



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

OBTENCIÓN DE OXAZOLOPIRIDINAS MEDIANTE REACCIONES DE AZA-DIELS-ALDER.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Oscar Eduardo Coral Paz

Dr. Alfredo Vázquez Martínez
Facultad de Química

Ciudad de México, Octubre 2020



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Gladys Paz a mi padre Omar Coral y a mi hermano Fabio Coral, por todo el apoyo incondicional brindado durante este proceso.

A la UNAM y Facultad de Química por permitirme realizar este importante estudio que me ayudará a crecer tanto como persona como investigador.

Al Dr. Alfredo Vázquez por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, pero sobre todo por su presencia incondicional, sus consejos, sus aportes, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación

A CONACyT por la beca otorgada No.956828

A los sinodales presentes en el proyecto y a la coordinación del posgrado de Ciencias Químicas por su tiempo y esfuerzo para la realización de este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 201 gracias por todos esos buenos momentos vividos durante mi estancia de investigación también a todos los compañeros de mi universidad.

Tabla de contenido

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
2.1 Reacciones de cicloadición	1
2.2 Reacciones Diels-Alder	2
2.3 Reacciones aza Diels-Alder	3
2.3 Importancia de las oxazolopiridinas	5
2.5 Métodos de síntesis de oxazolopiridinas	7
3. Planteamiento del problema	8
4. Estrategia de síntesis	8
5. Objetivos	9
6. Resultados y discusión	9
7. Conclusiones	16
8. Sección experimental	17

1. Introducción

La síntesis orgánica tiene una importancia muy amplia en diferentes campos de la química. Uno de los principales es el desarrollo de compuestos que pueden servir como posibles fármacos; por lo tanto, las investigaciones en el campo de la química medicinal han estado unidas con el desarrollo de la síntesis orgánica.

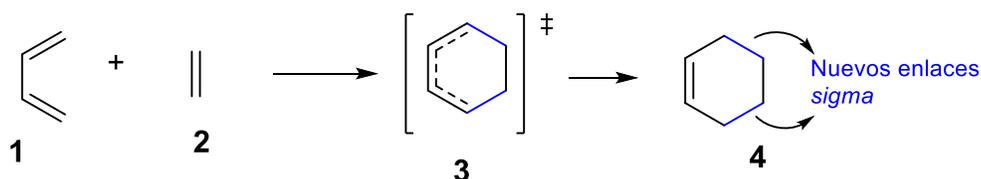
La química orgánica avanza todos los días y se desarrollan nuevas metodologías de síntesis que pueden ir reemplazando anteriores formas de obtener algunos productos. Hoy se buscan metodologías más simples y cortas, además de que sean amigables con el medio ambiente.

Uno de los retos que existen en este tipo de síntesis es la obtención de compuestos heterocíclicos de estructuras grandes y arquitecturas complejas en pocos pasos. En general, la obtención de estos compuestos implica varias etapas, lo que hace que su rendimiento total sea bajo. El uso de herramientas de síntesis como las reacciones de Diels-Alder para disminuir el número de pasos es un buen campo de estudio, además se puede catalogar este tipo de reacción como una síntesis convergente en la cual la unión de fragmentos mejora la eficiencia total y al realizar una revisión bibliográfica y apoyados en los resultados que se han obtenido en nuestro grupo de investigación, en el presente trabajo se propone el uso de reacciones aza-Diels-Alder para obtener oxazolopiridinas, los cuales poseen una estructura que puede servir como base para obtener varios compuestos que son estudiados como posibles fármacos.

2. Antecedentes

2.1 Reacciones de cicloadición

Las reacciones de cicloadición se conocen como procesos pericíclicos en los que se combinan dos moléculas con insaturaciones en estas reacciones se involucran 6 electrones π , que implican un estado de transición, a través de la formación simultánea de dos enlaces σ para construir un anillo a expensas de dos enlaces π que se rompen. La definición de las reacciones de cicloadición fue establecida por Woodward y Hoffmann en 1965.¹ En general, las cicloadiciones son reacciones concertadas, estereoespecíficas y reversibles. Un ejemplo de una reacción de cicloadición es la reacción de Diels-Alder (esquema 1):



Esquema 1. Ejemplo de una reacción de cicloadición

¹Longuet-Higgins, H. C.; Abrahamson, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2046-2047.

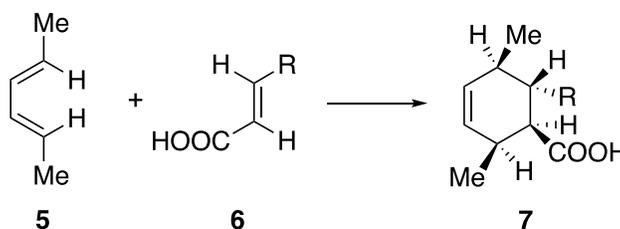
Como se puede observar, el proceso es concertado, y procede a través de un estado de transición cíclico **3**. Al final se produce un ciclo **4**, se han formado dos enlaces *sigma* y han roto dos enlaces *pi*.

Las principales características de las cicloadiciones son las siguientes:

- * Reacciones intermoleculares o intramoleculares.
- * Se requieren dos puntos de contacto para formar el ciclo.
- * La reacción involucra el HOMO de una molécula y el LUMO de otra.
- * La formación del ciclo se produce simultáneamente, o sea de forma concertada.
- * Balance de la reacción: se rompen dos enlaces *pi* y se forman 2 enlaces *sigma*.
- * Se clasifican según el número de electrones que aporta cada compuesto: [2+2], [4+2].
- * Son reversibles y en este caso se denominan ciclorreversiones. Las ciclorreversiones siguen las mismas reglas de las cicloadiciones.

2.2 Reacción de Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder es una de las reacciones sintéticas más útiles para la construcción de ciclohexanos, en este tipo de reacción estará presente el dieno que debe ser conjugado y un dienofilo que puede tener grupos atractores o donadores de densidad electrónica. Dependiendo de la naturaleza de los sustratos, se pueden crear hasta cuatro centros estereogénicos contiguos en una sola operación, y la estereoquímica relativa se define por el estado de transición generalmente favorable. Un ejemplo hipotético de esta reacción se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2. Ejemplo de una reacción de Diels-Alder.

La reacción de Diels-Alder se favorece cuando uno de los componentes tiene grupos que le ceden densidad electrónica (GD) y el otro componente grupos que atraen electrones (GA). El producto de Diels-Alder siempre tiene un ciclo más que los reactivos de partida. Esta reacción es estereoselectiva ya que produce predominantemente un diastereoisómero, aunque esto dependerá de la estereoquímica del dieno y dienofilo.²

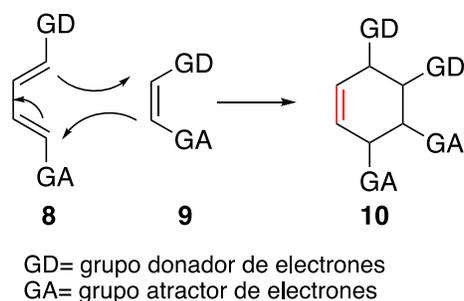
En una reacción Diels-Alder de demanda normal, el dieno es rico en electrones y el dienofilo deficiente en electrones. En las reacciones de Diels-Alder de demanda normal el dieno rico en electrones tiene orbitales moleculares que tienen mayor energía que los orbitales del dienofilo.³ A

² Hermann, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 332-333.

³ Sauer, J.; Wiest, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 34, 1700-1702.

lo queda lugar esta diferencia en energía entre los orbitales frontera, es que en reacciones en las que el HOMO del dieno y el LUMO de dienofilo tengan energías similares habrá una interacción fuerte que favorece la reacción Diels-Alder de demanda normal.

