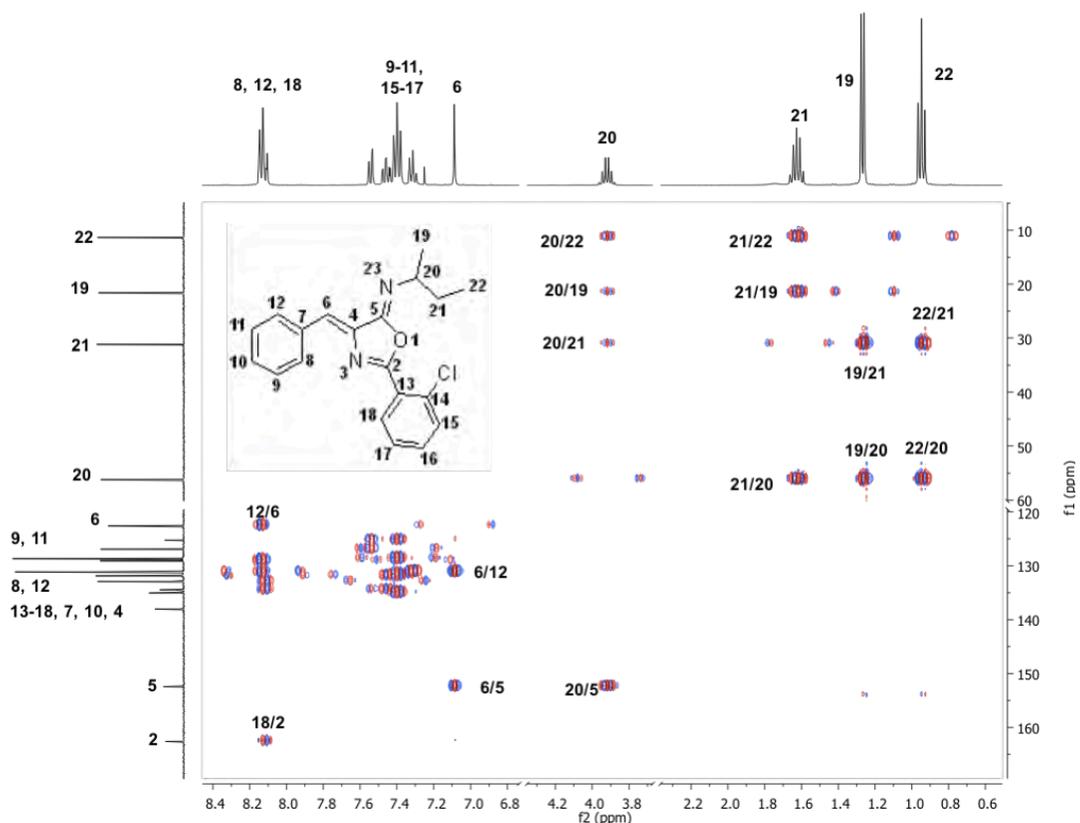


**Figura 2.4.16.** Espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de la (4*Z*,5*Z*)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257a**).

En la **Figura 2.4.17** se puede apreciar el espectro HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de la oxazolimina **257a**. Se observa la correlación de tres enlaces del  $\text{H}^6$  (7.09 ppm) con el átomo de carbono (152.4 ppm), por lo tanto, este átomo de carbono debe ser  $\text{C}^5$ . El átomo de carbono  $\text{C}^2$  (162.6 ppm) correlaciona con un protón de la señal múltiple 8.15-8.11 ppm y ésta representa una correlación de tres enlaces, por consiguiente, este protón debe ser  $\text{H}^{18}$ . También, existe la correlación de tres enlaces entre el átomo de carbono (131.1 ppm) y el átomo de hidrógeno  $\text{H}^6$  (7.09 ppm), entonces éste átomo de carbono debe ser  $\text{C}^{12}$ . En consecuencia, el otro átomo de hidrógeno en la señal múltiple 8.15-8.11 ppm debe ser  $\text{H}^8$ . También, se observa la correlación de tres enlaces del  $\text{H}^{20}$  (3.96-3.88 ppm) con el átomo de carbono  $\text{C}^5$  (152.4 ppm). Además, se observa una compleja correlación entre  $\text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^8$  con los otros átomos de hidrógeno del anillo aromático y se confirma la conectividad de la parte alifática del compuesto.

En el espectro de IR de **257a** se pueden observar las bandas de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3083 (d), 3022 (d), 3065 (d), los sobretonos 1812 (d), 1768 (d) de los grupos aromáticos y dobles enlaces; 2963 (f), 2927 (m), 2893 (d), 1438 (m), 1331 (f), 686(m) correspondiente al grupo *sec*-butilo; 1692 (f), 1646 (f)

correspondientes  $R(C=NR^2)O$ . Además por espectrometría de masas se obtuvieron los siguientes datos: EMIE (70 eV)  $m/z$  (% ar) [As]: 338 (6%)  $[M]^{+\ominus}$ , 340 (2%)  $[M+2]^{+\ominus}$ , 281 (5%)  $[M-57]^{+\ominus}$ , 139 (100%)  $[M-199]^{+\ominus}$ , 111 (14%)  $[M-227]^{+\ominus}$ ; EMIE-AR (70 eV)  $m/z$ : encontrado 338.1152/teórico 338.1180 (error -2.84 ppm) consistente para  $C_{20}H_{19}ClN_2O$ , con un número de insaturación de 12.



**Figura 2.4.17.** Espectro HMBC  $^1H$ - $^{13}C$  de la (4Z,5Z)-4-benziliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257a**).

#### 2.4.3.c Estudios de difracción de rayos-X de monocristales de las 4-benziliden-oxazol-5(4H)iminas

En la **Tabla 2.4.10** se resumen los datos cristalográficos de la difracción de rayos-X (SXRD) de los monocristales de las oxazolimidinas **257a**, **257d** y **257g**; los cuales se resolvieron en los grupos espaciales  $P 2_1/c$ ,  $P 2_1/n$  y  $P -1$  respectivamente, y se obtuvieron en empaquetamientos libres de solvente (**Figura 2.4.18**, **Figura 2.4.19** y **Figura 2.4.20**). Los cristales se obtuvieron a partir de una solución de DMSO en un tubo de RMN (añadiendo una gota de  $H_2O$ ). El sistema cristalino para **257a** y **257d** es monoclinico, mientras que para **257g** es triclinico. Para la oxazolimidina **257a** los grupos *sec*-butilos mostraron desorden, y se refinaron y modelaron en dos contribuciones usando un factor ocupacional de sitio variable (SOF, variable site occupational factor) con una relación de 0.75/0.25. En las **Figuras 2.4.18** y **2.4.19** se muestran los diagrama ORTEP para las estructuras de los compuestos **257a**, **257d** y **257g**. Todos los compuestos tienen la característica de un núcleo de oxazolimidina y tienen la configuración tanto del doble enlace como la imina: *Z, Z*.

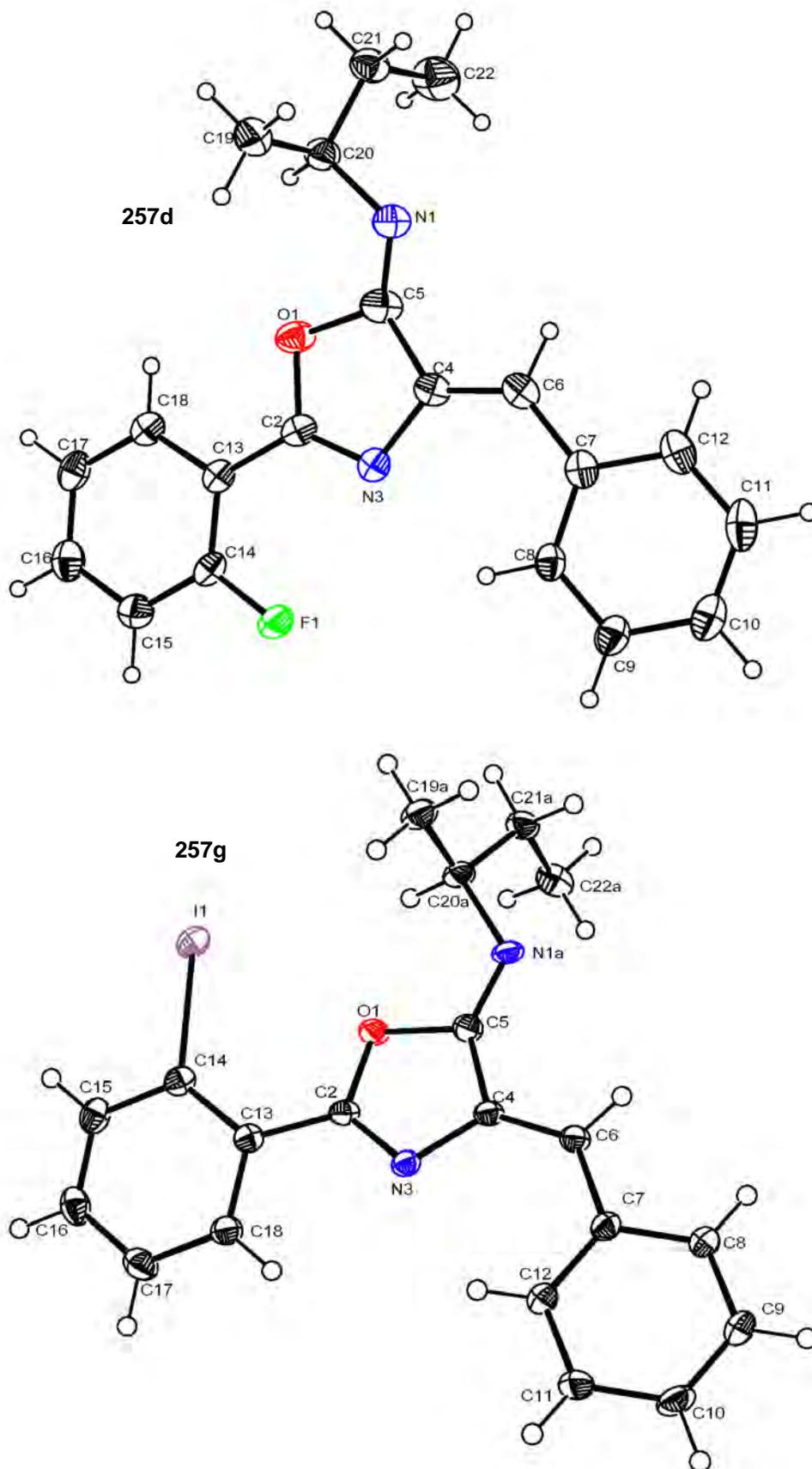
Además, en la **Tabla 2.4.11** se resumen las longitudes de enlace [ $\text{\AA}$ ] y ángulos [ $^\circ$ ] para las oxazolimidinas **257a**, **257d** y **257g**, con el propósito de analizar y comparar estos datos con la molécula del

oxazol.<sup>1</sup> Se puede apreciar que para la distancia entre O(1)-C(2) en las oxazolimas, la longitud de enlace es un poco mayor (aproximadamente 0.01 Å) que en el oxazol, además, se encuentra la misma diferencia para el enlace N(3)-C(4). Para la longitud de enlace O(1)-C(5) entre las oxazolimas y el oxazol, se observa una diferencia mayor (aproximadamente 0.04 Å), seguida por la diferencia (aproximadamente 0.11 Å) para el enlace C(4)-C(5). Sin embargo, para las oxazolimas la longitud de enlace C(2)-N(3) resulto en una longitud menor que en el oxazol (aproximadamente 0.004 Å). También, se puede apreciar que para los ángulos entre los átomos: C(2)-O(1)-C(5), N(3)-C(2)-O(1) y C(2)-N(3)-C(4) son un poco mayor (entre 1° a 2°) en las oxazolimas que en el oxazol. No obstante, para los ángulos entre los átomos: N(3)-C(4)-C(5) y O(1)-C(5)-C(4) son un poco menor (entre 2° a 3°) en las oxazolimas que en el oxazol.

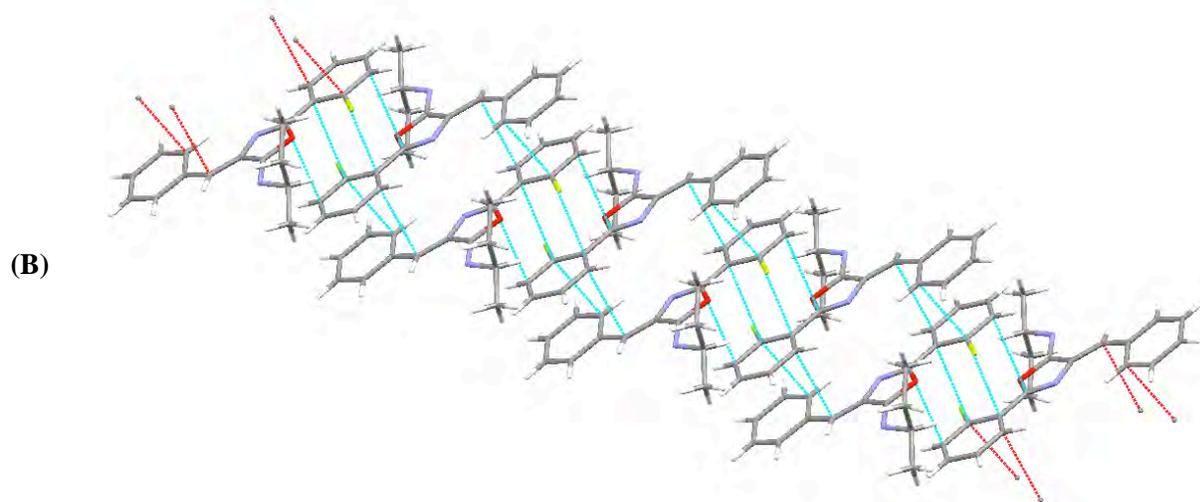
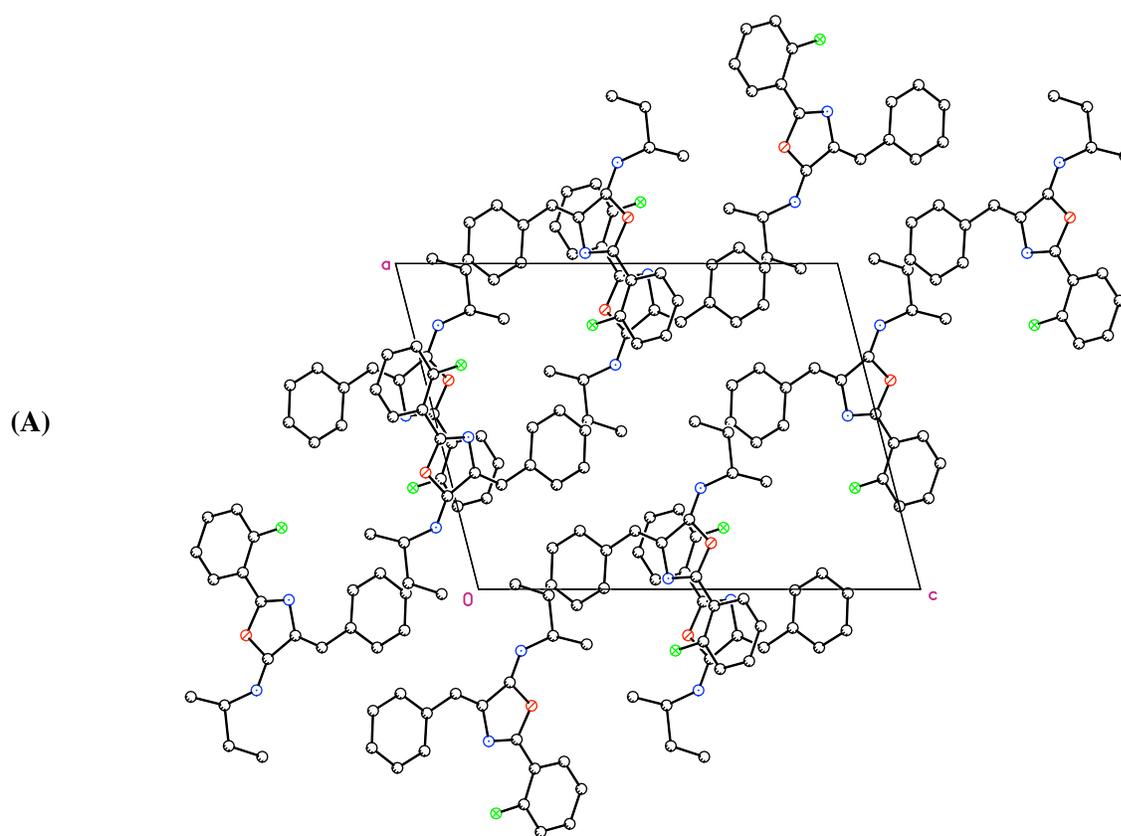
**Tabla 2.4.10.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura para los compuestos (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257a**), (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257d**) y (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-yodofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257g**).