Caso contrario ocurre en la reacción de Diels-Alder de demanda inversa, en donde el dieno es deficiente de electrones y el dienofilo que tendrá una alta densidad electrónica. En este caso, los orbitales frontera que tendrán energías similares serán el LUMO del dieno y el HOMO del dienofilo que tendrá una fuerte interacción que dará la formación de los enlaces (esquema 3).⁴



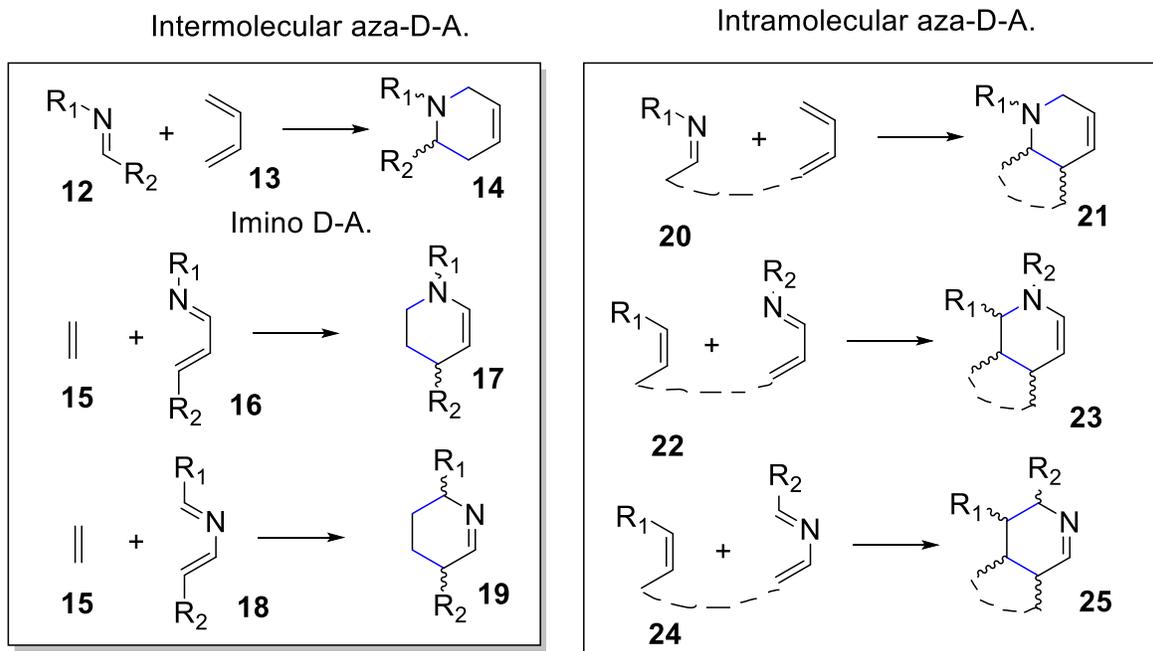
Esquema 3. Estructuras generales de dienos y dienofilos en una reacción de Diels-Alder.

2.3 Reacciones aza-Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder que involucra un átomo de nitrógeno en el dieno o en el dienofilo se denomina reacción de aza-Diels-Alder. Esta reacción ha jugado un papel importante en la síntesis total de productos naturales, y varios de estos compuestos se han sintetizado usando una reacción de aza-Diels-Alder como un paso clave para su síntesis total. Los usos de esta reacción en síntesis se dividen en reacciones inter e intramoleculares y en reacciones retro-aza-Diels-Alder. Las reacciones de aza-Diels-Alder inter e intramoleculares pueden implicar una imina como un dienofilo deficiente en electrones y una imina como un azadieno deficiente en electrones. La importancia de la reacción aza-Diels-Alder para la construcción de anillos de seis miembros que contienen nitrógeno es grande. Además, el desarrollo de la reacción aza-Diels-Alder intramolecular asimétrica, en particular en su versión catalítica, sigue siendo muy importante en la síntesis total de productos naturales (Esquema 4).⁵

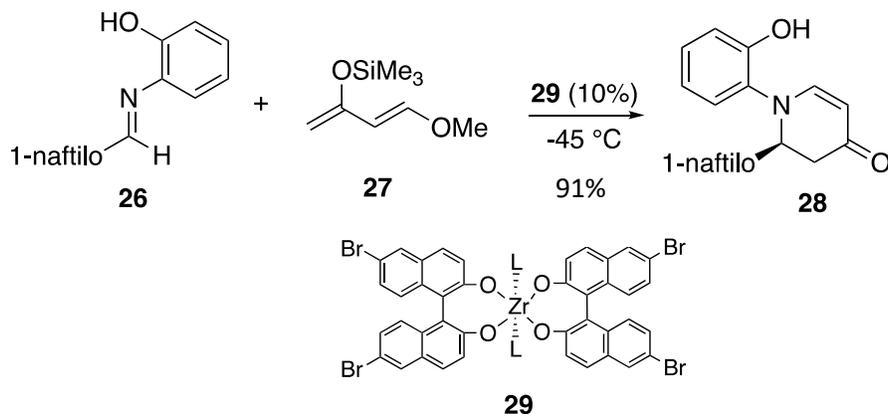
⁴ Rooshenas, P.; Hof, K.; Schreiner, P. R.; Williams, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5, 983–992.

⁵ Min-Hui, C.; Nicholas, J.; Sheng-Zhen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3105–3129



Esquema 4. Tipos de reacción aza-Diels-Alder.

Existen varios reportes de reacciones aza-Diels-Alder, Por ejemplo, en la siguiente reacción se muestra el uso de un ligante quiral para controlar la estereoquímica del proceso. En este proceso se hace reaccionar una aldimina **26** (reacción entre 2-aminofenol y 1-naftaldehído) con el dieno de Danishefsky (**27**) para generar el producto de cicloadición **28** en altos rendimientos y con una buena selectividad, esto, empleando un catalizador de zirconio **29** (Esquema 5).⁶

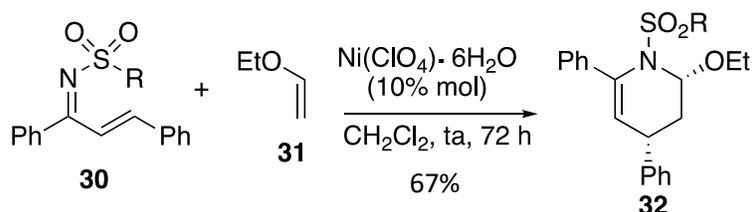


Esquema 5. Ejemplo de una reacción aza Diels-Alder.

En el siguiente ejemplo se muestra una reacción aza Diels-Alder de demanda inversa, en donde el dieno **30** tiene un grupo *N*-sulfonilo que atrae electrones y se usan dienofilos ricos en densidad electrónica (**31**) para obtener altos rendimientos y buena selectividad del producto de cicloadición.

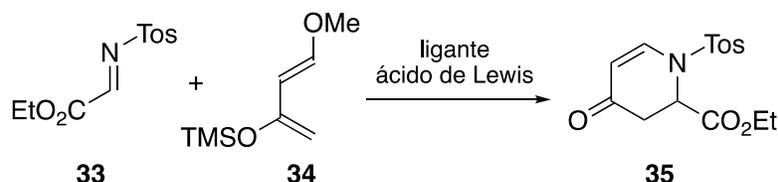
⁶ Shu, K.; Susumu, k.; Haruro I, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979-981.

Para la catálisis de esta reacción se usaron diferentes ácidos de Lewis; sin embargo, se obtuvieron los mejores resultados usando catalizadores de níquel (Esquema 6).⁷



Esquema 6. Ejemplo de una reacción aza Diels-Alder de demanda inversa.

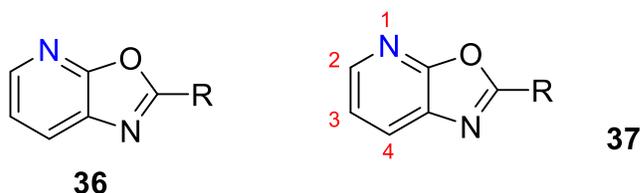
La reacción del Esquema 7 es un ejemplo de aza-Diels-Alder en donde el dieno **34** tiene en su estructura grupos donadores de electrones como grupos alquilo. También se muestra el uso de ácidos de Lewis como el eterato de trifloruro de boro que pueden catalizar este tipo de reacciones.⁸



Esquema 7. Ejemplo de reacción aza Diels-Alder usando ácidos de Lewis.

2.4 Importancia de las oxazolopiridinas

Los heterociclos aromáticos son una clase importante de compuestos con aplicación en diferentes campos de la investigación como la química de materiales, la catálisis y la química medicinal. Estos heterociclos normalmente forman parte de estructuras más complejas que presentan actividad biológica. Un ejemplo de estos compuestos heterocíclicos es el benzoxazol (**36**), base estructural de varios productos naturales. Aquí nos centraremos en sus análogos que son ampliamente utilizados como bases de algunos medicamentos y productos naturales, las oxazolopiridinas (**37**, Figura 1).⁹



El N puede estar en los sitios marcados con números rojos

Figura 1. Estructura del benzoxazol y de oxazolopiridinas.

⁷ Esquivias, J.; Gómez, R.; Araya, S.; Carretero, C, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480-1481

⁸ Danishefsky S.; Izawa, T.; Maring, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2290- 2292.

⁹ Demmer, C.;Bunch, L. *Eur. J. Med. Chem*, **2015**, *11*, 21014.

Recientes investigaciones reportaron el aislamiento de diferentes amidas de ácidos grasos llamados anandamida, que están involucradas en diferentes procesos fisiológicos como el apetito o la memoria. En uno de los estudios se demostró que la inhibición de la enzima amida hidrolasa puede generar respuestas para el dolor inflamatorio y la ansiedad, por lo que se desarrollaron diferentes oxazolopiridinas (e.g. **38**; Figura 2) que tuvieron una buena respuesta como inhibidores sin importar la posición del nitrógeno del anillo piridinico.¹⁰

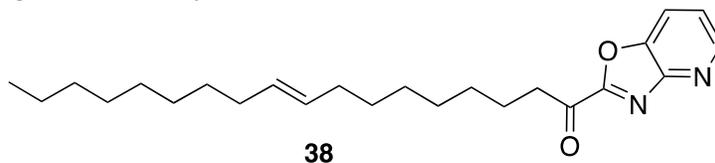


Figura 2. Estructura de una oxazolopiridina investigada como inhibidor de anandamida.