| Datos del cristal                              | 257a   | 257d  | 257g  |
|--|--|---|---|
| Fórmula  | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> IN <sub>2</sub> O |
| Peso molecular (g/ mol)                        | 338.82   | 322.37  | 430.27  |
| Sistema cristalino                             | Monoclínico  | Monoclínico                                       | Triclínico  |
| Temperatura (K)                                | 298(2)   | 150(2)  | 150(2)  |
| Grupo espacial                                 | P 2 <sub>1</sub> /c                                | P 2 <sub>1</sub> /n                               | P -1  |
| <i>a</i> (Å)                                   | 10.2144(4)   | 12.4135(14)                                       | 8.0818(2)   |
| <i>b</i> (Å)                                   | 23.2298(9)   | 8.5693(10)  | 10.1268(3)  |
| <i>c</i> (Å)                                   | 8.1187(4)  | 16.3070(18)                                       | 12.3672(3)  |
| $\alpha$ (°)                                   | 90   | 90  | 103.6830(10)                                      |
| $\beta$ (°)                                    | 112.041(3)   | 104.290(3)  | 96.3390(10)                                       |
| $\gamma$ (°)                                   | 90   | 90  | 111.8970(10)                                      |
| V (Å <sup>3</sup> )                            | 1785.60(14)  | 1681.0(3)   | 890.07(4)   |
| <i>Z</i>                                       | 4  | 4   | 2   |
| $\rho_{\text{calc}}$ (Mg/m <sup>3</sup> )      | 1.260  | 1.274   | 1.605   |
| Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )  | 0.222  | 0.087   | 1.807   |
| Tamaño del cristal (mm)                        | 0.412 x 0.116 x 0.088                              | 0.425 x 0.122 x 0.052                             | 0.329 x 0.162 x 0.108                             |
| $\theta$ rango (°)                             | 2.151–25.428                                       | 1.857 – 25.335                                    | 2.410 – 25.165                                    |
| Reflexiones reunidas                           | 14534  | 9939  | 5988  |
| Reflexiones independientes                     | 3273 [R(int) = 0.0783]                             | 3056 [R(int) = 0.0991]                            | 3138 [R(int) = 0.0140]                            |
| Método de refinamiento                         | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>        | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>       | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>       |
| $R[I > 2\sigma(I)]$                            | R1 = 0.0490,<br>wR2 = 0.1101                       | R1 = 0.0511,<br>wR2 = 0.0972                      | R1 = 0.0221,<br>wR2 = 0.0547                      |
| Índices de <i>R</i> (todos los datos)          | R1 = 0.0714,<br>wR2 = 0.1227                       | R1 = 0.1024,<br>wR2 = 0.1187                      | R1 = 0.0230,<br>wR2 = 0.0556                      |
| $\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å <sup>-3</sup> ) | 0.180  | 0.422   | 0.646   |
| $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> ) | -0.231   | -0.249  | -0.454  |



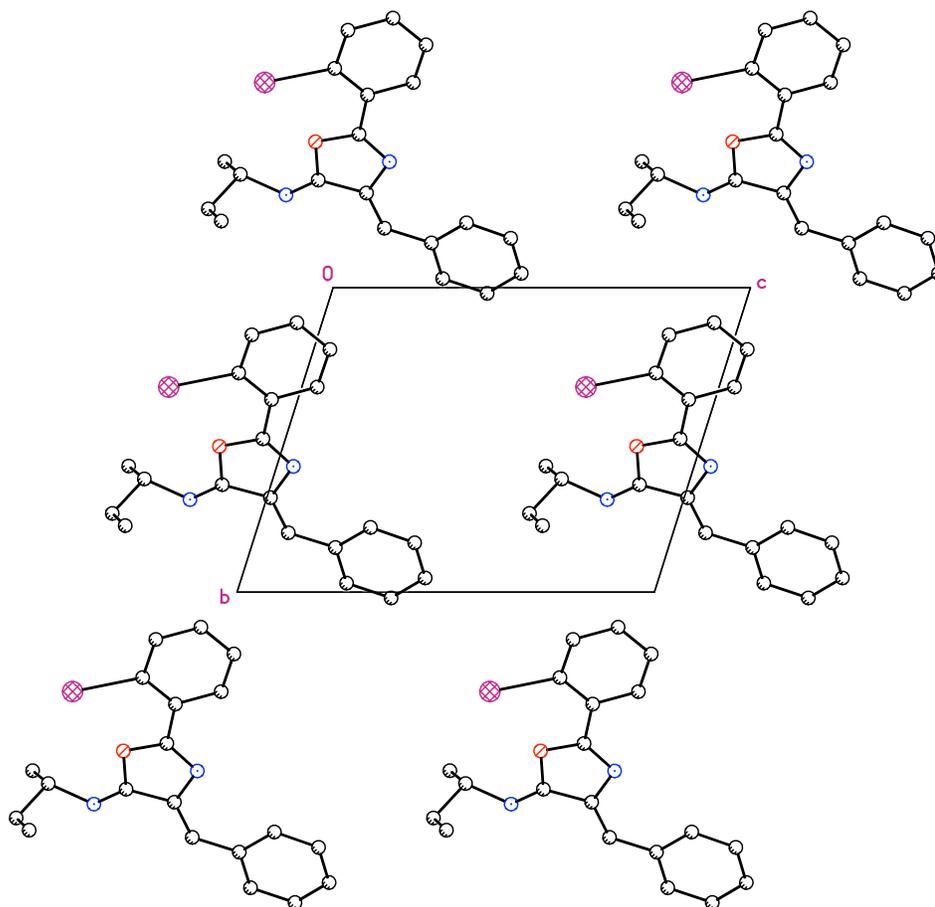


**Figura 2.4.19.** Diagrama ORTEP para la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257d**) y la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-yodofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257g**) derivados de SXRD. Elipsoides térmicos son dibujados en un 50% de probabilidad.



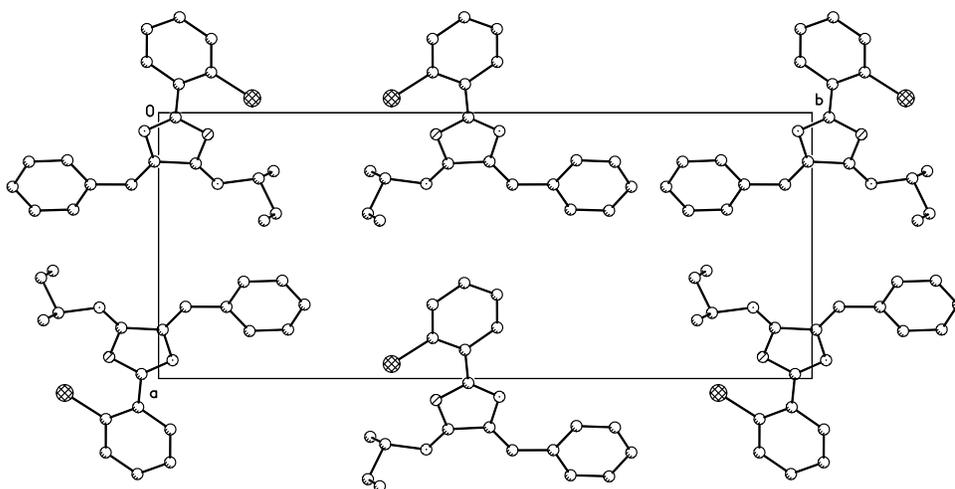
**Figura 2.4.20.** (A) Empaquetamiento cristalino para la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257d**). (B) Empaquetamiento cristalino para la oxazolinina **257d**, ilustrando el apilamiento- $\pi$  periódico exhibido en el estado sólido lo cual es favorable en materiales y dispositivos electrónicos orgánicos.

Por otro lado, como una característica relevante, el sistema  $\pi$ -conjugado en la oxazolimina **257d** presenta un apilamiento en la fase cristalina (**Figura 2.4.20**), Moon *et al.*<sup>113</sup> han mostrado que este apilamiento es deseable una estructura cristalina, pues favorece la movilidad de acarreadores de carga (electrones y huecos) en dispositivos electrónicos orgánicos, tales como transistores de efecto de campo, memorias RAM orgánicas y diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs). Por consiguiente, la oxazolimina **257d** representa un material interesante en el estado sólido. Como cualidad adicional, la alta solubilidad de estos productos en disolventes orgánicos como  $\text{CHCl}_3$ , los hace candidatos interesantes para la fabricación de dispositivos electrónicos por inyección de tinta, lo cual permite la implementación de elementos electrónicos sobre materiales flexibles, como tela, papel o plástico. Además, en las **Figuras 2.4.21** y **2.4.22** se puede observar empaquetamiento cristalino para las oxazolimina **257g** y **257a**.



**Figura 2.4.21.** Empacamiento cristalino para la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-yodofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257g**).

<sup>113</sup> H. Moon, R. Zeis, E. J. Borkent, C. Besnard, A. J. Lovinger, T. Siegrist, C. Kloc, Z. N. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15322-15323.



**Figura 2.4.22.** Empacamiento cristalino para la (4Z,5Z)-4-benciliden-*N*-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4*H*)-imina (**257a**).

## 2.5 Estudios “*in silico*” de las oxazolimas y derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados

La oxazolimina **257a** se puede considerar como un análogo estructural del PK11195, por lo que puede tener una biotividad similar. Por lo tanto, se realizó estudios “*docking*”<sup>114</sup> para investigar la posible naturaleza de las interacciones en la proteína de la mitocondria en lo RPBs. Los sistemas de las pequeñas moléculas (oxazolimas, derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados, oxazolonas PK11195, oxazolonas y diazepinas) se construyeron y se optimizaron con el programa Forcite como paquete en Materials Studio 8,<sup>115</sup> con el campo de fuerzas COMPASS. La macromolécula usada para el análisis fue la variante A147 T de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas, en el complejo con el PK11195, como fue descrito en la literatura por Jaremko *et al.* (estructura 2N02 en [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).<sup>116</sup> La proteína se relajó usando un protocolo Standard Molecular Dynamics Cascade, con el campo de fuerzas CHARMM, implementado en Discovery Studio 2, usando 10,000 pasos para el equilibrio y producción. Los estudios de “*docking*” se realizaron usando Autodock Vina 1.1.2.<sup>117</sup> El campo de fuerzas AMBER se empleó para ésta tarea, como se encuentra implementado en Vina. En la **Tabla 2.5.12** se resumen los resultados obtenidos. Como se puede observar el diazepam (**304**) y Ro5-4864 (**305**) tuvieron valores de afinidad similares; como se esperaba, el PK11195 (**80**) y el nor-PK11195 **255a** tienen una mayor afinidad al sitio activo de la proteína del RPBs que las benzodiazepinas. La oxazolimina **257a** tiene valores de afinidad estimada de -9.7 kcal/mol, por lo que puede tener una interacción similar al PK11195 (**80**) o al nor-PK11195 **255a** en el sitio activo del RPBs. Las demás oxazolimas **257b-h** tienen valores de afinidad estimada entre -9.1 a -9.8 kcal/mol.

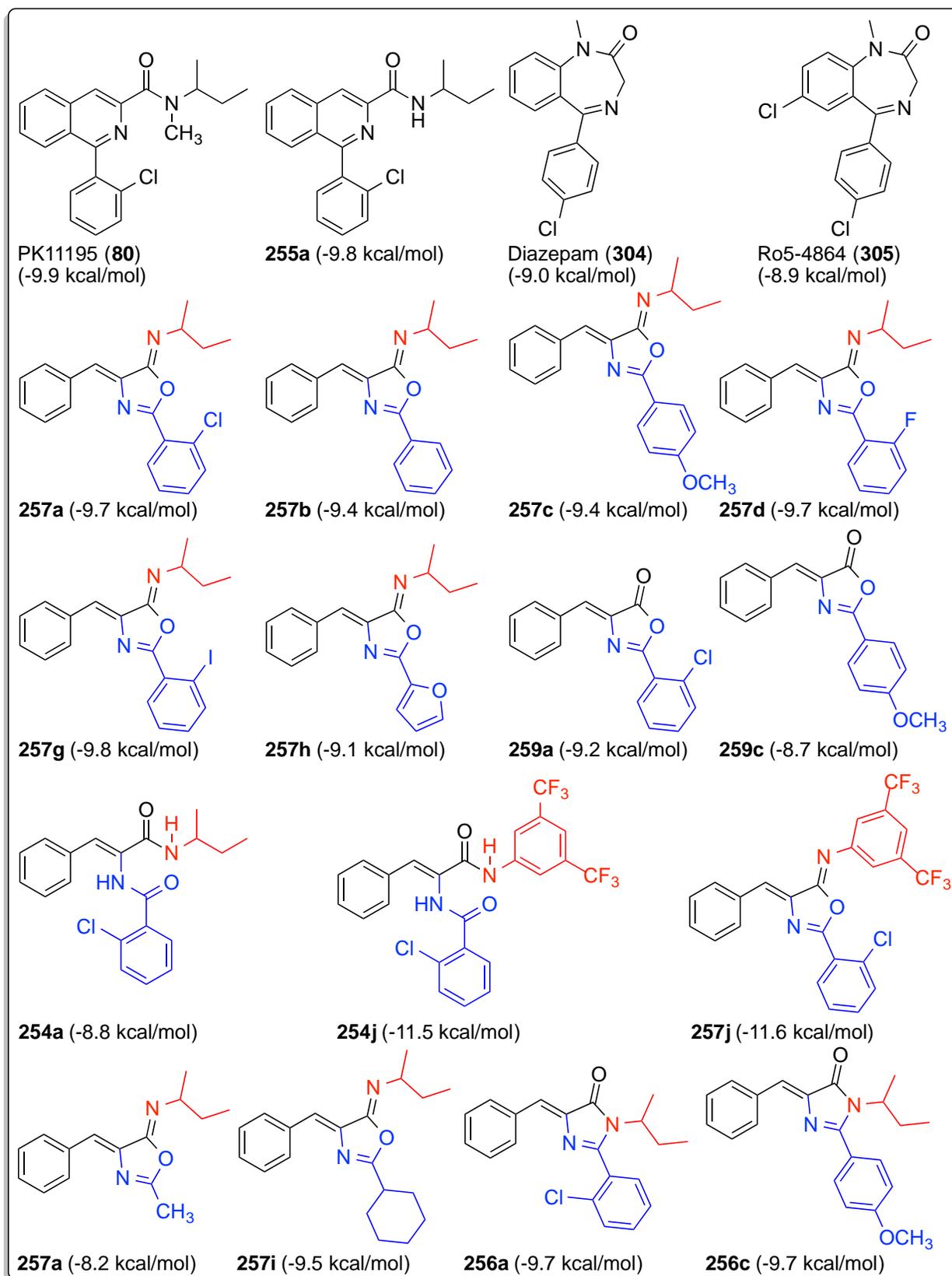
<sup>114</sup> El estudio fue realizado en colaboración con el Dr. Mauricio Maldonado-Domínguez. J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry, Czech Academy of Science.

<sup>115</sup> Materials Studio Suite, Biovia, Dassault Systèmes.

<sup>116</sup> Jaremko, M., Jaremko, Giller, K., Becker, S., Zweckstetter, M. *Chembiochem* **2015**, *16*, 1483-1489.

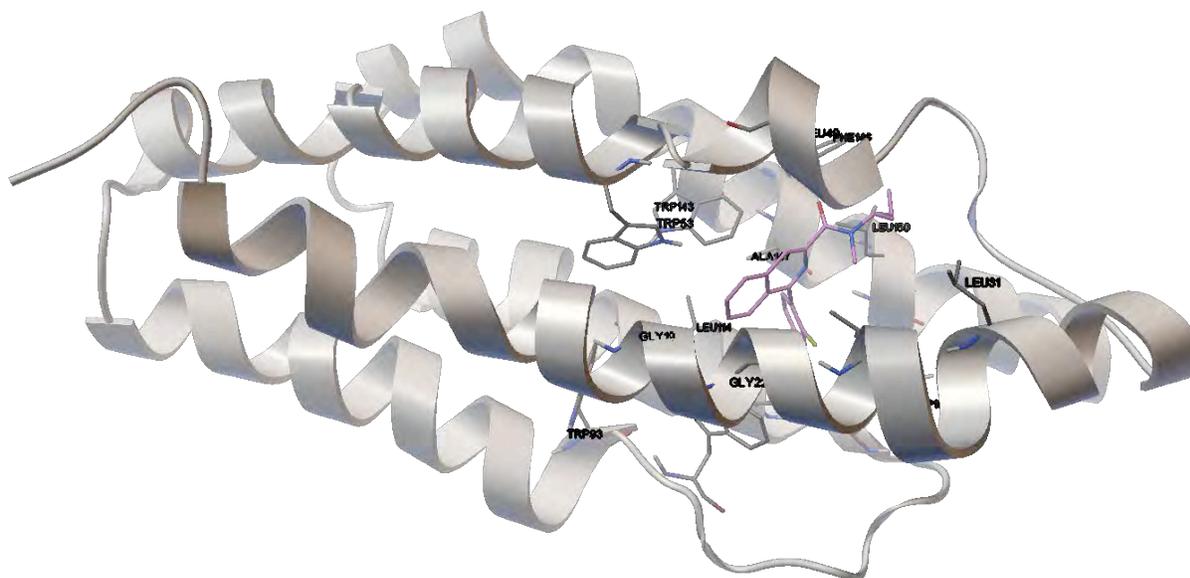
<sup>117</sup> O. Trott, A. J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of “*docking*” with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* **2010**, *31*, 455-461.