En otro estudio, se encontraron resultados que demuestran que oxazolopiridinas **39** y **40** que tienen diversos sustituyentes en el anillo de benceno presentan actividad anti-inflamatoria, y se han llevado a cabo estudios *in vivo* de esta actividad en ratas (Figura 3).¹¹

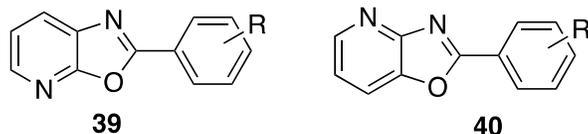


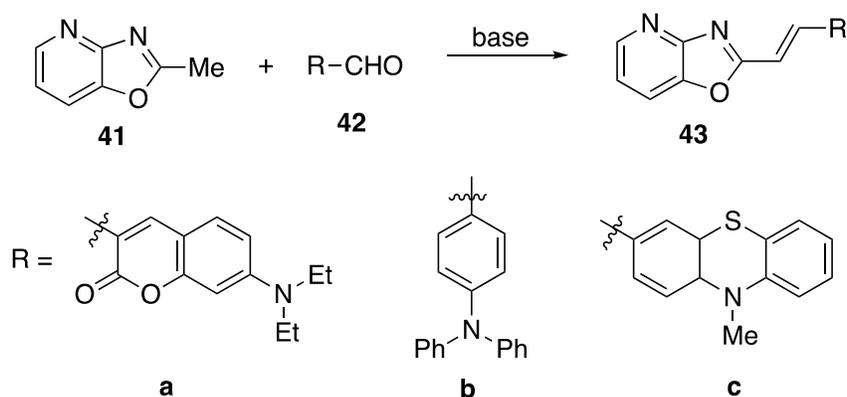
Figura 3. Compuestos investigados como anti-inflamatorios.

Recientemente, la 2-bencil oxazolo[5,4-b]piridina **39** y 2-bencil oxazolo[4,5-b]piridina **40** se usó en la síntesis de marcadores fluorescentes específicos. Los compuestos (**43a-c**, Esquema 8) están unidos con un enlace doble entre el anillo de oxazolopiridina y los precursores fluorogénicos. En el entorno de las vesículas lipídicas, también mostraron buenas propiedades ópticas. Además, los tres compuestos **43a-c** son biomarcadores con menor citotoxicidad. Entre ellos, el compuesto **43a** basado en la unidad de oxazolopiridina y cumarina es un marcador fluorescente de doble objetivo para mitocondrias y gotas de lípidos, mientras que los otros dos compuestos (**43b-c**) son solo biomarcadores para las gotas de lípidos.¹² La síntesis de estas oxazolopiridinas se presenta más adelante.

¹⁰ Bisogno, T.; Maccarrone, M.; *Expert Opin. Drug. Discov.*, **2013**, *8*, 509–522.

¹¹ Boger, D.; Sato, A.; Lerner, M. P.; Hedrick, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. United States Am.*, **2000**, *97*, 5044–5049.

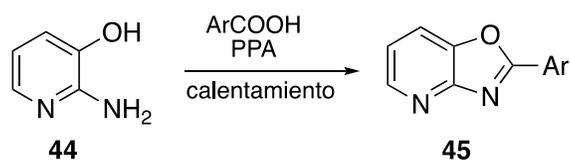
¹² Ya-Nan, W.; Bing, X.; Li-Hua, Q.; Ru, S.; Yu-Jie, X.; Jian-Feng, G. *Bio. Med. Chem. Lett*, **2020**, *30*, 126996.



Esquema 8. Compuestos usados como marcadores fluorescentes.

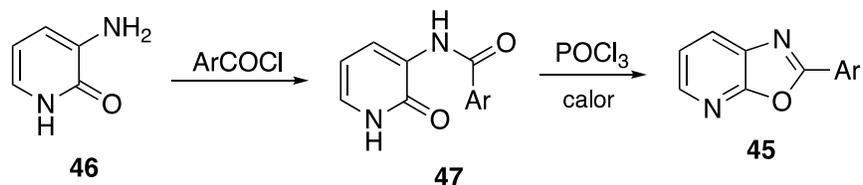
2.5 Métodos de síntesis oxazolo[4,5-b]piridinas y oxazolo[5,4-b]piridinas

Un método para sintetizar oxazolopiridinas con una base estructural sencilla fue reportado por Clark¹¹ y colaboradores, y consiste en calentar una mezcla del ácido benzoico y la 2-amino-3-hidroxipiridina **44** en ácido polifosfórico (Esquema 9). Después de verter la mezcla de reacción en agua, se obtiene el compuesto deseado **45** con un rendimiento del 50%.



Esquema 9. Ejemplo de obtención de oxazolo[5,4-b]piridinas.

Para la síntesis de los análogos de la oxazolo[5,4-b]piridina **45** fue necesario utilizar un procedimiento por etapas. La 3-amino-2-piridona **46** se somete a un proceso de acilación, seguido de un proceso de deshidratación usando oxiclórico de fósforo (POCl_3), generando el compuesto **45** (Esquema 10).¹³



Esquema 10. Ejemplo de obtención de derivados de oxazolopiridinas.

Existen algunos métodos para la obtención de estas oxazolopiridinas que se usan en varios campos de la ciencia por lo que estudiar metodologías para la obtención de estos compuestos se hace

¹³ Robert, L.; Arsenio A.; Pessolano, B.; Thomas, T. Y, *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 1161.

importante y un reto en el campo de la síntesis orgánica lograrlo mediante metodologías cortas que pueden presentar rendimientos altos.

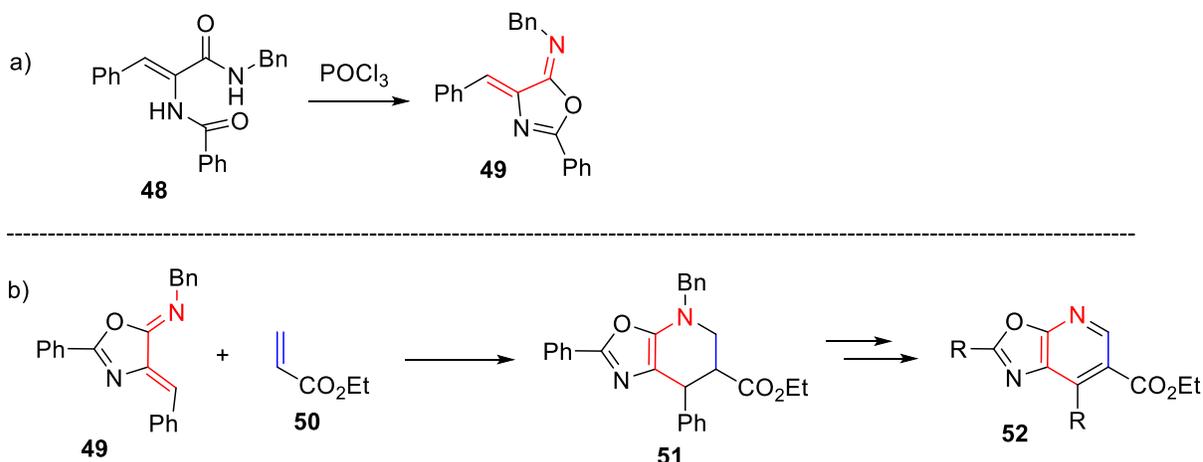
3. Planteamiento del problema

En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología para la síntesis de oxazolimas **48**, para aprovechar ese tipo de estructuras, se plantea la posibilidad de que ocurran reacciones aza-Diels-Alder con diferentes dienófilos como acrilonitrilo, anhídrido maleico, entre otros. Las oxazolimas tienen grupos donadores de electrones, por lo que se llevarán a cabo reacciones con dienofilos con grupos electroattractores usados en ensayos de Diels-Alder de demanda normal. La síntesis de estas oxazolimas nos dará la posibilidad de formar oxazolopiridinas **49** con diferentes grupos sustituyentes de gran volumen que se estudiará posiblemente una actividad biológica.

El uso de reacciones conocidas como Diels-Alder para sintetizar compuestos que se usan, por ejemplo, en química medicinal es muy importante, ya que nos ayuda a obtener compuestos complejos en pocos pasos de reacción.