**Tabla 2.5.12.** Resultados del estudio “*docking*” de la afinidad estimada (kcal/mol) en la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs para pequeñas moléculas: oxazolininas, derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados, PK11195, oxazolonas y diazepinas

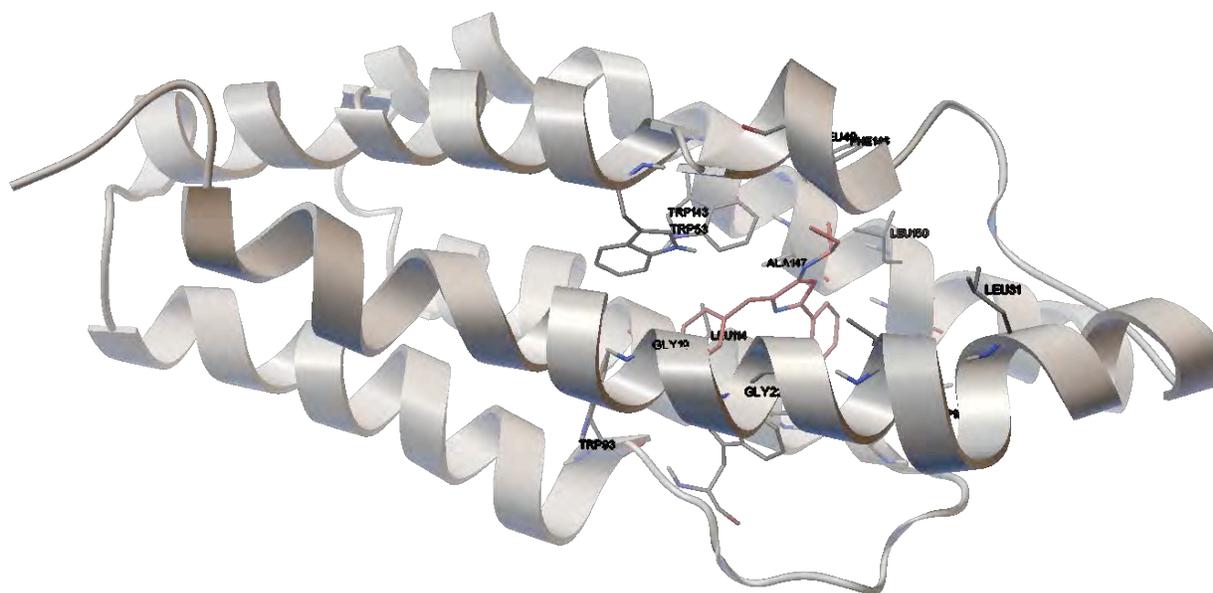


También, es interesante observar en la **Tabla 2.5.12** que las oxazolonas **259a,c** pueden tener una

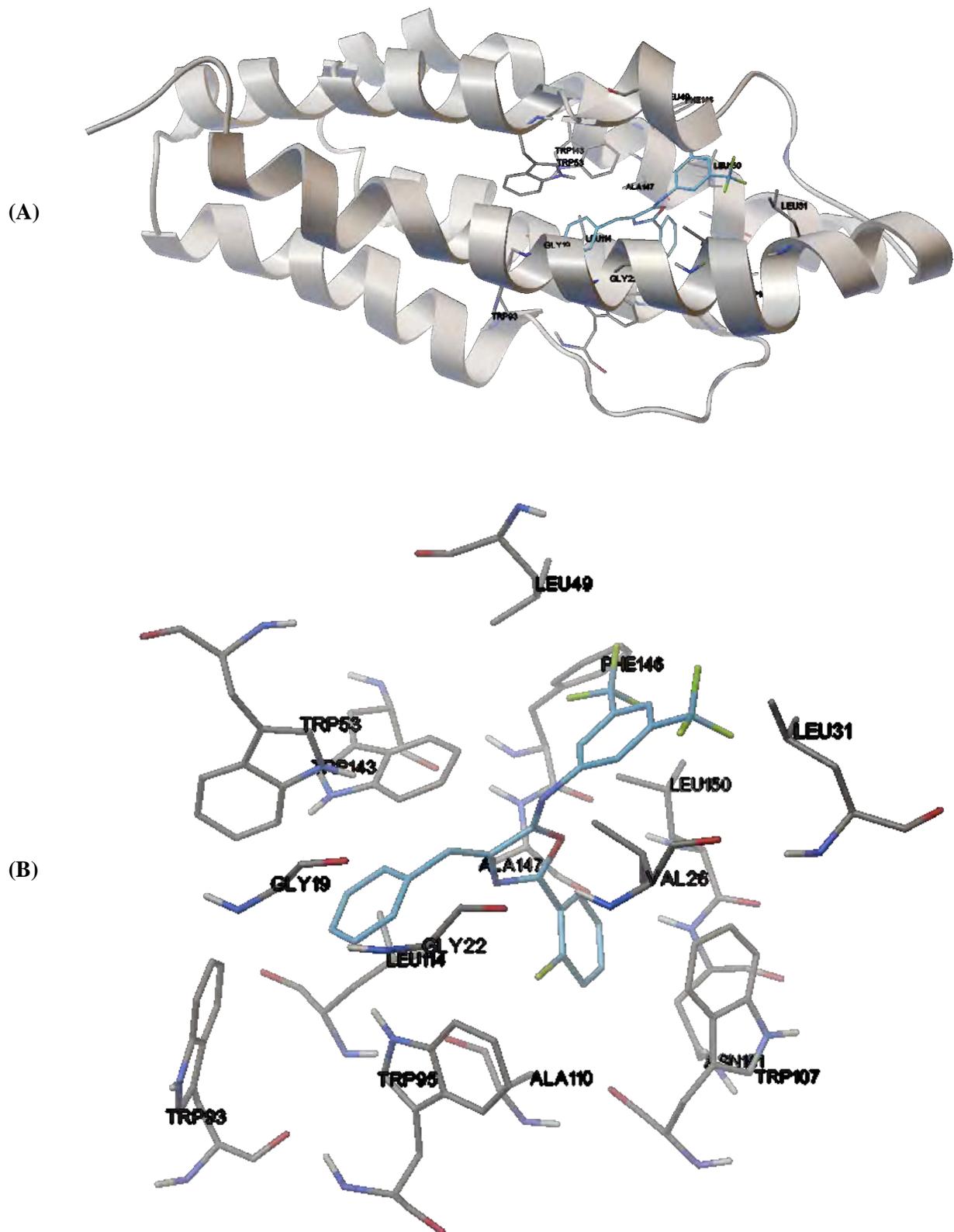
afinidad al sitio activo de la proteína similar a las benzodiazepinas. Cuando se realizó el estudio *in silico* para sistemas derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254a,j**, fue una sorpresa encontrar que la afinidad estimada para **254j** (en el sitio activo de la proteína) es de -11.5 kcal/mol. Por lo tanto, se estimó la afinidad para la posible oxazolimina **257j** y se obtuvo un valor -11.6 kcal/mol, superando (teóricamente) al PK11195 en el valor de afinidad por el sitio activo. Con el objetivo de realizar más comparaciones, se decidió estimar la afinidad para las imidazolonas **256a** y **256c** obteniendo valores de -9.7 kcal/mol. En las **Figuras 2.5.23-26** se muestra la interacción estimada para el PK11195 (**80**), oxazoliminas **257a,j** y diazepam (**304**) con el sitio activo de la proteína mitocondrial del RPBs, además para **80** y **257j** se muestra la interacción estimada con los aminoácidos de la proteína mitocondrial del RPBs.



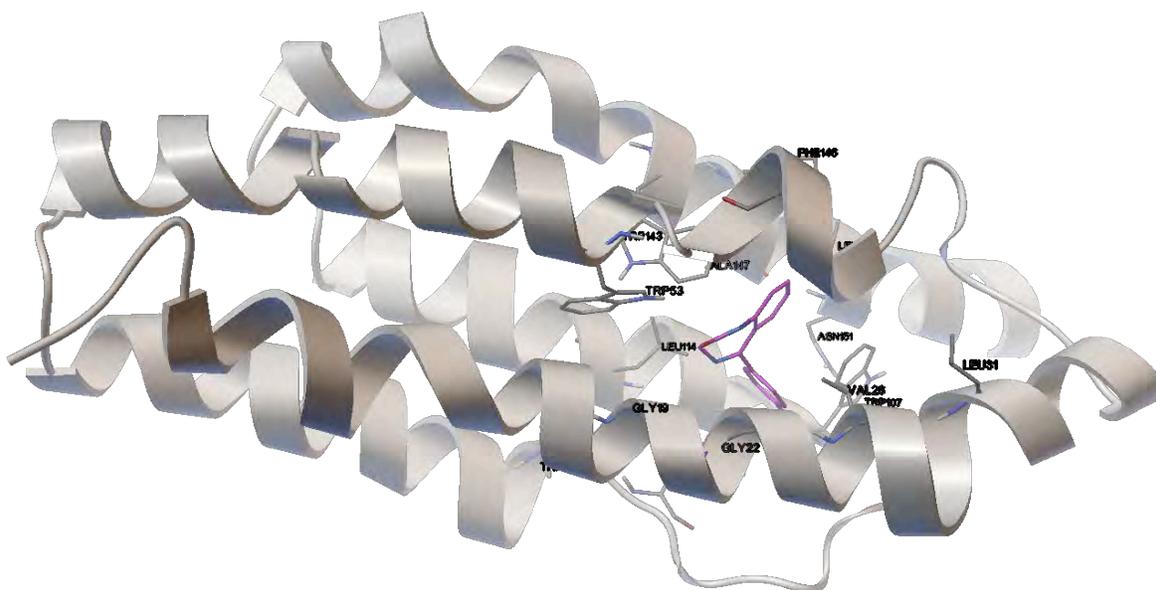
**Figura 2.5.23.** Interacción estimada para el PK11195 (**80**) con el sitio activo de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs.



**Figura 2.5.24.** Interacción estimada para la oxazolimina **257a** con el sitio activo de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs.



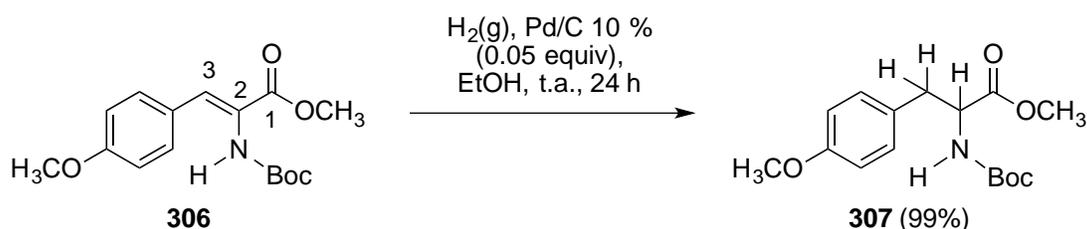
**Figura 2.5.25.** (A) Interacción estimada para la posible oxazolimina **257j** con el sitio activo de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs. (B) Interacción estimada para la posible oxazolimina **257j** con los aminoácidos de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs.



**Figura 2.5.26.** Interacción estimada para el diazepam (**304**) con el sitio activo de la proteína translocadora mitocondrial de proteínas del RPBs.

## 2.6 Resultados de la adición de hidrógeno sobre el enlace del C3-C4 de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados

Con la finalidad de familiarizarse con las reacciones de hidrogenación, se realizó la reducción del doble enlace C2-C3 del derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **306** con hidrógeno y cantidades catalíticas de Pd/C en EtOH, el compuesto reducido **307** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (**Esquema 2.6.63**).

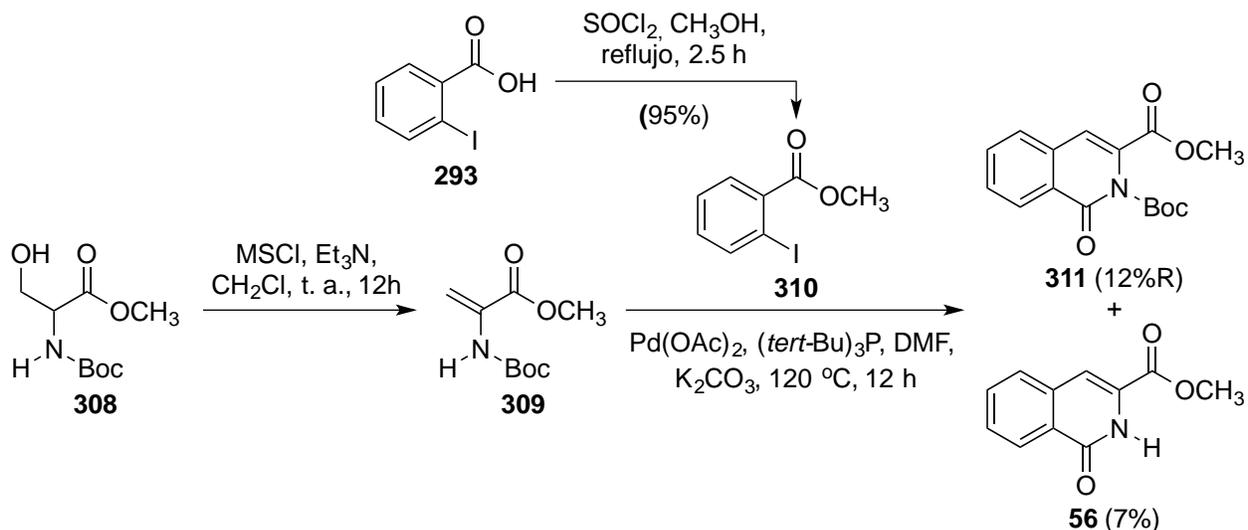


**Esquema 2.6.63.** Adición de hidrógeno en el doble enlace C2-C3 del éster **324** a temperatura ambiente.

Después, se preparó el 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo<sup>31,118</sup> (**56**) para llevar a cabo el estudio de las reacciones de adición de hidrógeno en el doble enlace C3-C4 del éster **56**. La síntesis de **56** se realizó a partir de la reacción de eliminación del éster metílico de la *N*-Boc-(DL)serina **308**<sup>119</sup> con cloruro de metansulfonilo y trietilamina para obtener el 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]prop-2-enoato de metilo (**309**), seguido de la reacción de Heck con el 2-yodobenzoato de metilo (**310**); se obtuvo el éster **311** (protegido con el grupo Boc) con un rendimiento del 12 % y el éster **56** con un rendimiento del 7 %. El éster **310** se preparó a partir de la esterificación del ácido **293** con cloruro de tiónilo en metanol, con un rendimiento del 95% (**Esquema 2.6.64**).

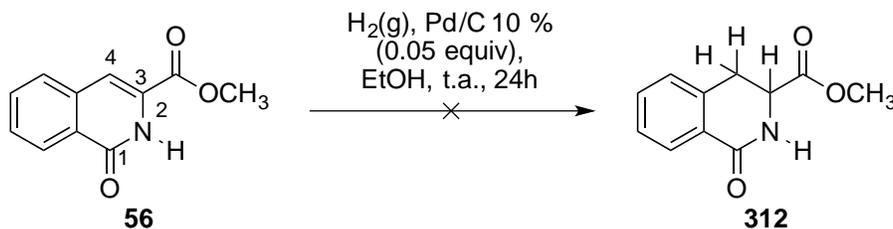
<sup>118</sup> (a) Chattopadhyay, S. K.; Maity, S.; Pal, B. K.; Panja, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5079-5081; (b) Krogsgaard-Larsen, P.; p+Nielsen, E. O.; Curtist, D. R. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 585-591.

<sup>119</sup> Ferreira, P. M.T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Sacramento, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3697-3703.

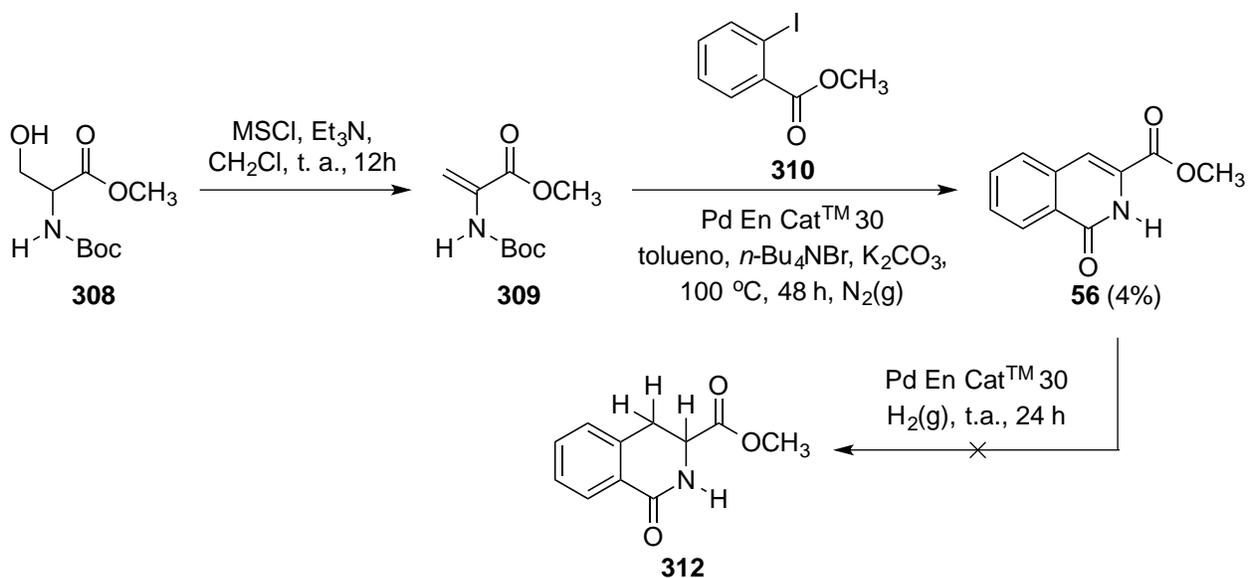


**Esquema 2.6.64.** Síntesis del 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (**56**).

Sin embargo, cuando se realizó la reacción de adición de hidrógeno sobre el doble enlace C3-C4 del éster **56** en las condiciones experimentales del **Esquema 2.6.63**, no se observó el producto reducido **312** (**Esquema 2.6.65**).<sup>120</sup> Posiblemente un aumento en la presión de  $\text{H}_2(\text{g})$  puede favorecer a la formación del producto deseado, pero no fue posible llevar a cabo esta alternativa.



**Esquema 2.6.65.** Hidrogenación con Pd-C 10 % en EtOH.

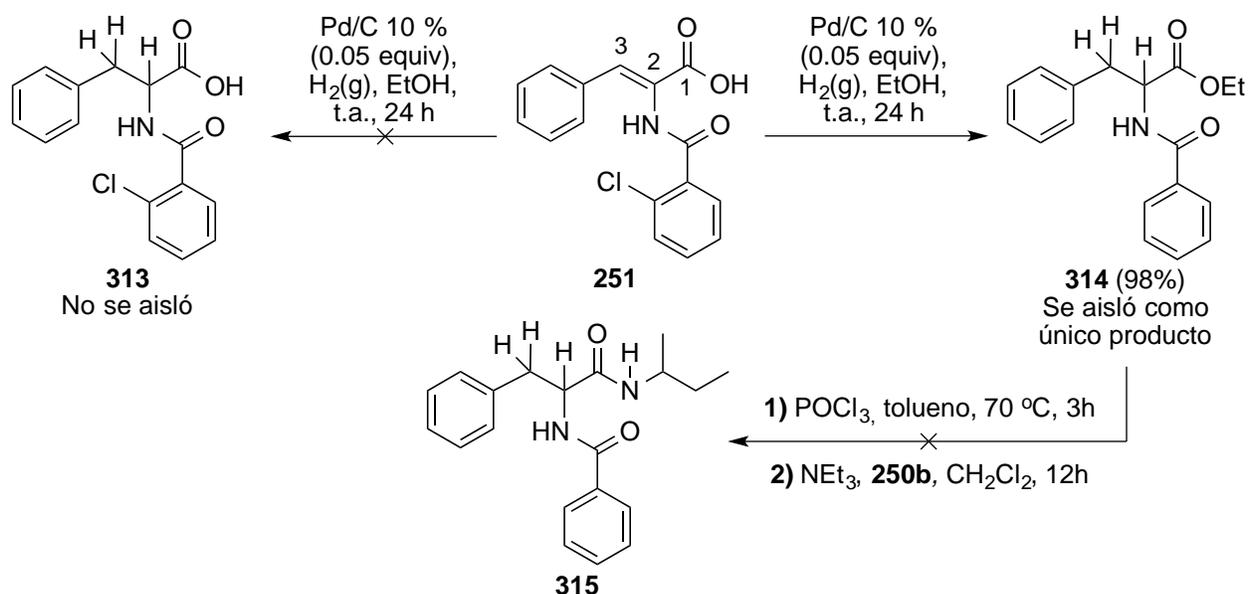


**Esquema 2.6.66.** Síntesis del éster **56** y la utilización de Pd EnCat<sup>TM</sup> 30 como la fuente de paladio para la reacción de Heck y la hidrogenación en una reacción “one-pot”.

<sup>120</sup> R. Soxena, V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10311-10320.

Una alternativa que se exploró para la formación de **312**, fue de utilizar la misma fuente de paladio para la reacción de Heck y la hidrogenación; por lo que se realizó la síntesis del éster **56** con el método descrito en el **Esquema 2.6.64**, pero utilizando Pd EnCat™ 30 como la fuente de paladio para la reacción de Heck, seguido de un cambio en la atmósfera de N<sub>2</sub>(g) por la de H<sub>2</sub>(g) en una reacción “*one-pot*”. Sin embargo, solo se aisló trazas del éster **56** y no se observó la formación del producto hidrogenado **312** (**Esquema 2.6.66**).

Por otro lado, con el objetivo de realizar derivados del PK11195 con un núcleo de tetrahidroisoquinolina, se decidió llevar a cabo la hidrogenación de ácido **251** utilizando las condiciones experimentales descritas en el **Esquema 2.6.63**. Para nuestra sorpresa, no se observó la formación del ácido **313** (**Esquema 2.6.67**), en su lugar se aisló el éster **314** con un rendimiento del 98 %; en el compuesto formado se encontró que se llevó a cabo la adición de hidrogeno en el doble enlace C2-C3, pero además, se encontró que se había formado el grupo funcional éster y que la benzamida se había deshalogenado, todo en un paso sintético. Se realizaron varios experimentos en las mismas condiciones de reacción y se encontró que todos ellos siempre se formaba el éster **314** y en ninguno de ellos se observó la formación del ácido **313**. Aunque ahora parece obvio la formación del éster **314**, en su momento no fue así. Cuando se observó el espectro de RMN <sup>1</sup>H se concluyó (erróneamente) que el grupo etilo era disolvente residual de la reacción de hidrogenación. Sin embargo, al tratar este compuesto con POCl<sub>3</sub> (4 equiv ó 10 equiv) a 70 °C por 3 horas, seguido de la adición de **250b** solo se recobró el éster **314**. Esto llevó a proponer que la estructura del producto de la reacción de hidrogenación es el éster **314**.

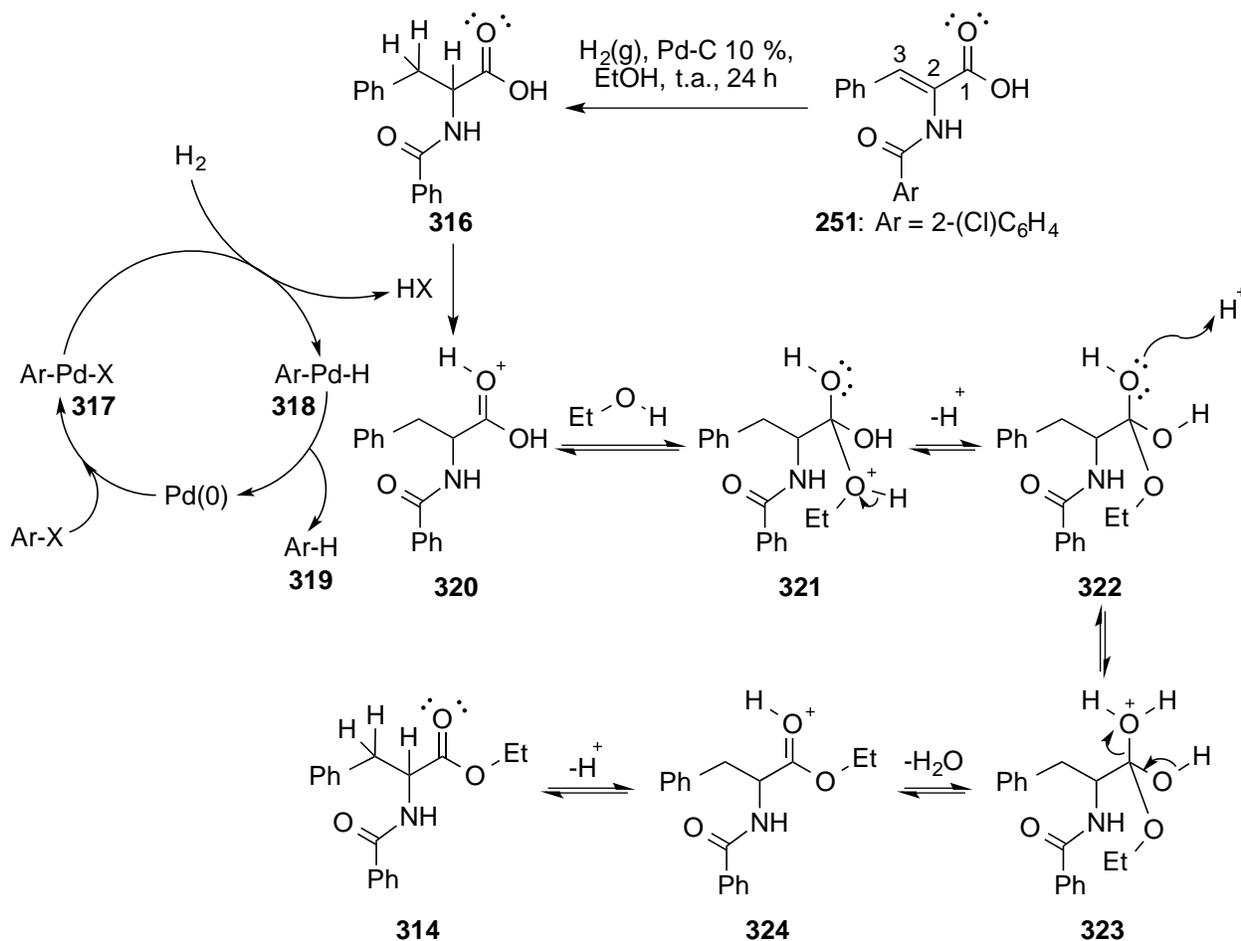


**Esquema 2.6.67.** Adición de hidrógeno en el doble enlace C2-C3, deshalogenación y esterificación del ácido **251** a temperatura ambiente en un solo paso sintético.

Esta documentado que la remoción de un halógeno de un anillo aromático puede ser conseguido en hidrogenaciones catalíticas.<sup>121</sup> Además, existen publicaciones de la esterificación de ácidos utilizando

<sup>121</sup> March, J.; *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* JOHN WILEY & SONS: United States of America 1985; Third Ed., p. 510.

$\text{Pd}^0$  e  $\text{H}_2$ .<sup>122</sup> En el **Esquema 2.6.68** se presenta una propuesta del mecanismo de reacción para la transformación del ácido **251** al éster **314**. Probablemente y al mismo tiempo, ocurre la adición de hidrogeno en el del doble enlace C2-C3 del ácido **251** para producir el ácido **316**. Por otro lado, bajo las condiciones de reacción (en el particular en el sustrato de inicio), puede estar ocurriendo la inserción oxidativa del  $\text{Pd}^0$  en el enlace Ar-X para producir un haluro de paladio de arilo **317**, este compuesto de paladio en contacto con el hidrógeno gaseoso produce la generación del ácido HX anhidro, además de producir  $\text{Pd}^0$  (el cual vuelve entrar al ciclo catalítico) y el Ar-H **319**. La deshalogenación del ácido **251** y la formación de HX (el cual es necesario para llevar a cabo la esterificación) quedaría explicada por este ciclo catalítico. Después ocurre la transferencia de protón del HX al oxígeno del carbonilo en el C1 del ácido **316**, incrementando la electrofilicidad del carbono del carbonilo, produciendo la especie **320**, el cual es susceptible a un ataque nucleofílico de un alcohol para producir el intermediario **321**. La pérdida de un protón forma el hidrato de un éster. La protonación de un hidroxilo de **322** conduce a la especie **323**, el cual es susceptible a perder una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  para producir al éster protonado **324**. Una transferencia de protón forma el producto **314**. Por lo tanto, la formación del éster **314** a partir del ácido **316**, es una esterificación de Fischer catalizada con el ácido HX.



**Esquema 2.6.68.** Propuesta del mecanismo de reacción para la transformación del ácido **251** al éster **314**.

<sup>122</sup> (a) Dell'Anna, M. M.; Capodiferro, V. F.; Mali, M.; Mastrorilli, P. *J. Organometallic Chem.* **2016**, *818*, 106-114; (b) Aavula, S. K.; Chikkulapalli, A.; Hanumanthappa, N.; Jyothi, I.; Kumar, C. H. V.; Manjunatha, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5690-5694.

# Capítulo 3 Conclusiones

Se realizó un estudio de la reactividad del ácido fenilpirúvico con diferentes carboxamidas y se encontró que forman las 4-benciliden-2-aril-1,3-oxazol-5-(4*H*)iminas **257**, bajo las condiciones de ciclación de Bischler-Napieralski, en una reacción “*one-pot*”. Los mismos compuestos pueden ser accedidos desde los intermediarios de los derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **254** con un significativo incremento en el rendimiento total. Aunque en principio, es posible formar los tres isómeros estructurales: isoquinolinas o imidazolonas o oxazoliminas a partir de los derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **254** bajo las condiciones de de Bischler-Napieralski, en el presente estudio se aisló la oxazolimina **257** como único producto. No obstante, que la discriminación estructural entre 4-benciliden-2-aril-1,3-oxazol-5-(4*H*)iminas y 5-benciliden-2-aril-3,5-dihidro-4*H*-imidazol-4-onas no es trivial, se confirmó la estructura de las 4-benciliden-2-aril-1,3-oxazol-5-(4*H*)iminas realizando estudios de difracción de rayos-X de monocristales.

También, se optimizó un procedimiento experimental “*one-pot*” para la obtención de derivados de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados **254** a partir del ácido fenilpirúvico y alquil carboxamidas bajo irradiación de microondas, con rendimientos que oscilan desde moderados a excelentes. Ambos métodos “*one-pot*” están basados en la formación *in situ* de una oxazolona **259** como intermediario reactivo.

El potencial de los métodos sintéticos descritos en la presente investigación, expande las posibilidades hacia la obtención de heterocíclicos más complejos a partir del ácido fenilpirúvico y diferentes alquilamidas. Además, las oxazoliminas **257** que se obtuvieron con las metodologías investigadas en el presente estudio, son de gran interés debido a su actividad biológica potencial, las cuales son análogos de moléculas con propiedades bactericidas.

Una característica relevante de los compuestos obtenidos **257** es que fácilmente producen sólidos cristalinos. En el monocristal de la oxazolimina **257d** se observó, en los estudios de difracción de rayos-X, un apilamiento extensivo en el estado sólido. La deslocalización electrónica intermolecular al ser periódica en este sistema cristalino, lo hace blanco para su exploración como material dieléctrico; esto puede presentar importantes aplicaciones electrónicas de estado sólido orgánico, como la fabricación de diodos, memorias RAM y otros dispositivos orgánicos. Adicionalmente, la alta solubilidad de estos productos en disolventes convencionales los hace interesantes para aplicaciones como la obtención de circuitos impresos por inyección de tinta, aplicable sobre sustratos flexibles como plástico o papel.

El compuesto **257a** puede ser considerado como un análogo estructural del PK11195. Los estudios “*docking*” realizados para investigar la posible naturaleza de las interacciones en la proteína translocadora mitocondrial de proteínas de la mitocondria en lo RPBs mostraron que las oxazoliminas **257** y los

derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados **254** formados en esta investigación, pueden tener afinidades similares o superiores al del PK11195 en el sitio activo de la proteína del RPBs.

Se llevó a cabo la adición de hidrógeno en el doble enlace C2-C3, la deshalogenación y la esterificación del ácido **251** a temperatura ambiente en un solo paso sintético; también se realizó la reducción del doble enlace C2-C3 del éster **306** a presiones bajas y temperatura ambiente. Estos resultados pueden permitir en el futuro, un estudio para la realización la síntesis de derivados fenilalanina vía una hidrogenación asimétrica de forma catalítica.

Finalmente, se realizó un estudio de la reactividad de una serie de haluros aromáticos sustituidos en diferentes posiciones con la olefina *N*-[(*tert*-butiloxi)-carbonil]-*N*-vinilformamida (**266**) mediante una reacción de acoplamiento con Pd obteniendo las amidas **267 a-f** y se realizó la reacción de Bischler-Napieralski en algunas de ellas, obteniendo trazas de las isoquinolinas deseadas **275**. Por los bajos rendimientos, se debe de replantear la estrategia de síntesis de isoquinolinas por este método para que sea exitosa.

# Capítulo 4 Información

## Experimental

### 4.1 Materiales

Los reactivos comerciales se adquirieron de la empresa Sigma Aldrich y se usaron como se recibieron. Diclorometano y acetonitrilo se destilaron sobre  $\text{CaH}_2$ ; tolueno, benceno, THF y el éter etílico se destilaron sobre sodio metálico. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando silica gel 60 (230-400 mallas) marca Machery Nagel Kieselgel 60.

### 4.2 Instrumentación

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ) y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se registraron en los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMRs-400, y están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano y se utilizó el tetrametilsilano o el disolvente residual como referencia. El desplazamiento químico para el carbono está reportado en partes por millón a menor campo que el de tetrametilsilano y se utilizó la resonancia del carbono del disolvente residual como referencia. Los datos están reportados de la siguiente forma: desplazamiento químico, integración, multiplicidad de señal (an = ancha, s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, m = múltiple, dd = doble de dobles), las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz). Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum-400 FT-IR/FT-FIR, se utilizó el standard de poliestireno como referencia. Los datos están representados de la siguiente forma: frecuencia de adsorción ( $\text{cm}^{-1}$ ), intensidad de la adsorción (f = fuerte, m = media, d = débil, an = ancha). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un espectrómetro de masas DFS Thermo-electron referenciado a PFK standard o el espectrómetro de masas AccuTOF JMS-T100LC Jeol o el espectrómetro de masas 6530 Accurate-Mass QTOF acoplado a un sistema de electrospray (AJS-ESI) Agilent Technologies. Las reacciones se llevaron a cabo en un equipo CEM Focused Microwave<sup>TM</sup> Synthesis System, Discover Model.

### 4.3 Información general

Las reacciones de formación de oxazolimas y derivados de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturados se llevaron a cabo en un matraz redondo de un boca, barra magnética, refrigerante y una llave, los cuales se secaron en la estufa. Las reacciones se realizaron con una presión positiva de nitrógeno. Jeringas y agujas de acero inoxidable se usaron para transferir líquidos sensibles a la humedad y al aire.

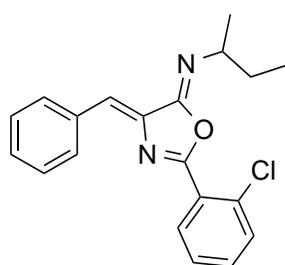
#### 4.4 Procedimiento experimental general para la síntesis de 4-benciliden-2-aryl-1,3-oxazol-5(4H) iminas a partir de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturado por irradiación de microondas

Una solución de la diamida (0.84 mmol, 1 equiv) con tolueno anhidro (4.2 mL) se enfrió a 0 °C (en un baño de hielo-agua), seguido por la adición de POCl<sub>3</sub> (0.4 mL, 4.2 mmol, 5 equiv). La reacción se irradió con microondas (90 watts, 20 min, reflujo). Nuevamente la reacción se enfrió a 0 °C y se terminó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 9). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt cinco veces (5 mL x 5). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl dos veces (5 mL x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 98:02 hexanos/AcOEt) para dar el producto deseado.

#### 4.5 Procedimiento experimental general para la síntesis de 4-benciliden-2-aryl-1,3-oxazol-5(4H) iminas a partir del ácido fenilpirúvico por radiación de microondas

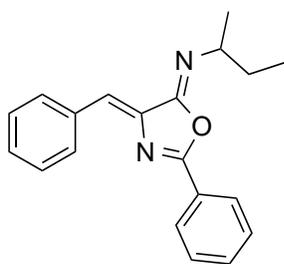
Una mezcla de ácido fenilpirúvico (323 mg, 1.93 mmol, 1.5 equiv), amida (1.29 mmol, 1 equiv) y ácido *para*-toluensulfónico (250 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (el volumen de tolueno fue el necesario para obtener una concentración de 0.3 M con respecto a la amida). La reacción se irradió con microondas (150 watts, 60 min, reflujo) usando una trampa de Dean-Stark. Después la reacción se enfrió a 0 °C (en un baño de hielo-agua) y la trietilamina (0.3 mL, 1.94 mmol, 1.5 equiv) y la *sec*-butilamina (0.4 mL, 2.58 mmol, 2 equiv) se adicionaron secuencialmente vía jeringa, y la agitación se continuó por dos horas a temperatura ambiente. Nuevamente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de POCl<sub>3</sub> (0.61 mL, 6.45 mmol, 5 equiv). La mezcla resultante se irradió con microondas (90 watts, 20 min, reflujo), se enfrió a 0 °C y se terminó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (pH = 9). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt cinco veces (5 mL x 5). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl dos veces (5 mL x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 98:02 hexanos/AcOEt) para dar el producto deseado.