4. Estrategia de síntesis

La estrategia de síntesis para obtener oxazolo[4,5-b]piridinas mediante reacciones aza-Diels-Alder está representada en el Esquema 11. Se realizará la síntesis de diamidas **48** para la posterior formación del anillo y obtención de las oxazolimas **49** usando POCl_3 como agente deshidratante. La formación del anillo se realizará mediante la reacción de las diamidas **48** con oxicloruro de fósforo. Las oxazolimas **49** pueden presentar un comportamiento como aza-dieno, por lo que se realizarán diferentes ensayos con dienofilos deficientes de electrones como **50** para formar anillos de oxazolodihidropiridinas. Para estas reacciones se evaluarán diferentes tiempos de reacción; además, en caso de ser necesario, se emplearán catalizadores como ácidos de Lewis para la reacción de aza-Diels-Alder. Finalmente, mediante reacciones de desprotección/oxidación se obtendrán las oxazolopiridinas **52**.



Esquema 11. Estrategia para la obtención de oxazolopiridinas usando reacciones aza-Diels-Alder.

5. Objetivos

General

Usar Z-4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas **48** como materiales de partida para la obtención de oxazolo[5,4-*b*]piridinas **49** mediante reacciones de aza-Diels-Alder.

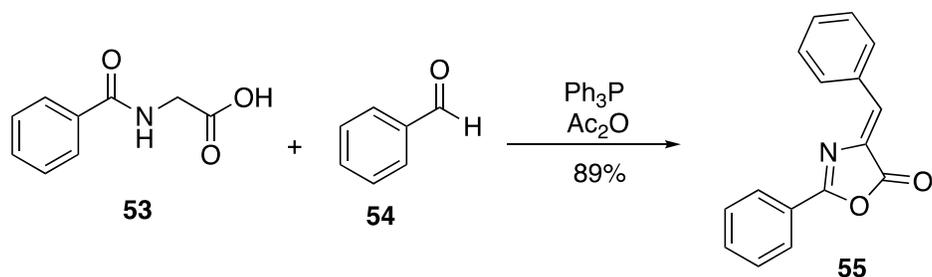
Específicos

- Sintetizar y caracterizar una serie de Z-4-benciliden-oxazol-5(4*H*)-iminas para usarlas como aza-dienos.
- Estudiar la reactividad de los aza-dienos frente a dienófilos con sustituyentes donadores y atractores de electrones.
- Estudiar la regioselectividad de la reacción de aza-Diels-Alder con los sistemas sintetizados en este trabajo.

6. Resultados y discusión

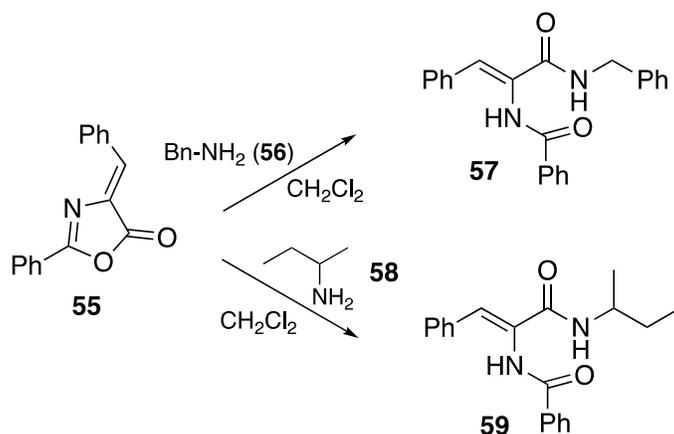
Para la síntesis de las oxazolinonas necesarias para los estudios de las reacciones de Diels-Alder, se partió de una reacción entre el ácido hipúrico (**53**), benzaldehído (**54**), anhídrido acético y trifetil fosfina, obteniendo el producto deseado **55** en un 89% de rendimiento (Esquema 12). Este tipo de compuestos se conocen como 5-oxazolinonas.¹⁴

¹⁴ Lee, Y.; Chen, YC.; Lin, H. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 5898-5907.



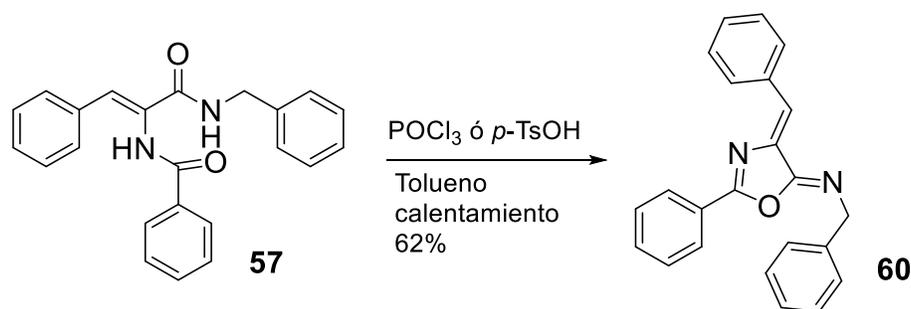
Esquema 12. Formación de la 5-oxazolinona **55**.

El siguiente paso que se realizó fue la apertura del anillo de la 5-oxazolinona **55** (Esquema 13). Esta reacción se realizó utilizando dos aminas (**56** y **58**) que nos permitiría determinar la posible influencia en la reacción de impedimento estérico cuando realicemos los ensayos posteriores. En esta reacción, se formaron dos amidas **57** y **59**, las cuales se caracterizaron y se emplearon subsecuentemente para formar la oxazolimina **60** mediante el uso de de oxicloruro de fósforo o ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 13).



Esquema 13. Apertura de anillo de oxazolona con bencil y *sec*-butilamina.

Para llevar a cabo la formación del anillo y obtener el compuesto **60**, se usaron dos métodos: para el primer método se disolvió la amida **57** en tolueno seco, se adicionó oxicloruro de fósforo gota a gota a 0 °C; posteriormente, se calentó la mezcla a reflujo por 8 horas. En esta reacción se obtuvo el compuesto **60** con un 62% de rendimiento (Esquema 14).



Esquema 14. Formación de la oxazolinina **60**.

En el segundo método para la formación de la oxazolinina (Esquema 15), se disolvió la amida **59** en tolueno, y en frío se adicionó el ácido *p*-toluensulfónico (2 eq); luego se calentó la reacción en reflujo por 8 horas¹⁵ para obtener el producto esperado **61** con un 55% de rendimiento. Se probaron estos dos diferentes métodos con el fin de comparar el efecto de la amina adicionada, demostrando que al realizar la reacción con la *sec*-butil amina se obtiene un mayor rendimiento. La eliminación de algunos subproductos se realiza con extracciones.

En el espectro de la figura 4 se observan las señales del metileno como una señal simple en 4.43 ppm, que al estar unido a un N-H se desplaza a campo bajo, las demás señales de nuestro compuesto aparecen en la región de los aromáticos y coinciden con el número de hidrógenos totales, pero para poder evidenciar la formación de la oxazolinina **60** se tiene en cuenta la señal simple ancha en 6.88 ppm la señal simple a 8.11 ppm que se asocian a los hidrógenos de los enlaces N-H que no aparecen en espectro del compuesto **60**.

¹⁵ Almaraz-Girón, M.; Vázquez, A, *Tetrahedron*, **2017**, *58*, 785.