#### (4Z,5Z)-4-benciliden-N-(*sec*-butil)-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257a).



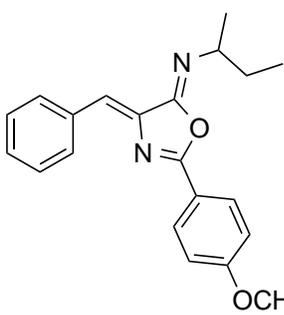
Rendimiento: 84% (a partir de **254a**); pf = 82 °C (recrist. de DMSO/H<sub>2</sub>O); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.15-8.11(3H, m), 7.56-7.29(6H, m), 7.09(1H, s), 3.96-3.88(1H, m), 1.66-1.59(2H, m), 1.27(3H, d, *J* = 8 Hz), 0.95(3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.6, 152.4, 138.0, 135.0, 134.5, 132.9, 131.9, 131.8, 131.1, 129.1, 128.7, 126.9, 125.3, 122.6, 56.2, 31.2, 21.6, 11.3; IR (reflectancia por RTA): 3364 (d), 3288 (d) 3083 (d), 3022 (d), 3065 (d), 2963 (f), 2927 (m), 2893 (d), 1812 (d), 1768 (d), 1692 (f), 1646 (f), 1591 (m), 1544 (m), 1461 (m), 1438 (m), 1331 (f), 986 (f), 853 (m), 721 (m), 686(m) cm<sup>-1</sup>; EMIE (70 eV) *m/z* (% ar) [As]: 338 (6%) [M]<sup>+•</sup>, 340 (2%) [M+2]<sup>+•</sup>, 281 (5%) [M-57]<sup>+•</sup>, 139 (100%) [M-199]<sup>+•</sup>, 111 (14%) [M-227]<sup>+•</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 338.1152/teórico 338.1180 (error -2.84 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O, No. Insat. = 12.

(4Z,5Z)-4-benciliden-N-(sec-butil)-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257b).



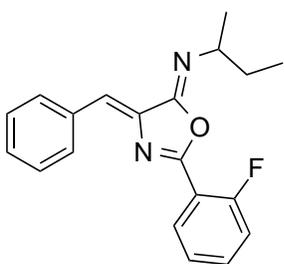
Rendimiento: 80% (a partir de **254b**); pf = 92-98 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05-8.01 (4H, m), 7.46-7.27 (5H, m), 6.92 (1H, s), 3.91-3.80 (1H, m), 1.58-1.49 (2H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.85 (3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.0, 152.7, 138.5, 135.2, 132.8, 131.0, 128.8, 128.6, 128.4, 126.3, 121.3, 55.8, 31.2, 21.6, 11.3; IR (reflectancia por RTA): 3374 (d), 3000 (d), 3083 (d), 3039 (d), 3064 (d), 3023 (d), 2966 (m), 2928 (m), 2872 (m), 1900 (w), 1840 (w), 1753 (w), 1690 (s), 1652 (s), 1559 (m), 1490 (m), 1449 (m), 1326 (f), 1297 (f), 984 (f), 699 (m), 689 (f) cm<sup>-1</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 304.1558/teórico 304.1576 (error -1.21 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O, No. Insat. = 12.

(4Z,5Z)-4-benciliden-N-(sec-butil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257c).



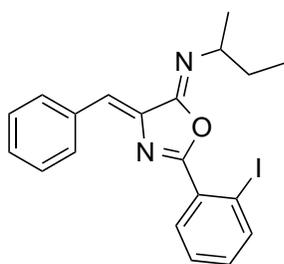
Rendimiento: 67% (a partir de **254c**); pf = 120-122 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15-8.03 (4H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.02-6.97 (3H, m), 4.01-3.90 (1H, m), 3.87 (3H, s), 1.68-1.52 (2H, m), 1.27 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.0, 163.4, 153.0, 146.9, 138.8, 135.4, 130.9, 130.4, 130.3, 128.6, 128.5, 127.1, 120.0, 118.7, 114.3, 55.8, 55.6, 31.2, 21.6, 11.3; IR (reflectancia por RTA): 3281(m), 3060 (d), 2969 (m), 2937 (m), 1639 (f), 1605 (m), 1516 (m), 1476 (m), 1468 (m), 1253 (f), 1179 (f), 1010 (d), 683 (d) cm<sup>-1</sup>; EMAR-ESI (25 eV) *m/z*: encontrado 334.1927/teórico 334.1681 (error 24.6 ppm) consistente para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 12.

(4Z,5Z)-4-benciliden-N-(sec-butil)-2-(2-fluorofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257d).



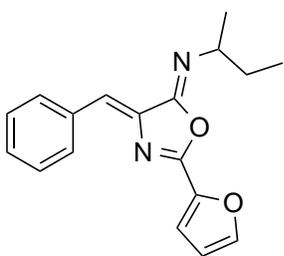
Rendimiento: 43% (a partir de **254d**); pf = 48-53 °C (Recrist. de DMSO/H<sub>2</sub>O); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16-8.11(3H, m), 7.64-7.17 (6H, m), 7.06 (1H, s), 4.0-3.89 (1H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.27 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.9, 163.4, 161.4, 161.3, 161.2, 159.9, 152.4, 135.2, 135.1, 134.4, 134.3, 133.6, 131.1, 130.9, 129.0, 128.6, 124.9, 124.8, 124.4, 124.4, 122.1, 117.3, 117.0, 116.6, 116.4, 55.9, 31.1, 21.5, 11.3; IR (reflectancia por RTA): 3374 (an), 3083 (d), 3063 (d), 3024 (d), 2967 (m), 2922 (m), 2877 (d), 2853 (d), 1952 (d), 1920 (d), 1691 (f), 1652 (f), 1613 (m), 1492 (f), 1449 (m), 1231 (m), 984 (m), 760 (m) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 323.1557/teórico 323.1560 (error -0.92 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O, No. Insat. = 11.5.

(4Z,5Z)-4-benciliden-N-(sec-butil)-2-(2-yodofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257g).



Rendimiento: 63% (a partir de **254e**); pf = 84-86 °C (recrist. de DMSO/H<sub>2</sub>O); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13-7.96 (4H, m), 7.44-7.10 (5H, m), 7.05 (1H, s), 3.92-3.84 (1H, m), 1.59-1.52 (2H, m), 1.20 (3H, d, *J* = 8 Hz), 0.88 (3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.2, 152.5, 142.4, 137.9, 134.9, 132.9, 131.8, 131.2, 130.2, 129.2, 128.7, 128.2, 122.9, 56.3, 31.2, 21.7, 11.4; IR (reflectancia por RTA): 3364 (an), 3083 (d), 3022 (d), 3060 (d), 2957 (f), 2922 (f), 2889 (m), 2870 (m), 2847 (m), 2226 (d), 2023 (d), 1959 (d), 1843 (m), 1790 (m), 1769 (m), 1688 (f), 1643 (f), 1428 (m), 1326 (f), 980 (m). 752 (f) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 431.0614/teórico 431.0620 (error -1.41 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>2</sub>O, No. Insat. = 11.5.

(4Z,5Z)-4-benciliden-N-(sec-butil)-2-(furan-2-il)-1,3-oxazol-5(4H)-imina (257h).



Rendimiento: 33% (a partir de **254h**); pf = 90-95 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10-8.07 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.42-7.37(2H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.02(1H, s), 6.62-6.60 (1H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.25 (3H, d, *J* = 6 Hz) 0.93 (3H, t, *J* = 6 Hz).); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.2, 151.8, 147.2, 141.8, 137.6, 135.0, 131.0, 128.9, 128.7, 121.6, 117.4, 112.6, 55.8, 31.1, 21.6, 11.3; IR (reflectancia por RTA): 3331 (an), 3135 (d), 3063 (d), 2965 (m), 2928 (m), 2875 (d), 2855 (d), 1728 (m), 1664 (f), 1589 (m), 1456 (m), 1311 (m), 1172 (m), 756 (m) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 295.1449/teórico 295.1447 (error 0.78 ppm) consistente para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 10.5.

#### 4.6 Procedimiento experimental general para la síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y carboxamidas por irradiación de microondas

Una mezcla de ácido fenilpirúvico (323 mg, 1.93 mmol, 1.5 equiv), amida (1.29 mmol, 1 equiv) y ácido *para*-toluensulfónico (250 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (el volumen de tolueno fue el necesario para obtener una concentración de 0.3 M con respecto a la amida). La reacción se irradió con microondas (150 watts, 60 min, reflujo) usando una trampa de Dean-Stark. Después la reacción se enfrió a 0 °C (en un baño de hielo-agua) y la trietilamina (0.73 mL, 5.2 mmol, 4 equiv) y la amina (2.57 mmol, 2 equiv) se adicionaron secuencialmente vía jeringa, y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de dos horas, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y AcOEt se añadieron, y se agitó por otros 5 min. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt cinco veces (5 mL x 5). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada NaCl dos veces (5 mL x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 6:4 hexanos/AcOEt) para dar el producto como polvo blanco.

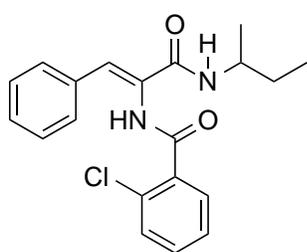
Para los ésteres **254k-o**, las reacciones se terminaron con NaOMe 25% en MeOH (0.9 mL, 3.87 mmol, 3 equiv) y MeOH (3.5 mL).

#### 4.7 Procedimiento experimental general para la síntesis de derivados de ácido $\alpha,\beta$ -insaturados a partir del ácido fenilpirúvico y fenilamidas por calentamiento convencional

Una mezcla de ácido fenilpirúvico (323 mg, 1.93 mmol, 3 equiv), amida (0.64 mmol, 1 equiv) y ácido *para*-toluensulfónico (25 mg, 0.13 mmol, 0.2 equiv) en tolueno anhidro (el volumen de tolueno fue el necesario para obtener una concentración de 0.3 M con respecto a la amida). La reacción se calentó a reflujo por 3 horas usando una trampa de Dean-Stark. Después la reacción se enfrió a 0 °C (en un baño de hielo-agua), seguido de la adición de POCl<sub>3</sub> (0.3 mL, 3.22 mmol, 5 equiv) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C por 3 horas. Nuevamente la reacción se enfrió a 0 °C y la trietilamina (1.8 mL, 12.86 mmol, 20 equiv) y la amina (12.86 mmol, 20 equiv) se adicionaron secuencialmente vía jeringa y la agitación se continuó a temperatura ambiente. Después de dos horas NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y AcOEt se añadieron y se agitó por otros 5 min. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt cinco veces (5 mL x 5). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl dos veces (5 mL x 2), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida para producir un aceite viscoso. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 6:4 hexanos/AcOEt) para dar el producto deseado como polvo blanco.

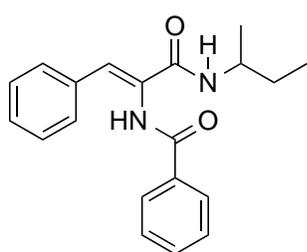
Para el éster **254k**, la reacción se terminó con NaOMe 25% en MeOH (3.7 mL, 16.075 mmol, 25 equiv) y MeOH (2 mL).

##### *N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida (**254a**)



Rendimiento: 97% (a partir de 2-clorobenzamida); pf = 160-162 °C (Recrist. de AcOEt); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.71 (1H, s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.46-7.27 (8H, m), 7.25 (1H, s), 6.31 (1H, d,  $J$  = 8 Hz), 4.06-3.95 (1H, m), 1.57-1.50 (2H, m), 1.20 (3H, d,  $J$  = 4 Hz), 0.95 (3H, t,  $J$  = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  165.8, 164.2, 134.5, 133.8, 132.0, 130.6, 130.4, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.8, 127.5, 47.5, 29.8, 20.4, 10.5; IR (reflectancia por RTA): 3360 (m), 3070 (m), 3027 (d), 2968 (m), 2928 (m), 2873 (d), 1652 (f), 1618 (f), 1593 (m), 1533 (f), 1508 (f), 1449 (m), 1302 (f), 755 (m), 690 (m) cm<sup>-1</sup>; EMIE (70 eV)  $m/z$  (% ar) [As]: 356 (8%) [M]<sup>+•</sup>, 358 (3%) [M+2]<sup>+•</sup>, 284 (20%) [M-72]<sup>+•</sup>, 284 (20%) [M-72]<sup>+•</sup>, 139 (100%) [M-217]<sup>+•</sup>, 111 (11%) [M-245]<sup>+•</sup>; EMIE-AR (70 eV)  $m/z$ : encontrado 356.1315/teórico 356.1292 (error 2.89 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 11.

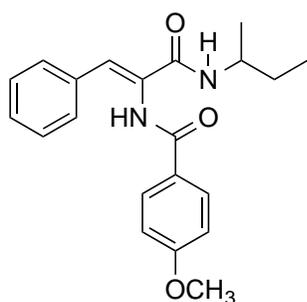
##### *N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}benzamida (**254b**)



Rendimiento: 84% (a partir de benzamida); pf = 162 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.49 (1H, s), 7.86-7.84 (2H, m), 7.52-7.20 (8H, m), 6.84 (1H, s), 6.42 (1H, d,  $J$  = 9 Hz), 3.96-3.83 (1H, m), 1.58-1.38 (2H, m), 1.13 (3H, d,  $J$  = 6 Hz), 0.9 (3H, t,  $J$  = 9 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.5, 166.0, 133.9, 133.0, 132.5, 132.1, 131.0, 130.5, 129.3, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 127.8, 126.7, 47.4, 29.5, 20.0, 10.5; IR (reflectancia por RTA): 3220 (f), 3056 (m), 2963 (f), 2931 (f), 2875 (m), 1727 (d), 1639 (f), 1623 (f), 1556 (f), 1510 (f), 1478 (f), 1282 (f), 688 (m)

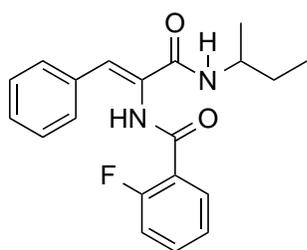
cm<sup>-1</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 322.1693/teórico 322.1681 (error 1.72 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 11.

*N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-4-metoxibenzamida (254c).



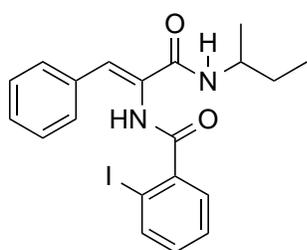
Rendimiento: 66% (a partir de 4-metoxibenzamida); mp = 194 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (1H, s), 7.83-7.81 (2H, m), 7.40-7.38 (2H, m), 7.31-7.22 (3H, m), 6.90-6.87 (3H, m), 6.31 (1H, d, *J* = 8 Hz), 3.98-3.88 (1H, m), 3.84 (3H, s), 1.58-1.42 (2H, m), 1.15 (3H, d, *J* = 8 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.7, 162.9, 134.1, 130.7, 129.8, 129.2, 128.8, 120.7, 126.1, 125.4, 114.0, 55.6, 47.4, 29.7, 20.2, 10.5; IR (reflectancia por RTA): 3378 (d), 3280 (m), 3058 (d), 2970 (m), 2937 (d), 2876 (d), 2507 (d), 2448 (d), 2044 (d), 1635 (f), 1605 (f), 1466 (f), 1253 (f), 762 (m) cm<sup>-1</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 352.1741/teórico 352.1787 (error -4.04 ppm) consistente para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, No. Insat. = 11.

*N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-fluorobenzamida (254d).



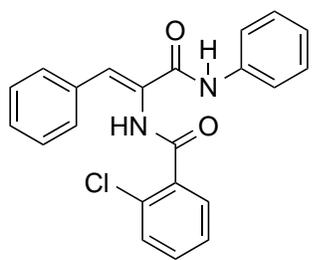
Rendimiento: 83% (a partir de 2-fluorobenzamida); pf = 110-112 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (1H, d, *J* = 12 Hz), 8.14-8.08 (1H, m), 7.57-7.12 (8H, m), 7.04 (1H, s), 6.04 (1H, d, *J* = 9 Hz), 4.12-3.98 (1H, m), 1.63-1.49 (2H, m), 1.22 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.97 (3H, t, *J* = 6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.8, 162.5, 162.4, 162.0, 159.5, 134.3, 134.2, 133.8, 132.5, 132.5, 130.0, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.4, 126.9, 125.2, 125.2, 120.4, 120.3, 116.4, 116.2, 47.4, 29.8, 20.4, 10.5; IR (reflectancia por RTA): 3302 (m), 3227 (m), 3060 (m), 3026 (d), 2969 (m), 2929 (m), 2878 (d), 1632 (f), 1613 (f), 1555(m), 1471 (f), 1283(m), 750 (m) cm<sup>-1</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 340.1564/teórico 340.1587 (error -1.76 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 11

*N*-{(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-yodobenzamida (254e).



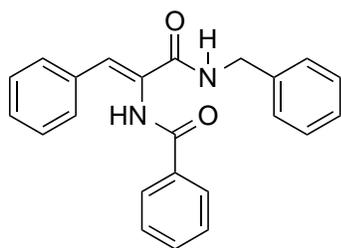
Rendimiento: 72% (a partir de 2-iodobenzamida); pf = 200-202 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 9.97 (1H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 9 Hz), 7.67-7.62 (3H, m), 7.53-7.47 (2H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 7.09 (1H, s), 3.90-3.77 (1H, m), 1.61-1.40 (2H, m), 1.14 (3H, d, *J* = 9 Hz), 0.89 (3H, t, *J* = 9 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 168.2, 164.2, 141.9, 139.3, 134.2, 131.2, 130.2, 130.1, 129.5, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 46.6, 28.9, 20.3, 10.8; IR (reflectancia por RTA): 3297 (m), 3217 (f), 3069 (d), 3023 (d), 2966 (f), 2931 (m), 2874 (d), 2814 (d), 2423 (d), 2384 (d), 1803 (d), 1742 (d), 1645 (f), 1629 (f), 1541 (f), 1514 (f), 1463 (m), 1304 (f), 747 (f), 687 (f) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 449.0726/teórico 449.0726 (error -0.06 ppm) consistente para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 10.5.

*N*-[(1*Z*)-3-anilino-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]-2-clorobenzamida (**254f**).



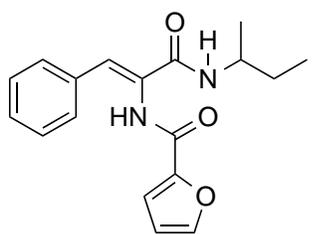
Rendimiento: 51% (a partir de 2-clorobenzamida); pf = 190-192°C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.70-7.68 (1H, m), 7.61-7.59 (2H, m), 7.48-7.26 (11H, m), 7.14-7.09 (1H, m); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.1, 163.1, 137.9, 133.9, 133.5, 132.4, 130.8, 130.5, 130.5, 129.5, 129.1, 129.0, 128.9, 127.6, 124.7, 120.3; IR (reflectancia por RTA): 3328 (m), 3243 (m), 3087 (m), 3058 (m), 1944 (d), 1730 (d), 1676 (m), 1636 (f), 1595 (f), 1550 (m), 1498 (f), 1441 (f), 1316 (f), 1296 (f), 1260 (f), 688 (m) cm<sup>-1</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 376.0968/teórico 376.0973 (error -0.5 ppm) consistente para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 15.