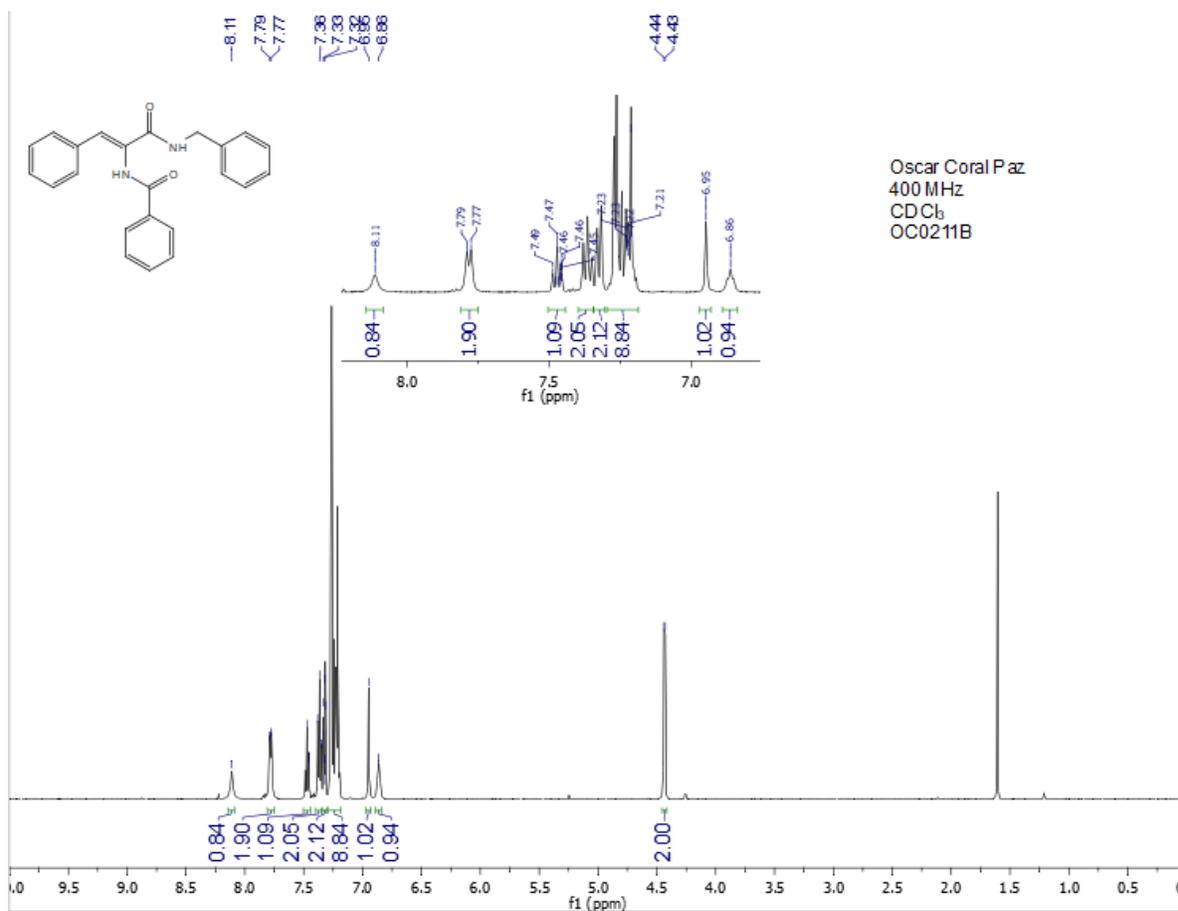


Figura 4. Espectro RMN ¹H del compuesto **57**.

En el espectro de RMN ¹H se observan los dos hidrógenos en 4.87 ppm del metileno presente en la estructura que al estar unido a un nitrógeno se desplaza hacia campo bajo. Las demás señales de los hidrógenos presentes están en la región de aromáticos, pero la integración de los hidrógenos coincide y como se indica en la explicación del anterior espectro las señales de los enlaces N-H no

están presentes en la figura 5, lo que nos indica la formación del compuesto **60** y es la diferencia que se nota con su precursor.

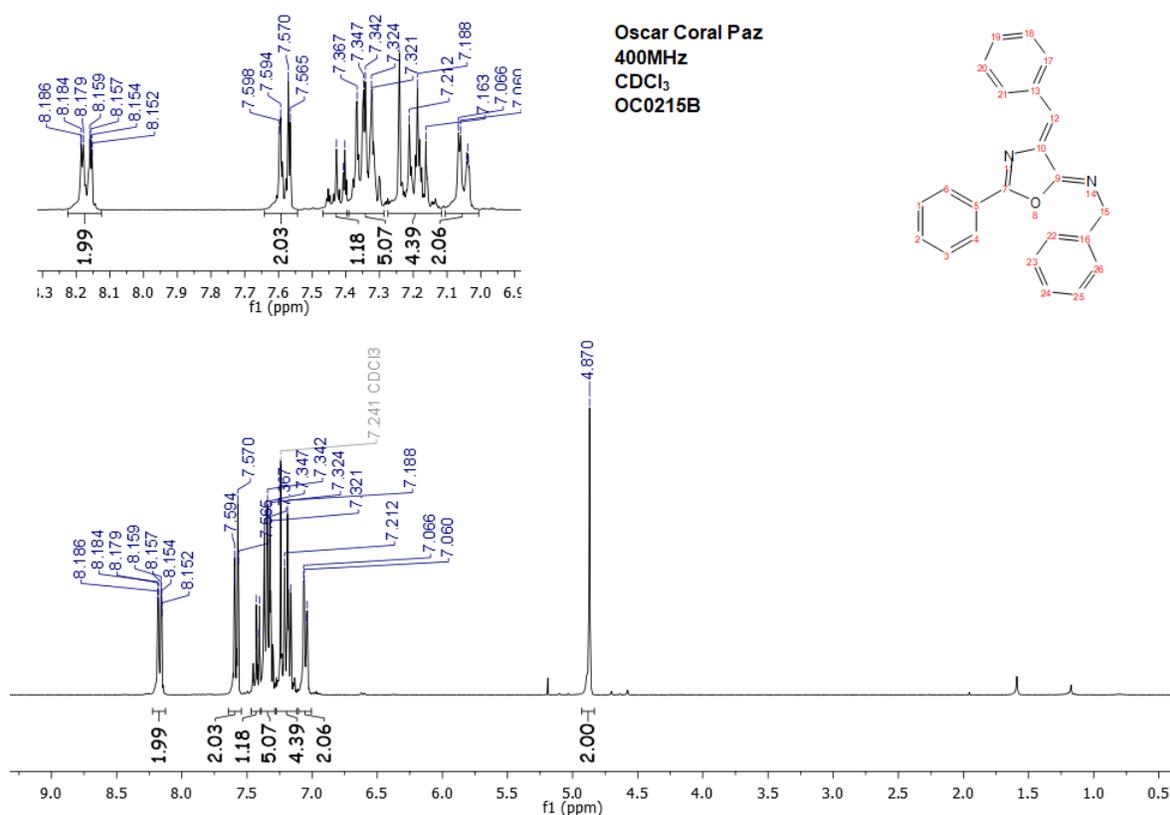
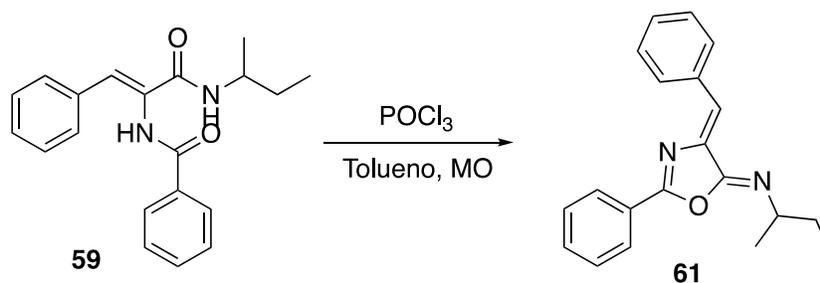


Figura 5. Espectro RMN ¹H del compuesto **60**.

Se utilizó el primer método para la obtención de otro compuesto **61** para poder realizar el estudio de reacciones de aza-Diels-Alder como se indica en el Esquema 15.



MO = microondas

Esquema 15. Formación de la oxazolimina **61** con *sec*-butilamina.

En el espectro para el compuesto **61** de la Figura 5, se observan a campo alto las señales de los hidrógenos alifáticos del grupo *sec*-butilo: una señal tripe de un grupo metilo en 0.82 ppm, otro metilo se observa como una señal doble en 1.54 ppm. La señal del C-H como una señal múltiple entre 3.93 y 3.97 ppm. Las demás señales aromáticas aparecen entre 7.21 y 8.24 ppm, y coinciden con el número de hidrógenos esperados, para la determinación de esta estructura también se observó la desaparición de las señales de los hidrógenos de los enlaces N-H que están presentes en el precursor.

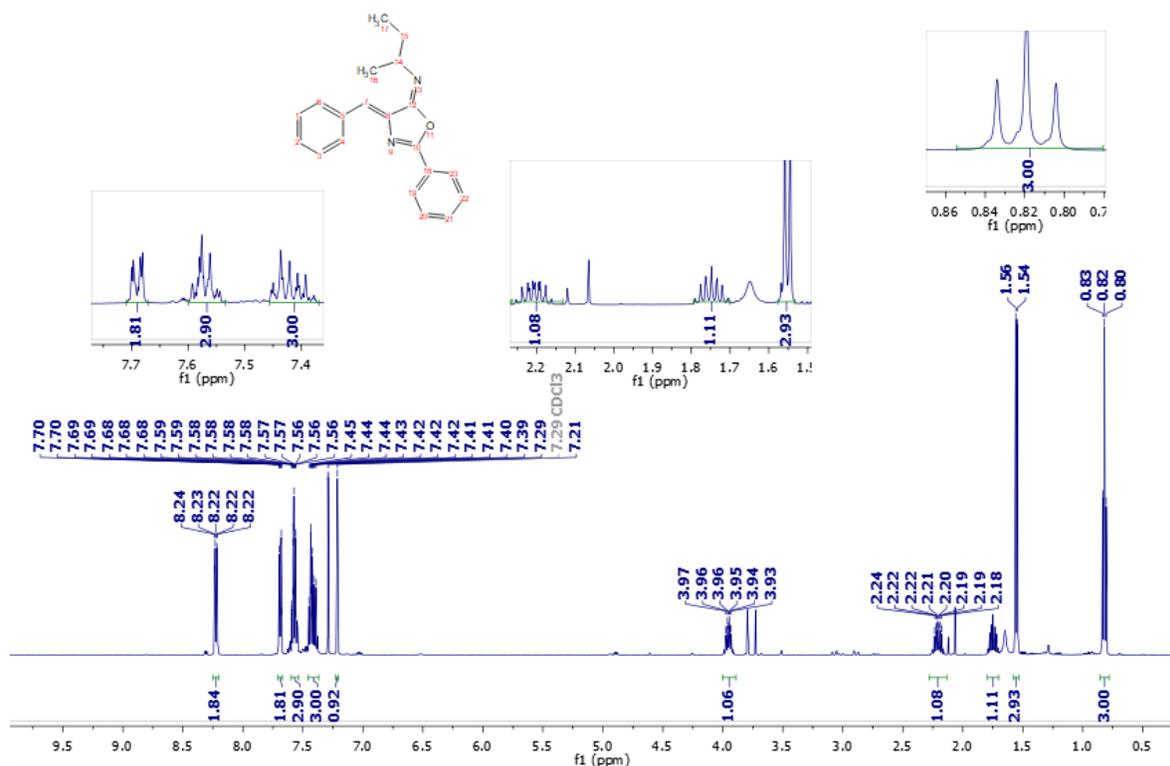


Figura 5. Espectro RMN ¹H del compuesto **61** (CDCl₃, 400 MHz).

Una vez que se caracterizaron las oxazolimas **60** y **61**, se procedió a realizar los estudios de las reacciones aza-Diels-Alder con los siguientes dienófilos (Figura 6):

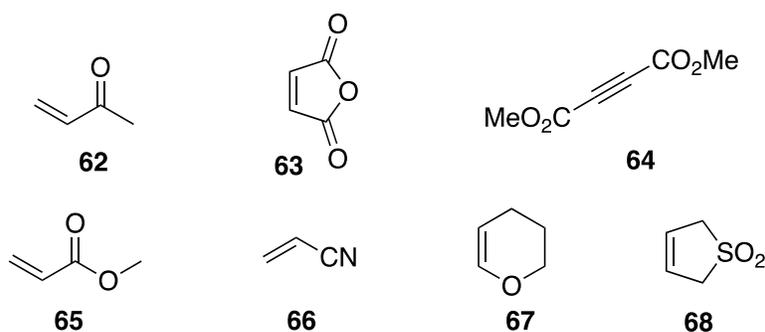
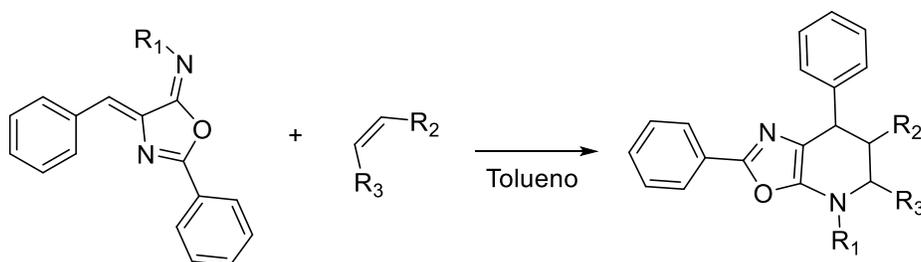


Figura 6. Dienofilos utilizados en las reacciones de aza-Diels-Alder.

Debido a que se no se conoce mucho sobre la reactividad del azadieno usado en este proyecto, se asumió que las reacciones aza-Diels-Alder pudieran ser de demanda normal, ya que el aza-dieno de las oxazolininas estudiadas tiene adyacentes grupos que pueden donar electrones. Posteriormente, se usarán dienofilos que favorecen las reacciones aza-Diels-Alder de demanda inversa. Los ensayos que se realizaron fueron a diferentes temperaturas y diferentes tiempos de reacción. Con cada uno de los diferentes dienofilos se realizaron ensayos con microondas como fuente de calentamiento, además de realizar ensayos con ultrasonido. Desafortunadamente, en ninguno de los experimentos realizados se obtuvo producto de cicloadición y solo de recuperaron materias primas sin reaccionar (Tabla 1).



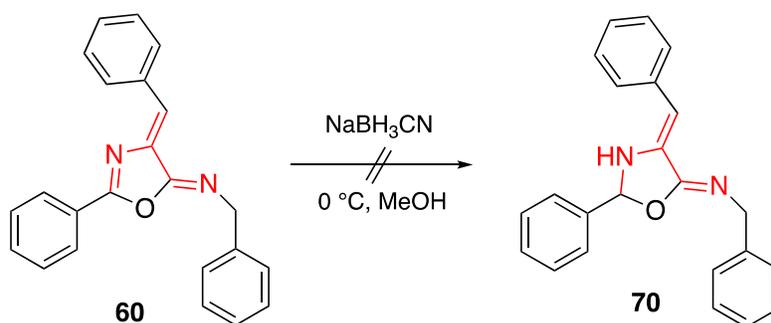
Dienofilos: figura 6

Tabla 1. Condiciones ensayadas para la reacción aza Diels-Alder.

Condiciones de reacción ensayadas					
Trifloruro de boro		Microondas		Ultrasonido	
Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Temperatura (°C) y potencia (W)	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)
0	1-4	110 - 0	1	t.a.	1
t. a.	1-4-12	110 - 50	2	50	2
115	4-12	110 - 80	2	80	2

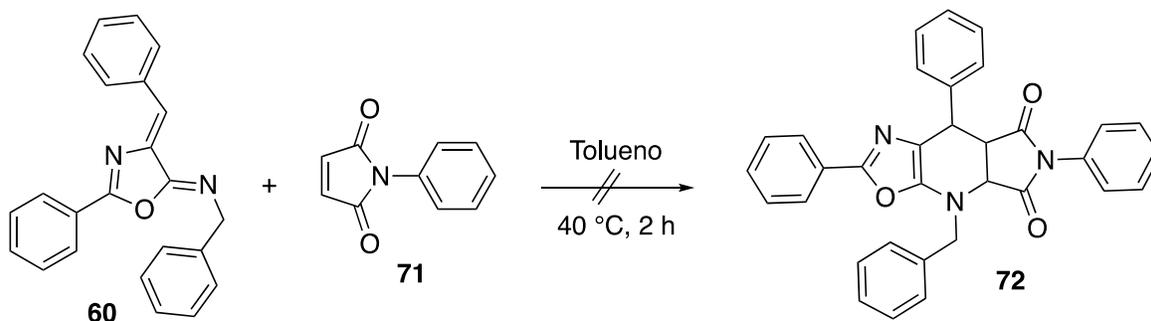
En la tabla se indica las diferentes condiciones que se ensayaron para la reacción, se usaron los dienofilos que aparecen en la figura 6 ensayando con cada uno de los dienofilos las condiciones

mostradas en la tabla. La idea del proyecto es buscar condiciones suaves para las reacciones, aunque se conoce que los usos de catalizadores disminuyen la energía de activación, pero para la idea inicial se quiso buscar el no utilizar auxiliares por lo que se evitó en los primeros ensayos usar catalizadores. Sin embargo, al tener varios resultados negativos se adicionaron ácidos de Lewis como el trifloruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Este ácido se adicionó en cantidades catalíticas, pero los resultados para la formación de las oxazolopiridinas fueron negativas. Los mismos resultados se obtuvieron usando un exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ Como hipótesis para explicar la falta de reactividad del azadieno, se pensó que el sistema de dobles enlaces (señalados en rojo en el compuesto **60**) presentes en nuestras materias de partida no permiten que las reacciones aza-Diels-Alder se lleven a cabo, por lo que se decidió evaluar la reducción selectiva de uno de los enlaces dobles (**60** a **70**, Esquema 16). Se intentó la reducción con cianoborohidruro de sodio, pero no se obtuvo el producto esperado.



Esquema 16. Reacción de reducción del enlace doble imina endocíclica ensayada.

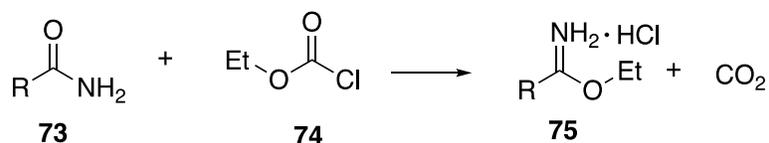
Por otro lado, se realizó la síntesis de *N*-fenilmaleimida (**71**), un dienofilo muy eficiente en reacciones de Diels-Alder. Cuando se hizo reaccionar *N*-fenilmaleimida con nuestro aza-dieno **60** (Esquema 17), se obtuvo un producto cuyo espectro RMN de ^1H no corresponde al producto deseado. Hasta el momento no se ha podido establecer la estructura del compuesto obtenido.



Esquema 17. Reacción aza-Diels-Alder usando *N*-fenil maleimida como dienofilo.