*N*-[(1*Z*)-3-(benzilamino)-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]benzamida (**254g**).



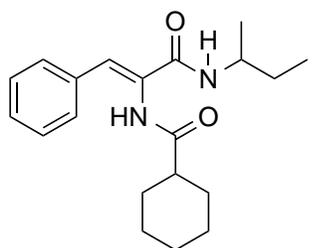
Rendimiento: 62% (a partir de benzamida); pf = 140-142 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (1H, s), 7.83-7.81 (2H, m), 7.48 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7.38-7.22 (13H, m), 6.87 (1H, s), 4.38 (2H, d, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.6, 166.5, 138.2, 133.8, 132.8, 132.3, 129.7, 129.4, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.5, 44.1; IR (reflectancia por RTA): 3226 (f), 3060 (f), 3029 (m), 2927 (m), 2855 (d), 1956 (d), 1811 (d), 1748 (d), 1638 (f), 1548 (f), 1511 (f), 1479 (f), 1280 (f), 689 (f) cm<sup>-1</sup>; EMAR-ESI (25 eV) *m/z*: encontrado 357.1619/teórico 357.1598 (error 2.1 ppm) consistente para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 14.5.

*N*-[(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]furan-2-carboxamida (**254h**).



Rendimiento: 26% (a partir de furan-2-carboxamida); pf = 172-174 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.73 (1H, s), 7.90-7.84 (2H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.37-7.28 (4H, m), 7.10 (1H, s), 6.67-6.66 (1H, m), 3.84-3.77 (1H, m), 1.54-1.38 (2H, m), 1.09 (3H, d, *J* = 8 Hz), 0.86 (3H, t, *J* = 8 Hz); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 164.4, 157.1, 147.5, 145.6, 134.4, 129.9, 129.3, 128.5, 128.15, 114.6, 112.0, 46.5, 28.8, 20.2, 10.8; IR (reflectancia por RTA): 3218 (f), 3138 (m), 3056 (m), 2968 (f), 2932 (m), 2876 (m), 1643 (f), 1625 (f), 1564 (f), 1510 (f), 1471 (f), 1375 (m), 1307 (f), 756 (f), 690 (m) cm<sup>-1</sup>. EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 313.1550/teórico 313.1552 (error -0.69 ppm) consistente para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, No. Insat. = 9.5.

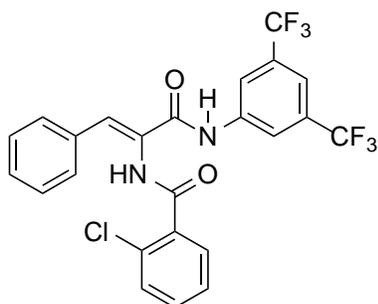
*N*-[(1*Z*)-3-[(*sec*-butil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]ciclohexanocarboxamida (**254i**).



Rendimiento: 21% (a partir de ciclohexanocarboxamida); pf = 160-162 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 9.27 (1H, s), 7.52-7.48 (2H, m), 7.39-7.21 (4H, m), 6.61 (1H, s), 3.82-3.68 (1H, m), 2.41-2.32 (1H, m), 1.75-1.59 (4H, m), 1.49-1.38 (2H, m), 1.34-1.13 (6H, m), 1.06 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.83 (3H, t, *J* = 6 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 174.9, 164.6, 134.5, 131.0, 129.3, 128.4, 128.3, 126.4, 46.4, 43.6, 30.8, 28.9, 25.6, 25.3, 20.3, 10.7; IR (reflectancia por RTA): 3316 (f), 3154 (f), 2968 (m), 2927 (f), 2853 (f), 1693 (f), 1647 (f), 1534 (f), 1446

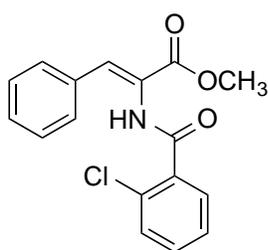
(f), 1209 (f), 689(f), 667(f)  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR-DART (19 eV)  $m/z$ : encontrado 329.2226/teórico 329.2229 (error -1.08 ppm) consistente para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ , No. Insat. = 7.5.

*N*-{*(1Z)*-3-[3,5-bis(trifluorometil)anilino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il}-2-clorobenzamida (**254j**).



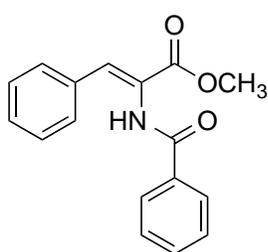
Rendimiento: 5% (a partir de 2-clorobenzamida);  $pf = 260-262\text{ }^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  10.90 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.47 (2H, s), 7.80-7.72 (3H, m), 7.65-7.35 (7H, m), 7.14 (1H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  166.2, 165.0, 141.3, 135.5, 133.6, 131.3, 130.9, 130.5, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 127.1, 125.1, 121.5, 119.3, 116.1, 104.5; IR (reflectancia por RTA): 3186 (m), 3112 (m), 3060 (d), 3008 (d), 2988 (d), 2825 (d), 1672 (m), 1637 (f), 1568 (f), 1472 (f), 1379 (f), 1273, (f), 1184 (f), 1122 (f), 681 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR-ESI (25 eV)  $m/z$ : encontrado 535.0220./teórico 535.0618 (error -39.8 ppm) consistente para  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{NaO}_2$ , No. Insat. = 15.

*(2Z)*-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoato de metilo (**254k**).



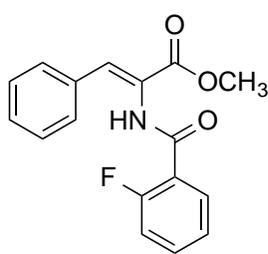
Rendimiento: 65% (a partir de 2-clorobenzamida);  $pf = 99\text{ }^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (1H, s), 7.61-7.58 (1H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.37-7.22 (6H, m), 3.78 (3H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.3, 164.9, 134.1, 133.4, 133.1, 131.7, 130.8, 130.2, 130.1, 129.8, 129.5, 128.4, 127.0, 123.7, 52.6; IR (reflectancia por RTA): 32.16 (f), 3158 (m), 3012 (d), 2964(d), 1964 (d), 1929 (d), 1818 (d), 1777 (d), 1720 (f), 1666 (f), 1642 (m), 1523 (f), 1436 (m), 1264 (f), 690 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EMAR-DART (19 eV)  $m/z$ : encontrado 316.0741/teórico 316.0741 (error 0.10 ppm) consistente para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3$ , No. Insat. = 10.5.

*(2Z)*-2-benzamido-3-fenilprop-2-enoato de metilo (**254l**).



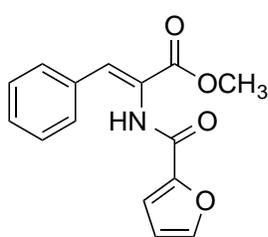
Rendimiento: 70% (a partir de benzamida);  $pf = 139\text{ }^\circ\text{C}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86-7.84 (3H, m), 7.55-7.42 (6H, m), 7.34-7.25 (3H, m), 3.83 (3H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.9, 165.8, 133.9, 133.6, 132.3, 132.0, 129.8, 129.6, 128.8, 128.7, 127.6, 124.4, 52.8; IR (reflectancia por RTA): 3332 (f), 3028 (d), 3060 (d), 2994 (m), 2981 (m), 2948 (m), 2843 (d), 1961 (d), 1909 (d), 1811 (d), 1715 (f), 1656 (f), 1643 (f), 1515 (f), 1483 (f), 1266 (f), 1209 (m), 690 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; EMIE-AR (70 eV)  $m/z$ : encontrado 281.1051/teórico 281.1046 (error -0.45 ppm) consistente para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , No. Insat. = 11.

(2Z)-2-(2-fluorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoato de metilo (254m).



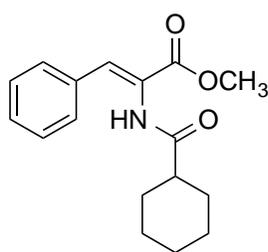
Rendimiento: 21% (a partir de 2-fluorobenzamida); pf = 90-93 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29-8.24 (1H, m), 8.13-8.08 (1H, m), 7.57-7.49 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.39-7.29 (4H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 3.87 (3h, s); NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.6, 162.5, 161.9, 159.2, 134.3, 134.2, 133.7, 132.6, 132.6, 132.3, 129.8, 129.7, 128.8, 125.1, 125.1, 124.5, 120.4, 120.3, 116.5, 116.1, 52.9; IR (reflectancia por RTA): 3251 (f), 3168 (m), 3056 (m), 3039 (m), 3027 (m), 2993 (m), 2949 (m), 2904 (d), 2845 (d), 2768 (d), 1944 (d), 1808 (d), 1722 (f), 1643 (f), 1615 (f), 1514 (f), 1484 (f), 1366 (m), 1312 (f), 1267 (m), 755 (f) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 300.1036/teórico 300.1036 (error -0.05 ppm) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub>, No. Insat. = 10.5.

(2Z)-2-[(furan-2-carbonil)amino]-3-fenilprop-2-enoato de metilo (254n).



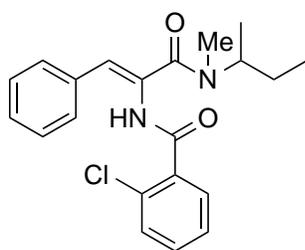
Rendimiento: 38% (a partir de furan-2-carboxamida); pf = 120 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (1H, s), 7.39-7.35 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.22-7.15 (3H, m), 7.04-7.02 (1H, m), 6.37-6.35 (1H, m), 3.67 (3H, s); NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.4, 156.5, 147.0, 144.7, 133.4, 132.7, 129.6, 129.4, 128.4, 123.4, 115.6, 112.2, 52.5; IR (reflectancia por RTA): 3238 (f), 3133 (m), 3064 (d), 3005 (d), 2955 (m), 2818 (d), 1710 (f), 1649 (f), 1634 (f), 1510 (f), 1495 (f), 1308 (f), 1266 (f), 757 (m) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 272.0926/teórico 272.0923 (error 0.34 ppm) consistente para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>, No. Insat. = 9.5.

(2Z)-2-[(ciclohexanocarbonil)amino]-3-fenilprop-2-enoato de metilo (254o).



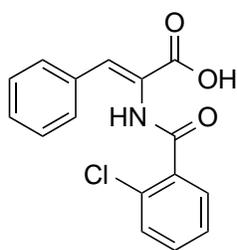
Rendimiento: 4% (a partir de ciclohexancarboxamida); p.f = 79-82 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.31 (6H, m), 7.02 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.33-2.23 (1H, m), 1.97-1.17 (10H, m); NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.4, 166.0, 131.7, 129.8, 129.7, 129.4, 128.6, 128.4, 52.9, 45.6, 29.4, 25.8, 25.7; IR (reflectancia por RTA): 3240 (f), 3060 (d), 3028 (d), 2925 (f), 2852 (f), 1724 (f), 1653 (f), 1491 (m), 1378 (d), 1263 (f), 689 (m) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 288.1603/teórico 288.1600 (error 1.05 ppm) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>, No. Insat. = 7.5.

N-[3-[(*sec*-butil)(metil)amino]-1-fenil-3-oxoprop-1-en-2-il]-2-clorobenzamida (254q).



Rendimiento: 48% (a partir de 2-clorobenzamida); pf = 96-102 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81-7.79 (1H, m), 7.47-7.31 (9H, m), 6.17-6.13 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.66-4.57 (1H, m), 3.06 (3H, s), 1.61-1.54 (2H, m), 1.23 (3H, d, *J* = 6 Hz), 0.98 (3H, t, *J* = 6 Hz); NMR <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.5, 166.6, 134.1, 132.0, 131.7, 130.5, 130.4, 130.3, 130.2, 129.0, 128.7, 128.4, 128.4, 128.2, 127.1, 119.2, 56.1, 50.5, 26.4, 17.1, 11.2; IR (reflectancia por RTA): 3105 (m), 3052 (m), 3023 (m), 2969 (f), 2935 (m), 2877 (m), 2812 (d), 1820 (d), 1667 (f), 1644 (m), 1598 (f), 1473 (m), 1381 (m), 688 (m) cm<sup>-1</sup>; EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 371.1520/teórico 371.1526 (error -1.61 ppm) consistente para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, No. Insat. = 10.5.

Ácido (2Z)-2-(2-clorobenzamido)-3-fenilprop-2-enoico (251).

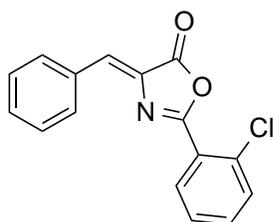


Una mezcla de 2-clorobenzamida (204 mg, 1.29 mmol, 1 equiv), ácido fenilpirúvico (323 mg, 1.93 mmol, 1.5 equiv) y *p*TsOH (50 mg, 0.26 mmol, 0.2 equiv) en tolueno anhidro (el volumen de tolueno fue el necesario para obtener una concentración de 0.3 M con respecto a la amida) La reacción se irradió con microondas (150 watts, 60 min, reflujo) usando una trampa de Dean-Stark (la reacción se calentó a reflujo por 3 horas cuando el calentamiento fue el convencional). Entonces, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cristalización (benceno/aetona) para dar el producto deseado en 95% de rendimiento como cristales blancos; *pf* = 173 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.77 (1H, b), 10.00 (1H, s), 7.75-7.73 (2H, m), 7.56-7.37 (7H, m), 7.37 (1H, s); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 167.1, 166.7, 136.3, 134.8, 133.8, 132.0, 130.6, 130.5, 130.5, 130.4 129.5, 129.2, 129.0, 127.8, 126.5, 126.1; IR (reflectancia por RTA): 3210 (f), 3024 (an), 2845 (an), 2624 (an), 1694 (f), 1656 (f), 1637 (f), 1509 (f), 1431 (f), 1313 (m), 1264 (f), 915 (an), 754 (m), 717 (m), 681 (m) cm<sup>-1</sup>. EMIE (70 eV) *m/z* (% Ar) [As]: 301 (2%) [M]<sup>+o</sup>, 303 (0.7%) [M+2]<sup>+o</sup>, 139 (100%) [M-162]<sup>+o</sup>, 111 (23%) [M-190]<sup>+o</sup>; EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 301.0536/teórico 301.0506 (error 3.58 ppm) consistente para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>, No. Insat. = 11.

**4.8 Procedimiento experimental general para la síntesis de oxazolonas a partir del ácido fenilpirúvico y fenilamidas por irradiación de microondas**

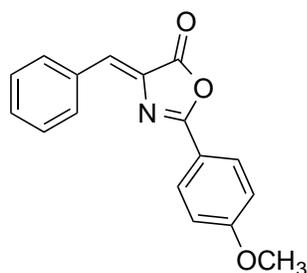
Una mezcla de el ácido fenilpirúvico (323 mg, 1.93 mmol, 1.5 equiv), amida (1.29 mmol, 1 equiv) y ácido *para*-toluensulfónico (250 mg, 1.29 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (el volumen de tolueno fue el necesario para obtener una concentración de 0.3 M con respecto a la amida). La reacción se irradió con microondas (150 watts, 60 min) usando una trampa de Dean-Stark. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 8:2, hexanos/AcOEt) para dar el producto deseado como un polvo amarillo.

(4Z)-4-benciliden-2-(2-clorofenil)-1,3-oxazol-5(4H)-ona (259a).



Rendimiento: 84% (a partir de 2-clorobenzamida); *pf* = 103 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21-8.18 (2H, m), 8.08-8.06 (1H, m), 7.56-7.37 (6H, m), 7.28 (1H, s); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1, 161.5, 134.7, 133.4, 133.3, 133.3, 132.8, 132.7, 132.1, 131.8, 131.6, 129.1, 127.0, 124.2; IR (reflectancia por RTA): 3069 (d), 3051 (d), 2324 (d), 1971 (d), 1940 (d), 1904 (d), 1842 (d), 1789 (f), 1767 (f), 1651 (d), 1474 (m), 1263 (m), 1163 (m), 979 (m), 683 (f) cm<sup>-1</sup>. EMAR-DART (19 eV) *m/z*: encontrado 284.0477/teórico 284.0478 (% error -0.60 ppm) consistente para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>2</sub>, No. Insat. = 11.5.

(4Z)-4-benciliden-2-(4-metoxifenil)-1,3-oxazol-5(4H)-ona (259c).

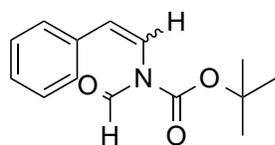


Rendimiento: 90% (a partir de 4-metoxibenzamida); pf = 208 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21-8.12 (4H, m), 7.51-7.41 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.05-7.00 (2H, m), 3.91 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.1, 163.5, 133.9, 133.6, 132.4, 131.0, 130.6, 130.4, 129.4, 129.0, 117.9, 114.6, 55.7; IR (reflectancia por RTA): 3290 (m), 3103 (m), 3063 (m), 3026 (m), 2982 (m), 2851 (m), 2050 (d), 1980 (d), 1916 (d), 1870 (d), 1831 (d), 1778 (f), 1763 (f), 1685 (m), 1649 (f), 1599 (f), 1497 (f), 1488 (f), 1261 (f), 685 (m) cm<sup>-1</sup>. EMIE-AR (70 eV) *m/z*: encontrado 279.0886/teórico 279.0890 (error -0.40 ppm) consistente para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, No. Insat. = 12.