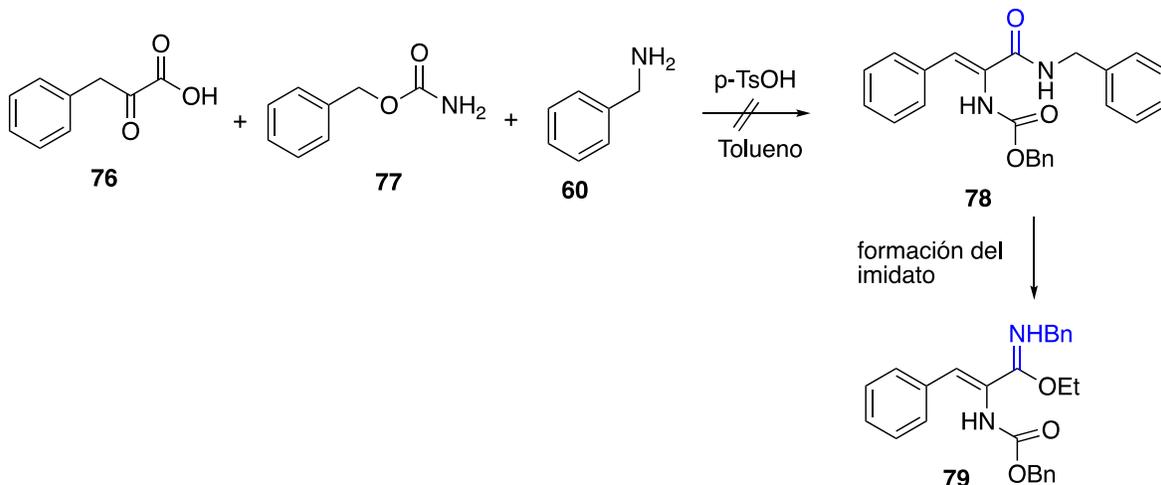
Adicionalmente, se encontró en la literatura un método para la formación de imidatos **75** como se indica en el Esquema 18.¹⁶

¹⁶ Suydam, F.; Warren, E.; Langerman, R, *J. Org. Chem*, **1969**, *34*,2, 292-296.



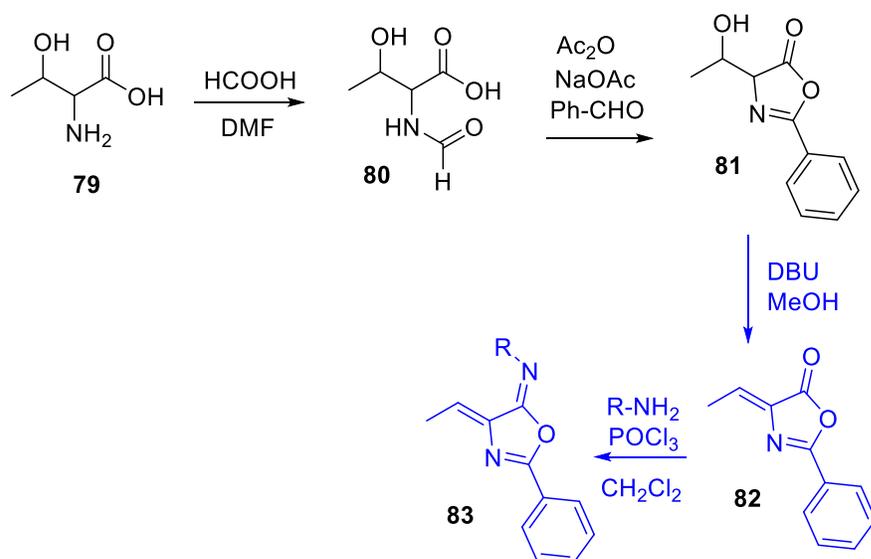
Esquema 18. Reacción general de la formación de imidatos.

Se buscó poner en práctica la anterior metodología para la obtención de un imitado que nos permitiera generar un azadieno para realizar ensayos de reacciones de cicloadición. Buscando una amida que se pueda adaptar para este procedimiento, se realizó un ensayo para la síntesis del compuesto **78** realizando una reacción tipo multicomponente. La estructura proyectada tiene uno de los nitrógenos protegido con Cbz, y con la obtención de este compuesto se pretendía seguir las condiciones reportadas para la formación del imidato **79** en el grupo carbonilo marcado en azul en el Esquema 19. De esta manera, tendríamos un aza dieno que posiblemente tenga un patrón de reactividad que le permita reaccionar con diferentes dienofilos, y una vez obtenido el producto de cicloadición, buscar transformarlo en la oxazolopiridina. No se obtuvo el producto **78**, por lo que no se realizó la formación del imidato **79** y solo se obtuvieron dos productos que no han sido caracterizados hasta el momento (Esquema 19).



Esquema 19. Intento para formar la amida **78**.

Para investigar la baja reactividad de los compuestos anteriormente evaluados en reacciones aza-Diels-Alder, se realizó la síntesis de un compuesto de características parecidas a la primera oxazolimina formada (**60**), pero que presenta un menor impedimento estérico. Partiendo de serina (**80**), mediante las reacciones que se muestran en el Esquema 20, hasta el momento se tiene caracterizado el intermediario **83**. Una vez que se obtenga **84** se realizarán reacciones de aza-Diels-Alder y se determinará si el efecto del impedimento estérico en las anteriores pruebas eran el problema. En la reacción para la formación de **84** se obtuvo un producto que no se alcanzó a caracterizar (Esquema 20).

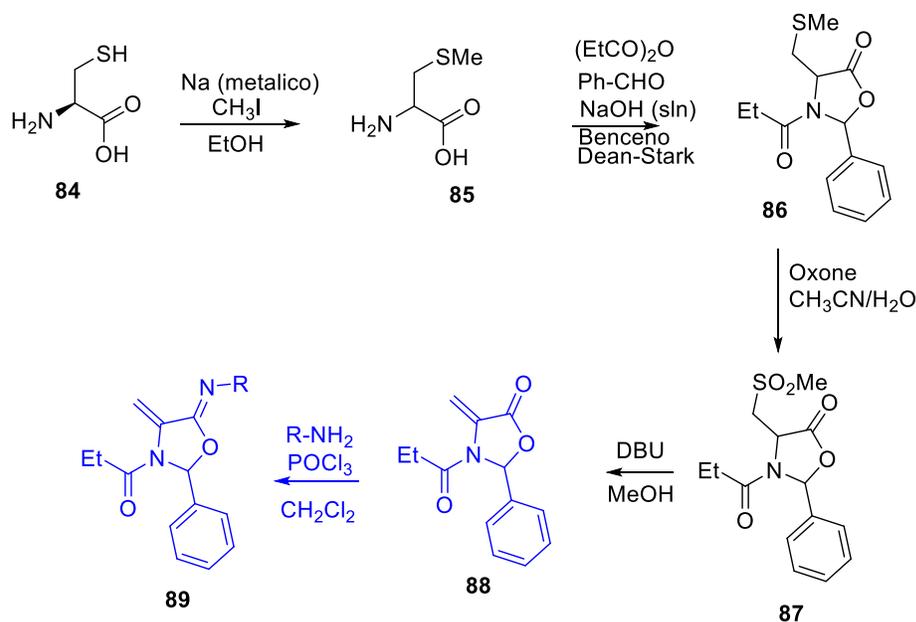


Esquema 20. Formación de una oxazolimina menos impedida para ensayos de reacción de aza-Diels-Alder.

Se buscó una posible forma de síntesis¹⁷ para un compuesto que no contenga el doble enlace en el anillo del oxazol (**93**). Se plantearon una serie de reacciones partiendo de la cisteína (Esquema 21)¹⁸ llevando a cabo la caracterización del compuesto **91**. Aún falta llevar a cabo la reacción de eliminación, y la formación de la oxazolimina.

¹⁷ Kelly-Basetti, B.; Mackay, F.; Savage, G.; Simpson, W. *Heterocycles*, **1994**, *37*, No 1, 534.

¹⁸ Cillian, B.; M. Houlihan, K.; Prarthana, D, *Molecules*, **2014**, *19*, 20754.



Esquema 21. Formación de la oxazolimina **92** sin el enlace doble conjugado para ensayos de la reacción aza-Diels-Alder.

Quedan pendientes varios resultados y algunos ensayos por realizar en el actual trabajo que, debido a la situación actual que vive el país y el mundo en general, se tuvieron que suspender.

7. Conclusiones

- Se sintetizaron con éxito las oxazoliminas **60** y **61** para realizar ensayos de reacciones aza-Diels-Alder.
- Se realizó un gran número de reacciones aza-Diels-Alder en donde se evaluaron diferentes condiciones, cambiando temperatura, tiempos, fuente de energía (microondas y ultrasonido) y adición de ácidos de Lewis, pero no se obtuvieron compuestos esperados en estas reacciones.
- Quedan todavía pendientes varios ensayos para obtener las moléculas objetivo y entender los problemas de reactividad del aza-dieno encontrados hasta el momento.

8. Sección experimental

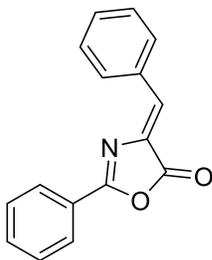
8.1 Métodos generales.

El progreso de las reacciones fue monitoreado por CCF con placas de vidrio recubiertas por sílica gel y los reveladores ocupados fueron luz UV, cámara de yodo ó revelador de cerio/ácido

fosfomolibdico. Para identificar los productos obtenidos y cada uno de los subproductos, se realizaron sus respectivos análisis de resonancia magnética nuclear (RMN).

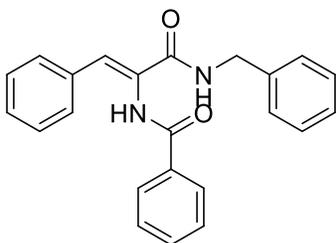
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN, ^1H , ^{13}C) se determinaron en los equipos Varian Unity Inova 300, Varian MR-400 y VNMRS-400, utilizando en todos los casos TMS como referencia interna. La multiplicidad está indicada por uno o más de los siguientes acrónimos: s (señal simple), d (doble), t (triple), c (cuadruple), q (quintuple), m (múltiple).

8.2 Procedimientos sintéticos



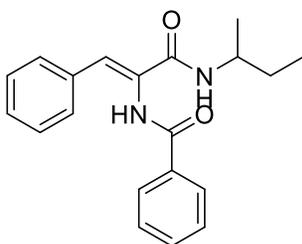
(Z)-4-benciliden-2-feniloxazol-5(4H)-ona (55). En un tubo sellado se colocaron ácido hipúrico **53** (1 g, 1 equiv, 5.58 mmol), benzaldehído **54** (0.89 mL, 1.2 equiv, 6.70 mmol), anhídrido acético (1.8 mL, 2.7 equiv, 15.07 mmol) y trifetilfosfina (0.142 g, 0.1 equiv, 0.55 mmol). Se colocó el tubo en el equipo de microondas a 50 W a una temperatura de 130 °C y 18 minutos. Transcurrido este tiempo, se obtuvo un sólido de color café oscuro, se adicionó agua (10 mL) a la disolución y se realizó la extracción con acetato de etilo (10 mL x 3). Las

fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, luego se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío (rotavapor), formándose un sólido de color amarillo (1.24 g) 89% de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.17 - 8.29 (m, 4H), 7.44 - 7.63 (m, 6H), 7.24 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 163.0, 140.1, 133.4, 133.3, 133.2, 131.8, 131.7, 137.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 127.8, 125.5.



(Z)-N-(3-(Bencilamino)-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)benzamida (57).

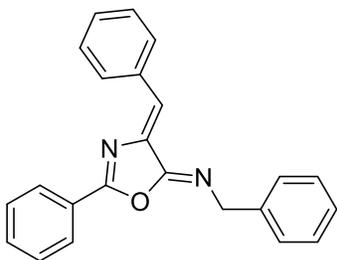
A una disolución de la oxazolona **55** (0.5 g, 1 equiv, 2.01 mmol) en diclorometano (4 mL) se adicionó bencilamina **56** (0.25 mL, 1.1 equiv, 2.21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó con agitación a 40°C por 3 horas. Después de este tiempo se observó la formación de un precipitado blanco que se aisló por filtración obteniendo (0.44 g) con un 62% de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.46 - 7.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 8H), 7.95 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 165.95, 138.1, 133.7, 132.8, 132.3, 129.6, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3.



(Z)-N-(3-(sec-Butilamino)-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il) benzamida

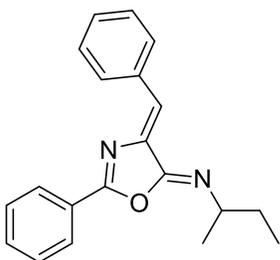
(61). A una disolución de la oxazolona **55** (0.5 g, 1 equiv, 2.01 mmol) en diclorometano (3.8 mL) se adicionó *sec*-butilamina **58** (0.24 mL, 1.2 equiv, 2.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó con agitación a 40°C por 5 horas. Después de este tiempo se observó la formación de un precipitado blanco que se aisló por filtración obteniendo (0.38) g con un 58% de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.52-7.20

(m, 8H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (d, J= 6.4 Hz, 1H) 3.96-3.83 (m, 1H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.13 (d, J= 6.2, 3H), 0.9 (t, J= 5.8 Hz, 3H).



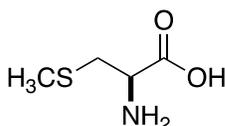
(Z)-N-bencil-4-(benciliden)-2-feniloxazolin-5(4H)-imina (60). A una disolución de la diamida **59** (1 g, 1 equiv, 2.81 mmol) en tolueno seco (4.2 mL) se adicionó el oxiclorigeno de fosforo (0.13 mL, 0.5 equiv, 1.40 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo removiendo el agua mediante una trampa Dean-Stark. La reacción se terminó con NaHCO₃ (pH = 9), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las fases orgánicas

se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y, luego se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío (rotavapor). El residuo se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano/Acetato de etilo 80:20, obteniendo (0.58 g) de un sólido amarillo con 61% de rendimiento. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.43 -7.41 (m, 5H), 7.28 (m, 3H) 7.12 (d, J= 6.2 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H).



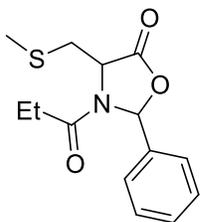
(Z)-4-(bencilideno)-N-(sec-butil)-2-feniloxazolin-5(4H)-imina (61). Una mezcla de la diamida **57** (0.5 g, 1 equiv, 1.55 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.31 g, 1.1 equiv, 1.71 mmol) en tolueno seco (3.8 mL), se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno removiendo el agua mediante una trampa Dean-Stark. La reacción se terminó con NaHCO₃ (pH = 9), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y, luego se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío (rotavapor), se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna con un sistema 90:10 hexano/Acetato de etilo obteniendo (0.26 g) de un sólido blanco con un 54% de rendimiento. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22 (d, J= 7.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.20 (m, 1H) 1.56 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 0.83 (t, J= 6.8 Hz, 3H).



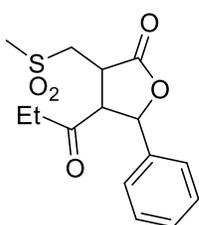
S-Metilcisteína (85). A una solución de S-cisteína **84** (1 g, 1 equiv, 8.25 mmol) en etanol (20 mL) sodio metálico (0.65 g, 3 equiv, 28.27 mmol). La mezcla se agitó por 30 minutos, y luego se adicionó yoduro de metilo (1 mL, 2 equiv, 16 mmol) y se continuó la agitación por 1 h a temperatura ambiente. Transcurrido

este tiempo, se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 5 usando HCl al 10%. Se adicionó gota a gota éter etílico y se formó un sólido blando el cual se aisló por filtración y se obtuvo un sólido café (1 g) con 90% de rendimiento. RMN¹H (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 3.38 (c, 1H), 2.93 (dd, J= 8.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J= 8.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).



4-(Metiltiometil)-2-fenil-3-propioniloxazolidin-5-ona (86). En un matraz bola se adicionó metilcisteína **85** (0.5 g, 1 equiv, 3.70 mmol) y NaOH (0.14 g, 0.95 equiv, 3.50 mmol) en agua (2.1 mL); se formó una disolución que luego se evaporó a sequedad. Posteriormente, se adicionó éter etílico (6 mL) y benzaldehído (0,47 mL, 1.25 equiv, 4.61 mmol). La reacción se calentó a reflujo con agitación por 8 horas, se concentró al vacío y el sólido residual se disolvió en diclorometano (4.0

mL). Posteriormente se adicionó anhídrido propiónico (0.49 mL, 0.82 equiv, 3.02 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, dejando la reacción bajo agitación a temperatura ambiente por 2 días. Después de este tiempo se adicionó carbonato de sodio (0.8 g) y el sólido formado se separó por medio de una filtración, luego se adicionó éter etílico (2 mL) y se formó un sólido incoloro (0.33 g) que se aisló por filtración con 53% de rendimiento. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 4.09 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J= 6.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, J= 6.4 Hz, 1H) 2.17 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.11 (t, J= 6.6 Hz, 3H).



4-((Metilsulfonil)metil)-2-fenil-3-propioniloxazolidin-5-ona (87). Oxono (0.65 g, 2.39 equiv, 4.27 mmol) se adicionó a una solución de **90** (0.5 g, 1 equiv, 1.79 mmol) en una mezcla de agua/CH₃CN (20 mL/ 2.6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 8 h, luego se filtró la solución y se adicionó diclorometano separándose dos fases; la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y, luego se eliminó el disolvente por evaporación al alto vacío

(rotavapor), formándose un precipitado que se recrystalizó con éter obteniendo un sólido incoloro (0.45 g) con 85% de rendimiento. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.58 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 5.49 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J= 7.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J= 6.2 Hz, 1H) 3.08 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (t, J= 7.2 Hz, 3H).