**4.9 Procedimiento experimental general para la síntesis de los formil[2-(alquilfenil)etenil] carbamatos de *tert*-butilo** (Reacción de Heck)

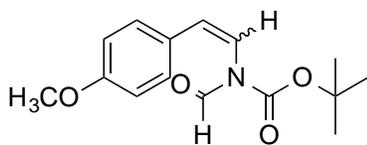
Las reacciones se llevaron a cabo en un matraz redondo de dos bocas, barra magnética, refrigerante y tapones de hule de sellado preciso. Las reacciones se realizaron con una presión positiva de nitrógeno. Jeringas o cánulas de acero inoxidable se usaron para transferir líquidos sensibles a la humedad y al aire. Una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2107 g, 8.76 mmol, 2.5 equiv), cloruro de tetra-*n*-butilamonio (501.9 mg, 1.752 mmol, 1 equiv) y mallas moleculares de 4 Å (700.8 mg), en acetonitrilo anhidro (0.9 mL) se agitó. Después de 15 min, la trifenilfosfina (46.41 mg, 0.1752 mmol, 0.1 equiv), el halogenuro de arilo (1.752 mmol, 1 equiv), y una solución de etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo (360 mg, 3.504 mmol, 1.2 equiv) en CH<sub>3</sub>CN anhidro(0.3 mL) se adicionaron secuencialmente y se agitó por otro 15 min antes de adicionar el acetato de paladio (19.8 mg, 0.0876 mmol, 0.05 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 3.5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt, se lavó con H<sub>2</sub>O<sub>(l)</sub> cuatro veces (4 x 5 mL) y con una solución acuosa saturada NaCl dos veces (2 x 5 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 95:05 hexanos/AcOEt) para dar el producto deseado.

formil(2-feniletetil)carbamato de *tert*-butilo (267a).



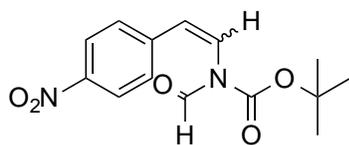
Rendimiento: 45 % (a partir de yodobenceno); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 7.41-7.38 (2H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, dd, *J* = 6 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 6 Hz), 1.6 (s, 9H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.9, 128.8, 127.9, 126.5, 124.7, 28.2; IR (reflectancia por RTA): 3063 (d), 3032 (d), 3011 (d), 2985 (m), 2968 (m), 2930 (m), 1968 (d), 1743 (f), 1701 (f), 1647 (m), 1449 (d), 1358 (f), 1156 (f), 932 (m), 761 (m) cm<sup>-1</sup>.

formil[2-(4-metoxifenil)etenil]carbamato de *tert*-butilo (267b).



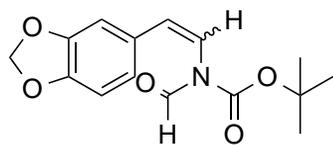
Rendimiento = 95 % (a partir de 4-yodoanisol); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.33 (1H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 15 Hz), 6.9 (1H, d, *J* = 15 Hz), 6.89 (2H, d, *J* = 9 Hz), 1.6 (9H, s); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.2, 162.6, 159.7, 132.2, 128.6, 127.8, 125, 118.4, 114.4, 85.3, 55.5, 28.

formil[2-(4-nitrofenil)etenil]carbamato de *tert*-butilo (267c).



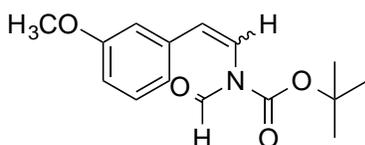
Rendimiento = 8 % (a partir de 4-nitro-yodobenceno); RMN <sup>1</sup>H(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.30 (1H, s), 8.38 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 9Hz), 7.80 (2H, d, *J* =9 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 9 Hz), 1.38 (9H, s); IR (reflectancia por RTA): 3080 (d), 2978 (d), 2934 (d), 1732 (f), 1694 (f),1690 (f), 1598 (m), 1514 (f),1342 (f), 1241 (f), 1148 (f), 837 (f), 736 (f) cm<sup>-1</sup>.

formil[2-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etenil]carbamato de *tert*-butilo (267d).



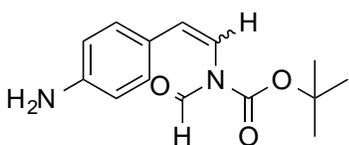
Rendimiento = 8 % (a partir de 1-bromo-3,4-(metilendioxi)benceno ); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 15 Hz), 6.92(1H ,s), 6.90 (1H, d, *J* = 15 Hz,), 6.83 (1H, d, *J* = 9 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 9 Hz,), 5.96 (2H, s), 1.52 (9H, s); IR (reflectancia por RTA): 3075 (d), 2960 (m), 2925 (m), 2855 (m), 1738 (f), 1699 (f), 1491 (m), 1319 (f), 1253 (f), 1148 (f), 801 (m) cm<sup>-1</sup>.

formil[2-(3-metoxifenil)etenil]carbamato de *tert*-butilo (267e).



Rendimiento = 14 % (a partir de 3-yodoanisol); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.32 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.84(m, 2H), 6.70 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H). IR (reflectancia por RTA): 2977 (m), 2933 (m), 2838 (d), 1704 (f), 1702 (f) 1601 (m), 1490 (f), 1259 (f), 1158 (f), 779 (m) cm<sup>-1</sup>.

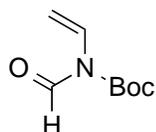
formil[2-(4-aminofenil)etenil]carbamato de *tert*-butilo (267f).



Rendimiento = 25 % (a partir de 4-yodoanilina); RMN <sup>1</sup>H(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.15 (1H, s), 8.73 (2H, d, *J* = 12 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 9), 7.36 (1H, d, *J* = 9 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 12 Hz), 1.55 (9H, s).

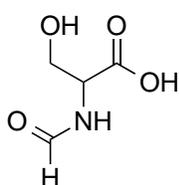
#### 4.10 Procedimientos experimentales para la síntesis de diferentes compuestos

etenil(formil)carbamato de *tert*-butilo (266).



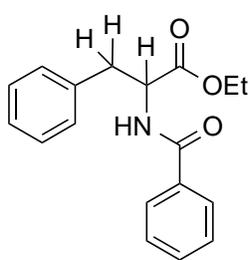
Referencia 99a.

*N*-formil-(LD)-serina (263).



Referencia 98.

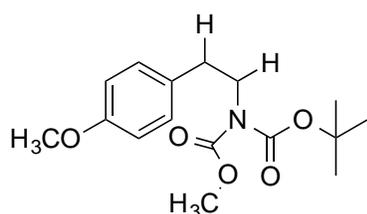
### N-benzoilfenilalaninato de etilo (314).



A una solución del ácido (2Z)-2-(clorobenzamido)-3-fenilpro-2-enoico (100 mg, 0.33 mmol, 1equiv) en EtOH (6 mL, el cual fue previamente purgado con N<sub>2(g)</sub>) se adicionó Pd<sup>o</sup>/C al 10 % (18 mg, 0.017 mmol, 0.05 equiv) bajo atmósfera de nitrógeno, después el N<sub>2(g)</sub> se retiró a vacío y se cambió la atmósfera por hidrógeno, la reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida para obtener 110 mg de un polvo

blanco. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 98:02:0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH:AcOH) para dar 96 mg del producto deseado (98% de rendimiento a partir del ácido **251**); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74-7.72 (2H, m), 7.52-7.14 (7H, m), 6.70-6.68 (1H, d, J = 7 Hz), 5.10-5.04 (1H, m), 4.24-4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 3.32-3.19 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.7, 167.0, 136.0, 134.0, 131.8, 129.5, 128.7, 128.6, 127.2, 127.1, 61.7, 53.7, 38.0, 14.2; IR (reflectancia por RTA): 3062 (d), 3035 (d), 2980 (d), 2930 (d), 1732 (f), 1632 (f), 1540 (f), 1491 (m), 1374 (m), 1220 (f), 690 (m) cm<sup>-1</sup>; EMIE (70 eV) m/z (% ar) [As]: 297 (0.5%) [M]<sup>+o</sup>, 252 (0.5%) [M-45]<sup>+o</sup>, 224 (8%) [M-73]<sup>+o</sup>, 206 (2%) [M-91]<sup>+o</sup>, 176 (43%) [M-121]<sup>+o</sup>, 105 (100%) [M-192]<sup>+o</sup> 91 (15%) [M-206]<sup>+o</sup>, 77 (44%) [M-220]<sup>+o</sup>.

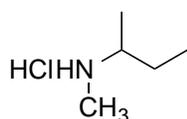
### [2-(4-metoxifenil)etil]-2-imidodicarbonato de tert-butilo de metilo (307).



Una solución de [(Z)-2-(4-metoxifenil)etenil]-2-imidodicarbonato de *tert*-butilo de metilo (33.8 mg, 0.11 mmol, 19.5 equiv) en EtOH (2 mL) se le agrego Pd<sup>o</sup>/C al 10 % (6 mg, 5.64 mmol, 1 equiv) bajo una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera del sistema se cambió por una atmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó por 24 horas a una temperatura ambiente.

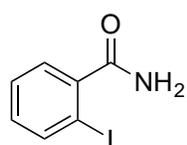
Después, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El producto crudo se a purificó por cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, 8:2, hexanos/AcOEt) para dar 34 mg del producto hidrogenado (99% de rendimiento a partir de [(Z)-2-(4-metoxifenil)etenil]-2-imidodicarbonato de *tert*-butilo de metilo); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.03 (2H, d, J = 6 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9 Hz), 4.95 (1H, m), 4.54 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.03 (2H, m), 1.43 (9H, s); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 130.3, 114, 55.3, 52.2, 28.3.

### clorhidrato de la N-metil-sec-butilamina (250a).



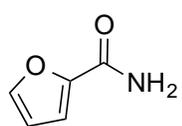
Referencia 30.

### 2-yodobenzamida (253g).



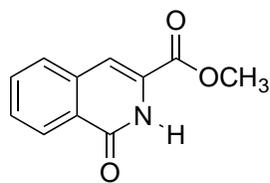
Referencia 106.

furan-2-carboxamida (253h).



Referencia 107.

1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (56).



Referencia 31 y 118.



# Synthesis of 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines, structural analogs of PK11195, under Bischler-Napieralski conditions



Marco A. Almaraz-Girón, Alfredo Vázquez\*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Mexico

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 21 November 2016

Revised 12 January 2017

Accepted 13 January 2017

Available online 16 January 2017

### Keywords:

4-Benzylidene-oxazol-5(4*H*)imines

Bischler-Napieralski reaction

$\alpha,\beta$ -Unsaturated acid derivatives

Oxazolones

PK11195

## ABSTRACT

A simple and convenient one-pot procedure to prepare 4-benzylidene-2-aryl-1,3-oxazol-5(4*H*)-imines from phenyl pyruvic acid and a series of arylamides, under classical Bischler-Napieralski (B-N) conditions and microwave heating (MW) has been developed. The structures of the prepared compounds were unambiguously assigned through single crystal X-ray diffraction studies. The compounds thus prepared can be used to synthesize bioactive compounds with different molecular architectures.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

PK-11195 (**1**, Fig. 1) is a non-benzodiazepine peripheral benzodiazepine receptor (PBR) antagonist comprised of an isoquinoline ring with an appended aromatic group at C-1 and a carboxamide functionality at C-3. Several methods have been devised to construct this molecule<sup>1</sup> relying on the preparation of the parent acid PK11209 (**2**), and from there the amide is formed via the corresponding acid chloride.

During our research aimed to prepare some analogs of PK11195, we decided to investigate an alternative procedure to obtain this compound in a simple manner. In 2001, Chen<sup>2</sup> reported the formation of 3,4-dihydroisoquinoline derivatives using *N*-acetyl phenylalanine methyl ester analogs under classical Bischler-Napieralski<sup>3</sup> (B-N) conditions (POCl<sub>3</sub>, benzene, reflux). With this precedent, we devised a strategy consisting of the condensation between pyruvic acid (**7**) and 2-chlorobenzamide (**8a**) catalyzed by *p*TsOH to provide the dehydroaminoacid **6**. Treatment of **6** with POCl<sub>3</sub> would allow the construction of the isoquinoline moiety via a B-N reaction. Furthermore, under the reaction conditions we expected the formation of the corresponding acid chloride (**4**), which after quenching the reaction with *N*-methyl *sec*-butyl amine (**5**) or *sec*-butyl amine—followed by methylation—would afford PK11195 (Scheme 1). To our surprise, when *sec*-butyl amine was

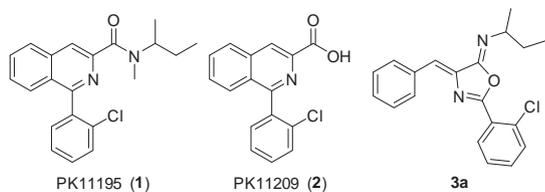
used to quench the reaction mixture, 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imine (**3a**, Fig. 1) was isolated in a reproducible manner.

Despite the apparent simplicity of the structure of (*Z*)-4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imines, reported procedures for their preparation are scarce, compared with those for their constitutional isomers (*Z*)-4-benzylidene-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones<sup>4–6</sup> or the structurally related (*Z*)-4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-ones. It is worth to mention that the close structural relation between the above compounds hampers an unambiguous characterization, particularly with incomplete spectroscopic information.

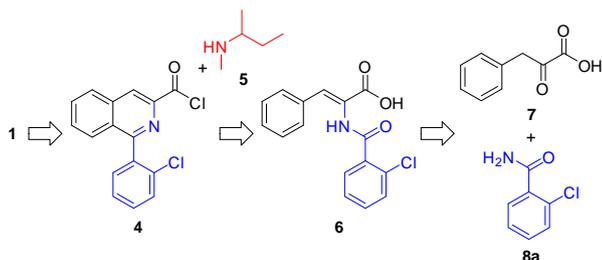
Only a few publications in the literature report the synthesis of 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)imines. In 1972, Boyd<sup>7</sup> reported the reaction of unsaturated azlactones with amines to provide the corresponding amides, which upon treatment with acetic acid and perchloric acid gave a high yield of the benzylidene *N*-monosubstituted iminium perchlorates derivatives. Treatment of the latter compounds with cold aqueous sodium carbonate provided the free base. Sun et al.<sup>8</sup> reported the synthesis of 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)imines through the condensation of benzamidoacetonitriles with aldehydes under acidic conditions. However, ring opening of azlactones with NH<sub>3</sub> in EtOH, followed by catalytic hydrogenation, provided the corresponding amide without imine formation. Rudrapal<sup>9</sup> reported the condensation of oxazolones with phenylhydrazine in EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> under reflux conditions, to afford 4-benzylidene-2-methyloxazol-5(4*H*)-ylidene)-2-phenylhydrazones. Hydrazones containing an azomethine group (—NHN=CH—) represent a major class of compounds which possess a broad range of biological activities.<sup>9,10</sup> On the other hand, Esmaeili reported<sup>11</sup> that

\* Corresponding author.

E-mail address: [joseavm@unam.mx](mailto:joseavm@unam.mx) (A. Vázquez).



**Figure 1.** Structures of PK11195 (1), PK11209 (2) and 4-benzylidene-oxazol-5(4H)-imine (3a).



**Scheme 1.** Original synthetic strategy for PK11195 (1).

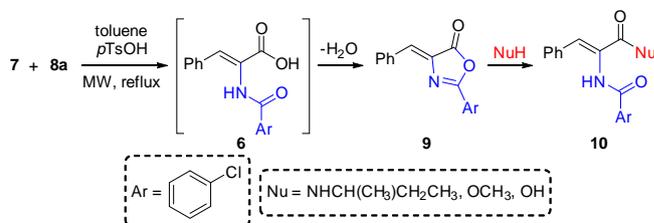
heating a mixture of *Z*- $\alpha$ -benzoyl amino-acrylic acid alkyl esters and cyclohexyl isonitrile under solvent-free conditions, produced 5-imino oxazolines in a diastereoselective manner. The structure and stereochemistry of the imino oxazolines were unambiguously established from X-ray studies.

4-benzylidene-oxazol-5(4H)-imines are interesting synthetic compounds that can be used to prepare structurally related derivatives with a variety of potential applications in several disciplines.<sup>7–9,11,12</sup> Herein, we would like to disclose our findings on the synthesis of 4-benzylidene-oxazol-5(4H)-imines, along with X-ray diffraction analysis that supports the structural assignment and a mechanistic proposal that explains their formation.

## Results and discussion

A key step in the devised strategy was the condensation between the keto group of phenyl pyruvic acid and a primary amide. Thus, in our initial experiments when a mixture of 1.5 equiv of pyruvic acid (7), 1 equiv of 2-chlorobenzamide (8a) and 1 equiv of *p*TsOH was refluxed in toluene under microwave heating (150 W) using a Dean–Stark trap for 1 h, (*Z*)-4-benzylidene-oxazol-5(4H)-one 9 was obtained in 85% yield after cooling the reaction mixture to ambient temperature. However, when a mixture of 1.5 equiv of phenyl pyruvic acid (7), 1 equiv of 2-chlorobenzamide (8a) and 0.2 equiv of *p*TsOH was refluxed (Dean–Stark trap, MW, 150 W) for only 30 min, dehydroamino acid 6 was obtained in 95% yield. Presumably, exposing 6 to the reaction conditions for longer reaction times favors the cyclodehydration reaction producing oxazolone 9. The formation of 9 can be advantageous since it can be ring-opened with different nucleophiles as illustrated in Scheme 2.<sup>13</sup> For instance, reaction of 9 with *sec*-butylamine, MeOH and H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> afforded the corresponding amide 10a, ester 10k and acid 6 respectively.

The above procedure can be modified to get amide 10 in a *one-pot* fashion. After the formation of oxazolone 9 was completed (TLC), the addition of 2 equiv of *sec*BuNH<sub>2</sub> and Et<sub>3</sub>N (4 equiv) afforded 10a in 95% yield if 1 equiv of *p*TsOH is used, and 65% yield with 0.2 equiv. The scope of this procedure was explored using the amides and nucleophiles shown in Table 1. According to the results, when aromatic amides (including furyl amide) are used, the isolated yields of the corresponding products are from modest to excellent. However, when cyclohexanecarboxamide was used, the corresponding product was obtained in low yield.

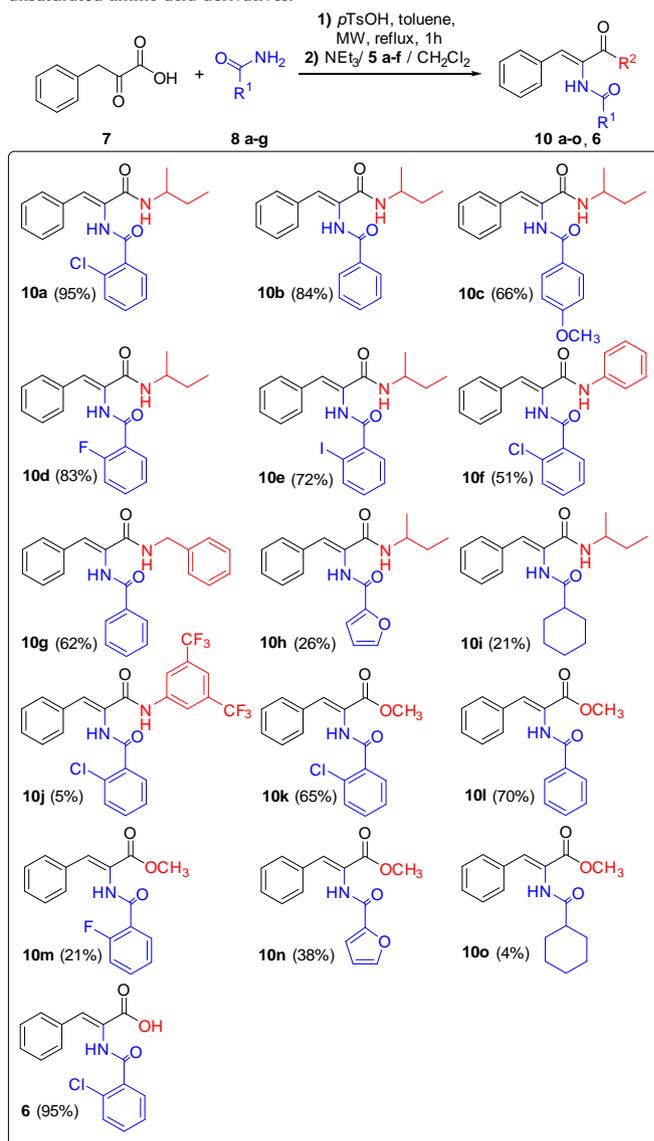


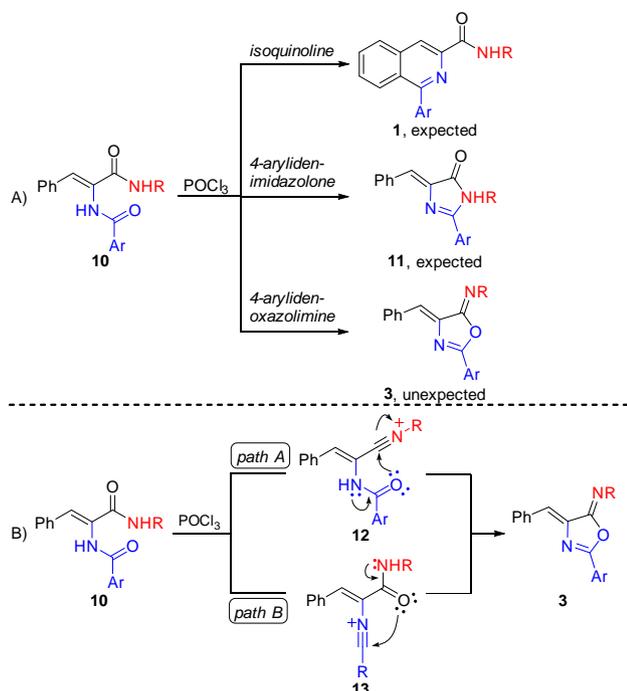
**Scheme 2.** Condensation between phenyl pyruvic acid (7) and 2-chlorobenzamide (8a).

With amide 10a in hand, we conducted experiments to obtain isoquinoline 1, according to our original strategy, under B–N conditions. In this manner, when a mixture of 10a and 5 equiv of POCl<sub>3</sub> in toluene was refluxed for 20 min (MW heating, 90 W), 4-benzylidene-oxazol-5(4H)-imine 3a was obtained in 84% yield. Although we anticipated the formation of imidazolone<sup>15</sup> 11 (Scheme 3A) we were only able to isolate compound 3. The possible outcomes for this reaction are depicted in Scheme 3A, along with a mechanistic proposal that explains the formation of 3. Two pathways to con-

**Table 1**

Condensation between phenyl pyruvic acid and primary amides to produce  $\alpha,\beta$ -unsaturated amino acid derivatives.



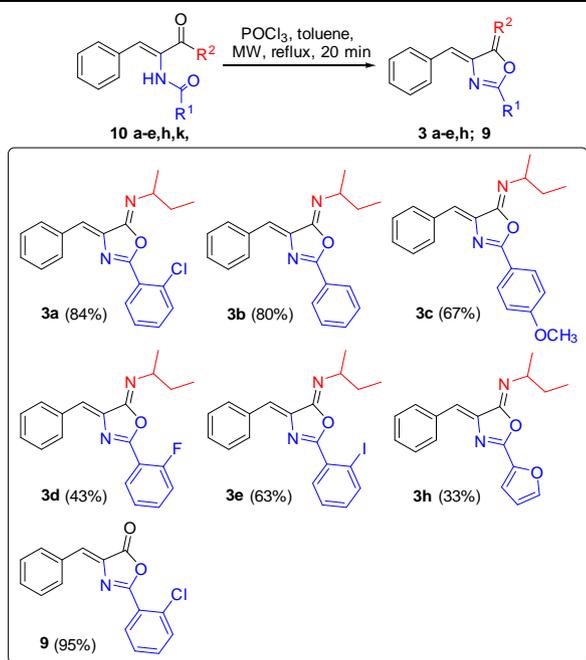


**Scheme 3.** (A) Possible outcomes for the reaction between **10** and  $\text{POCl}_3$ . (B) Mechanistic proposal that explains the formation of **3**.

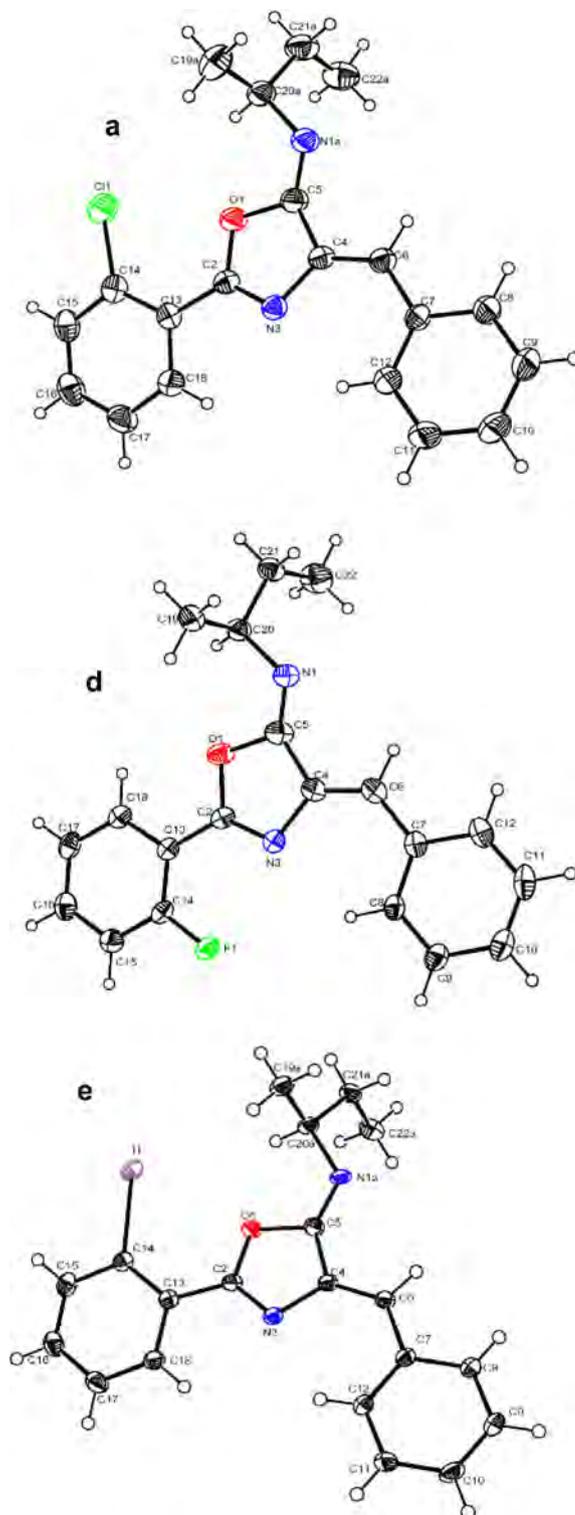
vert **10** into 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)imine **3** can be envisioned. Dehydration of the aliphatic amide in **10** would produce intermediate **12** which undergoes a favored 5-*exo*-dig cyclization process<sup>16</sup> (Scheme 3B, path A). Likewise, dehydration of the aromatic amide present in **10**, produces intermediate **13**<sup>17</sup> which after a favored 5-*endo*-dig cyclization process affords 4-arylideneoxazolimine **3** (Scheme 3B, path B).

Besides  $\text{POCl}_3$ , different dehydrating reagents (DR's) were examined for the *one-pot* synthesis of **3a**, namely: Eaton's reagent,<sup>18</sup>  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$  mixtures<sup>19</sup> and propylphosphonic anhydride

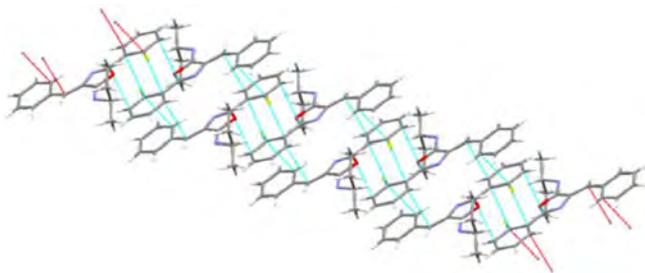
**Table 2**  
Reaction of **10** with  $\text{POCl}_3$  to afford **3** and **9**.



solution (T3P®).<sup>20</sup> However, the best conditions were the use of  $\text{POCl}_3$  as DR under microwave irradiation, with a considerable decrease in reaction time, and a reaction yield of 55% for **3a** (with T3P® **3a** was obtained in 14% yield). The use of  $\text{POCl}_3$  as dehydrating agent allows the preparation of desired product in a *one-pot* fashion. However, we experienced some reproducibility problems depending on the aging time of  $\text{POCl}_3$ . In some experiments, the oxazolone was observed along with the oxazolimine–small



**Figure 2.** ORTEP diagram for the structure of compounds **3a**, **3d** and **3e** derived from SXRD. Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability.



**Figure 3.** Crystal packing for **3d**, illustrating the periodic  $\pi$ -stacking displayed in the solid state.

amounts of HCl favor the formation of the oxazolone—and in other cases, several side products accompanied the formation of oxazolimine (presumably Von Brown and *retro*-Ritter products). Nevertheless, when T3P<sup>®</sup> was used, we observed a cleaner reaction, albeit in low yield.

Formation of oxazolimines **3a–e,h** was accomplished using the procedure previously described starting from compounds **10a–e,h**. The results are summarized in Table 2. Treating **10a** with POCl<sub>3</sub> (5 equiv) in toluene for 20 min (MW, reflux) afforded **3a** in 84% yield. When the same transformation was performed using T3P<sup>®</sup> (10 equiv) and 90 min of microwave heating, **3a** was obtained in 39% yield. The use of 15 equiv of T3P<sup>®</sup>, or the use of conventional heating had no significant effect on the reaction yield. Good results were obtained for **3b–e** with yields from 43 to 80%. Under the same conditions, **3h** was obtained in 33% yield.

When the methyl ester **10k** was subjected to the same reaction conditions, oxazolone **9** was obtained in 95% yield (Table 2). A similar result was obtained for the reaction between **10k** and T3P<sup>®</sup>, affording **9** in 81% yield, which is a structural isomer of 4-(3-chlorobenzylidene)-2-phenyl-1,3-oxazol-5(4*H*)-one, a compound with reported antimicrobial activity.<sup>21</sup>

Discriminating between the structures of oxazolimines and imidazolones proved to be spectroscopically challenging, as can also be intuited from literature reports on the synthesis of this kind of compounds. Fortunately, we were able to obtain crystals, and the structure of 4-benzylidene-oxazol-5(4*H*)-imine was unequivocally assigned through single-crystal X-ray diffraction studies.

Single crystals suitable for X-ray diffraction (SXRD) were obtained for compounds **3a**, **3d** and **3e** and solved in the *P* 21/*C*, *P* 21/*C* and *P* – 1 space groups, respectively. Crystals were obtained from DMSO solutions in a NMR tube (a drop of water was added) of the corresponding products in solvent-free packing. *Sec*-butyl groups were disordered, and were refined and modeled in two contributions using variable site occupational factor, SOF, with a 0.75/0.25 ratio. All compounds feature the oxazol-imine moiety, as can be appreciated in the crystal structures in Fig. 2.

Interestingly, the  $\pi$ -conjugated system in **3d** presents periodic stacking in the crystalline phase (Fig. 3). This feature has been considered a desirable property, since it favors carrier mobility in organic electronic devices, such as field-effect transistors, which makes this compound a potentially interesting material for solid state applications.<sup>22</sup>

## Conclusions

We have developed a one-pot synthetic methodology for the easy preparation of 4-benzylidene-2-aryl-1,3-oxazol-5-(4*H*)-imines starting from phenyl pyruvic acid and aryl amides. The same compounds can be obtained from  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid derivatives, with a significant increase in overall yield. The developed methodology can also be used for the preparation of other  $\alpha,\beta$ -unsaturated acid derivatives with moderate to good yields. Both procedures are

based on the in situ formation of an oxazolone as intermediate. Even though the structural discrimination between benzylidene-2-aryl-1,3-oxazol-5-(4*H*)-imines and benzylidene-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones is not straight forward, we were able to unambiguously confirm the structure of the benzylidene-2-aryl-1,3-oxazol-5-(4*H*)-imines obtained in this work using single-crystal X-ray diffraction studies.

Compound **3a** can be considered as a structural analog of PK11195 and might show similar bioactivity. We believe that the proposed methodology can be used to prepare bioactive compounds with different molecular complexities. Additionally, the prepared compounds can find some applications in solid-state organic electronics.

## Acknowledgments

We would like to thank Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México – México for financial support (Grant IN212513), M.A. Almaraz-Girón thanks CONACYT – México for scholarship (Grant 217555/208278), Simón Hernández-Ortega for X-Ray structure elucidation, Margarita Guzmán Villanueva and R.C. Cañas-Alonso for HRMS data and Marisela Gutierrez Franco for IR spectra.

## A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.047>.

## References

- Stevenson L, Pimlott SL, Sutherland A. *Tetrahedron Lett.* 2007;48:7137–7139.
- Liu ZZ, Tang YF, Chen SZ. *Chem Lett.* 2001;12:947–950.
- Whaley WM, Govindachari TR. *In organic reactions*. John Wiley & Sons Inc; 2012.
- Gong X, Yang H, Liu H, Jiang Y, Zhao Y, Fu H. *Org Lett.* 2010;12:3128–3131.
- Yu Y, Ostresh JM, Houghten RA. *J Comb Chem.* 2001;3:521–523.
- Gabillet S, Loreau O, Specklin S, Rasalofonjatovo E, Taran F. *J Org Chem.* 2014;79:9894–9898.
- Boyd GV, Wright PH. *J Chem Soc Perkin Trans.* 1972;1:1140–1143.
- Sun Y, Martell AE, Welch MJ. *Tetrahedron.* 2000;56:5093–5103.
- Rudrapal M, Satyanandam RS, Swaroopini TS, Lakshmi TN, Jaha SK, Zaheera S. *Med Chem Res.* 2013;22:2840–2846.
- Corey EJ, Enders D. *Tetrahedron Lett.* 1976;17:3–6.
- Esmaili AA, Shahmansouri S, Habibi A, Fakhari AR. *Tetrahedron.* 2012;68:8046–8051.
- (a) Dabholkar VV, Karekar A, Naik P, Shinde NB. *Heterocycl Lett.* 2012;2:405–410; (b) Dabholkar VV, Syed SASA. *Rasayan J Chem.* 2012;3:761–765.
- (a) Sharada LN, Aparna Y, Saba N, Sunitha SNT, Viveka L. *Int J Sci Res Pub.* 2015;5:1–9; (b) Bhusare SR, Shekapure JL, Pawar RP, Vibhute YB, Bhawal BM. *Chem Heterocycl Compd.* 2003;39:726–728; (c) Fisk JS, Mosey RA, Tepe JJ. *Chem Soc Rev.* 2007;36:1432–1440; (d) Youssef ASA, Kandeel KA, Abou-Elmagd WSI, Haneen DSAJ. *Heterocyclic Chem.* 2015;53:175–182.
- Jursic BS, Sagiraju S, Ancalade DK, Clark T, Stevens ED. *Synth Commun.* 2007;37:1709–1714.
- (a) You Y, He Y, Burrows PE, Forrest SR, Petasis NA, Thompson ME. *Adv Mater.* 2000;12:1678–1681; (b) Joshi H, Upadhyay P, Karia D, Baxi AJ. *Eur J Med Chem.* 2003;38:837–840; (c) Saravanan S, Selvan PS, Gopal N, Gupta JK, De B. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2005;338:488–492.
- Baldwin JE. *J Chem Soc Chem Commun.* 1976;734–736.
- Fodor G, Nagubandi S. *Tetrahedron.* 1980;36:1279–1300.
- (a) Zewge D, Chen C, Deer C, Dormer PG, Hughes DL. *J Org Chem.* 2007;72:4276–4279; (b) Eaton PE, Carlson GR, Lee JT. *J Org Chem.* 1973;38:4071–4073.
- (a) Whaley WM, Govindachari TR. *Org React.* 1951;6:74–150; (b) Doi S, Shirai N, Sato Y. *J Chem Soc Perkin Trans.* 1997;1:2217–2221; (c) Wang X, Tan J, Grozinger K. *Tetrahedron Lett.* 1998;39:6609–6612.
- Ábrányi-Balogh P, Földesi T, Grün A, Volk B, Keglevich G, Milen M. *Tetrahedron Lett.* 2016;57:1953–1957.
- Bala S, Saini M, Kamboj S. *Int J Chem Tech Res.* 2011;3:1102–1118.
- Moon H, Zeis R, Borkent EJ, et al. *J Am Chem Soc.* 2004;126:15322–15323.